

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-519368

(P2015-519368A)

(43) 公表日 平成27年7月9日(2015.7.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 K 7/64 (2006.01)	C O 7 K 7/64 Z N A	4 C O 8 4
C 0 7 K 14/37 (2006.01)	C O 7 K 14/37	4 H O 4 5
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 177 頁)

(21) 出願番号	特願2015-515175 (P2015-515175)	(71) 出願人	390040637
(86) (22) 出願日	平成25年5月30日 (2013.5.30)		アラーガン インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成27年1月28日 (2015.1.28)		A L L E R G A N , I N C O R P O R A T E D
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/043266		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2
(87) 国際公開番号	W02013/181339		6 1 2 アーヴィン デュポント ドライ
(87) 国際公開日	平成25年12月5日 (2013.12.5)		ヴ 2 5 2 5
(31) 優先権主張番号	61/654,388	(74) 代理人	100092093
(32) 優先日	平成24年6月1日 (2012.6.1)		弁理士 辻居 幸一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シクロスポリンA類似体

(57) 【要約】

本発明は、新規シクロスポリン類似体、これらを調製する工程、これらを含む薬剤組成物、並びに、これらの類似体及びこれらを含む組成物を使用して、病変、例えば、限定はされないがドライアイ等の眼の病状を治療する方法に関する。

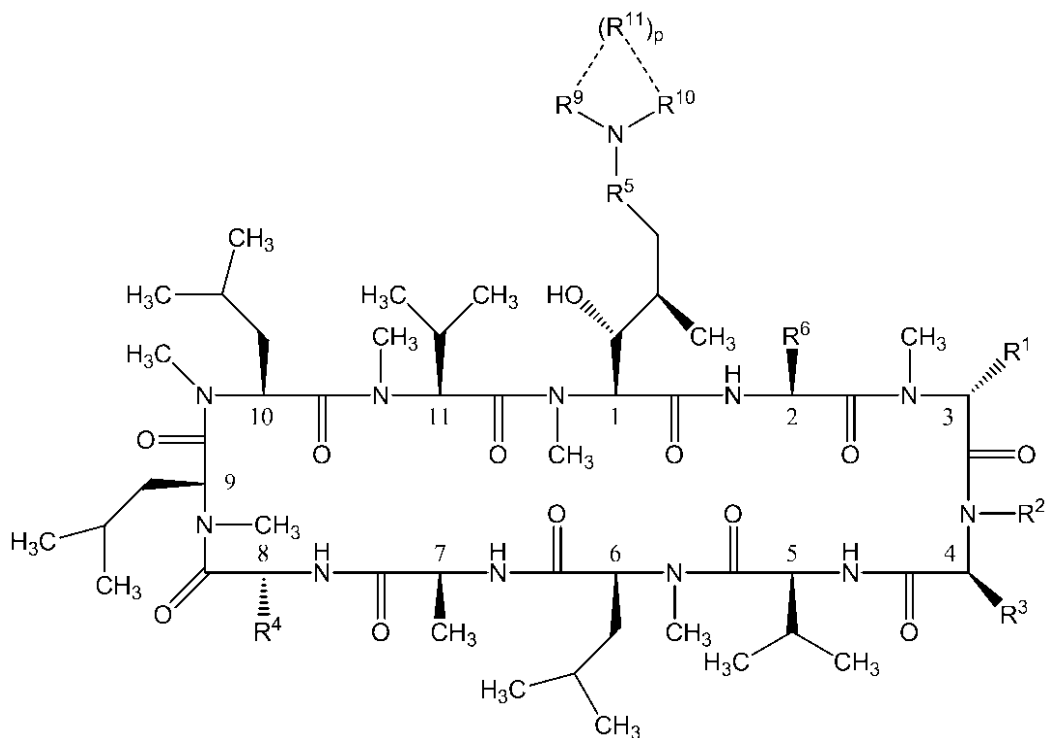
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



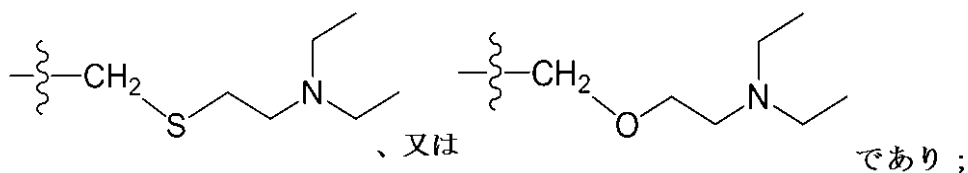
式 I

を有し、

式中：

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

【化 2】



R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH_2CH_2CH_3$ であり；

R^3 は、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、又は $-CH_2CH(R^7)(CH_2CH_3)$ であり；

R^4 は、 $-CH_3$ 、又は $-CH_2OH$ であり；

R^5 は、 $-R^8(CH_2)_n(C=O)_m$ であり；

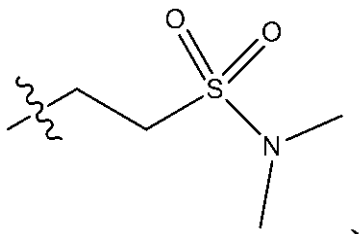
R^6 は、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、又は $-CH_2CH_2CH_3$ であり；

R^7 は、 OC_{1-5} アルキルであり；

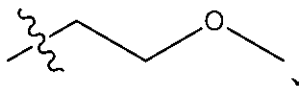
R^8 は、 O 、 S 、 CH_2O 、 CH_2S 、又は CH_2 であり；

R^9 は、 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ フルオロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-複素環、シアノアルキル、

【化 3】

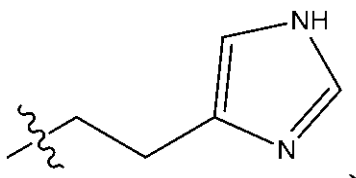


【化 4】

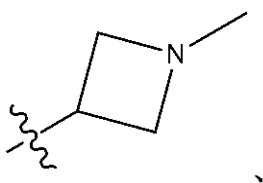


10

【化 5】

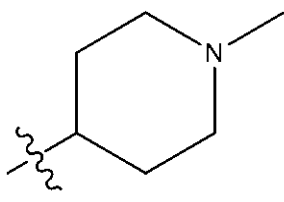


【化 6】



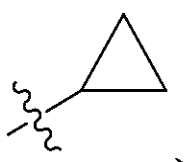
20

【化 7】

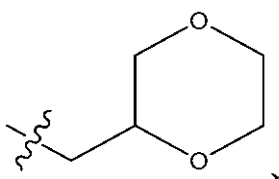


30

【化 8】



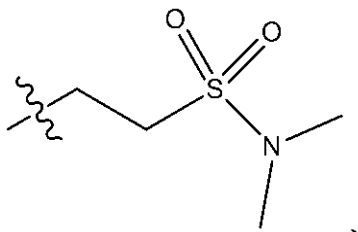
【化 9】



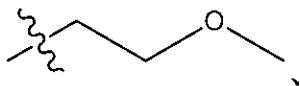
40

C_{3-8} シクロアルキル、複素環、アリール、若しくはシクロアルケニルであるか、又は、
 R^9 は、 R^{11} 、 R^{10} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNと一体になって、複素環形成し；
 R^{10} は、- H、- C_{1-5} アルキル、- C_{2-4} フルオロアルキル、- C_{1-6} アルキル - 複素環、
 シアノアルキル、

