



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I757294 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：106116356

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 17 日

(51)Int. Cl.: C07K7/64 (2006.01)

A61K38/13 (2006.01)

(30)優先權：2016/05/17 美國

62/337,377

2016/05/20 美國

62/339,464

2016/09/08 美國

62/384,822

(71)申請人：美商美國科技環球有限公司(美國) S&T GLOBAL INC. (US)

美國

(72)發明人：蘇壯 SU, ZHUANG (CN)；楊遂周 YANG, SUIZHOU (CN)；龍正宇 LONG, ZHENGYU (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201643178A

US 2016/0039880A1

WO 2014/145686A2

審查人員：方冠岳

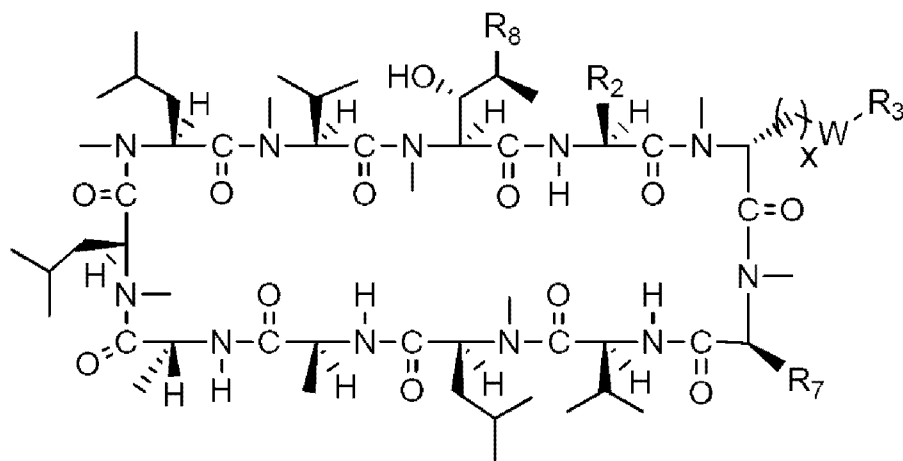
申請專利範圍項數：55 項 圖式數：0 共 244 頁

(54)名稱

新穎環孢素衍生物及其用途

(57)摘要

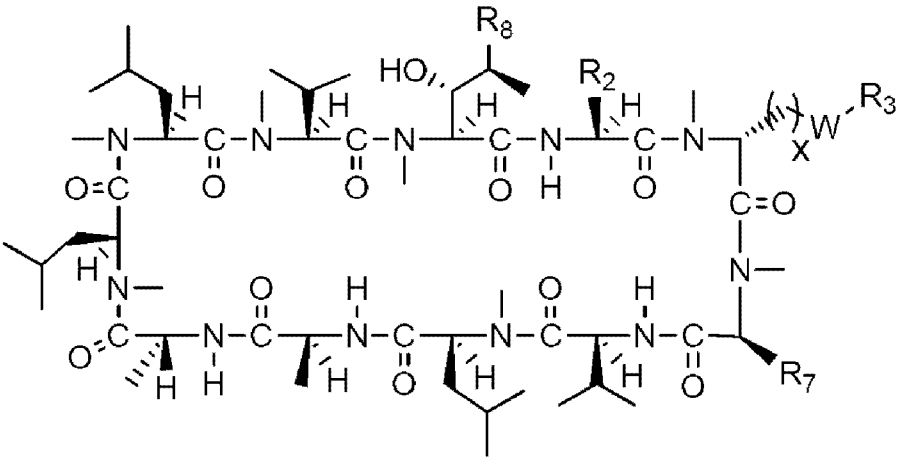
本發明揭示式(I)化合物，



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中符號係如本說明書中所定義。本發明亦闡述包含其之醫藥組合物及使用其治療或預防病毒感染、發炎、乾眼、中樞神經病症、心血管疾病、癌症、肥胖症、糖尿病、肌肉營養不良症、肺及肝及腎病及脫髮的方法。

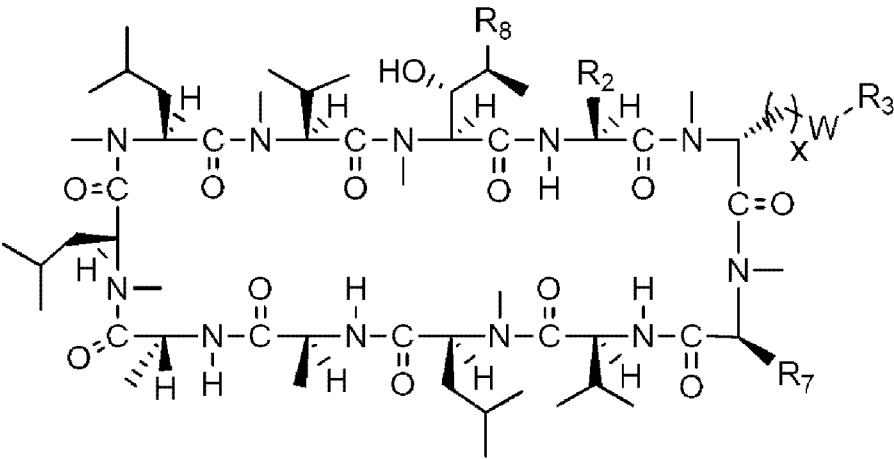
A compound of the Formula (I) is disclosed:



(I)

or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the symbols are as defined in the specification. Also described are a pharmaceutical composition comprising the same and a method for treating or preventing viral infections, inflammation, dry eye, central nervous disorders, cardiovascular diseases, cancer, obesity, diabetes, muscular dystrophy, lung, and liver, and kindey diseases, and hair loss using the same.

特徵化學式：



(I)



I757294

【發明摘要】

申請日:

IPC分類:

【中文發明名稱】

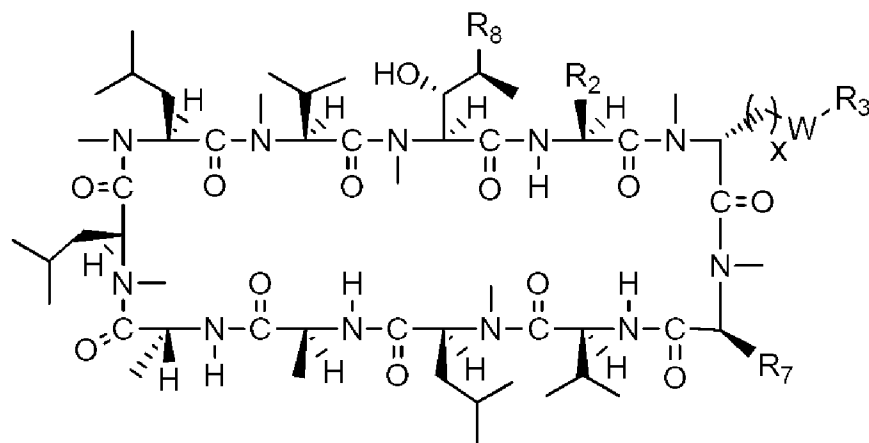
新穎環孢素衍生物及其用途

【英文發明名稱】

NOVEL CYCLOSPORIN DERIVATIVES AND USES THEREOF

【中文】

本發明揭示式(I)化合物，

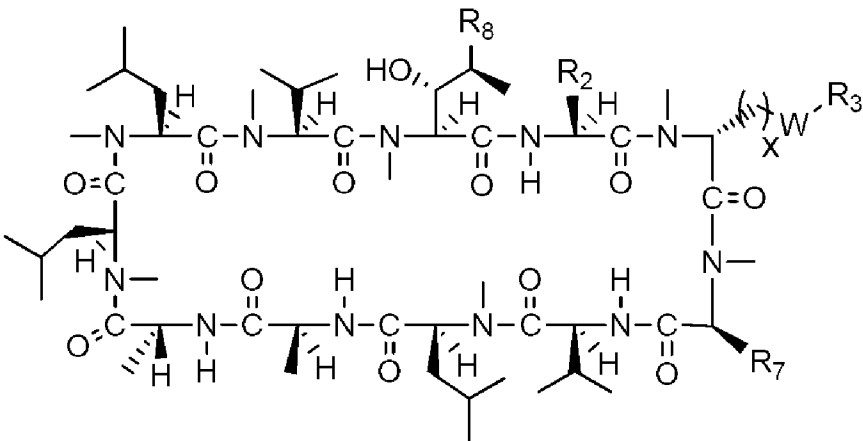


(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中符號係如本說明書中所定義。本發明亦闡述包含其之醫藥組合物及使用其治療或預防病毒感染、發炎、乾眼、中樞神經病症、心血管疾病、癌症、肥胖症、糖尿病、肌肉營養不良症、肺及肝及腎病及脫髮的方法。

【英文】

A compound of the Formula (I) is disclosed:



(I)

or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the symbols are as defined in the specification. Also described are a pharmaceutical composition comprising the same and a method for treating or preventing viral infections, inflammation, dry eye, central nervous disorders, cardiovascular diseases, cancer, obesity, diabetes, muscular dystrophy, lung, and liver, and kindey diseases, and hair loss using the same.

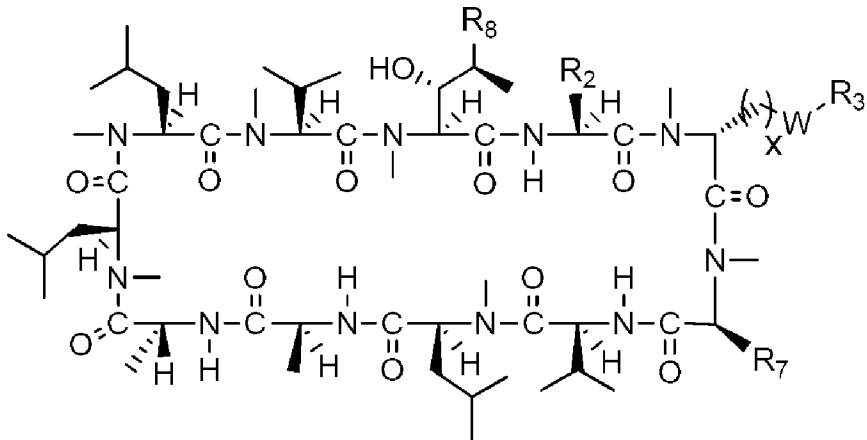
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

新穎環孢素衍生物及其用途

【英文發明名稱】

NOVEL CYCLOSPORIN DERIVATIVES AND USES THEREOF

【技術領域】

本發明係關於新穎環孢素衍生物、包含其之其醫藥組合物及用於治療或預防病毒感染、發炎、乾眼、中樞神經病症、肝、肺及腎病、心血管疾病、癌症、肥胖症、糖尿病、肌肉營養不良症、脫髮等之方法。

【先前技術】

環孢素本質上係自真菌分離之聚-N-甲基環狀十一肽。環孢素A具有免疫抑制活性且已使用近33年以預防腎、心臟及肝移植接受者之排斥。其具有抗發炎性質且已用於治療嚴重類風濕性關節炎、嚴重牛皮癬、貝賽特氏眼色素層炎(Behget's uveitis)及乾眼病。另外，其可用於治療嚴重潰瘍性結腸炎、克隆氏病(Crohn's disease)、斑禿、再生障礙性貧血、HSV-1基質角膜炎、全身性紅斑狼瘡及嚴重狼瘡性腎炎。然而，其強烈免疫抑制活性限制其在許多疾病中之應用。

環孢素A之抗HIV活性於1986年首次發現且其後已不斷進行研究(Klatzmann, D.等人，1986, *C R Acad. Sci. III*, 303(9):343-8；Wainberg, M. A.等人，1988, *Blood*, 72, 1904-10；Luban, J.等人，1993, *Cell*, 73, 1067-1078；其各自以引用方式併入本文中)。據報導其非免疫抑制性衍生物NIM-811由於其抑制親環素A之能力而具有強效抗HIV活性(Franke, E. K.等人，1994, *Nature*, 372, 359-362；Thali, M.等人，1994, *Nature*,

372, 363-365 ; Gamble, T. R. 等人 , 1996, *Cell*, 87, 1157-1159 ; Rosenwirth B.等人 , 1994, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 38, 1763-1772 ; 其各自以引用方式併入本文中)。

環孢素A及其非免疫抑制性衍生物(例如NIM-811 (N-MeIle-4-環孢素)、Debio-025、SCY-635、EDP-494、DEP-546、NIM-258、CPI-431-32 (CRV431)及STG-175)在防止HCV RNA複製及蛋白質合成後結合並抑制親環素。因此，該等化合物具有有效抗HCV活性(Watashi, K.等人，2007, *Rev. Med. Virol.*, 17:245-252.37 ; Inoue, K.等人，2001, *Nippon Rinsho.*, 59, 1326-30 ; Inoue, K.等人，2003, *J. Gastroenterol.*, 38, 567-72 ; Watashi, K.等人，2003, *Hepatology*, 38, 1282-8 ; Gaither, L. A.等人，2010, *Virology*, 397, 43-55 ; Rhodin, M. H. J.等人，2016, EASL, Poster 250，及the news of the 34th Annual L. P. Morgan Healthcare, Conference Presentation，2016年1月13日11:00AM，Enanta Pharmaceutical. Inc. (www.enanta.com) (EDP-494) ; Baugh, J. M.等人，2013, *Antiviral Res.* 100(2): 555-561 (包括EDP-546) ; Fu, J.等人，2014, *J. Med. Chem.*, 57, 8503-8516 (NIM-258) ; Gallay, P. A.等人，2015, *PLoS One* 10(8):e0134707.doi: 10.1371/journal.pone.0134707 (CPI-431-32(CRV431)) ; Gallay, P. A. 等人，2016, *PLoS One* 11(4):e0152036. doi: 10.1371/journal.pone.0152036 (STG-175) ; 其各自以引用方式併入本文中)。NIM-811、Debio-025及SCY-635已在針對HCV之II及III期臨床實驗中進行評估，且EDP-494 I期研究係在2016年之第一季度針對HCV之抗性相關之變體開始。

NIM-811及Debio-025具有類似於環孢素A之化學結構且具有較差藥

物動力學特性。另外，其由P450代謝用於誘導藥物相互作用(Lill, J.等人，2000, *Am J Health-Syst Pharm* 57, 1579；以引用方式併入本文中)。

SCY-635具有改良之藥物動力學特性及低血清結合。另外，其具有藥物-藥物相互作用之低潛能。據報導SCY-635之活體外抗HCV活性(EC₅₀)為0.10 μM (Hopkins, S. 等人，2010, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 54, 660-672，以引用方式併入本文中)。然而，SCY-635在化學上不穩定，此乃因其容易藉由表異構化轉化成其非鏡像異構物。預計其非鏡像異構物具有較差之與親環素之結合活性，且因此，其活體內抗病毒活性可受影響(例如，參見WO2012/009715、WO2012/021796及WO2012/075494，其各自之全文以引用方式併入本文中)。

亦發現環孢素A及其非免疫抑制性衍生物經由抑制親環素具有抗HBV活性(Chokshi, S.等人，2012, *Gut* 61:A11；Chokshi, S.等人，2012, Poster Presentations, 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2012), Barcelona, Spain；Chokshi, S.等人，2011, 摘要190 (海報介紹), 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2011), Berlin, 3月30日-4月3日；Tian, X. C.等人，2010, *J. Virol.*, 84, 3373-3381；Xia, W. L.等人，2004, *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.*, 4, 18-22；Michael, J.等人，2003, *J. Virol.*, 77, 7713-7719；其各自以引用方式併入本文中)。

此外，據報導親環素可調控若干病毒(包括嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒、牛痘病毒及單純皰疹病毒)之生命週期及致病性(Castro, A. P.等人，2003, *J. Virol.*, 77, 9052-9068；Chen, Z., L.等人，2005, *J. Infect. Dis.* 191(5):755-760；Arai, C. 等人，*Nihon Rinsho Meneki Gakkai*

Kaishi., 35(1), 87-91 ; Labetoulle, M., 2012, *J Fr Ophtalmol.*, 35(4), 292-307 ; De Clercq, E., 2008, *Expert Opin Emerg Drugs.*, 13(3):393-416 ; Vahlne, A., 1992, *Arch Virol.*, 122(1-2):61-75 ; 其各自以引用方式併入本文中)。環孢素A及其非免疫抑制性衍生物亦具有該等抗病毒活性。

據報導N-MeVal-4-環孢素(SDZ 220-384) (另一種非免疫抑制環孢素衍生物)具有與NIM-811類似之生物活性(Fliri, H.等人, 1993, *Ann. N Y Acad Sci.* 696, 47-53 ; Zenke, G.等人, 1993, *Ann N Y Acad Sci.* 23 ; 685:330-5)。

C型肝炎病毒(HCV)係黃病毒科(Flaviviridae)家族中之小(大小為55-65 nm)、包膜之正向單鏈RNA病毒。HCV具有高複製速率及極高突變速率。約80%感染HCV的人發生慢性、持久感染。超過400萬美國人已感染HCV且估計在世界範圍內超過2億人經慢性感染。估計在美國, 每年出現約35,000個C型肝炎新病例。在美國, HCV感染導致所有慢性肝病之約50%、所有肝移植之30%、及所有硬化、晚期肝病及肝癌之30%。peg-干擾素及利巴韋林(ribavirin)組合係用於慢性C型肝炎之標準治療, 但其針對HCV感染具有低效能。最近, FDA已批准Vertex之Incivek (特拉匹韋(telaprevir))及Merck之Victrelis (波普瑞韋(boceprevir))作為用於治療HCV之當前干擾素/利巴韋林療法之附加。兩種藥物皆係靶向病毒以防止其複製之HCV蛋白酶抑制劑。然而, 由於HCV之突變速率較快, 可在短時間段內發生抗藥性。因此, 需要用於HCV治療之有效治療。

B型肝炎病毒(HBV)係由27 nm核酸蛋白殼核(HBcAg)組成之42 nm部分雙鏈DNA病毒, 該核酸蛋白殼核由含有表面抗原(HBsAg)之外脂蛋白包膜包圍。超過20億人已感染, 且有3.5億人是病毒慢性帶原者。該疾病

已在亞洲及非洲之部分地區引起流行病。B型慢性肝炎會引起肝硬化及肝癌，一種對當前化學療法反應極差之致命性疾病。感染可藉由疫苗接種預防，且HBV負荷及複製可被當前抗病毒藥物(例如拉米夫定(lamivudine) (Epivir)、阿德福韋(adefovir) (Hepsera)、泰諾福韋(tenofovir) (Viread)、替比夫定(telbivudine) (Tyzeka)、恩替卡韋(entecavir) (Baraclude)及兩種免疫系統調節劑干擾素 α -2a及聚乙二醇化干擾素 α -2a (Pegasys))減少。然而，沒有可用藥物可以清除感染。仍需要有效治療以治療HBV感染。最近，已將NTCP鑑別為HBV進入靶標(Yan, H.等人，2012, eLife, 1:e00049；Yan, H.等人，J. Virol., 88(6):3273-84；Watashi, K., 2014, Int. J. Mol. Sci., 15(2):2892-905；Yan, H.等人，2015, Antiviral. Res., 121:24-30.)；環孢素A及其類似物利用NTCP受體抑制HBV進入(Nkongolo, S.等人，2014, J. Hepatol., 60(4):723-31；Watashi, K., 2014, Hepatology, 59(5):1726-37。)環孢素類似物阿拉泊韋(Alisporivir)及STG-175亦抑制肝細胞中之親環素且減少HBV RNA複製及HbsAg產生及分泌(Phillips, S.等人，Gastroenterology, 148(2):403-14；Gallay, P. A. 等人，PloS One, 11(4):e0152036. Doi: 10.1371/journal.pone.0152036.)。

非免疫抑制環孢素衍生物結合至親環素(一種催化蛋白質摺疊及調控中之順式-反式肽基-脯胺醯基異構化之宿主蛋白之家族)，此對用於病毒複製之病毒蛋白之處理及成熟至關重要。HIV及HCV係具有高突變速率之病毒。所有當前抗病毒藥物靶向病毒自身；在病毒突變時，其導致發生抗藥性。代替直接靶向病毒，靶向宿主輔因子(親環素)由於較高遺傳障壁將減慢抗藥性之發生(Rosenwirth, B. 等人，1994, *Antimicrob. Agents*

Chemother., 38, 1763-1772 ; Tang, H. L.等人 , 2010, *Viruses*, 2, 1621-1634 ; Hopkins, S.等人 , 2010, Oral Presentation, Scynexis's SCY-635 Demonstrates Impressive Barrier to Resistance in HCV Treatment, the 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2010), Vienna, Austria, 4月14-18日 ; 其各自以引用方式併入本文中)。環孢素衍生物影響新靶標親環素 , 且因此 , 代表針對病毒之新的作用機制。

人類基因體中存在19種親環素(Thapar, R., 2015, *Biomolecules* 5(2): 974-99.) , 但該等親環素同種型之功能仍不清楚(Davis, T. L.等人 , 2010, *PLoS Biol.* 8(7):e1000439 ; 以引用方式併入本文中)。親環素A, B, C, D及其他該等同種型在多種嚴重疾病之病理生理學中起重要作用 , 該等疾病係例如癌症(Campa, MJ.等人 , 2003, *Cancer Res.*, 63(7), 1652-6 ; Li, M.等人 , 2006, *Cancer*, 106: 2284-94 ; Yang, H.等人 , 2007, *Biochem Biophys Res Commun.*, 361(3):763-7 ; Obchoei, S.等人 , 2009, *Med Sci Monit.*, 15(11), RA221-32 ; Andersson, Y.等人 , 2009, *Br J Cancer*, 101, 1307-1315 ; Lee, J., 2010, *Arch Pharm Res.*, 33(2), 181-7 ; Lee, J.等人 , 2010, *J Exp Clin Cancer Res.*, 29:97 ; Obchoei, S., 2011, *Molecular Cancer*, 10:102 ; Takahashi, M.等人 , 2012, *Oncol Rep.*, 27(1):198-203 ; Qian, Z.等人 , 2010, *BMC Cancer*, 12:442 ; Lee, J., 2010, *Arch. Pharm. Res.*, 33(9):1401-9 ; Hamilton, G., 2014, *Curr. Cancer Drug Target*, 14(1):46-58 ; Zhu, D.等人 , 2015, *Nat. Med.*, 21(6):572-80 ; Lavin, P. T.等人 , 2015, *Curr. Mol. Pharmacol.*, 9(2): 148-64 ; Seleh, T.等人 , 2016, *Nat. Chem. Biol.*, 12(2): 117-23 ; 其各自

以引用方式併入本文中)、發炎(所分泌細胞外親環素與CD-147 (一種表面蛋白)之間之相互作用之結果 ; Yurchenko V., 2005, *Immunology*, 117(3):301-9 ; Yurchenko, V., 2010, *Clin Exp Immunol.*, 160(3):305-17 ; Malesević, M., 2010, *Angew Chem Int Ed Engl.*, 49(1):213-5 ; 其各自以引用方式併入本文中)、心血管疾病(包括血管狹窄、動脈粥樣硬化、腹部主動脈瘤、主動脈破裂、心肥大、肺動脈高血壓、心肌炎及心肌纖維化、及缺血性心臟病、肝、腎及肺纖維化、保護及再生 ; Jin, Z. G.等人 , 2000, *Circ Res.*, 87(9):789-96 ; Yurchenko, V. 等人 , 2005, *Immunology*, 117, 301-309 ; Suzuki, J. 等人 , 2006, *Circ Res.*, 98(6):811-7 ; Satoh, K. 等人 , 2008, *Circulation.*, 117(24):3088-98 ; Nishihara, M. 等人 , 2008, *J Mol Cell Cardiol.*, 44(2):441-442 ; Satoh, K. 等人 , 2010, *Circ J.*, 74(11):2249-56 ; Satoh, K. 等人 , 2010, *Antioxid Redox Signal.*, 12(5):675-82 ; Hausenloy, D. J. 等人 , 2012, *Br J Pharmacol.* 165(5):1235-45 ; Coppinger, J. A. 等人 , 2004, *Blood*, 103(6):2096-104 ; Satoh, K. 等人 , 2010, *Antioxid Redox Signal.*, 1:12(5), 675-682 ; Nigro, P. 等人 , 2010, *J Exp Med.*, 208(1):53-66 ; Wang, W. L. 等人 , 2011, *Med Hypotheses*, 77(5):734-8 ; Hattori, F., 2012, *J Mol Cell Cardiol.*, 53(1):1-2 ; Seizer P., 2012, *J Mol Cell Cardiol.*, 53(1):6-14 ; Naoumov, N. V., 2014, *L. Hepatol.*, 61(5):1166-74 ; 其各自以引用方式併入本文中)、類風濕性關節炎(Wells, G. 等人 , 2000, *Cochrane Database Syst Rev.*, (2):CD001083 ; Kim, H. 等人 , 2005, *Clin Immunol.*, 116(3):217-24 ; Yang, Y., *Rheumatology (Oxford)*, 47(9):1299-310 ; Yurchenko, V. 等人 , 2006, *Immunology*, 117(3):301-

9 ; Damsker, J. M., 2009, *Immunology*, 126(1):55-62 ; Wang, L.等人 , 2010, *J Clin Immunol.*, 30(1):24-33 ; Billich A.等人 , 1997, *J Exp Med.*, 185:975-80 ; De Ceuninck F.等人 , 2003, *Arthritis Rheum.*, 48:2197-206 ; 其各自以引用方式併入本文中)、呼吸道發炎(Foda, H. D.等人 , 2001, *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 25:717-24 ; Hasaneen, N. A.等人 , *FASEB J.*, 19:1507-9.Yurchenko, V. 等人 , 2006, *Immunology*, 117(3):301-9 ; Gwinn, W. M., 2006, *J Immunol.*, 177(7):4870-9 ; Onoue, S., 2009, *J Control Release.*, 138(1):16-23 ; Balsley, M. A.等人 , 2010, *J Immunol.*, 185(12):7663-70 ; Balsley, M.等人 , 2010, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 181(1): A6821 ; Stemmy, E. J.等人 , 2011, *J. Asthma*, 48(10):986-993 ; Stemmy, E. J.等人 , 2011, *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 45(5):991-8 ; Amin, K., 2012, *Respir Med.*, 106(1):9-14 ; Onoue, S., 2012, *Eur J Pharm Biopharm.*, 80(1):54-60 ; 其各自以引用方式併入本文中)、狼瘡(Caccavo, D.等人 , 1997, *Arthritis & Rheumatism*, 40(1):27-35 ; Dostál, C.等人 , 1998, *Lupus*, 7(1):1 29-36 ; Tam, LS.等人 , 1998, *Q J Med.*, 91(8):573-580 ; Fu, LW.等人 , 1998, *Rheumatology* 37 (2): 217-221 ; Hallegua, D.等人 , 2009, *Lupus*, 9: 241-251 ; 其各自以引用方式併入本文中)、牛皮癬(Ellis, C. N., 1991, *N Engl J Med.*, 324, 277-284 ; Lebwohl, M.等人 , 1998, *J Am Acad Dermatol.*, 39(3):464-75 ; Rosmarin, DM.等人 , 2010, *J Am Acad Dermatol.*, 62(5):838-53 ; 其各自以引用方式併入本文中)、異位性皮膚炎(Naeyaert, J. M.等人 , 1999, *Dermatology*, 198:145-152 ; Pacor, ML.等人 , 2001, *Recenti Prog Med.*, 92(6):390-1 ; Ricci, G.等人 , 2009, *Drugs*, 69(3):297-306 ; Simon, D.,

2011, *Curr Probl Dermatol.*, 41:156-64 ; 其各自以引用方式併入本文中)、乾眼病(Pflugfelder, S. C., 2004, *Am J Ophthalmol.*, 137(2), 337-42 ; Kymionis, G. D.等人 , 2008, *Clin Ophthalmol.*, 2, 829-836 ; Kunert, K. S.等人 , 2002, *Arch Ophthalmol.*, 120, 330-7 ; Yavuz, B.等人 , 2012, *Scientific World Journal*. 2012:194848. ; 其各自以引用方式併入本文中)、格雷氏眼病(Graves' ophthalmopathy) (Prummel, M. F., 1989, *N Engl J Med.*, 321(20), 1353-9 ; 以引用方式併入本文中)、內源性眼色素層炎(Nussenblatt, R. B.等人 , 1991, *Am J Ophthalmol.*, 112(2), 138-46 ; 其以引用方式併入本文中)、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis) (Georganas, C.等人 , 1996, *Clin Rheumatol.*, 15(2), 189-92 ; 以引用方式併入本文中)、春季型角膜結膜炎(Pucci, N.等人 , 2002, *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 89, 298-303 ; 以引用方式併入本文中)、異位性角膜結膜炎(Akpek, E. K.等人 , 2004, *Ophthalmology*, 111, 476-82 ; 以引用方式併入本文中)、木樣結膜炎(Rubin, B. I.等人 , 1991, *Am J Ophthalmol.*, 112, 95-96 ; 以引用方式併入本文中)、扁平苔蘚樣結膜炎(conjunctival lichen planus) (Levell, N. J.等人 , 1992, *Br J Dermatol.*, 127, 66-7 ; 以引用方式併入本文中)、上邊緣角膜結膜炎(Perry, H. D.等人 , 2003, *Ophthalmology*, 110, 1578-81 ; 以引用方式併入本文中)、發炎性腸病-克隆氏病及潰瘍性結腸炎(Sandborn, W. J., 1995, *Inflamm Bowel Dis.* 1:48-63 ; Shibolet, O.等人 , 2005, *Cochrane Database Syst Rev.*, (1):CD004277 ; Rufo, P. A.等人 , 2006, *Paediatr Drugs*, 8(5):279-302 ; Reindl, W.等人 , 2007, *Gut.*, 56(7):1019 ; Hart, A. L.等人 , 2010, *Aliment Pharmacol Ther.*, 32(5):615-27 ; Cheifetz, A.

S.等人，2011, *J Clin Gastroenterol.*, 45(2):107-12；Sharkey, L., 2011, *J Crohns Colitis.*, 5(2):91-4；Fabro, M.等人，2011, *Curr Drug Targets.*, 12(10):1448-53；Van Assche, G.等人，2011, *Gut.*, 60(1):130-3；其各自以引用方式併入本文中)、NSAID誘導之腸病變(LoGuidice, A.等人，2010, *Toxicol. Sci.*, 118, 276-285；其以引用方式併入本文中)及缺血性腦病(Boulos, S.等人，2007, *Neurobiol Dis.*, 25:54-64；以引用方式併入本文中)。

由於親環素抑制，環孢素衍生物亦具有以下生物活性：抗真菌(Kirkland, T. N.等人，1983, *Antimicrob Agents Chemother.*, 24(6): 921-924；Mody, C. H.等人，1988, *Infect Immun.*, 56(1): 7-12；Roilides, E.等人，1994, *Antimicrob Agents Chemother.*, 38(12): 2883-2888；Moussaïf, M.等人，1997, *Appl Environ Microbiol.*, 63(5):1739-43；Cruz, M. C.等人，2000, *Antimicrob Agents Chemother.*, 44(1):143-9；其各自以引用方式併入本文中)、抗瘧疾(Nickell, S. P.等人，1982, *Infect Immun.*, 37(3):1093-100；Murphy, J. R.等人，1988, *Antimicrob Agents Chemother.*, 32(4):462-6；Marín-Menéndez, A.等人，2012, *Mol Biochem Parasitol.*, 184(1):44-7；其各自以引用方式併入本文中)、及抗寄生蟲(包括黑熱病利什曼原蟲(*Leishmania donovani*)、小隱孢子蟲(*Cryptosporidium parvum*)、短膜殼絛蟲(*Hymenolepis nana*)、弓蟲屬(*Toxoplasma*)、克氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)及血吸蟲(*Schistosoma*)；Chappell, L. H.等人，1992, *Parasitology*, 105 Suppl:S25-40；Bell, A.等人，1996, *Gen Pharmacol.*, 27(6):963-71；Yau, W. L.等人，2010, *PLoS Negl Trop Dis.*, 4(6):e729；Yurchenko, V.等人，2008, *Int J Parasitol.*,

38(6):633-9 ; Perkins, M. E.等人 , 1998, *Antimicrob Agents Chemother.*, 42(4):843-8 ; Matsuzawa, K.等人 , 1998, *Int J Parasitol.*, 28(4):579-88 ; Silverman, J. A. 等人 , 1997, *Antimicrob Agents Chemother.*, 41(9):1859-66 ; Búa, J.等人 , 2008, *Parasitology*, 135(2):217-28 ; Búa, J.等人 , 2004, *Bioorg Med Chem Lett.*, 14(18):4633-7 ; Bout, D. T等人 , 1984, *Am J Trop Med Hyg.*, 33(1):185-6 ; Bout, D.等人 , 1986, *Infect Immun.*, 52(3):823-7 ; Munro, G. H.等人 , 1991, *Parasitology*, 102 Pt 1:57-63 ; 其各自以引用方式併入本文中)。另外，環孢素衍生物可促進頭髮生長(Watanabe, S.等人 , 1991, *J Dermatol.*, (12):714-9 ; Paus R.等人 , 1994, *J Invest Dermatol.*, 103:2, 143-7 ; Hozumi, Y.等人 , 1994, *J Dermatol Sci.*, 7 Suppl., S33-8 ; Takahashi, T.等人 , 2001, *J Invest Dermatol.*, 117(3):605-11 ; Taylor M. 等人 , 1993, *J Invest Dermatol.*, 100:3, 237-9 ; Gafter-Gvili, A.等人 , 2004, *Arch Dermatol Res.*, 296(6):265-9 ; 其各自以引用方式併入本文中)。

阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)之研究指示親環素A係用於治療APOE4介導之神經血管損傷及所產生神經元功能障礙及變性之關鍵靶標(Bell, R. D.等人 , 2012, *Nature*, 485(7399):512-6 ; Bell, R. D.等人 , 2009, *Acta Neuropathol.*, 118(1):103-13 ; 其各自以引用方式併入本文中)。

由於細胞外親環素之功能，需要強調使用環孢素之細胞不可滲透衍生物之所分泌細胞外親環素之特別靶標可有效減輕疾病之發炎，例如呼吸道發炎及心血管疾病(Yurchenko V., 2005, *Immunology*, 117(3):301-9 ; Yurchenko, V., 2010, *Clin Exp Immunol.*, 160(3):305-17 ; Malesević, M., 2010, *Angew Chem Int Ed Engl.*, 49(1):213-5 ; Balsley, M. A.等人 ,

2010, *J Immunol.*, 185(12):7663-70 ; Balsley, M.等人 , 2010, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 181(1): A6821 ; Satoh, K.等人 , 2010, *Circ J.*, 74(11):2249-56 ; Bukrinsky, M., 2015, *Biochim Biophys Acta*, 1850(10): 2087-95 ; 其各自以引用方式併入本文中)。為靶向細胞外親環素，已發現MM284且測試其抗發炎性質(Malesevic, M.等人 , 2013, *J. Med. Chem.*, 56, 7302-7311.)。已報導膽道閉鎖(BA)及其他肝內慢性病症(Iordanskaia, T.等人 , 2015, *Mol. Med.*, 21(1): 657-664.)、心肌發炎及減輕心臟纖維化(Heinzmann, D.等人 , 2015, *PLoS One* 10(8):e0124606. doi: 10.1371/journal.pone. 0124606)之進一步研究、減少TNF- α 之研究(Ditiatkovski, M.等人 , 2015, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 353(3):490-5.)。

親環素D (CypD)對於粒線體有關之神經及心血管功能極為重要，此乃因其係粒線體滲透性轉變孔(mPTP)之組成部分。mPTP之失調打開可導致粒線體溶脹及細胞死亡。因此，CypD介導之mPTP與許多神經及心血管疾病(例如阿茲海默氏病、帕金森氏病(Parkinson's disease)、杭丁頓氏症(Huntington's disease)、ALS、老化、心臟衰竭、創傷性腦損傷、脊髓損傷、癲癇持續、中風、腦、心臟、肝、肺、腎且尤其心肌梗塞中之缺血-再灌注損傷)之新藥理學治療策略直接相關。CypD介導之mPTP亦與用於以下之新治療策略相關：癌症、肥胖症、糖尿病、及肌肉營養不良症、肝纖維化、肝保護及再生(Henry-Mowatt, J., 2004, *Oncogene*, 23, 2850-60 ; Galluzzi, L., 2006, *Oncogene*, 25, 4812-4830 ; Hirai, K.等人 , 2001, *J Neurosci.*, 21, 3017-3023 ; Friberg, H.等人 , 2002, *Biochimie*, 84, 241-250 ; Waldmeier, P. C.等人 , 2003, *Curr Med Chem.*, 10, 1485-506 ; Hansson, M. J.等人 , 2004, *J Bioenerg Biomembr.*, 36, 407-13 ;

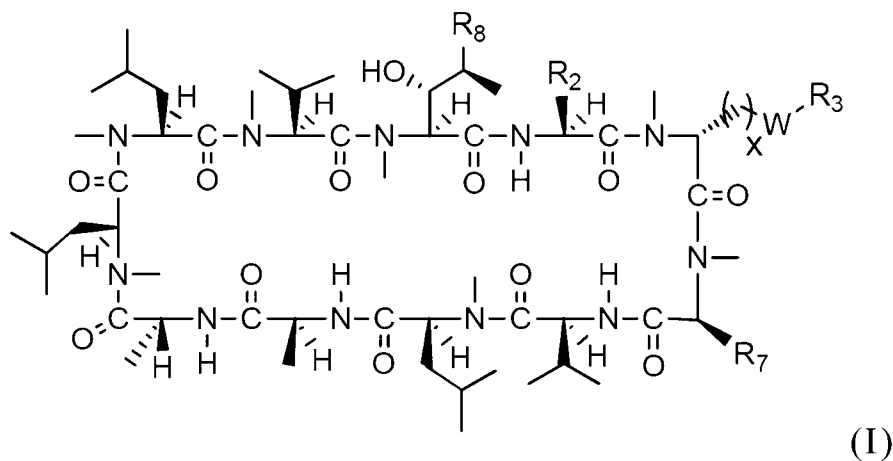
*Sullivan, P. G.*等人，2005, *J Neurosci Res.*, 79, 231-9 ; *Baines, C. P.*等人，2005, *Nature* 434, 658-662 ; *Shanmuganathan, S.*等人，2005, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 289, H237-H242 ; *McBride, H. M.*等人，2006, *Curr Biol.*, 16, R551-560 ; *Mandemakers, W.*等人，2007, *J Cell Sci.*, 120, 1707-1716 ; *Kroemer, G.*等人，2007, *Physiol Rev.*, 87, 99-163 ; *Ibarra, A.*等人，2007, *Brain Res.*, 1149, 200-209 ; *Michelakis, E. D.*等人，2008, *Circulation*, 117, 2431-2434 ; *Du, H.*等人，2008, *Nature Medicine*, 14, 1097-1105 ; *Piot C.*等人，2008, *N Engl J Med.*, 359, 473-81 ; *Hatton, J.*等人，2008, *J Neurosurg.*, 109, 699-707 ; *Tatsuta, T.*等人，2008, *EMBO J*, 27, 306-314 ; *Reutenauer, J.*等人，2008, *Br J Pharmacol.*, 155, 574-84 ; *Mazzeo, A. T.*等人，2009, *Exp Neurol.*, 218, 363-370 ; *Galluzzi, L.*等人，2009, *Nature Rev Neurosci.*, 10, 481-494 ; *Halestrap, A. P.*等人，2009, *Biochim Biophys Acta.*, 1787, 1402-15 ; *Arnett, A. L. H.*等人，2009, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 19, 290-297 ; *Tiepolo, T.*等人，2009, *Br J Pharmacol.*, 157, 1045-1052 ; *Wissing, E. R.*等人，2010, *Neuromuscul Disord.*, 20, 753-60 ; *Halestrap, A. P.*等人，2010, *Biochem Soc Trans.*, 38, 841-860 ; *Cernak, I.*等人，2010, *J Cereb Blood Flow Metab.*, 30, 255-66 ; *Elrod, J. W.*等人，2010, *J Clin Invest.*, 120, 3680-3687 ; *Duchen, M. R.*等人，2010, *Essays Biochem.*, 47, 115-37 ; *Schapira, A. H. V.*等人，2011, *Parkinson's Disease*, 第2011卷，1-7，文章ID 159160 ; *Osman, M. M.*等人，2011, *Neuropeptides*, 45, 359-368 ; *Devalaraja-Narashimha K.*等人，2011, *FEBS Lett.*, 585, 677-82 ; *Fujimoto, K.*等人，2010, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107,

10214-9 ; Irwin, W. A.等人，2003, *Nat Genet.*, 35, 267-271 ; Angelin, A.等人，2007, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 991-6 ; Merlini, L.等人，2008, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105, 5225-9 ; Millay, D. P., 2008, *Nat Med.*, 14, 442-7 ; Malouitre, S.等人，2009 *Biochem. J.*, 425(1):137-48 ; Dear, J. W.等人，*J. Immunol.*, 187(6):3347-52 ; Naoumov, N. V., 2014, *L. Hepatol.*, 61(5):1166-74 ; 其各自以引用方式併入本文中)。環孢素A及其衍生物可阻斷CypD以防止粒線體溶脹及細胞死亡，且因此可作為(例如)神經及心血管及肝保護劑或作為新穎粒線體醫藥用於治療上文所提及之疾病。

除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與本發明所屬領域技術人員通常所理解相同之含義。儘管在本發明之實踐或測試中可使用與本文所述方法及材料類似或等效之方法及材料，但下文仍闡述適宜之方法及材料。本文所提及之所有出版物、專利申請案、專利及其他參考文件之全部內容皆以引用方式併入本文中。此外，材料、方法及實例僅具有闡釋性而不欲具有限制性。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

x係0或1；

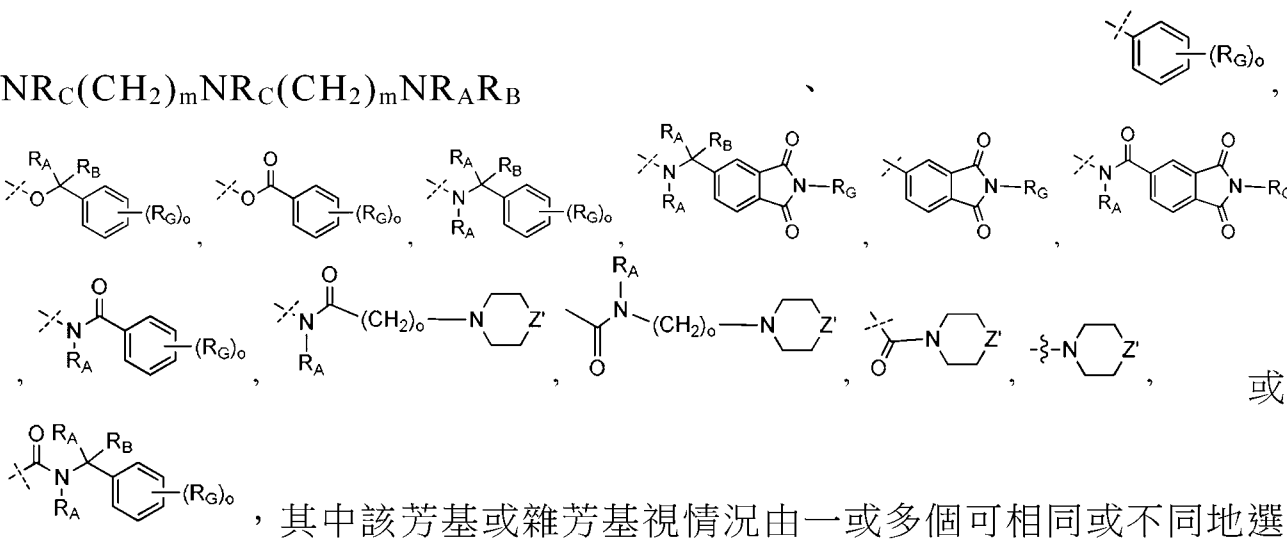
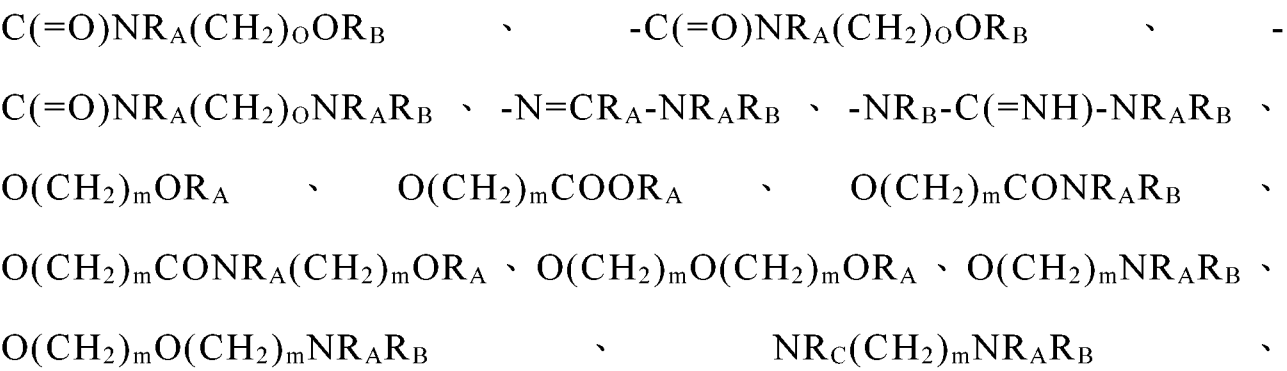
R_8 係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基；其中 R_8 由一或多個 R_1 取代；條件係 R_8-R_1 不為正丁基或(E)-丁-2-烯基；

R_2 係乙基、1-羥基乙基、異丙基或正丙基；

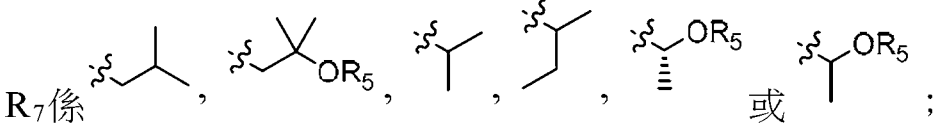
W係 NR_1 、O、S或 CH_2 ；

R_3 係H、烷基或經取代之烷基、烯基或經取代之烯基、炔基或經取代之炔基、環烷基或經取代之環烷基、環烯基或經取代之環烯基、芳基或經取代之芳基或雜芳基或經取代之雜芳基；其中 R_3 視情況由一或多個 R_1 取代；

R_1 在每次出現時獨立地係H、鹵素、芳基或經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基、 OR_A 、 SR_A 、 NR_AR_B 、 $-NR_A(CH_2)_OOR_B$ 、 $-N((CH_2)_OOR_A)((CH_2)_OOR_B)$ 、 $-C(=O)R_A$ 、 $-C(=O)OR_A$ 、 $-OC(=O)R_A$ 、 $-OC(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基 } -R_H)$ 、 $-OC(=O)(CH_2)_OOR_A$ 、 $-C(=O)NR_AR_B$ 、 $-NR_AC(=O)R_B$ 、 $-N(C(=O)R_A)(C(=O)R_B)$ 、 $-N(C(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基 } -R_H))(C(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基 } -R_H))$ 、 $-N(C(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基 } -R_H))_2$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_OOR_B$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_OOR_B$ 、 $-N(C(=O)(CH_2)_OOR_B)_2$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_ONR_AR_B$ 、 $-NR_A(CH_2)_OC(=O)OR_B$ 、 $-N((CH_2)_OC(=O)OR_A)((CH_2)_OC(=O)OR_B)$ 、 $-NR_A(CH_2)_OC(=O)NR_AR_B$ 、 $-N((CH_2)_OC(=O)NR_AR_B)((CH_2)_OC(=O)NR_AR_B)$ 、 $-NR_A(CH_2)_OC(=O)NR_A(CH_2)_OOR_B$ 、 $-C(=O)N((CH_2)_OOR_B)_2$ 、 $-N((CH_2)_OC(=O)NR_A(CH_2)_OOR_B)((CH_2)_OC(=O)NR_A(CH_2)_OOR_B)$ 、



自由以下組成之群之基團取代：鹵素、羥基、 (C_1-C_6) 烷基、 $(CH_2)_pOR_A$ 、
 $(CH_2)_pNR_AR_B$ 、 $(CH_2)_pC(=O)NR_AR_B$ 及 $(CH_2)_pC(=O)OR_A$ ；



每一 R_5 皆獨立地係H、烷基或經取代之烷基、烯基或經取代之烯基、
炔基或經取代之炔基、環烷基或經取代之環烷基、環烯基或經取代之環烯
基或芳基或經取代之芳基；

R_A 及 R_B 在每次出現時獨立地係：

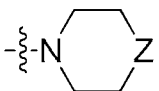
- 氫；
- (C_1-C_6) 烷基，其視情況由一或多個可相同或不同之基團 R_D 取代；
- (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基；
- (C_3-C_7) 環烷基，其視情況經 (C_1-C_6) 烷基取代；

苯基或苄基，其視情況經1至5個可相同或不同地選自以下之基團取代：鹵素、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、胺基、烷基胺基及二烷基胺基；

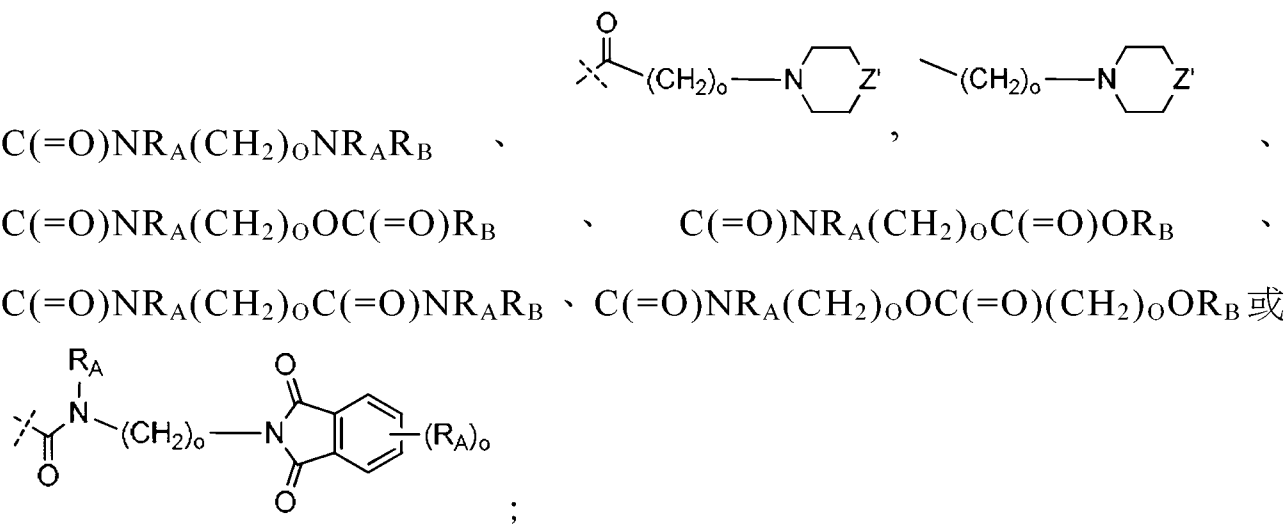
或雜環，其可為含有5或6個環原子及1至3個可相同或不同地選自氮、硫及氧之雜原子之飽和或不飽和環；

或 R_A 及 R_B 與其附接之氮原子一起形成含有3至7個環原子之飽和或不飽和雜環，該環可視情況含有選自由氮、氧及硫組成之群之另一雜原子且可視情況由1至4個可相同或不同地選自由烷基、苯基及苄基組成之群之基團取代；

R_C 在每次出現時獨立地係氫或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；

R_D 在每次出現時獨立地係鹵素、羥基、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或 ，其中Z係 CH_2 、O、S、NH、 NCH_3 、NEt、N-異丙基、N-異丙基、N-新戊基、 $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ；

R_G 在每次出現時獨立地係 R_A 、 OR_A 、 SR_A 、 $\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 、 $-(\text{CH}_2)_o\text{R}_\text{A}$ 、 $-(\text{CH}_2)_o\text{C}(=\text{O})\text{OR}_\text{A}$ 、 $-(\text{CH}_2)_o\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_\text{A}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_\text{A}$ 、 $\text{NR}_\text{A}\text{C}(=\text{O})\text{R}_\text{B}$ 、 $\text{NR}_\text{A}\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{A}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{A}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_\text{B}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\text{A}(\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{B}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{A})((\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{B})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_o\text{C}(=\text{O})\text{OR}_\text{A})((\text{CH}_2)_o\text{C}(=\text{O})\text{OR}_\text{B})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_o\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})(\text{CH}_2)_o\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_o\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{A})((\text{CH}_2)_o\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{B})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_o\text{NR}_\text{A}\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{B})((\text{CH}_2)_o\text{NR}_\text{A}\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{B})$ 、



R_H在每次出現時獨立地係鹵素；

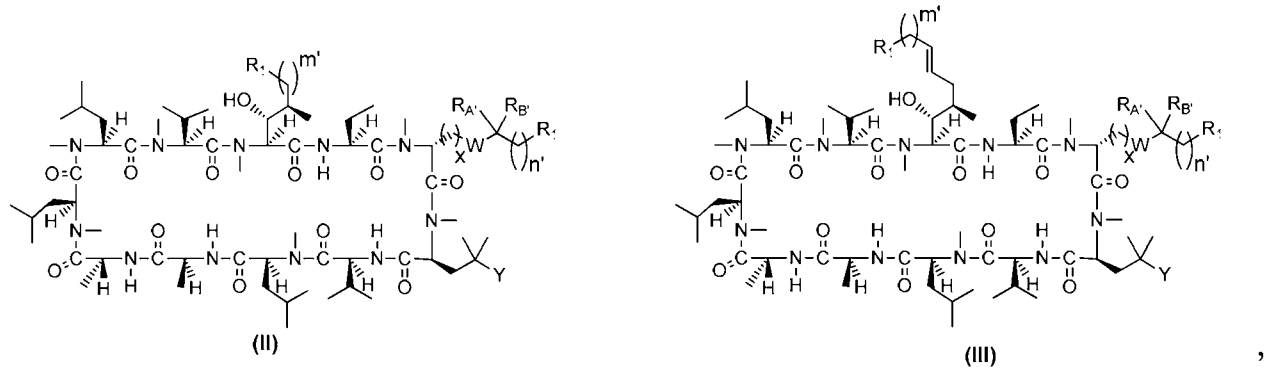
Z' 在每次出現時獨立地係CH₂、O、S、NR_A、N(CH₂)_oOR_A、
N(CH₂)_oNR_AR_B、N(CH₂)_oCOOR_A、N(CH₂)_oOC(=O)R_A、
N(CH₂)_oCONR_AR_B、N(CH₂)_oNR_AC(=O)R_B 或
N(CH₂)_oOC(=O)(CH₂)_oOR_A；

o在每次出現時獨立地係0、1、2、3、4、5或6；

p在每次出現時獨立地係0、1、2、3、4或5之整數；且

m在每次出現時獨立地係1、2、3、4或5之整數。

在某些具體實施例中，本文揭示之化合物具有式(II)或(III)之結構：

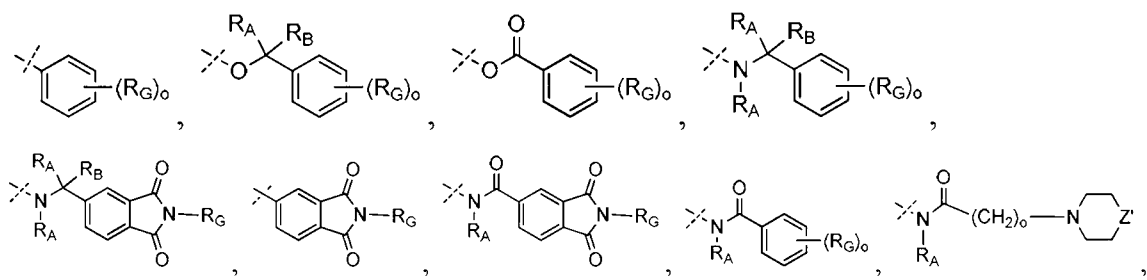


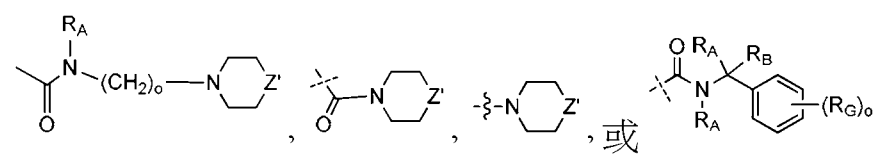
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

x係0或1；

Y係H或OR₅；其中R₅係H或甲基；

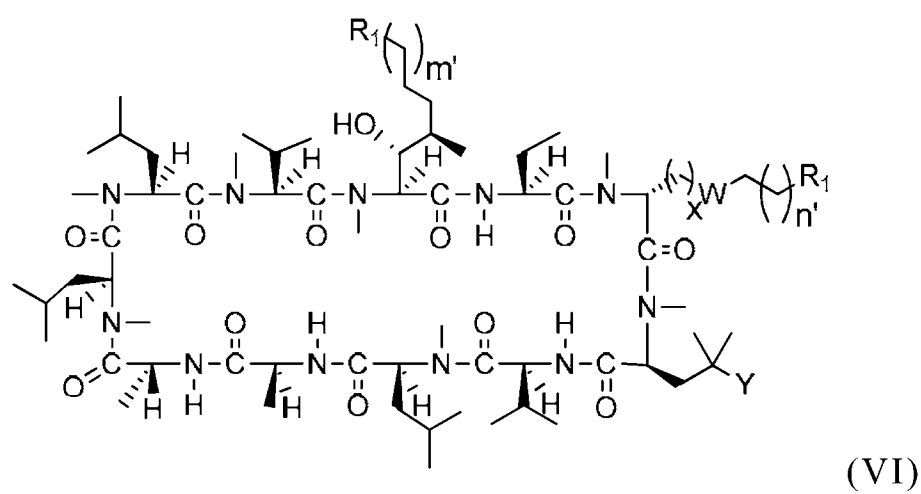
；其中x係0或1；Y係H或OR₅；其中R₅係H或甲基；R₁在每次出現時獨立地係H、鹵素、芳基或經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基、OR_A、SR_A、NR_AR_B、-NR_A(CH₂)₀OR_B、-N((CH₂)₀OR_A)((CH₂)₀OR_B)、-C(=O)R_A、-C(=O)OR_A、-OC(=O)R_A、-OC(=O)(C₁-C₆ 烷基 -R_H)、-OC(=O)(CH₂)₀OR_A、-C(=O)NR_AR_B、-NR_AC(=O)R_B、-N(C(=O)R_A)(C(=O)R_B)、-N(C(=O)(C₁-C₆ 烷基 -R_H))(C(=O)(C₁-C₆ 烷基 -R_H))、-N(C(=O)(C₁-C₆ 烷基 -R_H))₂、-NR_AC(=O)(CH₂)₀OR_B、-NR_AC(=O)(CH₂)₀OR_B、-N(C(=O)(CH₂)₀OR_B)₂、-NR_AC(=O)(CH₂)₀NR_AR_B、-NR_A(CH₂)₀C(=O)OR_B、-N((CH₂)₀C(=O)OR_A)((CH₂)₀C(=O)OR_B)、-NR_A(CH₂)₀C(=O)NR_AR_B、-N((CH₂)₀C(=O)NR_AR_B)((CH₂)₀C(=O)NR_AR_B)、-NR_A(CH₂)₀C(=O)NR_A(CH₂)₀OR_B、-C(=O)N((CH₂)₀OR_B)₂、-N((CH₂)₀C(=O)NR_A(CH₂)₀OR_B)((CH₂)₀C(=O)NR_A(CH₂)₀OR_B)、-C(=O)NR_A(CH₂)₀OR_B、-C(=O)NR_A(CH₂)₀OR_B、-C(=O)NR_A(CH₂)₀NR_AR_B、-N=CR_A-NR_AR_B、-NR_B-C(=NH)-NR_AR_B、O(CH₂)_mOR_A、O(CH₂)_mCOOR_A、O(CH₂)_mCONR_AR_B、O(CH₂)_mCONR_A(CH₂)_mOR_A、O(CH₂)_mO(CH₂)_mOR_A、O(CH₂)_mNR_AR_B、O(CH₂)_mO(CH₂)_mNR_AR_B、NR_C(CH₂)_mNR_AR_B、NR_C(CH₂)_mNR_C(CH₂)_mNR_AR_B



，其中該芳基或雜芳基視情況由一或多個可相同或不同地選自由以下組成之群之基團取代：鹵素、羥基、(C₁-C₆)烷基、(CH₂)_pOR_A、(CH₂)_pNR_AR_B、(CH₂)_pC(=O)NR_AR_B及(CH₂)_pC(=O)OR_A。

在某些具體實施例中，R₁係-NR_AC(=O)R_B且R_{1'}係OR_A。R_A之非限制性實例包括H、Me、Et、Pr、Bu及戊基。R_B之非限制性實例包括H、Me、Et、Pr、Bu及戊基。在某些具體實施例中，其中R₁係-NHC(=O)R_B且R_{1'}係OH；且Y係OH或H。

在某些具體實施例中，本文揭示之化合物具有式(VI)之結構：



其中
x係0或1；
W係CH₂、O或S；
Y係H或OR₅；其中R₅係H或甲基；
m'及n'各自獨立地係0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；且
R₁在每次出現時獨立地係H、鹵素、芳基或經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基、OR_A、SR_A、NR_AR_B、-C(=O)R_A、-C(=O)OR_A、-

$C(=O)NR_AR_B$ 、 $-NR_AC(=O)R_B$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_OR_B$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_OR_B$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_ONR_AR_B$ 或
 $-C(=O)NR_A(CH_2)_OR_B$ 。

在又一態樣中，本發明提供包含至少一種如本文所述之化合物及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。

在又一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要之哺乳動物物種之病毒感染之方法，該方法包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種如本文所述之化合物。

在另一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要之哺乳動物物種之C型肝炎病毒感染之方法，該方法包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種如本文所述之化合物。

在又一態樣中，本發明提供用於抑制有需要之個體之親環素之方法，其包含向該個體投與有效親環素抑制量之至少一種如本文所述之化合物。

在又一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要之哺乳動物物種之由親環素介導之疾病的方法，該方法包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種如本文所述之化合物。

在又一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要之哺乳動物物種之疾病的方法，該方法包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種如本文所述之化合物，其中該等疾病係選自發炎、呼吸道發炎、類風濕性關節炎及乾眼。

在又一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要之哺乳動物物種之疾病之方法，該方法包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種

如本文所述之化合物，其中該等疾病係選自神經退化疾病，例如阿茲海默氏病、帕金森氏病、杭丁頓氏症及ALS；創傷性腦損傷；中風；及腦、心臟及腎中之缺血-再灌注損傷。

在又一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要之哺乳動物物種之疾病之方法，該方法包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種如本文所述之化合物，其中該等疾病係選自心血管疾病、血管狹窄、動脈粥樣硬化、腹部主動脈瘤、心肥大、主動脈破裂、肺動脈高血壓、心肌炎及心肌纖維化及缺血性心臟病。

在又一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要之哺乳動物物種之疾病或病況的方法，該方法包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種如本文所述之化合物，其中該等疾病或病況係選自癌症；肥胖症；糖尿病；肌肉營養不良症；肺及肝及腎病及其保護；及脫髮。

在又一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要之哺乳動物物種之疾病或病況的方法，該方法包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種如本文所述之化合物，其中該等疾病或病況係選自過敏性結膜炎、異位性及春季型角膜結膜炎、異位性角膜結膜炎、前眼色素層炎、貝賽特氏病、眼瞼炎、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、角膜移植排斥、由於對角膜或眼睛之其他表面手術而角膜敏感性受損、瞼板腺疾病、翼狀胬肉、移植物抗宿主病之眼症狀、眼過敏症、眼瘢痕性類天皰瘡、史蒂芬強森症候群(Steven Johnson syndrome)、春季型角膜結膜炎、眼色素層炎、單純皰疹角膜炎、眼紅斑痤瘡及瞼裂斑。

【實施方式】

相關申請案

本申請案係關於2013年3月15日提出申請之美國申請案第13/840,088號。本申請案主張於2016年5月17日提出申請之美國臨時申請案第62/337,377號、於2016年5月20日提出申請之美國臨時申請案第62/339,464號及於2016年9月8日提出申請之美國臨時申請案第62/384,822號之優先權。該等申請案之全部內容皆全部以引用方式明確併入本文中。

定義

下文係本說明書中所用之術語之定義。除非另有指明，否則本文對基團或術語提供之初始定義適用於整個本說明書個別地或作為另一基團之一部分之該基團或術語。

術語「烷基」(「alkyl」及「alk」)係指含有1至12個碳原子、較佳1至6個碳原子之直鏈或具支鏈烷烴(烴)基團。實例性「烷基」包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、戊基、己基、異己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基及諸如此類。術語「(C₁-C₄)烷基」係指含有1至4個碳原子之直鏈或具支鏈烷烴(烴)基團，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基及異丁基。術語「(C₁-C₆)烷基」係指除針對「(C₁-C₄)烷基」所例示之彼等外，含有1至6個碳原子之直鏈或具支鏈烷烴(烴)基團，例如正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基。「經取代之烷基」係指在任何可用附接點經一或多個取代基、較佳1至4個取代基取代之烷基。實例性取代基包括(但不限於)以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如，單一鹵素取代基或多個鹵基取代基，在後一情形下形成諸如CF₃或帶有Cl₃之烷基等基團)、氰基、硝基、側氧基(即，=O)、CF₃、OCF₃、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳

基、 OR_a 、 SR_a 、 S(=O)R_e 、 $\text{S(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{P(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P(=O)}_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 C(=O)OR_d 、 C(=O)R_a 、 $\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 OC(=O)R_a 、 $\text{OC(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C(=O)OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C(=O)R}_a$ 、或 $\text{NR}_b\text{P(=O)}_2\text{R}_e$ ，其中 R_a 在每次出現時獨立地係氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、或芳基； R_b 、 R_c 及 R_d 在每次出現時獨立地係氫、烷基、環烷基、雜環、芳基，或該等 R_b 及 R_c 與其鍵結之N一起視情況形成雜環；且 R_e 在每次出現時獨立地係烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。在上文所提及之實例性取代基中，諸如烷基、環烷基、烯基、炔基、環烯基、雜環及芳基等基團可自身視情況經取代。

術語「烯基」係指含有2至12個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或具支鏈烴基團。該等基團之實例包括乙烯基或烯丙基。術語「 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基」係指含有2至6個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或具支鏈烴基團，例如乙烯基、丙烯基、2-丙烯基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、2-甲基(E)-丁-2-烯基、2-甲基(Z)-丁-2-烯基、2,3-二甲基-丁-2-烯基、(Z)-戊-2-烯基、(E)-戊-1-烯基、(Z)-己-1-烯基、(E)-戊-2-烯基、(Z)-己-2-烯基、(E)-己-2-烯基、(Z)-己-1-烯基、(E)-己-1-烯基、(Z)-己-3-烯基、(E)-己-3-烯基及(E)-己-1,3-二烯基。「經取代之烯基」係指在任何可用附接點經一或多個取代基、較佳1至4個取代基取代之烯基。取代基之實例包括(但不限於)以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如，單一鹵素取代基或多個鹵基取代基，在後一情形下形成諸如 CF_3 或帶有 Cl_3 之烷基等基團)、氰基、硝基、側氧基(即， $=\text{O}$)、 CF_3 、 OCF_3 、環烷基、烯基、環烯基、炔

基、雜環、芳基、 OR_a 、 SR_a 、 S(=O)R_e 、 $\text{S(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{P(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P(=O)}_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 C(=O)OR_d 、 C(=O)R_a 、 $\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 OC(=O)R_a 、 $\text{OC(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C(=O)OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C(=O)R}_a$ 、或 $\text{NR}_b\text{P(=O)}_2\text{R}_e$ ，其中 R_a 在每次出現時獨立地係氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、或芳基； R_b 、 R_c 及 R_d 在每次出現時獨立地係氫、烷基、環烷基、雜環、芳基，或該等 R_b 及 R_c 與其鍵結之N一起視情況形成雜環；且 R_e 在每次出現時獨立地係烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。實例性取代基可自身視情況經取代。

術語「炔基」係指含有2至12個碳原子及至少一個碳-碳三鍵之直鏈或具支鏈烴基團。該等基團之實例包括乙炔基。術語「 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基」係指含有2至6個碳原子及至少一個碳-碳三鍵之直鏈或具支鏈烴基團，例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基。「經取代之炔基」係指在任何可用附接點經一或多個取代基、較佳1至4個取代基取代之炔基。實例性取代基包括(但不限於)以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如，單一鹵素取代基或多個鹵基取代基，在後一情形下形成諸如 CF_3 或帶有 Cl_3 之烷基等基團)、氰基、硝基、側氧基(即， $=\text{O}$)、 CF_3 、 OCF_3 、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、 OR_a 、 SR_a 、 S(=O)R_e 、 $\text{S(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{P(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P(=O)}_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 C(=O)OR_d 、 C(=O)R_a 、 $\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 OC(=O)R_a 、 $\text{OC(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C(=O)OR}_e$ 、

$\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、
 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、或 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ，其中 R_a 在每次出現時獨立地係氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、或芳基； R_b 、 R_c 及 R_d 在每次出現時獨立地係氫、烷基、環烷基、雜環、芳基，或該等 R_b 及 R_c 與其鍵結之N一起視情況形成雜環；且 R_e 在每次出現時獨立地係烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。實例性取代基可自身視情況經取代。

術語「環烷基」係指含有1至4個環及每個環3至8個碳之完全飽和環狀烴基團。「 C_3 - C_7 環烷基」係指環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。「經取代之環烷基」係指在任何可用附接點經一或多個取代基、較佳1至4個取代基取代之環烷基。實例性取代基包括(但不限於)以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如，單一鹵素取代基或多個鹵基取代基，在後一情形下形成諸如 CF_3 或帶有 Cl_3 之烷基等基團)、氰基、硝基、側氧基(即， $=\text{O}$)、 CF_3 、 OCF_3 、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、或 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ，其中 R_a 在每次出現時獨立地係氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、或芳基； R_b 、 R_c 及 R_d 在每次出現時獨立地係氫、烷基、環烷基、雜環、芳基，或該等 R_b 及 R_c 與其鍵結之N一起視情況形成雜環；且 R_e 在每次出現時獨立地係烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。實例性取代基可自身視情況經取代。實例性取代基亦包括螺接或稠合環狀取代基，尤其螺接

環烷基、螺接環烯基、螺接雜環(不包括雜芳基)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中上文所提及之環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基可自身視情況經取代。

術語「環烯基」係指含有1至4個環及每個環3至8個碳之部分不飽和環狀烴基團。該等基團之實例包括環丁烯基、環戊烯基、環己烯基等。

「經取代之環烯基」係指在任何可用附接點經一或多個取代基、較佳1至4個取代基取代之環烯基。實例性取代基包括(但不限於)以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如，單一鹵素取代基或多個鹵基取代基，在後一情形下形成諸如 CF_3 或帶有 Cl_3 之烷基等基團)、氰基、硝基、側氧基(即， $=\text{O}$)、 CF_3 、 OCF_3 、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、或 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ，其中 R_a 在每次出現時獨立地係氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、或芳基； R_b 、 R_c 及 R_d 在每次出現時獨立地係氫、烷基、環烷基、雜環、芳基，或該等 R_b 及 R_c 與其鍵結之N一起視情況形成雜環；且 R_e 在每次出現時獨立地係烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。實例性取代基可自身視情況經取代。實例性取代基亦包括螺接或稠合環狀取代基，尤其螺接環烷基、螺接環烯基、螺接雜環(不包括雜芳基)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中上文所提及之環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基可自身視情況經取代。

術語「芳基」係指具有1至5個芳香族環之環狀、芳香族烴基團，尤其單環或二環基團，例如苯基、聯苯或萘基。在含有兩個或更多個芳香族環(二環等)時，芳基之芳香族環可在單一點接合(例如，聯苯)或稠合(例如，萘基、菲基及諸如此類)。「經取代之芳基」係指在任何可用附接點由一或多個取代基、較佳1至3個取代基取代之芳基。實例性取代基包括(但不限於)以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如，單一鹵素取代基或多個鹵基取代基，在後一情形下形成諸如 CF_3 或帶有 Cl_3 之烷基等基團)、氰基、硝基、側氧基(即， $=\text{O}$)、 CF_3 、 OCF_3 、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、或 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ，其中 R_a 在每次出現時獨立地係氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、或芳基； R_b 、 R_c 及 R_d 在每次出現時獨立地係氫、烷基、環烷基、雜環、芳基，或該等 R_b 及 R_c 與其鍵結之N一起視情況形成雜環；且 R_e 在每次出現時獨立地係烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。實例性取代基可自身視情況經取代。實例性取代基亦包括稠合環狀基團，尤其稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中上文所提及之環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基可自身視情況經取代。

術語「雜環」及「雜環狀」係指完全飽和或部分或完全不飽和的，包括芳香族(即，「雜芳基」)環狀基團(例如，4至7員單環、7至11員二環或8至16員三環系統)，其在含有至少一個碳原子之環中具有至少一個雜原

子。含有雜原子之雜環狀基團之每一環可具有1個、2個、3個或4個選自氮原子、氧原子及/或硫原子之雜原子，其中氮及硫雜原子可視情況經氧化且氮雜原子可視情況經四級銨化。(術語「雜芳基鎗」係指帶有四級氮原子且因此具有正電荷之雜芳基)。雜環狀基團可在環或環系統之任一雜原子或碳原子處附接至分子之其餘部分。實例性單環雜環狀基團包括氮雜丁環基、吡咯啉基、吡咯基、吡啶基、氧雜環丁基、吡啶啉基、咪啶基、咪啶啉基、咪啶啉基、噁啶基、噁啶啉基、異噁啶啉基、異噁啶基、噻啶基、噻二啶基、噻啶啉基、異噻啶基、異噻啶啉基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、噁二啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、2-側氧基六氫吡啶基、2-側氧基六氫吡啶基、2-側氧基吡咯啉基、2-側氧基氮呋基、氮呋基、六氫二氮呋基、4-六氫吡啶酮基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、嘧啶基、三嗪基、三啶基、四啶基、四氫吡喃基、嗎啉基、硫嗎啉基、硫嗎啉基亞砷基、硫嗎啉基砷基、1,3-二氧雜環戊烷基及四氫-1,1-二側氧基噻吩基及諸如此類。實例性二環雜環基包括吡啶基、異吡啶基、苯并噻啶基、苯并噁啶基、苯并噁二啶基、苯并噻吩基、苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯基、奎寧環基、喹啉基、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯并咪啶基、苯并吡喃基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、吡啶基、喹啶基、吡啶基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(例如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基]或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氫異吡啶基、二氫噻啶基(例如3,4-二氫-4-側氧基-噻啶基)、三嗪基氮呋基、四氫噻啶基及諸如此類。實例性三環雜環基團包括呋啶基、苯并吡啶基、啡啶基(phenanthrolinyl)、吡啶基、啡啶基、吡啶基及諸如此類。

「經取代之雜環」及「經取代之雜環狀」(例如「經取代之雜芳基」)係指在任何可用附接點經一或多個取代基、較佳1至4個取代基取代之雜環或雜環基。實例性取代基包括(但不限於)以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如，單一鹵素取代基或多個鹵基取代基，在後一情形下形成諸如 CF_3 或帶有 Cl_3 之烷基等基團)、氰基、硝基、側氧基(即， $=\text{O}$)、 CF_3 、 OCF_3 、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、或 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ，其中 R_a 在每次出現時獨立地係氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、或芳基； R_b 、 R_c 及 R_d 在每次出現時獨立地係氫、烷基、環烷基、雜環、芳基，或該等 R_b 及 R_c 與其鍵結之N一起視情況形成雜環；且 R_e 在每次出現時獨立地係烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。實例性取代基可自身視情況經取代。實例性取代基亦包括在任一或多個可用附接點之螺接或稠合環狀取代基，尤其螺接環烷基、螺接環烯基、螺接雜環(不包括雜芳基)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中上文所提及之環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基可自身視情況經取代。

術語「烷基胺基」係指具有結構 $-\text{NHR}'$ 之基團，其中 R' 係氫、烷基或經取代之烷基、環烷基或經取代之環烷基，如本文中所定義。烷基胺基之實例包括(但不限於)甲基胺基、乙基胺基、正丙基胺基、異丙基胺基、環丙基胺基、正丁基胺基、第三丁基胺基、新戊基胺基、正戊基胺基、己

基胺基、環己基胺基及諸如此類。

術語「二烷基胺基」係指具有結構-NRR'之基團，其中R及R'各自獨立地係烷基或經取代之烷基、環烷基或經取代之環烷基、環烯基或經取代之環烯基、芳基或經取代之芳基、雜環基或經取代之雜環基，如本文中所定義。R及R'在二烷基胺基部分中可相同或不同。二烷基胺基之實例包括(但不限於)二甲基胺基、甲基乙基胺基、二乙基胺基、甲基丙基胺基、二(正丙基)胺基、二(異丙基)胺基、二(環丙基)胺基、二(正丁基)胺基、二(第三丁基)胺基、二(新戊基)胺基、二(正戊基)胺基、二(己基)胺基、二(環己基)胺基及諸如此類。在某些實施例中，R及R'連接以形成環狀結構。所得環狀結構可為芳香族或非芳香族。環狀二胺基烷基之實例包括(但不限於)氮丙啶基、吡咯啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、吡咯基、咪唑基、1,3,4-三唑基及四唑基。

術語「鹵素」或「鹵基」係指氯、溴、氟或碘。

除非另有指示，否則假設具有未滿足化合價之任何雜原子具有足以滿足該等原子價之氫原子。

本發明化合物可形成亦在本發明範圍內之鹽。應理解，除非另外指明，否則在提及本發明化合物時包括提及其鹽。本文所用術語「鹽」表示利用無機及/或有機酸及鹼形成之酸性及/或鹼性鹽。另外，當本發明化合物含有鹼性部分(例如但不限於吡啶或咪唑)及酸性部分(例如但不限於羧酸)時，可形成兩性離子(「內鹽」)且其包括於本文所用術語「鹽」內。醫藥上可接受(即，無毒、生理學上可接受)之鹽較佳，但其他鹽亦可用於(例如)可在製備期間採用之分離或純化步驟中。舉例而言，可藉由使式I化合物與一定量(例如1當量)之酸或鹼在諸如可沈澱鹽之介質等介質中或

在水性介質中反應、然後凍乾來形成本發明化合物之鹽。

含有鹼性部分(例如但不限於胺或吡啶或咪唑環)之本發明化合物可與各種有機及無機酸形成鹽。實例性酸加成鹽包括乙酸鹽(例如，利用乙酸或諸如三氟乙酸等三鹵代乙酸形成之彼等)、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、羥基乙磺酸鹽(例如2-羥基乙磺酸鹽)、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽(例如2-萘磺酸鹽)、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、苯基丙酸鹽(例如3-苯基丙酸鹽)、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽(例如利用硫酸形成之彼等)、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate, tosylate)、十一烷酸鹽及諸如此類。

含有酸性部分(例如但不限於羧酸)之本發明化合物可與各種有機及無機鹼形成鹽。實例性鹼式鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽(例如鈉鹽、鋰鹽及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣鹽及鎂鹽)、與有機鹼(例如有機胺，例如苜星青黴素(benzathine)、二環己胺、哈胺(hydrabamine) (利用N,N-雙(去氫松香基)乙二胺形成)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖醯胺、第三丁基胺)之鹽及與胺基酸(例如，精胺酸、離胺酸及諸如此類)之鹽。可使用諸如下等試劑使鹼性含氮基團四級銨化：低碳烷基鹵化物(例如，甲基、乙基、丙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷基酯(例如，硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯)、長鏈鹵化物(例如，癸

基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基之氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如，苄基及苯乙基之溴化物)及其他。

本文亦涵蓋本發明化合物之前藥及溶劑合物。如本文所用術語「前藥」表示在投與個體後經歷藉由代謝過程或化學過程之化學轉化而獲得本發明化合物或其鹽及/或溶劑合物之化合物。本發明化合物之溶劑合物包括例如水合物。

本發明化合物及其鹽或溶劑合物可以其互變異構物形式(例如醯胺或亞胺基醚)存在。本文涵蓋所有該等互變異構物形式作為本發明之一部分。

本發明之範圍內涵蓋本發明化合物之所用立體異構物(例如，可由於各個取代基上之不對稱碳存在之彼等)，包括鏡像異構形式及非鏡像異構形式。本發明化合物之個別立體異構物可(例如)實質上不含其他異構物(例如，呈具有指定活性之純或實質上純光學異構物形式)，或者可混合(例如)為外消旋體混合物，或與所有其他或其他經選擇之立體異構物混合。本發明之手性中心可具有S或R構形，如由International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) 1974 Recommendations所定義。可藉由物理方法(例如，非鏡像異構衍生物之分步結晶、分離或結晶)或藉助手性管柱層析之分離來拆分外消旋形式。可藉由任何適宜方法(包括但不限於，習用方法，例如，與光學活性酸形成鹽，隨後結晶)自外消旋物獲得個別光學異構物。

本發明化合物在其製備後較佳經分離及純化以獲得含有以重量計等於或大於90%、例如等於或大於95%、等於或大於99%純(「實質上純」化合物I)之量之組合物，隨後如本文所述對其進行使用或調配。本發明之該

等「實質上純」化合物亦涵蓋在本文中作為本發明之一部分。

涵蓋呈混合物形式或呈純或呈實質上純形式之本發明化合物之所有構形異構物。本發明化合物之定義涵蓋順式(*Z*)及反式(*E*)烯烴異構物、以及環狀烴或雜環之順式及反式異構物。

在整個說明書中，基團及其取代基可經選擇以提供穩定部分及化合物。

下文更詳細地闡述特定官能基及化學術語之定義。出於本發明的目的，化學元素係根據Periodic Table of the Elements，CAS版，*Handbook of Chemistry and Physics*，第75版，內封面識別，且特定官能基通常如本文所述來定義。此外，有機化學之一般原則以及特定官能部分及反應性闡述於「Organic Chemistry」，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999中，其全部內容均以引用方式併入本文中。

本發明之某些化合物可以特定幾何或立體異構形式存在。本發明涵蓋屬本發明範圍內之所有該等化合物，包括順式-及反式-異構物、*R*-及*S*-鏡像異構物、非鏡像異構物、(*D*)-異構物、(*L*)-異構物、其外消旋混合物及其他混合物。額外不對稱碳原子可存於取代基(例如烷基)中。本發明意欲包括所有該等異構物以及其混合物。

可根據本發明利用含有多種異構物比率中之任一者之異構混合物。舉例而言，若僅組合兩種異構物，則含有50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0異構物比率之混合物皆涵蓋在本發明內。彼等熟習此項技術者將容易地明瞭，對於更複雜異構物混合物涵蓋類似比率。

