

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D498/18

C07H 19/01

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 96193091.8

[45]授权公告日 2002 年 7 月 24 日

[11]授权公告号 CN 1088068C

[22] 申请日 1996.4.4
[21] 申请号 96193091.8
[30] 优先权
 [32]1995.4.6 [33]GB [31]9507128.8
 [32]1995.12.20[33]GB [31]9526049.4
 [32]1995.12.20[33]GB [31]9526050.1
[86] 国际申请 PCT/EP96/01492 1996.4.4
[87] 国际公布 WO96/31514 英 1996.10.10
[85] 进入国家阶段日期 1997.10.6
[73] 专利权人 诺瓦蒂斯有限公司
 地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 R·赫尔斯佩格 R·内夫
[56] 参考文献
 EP0474126 1992. 3.11 C07D498/00
 US4929611 1990. 5.29 C07D498/00
 W09421643 1994. 9.29 C07D498/18

审查员 田 欣
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 代理人 罗 宏 温宏艳

权利要求书 3 页 说明书 16 页 附图页数 0 页

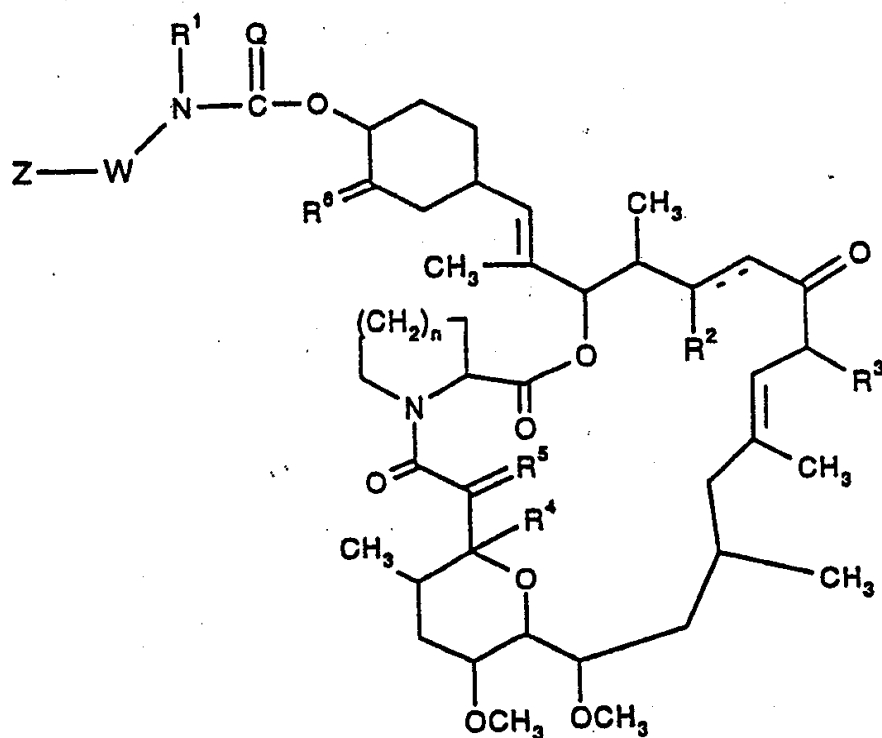
[54] 发明名称 子囊霉素
[57] 摘要

本发明提供带有一个或多个生理条件下可水解并可接受的氧羰基或羧基的新的子囊霉素,已发现这些化合物可用作药物,尤其是用于治疗哮喘 和皮炎。还提供了生产所述化合物和含有该化合物的药物组合物的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 式 Ia 的化合物, 为游离的或为生理可接受盐的形式,



式 Ia

其中

Q 是 O 或 S;

R¹ 是 H、烷基或芳基;

R² 是氢或羟基;

R³ 是甲基、乙基、丙基或烯丙基;

R⁴ 是羟基或烷氧基;

R⁵ 是氧代或 (H, OH);

R⁶ 是氧代、(H, OH) 或 (H, 烷氧基);

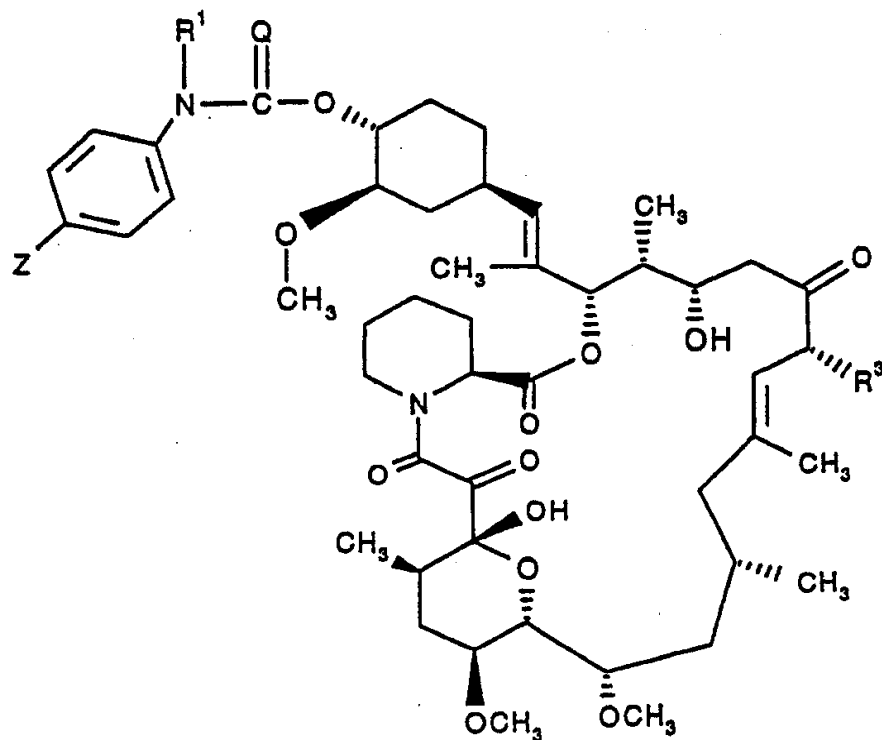
W 是亚苯基;

Z 选自羧基、生理条件下可水解和可接受的氧羰基, 或选自烷基、烷氧基、烷氨基和二烷基-氨基基团, 其含有 1 至 4 个羧基或生理条件下可水解的氧羰基基团,

n 是 1 或 2; 并且

由平行的实线和虚线表示的键可以是单键也可以是双键。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 具有式 Ib,



式 Ib

其中 Q、 R^1 、 R^3 和 Z 如权利要求 1 关于式 Ia 的定义。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 具有式 Ib, 其中 Q 是 O, R^1 是 H, R^3 是乙基或烯丙基, Z 是羧甲基或甲氧羰基甲基。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的化合物, 带有 1-4 个羧基基团。

