



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 104768968 B

(45)授权公告日 2019.04.05

(21)申请号 201380056072.1

(22)申请日 2013.10.02

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104768968 A

(43)申请公布日 2015.07.08

(30)优先权数据

1217560.0 2012.10.02 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.04.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2013/052570 2013.10.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/053834 EN 2014.04.10

(73)专利权人 西普拉里斯有限公司

地址 英国艾塞克斯

(72)发明人 汉斯·吉奥格·弗莱里

罗南·李·福特

安东尼奥·郭·强·冯

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 袁建海 郑霞

(51)Int.Cl.

C07K 7/56(2006.01)

A61K 38/12(2006.01)

(56)对比文件

US 5116816 A, 1992.05.26,

US 2011/0206637 A1, 2011.08.25,

W0 2011/141891 A1, 2011.11.17,

W0 2010/052559 A1, 2010.05.14,

审查员 马永涛

权利要求书7页 说明书60页

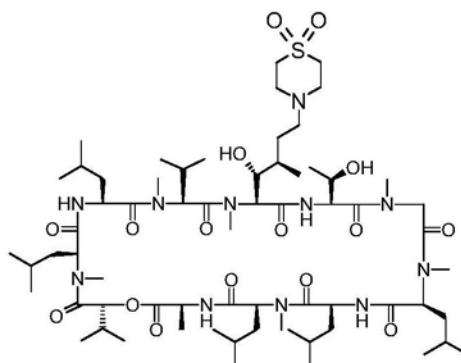
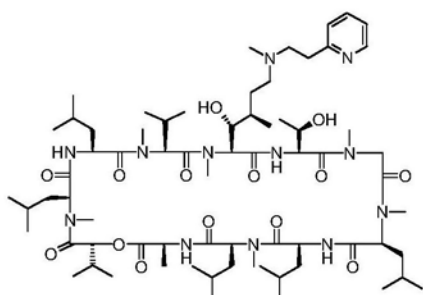
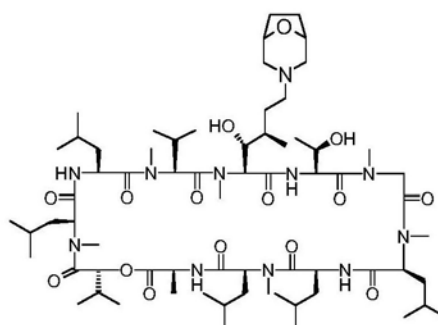
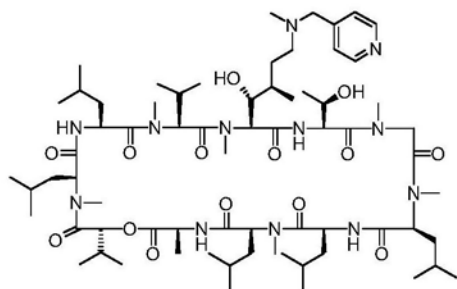
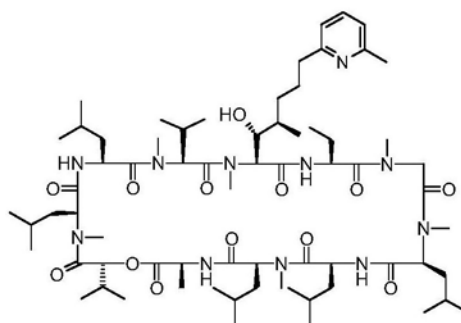
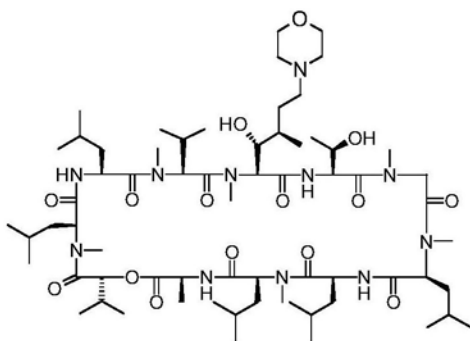
(54)发明名称

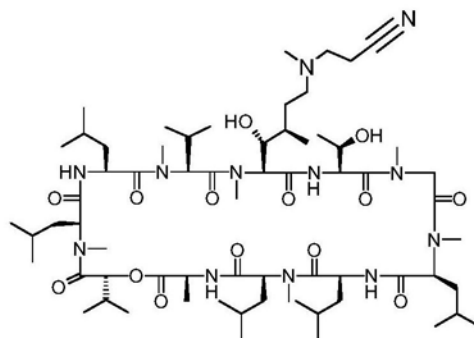
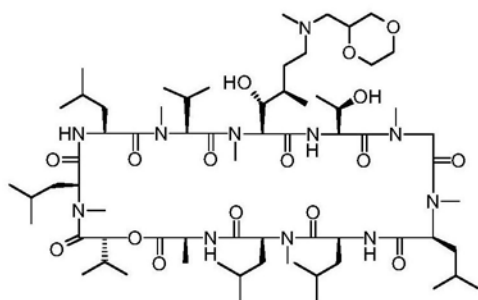
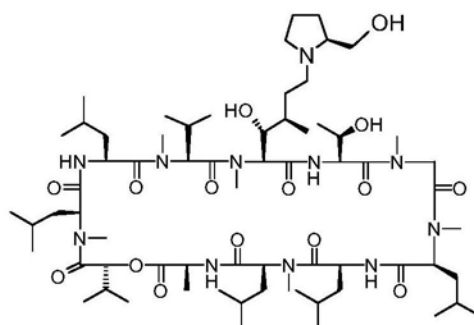
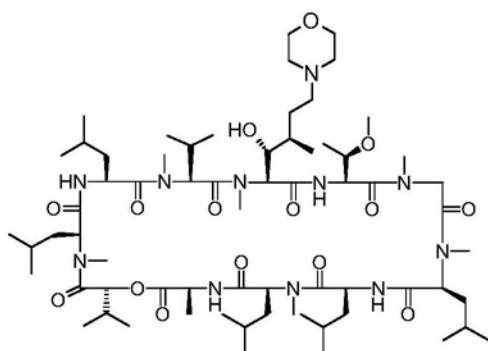
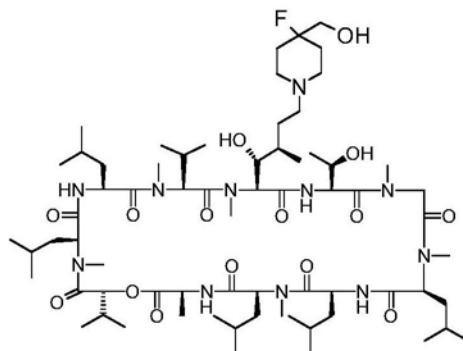
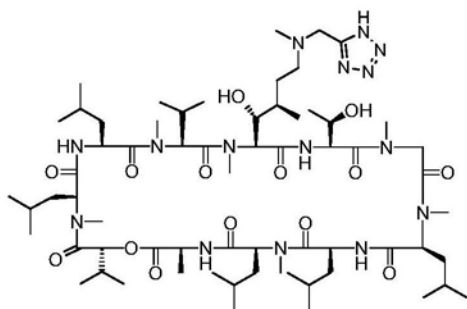
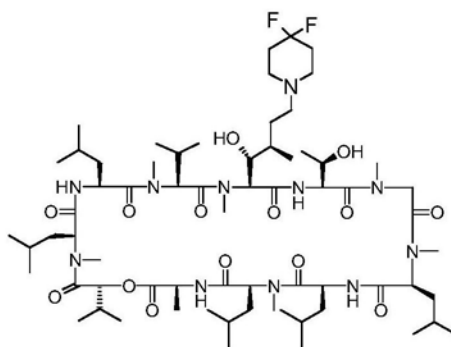
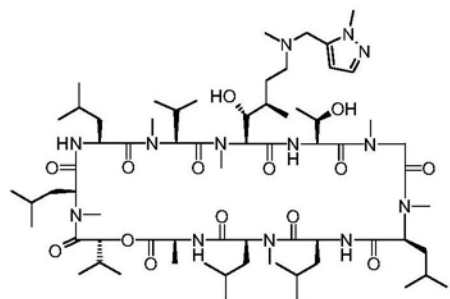
环状缩酚肽化合物及其用途

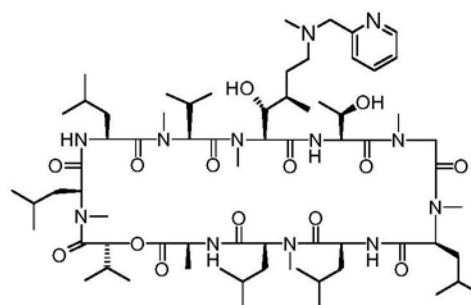
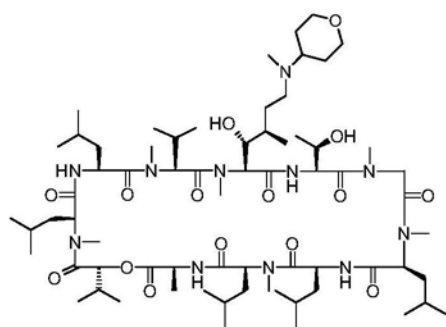
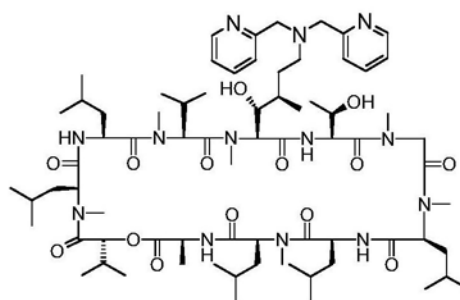
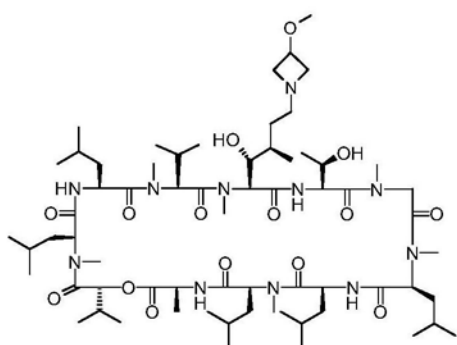
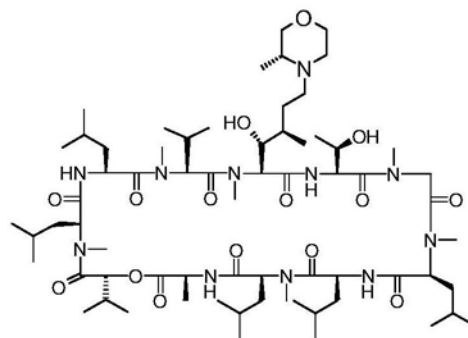
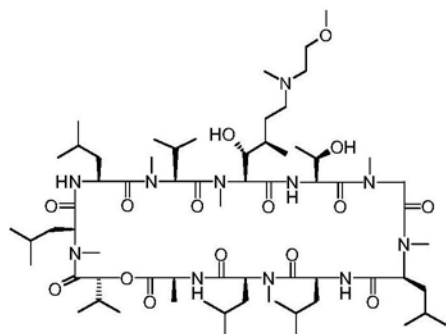
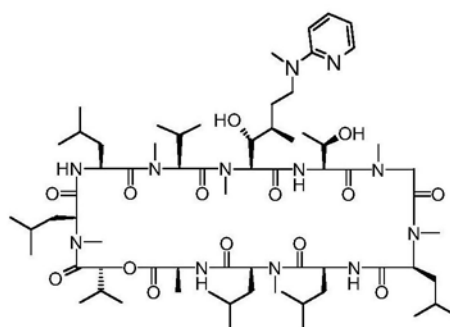
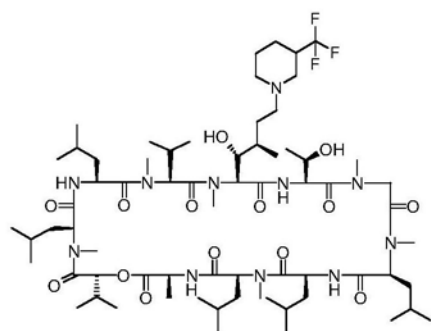
(57)摘要

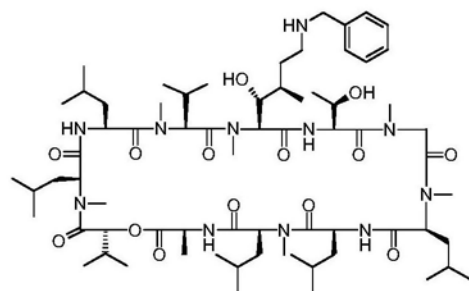
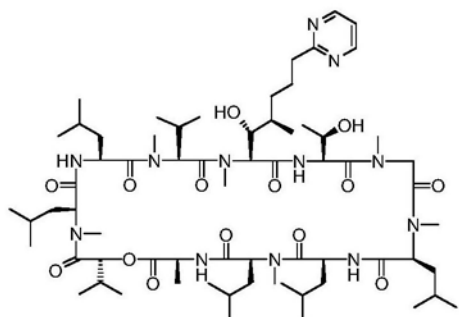
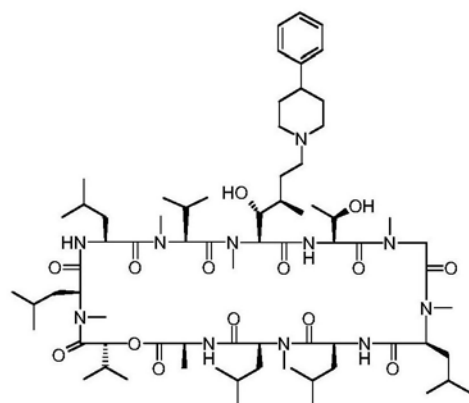
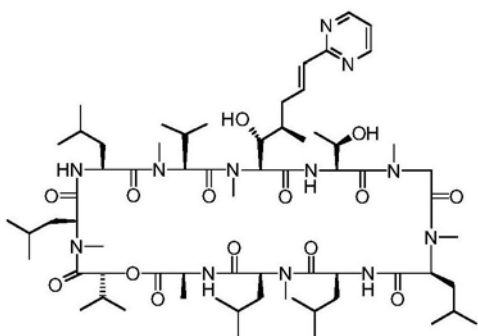
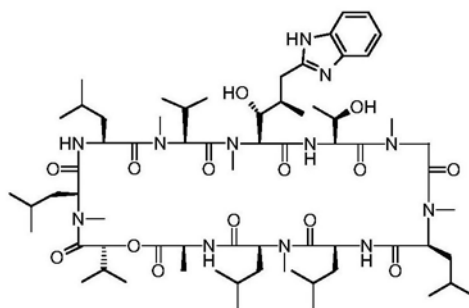
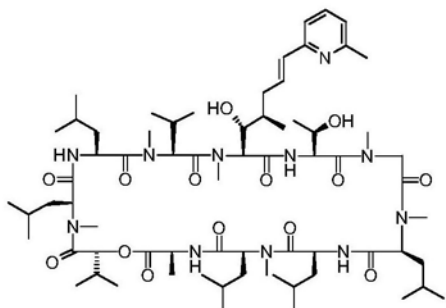
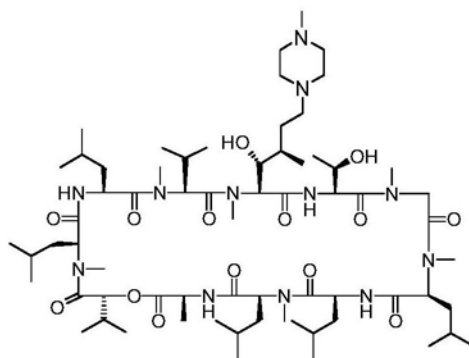
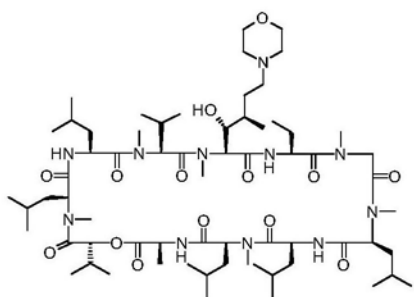
本发明涉及新颖的环十一缩酚肽化合物和它们的类似物,这些环十一缩酚肽化合物和它们的类似物结合并且抑制亲环蛋白,具有降低的免疫抑制活性和改进的包括水溶性的物理化学特性。本发明进一步涉及含有所述缩酚肽化合物和它们的类似物的用于治疗或预防可以通过抑制亲环蛋白活性而改善的疾病和病理的药物组合物。

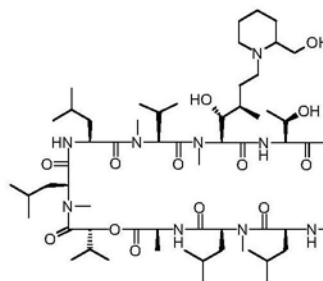
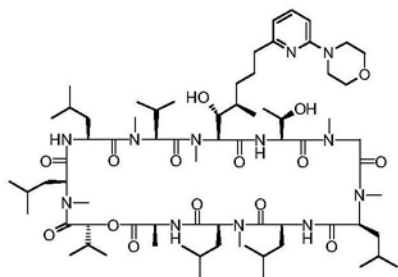
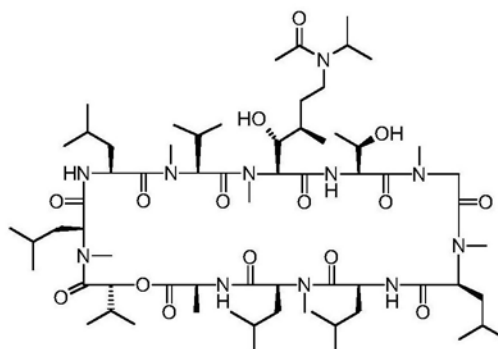
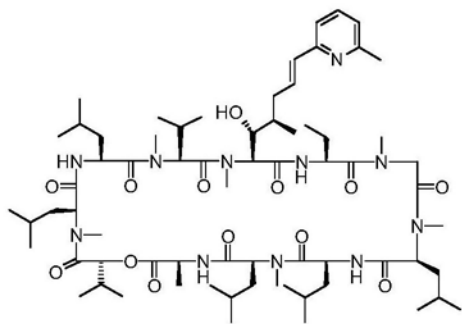
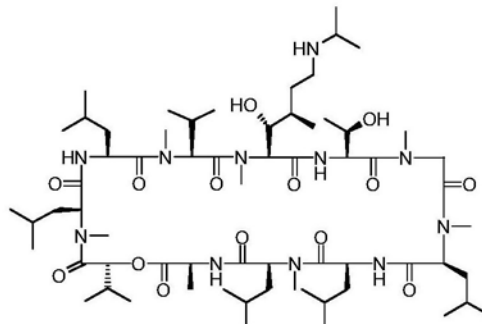
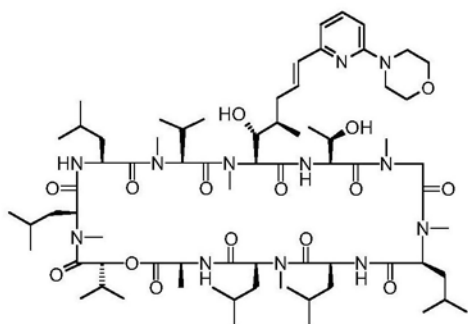
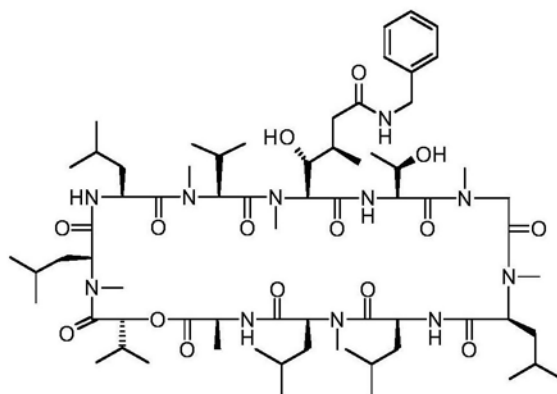
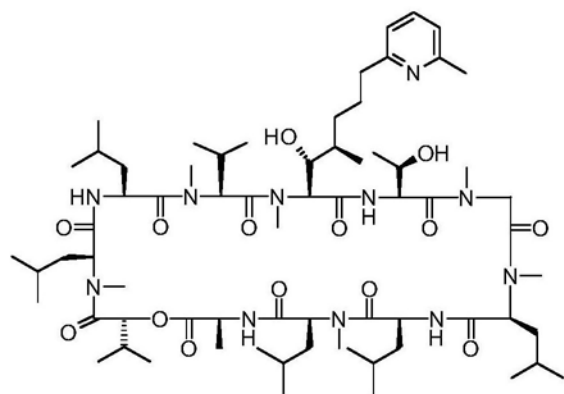
1. 一种化合物, 该化合物选自:



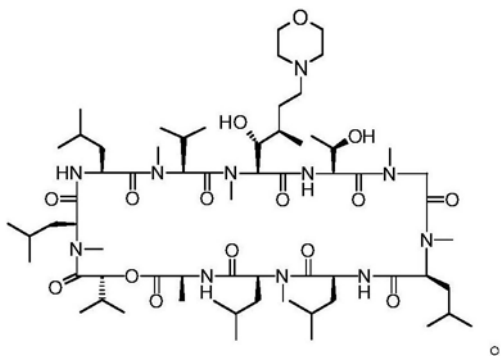




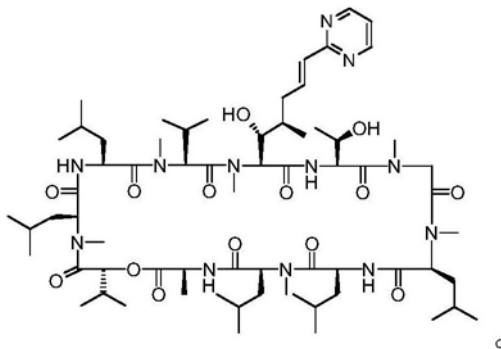




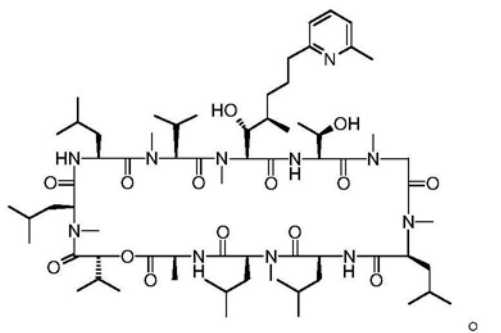
2. 根据权利要求1所述的化合物,该化合物是:



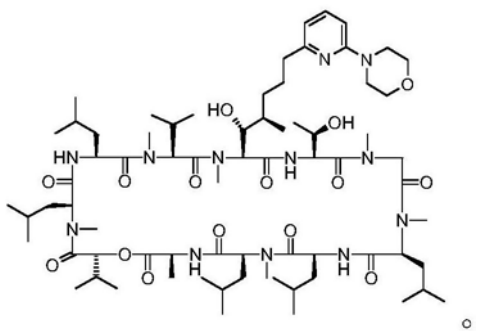
3. 根据权利要求1所述的化合物,该化合物是:



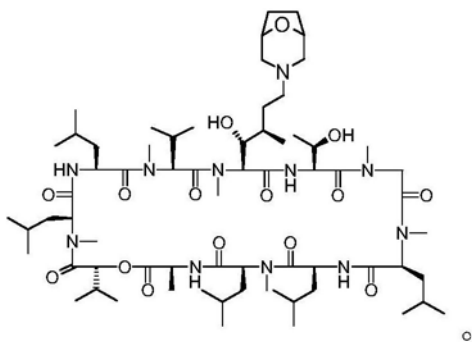
4. 根据权利要求1所述的化合物,该化合物是:



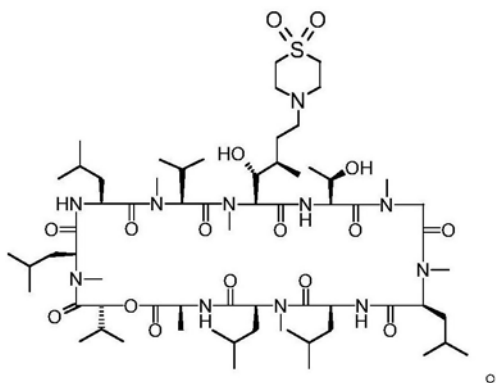
5. 根据权利要求1所述的化合物,该化合物是:



6. 根据权利要求1所述的化合物,该化合物是:



7. 根据权利要求1所述的化合物,该化合物是:



8. 一种药物组合物,该药物组合物包含根据权利要求1-7中任一项所述的化合物。

9. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物在制造一种药剂中的用途。

10. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物在制备用于治疗或预防通过抑制亲环蛋白活性而改善的疾病和病理的药剂中的用途。

环状缩酚肽化合物及其用途

发明领域

[0001] 本发明涉及新颖的环十一缩酚肽化合物和它们的类似物,这些环十一缩酚肽化合物和它们的类似物结合并且抑制亲环蛋白、具有减小的免疫抑制活性和改进的物理化学特性(包括水溶性)并且抑制细胞外分泌的亲环蛋白或它们结合其同源细胞表面受体的能力,并且抑制细胞内亲环蛋白。本发明进一步涉及含有所述缩酚肽化合物和它们的类似物的用于治疗或预防疾病和病理的药物组合物。

[0002] 发明背景

[0003] 现在充分确定了亲环蛋白代表一大类蛋白质的一个家族,所有这些蛋白质均拥有肽基-脯氨酰基顺式/反式异构酶(PPI酶)活性,其他家族是FK-506结合蛋白和细小蛋白(parvulin)。亲环蛋白是普遍存在的酶,存在于所有活生物体中,具有跨物种的高结构保守性。在人体中存在七种主要亲环蛋白:亲环蛋白-A、亲环蛋白-B、亲环蛋白-C、亲环蛋白-D、亲环蛋白-E、亲环蛋白-40以及NK-亲环蛋白。最丰富的蛋白质是亲环蛋白-A,该亲环蛋白-A占总胞质蛋白的0.6%,而亲环蛋白-D主要存在于细胞线粒体中。亲环蛋白-B和亲环蛋白-C大部分位于内质网中,而亲环蛋白-E位于细胞核中。亲环蛋白-40与NK-亲环蛋白(这样命名是因为它首次发现于人自然杀伤细胞中)一样存在于胞质液中。还已经观察到这些亲环蛋白在细胞区室之间易位,并且在某些情况下有待被分泌(有助于它们生理功能的特性)。亲环蛋白具有加速肽基-脯氨酰基键顺式/反式异构化速率的特殊酶促能力并且加速新合成的或变性的蛋白质折叠的速率。PPI酶还起到修复通过使细胞暴露于氧化、紫外线辐射、热应力和pH变化而已经被损害的蛋白质的作用。亲环蛋白A和亲环蛋白B可以由细胞分泌并且这些分泌的蛋白质用作促炎性细胞因子。另外,亲环蛋白起到细胞内蛋白质运输的作用并且亲环蛋白-D在打开线粒体通透性转换孔方面具有调节作用。