本發明亦包括同位素標記之化合物，除一或多個原子由原子質量或

質量數不同於自然界中通常發現之原子質量或質量數之原子代替的事實外，該等化合物與本文中揭示之彼等化合物相同。可納入本發明化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，例如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有上文所提及之同位素及/或其他原子之其他同位素之本發明化合物或其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽或溶劑合物在本發明之範圍內。某些同位素標記之本發明化合物(例如納入諸如 ^3H 及 ^{14}C 等放射性同位素之彼等)可用於藥物及/或受質組織分佈分析中。氕化(即， ^3H)及碳-14(即， ^{14}C)同位素因其易於製備及可檢測性而尤佳。另外，使用諸如氘(亦即 ^2H)等較重同位素進行取代因具有更大之代謝穩定性而可提供某些治療優點，例如活體內半衰期增加或劑量需要量減少，且由此在一些情況下可能較佳。經同位素標記之化合物通常可藉由實施在方案中或在下文所述實例中所揭示之程序藉由用容易獲得之經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

例如，若期望本發明化合物之特定鏡像異構物，則其可藉由不對稱合成或藉由利用手性助劑衍生來製備，其中分離所得非鏡像混合物並解離輔助基團以提供純期望鏡像異構物。或者，若分子含有鹼性官能基(例如胺基)或酸性官能基(例如羧基)，則與適當光學活性酸或鹼形成非鏡像異構鹽，隨後藉由分段結晶或業內熟知之層析方式拆分由此形成之非鏡像異構物，且隨後回收純鏡像異構物。

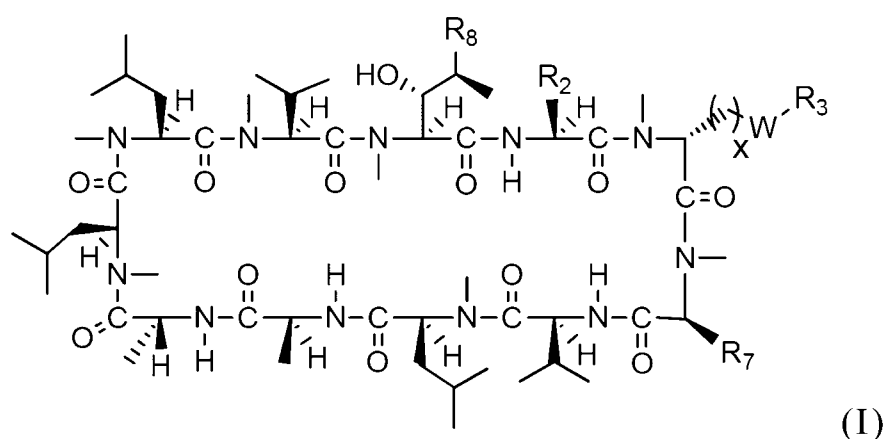
應瞭解，如本文所述之化合物可經任一數目之取代基或官能部分取代。一般而言，術語「經取代」(不論前面是否存在術語「視情況」)及本發明之式中含有之取代基係指使用指定取代基替代給定結構中之氫基團。

在任何給定結構中之一個以上位置經一個以上選自指定基團之取代基取代時，取代基可在每個位置相同或不同。預計如本文所用術語「經取代」包括有機化合物之所有可容許取代基。在廣泛態樣中，可容許取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、具支鏈及無支鏈、碳環及雜環、芳香族及非芳香族取代基。出於本發明之目的，雜原子(例如氮)可具有氫取代基及/或任何滿足雜原子化合價之本文所述有機化合物之可容許取代基。此外，有機化合物之可容許取代基並非意欲以任一方式限制本發明。本發明所預期之取代基及變量之組合較佳係可形成可用於治療(例如)傳染病或增殖病症之穩定化合物之彼等。如本文所用術語「穩定」較佳係指具有足以容許製造之穩定性且維持化合物之完整性達足以檢測之時間段且較佳足以用於本文詳述目的之時間段的化合物。

化合物

本發明之新穎環孢素衍生物係親環素之強效抑制劑且可用於抑制諸如HCV、HBV及HIV等病毒。

在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

x係0或1；

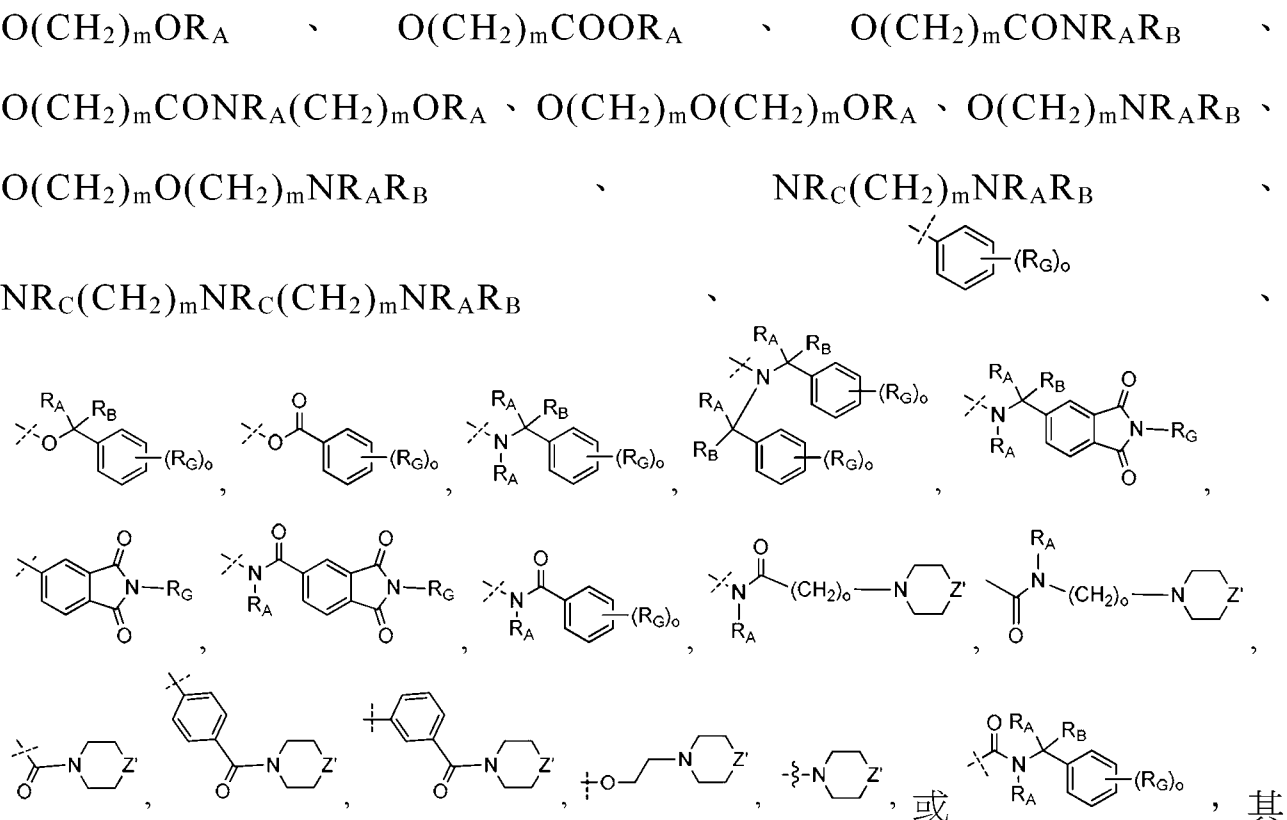
R_8 係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基；其中 R_8 由一或多個 R_1 取代；條件係 R_8-R_1 不為正丁基或(*E*)-丁-2-烯基；

R_2 係乙基、1-羥基乙基、異丙基或正丙基；

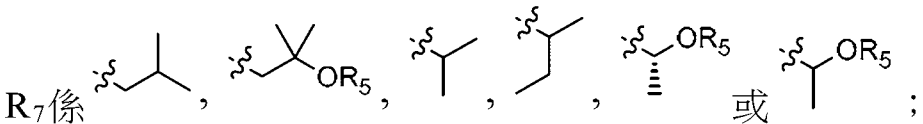
W 係O、S或 CH_2 ；

R_3 係H、烷基或經取代之烷基、烯基或經取代之烯基、炔基或經取代之炔基、環烷基或經取代之環烷基、環烯基或經取代之環烯基、芳基或經取代之芳基或雜芳基或經取代之雜芳基；其中 R_3 視情況由一或多個 R_1 取代；

R_1 在每次出現時獨立地係H、鹵素、芳基或經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基、CN、 OR_A 、 SR_A 、 NR_AR_B 、 $-NR_A(CH_2)_OOR_B$ 、 $-N((CH_2)_OOR_A)((CH_2)_OOR_B)$ 、 $-C(=O)R_A$ 、 $-C(=O)OR_A$ 、 $-OC(=O)R_A$ 、 $-OC(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基 } -R_H)$ 、 $-OC(=O)(CH_2)_OOR_A$ 、 $-C(=O)NR_AR_B$ 、 $-NR_AC(=O)R_B$ 、 $-N(C(=O)R_A)(C(=O)R_B)$ 、 $-N(C(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基 } -R_H))(C(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基 } -R_H))$ 、 $-N(C(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基 } -R_H))_2$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_OOR_B$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_OOR_B$ 、 $-N(C(=O)(CH_2)_OOR_B)_2$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_ONR_AR_B$ 、 $-NR_A(CH_2)_OC(=O)OR_B$ 、 $-N((CH_2)_OC(=O)OR_A)((CH_2)_OC(=O)OR_B)$ 、 $-NR_A(CH_2)_OC(=O)NR_AR_B$ 、 $-N((CH_2)_OC(=O)NR_AR_B)((CH_2)_OC(=O)NR_AR_B)$ 、 $-NR_A(CH_2)_OC(=O)NR_A(CH_2)_OOR_B$ 、 $-C(=O)N((CH_2)_OOR_B)_2$ 、 $-N((CH_2)_OC(=O)NR_A(CH_2)_OOR_B)((CH_2)_OC(=O)NR_A(CH_2)_OOR_B)$ 、 $-C(=O)NR_A(CH_2)_OOR_B$ 、 $-C(=O)NR_A(CH_2)_OOR_B$ 、 $-C(=O)NR_A(CH_2)_ONR_AR_B$ 、 $-N=CR_A-NR_AR_B$ 、 $-NR_B-C(=NH)-NR_AR_B$ 、



中該芳基或雜芳基視情況由一或多個可相同或不同地選自由以下組成之群之基團取代：鹵素、羥基、(C₁-C₆)烷基、(CH₂)_pOR_A、(CH₂)_pNR_AR_B、(CH₂)_pC(=O)NR_AR_B及(CH₂)_pC(=O)OR_A；



每一R₅皆獨立地係H、烷基或經取代之烷基、烯基或經取代之烯基、炔基或經取代之炔基、環烷基或經取代之環烷基、環烯基或經取代之環烯基或芳基或經取代之芳基；

R_A及R_B在每次出現時獨立地係：

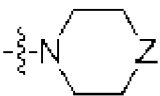
- 氫；
- (C₁-C₆)烷基，其視情況由一或多個可相同或不同之基團R_D取代；
- (C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基；
- (C₃-C₇)環烷基，其視情況經(C₁-C₆)烷基取代；

苯基或苄基，其視情況經1至5個可相同或不同地選自以下之基團取代：鹵素、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、胺基、烷基胺基及二烷基胺基；

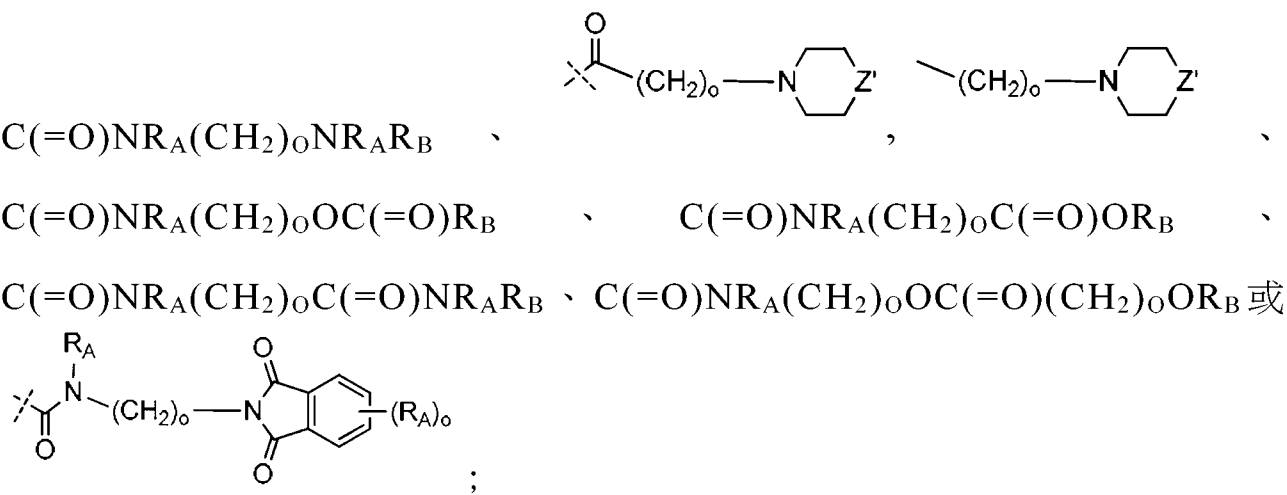
或雜環，其可為含有5或6個環原子及1至3個可相同或不同地選自氮、硫及氧之雜原子之飽和或不飽和環；

或 R_A 及 R_B 與其附接之氮原子一起形成含有3至7個環原子之飽和或不飽和雜環，該環可視情況含有選自由氮、氧及硫組成之群之另一雜原子且可視情況由1至4個可相同或不同地選自由烷基、苯基及苄基組成之群之基團取代；

R_C 在每次出現時獨立地係氫或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；

R_D 在每次出現時獨立地係鹵素、羥基、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或 ，其中Z係 CH_2 、O、S、NH、 NCH_3 、NEt、N-異丙基、N-異丙基、N-新戊基、 $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ；

R_G 在每次出現時獨立地係 R_A 、 OR_A 、 SR_A 、 $\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 、 $-(\text{CH}_2)_o\text{R}_\text{A}$ 、 $-(\text{CH}_2)_o\text{C}(=\text{O})\text{OR}_\text{A}$ 、 $-(\text{CH}_2)_o\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_\text{A}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_\text{A}$ 、 $\text{NR}_\text{A}\text{C}(=\text{O})\text{R}_\text{B}$ 、 $\text{NR}_\text{A}\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{A}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{A}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_\text{B}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\text{A}(\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{B}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{A})((\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{B})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_o\text{C}(=\text{O})\text{OR}_\text{A})((\text{CH}_2)_o\text{C}(=\text{O})\text{OR}_\text{B})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_o\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})(\text{CH}_2)_o\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_o\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{A})((\text{CH}_2)_o\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{B})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_o\text{NR}_\text{A}\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{B})((\text{CH}_2)_o\text{NR}_\text{A}\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_o\text{OR}_\text{B})$ 、



R_H在每次出現時獨立地係鹵素；

Z' 在每次出現時獨立地係CH₂、O、S、NR_A、N(CH₂)_oOR_A、N(CH₂)_oNR_AR_B、N(CH₂)_oCOOR_A、N(CH₂)_oOC(=O)R_A、N(CH₂)_oCONR_AR_B、N(CH₂)_oNR_AC(=O)R_B或N(CH₂)_oOC(=O)(CH₂)_oOR_A；

o在每次出現時獨立地係0、1、2、3、4、5或6；

p在每次出現時獨立地係0、1、2、3、4或5之整數；且

m在每次出現時獨立地係1、2、3、4或5之整數。

在一些實施例中，x係0。在其他實施例中，x係1。在一些實施例中，R₈係(C₁-C₁₂)烷基、(C₂-C₁₂)烯基、(C₂-C₁₂)炔基、(C₃-C₁₂)環烷基、或苯基或CH₂-苯基，其視情況由一或多個可相同或不同地選自鹵素、羥基、(C₁-C₆)烷基之基團取代。在一些實施例中，R₈係(C₁-C₁₂)烷基。在其他實施例中，R₈係(C₁-C₆)直鏈烷基。在其他實施例中，R₈係(C₇-C₁₂)直鏈烷基。在其他實施例中，R₈係(C₄-C₆)直鏈烷基。在其他實施例中，R₈係(C₆-C₈)直鏈烷基。在一些具體實施例中，R₈係-(CH₂)₃₋₁₁-烷基鏈。

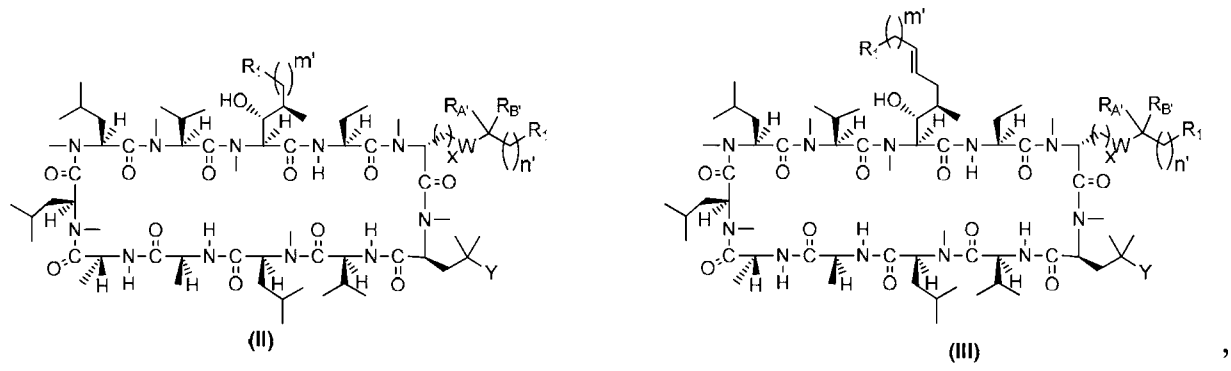
在一些實施例中，R₈係(C₂-C₁₂)烯基。在其他實施例中，R₈係(C₂-C₆)直鏈烯基。在其他實施例中，R₈係(C₇-C₁₂)直鏈烯基。在其他實施例

中， R_8 係(C₄-C₆)直鏈烯基。在其他實施例中， R_8 係(C₆-C₈)直鏈烯基。

在一些實施例中， R_8 係(C₂-C₁₂)炔基。在其他實施例中， R_8 係(C₂-C₆)直鏈炔基。在其他實施例中， R_8 係(C₇-C₁₂)直鏈炔基。在其他實施例中， R_8 係(C₄-C₆)直鏈炔基。在其他實施例中， R_8 係(C₆-C₈)直鏈炔基。

在一些實施例中， R_1 係H。在其他實施例中， R_1 係鹵素。在其他實施例中， R_1 選自由以下組成之群： H 、 OR_A 、 SR_A 、 NR_AR_B 、 $-C(=O)R_A$ 、 $-C(=O)OR_A$ 、 $-C(=O)NR_AR_B$ 、 $-NR_AC(=O)R_B$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_OR_B$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_ONR_AR_B$ 、 $-C(=O)NR_A(CH_2)_OR_B$ 、 $-C(=O)NR_A(CH_2)_ONR_AR_B$ 及 $-C(=O)NR_A(CH_2)_ONR_AR_B$ 。在其他實施例中， R_1 選自由以下組成之群： $O(CH_2)_mOR_A$ 、 $O(CH_2)_mO(CH_2)_mOR_A$ 、 $O(CH_2)_mNR_AR_B$ 、 $O(CH_2)_mO(CH_2)_mNR_AR_B$ 、 $NR_C(CH_2)_mNR_AR_B$ 及 $NR_C(CH_2)_mNR_C(CH_2)_mNR_AR_B$ 。

在某些具體實施例中，本文揭示之化合物具有式(II)或(III)之結構：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

x 係0或1；

Y 係H或 OR_5 ；其中 R_5 係H或甲基；

m' 及 n' 各自獨立地係0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或

12；

R_A 及 R_B 在每次出現時獨立地係：

氫；

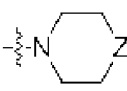
(C_1 - C_6)烷基，其視情況由一或多個可相同或不同之基團 R_D 取代；

(C_2 - C_6)烯基或(C_2 - C_6)炔基；

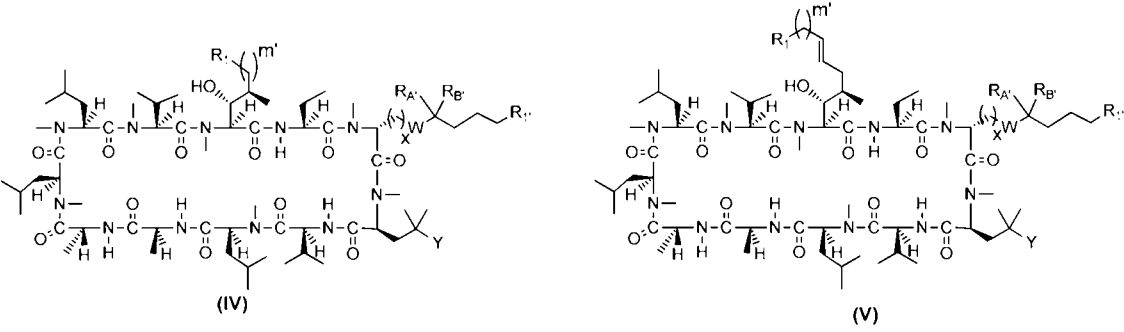
(C_3 - C_7)環烷基，其視情況經(C_1 - C_6)烷基取代；

苯基或苄基，其視情況經1至5個可相同或不同地選自以下之基團取代：鹵素、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、胺基、烷基胺基及二烷基胺基；

或 R_A 及 R_B 與其附接之氮原子一起形成含有3至7個環原子之飽和或不飽和雜環，該環可視情況含有選自由氮、氧及硫組成之群之另一雜原子且可視情況由1至4個可相同或不同地選自由烷基、苯基及苄基組成之群之基團取代；且

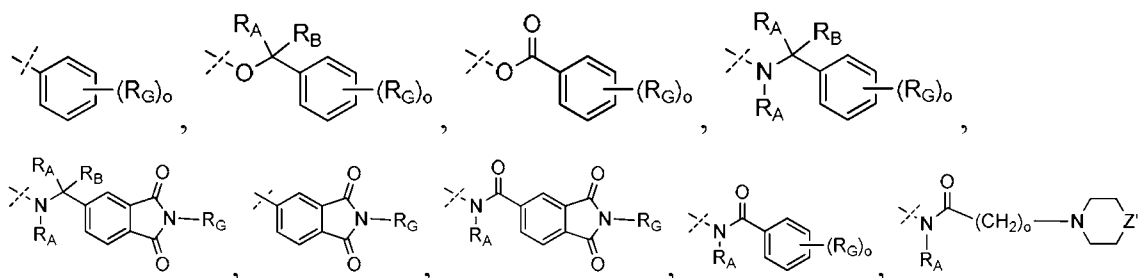
R_D 在每次出現時獨立地係鹵素、羥基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基、 $C(=O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $C(=O)O(C_1-C_4)$ 烷基或 ；其中Z係 CH_2 、O、S、NH、 NCH_3 、NEt、N-異丙基、N-異丙基、N-新戊基、N- CH_2CH_2OH 、或N- CH_2CH_2OMe 。

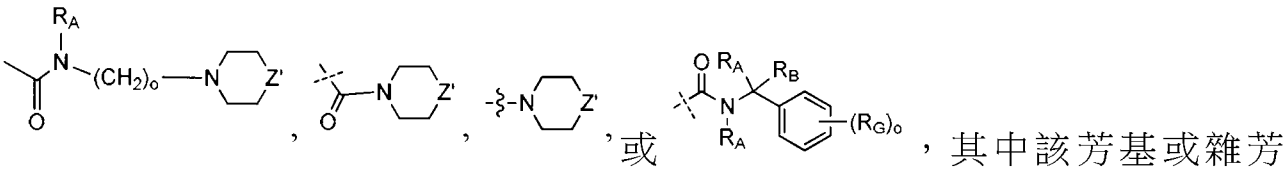
在某些具體實施例中，本文揭示之化合物具有式(IV)或(V)之結構：



；其中x係0或1；Y係H或 OR_5 ；其中 R_5 係H或甲基； R_1 在每次出現時獨立

地係H、鹵素、芳基或經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基、 OR_A 、 SR_A 、 NR_AR_B 、 $-NR_A(CH_2)_oOR_B$ 、 $-N((CH_2)_oOR_A)((CH_2)_oOR_B)$ 、 $-C(=O)R_A$ 、 $-C(=O)OR_A$ 、 $-OC(=O)R_A$ 、 $-OC(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基 } -R_H)$ 、 $-OC(=O)(CH_2)_oOR_A$ 、 $-C(=O)NR_AR_B$ 、 $-NR_AC(=O)R_B$ 、 $-N(C(=O)R_A)(C(=O)R_B)$ 、 $-N(C(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基 } -R_H))(C(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基 } -R_H))$ 、 $-N(C(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基 } -R_H))_2$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_oOR_B$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_oOR_B$ 、 $-N(C(=O)(CH_2)_oOR_B)_2$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_oNR_AR_B$ 、 $-NR_A(CH_2)_oC(=O)OR_B$ 、 $-N((CH_2)_oC(=O)OR_A)((CH_2)_oC(=O)OR_B)$ 、 $-NR_A(CH_2)_oC(=O)NR_AR_B$ 、 $-N((CH_2)_oC(=O)NR_AR_B)((CH_2)_oC(=O)NR_AR_B)$ 、 $-NR_A(CH_2)_oC(=O)NR_A(CH_2)_oOR_B$ 、 $-C(=O)N((CH_2)_oOR_B)_2$ 、 $-N((CH_2)_oC(=O)NR_A(CH_2)_oOR_B)((CH_2)_oC(=O)NR_A(CH_2)_oOR_B)$ 、 $-C(=O)NR_A(CH_2)_oOR_B$ 、 $-C(=O)NR_A(CH_2)_oOR_B$ 、 $-C(=O)NR_A(CH_2)_oNR_AR_B$ 、 $-N=CR_A-NR_AR_B$ 、 $-NR_B-C(=NH)-NR_AR_B$ 、 $O(CH_2)_mOR_A$ 、 $O(CH_2)_mCOOR_A$ 、 $O(CH_2)_mCONR_AR_B$ 、 $O(CH_2)_mCONR_A(CH_2)_mOR_A$ 、 $O(CH_2)_mO(CH_2)_mOR_A$ 、 $O(CH_2)_mNR_AR_B$ 、 $O(CH_2)_mO(CH_2)_mNR_AR_B$ 、 $NR_C(CH_2)_mNR_AR_B$ 、 $NR_C(CH_2)_mNR_C(CH_2)_mNR_AR_B$

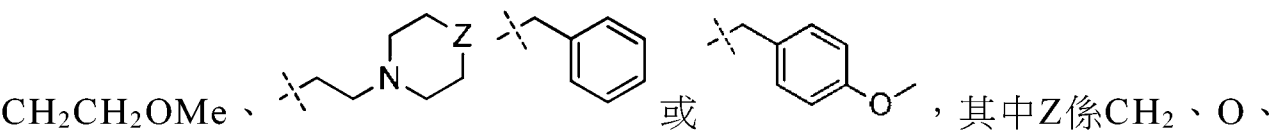




基視情況由一或多個可相同或不同地選自由以下組成之群之基團取代：鹵素、羥基、(C₁-C₆)烷基、(CH₂)_pOR_A、(CH₂)_pNR_AR_B、(CH₂)_pC(=O)NR_AR_B及(CH₂)_pC(=O)OR_A。

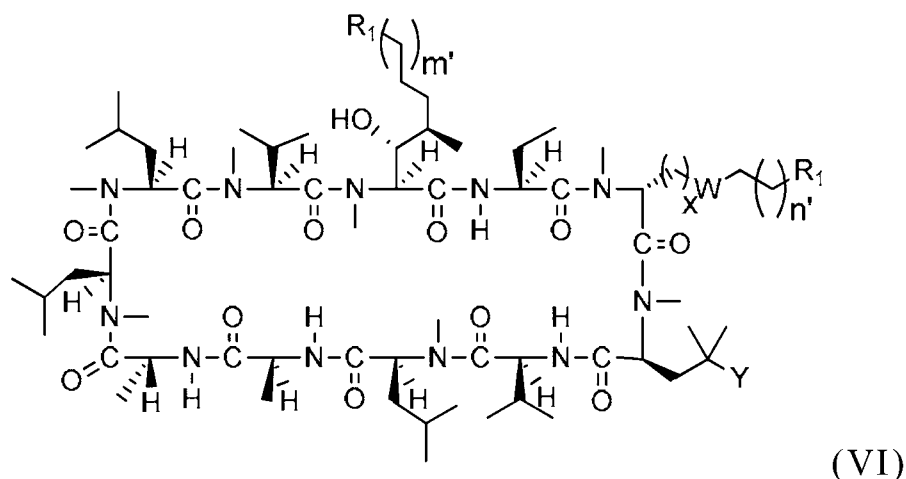
在某些具體實施例中，R₁係OR_A、OCOCH₂OR_A、SR_A、NHR_A、N(R_A)₂或NHCOCH₂OR_A。在某些具體實施例中，R₁係OAc、OCOCH₂Cl、OCOCH₂CH₃、OCOCHMe₂、OCOCMe₃、OCOCH=CH₂、NHCH₂CH₂OH、NHCH₂CH₂OMe、N(CH₂CH₂OH)₂、N(CH₂CH₂OMe)₂、NHCH₂CHMe₂、NHCH₂CMe₂、NHAc、NHCH₂COOH、NHCH₂COOCH₃、NMeCH₂COOH、NMeCH₂COOCH₃、NHCH₂CONH₂、NHCH₂CONHMe、NHCH₂CONMe₂、NHCH₂CONHCH₂CH₂OH、NHCH₂CONHCH₂CH₂OMe、NMeCH₂CONH₂、NMeCH₂CONHMe、NMeCH₂CONMe₂、N(CH₂COOH)₂、N(CH₂CONH₂)₂、N(CH₂CONHMe)₂、N(CH₂CONMe₂)₂、N(CH₂CONHCH₂CH₂OH)₂、N(CH₂CONHCH₂CH₂OMe)₂、NHCOCH₂Cl、NHCOCH₂CH₃、NHCOCHMe₂、NHCOCMe₃、NHCOCH=CH₂、N(COCH₂Cl)₂、N(COCH₂CH₃)₂、N(COCHMe₂)₂、N(COCMe₃)₂或N(COCH=CH₂)₂。

在某些具體實施例中，R_A及R_B各自獨立地係H、Me、Et、正丙基、異丙基、異丁基、新戊基、環戊基、環己基、CH₂CH₂OH、



S、NH、NCH₃、NEt、N-異丙基、N-異丙基、N-新戊基、N-CH₂CH₂OH 或N-CH₂CH₂OMe。在某些具體實施例中，R_A及R_B各自係Me。在某些具體實施例中，R_A及R_B各自係Et。

在某些具體實施例中，本文揭示之化合物具有式(VI)之結構：



其中

x係0或1；

W係CH₂、O或S；

Y係H或OR₅；其中R₅係H或甲基；

m'及n'各自獨立地係0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；且

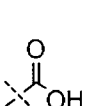
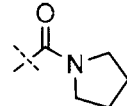
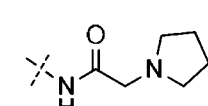
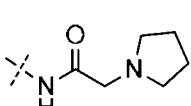
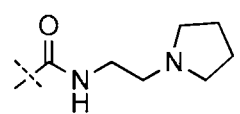
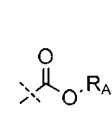
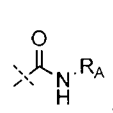
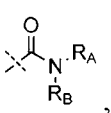
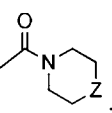
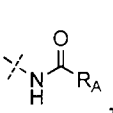
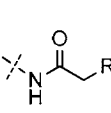
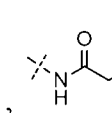
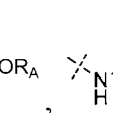
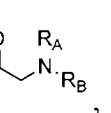
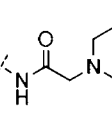
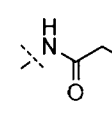
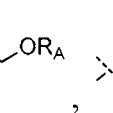
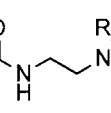
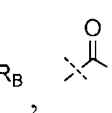
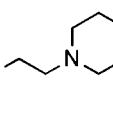
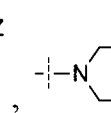
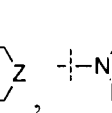
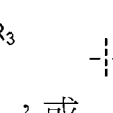
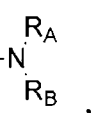
R₁在每次出現時獨立地係H、鹵素、芳基或經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基、OR_A、SR_A、NR_AR_B、-C(=O)R_A、-C(=O)OR_A、-C(=O)NR_AR_B、-NR_AC(=O)R_B、-NR_AC(=O)(CH₂)_OR_B、-NR_AC(=O)(CH₂)_OOR_B、-NR_AC(=O)(CH₂)_ONR_AR_B或-C(=O)NR_A(CH₂)_OR_B。

在某些具體實施例中，R₁選自由以下組成之群：H、OR_A、SR_A、NR_AR_B、-C(=O)R_A、-C(=O)OR_A、-C(=O)NR_AR_B、-NR_AC(=O)R_B、-NR_AC(=O)(CH₂)_OR_B、-NR_AC(=O)(CH₂)_OOR_B、-NR_AC(=O)(CH₂)_ONR_AR_B或-C(=O)NR_A(CH₂)_OR_B。

$\text{NR}_A\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_o\text{NR}_A\text{R}_B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_A(\text{CH}_2)_o\text{R}_B$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_A(\text{CH}_2)_o\text{OR}_B$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_A(\text{CH}_2)_o\text{NR}_A\text{R}_B$ 。

在某些具體實施例中， R_1 選自由以下組成之群： $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}_A$ 、
 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}_A$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_A\text{R}_B$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_A\text{R}_B$ 、
 $\text{NR}_C(\text{CH}_2)_m\text{NR}_A\text{R}_B$ 及 $\text{NR}_C(\text{CH}_2)_m\text{NR}_C(\text{CH}_2)_m\text{NR}_A\text{R}_B$ 。

在某些具體實施例中， R_1 選自由以下組成之群： OR_A 、 SR_A 、
 NR_AR_B 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_A$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_A$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_A\text{R}_B$ 。在一些具體實施例
中， R_1 係OH、OMe、OEt、O-異丙基、O-異丁基、O-新戊基、O-環戊
基、O-環己基、SH、SMe、S-異丙基、S-異丁基、S-新戊基、S-環戊

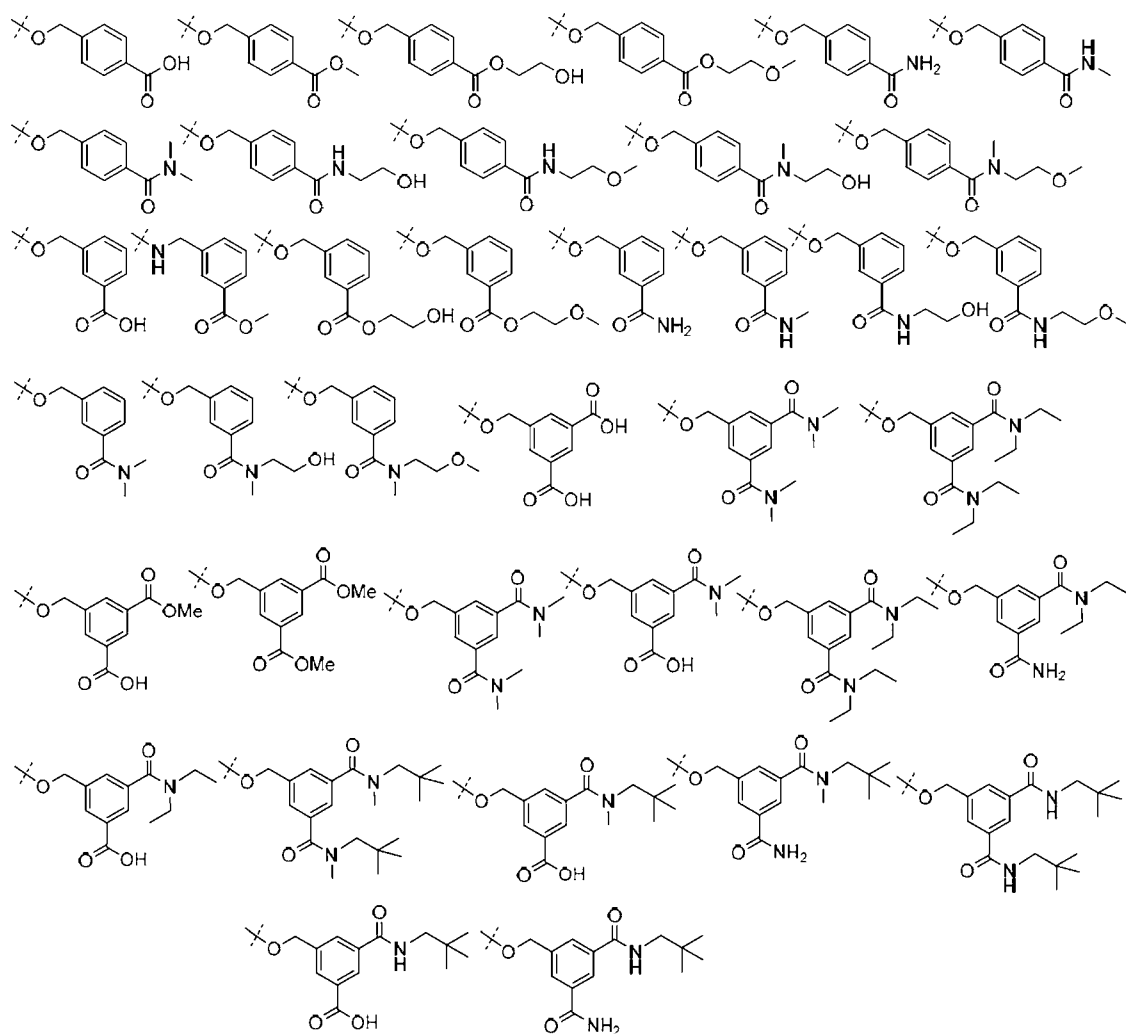
基、S-環己基、, , , , 或
。在某些具體實施例中， R_1 係,
, , , , , , , , , ,
, , , , , , , , , , , 其中Z係

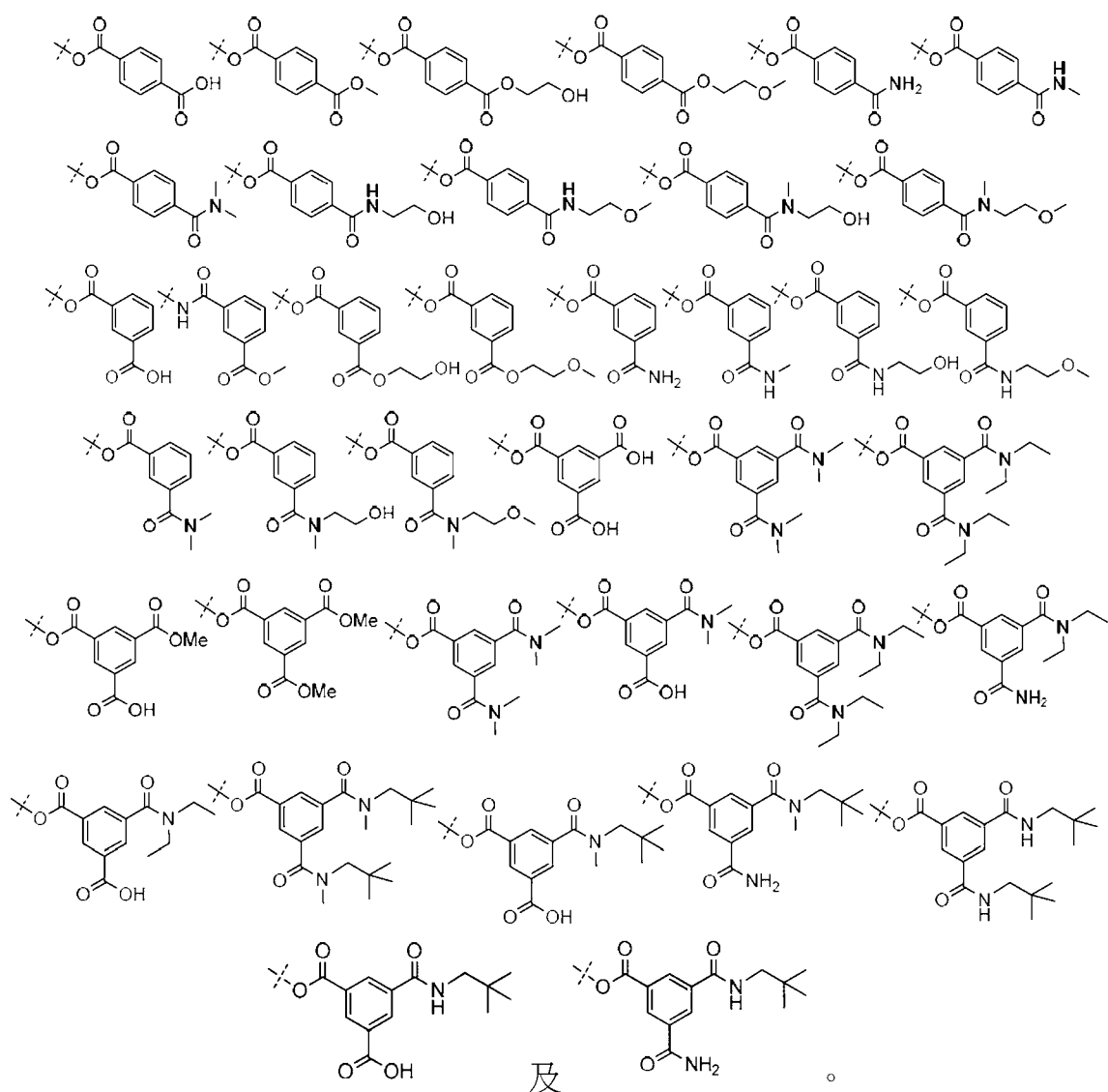
CH_2 、O、S、NH、 NCH_3 、NEt、N-異丙基、N-異丙基、N-新戊基、N-
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 。在一些實施例中， R_A 及 R_B 係如本文中所
述。在其他實施例中， R_A 及 R_B 各自係H、Me、Et、異丙基、異丁基、環
戊基或環己基。在某些實施例中， R_1 係羥基。在某些其他實施例中， R_1 係
 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_A$ 。

在其他實施例中， R_1 選自由以下組成之群：H、OH、OMe、OEt、
O-異丙基、O-異丁基、O-新戊基、O-環戊基、O-環己基、

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 OCH_2COOH 、 $\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$ 、
 $\text{OCH}_2\text{CONH}_2$ 、 $\text{OCH}_2\text{CONHMe}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CONMe}_2$ 、
 $\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 OAc 、
 OOCCH_2Cl 、 $\text{OOCCH}_2\text{OR}_A$ 、 $\text{OOCCH}_2\text{CH}_3$ 、 OOCCHMe_2 、 OOCMe_3 及
 OC(=O)CCH=CH_2 。

在其他實施例中， R_1 選自由以下組成之群：

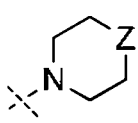




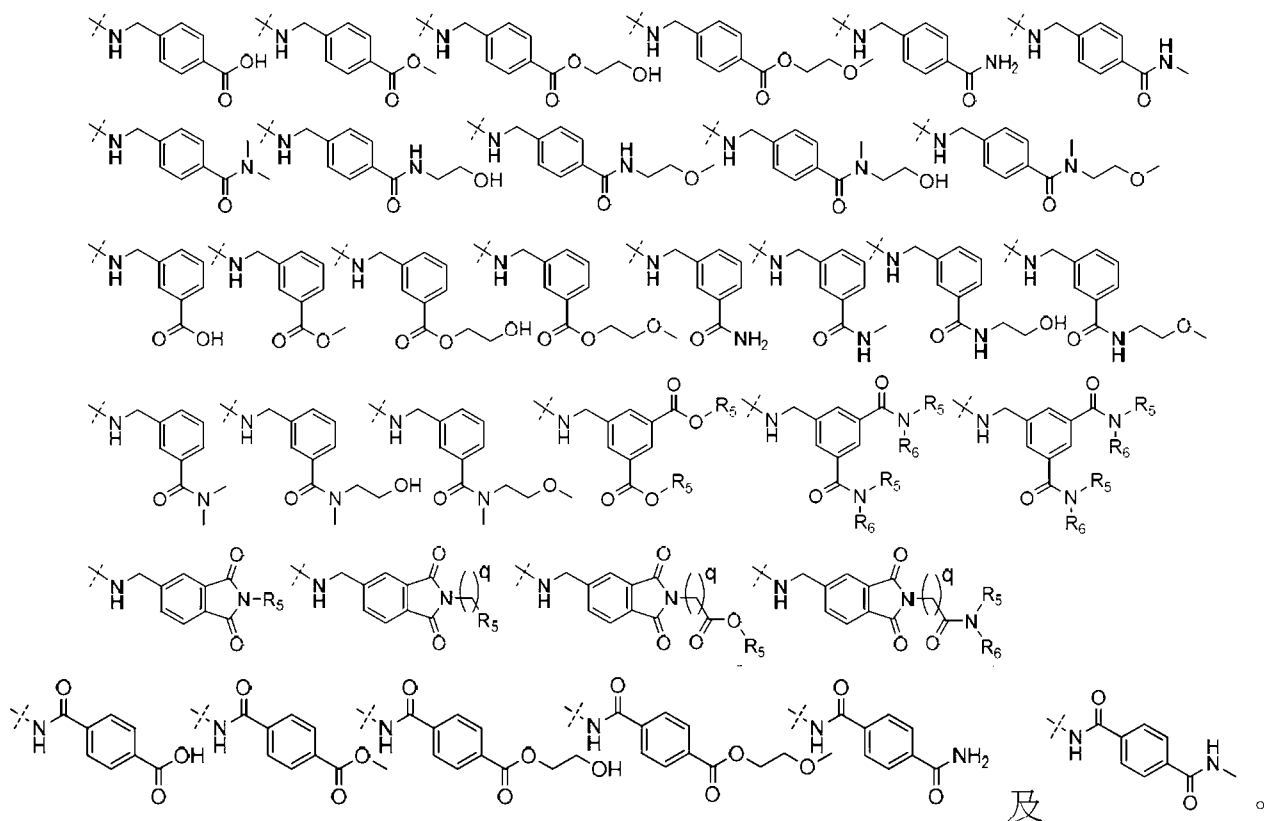
在其他實施例中， R_1 係SH、SMe、SEt、S-異丙基、S-異丁基、S-新戊基、O-環戊基或S-環己基。

在其他實施例中， R_1 選自由以下組成之群： NH_2 、 NHCH_3 、 NHCH_2CH_3 、 NHCH_2CHOH 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 NMe_2 、 NEt_2 、 $\text{NHCH}_2\text{CHMe}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CMe}_3$ 、 NHAc 、 NHCH_2COOH 、 $\text{NHCH}_2\text{COOCH}_3$ 、 $\text{NMeCH}_2\text{COOH}$ 、 $\text{NMeCH}_2\text{COOCH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CONH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CONHMe}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CONMe}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $\text{NMeCH}_2\text{CONH}_2$ 、 $\text{NMeCH}_2\text{CONHMe}$ 、 $\text{NMeCH}_2\text{CONMe}_2$ 、

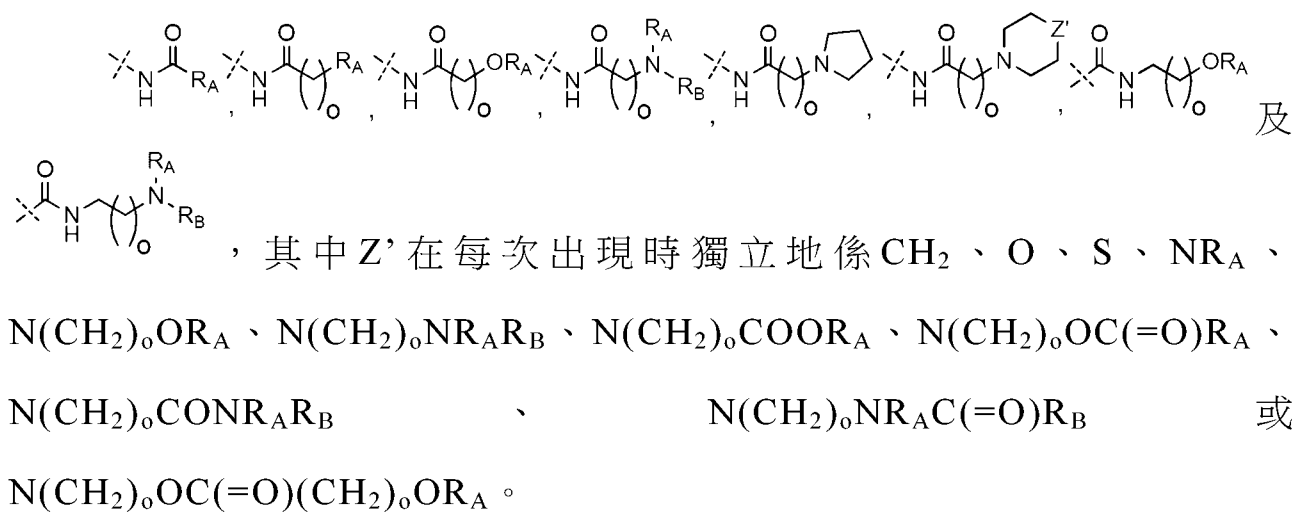
$N(CH_2COOH)_2$ 、 $N(CH_2CONH_2)_2$ 、 $N(CH_2CONHMe)_2$ 、
 $N(CH_2CONMe_2)_2$ 、 $N(CH_2CONHCH_2CH_2OH)_2$ 、
 $N(CH_2CONHCH_2CH_2OMe)_2$ 、 $NHCOCH_2Cl$ 、 $NHCOCH_2OR_A$ 、
 $NHCOCH_2CH_3$ 、 $NHCOCHMe_2$ 、 $NHCOCMe_3$ 、 $NHCOCH=CH_2$ 、
 $N(COCH_2Cl)_2$ 、 $N(COCH_2OR_A)_2$ 、 $N(COCH_2CH_3)_2$ 、 $N(COCHMe_2)_2$ 、
 $N(COCMe_3)_2$ 及 $N(COCH=CH_2)_2$ 。

在其他實施例中， R_1 係 ，其中 Z 係 CH_2 、 O 、 S 、 NH 、
 NMe 、 NEt 、 N -異丙基、 N -新戊基、 $N-CH_2CH_2OH$ 、 $NCH_2CH_2OCH_3$ 、
 $NCH_2CH_2OCH_3$ 、 NCH_2COOH 、 NCH_2COOMe 、 $N-CH_2CONH_2$ 、
 $NCH_2CONHMe$ 或 NCH_2CONMe_2 。

在其他實施例中， R_1 選自由以下組成之群：

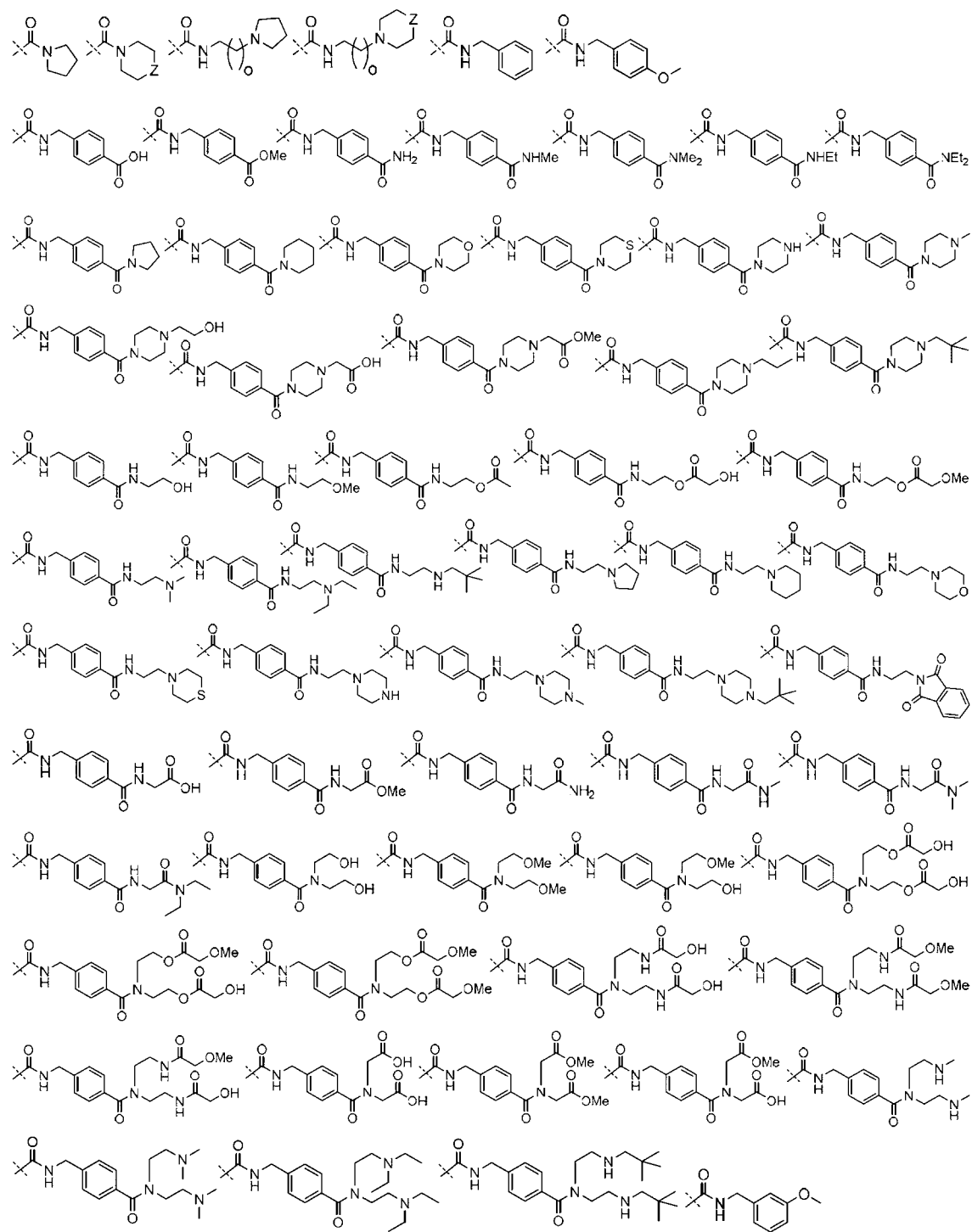


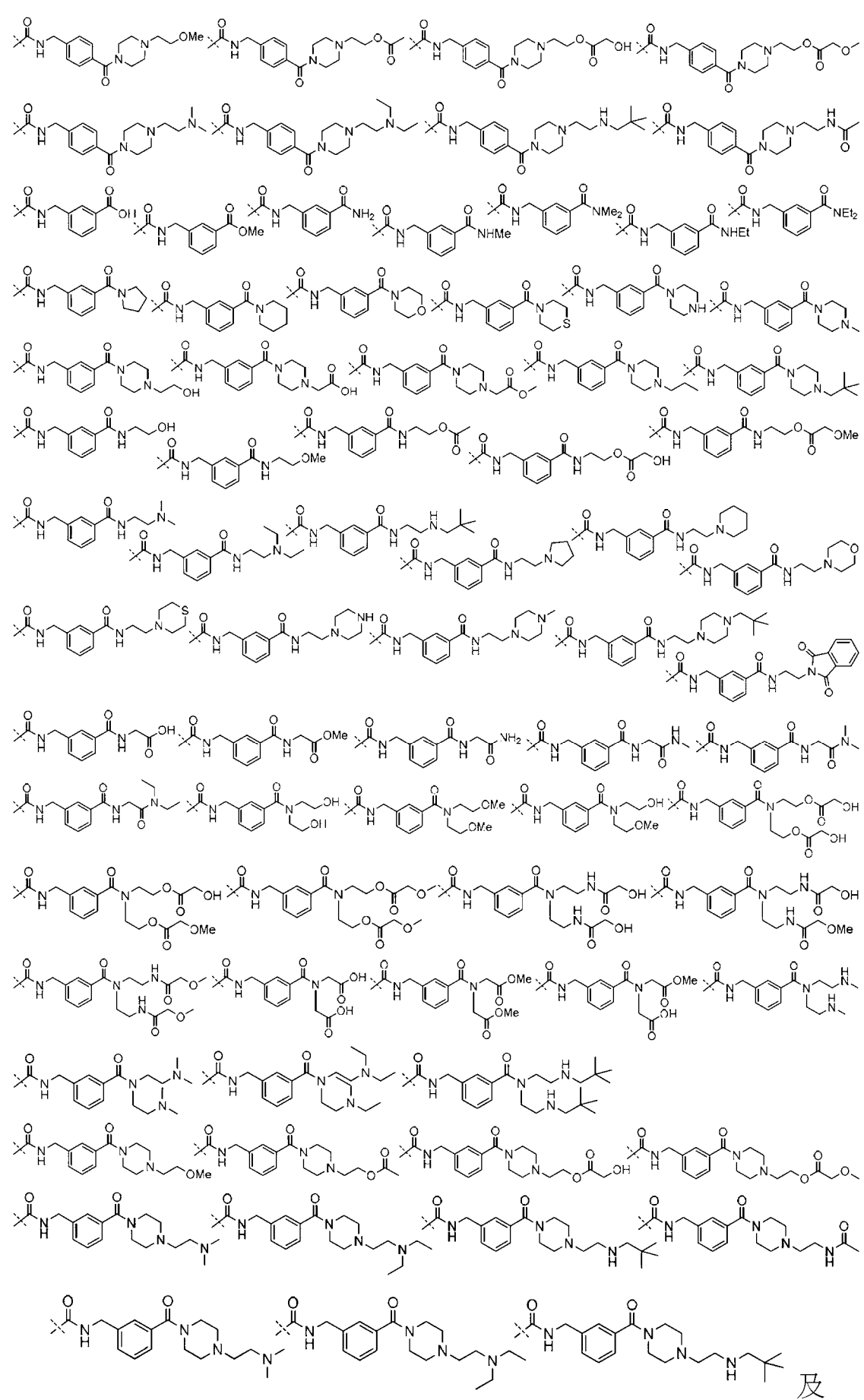
在其他實施例中， R_1 選自由以下組成之群：

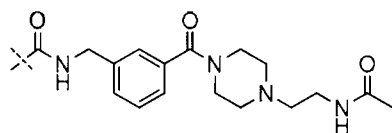


在其他實施例中， R_1 係 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONMe_2$ 、 $-CONHEt$ 、 $-CONEt_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-CONHCH_2CH_2OMe$ 、 $-CON(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $-CON(CH_2CH_2OMe)_2$ 或 $-CONMe_2$ 。

在其他實施例中， R_1 選自由以下組成之群：



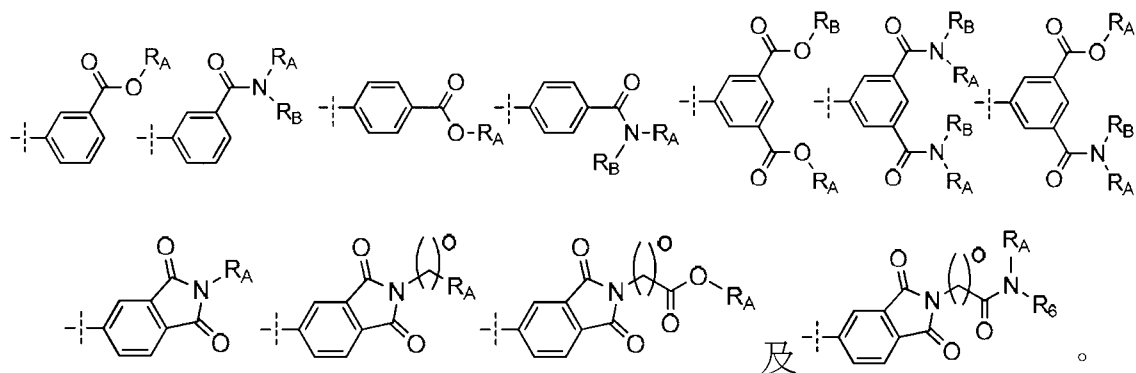




；其中Z係CH₂、O、S、NH、NCH₃、NEt、N-異丙基、N-異丙基、N-新戊基、N-CH₂CH₂OH、或N-CH₂CH₂OMe。

在其他實施例中， R_1 係  或 。在一些實施例中， R_G 係 OH、OMe、OAc、NH₂、NHMe、NHAc、NMe₂、NEt₂、NHCH₂CMe₃。

在其他實施例中， R_1 選自由以下組成之群：

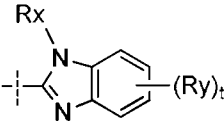


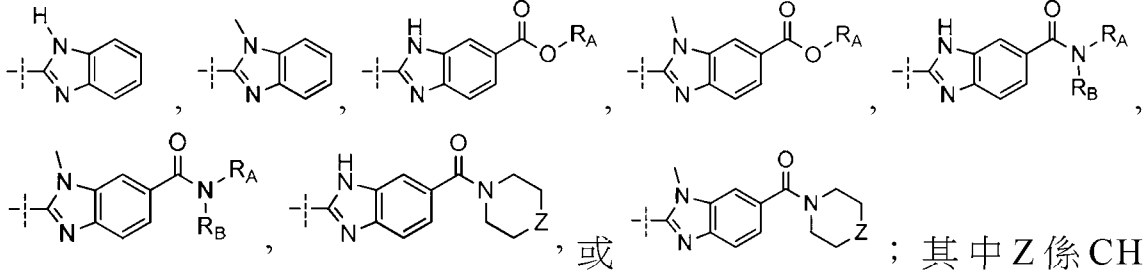
在其他實施例中， R_1 係 OR_A 、 $OCOCH_2OR_A$ 、 SR_A 、 NHR_A 、 $N(R_A)_2$ 或 $NHCOCH_2OR_A$ 。

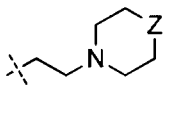
在其他實施例中， R_1 係 OAc 、 $OCOCH_2Cl$ 、 $OCOCH_2CH_3$ 、 $OCOCHMe_2$ 、 $OCOCMe_3$ 、 $OCOCH=CH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2OMe$ 、 $N(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 $NHCH_2CHMe_2$ 、 $NHCH_2CMe_2$ 、 $NHAc$ 、 $NHCH_2COOH$ 、 $NHCH_2COOCH_3$ 、 $NMeCH_2COOH$ 、 $NMeCH_2COOCH_3$ 、 $NHCH_2CONH_2$ 、 $NHCH_2CONHMe$ 、 $NHCH_2CONMe_2$ 、 $NHCH_2CONHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CONHCH_2CH_2OMe$ 、 $NMeCH_2CONH_2$ 、 $NMeCH_2CONHMe$ 、 $NMeCH_2CONMe_2$ 、

$N(CH_2COOH)_2$ 、 $N(CH_2CONH_2)_2$ 、 $N(CH_2CONHMe)_2$ 、
 $N(CH_2CONMe_2)_2$ 、 $N(CH_2CONHCH_2CH_2OH)_2$ 、
 $N(CH_2CONHCH_2CH_2OMe)_2$ 、 $NHCOCH_2Cl$ 、 $NHCOCH_2CH_3$ 、
 $NHCOCHMe_2$ 、 $NHCOCMe_3$ 、 $NHCOCH=CH_2$ 、 $N(COCH_2Cl)_2$ 、
 $N(COCH_2CH_3)_2$ 、 $N(COCHMe_2)_2$ 、 $N(COCMe_3)_2$ 或 $N(COCH=CH_2)_2$ 。

在其他實施例中， R_1 係芳基或雜芳基，其視情況由一或多個可相同或不同地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 SR_A 、 $(CH_2)_pOR_A$ 、 $(CH_2)_pNR_AR_B$ 、 $(CH_2)_pC(=O)R_A$ 、 $(CH_2)_pC(=O)NR_AR_B$ 及 $(CH_2)_pC(=O)OR_A$ ；其中p係0、1、2、3、4、5、6；且 R_A 及 R_B 在每次出現時係如本文中所定義。在一些實施例中， R_1 係

，其中 R_x 係H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基； R_y 係H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 OR_A 、 SR_A 、 NR_AR_B 、 $-C(=O)R_A$ 、 $-C(=O)OR_A$ 或 $-C(=O)NR_AR_B$ ；且t係1、2、3或4。在一些實施例中， R_x 係H或Me；且 R_y 係 $-C(=O)OR_A$ 或 $-C(=O)NR_AR_B$ 。在一些具體實施例中， R_1 係

；其中Z係 CH_2 、O、S、NH、 NCH_3 、NEt、N-異丙基、N-異丙基、N-新戊基、N- CH_2CH_2OH 、或N- CH_2CH_2OMe 。

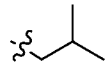
在其他實施例中， R_A 及 R_B 各自獨立地係H、Me、Et、異丙基、異丁基、新戊基、環戊基、環己基、 CH_2CH_2OH 、 CH_2CH_2OMe 或，

其中Z係 CH_2 、O、S、NH、 NCH_3 、NEt、N-異丙基、N-異丙基、N-新戊基、 $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 。在一些實施例中， R_A 及 R_B 各自獨立地係H、Me、Et、異丙基、異丁基、環戊基或環己基。在一些實施例中， R_A 及 R_B 在每次出現時獨立地係H或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基。

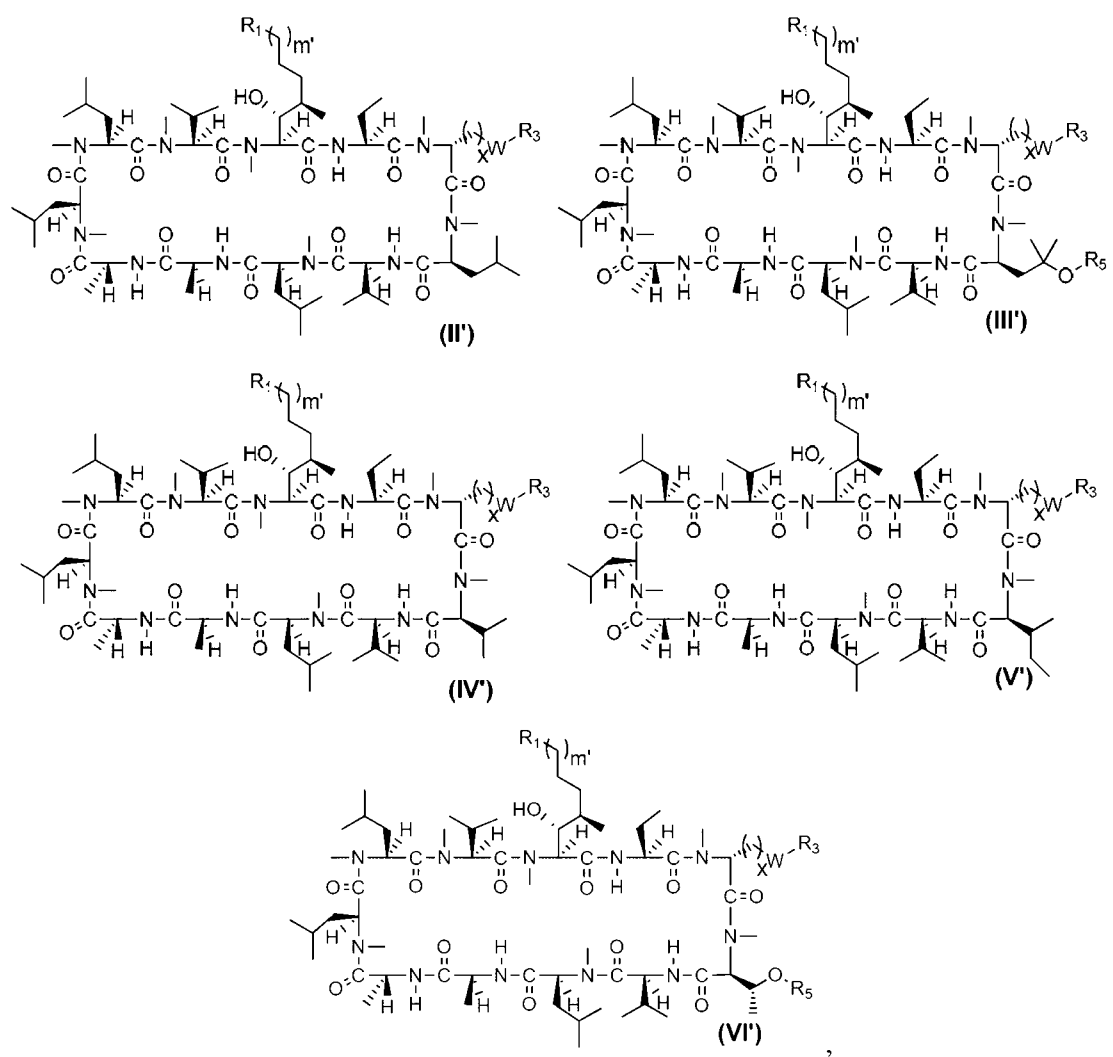
在一些實施例中， R_3 係H、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ 環烷基、或苯基或 CH_2 -苯基，其視情況由一或多個可相同或不同地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基。在一些實施例中， R_3 係 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基。在其他實施例中， R_3 係 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 直鏈烷基。在其他實施例中， R_3 係 $(\text{C}_7\text{-C}_{12})$ 直鏈烷基。在其他實施例中， R_3 係 $(\text{C}_4\text{-C}_6)$ 直鏈烷基。在其他實施例中， R_3 係 $(\text{C}_6\text{-C}_8)$ 直鏈烷基。在某些實施例中， R_3 係 $(\text{C}_7\text{-C}_{10})$ 烷基。在某些其他實施例中， R_3 係 $(\text{C}_7\text{-C}_8)$ 烷基。在其他實施例中， R_3 係 $(\text{C}_7\text{-C}_{10})$ 直鏈烷基。在其他實施例中， R_3 係 $(\text{C}_7\text{-C}_8)$ 直鏈烷基。在一些具體實施例中， R_3 係 $-(\text{CH}_2)_{3-11}$ -烷基鏈。

在一些實施例中， R_3 係 $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ 烯基。在其他實施例中， R_3 係 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 直鏈烯基。在其他實施例中， R_3 係 $(\text{C}_7\text{-C}_{12})$ 直鏈烯基。在其他實施例中， R_3 係 $(\text{C}_4\text{-C}_6)$ 直鏈烯基。在其他實施例中， R_3 係 $(\text{C}_6\text{-C}_8)$ 直鏈烯基。

在一些實施例中， R_3 係 $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ 炔基。在其他實施例中， R_3 係 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 直鏈炔基。在其他實施例中， R_3 係 $(\text{C}_7\text{-C}_{12})$ 直鏈炔基。在其他實施例中， R_3 係 $(\text{C}_4\text{-C}_6)$ 直鏈炔基。在其他實施例中， R_3 係 $(\text{C}_6\text{-C}_8)$ 直鏈炔基。在本文所述實施例中之任一者中， R_3 可為4-羥基丁基。

在某些實施例中， R_2 係乙基。在某些實施例中， R_7 係  或  OR_5 。在某些實施例中，W係O或S。在本文所述某些實施例中，W係S； $x = 1$ ；且 R_3 係4-羥基丁基。

在某些實施例中，式I化合物具有式(II')至(VI')之結構：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

每一x皆係0或1；每一W皆獨立地係O、S或CH₂，

R_1 在每次出現時獨立地係H、鹵素、芳基、雜芳基、 OR_A 、 SR_A 、 NR_AR_B 、 $-C(=O)R_A$ 、 $-C(=O)OR_A$ 、 $-C(=O)NR_AR_B$ 、 $-NR_AC(=O)R_B$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_mOR_B$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_mNR_AR_B$ 、 $-C(=O)NR_A(CH_2)_mOR_B$ 、 $-N=CR_A-NR_AR_B$ 、 $-NR_B-C(=NH)-NR_AR_B$ 、 $-C(=O)NR_A(CH_2)_mOR_B$ 、 $-C(=O)NR_A(CH_2)_mNR_AR_B$ 、 $O(CH_2)_mOR_A$ 、 $O(CH_2)_mO(CH_2)_mOR_A$ 、

$O(CH_2)_mNR_AR_B$ 、 $O(CH_2)_mO(CH_2)_mNR_AR_B$ 、 $NR_C(CH_2)_mNR_AR_B$ 或 $NR_C(CH_2)_mNR_C(CH_2)_mNR_AR_B$ ，其中該芳基或雜芳基視情況由一或多個可相同或不同地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、 (C_1-C_6) 烷基、 $(CH_2)_pOR_A$ 、 $(CH_2)_pNR_AR_B$ 、 $(CH_2)_pC(=O)NR_AR_B$ 及 $(CH_2)_pC(=O)OR_A$ ；

每一 R_3 皆獨立地係 (C_1-C_6) 烷基、 (C_7-C_{12}) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_7-C_{12}) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、或 (C_7-C_{12}) 炔基、芳基或雜芳基，其全部可視情況由一或多個可相同或不同之基團 R_1 取代；

每一 R_5 皆獨立地係：

H；

(C_1-C_6) 烷基，其視情況由一或多個可相同或不同之基團 R_6 取代；

(C_2-C_6) 烯基，其視情況由一或多個可相同或不同且各自選自以下之基團取代：鹵素、羥基、 (C_1-C_6) 烷基、芳基(例如，苯基)、 $(CH_2)_pOR_A$ 、 $(CH_2)_mOH$ 、 $(CH_2)_mO(CH_2)_mOH$ 、 $(CH_2)_mNR_AR_B$ 、 $(CH_2)_mO(CH_2)_mNR_AR_B$ 、 $(CH_2)_pNR_AR_B$ 、 $(CH_2)_pNR_C(CH_2)_mNR_AR_B$ 、 $(CH_2)_pNR_c(CH_2)_mNR_c(CH_2)_mNR_AR_B$ 、 $(CH_2)_pC(=O)NR_AR_B$ 、 $(CH_2)_pC(=O)OR_A$ ；

(C_2-C_6) 炔基，其視情況由一或多個可相同或不同且各自選自以下之基團取代：鹵素、羥基、胺基、單烷基胺基及二烷基胺基；

(C_3-C_7) 環烷基，其視情況由一或多個可相同或不同且各自選自以下之基團取代：鹵素、羥基、胺基、單烷基胺基及二烷基胺基；

苯基或 CH_2 -苯基，其視情況由一或多個可相同或不同且各自選自以下之基團取代：鹵素、羥基、 (C_1-C_6) 烷基、 $(CH_2)_pOR_A$ 、 $(CH_2)_pNR_AR_B$ 、 $(CH_2)_pC(=O)NR_AR_B$ 、 $(CH_2)_pC(=O)OR_A$ ；

R_6 在每次出現時獨立地係鹵素、羥基、芳基(例如，苯基)、 $S(C_1-C_6)$ 烷基、 SR_A 、 OR_A 、 $O(CH_2)_mOR_A$ 、 $O(CH_2)_mO(CH_2)_mOR_A$ 、 $C(=O)OR_A$ 、 $C(=O)NR_AR_B$ 、 NR_AR_B 、 $O(CH_2)_mNR_AR_B$ 、 $O(CH_2)_mO(CH_2)_mNR_AR_B$ 、 $NR_C(CH_2)_mNR_AR_B$ 或 $NR_C(CH_2)_mNR_C(CH_2)_mNR_AR_B$ ，其中該芳基或苯基視情況由一或多個可相同或不同且各自選自以下之基團取代：鹵素、羥基、 (C_1-C_6) 烷基、 $(CH_2)_pOR_A$ 、 $(CH_2)_pNR_AR_B$ 、 $(CH_2)_pC(=O)NR_AR_B$ 及 $(CH_2)_pC(=O)OR_A$ ；

R_A 及 R_B 在每次出現時獨立地係：

氫；

(C_1-C_6) 烷基，其視情況由一或多個可相同或不同之基團 R_D 取代；

(C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基；

(C_3-C_7) 環烷基，其視情況經 (C_1-C_6) 烷基取代；

苯基，其視情況經1至5個可相同或不同且各自選自以下之基團取代：鹵素、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、胺基、烷基胺基及二烷基胺基；

或雜環，其可為含有5或6個環原子及1至3個可相同或不同且各自選自氮、硫及氧之雜原子之飽和或不飽和環；

或 R_A 及 R_B 與其附接之氮原子一起形成含有3至7個環原子之飽和或不飽和雜環，該環可視情況含有選自由氮、氧及硫組成之群之另一雜原子且可視情況由1至4個可相同或不同且各自選自由烷基、苯基及苄基組成之群之基團取代；

或 R_A 及 R_B 與其附接之氮原子一起形成 $-N=CH-NR_FR_{F'}$ 、 $-N=CMe-NR_FR_{F'}$ 或 $-NR_FC(=NH)NR_FR_{F'}$ ；

R_C 在每次出現時獨立地係氫或 (C_1-C_6) 烷基；

R_D 在每次出現時獨立地係鹵素、羥基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基、 $C(=O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $C(=O)O(C_1-C_4)$ 烷基；

R_F 及 $R_{F'}$ 在每次出現時獨立地係氫、 (C_1-C_6) 烷基、苯基、苄基，或 R_F 及 $R_{F'}$ 與其附接之氮原子一起形成含有3至7個環原子之飽和或不飽和雜環，該環可視情況含有選自由氮、氧及硫組成之群之另一雜原子且可視情況由1至4個可相同或不同且各自選自由以下組成之群之基團取代：烷基、苯基及苄基；

p 係0、1、2、3、4、5或6之整數；

m' 係0、1、2、3、4、5、6、7、8或9；

m 係1、2、3、4、5或6之整數；且

n 係1、2、3、4、5或6之整數。

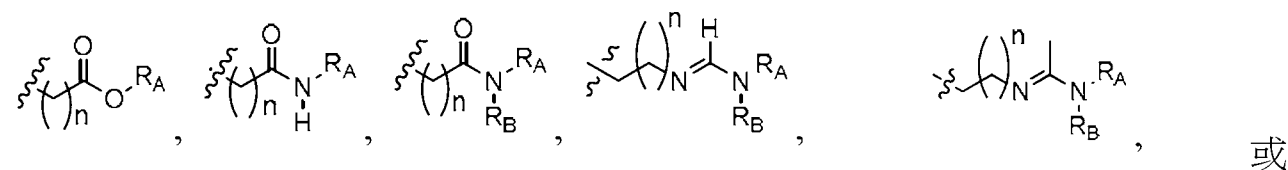
在本文所述實施例中之任一者中， x 係0或1。在本文所述實施例中之任一者中， x 可為0。在本文所述實施例中之任一者中， x 可為1。在某些實施例中， W 係O。在某些其他實施例中， W 係S。在其他實施例中， W 係 CH_2 。

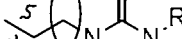
在某些實施例中， m' 係1。在某些其他實施例中， m' 係2。在其他實施例中， m' 係3。在其他實施例中， m' 係4或5。在其他實施例中， m' 係6、7、8或9。

在某些實施例中， m 係1。在某些其他實施例中， m 係2。在其他實施例中， m 係3。在其他實施例中， m 係4或5。

在某些實施例中， p 係0。在某些其他實施例中， p 係1。在其他實施例中， m 係2。在其他實施例中， m 係3、4或5。

在 某 些 實 施 例 中 ， R_3 係




 。在某些實施例中， R_3 係H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、 CH_2CMe_3 、苯基、 CH_2 -苯基、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ，或 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

在某些實施例中， R_3 係 $-(CH_2)_nNR_AR_B$ ，其中 n 係2、3、4、5或6之整數、或7、8、9、10、11或12之整數；且其中 R_A 及 R_B 在每次出現時獨立地係氫； (C_1-C_4) 烷基，其視情況由一或多個可相同或不同之基團 R_D 取代，其中 R_D 在每次出現時獨立地係鹵素、羥基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基、 $C(=O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $C(=O)O(C_1-C_4)$ 烷基；或 R_A 及 R_B 與其附接之氮原子一起形成含有3至7個環原子之飽和或不飽和雜環，該環可視情況含有選自由氮、氧及硫組成之群之另一雜原子且視情況由1至4個可相同或不同地選自以下之基團取代： (C_1-C_4) 烷基、苯基及苄基。

在某些實施例中， R_3 係 $-(CH_2)_nNR_AR_B$ ，其中 n 係2、3、4、5或6之整數、或7、8、9、10、11或12之整數；且其中 R_A 及 R_B 與其附接之氮原子一起形成含有3至7個環原子之飽和或不飽和雜環，該環可視情況含有選自氮、氧及硫之另一雜原子且可視情況由1至4個可相同或不同地選自以下之基團取代： (C_1-C_4) 烷基、苯基及苄基。

在某些實施例中， n 係2。在某些其他實施例中， n 係3。在其他實施例中， n 係4、5、或6。在其他實施例中， n 係7或8。在其他實施例中， n

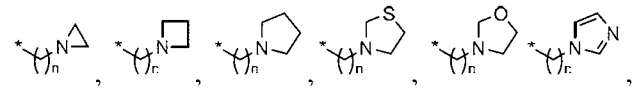
係9或10。在其他實施例中， n 係11或12。

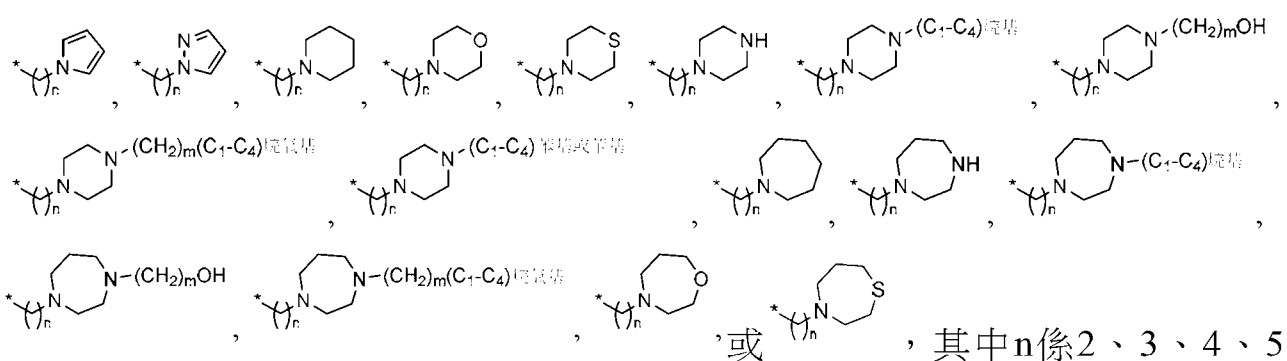
在某些實施例中， R_3 係 $-(CH_2)_nNR_AR_B$ ，其中 n 係7、8、9、10、11或12之整數；且其中 R_A 及 R_B 在每次出現時獨立地係氫； (C_1-C_4) 烷基，其視情況由一或多個可相同或不同之基團 R_D 取代，其中 R_D 在每次出現時獨立地係鹵素、羥基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基、 $C(=O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $C(=O)O(C_1-C_4)$ 烷基；或 R_A 及 R_B 與其附接之氮原子一起形成含有3至7個環原子之飽和或不飽和雜環，該環可視情況含有選自由氮、氧及硫組成之群之另一雜原子且視情況由1至4個可相同或不同地選自以下之基團取代： (C_1-C_4) 烷基、苯基及苄基。