5. 根据权利要求 1-3 中任一项的化合物, 带有 1-4 个生理条件下可水解并可接受的氧羰基基团。

6. 根据权利要求 3 的化合物, 其中 R^3 是烯丙基, Z 是甲氧羰基甲基。

7. 根据权利要求 3 的化合物, 其中 R^3 是烯丙基, Z 是羧甲基。

8. 权利要求 1 的化合物在生产无全身性免疫抑制作用的、用于局部应用的局部活性药物中的用途。

9. 根据权利要求 8 的用途, 其中所述化合物是权利要求 4 或 7 的化合物, 并且所述药物是用于治疗皮肤的炎症性或自身免疫性疾病的药物。

10.根据权利要求 8 的用途，其中所述化合物是权利要求 5 或 6 的化合物，并且所述药物是用于治疗哮喘的药物。

11.含有权利要求 1-7 中任一项的化合物的药物组合物，还选择性地与可药用的稀释剂或载体相组合或缔合。

12.根据权利要求 11 的药物组合物，所述组合物含有权利要求 4 或 7 的化合物，并可通过局部应用来治疗皮肤的炎症性或自身免疫性疾病。

13.根据权利要求 11 的药物组合物，所述组合物含有权利要求 5 或 6 的化合物，并可通过吸入法来治疗哮喘。

14.生产权利要求 1-7 中任一项的化合物的方法，包括以下步骤，

(i)将 28-O-活化的子囊霉素与式 $Y-N(R^1)H$ 的化合物反应，其中 Y 和 R^1 如权利要求 1-7 所定义，选择性地为羧基保护的形式，并需要对产物进行脱保护；或

(ii)为制备权利要求 5 的化合物，将相应于权利要求 4 的化合物用相应的醇酯化；或

(iii)为制备相应于权利要求 4 的化合物，将相应于权利要求 5 的化合物水解；

然后以游离的形式或盐的形式回收式 Ia 或 Ib 的化合物。

说明书

子囊霉素

5 本发明涉及新的、具有药物活性如抗炎活性的子囊霉素(ascomycins)。本发明还提供制备这些新化合物以及含有所述化合物的组合物的方法。

子囊霉素包括一类内酰胺大环内酯，其中有许多具有很强的免疫抑制或抗炎活性，其中的FK-506以及子囊霉素(ascomycin)本身是人们熟知的。FK506是由 Streptomyces tsukubaensis No 9993 产生的大环内酯免疫抑制
10 剂。在 Merck Index 第 11 版(1989)的附录中，在 A5 条下给出了 FK506 的结构式。子囊霉素记载于例如美国专利 3244592。保留了 FK506 和子囊霉素基本结构的大量相关化合物也是已知的。这些化合物记载于各种出版物中，例如 EP 184162、EP 315973、EP 323042、EP423714、EP
15 427680、EP 465426、WO 91/02736、WO 91/13899、WO 91/19495、EP 484936、EP 532088、EP 532089、WO 93/5059 等。在本说明书中，将子囊霉素、FK-506 以及和它们结构相似的类似物和衍生物统称为“子囊霉素”。

作为一类化合物，子囊霉素是很强的免疫抑制和抗炎化合物，但它们的药物应用受到毒性的限制。例如，在药物剂量下，FK-506 可以对肾、
20 肝和中枢神经系统是毒性的。另外，尽管在某些条件下（如移植排斥）需要全身性免疫抑制，但在治疗局部炎症如哮喘或皮炎时，该作用通常是不利的。

我们惊奇地发现，某些带有一个或多个生理条件下可水解并可接受的羧基基团(moiety)的子囊霉素是非常有效的局部活性（例如在皮肤和气
25 道）抗炎剂，但它们是“软”药，也就是说，它们在体内迅速转变成带有未保护羧基的子囊霉素，该化合物不具有全身活性。我们还惊奇地发现，尽管与带有生理条件下可水解的羧基基团的子囊霉素相比，相应的带有未保护羧基的子囊霉素其体内活性要小得多，但仍具有很强的局部活性，尤其是经皮活性。与目前可以得到的子囊霉素不同，本文所述的子囊霉素
30 其酸和酯的形式均耐受性良好，在药理学活性的剂量下，它们不产生全身性免疫抑制或显著的全身性副作用。

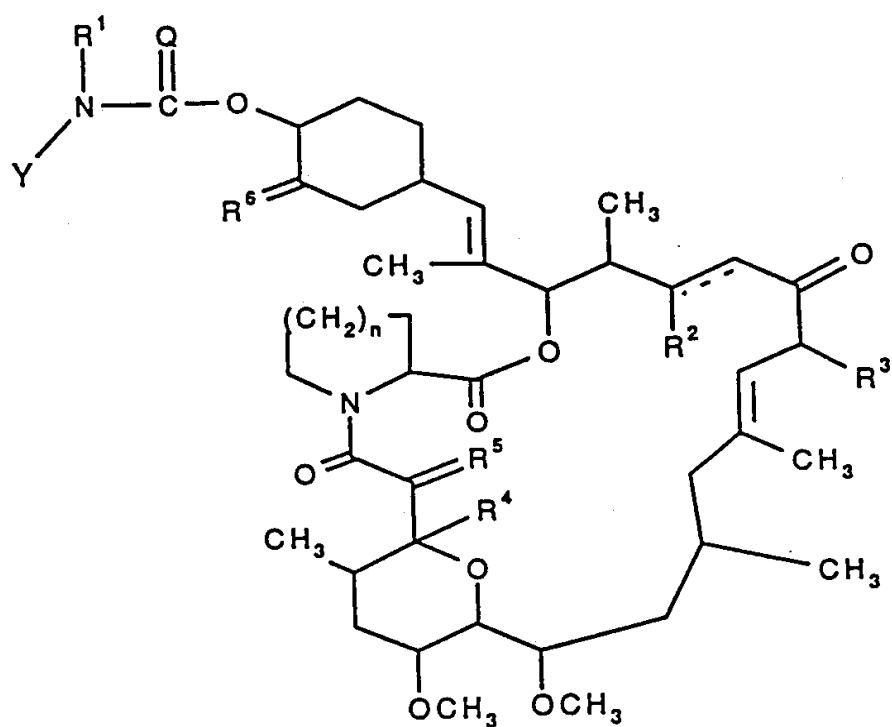
因此，本发明的子囊霉素是带有一个或多个生理条件下可水解并可接

受的氧羰基基团、或带有一个或多个羧基基团的子囊霉素，该化合物可用于生产无全身性免疫抑制作用、局部活性的局部应用（例如皮肤或气道）药物，该化合物是例如，如下所述并列举的式 I、Ia 或 Ib 的化合物。