【化 1 0】

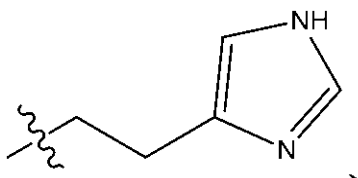


【化 1 1】

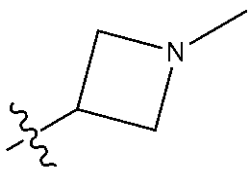


10

【化 1 2】

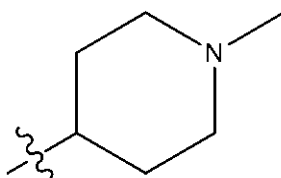


【化 1 3】



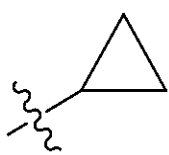
20

【化 1 4】

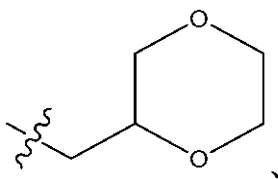


30

【化 1 5】



【化 1 6】



40

C_{3-8} シクロアルキル、複素環、アリール、若しくはシクロアルケニルであるか、又は、
 R^{10} は、 R^{11} 、 R^9 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNと一体になって、複素環を形成し；
 R^{11} は、O、 NR^{12} 、 $S(O)_q$ 、 CF_2 、 $CH(OC_{1-6}$ アルキル)、 C_{1-5} アルキレン、
 二価の C_{3-8} シクロアルキル、二価の複素環、カルボニルであるか、又は、 R^9 、 R^{10} 、及
 び R^9 と R^{10} とが付着するNと一体になって、複素環を形成し；
 R^{12} は、H、 CH_3 、又は C_{1-5} アルキルであり；
 R^{13} は、O、S、 CH_2O 、 CH_2S 、 CH_2SO 、又は CH_2SO_2 であり；

50

R^{14} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ 、複素環、又はアリー

ルであり；

$n = 0$ 、 1 、 2 、 3 、又は 4 であり；

$m = 0$ 又は 1 であり；

$p = 0$ 又は 1 であり；そして

$q = 0$ 、 1 、又は 2 ；

である化合物、又は薬剂的に許容できるその塩であって、

式中、 R^{14} は、H、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、エステル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、シクロアルキル、複素環、アリール、アミン、複素環、アミド、及びグアニジルからなる群から独立して選択される一つ又は複数の基と随意に置換され

10

；
式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNを含む複素環は、単環式又は多環式であり；

式中、「- - - - -」は、単結合又は存在せず；そして

R^8 が、O、S、 CH_2O 、又は CH_2S である場合には、 n は 0 又は 1 ではなく；

$p = 0$ である場合には、 R^{11} 及び「- - - - -」は存在せず；そして

R^{11} 及び「- - - - -」が存在しない場合には、 R^9 は R^{10} に直接には結合しない、化合物、又は薬剂的に許容できるその塩。

20

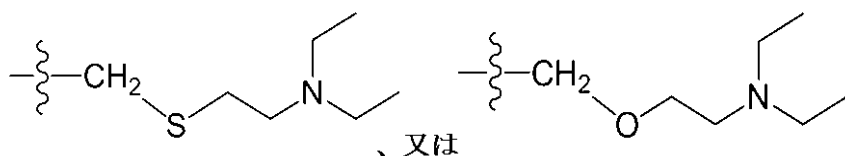
【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物、又は薬剂的に許容できるその塩であって、

式中：

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

【化 17】



30

R^2 は、- CH_3 、- CH_2CH_3 、又は- $CH_2CH_2CH_3$ であり；

R^3 は、- $CH_2CH(CH_3)_2$ 、- $CH(CH_3)_2$ 、- $CH_2C(CH_3)_2(OH)$ 、- $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、又は- $CH_2CH(R^7)(CH_2CH_3)$ であり；

R^4 は、- CH_3 、又は- CH_2OH であり；

R^5 は、- $R^8(CH_2)_n(C=O)_m$ であり

R^6 は、- CH_2CH_3 、- $CH(CH_3)(OH)$ 、- $CH(CH_3)_2$ 、又は- $CH_2CH_2CH_3$ であり；

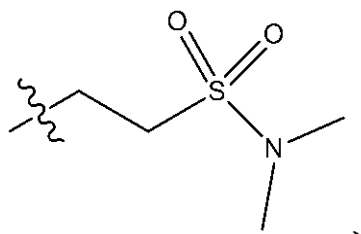
40

R^7 は、 OC_{1-5} アルキルであり；

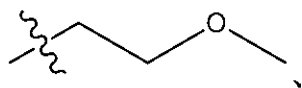
R^8 は、O、S、 CH_2O 、 CH_2S 、又は CH_2 であり；

R^9 は、-H、- C_{1-5} アルキル、

【化 1 8】

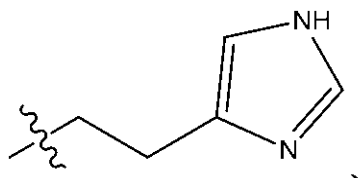


【化 1 9】

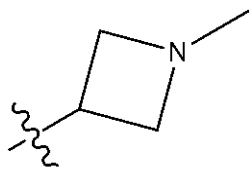


10

【化 2 0】

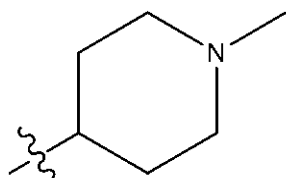


【化 2 1】



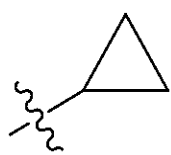
20

【化 2 2】

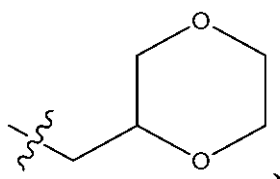


30

【化 2 3】



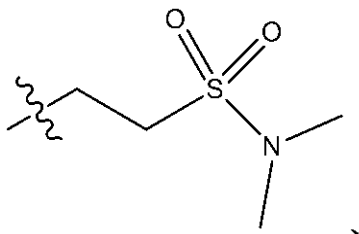
【化 2 4】



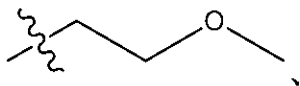
40

C_{3-8} シクロアルキル、複素環、アリール、若しくはシクロアルケニルであるか、又は、 R^{11} 、 R^{10} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N と一体になって、複素環を形成し；
 R^{10} は、- H、- C_{1-5} アルキル、