在某些實施例中， n 係7。在某些其他實施例中， n 係8。在其他實施例中， n 係9、10、11或12。

在某些實施例中， R_3 係2-胺基乙基、2-胺基丙基、3-胺基丙基、2-單烷基胺基乙基、2-單烷基胺基丙基、3-單烷基胺基丙基、2-二烷基胺基乙基、2-二烷基胺基丙基或3-二烷基胺基丙基，其中該烷基係 (C_1-C_4) 烷基。

在某些實施例中， R_3 係2-胺基乙基、2-胺基丙基、3-胺基丙基、2-單烷基胺基乙基、2-單烷基胺基丙基、3-單烷基胺基丙基、2-二烷基胺基乙基、2-二烷基胺基丙基或3-二烷基胺基丙基，其中該烷基係 (C_1-C_4) 烷基，其中 R_3 係二甲基胺基乙基、二乙基胺基乙基、甲基乙基胺基乙基、甲基-異丁基胺基乙基、乙基-異丁基胺基乙基、甲基-第三丁基胺基乙基或乙基-第三丁基胺基乙基。

在某些實施例中， R_3 係  ,



或，其中n係2、3、4、5或6之整數，且m係2、3或4之整數。在某些實施例中，n係2。在某些其他實施例中，n係3。在其他實施例中，n係4、或5、或6。在某些實施例中，m係2。在某些其他實施例中，m係3。在某些其他實施例中，m係4。在某些實施例中，n係7。在某些其他實施例中，n係8。在其他實施例中，n係9、10、11或12。

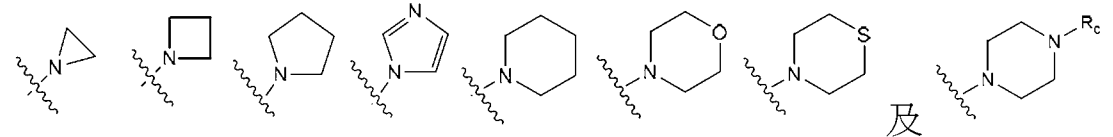
在某些實施例中，R₅係H、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、苯基、苄基、CH₂-S-(C₁-C₆)烷基、CH₂-O-(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)OR_A、(C₁-C₆)-單烷基胺、(C₁-C₆)-二烷基胺或(C₁-C₆)-環狀胺，其中該苯基或苄基係視情況由1至3個選自以下之取代基取代：(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基及鹵素；且R_A係H、(C₁-C₆)烷基、苯基、CH₂-苯基、(C₁-C₆)烷基OH、(CH₂)_pO(CH₂)_mOH、(CH₂)_pO(CH₂)_mO(CH₂)_mOH、(C₁-C₆)烷基O(C₁-C₄)烷基、(CH₂)_pO(CH₂)_mO(C₁-C₄)烷基或(CH₂)_pO(CH₂)_mO(CH₂)_mO(C₁-C₄)烷基；p係0、1、2、3、4或5之整數；且m係1、2、3、4或5之整數。

在某些實施例中，R₅係H。在某些其他實施例中，R₅係甲基。在其他實施例中，R₅係CH₂-S-(C₁-C₆)烷基，例如CH₂-S-CH₃。在其他實施例中，R₅係CH₂-O-(C₁-C₆)烷基，例如CH₂-O-CH₂-CH₃。在其他實施例中，R₅係(C₂-C₆)烯基，例如CH₂-CH=CH₂。在其他實施例中，R₅係苄基。在其他實施例中，R₅係(C₂-C₆)OH。在其他實施例中，R₅係(C₁-C₆)-單烷基胺，例如CH₂-NH-Me。在其他實施例中，R₅係(C₁-C₆)-二烷基胺，例如

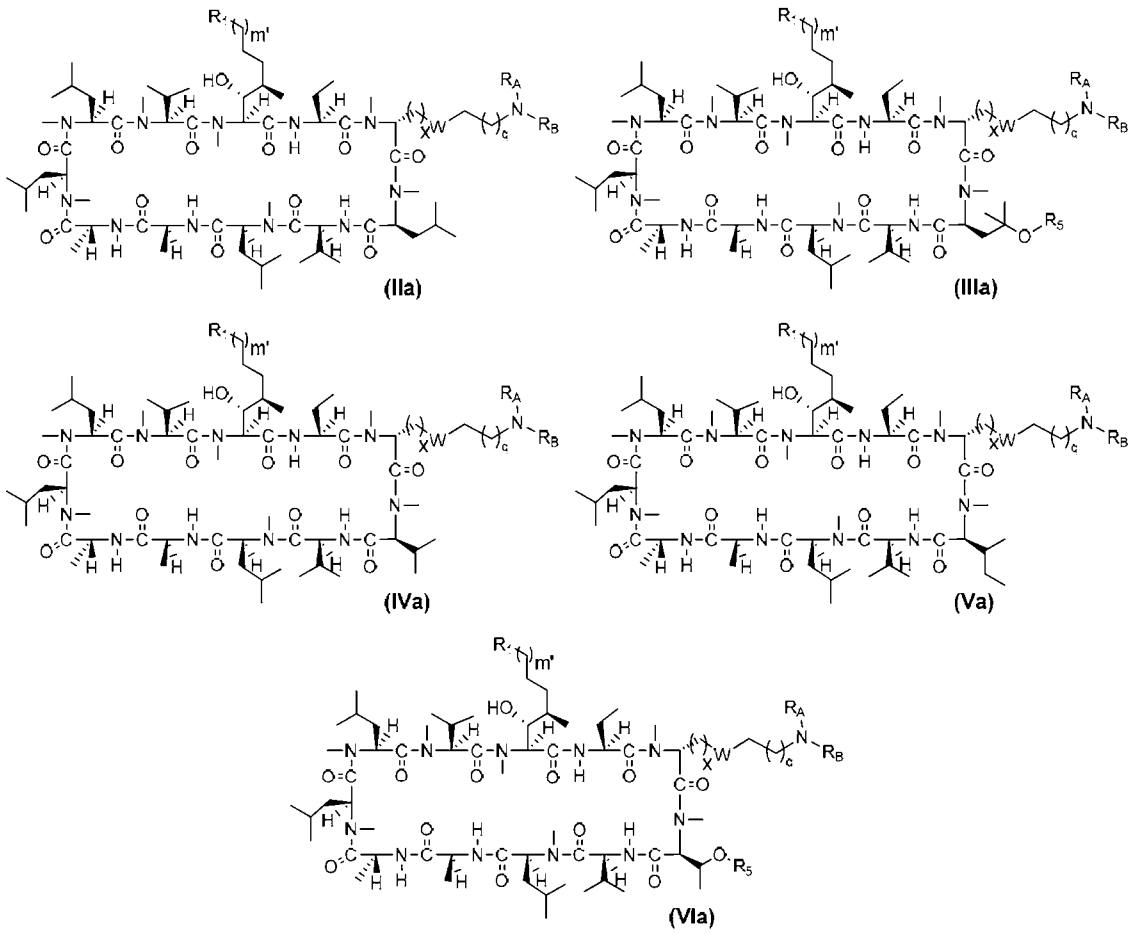
CH₂-CH₂-N(Et)₂。在其他實施例中，R₅係(C₁-C₆)-環狀胺，例如CH₂-CH₂-嗎啉。

在某些實施例中，R_A及R_B在每次出現時獨立地係H、(C₁-C₆)烷基、苯基、CH₂-苯基、(C₁-C₆)烷基OH、(CH₂)_pO(CH₂)_mOH、或(CH₂)_pO(CH₂)_mO(CH₂)_mOH、(C₁-C₆)烷基O(C₁-C₄)烷基、(CH₂)_pO(CH₂)_mO(C₁-C₄)烷基或(CH₂)_pO(CH₂)_mO(CH₂)_mO(C₁-C₄)烷基。

在某些其他實施例中，R_A及R_B與其附接之氮原子一起形成選自以下之雜

環：，其中R_C係H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、CH₂CMe₃、Ph、CH₂Ph、CH₂CH₂OH或CH₂CH₂O(C₁-C₄)烷基。

在另一態樣中，本發明提供式(IIa)-(VIa)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

每一x皆係0或1；每一W皆獨立地係O、S或CH₂；

R₁在每次出現時獨立地係H、鹵素、芳基、雜芳基、OR_A、SR_A、NR_AR_B、-C(=O)R_A、-C(=O)OR_A、-C(=O)NR_AR_B、-NR_AC(=O)R_B、-NR_AC(=O)(CH₂)_OR_B、-NR_AC(=O)(CH₂)_OOR_B、-NR_AC(=O)(CH₂)_ONR_AR_B、-C(=O)NR_A(CH₂)_OR_B、-C(=O)NR_A(CH₂)_OOR_B、-C(=O)NR_A(CH₂)_ONR_AR_B、O(CH₂)_mOR_A、O(CH₂)_mO(CH₂)_mOR_A、O(CH₂)_mNR_AR_B、O(CH₂)_mO(CH₂)_mNR_AR_B、NR_C(CH₂)_mNR_AR_B、或NR_C(CH₂)_mNR_C(CH₂)_mNR_AR_B，其中該芳基或雜芳基係視情況由一或多個可相同或不同且各自選自以下之基團取代：鹵素、羥基、(C₁-C₆)烷基、(CH₂)_pOR_A、(CH₂)_pNR_AR_B、(CH₂)_pC(=O)NR_AR_B及(CH₂)_pC(=O)OR_A；

每一R₅皆獨立地係：

H；

(C₁-C₆)烷基，其視情況由一或多個可相同或不同之基團R₆取代；

(C₂-C₆)烯基，其視情況由一或多個可相同或不同且各自選自以下之基團取代：鹵素、羥基、(C₁-C₆)烷基、芳基(例如，苯基)、(CH₂)_pOR_A、O(CH₂)_mOH、O(CH₂)_mO(CH₂)_mOH、O(CH₂)_mNR_AR_B、O(CH₂)_mO(CH₂)_mNR_AR_B、(CH₂)_pNR_AR_B、(CH₂)_pNR_C(CH₂)_mNR_AR_B、(CH₂)_pNR_C(CH₂)_mNR_C(CH₂)_mNR_AR_B、(CH₂)_pC(=O)NR_AR_B、(CH₂)_pC(=O)OR_A；

(C₂-C₆)炔基，其視情況由一或多個可相同或不同且各自選自以下之基團取代：鹵素、羥基、胺基、單烷基胺基及二烷基胺基；

(C₃-C₇)環烷基，其視情況由一或多個可相同或不同且各自選自以下之基團取代：鹵素、羥基、胺基、單烷基胺基及二烷基胺基；

苯基或CH₂-苯基，其視情況由一或多個可相同或不同且各自選自以下之基團取代：鹵素、羥基、(C₁-C₆)烷基、(CH₂)_pOR_A、(CH₂)_pNR_AR_B、(CH₂)_pC(=O)NR_AR_B、(CH₂)_pC(=O)OR_A；

R₆在每次出現時獨立地係鹵素、羥基、芳基(例如，苯基)、S(C₁-C₆)烷基、SR_A、OR_A、O(CH₂)_mOR_A、O(CH₂)_mO(CH₂)_mOR_A、C(=O)OR_A、C(=O)NR_AR_B、NR_AR_B、O(CH₂)_mNR_AR_B、O(CH₂)_mO(CH₂)_mNR_AR_B、NR_C(CH₂)_mNR_AR_B或NR_C(CH₂)_mNR_C(CH₂)_mNR_AR_B，其中該芳基或苯基視情況由一或多個可相同或不同且各自選自以下之基團取代：鹵素、羥基、(C₁-C₆)烷基、(CH₂)_pOR_A、(CH₂)_pNR_AR_B、(CH₂)_pC(=O)NR_AR_B及(CH₂)_pC(=O)OR_A；

R_A及R_B在每次出現時獨立地係：

氫；

(C₁-C₆)烷基，其視情況由一或多個可相同或不同之基團R_D取代；

(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基；

(C₃-C₇)環烷基，其視情況經(C₁-C₆)烷基取代；

苯基，其視情況經1至5個可相同或不同且各自選自以下之基團取代：鹵素、-O(C₁-C₆)烷基、-C(=O)O(C₁-C₆)烷基、胺基、烷基胺基及二烷基胺基；

或雜環，其可為含有5或6個環原子及1至3個可相同或不同且各自選自氮、硫及氧之雜原子之飽和或不飽和環；

或R_A及R_B與其附接之氮原子一起形成含有3至7個環原子之飽和或不

飽和雜環，該環可視情況含有選自由氮、氧及硫組成之群之另一雜原子且可視情況由1至4個可相同或不同且各自選自由烷基、苯基及苄基組成之群之基團取代；

R_C 在每次出現時獨立地係氫或 (C_1-C_6) 烷基；

R_D 在每次出現時獨立地係鹵素、羥基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基、 $C(=O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $C(=O)O(C_1-C_4)$ 烷基；

每一 p 皆獨立地係0、1、2、3、4或5之整數；

m' 係0、1、2、3、4、5、6、7、8或9；

m 及 n 中之每一者皆獨立地係1、2、3、4或5之整數；

q 係1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11之整數。

在某些實施例中， q 係1。在某些其他實施例中， q 係2。在某些其他實施例中， n 獨立地係6、7、8、9、10或11之整數。

在某些實施例中， W 係S。在某些其他實施例中， W 係O。

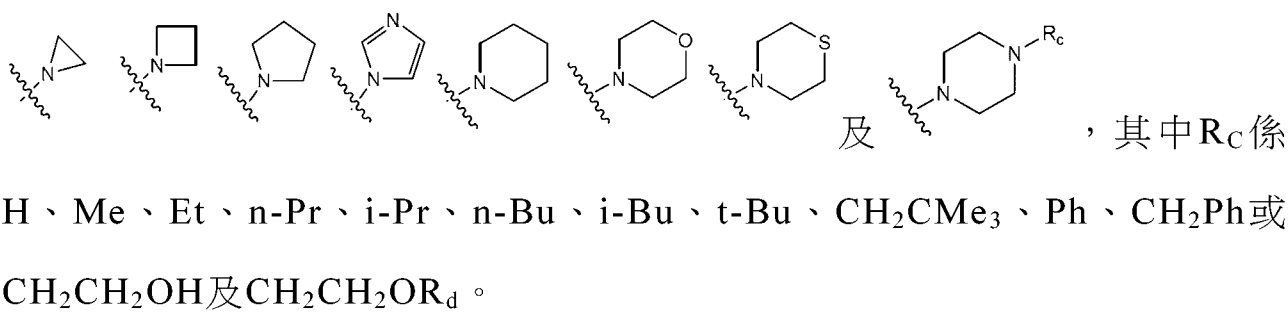
在某些實施例中， R_1 係氫。在某些其他實施例中， R_1 係 (C_1-C_6) 烷基。在某些實施例中， R_3 係 (C_1-C_6) 烷基。在某些其他實施例中， R_3 係 $NR_CCH_2(CH_2)_pNR_AR_B$ 。

在某些實施例中， R_5 係H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、苯基、苄基、 $CH_2-S-(C_1-C_6)$ 烷基、 $CH_2-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)OR_A$ 、 (C_1-C_6) -單烷基胺、 (C_1-C_6) -二烷基胺或 (C_1-C_6) -環狀胺，其中該苯基或苄基視情況由1至3個選自以下之取代基取代： (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基及鹵素；且 R_A 係H、 (C_1-C_6) 烷基、苯基、 CH_2 -苯基、 (C_1-C_6) 烷基OH、 $(CH_2)_pO(CH_2)_mOH$ 、 $(CH_2)_pO(CH_2)_mO(CH_2)_mOH$ 、 (C_1-C_6) 烷基 $O(C_1-C_4)$ 烷基、 $(CH_2)_pO(CH_2)_mO(C_1-C_4)$ 烷基或 $(CH_2)_pO(CH_2)_mO(CH_2)_mO(C_1-C_4)$

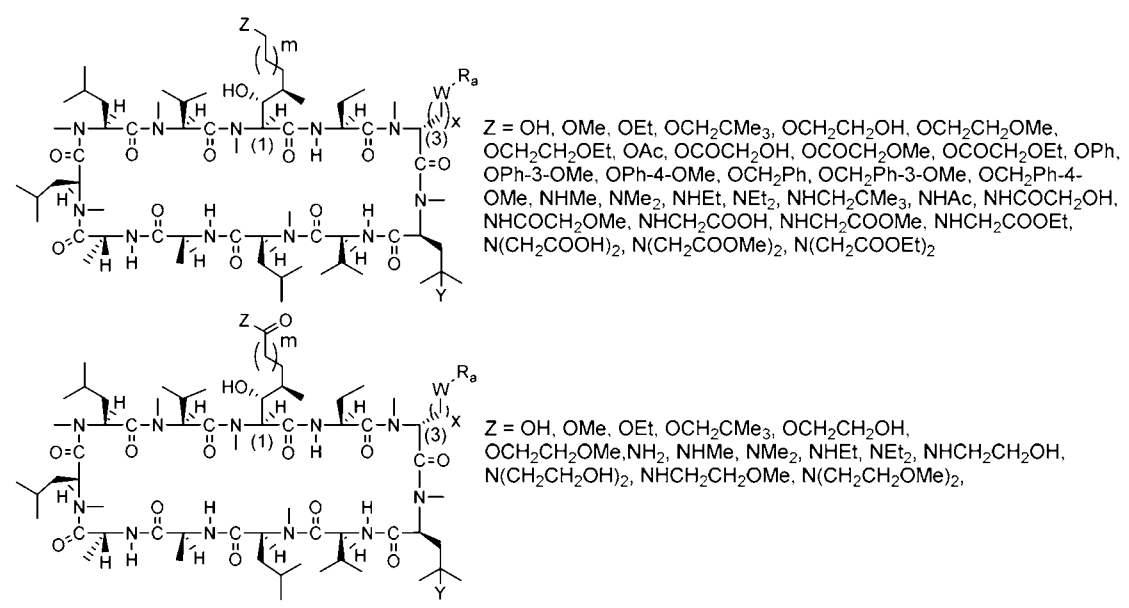
烷基；p係0、1、2、3、4或5之整數；且m係1、2、3、4或5之整數。

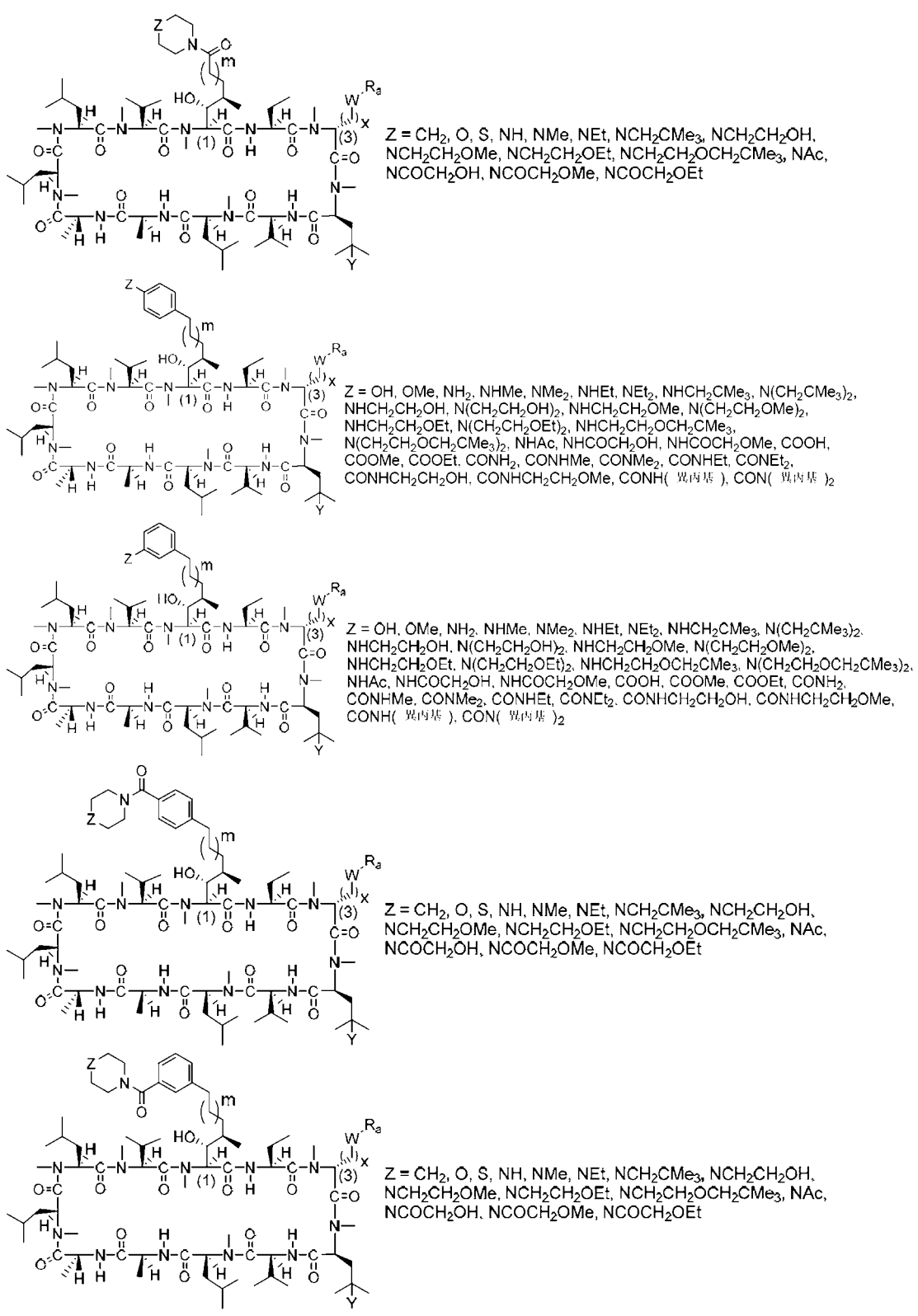
在某些其他實施例中，R₅係H、(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基、苯基、苄基、CH₂-S-(C₁-C₄)烷基、CH₂-O-(C₁-C₄)烷基、(CH₂)₂OH或(CH₂)₂O(C₁-C₄)烷基。在某些實施例中，R₅係H。在某些其他實施例中，R₅係甲基。

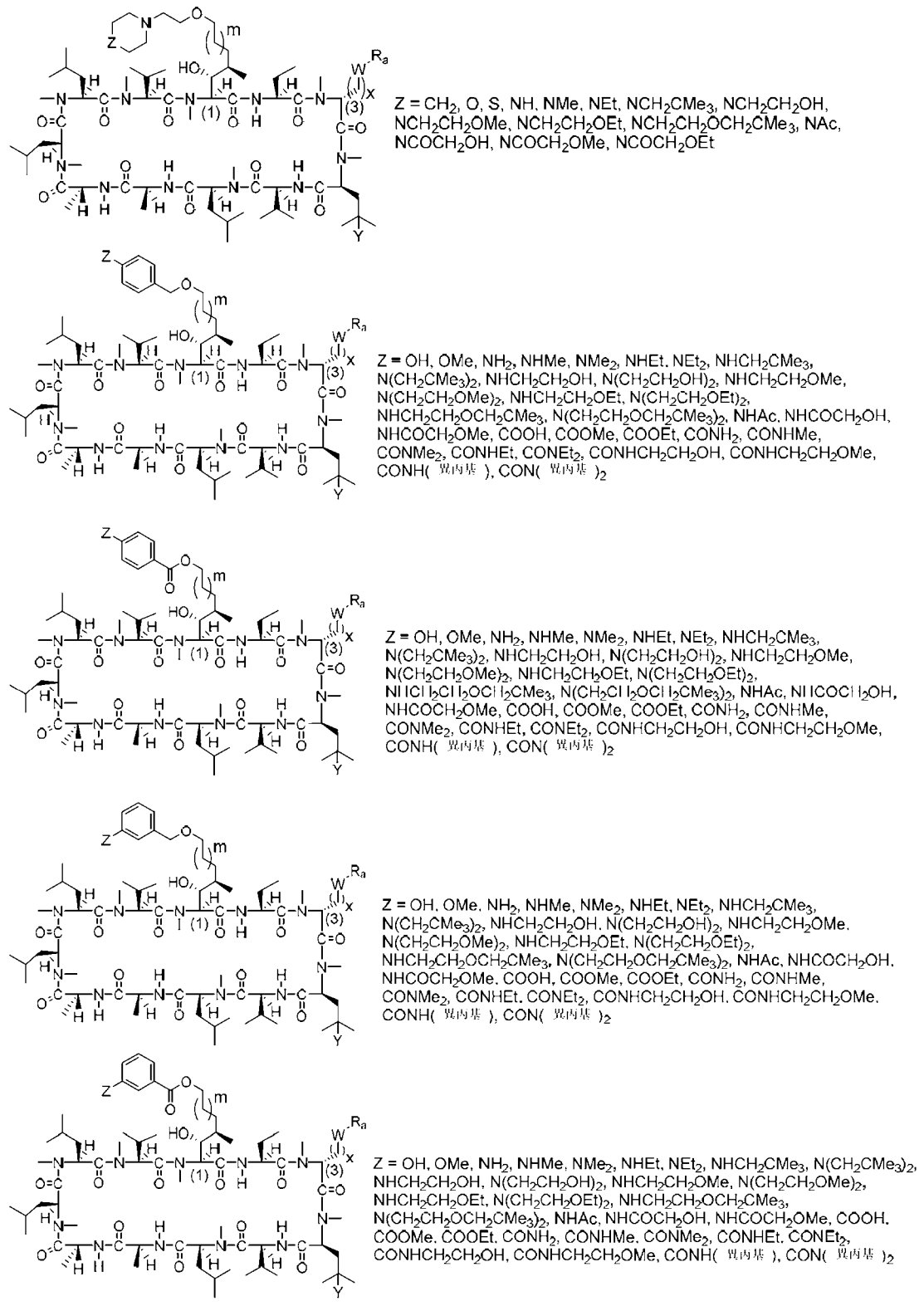
在某些實施例中，R_A及R_B在每次出現時獨立地係H、(C₁-C₆)烷基、苯基、CH₂-苯基、(C₁-C₆)烷基OH、(CH₂)_pO(CH₂)_mOH、或(CH₂)_pO(CH₂)_mO(CH₂)_mOH、(C₁-C₆)烷基O(C₁-C₄)烷基、(CH₂)_pO(CH₂)_mO(C₁-C₄)烷基或(CH₂)_pO(CH₂)_mO(CH₂)_mO(C₁-C₄)烷基。在某些其他實施例中，R_A及R_B在每次出現時獨立地係H或(C₁-C₆)烷基。在其他實施例中，R_A及R_B與其附接之氮原子一起形成選自以下之雜環：

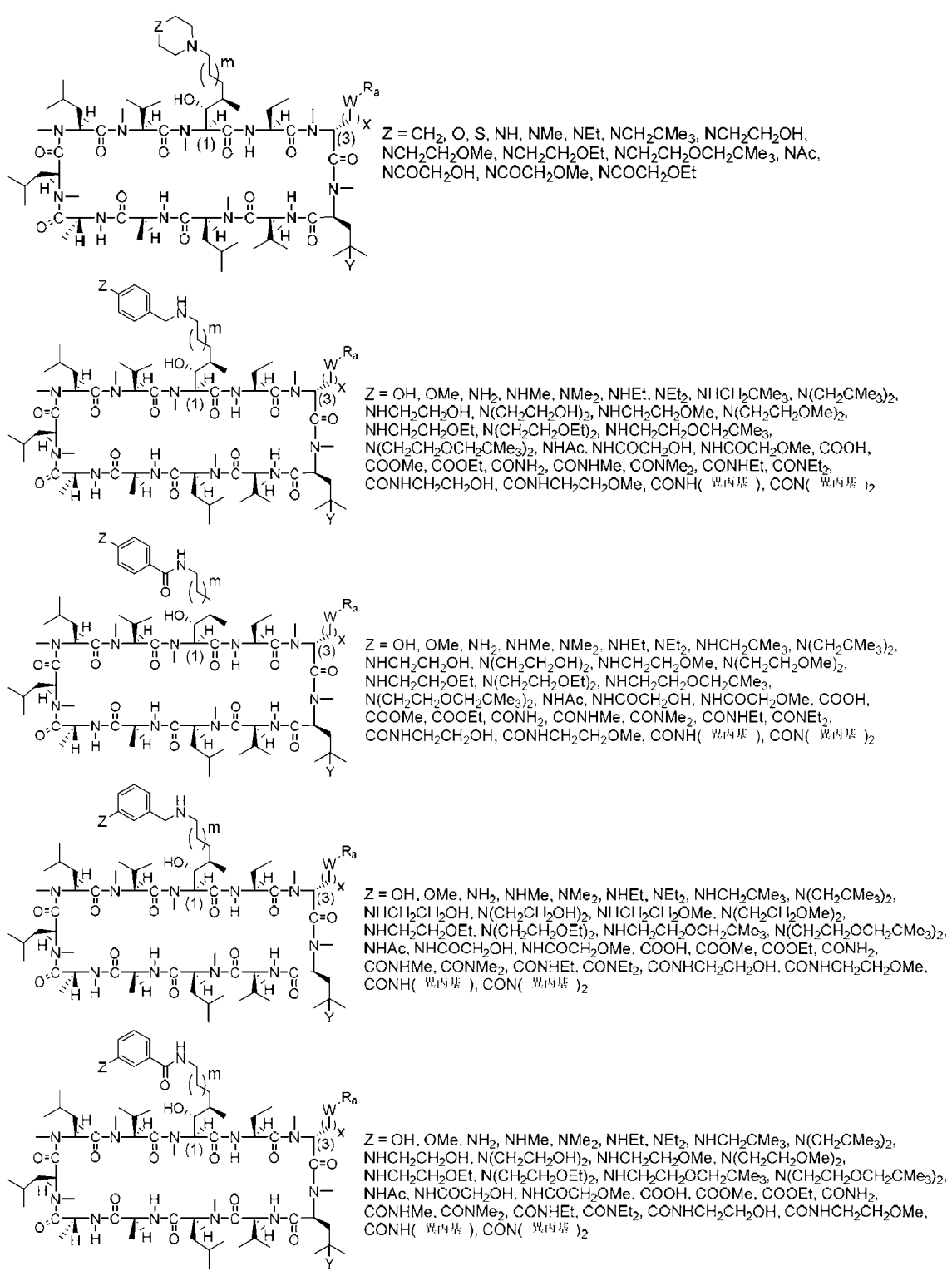


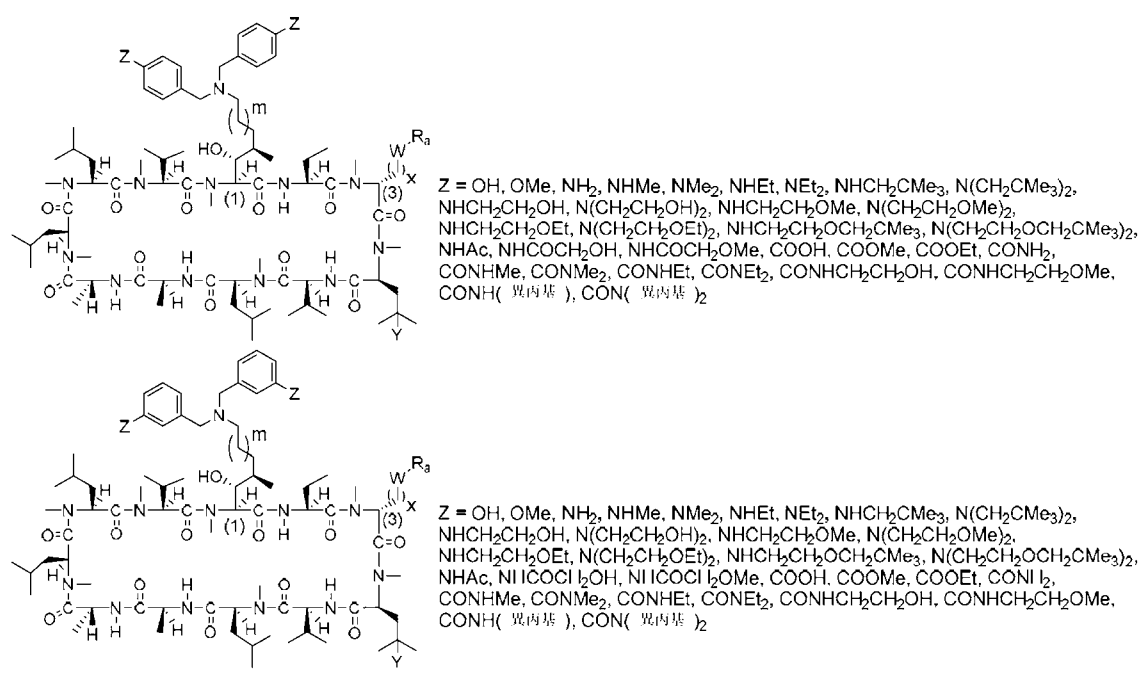
在某些實施例中，該等化合物係選自由以下組成之群：







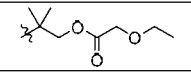
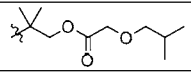
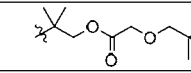
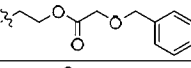
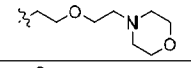
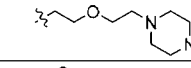
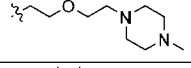
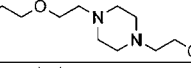
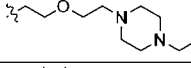
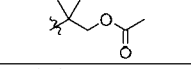
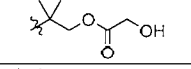
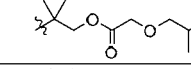
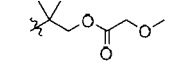
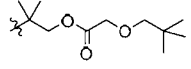
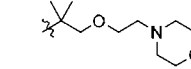
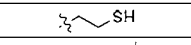
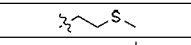
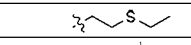
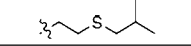
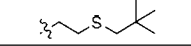
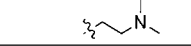
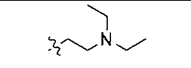
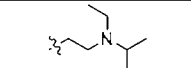
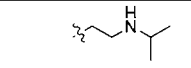
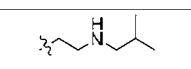
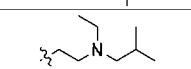
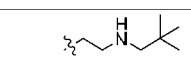
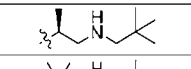
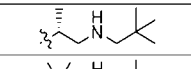
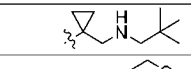
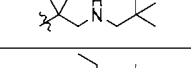
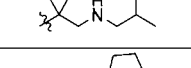
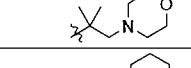
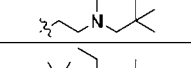
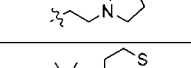
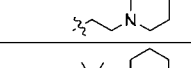
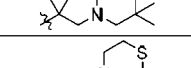
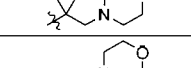
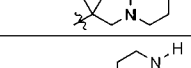
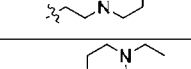
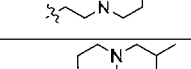
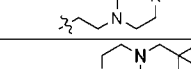
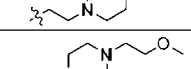
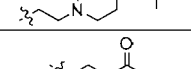
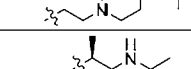
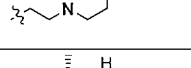
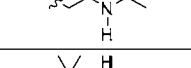
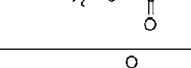
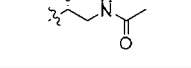
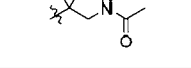
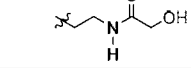
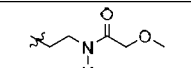
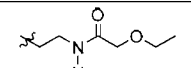
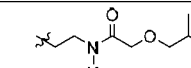
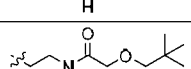
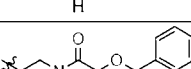
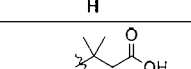
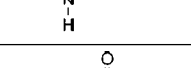
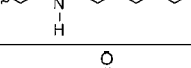
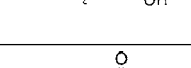
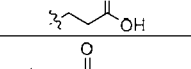
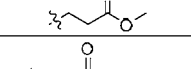
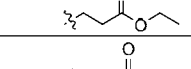
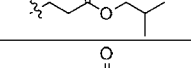
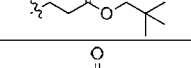
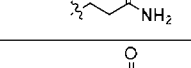
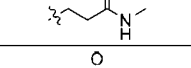
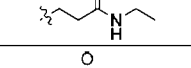
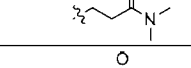
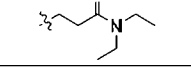
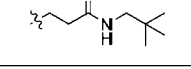
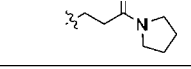
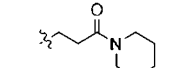
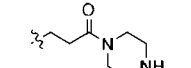
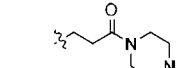
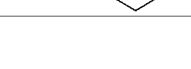
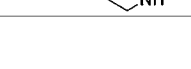


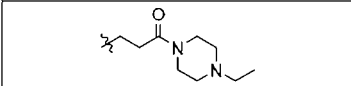
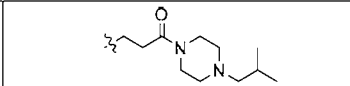
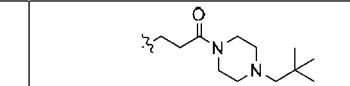
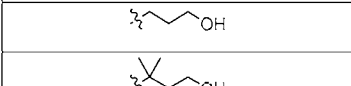
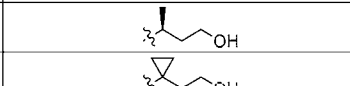
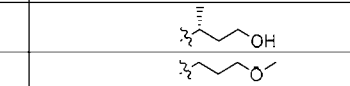
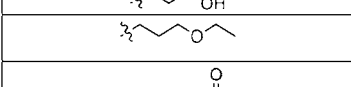
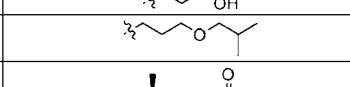
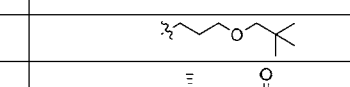
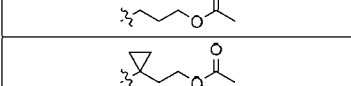
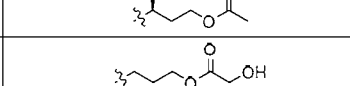
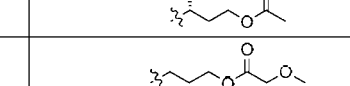
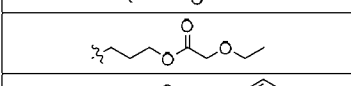
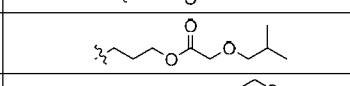
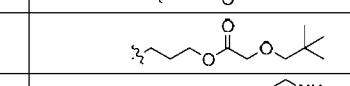
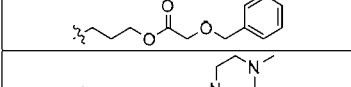
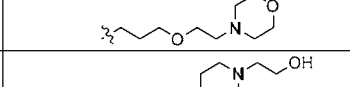
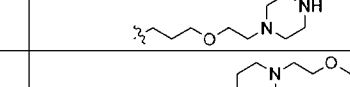
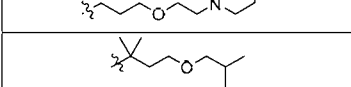
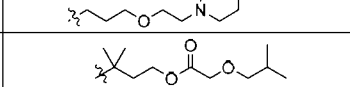
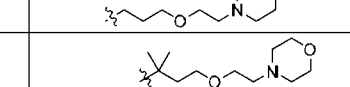
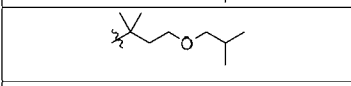
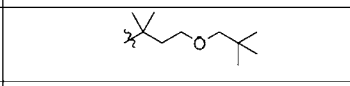
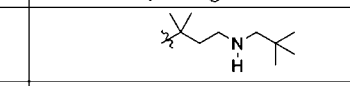
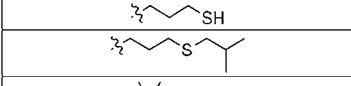
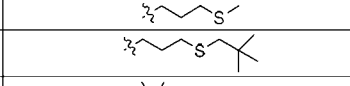
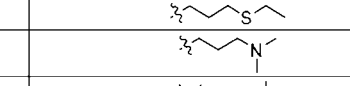
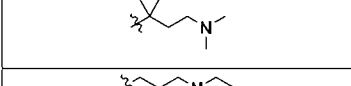
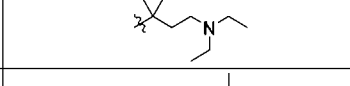
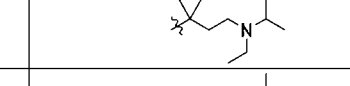
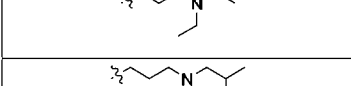
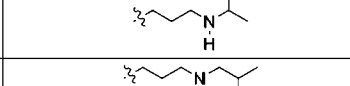
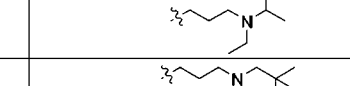
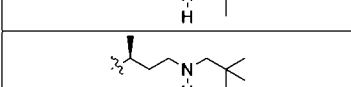
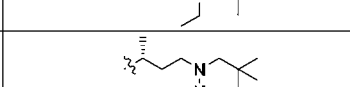
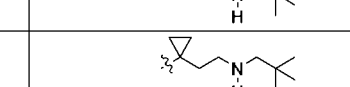
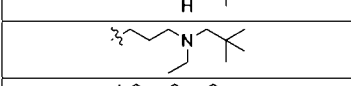
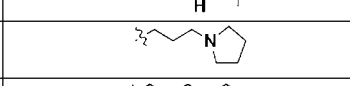
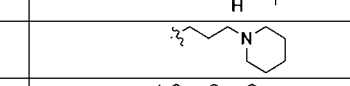
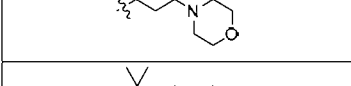
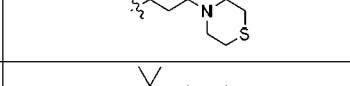
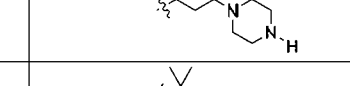
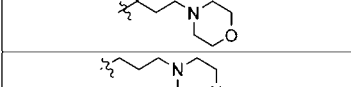
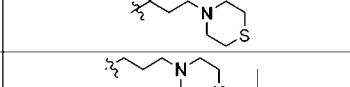
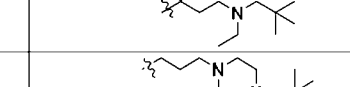
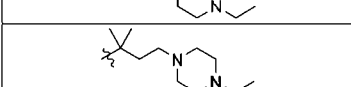
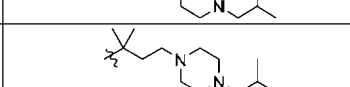
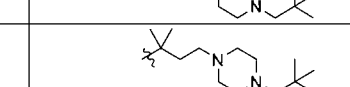
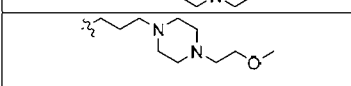
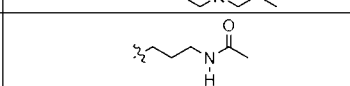
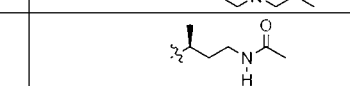
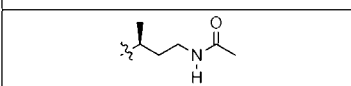
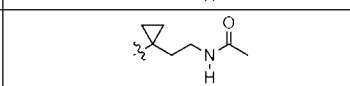
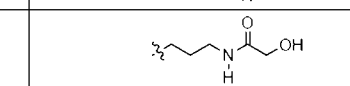
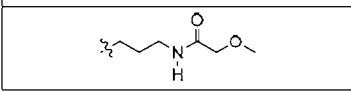
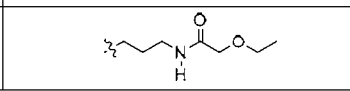
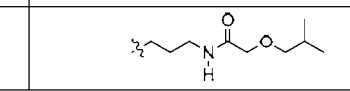


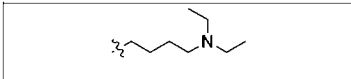
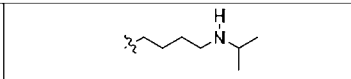
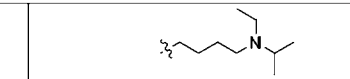
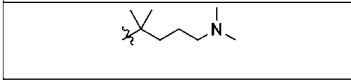
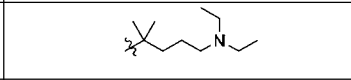
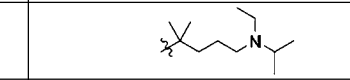
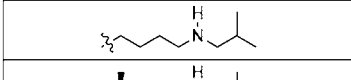
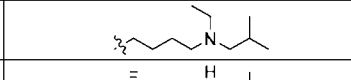
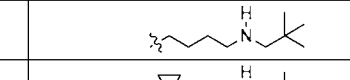
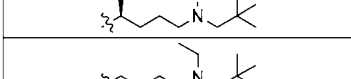
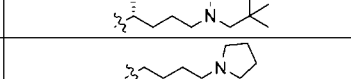
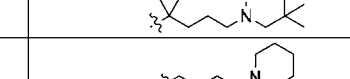
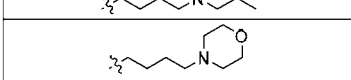
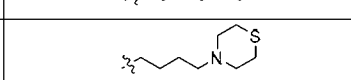
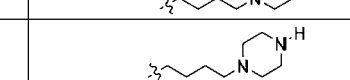
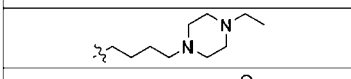
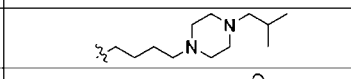
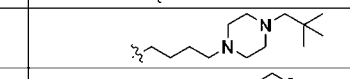
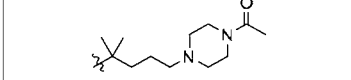
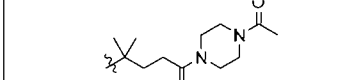
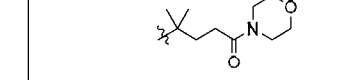
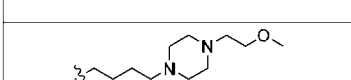
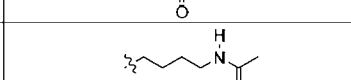
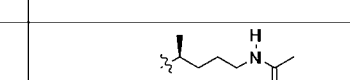
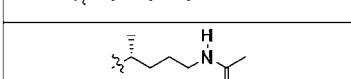
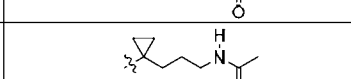
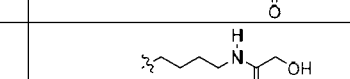
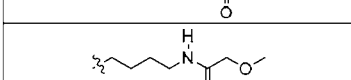
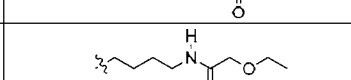
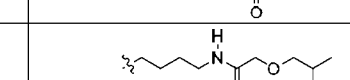
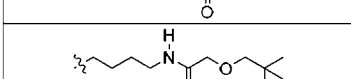
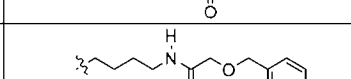
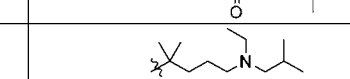
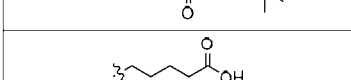
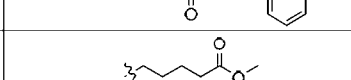
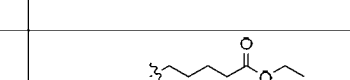
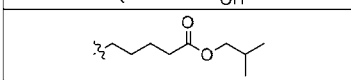
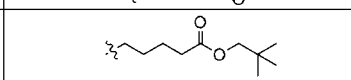
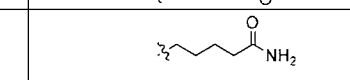
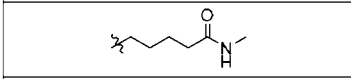
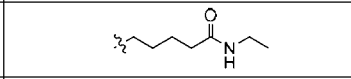
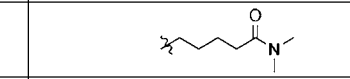
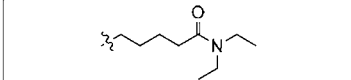
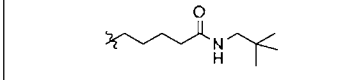
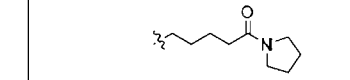
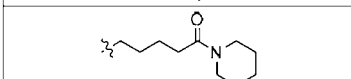
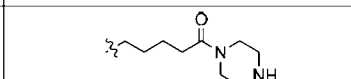
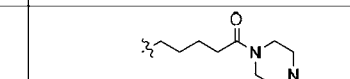
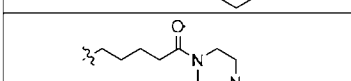
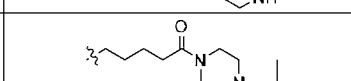
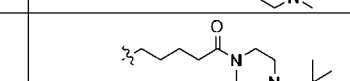
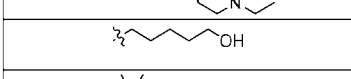
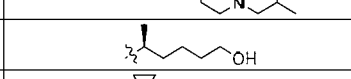
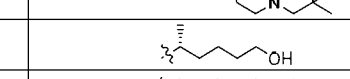
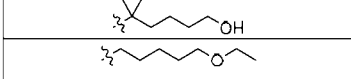
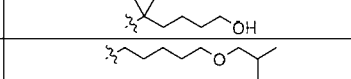
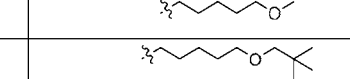
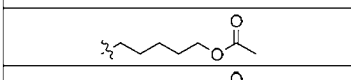
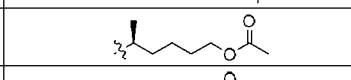
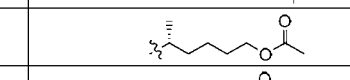
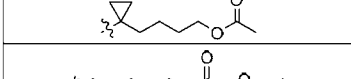
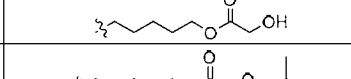
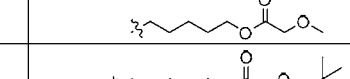
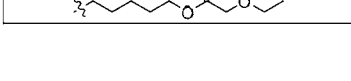
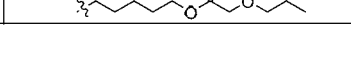
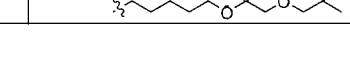
且，其中x係0或1；m係2、3、4、5、6、7或8；Y係H、OH或OMe；W係O或S；且每一R_a皆獨立地選自由表1中所示之部分組成之群；

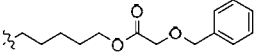
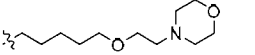
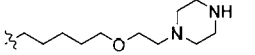
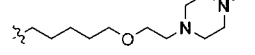
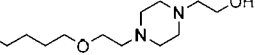
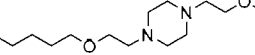
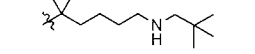
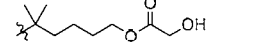
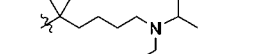
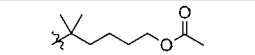
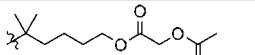
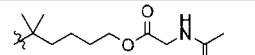
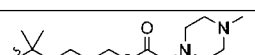
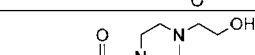
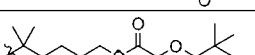
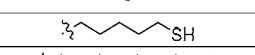
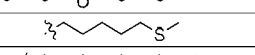
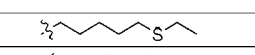
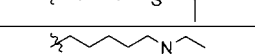
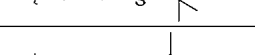
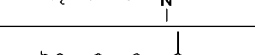
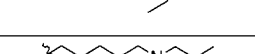
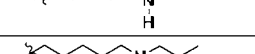
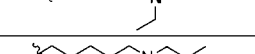
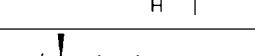
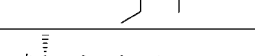
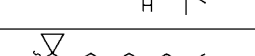
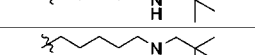
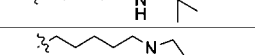
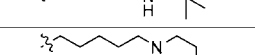
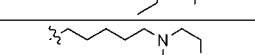
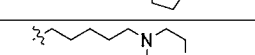
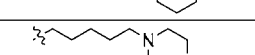
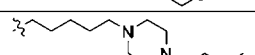
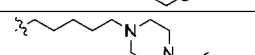
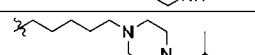
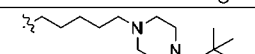
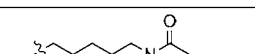
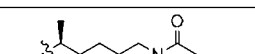
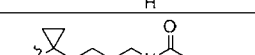
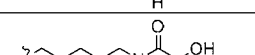
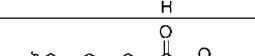
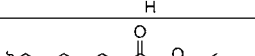
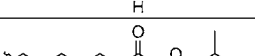
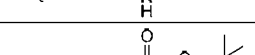
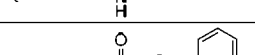
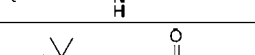
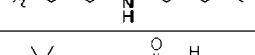
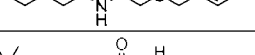
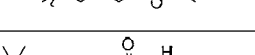
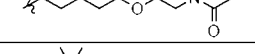
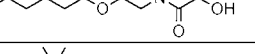
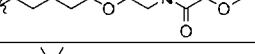
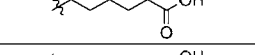
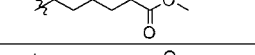
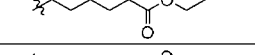
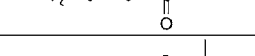
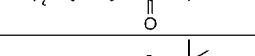
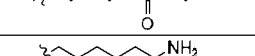
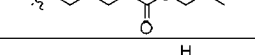
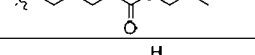
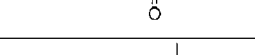
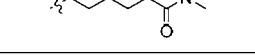
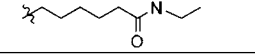
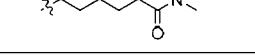
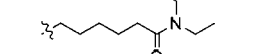
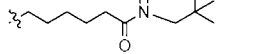
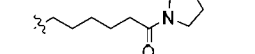
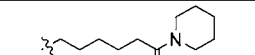
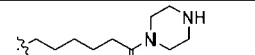
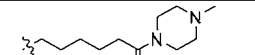
表1

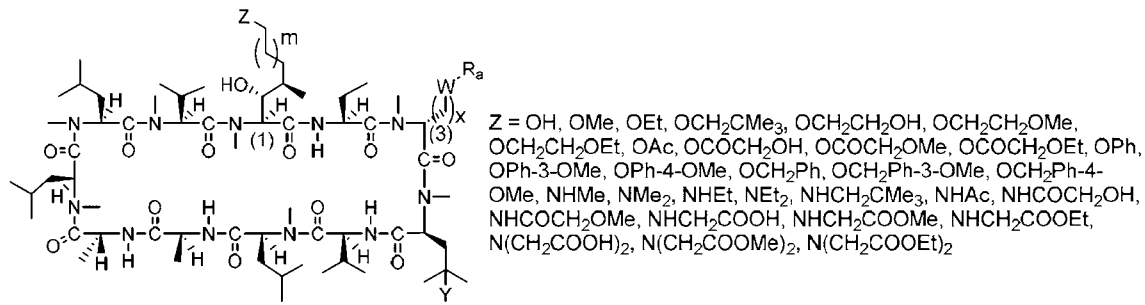
R _a		

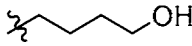
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

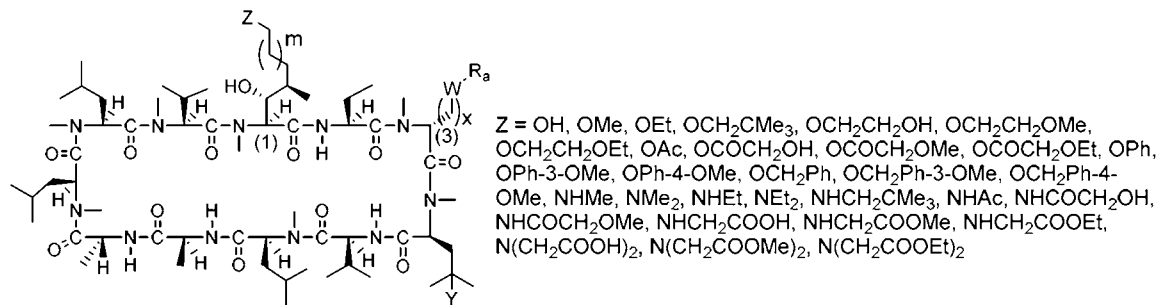
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

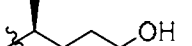
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		



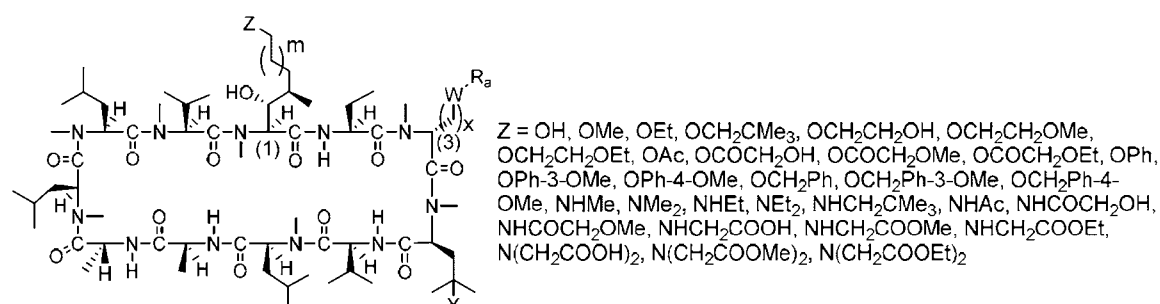
其中x係1；m係2、3、4、5、6、7或8；Y係H、OH或OMe；W係O或S；且每一R_a皆係 ，或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，闡述具有下式之化合物，



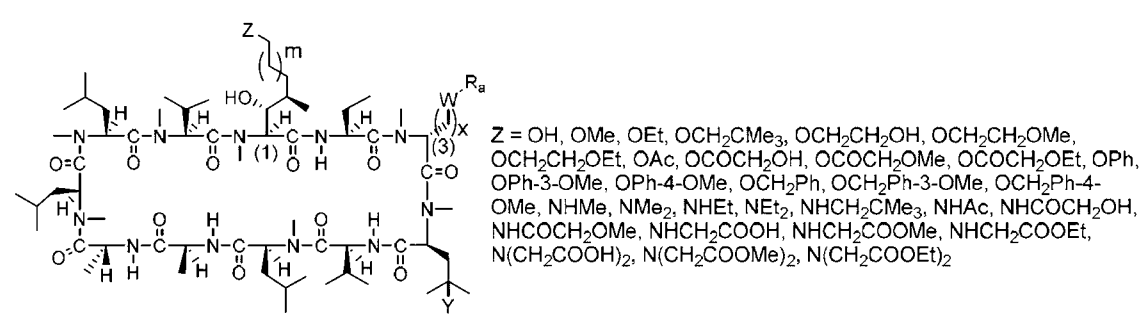
其中x係1；m係2、3、4、5、6、7或8；Y係H、OH或OMe；W係O或S；且每一R_a皆係 ，或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，闡述具有下式之化合物，

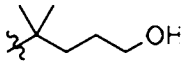


其中x係1；m係2、3、4、5、6、7或8；Y係H、OH或OMe；W係O或S；且每一R_a皆係 ，或其醫藥上可接受之鹽。

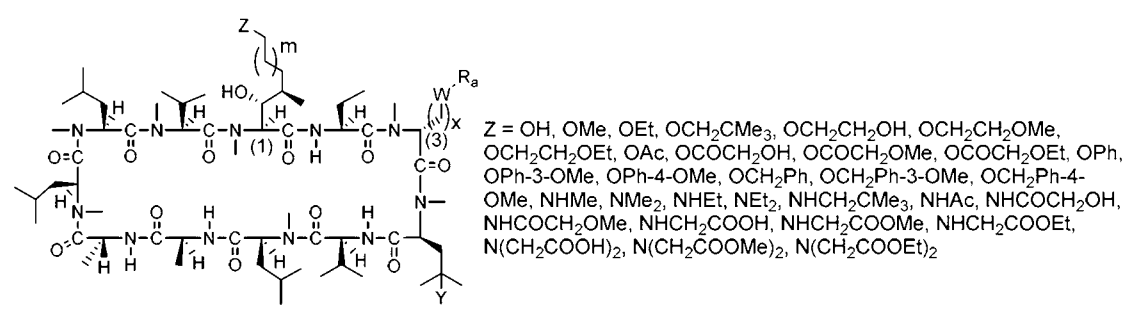
在另一態樣中，闡述具有下式之化合物，



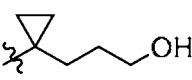
其中x係1；m係2、3、4、5、6、7或8；Y係H、OH或OMe；W係O

或S；且每一R_a皆係, 或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，闡述具有下式之化合物，



其中x係1；m係2、3、4、5、6、7或8；Y係H、OH或OMe；W係O或S；

且每一R_a皆係, 或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供包含至少一種本文所述化合物及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑之醫藥組合物。

在又一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要之哺乳動物物種之病毒感染之方法，該方法包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種本文所述之化合物。在某些實施例中，病毒感染係HIV感染。在某些其他實施例中，病毒感染係HBV感染。在其他實施例中，病毒感染係HCV感染。在其他實施例中，病毒感染係流行性感冒A型病毒感染、嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒感染或牛痘病毒感染。

在另一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要之哺乳動物物種之C型肝炎病毒感染之方法，該方法包含向該哺乳動物物種投與治療有效

量之至少一種本文所述之化合物。

在又一態樣中，本發明提供用於抑制有需要之個體之親環素之方法，其包含向該個體投與有效親環素抑制量之至少一種如本文所述之化合物。

在又一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要之哺乳動物物種之由親環素介導之疾病的方法，該方法包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種如本文所述之化合物。

在又一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要之哺乳動物物種之疾病的方法，該方法包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種如本文所述之化合物，其中該等疾病係選自發炎、呼吸道發炎、類風濕性關節炎及乾眼。

在又一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要之哺乳動物物種之疾病之方法，該方法包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種如本文所述之化合物，其中該等疾病係選自神經退化疾病，例如阿茲海默氏病、帕金森氏病、杭丁頓氏症及ALS；創傷性腦損傷；中風；及腦、心臟及腎中之缺血-再灌注損傷。

在又一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要之哺乳動物物種之疾病之方法，該方法包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種如本文所述之化合物，其中該等疾病係選自心血管疾病、血管狹窄、動脈粥樣硬化、腹部主動脈瘤、心肥大、主動脈破裂、肺動脈高血壓、心肌炎及心肌纖維化及缺血性心臟病。

在又一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要之哺乳動物物種之疾病或病況的方法，該方法包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至

少一種如本文所述之化合物，其中該等疾病或病況係選自癌症；肥胖症；糖尿病；肌肉營養不良症；肺及肝及腎病及其保護；及脫髮。

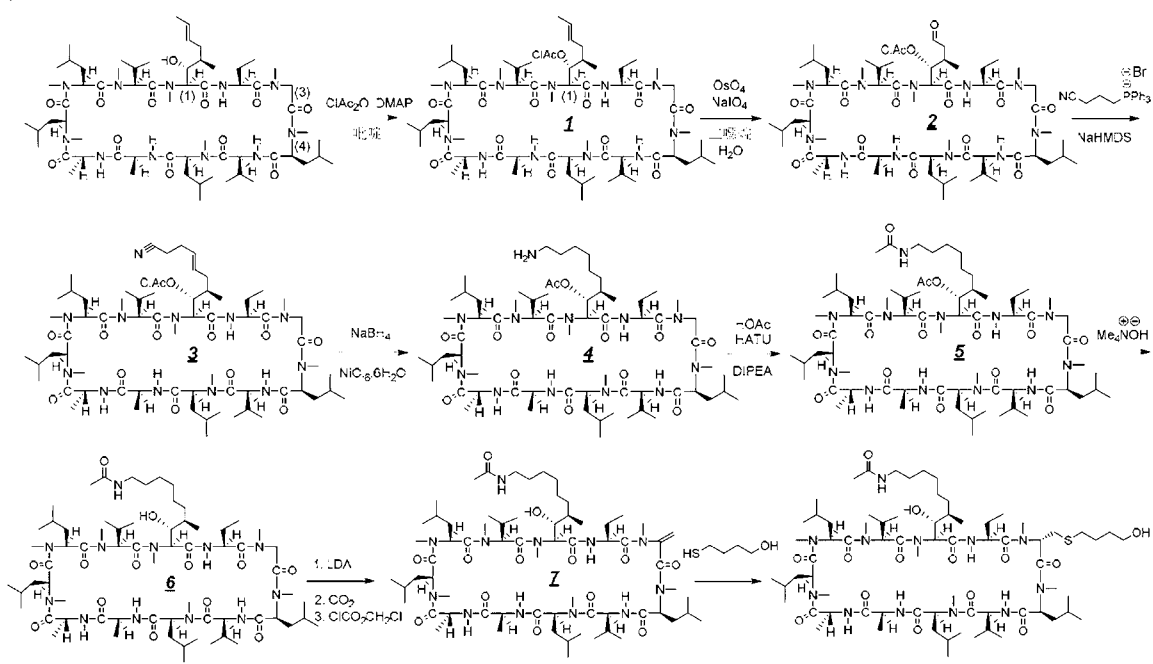
在又一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要之哺乳動物物種之疾病或病況的方法，該方法包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種如本文所述之化合物，其中該等疾病或病況係選自過敏性結膜炎、異位性及春季型角膜結膜炎、異位性角膜結膜炎、前眼色素層炎、貝賽特氏病、眼瞼炎、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、角膜移植排斥、由於對角膜或眼睛之其他表面手術而角膜敏感性受損、瞼板腺疾病、翼狀胬肉、移植物抗宿主病之眼症狀、眼過敏症、眼癢痕性類天皰瘡、史蒂芬強森症候群、春季型角膜結膜炎、眼色素層炎、單純皰疹角膜炎、眼紅斑瘡瘡及瞼裂斑。

製備方法

在某些實施例中，式(I)化合物可藉由在MeBmt之1位修飾環孢素A來製備，如美國專利第9,200,038 B2號(其以引用方式併入本文中)及美國專利申請案第2013/0190223 A1號(其以引用方式併入本文中)所述，使用類似方法以合成中間體3、4及5。用吡啶中之ClAc₂O及DMAP處理環孢素A，隨後由二噁烷中之OsO₄及NaIO₄裂解雙鍵，從而產生相應醛2，且經由維替希(wittig)烯化反應及NaBH₄還原，產生胺4，且隨後與AcOH偶合，從而產生醯胺5，在其水解後產生醯胺6之其游離羥基。如WO2012/051194A1 (其以引用方式併入本文中)及美國專利申請案第2013/0210704 A1號(其以引用方式併入本文中)所述藉由類似方法在環孢素之3位引入肌胺酸上之 α -亞甲基，以具有其重要中間體7，在使用硫親核劑進行亞甲基上之1,4-麥可加成(Michael Addition)時，可在肌胺酸之3位

上形成具有S-構象之亞甲基硫側鏈作為新穎環孢素衍生物。舉例而言：

方案1



本文揭示之其他化合物可藉由使用與方案1中揭示之方法類似之方法、及/或包括熟習此項技術者已知之其任何修飾或變化形式之方法來製備。

最近，吾人公開關於STG-175之研究(Gallay, P. A.等人，2016, PLoS One 11(4):e0152036. doi: 10.1371/journal.pone.0152036，其以引用方式併入本文中)。已證明環孢素之肌胺酸之3位上之CH₂-S-CH₂CH₂CH₂CH₂OH之側具有高親環素結合(對於親環素A，EC₅₀為0.6 nM)及高抗HCV活性(對於多基因型HCV GT1a至4a，EC₅₀為11.5-38.9 nM)。藉由與索非布韋(Sofosbuvir)進行比較，在其病毒複製回彈時，STG-175仍自HCV清除細胞，此乃因在中止藥物治療後未觀察到病毒複製回彈。即使在藥物劑量比索非布韋小2.5倍下。另外，其較其他親環素抑制劑或直接抗病毒劑(DAA)提供更高之抗性障壁，利用DAA未觀察到交叉抗性。因此，藉由此發現，相信可藉由修飾MeBmt之1位且在環孢素之

肌胺酸之3位上具有 $\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 之側鏈而製得甚至更好之衍生物作為新穎環孢素衍生物。

醫藥組合物

本發明亦提供包含如本文所述化合物中之至少一者或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組合物

本文所用片語「醫藥上可接受之載劑」意指醫藥上可接受之材料、組合物或媒劑，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料，其涉及將標的醫藥劑自身體之一個器官或一部分運載或轉運至身體之另一器官或另一部分。在可與調配物之其他成分相容且不損害患者之意義上，每一載劑必須係「可接受的」。一些可用作醫藥上可接受之載劑之材料之實例包括：糖類，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，例如可可油及栓劑蠟；油類，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇類，例如丁二醇；多元醇類，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；酯類，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無致熱源的水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；及其他用於醫藥調配物中之無毒相容物質。

如上文所述，本發明醫藥劑之某些實施例可以醫藥上可接受之鹽形式提供。就此而言，術語「醫藥上可接受之鹽」係指本發明化合物相對無毒性之無機及有機酸加成鹽。該等鹽可在本發明化合物最後分離及純化期間原位製備，或藉由使呈游離鹼形式之本發明之純化化合物與適宜有機或

無機酸單獨反應並分離由此形成之鹽來製備。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、茶酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽及月桂基磺酸鹽類及諸如此類。(例如，參見Berge等人，(1977)「Pharmaceutical Salts」, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19)。

標的化合物之醫藥上可接受之鹽包括來自(例如)無毒有機或無機酸之習用無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，此等習用無毒鹽包括衍生自諸如以下等無機酸之彼等：鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸及諸如此類；及自諸如以下等有機酸製備之鹽：乙酸、丁酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯基乙酸、麩胺酸、苯甲酸、柳酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙磺酸及諸如此類。

在其他情形下，本發明化合物可含有一或多個酸性官能基且因此能夠與醫藥上可接受之鹼形成醫藥上可接受之鹽。在此等情形下，術語「醫藥上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒的無機及有機鹼加成鹽。同樣，該等鹽可在化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由使純化化合物以其游離酸形式與適宜鹼(例如，醫藥上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)、與氨、或與醫藥上可接受之有機一級、二級或三級胺單獨反應來製備。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁鹽及諸如此類。可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括

乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、六氫吡嗪及諸如此類。(例如，參見Berge等人，前述文獻)

潤濕劑、乳化劑及潤滑劑(例如月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂及聚氧化乙烯-聚氧化丁烯共聚物)以及著色劑、釋放劑、塗佈劑、甜味劑、矯味劑及加香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於該等組合物中。

本發明之調配物包括適於經口、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經直腸、經陰道及/或非經腸投與之彼等。調配物可以便捷方式存於單位劑型中且可藉由醫藥領域熟知之任何方法來製備。可與載劑材料組合產生單一劑型之活性成分的量將端視所治療之主體及特定投與方式而變。可與載劑材料組合產生單一劑型之活性成分之量一般可為產生治療效應之化合物之量。通常，在100%中，此量將在約1%至約99%活性成分、較佳約5%至約70%、最佳約10%至約30%之範圍內。

製備該等調配物或組合物之方法包括使本發明化合物與載劑及視情況一或多種輔助成分締合之步驟。通常，該等調配物係藉由以下方式來製備：使本發明化合物與液體載劑或微細固體載劑或二者均勻且充分地混合，且隨後(若必要)使產物成型。

適於經口投與之本發明調配物可呈以下形式：膠囊、扁囊劑、丸劑、錠劑、菱形錠劑(使用矯味基質，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠)、粉劑、顆粒；或作為存於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；或作為水包油型或油包水型液體乳液；或作為酏劑或糖漿；或作為軟錠劑(使用惰性基質，例如明膠及甘油、或蔗糖及阿拉伯膠)及/或作為漱口劑及諸如此類，每一者皆含有預定量之本發明化合物作為活性成分。本發明化合物亦可以大丸劑、舐劑或糊劑形式投與。

在用於經口投與之本發明固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣錠、粉劑、顆粒及諸如此類)中，將活性成分與一或多種醫藥上可接受之載劑(例如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或任一以下成分混合：填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；保濕劑，例如甘油；崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽、碳酸鈉及羧乙基澱粉鈉；溶液阻滯劑，例如石蠟；吸收加速劑，例如四級銨化合物；潤濕劑，例如鯨蠟醇、甘油單硬脂酸酯及聚氧化乙烯-聚氧化丁烯共聚物；吸附劑，例如高嶺土及膨潤土；潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。在使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及諸如此類等賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可採用類似類型之固體組合物作為填充劑。

可藉由壓製或模製來製備錠劑，其視情況含有一或多種輔助成分。壓製錠劑可使用黏合劑(例如，明膠或羧丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，羧乙基澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑來製備。經模製錠劑可藉由在適宜機器中模製利用惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀化合物之混合物來製備。

本發明醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(例如糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒)可視情況經刻痕或使用諸如腸溶包膜及醫藥調配技術中熟知之其他包膜等包膜及外殼來製備。亦可使用(例如)提供期望釋放性質之不同比例羧丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體對其進行調

配以便在其中提供活性成分的緩慢或控制釋放。可藉由(例如)經細菌截留濾器過濾或藉由納入滅菌劑來對其進行滅菌，該等滅菌劑呈無菌固體組合物形式，其可在即將使用前溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中。該等組合物亦可視情況含有遮光劑且可為視情況以延遲方式僅(或優先)在胃腸道之某一部分中釋放活性成分的組合物。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。若適當，活性成分亦可呈含有一或多種上述賦形劑之微囊封形式。

用於經口投與本發明化合物之液體劑型包括醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性成分以外，液體劑型可含有業內常用之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丁二醇、1,3-丁二醇、油(具體而言，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及山梨醇酐脂肪酸酯及其混合物。另外，可使用環糊精(例如羥基丁基- β -環糊精)以溶解化合物。

除惰性稀釋劑外，經口組合物亦可包括佐劑，例如，潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、矯味劑、著色劑、加香劑及防腐劑。

除活性化合物外，懸浮液亦可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚環氧乙烷山梨醇及山梨醇酐酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍膠及其混合物。

用於直腸或陰道投與之本發明醫藥組合物之調配物可以栓劑形式存在，其可藉由使一或多種本發明化合物與一或多種適宜非刺激性賦形劑或載劑混合來製備，該等適宜非刺激性賦形劑或載劑包含(例如)可可油、聚乙二醇、栓劑蠟或柳酸酯，且其在室溫下係固體但在體溫下係液體，且因

此可在直腸或陰道腔內融化並釋放本發明之活性醫藥劑。

適於陰道投與之本發明調配物亦包括含有此項技術中認為適當之該等載劑的陰道栓劑、陰道塞、乳霜、凝膠、糊劑、發泡體或噴霧調配物。

用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括粉劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳霜、洗液、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥上可接受之載劑及與可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑(butellant)混合。

除本發明之活性化合物外，該等軟膏、糊劑、乳膏及凝膠亦可含有賦形劑，例如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石粉及氧化鋅或其混合物。

除本發明化合物外，粉劑及噴霧劑亦可含有賦形劑，例如乳糖、滑石粉、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉劑或該等物質之混合物。噴霧劑可另外含有常用推進劑，例如氯氟烴及未經取代之揮發性烴，例如丁烷及丁烷。

經皮貼片具有提供將本發明化合物以控制性遞送至身體之額外優點。該等劑型可藉由將該醫藥劑溶解或分散於緩衝劑介質中來製得。亦可使用吸收促進劑來增加本發明化合物經過皮膚之通量。此通量之速率可藉由提供速率控制膜或將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來加以控制。

眼部調配物、眼膏、粉劑、溶液及諸如此類亦涵蓋於本發明之範圍內。

適用於非經腸投與之本發明醫藥組合物包含一或多種本發明化合物與一或多種醫藥上可接受之無菌等滲水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液、或無菌粉劑的組合，該等無菌粉劑可在即將使用前重構成無菌可

注射溶液或分散液，該等醫藥組合物可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、可使調配物與預定接受者之血液等滲之溶質或懸浮劑或增稠劑。

在一些情形下，為延長藥物效應，期望減緩來自皮下或肌肉注射之藥物的吸收。此可藉由使用具有較差水溶解度之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來達成。則藥物吸收速率取決於其溶解速率，而溶解速率繼而可取決於晶體大小及結晶形式。或者，可藉由將非經腸投與之藥物形式溶解或懸浮於油媒劑中來完成該藥物之延遲吸收。用於積存注射之一個策略包括使用聚氧化乙烯-聚氧化丁烯共聚物，其中媒劑於室溫下係流體且在體溫下固化。

可注射積存形式係藉由在生物可降解聚合物(例如聚交酯-聚乙醇酸交酯)中形成標的化合物之微囊基質來製備。端視藥物對聚合物之比率及所用特定聚合物之性質，可控制藥物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。積存可注射調配物亦係藉由將藥物包裹於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

當本發明化合物係作為藥物投與至人類及動物中時，其可以原樣或作為含有(例如) 0.1%至99.5% (更佳0.5%至90%)活性成分與醫藥上可接受之載劑之組合的醫藥組合物給予。

本發明之化合物及醫藥組合物可用於組合療法中，亦即，化合物及醫藥組合物可與一或多種其他期望治療劑或醫療程序同時、在其之前或在其之後投與。在組合方案中使用之療法(治療劑或程序)之特定組合將慮及期望治療劑及/或程序之相容性及欲達成之期望治療效應。亦應瞭解，所用療法可對相同病症實現期望效應(例如，本發明化合物可與另一抗HCV劑同時投與)，或其可實現不同效應(例如，控制任何不良效應)。

本發明化合物可經靜脈內、肌內、腹膜內、皮下、局部、經口或藉由其他可接受之方式投與。該等化合物可用於治療可耐受化合物之哺乳動物(即，人類、牲畜及家畜)、鳥、蜥蜴及任何其他生物體之關節炎病況。

本發明亦提供包含一或多個填充有本發明之醫藥組合物之一或多種成分之容器的醫藥包裝或套組。視情況，該(等)容器可附帶有監管醫藥物或生物產品之製造、使用或銷售之政府機構所規定形式之公告，該公告顯示政府機構已批准用於人類投與之製造、使用或銷售。

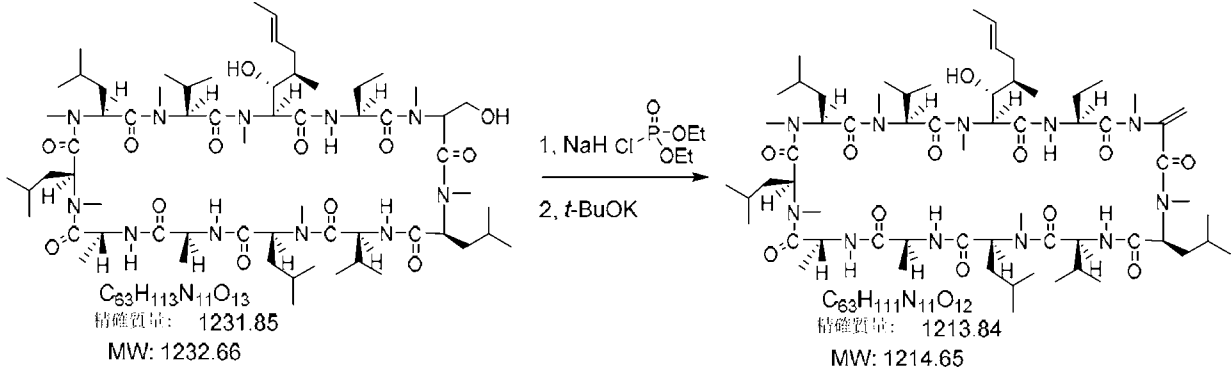
等效形式

以下代表性實例意欲幫助闡釋本發明，且並不意欲且不應理解為限制本發明之範圍。實際上，除本文所顯示及闡述之彼等外，熟習此項技術者自此文件之全部內容將明瞭本發明及其許多其他實施例之各種修飾形式，包括以下實例及關於本文所引用之科學及專利文獻之參考文獻。應進一步理解，彼等所引用參考文獻之內容以引用方式併入本文中，以幫助闡釋最新技術。以下實例含有可在其各種實施例及其等效物中適用於本發明之實踐的重要額外資訊、例示及指導。

實例

實例1

[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素



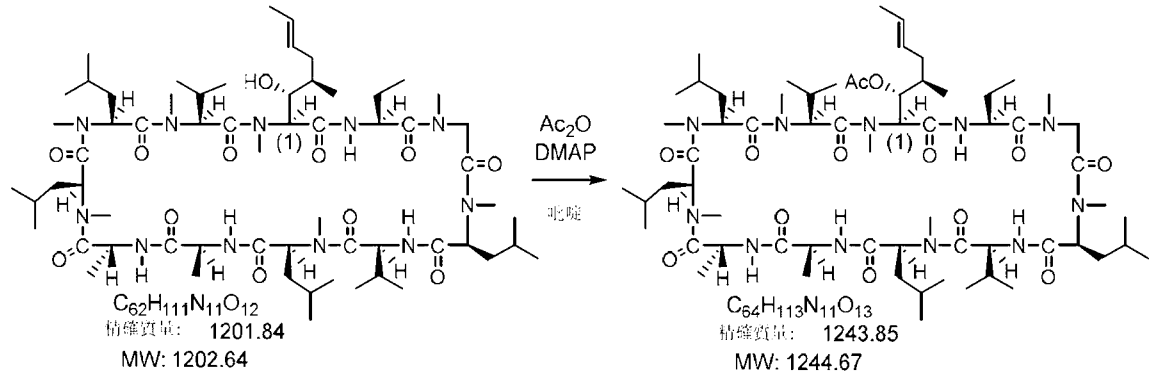
向[α -羟基甲基-Sar]-3-环孢素(246 mg, 0.20 mmol)於四氫呋喃(15
第 91 頁(發明說明書))

ml)中之溶液中添加氫化鈉(120 mg 60%於礦物油中，3 mmol)及氯磷酸二乙酯(412 mg, 2.40 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。在起始材料消失後，添加甲醇(10 ml)及第三丁醇鉀(33 mg, 26.00 mmol)。在室溫下將混合物攪拌3小時且在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於二氯甲烷(50 ml)中。將二氯甲烷層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由急速層析使用二氯甲烷/甲醇作為溶析液純化殘餘物，從而產生205 mg產物[分子式： $C_{63}H_{111}N_{11}O_{12}$ ；精確質量：1213.84；MS (m/z): 1214.59 (M+1)⁺；HPLC RT：17.47 min。(C8反相管柱：250mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)，操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例2