所述生理条件下可水解并可接受的氧羰基或羧基基团通过一个不易代谢的间隔基同子囊霉素适当连接，所述间隔基的长度为 1 至 18 个碳单位、
5 优选 6-8 个碳单位，可选择性地含有环状（例如芳环）或支链结构和/或一个或多个杂原子，例如氮、氧或硫。优选地，所述间隔基含有亚芳基基团，如亚苯基。在衡量间隔基的长度时，应当理解，所述长度是基团中最长的连续原子链的长度，不包括侧链或环状结构的桥部分。因此，例如，认为
10 对苯氨基甲酰间隔基的长度为 6 碳单位：对亚苯基四个，氮和羰基各一个。该间隔基通过子囊霉素环己基环上的 4-位羟基（即，用标准的位次编排时，为 FK-506 的 28 位）适当地连接在子囊霉素上，例如，通过 O-氨基甲酸酯或 O-硫代氨基甲酸酯偶联。例如，本发明包括 28-O-氨基甲酰或 28-O-硫
15 代氨基甲酰-子囊霉素，其中的氨基甲酰基或硫代氨基甲酰基是不易代谢的基团，但它们带有或连接在一个或多个（例如，最多 4 个）羧基或生理条件下可水解的基团，优选通过长度最多为 16 个、优选 4-6 个碳单位的碳链连接，优选含有亚苯基基团。“无全身性免疫抑制作用、局部活性”指在适当的炎症模型中，其局部给药活性是静脉内给药活性的至少 10 倍以上的化合物，例如，在下述致敏的 Brown-Norway 大鼠模型中，通过吸入途径
20 给药的活性比通过静脉内途径给药的活性高至少 10 倍以上。

“生理条件下可水解并可接受的氧羰基”指结构式为 RO-CO-的基团，该基团可在生理条件下裂解产生(i)给药剂量下可耐受的醇(ROH)，和
25 (ii)带有一个或多个羧基的子囊霉素。合适的氧羰基基团包括烷氧羰基，例如(C₁₋₆)烷氧羰基、芳氧羰基；优选甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基或苄氧羰基。

本发明的子囊霉素优选为式 I 的化合物：



式 I

其中

Y 是长度为 1 - 16 碳单位的烃（具有线性的、分支的和/或环状如芳族的结构而且任选地包含至多三种杂原子，例如氮，氧或硫），且含有 1 至 4 个羧基或生理条件下可水解的和可接受的氧羰基基团，

Q 是 O 或 S；

R¹ 是 H、烷基或芳基；

R² 是氢或羟基；

R³ 是甲基、乙基、丙基或烯丙基；

R⁴ 是羟基或烷氧基；

R⁵ 是氧代或（H，OH）；

R⁶ 是氧代、（H，OH）或（H，烷氧基）；

n 是 1 或 2；并且

由平行的实线和虚线表示的键可以是单键也可以是双键；

其前提是当 R¹ 是烷基或芳基时，Y 是羧甲基或（生理条件下可水解的和可接受的氧羰基）甲基或是芳基或（烷基-，烷氧基-，烷氨基-，或二烷-氨基）-芳基，其含有 1 至 4 羧基或生理条件下可水解和可接受的氧羰基基团；

以其游离的或药学上可接受的盐形式。

式 I 的取代基彼此独立地优选如下：

Y 优选地是 (i) 烷基，芳基，烷芳基，烷氧芳基，芳烷基，烷基 - 或二烷基 - 氨基烷基，烷基 - 或二烷基 - 氨基芳基，含有 1 至 4 个生理条件下可水解的和可接受的氧羰基基团，或 (ii) 烷基，芳基，烷芳基，烷氧芳基，芳烷基，烷基 - 或二烷基 - 氨基烷基，或烷基 - 或二烷基 - 氨基芳基，含有 1 至 4 个羧基基团。最优选的是，Y 是羧甲基或（生理条件下可水解的和可接受的氧羰基）甲基或是芳基或（烷基 -，烷氧基 -，烷氨基 -，或二烷基 - 氨基） - 芳基，含有 1 至 4 个羧基或生理条件下可水解的和可接受的氧羰基基团。