【化 2 5】

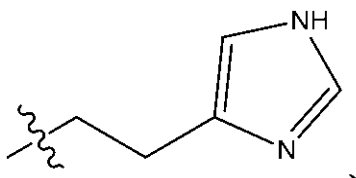


【化 2 6】

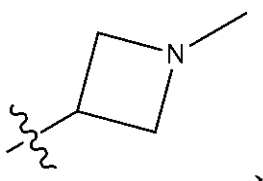


10

【化 2 7】

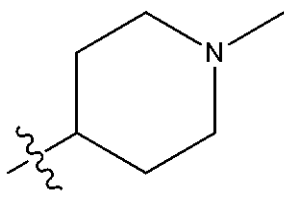


【化 2 8】



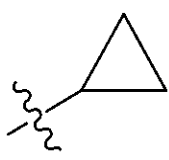
20

【化 2 9】

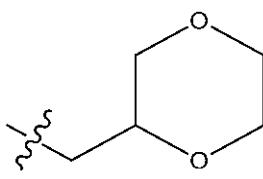


30

【化 3 0】



【化 3 1】



40

C_{3-8} シクロアルキル、複素環、アリール、若しくはシクロアルケニルであるか、又は、
 R^{11} 、 R^9 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNと一体になって、複素環を形成し；
 R^{11} は、O、 NR^{12} 、 $S(O)_q$ 、 C_{1-5} アルキレン、二価の C_{3-8} シクロアルキル、二価
 の複素環、カルボニルであるか、又は R^9 、 R^{10} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNと一体に
 なって、複素環を形成し；
 R^{12} は、H、 CH_3 、又は C_{1-5} アルキルであり；
 R^{13} は、O、S、 CH_2O 、 CH_2S 、 CH_2SO 、又は CH_2SO_2 ；

50

R^{14} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ 、複素環、又はアールであり；

$n = 0$ 、 1 、 2 、 3 、又は 4 であり；

$m = 0$ 又は 1 であり；

$p = 0$ 又は 1 であり；そして

$q = 0$ 、 1 、又は 2 ；

であり、式中、 R^{14} は、H、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、エステル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、シクロアルキル、複素環、アール、アミン、複素環、アミド、及びグアニジルからなる群から独立して選択される一つ又は複数の基と随意に置換され；

式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNを含む複素環は、単環式又は多環式であり；

式中、「- - - - -」は、単結合又は存在せず；そして、

R^8 が、O、S、 CH_2O 、又は CH_2S である場合には、 n は 0 又は 1 ではなく；

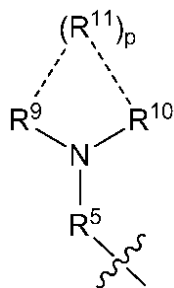
$p = 0$ である場合には、 R^{11} 及び「- - - - -」は存在せず；そして

R^{11} 及び「- - - - -」が存在しない場合には、 R^9 は R^{10} に直接には結合しない、化合物、又は薬剂的に許容できるその塩。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物であって、 R^2 が $-CH_3$ であり、且つ R^3 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、且つ R^4 が $-CH_3$ であり、且つ R^6 が $-CH_2CH_3$ である場合に、基

【化 3 2】



は、 $-CH_2CH_2CH_2(C=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2(C=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2(C=O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH(C=O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH(C=O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $-CH_2NHCH_2COOH$ 、又は $-CH_2NH(CH_2)_5COOH$ ではない化合物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物であって、 $m = 1$ であり、且つ R^2 が $-CH_3$ であり、且つ R^3 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、且つ R^4 が $-CH_3$ であり、且つ R^6 が $-CH_2CH_3$ である場合に、 R^9 と R^{10} のいずれもが、 $-H$ 、又は $-C_{1-5}$ アルキルではなく、且つ R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNが共に、モルホリニルを形成しない化合物。

【請求項 5】

$m = 0$ であり、 R^1 が $-H$ でない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

$n = 0$ 、 1 、 2 、 3 、又は 4 、そして $m = 0$ である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

$n = 0$ 又は 3 、 $m = 0$ 、そして $p = 1$ である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が水素(H)でない、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

10

20

30

40

50

R^1 がHである場合に、 $m = 0$ である、請求項2に記載の化合物。

【請求項10】

$p = 0$ であり、 R^9 が R^{10} に直接には結合しない、請求項2に記載の化合物。

【請求項11】

R^1 がHである場合に、 $m = 0$ であり、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNが共に、複素環を形成する、請求項2に記載の化合物。

【請求項12】

R^2 が $-CH_3$ 、又は $-CH_2CH_3$ であり、 R^3 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、又は $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ であり、 R^4 が $-CH_3$ であり、 R^6 が $-CH_2CH_3$ であり、そして R^8 が CH_2 である、請求項2に記載の化合物。

10

【請求項13】

R^2 が $-CH_3$ であり、 R^3 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 R^4 が $-CH_3$ であり、 R^6 が $-CH_2CH_3$ であり、そして R^8 が CH_2 である、請求項2に記載の化合物。

【請求項14】

R^1 が $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-SCH_3$ であり、 R^2 が $-CH_3$ であり、 R^3 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 が $-CH_3$ であり、 R^6 が $-CH_2CH_3$ 、そして R^8 が CH_2 である、請求項2に記載の化合物。

【請求項15】

R^1 が $-CH_3$ であり、 R^2 が $-CH_3$ であり、 R^3 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 が $-CH_3$ であり、 R^5 が $-CH_2CH_2CH_2-$ であり、 R^6 が $-CH_2CH_3$ であり、 R^8 が CH_2 であり、 $n = 2$ 、 $m = 0$ 、及び $p = 0$ である、請求項2に記載の化合物。

20

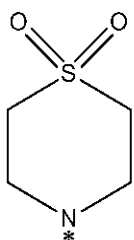
【請求項16】

$p = 1$ であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNが共に、複素環を形成する、請求項2に記載の化合物。

【請求項17】

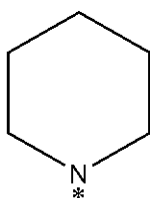
R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNから形成される複素環が、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、

【化33】



30

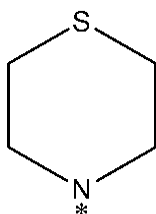
【化34】



40

、そして

【化35】



50

である群から選択され、式中、「 $*$ 」は、 R^5 への付着点を表す、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^1 が $-CH_3$ であり、そして R^6 が $-CH_2CH_3$ である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 19】

R^1 が $-CH_3$ であり、 R^6 が $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^8 が CH_2 であり、 R^{11} が O であり、 $n = 0, 1, 2, 3$ 、又は 4、 $p = 1$ であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N が共に、モルホリニルを形成する、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 20】

R^1 が $-CH_3$ であり、 R^6 が $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^8 が CH_2 であり、 R^{11} が NR^{12} であり、 R^{12} が CH_3 であり、 $n = 0, 1, 2, 3$ 、又は 4、 $p = 1$ であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N が共に、N - メチルピペラジニルを形成する、請求項 2 に記載の化合物。

10

【請求項 21】

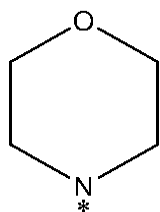
R^1 が $-CH_3$ であり、 R^2 が $-CH_3$ であり、 R^3 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 が $-CH_3$ であり、 R^5 が $-CH_2CH_2CH_2-$ であり、 R^6 が $-CH_2CH_3$ であり、 R^8 が CH_2 であり、 $n = 2$ 、 $m = 0$ 、及び $p = 0$ である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 22】

$R^1 = -CH_3$ であり、 $R^2 = -CH_3$ であり、 $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 $R^4 = -CH_3$ であり、 $R^6 = -CH_2CH_3$ であり、 $R^8 = CH_2$ であり、 R^{11} が O であり、 $n = 0$ 又は 3、 $m = 0$ 、 $p = 1$ であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N が共に：

20

【化 36】



30

を形成し、式中、「 $*$ 」は、 R^5 への付着点を表す、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 23】

$m = 0$ 、 $n = 0, 1, 2, 3$ 、又は 4、及び $p = 0$ 又は 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

$p = 1$ であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N が共に複素環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 25】