[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(4-甲氧基羰基苄基)-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

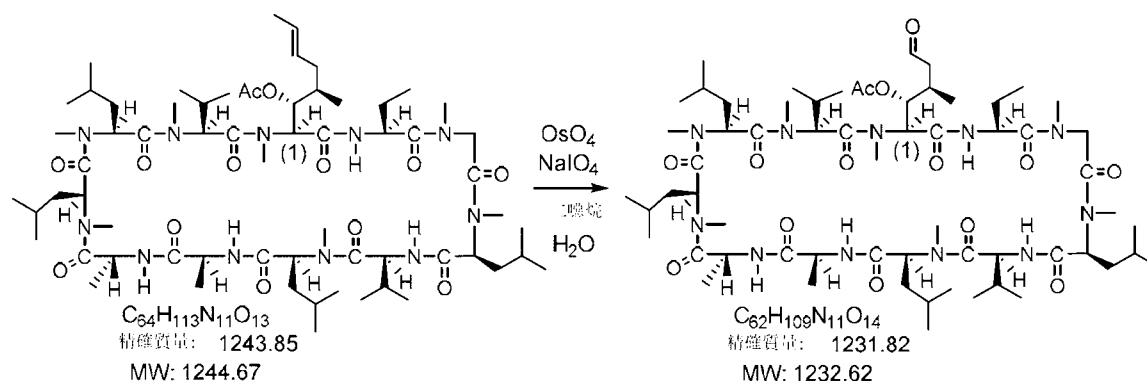
[3-乙醯基-MeBmt]-1-環孢素



在氮下向乾燥燒瓶中添加環孢素(12.00 g, 9.98 mmol)、N,N-二甲基胺基吡啶(0.12 g, 0.10 mmol)、無水吡啶(120 ml)及乙酸酐(54 ml, 0.54 mol)。於室溫下攪拌過夜後，將混合物倒入冰水(600 ml)中並攪拌直至冰融化為止。添加乙酸乙酯(100 ml)並分離混合物。將乙酸乙酯層用1.0 N鹽酸溶液(100 ml × 2)、飽和碳酸氫鈉溶液(100 ml)、鹽水(100 ml)洗滌，

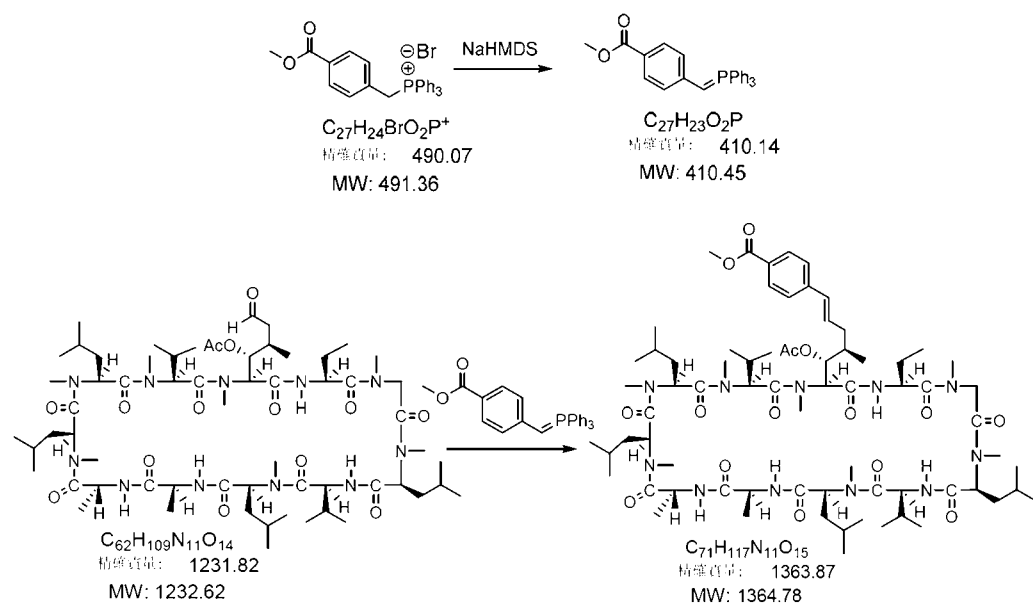
經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生11.40 g純[3-乙醯基-MeBmt]-1-環孢素[分子式： $C_{64}H_{113}N_{11}O_{13}$ ；精確質量：1243.85；MS (m/z)：1244.53 ($M+1$)⁺、1266.70 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：18.02 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

[(3R, 4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-側氧基-N-MeNle]-1-環孢素



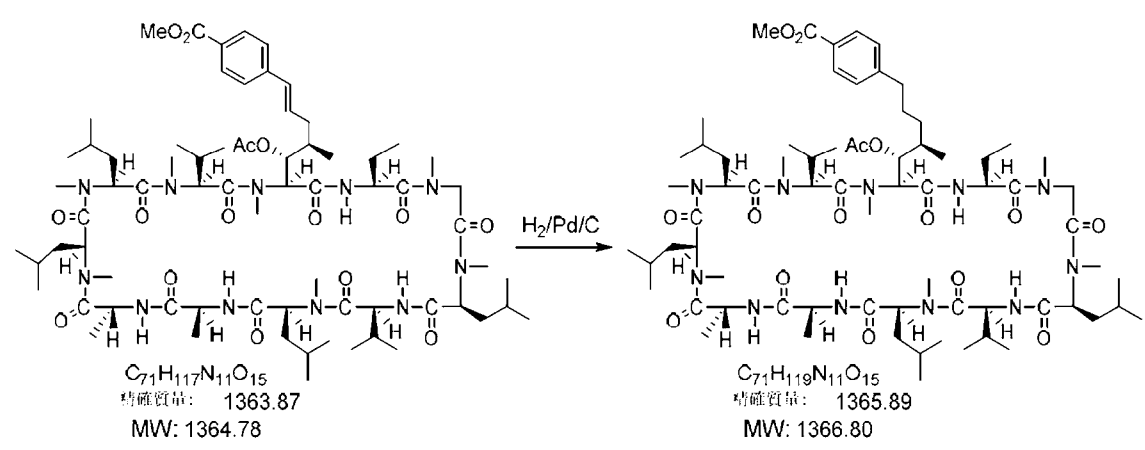
向[3-乙醯基-MeBmt]-1-環孢素(10.00 g, 8.04 mmol)於二噁烷(200 ml)中之溶液中添加水(20 ml)、氧化鐵(VIII)溶液(15.74 mM, 51 ml, 0.80 mmol)及偏過碘酸鈉(6.88 g, 32.16 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌5小時。添加乙酸乙酯(100 ml)及鹽水(100 ml)並分離混合物。將有機層用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生5.10 g純[(3R, 4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-側氧基-N-MeNle]-1-環孢素[分子式： $C_{62}H_{109}N_{11}O_{14}$ ；精確質量：1231.82；MS (m/z)：1232.75 ($M+1$)⁺、1254.77 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：15.74 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

[(3R, 4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(4-甲氧基羰基苯基)亞甲基-N-MeNle]-1-環孢素



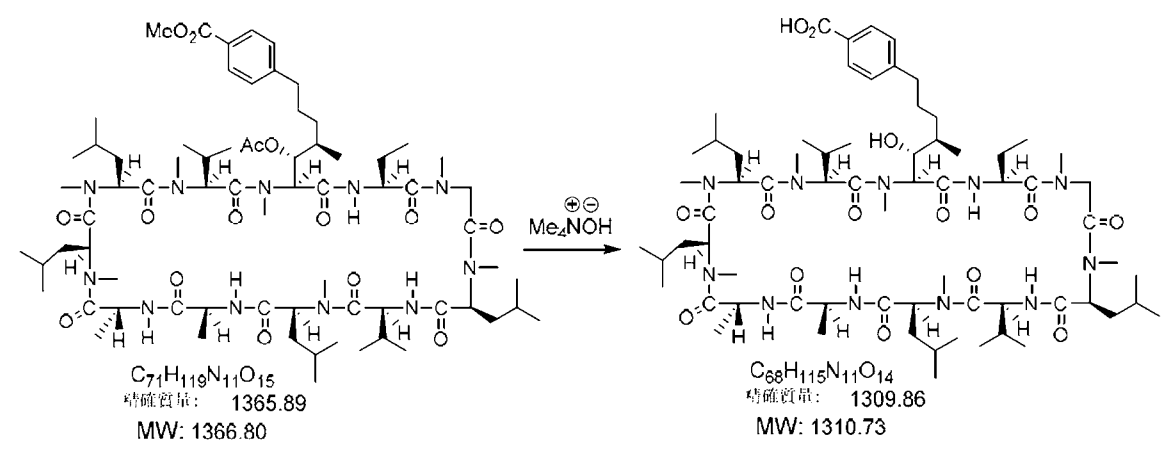
在氮下向(4-甲氧基羰基苄基)三苯基溴化磷(4.00 g, 8.14 mmol)於無水四氫呋喃(120 ml)中之溶液中添加雙(三甲基矽基)胺化鈉(1.0 M於THF中, 10 ml, 10.00 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1小時並冷卻至-40℃。添加[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-側氧基-N-MeNle]-1-環孢素(5.00 g, 4.05 mmol)於無水四氫呋喃(25 ml)中之溶液。將混合物於-30℃下再攪拌2小時並添加飽和氯化銨溶液(20 ml)以淬滅反應。在減壓下蒸發大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(150 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物, 從而產生2.00 g純[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(4-甲氧基羰基苄基)亞甲基-N-MeNle]-1-環孢素[分子式: C₇₁H₁₁₇N₁₁O₁₅; 精確質量: 1363.87; MS (m/z): 1364.61 (M+1)⁺, HPLC RT: 17.89 min。(C8反相管柱: 250 mm; 乙腈/水(0.05%三氟乙酸); 操作溫度: 64℃; 檢測器: 210 nm)]。

[(3R, 4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(4-甲氧基羰基苄基)-N-MeNle]-1-環孢素



向[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(4-甲氧基羰基苄基)亞甲基-N-MeNle]-1-環孢素(2.00 g, 1.46 mmol)於甲醇(50 ml)中之溶液中添加鈀(10 wt%，碳上，20 mg)及乙酸(5滴)。將混合物於室溫下在氫下攪拌2小時。過濾混合物並在減壓下蒸發濾液，從而產生粗製[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(4-甲氧基羰基苄基)-N-MeNle]-1-環孢素[分子式： $\text{C}_{71}\text{H}_{119}\text{N}_{11}\text{O}_{15}$ ；精確質量：1365.89；MS (m/z): 1366.73 ($\text{M}+1$)⁺；HPLC RT: 18.02 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

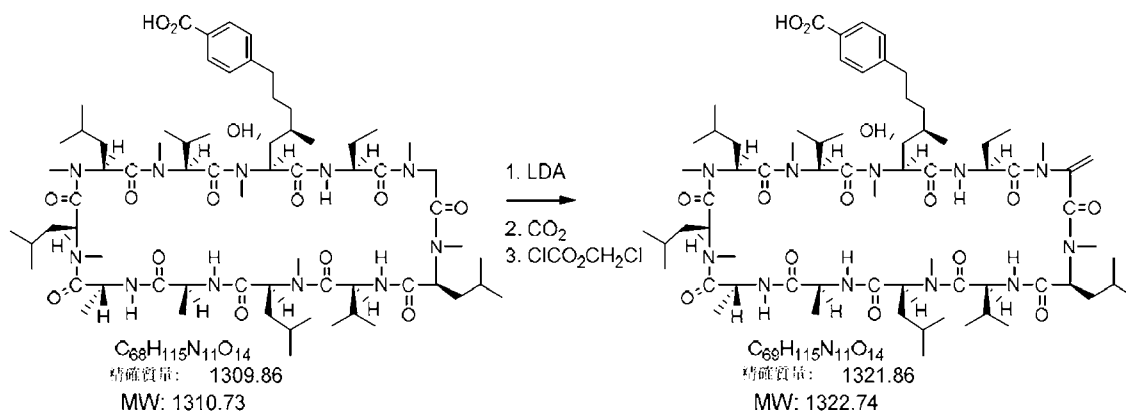
[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(4-羧基苄基)-N-MeNle]-1-環孢素



將[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(4-甲氧基羰基苄基)-N-MeNle]-1-環孢素(0.25 g, 0.18 mmol)溶解於甲醇(4 ml)中。添加水(2 ml)及四甲基氫氧化銨五水合物(70 mg)。將混合物在室溫下攪拌過夜。然後蒸發大部

分甲醇。用乙酸將混合物之PH調節至5。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(10 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗產物[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(4-羧基苄基)-N-MeNle]-1-環孢素[分子式： $C_{68}H_{115}N_{11}O_{14}$ ；精確質量：1309.86；MS (m/z)：1310.61 (M+1)⁺；HPLC RT：14.36 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

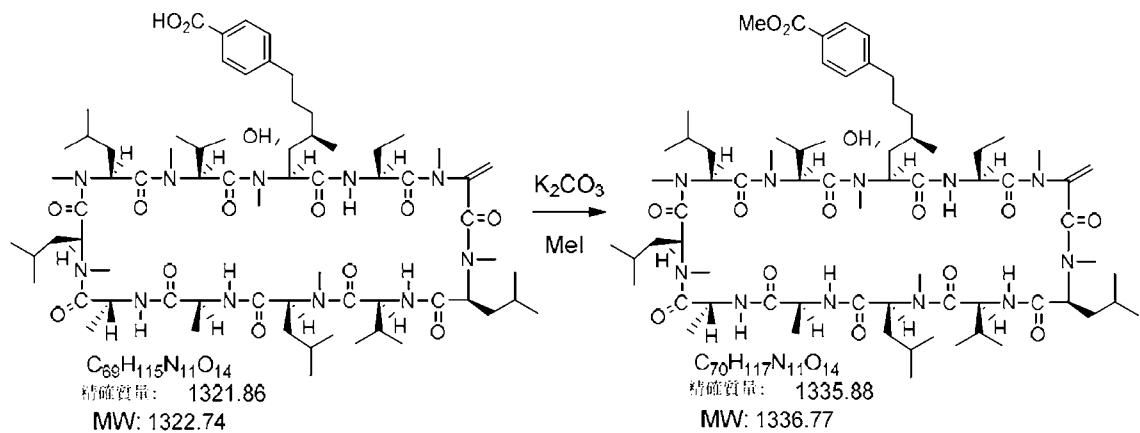
[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(4-羧基苄基)-N-MeNle]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素



於-78°C下在氮下向二異丙胺(2.05 g, 20.30 mmol)於四氫呋喃(50 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.65 M, 7.7 ml, 20.41 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，添加[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(4-羧基苄基)-N-MeNle]-1-環孢素(2.40 g, 1.20 mmol)於四氫呋喃(10 ml)中之溶液。將混合物於-78°C下攪拌3小時。在二氧化碳氣體鼓泡進入反應混合物中達15分鐘後，將混合物於-78°C下再攪拌1小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物升溫至室溫以使未反應之二氧化碳排出。再次將混合物冷卻至-78°C並添加氯氯甲酸甲酯(3.00 ml)。將混合物攪拌並升溫至室溫過夜。添加鹽水(5 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(80 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從

而產生1.50 g粗產物[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(4-羧基苄基)-N-MeNle]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{69}H_{115}N_{11}O_{14}$ ；精確質量：1321.86；MS (m/z)：1322.55 (M+1)⁺；HPLC RT：16.13 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

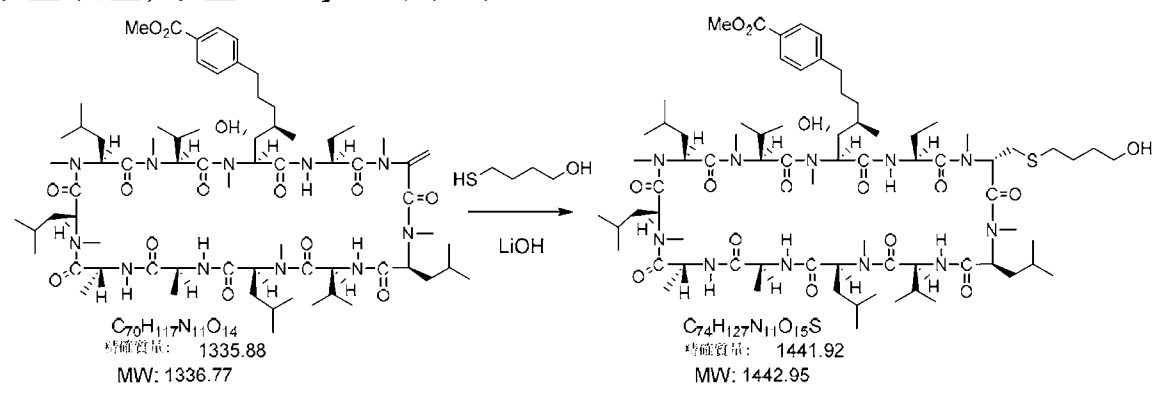
[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(4-甲氧基羰基苄基)-N-MeNle]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素



向[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(4-羧基苄基)-N-MeNle]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素(1.32 g, 1.00 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(15 ml)中之溶液中添加碳酸鉀(0.38 g, 2.75 mmol)及碘甲烷(0.50 g, 3.52 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加乙酸乙酯(100 ml)及水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生1.60 g純[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(4-甲氧基羰基苄基)-N-MeNle]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{70}H_{117}N_{11}O_{14}$ ；精確質量：1335.88；MS (m/z)：1336.64 (M+1)⁺；HPLC RT：18.03 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(4-甲氧基羰基苄基)-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥

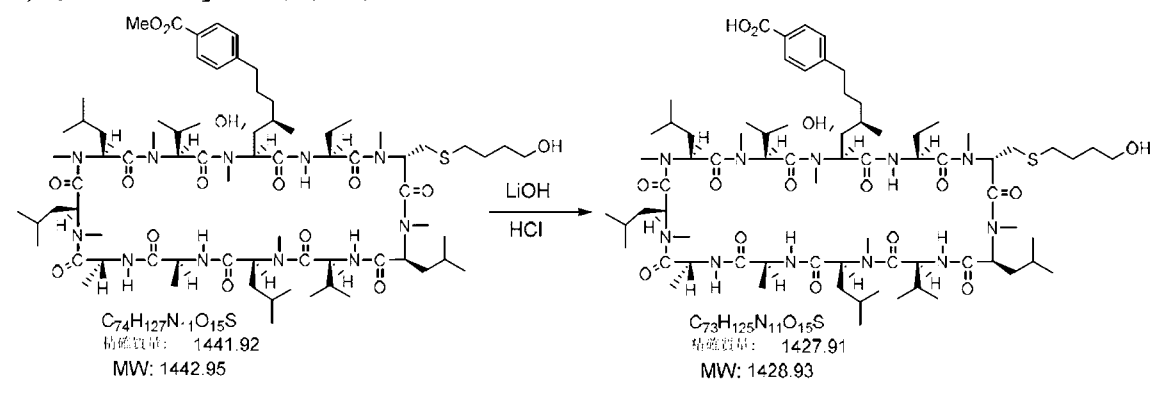
基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



向[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(4-甲氧基羰基苄基)-N-MeNle]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素(0.60 g, 0.45 mmol)於甲醇(25 ml)中之溶液中添加4-巰基-1-丁醇(0.45 g, 4.25 mmol)及氫氧化鋰(0.10 g, 4.25 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(60 ml)及鹽水(30 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生純[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(4-甲氧基羰基苄基)-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{74}H_{127}N_{11}O_{15}S$ ；精確質量：1441.92；MS (m/z)：1422.65 ($M+1$)⁺；HPLC RT：16.79 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例3

[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(4-羧基苄基)-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

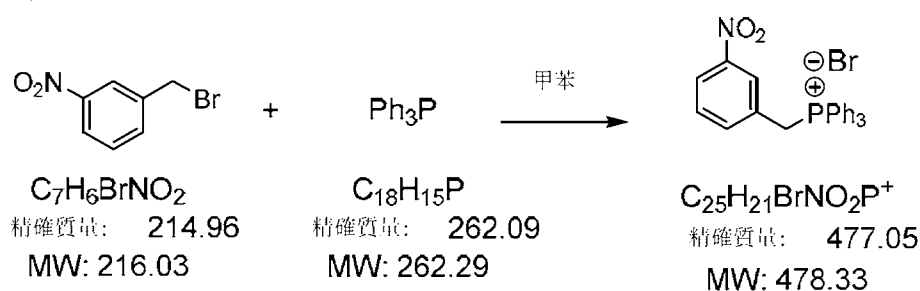


向[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(4-甲氧基羰基苄基)-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(85 mg, 0.06 mmol)於甲醇(5 ml)中之溶液中添加氫氧化鋰(15 mg)於水(5 ml)中之溶液。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分甲醇。用1.0 N鹽酸將混合物之PH調節至6。添加乙酸乙酯(60 ml)及鹽水(10 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。純化殘餘物，從而產生純[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(4-羧基苄基)-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{73}H_{125}N_{11}O_{15}S$ ；精確質量：1427.91；MS (m/z)：1428.63 (M+1)⁺；HPLC RT：14.37 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

實例4

[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-胺基)苄基-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

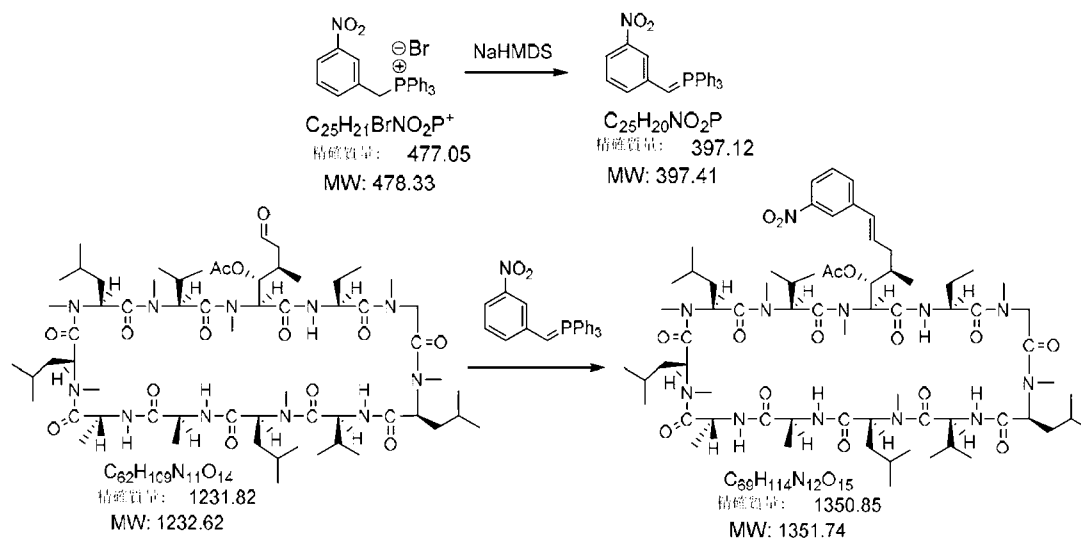
(3-硝基苄基)三苯基溴化鎂



向甲苯(60 ml)中添加3-硝基苄基溴(5.00 g, 23.15 mmol)及三苯基磷(6.06 g, 23.15 mmol)。將混合物攪拌並加熱回流過夜。在冷卻至室溫後，過濾出沈澱，用甲苯及己烷洗滌並在真空中乾燥，從而產生10.50 g 產物[分子式： $C_{25}H_{21}BrNO_2P$ ；精確質量：477.05；MS (m/z)：398.45 (M+1)⁺-Br]。

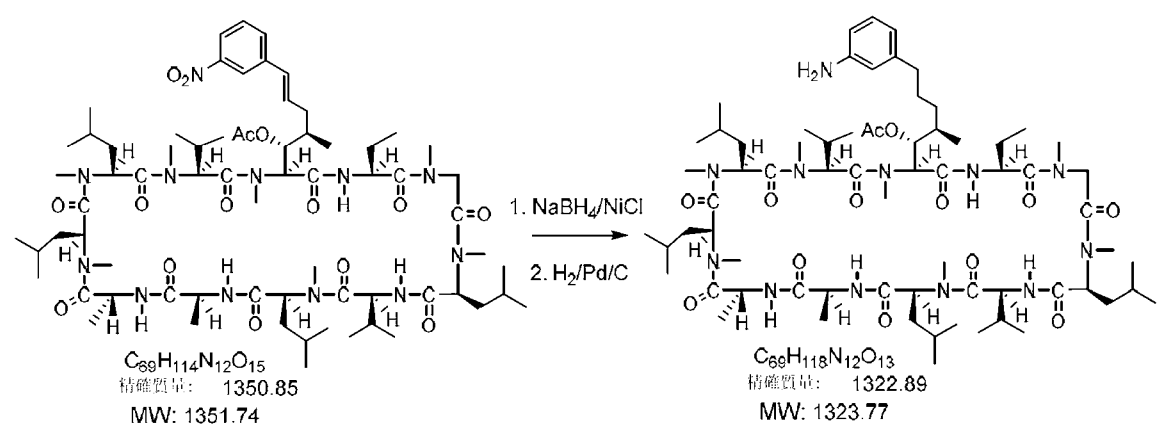
[(3R, 4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(3-硝基-苯基亞甲基)-N-MeNle]-1-環

胞素



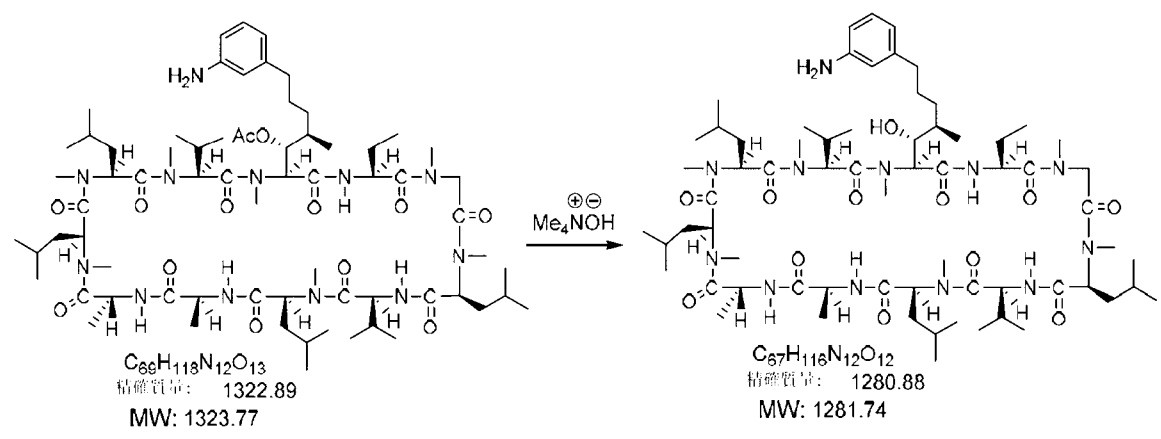
在氮下向(3-硝基苄基)三苯基溴化磷(2.40 g, 5.03 mmol)於無水四氫呋喃(90 ml)中之溶液中添加雙(三甲基矽基)胺化鈉(1.0 M於THF中, 6 ml, 6.00 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1小時並冷卻至 -40°C 。添加[(3R, 4R)-3-乙醯氧基-4-甲基-6-側氧基-N-MeNle]-1-環孢素(3.69 g, 3.00 mmol)於無水四氫呋喃(25 ml)中之溶液。將混合物於 -30°C 下再攪拌2小時。隨後添加飽和氯化銨溶液(20 ml)以淬滅反應。在減壓下蒸發大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(150 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物, 從而產生1.60 g純[(3R,4R)-3-乙醯氧基-4-甲基-6-(3-硝基-苄基亞甲基)N-MeNle]-1-環孢素[分子式: $\text{C}_{69}\text{H}_{114}\text{N}_{12}\text{O}_{15}$; 精確質量: 1350.85; MS (m/z): 1351.52 ($\text{M}+1$)⁺]。

[(3R, 4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(3-胺基)苄基-N-MeNle]-1-環孢素



在氮下向[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(3-硝基-苄基亞甲基)-N-MeNle]-1-環孢素(3.00 g, 2.22 mmol)於甲醇(50 ml)中之溶液中添加氯化鎳(II)六水合物(0.19 g, 0.81 mmol)。將反應混合物放入冰水浴中。在2小時內分四批添加硼氫化鈉(1.80 g, 47.33 mmol)。在將混合物於0℃下再攪拌2小時後，添加水(10 ml)。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(50 ml)及飽和碳酸氫鈉溶液(50 ml)並分離混合物。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。將殘餘物溶解於甲醇(30 ml)中。添加鈀(10 wt%，於碳上，20 mg)及乙酸(5滴)。將混合物於室溫下在氮下攪拌2小時。過濾混合物並在減壓下蒸發濾液，從而產生粗製[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(3-胺基)苄基-N-MeNle]-1-環孢素[分子式： $C_{69}H_{118}N_{12}O_{13}$ ；精確質量：1322.89；MS (m/z)：1323.73 (M+1)⁺]。

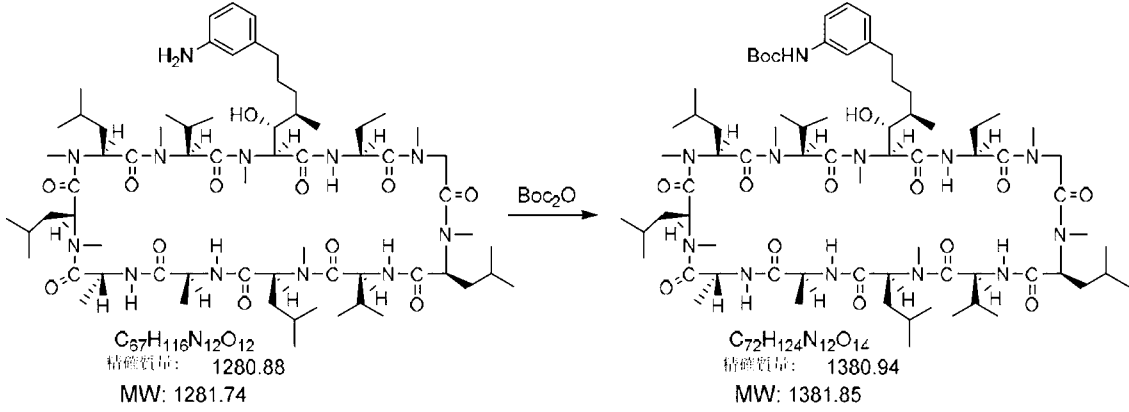
[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-胺基)苄基-N-MeNle]-1-環孢素



將[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(3-胺基)苄基-N-MeNle]-1-環孢

素(2.60 g, 1.56 mmol)溶解於甲醇(70 ml)中。添加水(35 ml)及四甲基氫氧化銨五水合物(2.00 g, 11.01 mmol)。將混合物於室溫下攪拌8小時。然後蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(100 ml)及鹽水(100 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生1.90 g純[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-胺基苄基)甲基-N-MeNle]-1-環孢素[分子式： $C_{67}H_{116}N_{12}O_{12}$ ；精確質量：1280.88；MS (m/z)：1281.64 (M+1)⁺]。

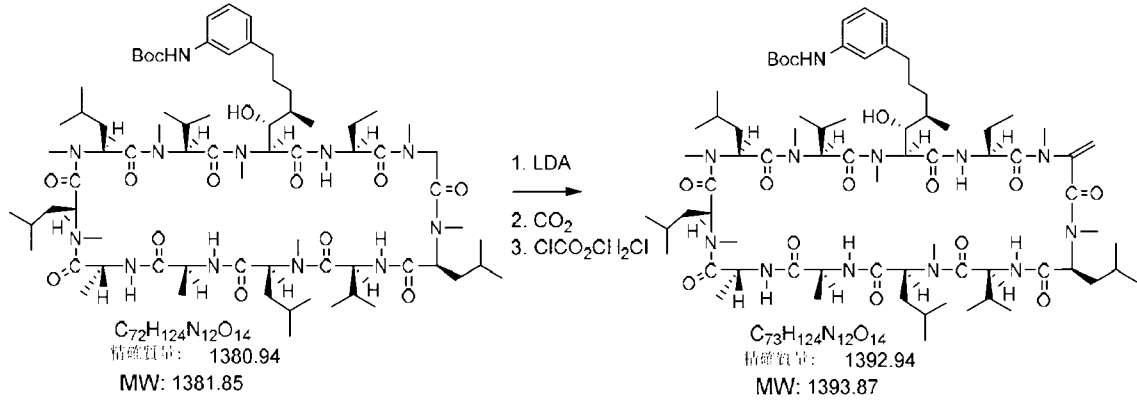
[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-(第三丁氧基羰基)胺基)苄基-N-MeNle]-1-環孢素



將[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-胺基)苄基-N-MeNle]-1-環孢素(0.80 g, 0.62 mmol)溶解於四氫呋喃(30 ml)中。添加二碳酸二-第三丁基酯(0.37 g, 1.70 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2天。在減壓下蒸發大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(30 ml)及鹽水(30 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析純化殘餘物，從而產生750 mg純[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-(第三丁氧基羰基)胺基)苄基-N-MeNle]-1-環孢素[分子式： $C_{72}H_{124}N_{12}O_{14}$ ；精確質量：1380.94；MS (m/z)：1381.65 (M+1)⁺]。

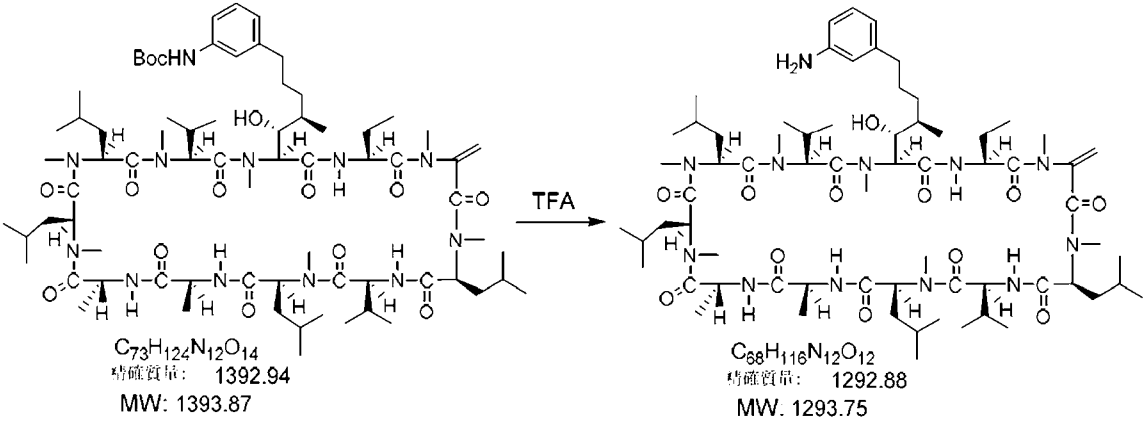
[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-(第三丁氧基羰基)胺基)苄基-N-MeNle]-1-

[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素



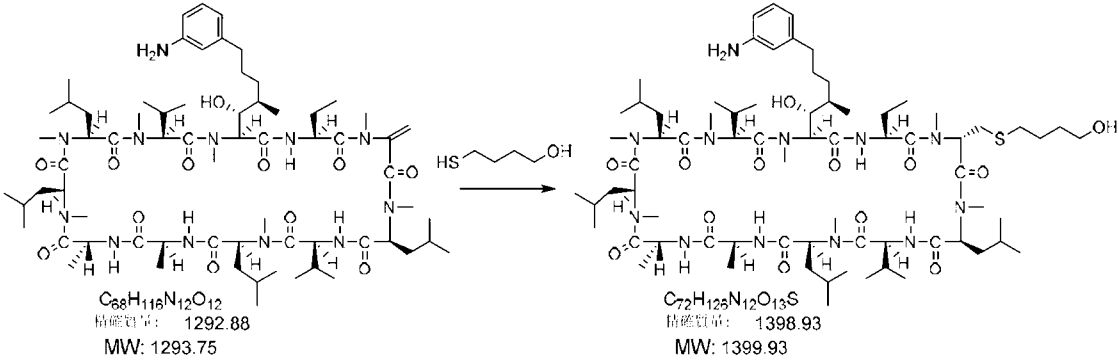
於-78℃下在氮下向二異丙胺(0.71 g, 7.15 mmol)於四氫呋喃(50 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.6.5M, 2.70 ml, 7.16 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，添加[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-(第三丁氧基羰基)胺基)苄基-N-MeNle]-1-環孢素(0.90 g, 0.65 mmol)於四氫呋喃(2 ml)中之溶液。將混合物於-78℃下攪拌3小時。在二氧化碳氣體鼓泡進入反應混合物中達15分鐘後，將混合物於-78℃下再攪拌1小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物升溫至室溫以使未反應之二氧化碳排出。將混合物冷卻至-78℃並添加氯氯甲酸甲酯(1.20 ml)。將混合物攪拌並升溫至室溫過夜。添加鹽水(5 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生0.45 g純[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-(第三丁氧基羰基)胺基)苄基-N-MeNle]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{73}H_{124}N_{12}O_{14}$ ；精確質量：1392.94；MS (m/z)：1393.88 (M+1)⁺]。

[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-胺基)苄基-N-MeNle]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素



將[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-(第三丁氧基羰基)胺基)苄基-N-MeNle]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素(0.80 g, 0.57 mmol)溶解於二氯甲烷(15 ml)中並放入冰水浴中。添加三氟乙酸(7 ml)。將混合物於室溫下攪拌1小時。再添加二氯甲烷(50 ml)。將混合物用鹽水(30 ml)及飽和碳酸氫鈉溶液(30 ml)洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生0.20 g純[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-胺基)苄基-N-MeNle]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{68}H_{116}N_{12}O_{12}$ ；精確質量：1292.88；MS (m/z)：1293.68 (M+1)⁺]。

[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-胺基)苄基-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-環孢素



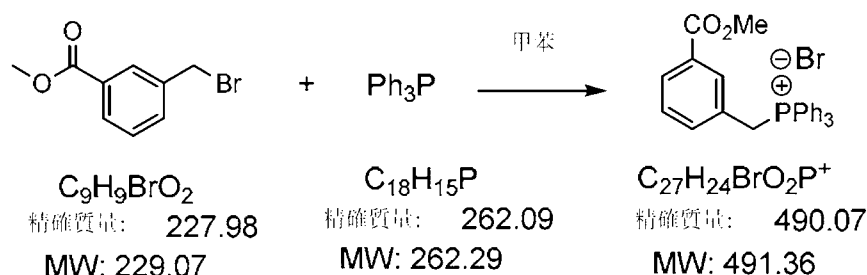
向[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-胺基)苄基-N-MeNle]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素(0.20 g, 0.15 mmol)於甲醇(10 ml)中之溶液中添加4-巰基-1-丁醇(0.07 g, 0.66 mmol)及氫氧化鋰(19 mg, 0.79 mmol)。將反應混合

物於室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(30 ml)及鹽水(30 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生純[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-胺基)苺基-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{72}H_{126}N_{12}O_{13}S$ ；精確質量：1398.93；MS (m/z)：1399.62 ($M+1$)⁺；HPLC RT：11.33 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例5

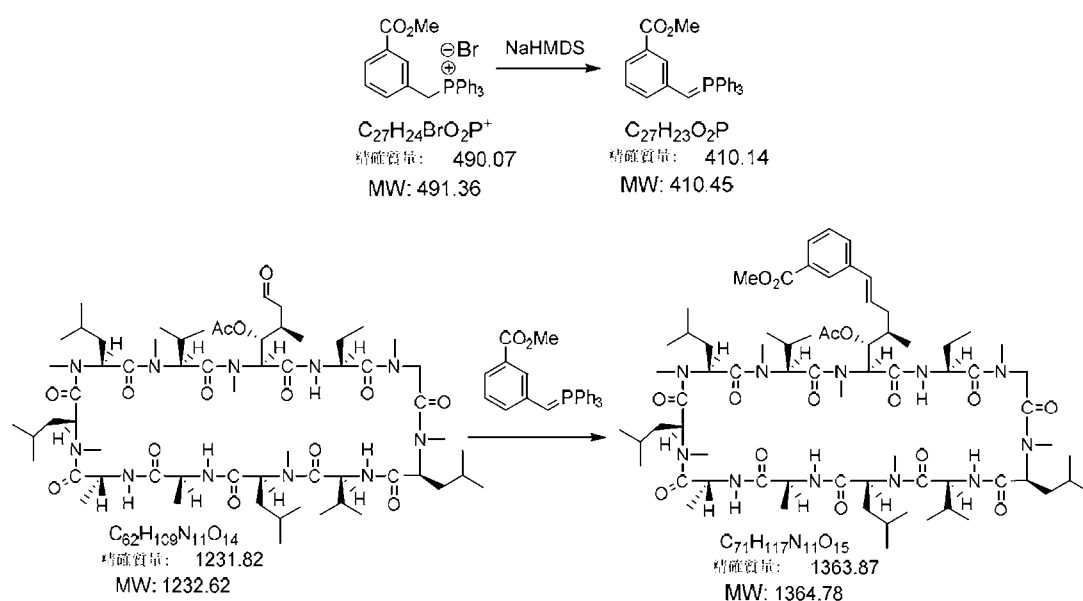
[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-(N,N-二異丙基胺基)羧基)苺基-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

(3-甲氧基羧基苺基)三苯基溴化鎂



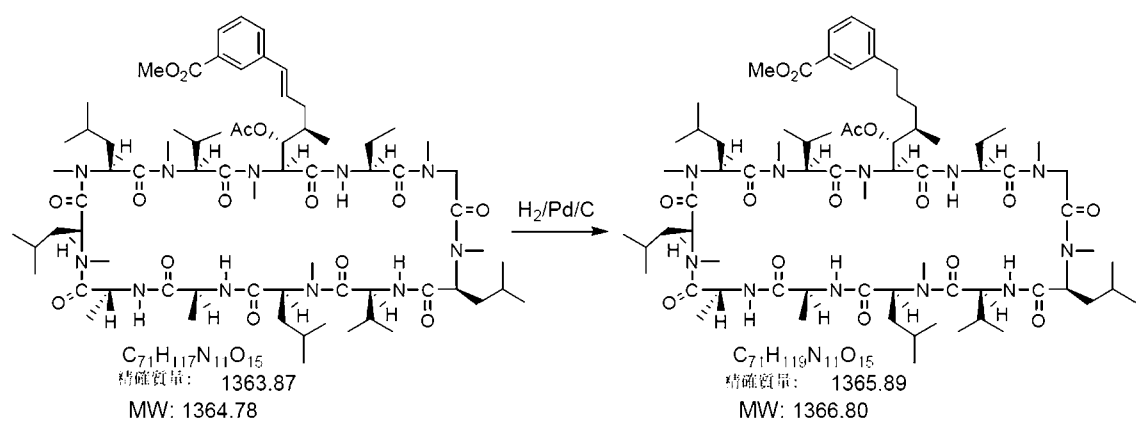
向甲苯(60 ml)中添加(3-溴甲基)苯甲酸甲酯(6.00 g, 26.20 mmol)及三苯基磷(6.86 g, 26.18 mmol)。將混合物攪拌並加熱回流過夜。在冷卻至室溫後，過濾出沈澱，用甲苯及己烷洗滌並在真空中乾燥，從而產生11.05 g產物。[分子式： $C_{27}H_{24}BrO_2P$ ；精確質量：490.07；MS (m/z)：411.25 ($M+1$)⁺-Br]。

[(3R, 4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(3-甲氧基羧基苺基)亞甲基-N-MeNle]-1-環孢素



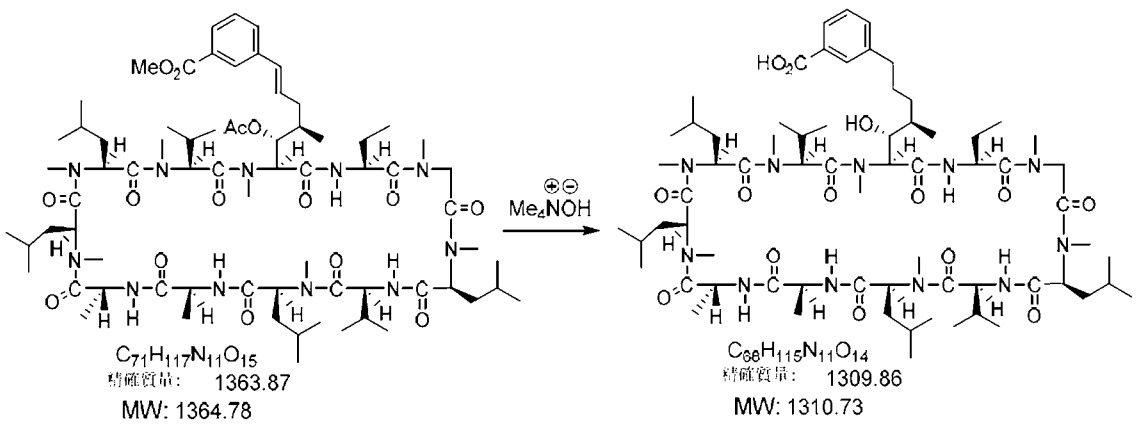
在氮下向(3-甲氧基羰基苄基)三苯基溴化磷(4.00 g, 8.14 mmol)於無水四氫呋喃(120 ml)中之混合物中添加雙(三甲基矽基)胺化鈉(1.0 M於THF中, 10 ml, 10.00 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1小時並冷卻至-40℃。添加[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-側氧基-N-MeNle]-1-環孢素(5.00 g, 4.05 mmol)於無水四氫呋喃(25 ml)中之溶液。將混合物於-30℃下再攪拌2小時。隨後添加飽和氯化銨溶液(20 ml)以淬滅反應。在減壓下蒸發大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(150 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物, 從而產生2.00 g純[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(3-甲氧基羰基苄基)亞甲基-N-MeNle]-1-環孢素[分子式: $C_{71}H_{117}N_{11}O_{15}$; 精確質量: 1363.87; MS (m/z): 1364.61 ($M+1$)⁺]。

**[(3R, 4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(3-甲氧基羰基)苄基-N-MeNle]-1-環
孢素**



向[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(3-甲氧基羰基苄基)亞甲基-N-MeNle]-1-環孢素(2.00 g, 1.46 mmol)於甲醇(50 ml)中之溶液中添加鈀(10 wt%，於碳上，20 mg)及乙酸(5滴)。將混合物於室溫下在氫下攪拌2小時。過濾混合物並在減壓下蒸發濾液，從而產生粗製[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(3-甲氧基羰基)苄基-N-MeNle]-1-環孢素[分子式： $C_{71}H_{119}N_{11}O_{15}$ ；精確質量：1365.89；MS (m/z)：1366.73 (M+1)⁺]。

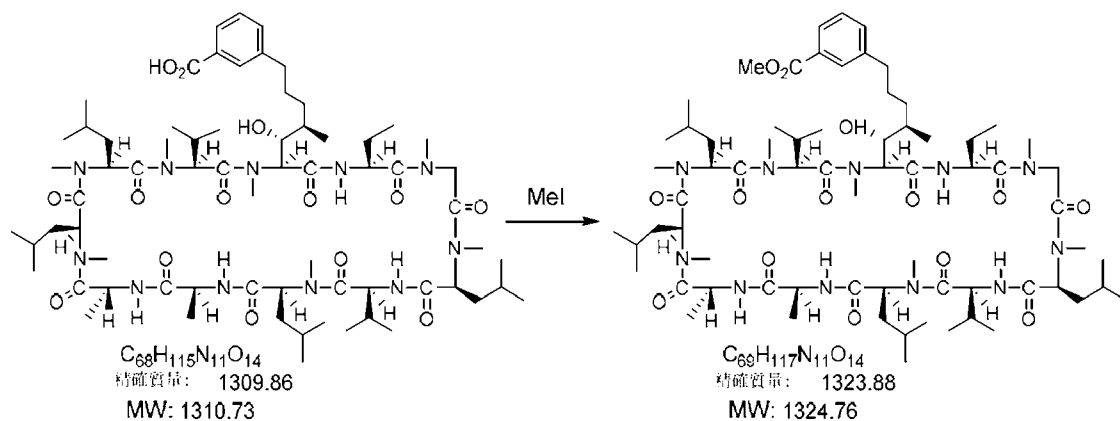
[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-羧基)苄基-N-MeNle]-1-環孢素



將[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(3-甲氧基羰基)苄基-N-MeNle]-1-環孢素(0.25 g, 0.18 mmol)溶解於甲醇(4 ml)中。添加水(2 ml)及四甲基氫氧化銨五水合物(70 mg)。將混合物在室溫下攪拌過夜。然後蒸發大部分甲醇。用乙酸將混合物之PH調節至6。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(10 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。殘餘物未經

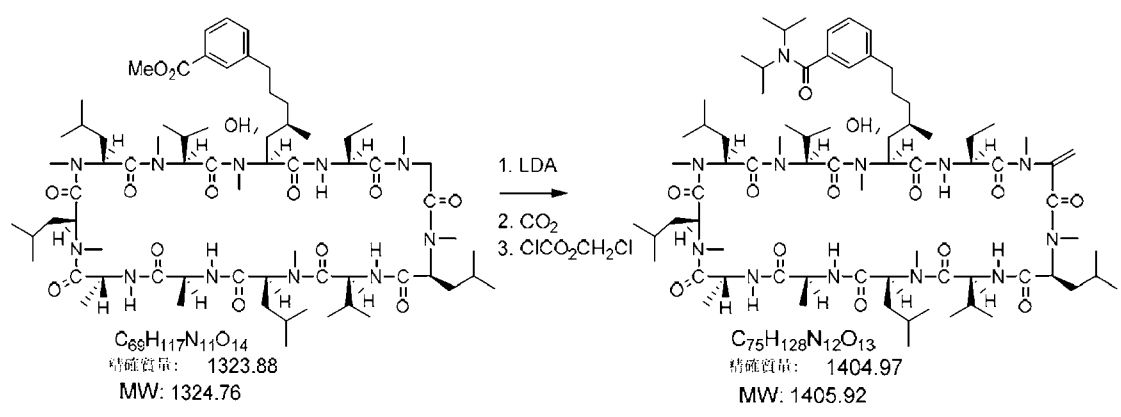
進一步純化即用於下一步驟。 $[(3R, 4R)\text{-}3\text{-}\text{羥基}\text{-}4\text{-}\text{甲基}\text{-}6\text{-}(3\text{-}\text{羧基})\text{苄基}\text{-}\text{N-MeNle}]\text{-}1\text{-}\text{環孢素}$ [分子式： $\text{C}_{68}\text{H}_{115}\text{N}_{11}\text{O}_{14}$ ；精確質量：1309.86；MS (m/z)：1310.61 ($M+1$)⁺]

$[(3R, 4R)\text{-}3\text{-}\text{羥基}\text{-}4\text{-}\text{甲基}\text{-}6\text{-}(3\text{-}\text{甲氧基羰基})\text{苄基}\text{-}\text{N-MeNle}]\text{-}1\text{-}\text{環孢素}$



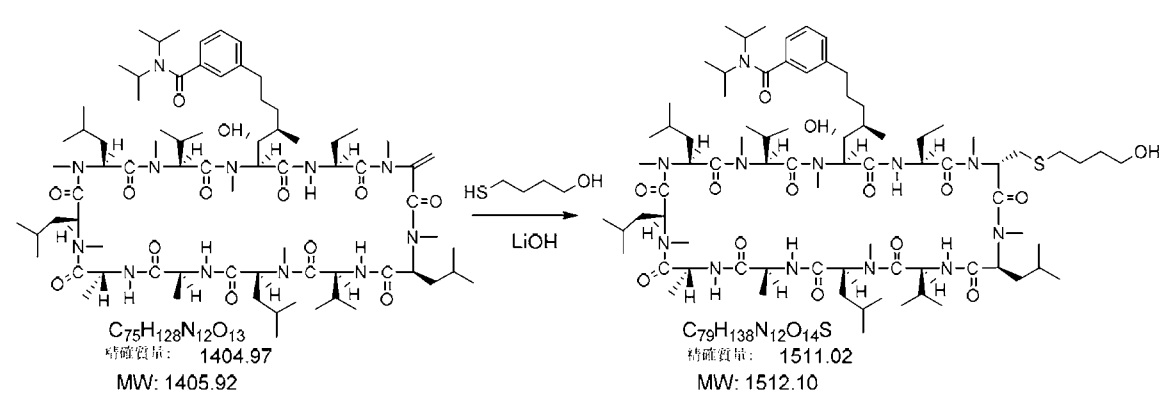
向 $[(3R, 4R)\text{-}3\text{-}\text{羥基}\text{-}4\text{-}\text{甲基}\text{-}6\text{-}(3\text{-}\text{羧基})\text{苄基}\text{-}\text{N-MeNle}]\text{-}1\text{-}\text{環孢素}$ (1.80 g, 1.37 mmol) 於N,N-二甲基甲醯胺(25 ml)中之溶液中添加碳酸鉀(0.38 g, 2.75 mmol)及碘甲烷(0.50 g, 3.52 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加乙酸乙酯(100 ml)及水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生1.60 g純 $[(3R, 4R)\text{-}3\text{-}\text{羥基}\text{-}4\text{-}\text{甲基}\text{-}6\text{-}(3\text{-}\text{甲氧基羰基})\text{苄基}\text{-}\text{N-MeNle}]\text{-}1\text{-}\text{環孢素}$ [分子式： $\text{C}_{69}\text{H}_{117}\text{N}_{11}\text{O}_{14}$ ；精確質量：1323.88；MS (m/z)：1324.64 ($M+1$)⁺]

$[(3R, 4R)\text{-}3\text{-}\text{羥基}\text{-}4\text{-}\text{甲基}\text{-}6\text{-}((3\text{-}\text{N,N-二異丙基胺基羰基}))\text{苄基}\text{-}\text{N-MeNle}]\text{-}1\text{-}[\alpha\text{-}\text{亞甲基-Sar}]\text{-}3\text{-}\text{環孢素}$



於-78℃下在氮下向二異丙胺(1.37 g, 13.33 mmol)於四氫呋喃(50 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.65 M, 5 ml, 13.30 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，添加[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-甲氧基羰基)苄基-N-MeNle]-1-環孢素(1.60 g, 1.20 mmol)於四氫呋喃(5 ml)中之溶液。將混合物於-78℃下攪拌3小時。在二氧化碳氣體鼓泡進入反應混合物中達15分鐘後，將混合物於-78℃下再攪拌1小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物升溫至室溫以使未反應之二氧化碳排出。將混合物冷卻至-78℃並添加氯氯甲酸甲酯(2.00 ml)。將混合物攪拌並升溫至室溫過夜。添加鹽水(5 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生0.60 g純[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-(N,N-二異丙基胺基)羰基)苄基-N-MeNle]-1-[α-亞甲基-Sar]-3-環孢素 [分子式：C₇₅H₁₂₈N₁₂O₁₃；精確質量：1404.97；MS (m/z)：1405.67 (M+1)⁺]。

[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-(N,N-二異丙基胺基)羰基)苄基-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

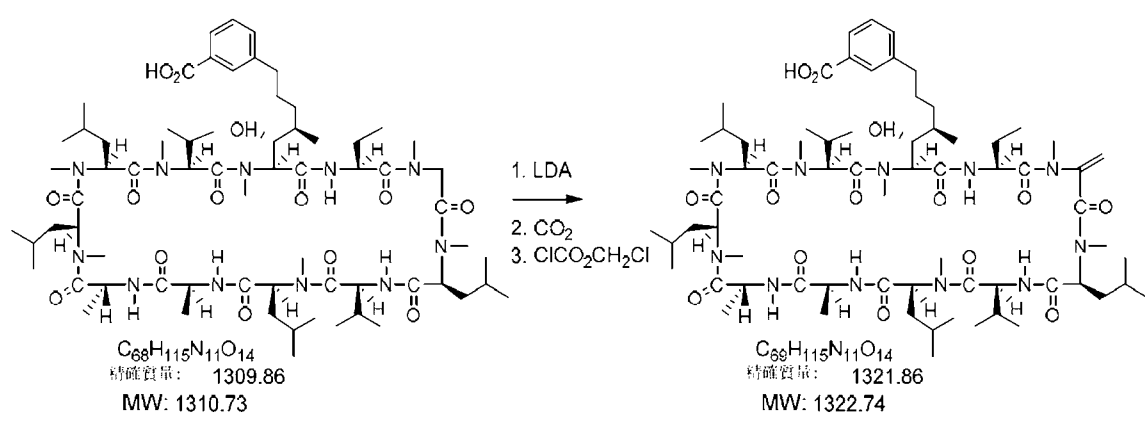


向[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-(N,N-二異丙基胺基)羧基)苺基-N-MeNle]-1-[α-亞甲基-Sar]-3-環孢素(0.60 g, 0.43 mmol)於甲醇(25 ml)中之溶液中添加4-巯基-1-丁醇(0.45 g, 4.25 mmol)及氫氧化鋰(0.10 g, 4.25 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(60 ml)及鹽水(30 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生純[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-(N,N-二異丙基胺基)羧基)苺基-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式：C₇₉H₁₃₈N₁₂O₁₄S；精確質量：1511.02；MS (m/z)：1511.70 (M+1)⁺；HPLC RT：17.00 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64 °C；檢測器：210 nm)]。

實例6

[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-羧基)苺基-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

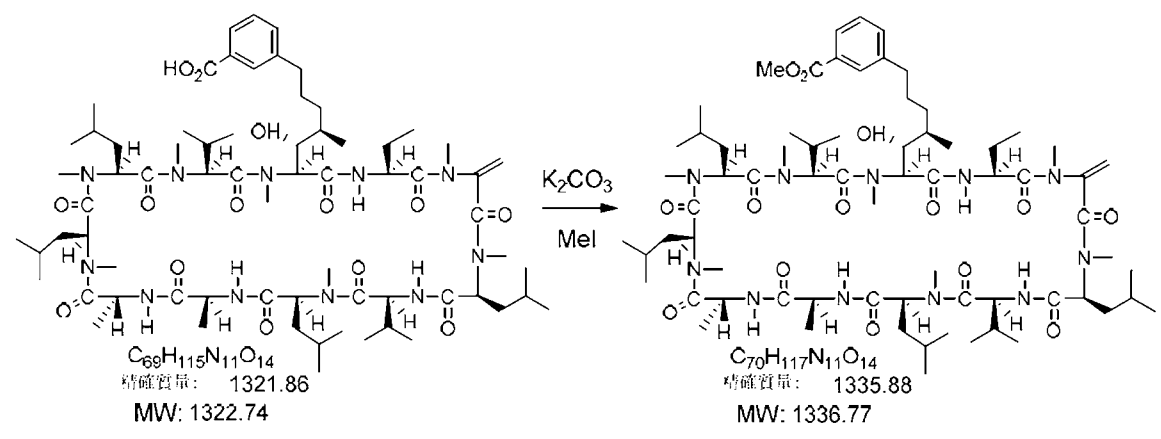
[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-羧基)苺基-N-MeNle]-1-[α-亞甲基-Sar]-3-環孢素



於-78℃下在氮下向二異丙胺(2.05 g, 20.30 mmol)於四氫呋喃(50 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.65 M, 7.7 ml, 20.41 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，添加[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-羧基)苄基-N-MeNle]-1-環孢素(2.40 g, 1.20 mmol)於四氫呋喃(10 ml)中之溶液。將混合物於-78℃下攪拌3小時。在二氧化碳氣體鼓泡進入反應混合物中達15分鐘後，將混合物於-78℃下再攪拌1小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物升溫至室溫以使未反應之二氧化碳排出。將混合物冷卻至-78℃並添加氯氯甲酸甲酯(3.00 ml)。將混合物攪拌並升溫至室溫過夜。添加鹽水(5 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(80 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生1.50 g粗產物[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-羧基)苄基-N-MeNle]-1-[α-亞甲基-Sar]-3-環孢素

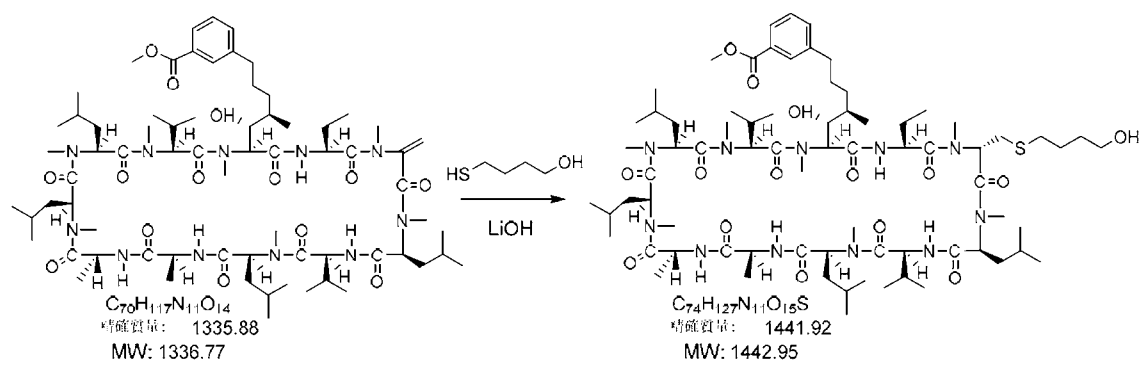
[分子式：C₆₉H₁₁₅N₁₁O₁₄；精確質量：1321.86；MS (m/z)：1322.45 (M+1)⁺]

[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-甲氧基羰基)苄基-N-MeNle]-1-[α-亞甲基-Sar]-3-環孢素



向[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-羧基)苄基-N-MeNle]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素(1.32 g, 1.00 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(15 ml)中之溶液中添加碳酸鉀(0.38 g, 2.75 mmol)及碘甲烷(0.50 g, 3.52 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加乙酸乙酯(100 ml)及水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生1.60 g純[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-甲氧基羧基)苄基-N-MeNle]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{70}H_{117}N_{11}O_{14}$ ；精確質量：1335.88；MS (m/z)：1336.64 (M+1)⁺]。

[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-甲氧基羧基)苄基-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

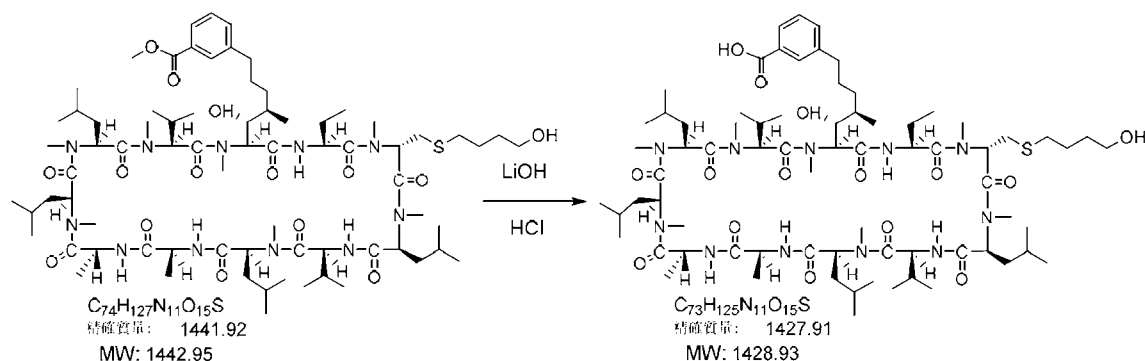


向[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-甲氧基羧基)苄基-N-MeNle]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素(0.60 g, 0.45 mmol)於甲醇(25 ml)中之溶液中添加4-巯基-1-丁醇(0.45 g, 4.25 mmol)及氫氧化鋰(0.10 g, 4.25

mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(60 ml)及鹽水(30 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生純[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-甲氧基羰基)苄基-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{74}H_{127}N_{11}O_{15}S$ ；精確質量：1441.92；MS (m/z)：1422.65 ($M+1$)⁺]

實例7

[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-羧基)苄基-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



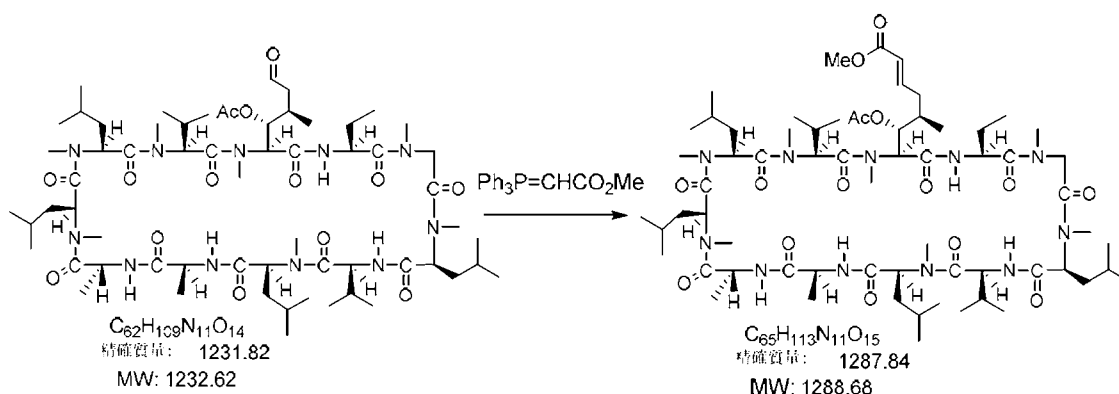
向[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-甲氧基羰基)苄基-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(85 mg, 0.06 mmol)於甲醇(5 ml)中之溶液中添加氫氧化鋰(15 mg)於水(5 ml)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分甲醇。用1.0 N鹽酸將水性混合物之PH調節至6。添加乙酸乙酯(60 ml)及鹽水(10 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。純化殘餘物，從而產生純[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(3-羧基)苄基-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{73}H_{125}N_{11}O_{15}S$ ；精確質量：1427.91；MS (m/z)：1428.63 ($M+1$)⁺；HPLC RT：14.37 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/

水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例8

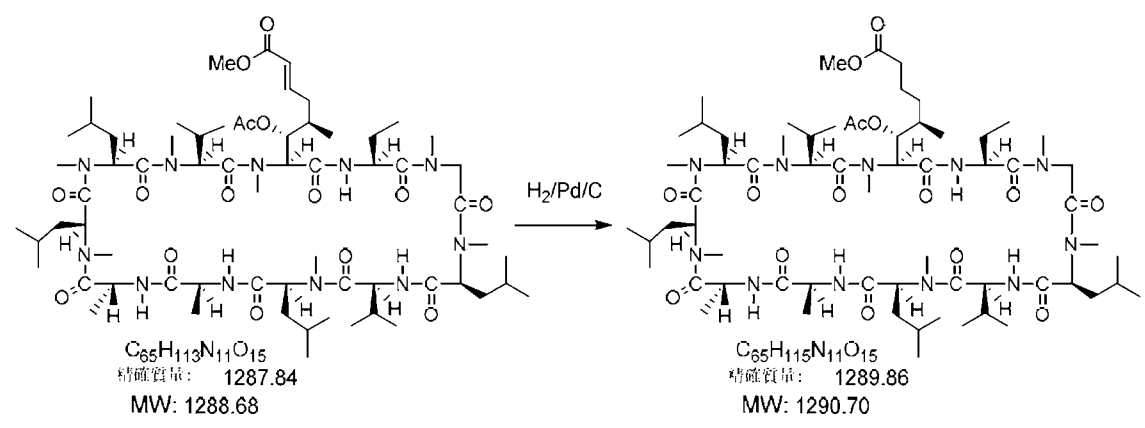
[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(2-羥基乙基)-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

[(3R, 4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-(6-甲氧基羰基亞甲基)-N-MeNle]-1-環孢素



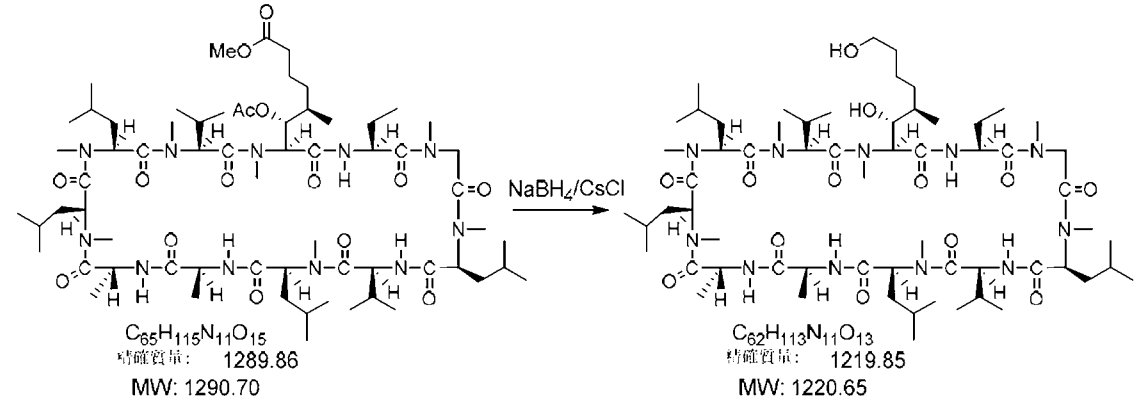
在氮下向甲氧基羰基亞甲基三苯基磷烷(6.20 g, 18.54 mmol)於無水四氫呋喃(100 ml)中之溶液中添加[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-側氧基-N-MeNle]-1-環孢素(4.10 g, 3.33 mmol)。將混合物攪拌並加熱回流6小時。隨後添加飽和氯化銨溶液(20 ml)以淬滅反應。在減壓下蒸發大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(150 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生3.60 g純[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-(6-甲氧基羰基亞甲基)-N-MeNle]-1-環孢素[分子式： $C_{65}H_{113}N_{11}O_{15}$ ；精確質量：1287.84；MS (m/z)：1288.61 ($M+1$)⁺；HPLC RT：16.43 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[(3R, 4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(甲氧基羰基甲基)-N-MeNle]-1-環孢素



向[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(甲氧基羰基亞甲基)-N-MeNle]-1-環孢素(3.80 g, 2.95 mmol)於甲醇(100 ml)中之溶液中添加鈀(10 wt% , 於碳上, 250 mg)及乙酸(5滴)。將混合物於室溫下在氫下攪拌8小時。過濾混合物並在減壓下蒸發濾液, 從而產生粗製[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(甲氧基羰基甲基)-N-MeNle]-1-環孢素[分子式: $C_{65}H_{115}N_{11}O_{15}$; 精確質量: 1289.86; MS (m/z): 1290.59 (M+1)⁺; HPLC RT: 16.50 min。(C8反相管柱: 250 mm; 乙腈/水(0.05%三氟乙酸); 操作溫度: 64 °C; 檢測器: 210 nm)]。

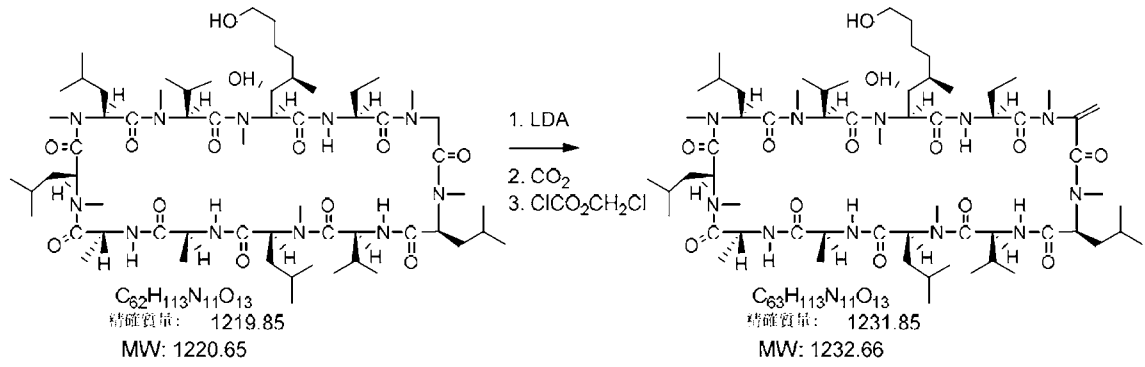
[(3R, 4R)-3-羟基-4-甲基-6-(2-羟基乙基)-N-MeNle]-1-環孢素



向[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-(甲氧基羰基甲基)-N-MeNle]-1-環孢素(3.50 g, 2.71 mmol)於甲醇(100 ml)中之溶液中添加氯化銫(5.00 g, 29.78 mmol)。隨後在30分鐘內逐份添加硼氫化鈉(10.00 g, 262.95 mmol)。在將混合物於室溫下再攪拌8小時後, 在減壓下蒸發大部分甲

醇。添加乙酸乙酯(150 ml)及飽和碳酸氫鈉溶液(150 ml)並分離混合物。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生2.85 g [(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(2-羥基乙基)-N-MeNle]-1-環孢素[分子式： $C_{62}H_{113}N_{11}O_{13}$ ；精確質量：1219.85；MS (m/z)：1220.68 (M+1)⁺；HPLC RT：15.80 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

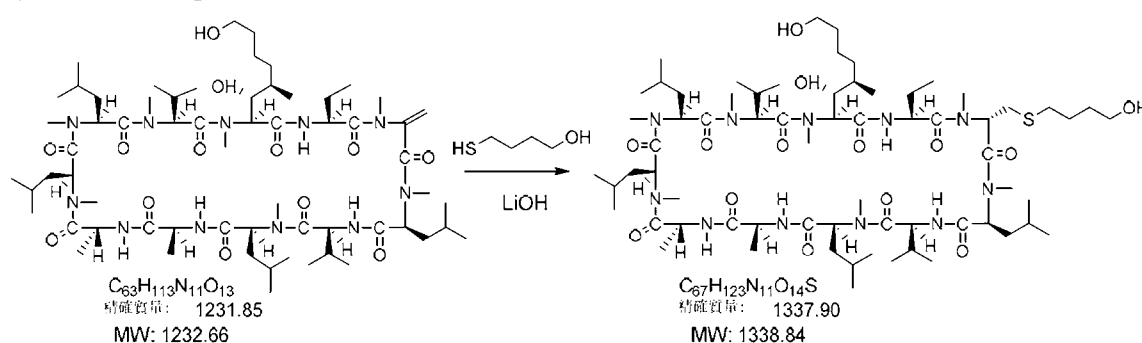
[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(2-羥基乙基)-N-MeNle]-1-[α-亞甲基-Sar]-3-環孢素



於-78℃下在氮下向二異丙胺(2.56 g, 25.30 mmol)於四氫呋喃(80 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.65 M, 9.60 ml, 25.30 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，添加[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(2-羥基乙基)-N-MeNle]-1-環孢素(2.85 g, 2.30 mmol)於四氫呋喃(15 ml)中之溶液。將混合物於-78℃下攪拌3小時。在二氧化碳氣體鼓泡進入反應混合物中達15分鐘後，將混合物於-78℃下再攪拌1小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物升溫至室溫以使未反應之二氧化碳排出。將混合物冷卻至-78℃並添加氯氯甲酸甲酯(3.00 ml)。將混合物攪拌並升溫至室溫過夜。添加鹽水(5 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(80 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由

層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生1.0 g產物[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(2-羥基乙基)-N-MeNle]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{63}H_{113}N_{11}O_{13}$ ；精確質量：1231.85；MS (m/z): 1232.55 ($M+1$)⁺；HPLC RT: 15.14 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

[(3R, 4R)-3-羥基-4-甲基-6-(2-羥基乙基)-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



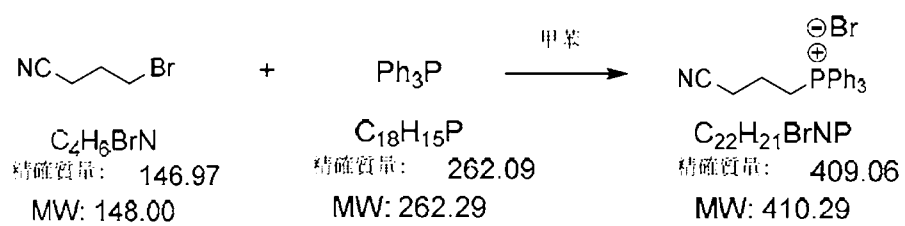
向[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(2-羥基乙基)-N-MeNle]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素(0.60 g, 0.45 mmol)於甲醇(50 ml)中之溶液中添加4-巰基-1-丁醇(0.45 g, 4.25 mmol)及氫氧化鋰(0.10 g, 4.25 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(60 ml)及鹽水(30 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生純[(3R,4R)-3-羥基-4-甲基-6-(2-羥基乙基)-N-MeNle]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{67}H_{123}N_{11}O_{14}S$ ；精確質量：1337.90；MS (m/z): 1338.74 ($M+1$)⁺；HPLC RT: 12.98 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

實例9

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-甲氧基甲基-Sar]-3-環

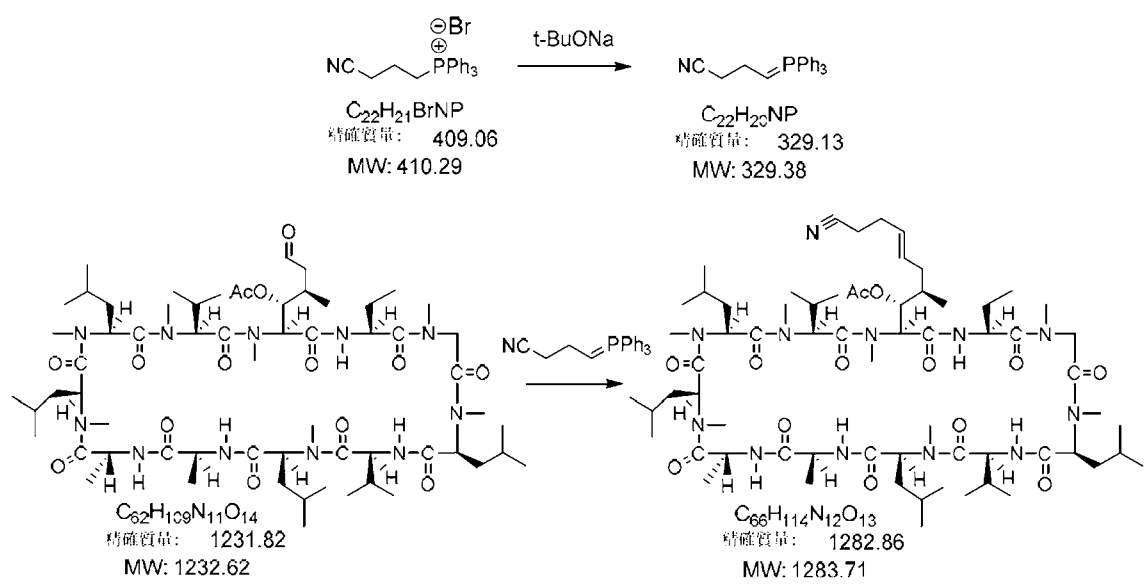
孢素

(3-氰基丙基)三苯基溴化磷



向甲苯(200 ml)中添加4-溴丁腈(10 ml, 0.10 mol)及三苯基磷(36.23 g, 0.10 mol)。將混合物攪拌並加熱回流過夜。在冷卻至室溫後，過濾出沈澱，用甲苯及己烷洗滌並在真空中乾燥，從而產生26.60 g產物。[分子式： $C_{22}H_{21}NP^+$ ；精確質量：330.14；MS (m/z)：330.23 (M)⁺]。

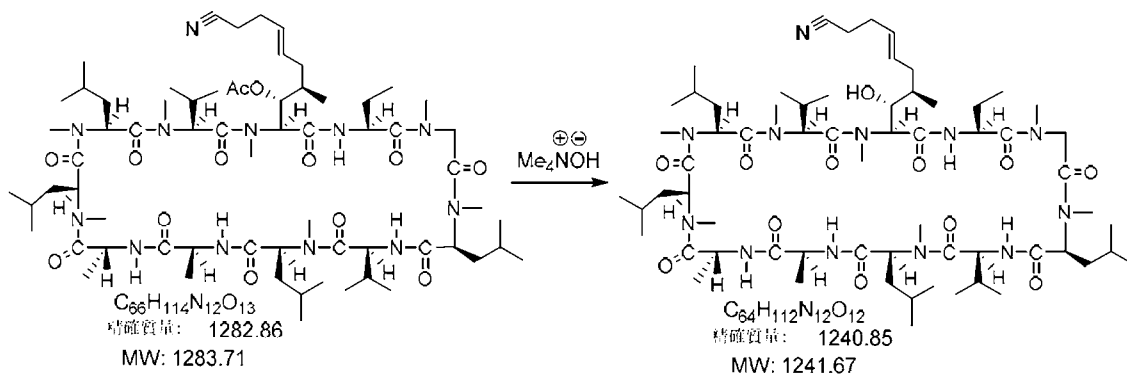
[8-氰基甲基-3-乙醯基-MeBmt]-1-環孢素



在氮下向乾燥燒瓶中添加(3-氰基丙基)三苯基溴化磷(7.98 g, 19.50 mmol)及無水四氫呋喃(60 ml)。將反應混合物放入冰水浴中並添加第三丁醇鈉(2.19 g, 22.75 mmol)。在將混合物攪拌2小時後，添加[(3R, 4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-側氧基-N-MeNle]-1-環孢素(4.00 g, 3.25 mmol)於無水四氫呋喃(20 ml)中之溶液。將混合物於0℃下再攪拌5小時。隨後添加飽和氯化銨溶液(20 ml)以淬滅反應。在減壓下蒸發大部分四氫呋喃。