[0004] 用于亲环蛋白的众所周知的配体和抑制剂是结合亲环蛋白A、亲环蛋白B和亲环蛋白D的具有纳摩尔亲和性的环孢菌素A(CsA)。CsA的众所周知的免疫抑制活性并非是通过亲环蛋白抑制活性表现,而是用亲环蛋白A形成的复合物的一个特性:整个复合物结合蛋白质钙调磷酸酶(其活性对启动淋巴因子基因转录和免疫应答是必不可少的一种磷酸酶)。因此,免疫抑制是形成一种三元复合物环孢菌素/亲环蛋白A/钙调磷酸酶的结果并且仅由环孢菌素A和少许选择的类似物或衍生物显现。

[0005] 亲环蛋白介导的疾病

[0006] 对于本发明特别重要的是发现亲环蛋白涉及许多疾病,包括慢性和急性的炎症病症、恶性肿瘤、病毒、真菌和寄生虫感染、中枢神经系统病症、组织退行性病症、以及局部缺血/再灌注损伤、心血管疾病、呼吸道疾病、代谢综合征、肥胖、糖尿病和与线粒体功能障碍相关联的疾病。

[0007] 亲环蛋白在病毒生命周期和非免疫抑制性类似物NIM-811的抗病毒活性方面具有重要作用,并且暗示环孢菌素A与亲环蛋白A的抑制有关。已显示环孢菌素A和类似物具有对抗HIV、HCV和HBV的活性,并且数种药物正经历用于治疗HCV的临床试验[费希尔G(Fischer G.),加里P(Gallay P.),霍普金斯S(Hopkins S.) (2010) 用于治疗HCV感染的亲环蛋白抑制

剂(Cyclophilin inhibitors for the treatment of HCV infection).药物调研新见(Curr.Opin.Investig.Drugs) 11:911-918]。表明亲环蛋白涉及其他病毒(例如严重急性呼吸道冠状病毒、牛痘病毒、乳头状瘤病毒以及单纯性疱疹病毒)生命周期的研究表明亲环蛋白抑制剂还可以用于治疗由其他病毒引起的感染。对抗HCV的亲环蛋白抑制剂的活性表明它们还可以有效对抗其他病毒[周D(Zhou D.),梅Q(Mei Q.),李J(Li J.),何H(He H.), (2012) 亲环蛋白A和病毒感染(Cyclophilin A and viral infections).生物化学与生物物理研究通讯(Biochem.Biophys.Res.Comm.) 424:647-650],如黄病毒科病毒,例如登革热病毒、黄热病病毒和西尼罗病毒。

[0008] 已经长期认识到环孢菌素A的免疫抑制功能和对其在移植中的临床用途的重要性,然而它和非免疫抑制类似物也通过它们在亲环蛋白上的活性来介导抗炎性作用。此外,虽然亲环蛋白A、亲环蛋白B、亲环蛋白C、亲环蛋白D被研究最多,但是迄今为止已经在人基因组中鉴定了十七种亲环蛋白并且对它们的生理功能的了解是不完全的。此外,有证据显示亲环蛋白可以被分泌并且用作通过细胞表面受体进行信号传导的介导体。CD147已经被鉴定为一种这样的受体并且涉及亲环蛋白在炎症中的功能[尤尔琴科V(Yurchenko V.),贡斯当S(Constant S.),埃森迈瑟E(Eisenmesser E.),布克瑞斯开M(Bukrinsky M.) (2010) 亲环蛋白-CD147相互作用:一种用于抗炎性治疗剂的新靶标(Cyclophilin-CD147interactions:a new target for anti-inflammatory therapeutics).临床实验免疫学(Clin.Exp.Immunol.) 160:305-317]。大量研究暗示控制炎症过程的亲环蛋白涉及炎症性疾病的病因[科瓦里克J(Kovarik J.) (2013) 从免疫抑制到免疫调节当前原理和未来策略(From immunosuppression to immunomodulation current principles and future strategies).病理学(Pathobiology) 80:275-281],包括但不限于:关节炎,如类风湿性关节炎;呼吸道疾病,如变应性哮喘、变应性鼻炎、慢性哮喘、COPD、肺动脉高血压;皮肤疾病,如牛皮癣、特应性鼻炎、荨麻疹、肥大细胞增多症;眼睛疾病,如葡萄膜炎、结膜炎、干眼病、年龄相关性黄斑变性;炎症肠道疾病;牙周炎;狼疮。而且现在越来越多的证据表明慢性炎症过程可以成为导致组织变性或纤维化或代谢不稳定的慢性疾病的基础,从而表明亲环蛋白的配体可以用于慢性疾病,包括:神经系统的退行性病症,如阿尔茨海默氏病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、青光眼;心血管疾病,如心肌炎、心肌病、动脉粥样硬化、再狭窄;肠道疾病如溃疡性结肠炎、克罗恩氏病;肝脏疾病,如肝硬化或酒精性或非酒精性脂肪肝病;代谢综合征和糖尿病。

[0009] 在疾病过程中亲环蛋白被调节并且表达改变与癌症相关联[李J(Lee J.)和金姆SS(Kim SS.) (2010) 亲环蛋白在人癌症中的当前意义(Current implications of cyclophilins in human cancers).实验与临床癌症研究杂志(J.Exp.Clin.Cancer Res.) 29:97]。对于分泌的亲环蛋白的受体CD147也与癌症相关联并且与增殖、肿瘤侵袭和化疗抗性有关。相反,亲环蛋白D活性与由数种抗癌方案诱导的线粒体转换孔和细胞死亡相关联。针对亲环蛋白之间的选择性或组织或亚细胞分布而优化的亲环蛋白抑制剂可以用于广范围的癌症类型,包括但不限于黑色素瘤、淋巴瘤、上皮卵巢癌、乳癌、前列腺癌、口腔癌、子宫内膜癌、肝癌、胰腺癌或皮肤癌。

[0010] 应该指出,分泌的亲环蛋白或一种具体亲环蛋白的相对作用为设计泛亲环蛋白抑制剂或具有选择性的抑制特征或具有选择性的跨组织或生理区室的分布型式的抑制剂产

生了机会,以便优化对于给定疾病的治疗指数。

[0011] 对于本发明特别重要的是位于线粒体基质中的亲环蛋白D(PPIF),在该线粒体基质中它用作线粒体通透性转换孔(MPTP)的调节组分。线粒体通透性转换是由高水平基质钙诱导的现象并且特征在于打开该MPTP。激活该MPTP导致线粒体膜电位损失、基质膨胀、线粒体外膜破裂并且线粒体蛋白质释放到在其中它们激活细胞死亡程序的胞质液中。诱导该MPTP还引起线粒体变为去极化的,这负面影响了ATP(细胞的主要能量来源)的产生,从而引起细胞中的能量不足。许多研究发现一种伤害之后的细胞命运取决于通透性转换的程度;如果仅在轻微程度上发生并且该能量不足是短暂的,该细胞可以恢复,而在越来越大的程度上发生会激活死亡程序,首先导致细胞凋亡并且在极端情况下导致坏死。

[0012] 亲环蛋白D在这一系列事件中的中心作用被基因缺失或沉默实验进一步证实。

[0013] 线粒体通透性转换的诱导涉及许多疾病和病状,包括:对器官的创伤性事件或急性事件如局部缺血/再灌注损伤、创伤性脑损伤、脊髓损伤、中风、心肌梗塞;以及涉及导致相关症状的组织进行性功能损失或功能障碍的慢性疾病,如充血性心力衰竭、心脏病、导致痴呆或精神障碍的CNS病症[马丁LJ(Martin LJ.) (2012) 线粒体在神经退行性疾病中的生物学(Biology of mitochondria in neurodegenerative diseases).Prog.Mol.Biol.Transl.Sci.107:355-415]、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病;癫痫;肌萎缩性侧索硬化;多发性硬化;肌营养不良症;青光眼;黄斑变性;糖尿病性视网膜病变;视网膜营养不良,如色素性视网膜炎;肝脏疾病;由线粒体功能障碍引起的疾病,如利伯氏遗传性视神经病变(LHON)、弗里德希氏共济失调、MELAS综合征、伴破碎红纤维的肌阵挛性癫痫(MERRF);由感染、毒素或代谢异常引起的细胞死亡。

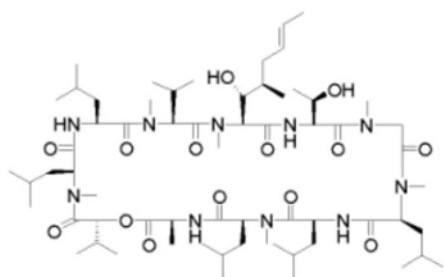
[0014] 因此,该MPTP被公认为用于药物干预以阻断源自线粒体能量不足和异常的组织 and 神经损害的一种治疗靶标。通过抑制亲环蛋白D而抑制该MPTP的打开可以治疗和/或预防与线粒体功能障碍相关联的病症和疾病。

[0015] 已知阻断亲环蛋白功能的药剂(agent)包括免疫抑制剂环孢菌素A(CsA)和它的一些非免疫抑制性衍生物如N-甲基-Val-4-环孢菌素或NIM-811(N-甲基-Ile-4-环孢菌素)、2-氨基乙氧基二苯基硼酸酯(2-APB)、萨菲菌素(sangliferin)以及米醇菌酸。自1983年以来,环孢菌素A已经在临床中用作预防器官移植排斥的免疫抑制剂。虽然对于器官移植受体而言挽救了生命,但是该药物具有限制它更广泛使用的狭窄治疗指数。毒性和副作用包括肾脏和肝脏毒性、高血压、牙龈增生、多毛症、恶心、头痛、颤抖以及感觉异常。这些作用中的一些与免疫抑制的机理相关联,这通常认为是不希望的特性,除了在移植中。事实上,这种活性使受试者易患病毒感染和恶性肿瘤的风险增加。环孢菌素是非常不溶于水性系统中的并且因此它通常以混悬液或乳剂的形式通过口来给药。已经开发出用于静脉内给药的非水性配制品,但是用于这些制剂中的添加剂常常与副作用本身相关联,显著地是过敏反应。因此,存在对开发具有降低的免疫抑制活性或不具有免疫抑制活性并且是可渗透和可溶的这样使得它们可以易于配制成治疗剂的新颖亲环蛋白抑制剂的明确治疗需要。本发明提供满足这些要求的化合物。

[0016] 环十一缩酚肽——具有降低的免疫抑制的亲环蛋白抑制剂

[0017] 有待鉴定为亲环蛋白的一种有效抑制剂的第一环十一缩酚肽具有化学式A中示出的结构。

[0018]



化学式 A (化合物 1)

[0019] 根据W0 2011/141891,这个化合物还可以被描述为环-(MeBmt-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal)。这个家族的化合物通常可以称为

[0020] 环 (AXX₁ AXX₂ AXX₃ AXX₄ AXX₅ AXX₆ AXX₇ D-Hiv AXX₉ AXX₁₀ AXX₁₁)
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

[0021] 其中AXX₁是N-甲基-(4R)-4-丁-2E-烯-1-基-4-甲基-(L)-苏氨酸,并且D-Hiv是(D)-2-羟基异戊酸。

[0022] 使用具有化学式A的化合物本身用于治疗以上提到的指征的主要缺点是它的高水平免疫抑制活性和它的不良水溶性。

[0023] 最近,已经披露了保留它们结合亲环蛋白的能力但具有明显降低的免疫抑制特性的新型环十一缩酚肽(W02010/052559 A1)。这个申请要求了某些环十一缩酚肽作为用于治疗病毒感染(显著地被丙型肝炎感染)的化合物的用途。

[0024] 在另一个披露内容中,(W02011/141891 A1)报道了某些环十一缩酚肽作为用于治疗细胞死亡相关病症或疾病的化合物的用途。

[0025] 描述于这些专利中的结构修饰用来消除来自母体分子的免疫抑制特性。然而,它们不能实现对这些分子在水性系统中的低溶解性的改进。

[0026] 现在发现对该环十一缩酚肽的残余部分1进行的某些修饰不仅在水性溶剂中具有良好溶解性而且同时具有强烈降低的免疫抑制活性。

[0027] 发明概述

[0028] 根据一个方面,本发明的化合物包含具有降低的免疫抑制活性的新颖环十一缩酚肽。根据另一个方面,这些化合物具有改进的水溶性。根据另一个方面,这些化合物对亲环蛋白(包括亲环蛋白-A和亲环蛋白-D)具有高亲和性。根据其他方面,本发明的化合物包含在治疗亲环蛋白介导的疾病或病状方面有用并且可用于开发针对此类疾病和病状的疗法的环十一缩酚肽类似物。

[0029] 在此披露了环十一缩酚肽化合物,这些环十一缩酚肽化合物可以称为

[0030] 环 (AXX₁ AXX₂ AXX₃ AXX₄ AXX₅ AXX₆ AXX₇ D-Hiv AXX₉ AXX₁₀ AXX₁₁)
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

[0031] 其中AXX₁在侧链中含有一个氮原子,如下所进一步描述,并且AXX₂是Abu、Val、Thr、Thr (OMe)、Thr (OAc)、Thr (OCOCH₂CH₂CH₂OH) 或一种替代的苏氨酸酯或苏氨酸-O-烷基或取代的O-烷基部分、Nva、5-羟基-Nva (Hnv) 或具有类型C(=O)CH₃或C(=N-Y)CH₃的一个部分,其中Y是OH、NH₂或O-烷基或N-烷基或其取代的烷基形式;

[0032] AXX₃是任选取代的亚烷基、D-MeAla、D-3-氟-MeAla、D-MeSer、D-MeSer (OAc)、D-MeSer (OCH₂CH₂OH)、D-MeSer (OCH₂CH₂NEt₂)、D-MeAsp (OMe) 或具有一个侧链的一种D-氨基酸,

该侧链是选自氢、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、烷硫基或取代的烷硫基；

[0033] AXX₄是MeLeu、MeIle、MeMet、Me Val、MeThr、MeThr (OAc)、MeAla、EtVal、EtIle、EtPhe、EtTyr、EtThr (OAc)、MeThr (OAc)、MeTyr、MeTyr (OAc)、MeTyr (OMe)、MePhe、MeMet (Ox)，其中甲硫氨酸的硫原子是亚砷或砷；

[0034] AXX₅是Leu、Val、Ile、Gly、Abu；

[0035] AXX₆是MeAla、Sar、MeLeu；

[0036] AXX₇是Gly、Ala；

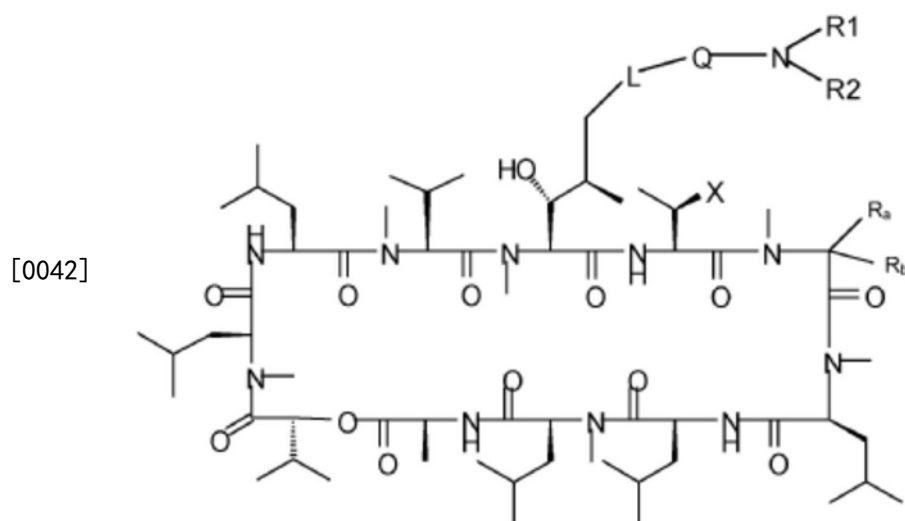
[0037] D-Hiv是(D)-2-羟基异戊酸；

[0038] AXX₉是MeLeu；

[0039] AXX₁₀是Leu；并且

[0040] AXX₁₁是MeVal。

[0041] 根据本发明的这些方面，提供了一种具有化学式(1)的化合物：



[0043] 或其一种药学上可接受的盐、互变异构体或N-氧化物，其中：

[0044] L代表一个键或具有1-6个碳原子的一种任选取代的、任选部分不饱和的链，在该链中具有任选的额外杂原子，并且可以是任选支链的并且任选地连接至R₁以形成含有一个或多个氮原子的环结构，

[0045] Q代表一个一级、二级或三级共价键、羰基和任选地到R₁的一个连接基，

[0046] R₁和R₂可以是不存在的或独立地代表H、烷基、取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-COR₃、-CO₂R₃、-OR₄、-NR₄R₅、CONR₄R₅、-C(=NR₆)NR₄R₅、-C(=NR₆)OR₃，并且任选地R₁和R₂可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环，

[0047] R₃代表烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，

[0048] R₄和R₅独立地代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，并且任选地R₄和R₅可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环，

[0049] R₆代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，

[0050] X代表H、OH、OC(=O)-烷基、OC(=O)-取代的烷基、O-烷基、O-取代的烷基、羰基(=O)或亚胺(=N-Y)，其中Y是-OR₄或-NR₄R₅，

[0051] R_a 代表氢、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、烷硫基、取代的烷硫基或任选取代的亚烷基,并且

[0052] R_b 代表氢或是不存在的。

[0053] 基团L-Q-NR₁R₂可以包含通过一个任选取代的烷基连接子附接的一个一级、二级或三级氨基。基团L-Q-NR₁R₂可以包含-C(=O)-NR₁R₂。

[0054] 基团L-Q-NR₁R₂可以包含通过一个任选取代的烷基连接子附接的一个一级或二级酰胺、脲、脘、胍或氨基甲酸酯基团。Q可以是一个羰基,这样使得酰胺可以具有取向-C(=O)N以及-NC(=O)。当Q是一个羰基时,L可以是不存在的。

[0055] 基团L-Q-NR₁R₂可以包含一个C=N双键部分,例如C=N-OH、C=N-OR、C=N-NH₂、C=N-NHR或C=N-NRR。AXX2处的基团还可以包含一个羰基或一个C=N双键部分,例如C=N-OH、C=N-OR、C=N-NH₂、C=N-NHR或C=N-NRR。

[0056] 基团L-Q-NR₁R₂可以包含一个含氮杂环。该杂环可以是可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环。

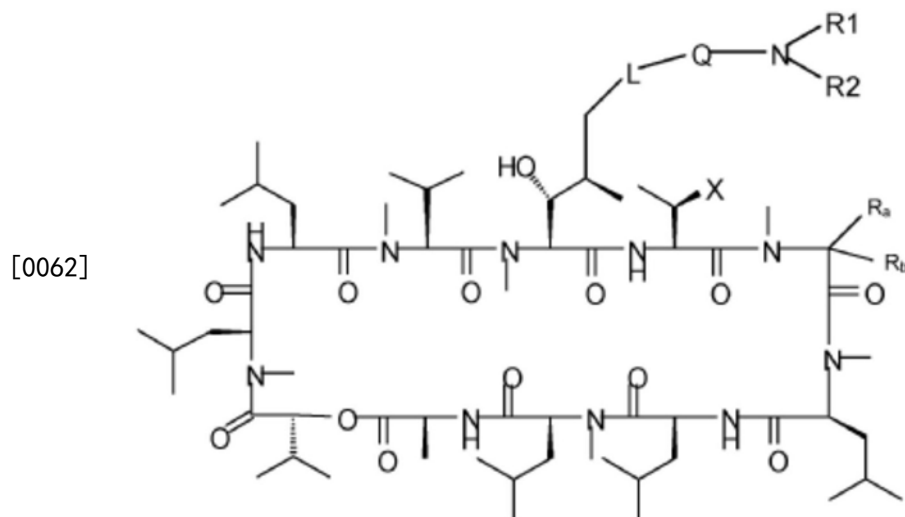
[0057] 在此披露了含有在此披露的一种化合物的药物组合物。

[0058] 在此披露的化合物可以用于药剂制造。这些药剂或药物组合物可以用于治疗或预防可以通过抑制亲环蛋白活性而改善的疾病、病理或症状。

[0059] 本发明的详细说明

[0060] 本发明的化合物包含具有降低的免疫抑制活性的新颖环十一缩酚肽。根据另一个方面,这些化合物具有改进的水溶性。根据另一个方面,这些化合物对亲环蛋白(包括亲环蛋白-A和亲环蛋白-D)具有高亲和性。根据其他方面,本发明的化合物包含在治疗亲环蛋白介导的疾病或病状方面有用并且可用于开发针对此类疾病和病状的疗法的环十一缩酚肽类似物。

[0061] 根据本发明的这些方面,提供了一种具有化学式(1)的化合物:



[0063] 或其一种药学上可接受的盐、互变异构体或N-氧化物,其中:

[0064] L代表具有1-6个碳原子的一种任选取代的、任选部分不饱和的链,在该链中具有任选的额外杂原子,并且可以是任选支链的并且任选地连接至R₁以形成含有一个或多个氮原子的环结构,

[0065] Q代表一个一级、二级或三级共价键、羰基和任选地到R₁的一个连接基,

[0066] R1和R2可以是不存在的或独立地代表H、烷基、取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-\text{COR}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{OR}_4$ 、 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_6)\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_6)\text{OR}_3$ ，并且任选地R1和R2可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环，

[0067] R3代表烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，

[0068] R4和R5独立地代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，并且任选地R4和R5可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环，

[0069] R6代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，

[0070] X代表H、OH、 $\text{OC}(=\text{O})$ -烷基、 $\text{OC}(=\text{O})$ -取代的烷基、O-烷基、O-取代的烷基、羰基($=\text{O}$)或亚胺($=\text{N}-\text{Y}$)，其中Y是 $-\text{OR}_4$ 或 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ ，

[0071] R_a 代表氢、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、烷硫基、取代的烷硫基或任选取代的亚烷基，并且

[0072] R_b 代表氢或是不存在的。

[0073] 基团L-Q-NR1R2可以包含通过一个任选取代的烷基连接子附接的一个一级、二级或三级氨基。基团L-Q-NR1R2可以包含 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$ 。

[0074] 基团L-Q-NR1R2可以包含通过一个任选取代的烷基连接子附接的一个一级或二级酰胺、脲、脘、胍或氨基甲酸酯基团。Q可以是一个羰基，这样使得酰胺可以具有取向 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ 以及 $-\text{NC}(=\text{O})$ 。当Q是一个羰基时，L可以是不存在的。

[0075] 基团L-Q-NR1R2可以包含一个 $\text{C}=\text{N}$ 双键部分，例如 $\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $\text{C}=\text{N}-\text{NH}_2$ 、 $\text{C}=\text{N}-\text{NHR}$ 或 $\text{C}=\text{N}-\text{NRR}$ 。

[0076] 该基团L-Q-NR1R2可以包含一个含氮杂环。该杂环可以是可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环。

[0077] 连接部分L可以是一个键、或1-6个碳原子。L可以在链中含有一个或多个杂原子。L可以含有散布在这些碳原子之间的O、N或S原子。L可以含有一个分支点。L可以含有一个或多个双键或三键，这样使得L可以是部分不饱和的。L可以与R1或R2连接以形成含有一个或多个氮原子的环。L可以是 $(\text{CH}_2)_n$ ，其中n是1-4。L可以含有单一双键。L可以是 $\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 。L可以是不存在的，其中Q是一个羰基。

[0078] 部分Q可以是一个共价键。Q可以是一个一级(单)共价键，其中R1和R2都是存在的。Q可以是一个二级共价(双)键，其中仅单一R1基团是存在的。Q可以是一个三级共价(三)键以产生其中R1和R2是不存在的氰基(CN)。Q可以是一个羰基，这样使得Q-N是一个 $\text{C}(=\text{O})-\text{N}$ 酰胺基团。Q可以与R1或R2连接以形成含有一个或多个氮原子的环。

[0079] 示例性化合物可以是其中R1和R2与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代或任选部分不饱和的一个4-7元芳基、环烷基或杂环。示例性环包括任选取代的吗啉基、任选取代的哌嗪基、任选取代的氧氮杂卓基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的稠合吡咯烷基、任选取代的硫代吗啉基、或其S氧化物。该环可以被稠合以形成一个双环系统。

[0080] R1和R2可以是不存在的或独立地代表H、烷基、取代的烷基、 $-\text{COR}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{OR}_4$ 、 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 CONR_4R_5 、 $-\text{C}(=\text{NR}_6)\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_6)\text{OR}_3$ ，并且任选地R1和R2可以与它们附接的氮原子

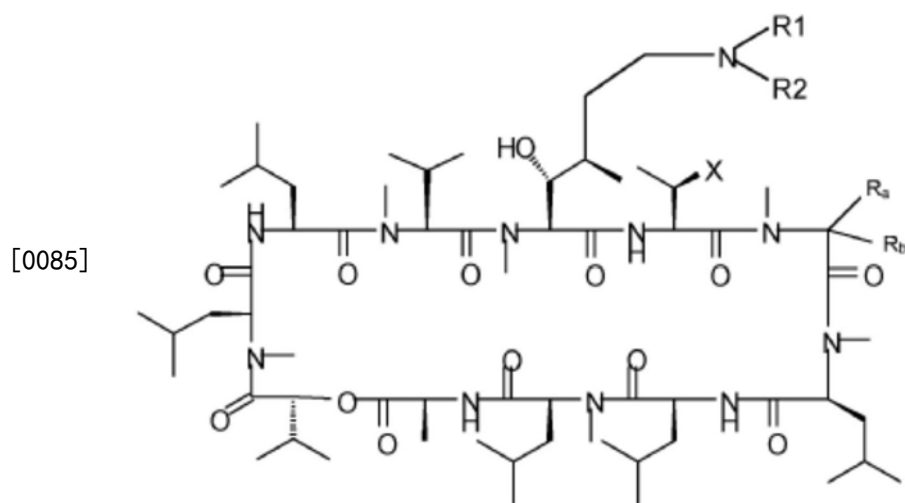
一起形成可以被进一步耦合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环。

[0081] R1和/或R2可以是H。R1和/或R2可以是烷基或取代的烷基。R1和/或R2可以是甲基或乙基。R1和/或R2可以是异丙基。R1和/或R2可以是芳基或取代的芳基。R1和/或R2可以是杂芳基或取代的杂芳基。R1和/或R2可以是被另一个环取代的一个烷基。该环可以是脂肪族的或芳香族的,并且可以含有一个或多个杂原子。R1和/或R2可以具有类型CH₂-环或CH₂-CH₂-环。该环可以是2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基。该环可以是一个5元杂芳基环。该5元环可以含有2、3或4个氮原子。该环可以是一个6元环。该6元环可以含有一个或两个氧原子或氮原子。在每种情况下,指定的环可以任选地被进一步取代。R1和/或R2可以是在该烷基链中被一个杂原子取代的一个烷基。R1和/或R2可以是具有类型CH₂-CH₂-O-烷基的一个基团。R1和/或R2可以是一个环烷基或杂环烷基。该环烷基或杂环烷基可以被进一步取代。

[0082] 对于R1和/或R2的示例性基团包括甲基、乙基、异丙基、(CH₂)_n-吡啶基、(CH₂)_n-吡唑基、(CH₂)_n-四唑基、-(CH₂)_{n-1},4-二噁烷基、(CH₂)_n-OMe、(CH₂)_n-四氢吡喃基、(CH₂)_n-CN,其中n是1、2或3。

