

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07K 7/64

A61K 38/13



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99807316.4

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1205220C

[22] 申请日 1999.6.10 [21] 申请号 99807316.4

[30] 优先权

[32] 1998.6.12 [33] EP [31] 98110761.8

[86] 国际申请 PCT/EP1999/004012 1999.6.10

[87] 国际公布 WO1999/065933 英 1999.12.23

[85] 进入国家阶段日期 2000.12.12

[71] 专利权人 斯-凯穆公司

地址 瑞士比尼根

[72] 发明人 E·埃尔莫罗-米勒 D·布罗斯纳

N·马斯洛 H-D·安布罗西

G·贾斯 G·费斯彻

审查员 辜学英

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

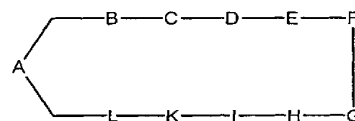
代理人 杨宏军

权利要求书 3 页 说明书 42 页

[54] 发明名称 新颖的环孢菌素

[57] 摘要

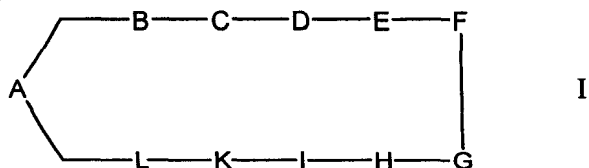
本发明公开了式 I 化合物或其药学上可接受的盐，其中字母 A 至 L 具有说明书所示含义，以及它们的制备方法、它们作为药物的用途和包含它们的药物组合物。



I

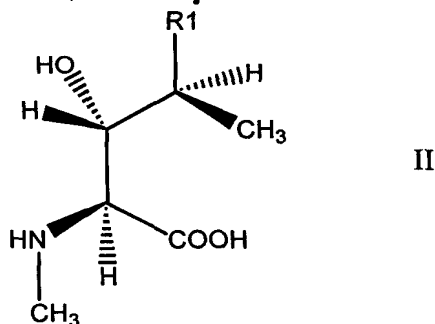
ISSN 1000-8427 4

1、式 I 化合物



或其药学上可接受的盐,其中字母 A 至 L 代表下列氨基酸的残基:

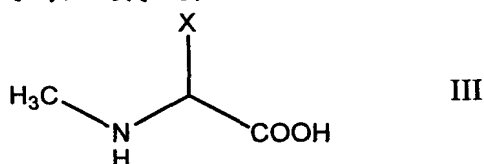
A 式 II 的(L)- α -N-甲基- β -羟基酸,



其中 R1 是 (E) - 2 - 丁烯基 - 1,

B α -氨基丁酸、 α -氨基戊酸 (正缬氨酸)、苏氨酸或缬氨酸,

C 式 III 的取代的肌氨酸,



其中

X 是 O-R3, 其中的 R3 是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、新戊酰基、苯甲酰基、烷氧基羰基,

上述这些基团未被取代或被羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、卤素原子、羧基、脲基取代, 或

氨基、甲氨基、乙氨基、正丙氨基、异丙氨基、正丁氨基、异丁氨基、仲丁氨基、叔丁氨基、或

N, N-二甲氨基、N-甲基-N-乙氨基、N, N-二乙氨基、N

- 丙基-N-甲氨基、N-甲基-N-异丙氨基、二丙氨基、二异丙氨基、N-丁基-N-甲氨基及其异构体、

N-丁基-N-乙氨基及其异构体、

N-丁基-N-丙氨基及其异构体、

N, N-二丁氨基及其异构体、

氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、N'-烷基哌嗪、

N-甲酰氨基、N-乙酰氨基、N-叔丁氧基羰基氨基、N-苄氧基羰基氨基、N-邻苯二甲酰基、

或是式 VI 的残基, Y⁻是一个阴离子,



D N-甲基-亮氨酸、N-甲基-缬氨酸或 N-甲基-异亮氨酸,

E 缬氨酸,

F N-甲基-亮氨酸,

G 丙氨酸,

H 甘氨酸、(D)-丙氨酸、(D)-丝氨酸、O-羟乙基-(D)-丝氨酸,

I,K N-甲基-亮氨酸, 和

L N-甲基-缬氨酸。

2、权利要求 1 的式 I 化合物的合成方法, 其中 X 是 O-R₃, 所述方法的特征在于, 将其中 X 是 S-R₃ 的式 I 化合物溶解在过量的醇 HO-R₃ 中, 其中 R₃ 定义如权利要求 1, 并在化学计量量的金属盐, 或无机酸, 有机羧酸或路易斯酸的存在下对其加热。

3、一种药物组合物, 包括作为活性成分的权利要求 1 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的添加剂和/或赋形剂。

4、权利要求 1 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制亲环蛋白的药物中的用途。

5、权利要求 1 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于由细菌、真菌、病毒病原体以及原生动物寄生虫和蠕虫所导致的传染病的治疗的药物中的用途。

6、权利要求 1 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于慢性炎症和自体免疫疾病的治疗的药物中的用途。

7、权利要求 1 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于由创伤和再灌注损伤所导致的病理条件的治疗的药物中的用途。

8、权利要求 1 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于诱导组织再生过程的药物中的用途。

新颖的环孢菌素

本发明涉及新颖的环孢菌素、它们的制备方法、它们作为药物的用途和包含它们的药物组合物。本发明进而公开了在环孢菌素大环的肌氨酸残基上交换取代基的新颖的通用方法。

环孢菌素 A 的免疫抑制和抗炎性质是为人所熟知的，另外很多生物学性质也被描述过。

EP 0194972 描述了在大环 3 位肌氨酸上具有取代基的环孢菌素衍生物、这些取代基的引入方法、以及这些环孢菌素衍生物的免疫抑制、抗炎和抗寄生虫活性。EP 0484281 描述了具有减弱的免疫抑制效力和抗 HIV 活性的环孢菌素衍生物。

本发明公开了新颖的环孢菌素，它们可用于传染病、慢性炎症和自体免疫疾病的治疗，可用于预防心肥大、治疗和预防局部缺血和再灌注损伤、治疗神经变性疾病和诱导组织再生的过程。

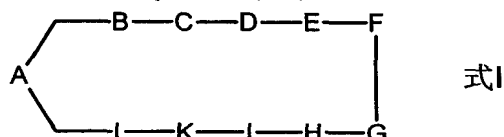
本发明的第二种体现是新颖的制备在大环 3 位肌氨酸上具有取代基的环孢菌素的方法。EP 0194972 描述了在肌氨酸上引入某些取代基的方法。EP 0194972 所述方法涉及将环孢菌素用强碱处理，生成聚阴离子，随后使该聚阴离子与亲电子试剂反应，例如二硫化物、烷基卤化物或其他适合的烷基化剂。也可以使用卤素或阳性卤素来源，以及醛。现有技术中没有描述这样一种取代基被另一种取代基交换的实例。本发明公开了这样一种方法。在这种新颖的方法中，首先向环孢菌素聚阴离子中引入一种适合的取代基，分离所得产物。取代基随后被活化，变成离去基团，被所需新的取代基代替。这种新颖的方法允许向环孢菌素大环的肌氨酸残基中引入广泛多种取代基。

下文所用的环孢菌素命名法和编号系统参照 J. Kallen 等“环孢菌素：生物合成、药理学与生物学、和临床应用的最新发展”《生物工程》第 2 版，H.-J. Rehm and G. Reed, ed., 1997, p535-591，表示如下：