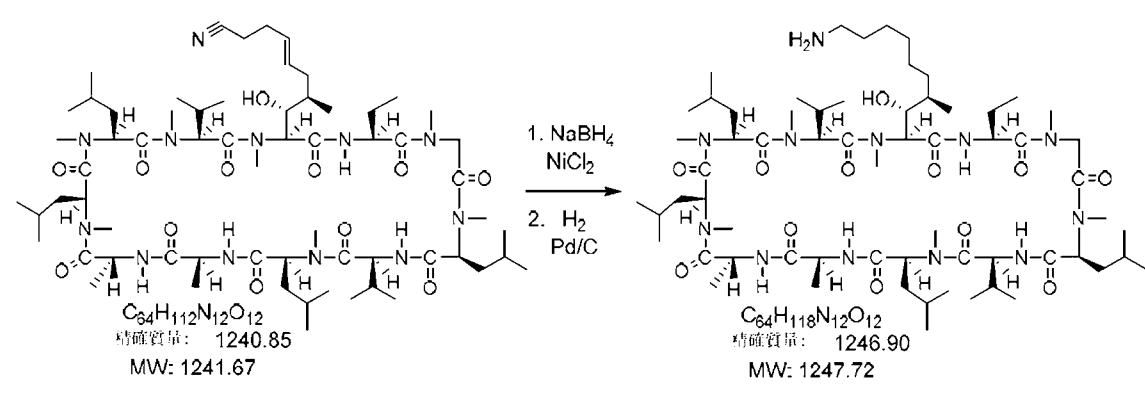
添加乙酸乙酯(100 ml)及鹽水(100 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生 2.00 g 純 [8- 氰基 甲基 -3- 乙醯基 -MeBmt]-1- 環孢素 [分子式： $C_{66}H_{114}N_{12}O_{13}$ ；精確質量：1282.86；MS (m/z)：1283.51 (M+1)⁺、1305.73 (M+Na)⁺；HPLC RT：16.50 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

[8-氰基甲基-MeBmt]-1-環孢素



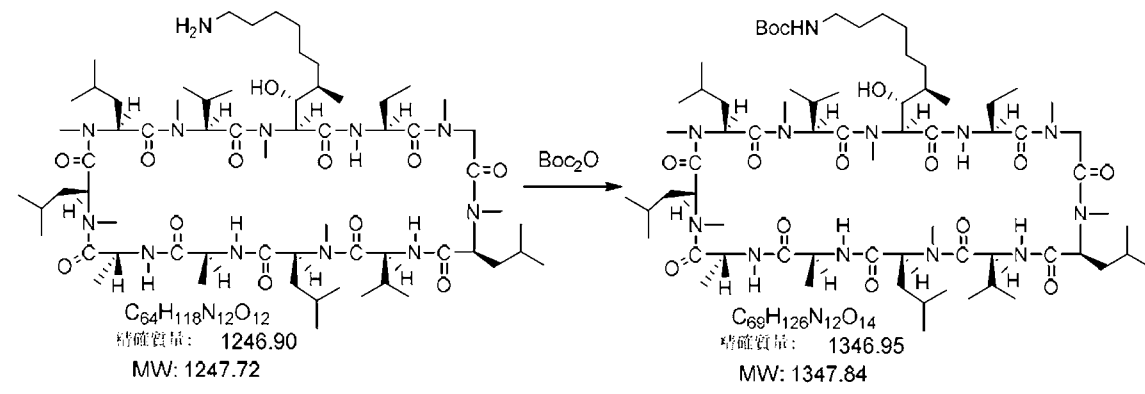
將[8-氰基甲基-3-乙醯基-MeBmt]-1-環孢素(2.00 g, 1.56 mmol)溶解於甲醇(20 ml)中。添加水(10 ml)及四甲基氫氧化銨五水合物(0.85 g, 4.68 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2小時。然後蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(100 ml)及鹽水(100 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生1.70 g純[8-氰基甲基-MeBmt]-1-環孢素[分子式： $C_{64}H_{112}N_{12}O_{12}$ ；精確質量：1240.85；MS (m/z)：1241.54 (M+1)⁺、1263.73 (M+Na)⁺；HPLC RT：14.80 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素



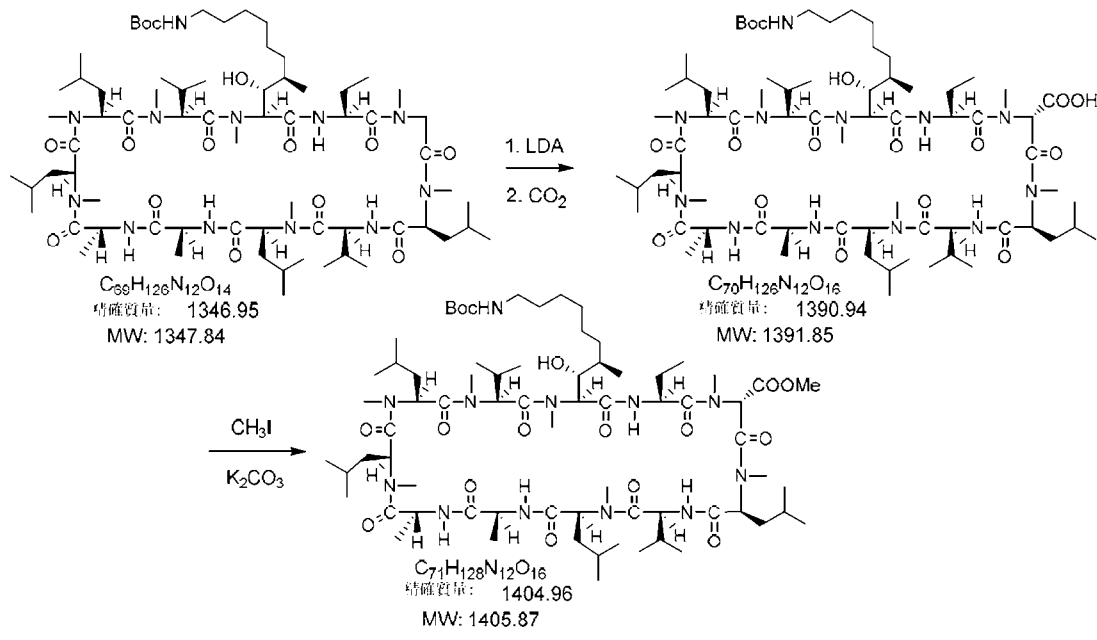
在氮下向[8-氰基甲基-MeBmt]-1-環孢素(2.00 g, 1.61 mmol)於甲醇(50 ml)中之溶液中添加氯化鎳(II)六水合物(0.19 g, 0.81 mmol)。將反應混合物放入冰水浴中。在2小時內分四批添加硼氫化鈉(3.05 g, 80.50 mmol)。在將混合物於0℃下再攪拌2小時後，添加水(10 ml)。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(50 ml)及飽和碳酸氫鈉溶液(50 ml)並分離混合物。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。將殘餘物溶解於甲醇(30 ml)中。添加鈀(10 wt%，於碳上，20 mg)及乙酸(5滴)。將混合物於室溫下在氮下攪拌2小時。過濾混合物並在減壓下蒸發濾液，從而產生粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素[分子式： $C_{64}H_{118}N_{12}O_{12}$ ；精確質量：1246.90；MS (m/z)：1247.69 (M+1)⁺；HPLC RT：11.13 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素



將[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(粗製，1.61 mmol)溶解於四氫呋喃(20 ml)中。添加飽和碳酸氫鈉溶液(20 ml)及二碳酸二-第三丁基酯(0.39 g, 1.77 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2小時。在減壓下蒸發大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(30 ml)及鹽水(30 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生2.00 g純[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素[分子式： $C_{69}H_{126}N_{12}O_{14}$ ；精確質量：1346.95；MS (m/z)：1347.54 ($M+1$)⁺、1369.78 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：17.08 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-2-甲氧基羰基-Sar]-3-環孢素

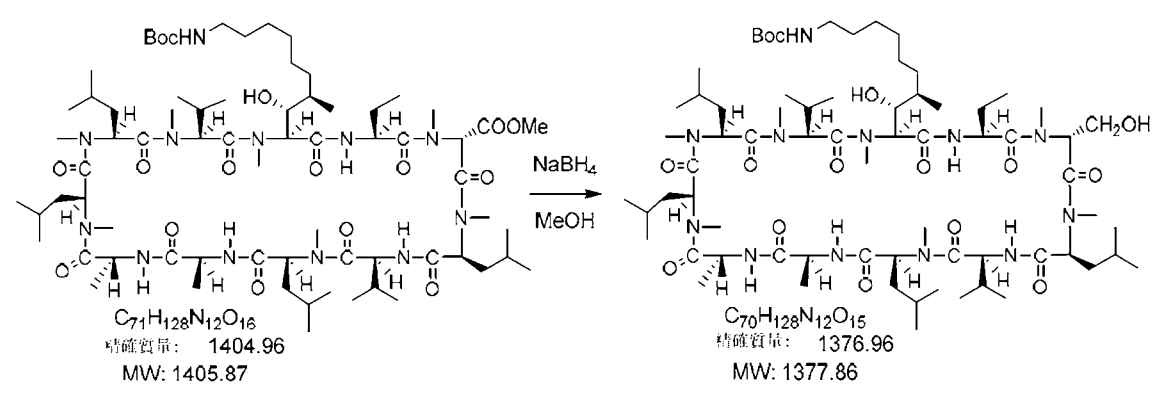


於-78℃下在氮下向二異丙胺(1.06 ml, 7.42 mmol)於四氫呋喃(20 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.20 M, 3.38 ml, 7.42 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，在10分鐘內添加[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-

6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(1.00 g, 0.74 mmol)於四氫呋喃(10 ml)中之溶液。將混合物於-78℃下攪拌2小時。在二氧化碳氣體鼓泡進入反應混合物中達20分鐘後，將混合物於-78℃下再攪拌1小時。隨後移除冷卻浴並將反應混合物緩慢升溫至0℃。於室溫下在真空下移除大部分四氫呋喃。藉由添加飽和檸檬酸溶液淬滅殘餘物並用1 N鹽酸將水層之pH調節至3~4並用乙酸乙酯(100 ml)萃取沈澱之油。用乙酸乙酯(100 ml × 3)萃取水層。將合併之乙酸乙酯層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生0.50 g [8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-2-羧基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{70}H_{126}N_{12}O_{16}$ ；精確質量：1390.94；MS (m/z)：1391.60 (M+1)⁺；HPLC RT：15.57 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

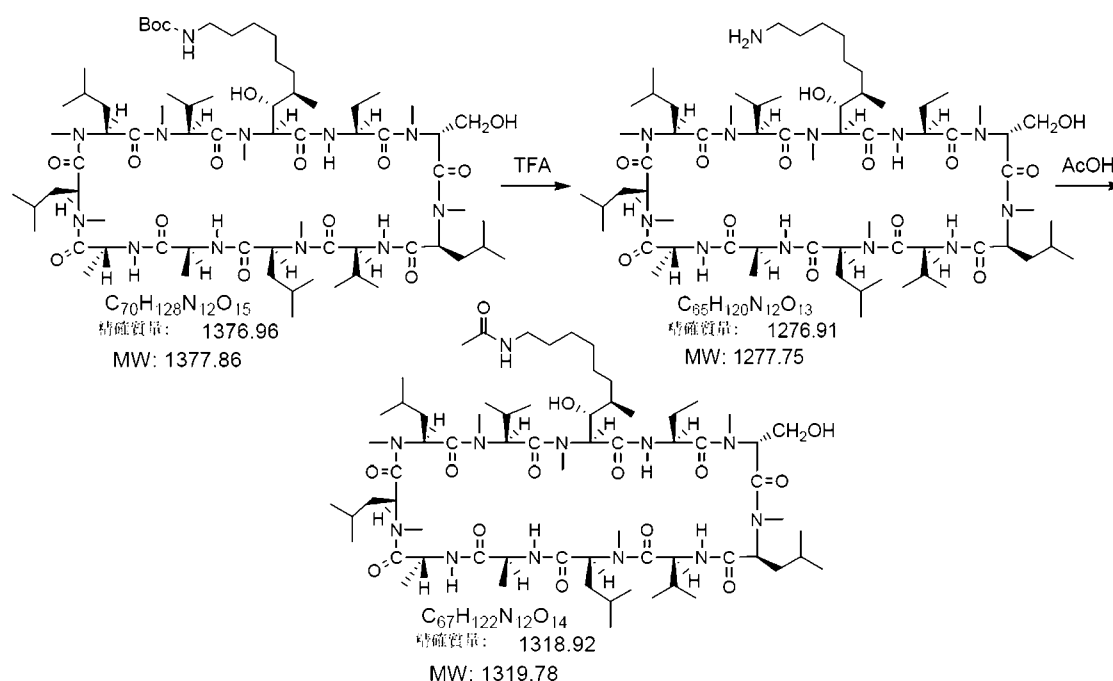
將[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-2-羧基-Sar]-3-環孢素(0.50 g, 0.36 mmol)溶解於丙酮(10 ml)中。添加碘甲烷(0.03 ml, 0.54 mmol)及碳酸鉀(0.08 g, 0.54 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2小時。在減壓下蒸發大部分丙酮。隨後添加乙酸乙酯(40 ml)及水(40 ml)並分離混合物。將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生0.51 g粗製[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-2-甲氧基羰基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{71}H_{128}N_{12}O_{16}$ ；精確質量：1404.96；MS (m/z)：1405.64 (M+1)⁺、1427.86 (M+Na)⁺；HPLC RT：16.65 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-羥基甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-2-甲氧基羰基-Sar]-3-環孢素(0.51 g, 0.36 mmol)溶解於四氫呋喃(10 ml)中。添加硼氫化鈉(0.68 g, 18.00 mmol)及氯化銫(0.49 g, 1.51 mmol)。將混合物於室溫下攪拌並在1小時內逐滴添加甲醇(10 ml)。將混合物再攪拌2小時。在減壓下蒸發大部分溶劑。隨後添加乙酸乙酯(40 ml)及水(40 ml)並分離混合物。將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生0.50 g粗製[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-羥基甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{70}H_{128}N_{12}O_{15}$ ；精確質量：1376.96；MS (m/z)：1377.71 ($M+1$)⁺、1388.85 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：16.49 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

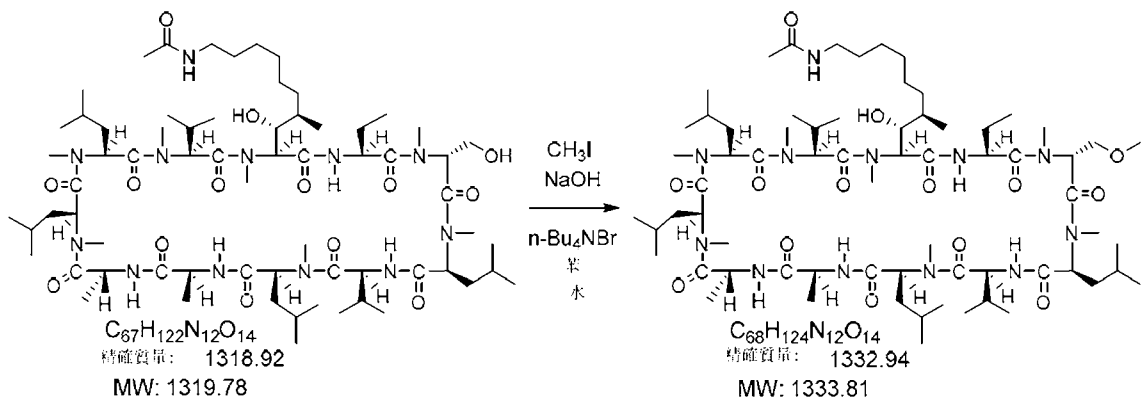
[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-羥基甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-羥基甲基-Sar]-3-環孢素(0.50 g, 0.36 mmol)溶解於二氯甲烷(10 ml)中並放入冰水浴中。添加三氟乙酸(5 ml)。將混合物於室溫下攪拌1小時。再添加二氯甲烷(20 ml)。將混合物用鹽水(30 ml)、飽和碳酸氫鈉溶液(30 ml)洗滌並經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-羥基甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{65}H_{120}N_{12}O_{13}$ ；精確質量：1276.91；MS (m/z)：1277.75 ($M+1$)⁺；HPLC RT：9.13 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。將粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-羥基甲基-Sar]-3-環孢素溶解於二氯甲烷(10 ml)中。添加乙酸(0.12 ml, 2.20 mmol)、HBTU (0.41 g, 1.08 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.15 g, 1.08 mmol)及吡啶(0.50 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後添加二氯甲烷(30 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將二氯甲烷層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生27 mg純[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-羥基甲基-Sar]-3-環孢素[分

子式： $C_{67}H_{122}N_{12}O_{14}$ ；精確質量：1318.92；MS (m/z)：1319.72 (M+1)⁺、1341.91 (M+Na)⁺；HPLC RT：14.12 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-甲氧基甲基-Sar]-3-環孢素

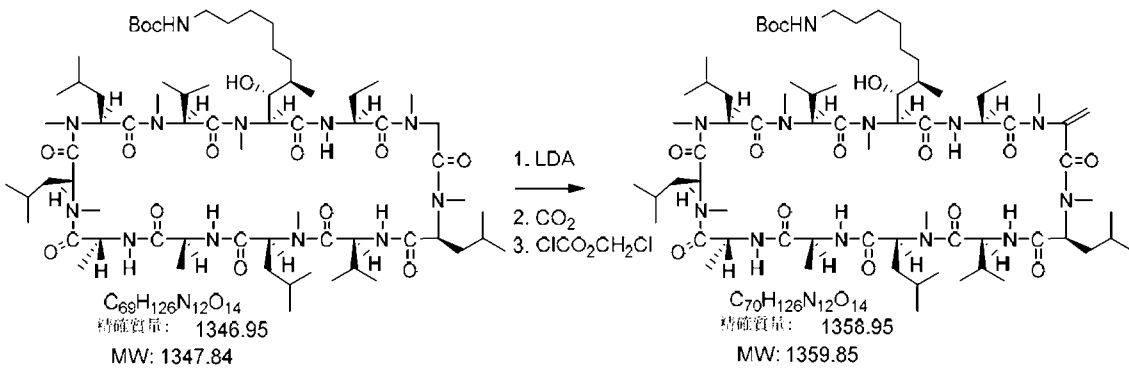


將[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-羥基甲基-Sar]-3-環孢素(0.20 g, 0.15 mmol)溶解於苯(10 ml)中。添加碘甲烷(0.21 g, 1.52 mmol)、四正丁基溴化銨(0.49 g, 1.52 mmol)、氫氧化鈉(1.00 g, 2.50 mmol)及水(2 ml)。將混合物在室溫下攪拌過夜。隨後添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生60 mg純[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-甲氧基甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{68}H_{124}N_{12}O_{14}$ ；精確質量：1332.94；MS (m/z)：1333.69 (M+1)⁺、1355.86 (M+Na)⁺；HPLC RT：16.18 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例10

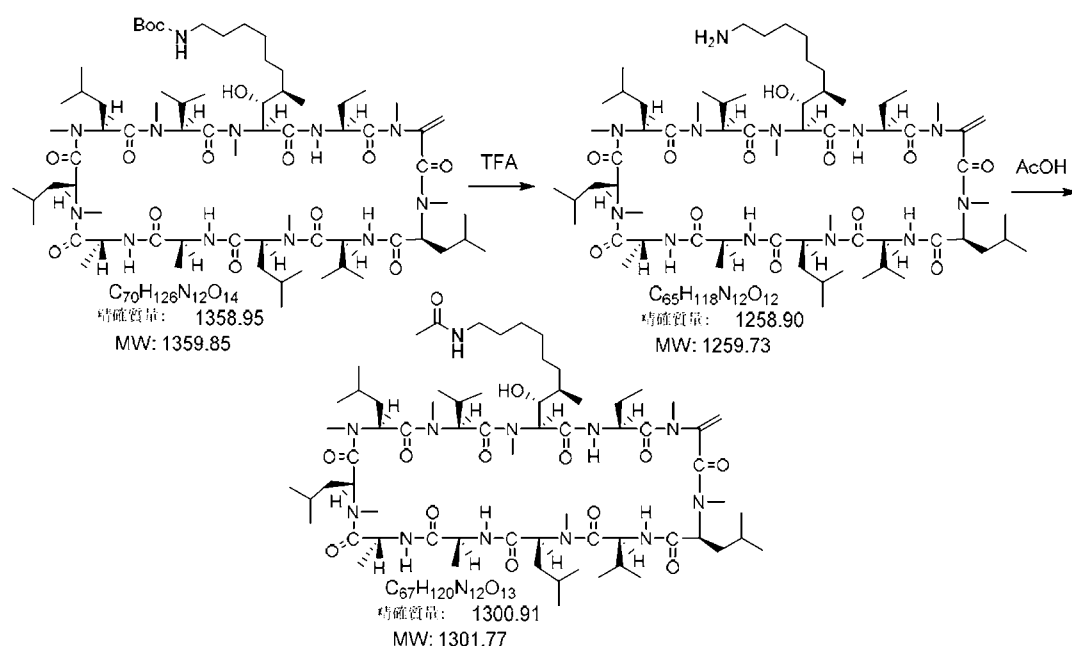
[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素



於-78℃下在氮下向二異丙胺(2.11 ml, 14.85 mmol)於四氫呋喃(40 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.20 M, 6.75 ml, 14.85 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，在10分鐘內添加[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(2.00 g, 1.48 mmol)於四氫呋喃(15 ml)中之溶液。將混合物於-78℃下攪拌2小時。在二氧化碳氣體鼓泡進入反應混合物中達30分鐘後，將混合物於-78℃下再攪拌1小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物升溫至室溫以使未反應之二氧化碳排出。將混合物冷卻至-78℃並添加氯氯甲酸甲酯(1.32 ml, 14.85 mmol)。將混合物攪拌並升溫至室溫過夜。添加鹽水(5 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生0.60 g純[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{70}H_{126}N_{12}O_{14}$ ；精確質量：1358.95；MS (m/z)：1359.59 ($M+1$)⁺、1381.81 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：18.44 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

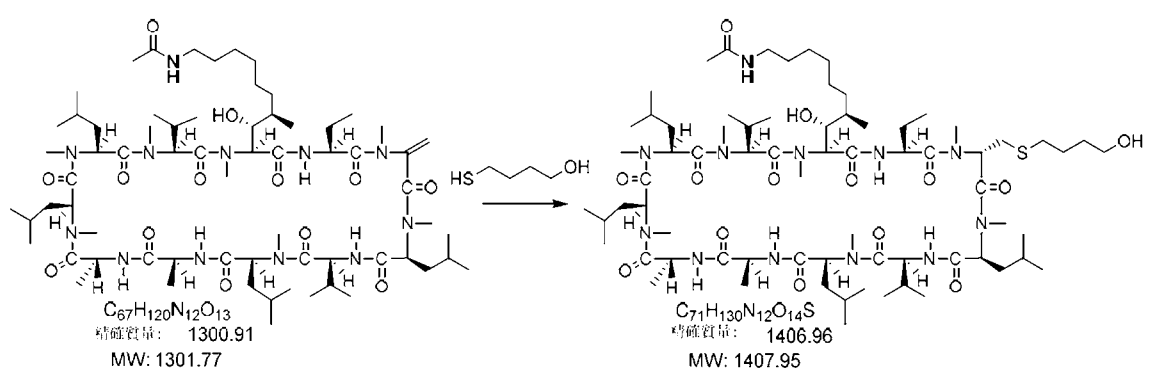
[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素(0.60 g, 0.44 mmol)溶解於二氯甲烷(10 ml)中並放入冰水浴中。添加三氟乙酸(5 ml)。將混合物於室溫下攪拌1小時。再添加二氯甲烷(20 ml)。將混合物用鹽水(30 ml)、飽和碳酸氫鈉溶液(30 ml)洗滌並經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{65}H_{118}N_{12}O_{12}$ ；精確質量：1258.90；MS (m/z): 1259.77 ($M+1$)⁺、1281.84 ($M+Na$)⁺；HPLC RT: 13.00 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。將粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素溶解於二氯甲烷(10 ml)中。添加乙酸(0.12 ml, 2.20 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.18 g, 1.32 mmol)及吡啶(1 ml)。將混合物於室溫下攪拌1小時。隨後添加二氯甲烷(30 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將二氯甲烷層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生0.30 g純[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素[分子

式： $C_{67}H_{120}N_{12}O_{13}$ ；精確質量：1300.91；MS (m/z)：1301.66 ($M+1$)⁺、1323.92 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：17.41 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

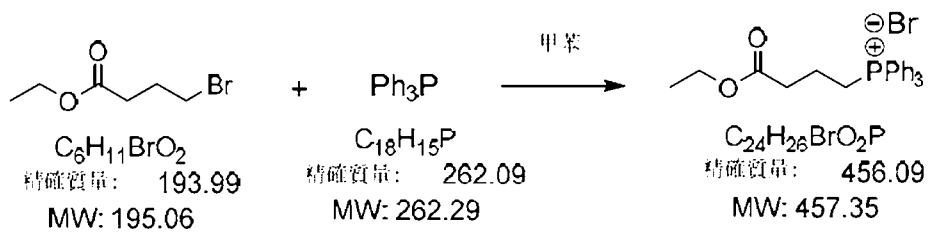


向[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素(0.30 g, 0.23 mmol)於甲醇(10 ml)中之溶液中添加4-巰基-1-丁醇(0.14 ml, 1.38 mmol)及氫氧化鋰(0.06 g, 2.31 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌5小時。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(30 ml)及鹽水(30 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮90/10至75/25)純化殘餘物，從而產生14 mg純[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{71}H_{130}N_{12}O_{14}S$ ；精確質量：1406.95；MS (m/z)：1407.70 ($M+1$)⁺、1429.89 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：15.02 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例11

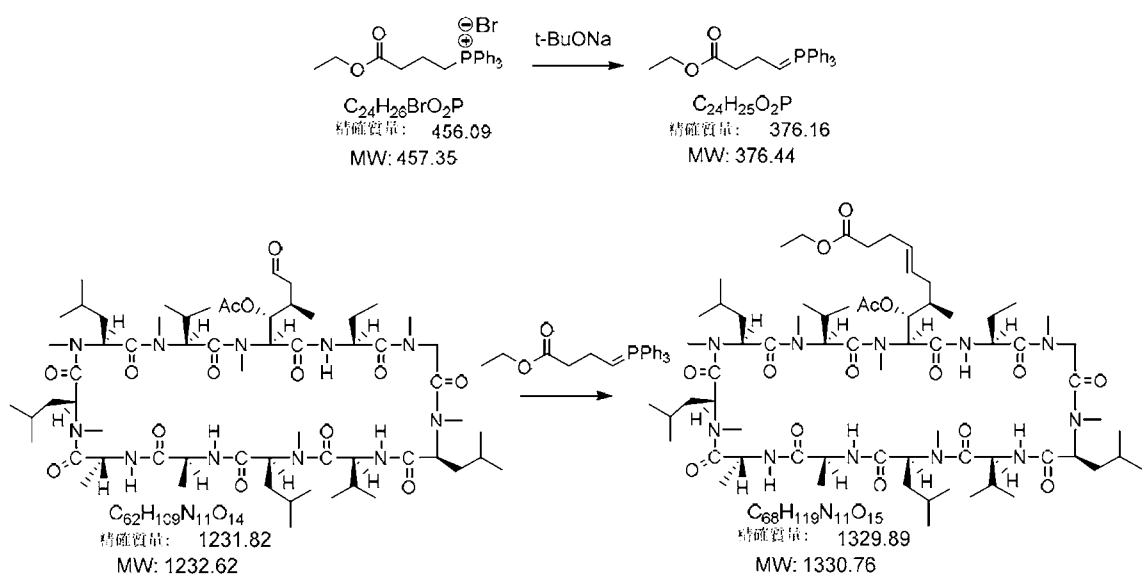
[8-(2-羥基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

(4-乙氧基-4-側氧基丁基)三苯基溴化鎂



向甲苯(200 ml)中添加4-溴丁酸乙酯(14.40 ml, 0.10 mol)及三苯基磷(26.29 g, 0.10 mol)。將混合物攪拌並加熱回流24小時。在冷卻至室溫後，將混合物於室溫下攪拌週末。過濾出沈澱，用甲苯及己烷洗滌並在真空中乾燥，從而產生20.0 g產物[分子式： $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{P}^+$ ；精確質量：377.17；MS (m/z)：377.20 (M)⁺]。

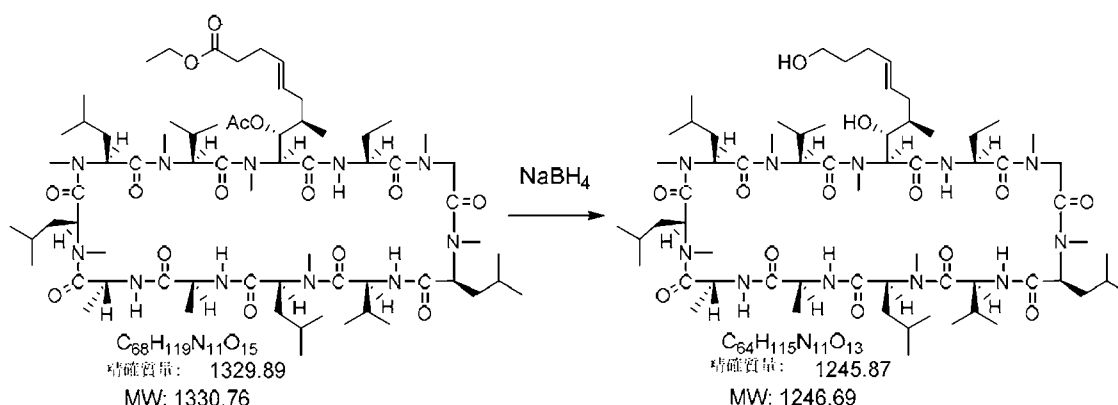
[8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-乙醯基-MeBmt]-1-環孢素



在氮下向乾燥燒瓶中添加(4-乙氧基-4-側氧基丁基)三苯基溴化磷(8.88 g, 19.48 mmol)及無水四氫呋喃(60 ml)。將反應混合物放入冰水浴中並添加第三丁醇鈉(2.18 g, 22.74 mmol)。在將混合物攪拌2小時後，添加[(3R,4R)-3-乙醯氧基-4-甲基-6-側氧基-N-MeNle]-1-環孢素(4.00 g, 3.25 mmol)於無水四氫呋喃(20 ml)中之溶液。將混合物於0℃下再攪拌5小時。在減壓下蒸發大部分四氫呋喃。添加二氯甲烷(100 ml)及鹽水(100 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二

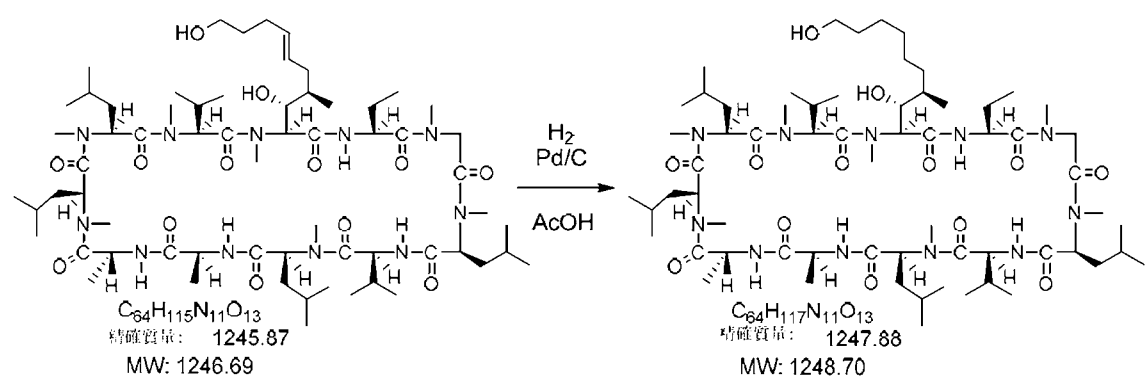
氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生2.82 g [8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-乙醯基-MeBmt]-1-環孢素[分子式： $C_{68}H_{119}N_{11}O_{15}$ ；精確質量：1329.89；MS (m/z): 1330.51 ($M+1$)⁺、1352.69 ($M+Na$)⁺；HPLC RT: 17.72 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-羥基乙基)-MeBmt]-1-環孢素



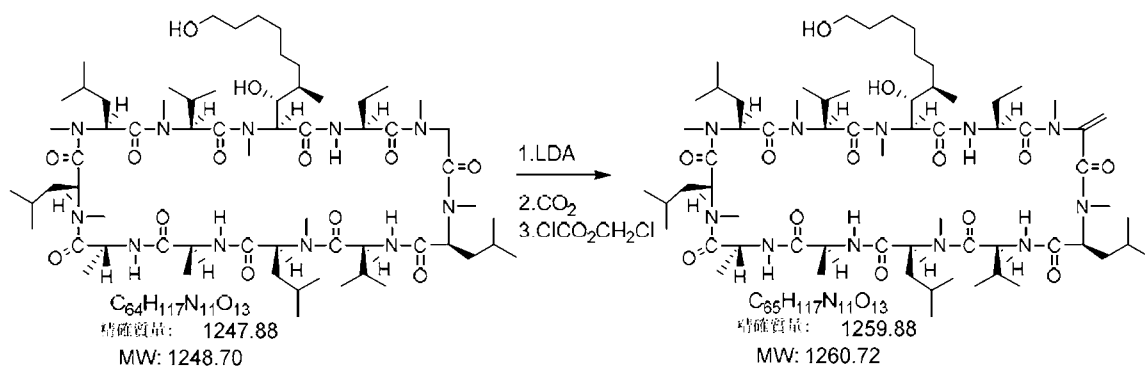
將[8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-乙醯基-MeBmt]-1-環孢素(2.82 g, 2.12 mmol)溶解於四氫呋喃(40 ml)中。添加硼氫化鈉(8.02 g, 212.04 mmol)及氯化銫(3.56 g, 21.20 mmol)。於室溫下攪拌混合物並在2小時內逐滴添加甲醇(40 ml)。將混合物再攪拌3小時。在減壓下蒸發大部分溶劑。隨後添加乙酸乙酯(100 ml)及水(100 ml)並分離混合物。將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生2.70 g [8-(2-羥基乙基)-MeBmt]-1-環孢素[分子式： $C_{64}H_{115}N_{11}O_{13}$ ；精確質量：1245.87；MS (m/z): 1246.56 ($M+1$)⁺、1413.96 ($M+Na$)⁺；HPLC RT: 14.15 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-羥基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素



將[8-(2-羥基乙基)-MeBmt]-1-環孢素(2.70 g, 2.17 mmol)溶解於甲醇(50 ml)中。添加鈀(10 wt%，於碳上，50 mg)及乙酸(6滴)。將混合物於室溫下在氫下攪拌過夜。過濾混合物並在減壓下蒸發濾液，從而產生1.50 g 粗製[8-(2-羥基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素[分子式： $C_{64}H_{117}N_{11}O_{13}$ ；精確質量：1247.88；MS (m/z)：1248.66 (M+1)⁺、1270.77 (M+Na)⁺；HPLC RT：14.32 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

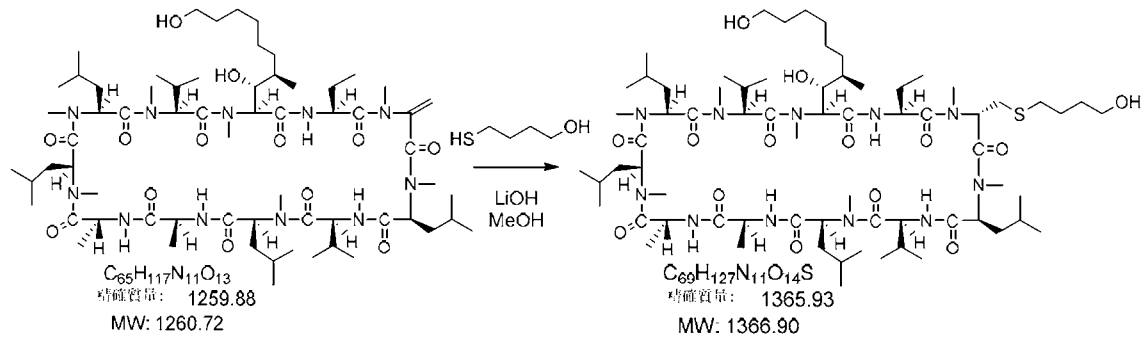
[8-(2-羥基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α-亞甲基-Sar]-3-環孢素



於-78℃下在氫下向二異丙胺(1.87 ml, 13.23 mmol)於四氫呋喃(40 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.65 M, 5.00 ml, 13.23 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，在10分鐘內添加[8-(2-羥基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(1.50 g, 1.20 mmol)於四氫呋喃(15 ml)中之溶液。將混合物於-78℃下攪拌2小時。在二氧化碳氣體鼓泡進入反應混合物中達30分鐘後，將混合物於-78℃下再攪拌1小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物升溫至室

溫以使未反應之二氧化碳排出。將混合物冷卻至-78℃並添加氯氯甲酸甲酯(1.07 ml, 12.03 mmol)。將混合物攪拌並升溫至室溫過夜。添加鹽水(5 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生0.50 g純[8-(2-羥基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α-亞甲基-Sar]-3-環孢素[分子式：C₆₅H₁₁₇N₁₁O₁₃；精確質量：1259.88；MS (m/z)：1260.61 (M+1)⁺、1282.78 (M+Na)⁺；HPLC RT：16.09 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-羥基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



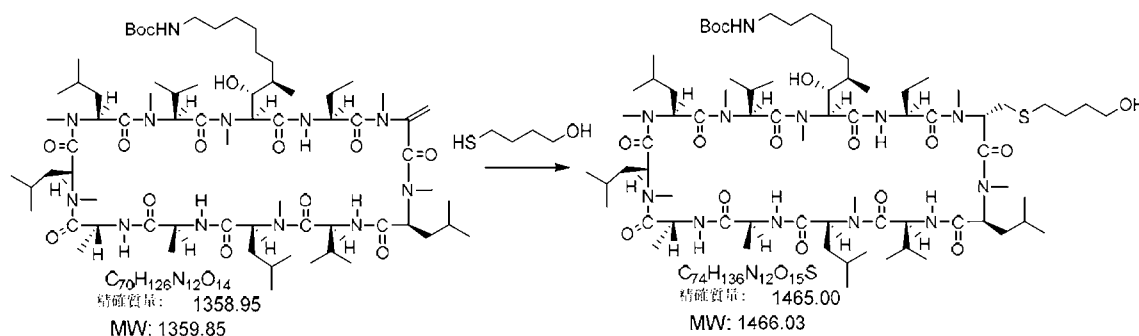
向[8-(2-羥基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α-亞甲基-Sar]-3-環孢素(0.50 g, 0.40 mmol)於甲醇(10 ml)中之溶液中添加4-巰基-1-丁醇(0.25 ml, 2.38 mmol)及氫氧化鋰(0.10 g, 4.00 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌4小時。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(30 ml)及鹽水(30 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生80 mg純[8-(2-羥基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式：C₆₉H₁₂₇N₁₁O₁₄S；精確質量：1365.93；MS (m/z)：1366.64 (M+1)⁺、

1388.84 (M+Na)⁺ ; HPLC RT : 13.94 min 。 (C8反相管柱 : 250 mm ; 乙腈/水(0.05%三氟乙酸) ; 操作溫度 : 64°C ; 檢測器 : 210 nm)] 。

實例12

[8-(2-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(12a)及[8-(2-雙(2-乙氧基-2-側氧基乙基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(12b)

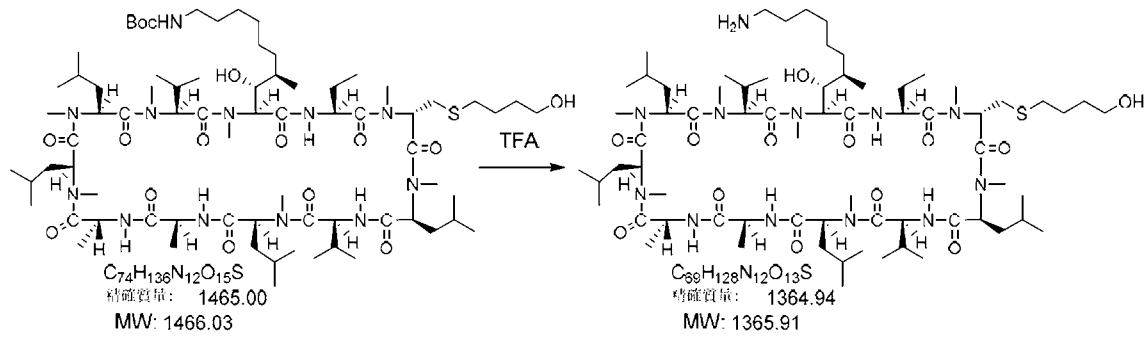
[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



向[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α-亞甲基-Sar]-3-環孢素(0.25 g, 0.18 mmol)於甲醇(15 ml)中之溶液中添加4-巰基-1-丁醇(0.12 ml, 1.10 mmol)及氫氧化鋰(0.04 g, 1.84 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(30 ml)及鹽水(30 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮90/10至75/25)純化殘餘物，從而產生100 mg純[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式：C₇₄H₁₃₆N₁₂O₁₅S；精確質量：1465.00；MS (m/z)：1465.53 (M+1)⁺、1487.84 (M+Na)⁺；HPLC RT：16.77 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢

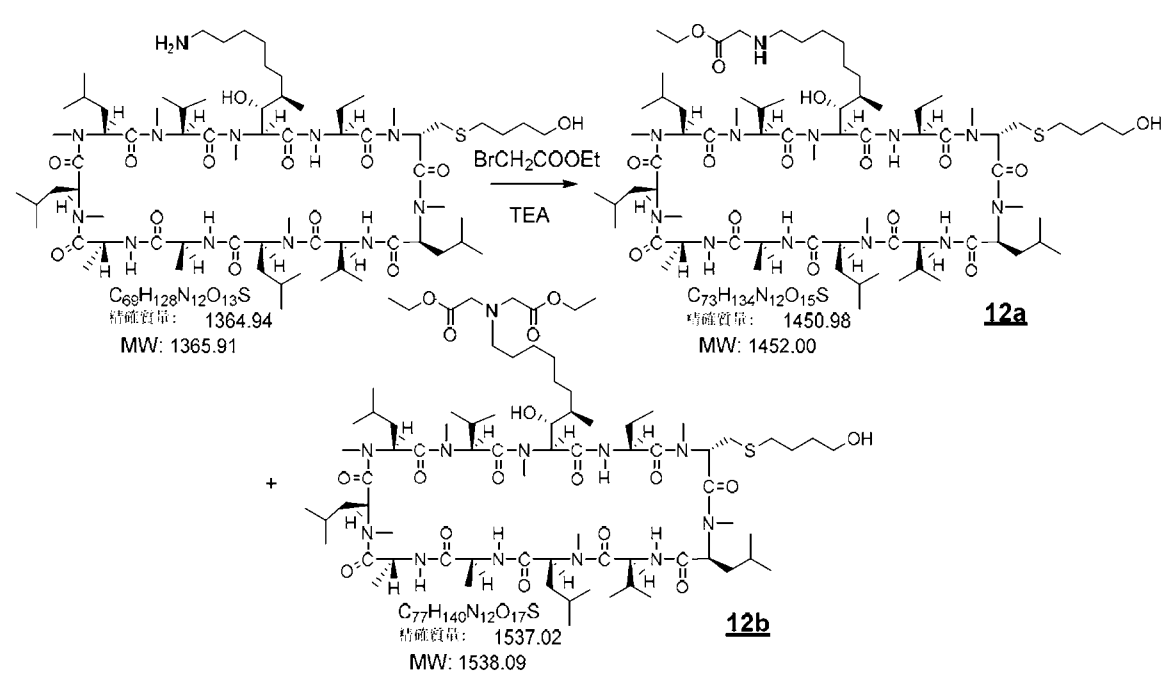
測器：210 nm)]。

[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.10 g, 0.07 mmol)溶解於二氯甲烷(8 ml)中並放入冰水浴中。添加三氟乙酸(4 ml)。將混合物於0℃下攪拌2小時。再添加二氯甲烷(10 ml)。將混合物用鹽水(30 ml)、飽和碳酸氫鈉溶液(30 ml)洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式：C₆₉H₁₂₈N₁₂O₁₃S；精確質量：1364.94；MS (m/z)：1365.75 (M+1)⁺；HPLC RT：10.57 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

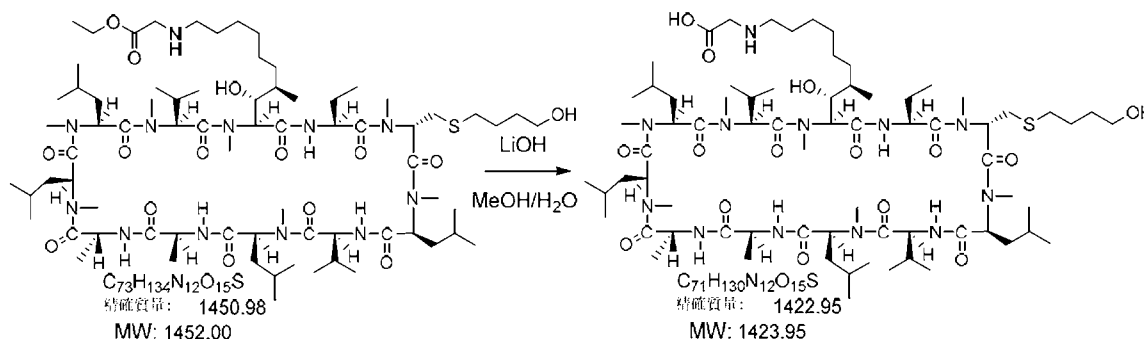
[8-(2-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(12a)及[8-(2-雙(2-乙氧基-2-側氧基乙基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(12b)



將來自最後步驟之粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素溶解於二氯甲烷(10 ml)中。添加溴乙酸乙酯(48 mg, 0.34 mmol)及三乙胺(0.50 ml)。將混合物攪拌並加熱回流3小時。隨後添加二氯甲烷(30 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將二氯甲烷層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生10 mg [8-(2-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $\text{C}_{73}\text{H}_{134}\text{N}_{12}\text{O}_{15}\text{S}$ ；精確質量：1450.98；MS (m/z)：1451.70 ($\text{M}+1$)⁺、1473.87 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺；HPLC RT：12.23 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]及30 mg [8-(2-(雙(2-乙氧基-2-側氧基乙基)胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $\text{C}_{77}\text{H}_{140}\text{N}_{12}\text{O}_{17}\text{S}$ ；精確質量：1537.02；MS (m/z)：1337.70 ($\text{M}+1$)⁺、1559.90 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺；HPLC RT：14.42 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例13

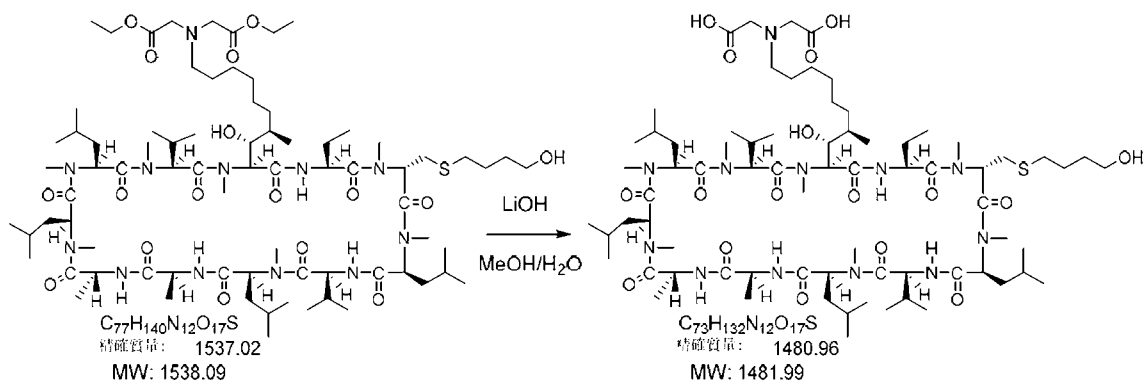
[8-(2-(羧基甲基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(10 mg, 6.9×10^{-3} mmol)溶解於甲醇(3 ml)中。添加氫氧化鋰(2 mg, 0.08 mmol)及水(3 ml)。將混合物於室溫下攪拌1小時。隨後在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(10 ml)及鹽水(10 ml)並藉由添加鹽酸溶液(1.0 N)將水層之PH調節至3。分離後，將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析純化殘餘物，從而產生[8-(2-((羧基甲基)胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $\text{C}_{71}\text{H}_{130}\text{N}_{12}\text{O}_{15}\text{S}$ ；精確質量：1422.95；MS (m/z)：1423.59 ($\text{M}+1$)⁺、1445.84 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺；HPLC RT：10.41 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

實例14

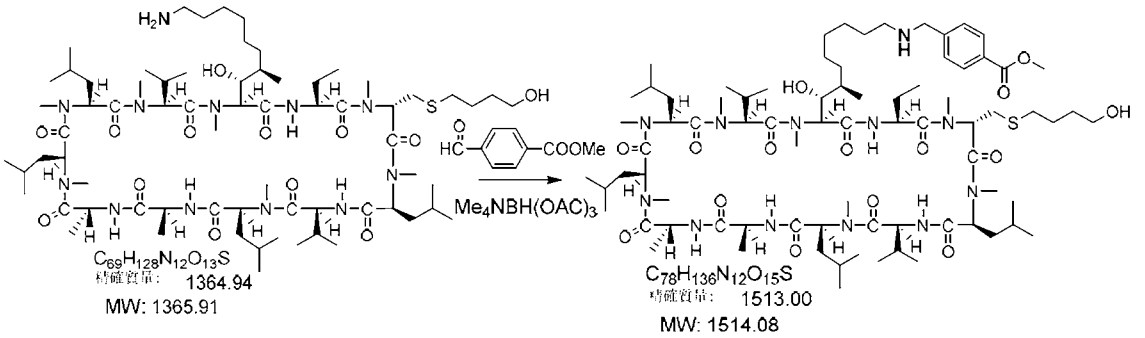
[8-(2-雙(羧基甲基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-雙(2-乙氧基-2-側氧基乙基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(30 mg, 0.02 mmol)溶解於甲醇(3 ml)中。添加氫氧化鋰(6 mg, 0.23 mmol)及水(3 ml)。將混合物於室溫下攪拌1小時。隨後在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(10 ml)及鹽水(10 ml)並藉由添加鹽酸溶液(1.0 N)將水層之PH調節至3。分離後，將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析純化殘餘物，從而產生[8-(2-(雙(羧基甲基)胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式：C₇₃H₁₃₂N₁₂O₁₇S；精確質量：1480.96；MS (m/z)：1481.70 (M+1)⁺, 1503.87 (M+Na)⁺；HPLC RT：9.88 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例15

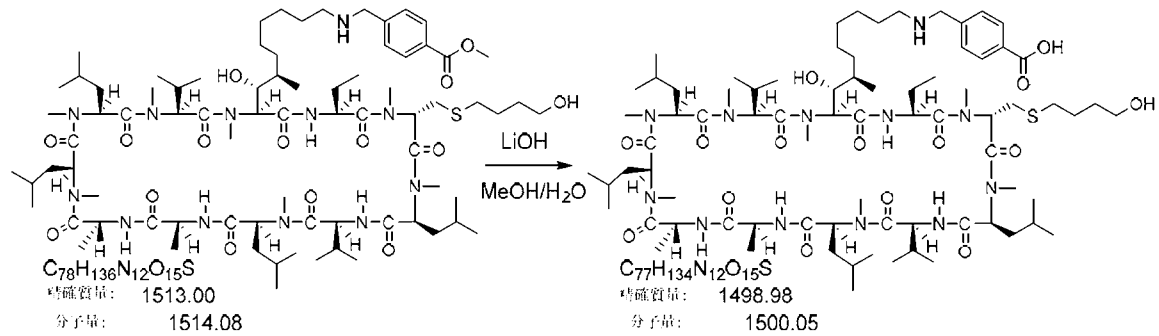
[8-(2-(4-(甲氧基羰基)苄基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.50 g, 0.37 mmol)溶解於二氯甲烷(50 ml)中。添加4-甲醯基苯甲酸4-甲基酯(0.08 g, 0.46 mmol)、三乙醯氧基硼氫化四甲基銨(0.12 g, 0.46 mmol)及乙酸(5滴)。將混合物於室溫下攪拌1小時。隨後添加二氯甲烷(30 ml)及飽和碳酸氫鈉溶液(50 ml)並分離。將二氯甲烷層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生140 mg [8-(2-(4-(甲氧基羰基)苄基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{78}H_{136}N_{12}O_{15}S$ ；精確質量：1513.00；MS (m/z)：1513.77 (M+1)⁺、1535.80 (M+Na)⁺；HPLC RT：13.40 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例16

[8-(2-(4-羧基苄基)胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

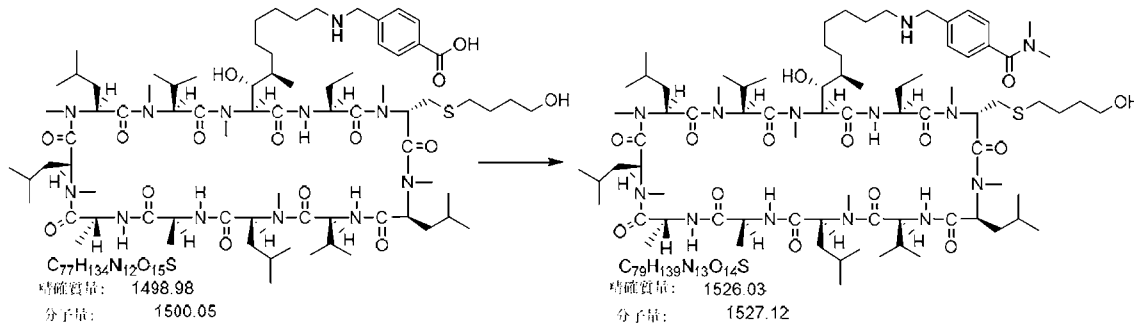


將[8-(2-(4-(甲氧基羰基)苄基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.14 g, 0.09 mmol)溶解於甲醇(5 ml)中。添加氫氧化鋰(0.01 g, 0.40 mmol)及水(5 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(10 ml)及鹽水(10 ml)並藉由添加鹽酸溶液(1.00 N)將水層之PH調節至3。分離後，將乙

酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析純化殘餘物，從而產生[8-(2-(4-羧基苄基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{77}H_{134}N_{12}O_{15}S$ ；精確質量：1498.98；MS (m/z)：1499.62 (M+1)⁺、1521.77 (M+Na)⁺；HPLC RT：11.76 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

實例17

[8-(2-(4-(二甲基胺甲醯基))苄基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

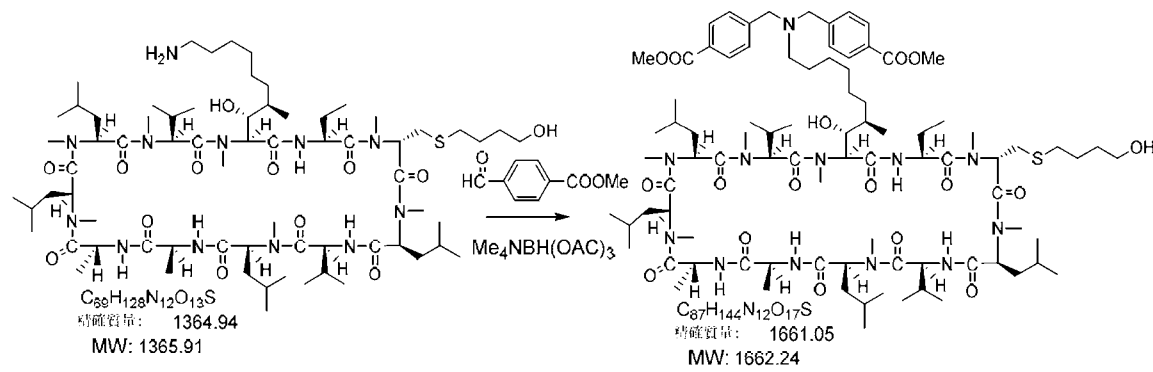


將[8-(2-(4-羧基苄基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.13 g, 0.09 mmol)溶解於二氯甲烷(10 ml)中。添加二甲胺鹽酸鹽(0.04, 0.45 mmol)、HBTU (0.10 g, 0.27 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.04 g, 0.27 mmol)及三乙胺(0.5 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後添加二氯甲烷(30 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將二氯甲烷層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析純化殘餘物，從而產生[8-(2-(4-(二甲基胺甲醯基))苄基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{79}H_{139}N_{13}O_{14}S$ ；精確質量：1526.03；MS (m/z)：1526.72 (M+1)⁺、1548.84 (M+Na)⁺；HPLC RT：11.90 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫

度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例18

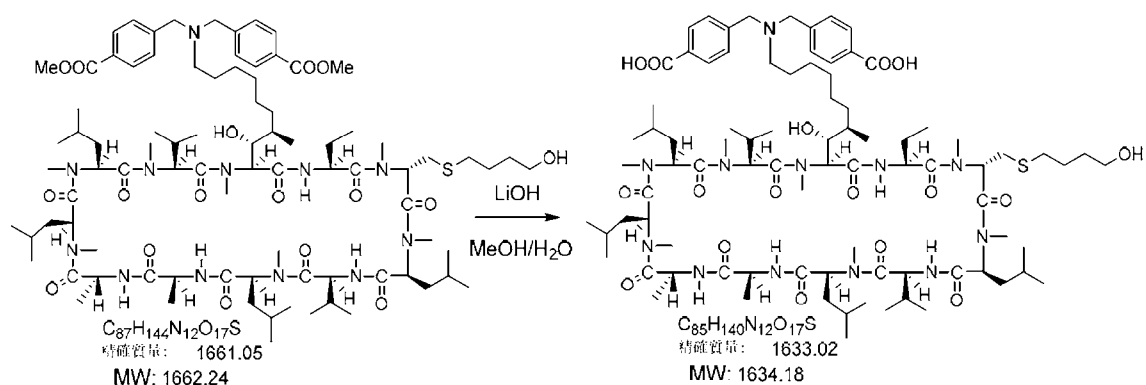
[8-(2-雙(4-(甲氧基羰基)苄基)胺基))乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.50 g, 0.37 mmol)溶解於二氯甲烷(50 ml)中。添加4-甲醯基苯甲酸4-甲基酯(0.30 g, 1.83 mmol)、三乙醯氧基硼氫化四甲基銨(0.48 g, 1.83 mmol)及乙酸(10滴)。將混合物於室溫下攪拌1小時。隨後添加二氯甲烷(30 ml)及飽和碳酸氫鈉溶液(50 ml)並分離。將二氯甲烷層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生 174 mg [8-(2-雙(4-(甲氧基羰基)苄基)胺基))乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{87}H_{144}N_{12}O_{17}S$ ；精確質量：1661.05；MS (m/z)：1661.66 ($M+1$)⁺、1684.06 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：15.32 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例19

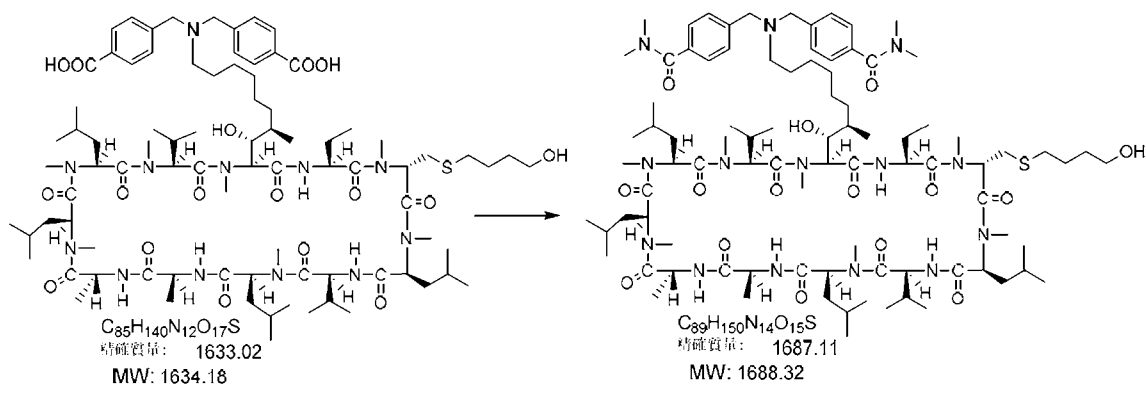
[8-(2-(雙(4-羧基苄基)胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-雙(4-(甲氧基羰基)苄基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(174 mg, 0.10 mmol)溶解於甲醇(5 ml)中。添加氫氧化鋰(12 mg, 0.46 mmol)及水(5 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(10 ml)及鹽水(10 ml)並藉由添加鹽酸溶液(1.00 N)將水層之PH調節至3。分離後，將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並蒸發，從而產生100 mg [8-(2-(雙(4-羧基苄基)胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $\text{C}_{85}\text{H}_{140}\text{N}_{12}\text{O}_{17}\text{S}$ ；精確質量：1633.02；MS (m/z)：1633.56 (M+1)⁺、1655.68 (M+Na)⁺；HPLC RT：11.64 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例20

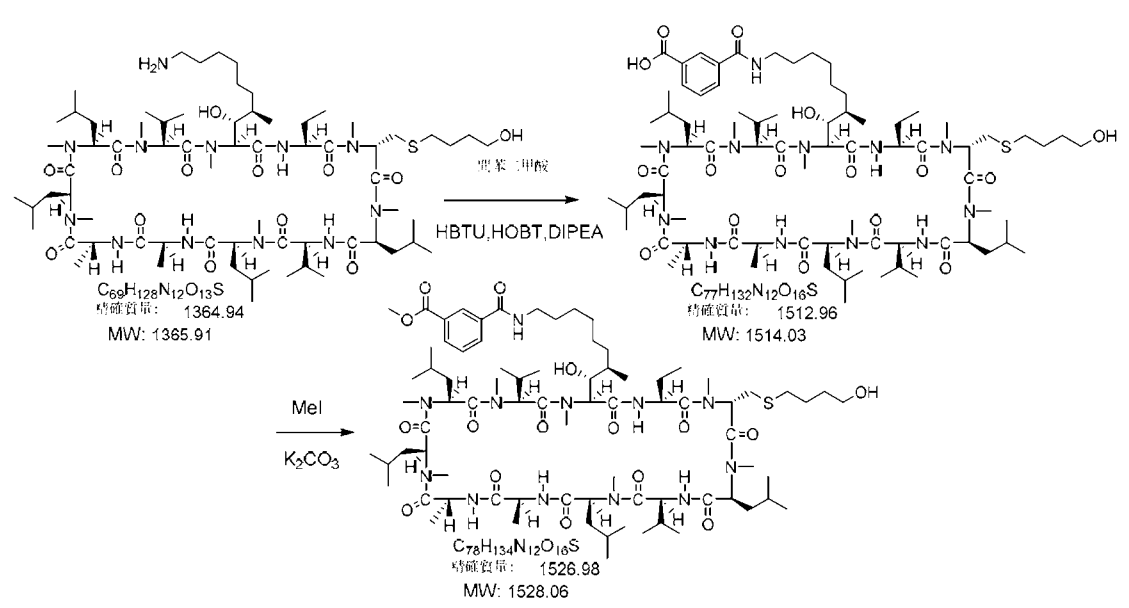
[8-(2-雙(4-(二甲基胺甲醯基))苄基)胺基)乙基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-(雙(4-羧基苄基)胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.10 g, 0.06 mmol)溶解於二氯甲烷(10 ml)中。添加二甲胺鹽酸鹽(0.03, 0.37 mmol)、HBTU (0.12 g, 0.31 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.04 g, 0.31 mmol)及三乙胺(0.5 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後添加二氯甲烷(30 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將二氯甲烷層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析純化殘餘物，從而產生[8-(2-(雙(4-(二甲基胺甲醯基))苄基)胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{89}H_{150}N_{14}O_{15}S$ ；精確質量：1687.11；MS (m/z)：1687.73 ($M+1$)⁺、1709.88 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：12.44 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例21

[8-(2-(3-羧基苄甲醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



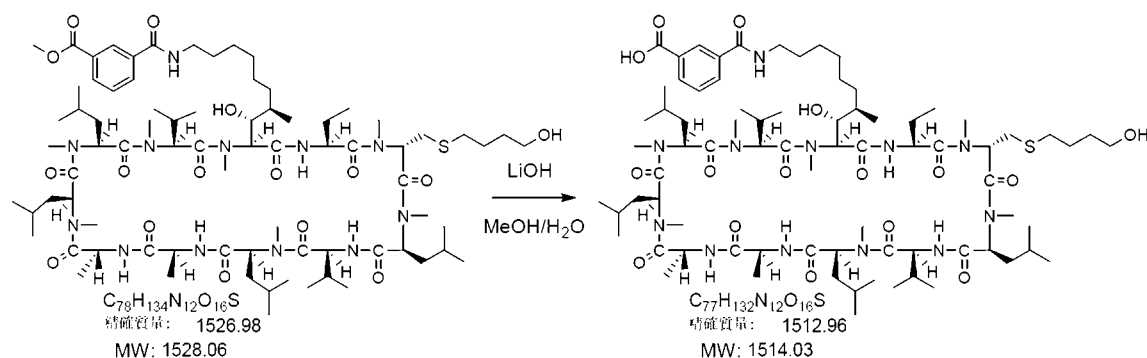
將[8-(2-氨基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.19 g, 0.14 mmol)溶解於二氯甲烷(8 ml)中。添加間苯二甲酸(0.07 g, 0.41 mmol)、HBTU (0.16 g, 0.41 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.06 g, 0.41 mmol)及N-乙基二異丙胺(0.50 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後添加二氯甲烷(50 ml)及鹽水(50 ml)。藉由添加鹽酸溶液(1.0 N)將水層之PH調節至4。在分離混合物後，將二氯甲烷層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製[8-(2-(3-羧基苯甲醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式：C₇₇H₁₃₂N₁₂O₁₆S；精確質量：1512.96；MS (m/z)：1513.66 (M+1)⁺、1535.80 (M+Na)⁺；HPLC RT：14.15 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

將粗製[8-(2-(3-羧基苯甲醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素溶解於丙酮(10 ml)中。添加碘甲烷(0.06 g, 0.41mmol)及碳酸鉀(0.06 g, 0.41 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2小時。然後蒸發大部分溶劑。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由管柱(己烷/

丙酮)純化殘餘物，從而產生44 mg [8-(2-(3-(甲氧基羰基)苯甲醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素。[分子式： $C_{78}H_{134}N_{12}O_{16}S$ ；精確質量：1526.98；MS (m/z)：1527.62 ($M+1$)⁺、1549.81 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：16.08 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例22

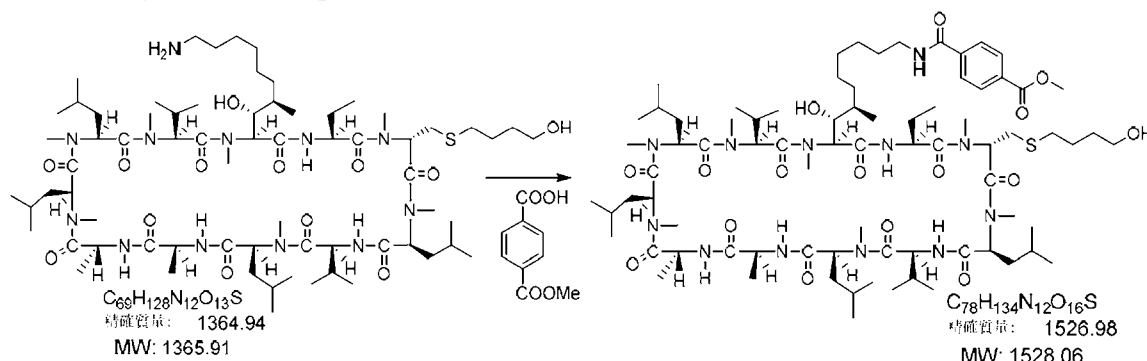
[8-(2-(3-羧基苯甲醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-(3-(甲氧基羰基)苯甲醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(44 mg, 0.03 mmol)溶解於甲醇(3 ml)中。添加氫氧化鋰(20 mg, 0.83 mmol)及水(3 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(10 ml)及鹽水(10 ml)並藉由添加鹽酸溶液(1.0 N)將水層之PH調節至4。在分離混合物後，將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(C8反相管柱)純化殘餘物，從而產生16 mg [8-(2-(3-羧基苯甲醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{77}H_{132}N_{12}O_{16}S$ ；精確質量：1512.96；MS (m/z)：1513.66 ($M+1$)⁺、1535.80 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：14.15 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例23

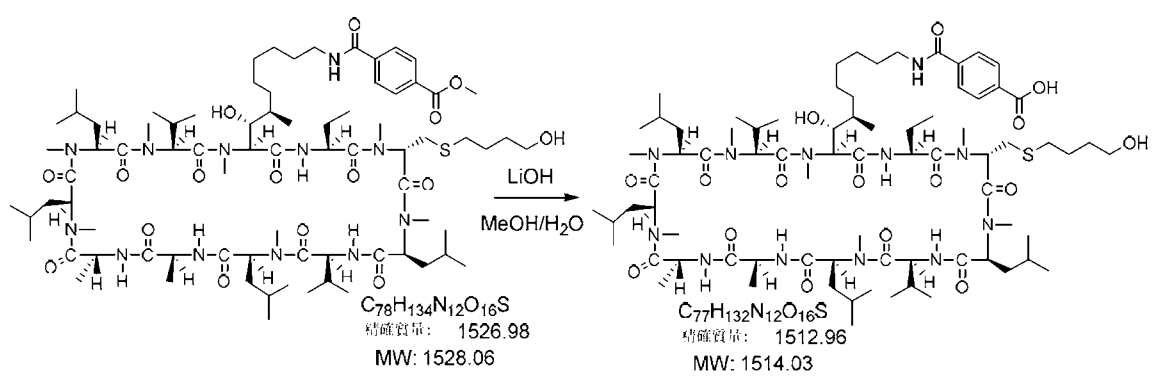
[8-(2-(4-(甲氧基羰基)苯甲醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-氨基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.60 g, 0.44 mmol)溶解於二氯甲烷(30 ml)中。添加氫對苯二甲酸甲酯(0.24 g, 1.32 mmol)、HBTU (0.52 g, 1.32 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.16 g, 1.32 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(3.0 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後添加二氯甲烷(100 ml)及鹽水(100 ml)並分離。將二氯甲烷層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析純化殘餘物，從而產生0.34 g [8-(2-(4-(甲氧基羰基)苯甲醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{78}H_{134}N_{12}O_{16}S$ ；精確質量：1526.98；MS (m/z)：1527.69 ($M+1$)⁺、1549.95 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：16.08 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例24

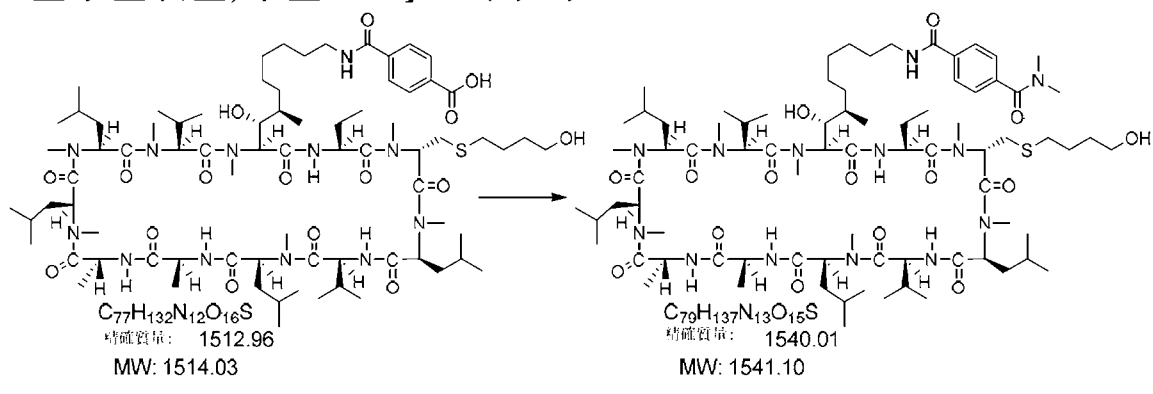
[8-(2-(4-羧基苯甲醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-(4-(甲氧基羰基)苯甲醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.34 mg, 0.24 mmol)溶解於甲醇(5 ml)中。添加氫氧化鋰(20 mg, 0.83 mmol)及水(5 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(20 ml)及鹽水(20 ml)並藉由添加鹽酸溶液(1.00 N)將水層之PH調節至3。分離後，將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(C18反相管柱)純化殘餘物，從而產生0.22 g [8-(2-(4-羧基苯甲醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{77}H_{132}N_{12}O_{16}S$ ；精確質量：1512.96；MS (m/z)：1513.66 (M+1)⁺, 1535.80 (M+Na)⁺；HPLC RT：13.98 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例25

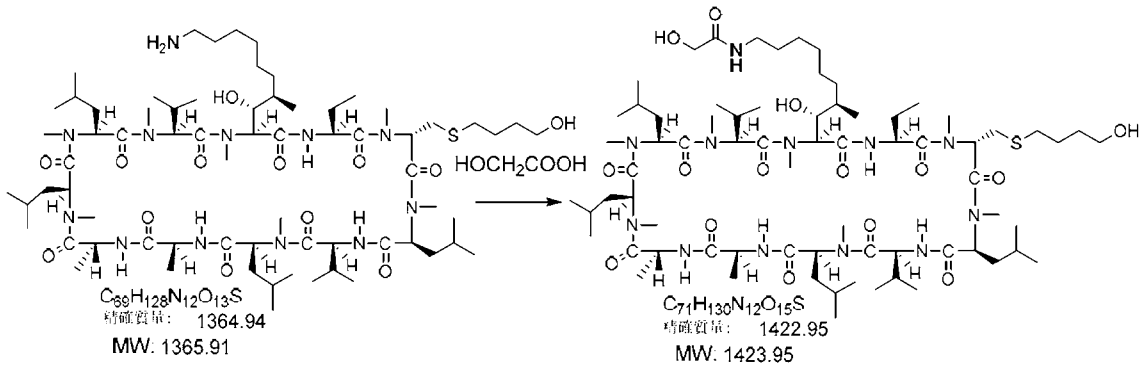
[8-(2-(4-(二甲基胺甲醯基)苯甲醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-(4-羧基苯甲醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.22 g, 0.15 mmol)溶解於二氯甲烷(5 ml)中。添加二甲胺鹽酸鹽(0.04, 0.49 mmol)、HBTU (0.17 g, 0.45 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.06 g, 0.45 mmol)及吡啶(0.5 ml)。將混合物在室溫下攪拌過夜。隨後在減壓下蒸發二氯甲烷。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將二氯甲烷層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析純化殘餘物，從而產生[8-(2-(4-(二甲基胺甲醯基)苯甲醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{79}H_{137}N_{13}O_{15}S$ ；精確質量：1540.01；MS (m/z)：1540.89 (M+1)⁺、1563.06 (M+Na)⁺；HPLC RT：14.54 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例26

[8-(2-(2-羥基乙醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

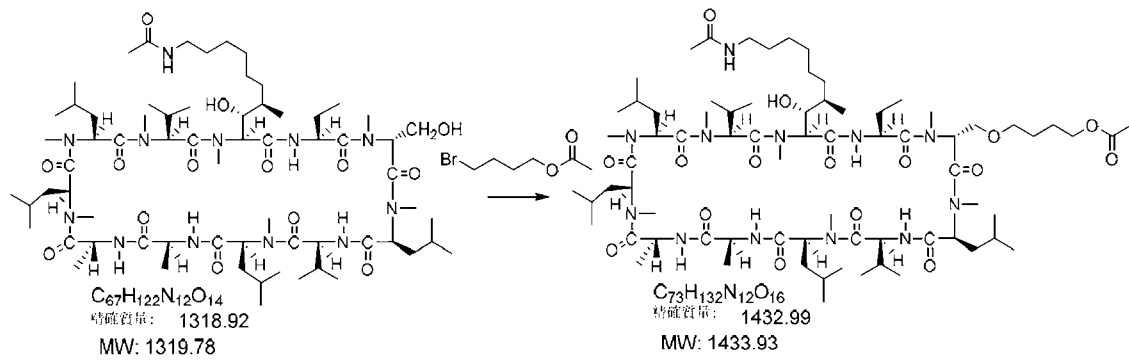


將[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.26 g, 0.19 mmol)溶解於二氯甲烷(20 ml)中。添加乙醇酸(0.04 g, 0.53 mmol)、HBTU (0.22 g, 0.58 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.08 g, 0.58 mmol)及吡啶(1.00 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後添加二氯甲烷(30 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將二氯甲烷層經硫酸鎂乾燥並在

減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生純[8-(2-(2-
羥基乙醯胺基)乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-
Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{71}H_{130}N_{12}O_{15}S$ ；精確質量：1422.95；MS
(m/z)：1423.80 (M+1)⁺、1445.95 (M+Na)⁺；HPLC RT：12.73 min。
(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢
測器：210 nm)]。

實例27

**[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(4-乙醯氧基丁氧基)甲基-
Sar]-3-環孢素(26a)**

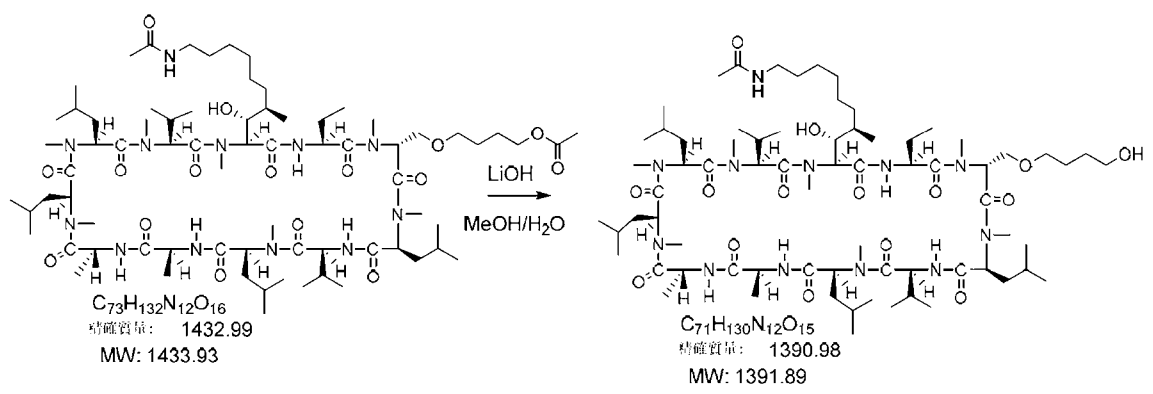


將[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-羥基甲基-Sar]-3-
環孢素(0.14 g, 0.11 mmol)溶解於苯(10 ml)中。添加乙酸4-溴丁基酯
(0.21 g, 1.06 mmol)、四正丁基溴化銨(0.34 g, 1.06 mmol)、四甲基氫氧
化銨五水合物(0.19 g, 1.06 mmol)及氫氧化鈉溶液(2.0 ml, 45%)。將混合
物於50℃下攪拌過夜。隨後添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離。
將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純
化殘餘物，從而產生50 mg純[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-
[(R)-(4-乙醯氧基丁氧基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{73}H_{132}N_{12}O_{16}$ ；精
確質量：1432.99；MS (m/z)：1433.73 (M+1)⁺、1455.99 (M+Na)⁺；
HPLC RT：17.43 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙

酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例28

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(4-羥基丁氧基)甲基-Sar]-3-環孢素

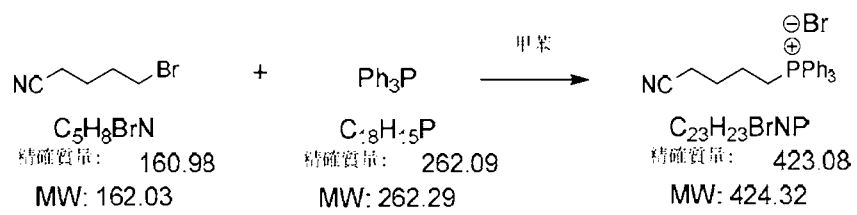


將[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(4-乙醯氧基丁氧基)甲基-Sar]-3-環孢素(50 mg, 0.03 mmol)溶解於甲醇(5 ml)中。添加氫氧化鋰(20 mg, 0.83 mmol)及水(5 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(20 ml)及鹽水(30 ml)並藉由添加鹽酸溶液(1.00 N)將水層之PH調節至3。分離後，將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由C18反相層析純化殘餘物，從而產生15 mg [8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(4-羥基丁氧基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式：C₇₁H₁₃₀N₁₂O₁₅；精確質量：1390.98；MS (m/z)：1391.80 (M+1)⁺、1413.98 (M+Na)⁺；HPLC RT：15.50 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例29

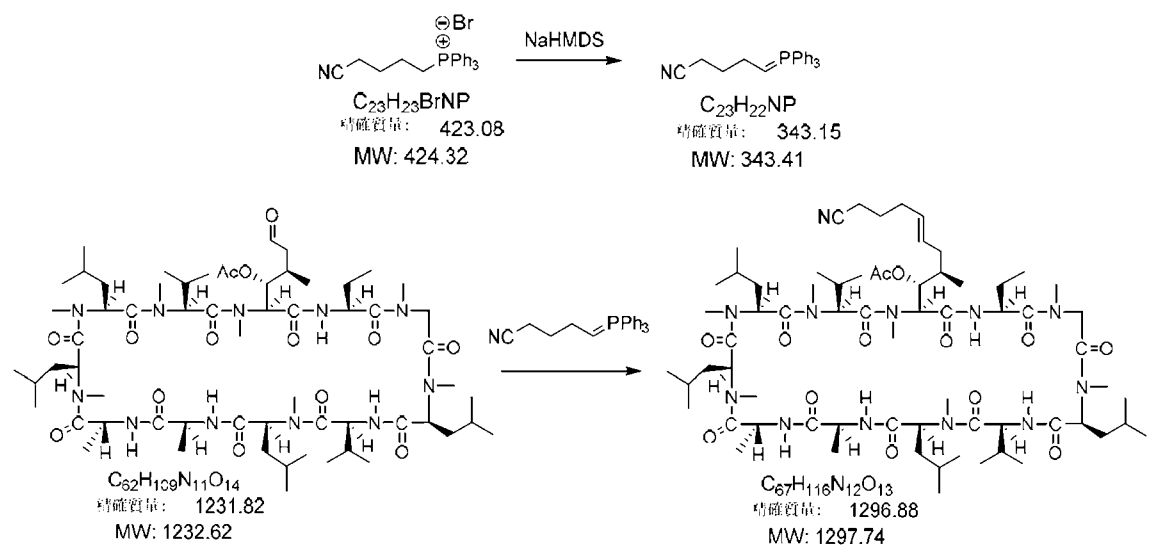
[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(3-(N-嗎啉基)丙基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

(4-氰基丁基)三苯基溴化磷



向甲苯(20 ml)中添加5-溴戊腈(1.62 g, 10.00 mmol)及三苯基磷(2.62 g, 10.00 mmol)。將混合物攪拌並加熱回流過夜。在冷卻至室溫後，過濾出沈澱，用甲苯及己烷洗滌並在真空中乾燥，從而產生3.00 g產物。[分子式：C₂₃H₂₃BrNP；精確質量：423.08；MS (m/z)：344.28 (M-Br)⁺]。