$p = 1$ であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N が共に複素環を形成する、請求項 9 に記載の化合物。

40

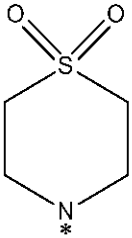
【請求項 26】

$p = 1$ であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N が共に複素環を形成する、請求項 23 に記載の化合物。

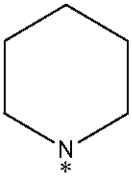
【請求項 27】

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N から形成された複素環が、モルホリニル、ピペラジノニル、N - メチルピペラジニル、

【化 3 7】

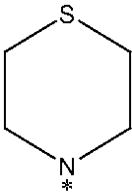


【化 3 8】



、及び

【化 3 9】



からなる群から選択され、式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

R^1 が $-CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、又は $-CH_2OH$ であり； R^8 が CH_2 であり； $n = 0$ 、 1 、 2 、 3 、又は 4 であり； $m = 0$ であり； $p = 1$ であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N が共に、複素環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

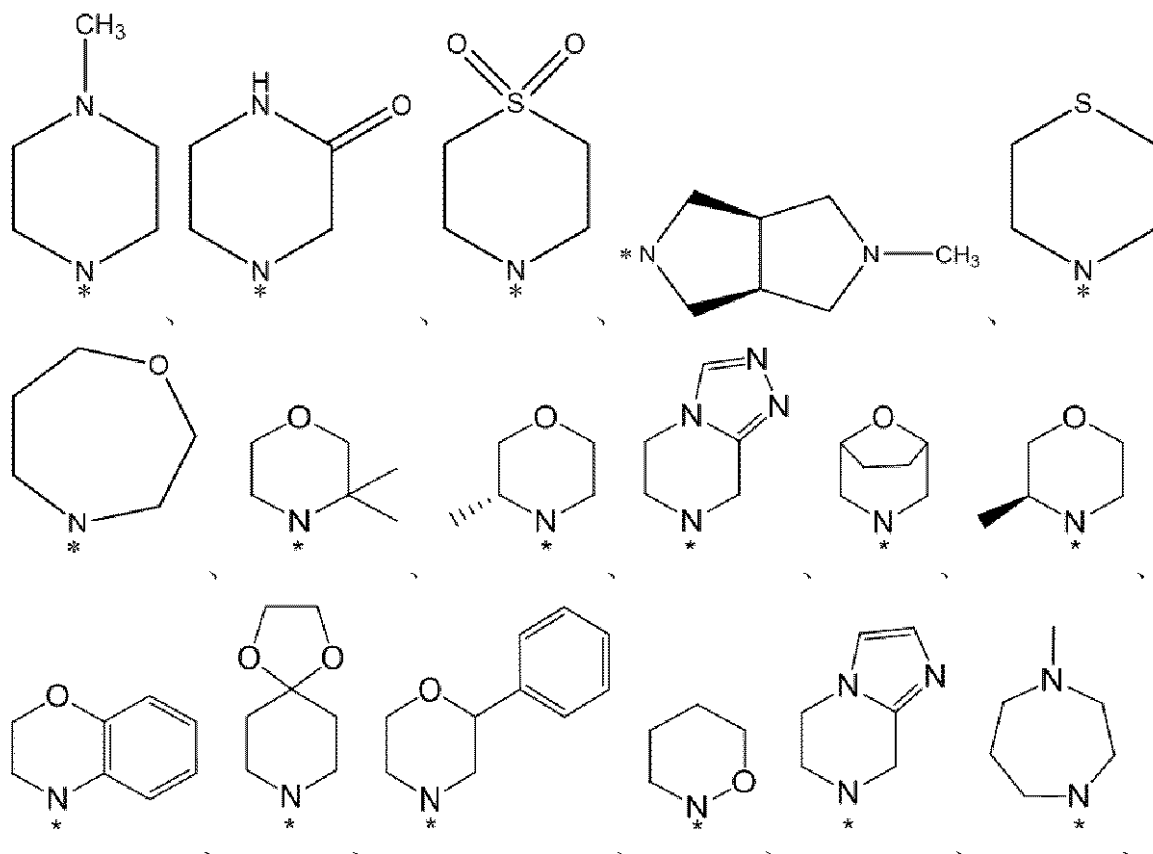
【請求項 29】

$n = 0$ 、 1 、 2 、 3 、又は 4 、 $m = 0$ 、 $p = 0$ 又は 1 であり、そして R^1 が $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、又は $-SC_{1-6}$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 30】

前記 R^9 及び R^{10} の複素環、又は R^9 、 R^{10} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N から形成された複素環は、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、 $1,4$ -ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ラクタム、ラクトン、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピリドン（ N -置換されたピリドンを含む）、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、 $1,2,4$ -チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、オキシンドリル、イミダゾ[$1,2-a$]ピリジニル、イミダゾ[$2,1-b$]チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンジミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、 $1,2,4$ -トリアジニル、ベンゾチアゾリル、

【化 4 0】

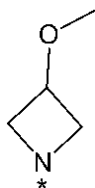


10

20

そして、

【化 4 1】



30

からなる群から独立に選択され、式中、「*」は、 R^5 への付着点を示す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N によって共に形成された複素環が、アルキル、ハロゲン、又はハロアルキルにより置換される、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

前記置換された複素環が、 $-CF_3$ 又はフッ素により置換される、請求項 3 1 に記載の化合物。

40

【請求項 3 3】

請求項 1 に記載の化合物であって：

[(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (モルホリン - 4 イル) ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³ シクロスポリン A (化合物 F) ;

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (4 - メチルピペラジノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³ シクロスポリン A (化合物 L) ;

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - ジエチルアミノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³ シクロスポリン A (化

50

合物 M) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (N - 3 - ピペラジノン) - ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³シクロスポリン A (化合物 N) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - { 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - エチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 A K) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - メトキシエチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 A F) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - メトキシエチル) メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 A G) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (N - (3 a R^{*} , 6 a S^{*}) - 2 - メチルオクタヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロロ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 O) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (1 , 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル) メチルアミノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 A J) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (チオモルホリノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³シクロスポリン A (化合物 J) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³シクロスポリン A (化合物 P) ;

[[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - ホモモルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 X) ;

[(6 R , 7 R , 8 S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 8 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ノナン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 G) ;

[(6 R , 7 R , 8 S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 8 - (メチルアミノ) - 1 - N - ジエチルアミノ - ノナン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 A H) ;

[(6 R , 7 R , 8 S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 8 - (メチルアミノ) - 1 - N - (2 - メトキシ) エチルアミノ - ノナン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 A I) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 H) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 T) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - ジエチルアミノ - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 U) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - { スルホン酸ジメチルアミド } - エチルアミノ) - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 W) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 -