位置编号	式 I 中的字母	环孢菌素 A 中的氨基酸
1	A	N-甲基-丁烯基-苏氨酸 (MeBmt)
2	B	α -氨基丁酸 (Abu)
3	C	肌氨酸 (Sar)
4	D	N-甲基-亮氨酸 (MeLeu)
5	E	缬氨酸 (Val)

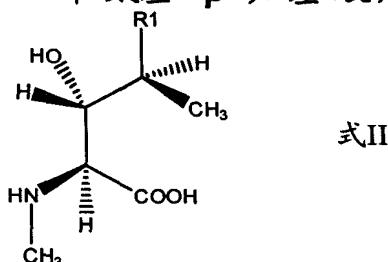
6	F	N-甲基-亮氨酸 (MeLeu)
7	G	丙氨酸 (Ala)
8	H	(D)-丙氨酸 ((D)-Ala)
9	I	N-甲基-亮氨酸 (MeLeu)
10	K	N-甲基-亮氨酸 (MeLeu)
11	L	N-甲基-缬氨酸 (MeVal)

因此, 本发明的客体是式 I 化合物



及其药学上可接受的盐, 其中字母 A 至 L 代表下列氨基酸的残基:

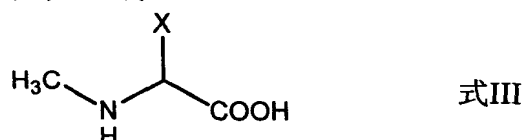
A 式 II 的 (L)- α -N-甲基- β -羟基酸,



其中 R1 是正丁基或 1-丁烯基,

B α -氨基丁酸、 α -氨基戊酸 (正缬氨酸)、苏氨酸或缬氨酸,

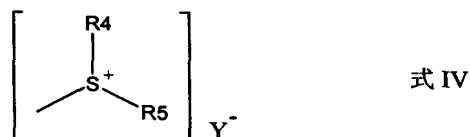
C 式 III 的取代的肌氨酸,



其中 X 是 S-(O)_n-R2, 其中的 n 是零、一或二, R2 是氢, 未取代或取代的、直链或支链的、无环、单环或多环的、饱和或不饱和的低级烷基, 取代或未取代的芳基或杂芳基, 或者

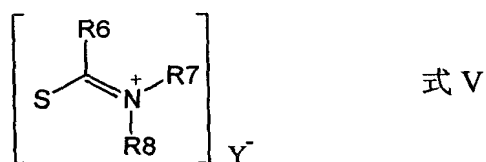
X 是 O-R3, 其中的 R3 是氢, 未取代或取代的、直链或支链的、饱和或不饱和的、无环、单环或多环的低级烷基, 或酰基, 或者

X 是式 IV 的磺基,



其中的 R4 和 R5 独立地选自低级烷基、芳基或杂芳基, Y⁻ 是一个阴离子, 或者

X 是式 V 基团,



式 V

其中的 R6 和 R7 独立地选自低级烷基或芳基，或者一起形成一个环，R8 是氢或取代或未取代的低级烷基，Y⁻ 是一个阴离子，

C 是式 VI 的残基，Y⁻ 是一个阴离子，



式 VI

D N-甲基-亮氨酸、γ-羟基-N-甲基-亮氨酸、N-甲基-缬氨酸或 N-甲基-异亮氨酸，

E 缬氨酸，

F N-甲基-亮氨酸，

G 丙氨酸，

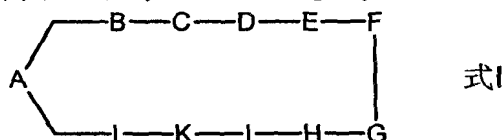
H 甘氨酸、(D)-丙氨酸、(D)-丝氨酸、O-羟乙基-(D)-丝氨酸，

I, K N-甲基-亮氨酸，和

L N-甲基-缬氨酸。

A 中的 1-丁烯基部分优选具有反式构型。

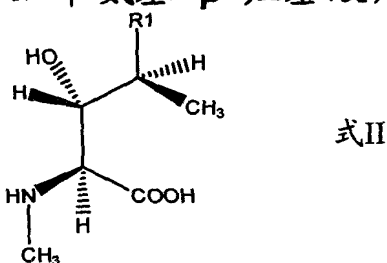
另一方面，本发明优选的化合物是式 I 化合物



式 I

或其药学上可接受的盐，其中字母 A 至 L 代表下列氨基酸的残基：

A 式 II 的 (L)-α-N-甲基-β-羟基酸，

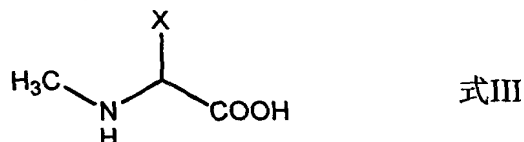


式 II

其中 R1 是 (E)-2-丁烯基-1，

B α-氨基丁酸、α-氨基戊酸（正缬氨酸）、苏氨酸或缬氨酸，

C 式 III 的取代的肌氨酸，



式 III

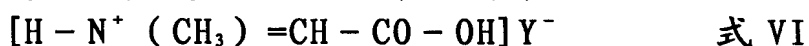
其中，X 是 O-R3，其中的 R3 是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、异

戊基、叔戊基、新戊基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、新戊酰基、苯甲酰基、烷氧基羰基,

上述这些基团未被取代或被羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、卤素原子、羧基、脲基取代, 或

氨基、甲氨基、乙氨基、正丙氨基、异丙氨基、正丁氨基、异丁氨基、仲丁氨基、叔丁氨基、或 N, N-二甲氨基、N-甲基-N-乙氨基、N, N-二乙氨基、N-丙基-N-甲氨基、N-甲基-N-异丙氨基、二丙氨基、二异丙氨基、N-丁基-N-甲氨基及其异构体、N-丁基-N-乙氨基及其异构体、N-丁基-N-丙氨基及其异构体、N, N-二丁氨基及其异构体、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、N'-烷基哌嗪、N-甲酰氨基、N-乙酰氨基、N-叔丁氧基羰基氨基、N-苄氧基羰基氨基、N-邻苯二甲酰基,

或是式 VI 的残基, Y⁻是一个阴离子,



D N-甲基-亮氨酸、N-甲基-缬氨酸或 N-甲基-异亮氨酸,

E 缬氨酸,

F N-甲基-亮氨酸,

G 丙氨酸,

H 甘氨酸、(D)-丙氨酸、(D)-丝氨酸、O-羟乙基-(D)-丝氨酸,

I, K N-甲基-亮氨酸, 和

L N-甲基-缬氨酸。

低级烷基的实例是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、己基及其异构体。

单环低级烷基的实例是环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

多环低级烷基的实例是二环并[2.1.1]己基、降冰片基、二环并[2.2.2]辛基。

不饱和低级烷基的实例是乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、己二烯基。

这些原子团中的取代基的实例是羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、卤素、酰基、羧基、脲基。

单烷基氨基的实例是甲氨基、乙氨基、正丙氨基、异丙氨基、正丁氨基、异丁氨基、仲丁氨基、叔丁氨基、1-戊基氨基、2-戊基氨基、3-戊基氨基、异戊氨基、叔戊氨基、新戊氨基、己氨基及其异构体。

二烷基氨基的实例是 N,N-二甲氨基、N-甲基-N-乙氨基、N,N-二乙氨基、N-丙基-N-甲氨基、N-甲基-N-异丙氨基、二丙氨基、二异丙氨基、N-丁基-N-甲氨基及其异构体、N-丁基-N-乙氨基及其异构体、N-丁基-N-丙氨基及其异构体、N,N-二丁氨基及其异构体。