[0083] R1或R2可以代表一个酰胺COR₃,其中R₃代表烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。R1或R2可以代表一个酰胺COCH₃。R1或R2可以代表一个氨基甲酸酯CO₂R₃,其中R₃代表烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。R1或R2可以代表一个肟或羟胺OR₄,其中R₄代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。R1或R2可以代表一个脒NR₄R₅,其中R₄和R₅独立地代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基,并且任选地R₄和R₅可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步耦合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环。R1或R2可以代表-C(=NR₆)NR₄R₅或-C(=NR₆)OR₃,其中R₃代表烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基并且R₄和R₅独立地代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基,并且任选地R₄和R₅可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步耦合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环并且R₆代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0084] 示例性化合物包括基于以下化学式的那些



[0086] 或其一种药学上可接受的盐、互变异构体或N-氧化物,其中:

[0087] R1和R2可以独立地代表H、烷基、取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳

基、任选取代的杂芳基、 $-\text{COR}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{OR}_4$ 、 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_6)\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_6)\text{OR}_3$ ，并且任选地R1和R2可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环，

[0088] R3代表烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，

[0089] R4和R5独立地代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，并且任选地R4和R5可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环，

[0090] R6代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，

[0091] X代表H、OH、 $\text{OC}(=\text{O})$ -烷基、 $\text{OC}(=\text{O})$ -取代的烷基、O-烷基、O-取代的烷基、羰基(=O)或亚胺(=N-Y)，其中Y是 $-\text{OR}_4$ 或 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ ，

[0092] R_a 代表氢、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、烷硫基、取代的烷硫基或任选取代的亚烷基，并且

[0093] R_b 代表氢或是不存在的。

[0094] X代表H、OH、 $\text{OC}(=\text{O})$ -烷基、 $\text{OC}(=\text{O})$ -取代的烷基、O-烷基、O-取代的烷基、羰基(=O)或亚胺(=N-Y)，其中Y是 $-\text{OR}_4$ 或 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ 。当X是OH时，该氨基酸是苏氨酸。该苏氨酸的羟基部分可以呈一种酯或O-烷基的形式，其中该酯或烷基是任选取代的。例如，该氨基酸可以是Thr(OMe)、Thr(OAc)、Thr($\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)、或一个替代的苏氨酸酯或苏氨酸-O-烷基或取代的O-烷基部分。该酯可以呈 $\text{OC}(=\text{O})$ -烷基或 $\text{OC}(=\text{O})$ -取代的烷基的形式。X可以代表具有类型 $-\text{OCOR}_3$ 或 $-\text{OCOR}_3$ 的一个基团，其中R3代表烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。X可以代表具有类型 $-\text{OR}_4$ 的一个基团，其中R4代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。X可以呈一个羰基(=O)形式存在。X可以呈一个亚胺(=N-Y)形式存在，其中Y是 $-\text{OR}_4$ 或 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ ，其中R4和R5独立地代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，并且任选地R4和R5可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环。

[0095] R_a 代表氢、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、烷硫基、取代的烷硫基或任选取代的亚烷基。 R_a 包括具有类型 $-\text{S}-\text{R}_7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}_7$ 的取代的烷基以及其亚砷和砷类似物，其中R7代表H、烷基或取代的烷基。

[0096] 对于 R_a 的示例性基团包括： $=\text{CH}_2$ ； $-\text{CH}_2\text{SH}$ ； $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{N}-\text{R}_4\text{R}_5$ ，其中R4和R5独立地代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，并且任选地R4和R5可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环并且n是1-4； $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n$ -芳基，其中n是1-4； $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基，其中n是1-4； $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ ； $-\text{CH}_2-\text{S}$ -环烷基； CH_2-S -杂环烷基； $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_4$ ，其中R4代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基并且n是1-4； $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}_2$ ，其中n是1-4； $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ ，其中n是1-4。在以上给出的每个实例中，硫可以被氧化成亚砷或砷，并且化学式可以表示为 $-\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-$ ，其中m是0-2。

[0097] 对于 R_a 的另外的示例性基团可以见于公开案US2012/0088734，该专利的内容结合在此。

[0098] R_b 代表氢或是不存在的，其中 R_a 是亚烷基。

[0099] 示例性化合物可以包括具有化学式1的一种化合物,其中L是具有1-6个碳原子的一个链,Q是一个一级共价键或一个羰基并且R1和R2与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环。

[0100] 示例性化合物可以包括具有化学式1的一种化合物,其中L是具有1-6个碳原子的一个链,Q是一个一级共价键或一个羰基并且R1和R2与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个5-7元环烷基或杂环。

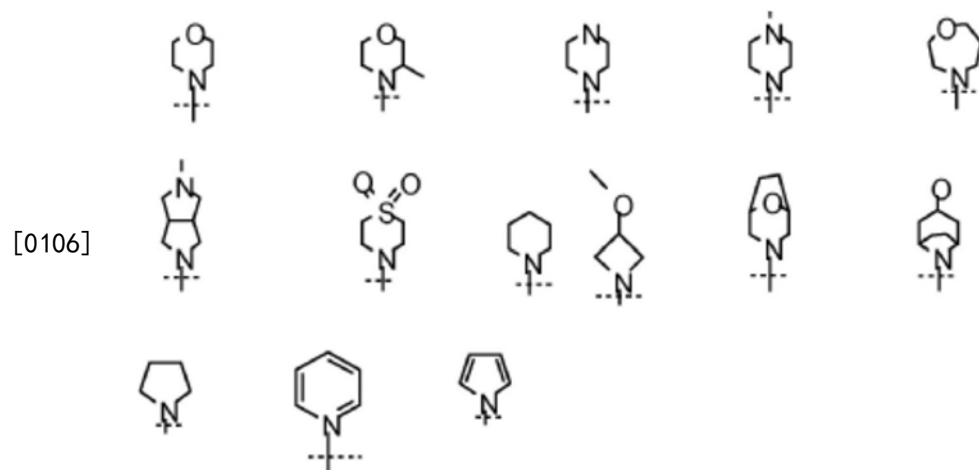
[0101] 示例性化合物可以包括具有化学式1的一种化合物,其中基团L-Q-NR1-R2选自 $-(CH_2)_n-NR_1R_2$,其中n是1-4并且R1和R2可以独立地代表H、烷基、取代的烷基或可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环。

[0102] 示例性化合物可以包括具有化学式1的一种化合物,其中基团L-Q-NR1-R2选自 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-NR_1R_2$,其中n是1-4,m是1-4并且R1和R2可以独立地代表H、烷基、取代的烷基或可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环。

[0103] 示例性化合物可以包括具有化学式1的一种化合物,其中基团L-Q-NR1-R2选自 $-(CH_2)_n-CO-NR_1R_2$,其中n是1-4并且R1和R2可以独立地代表H、烷基、取代的烷基或可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环。

[0104] 示例性化合物可以包括具有化学式1的一种化合物,其中基团L-Q-NR1-R2选自 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-CO-NR_1R_2$,其中n是1-4,m是1-4并且R1和R2可以独立地代表H、烷基、取代的烷基或可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环。

[0105] 对于-NR1R2的示例性结构包括



[0107] 示例性化合物包括具有化学式1的一种化合物,其中L是具有0-1个杂原子取代基和0-1个双键的一个C1-6烷基,Q是一个一级共价键并且R1和R2独立地是H、烷基或取代的烷基。

[0108] 示例性化合物包括具有化学式1的一种化合物,其中L或Q连接至R1以形成含有一个或多个氮原子的环结构。

[0109] 示例性化合物可以包括具有化学式1的一种化合物,其中基团L-Q-NR1-R2选自 $-(CH_2)_n-NR_1R_2$,其中n是1-4,R1是H或烷基,并且R2代表 $-COR_3$ 、 $-CO_2R_3$ 、 $-CONR_4R_5$ 、 $-C(=NR_6)NR_4R_5$ 或 $-C(=NR_6)OR_3$,其中R3代表烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代

的杂芳基, R4和R5独立地代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基, 并且任选地R4和R5可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环, 并且R6代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

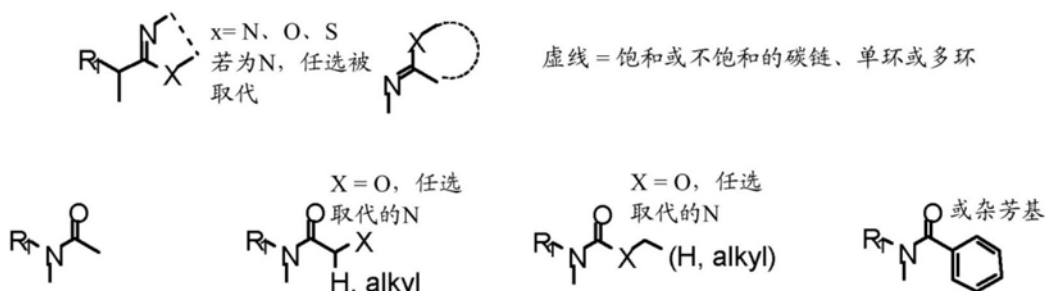
[0110] 示例性化合物可以包括具有化学式1的一种化合物, 其中基团L-Q-NR1-R2选自-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-NR1R2, 其中n是1-4, m是1-4, R1是H或烷基, 并且R2代表-COR₃、-CO₂R₃、-CONR₄R₅、-C(=NR₆)NR₄R₅或-C(=NR₆)OR₃, 其中R3代表烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基, R4和R5独立地代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基, 并且任选地R4和R5可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环, 并且R6代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0111] 对于N-COR₃、-CO₂R₃、-CONR₄R₅、-C(=NR₆)NR₄R₅或-C(=NR₆)OR₃的示例性结构包括:

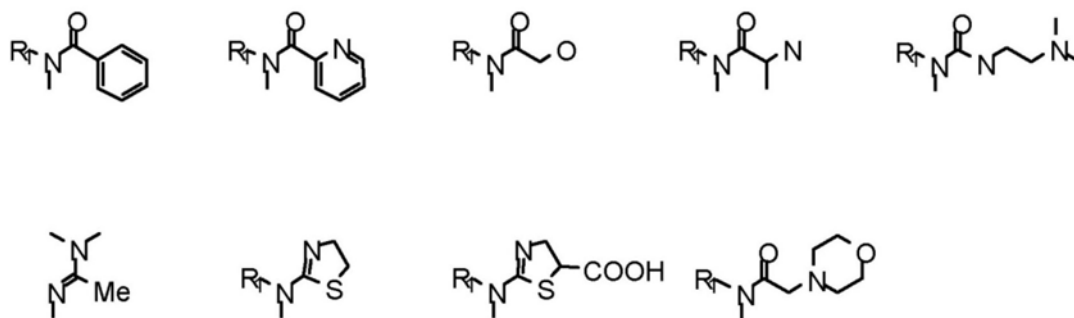


[0113] 其中这些箭头指示可以被进一步取代的位置。基团可以包括

[0114] 虚线=饱和或不饱和的碳链、单环或多环

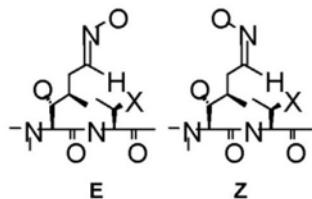
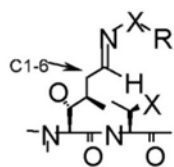


[0115]



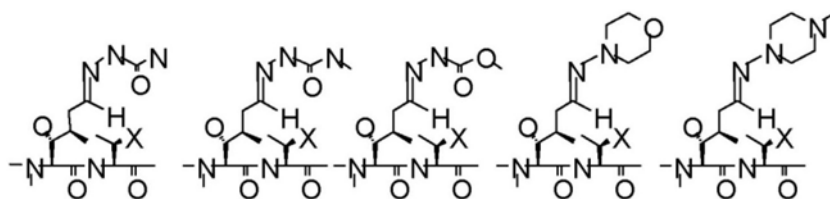
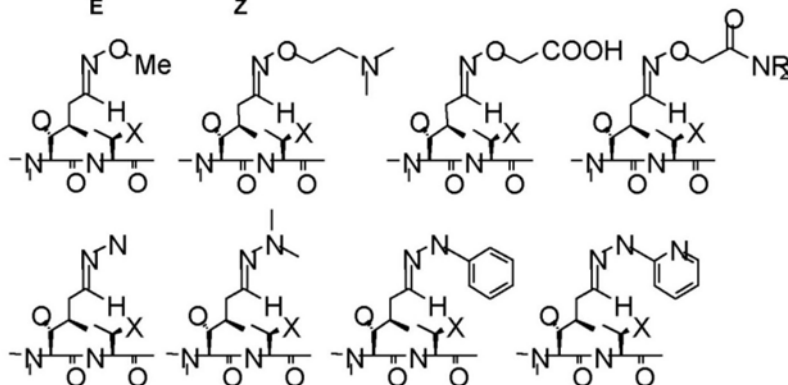
[0116] 示例性化合物包括具有化学式1的一种化合物, 其中Q是一个二级共价键, R1是不存在的并且R2是-OR₄或-NR₄R₅, 其中R4和R5独立地代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基, 并且任选地R4和R5可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环。

[0117] 示例性化合物包括以下示出的那些。在下图中, L-Q-NR1-R2基团以环状肽环显示。

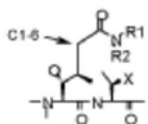


此系列的所有衍生物均可以具有Z和E构型；
以下仅示出一种(E)构型

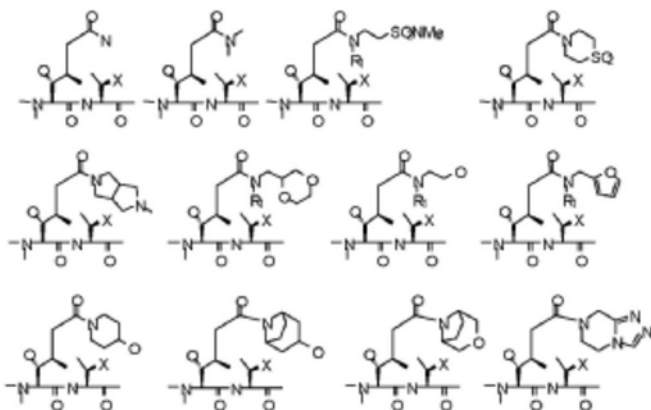
[0118]



[0119] 具有类型CONR₁R₂的示例性酰胺结构包括

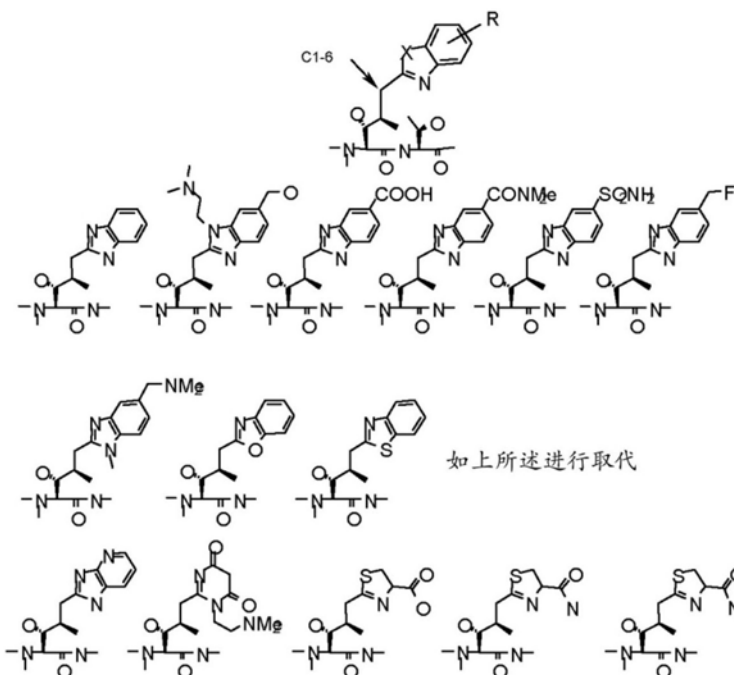


[0120]



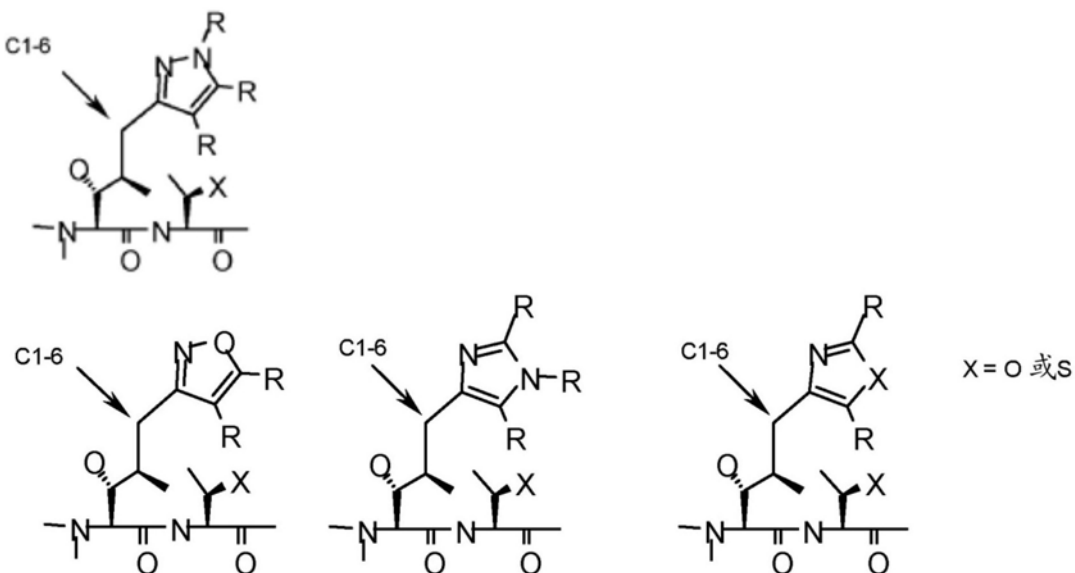
[0121] 其中L或Q连接至R₁的结构实例包括：

[0122]



[0123] 其中R是芳环上的一个或多个任选取代基。替代结构是

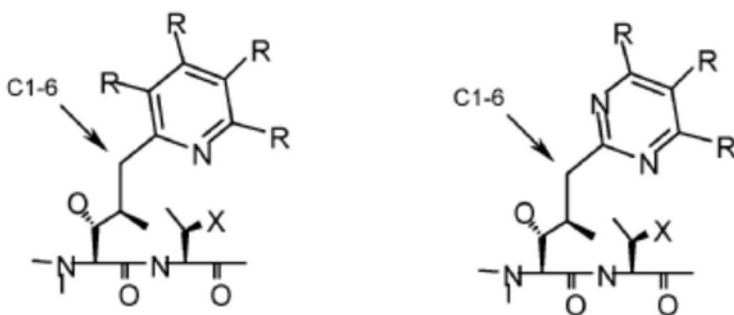
[0124]



[0125] 其中R独立地是H、烷基或取代的烷基。

[0126] 替代结构含有一个环,该环含有一个或多个氮原子。该环可以是如上所示芳香族的。该环可以是一个任选取代的6元芳环。该环可以是一个吡啶基或吡嗪基环。该环可以具有化学式

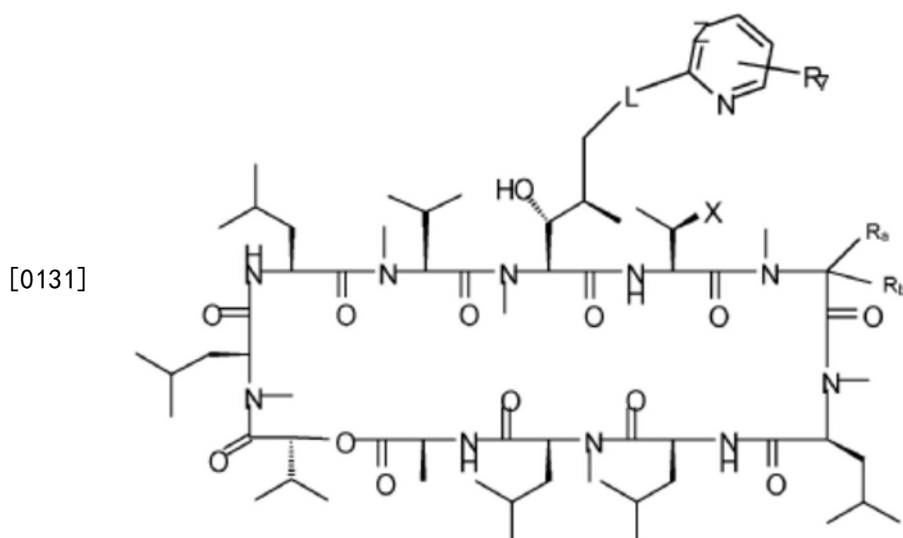
[0127]



[0128] 其中R独立地是H、烷基或取代的烷基。

[0129] 在以上示出的每个C1-6链中,这些链可以含有一个或多个双键。这些链可以是 $(CH_2)_n$,其中n是1-6或可以含有一个 $CH=CH$ 基团以及另外的 CH_2 基团达到总共6个碳原子。

[0130] 化合物可以根据化学式



[0132] 或其一种药学上可接受的盐、互变异构体或N-氧化物,其中

[0133] L代表一个键或具有1-6个碳原子的一种任选取代的、任选部分不饱和的链,在该链中具有任选的额外杂原子,并且可以是任选支链的,

[0134] Z代表N或CH,

[0135] R7代表H、任选取代的烷基、 NH_2 、杂环烷基、 $-NR_4R_5$

[0136] R4和R5独立地代表H、烷基、取代的烷基、环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基,并且任选地R4和R5可以与它们附接的氮原子一起形成可以被进一步稠合或任选取代的一个4-7元芳基、环烷基或杂环

[0137] X代表H、OH、 $OC(=O)-$ 烷基、 $OC(=O)-$ 取代的烷基、O-烷基、O-取代的烷基、羰基($=O$)或亚胺($=N-Y$),其中Y是 $-OR_4$ 或 $-NR_4R_5$,

[0138] R_a 代表氢、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、烷硫基、取代的烷硫基或任选取代的亚烷基,并且

[0139] R_b 代表氢或是不存在的,

[0140] R7可以在该吡啶基或吡嗪基的任何位置上。R7可以是H、甲基或吗啉基。

[0141] 在此的披露内容包括任何药学上可接受的盐。当化合物是异构体时,包括所有手性形式和外消旋体。这些披露内容包括所有溶剂合物、水合物和晶体形式。

[0142] 在所描述的任何化合物均具有手性中心的程度上,本发明延伸至所述化合物的所有异构体,无论呈非对映异构体混合物或分离的非对映异构体形式。然而如此制备时,在此描述的发明涉及任何披露的化合物的所有晶体形式、溶剂合物和水合物。在此披露的任何化合物具有酸性或碱性中心如羧酸酯或氨基的程度上,在此包括所述化合物的所有盐形式。在医药用途的情况下,该盐可以视为一种药学上可接受的盐。

[0143] 可能提到的药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。可以通过常规手段,例如,通过将一种化合物的一种游离酸或一种游离碱形式与一个或多个当量的一种适当的酸

或碱、任选地在一种溶剂中或在其中该盐不可溶的一种介质中进行反应,接着使用标准技术(例如,在真空中,通过冷冻干燥或通过过滤)去除所述溶剂或所述介质来形成此类盐。还可以通过将呈盐形式的一种化合物的一种平衡离子与另一种平衡离子进行交换,例如使用一种适合的离子交换树脂来制备盐。

[0144] 药学上可接受的盐的实例包括衍生自无机酸和有机酸的酸加成盐,以及衍生自金属(如钠、镁、或优选地钾和钙)或有机碱(如乙醇胺、N,N-二烷基乙醇胺、吗啉等)的盐。

[0145] 酸加成盐的实例包括使用以下酸形成的酸加成盐:乙酸、2,2-二氯乙酸、柠檬酸、乳酸、扁桃酸、乙醇酸、己二酸、藻酸、芳基磺酸(例如,苯磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸和对甲苯磺酸)、抗坏血酸(例如L-抗坏血酸)、L-天冬氨酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、丁酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己氨磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖(例如D-葡萄糖)、葡萄糖醛酸(例如D-葡萄糖醛酸)、谷氨酸(例如L-谷氨酸)、 α -酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟乙磺酸、乳酸(例如(+)-L-乳酸和(±)-DL-乳酸)、乳糖酸、马来酸、苹果酸(例如(-)-L-苹果酸)、(±)-DL-扁桃酸、偏磷酸、甲磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、磷酸、丙酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、单宁酸、酒石酸(例如(+)-L-酒石酸)、硫氰酸、十一碳烯酸以及戊酸。

[0146] 盐的具体实例是衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸的盐;来自有机酸,如酒石酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸、苯甲酸、乙醇酸、葡萄糖酸、琥珀酸、芳基磺酸类的盐;以及来自金属如钠、镁、或优选地钾和钙的盐。

[0147] 还涵盖这些化合物和它们的盐的任何溶剂合物。优选的溶剂合物是通过将一种非毒性药学上可接受的溶剂(以下称为溶剂化溶剂)的分子结合到本发明的这些化合物的固态结构(例如晶体结构)中而形成的溶剂合物。此类溶剂的实例包括水、醇类(如乙醇、异丙醇和丁醇)和二甲亚砜。可以通过用一种溶剂或含有该溶剂化溶剂的溶剂混合物重结晶本发明的这些化合物来制备溶剂合物。在任何给定情况下是否已经形成一种溶剂合物可以通过使用众所周知和标准的技术如热重分析(TGA)、差示扫描量热法(DSC)和X-射线晶体学对该化合物的晶体进行分析来确定。

[0148] 这些溶剂合物可以是化学计量的或非化学计量的溶剂合物。具体溶剂合物可以是水合物,并且水合物的实例包括半水合物、一水合物和二水合物。

[0149] 对于溶剂合物和用于制备并表征它们的方法的更详细讨论参见布尔(Bryn)等人,药物固态化学(Solid-State Chemistry of Drugs),第二版,SSCI出版,美国西拉斐特公司(Inc of West Lafayette, IN, USA),1999,ISBN0-967-06710-3。

[0150] 定义

[0151] 氨基

[0152] 氨基意指 NH_2 。氨基包括取代的氨基。取代的氨基意指 NHR 或 NR^2R^3 ,其中 R^2 和 R^3 是独立的取代基或其中 NR^2R^3 形成一个任选取代的4至7元非芳香族杂环,该非芳香族杂环任选地含有选自O、N和S以及其氧化形式的第二杂原子环成员。

[0153] 示例性取代的氨基包括 NMe_2 、 NEt_2 、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、N-环己基,其中这些环可以被进一步取代。

[0154] 烷基

[0155] 烷基意指一种脂肪族烃基。该烷基可以是直链的或支链的或环状的。“支链的”意指在该基团中存在至少一个碳分支点。因此,例如叔丁基和异丙基都是支链基团。该烷基可以是一个低级烷基。“低级烷基”意指具有1至约6个碳原子,例如2、3、4、5或6个碳原子的一种直链或支链的烷基。

[0156] 示例性烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、正己基、2-己基、3-己基、正庚基、2-庚基、3-庚基、4-庚基、2-甲基-丁-1-基、2-甲基-丁-3-基、2-甲基-戊-1-基、2-甲基-戊-3-基。