10

20

30

40

50

(2 - { 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - エチルアミノ) - 1 - オキソ - オクタン酸]
¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 Y) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 -
 ({ 1 , 1 - ジオキソ } チオモルホリン - 4 イル) - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R)
) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 Z) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 -
 (N - (3 a R^{*} , 6 a S^{*}) - 2 - メチルオクタヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロロ) -
 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物
 Z Z) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 -
 (2 - メトキシエチルアミノ) - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r
]³シクロスポリン A (化合物 Z Y) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 -
 (1 , 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル) アミノ) - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R)
) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 Z X) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 -
 ピペリジノ - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A
 (化合物 Q) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 -
 2 - (N , N - ジエチルアミノ) エトキシ - ヘキサン酸]¹ [(S) - チオ - イソプロピ
 ル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 A L) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 -
 N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - エチル - S a r]³シクロスポリン A (化
 合物 A B) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 -
 N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(S) - チオメチル - S a r]³シクロスポリン A (化
 合物 K) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 -
 N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(S) - チオ - イソプロピル - S a r]³シクロスポリ
 ン A (化合物 I) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 -
 N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(S) - メトキシ - S a r]³シクロスポリン A (化
 合物 B) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 -
 N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - メトキシメチレン - S a r]³シクロスポリン
 A (化合物 D) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 -
 N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - ヒドロキシメチル - S a r]³シクロスポリン
 A (化合物 V) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 -
 N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - 2 ジエチルアミノエチルオキシメチル - S a
 r]³シクロスポリン A (化合物 S) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 -
 N - ホモモルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - 2 ジエチルアミノエチルオキシメチル -
 S a r]³シクロスポリン A (化合物 A D) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 1 - (ジメチルアミノ) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7
 - (メチルアミノ) - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化
 合物 K F) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 -
 (N - モルホリノ) - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (

10

20

30

40

50

化合物 K G) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(S) - 2 - ジエチルアミノエチルチオメチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 A C) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ ピリジン - 2 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D A) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - (ビス { ピリジン - 2 - イルメチル } アミノ) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D B) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (メチル - フェニル - アミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D C) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (メチル - ピリジン - 2 - イル - アミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D D) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - スルファモイル - エチル) - メチル - アミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D E) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ ピリジン - 3 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D F) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ ピリミジン - 2 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D G) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ ピラジン - 2 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D H) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D I) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D J) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - ({ 2 - シアノ - プロピル } - メチル - アミノ) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D K) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ ピリジン - 4 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D L) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D M) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル } - メチル - アミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D N) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 5 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D O) ;

10

20

30

40

50

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D P) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D Q) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D R) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - (3 , 3 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D S) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - ((R) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D T) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D U) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D V) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ((S) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D W) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D X) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D Y) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - フェニル - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D Z) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E A) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E F) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E B) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (3 - トリフルオロメチル - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E C) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ([1 , 2] オキサジナン - 2 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E D) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - トリフルオロメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン

10

20

30

40

50

- 7 - イル) - ヘキサン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 E E) ;

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) - ヘキサン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 E F) ;

[[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (4 - メチル - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル) - ヘキサン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 E G) ;

[[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メトキシ - アゼチジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 E H) ;

[(4R, 5R, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - (メチルアミノ) - 1 - (モルホリン - 4 - イル) - ヘプタン酸]¹シクロスポリン A (化合物 E I) ;

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - (モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³[エチル - Val]⁴シクロスポリン A (化合物 E J) ;

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2, 2, 6, 6 - テトラフルオロ - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 E K) ;

[(3R, 4R, 5S) - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ヘキサン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 E L) ;

[(3R, 4R, 5S) - (3, 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ヘキサン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 E M) ;

[(3R, 4R, 5S) - (4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ヘキサン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 E N) ;

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (3, 3, 4, 4 - テトラフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ヘキサン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 E R) ;

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2, 2, 6, 6 - テトラフルオロ - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸]¹[(R) - ヒドロキシメチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 E O) ;

[(3R, 4R, 5S) - 1 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹[(R) - ヒドロキシメチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 E P) ; 及び

[(3R, 4R, 5S) - 1 - [ビス - (3, 3, 3 - トリフルオロ - プロピル) - アミノ] - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸)¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 E Q)

からなる群から選択される化合物。

【請求項 34】

活性成分として、請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物、又は薬剤的に許容できるその塩を、そして薬剤的に許容できる賦形剤を含む薬剤組成物。

【請求項 35】

前記化合物が、約 0.01% (w/v) ~ 約 1% (w/v) の量で組成物中に存在する、請求項 34 に記載の薬剤組成物。

【請求項 36】

前記組成物が、エマルジョン又は水溶液の形態である、請求項 34 に記載の薬剤組成物。

。

10

20

30

40

50

【請求項 37】

哺乳動物の眼へ投与することが許容される組成物である、請求項 34 に記載の薬剤組成物。

【請求項 38】

病状の治療を、それを必要とする患者において行う方法であって、請求項 1～33 のいずれか一項に記載の治療有効量化合物、又は薬剤的に許容できるその塩を、患者に投与することを含む方法。

【請求項 39】

患者がヒト患者である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記病状が、ドライアイ、ドライアイ疾患、眼表面の炎症、眼瞼炎、マイボーム腺疾患、アレルギー性結膜炎、翼状片、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角膜結膜炎、春季カタル、ブドウ膜炎、前部ブドウ膜炎、ベーチェット病、スティーブンス・ジョンソン症候群、瘢痕性類天疱瘡、ウイルス性感染によって引き起こされる慢性的な眼表面の炎症、単純疱疹角膜炎、アデノウイルス性角膜結膜炎、酒さ、及び結膜脂肪斑である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

角膜移植拒絶反応の低減を、それを必要とする患者において行う方法であって、請求項 1～33 のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物、又は薬剤的に許容できるその塩を、患者に投与することを含む方法。

【請求項 42】

眼の手術によって引き起こされる眼の炎症を低減させる方法であって、眼の手術を受けた患者の眼に、請求項 1～33 のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物、又は薬剤的に許容できるその塩を投与することを含む方法。

【請求項 43】

ドライアイの治療を、それを必要とする患者に行う方法であって、患者の眼に、請求項 1～33 のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物、又は薬剤的に許容できるその塩を投与することを含む方法。

【請求項 44】

涙液産生を、乾性角結膜炎に関連する眼の炎症に起因して涙液産生が抑制されている、又は抑制されていると推定される患者において増加させる方法であって、患者の眼に、請求項 1～33 のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物、又は薬剤的に許容できるその塩を投与することを含む方法。

【請求項 45】

前記化合物を、患者に、局所的に、経口的に、又は全身的に投与する、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

患者における眼の病変を低減させる又は予防する方法であって、請求項 1～33 のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物、又は薬剤的に許容できるその塩を患者に投与することを含み、眼の病変は、ドライアイ、眼表面の炎症、眼瞼炎、マイボーム腺疾患、アレルギー性結膜炎、翼状片、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角膜結膜炎、春季カタル、ブドウ膜炎、前部ブドウ膜炎、ベーチェット病、瘢痕性類天疱瘡、ウイルス性感染によって引き起こされる慢性的な眼表面の炎症、単純疱疹角膜炎、アデノウイルス性角膜結膜炎、酒さ、及び結膜脂肪斑からなる群から選択される方法。