二烷基氨基的烷基也可以一起形成一个环。实例是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、N'-烷基哌嗪、氮杂二环并[2.1.1]己烷、氮杂降冰片烷、氮杂二环并[2.2.2]辛烷。

酰基的实例是甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、新戊酰基、苯甲酰基、烷氧基羰基。

酰基氨基的实例是 N-甲酰氨基、N-乙酰氨基、N-叔丁氧基羰基氨基、N-苄氧基羰基氨基、N-苯甲酰氨基、N-邻苯二甲酰。

取代的芳基的实例是甲基苯基、氯苯基、甲氧基苯基、氨基苯基、二甲氨基苯基、1-萘基、2-萘基。

杂芳基的实例是噻唑、噁唑、咪唑、吡啶、吡唑、嘧啶、吡嗪、三嗪、苯并噻唑、苯并噁唑、苯并咪唑。

铕基的实例是二甲基铕、S-甲基-S-苯基铕、S-甲基-S-烯丙基铕、S-甲基-S-甲酰氨基甲基铕、S-十二烷基-S-甲基铕。

式 V 基团的实例是 N-甲基-吡啶鎓-2-基硫代、N-甲基-吡啶鎓-4-基硫代、N-甲基-三嗪基硫代、N-甲基-苯并噻唑-2-基硫代、吡啶鎓-2-基硫代甲苯磺酸酯、吡啶鎓-4-基硫代甲苯磺酸酯、吡啶鎓-2-基硫代甲磺酸酯。

其中 C 是被 S-R₂ 取代的肌氨酸的式 I 化合物是这样制备的，从其中 C 是肌氨酸的环孢菌素形成聚阴离子，使这些聚阴离子与适当的含硫亲电子试剂反应，例如二硫化物、硫代亚磺酸盐、氧硫基卤化物或从二硫化物衍生的铕盐。聚阴离子又是这样制备的，在低温下将环孢菌素在一种适当的溶剂中用过量的的一种强碱处理。强碱的实例是氨基碱金属，例如氨基化锂、氨基化钠、二异丙氨基化锂或六甲基二硅叠氮化锂(lithium hexamethyl disilazide)。用于这些反应的惰性溶剂实例是四氢呋喃、二噁烷、二乙醚、甲基叔丁基醚或液氨。

其中 C 是被 S-R₂ 取代的肌氨酸的式 I 化合物进而是这样制备的，用硫醇 HS-R₂ 交换其中 C 是被 X 取代的肌氨酸的式 I 化合物中的取代基 X，其中的 R₂ 是低级烷基、芳基或酰基，X 是式 IV 或式 V 残基。

其中 C 是被 S-R₂——其中 R₂ 是氢——取代的肌氨酸的式 I 化合物是这样制备的，将其中 C 是被 S-R₂——其中 R₂ 是酰基——取代的肌氨酸的式 I 化合物在一种适当的溶剂中用氨、胼、羟胺或它们的有

机衍生物处理, 例如甲胺、苄胺、甲基胍或二甲基胍。适合于这些反应的溶剂是醇、例如甲醇或乙醇, 醚、例如二乙醚、四氢呋喃或二噁烷, 或惰性非质子传递溶剂、例如二甲基甲酰胺。所得硫醇可以被分离出来, 不过更适宜直接进行烷基化, 方法是向这些反应物中加入一种烷基化剂, 例如烷基卤化物或醇与硫酸或有机磺酸的酯, 有机磺酸例如 4-甲苯磺酸、甲磺酸或三氟甲磺酸。本发明因此使制备其中 C 是被 S-R2 取代的肌氨酸的式 I 化合物成为可能, 其中的 R2 是取代或未取代的、支链或直链的、饱和或不饱和的、无环、单环或多环的低级烷基。

其中 C 是被 SO-R2 和 $\text{SO}_2\text{-R2}$ 取代的肌氨酸的式 I 化合物是这样制备的, 将其中 C 是被 S-R2 取代的肌氨酸的式 I 化合物在一种惰性溶剂中用一种适当的氧化剂处理。该氧化剂的实例是过氧化氢、氯酸钠、高碘酸钠、过氧乙酸、间氯过苯甲酸或过硫酸钾。适合于这些反应的溶剂例如是水与有机溶剂的混合物, 有机溶剂例如四氢呋喃、二噁烷或乙酸, 或者是无水的有机溶剂, 例如二氯甲烷、氯仿、四氯乙烷、四氢呋喃或二噁烷。

其中 C 是被 O-R3 取代的肌氨酸的式 I 化合物可以是这样制备的, 交换其中 C 是被 S-R2 取代的肌氨酸的式 I 化合物中的取代基 S-R2。该交换反应是用对硫具有亲合力的金属盐进行的, 例如乙酸汞、乙酸银、乙酸铜等, 不过也可以用布忍司特酸或路易斯酸进行。布忍司特酸的酸性来自它们充当质子供体的能力。这样的酸例如是硫酸、甲苯磺酸或樟脑磺酸、氢氯酸, 以及乙酸、甲酸和其他有机羧酸。路易斯酸是对自由电子对具有亲合力、并且与具有自由电子对的基团形成配位化合物的化合物。路易斯酸的实例是三氟化硼、四氯化钛、氯化铝或氯化锌。这些布忍司特酸或路易斯酸或金属盐将环孢菌素大环肌氨酸位置上的 S-R2 或 O-R3 取代基转化为离去基团, 形成一个式 VI 的中间阳离子, 它能够进一步与反应混合物中存在的亲核试剂反应, 形成所需产物。

本发明因此也使利用上述反应条件将一种给定的 O-R3 取代基交换为另一种 O-R3' 取代基成为可能。

其中氨基酸残基 C 是式 VI 阳离子的式 I 化合物是一种普遍用于这些交换反应的中间体。这种类型的阳离子对本领域技术人员来说是熟知的, 类似于曼尼希反应中普遍被接受的中间体。不过在环孢菌素的情况下, 这样一种中间体从未被描述过, 是新的。曼尼希反应用于向广泛多种亲核试剂中引入氨基烷基残基, 亲核试剂例如烯醇、酚、烯胺、杂环, 如吡啶、吡咯或呋喃。其他与该阳离子反应的亲核试剂是烯丙基与乙烯基硅烷与锡烷以及乙炔。因此, 其中氨基酸残基 C 是式

VI 阳离子的环孢菌素是本发明尤其优选的实施方式。

本发明化合物作用于叫做亲环蛋白的酶，抑制它们的催化活性。亲环蛋白广泛存在于不同的生物体内，包括人、酵母菌、细菌、原生动物、后生动物、昆虫、植物或病毒。在具有传染性的生物体的情况下，本发明化合物对亲环蛋白催化活性的抑制作用通常导致对生物体的抑制作用。进而在人类中，亲环蛋白的催化活性在多种不同疾病环境中发挥作用。对这种催化活性的抑制作用通常带来治疗效果。因此，本发明化合物可用于感染的治疗，包括 HIV 以及真菌病原体、原生动物与后生动物寄生虫的感染。进而，本发明化合物可用于治疗慢性炎症和自体免疫疾病，包括但不限于类风湿性关节炎、牛皮癣和眼色素层炎。另外，本发明化合物还可用于治疗神经变性疾病，例如阿耳茨海默氏病、帕金森氏病和神经病。