Q 优选为 O。

R¹ 优选为 H、烷基或苄基，例如 H、甲基、苄基，最优选 H。

R² 优选为羟基。

R³ 优选为乙基或烯丙基。

R⁴ 优选为羟基。

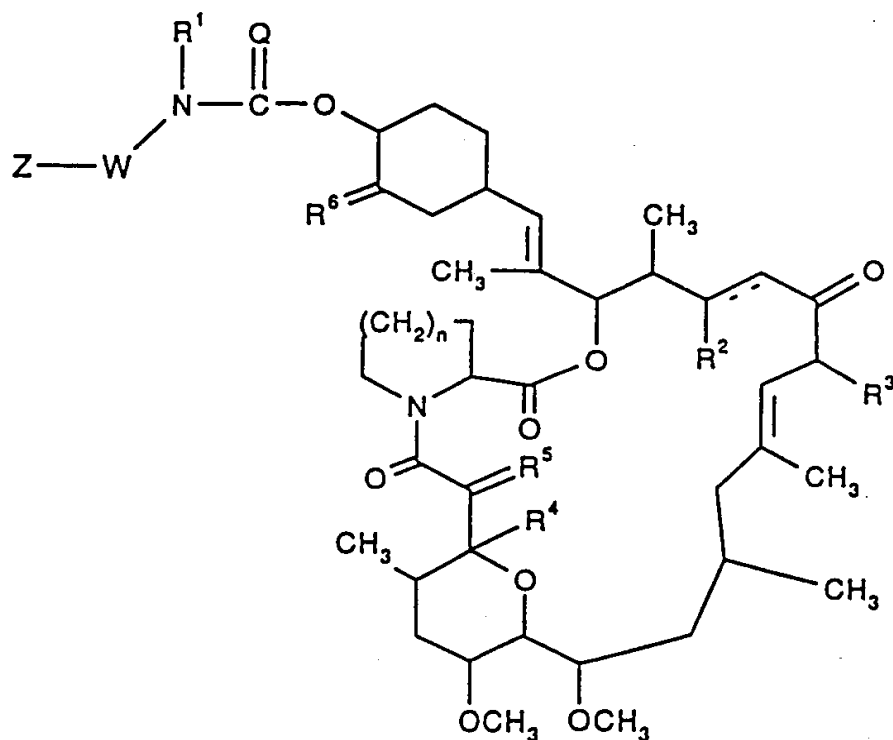
R⁵ 优选为氧代。

R⁶ 优选为（H，甲氧基）。

n 优选为 2。

由平行的实线和虚线表示的键优选为单键。

特别优选的式 I 的化合物是 Ia 的化合物：



式 Ia

其中 Q, R¹ 至 R⁶, 和虚线如上定义,

W 是亚甲基或亚苯基, 和

Z 选自羧基和生理条件下可水解和可接受的氧羰基, 且当 W 是亚苯基时, 亦选自烷基, 烷氧基, 烷氨基, 和二烷基-氨基基团, 其含有 1 至 4

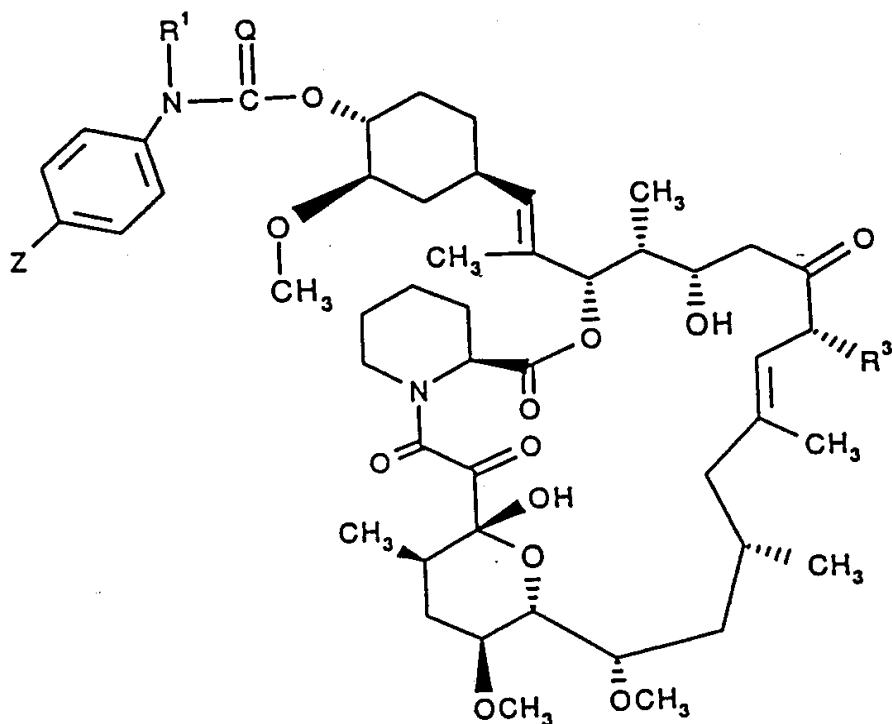
5 个羧基或生理条件下可水解和可接受的氧羰基基团,

以游离的或药学上可接受的盐的形式。

优选地, W 是对-亚苯基。

其中 W 是亚苯基, 如, 对亚苯基, Z 优选地选自苄氧羰烷基, 烷
氧羰基, (烷氧羰基)₁₋₄烷基, (烷氧羰基)₁₋₂氨基, 和烷氧羰烷
10 氧基, 例如, 甲氧羰甲基, 乙氧羰甲基, 苄氧羰甲基, 2-(甲氧羰)乙
基, 3-(甲氧羰)丙基, 甲氧羰基, 2-(甲氧羰基)乙烯基, 甲氧羰
基甲氧基, 二(甲氧羰基)-甲基, 二(叔-丁氧羰基)-甲基, 2-二
(甲氧羰基)-乙基, 1-(二甲羰基-甲基)-2-二(甲氧羰基)-
乙基, 或二(甲氧羰基甲基)氨基, 或选自羧基和羧烷基, 如, 羧甲基。
15 其中 W 是亚甲基, Z 优选地是羧基或烷氧羰基, 如, 甲氧羰基或乙氧羰
基。

因而, 特别优选的是一类化合物是式 Ib 的化合物。



式 Ib

其中 Q, R¹, R³ 和 Z 如上所定义为游离的, 或药学上可接受的盐的

形式。

最优选的化合物是其中 Q 是 O、 R^1 是 H、 R^3 是乙基或烯丙基、并且 Z 是羧甲基或甲氧羰基甲基的式 Ib 化合物。

应当理解，式 I、Ia 和 Ib 的化合物可以以游离的形式存在，或在某些情况下形成盐，例如分别在氨基或羧基形成酸或碱加成盐。所有这些药

学上可接受盐的形式均包括在本发明的范围内。

本文所用的术语“烷基”指含有最多 6 个碳原子的脂肪族基团（可以是支链、直链或环状的，饱和或不饱和的，选择性地被一个或多个醚(-O-)键和/或选择性地被例如一个或多个卤素分子取代），尤其是饱和的支链或直链 C_{1-4} 烷基；“芳基”指单环或双环芳香烃基，例如苯基、苄基、甲苯基、萘基等（可选择性地被例如一个或多个卤素分子取代），尤其是苯基或苄基。

应当理解，式 I、Ia 和 Ib 的化合物可以以一种或多种异构体、立体异构体或互变异构体的形式存在，例如，由于不对称碳原子和双键的存在而形成的光学异构体或几何异构体，或由于烯醇化或其它平衡重排而形成的互变异构体，这些异构体也包括在本发明的范围内。优选例如式 Ib 所描述的子囊霉素或 FK-506 的构型。

式 I、Ia 和 Ib 的化合物优选通过以下方法制备：将 28-O-活化的子囊霉素（例如式 I 的化合物，其中环己基环上 4-位上的氧带有不是氨基甲酰基或硫代氨基甲酰基基团的活化的基团）与结构式 $Y-N(R^1)H$ 的化合物反应，其中 Y 和 R^1 如上所定义（选择性地为羧基保护的形式例如，其中 Y 含有一个或多个羧基），随需要对产物进行脱保护，然后以游离的或盐的形式回收式 I、Ia 和 Ib 的化合物。28-O-活化的子囊霉素可以通过将子囊霉素的母体化合物（例如环己基环的 4-位上带有羟基的式 I 化合物，例如子囊霉素或 FK-506）与 O-活化试剂如三光气（生成氨基甲酸酯）或硫光气（生成硫代氨基甲酸酯）在适宜的反应条件下反应，例如优选在低温（例如 0 °C 以下，以及 -60 °C 以下）及有机碱的存在下反应进行制备。选择性地，子囊霉素的母体化合物可以是羟基保护形式的，以防止在所需位置以外的活化，可以在引入氨基取代基之前或之后将反应产物脱保护，但通常无需这样做，特别是在低温下进行活化时，因为子囊霉素环己基环上的羟基通常明显的比分子上的其它羟基更易接近且更活泼。

式 I、Ia 和 Ib 的化合物还可以通过以下方法制备：

(i)为了制备式 I, Ia 和 Ib 的含有一个或多个生理条件下可水解并可接受的羧基基团的化合物, 将含有一个或多个羧基的相应的子囊霉素用相应的醇酯化, 所述醇是例如羟烷基或羟基芳基, 例如甲醇、乙醇、叔丁醇或苄醇; 或