【請求項 47】

式：

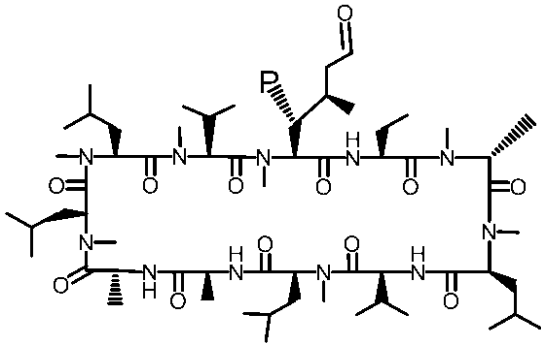
10

20

30

40

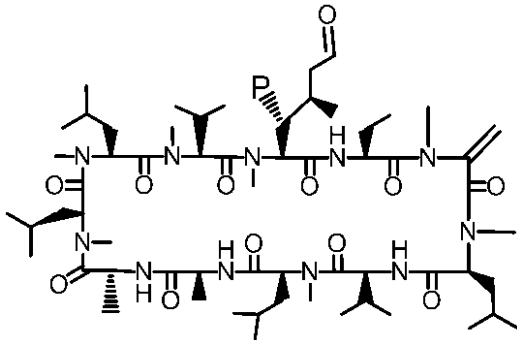
【化 4 2】



10

を有する化合物を作製する方法であって、
f) 10%のパラジウム炭素を、エタノール中、

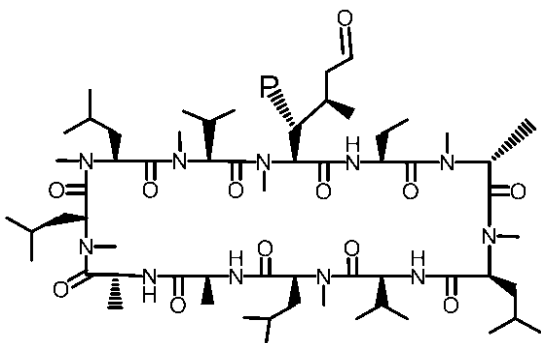
【化 4 3】



20

を含む溶液に加え、式中、Pが保護基であること；
g) 水素雰囲気下で、前記溶液を攪拌すること；
h) ステップbから得られた混合物をフィルターに通してろ過し、ろ液を収集すること；
i) ステップcにおいて使用したフィルターを洗浄し、ろ液を、ステップcから得られたろ液と共に収集すること；
j) ステップdから得られたろ液を蒸発させ、これにより、式

【化 4 4】



30

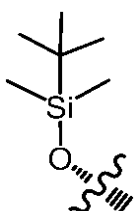
を有する化合物を、主産物として得ること、
を含む方法。

40

【請求項 4 8】

Pが、

【化 4 5】



であり、前記フィルターがセライトを含む、請求項 4 7 に記載の方法。

50

【請求項 49】

ステップ c において使用したフィルターの洗浄が、酢酸エチルを用いてフィルターを洗浄することを含む、請求項 48 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明者：サイモン N. ペティット (Simon N. Pettit)、アンドリュー D. ジョーンズ (Andrew D. Jones)、キャサリン V. フリドリッチ (Catherine Simone V. Frydrych)、ウィリアム R. カーリング (William R. Carling)、及びマイケル E. ガースト (Michael E. Garst)

10

関連出願の相互参照

本出願は、2012年6月1日に提出された米国仮特許出願公開第61/654,388号の利益を主張し、その開示は、参照により本明細書において援用される。

【0002】

発明の分野

本発明は、新規シクロスポリン類似体、それらを調製する工程、それらを含む薬剤組成物、並びに、それらの類似体及びそれらを含む組成物を使用して、眼の病変、例えば、限定はされないが、ドライアイ等を含む病状を治療する方法に関する。

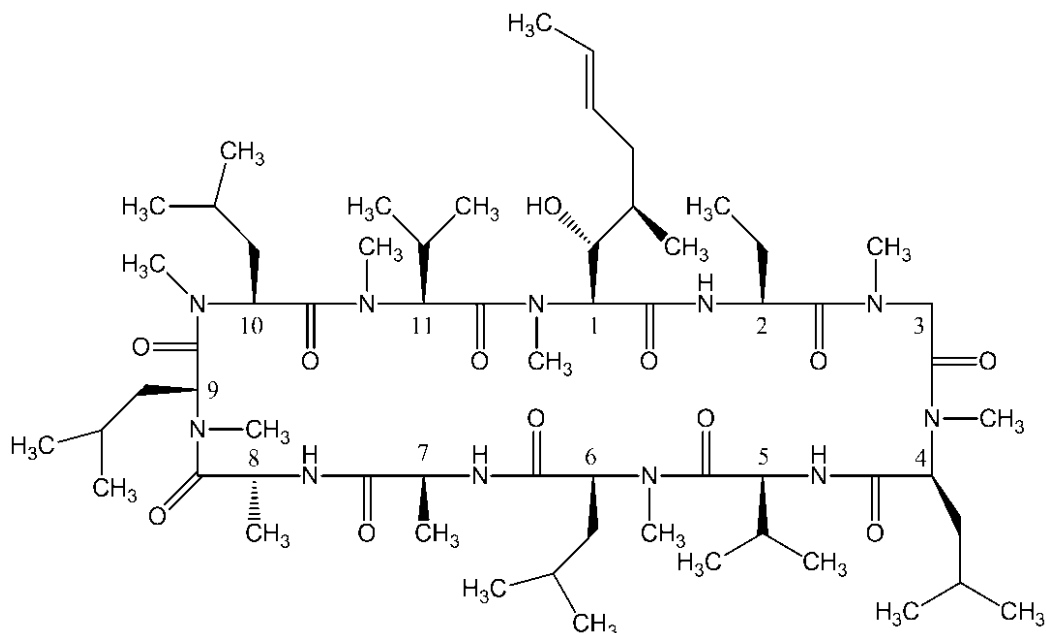
【背景技術】

20

【0003】

シクロスポリンは、ポリ-N-メチル化された環状のウンデカペプチドの種類である。単離されるべき最初のシクロスポリンは、シクロスポリン A (CAS 登録番号：59865-13-3) であったが、これは、以下の構造：

【化 1】



30

シクロスポリン A

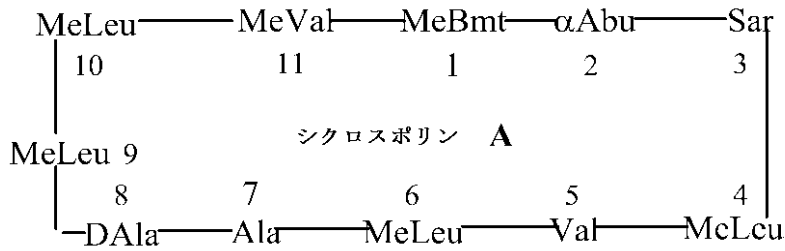
を有する、自然界に発生する菌代謝物である。

【0004】

上の構造に示すとおり、シクロスポリン A は、11 個のアミノ酸から成り、さらに以下のとおりに表され：

40

【化 2】



式中：

MeBmt は、(4R) - 4 - [(E) - 2 - ブテニル] - 4 - メチル - L - トレオニンであり；

Abu は、L - - アミノ酪酸であり；

Sar は、サルコシンであり；

MeLeu は、N - メチル - L - ロイシンであり；

Val は、L - バリンであり；

Ala は、L - アラニンであり；

DAla は、D - アラニンであり；そして

MeVal は、N - メチル - L - バリンである。

【0005】

数 1 ~ 11 は、11 個のアミノ酸のそれぞれを指し示すのに使用され、よって MeBMT は、位置 1 のアミノ酸；サルコシンは、位置 3 のアミノ酸である。特定の場合には、本明細書での記載は、位置 1 ~ 11 のいずれか位置でのアミノ酸側鎖を指すこともある。アミノ酸側鎖に付着する炭素を、アルファ () 炭素と称する。