本发明化合物的另一种用途是保护组织免受局部缺血和再灌注的损害，例如脊髓或头部损伤后的麻痹损害或心肌梗塞后的心损害。

进而，本发明化合物诱导再生过程，例如因损伤或其他病变而损害或丧失的毛发、肝、龈或神经组织的再生过程，其他病变例如青光眼中的视神经损害。

因此，本发明化合物或其药学上可接受的盐可用于制备抑制亲环蛋白的药物、治疗由细菌、真菌、病毒病原体以及原生动物寄生虫和蠕虫所导致的传染病的药物、治疗慢性炎症和自体免疫疾病的药物、治疗由创伤和再灌注损伤所导致的病理条件的药物、用于诱导组织再生过程中的药物。

本发明化合物可以与药学上可接受的添加剂和/或赋形剂一起制成药物组合物，并且以胶囊、片剂或口服液的形式经口服途径给药，或者以急性注射液或输液的形式经肠胃外途径给药。它们也可以以溶液、滴眼剂、或凝胶和软膏的形式局部用药。对局部和肠胃外用药来说，与环孢菌素 A 不同而特别有利的是，很多本发明化合物具有碱性取代基，能够与生理学上可接受的酸形成盐。

每日给药剂量取决于药剂的结构、所治疗的疾病和制剂的类型，为从约 1mg 至约 200mg 每 kg 体重。

实施例

1、3-(吡啶基-2-硫代)-环孢菌素：

将液氨 (200ml) 在氩气中烧瓶内缩合。分 4 次加入新切割的钠 (1.78g, 75mmol)，然后加入一粒硝酸铁晶体。混合物剧烈搅拌 15 分钟，此时持续为暗灰色。历经 15 分钟加入环孢菌素 A (5g, 4mmol) 的叔丁基甲

基醚(90ml)溶液，混合物在-40 下搅拌 1.5 小时。然后加入 2,2'-二吡啶基二硫化物(7.2g, 33mmol)的 70ml 叔丁基甲基醚溶液，继续在-35 至-40 下搅拌 2 小时。加入固体氯化铵(5.56g, 104mmol)，继续在-35 下搅拌 10 分钟。加热至室温后，混合物另搅拌 2 小时，过滤，残余物用叔丁基甲基醚洗涤 3 次，合并滤液和洗液，用 2N 氢氧化钠、盐水萃取，经硫酸钠干燥。所得残余物通过硅胶色谱蒸发，用二乙醚/甲醇=96/4 洗脱，得到标题化合物，为两种异构体。

标题化合物异构体 A 的肌氨酸残基上的质子的 ¹H-NMR 化学位移 [δ(H3)] 为 6.36ppm, 异构体 B 的为 7.13ppm. 相应的 ¹³C-NMR 值[δ(C3)] 为 58.81 和 58.45ppm.

类似于实施例 1，使用下列二硫化物制备下列产物：

实施例	二硫化物	产物
2	4,4'-二吡啶基二硫化物	3-(吡啶基-4-硫代)-环孢菌素 A
3	2,2'-二吡啶基二硫化物	3-(吡啶基-2-硫代)-4-(γ-羟甲基亮氨酸)-环孢菌素
4	2,2'-二吡啶基二硫化物	3-(吡啶基-2-硫代)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
5	2,2'-二吡啶基二硫化物	3-(吡啶基-2-硫代)-2-正缬氨酸-环孢菌素
6	2,2'-二吡啶基二硫化物	3-(吡啶基-2-硫代)-2-缬氨酸-环孢菌素
7	2,2'-二吡啶基二硫化物	3-(吡啶基-2-硫代)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
8	二苯基二硫化物	3-(苯基硫代)-环孢菌素 A
9	2,2'-二甲氨基乙基二硫化物	3-(2-二甲氨基乙基硫代)-环孢菌素
10	2,2'-巯基苯并噻唑基二硫化物	3-(巯基苯并噻唑-2-基硫代)-环孢菌素

这些实施例产物具有下列生理化学数据：

实施例	产物	δ(H3) (CDCl3)	δ(C3) (CDCl3)	计算 质量	高分辨 MS
2	3-(吡啶基-4-硫代)-环孢菌素 A				
	异构体 A	6.36	60.19	1311.84	1311.8850
	异构体 B	7.13	58.46		
3	3-(吡啶基-2-硫代)-4-(γ-羟甲基亮氨酸)-环孢菌素	7.12	58.58	1327.84	1327.7922

4	3-(吡啶基-2-硫代)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素	7.12	58.45	1297.83	1297.7507
5	3-(吡啶基-2-硫代)-2-正缬氨酸-环孢菌素	7.12	58.77	1325.86	1325.8316
6	3-(吡啶基-2-硫代)-2-缬氨酸-环孢菌素				
	异构体 A	7.08	58.81	1325.86	1325.8517
	异构体 B	7.33	58.45		
7	3-(吡啶基-2-硫代)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素				
	异构体 A	7.11	58.12		
	异构体 B	7.60	57.63	1327.84	1327.8436
8	3-(苯基硫代)-环孢菌素 A	6.18	63.62	1310.85	1310.8732
9	3-(2-二甲氨基乙基硫代)-环孢菌素	5.77	59.32	1305.89	1305.8762
10	3-(巯基苯并噻唑-2-基硫代)-环孢菌素				
	异构体 A	7.0	63.00	1367.86	1366.8120
	异构体 B	7.56	60.90		

11、3'-乙酰氧基-3-苯基硫代-环孢菌素

向搅拌着的 700mg 实施例 8 产物与 300mg 4-二甲氨基吡啶的 3ml 吡啶溶液中加入 0.5ml 乙酸酐。溶液在环境温度下搅拌 36 小时，然后用 20ml 冷水稀释。混合物用乙酸乙酯萃取三次，合并有机萃取液，连续用 1N 硫酸、水、盐水洗涤，经硫酸钠干燥。蒸发至干所得残余物通过硅胶色谱，使用乙酸乙酯作为洗脱剂。得到标题产物的黄色泡沫。

12、3',3-二乙酰氧基-环孢菌素

将实施例 11 产物(100mg)溶于 2ml 乙酸，加入乙酸汞(100mg)，混合物在 50℃下加热 3 小时。蒸发至干后，将残余物溶于乙酸乙酯，用碳酸氢钠溶液洗涤。有机相经硫酸钠干燥，蒸发至干。残余物的硅胶色谱法得到 45mg 标题化合物。该化合物在氘代氯仿中的特征 NMR 信号为 6.80ppm (肌氨酸 H) 和 74.53ppm (肌氨酸 C)。

13、3-乙酰氧基-环孢菌素

向搅拌着的 500mg 实施例 8 产物的 3ml 乙酸溶液中加入乙酸银(100mg)，混合物在 50℃下加热 20 小时。蒸发至干后，将残余物溶于乙酸乙酯，用碳酸氢钠溶液洗涤。有机相经硫酸钠干燥，蒸发至干。

残余物的硅胶色谱法得到 45mg 标题化合物。该化合物在氘代氯仿中的特征 NMR 信号为 6.82ppm (肌氨酸 H) 和 74.40ppm (肌氨酸 C)。

14、3-甲氧基环孢菌素

将实施例 1 产物 (131mg) 溶于 2ml 甲醇, 加入樟脑磺酸 (25mg), 混合物在 50℃ 下加热 5 小时。加入氨水 (0.5ml) 并蒸发至干后, 将残余物溶于乙酸乙酯, 用碳酸氢钠溶液洗涤。有机相经硫酸钠干燥, 蒸发至干。残余物的硅胶色谱法得到 45mg 标题化合物。该化合物在氘代氯仿中的特征 NMR 信号为 5.84ppm (肌氨酸 H) 和 83.30ppm (肌氨酸 C)。