[0157] 该烷基可以是任选取代的,例如如下所举例说明。术语烷基还包括可以被进一步取代的脂肪族烃基如烯基和亚烷基和环烷基、亚环烷基、杂环烷基以及亚杂环烷基。

[0158] 烯基

[0159] 烯基意指一种不饱和的脂肪族烃基。该不饱和可以包括一个或多个双键、一个或多个三键或其任何组合。该烯基可以是直链的或支链的。“支链的”意指在该基团中存在至少一个碳分支点。任何双键可以独立于该基团中的任何其他双键而呈(E)或(Z)构型。

[0160] 该烯基可以是一个低级烯基。“低级烯基”意指具有2至6个碳原子,例如2、3、4、5或6个碳原子的一种直链或支链的烯基。示例性烯基包括乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、丁-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-3-烯-1-基、戊-1-烯-1-基、戊-2-烯-1-基、戊-3-烯-1-基、戊-4-烯-1-基、戊-1-烯-2-基、戊-2-烯-2-基、戊-3-烯-2-基、戊-4-烯-2-基、戊-1-烯-3-基、戊-2-烯-3-基、戊二烯-1-基、戊二烯-2-基、戊二烯-3-基。当替代的(E)和(Z)形式是可能时,每种形式均被认为是单独鉴定的。该烯基可以是任选取代的,例如如下所举例说明。烯基包括氰基。

[0161] 亚烷基

[0162] 亚烷基意指通过一个双键连接至分子的其余部分的任何烷基或烯基。针对烷基和烯基在此提供的定义和说明进行适当修改也适用于亚烷基。

[0163] 烷硫基

[0164] 烷硫基意指在碳链中含有一个硫原子的任何烷基。该硫原子可以呈一种硫醚(C-S-C)、一种亚砷(C-S(=O)-C)或砷(C-S(=O)₂-C)的形式。烷硫基可以被进一步取代。烷硫基包括CH₂-S-R,其中R是一个另外的烷基、环烷基或取代的烷基。

[0165] 环烷基

[0166] 环烷基意指一种环状非芳香族烃基。该环烷基可以包括非芳香族不饱和度。该环烷基可以具有3至6个碳原子,例如3、4、5或6个碳原子。示例性环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、环己烯基。

[0167] 该环烷基可以是如下所定义的任选取代的,例如如下所举例说明。示例性取代的环烷基包括单烷基取代的环烷基或多烷基取代的环烷基,如1-甲基环丙基、1-甲基环丁基、1-甲基环戊基、1-甲基环己基、2-甲基环丙基、2-甲基环丁基、2-甲基环戊基、2-甲基环己基、1,2-二甲基环己基或1,3-二甲基环己基。

[0168] 亚环烷基

[0169] 亚环烷基意指通过一个双键连接至分子的其余部分的任何环烷基。针对环烷基在此提供的定义和说明进行适当修改也适用于亚环烷基。

[0170] 杂环烷基

[0171] 杂环烷基意指在环中含有一个或多个杂原子的一种非芳香族环状基团。该杂环烷基可以含有O、N或S原子。该杂环烷基可以是完全饱和的或部分不饱和的。该杂环烷基典型地是单环或双环的,并且更通常地是单环的。

[0172] 示例性杂环烷基包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂卓基、二氮杂卓基、二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、4,5-二氢-1H-马来酰亚胺基、二氧杂环戊烷基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噁唑烷基、哌嗪基、吡咯烷酮基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、环丁砜基、3-环丁烯砜基(sulfolenyl)、四氢呋喃基、硫代吗啉基、二氢吡喃基(例如3,4-二氢吡喃基、3,6-二氢吡喃基)、二噁烷基、六氢嘧啶基、2-吡啶基、吡啶基、哒嗪基、4H-喹啉基、喹宁环基(quinuclinylyl)、四氢吡喃基、3,4,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,4-四氢嘧啶基、3,4,5,6-四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四亚甲基亚砜、噻唑烷基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、乙内酰脲基等。附接点可以通过该环系统的任何原子。

[0173] 亚杂环烷基

[0174] 亚杂环烷基意指通过一个双键连接至分子的其余部分的任何杂环烷基。对针对杂环烷基在此提供的定义和说明进行适当修改也适用于亚杂环烷基。

[0175] 任选取代的

[0176] 当应用于任何基团时“任选取代的”意指若有需要,所述基团可以被一个或多个取代基取代,这些取代基可以是相同或不同的。“任选取代的烷基”包括“烷基”和“取代的烷基”两者。

[0177] 用于“取代的”和“任选取代的”部分的适合取代基的实例包括卤素(氟、氯、溴或碘)、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、氰基、氨基、硝基、C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₆烯基氨基、二-C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆酰基氨基、二-C₁₋₆酰基氨基、C₁₋₆芳基、C₁₋₆芳基氨基、C₁₋₆芳酰基氨基、苯甲基氨基、C₁₋₆芳基酰胺基、羧基、C₁₋₆烷氧基羰基或(C₁₋₆芳基)(C₁₋₁₀烷氧基)羰基、氨甲酰基、单-C₁₋₆氨甲酰基、二-C₁₋₆氨甲酰基或其中一个烷基部分本身被卤素、氰基、羟基、C₁₋₂烷氧基、氨基、硝基、氨甲酰基、羧基或C₁₋₂烷氧基羰基取代的任何以上基团。在含有一个氧原子的基团如羟基和烷氧基中,该氧原子可以被硫替换以得到如巯基(SH)和硫代烷基(S-烷基)的基团。因此任选取代基包括如S-甲基的基团。在硫代-烷基中,该硫原子可以被进一步氧化以得到一个亚砷或砷,并且因而任选取代基因此包括如S(O)-烷基和S(O)₂-烷基的基团。

[0178] 取代可以采用双键的形式,并且可以包括杂原子。因此,具有一个羰基(C=O)而不是一个CH₂的烷基可以被认为是一个取代的烷基。

[0179] 因此取代的基团包括例如CFH₂、CF₂H、CF₃、CH₂NH₂、CH₂OH、CH₂CN、CH₂SCH₃、CH₂OCH₃、OMe、OEt、Me、Et、-OCH₂O-、CO₂Me、C(O)Me、i-Pr、SCF₃、SO₂Me、NMe₂、CONH₂、CONMe₂等。在芳基的情况下,这些取代可以呈来自该芳基环中的相邻碳原子的环的形式,例如环状缩醛如O-CH₂-O。

[0180] 术语任选取代的包括含有烷基和芳基部分两者的基团,如苯甲基、CH₂-吡啶基或具有附接至一个烷基的环的任何其他基团。因此任选取代的包括CH₂-环或CH₂-CH₂-环。

[0181] 虽然有可能单独给予活性成分,但优选的是将它们以药物配制品形式呈现。用于兽医和用于人使用的本发明的这些配制品包含至少一种活性成分,连同一种或多种可接受

的载体和任选地其他治疗性成分。该一种或多种载体必须在与配制品的其他成分相容和对于其受体生理无害的意义上是“可接受的”。

[0182] 在本发明的背景下的术语“药物配制品”意指包含一种活性剂并且另外包含一种或多种药学上可接受的载体的一种组合物。该组合物可以取决于给药方式和剂型的性质进一步含有选自以下各项的成分：例如稀释剂、佐剂、赋形剂、媒介物、防腐剂、填充剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂（包括脂质体或纳米颗粒）、增甜剂、调味剂、香味剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂以及分散剂。这些组合物可以采用例如以下各项的形式：片剂、糖锭剂、粉剂、酏剂、糖浆、液体制剂（包括混悬液）、喷雾剂、吸入剂、片剂、锭剂、乳剂、溶液、扁囊剂、颗粒剂、胶囊和栓剂、以及注射用液体制剂（包括脂质体制剂）。

[0183] 这些配制品包括但不限于适合用于在此描述的给药途径的那些。这些配制品可以方便地以单位剂型呈现并且可以通过制药领域众所周知的任何方法来制备。技术和配制通常见于雷明顿医药科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences) (迈克尔出版公司 (Mack Publishing Co.), 伊斯顿 (Easton), Pa.) 中, 该参考文献通过引用全部结合在此。此类方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。一般而言, 通过使活性成分与液体载体或精细固体载体或两者均匀充分地结合来制备这些配制品, 并且然后如果有必要的话, 为产品塑形。赋形剂包括抗坏血酸和其他氧化剂、螯合剂如EDTA、碳水化合物如糊精、羟烷基纤维素、羟烷基甲基纤维素、硬脂酸等。这些配制品的pH在约3至约11的范围内, 但通常是约7至10。

[0184] 适合用于口服给药的本发明的配制品能以不连续单位形式呈现, 如各自含有预先确定的量的活性成分的胶囊、扁囊剂或片剂; 呈一种粉剂或颗粒剂; 呈一种水性或非水性液体中的一种溶液或一种混悬液; 或呈一种水包油型液体乳剂或一种油包水型液体乳剂。该活性成分还可以作为一种大药丸、药糖剂或糊剂给药。

[0185] 片剂可以任选地被包衣或刻痕, 并且任选地被配制以便提供活性成分的缓慢或控制释放。含有与适合用于制造片剂的非毒性药学上可接受的赋形剂混合的活性成分的片剂, 是可接受的。这些赋形剂可以例如是惰性稀释剂, 如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮、磷酸钙或磷酸钠; 造粒剂和崩解剂, 如玉米淀粉或藻酸; 结合剂, 如纤维素、微晶纤维素、淀粉、明胶或阿拉伯胶; 以及润滑剂, 如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以不包衣或可以通过已知技术包衣, 这些技术包括微囊化以延迟在胃肠道中的崩解和吸附, 并且因此在较长时期内提供持续作用。例如, 可以单独或与一种蜡一起采用延时材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0186] 口服使用的配制品还能以硬的明胶胶囊形式呈现, 其中该活性成分与一种惰性固体稀释剂例如磷酸钙或高岭土混合, 或呈软的明胶胶囊形式呈现, 其中该活性成分与水或一种油介质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0187] 对于向眼睛或其他外部组织 (例如, 口和皮肤) 给药, 这些配制品优选地呈含有以下量的一种或多种活性成分的一种局部软膏或乳膏施用: 例如, 0.075重量%至20重量% (包括范围在0.1%与20%之间、增量为0.1重量%的一种或多种活性成分, 如0.6重量%、0.7重量%等)、优选地0.2重量%至15重量%并且最优选地0.5重量%至10重量%。当配制到软膏中时, 这些活性成分可以与一种石蜡软膏基质或一种水可混溶的软膏基质一起使用。可替代地, 这些活性成分可以用一种水包油型乳膏基质配制到乳膏中。

[0188] 若有需要,该乳膏基质的水相可以包括例如至少30重量%的一种多元醇,即具有两个或更多个羟基的一种醇如丙二醇、丁1,3-二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)以及其混合物。这些局部配制品可以希望地包括增强活性成分穿过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透的一种化合物。此类经皮渗透增强剂的实例包括二甲基亚砜和相关类似物。

[0189] 本发明的乳剂的油相可以由已知成分以已知方式构成。虽然该相可以仅包含一种乳化剂(或者称为一种乳化药剂(emulgent)),但希望它包含至少一种乳化剂与一种脂肪或一种油或与一种脂肪和一种油两者的混合物。优选地,与用作稳定剂的一种亲脂乳化剂一起,包括一种亲水乳化剂。它还优选地包括一种油和一种脂肪两者。具有或不具有一种或多种稳定剂的一种或多种乳化剂一起组成了所谓的乳化蜡,并且该蜡与该油和脂肪一起组成了所谓的乳化软膏基质,该乳化软膏基质形成了乳膏配制品的油性分散相。

[0190] 适合用于本发明的配制品的乳化药剂和乳剂稳定剂包括吐温(Tween)®60、司盘(Span)®80、十六十八醇、苯甲醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯以及月桂基硫酸钠。

[0191] 用于该配制品的适合的油或脂肪的选择是基于实现希望的化妆品特性。该乳膏应当优选地是一种非油腻、非染色且可洗涤的产品,具有适当的稠度以避免从管子或其他容器中泄漏。可以使用直链或支链、单-或二元烷基酯,如二-异己二酸酯、异鲸蜡醇硬脂酸酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸2-乙基己酯或被称作Crodamol CAP的支链酯的共混物,后三者是优选的酯。取决于所需要的特性,这些可以单独或组合使用。可替代地,使用高熔点脂质类如白色软石蜡和/或液体石蜡或其他矿物油。

[0192] 本发明的水性混悬液含有与适合用于制备水性混悬液的赋形剂混合的活性材料。此类赋形剂包括一种悬浮剂,如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;和分散剂或润湿剂,如一种天然存在的磷脂(例如,卵磷脂)、一种环氧烷与一种脂肪酸的一种缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与一种长链脂肪醇的一种缩合产物(例如,十七乙烯氧基鲸蜡醇)、环氧乙烷与衍生自一种脂肪酸和一种己糖醇酐的偏酯的一种缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯)。水性混悬液还可以含有一种或多种防腐剂如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂、以及一种或多种甜味剂如蔗糖或糖精。

[0193] 油性混悬液可以通过将活性成分悬浮在一种植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中或悬浮在一种矿物油如液体石蜡中来配制。这些口服混悬液可以含有一种增稠剂,如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加甜味剂(如在此列出的那些)和调味剂以提供美味的口服制剂。这些组合物可以通过添加一种抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

[0194] 适合用于通过添加水来制备水性混悬液的本发明的可分散粉剂和颗粒剂提供与一种分散剂或润湿剂、一种悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。通过以上披露的那些举例说明了适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂。

[0195] 也可以存在另外的赋形剂,例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0196] 本发明的这些药物组合物也可以是呈水包油型乳剂的形式。该油相可以是一种植物油,如橄榄油、蓖麻油或花生油;一种长链或中链甘油三酯;一种矿物油,如液体石蜡;或

这些物质的一种混合物。适合的乳化剂包括天然存在的树胶类,如阿位伯树胶和黄蓍胶,天然存在的磷脂类,如大豆、磷脂酰胆碱、甘油、卵磷脂、衍生自脂肪酸类和己糖醇酐类的酯类或偏酯类或盐,如山梨糖醇酐单油酸酯,以及这些偏酯类与环氧乙烷的缩合产物(聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯),或一种聚乙氧基化蓖麻油如Kolliphor EL(以前称为Cremophor EL®)。该乳剂还可以含有甜味剂和调味剂。可以用甜味剂如甘油、山梨醇或蔗糖来配制糖浆和酞剂。此类配制品还可以含有缓和剂、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0197] 本发明的这些药物组合物可以是呈一种无菌可注射制剂的形式,如一种无菌可注射水性或油性混悬液。这种混悬液可以根据使用在此提到的那些适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂的已知技术来配制。该无菌可注射制剂还可以是在一种非毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的一种无菌可注射溶液或混悬液,如在1,3-丁二醇中的一种溶液;或制备为一种冻干的粉末。可以采用的可接受的媒介物和溶剂有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油可以常规地用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以采用包括合成的甘油单酯或甘油二酯在内的任何无刺激性的不挥发性油。另外,脂肪酸类如油酸也可以用于可注射剂的制备中。

[0198] 适合用于向眼睛给药的配制品包括滴眼液,其中活性成分溶解或悬浮于一种适合的载体中,尤其是用于该活性成分的一种水性溶剂。该活性成分优选地以0.5重量%至20重量%、有利地0.5重量%至10重量%、特别地约1.5重量%的浓度存在于此类配制品中。

[0199] 适合用于在口中局部给药的配制品包括糖锭,这些糖锭包含在一种调味基料(通常地蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中的活性成分;锭剂,这些锭剂包含在一种惰性基料如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶中的活性成分;以及漱口剂,这些漱口剂包含在一种适合的液体载体中的活性成分。

[0200] 用于直肠给药的配制品可以呈现为具有一种适合的基质(包括例如,可可脂或水杨酸酯)的栓剂形式。

[0201] 适合用于肺内或鼻给药的配制品具有例如在0.1 μ m至500 μ m范围内的粒径(包括范围在0.1 μ m与500 μ m之间、增量为如0.5 μ m、1 μ m、30 μ m、35 μ m等的粒径),它通过经鼻通道快速吸入或经口吸入来给药以便到达肺泡囊。适合的配制品包括活性成分的水性或油性溶液。适合用于气溶胶或干粉给药的配制品可以根据常规方法制备,并且可以与其他治疗剂一起递送,这些其他治疗剂例如为至今用于治疗或预防在此所描述的感染的化合物。

[0202] 适合用于阴道给药的配制品可以呈现为阴道栓剂、卫生棉条、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾配制品的形式,其除了活性成分还含有例如本领域已知适当的载体。

[0203] 适合用于肠胃外给药的配制品包括水性和非水性无菌注射溶液,这些注射溶液可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂以及使该配制品与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌混悬液,这些混悬液可以包括悬浮剂和增稠剂。药物组合物可以被制备成为给药提供可容易测量的量。例如,意图用于静脉内输注的一种水溶液可以含有每毫升溶液从约3 μ g至500 μ g的活性成分,目的是可以出现以约30毫升/小时的速率输注适合的体积。

[0204] 这些配制品呈现在单位剂量或多剂量容器(例如密封的安瓿和小瓶)中,并且可以储存在一种仅需要在使用之前立即添加无菌液体载体(例如注射用水)的冷冻干燥(冻干)条件下。临时制成的注射溶液和混悬液由先前描述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。优选的单位剂量配制品是含有活性成分的如上文所述的每日剂量或单位每日亚剂量、或其一个

适当部分的那些配制品。

[0205] 本发明的化合物还可以被配制成提供活性成分的控制释放,以允许较不频繁的给药或改进该活性成分的药物代谢动力学或毒性特征。因此,本发明还提供了配制用于持续或控制释放的包含本发明的一种或多种化合物的组合物。

[0206] 这些剂量可以根据患者的要求、所治疗的病状的严重性、以及所采用的化合物而变化。对于具体情况的合适剂量的确定在本领域的技术之内。通常,治疗是以小于该化合物的最佳剂量的更小剂量来开始的。此后,该剂量以小增幅增加直至达到在这些情况下的最佳作用。为了方便起见,如果希望的话可以将总的每日剂量分开并且在该天内以多个部分给药。

[0207] 当然,化合物的有效剂量的幅度将根据有待治疗的病状的严重性本质并根据具体化合物和它的给药途径而变化。适当剂量的选择在本领域普通技术人员能力之内,而没有过度负担。通常,每日剂量范围可以是从约0.1mg至约100mg/千克人和非人动物体重,优选地从约1mg至约50mg/千克人和非人动物体重,并且最优选地从约3mg至约30mg/千克人和非人动物体重。

[0208] 本发明的一种或多种化合物可以通过适于有待治疗的病状的任何途径来给药。适合的途径包括口服、直肠、鼻、局部(包括颊和舌下)、阴道和肠胃外(包括皮下、肌肉内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)等。将了解到,优选的途径可以根据例如接受者的病状而变化。

[0209] 在另一个实施例中,本发明的这些化合物可以与一种或多种活性剂组合,例如各自均处于本领域所报道的治疗浓度下。适合的组合的非限制性实例包括本发明的一种或多种化合物与选自下列组中的一个或多个的至少一种或两种或更多种化合物或其一种药学上可接受的盐的组合。

[0210] (i) 环加氧酶抑制剂,例如阿司匹林;

[0211] (ii) 钙通道拮抗剂,例如硝苯地平(心痛定(Adalat))、尼卡地平(卡地尼(Cardene))、地尔硫卓(蒂尔丁(Tildiem));

[0212] (iii) 钾通道激活剂(K⁺ATP),例如尼可地尔(Nicorandil);

[0213] (iv) 通过生成一氧化氮(NO)起作用的化合物、NO供体或增强NO释放的化合物,例如硝酸盐;

[0214] (v) 血管紧张素II受体激动剂,例如氯沙坦(科素亚(Cozaar));

[0215] (vi) 血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂,例如依那普利(Vasotec/悦宁定(Renitec));

[0216] (vii) 双重血管紧张素转化酶/中性肽酶抑制剂(ACE/NEP);

[0217] (viii) 中性肽酶抑制剂(NEP);

[0218] (ix) ET-A和/或ET-B受体的内皮素拮抗剂,例如波生坦片(全可利(Tracleer));

[0219] (x) 肾素抑制剂,例如阿利吉仑(泰克特纳(Tekturna));

[0220] (xi) 二磷酸腺苷(ADP)抑制剂和/或P2Y₁₂受体抑制剂,例如氯吡格雷(波立维(Plavix));

[0221] (xii) 组织纤溶酶原激活剂(例如瑞替普酶);

[0222] (xiii) 磷酸二酯酶抑制剂,例如西洛他唑(培达(Pletal));

[0223] (xiv) 糖蛋白IIB/IIIA(整联蛋白 α IIB β 3)抑制剂,例如鼠科动物-人嵌合抗体,例

如阿昔单抗 (Abciximab) (ReoPro)、依替巴肽 (Integrilin) 和/或合成肽 (例如, 依替巴肽) 和/或合成非肽例如替罗非班 (艾卡特 (Aggrastat));

[0224] (xv) 腺苷再摄取抑制剂, 例如双嘧达莫 (潘生丁 (Persantine));

[0225] (xvi) 血栓烷抑制剂和/或血栓烷合成酶抑制剂和/或血栓烷受体拮抗剂, 例如特鲁曲班 (Terutroban);

[0226] (xvii) 前列环素, 例如依前列醇 (佛罗兰 (Flolan));

[0227] (xviii) 醛固酮受体拮抗剂, 例如依普利酮 (Inspra);

[0228] (xix) 纤溶酶原激活剂 (PA), 例如阿替普酶和替奈普酶;

[0229] (xx) 胆固醇酯转移蛋白抑制剂;

[0230] (xxi) 甲羟戊酸脱羧酶拮抗剂 (例如, Hymeglusin) 和/或一种角鲨烯合成抑制剂 (例如, 萨拉哥酸) 和/或一种 HMG-CoA 还原酶抑制剂/抑制素例如阿托伐他汀 (立普妥 (Lipitor));

[0231] (xxii) 钙通道阻断剂 (CCB), 例如硝苯地平 (利心平 (Procardia));

[0232] (xxiii) β 肾上腺素能阻断剂, 例如普萘洛尔 (Inderal LA);

[0233] (xxiv) α 肾上腺素能阻断剂, 例如多沙唑嗪 (卡度雷 (Cardura));

[0234] (xxv) ApoA-I 模拟物;

[0235] (xxvi) Na^+/K^+ -ATP 酶膜泵抑制剂;

[0236] (xxvii) 正性肌力药;

[0237] (xxviii) 抗纤维化剂, 例如阿米洛利;

[0238] (xxix) 抗凝血剂, 例如华法林 (香豆定 (Coumadin));

[0239] (xxx) 保护不受由例如反应性氧物质 (ROS) 引起的细胞和/或线粒体氧化性损害的化合物, 例如 Mito-Q、维生素 E;

[0240] (xxxi) 增强或促进或上调线粒体呼吸的化合物, 例如辅酶 Q10 模拟物, 白藜芦醇;

[0241] (xxxii) 抗糖尿病剂, 例如二甲双胍和/或 PPAR 调节剂, 例如罗格列酮;

[0242] (xxxiii) 干扰素, 例如聚乙二醇化 rIFN- α 2b (PEG-内含子);

[0243] (xxxiv) 利巴韦林和它的类似物, 例如利巴韦林 (Rebetol、Copegus), 以及塔利韦林 (韦拉米定 (Viramidine));

[0244] (xxxv) HCV NS3 蛋白酶抑制剂, 例如博赛匹韦、特拉匹韦;

[0245] (xxxvi) α -葡萄糖苷酶 1 抑制剂, 例如西戈斯韦、米格列醇;

[0246] (xxxvii) 肝保护剂, 例如恩利卡生 (Emericasan),

[0247] (xxxviii) HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂, 例如伐洛他滨;

[0248] (xxxix) HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制剂, 例如 Filibuvir;

[0249] (xl) HCV NS5A 抑制剂, 例如 BMS-790052;

[0250] (xli) TLR-7 激动剂, 例如咪喹莫特;

[0251] (xlii) 亲环蛋白抑制剂, 例如 DEBIO-025、SCY-635 和 NIM811;

[0252] (xliii) HCV IRES 抑制剂, 例如 MCI-067;

[0253] (xliv) 进入或融合抑制剂, 例如 CCR5 受体拮抗剂, 例如 Marovirac; 例如 HIV 融合抑制剂, 例如 恩夫韦地 (Fusion);

[0254] (xlv) 核苷类似物逆转录酶抑制剂 (NARTI 或 NRTI), 例如齐多夫定 (AZT)、恩曲他

滨;

[0255] (xlvii) 核苷酸类似物逆转录酶抑制剂 (NtARTI 或 NtRTI), 例如替诺福韦 (Viriad);

[0256] (xlviii) 非核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTI), 例如依法韦仑 (Sustiva);

[0257] (xlviii) 整合酶链转移抑制剂 (整合酶抑制剂), 例如埃替格韦;

[0258] (xlix) 蛋白酶抑制剂, 例如沙奎那韦、利托那韦;

[0259] (1) 用于治疗 HIV 和 HCV 病毒感染的其他药物, 例如胸腺素 $\alpha 1$ (日达仙 (Zadaxin))、硝唑尼特;

[0260] (li) 药物代谢增强剂;

[0261] (lii) β -肾上腺素能激动剂, 例如沙美特罗、沙丁胺醇;

[0262] (liii) 抗胆碱能剂 (毒蕈碱剂), 例如噻托铵;

[0263] (liv) 甲基黄嘌呤, 例如茶碱;

[0264] (lv) 皮质类固醇, 例如地塞米松、布地奈德、强的松;

[0265] (lvi) 维生素 D 类似物, 例如卡泊三醇、骨化三醇;

[0266] (lvii) 类视黄醇, 例如阿维 A;

[0267] (lviii) 免疫抑制剂, 例如阿达木单抗、依那西普、氨甲喋呤;

[0268] (lix) 可逆乙酰胆碱脂酶抑制剂, 例如多奈哌齐 (Aracept)、利伐斯的明 (艾斯能 (Exelon)) 以及加兰他敏 (Reminyl);

[0269] (lx) 其他抗胆碱能类药物, 例如奥芬那君 (Biorphen)、丙环定 (Arpicolin)、苯海索 (Broflex);

[0270] (lxi) N-甲基-D-天冬氨酸酯受体 (NMDA 受体) 拮抗剂 (谷氨酸酯位点), 例如美金刚 (Abixa);

[0271] (lxii) NMDA 受体拮抗剂 (甘氨酸位点), 例如加维斯替奈;

[0272] (lxiii) 间接 NMDA 受体拮抗剂, 例如芦贝鲁唑 (Prosynap);

[0273] (lxiv) L-DOPA (左旋多巴);

[0274] (lxv) 多巴胺激动剂, 例如溴隐亭 (Parlodel)、卡麦角林 (Cabaser)、培高利特、普拉克索 (Mirapexin)、阿朴吗啡 (Apo-GO);

[0275] (lxvi) 谷氨酸拮抗剂, 例如金刚烷胺 (Symmetrel); 塞福太 (Selfotel)

[0276] (lxvii) 儿茶酚-O-甲基-转移酶 (COMT) 抑制剂, 例如恩他卡朋 (Comtess)、托卡朋 (答是美 (Tasmar));