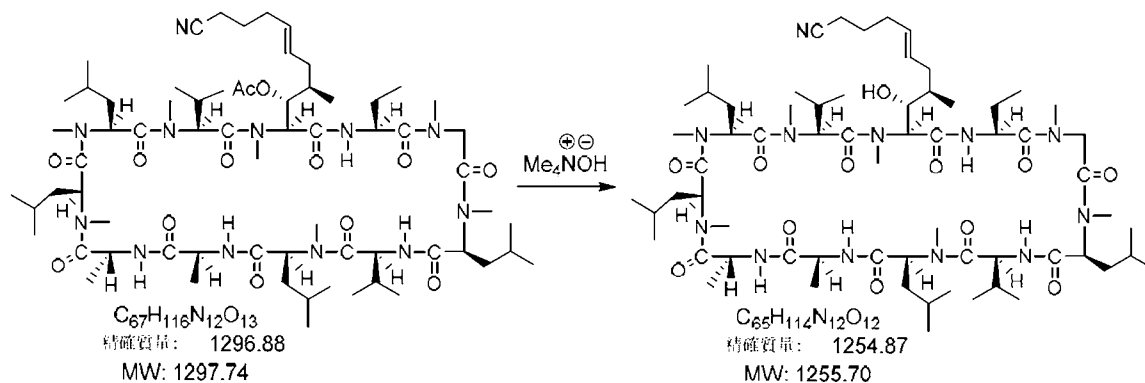
[8-(2-氰基乙基)-3-乙醯基-MeBmt]-1-環孢素



在氮下向(4-氰基丁基)三苯基溴化磷(6.40 g, 15.08 mmol)於無水四氫呋喃(180 ml)中之溶液中添加雙(三甲基矽基)胺化鈉(2.0 M於THF中，11.2 ml，22.40 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1小時並冷卻至-30℃。添加[(3R, 4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-側氧基-N-MeNle]-1-環孢素(8.20 g, 6.65 mmol)於無水四氫呋喃(25 ml)中之溶液。將混合物於-30℃下再攪拌2小時。隨後添加飽和氯化銨溶液(20 ml)以淬滅反應。在減壓下蒸發大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(250 ml)及鹽水(100 ml)並分離混合

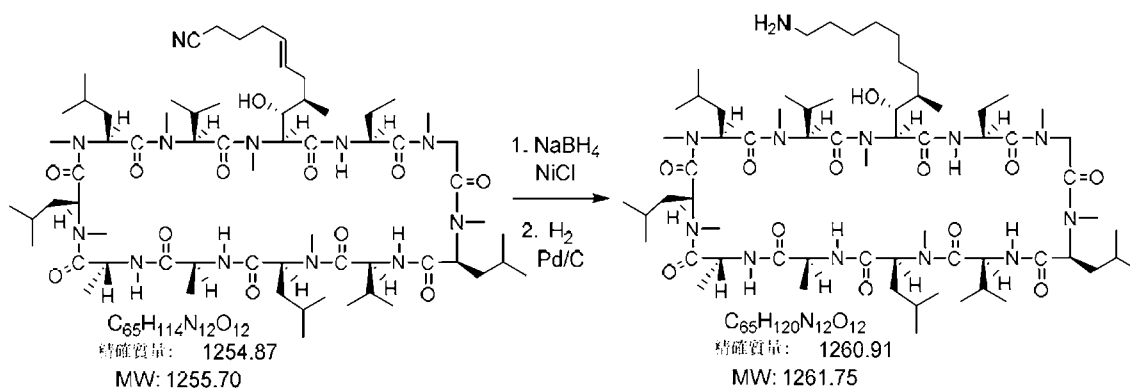
物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生5.60 g純[8-(2-氰基乙基)-3-乙醯基-MeBmt]-1-環孢素[分子式： $C_{67}H_{116}N_{12}O_{13}$ ；精確質量：1296.88；MS (m/z)：1297.57 ($M+1$)⁺]。

[8-(2-氰基乙基)-MeBmt]-1-環孢素



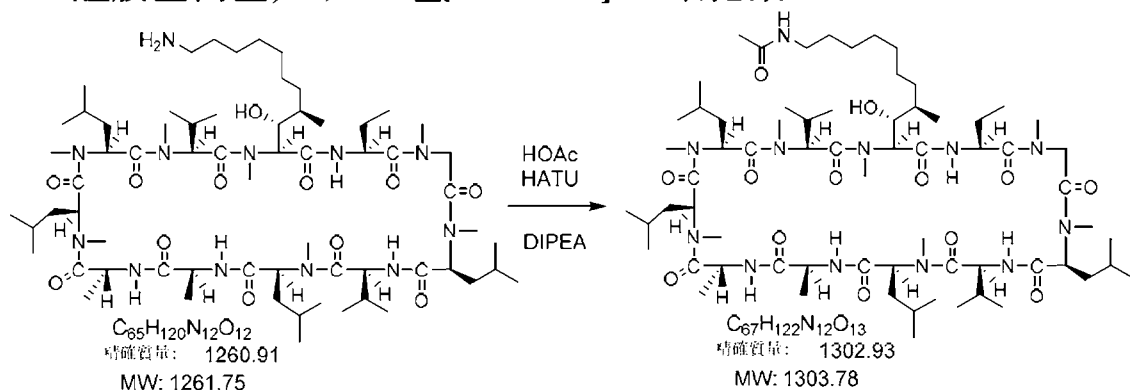
將[8-(2-氰基乙基)-3-乙醯基-MeBmt]-1-環孢素(5.00 g, 3.86 mmol)溶解於甲醇(100 ml)中。添加水(50 ml)及四甲基氫氧化銨五水合物(4.40 g, 24.22 mmol)。將混合物在室溫下攪拌過夜。然後蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(250 ml)及鹽水(100 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生3.60 g純[8-(2-氰基乙基)-MeBmt]-1-環孢素[分子式： $C_{65}H_{114}N_{12}O_{12}$ ；精確質量：1254.87；MS (m/z)：1255.51 ($M+1$)⁺；HPLC RT：14.90 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(3-胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素



在氮下向[8-(2-氰基乙基)-MeBmt]-1-環孢素(2.40 g, 1.91 mmol)於甲醇(120 ml)中之溶液中添加氯化鎳(II)六水合物(0.38 g, 1.62 mmol)。在30分鐘內分四批添加硼氫化鈉(2.00 g, 52.63 mmol)。在將混合物再攪拌1小時後，在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(100 ml)及飽和碳酸氫鈉溶液(50 ml)並分離混合物。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。將殘餘物溶解於甲醇(30 ml)中。添加鈀(10 wt%，於碳上，150 mg)及乙酸(5滴)。將混合物於室溫下在氮下攪拌4小時。過濾混合物並在減壓下蒸發濾液，從而產生粗製[8-(3-氨基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素[分子式： $C_{65}H_{120}N_{12}O_{12}$ ；精確質量：1260.90；MS (m/z)：1261.69 (M+1)⁺；HPLC RT：11.23 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

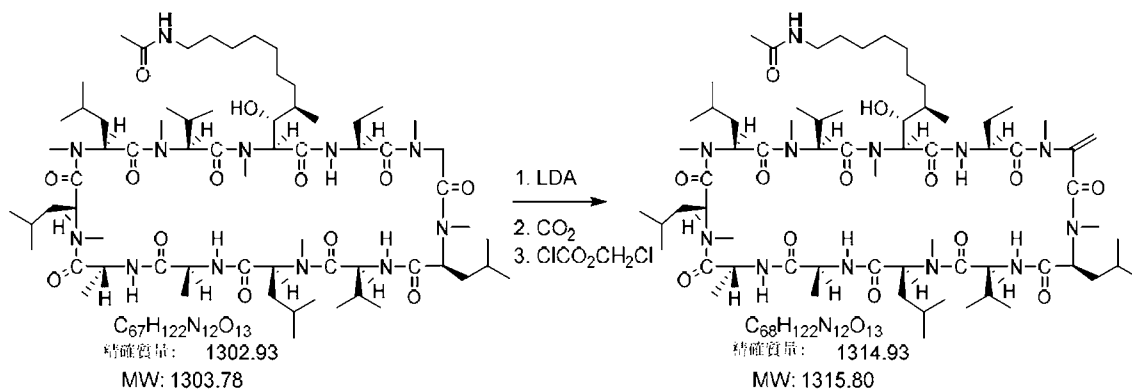
[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素



向[8-(3-氨基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(2.40 g, 1.90 mmol)

及乙酸(240 mg, 60 mmol)於二氯甲烷(100 ml)中之溶液中添加二異丙基乙基胺(386 mg, 1.99 mmol)及HATU (1.20 g, 3.15 mmol)。於室溫下攪拌2小時後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生2.00 g 純 [8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素 [分子式： $C_{67}H_{122}N_{12}O_{13}$ ；精確質量：1302.93；MS (m/z)：1303.63(M+1)⁺。HPLC RT：13.74 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

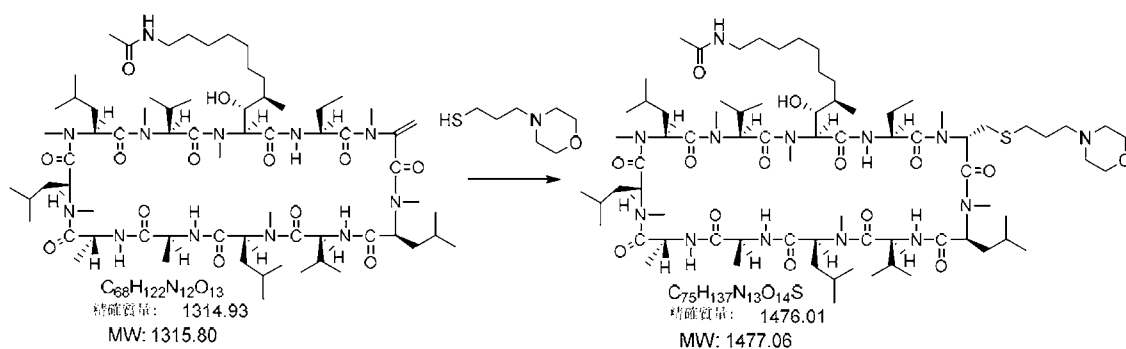
[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素



於-78°C下在氮下向二異丙胺(3.23 g, 32 mmol)於四氫呋喃(100 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.65 M, 12 ml, 31.80 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，在10分鐘內添加[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(3.80 g, 2.92 mmol)於四氫呋喃(15 ml)中之溶液。將混合物於-78°C下攪拌3小時。在二氧化碳氣體鼓泡進入反應混合物中達30分鐘後，將混合物於-78°C下再攪拌1小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物升溫至室溫以使未反應之二氧化碳排出。將混合物冷卻至-78°C並添加氯氯甲酸甲酯(3.70 ml)。將混合物攪拌並升溫至室溫過夜。添加鹽水(20 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50

ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生1.20 g純[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{68}H_{122}N_{12}O_{13}$ ；精確質量：1314.93；MS (m/z): 1315.61 ($M+1$)⁺；HPLC RT: 16.44 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

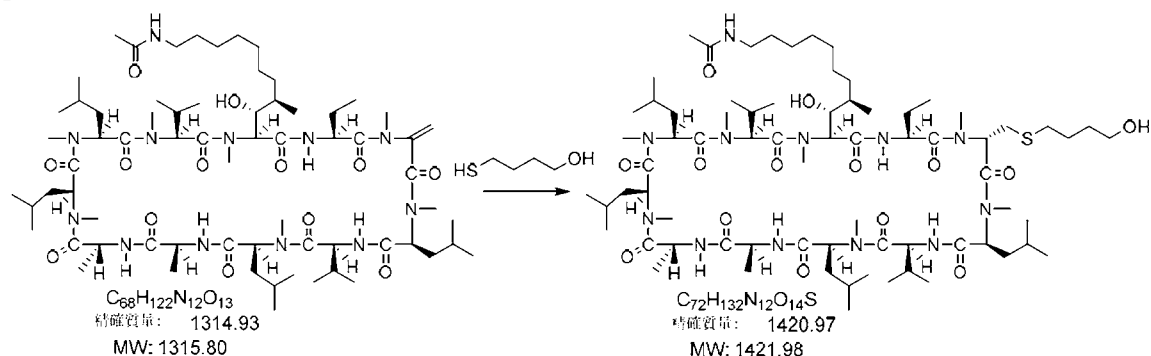
[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(3-(N-嗎啉基)丙基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



向[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(α -亞甲基-Sar)-3-環孢素(0.50 g, 0.38 mmol)於甲醇(60 ml)中之溶液中添加3-嗎啉基丙烷硫醇(0.48 g, 3.00 mmol)及氫氧化鋰(92 mg, 3.83 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(80 ml)及鹽水(30 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生130 mg純[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(3-(N-嗎啉基)丙基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{75}H_{137}N_{13}O_{14}S$ ；精確質量：1476.01；MS (m/z): 1476.82 ($M+1$)⁺；HPLC RT: 12.61 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

實例30

[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

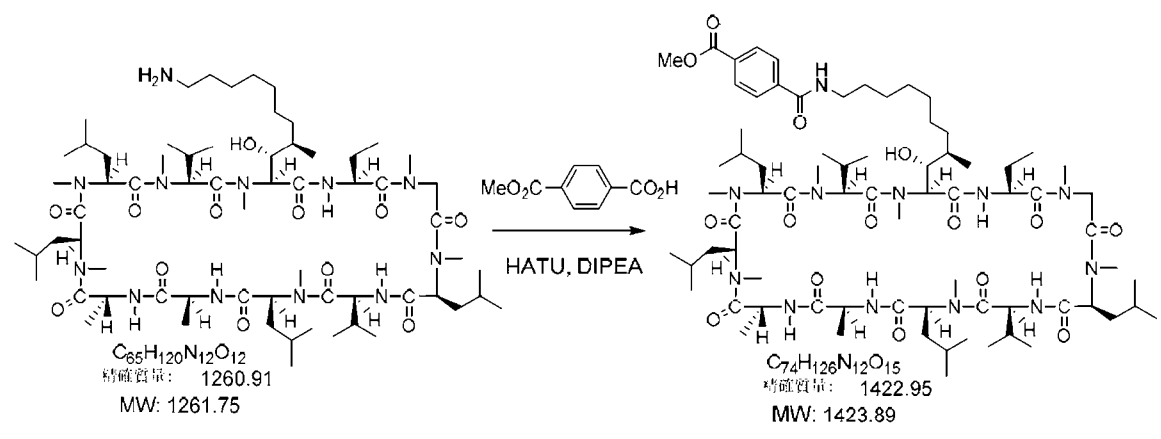


向[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(α-亞甲基-Sar)-3-環孢素(0.50 g, 0.38 mmol)於甲醇(60 ml)中之溶液中添加4-巰基-1-丁醇(0.28 g, 2.64 mmol)及氫氧化鋰(92 mg, 3.83 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(80 ml)及鹽水(30 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生115 mg純[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{72}H_{132}N_{12}O_{14}S$ ；精確質量：1420.97；MS (m/z)：1421.80 (M+1)⁺；HPLC RT：15.49 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例31

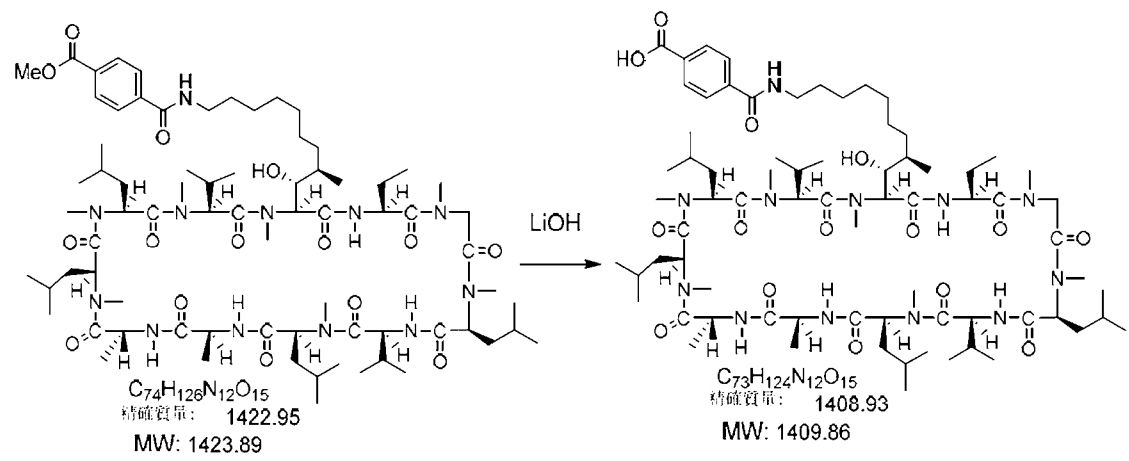
[8-(3-(4-羧基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

[8-(3-(4-甲氧基羧基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素



向[8-(3-氨基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(4.00 g, 3.17 mmol)及氫對苯二甲酸甲酯(0.85 g, 4.72 mmol)於二氯甲烷(100 ml)中之溶液中添加二異丙基乙基胺(770 mg, 5.96 mmol)及HATU (2.40 g, 6.30 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2小時且隨後用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生2.00 g純[8-(3-(4-甲氧基羰基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素[分子式：C₇₄H₁₂₆N₁₂O₁₅；精確質量：1422.95；MS (m/z)：1423.70(M+1)⁺。HPLC RT：16.74 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

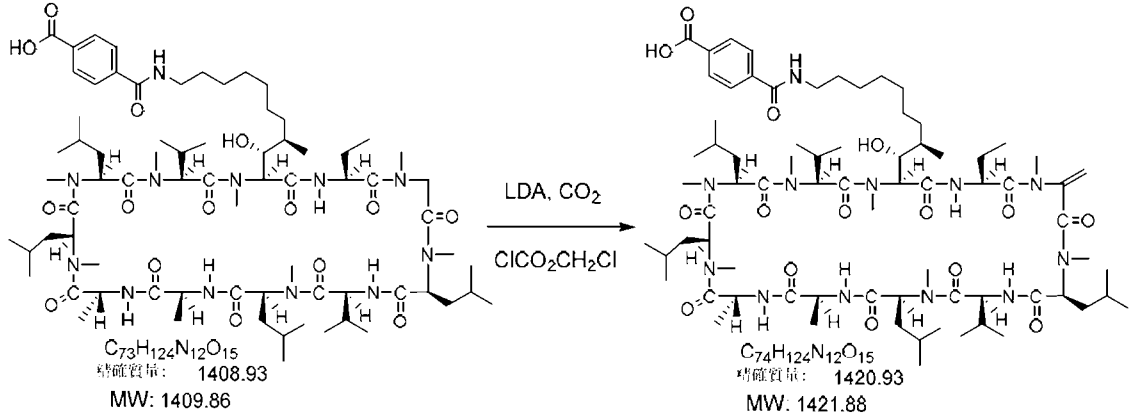
[8-(3-(4-羧基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素



向[8-(3-(4-甲氧基羰基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(2.40 g, 1.68 mmol)於甲醇(80 ml)及水(20 ml)中之溶液中添加氫氧化

鋰(0.28 g, 11.66 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2小時並在減壓下蒸發。添加乙酸乙酯(10 ml)及鹽水(10 ml)並藉由添加鹽酸溶液(1.00 N)將水層之PH調節至5。在分離後，將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並蒸發，從而產生2.3 g [8-(3-(4-羧基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素。[分子式： $C_{73}H_{124}N_{12}O_{15}$ ；精確質量：1408.93；MS (m/z)：1409.70(M+1)⁺。HPLC RT：14.93 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

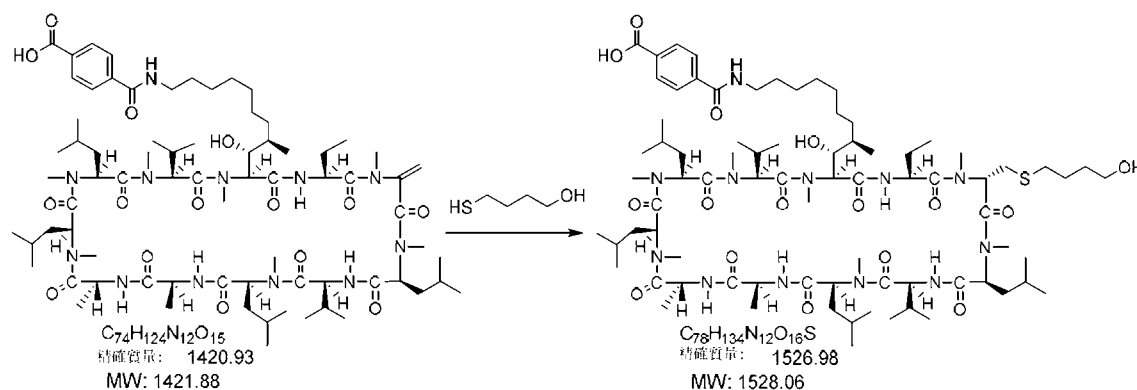
[8-(3-(4-羧基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素



於-78℃下在氮下向二異丙胺(2.02 g, 20.00 mmol)於四氫呋喃(120 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.65 M, 7.6 ml, 20.14 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，在10分鐘內添加[8-(3-(4-羧基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(2.10 g, 1.49 mmol)於四氫呋喃(15 ml)中之溶液。將混合物於-78℃下攪拌3小時。在二氧化碳氣體鼓泡進入反應混合物中達30分鐘後，將混合物於-78℃下再攪拌1小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物升溫至室溫以使未反應之二氧化碳排出。將混合物冷卻至-78℃並添加氯氯甲酸甲酯(2.20 ml)。將混合物攪拌並升溫至室溫過夜。添加鹽水(20 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(50

ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析純化殘餘物，從而產生1.20 g純[8-(3-(4-羧基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{74}H_{124}N_{12}O_{15}$ ；精確質量：1420.93；MS (m/z)：1421.61 ($M+1$)⁺；HPLC RT：16.56 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

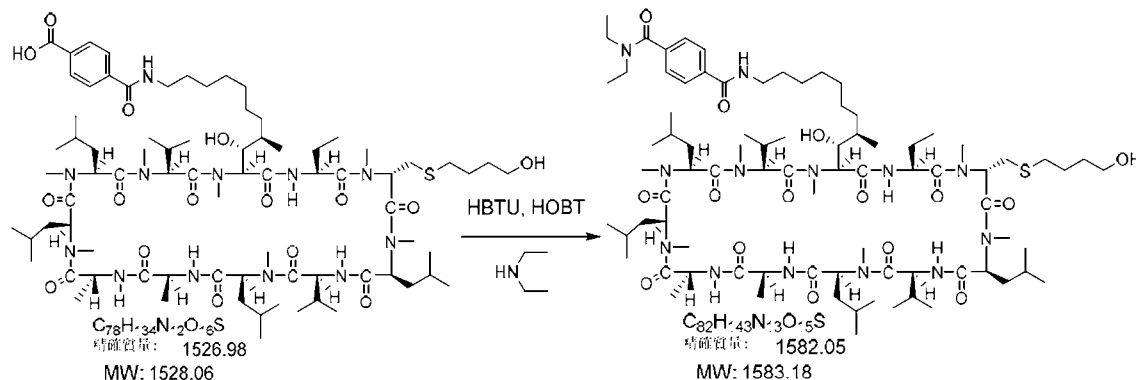
[8-(3-(4-羧基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



向[8-(3-(4-羧基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素(0.50 g, 0.35 mmol)於甲醇(30 ml)中之溶液中添加4-巰基-1-丁醇(0.28 g, 2.64 mmol)及氫氧化鋰(92 mg, 3.83 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(80 ml)及鹽水(30 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生115 mg純[8-(3-(4-羧基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{78}H_{134}N_{12}O_{16}S$ ；精確質量：1526.98；MS (m/z)：1527.84 ($M+1$)⁺；HPLC RT：14.80 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

實例32

[8-(3-(4-(二乙基胺甲醯基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

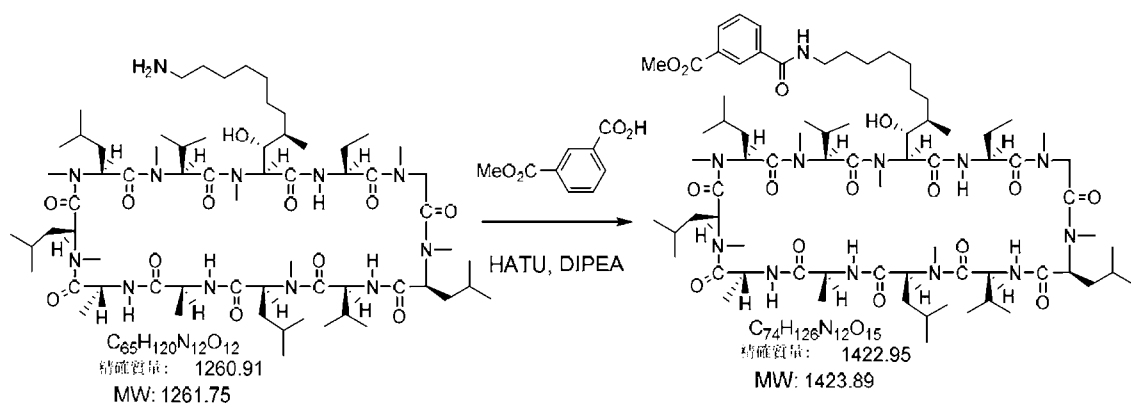


向[8-(3-(4-羧基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.10 g, 0.07 mmol)及二乙胺(15 mg, 0.21 mmol)於二氯甲烷(10 ml)中之溶液中添加二異丙基乙基胺(25 mg, 0.19 mmol)、HOBT (29 mg, 0.19 mmol)及HBTU (73 mg, 0.19 mmol)。於室溫下攪拌2小時後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生42 mg純[8-(3-(4-二乙基胺甲醯基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{82}H_{143}N_{13}O_{15}S$ ；精確質量：1582.05；MS (m/z): 1582.70($M+1$)⁺。HPLC RT: 16.08 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64 °C；檢測器：210 nm)]。

實例33

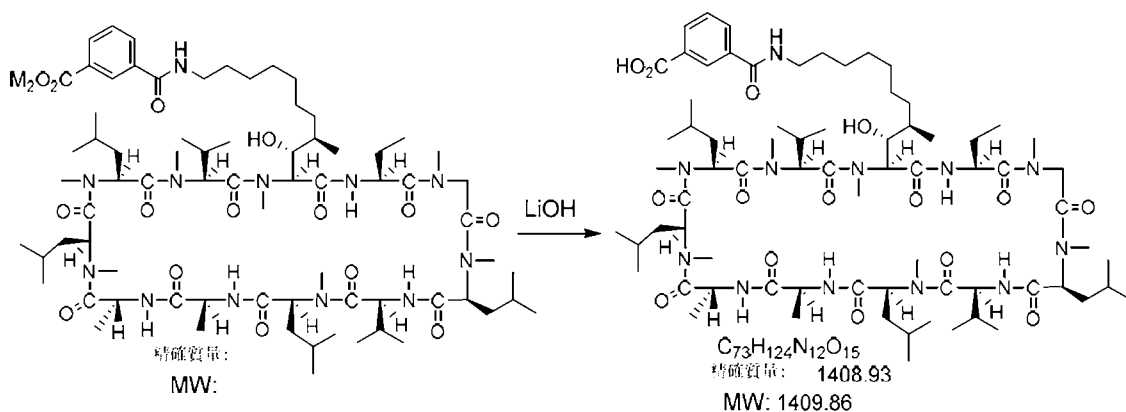
[8-(3-(3-甲氧基羰基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

[8-(3-(3-甲氧基羰基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素



向[8-(3-胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(4.33 g, 3.43 mmol)及氫異鄰苯二甲酸甲酯(0.92 g, 5.11 mmol)於二氯甲烷(100 ml)中之溶液中添加二異丙基乙基胺(770 mg, 5.96 mmol)及HATU (2.40 g, 6.30 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2小時且隨後用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生2.00 g純[8-(3-(3-甲氧基羰基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素[分子式： $C_{74}H_{126}N_{12}O_{15}$ ；精確質量：1422.95；MS (m/z)：1423.70(M+1)⁺。HPLC RT：16.82 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

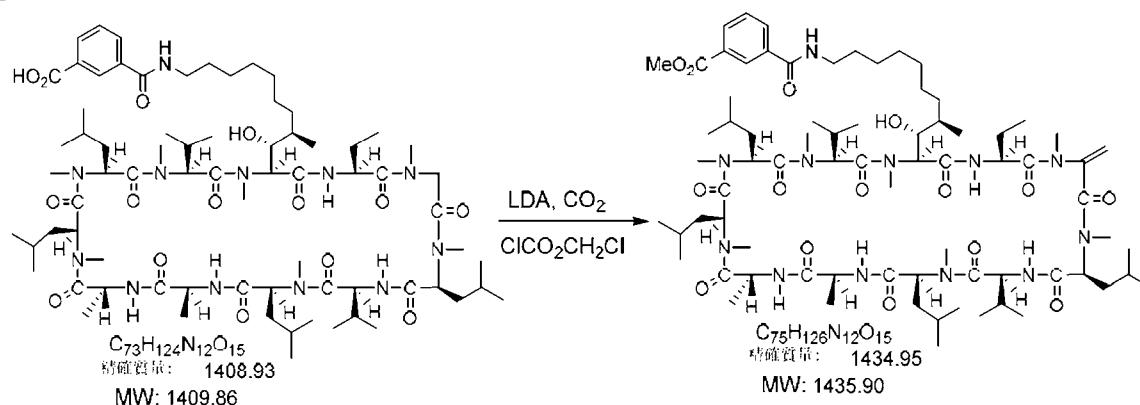
[8-(3-(3-羧基苯甲酰胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素



向[8-(3-(3-甲氧基羰基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(2.50 g, 1.76 mmol)於甲醇(80 ml)中之溶液中添加水(20 ml)及氫氧化鋰(0.28 g, 11.66 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2小時並在減壓下蒸

發。添加乙酸乙酯(10 ml)及鹽水(10 ml)並藉由添加鹽酸溶液(1.00 N)將水層之PH調節至5。在分離後，將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並蒸發，從而產生2.1 g [8-(3-(3-羧基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素。[分子式： $C_{73}H_{124}N_{12}O_{15}$ ；精確質量：1408.93；MS (m/z)：1409.70(M+1)⁺。HPLC RT：15.11 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

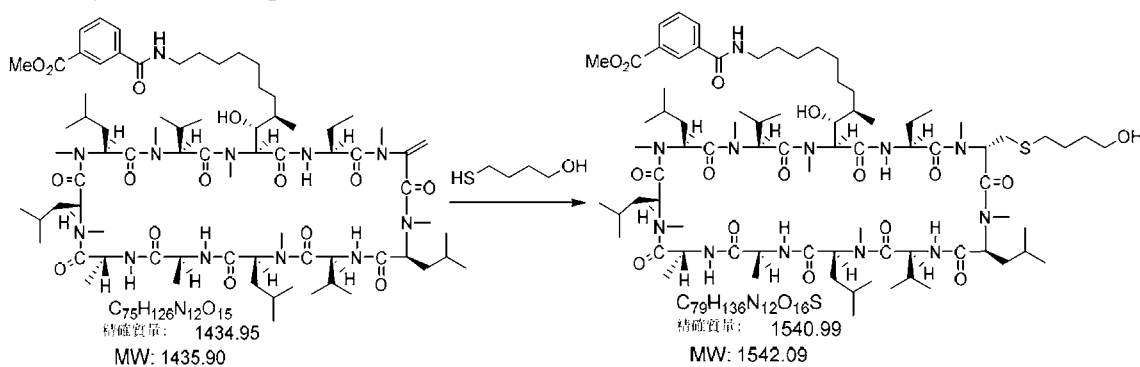
[8-(3-(3-甲氧基羧基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素



於-78°C下在氮下向二異丙胺(2.12 g, 21.00 mmol)於四氫呋喃(120 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.65 M, 7.9 ml, 20.94 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，在10分鐘內添加[8-(3-(3-羧基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(2.10 g, 1.49 mmol)於四氫呋喃(15 ml)中之溶液。將混合物於-78°C下攪拌3小時。在二氧化碳氣體鼓泡進入反應混合物中達30分鐘後，將混合物於-78°C下再攪拌1小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物升溫至室溫以使未反應之二氧化碳排出。將混合物冷卻至-78°C並添加氯氯甲酸甲酯(2.20 ml)。將混合物攪拌並升溫至室溫過夜。添加甲醇(20 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸

發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生1.20 g純[8-(3-(3-甲氧基羰基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{75}H_{126}N_{12}O_{15}$ ；精確質量：1434.95；MS (m/z): 1435.61 ($M+1$)⁺；HPLC RT: 18.26 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(3-(3-甲氧基羰基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

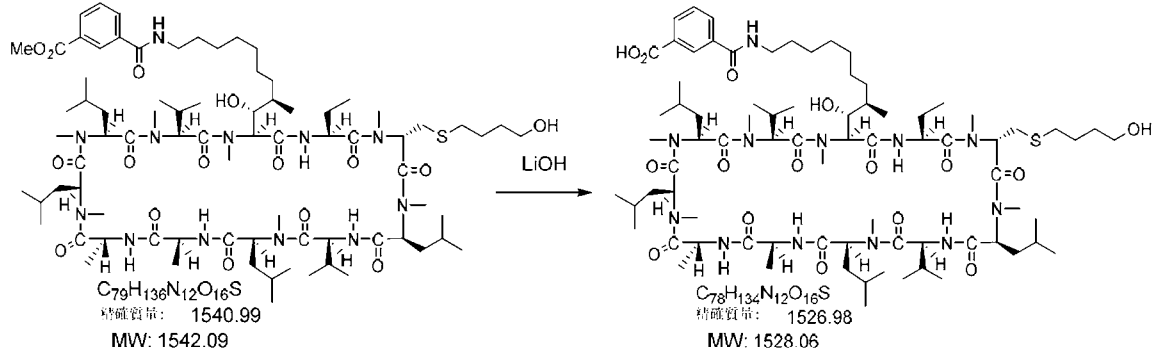


向[8-(3-(3-甲氧基羰基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素(0.62 g, 0.43 mmol)於甲醇(30 ml)中之溶液中添加4-巰基-1-丁醇(0.28 g, 2.64 mmol)及氫氧化鋰(103 mg, 4.29 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(80 ml)及鹽水(30 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生115 mg純[8-(3-(3-甲氧基羰基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{79}H_{136}N_{12}O_{16}S$ ；精確質量：1540.99；MS (m/z): 1541.84 ($M+1$)⁺；HPLC RT: 16.83 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例34

[8-(3-(3-羧基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫

基)甲基-Sar]-3-環孢素

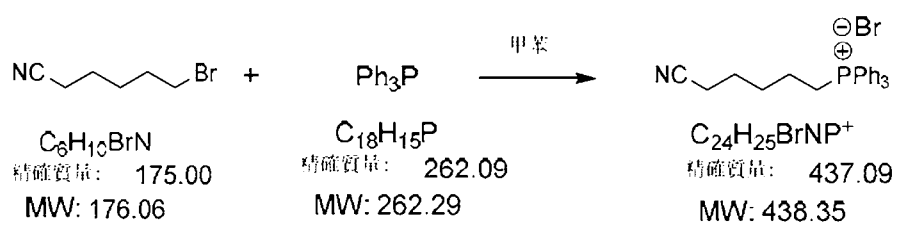


向[8-(3-(3-甲氧基羰基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.20 g, 0.13 mmol)於甲醇(8 ml)中之溶液中添加水(3 ml)及氫氧化鋰(15 mg, 0.63 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌8小時並在減壓下蒸發。添加乙酸乙酯(10 ml)及鹽水(10 ml)並藉由添加鹽酸溶液(1.00 N)將水層之PH調節至5。在分離後，將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並蒸發，從而產生[8-(3-(3-羧基苯甲醯胺基)丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{78}H_{134}N_{12}O_{16}S$ ；精確質量：1526.98；MS (m/z)：1527.84 (M+1)⁺；HPLC RT：14.99 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例35

[8-(4-乙醯胺基丁基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

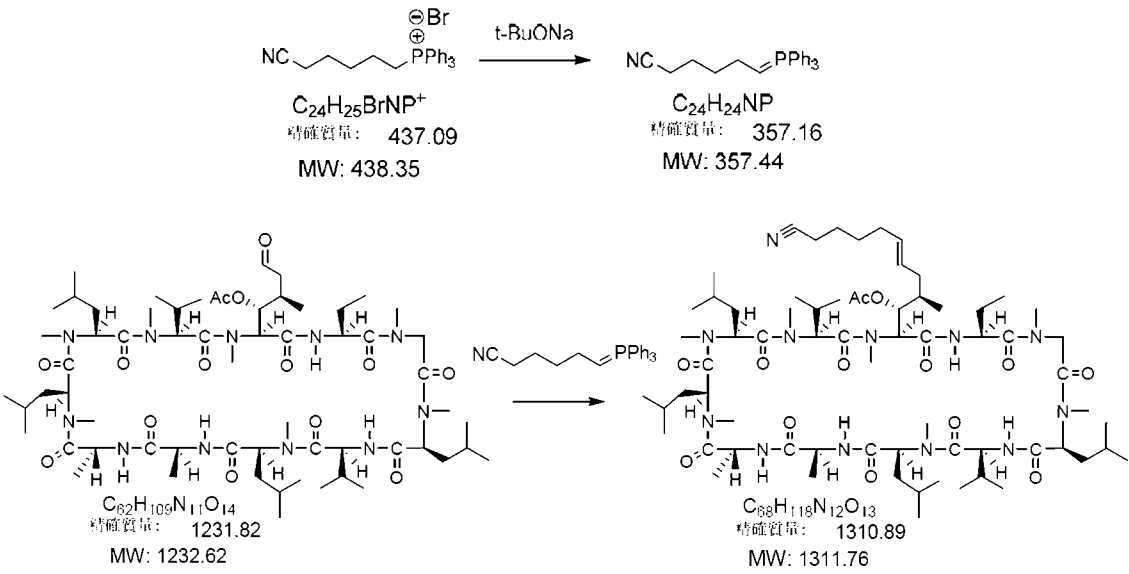
(5-氰基戊基)三苯基溴化磷



將6-溴己腈(10.00 g, 56.80 mmol)及三苯基磷(14.90 g, 56.80 mmol)

溶解於甲苯(100 ml)中。將混合物攪拌並加熱回流3天。在冷卻至室溫後，傾析出大部分甲苯。將殘餘物在真空中乾燥6小時。隨後添加己烷(160 ml)並將混合物於室溫下攪拌。過濾出沈澱並在真空中乾燥，從而產生21.0 g產物。[分子式： $C_{24}H_{25}NP^+$ ；精確質量：358.17；MS (m/z)：358.20 (M)⁺]。

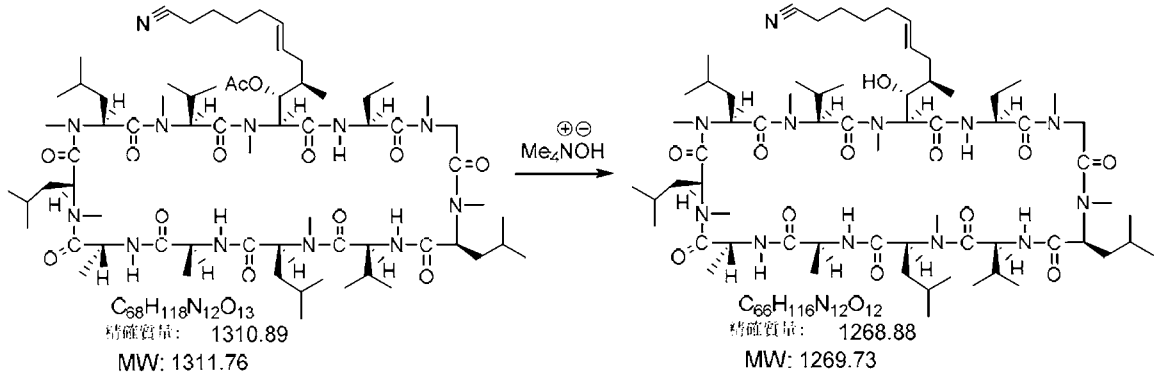
[8-(3-氰基丙基)-3-乙醯基-MeBmt]-1-環孢素



在氮下向乾燥燒瓶中添加(5-氰基戊基)三苯基溴化磷(14.00 g, 32.04 mmol)及無水四氫呋喃(50 ml)。將反應混合物放入冰水浴中並添加第三丁醇鈉(4.30 g, 44.84 mmol)。在將混合物攪拌3小時後，添加[(3R,4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-側氧基-N-MeNle]-1-環孢素(7.90 g, 6.40 mmol)於無水四氫呋喃(20 ml)中之溶液。將混合物於0℃下再攪拌3小時。隨後添加飽和氯化銨溶液(20 ml)以淬滅反應。在減壓下蒸發大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(100 ml)及鹽水(100 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生7.19 g [8-(3-氰基丙基)-3-乙醯基-MeBmt]-1-環孢素[分子式： $C_{68}H_{118}N_{12}O_{13}$ ；精確質量：1310.89；MS (m/z)：1311.58 (M+1)⁺、1333.74 (M+Na)⁺；

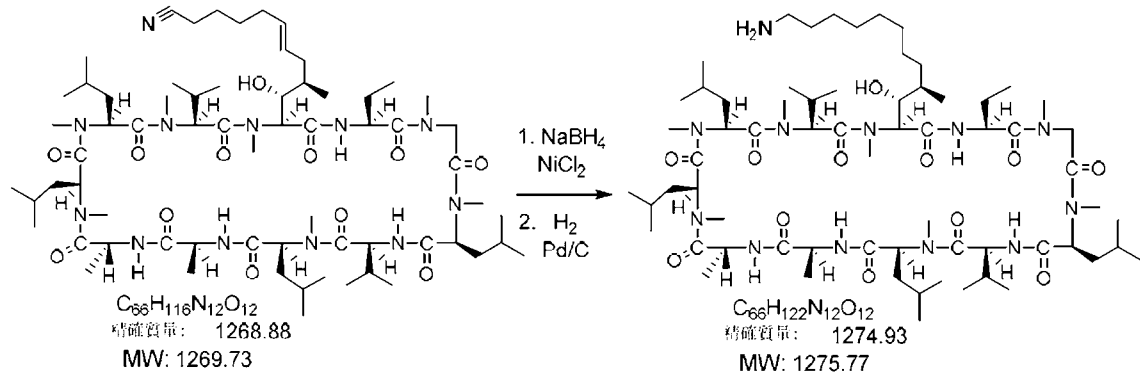
HPLC RT：17.19 min.(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(3-氰基丙基)-MeBmt]-1-環孢素



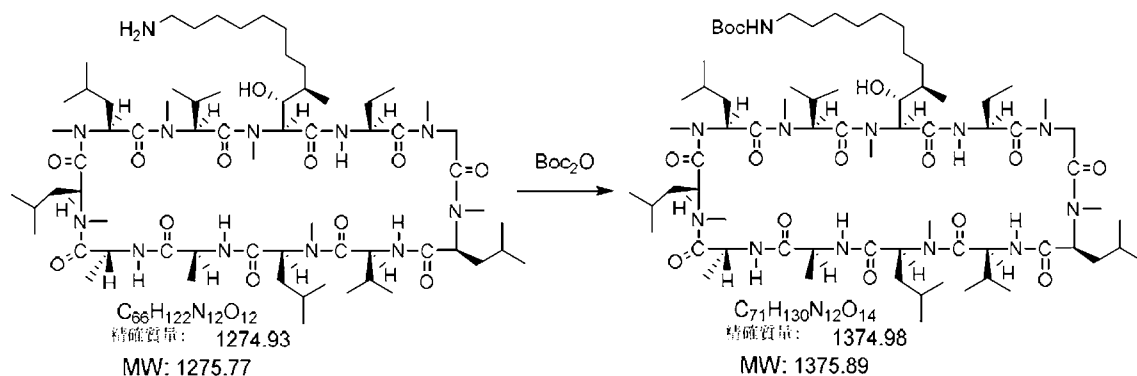
將[8-(3-氰基丙基)-3-乙醯基-MeBmt]-1-環孢素(7.19 g, 5.48 mmol)溶解於甲醇(40 ml)中。添加水(20 ml)及四甲基氫氧化銨五水合物(2.98 g, 16.45 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2小時。然後蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(100 ml)及鹽水(100 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生4.50 g 純[8-(3-氰基丙基)-MeBmt]-1-環孢素[分子式： $\text{C}_{66}\text{H}_{116}\text{N}_{12}\text{O}_{12}$ ；精確質量：1268.88；MS (m/z): 1269.62 ($\text{M}+1$)⁺、1291.76 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺；HPLC RT：15.78 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(4-胺基丁基)-6, 7-二氫-MeBmt]-1-環孢素



在氮下向[8-(3-氰基丙基)-MeBmt]-1-環孢素(4.50 g, 3.63 mmol)於甲醇(60 ml)中之溶液中添加氯化鎳(II)六水合物(0.43 g, 1.81 mmol)。將反應混合物放入冰水浴中。在2小時內分四批添加硼氫化鈉(7.04 g, 181.33 mmol)。在將混合物於0°C下再攪拌2小時後，添加水(10 ml)。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(120 ml)及飽和碳酸氫鈉溶液(120 ml)並分離混合物。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。將殘餘物溶解於甲醇(60 ml)中。添加鈀(10 wt%，於碳上，50 mg)及乙酸(6滴)。將混合物於室溫下在氮下攪拌過夜。過濾混合物並在減壓下蒸發濾液，從而產生粗製4.63 g 8-(4-胺基丁基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素[分子式： $C_{66}H_{122}N_{12}O_{12}$ ；精確質量：1274.93；MS (m/z): 1275.71 ($M+1$)⁺；HPLC RT: 11.95 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

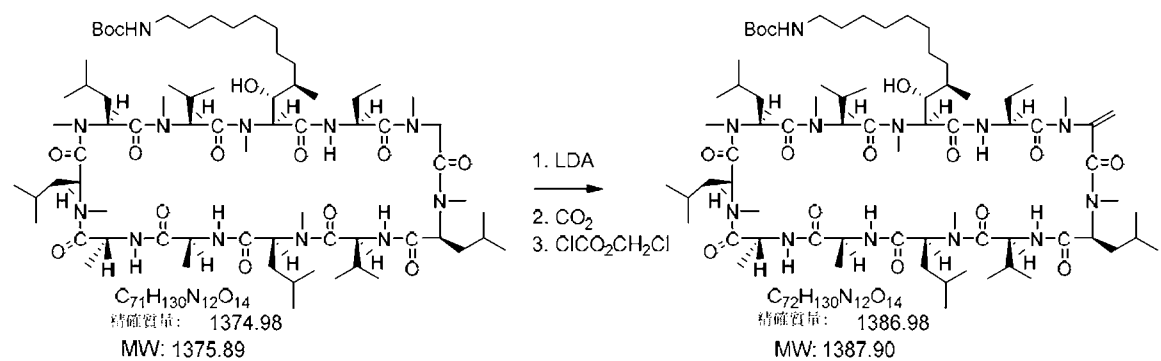
[8-(4-(第三丁氧基羰基)胺基丁基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素



將[8-(4-胺基丁基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(4.63 g, 3.63 mmol)溶解於四氫呋喃(50 ml)中。添加飽和碳酸氫鈉溶液(25 ml)及二碳酸二-第三丁基酯(0.87 g, 3.99 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2小時。在減壓下蒸發大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(30 ml)及鹽水(30 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘

餘物，從而產生3.00 g純[8-(4-(第三丁氧基羰基)胺基丁基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素[分子式： $C_{71}H_{130}N_{12}O_{14}$ ；精確質量：1374.98；MS (m/z)：1375.64 (M+1)⁺、1397.85 (M+Na)⁺；HPLC RT：17.81 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

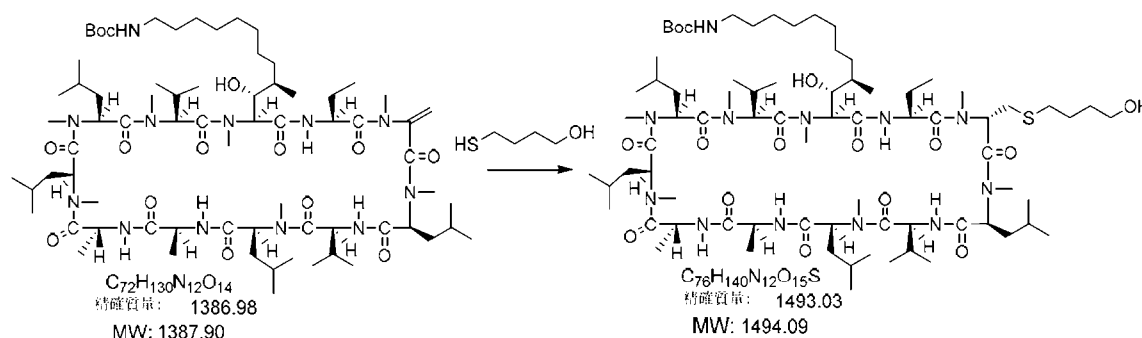
[8-(4-(第三丁氧基羰基)胺基丁基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α-亞甲基-Sar]-3-環孢素



於-78℃下在氮下向二異丙胺(3.09 ml, 21.82 mmol)於四氫呋喃(60 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.65 M, 8.23 ml, 21.82 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，在10分鐘內添加[8-(4-(第三丁氧基羰基)胺基丁基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(3.00 g, 2.18 mmol)於四氫呋喃(20 ml)中之溶液。將混合物於-78℃下攪拌2小時。在二氧化碳氣體鼓泡進入反應混合物中達30分鐘後，將混合物於-78℃下再攪拌1小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物升溫至室溫以使未反應之二氧化碳排出。將混合物冷卻至-78℃並添加氯氯甲酸甲酯(1.93 ml, 21.82 mmol)。將混合物攪拌並升溫至室溫過夜。添加鹽水(10 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生0.40 g純[8-(4-(第三丁氧基羰基)胺基丁基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α-亞甲基-Sar]-3-環

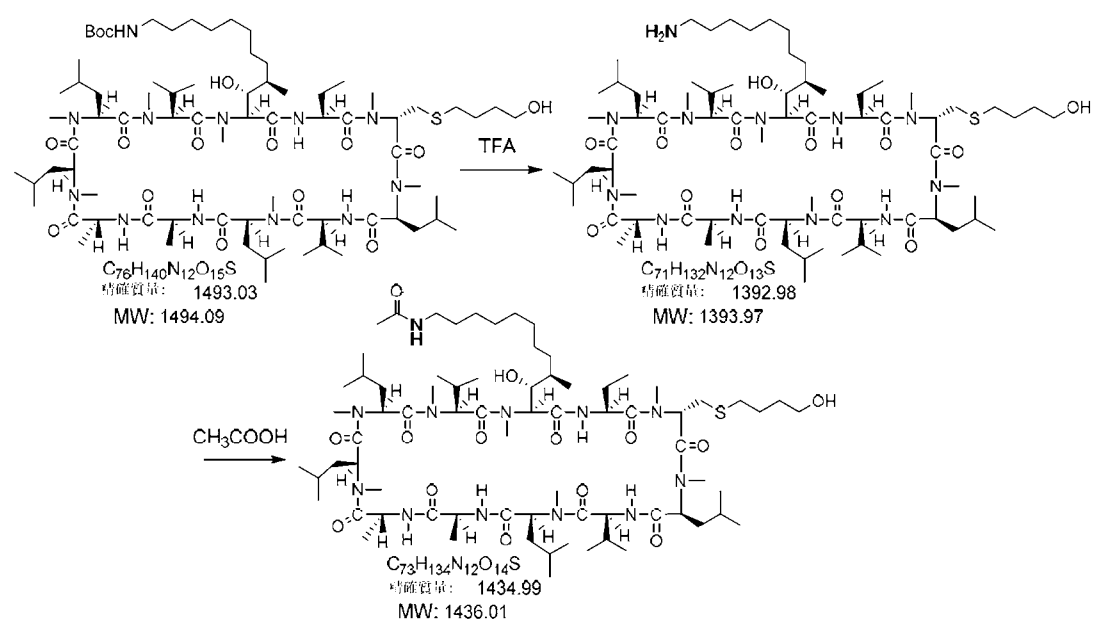
孢素[分子式： $C_{72}H_{130}N_{12}O_{14}$ ；精確質量：1386.98；MS (m/z)：1387.61 ($M+1$)⁺、1409.80 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：19.01 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(4-(第三丁氧基羰基)胺基丁基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



向[8-(4-(第三丁氧基羰基)胺基丁基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素(0.40 g, 0.29 mmol)於甲醇(15 ml)中之溶液中添加4-巰基-1-丁醇(0.18 ml, 1.73 mmol)及氫氧化鋰(0.07 g, 2.88 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌7小時。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮90/10至75/25)純化殘餘物，從而產生200 mg純[8-(4-(第三丁氧基羰基)胺基丁基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{76}H_{140}N_{12}O_{15}S$ ；精確質量：1493.03；MS (m/z)：1493.63 ($M+1$)⁺、1515.88 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：17.65 min.(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(4-乙醯胺基丁基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



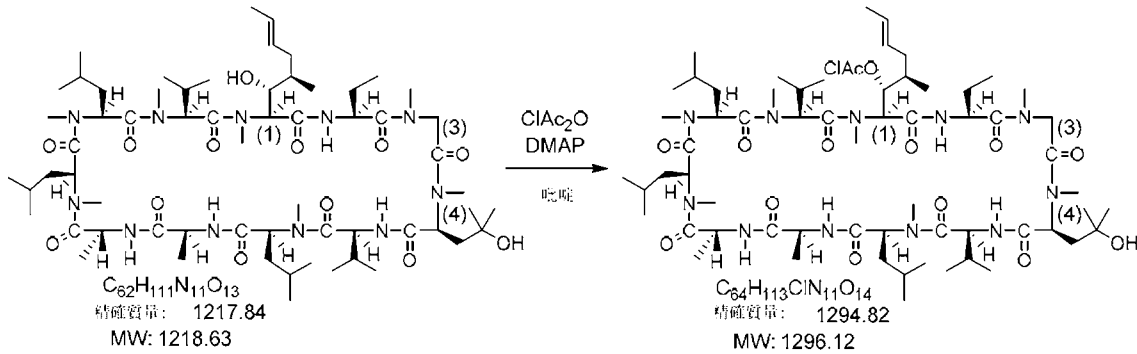
將[8-(4-(第三丁氧基羰基)胺基丁基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.20 g, 0.16 mmol)溶解於二氯甲烷(15 ml)中並放入冰水浴中。添加三氟乙酸(5 ml)。將混合物於0℃下攪拌1小時。再添加二氯甲烷(20 ml)。將混合物用鹽水(30 ml)、飽和碳酸氫鈉溶液(30 ml)洗滌並經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製[8-(4-胺基丁基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{71}H_{32}N_{12}O_{13}S$ ；精確質量：1392.98；MS (m/z)：1393.80 (M+1)⁺；HPLC RT：11.38 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。將粗製[8-(4-胺基丁基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素溶解於二氯甲烷(15 ml)中。添加乙酸(48 mg, 0.80 mmol)、HBTU (0.18 g, 0.48 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.06 g, 0.48 mmol)及吡啶(0.50 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後添加二氯甲烷(30 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將二氯甲烷層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生27 mg [8-(4-乙醯胺基丁基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{73}H_{134}N_{12}O_{14}S$ ；

精確質量：1434.99；MS (m/z)：1435.69 (M+1)⁺、1457.87 (M+Na)⁺；
HPLC RT：16.01 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例36

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6, 7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素

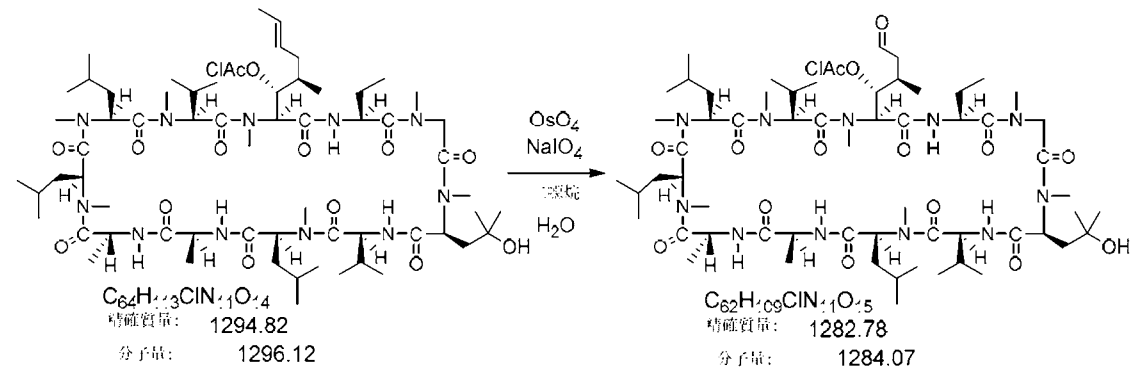
[3-氯乙醯基-MeBmt]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素



於-35℃下向[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素(12.17 g, 1.00 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(300 ml)中之溶液中添加N,N-二甲基胺基吡啶(0.12 g, 0.10 mmol)、無水吡啶(16.00 g, 0.20 mol)及氯乙酸酐(72.05 g, 0.54 mol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。將混合物倒入800 ml冰水中並攪拌直至冰融化為止。添加乙酸乙酯(500 ml)並分離混合物。將乙酸乙酯層用水(100 ml)、飽和碳酸氫鈉溶液(100 ml)、鹽水(100 ml)洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生9.40 g純[3-氯乙醯基-MeBmt]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素[分子式： $C_{64}H_{113}ClN_{11}O_{14}$ ；精確質量：1294.82；MS (m/z)：1295.50 (M+1)⁺]。

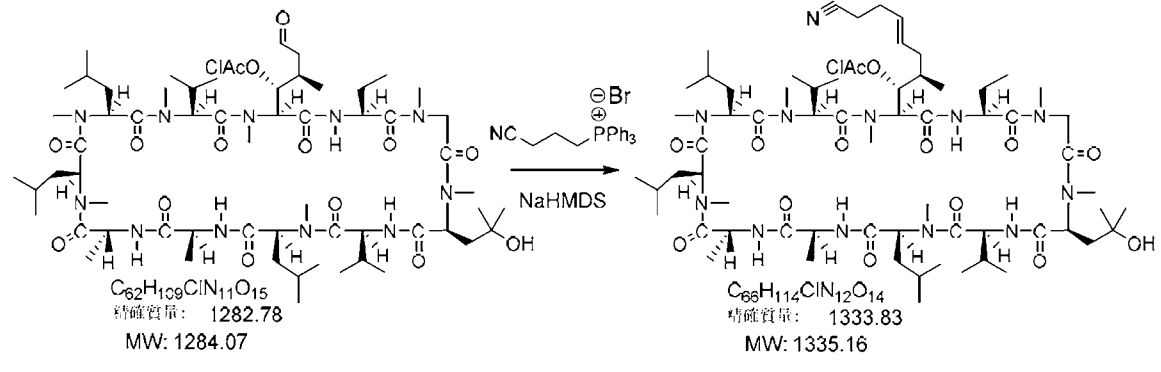
[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素係藉由*Sebekia benihana*生物轉變根據Kuhnt M. 等人，1996, Microbial Biotransformation Products of Cyclosporin A, *J. Antibiotics*, 49 (8), 781所述之方法製備。

[(3R, 4R)-3-氯乙醯基氧基-4-甲基-6-側氧基-N-MeNle]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素



向[3-氯乙醯基-MeBmt]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素(9.50 g, 7.34 mmol)於二噁烷(125 ml)中之溶液中添加水(100 ml)、氧化鐵(VIII)溶液(0.4%於水中, 35 ml)及偏過碘酸鈉(6.60 g, 30.90 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌5小時。添加乙酸乙酯(100 ml)及鹽水(100 ml)並分離混合物。將有機層用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物, 從而產生5.00 g純[(3R,4R)-3-氯乙醯基氧基-4-甲基-6-側氧基-N-MeNle]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素[分子式: $C_{62}H_{109}ClN_{11}O_{15}$; 精確質量: 1282.78; MS (m/z): 1283.47 ($M+1$)⁺; HPLC RT: 14.74 min。(C8反相管柱: 250 mm; 乙腈/水(0.05%三氟乙酸); 操作溫度: 64°C; 檢測器: 210 nm)]。

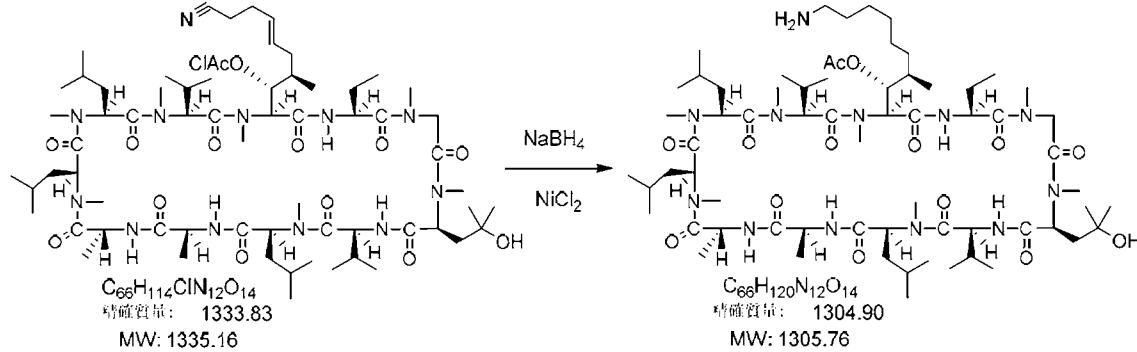
[3-氯乙醯基-8-氰基甲基-MeBmt]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素



在氮下向(3-氰基丙基)三苯基溴化磷(3.07 g, 7.48 mmol)於無水四氫

呋喃(120 ml)中之溶液中添加雙(三甲基矽基)胺化鈉(1.00 M於四氫呋喃中，14 ml，14.00 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1小時並冷卻至-30℃。添加[(3R, 4R)-3-氯乙醯氧基-4-甲基-6-側氧基-N-MeNle]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素(4.80 g, 3.74 mmol)於無水四氫呋喃(15 ml)中之溶液。將混合物於-30℃下再攪拌2小時。隨後添加飽和氯化銨溶液(20 ml)以淬滅反應。在減壓下蒸發大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(100 ml)及鹽水(100 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生2.00 g純[3-氯乙醯基-8-氰基甲基-MeBmt]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素[分子式： $C_{66}H_{114}ClN_{12}O_{14}$ ；精確質量：1333.83；MS (m/z)：1334.56 (M+1)⁺]。

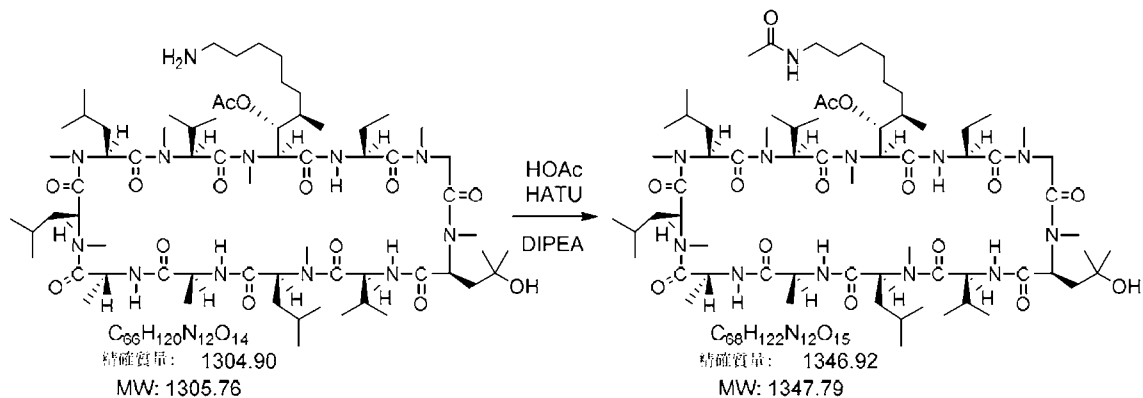
[3-乙醯基-8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素



向[3-氯乙醯基-8-氰基甲基-MeBmt]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素(0.85 g, 0.63 mmol)於甲醇(100 ml)中之溶液中添加氯化鎳(II)六水合物(0.19 g, 0.81 mmol)。隨後在30分鐘內逐份添加硼氫化鈉(0.38 g, 10.00 mmol)。在將混合物於室溫下再攪拌1小時後，在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(50 ml)及飽和碳酸氫鈉溶液(50 ml)並分離混合物。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生0.61 g [3-乙醯基-8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-

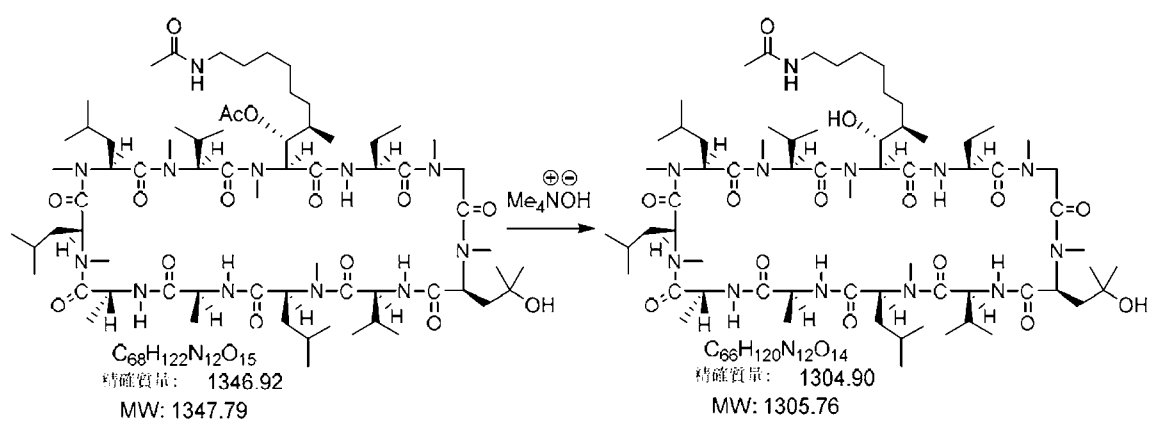
MeBmt]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素[分子式： $C_{66}H_{120}N_{12}O_{14}$ ；精確質量：1304.90；MS (m/z)：1305.68 (M+1)⁺；HPLC RT：12.80 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-乙醯胺基乙基)-3-乙醯基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素



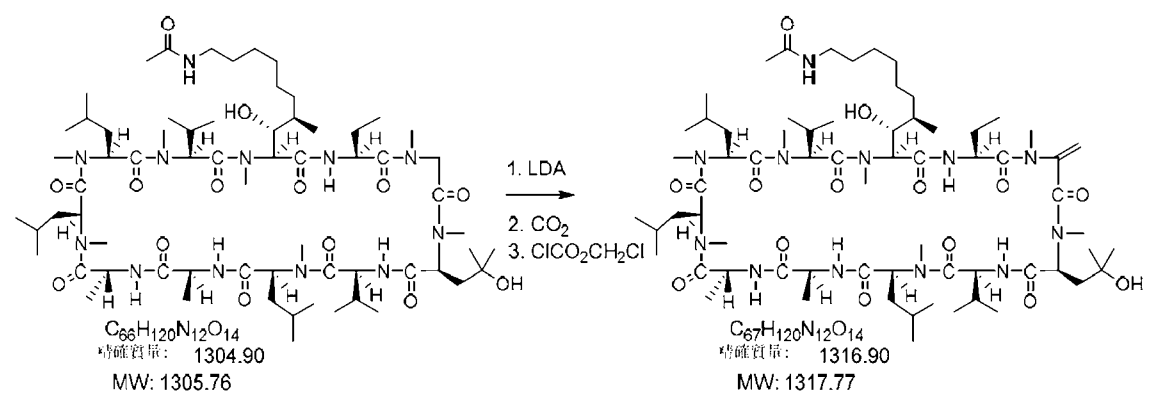
向 [3-乙醯基-8-(2-氨基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素(0.80 g, 0.61 mmol)及乙酸(0.11 g, 1.83 mmol)於二氯甲烷(60 ml)中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.25 g, 1.93 mmol)及HATU (0.70 g, 1.83 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌3小時且隨後用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生0.55 g純[8-(2-乙醯胺基乙基)-3-乙醯基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素 [分子式： $C_{68}H_{122}N_{12}O_{15}$ ；精確質量：1346.92；MS (m/z)：1347.63 (M+1)⁺；HPLC RT：13.74 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素



將[8-(2-乙醯胺基乙基)-3-乙醯基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素(0.50 g, 0.37 mmol)溶解於甲醇(50 ml)中。添加四甲基氫氧化銨五水合物(0.22 g, 1.21 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2天。然後蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(100 ml)及鹽水(100 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生0.22 g [8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素 [分子式： $\text{C}_{66}\text{H}_{120}\text{N}_{12}\text{O}_{14}$ ；精確質量：1304.90；MS (m/z): 1305.72 ($\text{M}+1$)⁺；HPLC RT: 12.80 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

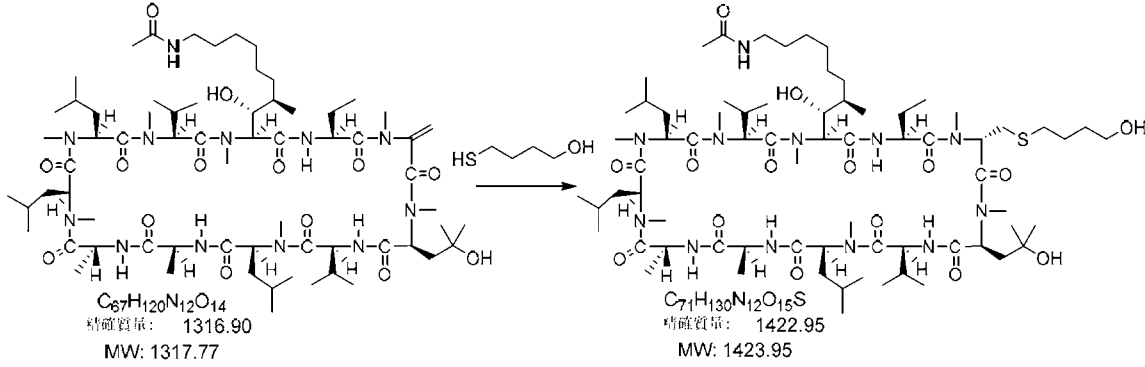
[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素



於-78℃下在氮下向二異丙胺(2.11 ml, 14.85 mmol)於四氫呋喃(50

ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.65 M, 5.3 ml, 14.04 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，在10分鐘內添加[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素(1.60 g, 1.23 mmol)於四氫呋喃(6 ml)中之溶液。將混合物於-78°C下攪拌3小時。在二氧化碳氣體鼓泡進入反應混合物中達30分鐘後，將混合物於-78°C下再攪拌1小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物升溫至室溫以使未反應之二氧化碳排出。將混合物冷卻至-78°C並添加氯氯甲酸甲酯(1.32 ml, 14.85 mmol)。將混合物攪拌並升溫至室溫過夜。添加鹽水(5 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生0.50 g純[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素[分子式： $C_{67}H_{120}N_{12}O_{14}$ ；精確質量：1316.90；MS (m/z)：1317.66 (M+1)⁺；HPLC RT：14.32 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素

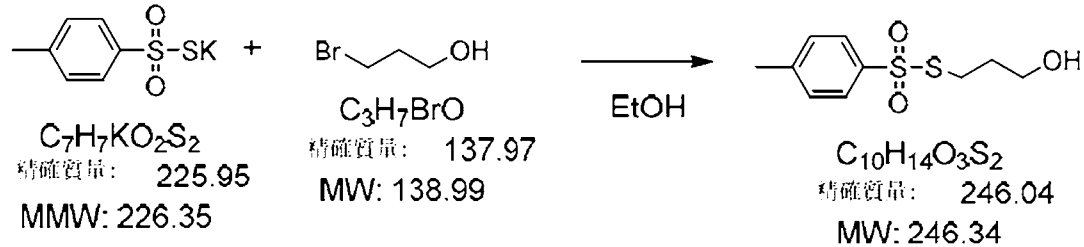


向[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素(0.30 g, 0.23 mmol)於甲醇(20 ml)中之溶液中添

加4-巰基-1-丁醇(0.14 ml, 1.38 mmol)及氫氧化鋰(54 mg, 2.31 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌5小時。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(30 ml)及鹽水(30 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生120 mg純[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素[分子式： $C_{71}H_{130}N_{12}O_{15}S$ ；精確質量：1422.95；MS (m/z)：1423.74 (M+1)⁺；HPLC RT：11.98 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

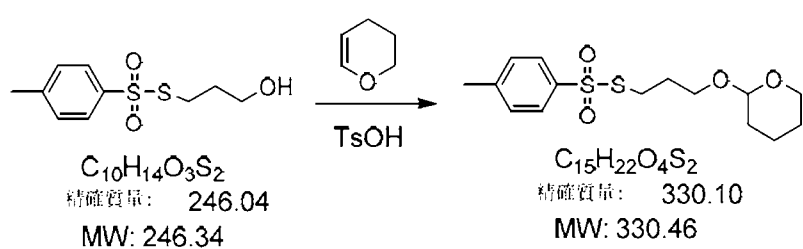
實例37

[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(3-羥基丙基)硫基-Sar]-3-環孢素



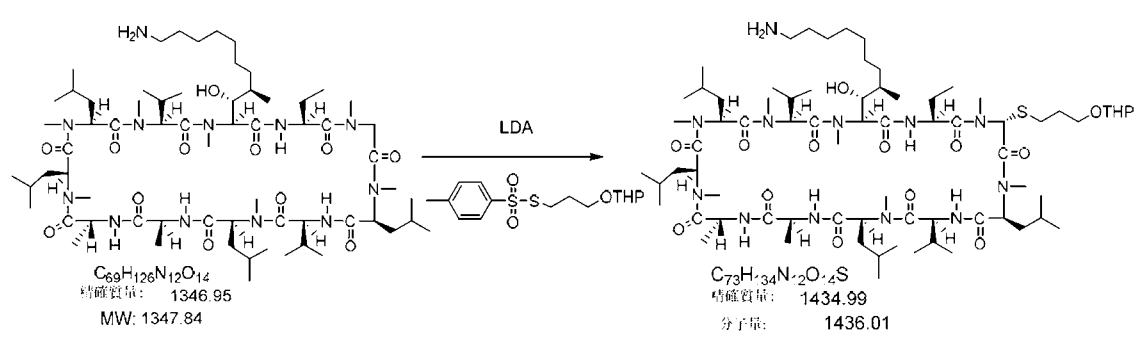
向乙醇(50 ml)中添加對甲苯硫代磷酸鉀鹽(4.5 g, 19.91 mmol)及3-溴-1-丙醇(2.8 g, 20.29 mmol)。將反應混合物攪拌並加熱回流4小時。在減壓下蒸發大部分乙醇。將殘餘物與乙酸乙酯(100 ml)混合。將乙酸乙酯層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並蒸發，從而產生14.79 g粗製4-甲苯硫代磷酸S-(3-羥基丙基)酯。

4-甲苯硫代磷酸S-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)酯



將4-甲苯硫代磺酸S-(3-羥基丙基)酯(7.20 g, 29.26 mmol)溶解於二氯甲烷(100 ml)中。添加3,4-二氫-2H-吡喃(3.00 g, 35.66 mmol)及對甲苯磺酸一水合物(1.00 g, 5.26 mmol)。將混合物在室溫下攪拌過夜。將二氯甲烷用碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析純化殘餘物，從而產生6.50 g純4-甲苯硫代磺酸S-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)酯。[分子式： $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}_2$ ；精確質量：330.10；MS (m/z)：330.95 (M+1)⁺。

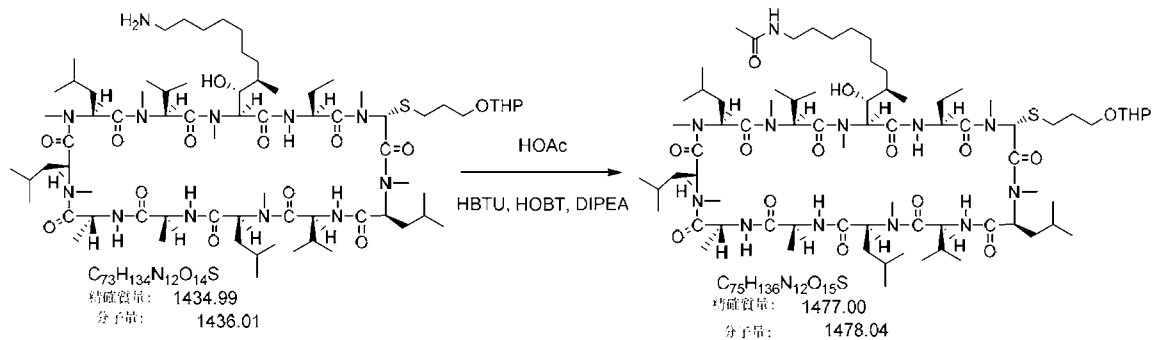
[8-(3-胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)硫基-Sar]-3-環孢素



於-78℃下在氮下向二異丙胺(2.32 ml, 16.33 mmol)於四氫呋喃(50 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.60 M, 6.40 ml, 16.64 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，在10分鐘內添加[8-(3-(胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(1.50 g, 1.11 mmol)於四氫呋喃(15 ml)中之溶液。將混合物於-78℃下攪拌2小時。添加四氫呋喃(10 ml)中之4-甲苯硫代磺酸S-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)酯(2.70 g, 8.18 mmol)並將混合物於-78℃下

再攪拌2小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物升溫至室溫並再攪拌2小時。添加飽和氯化銨溶液(20 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生0.38 g [8-(3-胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)硫基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{73}H_{134}N_{12}O_{14}S$ ；精確質量：1434.99；MS (m/z)：1435.70 ($M+1$)⁺；HPLC RT：14.93 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

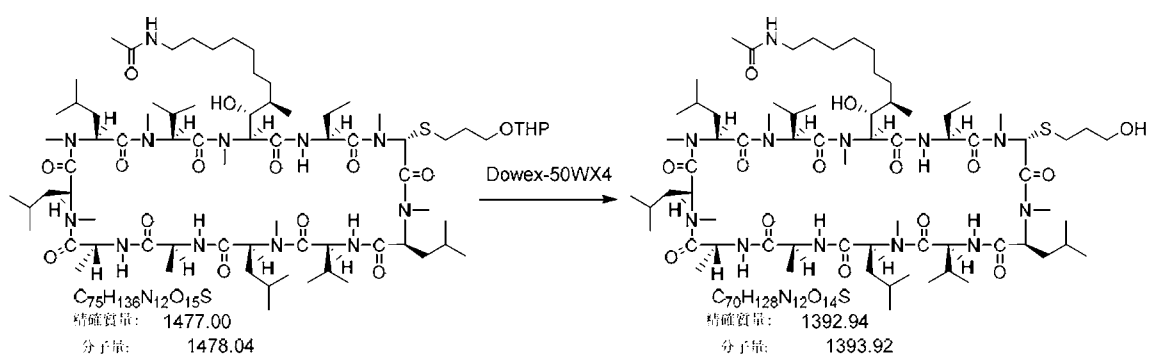
[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)硫基-Sar]-3-環孢素



向[8-(3-胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)硫基-Sar]-3-環孢素(0.50 g, 0.35 mmol)及乙酸(50 mg, 0.83 mmol)於二氯甲烷(50 ml)中之溶液中添加二異丙基乙胺(90 mg, 0.70 mmol)、HOBT (85 mg, 0.56 mmol)及HBTU (237 mg, 0.63 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2小時且隨後用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生142 mg純[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)硫基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{75}H_{135}N_{12}O_{15}S$ ；

精確質量：1477.00；MS (m/z)：1477.65(M+1)⁺。HPLC RT：18.17min (C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(3-羥基丙基)硫基-Sar]-3-環孢素

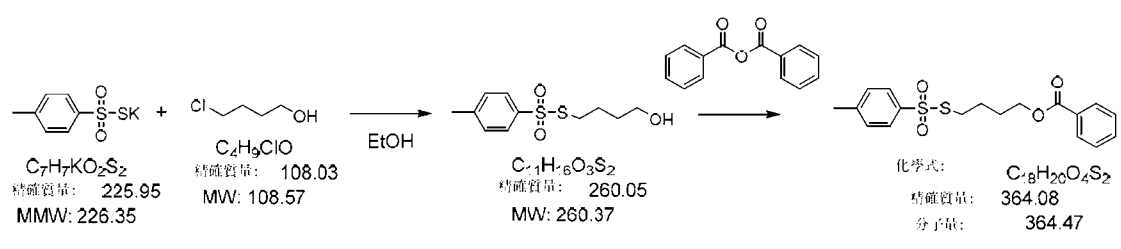


向[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)硫基-Sar]-3-環孢素(0.14 g, 0.09 mmol)於甲醇(15 ml)中之溶液中添加Dowex-50WX4 (200 mg)。將反應混合物於室溫下攪拌4小時且隨後過濾。在減壓下蒸發大部分甲醇並藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生48 mg純[8-(3-乙醯胺基丙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(3-羥基丙基)硫基-Sar]-3-環孢素[分子式：C₇₀H₁₂₈N₁₂O₁₄S；精確質量：1392.94；MS (m/z)：1393.66(M+1)⁺。HPLC RT：15.38min (C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例36

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(4-羥基丁基)硫基-Sar]-3-環孢素

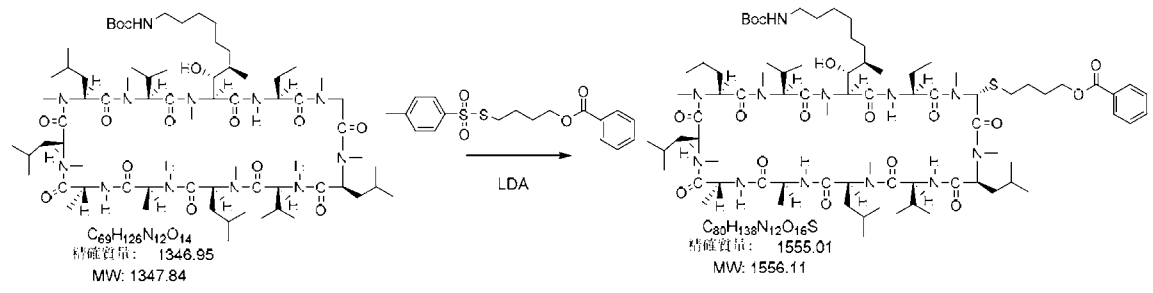
苯甲酸4-(甲苄磺醯基硫基)丁基酯



向乙醇(160 ml)中添加對甲苯硫代磺酸鉀鹽(20.00 g, 88.36 mmol)及4-氯-1-丁醇(9.60 g, 88.36 mmol)。將反應混合物攪拌並加熱回流4小時。在減壓下蒸發大部分乙醇。將殘餘物與乙酸乙酯(100 ml)混合。將乙酸乙酯層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並蒸發，從而產生14.79 g粗製4-甲苯硫代磺酸S-(4-羥基丁基)酯。