该化合物也可在相同条件下, 使用实施例 12 产物作为原料代替实施例 1 产物进行制备。

类似于实施例 14, 使用下列醇制备下列产物:

实施例	醇	产物	δ (H3)	δ (C3)
			(CDCl ₃)	(CDCl ₃)
15	乙醇	3-乙氧基环孢菌素	5.93	81.58
16	异丙醇	3-异丙氧基环孢菌素	6.02	79.50

17、[D-Sar-(叔丁氧基)³]-环孢菌素

按照实施例 14 操作, 但是用实施例 10 产物代替实施例 1 产物, 用叔丁醇代替甲醇, 得到标题化合物。该化合物在氘代氯仿中的特征 NMR 信号为 6.09ppm (肌氨酸 H) 和 76.00ppm (肌氨酸 C)。计算质量为 1274.74, 用高分辨 MS 测定的质量为 1273.898884。

18、[D-Sar-(烯丙氧基)³]-环孢菌素

按照实施例 17 操作, 并用烯丙醇代替叔丁醇, 得到标题化合物。该化合物在氘代氯仿中的特征 NMR 信号为 5.96ppm (肌氨酸 H) 和 80.80ppm (肌氨酸 C)。计算质量为 1258.69, 用高分辨 MS 测定的质量为 1257.867583。

19、[D-Sar-(羟基)³]-环孢菌素

将实施例 1 产物 (130mg) 溶于 2ml 四氢呋喃, 加入 1N 硫酸 (1ml), 混合物在 50℃ 下加热 5 小时。加入氨水 (0.5ml) 后, 加入乙酸乙酯, 混合物剧烈摇动, 分离有机层后, 用碳酸氢钠溶液洗涤。有机相经硫

酸钠干燥，蒸发至干。残余物的硅胶色谱法得到 55mg 标题化合物。该化合物在氘代氯仿中的特征 NMR 信号为 6.96ppm (肌氨酸 H)。计算质量为 1218.63，用高分辨 MS 测定的质量为 1217.836248。

20、[D-Sar-(乙酰硫代)³]-环孢菌素

将实施例 1 产物 (500mg) 溶于 2ml 四氢呋喃和 2ml 硫代乙酸。加入樟脑磺酸 (200mg)，混合物在 50℃ 下加热 5 小时。加入氨水 (1ml) 后，加入乙酸乙酯，混合物剧烈摇动，分离有机层后，用碳酸氢钠溶液洗涤。有机相经硫酸钠干燥，蒸发至干。残余物的硅胶色谱法得到 255mg 标题化合物。该化合物在氘代氯仿中的特征 NMR 信号为 6.50ppm (肌氨酸 H) 和 57.60ppm (肌氨酸 C)。计算质量为 1276.73，用高分辨 MS 测定的质量为 1276.824005。

21、[D-Sar-(甲硫基)³]-环孢菌素

在氩气氛下，将实施例 19 产物 (120mg) 溶于 1ml 乙醇。加入 N,N-二甲基胍 (60mg)，混合物在室温下搅拌 5 小时。加入甲基碘 (0.5ml) 后，继续搅拌过夜。混合物浓缩至干，使残余物在乙酸乙酯与 1N 硫酸之间分布。有机层用碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，蒸发至干。残余物的硅胶色谱法得到 75mg 标题化合物。该化合物具有下列旋光度： $[\alpha]^{20}_D = -215^\circ$, c=1, CHCl₃。该化合物的 $[\alpha]^{20}_D = -215^\circ$, c=1, CHCl₃ 已有报道。

22、[D-Sar-(2-(N-Boc-3-氨基丙氧基))³]-环孢菌素

将实施例 10 产物 (140mg) 溶于 5ml 无水四氢呋喃，加入 175mg N-Boc-3-氨基丙醇和樟脑磺酸 (30mg)，混合物在 50℃ 下加热 12 小时。混合物蒸发至干，将残余物溶于乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液。分层，有机相经硫酸钠干燥，蒸发至干。残余物的反复硅胶色谱法得到 75mg 标题化合物和 23mg [D-Sar-(2-(3-氨基丙氧基))³]-环孢菌素。标题化合物在氘代氯仿中的特征 NMR 信号为 5.97ppm (肌氨酸 H)，[D-Sar-(2-(3-氨基丙氧基))³]-环孢菌素的为 5.91ppm。

按照实施例 22 所述操作，使用下列醇得到下列产物：

实施例 醇

产物

23	N-Boc-2-氨基乙醇	[D-Sar-(2-(N-Boc-3-氨基乙氧基)) ³]-环孢菌素
24		[D-Sar-(2-(3-氨基乙氧基)) ³]-环孢菌素
25	N-Boc-5-氨基戊醇	[D-Sar-(2-(N-Boc-3-氨基戊氧基)) ³]-环孢菌素
26		[D-Sar-(2-(3-氨基戊氧基)) ³]-环孢菌素
27	N,N-二甲氨基乙醇	[D-Sar-(2-(N,N-二甲氨基乙氧基)) ³]-环孢菌素
28	N,N-二乙氨基乙醇	[D-Sar-(2-(N,N-二乙氨基乙氧基)) ³]-环孢菌素
29	N-甲基-N-(1,1-二甲基乙基)-2-氨基乙醇	[D-Sar-(2-(N-甲基-N-(1,1-二甲基乙基)-2-氨基乙氧基)) ³]-环孢菌素
30	N-邻苯二甲酰-氨基乙醇	[D-Sar-(2-(N-邻苯二甲酰-2-氨基乙氧基)) ³]-环孢菌素
31	N-Boc-2-氨基-3-苯基丙醇	[D-Sar-(2-(N-Boc-2-氨基-3-苯基丙氧基)) ³]-环孢菌素
32	N-Boc-2-羟甲基-吡咯烷	[D-Sar-(2-(N-Boc-吡咯烷-2-基)-甲氧基) ³]-环孢菌素
33		[D-Sar-(2-(吡咯烷-2-基)-甲氧基) ³]-环孢菌素
34	N-甲基-4-羟基哌啶	[D-Sar-(2-(N-甲基-哌啶-4-基)-氧基) ³]-环孢菌素
35	N-甲基-3-羟基氮杂环丁烷	[D-Sar-(2-(N-甲基-氮杂环丁烷-3-基)-氧基) ³]-环孢菌素

素

这些化合物的特征 NMR 信号如下:

实施例	产物	δ (H3) (CDC13)	δ (C3) (CDC13)
23	[D-Sar-(2-(N-Boc-3-氨基乙氧基)) ³]-环孢菌素	5.96	82.01
24	[D-Sar-(2-(3-氨基乙氧基)) ³]-环孢菌素	5.92	81.53
25	[D-Sar-(2-(N-Boc-3-氨基戊氧基)) ³]-环孢菌素	5.95	81.76
26	[D-Sar-(2-(3-氨基戊氧基)) ³]-环孢菌素	5.94	81.73
27	[D-Sar-(2-(N,N-二甲氨基乙氧基)) ³]-环孢菌素	5.89	80.63
28	[D-Sar-(2-(N,N-二乙氨基乙氧基)) ³]-环孢菌素	5.88	80.54
29	[D-Sar-(2-(N-甲基-N-(1,1-二甲基乙基)-2-氨基乙氧基)) ³]-环孢菌素	5.84	80.13
30	[D-Sar-(2-(N-邻苯二甲酰-2-氨基乙氧基)) ³]-环孢菌素	5.99	82.12
31	[D-Sar-(2-(N-Boc-2-氨基-3-苯基丙氧基)) ³]-环孢菌素	5.96	81.89