[0277] (lxviii) 一元胺氧化酶抑制剂, 例如雷沙吉兰 (Azilect)、司来吉兰 (Eldepryl、Zelapar);

[0278] (lxix) 钠通道阻断剂, 例如利鲁唑 (力如太 (Rilutek));

[0279] (lxx) γ -氨基丁酸 (GABA) 激动剂, 例如吡拉西坦 (诺多必 (Nootropil))、氯美噻唑;

[0280] (lxxi) 脂质过氧化抑制剂, 例如替拉扎特;

[0281] (lxxii) 促智剂, 例如胞磷胆碱

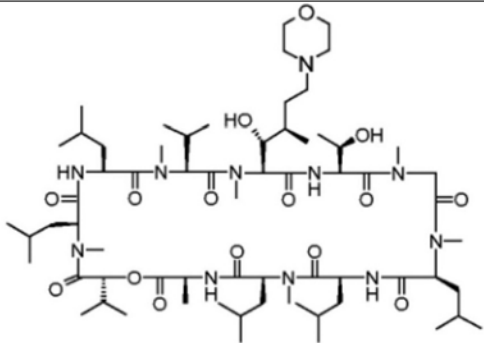
[0282] (lxxiii) 雌激素受体拮抗剂, 例如他莫昔芬;

[0283] (lxxiv) 芳香酶抑制剂, 例如阿那曲唑;

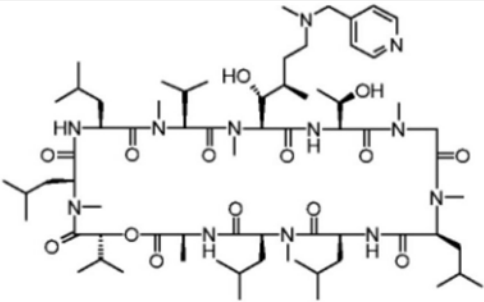
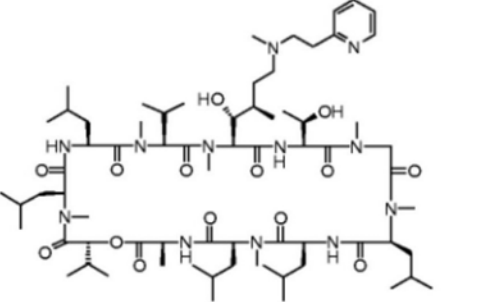
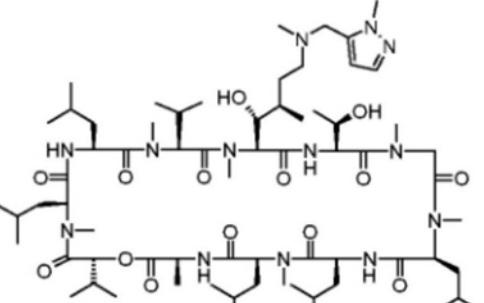
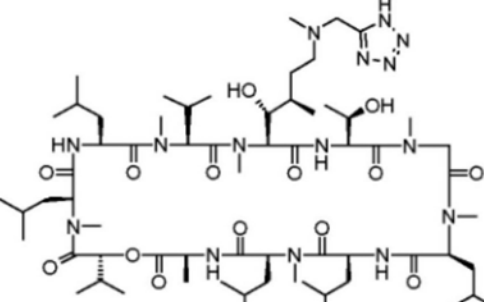
[0284] (lxxv) DNA 烷基化剂, 例如环磷酰胺;

- [0285] (lxxvi) DNA嵌入剂,例如蒽环类药物,例如多柔比星、表柔比星;
- [0286] (lxxvii) 抗有丝分裂剂,例如多西他赛、紫杉醇;
- [0287] (lxxviii) 胸苷酸合成酶抑制剂,例如5-氟尿嘧啶 (5FU);
- [0288] (lxxix) 抗叶酸剂,例如氨甲蝶呤;
- [0289] (lxxx) 拓扑异构酶抑制剂,例如托泊替康 (和美新 (Hycamtin))、伊立替康;
- [0290] (lxxxix) 含铂抗肿瘤剂,例如顺铂 (Platin)、卡铂 (铂尔定 (Paraplatin))、奥沙利铂;
- [0291] (lxxxii) 微管形成抑制剂,例如长春新碱 (安可平 (Oncovin))、长春碱;
- [0292] (lxxxiii) BCR-Abl抑制剂,例如伊马替尼 (格列卫 (Gleevec));
- [0293] (lxxxiv) HER2表达抑制剂,例如曲妥珠单抗 (赫赛汀 (Herceptin))。
- [0294] 在此描述的组合治疗可以作为一种同时的或相继的方案给药。当相继给药时,该组合可以在两次或更多次给药中给药。
- [0295] 本发明的一种化合物与一种或多种其他活性剂的共同给药通常是指本发明的一种化合物和一种或多种其他活性剂的同时的或相继的给药,这样使得本发明的化合物和一种或多种其他活性剂的治疗有效量都在患者的身体中存在。
- [0296] 化合物的具体(非限制性)实例包括

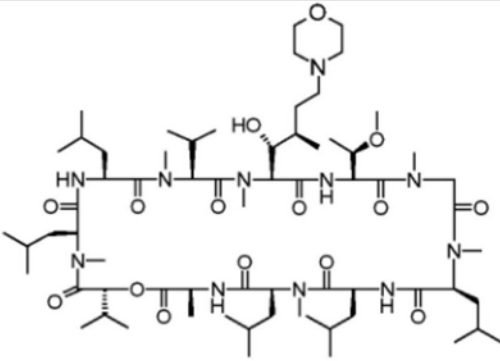
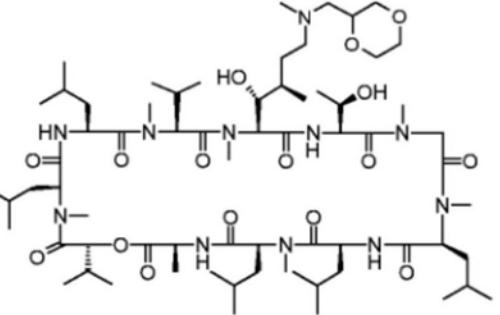
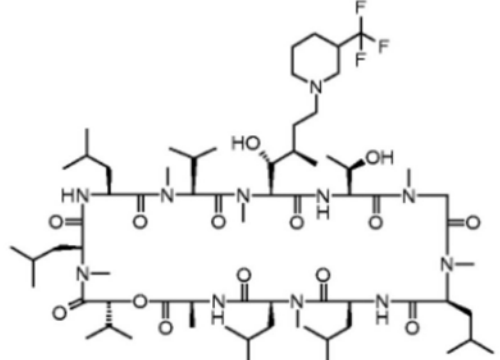
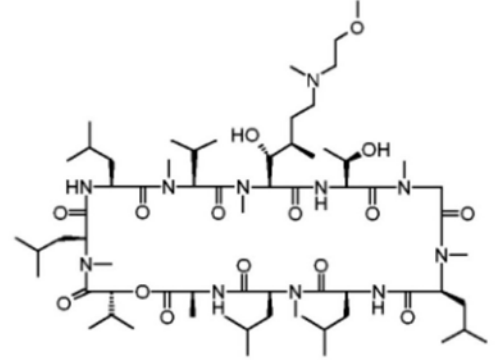
[0297]

结构	专利实例号	名称
	2	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]

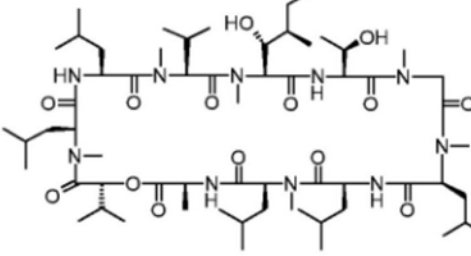
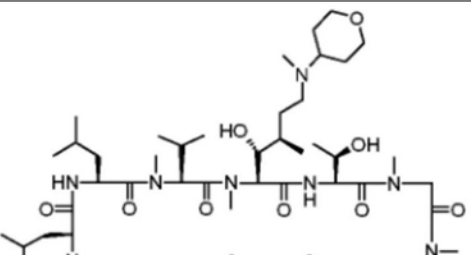
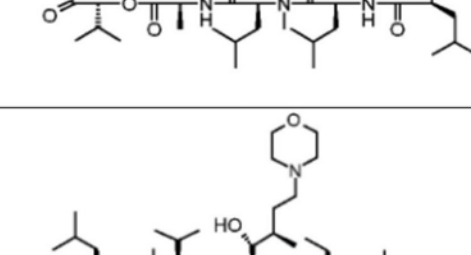
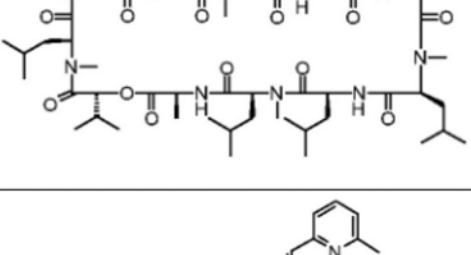
[0298]

	3	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(甲基-吡啶-4-基甲基-氨基)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	4	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-[甲基-2-(吡啶-2-基)-乙基-氨基]-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}
	5	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-[甲基-(2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-氨基]-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}
	6	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-[甲基-(1H-四唑-5-基甲基)-氨基]-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}

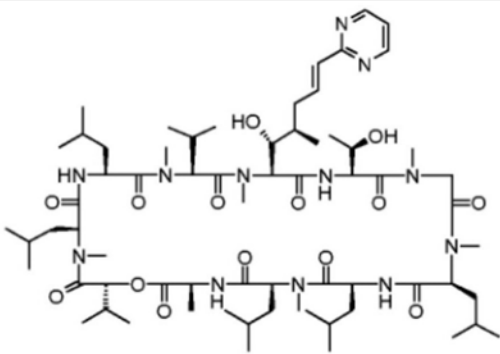
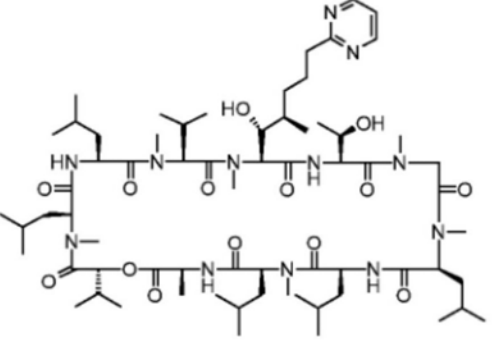
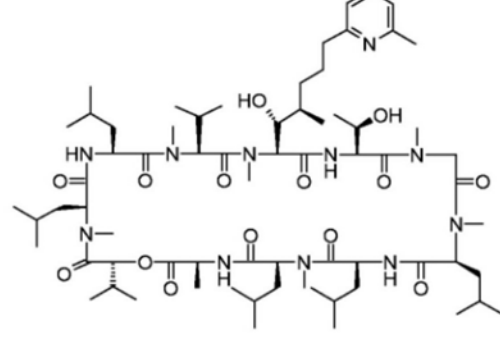
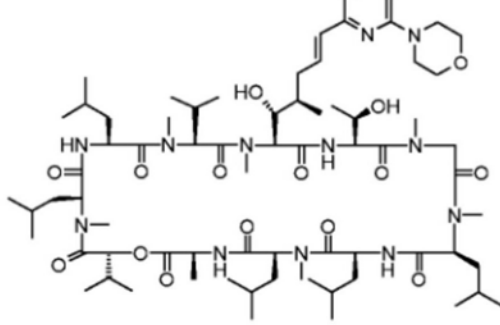
[0299]

	7	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸-(O-甲基-Thr)-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	8	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-([1,4]二噁烷-2-基甲基-甲基-氨基)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}
	9	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-[3-三氟甲基-哌啶基]-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}
	10	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}

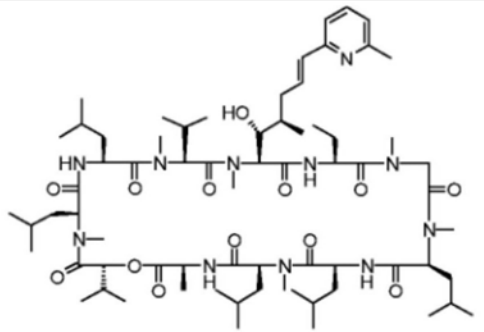
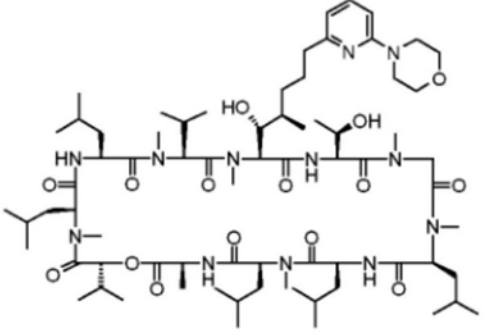
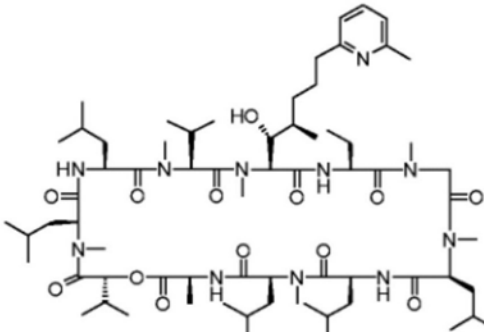
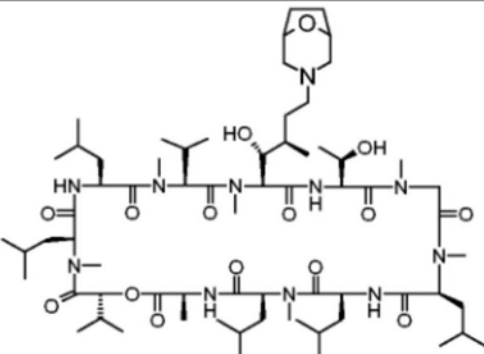
[0300]

	11	环-{(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(3-甲氧基-氮杂环丁烷基)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}
	12	环-{(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(甲基-(四氢-吡喃-4-基)-氨基)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}
	13	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸-Abu-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	14	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-庚-1-烯酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]

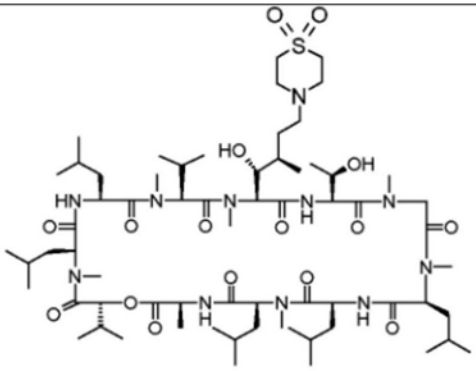
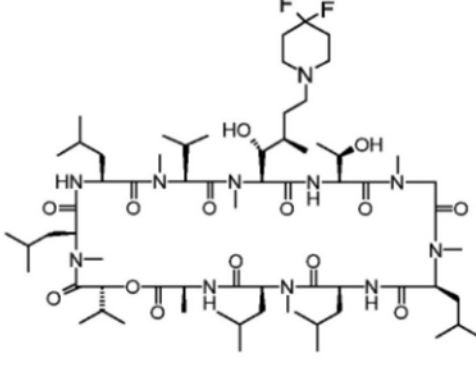
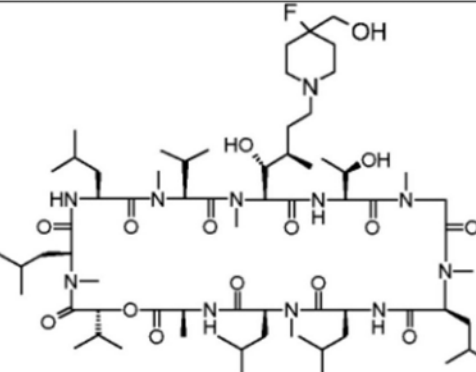
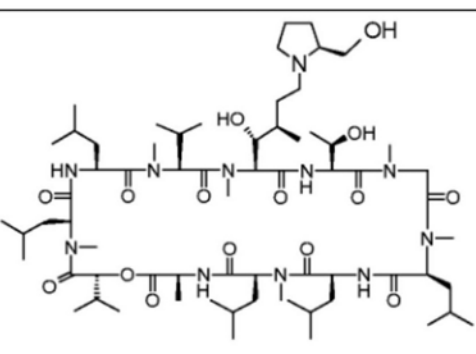
[0301]

	15	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(嘧啶-2-基)-庚-1-烯酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	16	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(嘧啶-2-基)-庚酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	17	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-庚酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	18	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(6-吗啉-4-基-吡啶-2-基)-庚-1-烯酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]

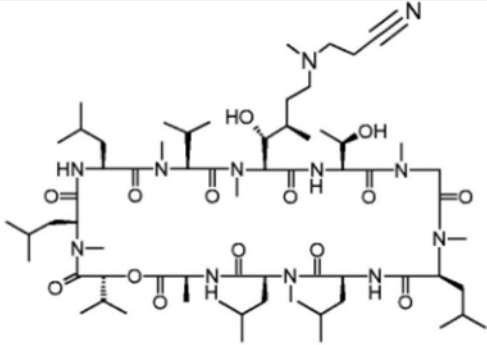
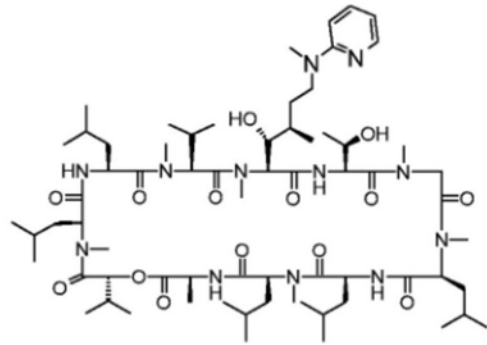
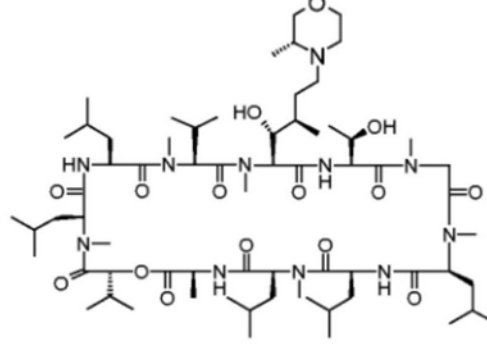
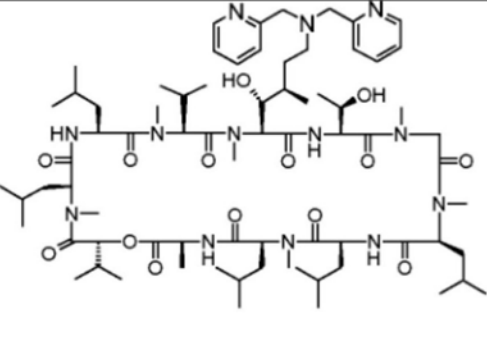
[0302]

	19	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-庚-1-烯酸-Abu-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	20	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(6-吗啉-4-基-吡啶-2-基)-庚酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	21	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-庚酸-Abu-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	22	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛烷)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]

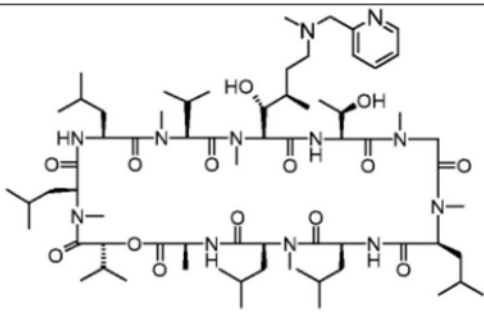
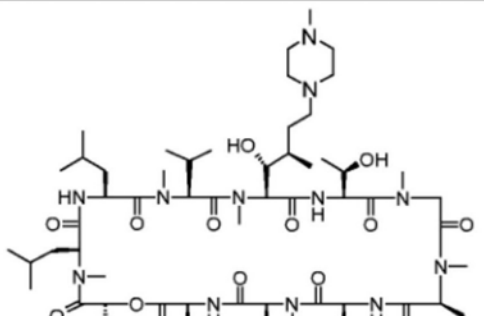
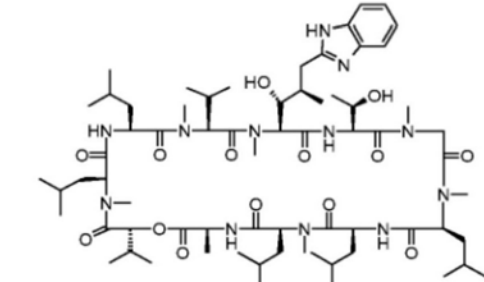
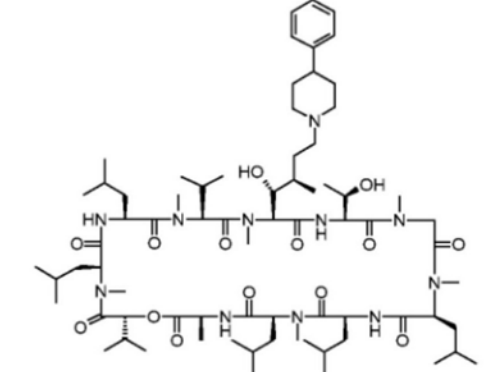
[0303]

	23	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(硫代吗啉 1,1- 二氧化物)- 己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	24	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(4,4-二氟 - 哌 啶)- 己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	25	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-((4-氟-哌啶-4-基)- 甲醇)- 己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	26	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-((S)-1-吡咯烷-2-基- 甲醇)- 己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]

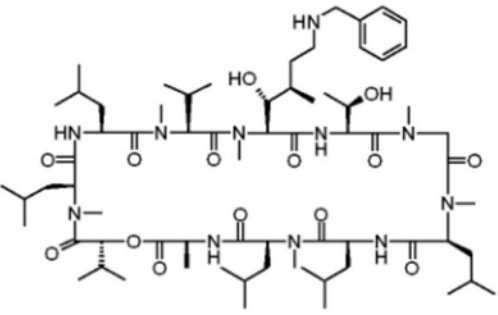
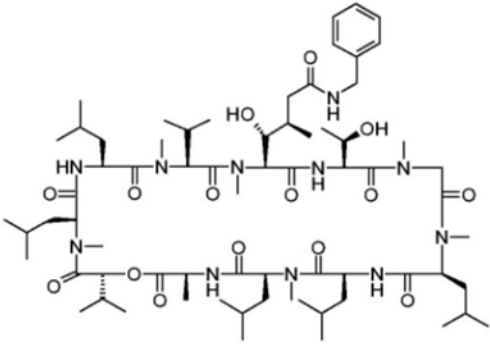
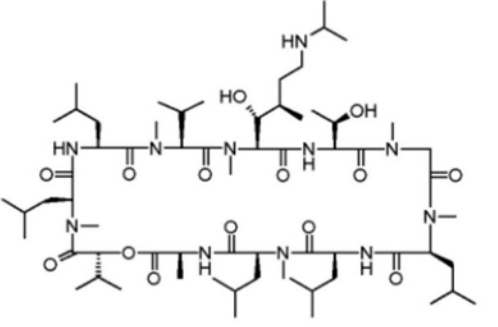
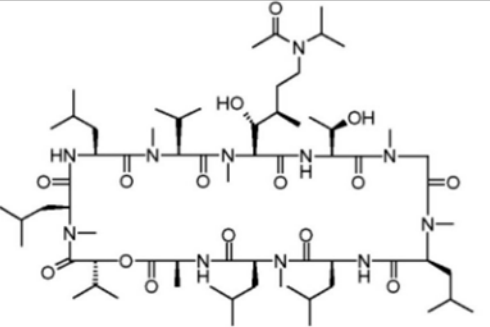
[0304]

	27	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(3-甲基氨基-丙腈)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	28	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(甲基吡啶-2-基-胺)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	29	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-((R)-3-甲基-吗啉)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	30	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(双-吡啶-2-基甲基-胺)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]

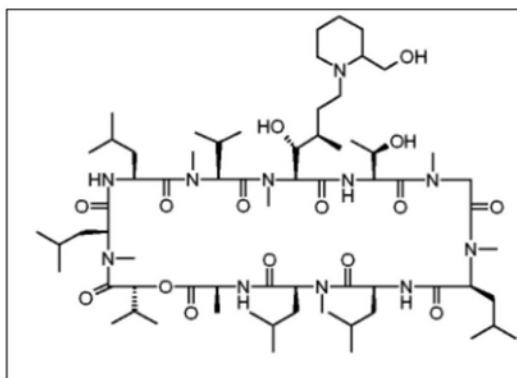
[0305]

	31	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(甲基吡啶-2-基甲基-氨基)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	32	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(N'-甲基哌嗪)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	33	环-[(2R,3R,4S)-1-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲基-4-甲基氨基-3-羟基-戊酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	34	环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(4-苯基-1-哌啶基)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]

[0306]

	35	环-[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-苄基氨基-3-甲基-5-甲基氨基-4-羟基-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	36	环-[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-苄基氨基甲酰基-3-甲基-5-甲基氨基-4-羟基-戊酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	37	环-[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-羟基-1-异丙基氨基-3-甲基-5-甲基氨基-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]
	38	环-[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(乙酰基-异丙基-氨基)-4-羟基-3-甲基-5-甲基氨基-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]

[0307]



39

环-[(2R,3R,4S)-4-羟基-1-(2-羟基甲基-哌啶-1-基)-3-甲基-5-甲基氨基-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]

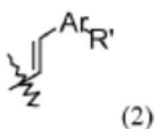
[0308] 用于制备本发明的化合物的方法

[0309] 技术人员将认识到本发明的化合物可以用各种方法以已知的方式制备。以下途径仅说明可以被采用来合成具有化学式 (1) 的化合物的一些方法。

[0310] 本发明进一步提供一种用于制备具有化学式 (1) 的一种化合物的方法, 其中 L 是 CH_2 -, Q 是一个一级共价键并且 NR_1R_2 如在化学式 (1) 中所定义, 该方法是通过在 -80°C 至 0°C 的温度范围内通过在一种适合溶剂如二氯甲烷中用臭氧处理, 接着在一个适合温度如 -80°C 至 40°C 之间下将所得到的物质用一种试剂如二甲硫醚或三苯基膦处理来将实例 1 的烯基 (AXX_1) 或其一种受保护的衍生物转化成一种醛。该醛或受保护的醛还可以通过已知方法来制备, 如在一种溶剂组合如 1,4-二噁烷、叔丁醇和水中通过与一种氧化剂如 N-甲基吗啉 N-氧化物或过氧化氢组合的高碘酸钠/四氧化锇处理来制备。所得到的醛 (或内半缩醛混合物) 可以在具有或不具有一种酸如乙酸存在的情况下, 在一种溶剂如二氯甲烷中通过用具有化学式 HNR_1R_2 的一种胺, 其中 R_1 和 R_2 如在化学式 (1) 中所定义; 用一种还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠处理来转化成具有化学式 (1) 的化合物。如果必要的话, 可以用一种试剂如三乙胺三氟化氢去除保护基如三乙基甲硅烷基。

[0311] 其中 L-Q-NR₁R₂ 组成具有化学式 (2) 的一个基团的具有化学式 (1) 的化合物

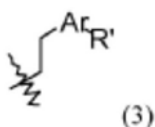
[0312]