【0006】

シクロスポリン A は、免疫抑制力のあるその特性により最も良く知られており、骨髄又は臓器移植を経験した患者に使用するために一般に処方されている。本発明は、シクロフィリンの強力な阻害剤である、シクロスポリン A の水溶性類似体の発見に関する。

【発明の概要】

【0007】

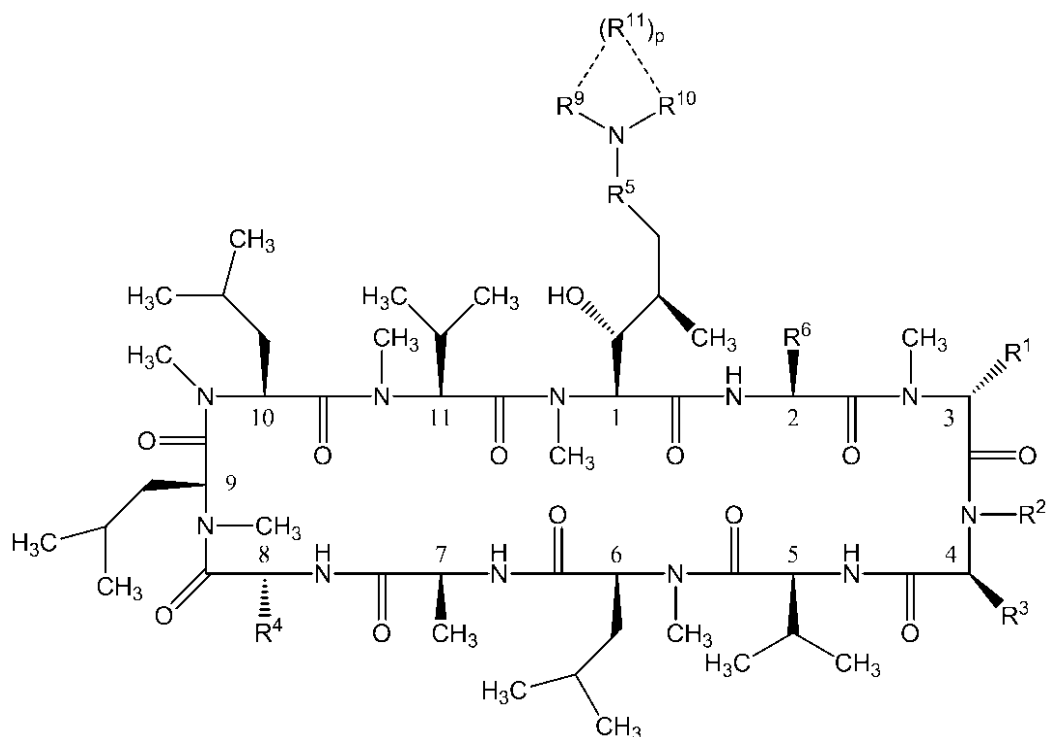
従って、本発明は、式 I：

10

20

30

【化 3】

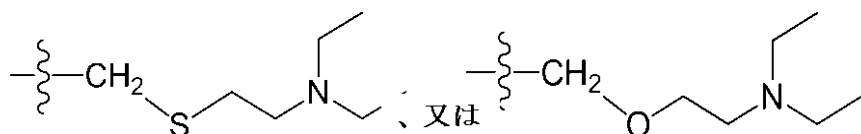


式 I

を有する化合物を記載し、式中：

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

【化 4】



であり；

R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH_2CH_2CH_3$ であり

R^3 は、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、又は $-CH_2CH(R^7)(CH_2CH_3)$ であり；

R^4 は、 $-CH_3$ 、又は $-CH_2OH$ であり；

R^5 は、 $-R^8(CH_2)_n(C=O)_m$ であり

R^6 は、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、又は $-CH_2CH_2CH_3$ であり；

R^7 は、 OC_{1-5} アルキルであり；

R^8 は、 O 、 S 、 CH_2O 、 CH_2S 、又は CH_2 であり；

R^9 は、 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ フルオロアルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル-複素環、シアノアルキル、

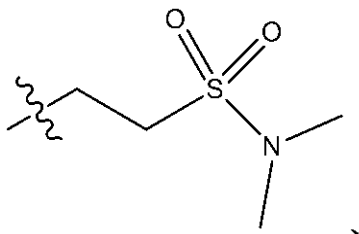
10

20

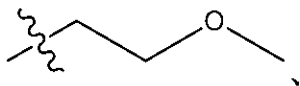
30

40

【化 5】

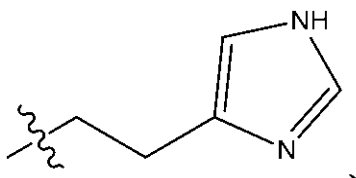


【化 6】

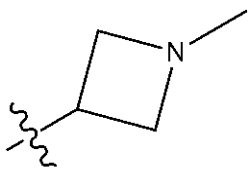


10

【化 7】

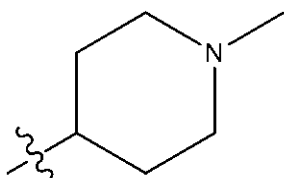


【化 8】



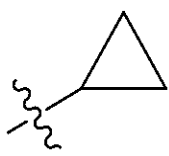
20

【化 9】

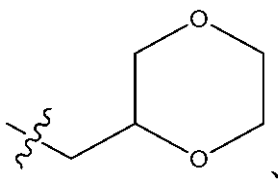


30

【化 10】



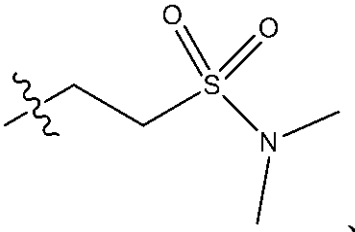
【化 11】



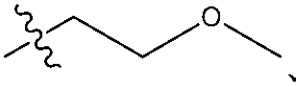
40

C₃₋₈シクロアルキル、複素環、アリール、若しくはシクロアルケニルであるか、又は、
 R⁹は、R¹¹、R¹⁰、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNと結合して、複素環を形成し；
 R¹⁰は、- H、- C₁₋₅アルキル、- C₂₋₄フルオロアルキル、- C₁₋₅アルキル - 複素環、
 シアノアルキル、

【化 1 2】

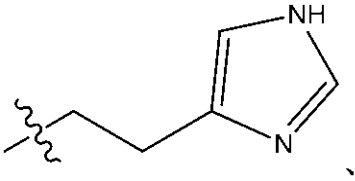


【化 1 3】

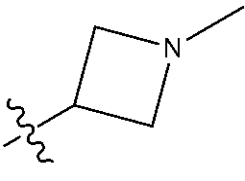


10

【化 1 4】

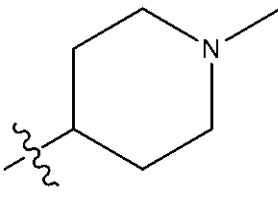


【化 1 5】



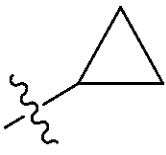
20

【化 1 6】

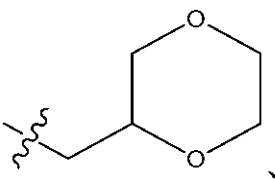


30

【化 1 7】



【化 1 8】



40

C_{3-8} シクロアルキル、複素環、アリール、若しくはシクロアルケニルであるか、又は、
 R^{10} は、 R^{11} 、 R^9 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNと一体になって、複素環を形成し；
 R^{11} は、O、 NR^{12} 、 $S(O)_q$ 、 CF_2 、 C_{1-5} アルキレン、 $CH(OC_{1-6}$ アルキル)、
 二価の C_{3-8} シクロアルキル、二価の複素環、カルボニルであるか、又は R^9 、 R^{10} 、及び
 R^9 と R^{10} とが付着するNと一体になって、複素環を形成し；
 R^{12} は、H、 CH_3 、又は C_{1-5} アルキルであり；
 R^{13} は、O、S、 CH_2O 、 CH_2S 、 CH_2SO 、又は CH_2SO_2 であり；