將4-甲苯硫代磺酸S-(4-羥基丁基)酯(14.79 g, 56.90 mmol)溶解於丙酮(60ml)中。添加苯甲酸酐(25.74, 113.80 mmol)、4-(二甲基氨基)吡啶(1.39 g, 11.38 mmol)及吡啶(30 ml)。將混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分丙酮及吡啶。添加乙酸乙酯(100 ml)。將乙酸乙酯層用鹽酸溶液(1.00 N)、鹽水、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生3.30 g純苯甲酸4-(甲苯磺基硫基)丁基酯[分子式： $C_{18}H_{20}O_4S_2$ ；精確質量：364.08；MS (m/z)：364.57 ($M+1$)⁺；HPLC RT：19.44 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

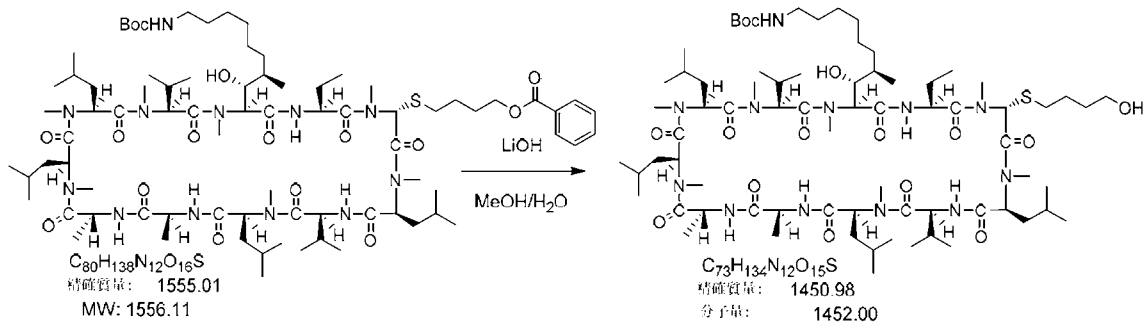
[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(4-(苯甲醯基氧基)丁基)硫基-Sar]-3-環孢素



於-78℃下在氮下向二異丙胺(2.32 ml, 16.33 mmol)於四氫呋喃(50

ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.60 M, 6.28 ml, 16.33 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，在10分鐘內添加[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(2.20 g, 1.63 mmol)於四氫呋喃(15 ml)中之溶液。將混合物於-78℃下攪拌2小時。添加四氫呋喃(10 ml)中之苯甲酸4-(甲氧基羰基硫基)丁基酯(3.56 g, 9.78 mmol)並將混合物於-78℃下再攪拌2小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物升溫至室溫並再攪拌2小時。添加飽和氯化銨溶液(20 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生0.38 g粗製[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(4-(苯甲氧基羰基)丁基)硫基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{80}H_{138}N_{12}O_{16}S$ ；精確質量：1555.01；MS (m/z)：1555.72 (M+1)⁺；HPLC RT：19.21 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

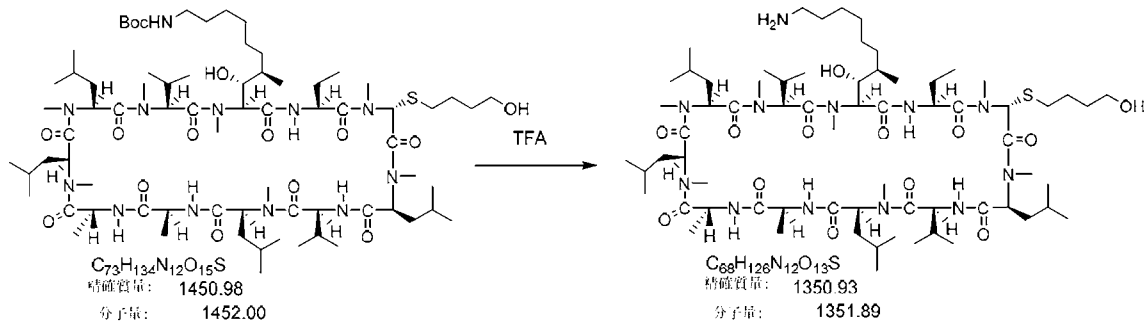
[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(4-羥基丁基)硫基-Sar]-3-環孢素



將來自前一步驟之[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(4-(苯甲氧基羰基)丁基)硫基-Sar]-3-環孢素溶解於甲醇(10 ml)中。添加氫氧化鋰(2.00 g, 83.33 mmol)及水(10 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(50 ml)

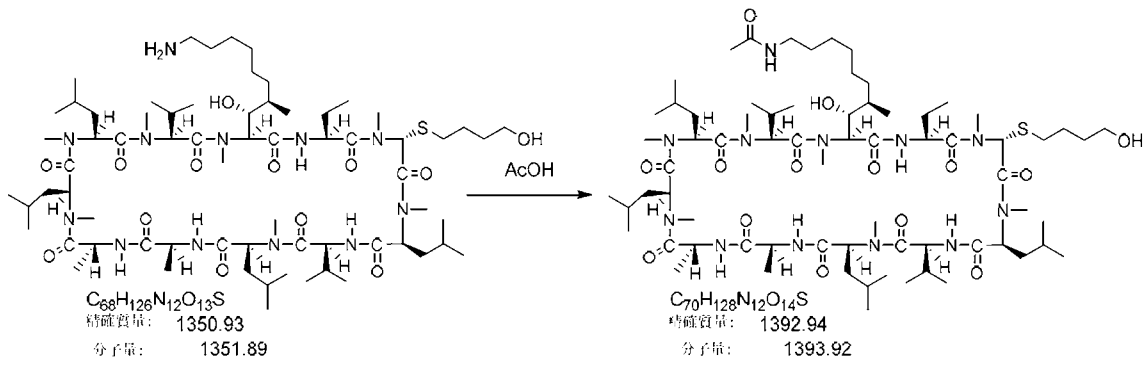
及鹽水(50 ml)並分離。將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生0.38 g純[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(4-羥基丁基)硫基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{73}H_{134}N_{12}O_{15}S$ ；精確質量：1450.98；MS (m/z)：1451.68 ($M+1$)⁺、1473.79 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：17.06 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(4-羥基丁基)硫基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(4-羥基丁基)硫基-Sar]-3-環孢素(0.38 g, 0.26 mmol)溶解於二氯甲烷(12 ml)中並放入冰水浴中。添加三氟乙酸(4 ml)。將混合物於0℃下攪拌3小時。再添加二氯甲烷(50 ml)。將混合物用鹽水(50 ml)、飽和碳酸氫鈉溶液(50 ml)洗滌並經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(4-羥基丁基)硫基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{68}H_{126}N_{12}O_{13}S$ ；精確質量：1350.93；MS (m/z)：1351.67 ($M+1$)⁺；HPLC RT：10.72 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(4-羥基丁基)硫基-Sar]-3-環孢素

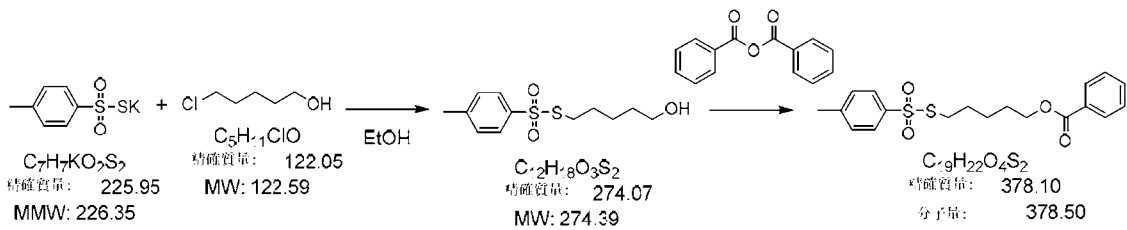


將粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(4-羟基丁基)硫基-Sar]-3-環孢素溶解於二氯甲烷(15 ml)中。添加乙酸(0.08 g, 1.33 mmol)、HBTU (0.30 g, 0.79 mmol)、1-羟基苯并三唑(0.11 g, 0.79 mmol)及二異丙基乙胺(0.50 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後在減壓下蒸發大部分溶劑。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生25 mg純[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(4-羟基丁基)硫基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{70}H_{129}N_{12}O_{14}S$ ；精確質量：1392.94；MS (m/z)：1393.98 (M+1)⁺、1415.92 (M+Na)⁺；HPLC RT：15.09 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例39

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(5-羟基戊基)硫基-Sar]-3-環孢素

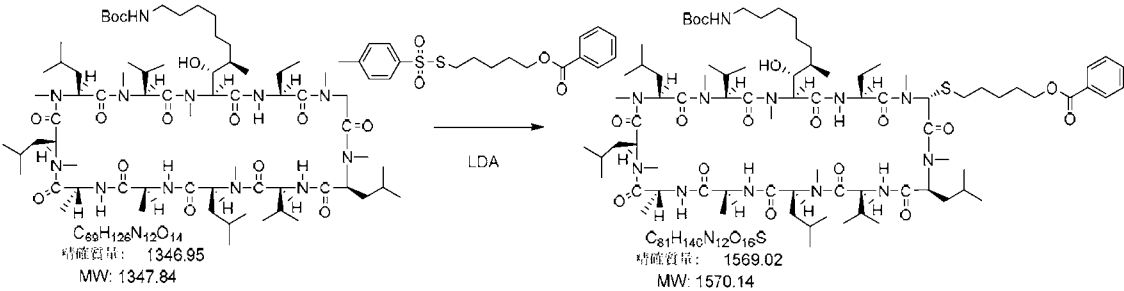
苯甲酸5-(甲磺醯基硫基)戊基酯



向乙醇(100 ml)中添加對甲苯硫代磺酸鉀鹽(11.80 g, 47.71 mmol)及5-氯-1-戊醇(5.84 g, 47.71 mmol)。將反應混合物攪拌並加熱回流過夜。在減壓下蒸發大部分乙醇。將殘餘物與乙酸乙酯(100 ml)混合。將乙酸乙酯層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並蒸發，從而產生9.16 g粗製4-甲苯硫代磺酸S-(5-羥基戊基)酯。

將4-甲苯硫代磺酸S-(5-羥基戊基)酯(9.16 g, 33.42 mmol)溶解於丙酮(60ml)中。添加苯甲酸酐(15.12, 66.83 mmol)、4-(二甲基胺基)吡啶(0.82 g, 6.71 mmol)及吡啶(30 ml)。將混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分丙酮及吡啶。添加乙酸乙酯(100 ml)。將乙酸乙酯層用鹽酸溶液(1.00 N)、鹽水、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生7.78 g純苯甲酸5-(甲苯磺基硫基)戊基酯[分子式： $C_{19}H_{22}O_4S_2$ ；精確質量：378.10；MS (m/z)：378.57 ($M+1$)⁺；HPLC RT：20.24 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

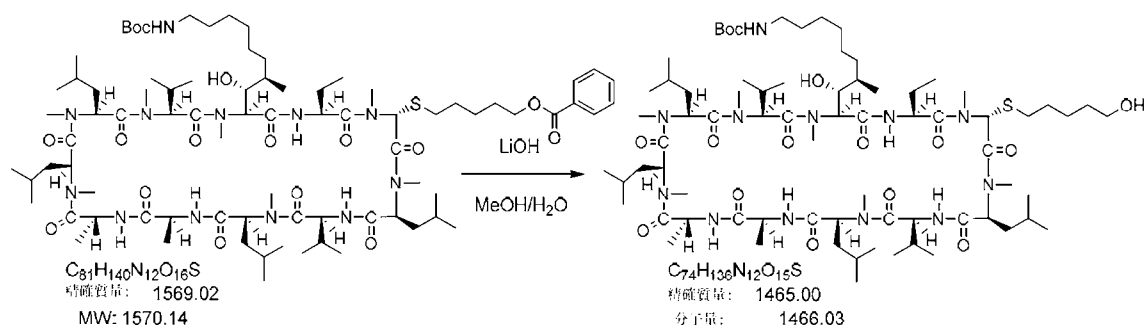
[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(5-(苯甲磺基氧基)戊基)硫基-Sar]-3-環孢素



於-78°C下在氮下向二異丙胺(2.32 ml, 16.33 mmol)於四氫呋喃(50 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.65 M, 6.16 ml, 16.33 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，在10分鐘內添加[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-

6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(2.20 g, 1.63 mmol)於四氫呋喃(15 ml)中之溶液。將混合物於-78°C下攪拌2小時。添加四氫呋喃(10 ml)中之苯甲酸5-(甲氧基羰基硫基)戊基酯(3.71 g, 9.80 mmol)並將混合物於-78°C下再攪拌2小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物升溫至室溫並再攪拌2小時。添加飽和氯化銨溶液(20 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(80 ml)及鹽水(80 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生0.38 g粗製[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(5-(苯甲氧基羰基)戊基)硫基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{81}H_{140}N_{12}O_{16}S$ ；精確質量：1569.02；MS (m/z)：1569.73 (M+1)⁺；HPLC RT：19.56 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

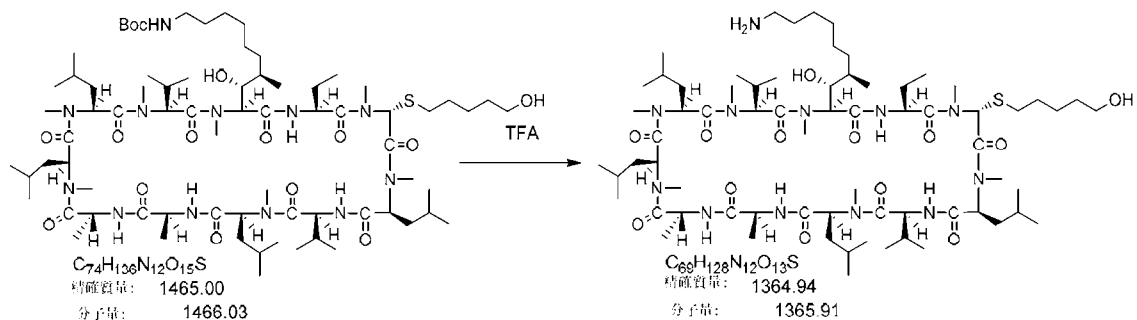
[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(5-羥基戊基)硫基-Sar]-3-環孢素



將來自前一步驟之[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(5-(苯甲氧基羰基)戊基)硫基-Sar]-3-環孢素溶解於甲醇(25 ml)中。添加氫氧化鋰(1.25 g, 52.08 mmol)及水(25 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生0.22 g純[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(5-羥基戊基)硫基-Sar]-3-環孢素。

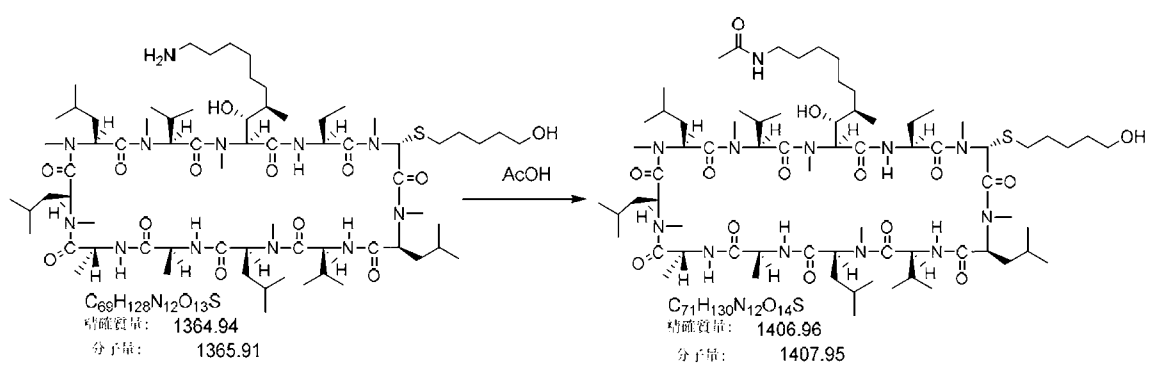
基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(5-羥基戊基)硫基-Sar]-3-環孢素
[分子式： $C_{74}H_{136}N_{12}O_{15}S$ ；精確質量：1465.00；MS (m/z)：1465.68
(M+1)⁺、1487.79 (M+Na)⁺；HPLC RT：17.44 min。(C8反相管柱：250
mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(5-羥基戊基)硫基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(5-羥基戊基)硫基-Sar]-3-環孢素(0.22 g, 0.15 mmol)溶解於二氯甲烷(6 ml)中並放入冰水浴中。添加三氟乙酸(2 ml)。將混合物於0℃下攪拌3小時。再添加二氯甲烷(50 ml)。將二氯甲烷層用鹽水(50 ml)、飽和碳酸氫鈉溶液(50 ml)洗滌並經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(5-羥基戊基)硫基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{69}H_{128}N_{12}O_{13}S$ ；精確質量：1364.94；MS (m/z)：1365.67 (M+1)⁺；HPLC RT：11.53 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(5-羥基戊基)硫基-Sar]-3-環孢素

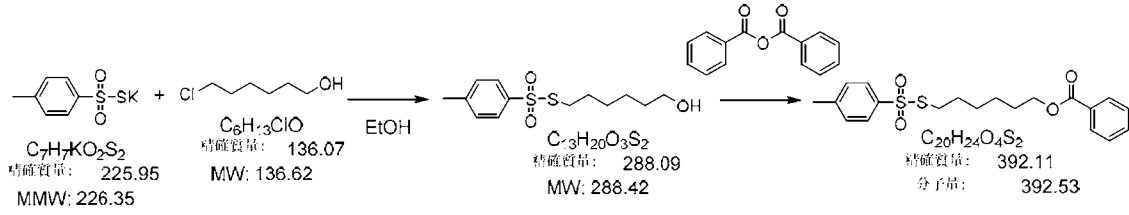


將粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(5-羥基戊基)硫基-Sar]-3-環孢素溶解於二氯甲烷(15 ml)中。添加乙酸(0.05 g, 0.83 mmol)、HBTU (0.17 g, 0.45mmol)、1-羥基苯并三唑(0.06 g, 0.45 mmol)及吡啶(0.50 ml)。將混合物在室溫下攪拌3小時。隨後在減壓下蒸發大部分溶劑。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生12 mg 純[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(5-羥基戊基)硫基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{71}H_{130}N_{12}O_{14}S$ ；精確質量：1406.96；MS (m/z)：1407.77 (M+1)⁺、1429.96 (M+Na)⁺；HPLC RT：15.72 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例40

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(6-羥基己基)硫基-Sar]-3-環孢素

苯甲酸6-(甲苯磺醯基硫基)己基酯

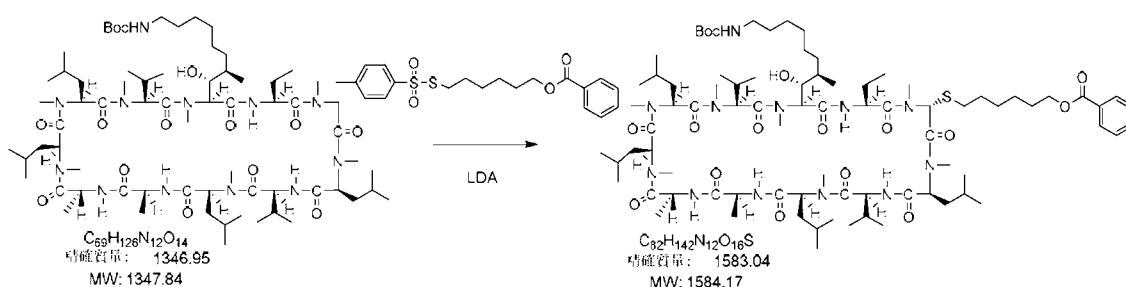


向乙醇(160 ml)中添加對甲苯硫代磺酸鉀鹽(18.00 g, 79.52 mmol)及

6-氯-1-己醇(10.86 g, 79.52 mmol)。將反應混合物攪拌並加熱回流5小時。在減壓下蒸發大部分乙醇。將殘餘物與乙酸乙酯(200 ml)混合。將乙酸乙酯層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並蒸發，從而產生15.33 g粗製4-甲苯硫代磺酸S-(6-羥基己基)酯。

將4-甲苯硫代磺酸S-(6-羥基己基)酯(15.33 g, 53.23 mmol)溶解於丙酮(60ml)中。添加苯甲酸酐(24.08, 106.46 mmol)、4-(二甲基氨基)吡啶(1.30 g, 10.65 mmol)及吡啶(30 ml)。將混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分丙酮及吡啶。添加乙酸乙酯(100 ml)。將乙酸乙酯層用鹽酸溶液(1.00 N)、鹽水、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生5.41 g純苯甲酸6-(甲苯磺酰基硫基)己基酯[分子式： $C_{20}H_{24}O_4S_2$ ；精確質量：392.11；MS (m/z)：392.57 ($M+1$)⁺；HPLC RT：20.86 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

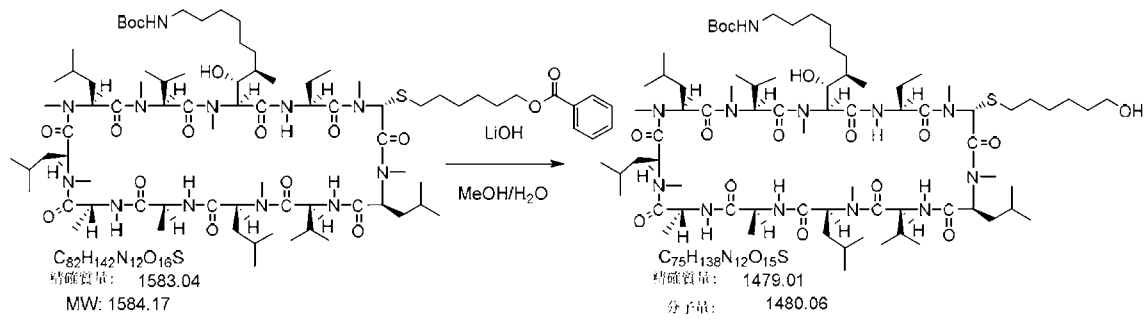
[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(6-(苯甲酰基氧基)己基)硫基-Sar]-3-環孢素



於-78℃下在氮下向二異丙胺(2.32 ml, 16.33 mmol)於四氫呋喃(50 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.60 M, 6.28 ml, 16.33 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，在10分鐘內添加[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(2.20 g, 1.63 mmol)於四氫呋喃(15 ml)中之溶

液。將混合物於-78℃下攪拌2小時。添加四氫呋喃(10 ml)中之苯甲酸6-(甲氧基羰基硫基)己基酯(3.83 g, 9.78 mmol)並將混合物於-78℃下再攪拌2小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物升溫至室溫並再攪拌2小時。添加飽和氯化銨溶液(20 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(6-(苯甲氧基硫基)己基)硫基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{82}H_{142}N_{12}O_{16}S$ ；精確質量：1583.04；MS (m/z)：1583.75(M+1)⁺；HPLC RT：19.27 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

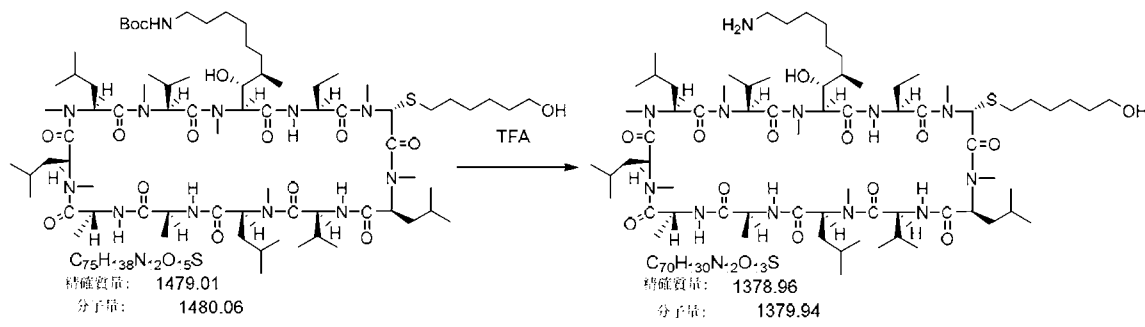
[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(6-羥基己基)硫基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(6-(苯甲氧基硫基)己基)硫基-Sar]-3-環孢素溶解於甲醇(10 ml)中。添加氫氧化鋰(1.25 g, 52.08 mmol)及水(10 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生0.34 g純[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(6-羥基己基)硫基-Sar]-3-環孢素[分子式：

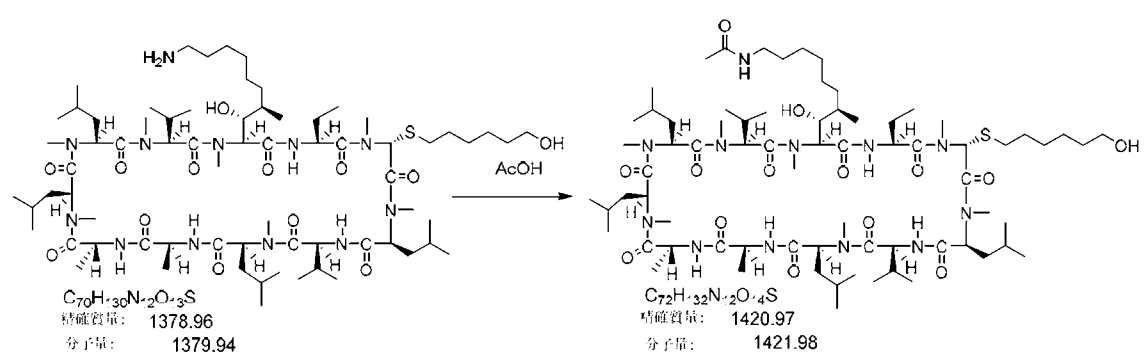
C₇₅H₁₃₈N₁₂O₁₅S；精確質量：1479.01；MS (m/z)：1479.86 (M+1)⁺、1501.80 (M+Na)⁺；HPLC RT：17.86 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(6-羥基己基)硫基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(6-羥基己基)硫基-Sar]-3-環孢素(0.34 g, 0.15 mmol)溶解於二氯甲烷(15 ml)中並放入冰水浴中。添加三氟乙酸(5 ml)。將混合物於0℃下攪拌3小時。再添加二氯甲烷(50 ml)。將二氯甲烷層用鹽水(50 ml)、飽和碳酸氫鈉溶液(50 ml)洗滌並經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生0.14 g粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(6-羥基己基)硫基-Sar]-3-環孢素[分子式：C₇₀H₁₃₀N₁₂O₁₃S；精確質量：1378.96；MS (m/z)：1379.67 (M+1)⁺；HPLC RT：12.45 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(6-羥基己基)硫基-Sar]-3-環孢素

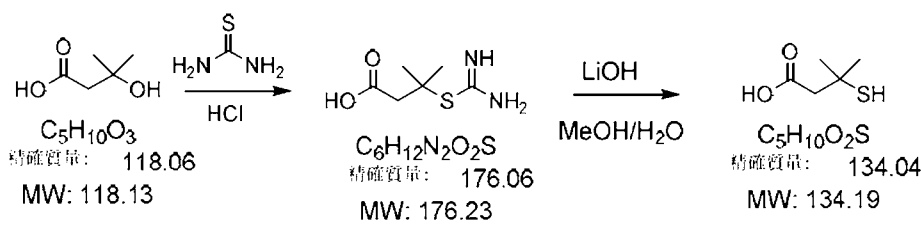


將粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(6-羟基己基)硫基-Sar]-3-環孢素溶解於二氯甲烷(15 ml)中。添加乙酸(0.14 g, 2.43 mmol)、HBTU (0.55 g, 1.46 mmol)、1-羟基苯并三唑(0.20 g, 1.46 mmol)及吡啶(1.0 ml)。將混合物在室溫下攪拌過夜。隨後在減壓下蒸發大部分溶劑。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生14 mg純[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-(6-羟基己基)硫基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{72}H_{132}N_{12}O_{14}S$ ；精確質量：1420.97；MS (m/z)：1422.08 (M+1)⁺、1443.93 (M+Na)⁺；HPLC RT：16.23 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例41

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((4-羟基-2-甲基丁-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

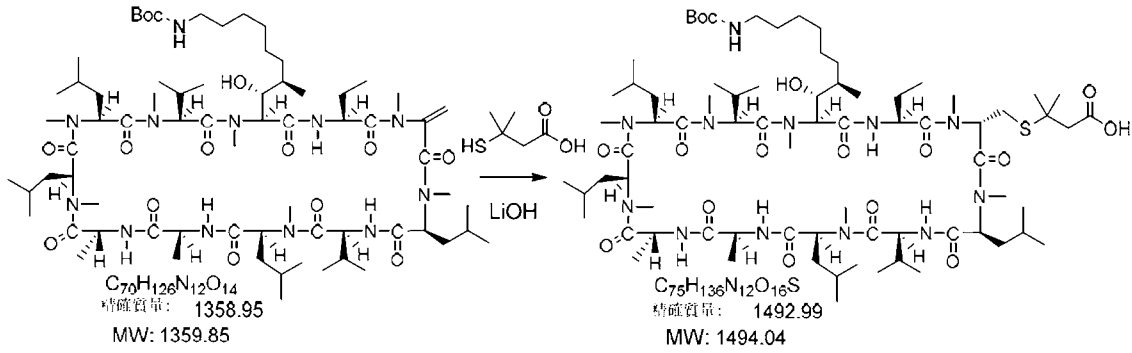
3-甲基-3-巯基丁酸



混合3-羟基-3-甲基丁酸(10.00 g, 84.65 mmol)、鹽酸(36%, 30 ml)及

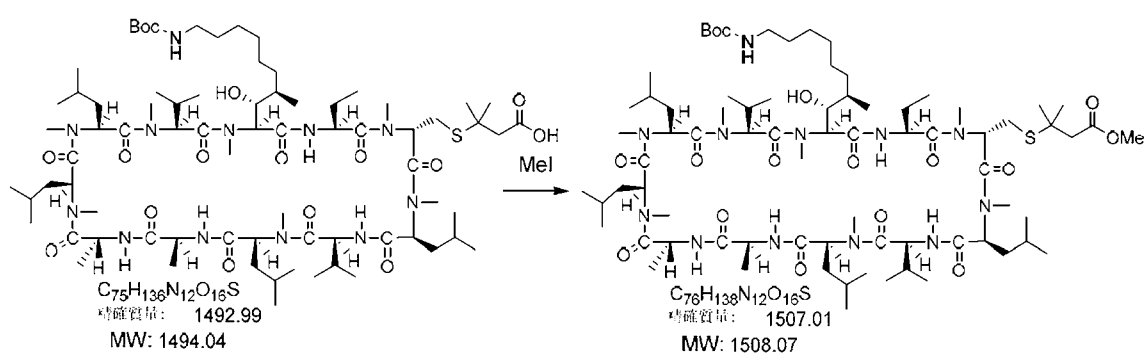
硫脲(7.08 g, 93.12 mmol)並加熱回流24小時。隨後在減壓下蒸發混合物。添加甲醇(10 ml)及氫氧化鋰(6.09 g, 253.95 mmol)於水(10 ml)中之溶液。將混合物攪拌並加熱回流過夜。在冷卻至室溫後，過濾混合物。在減壓下蒸發濾液，從而產生粗產物。

[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((1-羧基-2-甲基丙-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



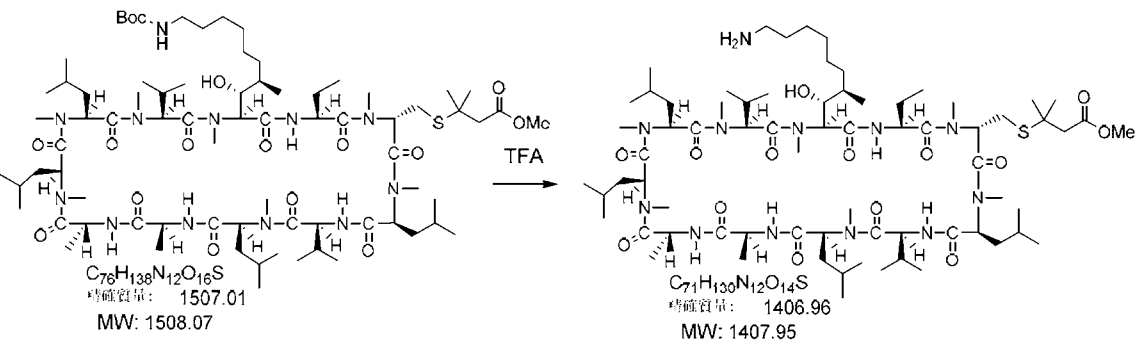
向[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素(1.00 g, 0.74 mmol)於甲醇(10 ml)中之溶液中添加3-甲基-3-巰基丁酸(0.30 g, 2.20 mmol)及氫氧化鋰(0.18 g, 7.36 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並藉由添加鹽酸溶液(1.0 N)將水層之PH調節至3。將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((1-羧基-2-甲基丙-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{75}H_{136}N_{12}O_{16}S$ ；精確質量：1492.99；MS (m/z)：1493.63 ($M+1$)⁺、1515.88 ($M+Na$)⁺]。

[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((4-甲氧基-2-甲基-4-側氧基丁-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將粗製[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((1-羧基-2-甲基丙-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素溶解於丙酮(10 ml)中。添加碘甲烷(0.14 ml, 2.22 mmol)及碳酸鉀(0.31 g, 2.22 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2小時。在減壓下蒸發大部分丙酮。隨後添加乙酸乙酯(50 ml)及水(50 ml)並分離混合物。將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生0.16 g純[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((4-甲氧基-2-甲基-4-側氧基丁-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{76}H_{138}N_{12}O_{16}S$ ；精確質量：1507.01；MS (m/z)：1507.65 (M+1)⁺、1529.95 (M+Na)⁺；HPLC RT：18.34 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

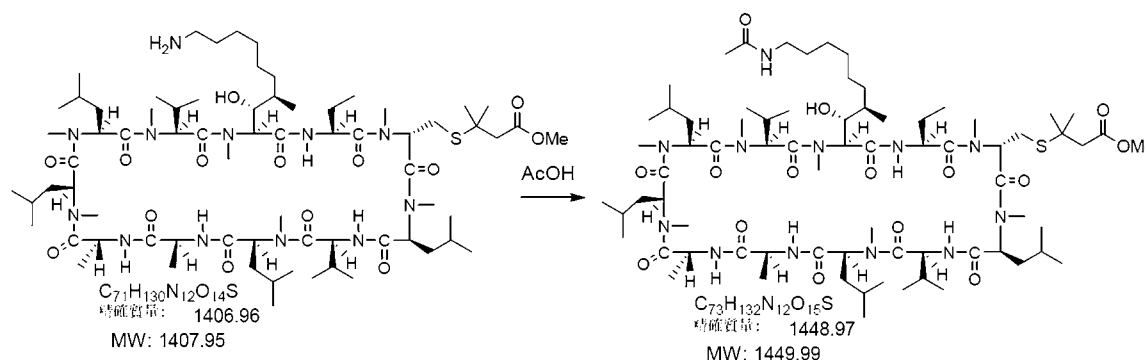
[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((4-甲氧基-2-甲基-4-側氧基丁-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-甲

氧基-2-甲基-4-側氧基丁-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.16 g, 0.11 mmol)溶解於二氯甲烷(6 ml)中並放入冰水浴中。添加三氟乙酸(2 ml)。將混合物於0°C下攪拌3小時。再添加二氯甲烷(20 ml)。將混合物用鹽水(30 ml)、飽和碳酸氫鈉溶液(30 ml)洗滌並經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((4-甲氧基-2-甲基-4-側氧基丁-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素。分子式： $C_{71}H_{130}N_{12}O_{14}S$ ；精確質量：1406.96；MS (m/z)：1407.65 (M+1)⁺；HPLC RT：13.66 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

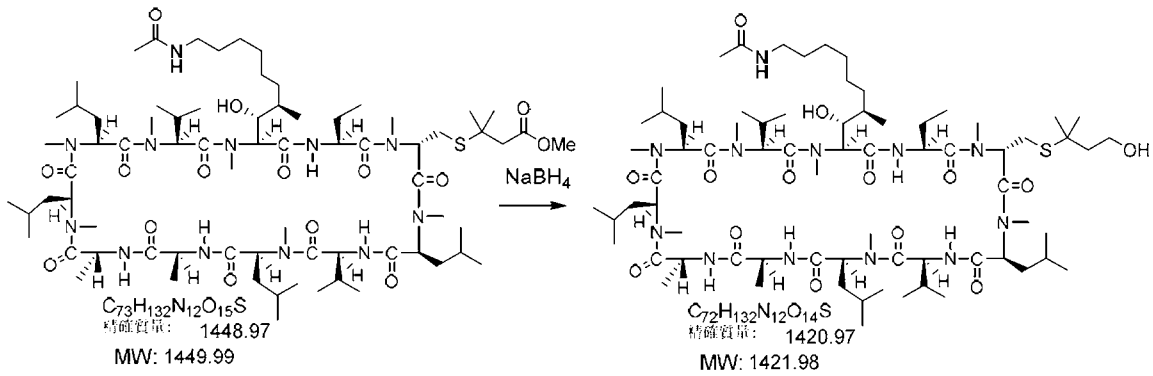
[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((4-甲氧基-2-甲基-4-側氧基丁-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((4-甲氧基-2-甲基-4-側氧基丁-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素溶解於二氯甲烷(10 ml)中。添加乙酸(0.03 ml, 20.53 mmol)、HBTU (0.12 g, 0.32 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.04 g, 0.32 mmol)及吡啶(0.50 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後添加二氯甲烷(30 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將二氯甲烷層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((4-甲氧基-2-甲基-4-側氧基丁-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{73}H_{132}N_{12}O_{15}S$ ；精確質量：1448.97；MS (m/z)：

1449.72 (M+1)⁺、1471.91 (M+Na)⁺；HPLC RT：17.19 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((4-羥基-2-甲基丁-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



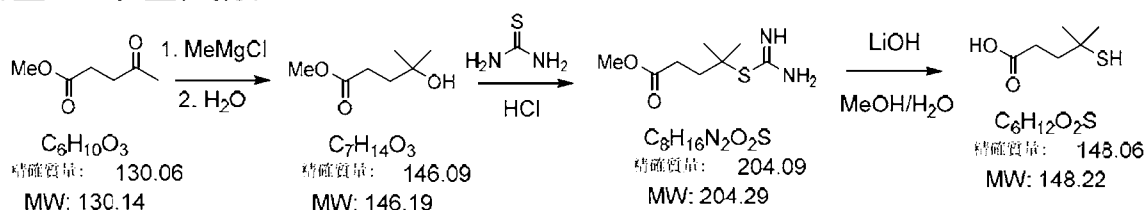
將粗製[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((4-甲氧基-2-甲基-4-側氧基丁-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素溶解於四氫呋喃(10 ml)中。添加硼氫化鈉(0.50 g, 12.88 mmol)及氯化銫(0.10 g, 0.59 mmol)。於室溫下攪拌混合物並在2小時內逐滴添加甲醇(10 ml)。隨後將混合物攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分溶劑。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生34 mg純[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((4-羥基-2-甲基丁-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式：C₇₂H₁₃₂N₁₂O₁₄S；精確質量：1420.97；MS (m/z)：1421.87(M+1)⁺、1444.00 (M+Na)⁺；HPLC RT：15.67 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

實例42

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((5-羥基-2-甲基戊-2-基)

硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

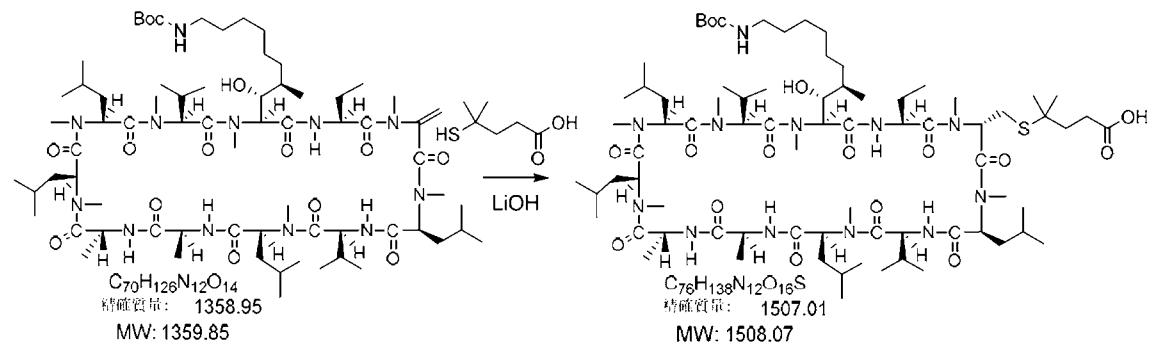
4-巰基-4-甲基戊酸



在氮下將乙醯丙酸甲酯(10.00 g, 76.84 mmol)溶解於無水四氫呋喃(50 ml)中。將混合物放入乾冰-丙酮浴中並緩慢添加甲基氯化鎂(3.00 M, 25.6 ml, 76.84 mmol)。將混合物於-78℃下攪拌2小時且使其升溫至室溫過夜。添加飽和氯化銨溶液(20 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生8.13 g純4-羥基-4-甲基戊酸甲酯[分子式： $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$ ；精確質量：146.09；MS (m/z)：146.64 (M+1)⁺]。

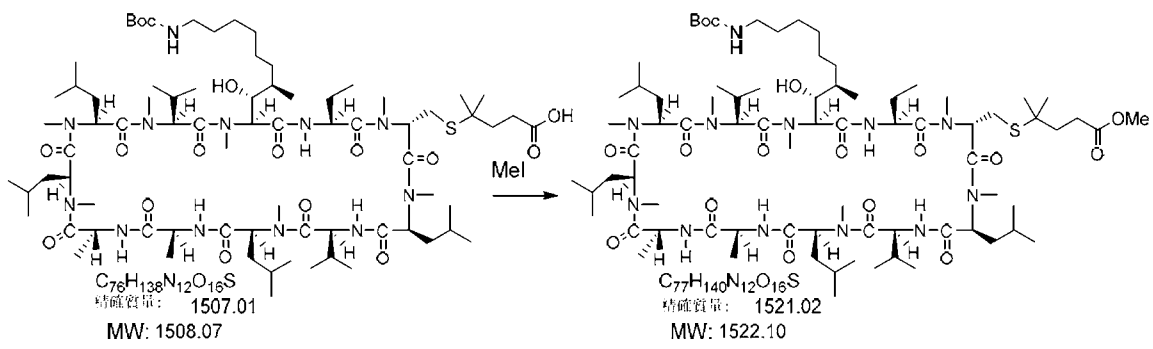
混合4-羥基-4-甲基戊酸甲酯(8.13 g, 55.70 mmol)、鹽酸(36%, 25 ml)及硫脲(4.66 g, 61.27 mmol)並加熱回流24小時。隨後在減壓下蒸發混合物。添加甲醇(10 ml)及氫氧化鋰(4.01 g, 167.09 mmol)於水(10 ml)中之溶液。將混合物攪拌並加熱回流過夜。在冷卻至室溫後，過濾混合物。在減壓下蒸發濾液，從而產生粗產物。

[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((4-羧基-2-甲基丁-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



向[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素(1.91 g, 1.41 mmol)於甲醇(20 ml)中之溶液中添加4-巰基-4-甲基戊酸(0.62 g, 4.22 mmol)及氫氧化鋰(0.20 g, 8.43 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2天。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(100 ml)及鹽水(100 ml)並藉由添加鹽酸溶液(1.00 N)將水層之PH調節至3。在分離後，將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((4-羧基-2-甲基丁-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{76}H_{138}N_{12}O_{16}S$ ；精確質量：1507.01；MS (m/z)：1507.65 (M+1)⁺、1529.95 (M+Na)⁺]。

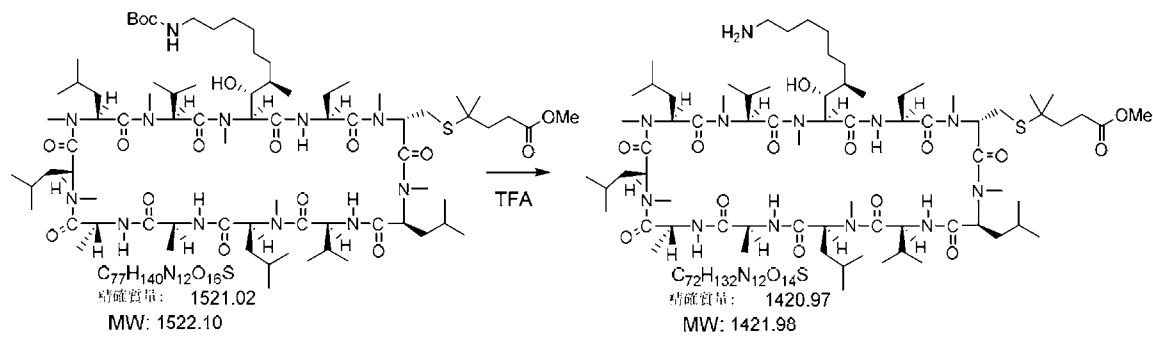
[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((5-甲氧基-2-甲基-5-側氧基戊-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將粗製[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((4-羧基-2-甲基丁-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素溶解於丙酮(20 ml)中。添加碘甲烷(0.56 ml, 8.88 mmol)及碳酸鉀(1.24 g, 8.88 mmol)。將混合物

於室溫下攪拌週末。在減壓下蒸發大部分丙酮。隨後添加乙酸乙酯(50 ml)及水(50 ml)並分離混合物。將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生0.45 g純[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((5-甲氧基-2-甲基-5-側氧基戊-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{77}H_{140}N_{12}O_{16}S$ ；精確質量：1521.02；MS (m/z)：1521.61 (M+1)⁺、1543.72 (M+Na)⁺；HPLC RT：18.31 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

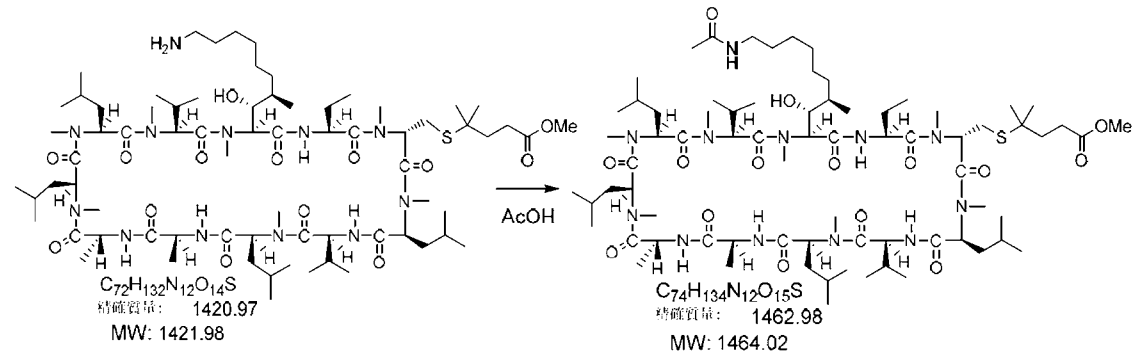
[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((5-甲氧基-2-甲基-5-側氧基戊-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-(第三丁氧基羰基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((5-甲氧基-2-甲基-5-側氧基戊-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.45 g, 0.30 mmol)溶解於二氯甲烷(15 ml)中並放入冰水浴中。添加三氟乙酸(5 ml)。將混合物於0°C下攪拌2小時。再添加二氯甲烷(50 ml)。將混合物用鹽水(50 ml)、飽和碳酸氫鈉溶液(50 ml)洗滌並經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((5-甲氧基-2-甲基-5-側氧基戊-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{72}H_{132}N_{12}O_{14}S$ ；精確質量：1420.97；MS (m/z)：1421.67 (M+1)⁺；HPLC RT：12.97 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙

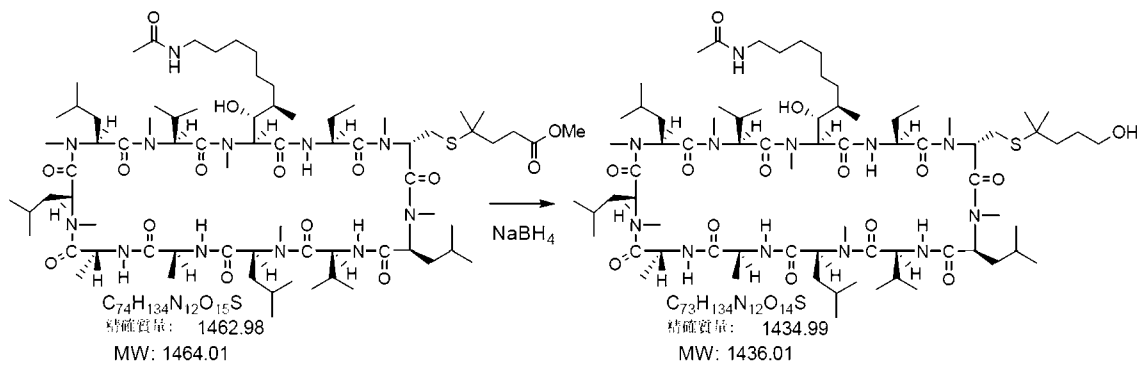
酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((5-甲氧基-2-甲基-5-側氧基戊-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素



將粗製[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((5-甲氧基-2-甲基-5-側氧基戊-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素溶解於二氯甲烷(15 ml)中。添加乙酸(0.09 g, 1.48 mmol)、HBTU (0.34 g, 0.89 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.12 g, 0.89 mmol)及三乙胺(0.50 ml)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後添加二氯甲烷(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將二氯甲烷層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生0.20 mg純[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((5-甲氧基-2-甲基-5-側氧基戊-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{74}H_{134}N_{12}O_{15}S$ ；精確質量：1462.98；MS (m/z)：1463.74 ($M+1$)⁺、1485.81 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：17.11 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((5-羥基-2-甲基戊-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素

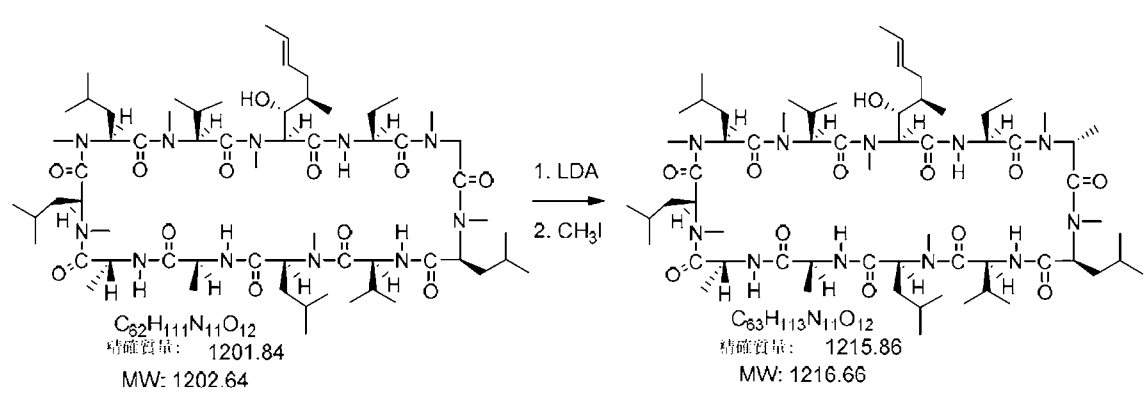


將[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((5-甲氧基-2-甲基-5-側氧基戊-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素(0.20 g, 0.14 mmol)溶解於四氫呋喃(10 ml)中。添加硼氫化鈉(1.00 g, 64.40 mmol)及氯化銫(0.20 g, 0.59 mmol)。於室溫下攪拌混合物並在2小時內逐滴添加甲醇(10 ml)。隨後將混合物攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分溶劑。添加乙酸乙酯(50 ml)及鹽水(50 ml)並分離混合物。將乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生34 mg純[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-((5-羥基-2-甲基戊-2-基)硫基)甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $\text{C}_{73}\text{H}_{134}\text{N}_{12}\text{O}_{14}\text{S}$ ；精確質量：1434.99；MS (m/z)：1435.86 ($\text{M}+1$)⁺、1457.87 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺；HPLC RT：17.03 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

參考實例1

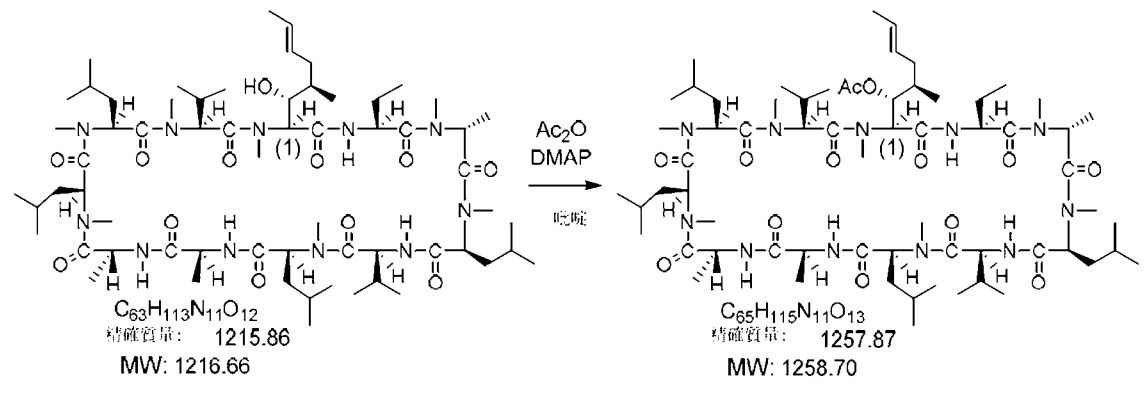
[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素 (CPI-431-32(CRV431))

[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素



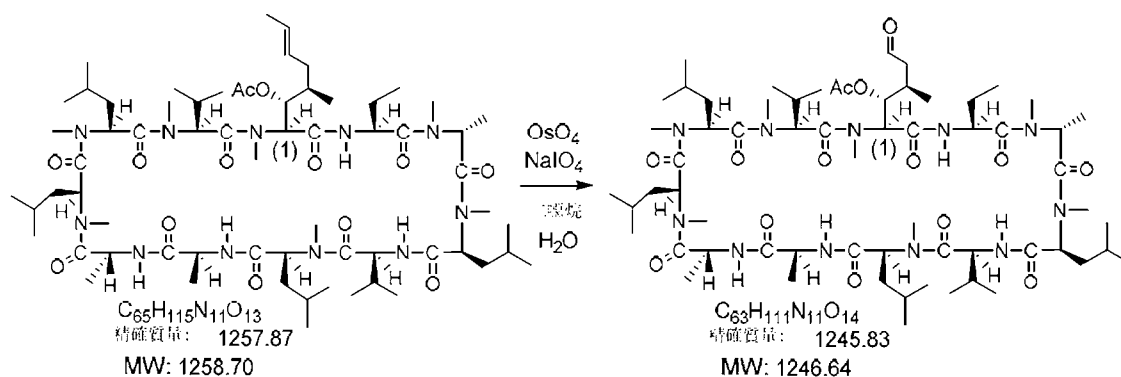
於-78℃下在氮下向二異丙胺(23.60 ml, 166.39 mmol)於四氫呋喃(150 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.20 M, 75.60 ml, 166.39 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，在10分鐘內添加環孢素(20.00 g, 16.64 mmol)於四氫呋喃(50 ml)中之溶液。將混合物於-78℃下攪拌2小時。在添加碘甲烷(10.36 ml, 166.39 mmol)後，將混合物於-78℃下再攪拌2小時並使其升溫至室溫過夜。添加鹽水(20 ml)以淬滅反應。在減壓下移除大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(100 ml)及鹽水(100 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生5.49 g [(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素[分子式：C₆₃H₁₁₃N₁₁O₁₂；精確質量：1215.86；MS (m/z)：1216.63 (M+1)⁺、1238.79 (M+Na)⁺；HPLC RT：17.53 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[3-乙醯基-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素



在氮下向乾燥燒瓶中添加[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素(5.49 g, 4.52 mmol)、N,N-二甲基胺基吡啶(0.06 g, 0.45 mmol)、無水吡啶(60 ml)及乙酸酐(28.21 ml, 299.00 mol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物倒入冰水(300 ml)中並攪拌直至冰融化為止。添加乙酸乙酯(100 ml)並分離混合物。將乙酸乙酯層用1 N鹽酸溶液(50 ml × 2)、飽和碳酸氫鈉溶液(50 ml)、鹽水(50 ml)洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮/甲醇)純化殘餘物，從而產生4.67 g [3-乙醯基-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{65}H_{115}N_{11}O_{13}$ ；精確質量：1257.87；MS (m/z)：1258.54 ($M+1$)⁺、1280.71 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：19.31 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

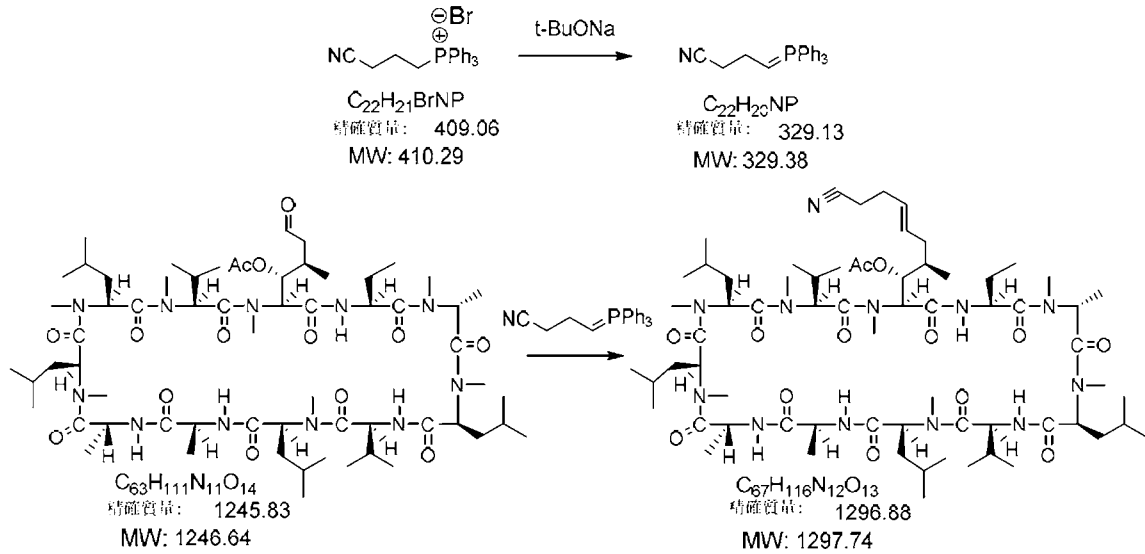
[(3R, 4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-側氧基-N-MeNle]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素



向[3-乙醯基-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素(4.67 g, 3.71 mmol)於二噁烷(100 ml)中之溶液中添加水(20 ml)、氧化鐵(VIII)溶液(15.74 mM, 23.50 ml, 0.37 mmol)及偏過碘酸鈉(3.18 g, 14.85 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌5小時。添加乙酸乙酯(100 ml)及鹽水(100 ml)並分離混合物。將有機層用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥

並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮)純化殘餘物，從而產生4.10 g [(3R, 4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-側氧基-N-MeNle]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素[分子式：C₆₃H₁₁₁N₁₁O₁₄；精確質量：1245.83；MS (m/z)：1246.54 (M+1)⁺、1268.71 (M+Na)⁺；HPLC RT：17.27 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

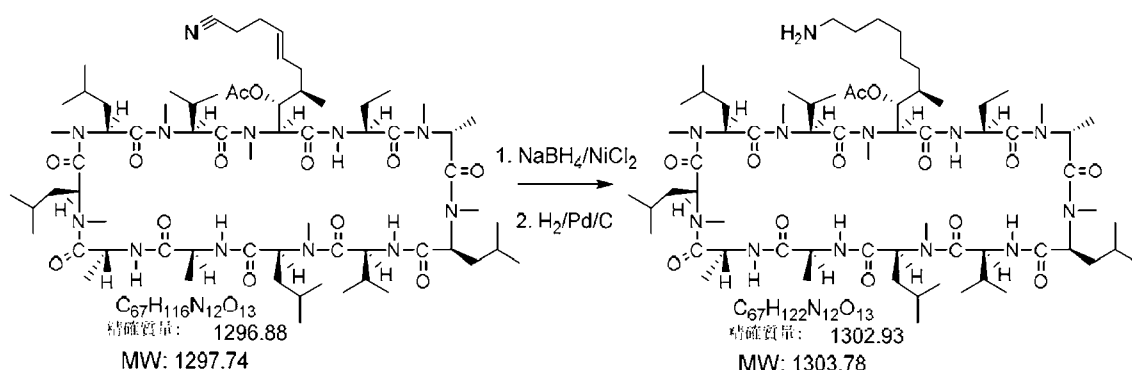
[8-氰基甲基-3-乙醯基-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素



在氮下向乾燥燒瓶中添加(3-氰基丙基)三苯基溴化磷(7.98 g, 19.50 mmol)及無水四氫呋喃(60 ml)。將反應混合物放入冰水浴中並添加第三丁醇鈉(2.19 g, 22.75 mmol)。在將混合物攪拌2小時後，添加[(3R, 4R)-3-乙醯基氧基-4-甲基-6-側氧基-N-MeNle]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素(4.10 g, 3.29 mmol)於無水四氫呋喃(20 ml)中之溶液。將混合物於0℃下再攪拌5小時。隨後添加飽和氯化銨溶液(20 ml)以淬滅反應。在減壓下蒸發大部分四氫呋喃。添加乙酸乙酯(100 ml)及鹽水(100 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生2.00 g純[8-氰基甲基-3-乙醯基-MeBmt]-1-[(R)-2-甲

基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{67}H_{116}N_{12}O_{13}$ ；精確質量：1296.88；MS (m/z)：1297.55 ($M+1$)⁺、1319.787 ($M+Na$)⁺；HPLC RT：17.56 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

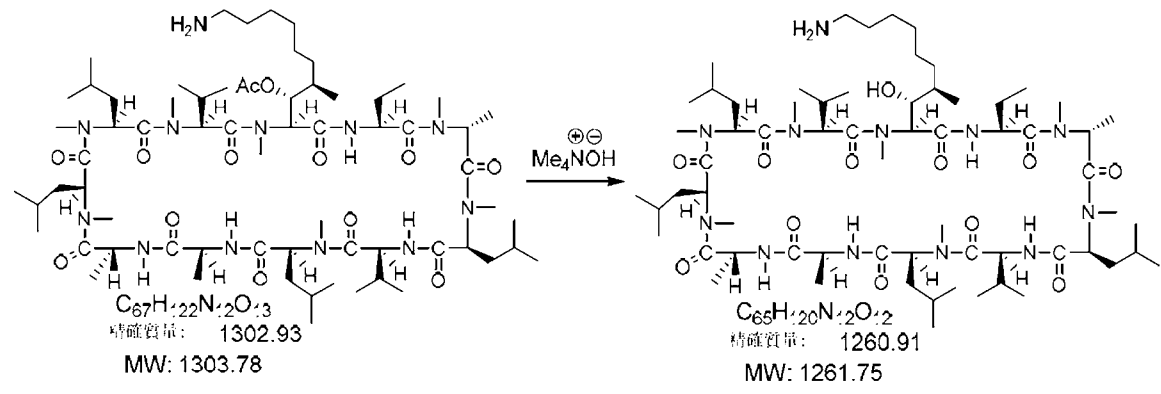
[8-(2-胺基乙基)-3-乙醯基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素



在氮下向[8-氰基甲基-3-乙醯基-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素(2.00 g, 1.54 mmol)於甲醇(50 ml)中之溶液中添加氯化鎳(II)六水合物(0.04 g, 0.15 mmol)。將反應混合物放入冰水浴中。在2小時內分四批添加硼氫化鈉(3.05 g, 80.50 mmol)。在將混合物於0℃下再攪拌2小時後，添加水(10 ml)。在減壓下蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(50 ml)及飽和碳酸氫鈉溶液(50 ml)並分離混合物。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。將殘餘物溶解於甲醇(30 ml)中。添加鈀(10 wt%，於碳上，20 mg)及乙酸(5滴)。將混合物於室溫下在氮下攪拌2小時。隨後過濾混合物並在減壓下蒸發濾液，從而產生2.20 g粗製[8-(2-胺基乙基)-3-乙醯基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{67}H_{122}N_{12}O_{13}$ ；精確質量：1302.93；MS (m/z)：1303.75 ($M+1$)⁺；HPLC RT：14.72 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

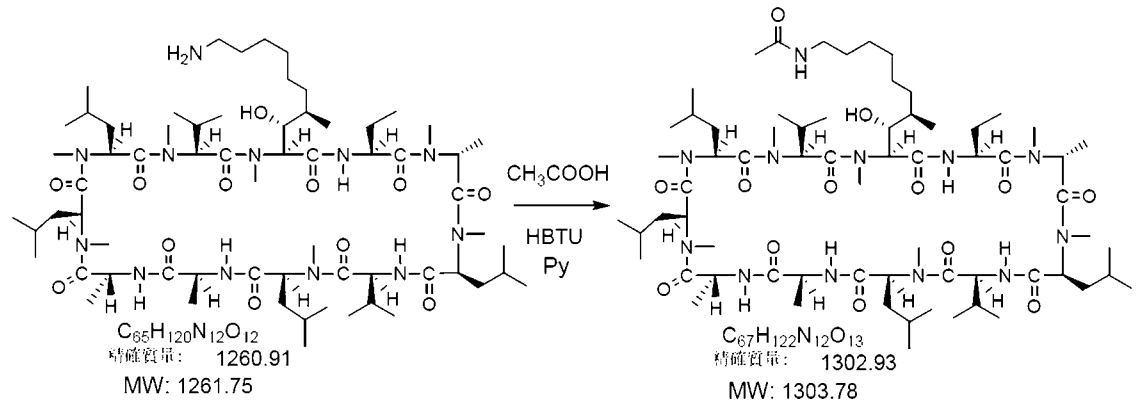
第 204 頁(發明說明書)

[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素



將[8-(2-胺基乙基)-3-乙醯基-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素(1.60 g, 1.24 mmol)溶解於甲醇(20 ml)中。添加水(10 ml)及四甲基氫氧化銨五水合物(0.67 g, 3.72 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2小時。然後蒸發大部分甲醇。添加乙酸乙酯(100 ml)及鹽水(100 ml)並分離混合物。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生1.20 g純[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素[分子式：C₆₅H₁₂₀N₁₂O₁₂；精確質量：1260.91；MS (m/z)：1261.72 (M+1)⁺；HPLC RT：12.11 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素

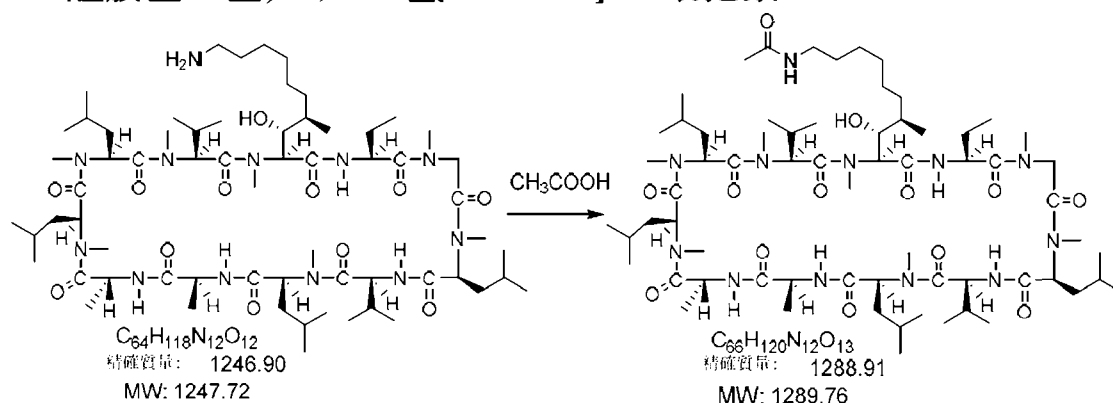


將[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素

(0.60 g, 0.48 mmol)溶解於二氯甲烷(25 ml)中。添加乙酸(0.14 ml, 2.38 mmol)、HBTU (0.54 g, 1.43 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.19 g, 1.43 mmol)及吡啶(1.00 ml)。將混合物在室溫下攪拌3小時。隨後添加二氯甲烷(30 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將二氯甲烷層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，從而產生0.11 g純[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素[分子式： $C_{67}H_{122}N_{12}O_{13}$ ；精確質量：1302.93；MS (m/z)：1303.66 (M+1)⁺、1325.86 (M+Na)⁺；HPLC RT：16.56 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。此產物係使用與美國專利第9,200,038 B2號及US 2013/0190223 A1 (其以引用方式併入本文中)中所述之程序類似之方法來製備。

參考實例2

[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素



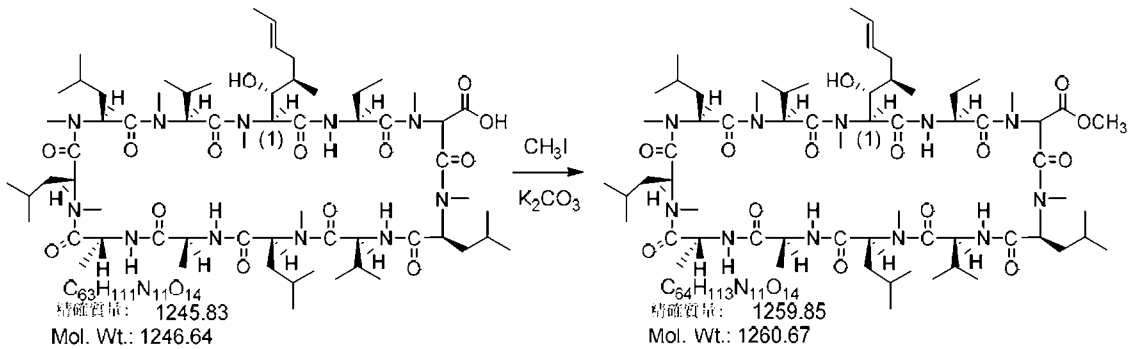
將[8-(2-胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素(0.50 g, 0.40 mmol)溶解於二氯甲烷(20 ml)中。添加乙酸(0.11 ml, 2.00 mmol)、HBTU (0.46 g, 1.20 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.16 g, 1.20 mmol)及吡啶(0.50 ml)。將混合物於室溫下攪拌1小時。隨後添加二氯甲烷(30 ml)及鹽水(50 ml)並分離。將二氯甲烷層經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷/甲

醇)純化殘餘物，從而產生0.20 g純[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-環孢素[分子式： $C_{66}H_{120}N_{12}O_{13}$ ；精確質量：1288.91；MS (m/z)：1289.96 (M+1)⁺、1311.82 (M+Na)⁺；HPLC RT：14.92 min。(C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

參考實例3

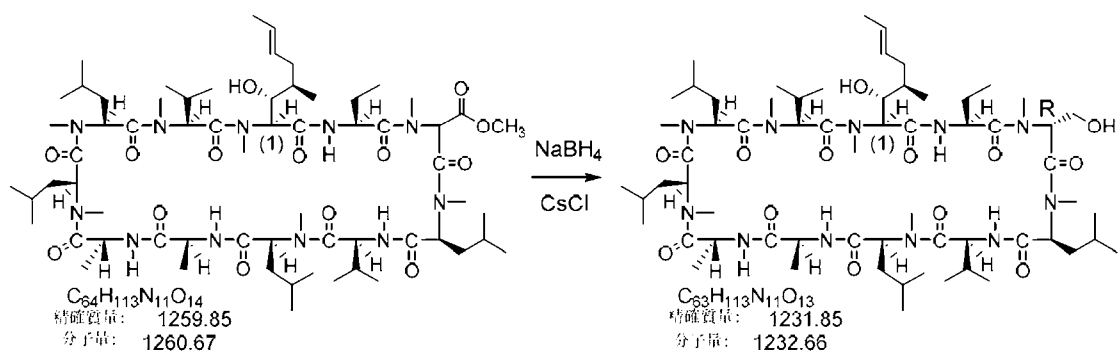
[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素

[α -甲氧基羰基-Sar]-3-環孢素



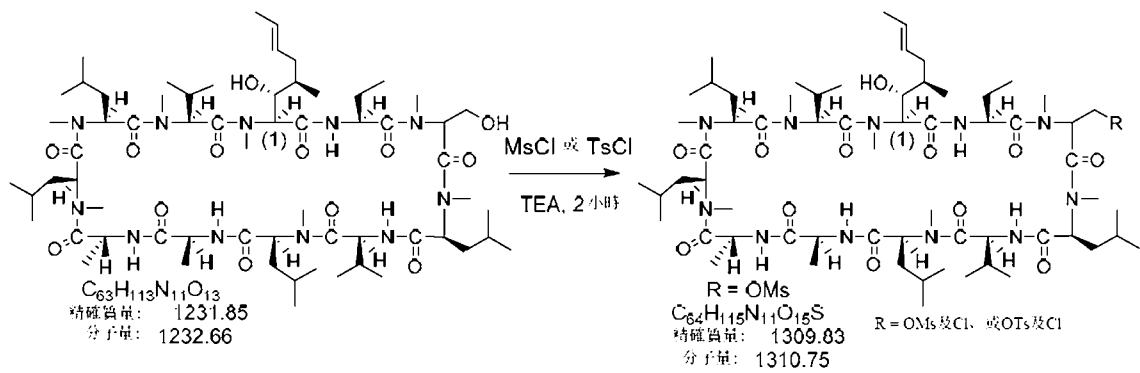
將[α -羧基-sar]-3-環孢素(5.00 g, 4.01 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(30 ml)中。添加碘甲烷(2.85 g, 20.10 mmol)及碳酸鉀(1.38 g, 10.00 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2小時。隨後添加乙酸乙酯(60 ml)及水(60 ml)並分離混合物。將乙酸乙酯層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生5.32 g粗產物，其不經純化即直接用於下一步驟(產率：約100%) [分子式： $C_{64}H_{113}N_{11}O_{14}$ ；精確質量：1259.85；MS (m/z)：1260.7 (M+1)⁺、1282.7 (M+Na)⁺]。

[(R)- α -羥基甲基-Sar]-3-環孢素



將[α-甲氧基羰基-Sar]-3-環孢素(2.00 g, 1.59 mmol)溶解於四氫呋喃(30 ml)中。添加氯化銫(1.33 g, 7.90 mmol)及硼氫化鈉(0.60 g, 15.89 mmol)。隨後經2個小時向混合物中逐滴添加甲醇(30 ml)。在添加後，將混合物於室溫下攪拌過夜。隨後在減壓下蒸發大部分溶劑。添加乙酸乙酯(50 ml)及水(50 ml)。分離乙酸乙酯層並用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生1.99 g粗產物，藉由在矽膠管柱上利用二氯甲烷/甲醇(100:0至95:5)對其進行純化，從而產生1.50 g純產物(產率：76%) [分子式：C₆₃H₁₁₃N₁₁O₁₃；精確質量：1231.85；MS (m/z)：1232.7 (M+1)⁺、1254.7 (M+Na)⁺]。

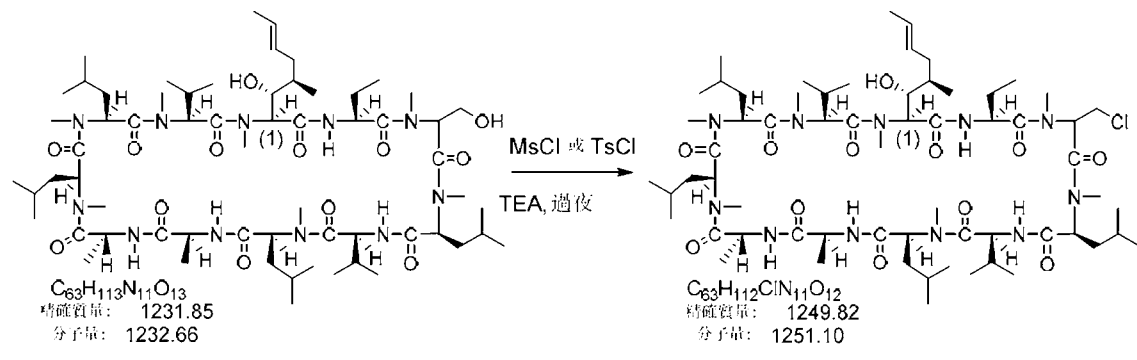
[α-甲基甲磺酸酯-Sar]-3-環孢素



於0℃下向[α-羥基甲基-Sar]-3-環孢素(30 mg, 0.024 mmol)於二氯甲烷(2 ml)中之溶液中添加三乙胺(52.8 μl, 0.38 mmol)及甲磺醯氯(23 mg, 0.20 mmol)。於室溫下攪拌2小時後，將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生33 mg粗產物，其不經進一步純化即直接用

於下一步驟反應[分子式： $C_{64}H_{115}N_{11}O_{15}S$ ；精確質量：1309.83；MS (m/z)：1310.7 (M+1)⁺]。

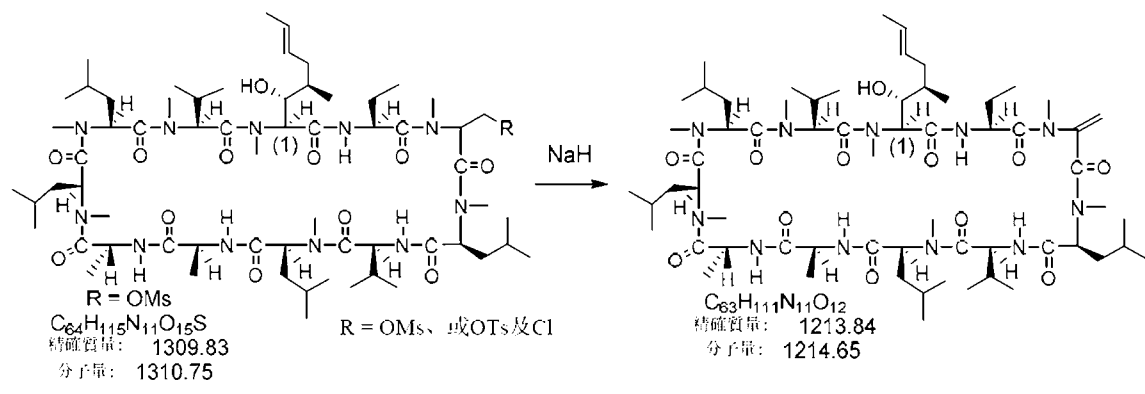
[α -氯甲基-Sar]-3-環孢素



於0℃下向[α -羟基甲基-Sar]-3-环孢素(30 mg, 0.024 mmol)於二氯甲烷(2 ml)中之溶液中添加三乙胺(52.8 μ L, 0.384 mmol, 16當量)及甲磺酰氯(23 mg, 0.20 mmol)。於室溫下攪拌過夜後，將混合物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生30 mg粗產物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟反應[分子式： $C_{63}H_{112}ClN_{11}O_{12}$ ；精確質量：1249.82；MS (m/z)：1250.7 (M+1)⁺、1272.9 (M+Na)⁺]。

[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素

方法1

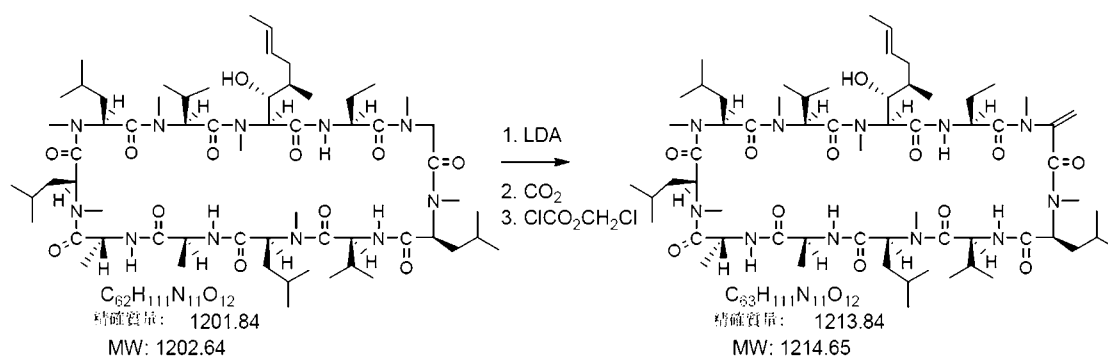


於0℃下向[α -甲磺酸酯基甲基-Sar]-3-环孢素(33 mg, 0.025 mmol)或[α -氯甲基-Sar]-3-环孢素(30 mg, 0.025 mmol)於四氫呋喃(3 ml)中之溶液中添加氫化鈉(15.3 mg，60%於油中，0.38 mmol，10當量)。將混合物

於0°C下攪拌1小時且隨後升溫至室溫並保持30分鐘。在移除溶劑後，將殘餘物溶解於二氯甲烷(20 ml)中。將二氯甲烷層用1 N鹽酸、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由矽膠上層析使用二氯亞甲基/甲醇(20/1)純化殘餘物，從而產生16 mg產物(產率：54%) [分子式： $C_{63}H_{111}N_{11}O_{12}$ ；精確質量：1213.84；MS (m/z)：1214.7 (M+1)⁺、1236.7 (M+Na)⁺；TLC R_f：0.55 (乙酸乙酯/甲醇= 20/1)；HPLC RT：7.0 min (C8反相管柱：150 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素