5 (ii)为了制备含有一个或多个羧基的式 I, Ia 和 Ib 的化合物, 将含有一个或多个羧基基团的相应的子囊霉素水解,

然后以游离的或盐的形式回收式 I、Ia 和 Ib 的化合物。

本发明的子囊霉素具有很强局部免疫抑制和抗炎活性。具体地讲, 它们可以抑制抗原诱导的炎症细胞在例如气道或皮肤中的浸润。在体内, 该
10 活性在局部给药后, 例如通过肺途径对气道局部给药或对皮肤局部给药后非常明显。另外发现, 当进行全身性给药(例如口服或静脉内给药)时, 本发明的子囊霉素具有明显降低或基本消除的体内活性, 例如抗炎或免疫抑制活性。

本发明的子囊霉素的免疫抑制和抗炎性质可以在如下体内和体外的标准
15 试验模型中证实:

1. 体外免疫抑制

鼠混合淋巴细胞反应

将取自雌性 Balb/c 小鼠(8 - 10 周)脾脏的约 0.5×10^6 个淋巴细胞与
20 取自雌性 CBA 小鼠(8 - 10 周)脾脏的约 0.5×10^6 个淋巴细胞一起在 0.2ml 细胞生长培养基中孵育 5 天。将试验物质以各种浓度加入培养基中。通过抑制与 DNA 合成有关的增殖的能力来评估活性, 而 DNA 合成是通过掺入放射性标记的胸腺嘧啶核苷测定的。

本发明的具有生理条件下可水解羧基的子囊霉素可在 0.005 -
25 0.025 μ g/ml 的浓度抑制胸腺嘧啶核苷的掺入。实施例 1、2、7 和 8 的化合物在本测定中呈现的活性大致等于或仅略少于 FK-506, 其相对 IC₅₀ 为约 3 - 约 15。但是, 这些化合物酸性形式的活性显著较低。例如, 实施例 1 和 7 的化合物在体内均转变成实施例 19 的酸性形式, 其相对 IC₅₀ 在本测定中大约是 150。

2. 哮喘模型:

过敏原诱导的肺嗜酸性细胞增多

30 使 Brown Norway 大鼠接触吸入抗原(卵清蛋白)以攻击肺嗜酸性细胞增多, 在 48 小时后达到最高值。除嗜酸性细胞的数量外, 这些细胞的激

活状态可通过嗜酸性核酶(granule enzyme), 嗜酸性细胞过氧化物酶(EPO)的酶活性进行分析。在本实验中, 分析本发明的子囊霉素对肺嗜酸性细胞积累的抑制。

将卵清蛋白(10ug/ml)与氢氧化铝(10mg/ml)在搅拌器中混合(置于冰上1小时), 然后经皮下与 B.百日咳疫苗(0.25ml/大鼠, 腹膜内)一同注射到雄性 Brown Norway 大鼠(约 200g)体内。15 和 21 天后重复注射 OA 和佐剂。第 28 天时, 将致敏动物放入塑料管内并用仅鼻接触系统与 OA 气雾剂(3.2mg/ml)接触 1 小时。48 小时后, 用苯巴比妥(250mg/kg, 腹膜内)杀死动物。用 3 等分(4ml)的 Hank's 溶液(HBSS × 10, 100ml; EDTA 100mM, 100ml; HEPES 1M, 10ml; 1 升水)灌洗肺, 收集复苏的细胞, 涂片晾干并染色, 以区分细胞类型。鉴别细胞并用油浸法计数(× 1000)。每张涂片最少 500 个细胞, 计算各细胞类型的总数。

对各种给药途径的相对效果进行分析, 以确定活性主要是局部的还是全身性的。为了进行口服给药, 将试验物质悬浮于黄蓍胶中, 在接触抗原前 1 或 6 小时和 24 后通过管饲法进行口服给药。为了进行静脉内或腹膜内给药, 将化合物溶于乙醇(0.2%)、PEG(66.7%)和水的混合物中。为了进行气管内给药, 将化合物以粉末的形式悬浮于含有 DMSO(2.5%)的盐水中进行给药。为了进行吸入研究, 将试验物质微粒化以便向禁在流过的、仅鼻吸入室内的试验动物释放药物。在各种情况下, 给药均是在 OA 刺激前 1 或 6 小时和刺激后 24 小时进行的。

在未处理的动物中, OA 刺激 24 小时后引起 BAL 液中所有细胞类型的增加。与未处理的动物相比, 预先通过吸入途径给予 0.1-15.0mg/kg 剂量的本发明的子囊霉素, 可以以剂量依赖的方式减少 BAL 中嗜酸性细胞的数量。例如, 以下实施例 1、2 和 7 的化合物, 在以大约 1mg/kg 的剂量气管内给药或以大约 0.4mg/kg 的剂量吸入给药后, 显示出对嗜酸性细胞积累的抑制超过 50%。在该模型中, 无论是静脉内、气管内、皮下或吸入给药, FK-506 都很有效, 而与此相反, 本发明的子囊霉素如实施例 1、2 和 7 的化合物, 当通过静脉内、口服或皮下给药时, 活性不显著或是活性至少低 10 倍, 证实该活性是局部的而不是全身性的。

3. 皮炎模型:

3.1: 小鼠过敏性接触性皮炎

在过敏性接触性皮炎小鼠模型中检测局部应用的化合物的抗炎活性。

5 每组 8 只雌性 NMRI 小鼠(约 30g)通过在右耳表皮涂抹 2%恶唑酮攻击致敏。30 分钟后, 将试验部位用 10ul 的试验化合物(试验组)或溶媒(对照组)进行局部处理。保持左耳不攻击, 不处理。在攻击 24 小时后测定活性, 通过测量耳廓重量来衡量试验和对照动物的水肿。活性化合物抑制耳廓重量的增加。

10 本发明的子囊霉素, 特别是带有一个或多个羧基的子囊霉素, 在该模型中表现出与 FK-506 相同甚至更高的局部活性。带有一个或多个羧基的本发明的子囊霉素的局部活性特别强。例如, 在 0.004-0.01%的浓度下, 实施例 20 的化合物表现出 47%-69%的抑制率, 而 FK-506 在 0.01%的浓度下表现出 57%的抑制率。带有一个或多个生理条件下可水解并可接受的羧基的本发明的子囊霉素也具有活性, 例如, 实施例 2 的化合物在 0.01%的浓度下可抑制耳廓水肿近 35%。

3.2:家猪过敏性接触性皮炎

15 在过敏性接触性皮炎猪模型中检测局部应用的化合物的抗炎活性, 所述模型记载于例如, 皮肤病研究杂志(1992) 98: 851-855。将用 2,4-二硝基氟苯(DNFB)致敏的幼小家猪用 1% DNFB 在两侧背外侧的 24 个试验位点进行攻击。在攻击 0.5 和 6 小时后, 将试验位点用溶解的试验化合物或溶媒本身进行局部处理。攻击 1 天后, 半定量评估化合物和溶媒处理位点的大体变化。活性化合物抑制红斑和浸润。