菌素

32	[D-Sar-(2-(N-Boc-吡咯烷-2-基)-甲氧基) ³]-环孢菌素	5.87	79.46
----	--	------	-------

素

33	[D-Sar-(2-(吡咯烷-2-基)-甲氧基) ³]-环孢菌素	5.85	79.32
----	--	------	-------

34	[D-Sar-(2-(N-甲基-哌啶-4-基)-氧基) ³]-环孢菌素	5.85	79.32
----	---	------	-------

35	[D-Sar-(2-(N-甲基-氮杂环丁烷-3-基)-氧基) ³]-环	6.03	78.50
----	---	------	-------

孢菌素

利用实施例 1 的条件, 可以得到下列化合物:

3-(2-羟乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-羟丙基)硫代-环孢菌素

3-(2-氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-甲氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-乙氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-乙基-N-甲氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-二乙氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-正丙氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-异丙氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-环丙氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-正丙基甲氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-正丙基乙氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-甲基异丙氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-甲基环丙氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-乙基异丙氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-二异丙氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-正丙基异丙氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-正丁氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-仲丁氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-异丁氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-叔丁氨基乙基)硫代-环孢菌素

3-(2-正丁基甲氨基乙基)硫代-环孢菌素
3-(2-正丁基乙氨基乙基)硫代-环孢菌素
3-(2-正丁基异丙氨基乙基)硫代-环孢菌素
3-(2-仲丁基甲氨基乙基)硫代-环孢菌素
3-(2-仲丁基乙氨基乙基)硫代-环孢菌素
3-(2-仲丁基异丙氨基乙基)硫代-环孢菌素
3-(2-叔丁基甲氨基乙基)硫代-环孢菌素
3-(2-叔丁基乙氨基乙基)硫代-环孢菌素
3-(2-叔丁基异丙氨基乙基)硫代-环孢菌素
3-(2-氮杂环丁烷基乙基)硫代-环孢菌素
3-(2-吡咯烷基乙基)硫代-环孢菌素
3-(2-哌啶子基乙基)硫代-环孢菌素
3-(2-吗啉代乙基)硫代-环孢菌素
3-(2-哌嗪基乙基)硫代-环孢菌素
3-(2-N-甲基哌嗪基乙基)硫代-环孢菌素
3-(2-N-叔丁基哌嗪基乙基)硫代-环孢菌素
3-(3-氮杂环丁烷基)硫代-环孢菌素
3-(N-甲基-3-氮杂环丁烷基)硫代-环孢菌素
3-(N-乙基-3-氮杂环丁烷基)硫代-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-氮杂环丁烷基)硫代-环孢菌素
3-(3-吡咯烷基)硫代-环孢菌素
3-(N-甲基-3-吡咯烷基)硫代-环孢菌素
3-(N-乙基-3-吡咯烷基)硫代-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-吡咯烷基)硫代-环孢菌素
3-(4-哌啶基)硫代-环孢菌素
3-(N-甲基-4-哌啶基)硫代-环孢菌素
3-(N-乙基-4-哌啶基)硫代-环孢菌素
3-(N-异丙基-4-哌啶基)硫代-环孢菌素

3-(2-羟乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-羟丙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-甲氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-乙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基-N-甲氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-二乙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-异丙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-环丙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基甲氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基乙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基异丙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基环丙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基异丙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-二异丙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基异丙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-异丁氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基甲氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基乙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基异丙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基甲氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基乙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基异丙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基甲氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基乙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素

- 3-(2-叔丁基异丙氨基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-氮杂环丁烷基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-吡咯烷基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-哌啶子基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-吗啉代乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-哌嗪基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-N-甲基哌嗪基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-N-叔丁基哌嗪基乙基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(3-氮杂环丁烷基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-氮杂环丁烷基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-乙基-3-氮杂环丁烷基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-氮杂环丁烷基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(3-吡咯烷基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-吡咯烷基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-乙基-3-吡咯烷基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-吡咯烷基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(4-哌啶基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-4-哌啶基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-乙基-4-哌啶基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-4-哌啶基)硫代-2-缬氨酸-环孢菌素
- 3-(2-羟乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-羟丙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-甲氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-乙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-乙基-N-甲氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
- 素
- 3-(2-二乙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-正丙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-异丙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-环丙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-正丙基甲氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-正丙基乙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-甲基异丙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-甲基环丙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-乙基异丙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-二异丙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-正丙基异丙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-正丁氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-仲丁氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-异丁氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-叔丁氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-正丁基甲氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-正丁基乙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-正丁基异丙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-仲丁基甲氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-仲丁基乙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

素

3-(2-仲丁基异丙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-叔丁基甲氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-叔丁基乙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-叔丁基异丙氨基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-氮杂环丁烷基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-吡咯烷基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-哌啶子基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-吗啉代乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-哌嗪基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-N-甲基哌嗪基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-N-叔丁基哌嗪基乙基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(3-氮杂环丁烷基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(N-甲基-3-氮杂环丁烷基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(N-乙基-3-氮杂环丁烷基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(N-异丙基-3-氮杂环丁烷基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(3-吡咯烷基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(N-甲基-3-吡咯烷基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(N-乙基-3-吡咯烷基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(N-异丙基-3-吡咯烷基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(4-哌啶基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(N-甲基-4-哌啶基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(N-乙基-4-哌啶基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(N-异丙基-4-哌啶基)硫代-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-羟乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-羟丙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-甲氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-乙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-乙基-N-甲氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-二乙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-正丙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-异丙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-环丙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-正丙基甲氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-正丙基乙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-甲基异丙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-甲基环丙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-乙基异丙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-二异丙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-正丙基异丙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-正丁氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-仲丁氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-异丁氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-叔丁氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-正丁基甲氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-正丁基乙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基异丙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基甲氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基乙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基异丙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基甲氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基乙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基异丙氨基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-氮杂环丁烷基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-吡咯烷基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-哌啶子基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-吗啉代乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-哌嗪基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-N-甲基哌嗪基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-N-叔丁基哌嗪基乙基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(3-氮杂环丁烷基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-氮杂环丁烷基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-乙基-3-氮杂环丁烷基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-氮杂环丁烷基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(3-吡咯烷基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-吡咯烷基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-乙基-3-吡咯烷基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-吡咯烷基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(4-哌啶基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-4-哌啶基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-乙基-4-哌啶基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-4-哌啶基)硫代-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-羟乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素

3-(2-羟丙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-甲氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-乙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基-N-甲氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-二乙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-异丙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-环丙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基甲氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基乙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基异丙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基环丙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基异丙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-二异丙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基异丙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-异丁氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基甲氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基乙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基异丙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基甲氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基乙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基异丙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基甲氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基乙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基异丙氨基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素

3-(2-氮杂环丁烷基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-吡咯烷基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-哌啶子基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-吗啉代乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-哌嗪基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-N-甲基哌嗪基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-N-叔丁基哌嗪基乙基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(3-氮杂环丁烷基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-氮杂环丁烷基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-乙基-3-氮杂环丁烷基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-氮杂环丁烷基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(3-吡咯烷基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-吡咯烷基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-乙基-3-吡咯烷基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-吡咯烷基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(4-哌啶基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-4-哌啶基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-乙基-4-哌啶基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-4-哌啶基)硫代-4-甲基缬氨酸-环孢菌素