[0313] 可以方便地通过用一种烷基磷盐或烷基有机膦酸酯与一种碱如二异丙基氨基锂、六甲基二硅氮烷钠、六甲基二硅氮烷钾、丁基锂、叔丁醇钾、氢化钠组合, 在一种溶剂如 THF 或甲苯中在 -80°C 至 50°C 、优选地 -80°C 至室温的范围内温度下处理源自以上实例 1 的该醛或其一种受保护的衍生物来制备。如果必要的话, 可以用一种试剂如三乙胺三氟化氢去除保护基如三乙基甲硅烷基。

[0314] 其中 L-Q-NR₁R₂ 组成具有化学式 (3) 的一个基团的具有化学式 (1) 的化合物

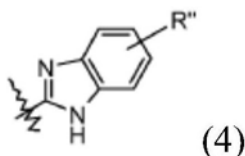
[0315]



[0316] 可以方便地通过在一种溶剂如乙酸乙酯或异丙醇中, 在具有一种催化剂如 5%-10% 钯碳的情况下用氢气处理如上所定义的具有化学式 (2) 的化合物来制备。

[0317] 其中 L-Q-NR₁R₂ 组成具有化学式 (4) 的一个基团的具有化学式 (1) 的化合物

[0318]

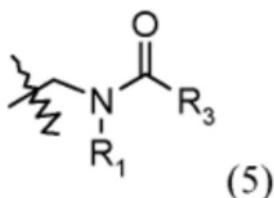


[0319] 可以方便地通过用相应的未取代或取代的二胺,在一种溶剂如乙腈中,在具有一种氧化剂如空气或氧气的情况下在0℃至50℃范围内的温度、优选地室温下处理源自以上实例1的该醛或其一种受保护的衍生物来制备。如果必要的话,可以用一种试剂如三乙胺三氟化氢去除保护基如三乙基甲硅烷基。

[0320] 具有化学式(1)的化合物,其中L是一个键,Q是一个羰基并且NR₁R₂如在化学式(1)中所定义,通过用一种氧化剂如亚氯酸钠,在一种烯烃如2,3-二甲基丁-2-烯存在下,在一种溶剂如四氢呋喃、叔丁醇和缓冲液中,在-20℃至50℃范围内的温度、优选地室温下将源自以上实例1的该醛或其一种受保护的衍生物转化成一种羧酸。随后使用标准条件形成酰胺,如在一种溶剂如二氯甲烷中连同具有化学式HNR₁R₂的一种胺的(二甲基氨基)-N,N-二甲基(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)异脲鎓六氟磷酸盐和三乙胺,接着用一种试剂如三乙胺三氟化氢去除保护基(如果需要的话,如三乙基甲硅烷基)。

[0321] 其中L-Q-NR₁R₂组成具有化学式(5)的一个基团的具有化学式(1)的化合物

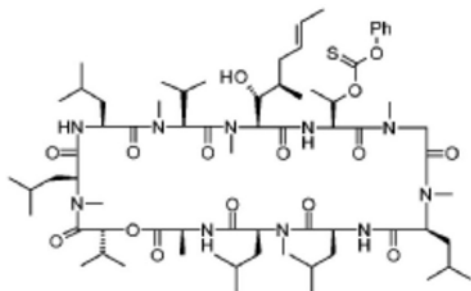
[0322]



[0323] 可以方便地通过将具有化学式(1)的一个基团(其中L是-CH₂-、Q是一个一级共价键并且NR₁如在化学式(1)中所定义)与具有化学式R₃CO₂H的一个基团在标准偶联调节下(如上)或与具有化学式R₃COCl、(R₃CO)₂O的一个基团在一种溶剂如二氯甲烷和一种碱如三乙胺、吡啶或二异丙胺中反应来制备。

[0324] 本发明的化合物包括其中X是H,即位置2上的氨基酸是Abu的那些化合物。此类化合物可以通过使所述位置上的氨基酸苏氨酸脱氧以使CH(OH)CH₃转变成CH₂CH₃来制备。因此包括在本发明范围内的是使用氯硫代甲酸酯(thionochloroformate)产生具有类型C-OC(=S)OR的一种化合物,该化合物然后可以转变成一种C-H类似物。本发明的这些化合物可以通过将氯硫代甲酸苯酯与2-苏氨酸羟基反应来产生。因此,在此所披露的本发明包括一种硫代甲酸酯例如在实例中间体13(i)中所示:

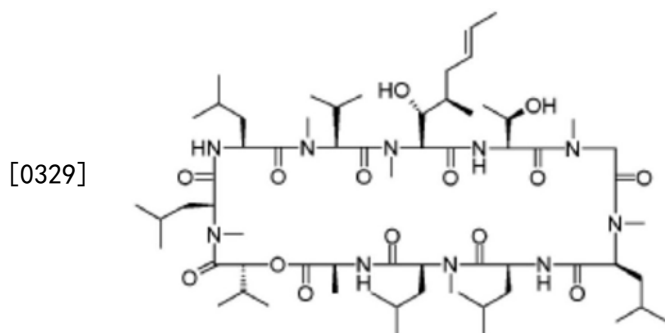
[0325]



[0326] 在制备在此所披露的化合物中的用途。

[0327] 用于制备本发明的化合物的方法

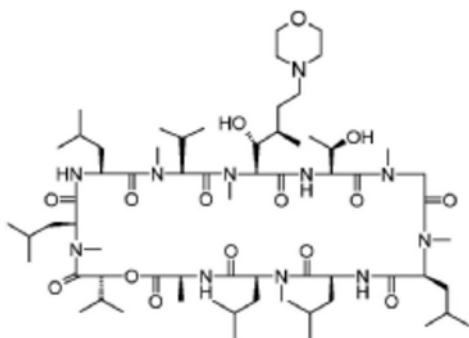
[0328] 实例1:通过菌株NRRL-18230的发酵产生环-(MeBmt-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal)。



[0330] *Cylindrotrichum* sp. NRRL-18230源自美国农业部农业研究局(Agricultural Research Service, US Dept of Agriculture, US)处的培养物保藏,并且在22℃下在麦芽酵母琼脂(在去离子水中MYA:2%麦芽提取物、0.4%酵母提取物、2%琼脂)上进行培养。通过将取自成熟琼脂平板培养物的生长边缘的十个0.5cm²团块(plug)悬浮于含有玻璃珠粒(2.5-3.5mm直径, 5ml)的无菌蒸馏水(10ml)中并且剧烈振荡以便均质化来产生起始材料。通过用2ml起始材料无菌接种含有100ml麦芽酵母肉汤(在自然pH下的去离子水中MYB:2%麦芽提取物和0.4%酵母提取物)的三个250ml锥形瓶中的每一个并且在旋转振荡器上在22℃和150rpm下培养来产生一种种子培养物。11天后,在蒸馏水中用玻璃珠粒将来自第一种子阶段的菌丝体沉淀物(pellet)浸软并且通过用10体积%浸软的材料接种含有100ml MYB培养基的十五个250ml锥形瓶中的每一个并且在22℃和150rpm下培养来产生第二种子阶段。在另外14天后,通过用250ml来自该第二种子阶段产生的菌丝体沉淀物的浸软材料接种含有2.5L MYB培养基的六个5L爱伦美瓶中的每一个来启动生产阶段。使这些培养物在100rpm和22℃下生长并且在14天后当环-(MeBmt-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal)的滴度达到平稳段时收获,该平稳段是如通过取样和通过反向HPLC分析所确定的。通过使用一台贝克曼(Beckman) J6B离心机在3000rpm下离心15分钟来收集所收获的生物物质。通过用多份乙酸乙酯(3×2.5L)均质化该生物物质,接着间歇搅拌数小时以允许发生提取来提取所得到的沉淀物。用甲醇(2×1.5L)类似地重复这个过程。通过旋转蒸发分开浓缩乙酸乙酯提取物和甲醇提取物。该乙酸乙酯提取物通过溶解于乙腈(300ml)中并且用正己烷(2×300ml)萃取来脱脂。合并的己烷层用乙腈(300ml)反萃取,然后合并乙腈层并且干燥以得到1.2g乙腈可溶材料。类似地对甲醇提取物进行脱脂以得到2.7g乙腈可溶材料。将来自乙酸乙酯提取物和甲醇提取物的这些乙腈可溶样品溶解并且合并于1:1正己烷:乙酸乙酯(10ml)中,并且通过硅胶柱色谱法(35-70μm, 柱:ø 8 cm × 16 cm)开始用正己烷:乙酸乙酯(1:1)接着用乙酸乙酯然后乙酸乙酯-甲醇(98:2接着96:4)洗脱来纯化,其中所有流动相含有0.1%甲酸。合并通过使用具有蒸发光散射检测的反相HPLC分析所确定的发现仅含有感兴趣的化合物的部分并且在真空中浓缩,得到纯环-(MeBmt-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal) (1.248g)。

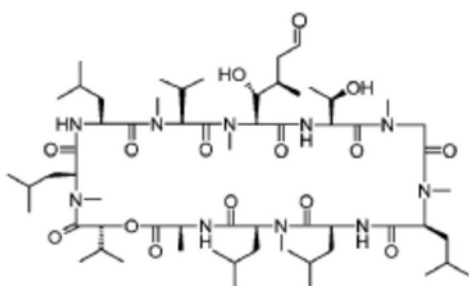
[0331] 实例2:环-[(3R, 4R, 5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

[0332]



[0333] i) 环-[[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]]的制备

[0334]



[0335] 将环-(MeBmt-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal) (实例1) (0.124g, 0.1mmol) 溶解于干燥二氯甲烷 (16ml) 中并且添加至一个3颈烧瓶中, 该3颈烧瓶装备有一个玻璃入口管 (用于氮气/臭氧添加) 与连接至含有2M碘化钾溶液的Dreschler瓶上的一个出口。使用固体CO₂/丙酮浴, 在氮气气氛下将反应混合物冷却至-78℃。当反应容器的温度稳定时, 使臭氧鼓泡穿过该反应混合物直到它变为淡蓝色 (大约3-5分钟)。去除臭氧供应并且然后使干燥氮气鼓泡穿过该反应混合物直到该淡蓝色消失。然后添加二甲基硫醚 (0.038mL) 并且经过3小时允许该反应混合物加温至室温。在此时间后, 用盐水洗涤该反应混合物, 然后干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且在减压下蒸发, 得到呈醛-内半缩醛的一种混合物的粗标题化合物, 该化合物不需要分离即用于下一步中。ESMS MNa+1257.1, MK+1273.3

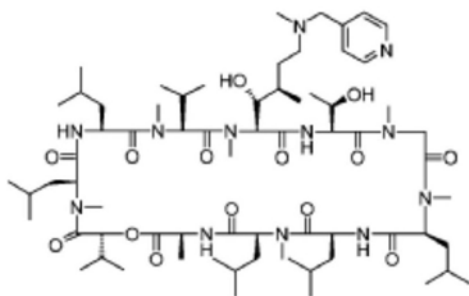
[0336] 实例2: 环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

[0337] 向环-[[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]] (实例2, 步骤i) (0.123g, 0.1mmol) 在干燥二氯甲烷 (10ml) 中的搅拌溶液中添加吗啉 (0.044ml, 0.5mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (0.089g, 0.5mmol), 并且在室温下搅拌该反应混合物持续18h。在此时间后, 添加额外量的吗啉 (0.044ml, 0.5mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.089g, 0.5mmol) 并且在40℃下搅拌该反应混合物持续4.5h。在此时间后, 添加额外量的吗啉 (0.025ml, 0.28mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.089g, 0.5mmol) 并且在室温下搅拌该反应混合物再持续23h。用二氯甲烷稀释该反应混合物, 用碳酸氢钠饱和水溶液、盐水洗涤, 然后干燥 (Na₂SO₄) 有机相, 过滤并且蒸发。残余物通过使用100%乙醇至0.21M三甲胺乙醇溶液的溶剂梯度的SCX色谱法, 接着是使用100%二氯甲烷至92%二氯甲烷/8%乙醇的溶剂梯度的MPLC色谱法来纯化, 得到呈一种白色固体的标题化合物。ESMS MH+1306.6

[0338] 实例3: 环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(甲基-吡啶-4-基

甲基-氨基)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

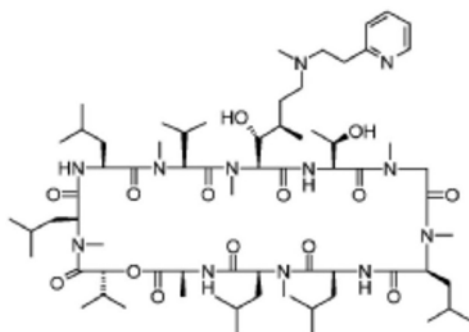
[0339]



[0340] 通过实例2(步骤ii)的方法,使用环-{[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]}(实例2,步骤i)和甲基-吡啶-4-基甲基-胺制备标题化合物,得到产物(12mg)。ESMS MH+1341.6

[0341] 实例4:环-{(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-[甲基-2-(吡啶-2-基)-乙基-氨基]-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}的制备

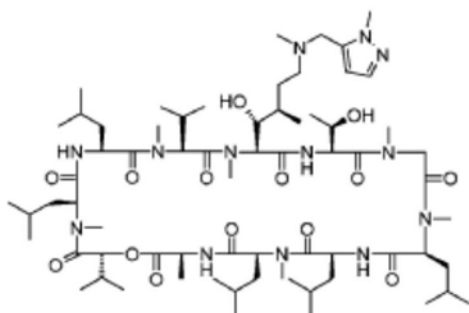
[0342]



[0343] 通过实例2(步骤ii)的方法,使用环-{[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]}(实例2,步骤i)和甲基-2-(吡啶-2-基)-乙基-胺制备标题化合物,得到产物(22mg)。ESMS MH+1355.5

[0344] 实例5:环-{(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-[甲基-(2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-氨基]-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}的制备

[0345]

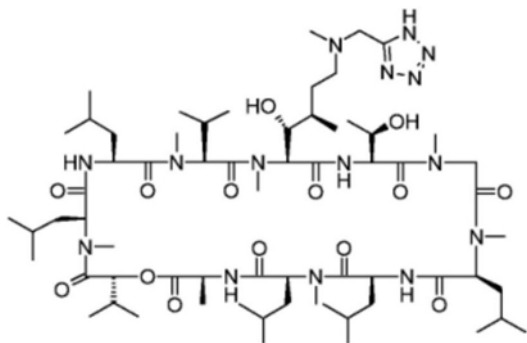


[0346] 通过实例2(步骤ii)的方法,使用环-{[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]}(实例2,步骤i)和甲基-(2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-胺制备标题化合物,得到产物(37mg)。ESMS MH+1344.6

[0347] 实例6:环-{(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-[甲基-(1H-四唑-

5-基甲基)-氨基]-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}的制备

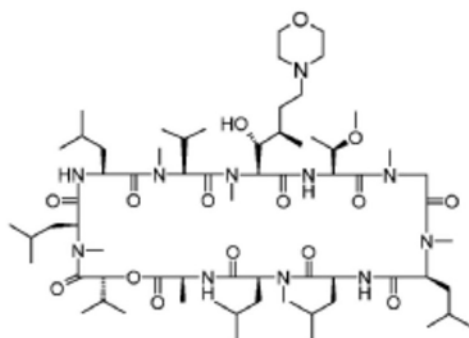
[0348]



[0349] 通过实例2(步骤ii)的方法,使用环-[[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]] (实例2,步骤i)和甲基-(1H-四唑-5-基甲基)-胺制备标题化合物,得到产物(10mg)。ESMS MNa^+ 1353.2

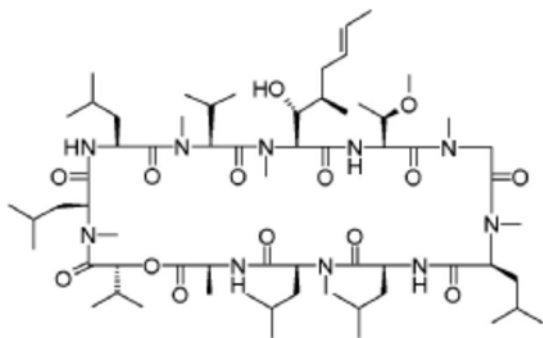
[0350] 实例7:环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸-(O-甲基-Thr)-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

[0351]



[0352] i) 环-(MeBmt-(O-甲基-Thr)-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal)的制备。

[0353]



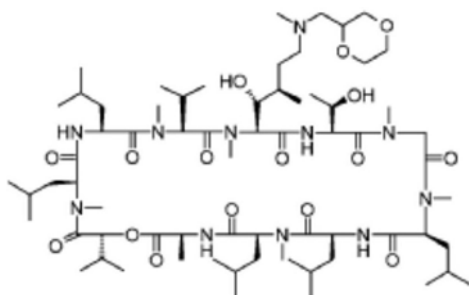
[0354] 在室温下和在氮气下,将环-(MeBmt-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal) (实例1) (120mg, 0.1mmol) 溶解于干燥二氯甲烷 (2mL) 中。向该反应混合物添加粉状3 Å 分子筛 (120mg)、三甲基氧鎢四氟硼酸盐 (142mg, 0.96mmol) 和质子海绵 (247mg, 1.15mmol)。搅拌该混合物持续1.5小时,用二氯甲烷稀释并且用1M HCl (1x) 洗涤。有机层经一种疏水玻璃料干燥并且在真空中浓缩。通过硅胶色谱法使用异己烷/丙酮 (1/1) 作为洗脱剂来纯化产物,得到呈粘性透明油状物的目标化合物 (110mg, 87%)。ESMS MH^+ 1261.69

[0355] 实例7:环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸-(O-甲基-Thr)-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

[0356] 将环-(MeBmt-(O-甲基-Thr)-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal) (实例7, 步骤i) (100mg, 0.08mmol) 溶解于干燥二氯甲烷 (40mL) 中并且添加至一个3颈烧瓶中, 该3颈烧瓶装备有一个玻璃入口管 (用于氮气/臭氧添加) 与连接至含有2M碘化钾溶液的Dreschler瓶上的一个出口。使用固体CO₂/丙酮浴, 在氮气气氛下将反应混合物冷却至-78℃。当反应容器的温度稳定时, 使臭氧鼓泡穿过该反应混合物直到它变为淡蓝色 (大约3-5分钟)。去除臭氧供应并且然后使干燥氮气鼓泡穿过该反应混合物直到该淡蓝色消失。然后添加二甲基硫醚 (0.058mL, 0.8mmol) 并且经过3小时允许该反应混合物加温至室温。在此时间后, 在真空中去除溶剂, 得到一种泡沫状物。将该泡沫状物溶解于干燥二氯甲烷 (0.5mL) 中, 并且在室温下和在氮气下添加吗啉 (0.069mL, 0.8mmol), 接着是三乙酰氧基硼氢化钠 (0.168g, 0.8mmol)。在40℃下搅拌该反应混合物持续18h。在此时间后, 添加额外量的吗啉 (0.035mL, 0.04mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.085g, 0.4mmol) 并且在40℃下搅拌该反应混合物持续2h。在此时间后, 用二氯甲烷稀释该反应混合物并且用2M HCl淬灭。分离有机层并且用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤。该有机相通过一种疏水玻璃料干燥并且蒸发。通过硅胶色谱法使用二氯甲烷/乙醇 (15/1然后是9/1) 作为洗脱剂来纯化产物, 得到呈一种白色固体的目标化合物 (45mg, 43%)。ESMS MH+1320.49

[0357] 实例8: 环-{(3R, 4R, 5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-([1,4]二噁烷-2-基甲基-甲基-氨基)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}的制备

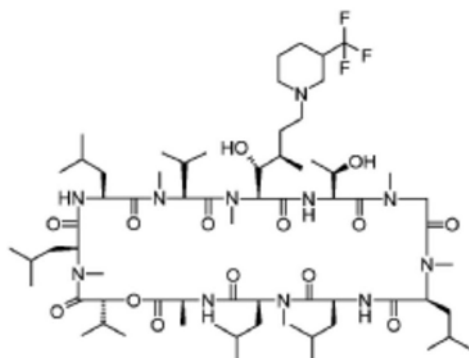
[0358]



[0359] 通过实例2 (步骤ii) 的方法, 使用环-{[(3R, 4R, 5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]} (实例2, 步骤i) 和[1,4]二噁烷-2-基甲基-甲基-胺制备标题化合物, 得到产物 (21mg)。ESMS MH+1351

[0360] 实例9: 环-{(3R, 4R, 5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-[3-三氟甲基-哌啶基]-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}的制备

[0361]

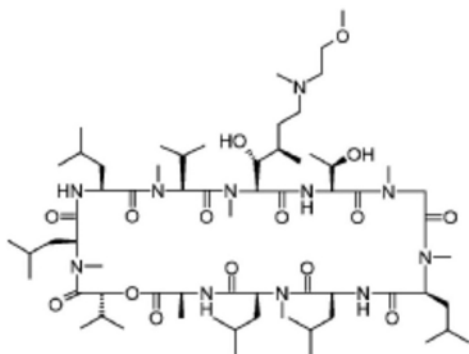


[0362] 通过实例2 (步骤ii) 的方法, 使用环-{[(3R, 4R, 5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]} (实例2, 步

骤i)和3-三氟甲基-哌啶制备标题化合物,得到产物(27mg)。ESMS MH+1373.1

[0363] 实例10:环-{(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}的制备

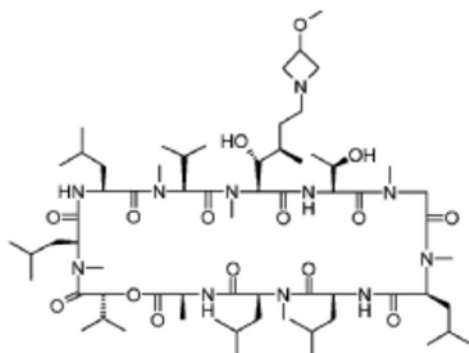
[0364]



[0365] 通过实例2(步骤ii)的方法,使用环-{[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]}(实例2,步骤i)和(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺制备标题化合物,得到产物(19mg)。ESMS MH+1308

[0366] 实例11:环-{(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(3-甲氧基-氮杂环丁烷基)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}的制备

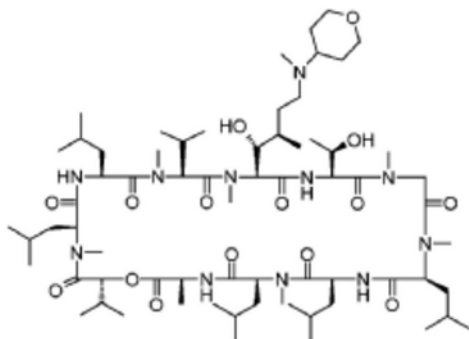
[0367]



[0368] 通过实例2(步骤ii)的方法,使用环-{[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]}(实例2,步骤i)和3-甲氧基-氮杂环丁烷制备标题化合物,得到产物(23mg)。ESMS MH+1307.1

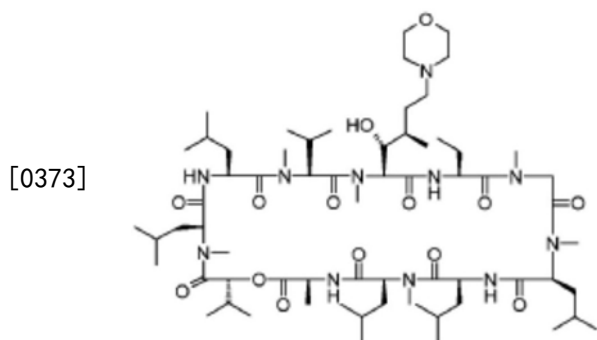
[0369] 实例12:环-{(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(甲基-(四氢-吡喃-4-基)-氨基)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}的制备

[0370]

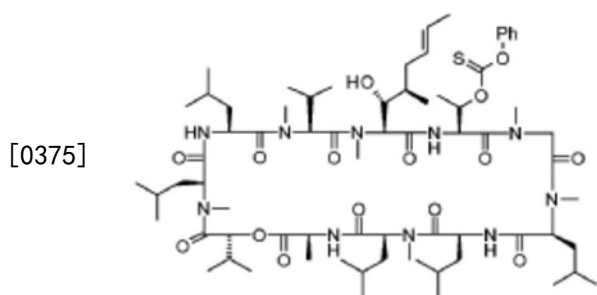


[0371] 通过实例2(步骤ii)的方法,使用环-{[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]}(实例2,步骤i)和甲基-(四氢-吡喃-4-基)-胺制备标题化合物,得到产物(26mg)。ESMS MH+1334.7

[0372] 实例13: 环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸-Abu-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] 的制备

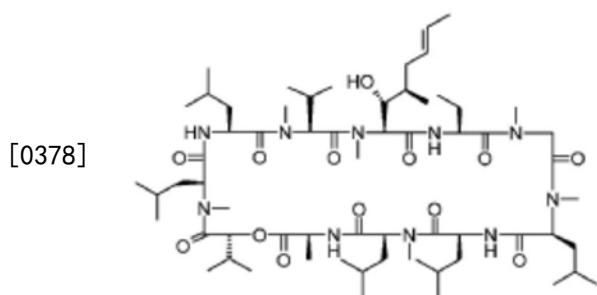


[0374] i) 环-[MeBmt-(O-苯氧基硫代羰基-Thr)-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu] 的制备.