20 本发明的子囊霉素在该模型中表现出与 FK-506 相同的局部活性。带有一个或多个羧基的本发明的子囊霉素的活性更强, 例如, 在 0.13%的浓度下, 实施例 20 的化合物与溶媒处理的试验位点相比表现出 49%的抑制率, 实施例 2 的化合物在相同浓度下表现出大约 25%的抑制率。

25 因此, 本发明的子囊霉素可用于治疗需要局部抗炎、免疫抑制或相关治疗的疾病, 例如, 用于治疗眼、鼻腔、颊腔或结肠, 尤其是皮肤、气道或肺的某种疾病的局部给药。具体地讲, 本发明的子囊霉素可以在局部抗炎、免疫抑制或相关治疗的同时, 避免或减少不利的全身性副作用, 例如全身性免疫抑制。

30 本发明的子囊霉素特别适用于通过吸入给药来治疗气道或肺的疾病, 尤其是炎症性或阻塞性气道疾病。它们尤其适用于治疗与炎症细胞浸润或炎症细胞伴随的其它炎症事件(例如嗜酸性细胞和/或中性粒细胞的积累)有关或以其为特征的气道或肺的疾病。尤其是对哮喘的治疗最为有用。

本发明的子囊霉素可用于各种类型和起因的哮喘，包括内源性、尤其是外源性的哮喘。它们可用于治疗特应性或非特应性的哮喘、运动性哮喘、支气管哮喘，包括过敏性哮喘、支气管哮喘、运动性哮喘、职业性哮喘、细菌感染所致哮喘和其它非过敏性哮喘。对哮喘的治疗还应理解为包括对
5 “喘息婴儿综合征”的治疗，即，对例如不满4或5岁、表现喘息症状（尤其是在夜间）并已诊断或可诊断为“喘息婴儿”的个体的治疗，“喘息婴儿”是一个已建立的深受医疗界关注的患者类型，目前已将其更准确地确定为初期或早期哮喘。本发明的子囊霉素特别适用于治疗那些哮喘状态为甾体依赖型或甾体抗性的哮喘患者。

10 本发明的子囊霉素还可用于支气管炎治疗，或与此有关的慢性或急性气道阻塞的治疗。本发明的子囊霉素可用于治疗各种类型和起因的支气管炎，包括例如，急性支气管炎、花生仁吸入性支气管炎、卡他性支气管炎、慢性支气管炎，纤维蛋白性支气管炎、结核性支气管炎等。

15 本发明的子囊霉素还可用于治疗各种类型和起因的尘肺（一种炎症，通常为职业性的，属肺疾病，常伴有气道阻塞，可以是慢性或急性的，由反复吸入尘埃所引起），包括，例如矽肺、炭肺、石棉沉着病、铍中毒、石末肺、鸵鸟毛尘肺、铁尘肺、矽肺、烟尘肺，尤其是棉屑肺。

20 本发明的子囊霉素还可用于治疗嗜酸性细胞相关性气道疾病（例如，包括肺组织的病态嗜酸性细胞浸润），包括作用于气道和/或肺的嗜酸性细胞过多，以及例如吕弗勒氏综合征伴发的或随后发生的嗜酸性细胞相关性气道疾病、嗜酸性细胞性肺炎、寄生虫（尤其是后生动物）感染（包括热带嗜酸性细胞增多）、支气管肺曲菌病、结节性多动脉炎（包括变应性肉芽肿血管炎）、嗜酸性肉芽肿和药物反应引发的嗜酸性细胞相关性气道疾病。

25 上述关于气道和肺疾病、尤其是哮喘的治疗中使用的术语“治疗”应理解为包括对症和预防的方式，即直接治疗，例如急性炎症（对症治疗），和先期治疗，以预防、改善和限制长期的症状学（预防性治疗）。因此，本说明书和权利要求书中使用的与这些疾病有关的术语“治疗”应解释为包括对症和预防性治疗，例如，就哮喘而言，对症治疗可改善急性炎症事件，而预防性治疗可限制进展中的炎症情况并改善将来与此有关的支气管
30 症状加重。

本发明的子囊霉素也可以用于治疗需要免疫抑制治疗的气道或肺的任

何疾病或情况，例如治疗肺的自身免疫性疾病（例如，治疗结节病、肺炎或慢性过敏性肺炎），或异体肺移植（例如肺或心脏移植后）的维持治疗。

如前所述，为到达上述目的，本发明的子囊霉素应在气道内局部给药，
5 例如，通过肺途径/吸入法。仍如前所述，当进行局部给药时，本发明的子囊霉素有强效，而没有或呈现相对减少的如口服给药所产生的全身活性。因此，本发明的子囊霉素提供了一种治疗上述气道或肺疾病的方法，该方法避免了不利的全身性副作用，例如在吸入治疗中意外地吞入药物所致的全身性副作用。（据估计，在需要通过吸入法进行给药的操作过程中，药
10 物总量的多达 90% 或更多通常被吞服而非吸入）。

由于子囊霉素具有局部活性（例如吸入有效）而无全身活性，本发明使子囊霉素治疗可用于那些因全身性副作用、尤其是免疫抑制而不能使用该治疗的患者。

本发明的子囊霉素（特别是带有羧基的）还可进行皮肤给药，即对皮
15 肤局部给药，例如对免疫机制介导的皮肤病，如牛皮癣、接触性皮炎、特应性皮炎、斑秃、多形性红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白斑、过敏性脉管炎、荨麻疹、天疱疮样大泡、红斑狼疮、天疱疮、后天性大疱性表皮松解和其它炎症性或过敏性皮肤病。随需要，可将本发明的子囊霉素与抗炎、免疫抑制或其它药物活性剂（例如皮质类固醇、抗组胺药、抗生素、抗真
20 菌药等）共同给药。

本发明的子囊霉素还可用于治疗其它疾病、尤其是有自身免疫是炎症性因素的疾病，对这些疾病可进行疾病治疗，例如，眼病如结膜炎、干性角膜结膜炎和春季结膜炎的治疗和角膜移植的维持治疗；鼻病如过敏性鼻炎的治疗；以及结肠疾病如克隆氏病和溃疡性结肠炎的治疗。