3-(2-羟乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-羟丙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-甲氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-乙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基-N-甲氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-二乙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-异丙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素

3-(2-环丙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基甲氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基乙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基异丙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基环丙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基异丙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-二异丙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基异丙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-异丁氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基甲氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基乙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基异丙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基甲氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基乙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基异丙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基甲氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基乙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基异丙氨基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-氮杂环丁烷基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-吡咯烷基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-哌啶子基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-吗啉代乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-哌嗪基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-N-甲基哌嗪基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-N-叔丁基哌嗪基乙基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(3-氮杂环丁烷基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素

3-(N-甲基-3-氮杂环丁烷基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(N-乙基-3-氮杂环丁烷基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-氮杂环丁烷基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(3-吡咯烷基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-吡咯烷基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(N-乙基-3-吡咯烷基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-吡咯烷基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(4-哌啶基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-4-哌啶基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(N-乙基-4-哌啶基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-4-哌啶基)硫代-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素

3-(2-羟乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-羟丙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-甲氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-乙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基-N-甲氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-二乙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-异丙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-环丙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基甲氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基乙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基异丙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基环丙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基异丙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-二异丙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基异丙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素

3-(2-正丁氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-异丁氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基甲氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基乙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基异丙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基甲氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基乙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基异丙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基甲氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基乙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基异丙氨基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-氮杂环丁烷基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-吡咯烷基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-哌啶子基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-吗啉代乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-哌嗪基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-N-甲基哌嗪基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-N-叔丁基哌嗪基乙基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(3-氮杂环丁烷基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-氮杂环丁烷基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(N-乙基-3-氮杂环丁烷基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-氮杂环丁烷基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(3-吡咯烷基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-吡咯烷基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(N-乙基-3-吡咯烷基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-吡咯烷基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(4-哌啶基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素

3-(N-甲基-4-哌啶基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(N-乙基-4-哌啶基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-4-哌啶基)硫代-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素

3-(2-氯乙氧基)-环孢菌素
3-(2-溴乙氧基)-环孢菌素
3-(2-羟基乙氧基)-环孢菌素
3-(3-氯丙氧基)-环孢菌素
3-(3-溴丙氧基)-环孢菌素
3-(3-羟基丙氧基)-环孢菌素
3-(3-氯丁氧基)-环孢菌素
3-(3-溴丁氧基)-环孢菌素
3-(2-氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-甲氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-二甲氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-乙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-乙基-N-甲氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-二乙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-正丙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-异丙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-环丙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-正丙基甲氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-正丙基乙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-甲基异丙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-甲基环丙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-乙基异丙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-二异丙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-正丙基异丙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-正丁氨基乙氧基)-环孢菌素

3-(2-仲丁氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-异丁氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-叔丁氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-正丁基甲氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-正丁基乙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-正丁基异丙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-仲丁基甲氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-仲丁基乙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-仲丁基异丙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-叔丁基甲氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-叔丁基乙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-叔丁基异丙氨基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-氮杂环丁烷基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-吡咯烷基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-哌啶子基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-吗啉代乙氧基)-环孢菌素
3-(2-哌嗪基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-N-甲基哌嗪基乙氧基)-环孢菌素
3-(2-N-异丙基哌嗪基乙氧基)-环孢菌素
3-(3-氮杂环丁烷氧基)-环孢菌素
3-(N-甲基-3-氮杂环丁烷氧基)-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-氮杂环丁烷氧基)-环孢菌素
3-(N-叔丁基-3-氮杂环丁烷氧基)-环孢菌素
3-(3-吡咯烷氧基)-环孢菌素
3-(N-甲基-3-吡咯烷氧基)-环孢菌素
3-(N-叔丁基-3-吡咯烷氧基)-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-吡咯烷氧基)-环孢菌素
3-(4-哌啶氧基)-环孢菌素
3-(N-甲基-4-哌啶氧基)-环孢菌素

3-(N-异丙基-4-哌啶氧基)-环孢菌素
3-(N-叔丁基-4-哌啶氧基)-环孢菌素

3-(2-氯乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-溴乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-羟基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(3-氯丙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(3-溴丙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(3-羟基丙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(3-氯丁氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(3-溴丁氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-甲氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-二甲氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-乙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基-N-甲氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-二乙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-异丙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-环丙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基甲氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基乙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基异丙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基环丙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基异丙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-二异丙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基异丙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素

3-(2-异丁氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基甲氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基乙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基异丙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基甲氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基乙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基异丙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基甲氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基乙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基异丙氨基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-氮杂环丁烷基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-吡咯烷基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-哌啶子基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-吗啉代乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-哌嗪基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-N-甲基哌嗪基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(2-N-异丙基哌嗪基乙氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(3-氮杂环丁烷氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-氮杂环丁烷氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-氮杂环丁烷氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-叔丁基-3-氮杂环丁烷氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(3-吡咯烷氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-吡咯烷氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-叔丁基-3-吡咯烷氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-吡咯烷氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(4-哌啶氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-4-哌啶氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-4-哌啶氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素

3-(N-叔丁基-4-吡啶氧基)-2-缬氨酸-环孢菌素

3-(2-氯乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-溴乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-羟基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(3-氯丙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(3-溴丙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(3-羟基丙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(3-氯丁氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(3-溴丁氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-甲氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-二甲氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-乙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-乙基-N-甲氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-二乙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-正丙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-异丙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-环丙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-正丙基甲氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-正丙基乙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-甲基异丙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-甲基环丙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-乙基异丙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-二异丙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-正丙基异丙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌

素

3-(2-正丁氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-仲丁氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-异丁氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-叔丁氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-正丁基甲氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-正丁基乙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-正丁基异丙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
素
3-(2-仲丁基甲氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-仲丁基乙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-仲丁基异丙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
素
3-(2-叔丁基甲氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-叔丁基乙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-叔丁基异丙氨基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
素
3-(2-氮杂环丁烷基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-吡咯烷基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-哌啶子基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-吗啉代乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-哌嗪基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-N-甲基哌嗪基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(2-N-异丙基哌嗪基乙氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
素
3-(3-氮杂环丁烷氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(N-甲基-3-氮杂环丁烷氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
素
3-(N-异丙基-3-氮杂环丁烷氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
菌素
3-(N-叔丁基-3-氮杂环丁烷氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
菌素

3-(3-吡咯烷氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(N-甲基-3-吡咯烷氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(N-叔丁基-3-吡咯烷氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-吡咯烷氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(4-哌啶氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(N-甲基-4-哌啶氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(N-异丙基-4-哌啶氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素
3-(N-叔丁基-4-哌啶氧基)-4-(γ -羟基-甲基亮氨酸)-环孢菌素

3-(2-氯乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-溴乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-羟基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(3-氯丙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(3-溴丙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(3-羟基丙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(3-氯丁氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(3-溴丁氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-甲氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-二甲氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-乙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基-N-甲氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-二乙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-异丙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-环丙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基甲氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基乙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基异丙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-甲基环丙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基异丙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-二异丙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基异丙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-异丁氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基甲氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基乙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基异丙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基甲氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基乙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基异丙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基甲氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基乙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基异丙氨基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-氮杂环丁烷基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-吡咯烷基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-哌啶子基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-吗啉代乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-哌嗪基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-N-甲基哌嗪基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(2-N-异丙基哌嗪基乙氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(3-氮杂环丁烷氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-氮杂环丁烷氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-氮杂环丁烷氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-叔丁基-3-氮杂环丁烷氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(3-吡咯烷氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(N-甲基-3-吡咯烷氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-叔丁基-3-吡咯烷氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-吡咯烷氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(4-哌啶氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-4-哌啶氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-4-哌啶氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素
3-(N-叔丁基-4-哌啶氧基)-2-正缬氨酸-环孢菌素