[0376] 向环-(MeBmt-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal) (实例1) (187mg, 0.15mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的搅拌溶液中添加吡啶 (1mL) 和DMAP (0.2g, 1.6mmol)。逐滴添加氯硫代甲酸苯酯 (0.44mL, 3.2mmol)。在室温下将该混合物搅拌18h。用冷0.1M盐酸处理该反应混合物并且用二氯甲烷萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且蒸发滤液以得到一种油状残余物。通过用含异丙醇的二氯甲烷 (0%-10%) 洗脱的硅胶色谱法来纯化该油状残余物, 得到产物 (130mg)。ESMS MH+1383

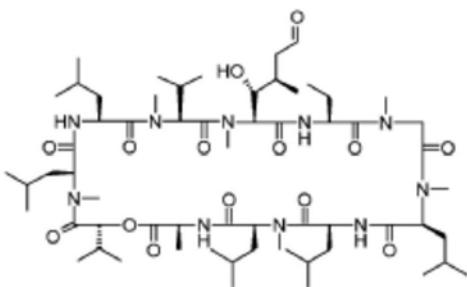
[0377] ii) 环-(MeBmt-Abu-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal) 的制备。



[0379] 向环-[MeBmt-(O-苯氧基硫代羰基-Thr)-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] (实例13, 步骤i) (130mg, 0.09mmol) 在无水甲苯 (1mL) 中的溶液中添加氢化三丁基锡 (82mg, 0.28mmol) 和AIBN (5mg)。将反应小瓶盖上盖子并且用氮气吹扫内容物。在100℃下加热该反应小瓶持续6h。通过用含异丙醇的二氯甲烷 (0-10%) 洗脱该反应混合物来在硅胶柱上进行纯化, 得到产物 (81mg)。ESMS MH+1231

[0380] iii) 环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Abu-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] 的制备

[0381]



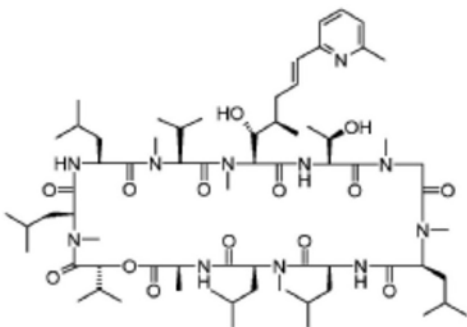
[0382] 通过实例2(步骤i)的方法使用环-(MeBmt-Abu-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal)(实例13,步骤ii)制备标题化合物,得到呈一种醛-内半缩醛混合物的产物(93mg)。ESMS MH+1201 ($M^+ - H_2O$)

[0383] 实例13: 环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸-Abu-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

[0384] 通过实例2(步骤ii)的方法,使用环-[[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Abu-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]](实例13,步骤iii)和吗啉制备标题化合物,得到产物(28mg)。ESMS MH+1290.5

[0385] 实例14: 环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-庚-1-烯酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

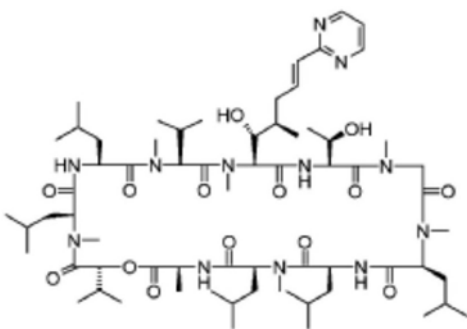
[0386]



[0387] 在-78℃下、在氮气下,向(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-三苯基-溴化磷(131mg, 0.29mmol)在无水THF(1mL)中的溶液中添加0.6M NaHMDS在甲苯(0.4mL)中的溶液。经40min将该混合物从-78℃搅拌至-30℃。将该混合物再冷却至-78℃。逐滴添加环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal](实例2,步骤i)(60mg, 49μm)在无水THF(1mL)中的溶液。在室温下将所得到的混合物搅拌72h。用饱和氯化铵处理该混合物并且用二氯甲烷萃取。收集有机层并且蒸发。在硅胶柱(10g SiO₂)上用含异丙醇的二氯甲烷(0%-15%)洗脱粗油状残余物,得到标题化合物(19mg)。ESMS MH+1324

[0388] 实例15: 环-{ (3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(吡啶-2-基)-庚-1-烯酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal}的制备

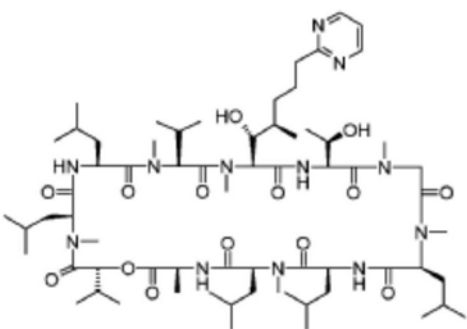
[0389]



[0390] 通过实例14的方法,使用环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]} (实例2,步骤i)和三苯基-嘧啶-2-基甲基-溴化磷制备标题化合物,得到产物(56mg)。ESMS MH+1311

[0391] 实例16:环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(嘧啶-2-基)-庚酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

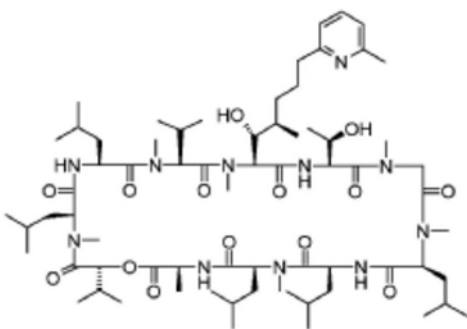
[0392]



[0393] 在室温下,使环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(嘧啶-2-基)-庚-1-烯酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] (实例15) (49mg, 37 μ mol)在乙酸乙酯(20mL)中的溶液以1mL/min穿过H-Cube®上的10%钨/活性炭柱体。蒸发该溶液并且在减压下干燥,得到呈无色固体的产物(27mg)。ESMS MH+1313.6

[0394] 实例17:环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-庚酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

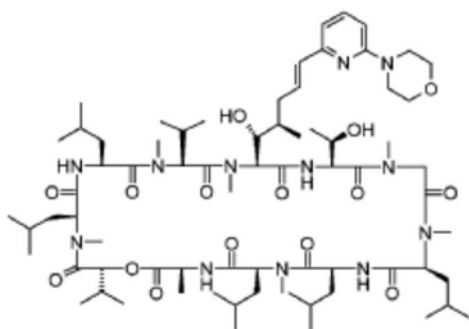
[0395]



[0396] 通过实例16的方法,使用环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-庚-1-烯酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] (实例14)制备标题化合物,得到产物(30mg)。ESMS MH+1326.7

[0397] 实例18:环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(6-吗啉-4-基-吡啶-2-基)-庚-1-烯酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

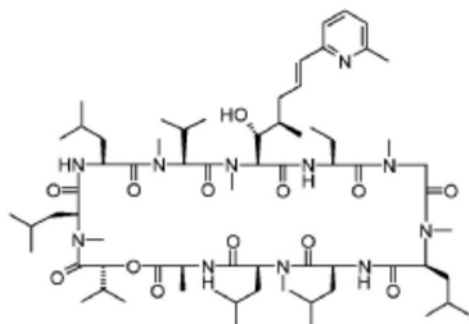
[0398]



[0399] 通过实例14的方法,使用环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] (实例2,步骤i) 和 (6-吗啉-4-基-吡啶-2-基甲基)-三苯基-溴化磷制备标题化合物,得到产物 (47mg)。ESMS MH+ 1395

[0400] 实例19:环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-庚-1-烯酸-Abu-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

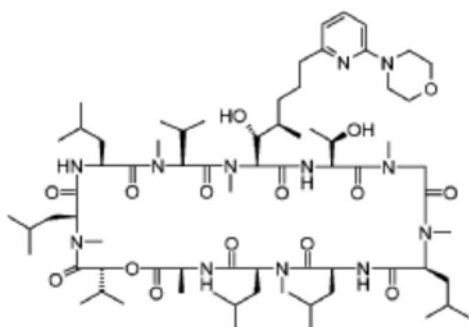
[0401]



[0402] 通过实例14的方法,使用环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Abu-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] (实例13,步骤iii) 和 (6-甲基-吡啶-2-基甲基)-三苯基-溴化磷制备标题化合物,得到产物 (7mg)。ESMS MH+ 1308.8

[0403] 实例20:环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(6-吗啉-4-基-吡啶-2-基)-庚酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

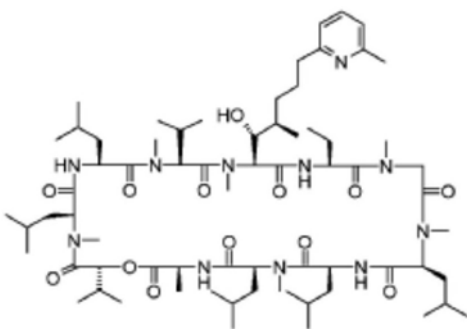
[0404]



[0405] 通过实例16的方法,使用环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(6-吗啉-4-基-吡啶-2-基)-庚-1-烯酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] (实例18) 制备标题化合物。得到产物 (33mg)。ESMS MH+1397

[0406] 实例21:环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-庚酸-Abu-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

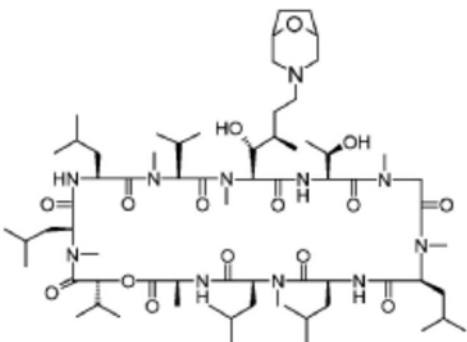
[0407]



[0408] 通过实例16的方法,使用环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-庚-1-烯酸-Abu-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] (实例19) 制备标题化合物,得到产物 (5.3mg)。ESMS MH+1310.7

[0409] 实例22:环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛烷)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

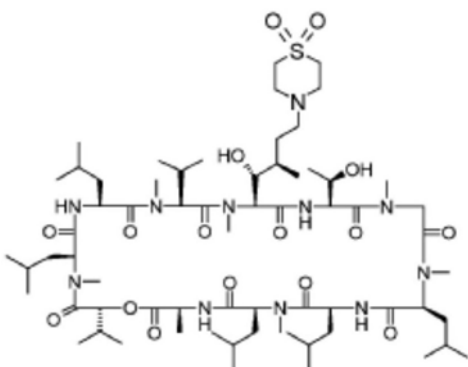
[0410]



[0411] 将干燥二氯甲烷 (10mL) 添加至环-{[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]} (实例2, 步骤i) (0.080g, 0.065mmol) 和8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛烷 (0.097g, 0.65mmol) 的混合物中。在室温下搅拌该混合物持续10min, 并且然后蒸发溶剂 (重复两次)。添加干燥二氯甲烷 (10mL) 并且接着添加三乙胺 (0.090mL, 0.65mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.137g, 0.65mmol)。在40℃下搅拌该反应混合物持续18h。用二氯甲烷稀释该反应混合物, 用碳酸氢钠饱和和水溶液洗涤, 并且然后分离有机相并且蒸发。残余物通过使用100%乙醇至2M三甲胺乙醇溶液的溶剂梯度的SCX色谱法, 接着是使用100%二氯甲烷至85%二氯甲烷/15%乙醇的溶剂梯度的MPLC色谱法来纯化, 得到37mg的呈一种白色固体的标题化合物。ESMS MH+1332.5

[0412] 实例23:环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(硫代吗啉1,1-二氧化物)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

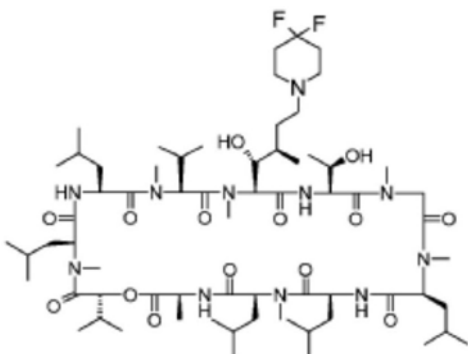
[0413]



[0414] 通过实例22的方法,使用环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]} (实例2,步骤i) (0.070g,0.057mmol) 和吗啉1,1-二氧化物(0.077g,0.57mmol) 制备标题化合物,得到产物(11mg)。ESMS MH^+ 1355.4

[0415] 实例24:环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(4,4-二氟-哌啶)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

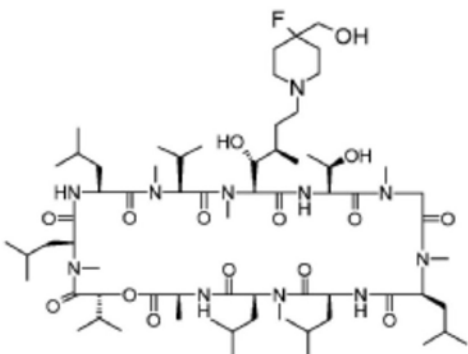
[0416]



[0417] 通过实例22的方法,使用环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]} (实例2,步骤i) (0.070g,0.057mmol) 和4,4-二氟-哌啶(0.089g,0.57mmol) 制备标题化合物,得到产物(40mg)。ESMS MH^+ 1340.6

[0418] 实例25:环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-((4-氟-哌啶-4-基)-甲醇)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

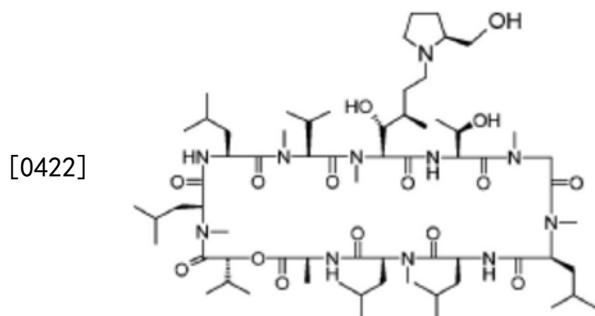
[0419]



[0420] 通过实例22的方法,使用环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]} (实例2,步骤i) (0.070g,0.057mmol) 和(4-氟-哌啶-4-基)-甲醇(0.096g,0.57mmol) 制备标题化合物,得到

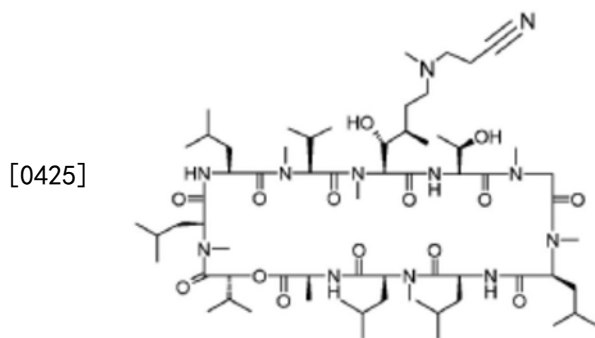
产物 (37mg)。ESMS MH+1353.8

[0421] 实例26:环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-((S)-1-吡咯烷-2-基-甲醇)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备



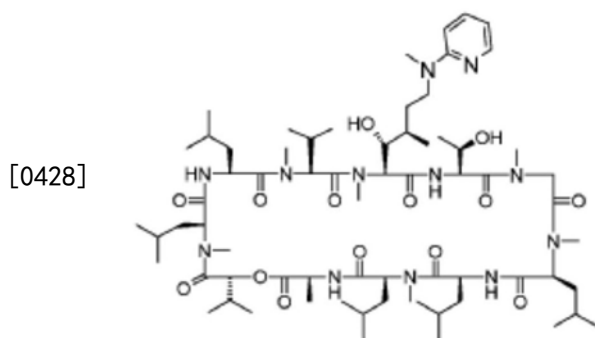
[0423] 通过实例22的方法,使用环-[((3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal)] (实例2,步骤i) (0.060g,0.049mmol) 和 (S)-1-吡咯烷-2-基-甲醇 (0.049g,0.49mmol) 制备标题化合物,得到产物 (44mg)。ESMS MH+1320.5

[0424] 实例27:环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(3-甲基氨基-丙腈)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备



[0426] 通过实例22的方法,使用环-[((3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal)] (实例2,步骤i) (0.060g,0.049mmol) 和3-甲基氨基-丙腈 (0.041g,0.49mmol) 制备标题化合物,得到产物 (41mg)。ESMS MH+1303.6

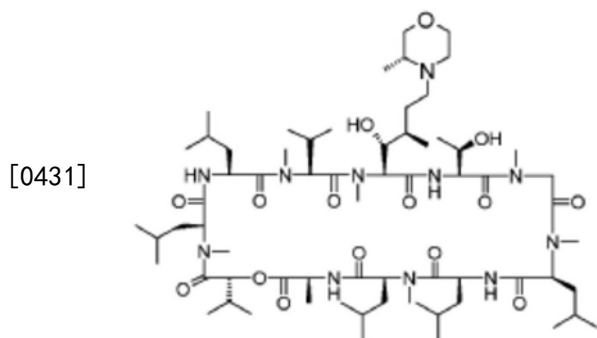
[0427] 实例28:环-[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(甲基-吡啶-2-基-胺)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备



[0429] 通过实例22的方法,使用环-[((3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal)] (实例2,步骤i)

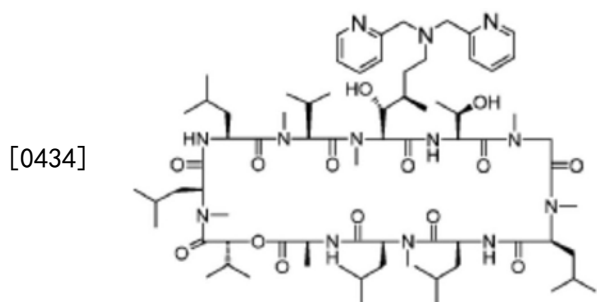
(0.050g, 0.040mmol) 和甲基-吡啶-2-基-胺 (0.044g, 0.40mmol) 制备标题化合物, 得到产物 (17mg)。ESMS MH+1327.6

[0430] 实例29: 环-[(3R, 4R, 5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(R)-3-甲基-吗啉)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] 的制备



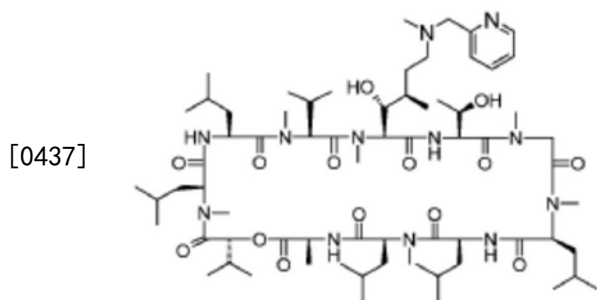
[0432] 通过实例22的方法, 使用环-{[(3R, 4R, 5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]} (实例2, 步骤i) (0.050g, 0.040mmol) 和 (R)-3-甲基-吗啉 (0.041g, 0.40mmol) 制备标题化合物, 得到产物 (31mg)。ESMS MH+1320.7

[0433] 实例30: 环-[(3R, 4R, 5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(双-吡啶-2-基甲基-胺)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] 的制备



[0435] 通过实例22的方法, 使用环-{[(3R, 4R, 5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]} (实例2, 步骤i) (0.058g, 0.047mmol) 和双-吡啶-2-基甲基-胺 (0.094g, 0.47mmol) 制备标题化合物, 得到产物 (16mg)。ESMS MH+1418.5

[0436] 实例31: 环-[(3R, 4R, 5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(甲基-吡啶-2-基甲基-氨基)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] 的制备

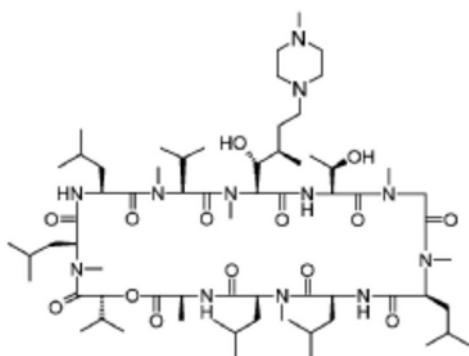


[0438] 通过实例2步骤ii的方法, 使用环-{[(3R, 4R, 5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]} (实例2, 步

骤i) (0.132g, 0.108mmol) 和甲基-吡啶-2-基甲基-胺 (0.092g, 0.753mmol) 制备标题化合物, 得到产物 (20mg)。ESMS MH+1341.6

[0439] 实例32: 环-[(3R, 4R, 5S) -4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-(N'-甲基哌嗪)-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] 的制备

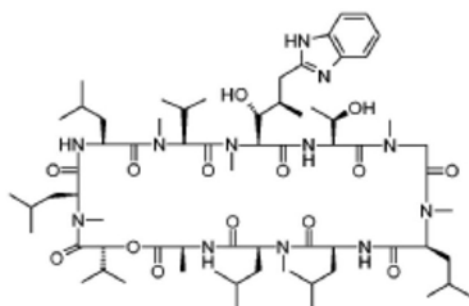
[0440]



[0441] 通过实例2步骤ii的方法, 使用环-{ [(3R, 4R, 5S) -4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] } (实例2, 步骤i) (0.070g, 0.057mmol) 和N-甲基哌嗪 (0.040g, 0.397mmol) 制备标题化合物, 得到产物 (27mg)。ESMS MH+1317.3

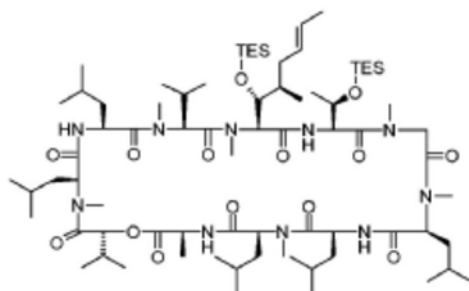
[0442] 实例33: 环-[(2R, 3R, 4S) -1-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲基-4-甲基氨基-3-羟基-戊酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] 的制备

[0443]



[0444] i) 环-[(5R, 6R, 7S) -5-甲基-7-甲基氨基-6-三乙基硅烷基氧基-辛-2-烯酸-(2S, 3S) -2-氨基-3-三乙基硅烷基氧基-丁酸-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] 的制备

[0445]



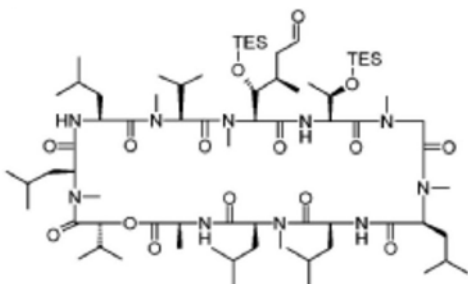
[0446] 向环-(MeBmt-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal) (实例1) (1.17g, 940μmol) 在干燥二氯甲烷 (12mL) 中的搅拌溶液中添加三乙胺 (261μL, 1.9mmol) 和三氟甲烷磺酸三乙基甲硅烷基酯 (424μL, 1.9mmol), 并且搅拌该反应持续16小时。在此时间后, 添加额外的三乙胺 (523μL, 3.8mmol) 和三氟甲烷磺酸三乙基甲硅烷基酯 (848μL, 3.8mmol) 并且搅拌该反应持续4小时。在此时间后, 添加水 (10mL) 并且使用一个相分离柱体

进行分层。在减压下浓缩这些有机物,并且通过MPLC使用100%异己烷至40%丙酮/60%异己烷的溶剂梯度纯化,得到标题化合物。ESMS MH+1476.3

[0447] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 得到8.10 (d, 1H)、7.96 (d, 1H)、6.97 (d, 1H)、6.85 (d, 1H) 处的4个特征性NH酰胺峰

[0448] ii) 环[(3R,4R,5S)-4-羟基-3-甲基-5-甲基氨基-1-氧代-己酸-(2S,3S)-2-氨基-3-三乙基硅烷基氧基-丁酸-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

[0449]

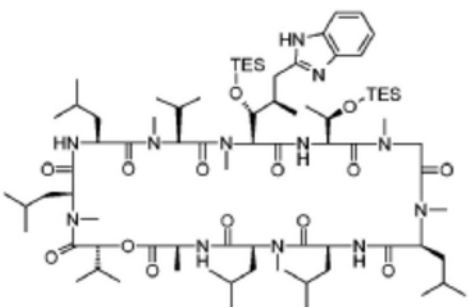


[0450] 将在环-[(5R,6R,7S)-5-甲基-7-甲基氨基-6-三乙基硅烷基氧基-辛-2-烯酸-(2S,3S)-2-氨基-3-三乙基硅烷基氧基-丁酸-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]中获得的产物(实例33,步骤i)(500mg,339 μmol)溶解于干燥二氯甲烷(50ml)中并且添加至一个3颈烧瓶中,该3颈烧瓶装备有一个玻璃入口管(用于氮气/臭氧添加)与连接至含有2M碘化钾溶液的Dreschler瓶上的一个出口。使用固体 CO_2 /丙酮浴,在氮气气氛下将反应混合物冷却至 -78°C 。当反应容器的温度稳定时,使臭氧鼓泡穿过该反应混合物直到它变为淡蓝色(大约3-5分钟)。去除臭氧供应并且然后使干燥氮气鼓泡穿过该反应混合物直到该淡蓝色消失。然后添加二甲硫醚(99 μL ,1.4mmol),并且经过3小时允许该反应混合物加温至室温。在此时间后,用盐水洗涤该反应混合物,然后干燥(Na_2SO_4),过滤并且在减压下蒸发,得到标题化合物。ESMS (M^+-TES) 1350.0

[0451] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 得到8.10 (d, 1H)、7.91 (d, 1H)、7.03 (d, 1H)、6.84 (d, 1H) 处的4个特征性NH酰胺峰,连同9.76 (s, 1H) 处的一个特征性醛峰。

[0452] iii) 环-[(2R,3R,4S)-1-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲基-4-甲基氨基-3-三乙基硅烷基氧基-戊酸-(2S,3S)-2-氨基-3-三乙基硅烷基氧基-丁酸-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

[0453]



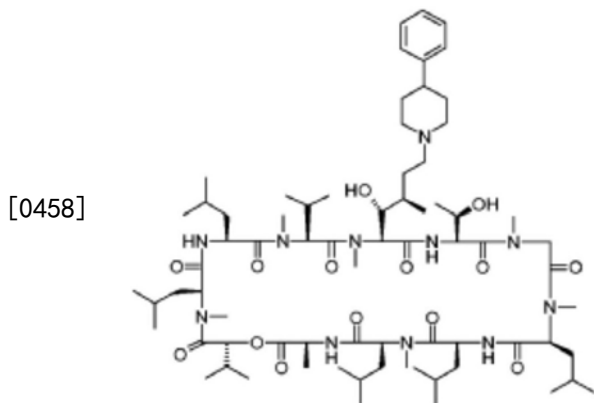
[0454] 向在环[(3R,4R,5S)-4-羟基-3-甲基-5-甲基氨基-1-氧代-己酸-(2S,3S)-2-氨基-3-三乙基硅烷基氧基-丁酸-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]中获得的产物(实例33,步骤ii)(150mg,102 μmol)在乙腈(3mL)中的搅拌溶液中添加1,2-苯二胺(11mg,102 μmol),并且在室温下搅拌该反应持续168小时同时使压缩空气流鼓泡穿过。在减压下浓缩该反应,并且残余物通过MPLC使用100%二氯甲烷至10%异丙醇/90%二氯甲烷的

溶剂梯度纯化,得到标题化合物。ESMS (M+H) 1552.8

[0455] 实例33:环-[(2R,3R,4S) -1- (1H-苯并咪唑-2-基) -2-甲基-4-甲基氨基-3-羟基-戊酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

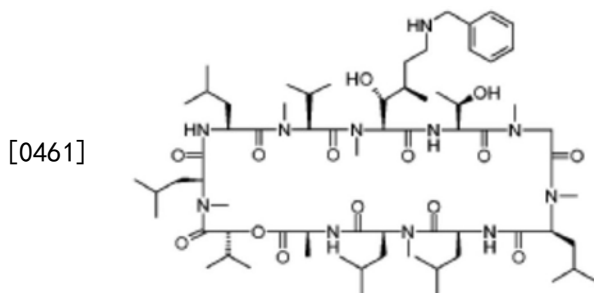
[0456] 向在环-[(2R,3R,4S) -1- (1H-苯并咪唑-2-基) -2-甲基-4-甲基氨基-3-三乙基硅烷基氧基-戊酸-(2S,3S) -2-氨基-3-三乙基硅烷基氧基-丁酸-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]中获得的产物(实例33,步骤iii) (49mg,32 μ mol)在乙腈(1mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺三氟化氢(51 μ L,320 μ mol),并且在室温下搅拌该反应持续16小时。在减压下浓缩该反应,并且残余物通过MPLC使用100%二氯甲烷至20%异丙醇/80%二氯甲烷的溶剂梯度纯化,得到标题化合物。ESMS (M+H) 1323.8

[0457] 实例34:环-[(3R,4R,5S) -4- (羟基) -3-甲基-5- (甲基氨基) -1- (4-苯基-1-哌啶基) -己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备