25 为达到上述目的，本发明的子囊霉素可以以适于向所需部位局部给药的任何剂型进行使用。

因此，为了治疗气道或肺的疾病，本发明的子囊霉素可以用适宜的给药装置通过肺途径/吸入法给药。为此，可将本发明的子囊霉素以任何能够向气道或肺给药的、高度分散或可以高度分散的形式应用，例如高度分散
30 的干燥颗粒的形式或在任何适宜的（即可以进行肺部给药）固体或液体载体溶媒中的分散剂或溶液剂。为了以干燥颗粒的形式给药，可以将本发明的子囊霉素以例如不含任何添加材料的微粒化的形式应用，并用其它适宜

的高度分散的惰性固体载体或稀释剂（例如葡萄糖、乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇、核糖、甘露糖或木糖）稀释，所述微粒可以是包衣颗粒的形式或本领域已知的任何其它适用于肺部给药的高度分散的固体形式。

肺部给药可以用本领域已知的用于释放吸入给药的干燥或液体形式药物的任何适宜的系统进行，例如雾化器、喷雾器、干粉吸入器等装置。优选采用计量释药装置，即在每次使用时能够释放预定量的子囊霉素。

用于治疗皮肤病的适宜局部给药形式包括，例如霜剂、凝胶、软膏、敷剂、硬膏、透皮贴剂等。用于皮肤应用的制剂可以适当含有透皮促进剂，例如本领域已知的氮酮。

10 经鼻给药时，可将本发明的子囊霉素以溶液剂的形式用鼻涂抹器给药。适于眼部应用的剂型包括洗剂、酞剂、凝胶、软膏和眼植入物，这些也是本领域已知的。直肠给药时，即用于对结肠局部治疗时，可以将本发明的子囊霉素以栓剂或灌肠的形式给药，尤其是溶液剂，例如用于保留灌肠的植物油或类似的油体系中的溶液。

15 因此，本发明还提供：

A. 对患者需要抗炎、免疫抑制或相关治疗的疾病进行治疗的方法，该方法包括局部施用有效量的本发明的子囊霉素；

以及

20 B. 用作药物的本发明的子囊霉素，例如用于治疗需要抗炎、免疫抑制或相关治疗的疾病，例如，用于上述 A 中定义的方法。

具体地讲，上述 A 中定义的方法可用于治疗眼、鼻、咽喉、颊腔或结肠的疾病，尤其是气道、肺或皮肤的疾病。它可用于前述的任何疾病。带有生理条件下可水解并可接受的羧基的本发明的子囊霉素特别适用于治疗需要抗炎或相关治疗的气道或肺的疾病，包括肺移植排斥反应，尤其是特征在于炎症细胞浸润的气道或肺的任何疾病，例如哮喘分治疗。带有一个或多个羧基的本发明的子囊霉素特别适用于治疗需要抗炎或相关治疗的皮肤病，例如，用于治疗牛皮癣、接触性皮炎、特应性皮炎和皮肤其它炎症或过敏性情况。

本发明还提供：

30 C. 用于局部给药的药物组合物，即局部给药剂型，所述组合物含有本发明的子囊霉素和可药用的稀释剂或载体，或能够或促进局部给药的方式、方法或装置中的本发明的子囊霉素。

上述C中的可药用稀释剂或载体是适于在想要治疗的部位局部应用的稀释剂或载体，例如适于对肺、皮肤、鼻、眼或直肠局部给药的稀释剂或载体。局部给药的剂型，例如能够进行或促进局部给药的剂型包括，例如基本纯净形式的有效成分（即本发明的化合物）的干粉制剂，例如用于从干粉吸入装置释放药物的剂型。能够进行或促进局部给药的的方法或装置包括，吸入装置和容器等，从所述装置中可以释放出能够局部应用形式的有效成分。C中定义的优选实施方案是(i)在带有一个或多个氧羰基的本发明的子囊霉素的情况下，可以在气道或肺中局部给药，通过例如吸入法，和(ii)在带有一个或多个羧基的本发明的子囊霉素的情况下，可以进行皮肤给药，例如以软膏或霜剂的形式。

毫无疑问，本发明方法中使用的本发明子囊霉素的剂量将依据治疗的部位、治疗的具体病情、病情的严重程度、治疗的个体（例如体重、年龄等）以及所需的效果而改变。

通常，为了治疗气道或肺的疾病，例如用于治疗炎症性或阻塞性气道疾病如哮喘，本发明的子囊霉素可以通过吸入法对气道或肺进行局部给药，给药剂量从0.01-50mg/天，例如从0.1-5mg/天，最优选从0.4-1.6mg/天，例如，用计量释药系统给药时，每次给药连续喷1至5次，每日给药1至4次，例如每天一次或两次吸入200 - 800 μ g。因此，每次给药的剂量通常从大约0.0025-10mg，更适于从0.02-1.0mg，例如，用每次使用可以释放例如0.02-1.0mg子囊霉素的计量释药装置给药。

对于眼和鼻疾病的治疗，通常将本发明的子囊霉素以适宜组合物的形式进行给药，例如滴眼液、凝胶、洗眼液等，或滴鼻剂、鼻喷雾剂等，所述组合物含有约0.005-约5%、尤其是约0.01-约1%（重量比）的子囊霉素和可用于眼或鼻的稀释剂或载体，以约0.05-约0.2ml组合物、例如约0.05-约0.1ml组合物的用量用于眼或鼻的表面，每日一次或两到三次。

对于结肠病的治疗，本发明的子囊霉素适宜的每日剂量从约0.01-约5、优选从约0.1-约1.0mg/kg，适于以保留灌肠的方式每日给药一次或以分剂量每日给药两次。因此，每次给药的剂量应含有约0.1-约350、优选约1-约150、更优选约5-约70mg本发明的子囊霉素，以及适于直肠给药的稀释剂或载体。用于该保留灌肠系统的适宜的子囊霉素浓度从约0.05-约2、优选从约0.1-约1.0mg/ml。

对于治疗皮肤病的皮肤给药，通常将本发明的子囊霉素以适宜的、即

可用于皮肤的形式给药，所述剂型含有治疗有效量的本发明的子囊霉素，例如从大约 0.001-10%，例如 0.004-1% 的本发明的子囊霉素（重量比），和可用于皮肤的稀释剂或载体。用于皮肤给药的制剂可采取霜剂、软膏、凝胶或透皮给药系统的形式，如贴剂，与本领域已知的制剂相似，除惰性稀释剂或载体外，还可适当地含有透皮促进剂。可以将所述组合物以大约 0.005-约 0.05g/cm² 的用量涂抹于治疗部位，每日 1、2 或 3 次。