3-(2-氯乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-溴乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-羟基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(3-氯丙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(3-溴丙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(3-羟基丙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(3-氯丁氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(3-溴丁氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-甲氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-二甲氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-乙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基-N-甲氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-二乙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-异丙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-环丙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基甲氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基乙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基异丙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基环丙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素

3-(2-乙基异丙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-二异丙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基异丙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-异丁氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基甲氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基乙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基异丙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基甲氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基乙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基异丙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基甲氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基乙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基异丙氨基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-氮杂环丁烷基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-吡咯烷基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-哌啶子基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-吗啉代乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-哌嗪基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-N-甲基哌嗪基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(2-N-异丙基哌嗪基乙氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(3-氮杂环丁烷氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-氮杂环丁烷氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-氮杂环丁烷氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-叔丁基-3-氮杂环丁烷氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(3-吡咯烷氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-吡咯烷氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素

3-(N-叔丁基-3-吡咯烷氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-吡咯烷氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(4-哌啶氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-4-哌啶氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-4-哌啶氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素
3-(N-叔丁基-4-哌啶氧基)-4-甲基缬氨酸-环孢菌素

3-(2-氯乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-溴乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-羟基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(3-氯丙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(3-溴丙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(3-羟基丙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(3-氯丁氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(3-溴丁氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-甲氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-二甲氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-乙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基-N-甲氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-二乙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-异丙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-环丙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基甲氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基乙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基异丙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基环丙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基异丙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素

3-(2-二异丙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基异丙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-异丁氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基甲氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基乙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基异丙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基甲氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基乙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基异丙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基甲氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基乙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基异丙氨基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-氮杂环丁烷基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-吡咯烷基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-哌啶子基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-吗啉代乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-哌嗪基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-N-甲基哌嗪基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(2-N-异丙基哌嗪基乙氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(3-氮杂环丁烷氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-氮杂环丁烷氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-氮杂环丁烷氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(N-叔丁基-3-氮杂环丁烷氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(3-吡咯烷氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-吡咯烷氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(N-叔丁基-3-吡咯烷氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素

3-(N-异丙基-3-吡咯烷氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(4-哌啶氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-4-哌啶氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-4-哌啶氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素
3-(N-叔丁基-4-哌啶氧基)-4-甲基异亮氨酸-环孢菌素

3-(2-氯乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-溴乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-羟基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(3-氯丙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(3-溴丙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(3-羟基丙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(3-氯丁氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(3-溴丁氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-甲氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-二甲氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-乙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基-N-甲氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-二乙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-异丙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-环丙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基甲氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-正丙基乙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基异丙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-甲基环丙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-乙基异丙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-二异丙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素

3-(2-正丙基异丙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-异丁氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基甲氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基乙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-正丁基异丙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基甲氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基乙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-仲丁基异丙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基甲氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基乙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-叔丁基异丙氨基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-氮杂环丁烷基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-吡咯烷基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-哌啶子基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-吗啉代乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-哌嗪基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-N-甲基哌嗪基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(2-N-异丙基哌嗪基乙氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(3-氮杂环丁烷氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-氮杂环丁烷氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-氮杂环丁烷氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(N-叔丁基-3-氮杂环丁烷氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(3-吡咯烷氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(N-甲基-3-吡咯烷氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(N-叔丁基-3-吡咯烷氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素
3-(N-异丙基-3-吡咯烷氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素

3-(4-哌啶氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素

3-(N-甲基-4-哌啶氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素

3-(N-异丙基-4-哌啶氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素

3-(N-叔丁基-4-哌啶氧基)-8-(D)-丝氨酸-环孢菌素

36、亲环蛋白结合试验

为了测量供试化合物对亲环蛋白的亲合力和抑制作用，使用下述试验：H. Fliri 《抗生素和抗病毒化合物》1993, Verlag Chemie, K. Krohn, H. A. Kirst, and H. Maag, eds., p 229-240。表中所示供试化合物的活性以相对 IC₅₀ 表示，即 IC₅₀（环孢菌素 A）/ IC₅₀（供试化合物）：

实施例产物	相对 IC ₅₀ (ng/ml)
1	0.2
2	0.2
3	0.2
4	0.2
5	0.2
6	0.2
7	0.2
8	0.4
9	1
12	1.5
13	1.5
14	2
15	2

亲环蛋白的抑制试验

使用下述试验：G. Fischer 等《生物医学与生物化学学报》Vol. 43, 1101-1111 (1984)。具体来说，在 10.0±0.3℃ 下，将 5μl 1μM 重组人亲环蛋白 18 溶液溶于 1250μl HEPES 缓冲液；加入 α-胰凝乳蛋白酶，

至最终浓度为 30 μ M。将供试化合物溶于 DMSO，得到 10 μ M 溶液，加入到酶溶液中，至最终浓度为 0.1、0.5、1.0、5.0、10.0、50.0、100.0、500.0 和 1000nM。预恒温 5 分钟后，加入 Succ-Ala-Phe-Pro-Phe-4-硝基 N-酰苯胺，至最终浓度为 50 μ M。在 390-450nm 下用分光光度法测量酶解物的水解作用。得到下列 IC₅₀ 值：

实施例产物	名称	IC ₅₀ (nM)
	环孢菌素 A	12.43 $\pm$ 0.40
14	3-甲氧基-环孢菌素	11.57 $\pm$ 1.59
15	3-乙氧基-环孢菌素	11.13 $\pm$ 1.03
16	3-异丙氧基-环孢菌素	20.39 $\pm$ 1.26
17	3-叔丁氧基-环孢菌素	18.94 $\pm$ 1.03
18	3-烯丙氧基-环孢菌素	10.15 $\pm$ 2.21

HIV 复制的抑制作用

使用下述方法测定供试化合物对 HIV-诱发的 MT4 T 细胞系细胞病变的抑制作用：R. Pauwels《病毒学方法》1988, Vol. 20, pp 309-321。供试化合物的活性显示在下表中：

实施例产物	IC ₅₀ (ng/ml)
1	450
2	1000
3	1000
4	1000
5	1000
6	1000
7	1000
8	500
9	30
12	150
13	150
14	100
15	80

抗鼠弓形体的活性

利用微量滴定板，在有和没有供试化合物的存在下，将鼠弓形体 tachyzoites RH 株与成纤维细胞 (MRC5, Bio-Merieux) 共同培养 72 小时。鼠弓形体用 ELISA 定量。供试化合物的活性如下：

实施例产物	抗鼠弓形体的活性 (IC ₅₀ , µg/ml)
9	0.1
13	1
14	0.6
15	0.6

抗炎活性

使用下述佐剂关节炎试验测定供试化合物的抗炎活性：Pearson 《类风湿性关节炎》1959, Vol. 2., 440。将供试化合物在橄榄油与吐温 80 中的溶液口服给药。它们的活性以 ED₅₀ 表示，单位为 mg/kg，即有效减少 50% 关节肿胀的剂量，如下所示。

实施例产物	ED ₅₀ (mg/kg)
1	25
2	25
3	25
4	25
5	25
6	25
7	25
8	25
9	15
12	15
13	15
14	10
15	15