[0459] 向环-{ [(3R,4R,5S) -4- (羟基) -3-甲基-5- (甲基氨基) -1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]} (实例2,步骤i) (50mg,41 μ mol)在干燥二氯甲烷(1mL)中的搅拌溶液中添加4-苯基哌啶(26mg,162 μ mol)、三乙酰氧基硼氢化钠(51mg,243 μ mol),并且在室温下搅拌该反应混合物持续16h。用二氯甲烷稀释该反应混合物,用碳酸氢钠饱和水溶液、盐水洗涤并且蒸发有机相。残余物通过MPLC使用100%二氯甲烷至90%二氯甲烷/10%异丙醇的溶剂梯度纯化,得到标题化合物。ESMS MH^+ 1380.5

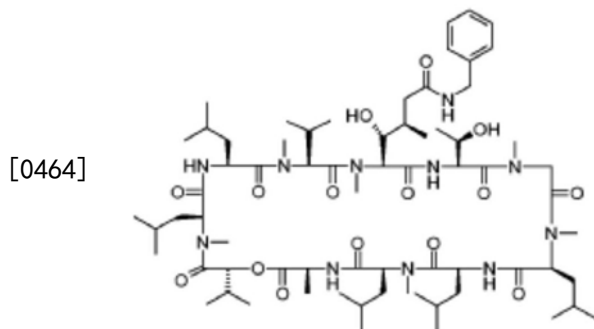
[0460] 实例35:环-[(3R,4R,5S) -1-苄基氨基-3-甲基-5-甲基氨基-4-羟基-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备



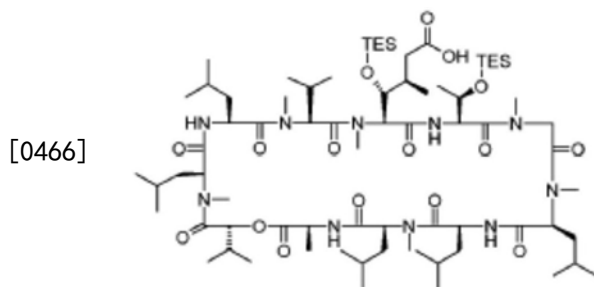
[0462] 向环-{ [(3R,4R,5S) -4- (羟基) -3-甲基-5- (甲基氨基) -1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]} (实例2,步骤i) (120mg,82 μ mol)在干燥二氯甲烷(1mL)中的搅拌溶液中添加苄基胺(53 μ L,492 μ mol)、三乙酰氧基硼氢化钠(104mg,492 μ mol),并且在室温下搅拌该反应混合物持续16h。用二氯甲烷稀释该反应混合物,用碳酸氢钠饱和水溶液、盐水洗涤,然后蒸发有机相。残余物通过MPLC使用100%二氯甲烷至

90%二氯甲烷/10%异丙醇的溶剂梯度纯化,得到一种粗中间体,将该粗中间体溶解于乙腈(1mL)中并且用三乙胺三氟化氢(77 μ L,472 μ mol)处理,并且在室温下搅拌持续16小时。在减压下浓缩该反应并且通过MPLC使用100%二氯甲烷至80%二氯甲烷/20%异丙醇的溶剂梯度纯化,得到标题化合物。ESMS (M+H) 1326.8

[0463] 实例36:环-[(3R,4R,5S)-1-苄基氨基甲酰基-3-甲基-5-甲基氨基-4-羟基-戊酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备



[0465] i) 环-[(3R,4R,5S)-3-甲基-5-甲基氨基-4-三乙基硅烷基氧基-己二酸-(2S,3S)-2-氨基-3-三乙基硅烷基氧基-丁酸-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

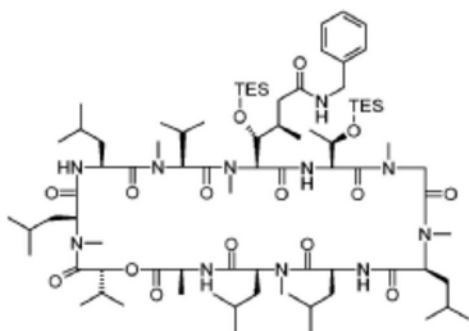


[0467] 向环[(3R,4R,5S)-4-羟基-3-甲基-5-甲基氨基-1-氧代-己酸-(2S,3S)-2-氨基-3-三乙基硅烷基氧基-丁酸-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] (实例33,步骤ii) (200mg,140 μ mol) 在四氢呋喃(1mL)和叔丁醇(1mL)中的搅拌溶液中添加2,3-二甲基丁-2-烯(81 μ L,680 μ mol),接着添加磷酸氢二钠(58mg,410 μ mol)在水(0.5mL)中的溶液。然后添加亚氯酸钠(37mg,410 μ mol)在水(0.5mL)中的溶液,并且在室温下搅拌该反应持续4小时。用水(10mL)稀释该反应并且将这些有机物萃取到叔丁基甲基醚(3 \times 5mL)中。使用一个相分离柱体干燥这些合并的有机物并且在减压下浓缩,得到标题化合物。ESMS (M+TES) 1382.8

[0468] ^1H MR (300MHz,CDC1₃) 得到8.08 (d,1H)、7.91 (d,1H)、7.02 (d,1H)、6.83 (d,1H) 处的4个特征性NH酰胺峰

[0469] ii) 环-[(3R,4R,5S)-1-苄基氨基甲酰基-3-甲基-5-甲基氨基-4-三乙基硅烷基氧基-戊酸-(2S,3S)-2-氨基-3-三乙基硅烷基氧基-丁酸-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]的制备

[0470]



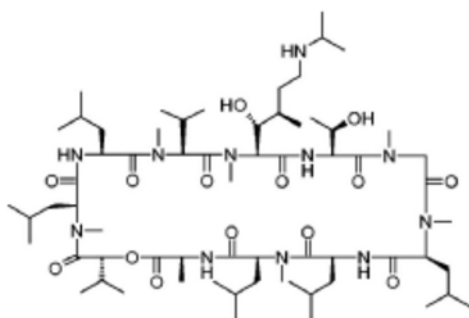
[0471] 向环-[(3R,4R,5S)-3-甲基-5-甲基氨基-4-三乙基硅烷基氧基-己二酸-(2S,3S)-2-氨基-3-三乙基硅烷基氧基-丁酸-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] (实例36,步骤i) (100mg, 68 μ mol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的搅拌溶液中添加三乙胺 (18 μ L, 135 μ mol)、苯甲胺 (15 μ L, 135 μ mol) 和 (二甲基氨基)-N,N-二甲基 (3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基) 异脲鎓六氟磷酸盐 (26mg, 68 μ mol), 然后搅拌该反应持续16小时。用水 (5mL) 稀释该反应并且使用一个相分离柱体分离这些有机物。用二氯甲烷 (4mL) 重新萃取水相并且使其穿过一个相分离柱体。在减压下浓缩这些合并的有机物, 得到呈一种粗中间体的标题化合物, 该粗中间体被继续使用。ESMS (M-TES+L) 1473.0

[0472] 实例36: 环-[(3R,4R,5S)-1-苄基氨基甲酰基-3-甲基-5-甲基氨基-4-羟基-戊酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] 的制备

[0473] 向粗制的环-[(3R,4R,5S)-1-苄基氨基甲酰基-3-甲基-5-甲基氨基-4-三乙基硅烷基氧基-戊酸-(2S,3S)-2-氨基-3-三乙基硅烷基氧基-丁酸-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] (实例36,步骤ii) (100mg, 64 μ mol) 在乙腈 (1mL) 中的搅拌溶液中添加三乙胺三氟化氢 (52 μ L, 320 μ mol) 并且搅拌该反应持续16小时。添加额外的三乙胺三氟化氢 (52 μ L, 320 μ mol) 并且搅拌该反应持续另外24小时。添加额外的三乙胺三氟化氢 (105 μ L, 640 μ mol) 并且搅拌该反应持续另外72小时。在减压下浓缩该反应并且通过用100%二氯甲烷至12%异丙醇/88%二氯甲烷洗脱的MPLC纯化, 得到标题化合物。ESMS (M+H) 1340.6

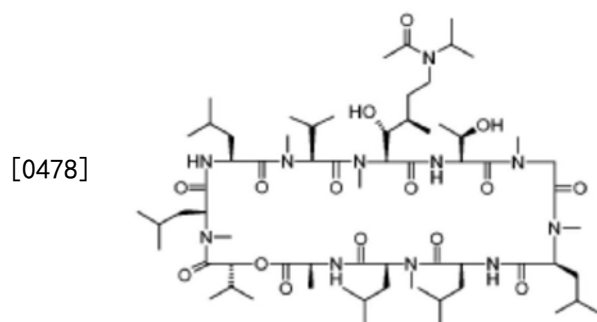
[0474] 实例37: 环-[(3R,4R,5S)-4-羟基-1-异丙基氨基-3-甲基-5-甲基氨基-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] 的制备

[0475]



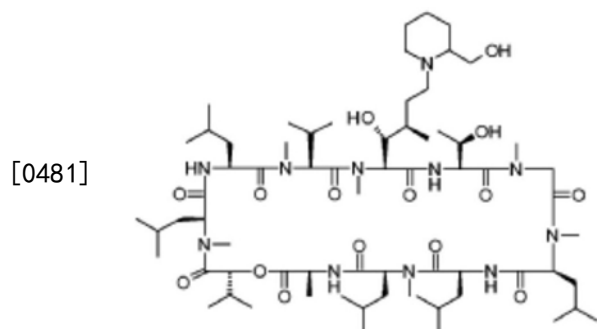
[0476] 向环-{[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]} (实例2,步骤i) (240mg, 194 μ mol) 在干燥二氯甲烷 (2mL) 中的搅拌溶液中添加异丙胺 (69mg, 1.2mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (250mg, 1.2mmol), 并且在室温下搅拌该反应混合物持续72h。用二氯甲烷稀释该反应混合物, 用碳酸氢钠饱和水溶液、盐水洗涤, 并且然后蒸发有机相。残余物通过SCX色谱法使用100%乙醇至0.21M三甲胺乙醇溶液的溶剂梯度纯化, 得到标题化合物。ESMS (M+H) 1278.6

[0477] 实例38: 环-[(3R, 4R, 5S) -1-(乙酰基-异丙基-氨基)-4-羟基-3-甲基-5-甲基氨基-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] 的制备



[0479] 向环-[(3R, 4R, 5S) -4-羟基-1-异丙基氨基-3-甲基-5-甲基氨基-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] (实例37) (81mg, 63 μ mol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的搅拌溶液中添加三乙胺 (53 μ L, 39mg, 380 μ mol), 接着添加乙酰氯 (27 μ L, 30mg, 380 μ mol), 并且在室温下搅拌该反应混合物持续1h。在减压下浓缩该反应混合物并且然后分配于二氯甲烷 (2mL) 与水 (2mL) 之间。使用一种疏水玻璃料分离这些有机物并且通过SCX色谱法使用100%乙醇纯化, 得到标题化合物。ESMS (M+H) 1320.7

[0480] 实例39: 环-[(2R, 3R, 4S) -4-羟基-1-(2-羟基甲基-哌啶-1-基)-3-甲基-5-甲基氨基-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] 的制备



[0482] 通过实例2步骤ii的方法, 使用环-{ [(3R, 4R, 5S) -4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]} (实例2, 步骤i) (0.070g, 0.057mmol) 和2-哌啶甲醇 (0.039g, 0.340mmol) 制备标题化合物, 得到产物 (27mg)。ESMS MH+1334.8

[0483] 生物和物理特性

[0484] 实例化合物列于并描述于以下表1中。

[0485] 对于选择的化合物显示亲环蛋白A (Cyp A) 抑制活性、亲和蛋白D (Cyp D) 抑制活性、免疫抑制效力以及水溶性的数据描述于表1中。以下给出用来获得该数据的一般测定程序和方案。

[0486] 该数据显示在此所描述的环十一缩酚肽化合物是亲环蛋白A和亲环蛋白D的有效抑制剂 ($K_i < 300$ nM), 如通过无蛋白酶PPI酶测定所测量; 具有比实例1的化合物显著更小的免疫抑制活性, 如通过Cyp-A存在下的CaN测定所测量; 并且具有至少等于或大于实例1的化合物的水溶性, 如通过水溶性测定所测量。

[0487] 表1

[0488]

化合物	CypA Ki nM	CypD Ki nM	CaN + CypA nM	溶解度
				(μ M)
具有化学式 A 的化合物 (实例 1)	1.7	3.2	70	10-25
实例 2	9.2	6.5	>1,000	>100
实例 3	+++	+++	-	50-75
实例 4	+++	+++	-	25-50
实例 5	+++	+++	-	50-75
实例 6	+++	+++	-	25-50
实例 7	++	+++	-	50-75
实例 8	++	+++	-	>100
实例 9	+++	+++	-	10-25
实例 10	++	+++	-	>100
实例 11	+++	+++	-	>100
实例 12	++	+++	-	>100
实例 13	+++	+++	-	25-50
实例 14	+++	+++	-	10-25
实例 15	+++	+++	>1,000	10-25
实例 16	+++	+++	-	25-50
实例 17	+++	+++	>1,000	10-25
实例 18	+++	+++	-	10-25
实例 19	+++	+++	-	10-25
实例 20	+++	+++	>5,000	10-25
实例 21	+++	+++	-	10-25
实例 22	+++	+++	>10,000	25-50
实例 23	+++	+++	>10,000	75-100
实例 24	+++	+++	-	25-50
实例 25	+	+	-	>100
实例 26	+	++	-	>100
实例 27	++	+++	-	>100

[0489]

[0490]

实例 28	+++	+++	-	25-50
实例 29	++	++	-	>100
实例 30	++	+++	-	10-25
实例 31	++	+++	-	50-75
实例 32	+	++	-	-
实例 33	+++	+++	-	25-50
实例 34	+++	+++	-	10-25
实例 35	++	+++	-	25-50
实例 36	+++	+++	-	25-50
实例 37	++	+++	-	>100
实例 38	++	+++	-	50-75
实例 39	+	++		>100

[0491] 实例化合物的CypA和CypD筛选测定的结果。

[0492] +Ki介于100nM至300nM的CypA/D抑制,

[0493] ++Ki介于25nM至100nM的CypA/D抑制

[0494] +++Ki介于1nM至25nM的CypA/D抑制

[0495] 一般程序和测定

[0496] *无蛋白酶PPI酶测定

[0497] 该无蛋白酶PPI酶测定测量了由酶亲环蛋白A和亲环蛋白D催化的顺式至反式转化一种肽底物的速率。添加一种亲和蛋白抑制剂(例如,一种测试化合物)减缓了该催化速率并且获得一个 K_i 值。小于30nM的 K_i 值表明该测试化合物是亲和蛋白A或亲和蛋白D的有效抑制剂。

[0498] 材料

[0499] 测定缓冲液:35mM HEPES pH 7.8,通过一个0.2 μ m过滤器过滤。在每天使用之前添加50 μ M DTT并且然后将该缓冲液储存于冰上。

[0500] 酶:用酶稀释缓冲液(20mM HEPES pH 7.8、40%甘油、50 μ M DTT和1 μ M BSA)将人重组亲环蛋白A(Cyp A)(西格玛(Sigma)C3805)酶稀释至1 μ M并且在-20 $^{\circ}$ C下储存。

[0501] 底物:在含0.5M LiCl的三氟乙醇中制备的20mg/ml琥珀酰亚胺-Ala-Ala-Pro-Phe-对硝基苯胺(SUC-AAPF-pNA)(来自Bachem AG,L-1400)。

[0502] 方法

[0503] 用一台安捷伦(Agilent)8453分光光度计取得所有读数,该分光光度计由一个比色皿架、搅拌器和冷却器组成以便将搅拌的比色皿温度维持在 $10.0 \pm 0.1^{\circ}$ C。通过使用温度探针来监测该温度。为了防止测试化合物的UV降解,在光路中使用一个载玻片阻挡低于290nm的光。将1.5ml的测定缓冲液放入一个3ml石英比色皿中并且冷却至 $10.0 \pm 0.1^{\circ}$ C同时搅拌(剧烈但不是太快以致于产生空穴)。用100%DMSO稀释该抑制剂,并且然后添加至该测定中直到在该测定中最大的最终浓度是0.5%DMSO。获得一个空白光谱,然后添加3 μ L酶

(2nM最终浓度)然后是添加3 μ L底物(60 μ M最终浓度)。对于空白运行,在330nm处测量吸光度持续300s或500s(注意:该底物必须一次性迅速注射添加并且立即开始测量以使混合误差最小化)。

[0504] 对于每种浓度的抑制剂,将一级速率方程拟合成吸光度数据,以获得速率常数(排除前10至15秒,因为在曲线的这个部分中混合引起误差)。由酶促速率常数减去背景速率常数计算催化速率。使用催化速率常数对抑制剂浓度生成一个指数曲线,以获得对于该抑制剂的 K_i 值。该 K_i 值指示测试化合物与亲环蛋白A或亲环蛋白D之间的结合亲和力。

[0505] **钙调磷酸酶(CaN)测定

[0506] 该钙调磷酸酶测定是用于评估一种测试化合物的免疫抑制效力的一个手段。钙调磷酸酶是在激活时将活化T细胞核因子(NFAT)的成员去磷酸化的一种丝氨酸-苏氨酸蛋白磷酸酶,这些活化T细胞核因子成员在T淋巴细胞激活中是重要的。一些亲环蛋白A抑制剂(如亲环蛋白A(CsA)或化合物1)当结合亲环蛋白A(Cyp A)时显著抑制钙调磷酸酶活性,从而产生非常明显的免疫抑制作用。可替代地,在亲环蛋白A存在下,一些亲环蛋白A抑制剂显示出减小的钙调磷酸酶抑制并且因此显示较小的免疫抑制作用,或根本不能抑制钙调磷酸酶活性并且不显示免疫抑制作用。

[0507] 为了研究具有化学式1的示例性化合物(这些化合物是新颖环十一缩酚肽化合物)的免疫抑制效力,在Cyp A存在下测量了它们抑制钙调磷酸酶活性的能力。

[0508] 所使用的CaN测定试剂盒是基于用于测量钙调磷酸酶活性的一种比色测定,并且是商业上可获得的(恩佐生命科学公司(Enzo Life Sciences)和Calbiochem公司)。钙调蛋白也是钙调磷酸酶活性所需要的并且RII磷酸肽被用作钙调磷酸酶的一种有效肽底物。我们已经对该方法进行了修改,以使得能够通过抑制以1:1复合物形式添加Cyp A来测量钙调磷酸酶的Cyp A-依赖型和Cyp A-非依赖型抑制。所释放的游离磷酸酯的检测是基于经典的孔雀绿测定。

[0509] 材料:

[0510] 恩佐生命科学公司CaN测定试剂盒:BML-AK804

[0511] 2X测定缓冲液:100mM Tris(pH7.5)、200mM NaCl、12mM MgCl₂、1mM DTT、0.05% NP-40、1mM CaCl₂

[0512] 孔雀绿:BIOMOL Green™试剂

[0513] 钙调蛋白(人,重组):在冰上解冻,用2X测定缓冲液以1:50稀释,并且然后储存于冰上。

[0514] 钙调磷酸酶:迅速解冻,立即储存于冰上,用1X测定缓冲液以1:12.5稀释,并且然后储存于冰上。

[0515] R-II底物:将915 μ L超纯水(UPW)添加至1.5mg小瓶底物中,得到0.75mM的最终浓度。

[0516] 抑制剂:含2.5mM抑制剂的100%DMSO。

[0517] Cyp A:重组人CypA(西格玛C3805),1mg/ml;还使用了由爱丁堡大学制备的重组6-组氨酸标记的CypA。这些结果的比较显示这两种酶给出相同的结果。

[0518] 方法

[0519] 抑制剂稀释:在聚丙烯低结合96孔板中,以5x最终测定浓度用UPW稀释抑制剂化合

物。对于“不具有Cyp A”的样品,按双份制备抑制剂的一个4点稀释系列,以获得10 μ M、1 μ M、0.1 μ M和0.01 μ M的最终测定浓度。对于“具有Cyp A”的样品,制备一个7点稀释系列,以获得抑制剂与CypA的一种1:1复合物;制备10 μ M、3.33 μ M、1.11 μ M、0.37 μ M、0.12 μ M、0.04 μ M、0.014 μ M的抑制剂与Cyp A最终测定浓度。还制备了Cs A抑制剂对照,以获得具有和不具有10 μ MCyp A的10 μ MCs A的最终浓度。

[0520] 测定装置:使用供应有试剂盒的半区96孔板,将10 μ l UPW添加至双份重复的孔中以提供未抑制的对照。将10 μ l抑制剂或抑制剂/Cyp A复合物添加至适当的样品孔中。将25 μ l的具有CaM的2x测定缓冲液添加至所有孔中,然后将5 μ l的CaN添加至所有孔中(40U/孔最终浓度),除了双份重复的“无钙调磷酸酶空白”孔,向这些双份重复的孔中添加5 μ l 1x测定缓冲液。将该测定板放置于30 $^{\circ}$ C下的烘箱中持续15分钟以平衡至反应温度。通过添加10 μ l RII-肽(0.15mM最终浓度)来开始反应。允许该反应在30 $^{\circ}$ C下进行一段时间,其中该反应在约60分钟内是线性的。然后通过添加100 μ l孔雀绿试剂来终止该反应。在使用一个平板读数器(分子装置(Molecular Devices)-SpectraMax M5)测量620nm处的吸光度之前允许颜色在室温下显现15-30分钟。通过从所有吸光度读数中扣除“无钙调磷酸酶空白”并且使经背景校正的吸光度对Log₁₀抑制剂浓度绘制曲线来分析该数据。使用GraphPad Prism软件将S形剂量反应曲线拟合成该数据。

[0521] 化合物1是钙调磷酸酶活性的有效抑制剂并且因此是一种有效的免疫抑制剂。其免疫抑制活性的发挥是通过结合亲环蛋白A以形成一种复合物,然后该复合物结合钙调磷酸酶并因此抑制钙调磷酸酶活性。如表1中所示,在钙调磷酸酶/亲环蛋白A测定中化合物1具有70nM的IC₅₀值。因此,可预测,在这个测定中具有高于70nM的值的化合物将比实例1的化合物的免疫抑制性低。如从表1可以看出,环十一缩酚肽化合物2在这个测定中产生明显高于70nM的值并且因此明显比化合物1的免疫抑制性低。

[0522] ***水溶性测定(在pH 7.8缓冲液中测量)

[0523] 通过记录随着浓度增加该化合物开始沉淀来测量化合物1和化合物2在缓冲液(pH 7.8)中的水溶性。通过650nm处的吸光度增加来检测沉淀开始(如果它发生的话)。

[0524] 材料

[0525] 测定缓冲液:35mM HEPES pH 7.8

[0526] 对照和测试化合物的储备溶液:含10mM的100%DMSO

[0527] 方法

[0528] 在100%DMSO中制备10mM的对照和测试化合物储备溶液。由DMSO中的储备液制备一系列稀释液,这样使得该测定中的最终浓度是0 μ M、3.33 μ M、10 μ M、25 μ M、50 μ M、75 μ M和100 μ M,并且DMSO限制到1%。

[0529] 将测定缓冲液(247.5 μ l)放置于平底透明96孔板中。对于空白样品,添加DMSO(2.5 μ l)。对于测试样品和对照样品,将2.5 μ l的适当DMSO稀释储备液添加至适当孔中。所有测试化合物和对照化合物都重复三份。

[0530] 用胶粘封板剂(adhesive plate seal)密封这些板并且在一个平板振荡器上,在25 $^{\circ}$ C、在250rpm下振荡18h。

[0531] 在孵育之后,去掉这些封板剂并且在所移去的孔中观察任何气泡。在具有5s预振荡情况下在SpectraMaxM5上,在650nm处对这些板进行读数。

[0532] 将数据文档转换到适当的工作表中并且由该数据计算这些化合物的溶解度范围。

[0533] 在这些表中示出的值指示化合物保持在溶液中的以 μM (微摩尔)计的浓度。

[0534] 如表1中所示,实例1的化合物在水中浓度为10–25 μM 之间开始沉淀。因此,测量出在高于10–25 μM 的水中浓度下沉淀的化合物具有更好的水溶性(例如实例2的化合物)。

[0535] 大鼠药物代谢动力学数据

[0536] 对于实例2,在以1mg/kg静脉内给药和以10mg/kg口服给药之后获得大鼠药物代谢动力学数据,并且在不同时间点下进行血浆和全血样品的单独分析。

[0537] 全血

[0538] 在以1mg/kg的正常剂量静脉内给予实例2的化合物之后,系统清除率的平均值是1.16升/小时/千克,这对应于大鼠中的35.0%肝血流量(3.31升/小时/千克)。平均半衰期($T_{1/2}$)是6.14小时。

[0539] 在以1mg/kg的正常剂量静脉内给药之后, C_{max} (给药后5分钟时)的平均值是643.18 $\mu\text{g/L}$ 。 $\text{AUC}_{(0-t)}$ 和 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 的平均值是826.92和858.75小时*微克/升。

[0540] 在末期时的平均分布体积是10.32L/kg,这对应于大鼠中的总身体水分(0.67L/kg)的15.40倍。

[0541] 在以10mg/kg的剂量口服给予实例2的化合物之后, C_{max} 和 T_{max} 的平均值是678.45ng/mL和2.00小时; $\text{AUC}_{(0-t)}$ 和 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 的平均值是5934.43和6021.60纳克/毫升*小时;半衰期($T_{1/2}$)的平均值是4.03小时。生物可利用率的平均值是70.12%。

[0542] 血浆

[0543] 在以1mg/kg的正常剂量静脉内给予实例2之后,系统清除率的平均值是4.18升/小时/千克,这对应于大鼠中的肝血流量(3.31升/小时/千克)的1.26倍。平均半衰期($T_{1/2}$)是4.96小时。

[0544] 在以1mg/kg的正常剂量静脉内给药之后, C_{max} (给药后5分钟时)的平均值是274.94 $\mu\text{g/L}$ 。 $\text{AUC}_{(0-t)}$ 和 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 的平均值是197.06和238.98小时*微克/升。

[0545] 在末期时的平均分布体积是29.94L/kg,这对应于大鼠中的总身体水分(0.67L/kg)的44.69倍。

[0546] 在以10mg/kg的剂量口服给予实例2之后, C_{max} 和 T_{max} 的平均值是328.35ng/mL和2.00小时; $\text{AUC}_{(0-t)}$ 和 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 的平均值是2245.93和2291.04纳克/毫升*小时;半衰期($T_{1/2}$)的平均值是4.40小时。生物可利用率的平均值是95.87%。

[0547] 在全血中,在末期时的平均分布体积是10.32L/kg,而在血浆中,在末期时的平均分布体积是29.94L/kg,从而指示在血液与血浆比率的仅大约3倍的差异。这明显小于典型地使用诸如BC556的亲环蛋白抑制剂所观察到的10–40倍的血液与血浆比率(格雷戈里(Gregory) M A等人,EASL会议上呈现的海报(Poster presented at EASL Meeting),巴塞罗那(Barcelona),2012年4月)。这个数据表明,化合物2和具有化学式1的其他化合物可以具有与许多其他亲环蛋白抑制剂相比而言得到改进的全动物组织分布。