实施例

表 I 例举式 Ib 的化合物，其中 Z，Q，R₁ 和 R₃ 见说明。B_Z 是苄基。

表 I

Ex.	Z	R ¹	Q	R ³	mp(°C)
1	(CH ₃ O-CO) ₂ CH-	H	O	CH ₃ CH ₂ -	115-120
2	CH ₃ O-COCH ₂ -	H	O	CH ₂ =CHCH ₂ -	105-109
3	((CH ₃) ₃ CO-CO) ₂ CH-	H	O	CH ₃ CH ₂ -	121-129
4	(CH ₃ O-CO) ₂ CHCH ₂ -	H	O	CH ₃ CH ₂ -	105-114
5	((CH ₃ O-CO) ₂ CH) ₂ CH-	H	O	CH ₃ CH ₂ -	109-116
6	(CH ₃ O-COCH ₂) ₂ N-	H	O	CH ₃ CH ₂ -	113-121
7	CH ₃ O-COCH ₂ -	H	O	CH ₃ CH ₂ -	115-120
8	(CH ₃ O-CO) ₂ CH-	H	O	CH ₂ =CHCH ₂ -	115-120
9	CH ₃ CH ₂ O-COCH ₂ -	H	O	CH ₃ CH ₂ -	110-116
10	Bz-O-COCH ₂ -	H	O	CH ₃ CH ₂ -	100-108
11	CH ₃ O-COCH ₂ CH ₂ -	H	O	CH ₃ CH ₂ -	104-111
12	CH ₃ O-CO(CH ₂) ₃ -	H	O	CH ₃ CH ₂ -	105-109
13	CH ₃ O-CO-	H	O	CH ₃ CH ₂ -	115-121
14	CH ₃ O-COCH=CH-	H	O	CH ₃ CH ₂ -	115-123
15	CH ₃ O-COCH ₂ O-	H	O	CH ₃ CH ₂ -	110-115
16	CH ₂ O-COCH ₂ -	CH ₃ -	O	CH ₃ CH ₂ -	100-105
17	CH ₃ O-CO-	H	S	CH ₃ CH ₂ -	116-123
18	(CH ₃ O-CO) ₂ CH-	H	S	CH ₃ CH ₂ -	112-120
19	HOOC-CH ₂ -	H	O	CH ₃ CH ₂ -	132-135
20	HOOC-CH ₂ -	H	O	CH ₂ =CHCH ₂ -	135-138

表 II 提供了式 I 的另外的实施例, 其中 R^2 和 R^4 是羟基, R^5 是氧代, R^6 是 (H, 甲氧基) n 是 2, 并且平行的虚线和实线所代表的键是单键, 且 Y, Q, R^1 和 R^3 见说明。所有化合物的立体化学同式 Ib。

表 II

Ex	Y	Q	R^1	R^3	mp $^{\circ}$ C
21	CH ₃ CH ₂ O-CO-CH ₂ -	O	Bz	CH ₃ CH ₂ -	94-100
22	CH ₃ CH ₂ O-CO-CH ₂ -	O	H	CH ₃ CH ₂ -	86-96
23	CH ₃ CH ₂ O-CO-CH ₂ - <i>p</i> -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	O	H	CH ₃ CH ₂ -	92-99
24	CH ₃ O-COCH ₂ CH ₂ (CH ₃ O-CO)CH-	O	H	CH ₃ CH ₂ -	85-90
25	C ₆ H ₅ -CH ₂ -(CH ₃ O-CO)CH-	S	H	CH ₃ CH ₂ -	78-86
26	CH ₃ O-COCH ₂ CH ₂ (CH ₃ O-CO)CH-	S	H	CH ₃ CH ₂ -	93-105

实施例 1 的制备如下:

-77 $^{\circ}$ C 下, 向子囊霉素(6.0g, 7.57mmol)和 4-二甲氨基吡啶(4.62g, 37.8mmol)的 75ml 二氯甲烷溶液中滴加三光气(0.84g, 2.83mmol)的二氯甲烷溶液(15ml)。1 小时后, 加入固体 2-(4-氨基-苯基)-丙二酸二甲酯(2.7g, 12.1mmol)。移走冷却浴, 将悬浮液升至室温。将反应混合物继续搅拌 1 小时, 加入乙酸乙酯和饱和 NaCl 水溶液。将有机相洗涤两次(1N HCl), 然后蒸发至干得到泡沫状残余物, 将其经闪式色谱纯化得到纯净产物, 115-120 $^{\circ}$ C (乙醇-水), $(M+Li)^+=1047$ 。

实施例 2 的制备如下:

-77 $^{\circ}$ C 下, 向 FK506(10.0g, 12.4mmol)和 4-二甲氨基吡啶(7.5g, 61.7mmol)的 60ml 二氯甲烷溶液中滴加硫光气(1.36g, 4.6mmol)的二氯甲烷溶液(40ml)。1 小时后, 加入 4-氨基-苯乙酸甲酯(3.1g, 18.5mmol)。移走冷却浴, 将悬浮液升至室温。将反应混合物继续搅拌 1 小时, 加入乙酸乙酯和饱和 NaCl 水溶液。将有机相洗涤两次(1N HCl), 然后蒸发至干得到泡沫状残余物, 将其经闪式色谱(flash chromatography)纯化得到纯净产物,

105-109 °C (乙醇-水), $(M+Li)^+=1001$; $^{13}C-NMR(CDCl_3)$, 选择性的数据: 212.78, 298.10, 172.03, 153.04, 137.03, 129.76, 119.75, 96.90, 51.94, 40.41, 39.57, 9.30.

实施例 3 - 18 和 21 - 26 按照类似的方法制备, 当 R^3 是乙基时用子囊霉素作为原料, 当 R^3 是烯丙基时用 FK506 作为原料, 并用相应摩尔量的结构式为 $X-Y'-N(R^1)H$ (其中的 X 、 Y' 和 R^1 如上所定义) 的胺代替实施例 1 的 2-(4-氨基-苯基)-丙二酸二甲酯或实施例 2 的 4-氨基苯乙酸甲酯. 硫脲化合物 (如, 其中 Q 是 S) 也按照类似的方法制备, 用硫光气代替三光气作为活化试剂.

10 实施例 19 的制备如下: -77 °C 下, 向子囊霉素(6.0g, 7.57mmol)和 4-二甲氨基吡啶(4.62g, 37.8mmol)的 75ml 二氯甲烷溶液中滴加三光气(0.84g, 2.83mmol)的二氯甲烷溶液(15ml). 1 小时后, 加入 4-氨基-苯乙酸三甲基硅烷酯(12.1mmol). 移走冷却浴, 将悬浮液升至室温. 将反应混合物继续搅拌 1 小时, 加入乙酸乙酯和饱和 NaCl 水溶液. 将有机相洗涤两次(1N HCl), 然后蒸发至干得到残余物, 将其经闪式色谱纯化. 将得到的产物随
15 需要通过在乙醇-水中沉淀进行进一步纯化. 纯净化合物的熔点为 132-135 °C.

实施例 20 按照实施例 19 制备, 用 FK-506 代替子囊霉素作为原料, 制得熔点为 135-138 °C 的纯净化合物.