方法2

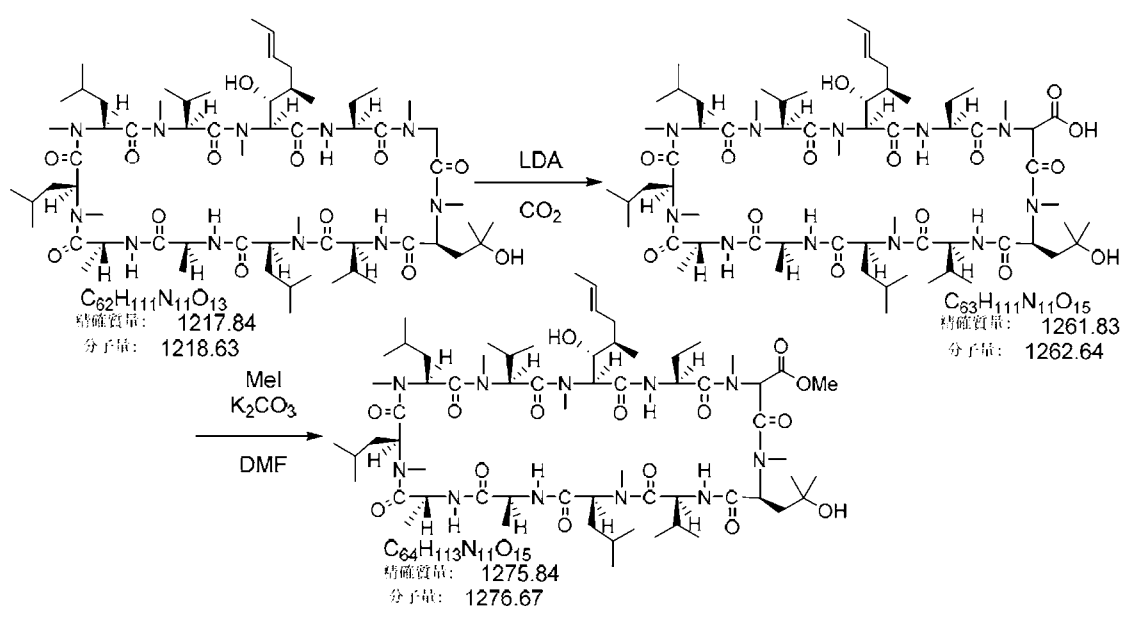


[α -亞甲基-Sar]-3-環孢素亦可使用與WO2012/051194A1 (其以引用方式併入本文中)中所述之程序類似之方法來製備。

參考實例4

[α -亞甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-NMeLeu]-4-環孢素

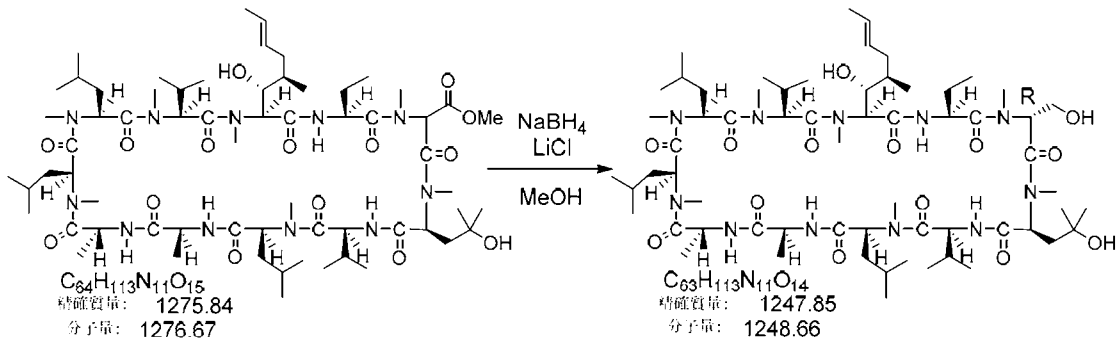
[α -甲氧基羰基-Sar]-3-[(γ -羥基)-NMeLeu]-4-環孢素



於-78℃下在氮下經3 min向LDA (2.0 M於四氫呋喃中，23 ml，46 mmol)於四氫呋喃(80 ml)中之溶液中添加四氫呋喃(15 ml)中之[(γ-羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素(4.40 g, 3.61 mmol)。在將混合物於-78℃下攪拌3小時後，使二氧化碳氣體鼓泡進入反應混合物達1小時。隨後使混合物緩慢升溫至室溫並保持攪拌3小時。蒸發大部分四氫呋喃。添加二氯甲烷(100 ml)及水(50 ml)。藉由添加檸檬酸水溶液將混合物之PH調節至約5。分離混合物並將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生3.20 g呈酸形式之粗產物，其不經純化即用於下一步驟[分子式：C₆₃H₁₁₁N₁₁O₁₅；精確質量：1261.83；MS (m/z)：1262.49 (M+1)⁺]。向[α-羧基-Sar]-3-[(γ-羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素(3.20 g 2.53 mmol)及碳酸鉀(1.30 g, 9.40 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)中之混合物中添加碘甲烷(1.80 g, 12.70 mmol)。在室溫下將混合物攪拌過夜。添加二氯甲烷(80 ml)及水(50 ml)並分離混合物。將二氯甲烷層用水(25 ml)及鹽水(25 ml)洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製3.00 g產物[分子式：C₆₄H₁₁₃N₁₁O₁₅；精確質量：1275.84；MS (m/z)：1276.75 (M+1)⁺]。

[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素係藉由*Sebekia benihana*生物轉變根據 Kuhnt M. 等人，1996, Microbial Biotransformation Products of Cyclosporin A, *J. Antibiotics*, 49 (8), 781所述之方法製備。

[(R)- α -羥基甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-NMeLeu]-4-環孢素

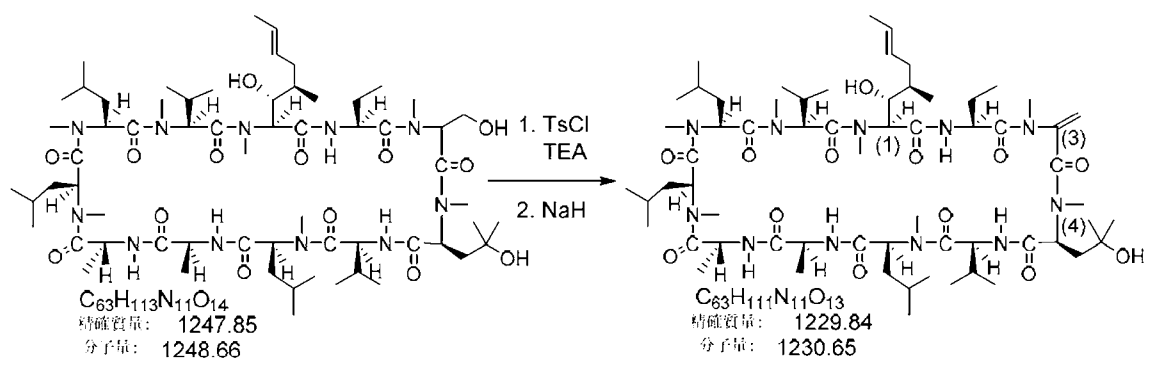


向[α -甲氧基羰基-Sar]-3-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素(3.00 g, 2.35 mmol)及氯化鋰(1.50 g, 35.30 mmol)於甲醇(100 ml)中之懸浮液逐份添加硼氫化鈉(2.50 g, 66.10 mmol)。在室溫下將混合物攪拌過夜。在減壓下蒸發大部分溶劑。添加二氯甲烷(80 ml)及水(50 ml)並分離混合物。將二氯甲烷層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(二氯甲烷 / 甲醇 = 96/4)純化殘餘物，從而產生 1.30 g 產物 [分子式：C₆₃H₁₁₃N₁₁O₁₄；精確質量：1247.85；MS (m/z)：1248.48 (M+1)⁺；¹H NMR譜(600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.68 (d, J = 5.4Hz, 3H), 0.80-1.00 (m, 30H), 1.07 (d, J = 6.0Hz, 3H), 1.16 -1.29 (m, 10H), 1.32 (d, J = 7.2Hz, 3H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.59-1.63 (m, 6H), 1.68-1.83 (m, 7H), 2.02-2.11 (m, 4H), 2.31-2.33 (m, 1H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.67 (s, 6H), 3.09 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.72-3.75 (m, 1H), 3.82 (br, 1H), 3.97-3.99 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 1H), 4.50-4.52 (m, 1H), 4.65-4.67 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.79-4.81 (m, 1H), 4.90-4.95 (m, 2H), 5.00 -5.05 (m, 2H), 5.09 (d, J = 10.8Hz, 1H), 5.30-5.35 (m,

2H), 5.46 (d, J = 6.0Hz, 1H), 5.52-5.53 (m, 1H), 5.66-5.68 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.87-7.89 (d, J = 9.6Hz, 1H)]。

[α-亞甲基-Sar]-3-[(γ-羥基)-NMeLeu]-4-環孢素

方法1

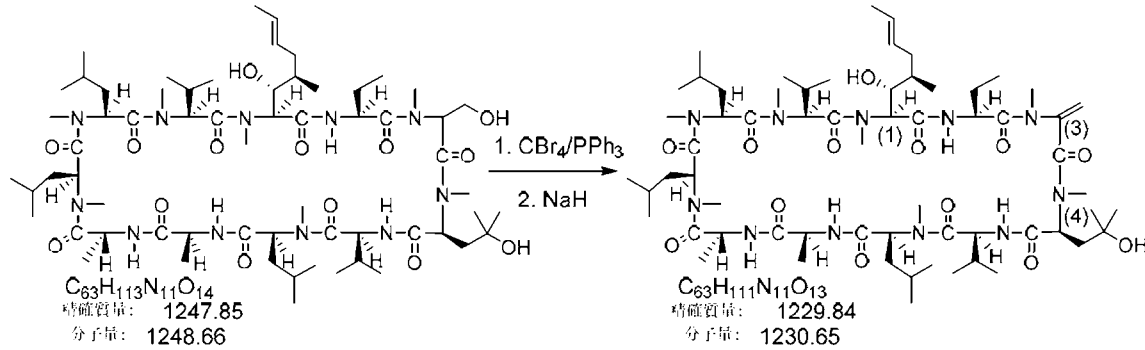


於室溫下向[α-羥基甲基-Sar]-3-[(γ-羥基)-NMeLeu]-4-環孢素(0.25 g, 0.20 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.33 mL, d 0.726, 2.40 mmol)及三乙胺鹽酸鹽(95.6 mg, 1.00 mmol)，之後在攪拌下添加對甲苯磺醯氯(0.23 g, 1.20 mmol)。將混合物在室溫下攪拌過夜。隨後將反應混合物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發溶劑。[α-氯甲基-Sar]-3-[(γ-羥基)-NMeLeu]-4-環孢素[分子式： $C_{63}H_{112}ClN_{11}O_{13}$ ；精確質量：1265.81；MS (m/z)：1266.32 (M+1)⁺、1288.43 (M+Na)⁺]與[α-p- 甲苯磺醯基甲基-Sar]-3-[(γ-羥基)-NMeLeu]-4-環孢素[分子式： $C_{70}H_{119}N_{11}O_{16}S$ ；精確質量：1401.856；MS (m/z)：1402.34 (M+1)⁺、1424.62 (M+Na)⁺]之反應混合物不經進一步純化即直接用於下一步驟反應。於0℃下向上述混合物於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加氫化鈉(320 mg，60%於油中，8 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1小時且隨後升溫至室溫並保持30分鐘。用飽和氯化銨溶液淬滅反應。在移除四氫呋喃後，用乙

酸乙酯萃取粗產物。將乙酸乙酯層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由矽膠上層析使用乙酸乙酯/甲醇(20/1)純化殘餘物，從而產生45 mg產物(產率：18 %) [分子式：C₆₃H₁₁₁N₁₁O₁₃；精確質量：1229.84；MS (m/z)：1230.6 (M+1)⁺、1252.82 (M+Na)⁺；TLC R_f：0.50 (乙酸乙酯/甲醇 = 10/1)；HPLC RT：15.38 min (C8反相管柱：250 mm；乙腈/水 (0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)；¹H NMR譜(600 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.72 (d, J = 5.4Hz, 3H), 0.84-1.00 (m, 30H), 1.17-1.26 (m, 15H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.44 -1.47 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 6H), 1.69-1.76 (m, 4H), 1.94-1.99 (m, 1H), 2.09-2.13 (m, 3H), 2.34-2.37 (m, 3H), 2.65(s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)), 3.10 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.47-4.50 (m, 1H), 4.68-4.71(t, J = 9.0Hz, 1H), 4.78-4.81 (m, 1H), 4.98-5.02 (m, 2H), 5.06-5.11 (m, 3H), 5.24 (s, 1H), 5.32 (m, 2H), 5.41-5.43 (m, 2H), 5.64-5.66 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.6Hz, 1H)]。

[α-亞甲基-Sar]-3-[(γ-羥基)-NMeLeu]-4-環孢素

方法2

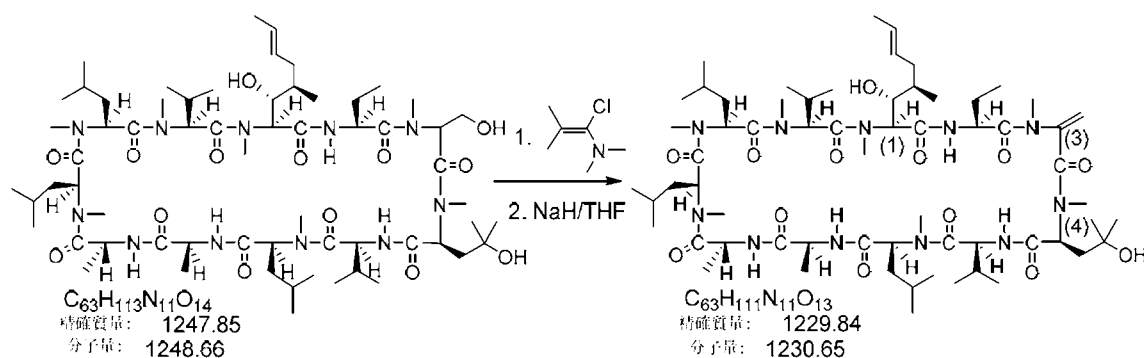


將[(R)-α-羥基甲基-Sar]-3-[(γ-羥基)-NMeLeu]-4-環孢素(粗製，2.00 g)、四溴化碳(2.66 g, 8.02 mmol)及三苯基膦(2.11 g, 8.02 mmol)溶解於

二氯甲烷(30 ml)中。將混合物於室溫下在氮下攪拌2小時。隨後在氮下於0°C下將混合物添加至氫化鈉(60%分散液，於礦物油中) (0.77 g, 19.25 mmol)於四氫呋喃(30 ml)中之懸浮液中。將混合物於0°C下攪拌1小時。隨後在減壓下蒸發大部分溶劑。於0°C下用水(10 ml)緩慢處理殘餘物。添加乙酸乙酯(30 ml)及水(30 ml)並分離混合物。將乙酸乙酯層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析(己烷/丙酮90/10至70/30)純化殘餘物，從而產生0.68 g產物[α -亞甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-NMeLeu]-4-環孢素[分子式：C₆₃H₁₁₁N₁₁O₁₃；精確質量：1229.84；MS (m/z)：1230.50 (M+1)⁺、1252.68 (M+Na)⁺；TLC R_f：0.50 (乙酸乙酯/甲醇 = 10/1)；HPLC RT：15.36 min (C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。

[α -亞甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-NMeLeu]-4-環孢素

方法3

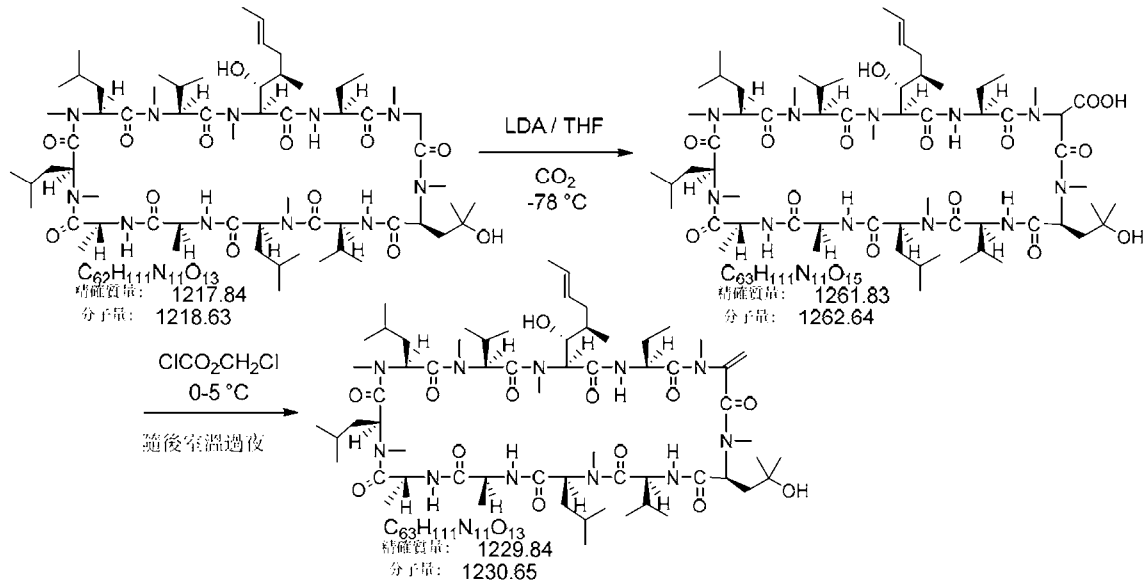


於0°C下在氮氣氛下向[(R)- α -羥基甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-NMeLeu]-4-環孢素(0.25 g, 0.20 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中逐滴添加1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯胺(131 μ l, d 1.01, 1.0 mmol)。於0°C下攪拌30分鐘後，使混合物升溫至室溫並再攪拌1小時。將反應混合物用碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。含有[α -氯甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-NMeLeu]-4-環孢素之粗產物[分子式：C₆₃H₁₁₂ClN₁₁O₁₃；精確

質量：1265.81；MS (m/z)：1266.32 (M+1)⁺、1288.43 (M+Na)⁺]不經進一步純化即用於下一步驟反應。於0℃下在攪拌下向上述粗產物於四氫呋喃(20 ml)中之溶液中添加氫化鈉(320 mg，60%於油中，8 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1小時且隨後升溫至室溫並再保持30分鐘。隨後用飽和氯化銨溶液淬滅反應。在移除四氫呋喃後，用乙酸乙酯萃取殘餘物。將乙酸乙酯層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由矽膠上層析使用乙酸乙酯/甲醇(20/1)純化殘餘物，從而產生33 mg產物(產率：13 %) [分子式：C₆₃H₁₁₁N₁₁O₁₃；精確質量：1229.84；MS (m/z)：1230.45(M+1)⁺、1252.65 (M+Na)⁺；TLC R_f：0.50 (乙酸乙酯/甲醇 = 10/1)；HPLC RT：15.36 min (C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64℃；檢測器：210 nm)]。

[α-亞甲基-Sar]-3-[(γ-羥基)-NMeLeu]-4-環孢素

方法4



於-78℃下在氮下向二異丙胺(15.39 ml, 108.46 mmol)於四氫呋喃(150 ml)中之溶液中添加正丁基鋰(2.2 M, 49.30 ml, 108.46 mmol)。在將反應混合物攪拌1小時後，經10 min添加[(γ-羥基)-NMeLeu]-4-環孢素

(12.00 g, 9.86 mmol)於四氫呋喃(30 ml)中之溶液。於-78°C下繼續攪拌2小時。使二氧化碳氣體鼓泡通過反應混合物達2小時並將混合物於-78°C下再攪拌1小時。隨後移除冷卻浴並使反應混合物緩慢升溫至室溫，同時使未反應之二氧化碳鼓泡離開。藉由冰浴將混合物冷卻至約0°C至5°C並添加氯氯甲酸甲酯(13.98 g, 108.46 mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌過夜。添加水(30 ml)以淬滅反應。隨後在減壓下蒸發大部分溶劑。添加乙酸乙酯(100 ml)及水(80 ml)。分離乙酸乙酯層並用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。藉由層析利用己烷/丙酮(90:10至70:30)作為溶析液純化殘餘物，從而產生4.74 g純產物[α -亞甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-NMeLeu]-4-環孢素* [分子式：C₆₃H₁₁₁N₁₁O₁₃；精確質量：1229.84；MS (m/z)：1230.39 (M+1)⁺、152.59 (M+Na)⁺；TLC R_f：0.50 (乙酸乙酯/甲醇 = 10/1)；HPLC RT：15.38 min (C8反相管柱：250 mm；乙腈/水(0.05%三氟乙酸)；操作溫度：64°C；檢測器：210 nm)]。此[α -亞甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-NMeLeu]-4-環孢素係使用與WO2012/051194A1中所述之程序類似之方法來製備。

實例43

環孢素衍生物之抗HCV活性

在HCV亞基因體複製子分析中評估環孢素衍生物之抗HCV活性。該分析使用細胞系ET (luc-ubi-neo/ET)，其係具有含有穩定螢光素酶(Luc)報導基因之HCV複製子的Huh7人類肝細胞瘤細胞系。藉由量化HCV複製子源螢光素酶活性評價HCV RNA複製。在藥物處理後評估環孢素類似物之抗病毒活性以藉由使用螢光素酶終點衍生EC₅₀及EC₉₀值(Krieger, N.等人，2001, *J. Virol.* 75, 4614-4624；Pietschmann, T.等人，2002, *J.*

Virol. 76, 4008-4021；其各自以引用方式併入本文中)。平行評價細胞毒性。

表2. 某些代表性化合物之測試結果

化合物	抗病毒活性
環孢素A	*
[N-Melle]-4-環孢素(SDZ-NIM-811)	**
[N-MeVal]-4-環孢素(SDZ 220-384)	**
(R)-2-(N,N-二甲基胺基)乙基硫基-Sar]-3-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素(SCY-635)	***
[D-N-MeAla]-3-[N-EtVal]-4-環孢素(阿拉泊韋，Debio-025)	****
(R)-2-(N,N-二乙基胺基)乙基硫基-Sar]-3-[N-Melle]-4-環孢素	****
(S)-2-(N,N-二乙基胺基)乙基硫基-Sar]-3-[N-Melle]-4-環孢素	無活性
[8-(2-乙醯胺基乙基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素(CPI-431-32(CRV431))	****
[8-(2-乙醯胺基乙基)-6, 7-二氫-MeBmt]-1-環孢素	****
[8-(2-乙醯胺基乙基)-6, 7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-甲基]-3-環孢素	****
[8-(2-乙醯胺基乙基)-6, 7-二氫-MeBmt]-1-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素	****
[8-(2-乙醯胺基乙基)-6, 7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素	****
[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-羥基甲基-Sar]-3-環孢素	****
[8-(2-乙醯胺基乙基)-6, 7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素	****

抗病毒活性：**** $IC_{50} < 35\text{ nM}$ ；*** $35\text{ nM} < IC_{50} < 90\text{ nM}$ ；** $90\text{ nM} < IC_{50} < 250\text{ nM}$ ；* $250\text{ nM} < IC_{50} < 450\text{ nM}$ ；無活性 $> 1500\text{ nM}$ 。

實例44

親環素A及D (CyPA及CyPD) PPIase抑制分析

使用適於96孔板格式之 α -胰凝乳蛋白酶偶聯分析評價CypA異構酶活性之抑制。將人類重組體CypA (Atgen)在異構酶緩衝劑(50 mM Hepes、100 mM NaCl、1 mg/ml牛血清白蛋白、1 mg/ml α -胰凝乳蛋白酶；pH 8)中溶解至10 nM。將琥珀醯基-AAPF-pNA肽受質(Sigma)在無水LiCl/三氟乙醇中溶解至3.2 mM。於DMSO中以10個濃度製備每一測試化合物，且隨後稀釋至CypA-異構酶緩衝劑中至0.05-1000 nM (反應混合物)。平衡所有溶液，且於5℃下執行反應。藉由混合95 μ L反應混合物與預裝載於96孔板之多個孔中之5 μ L肽來起始反應並使用BMG Polarstar Galaxy讀板儀以6-sec間隔持續6 min量測每一孔中之OD405 nm。利用Graphpad Prism 6.0擬合數據以獲得一級速率常數。藉由自未催化之反應(無CypA)減去速率常數計算酶催化之速率常數，且將催化速率常數繪示為隨抑制劑濃度變化以獲得IC50 (參見Gallay等人，2015, PLOS ONE)。

表3. 對於某些代表性化合物之基於親環素A (CyPA)之PPIase抑制的EC50

化合物	CyPA之PPIase抑制
環孢素A	*
(R)-2-(N,N-二甲基胺基)乙基硫基-Sar]-3-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素(SCY-635)	**
[D-N-MeAla]-3-[N-EtVal]-4-環孢素(阿拉泊韋，Debio-025)	***
[8-(2-乙醯胺基乙基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素(CPI-431-32(CRV431))	***
[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素	***
[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素	***

CyPA PPIase抑制活性：*** $IC_{50} < 4.0\text{ nM}$ ；** $4.0\text{ nM} < IC_{50} < 10.0\text{ nM}$ ；* $10.0\text{ nM} < IC_{50} < 20.0\text{ nM}$ 。

表4. 對於某些代表性化合物之基於親環素D (CyPD)之PPIase抑制的 EC_{50}

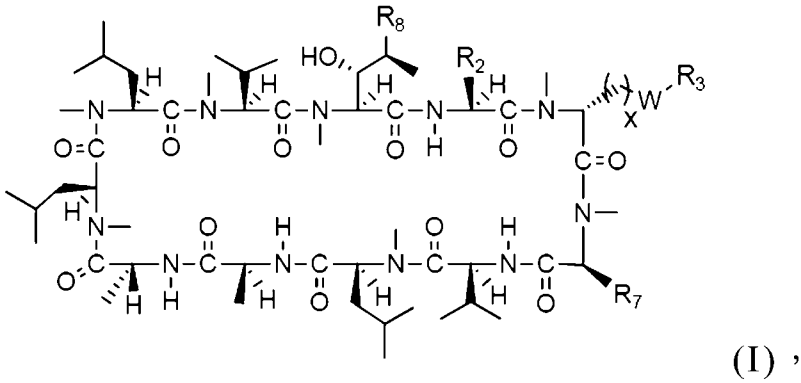
化合物	CyPD之PPIase 抑制 EC_{50} (nM)
環孢素A	*
(R)-2-(N,N-二甲基胺基)乙基硫基-Sar]-3-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素(SCY-635)	**
[D-N-MeAla]-3-[N-EtVal]-4-環孢素(阿拉泊韋，Debio-025)	***
[8-(2-乙醯胺基乙基)胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(R)-2-甲基-Sar]-3-環孢素(CPI-431-32(CRV431))	***
[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-[(γ -羥基)-N-MeLeu]-4-環孢素	***
[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素	***

CyPD PPIase抑制活性：*** $IC_{50} < 4.0\text{ nM}$ ；** $4.0\text{ nM} < IC_{50} < 10.0\text{ nM}$ ；* $10.0\text{ nM} < IC_{50} < 20.0\text{ nM}$ 。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



其中：

x係1；

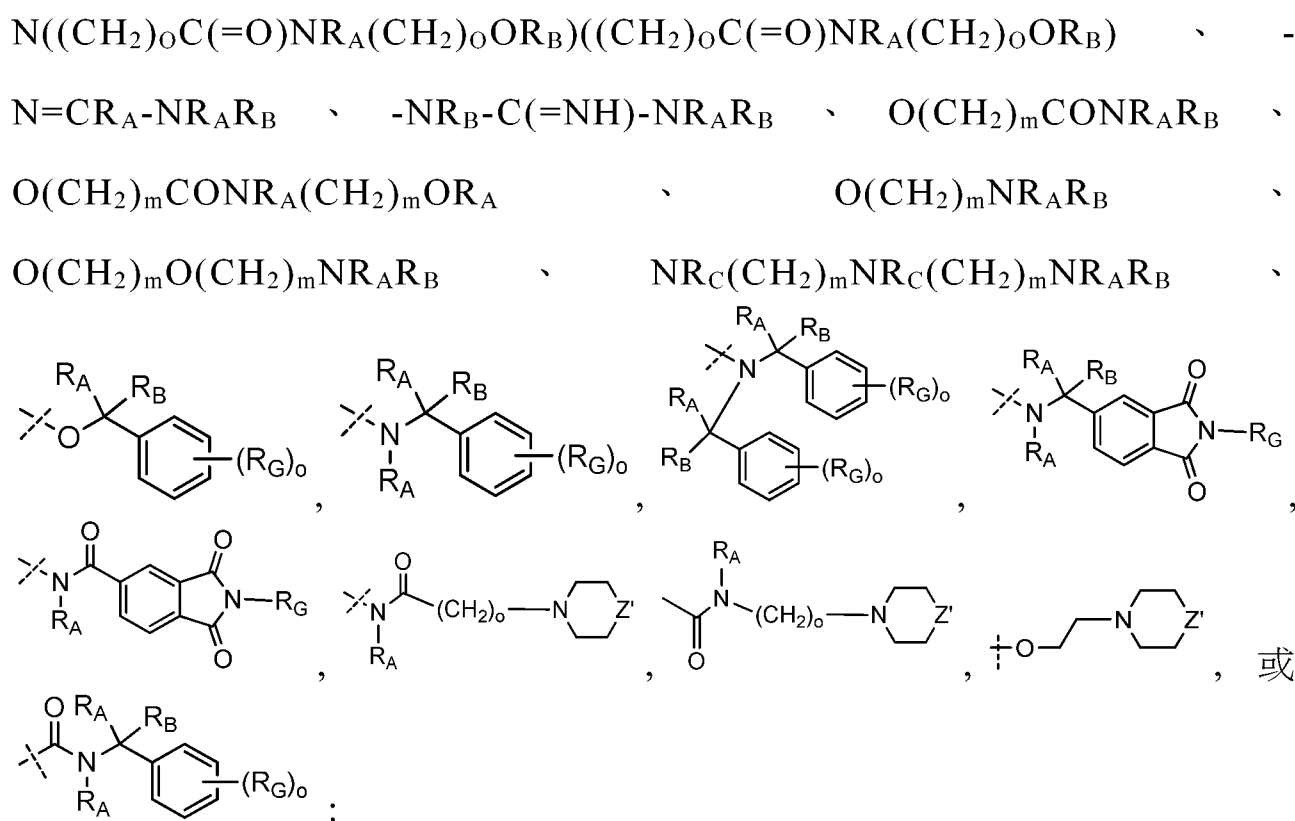
R₈係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基或雜芳基；其中R₈經一或多個R₁取代；

R₂係乙基、1-羥基乙基、異丙基或正丙基；

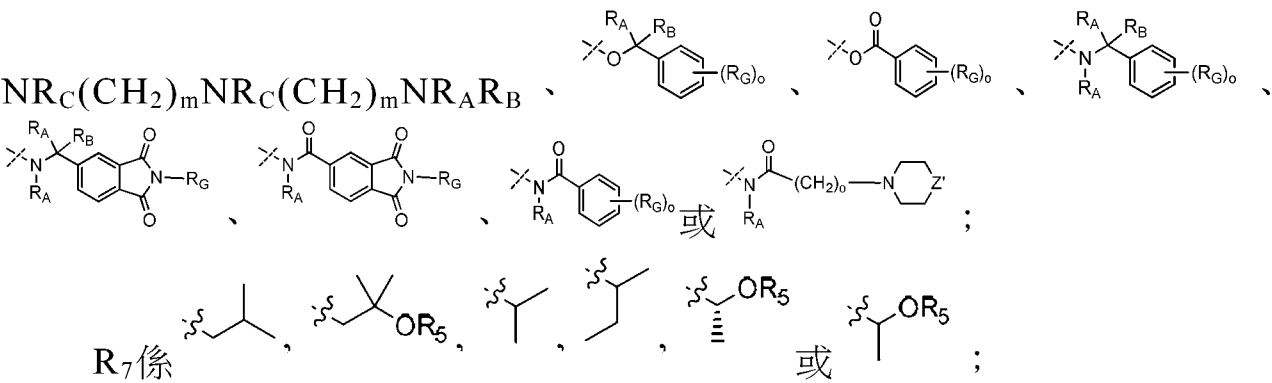
W係S；

R₃係烷基或經取代之烷基、烯基或經取代之烯基、炔基或經取代之炔基、環烷基或經取代之環烷基、環烯基或經取代之環烯基、芳基或經取代之芳基或雜芳基或經取代之雜芳基；其中R₃經一或多個R₁取代；

R₁在每次出現時獨立地係-NR_AC(=O)R_B、-NR_AC(=O)(CH₂)_OOR_B、-N(C(=O)(CH₂)_OOR_B)₂、-NR_AC(=O)(CH₂)_ONR_AR_B、-NR_A(CH₂)_OC(=O)OR_B、-N((CH₂)_OC(=O)OR_A)((CH₂)_OC(=O)OR_B)、-NR_A(CH₂)_OC(=O)NR_AR_B、-N((CH₂)_OC(=O)NR_AR_B)((CH₂)_OC(=O)NR_AR_B)、-NR_A(CH₂)_OC(=O)NR_A(CH₂)_OOR_B、



R_1 在每次出現時獨立地係 OR_A 、 $OC(=O)R_A$ 、 SR_A 、 -
 $NR_A(CH_2)_oOR_B$ 、 $-N((CH_2)_oOR_A)((CH_2)_oOR_B)$ 、 $-NR_AC(=O)R_B$ 、 -
 $N(C(=O)R_A)(C(=O)R_B)$ 、 $-N(C(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基}-R_H))(C(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基}-R_H))$ 、
 $-N(C(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基}-R_H))_2$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_oOR_B$ 、 -
 $N(C(=O)(CH_2)_oOR_B)_2$ 、 $-NR_AC(=O)(CH_2)_oNR_AR_B$ 、 -
 $NR_A(CH_2)_oC(=O)OR_B$ 、 $-N((CH_2)_oC(=O)OR_A)((CH_2)_oC(=O)OR_B)$ 、 -
 $NR_A(CH_2)_oC(=O)NR_AR_B$ 、 -
 $N((CH_2)_oC(=O)NR_AR_B)((CH_2)_oC(=O)NR_AR_B)$ 、 -
 $NR_A(CH_2)_oC(=O)NR_A(CH_2)_oOR_B$ 、 -
 $N((CH_2)_oC(=O)NR_A(CH_2)_oOR_B)((CH_2)_oC(=O)NR_A(CH_2)_oOR_B)$ 、 -
 $N=CR_A-NR_AR_B$ 、 $-NR_B-C(=NH)-NR_AR_B$ 、 $O(CH_2)_mCONR_AR_B$ 、
 $O(CH_2)_mCONR_A(CH_2)_mOR_A$ 、 $NR_C(CH_2)_mNR_AR_B$ 、



每一R₅皆獨立地係H、烷基或經取代之烷基、烯基或經取代之烯基、炔基或經取代之炔基、環烷基或經取代之環烷基、環烯基或經取代之環烯基或芳基或經取代之芳基；

R_A及R_B在每次出現時獨立地係：

- 氫；
- (C₁-C₆)烷基，其視情況由一或多個可相同或不同之基團R_D取代；
- (C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基；或
- (C₃-C₇)環烷基，其視情況經(C₁-C₆)烷基取代；

或R_A及R_B與其附接之氮原子一起形成含有3至7個環原子之飽和或不飽和雜環，該環可視情況含有選自由氮、氧及硫組成之群之另一雜原子且可視情況由1至4個可相同或不同地選自由烷基、苯基及苄基組成之群之基團取代；

R_C在每次出現時獨立地係氫或(C₁-C₆)烷基；

R_D在每次出現時獨立地係鹵素、羥基或O(C₁-C₄)烷基；

R_G在每次出現時獨立地係R_A、OR_A、SR_A、NR_AR_B、-(CH₂)_oR_A、-(CH₂)_oC(=O)OR_A、-(CH₂)_oC(=O)NR_AR_B、C(=O)OR_A、OC(=O)R_A、NR_AC(=O)R_B、NR_AC(=O)(CH₂)_oOR_A、C(=O)O(CH₂)_oOR_A、C(=O)OR_B、C(=O)NR_AR_B或C(=O)NR_A(CH₂)_oOR_B；

R_H在每次出現時獨立地係鹵素；

Z' 在每次出現時獨立地係 CH_2 、 O 、 S 、 NR_A 、 $N(CH_2)_oOR_A$ 、
 $N(CH_2)_oNR_AR_B$ 、 $N(CH_2)_oCOOR_A$ 、 $N(CH_2)_oOC(=O)R_A$ 、
 $N(CH_2)_oCONR_AR_B$ 、 $N(CH_2)_oNR_AC(=O)R_B$ 或
 $N(CH_2)_oOC(=O)(CH_2)_oOR_A$ ；

o 在每次出現時獨立地係 0、1、2、3、4、5 或 6；且

m 在每次出現時獨立地係 1、2、3、4 或 5 之整數。

【第2項】

如請求項 1 之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_8 係 (C_1-C_{12}) 烷基、 (C_2-C_{12}) 烯基、 (C_2-C_{12}) 炔基、 (C_3-C_{12}) 環烷基、或苯基，其視情況由一或多個可相同或不同地選自以下之基團取代：鹵素、羥基、 (C_1-C_6) 烷基。

【第3項】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_8 係 (C_1-C_{14}) 烷基或 (C_1-C_{14}) 烯基。

【第4項】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_8 係 (C_1-C_6) 直鏈烷基或 (C_7-C_{12}) 直鏈烷基。

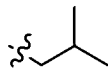
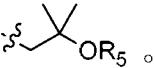
【第5項】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_8 係 $-(CH_2)_{3-11}-$ 烷基鏈。

【第6項】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_2 係乙基。

【第7項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R₇係或。

【第8項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R₁係OR_A或SR_A。

【第9項】

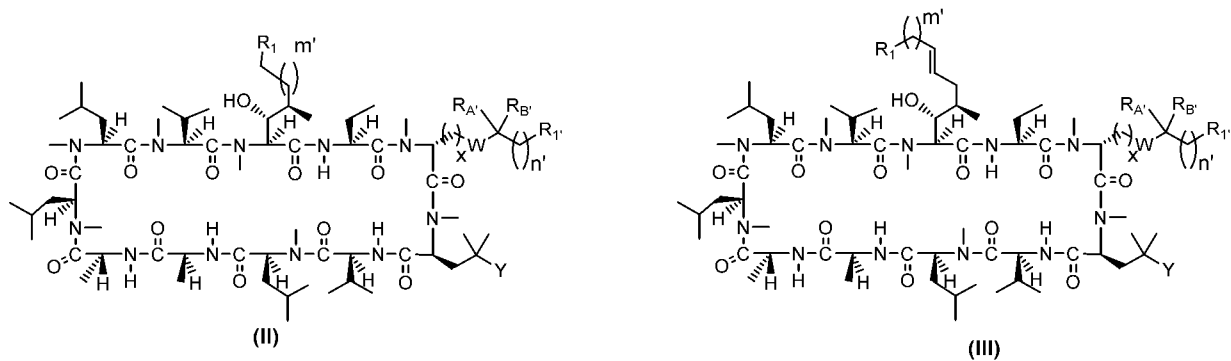
如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R₁係OR_A。

【第10項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R₃係(C₁-C₁₂)烷基、(C₂-C₁₂)烯基、(C₂-C₁₂)炔基、(C₃-C₁₂)環烷基、苯基或CH₂-苯基，其視情況由一或多個可相同或不同地選自由以下組成之群之基團取代：鹵素、經基及(C₁-C₆)烷基。

【第11項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，該化合物具有式(II)或(III)之結構：



其中：
X係1；
W係S；

Y係H或OR₅；其中R₅係H或甲基；

m'係0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11；

n'係0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；

R_A及R_B在每次出現時獨立地係：

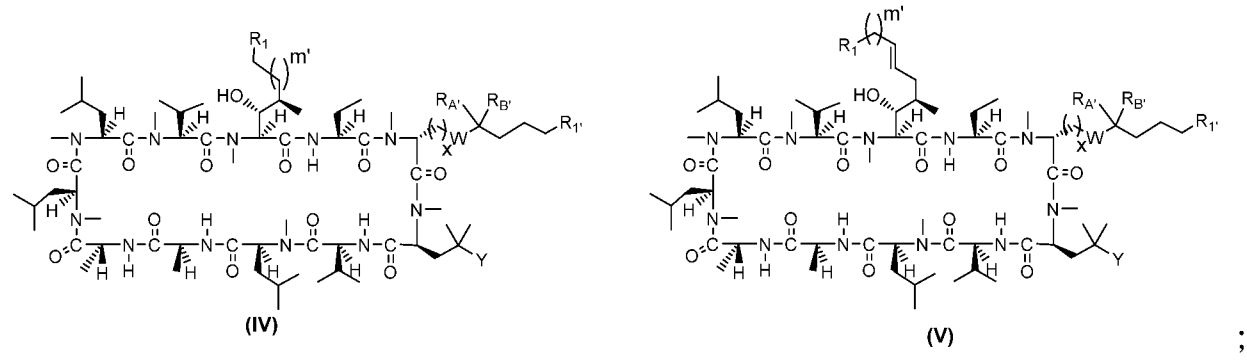
氫；或

(C₁-C₆)烷基，其視情況由一或多個可相同或不同之基團R_D取代；且

R_D在每次出現時獨立地係鹵素、羥基或O(C₁-C₄)烷基。

【第12項】

如請求項11之化合物或其醫藥上可接受之鹽，該化合物具有式(IV)或(V)之結構：



其中R₁在每次出現時獨立地係OR_A、SR_A、-NR_A(CH₂)₀OR_B、-N((CH₂)₀OR_A)((CH₂)₀OR_B)、-OC(=O)R_A、-NR_AC(=O)R_B、-N(C(=O)R_A)(C(=O)R_B)、-N(C(=O)(C₁-C₆烷基-R_H))(C(=O)(C₁-C₆烷基-R_H))、-N(C(=O)(C₁-C₆烷基-R_H))₂、-NR_AC(=O)(CH₂)₀OR_B、-N(C(=O)(CH₂)₀OR_B)₂、-NR_AC(=O)(CH₂)₀NR_AR_B、-NR_A(CH₂)₀C(=O)OR_B、-N((CH₂)₀C(=O)OR_A)((CH₂)₀C(=O)OR_B)、-NR_A(CH₂)₀C(=O)NR_AR_B、-N((CH₂)₀C(=O)NR_AR_B)((CH₂)₀C(=O)NR_AR_B)、-NR_A(CH₂)₀C(=O)NR_A(CH₂)₀OR_B、

$N((CH_2)_oC(=O)NR_A(CH_2)_oOR_B)((CH_2)_oC(=O)NR_A(CH_2)_oOR_B)$ 、 -
 $N=CR_A-NR_AR_B$ 、 $-NR_B-C(=NH)-NR_AR_B$ 、 $O(CH_2)_mCONR_AR_B$ 、
 $O(CH_2)_mCONR_A(CH_2)_mOR_A$ 、 $NR_C(CH_2)_mNR_AR_B$ 或
 $NR_C(CH_2)_mNR_C(CH_2)_mNR_AR_B$ 。

【第13項】

如請求項12之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 係-
 $OC(=O)R_A$ 、 $-NR_A(CH_2)_oOR_B$ 、 $-N((CH_2)_oOR_A)((CH_2)_oOR_B)$ 或 -
 $NR_AC(=O)R_B$ 。

【第14項】

如請求項12之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 係OAc、
 $OCOCH_2Cl$ 、 $OCOCH_2CH_3$ 、 $OCOCHMe_2$ 、 $OCOCMe_3$ 、 $OCOCH=CH_2$ 、
 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2OMe$ 、 $N(CH_2CH_2OH)_2$ 、
 $N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 $NHAc$ 、 $NHCH_2COOH$ 、 $NHCH_2COOCH_3$ 、
 $NMeCH_2COOH$ 、 $NMeCH_2COOCH_3$ 、 $NHCH_2CONH_2$ 、
 $NHCH_2CONHMe$ 、 $NHCH_2CONMe_2$ 、 $NHCH_2CONHCH_2CH_2OH$ 、
 $NHCH_2CONHCH_2CH_2OMe$ 、 $NMeCH_2CONH_2$ 、 $NMeCH_2CONHMe$ 、
 $NMeCH_2CONMe_2$ 、 $N(CH_2COOH)_2$ 、 $N(CH_2CONH_2)_2$ 、
 $N(CH_2CONHMe)_2$ 、 $N(CH_2CONMe_2)_2$ 、 $N(CH_2CONHCH_2CH_2OH)_2$ 、
 $N(CH_2CONHCH_2CH_2OMe)_2$ 、 $NHCOCH_2Cl$ 、 $NHCOCH_2CH_3$ 、
 $NHCOCHMe_2$ 、 $NHCOCMe_3$ 、 $NHCOCH=CH_2$ 、 $N(COCH_2Cl)_2$ 、
 $N(COCH_2CH_3)_2$ 、 $N(COCHMe_2)_2$ 、 $N(COCMe_3)_2$ 或 $N(COCH=CH_2)_2$ 。

【第15項】

如請求項11或12之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_A 及 R_B 各

自獨立地係H、Me、Et、正丙基、異丙基、異丁基或新戊基。

【第16項】

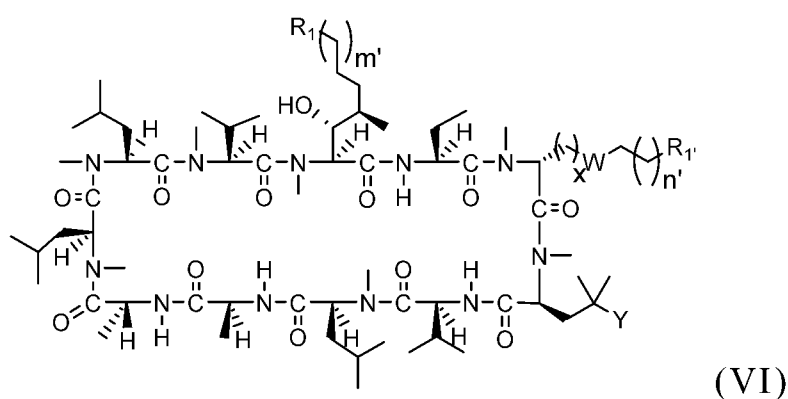
如請求項12之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 係- $NR_A C(=O)R_B$ 且 R_1 係 OR_A 。

【第17項】

如請求項16之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 係-NHC(=O) R_B 且 R_1 係OH。

【第18項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，該化合物具有式(VI)之結構：



其中

X係1；

W係S；

Y係H或 OR_5 ；其中 R_5 係H或甲基；

m' 及 n' 各自獨立地係0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；且

R_1 在每次出現時獨立地係- $NR_A C(=O)R_B$ 、- $NR_A C(=O)(CH_2)_O R_B$ 或- $NR_A C(=O)(CH_2)_O NR_A R_B$ 。

【第19項】

如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 係選自由以下組成之群： $-NR_A C(=O)R_B$ 、 $-NR_A C(=O)(CH_2)_o R_B$ 及 $-NR_A C(=O)(CH_2)_o NR_A R_B$ 。

【第20項】

如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 係選自由以下組成之群： $-NR_A C(=O)(CH_2)_o OR_B$ 、 $-N(C(=O)(CH_2)_o OR_B)_2$ 、 $-NR_A C(=O)(CH_2)_o NR_A R_B$ 及 $-NR_A (CH_2)_o C(=O)OR_B$ 。

【第21項】

如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 係選自由以下組成之群： $-N((CH_2)_o C(=O)OR_A)((CH_2)_o C(=O)OR_B)$ 、 $-NR_A (CH_2)_o C(=O)NR_A R_B$ 、 $-N((CH_2)_o C(=O)NR_A R_B)((CH_2)_o C(=O)NR_A R_B)$ 、 $-NR_A (CH_2)_o C(=O)NR_A (CH_2)_o OR_B$ 及 $-N((CH_2)_o C(=O)NR_A (CH_2)_o OR_B)((CH_2)_o C(=O)NR_A (CH_2)_o OR_B)$ 。

【第22項】

如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 係NHAc。

【第23項】

如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 係

$$\begin{array}{c} \diagup \text{H} \diagdown \\ \text{N} \\ \text{C}=\text{O} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}_A \end{array}, \begin{array}{c} \diagup \text{H} \diagdown \\ \text{N} \\ \text{C}=\text{O} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2 \text{OR}_A \end{array}, \begin{array}{c} \diagup \text{H} \diagdown \\ \text{N} \\ \text{C}=\text{O} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2 \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{R}_A \\ \text{R}_B \end{array}, \begin{array}{c} \diagup \text{H} \diagdown \\ \text{N} \\ \text{C}=\text{O} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2 \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{Z}' \end{array}, \text{或}$$

$$\begin{array}{c} \diagup \text{H} \diagdown \\ \text{N} \\ \text{C}=\text{O} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OR}_A \end{array}, \begin{array}{c} \text{R}_A \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}_B \end{array}, \text{其中 } Z' \text{ 係 } CH_2、O、S、NH、NCH_3、NEt、N\text{-異}$$

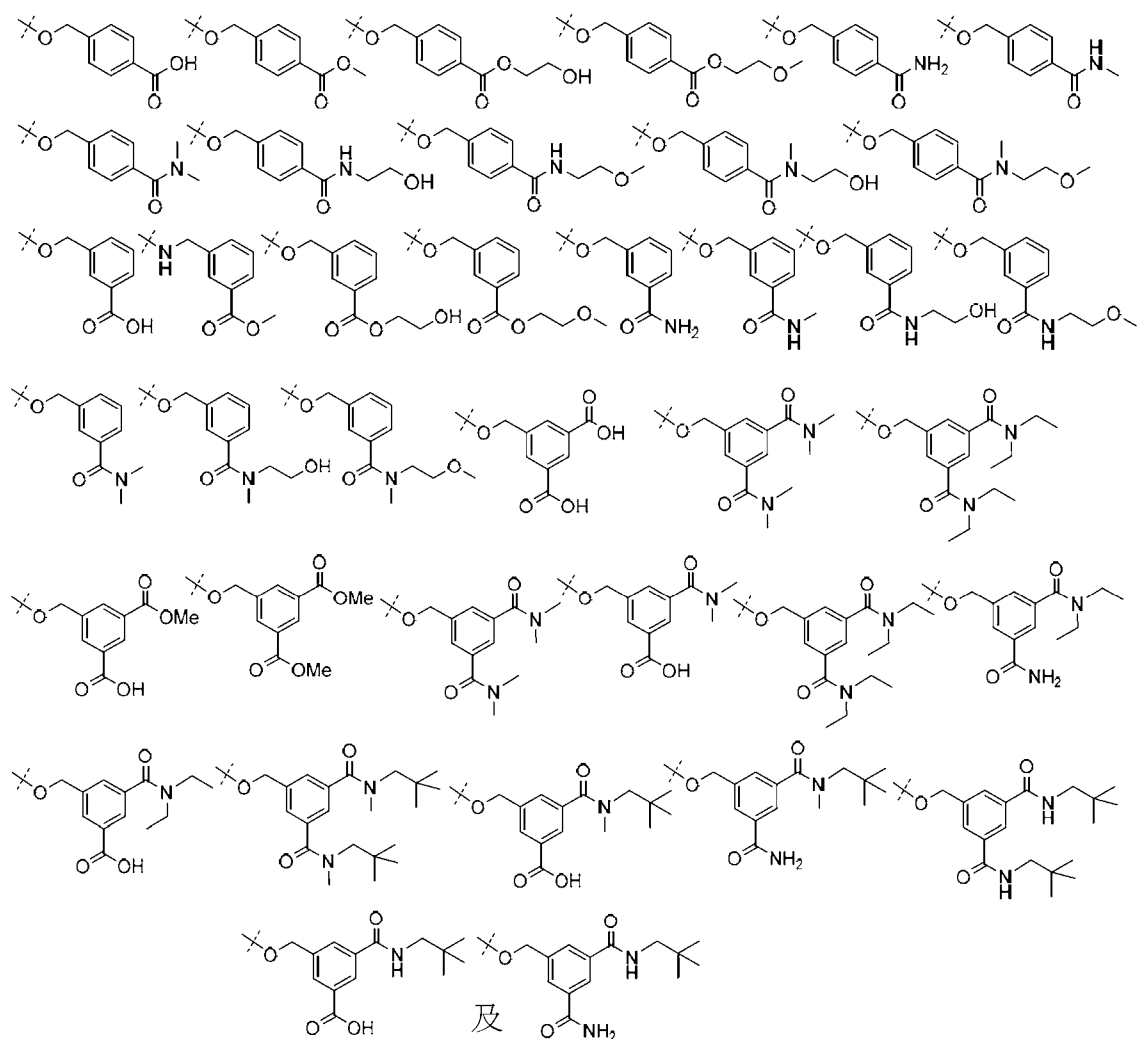
丙基、N-異丙基、N-新戊基、N-CH₂CH₂OH或N-CH₂CH₂OMe。

【第24項】

如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R₁係選自由以下組成之群：OCH₂CONH₂、OCH₂CONHMe、OCH₂CONMe₂、OCH₂CONHCH₂CH₂OH及OCH₂CONHCH₂CH₂OMe。

【第25項】

如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R₁係選自由以下組成之群：

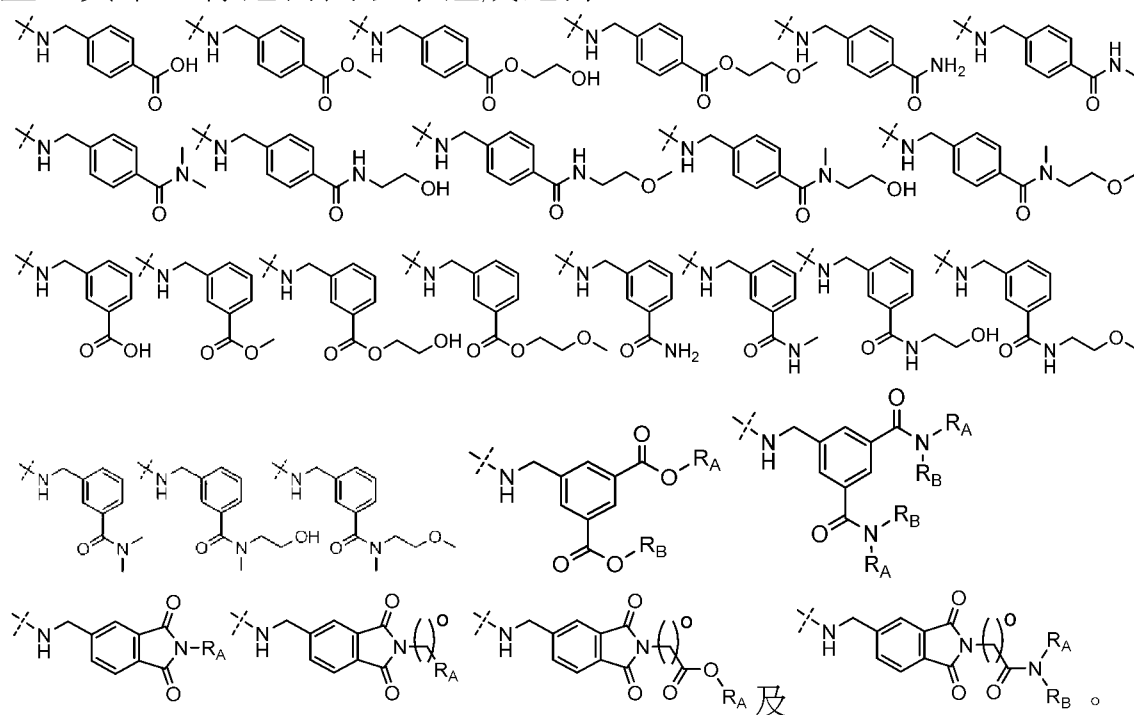


【第26項】

如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 係選自由以下組成之群： $NHAc$ 、 $NHCH_2COOH$ 、 $NHCH_2COOCH_3$ 、 $NMeCH_2COOH$ 、 $NMeCH_2COOCH_3$ 、 $NHCH_2CONH_2$ 、 $NHCH_2CONHMe$ 、 $NHCH_2CONMe_2$ 、 $NHCH_2CONHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CONHCH_2CH_2OMe$ 、 $NMeCH_2CONH_2$ 、 $NMeCH_2CONHMe$ 、 $NMeCH_2CONMe_2$ 、 $N(CH_2COOH)_2$ 、 $N(CH_2CONH_2)_2$ 、 $N(CH_2CONHMe)_2$ 、 $N(CH_2CONMe_2)_2$ 、 $N(CH_2CONHCH_2CH_2OH)_2$ 、 $N(CH_2CONHCH_2CH_2OMe)_2$ 、 $NHCOCH_2Cl$ 、 $NHCOCH_2OR_A$ 、 $NHCOCH_2CH_3$ 、 $NHCOCHMe_2$ 、 $NHCOCMe_3$ 及 $NHCOCH=CH_2$ 。

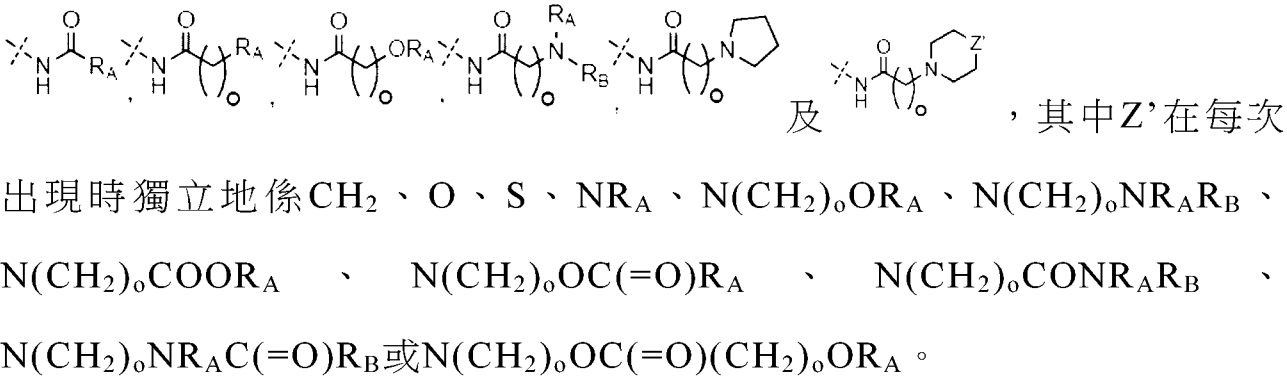
【第27項】

如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 係選自由以下組成之群：



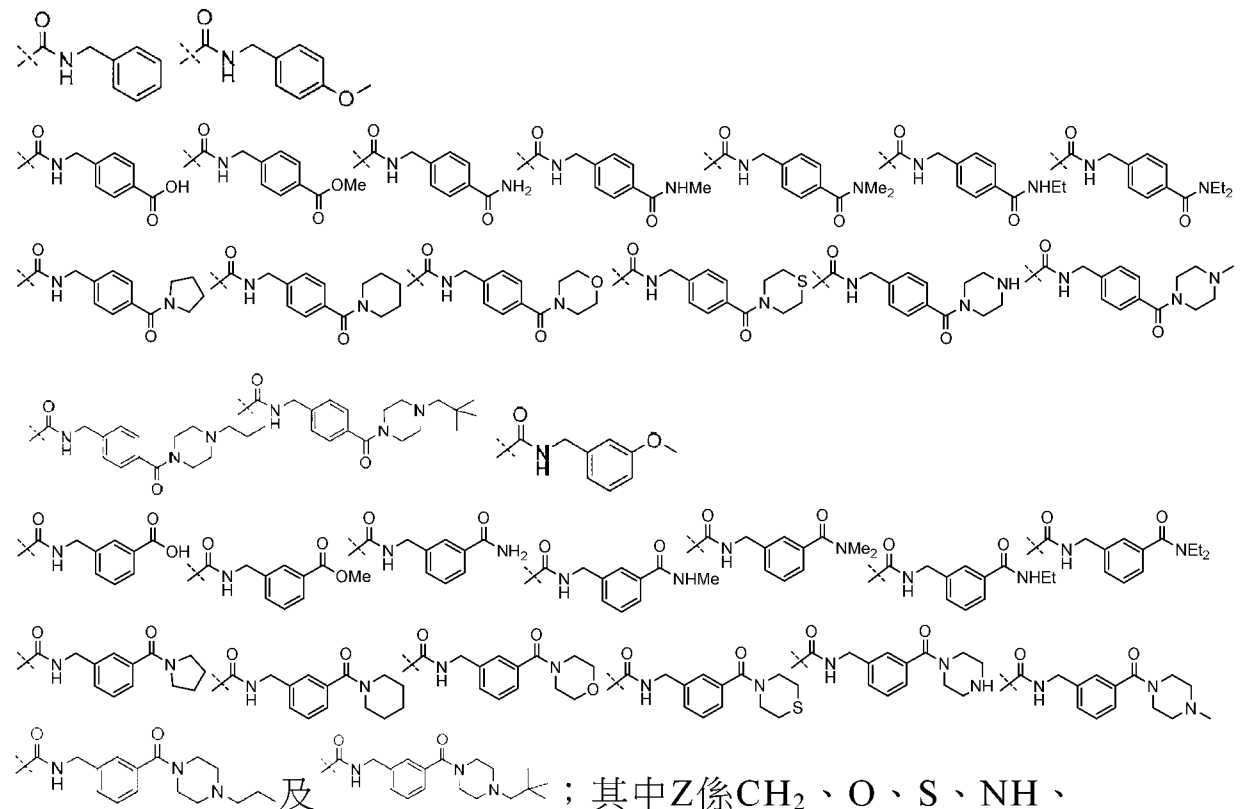
【第28項】

如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R₁係選自由以下組成之群：



【第29項】

如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R₁係選自由以下組成之群：



NCH₃、NEt、N-異丙基、N-異丙基、N-新戊基、N-CH₂CH₂OH或N-CH₂CH₂OMe。

【第30項】

如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 係 $NHCOCH_2OR_A$ 。

【第31項】

如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 係 $NHAc$ 、 $NHCH_2COOH$ 、 $NHCH_2COOCH_3$ 、 $NMeCH_2COOH$ 、 $NMeCH_2COOCH_3$ 、 $NHCH_2CONH_2$ 、 $NHCH_2CONHMe$ 、 $NHCH_2CONMe_2$ 、 $NHCH_2CONHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CONHCH_2CH_2OMe$ 、 $NMeCH_2CONH_2$ 、 $NMeCH_2CONHMe$ 、 $NMeCH_2CONMe_2$ 、 $N(CH_2COOH)_2$ 、 $N(CH_2CONH_2)_2$ 、 $N(CH_2CONHMe)_2$ 、 $N(CH_2CONMe_2)_2$ 、 $N(CH_2CONHCH_2CH_2OH)_2$ 、 $N(CH_2CONHCH_2CH_2OMe)_2$ 、 $NHCOCH_2Cl$ 、 $NHCOCH_2CH_3$ 、 $NHCOCHMe_2$ 、 $NHCOCMe_3$ 或 $NHCOCH=CH_2$ 。

【第32項】

如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_A 及 R_B 各自獨立地係 H 、 Me 、 Et 、正丙基、異丙基、異丁基、新戊基、環戊基、環己基、 CH_2CH_2OH 或 CH_2CH_2OMe 。

【第33項】

如請求項32之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_A 係 H 、 Me 、 Et 、正丙基、異丙基、正丁基或異丁基。

【第34項】

如請求項32之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_A 及 R_B 各自獨立地係 H 、 Me 、 Et 、異丙基、異丁基、環戊基或環己基。

【第35項】

如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_A 及 R_B 在每次出現時獨立地係H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基-OH、或 (C_1-C_6) 烷基-O- (C_1-C_4) 烷基。

【第36項】

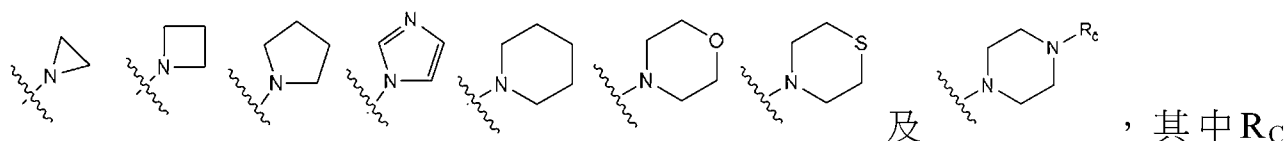
如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_A 及 R_B 在每次出現時獨立地係H或 (C_1-C_6) 烷基。

【第37項】

如請求項36之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_A 及 R_B 各自獨立地係H、Me、Et、異丙基、異丁基、環戊基或環己基。

【第38項】

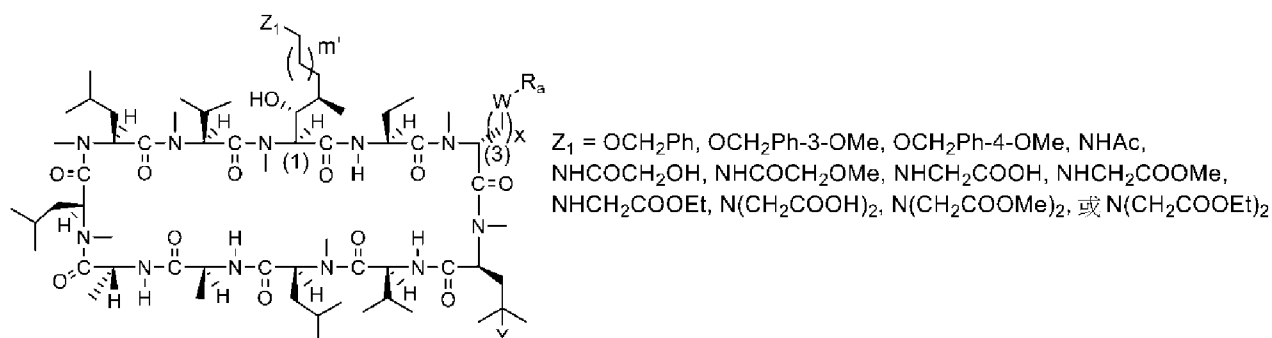
如請求項1、2、11至14及16至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_A 及 R_B 與其附接之氮原子一起形成選自以下之雜環：

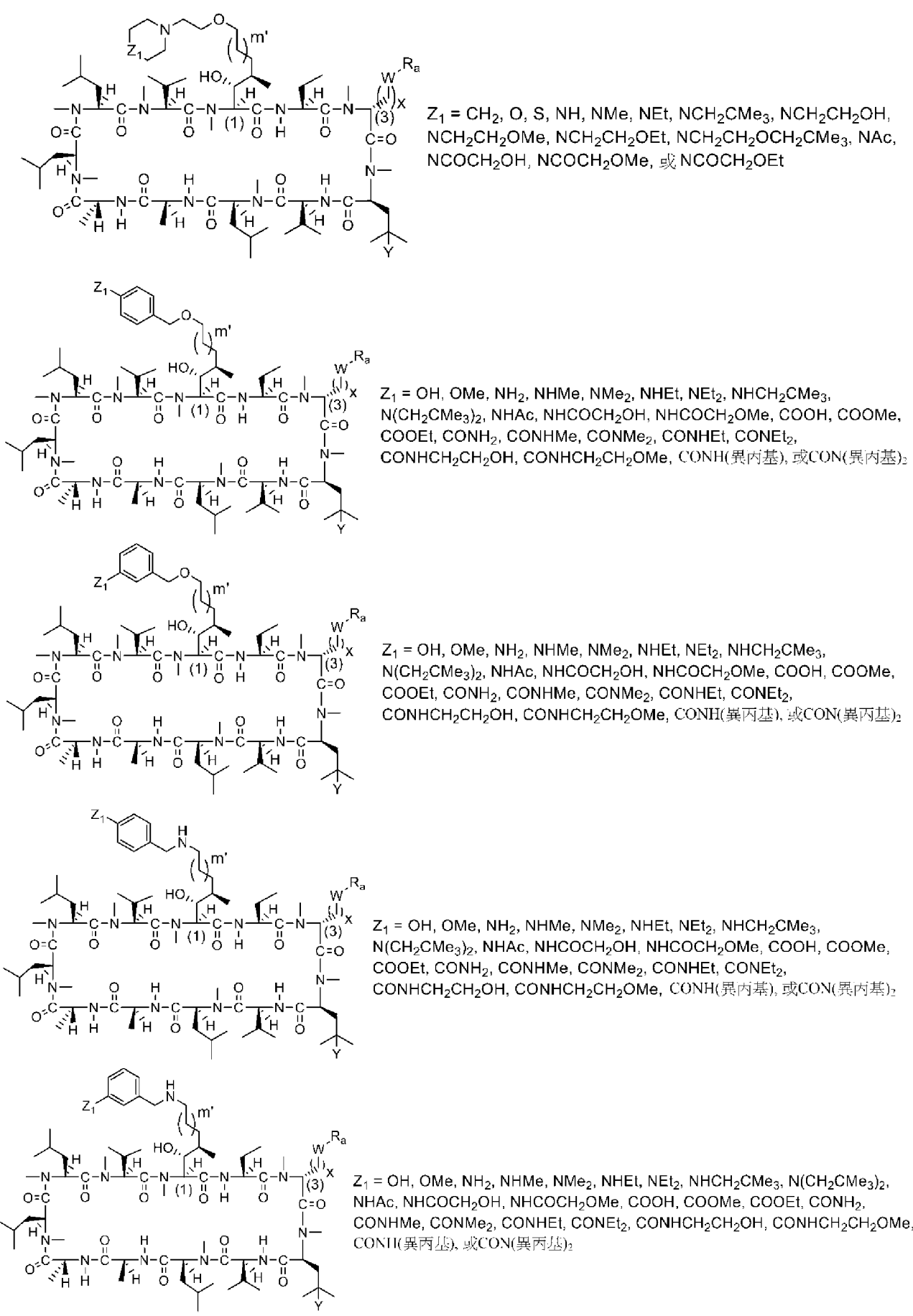


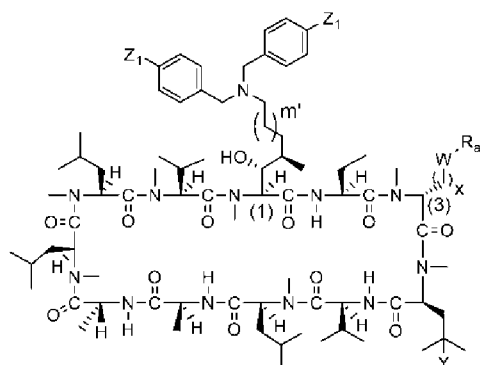
係H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu或 CH_2CMe_3 。

【第39項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，該化合物具有選自由以下結構組成之群之結構：

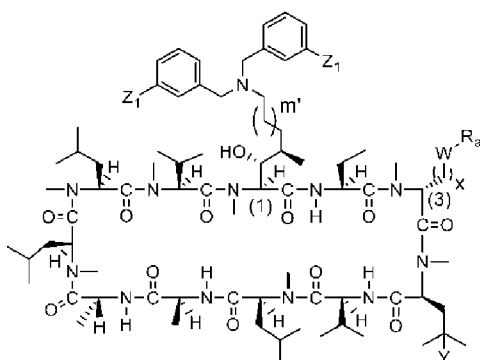






each Z₁ is independently OH, OMe, NH₂, NHMe, NMe₂, NEt, NEt₂, NHCH₂CMe₃, N(CH₂CMe₃)₂, NHAc, NHCOCH₂OH, NHCOCH₂OMe, COOH, COOMe, COOEt, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, CONHEt, CONEt₂, CONHCH₂CH₂OH, CONHCH₂CH₂OMe, CONH(異丙基), 或CON(異丙基),

及

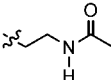
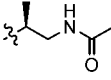
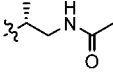
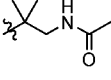
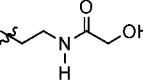
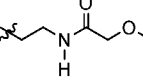
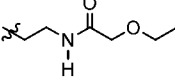
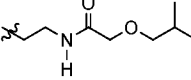
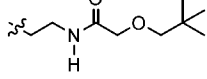
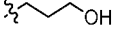
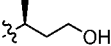
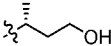
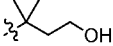
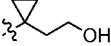
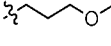
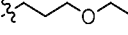
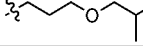
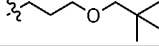
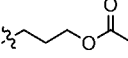
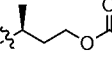
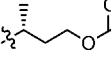
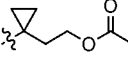
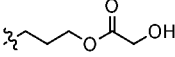
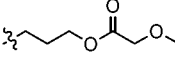
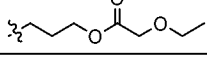
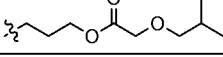
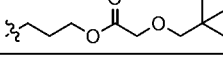
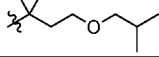
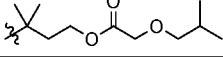
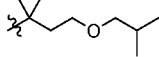
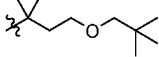
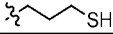
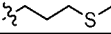
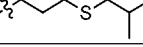
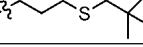
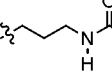
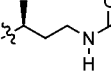
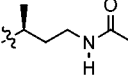
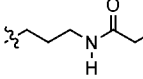
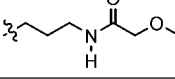
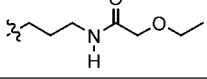
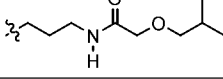
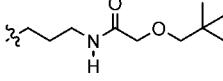
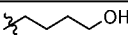
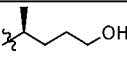
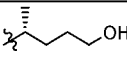
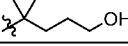
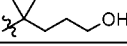
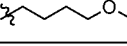
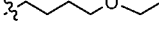
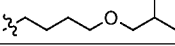
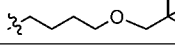
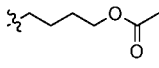
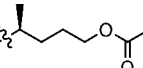
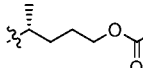
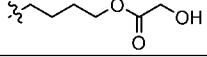
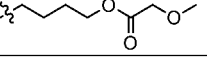
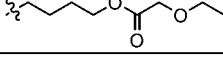
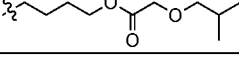
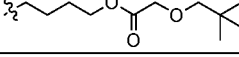
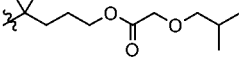


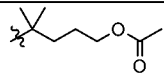
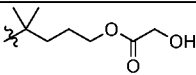
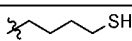
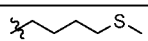
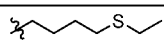
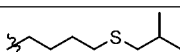
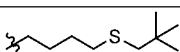
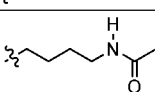
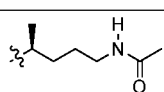
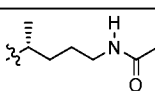
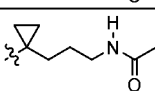
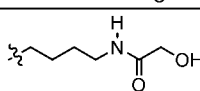
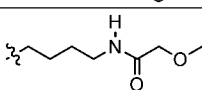
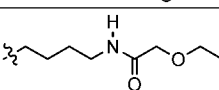
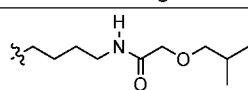
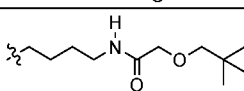
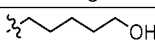
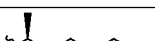
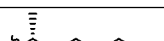
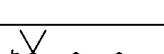
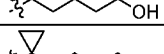
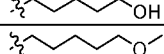
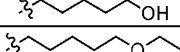
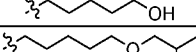
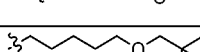
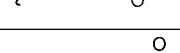
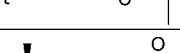
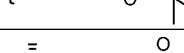
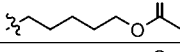
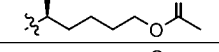
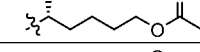
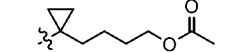
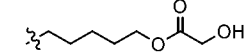
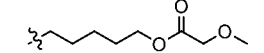
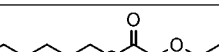
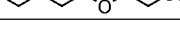
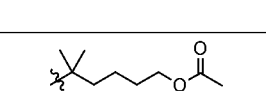
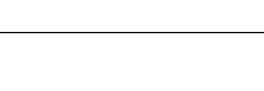
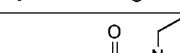
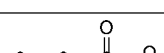
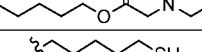
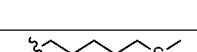
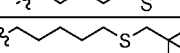
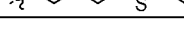
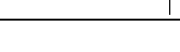
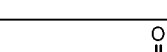
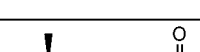
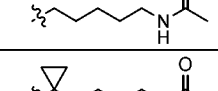
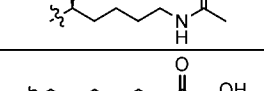
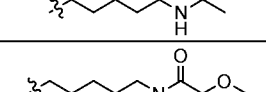
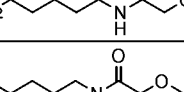
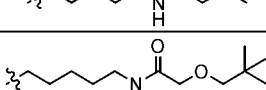
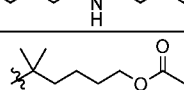
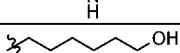
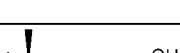
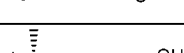
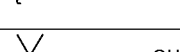
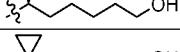
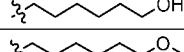
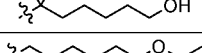
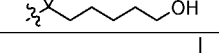
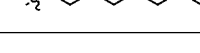
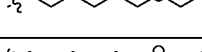
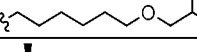
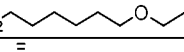
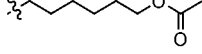
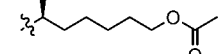
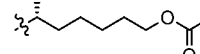
each Z₁ is independently OH, OMe, NH₂, NHMe, NMe₂, NHet, NEt₂, NHCH₂CMe₃, N(CH₂CMe₃)₂, NHAc, NHCOCH₂OH, NHCOCH₂OMe, COOH, COOMe, COOEt, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, CONH₂et, CONEt₂, CONHCH₂CH₂OH, CONHCH₂CH₂OMe, CONH(異丙基), 或CON(異丙基),

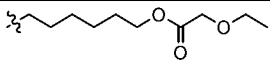
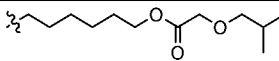
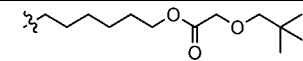
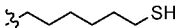
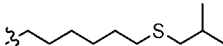
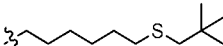
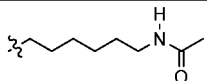
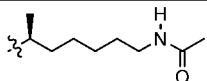
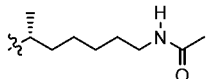
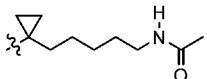
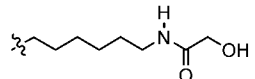
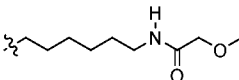
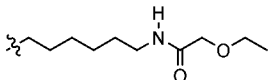
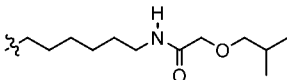
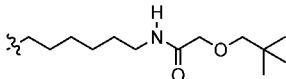
其中x係1；m'係2、3、4、5、6、7或8；Y係H、OH或OMe；W係S；且每一R_a皆獨立地選自由表1中所示之部分組成之群；

表1

R _a		

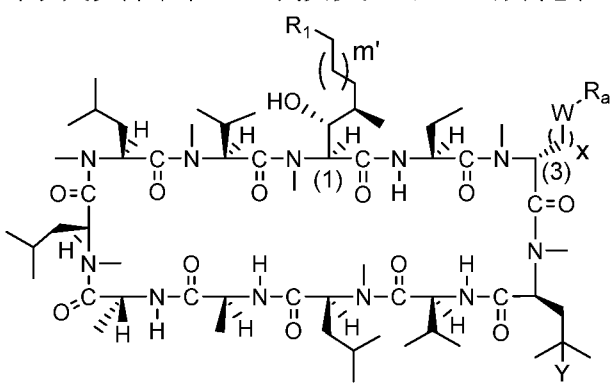
。 。

【第40項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係[8-(2-乙醯胺基乙基)-6,7-二氫-MeBmt]-1-[(S)-(4-羥基丁基硫基)甲基-Sar]-3-環孢素。

【第41項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，該化合物具有下式：



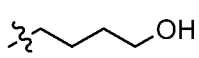
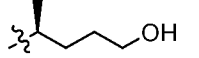
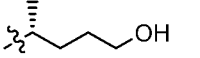
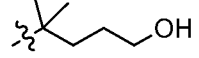
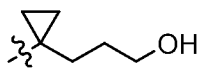
其中

R_1 係 $NHAc$ 、 $NHCOCH_2OH$ 、 $NHCOCH_2OMe$ 、 $NHCH_2COOH$ 、 $NHCH_2COOMe$ 、 $NHCH_2COOEt$ 、 $N(CH_2COOH)_2$ 、 $N(CH_2COOMe)_2$ 或 $N(CH_2COOEt)_2$ ；

X 係1； m' 係2、3、4、5、6、7或8；

Y係H、OH或OMe；

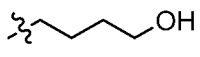
W係S；且

R_a 係 、、、 或 。

【第42項】

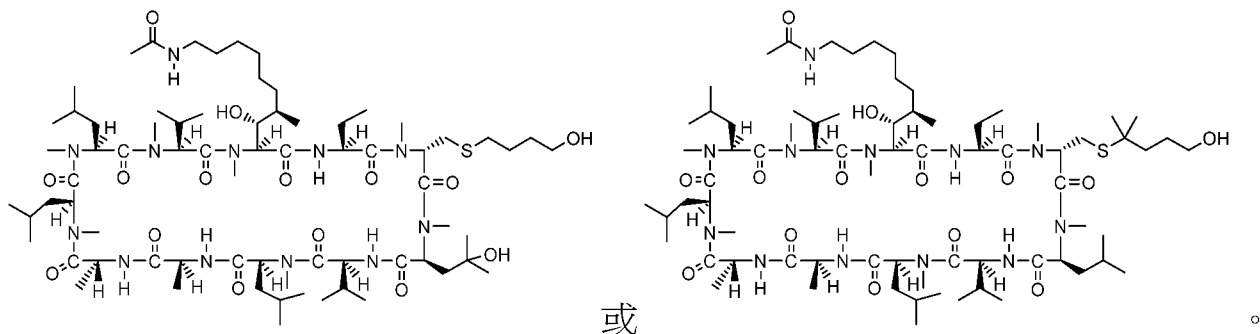
如請求項41之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 m' 係4且 R_1 係NHAc。

【第43項】

如請求項41之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_a 係 。

【第44項】

如請求項41之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係



【第45項】

一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

【第46項】

一種如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療或預防病毒感染之藥劑。

【第47項】

一種如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療或預防C型肝炎病毒感染之藥劑。

【第48項】

一種如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療或預防B型肝炎病毒感染之藥劑。

【第49項】

一種如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療或預防HIV感染之藥劑。

【第50項】

一種如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以抑制親環素(cyclophilin)之藥劑。

【第51項】

一種如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療或預防由親環素介導之疾病之藥劑。

【第52項】

一種如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療或預防選自發炎、呼吸道發炎、類風濕性關節炎及乾眼之疾病之藥劑。

【第53項】

一種如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療或預防選自以下之疾病之藥劑：神經退化疾病，例如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、杭丁頓氏症(Huntington's Disease)及ALS；創傷性腦損傷；中風；腦、心臟、腎及心肌梗塞中之缺血-再灌注損傷。

【第54項】

一種如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療或預防選自以下之疾病之藥劑：心血管疾病、血管狹窄、動脈粥樣硬化、腹部主動脈瘤、心肥大、主動脈破裂、肺動脈高血壓、心肌炎及心肌纖維化及缺血性心臟病。

【第55項】

一種如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療或預防選自以下之疾病或病況之藥劑：癌症、肥胖症、糖尿病、肌肉營養不良症、肺病、肝病、腎病及脫髮。