50

R^{14} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ 、複素環、又はアリアルであり；

$n = 0, 1, 2, 3$ 、又は4であり；

$m = 0$ 又は1であり；

$p = 0$ 又は1であり；そして

$q = 0, 1$ 、又は2；

であり、式中、 R^{14} は、H、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、エステル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、シクロアルキル、複素環、アリアル、アミン、複素環、アミド、及びグアニジルからなる群から独立して選択される一つ又は複数の基と随意に置換され；

式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNを含む複素環は、単環式又は多環式であり；

式中、「- - - - -」は、単結合又は存在せず；そして

R^8 が、O、S、 CH_2O 、又は CH_2S である場合には、 n は0又は1ではなく；

$p = 0$ である場合には、 R^{11} 及び「- - - - -」は存在せず；そして

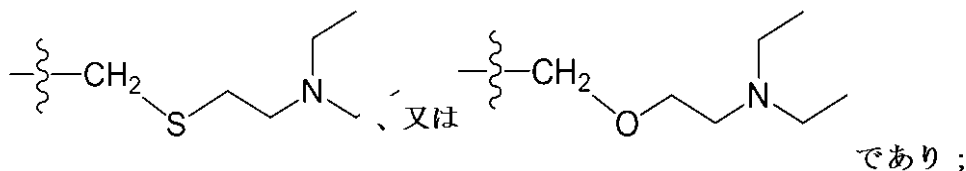
R^{11} 及び「- - - - -」が存在しない場合には、 R^9 は R^{10} に直接には結合しない。

【0008】

別の実施形態では、本発明は、式Iを有する化合物を提供し、式中：

R^1 は、-H、- C_{1-6} アルキル、- OC_{1-6} アルキル、- CH_2F 、- CH_2OCH_3 、-S
 C_{1-6} アルキル、- CH_3 、- CH_2CH_3 、-SCH(CH_3)₂、- CH_2OH 、-SCH₃、
 -OCH₃、- $R^{13}R^{14}$ 、

【化19】



R^2 は、- CH_3 、- CH_2CH_3 、又は- $CH_2CH_2CH_3$ であり；

R^3 は、- $CH_2CH(CH_3)_2$ 、- $CH(CH_3)_2$ 、- $CH_2C(CH_3)_2(OH)$ 、-
 $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、又は- $CH_2CH(R^7)(CH_2CH_3)$ であり；

R^4 は、- CH_3 、又は- CH_2OH であり；

R^5 は、- $R^8(CH_2)_n(C=O)_m$ であり

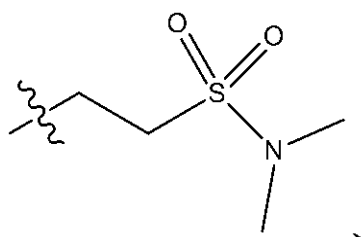
R^6 は、- CH_2CH_3 、- $CH(CH_3)(OH)$ 、- $CH(CH_3)_2$ 、又は- $CH_2CH_2CH_3$ であり；

R^7 は、 OC_{1-5} アルキルであり；

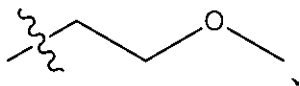
R^8 は、O、S、 CH_2O 、 CH_2S 、又は CH_2 であり；

R^9 は、-H、- C_{1-5} アルキル、

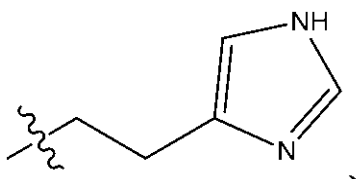
【化20】



【化 2 1】

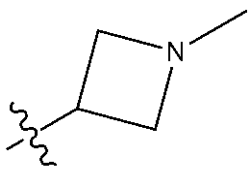


【化 2 2】

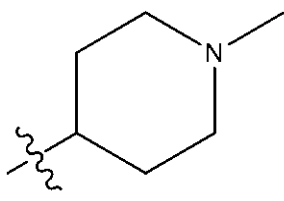


10

【化 2 3】

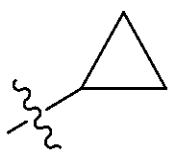


【化 2 4】

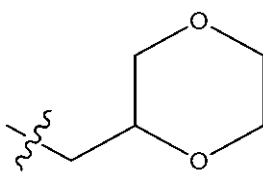


20

【化 2 5】



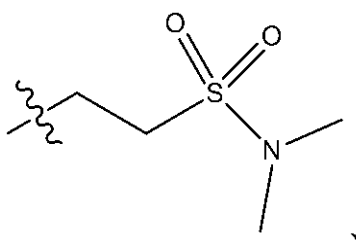
【化 2 6】



30

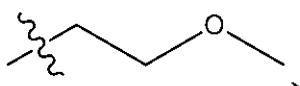
C₃₋₈シクロアルキル、複素環、アリール、若しくはシクロアルケニルであるか、又は、
 R¹¹、R¹⁰、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNと一体になって、複素環を形成し；
 R¹⁰は、- H、- C₁₋₅アルキル、

【化 2 7】



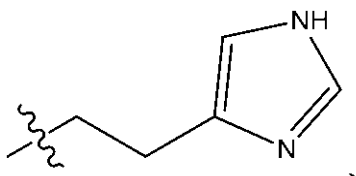
40

【化 2 8】

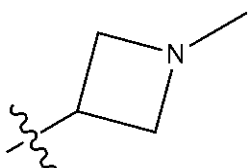


50

【化 29】

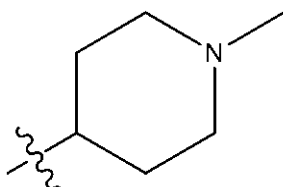


【化 30】

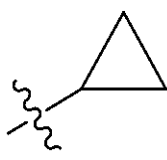


10

【化 31】

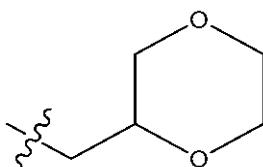


【化 32】



20

【化 33】



30

C_{3-8} シクロアルキル、複素環、アリール、若しくはシクロアルケニルであるか、又は、 R^{11} 、 R^9 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNと一体になって、複素環を形成し；

R^{11} は、O、 NR^{12} 、 $S(O)_q$ 、 C_{1-5} アルキレン、二価の C_{3-8} シクロアルキル、二価の複素環、カルボニルであるか、又は、 R^9 、 R^{10} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNと一体になって、複素環を形成し；

R^{12} は、H、 CH_3 、又は C_{1-5} アルキルであり；

R^{13} は、O、S、 CH_2O 、 CH_2S 、 CH_2SO 、又は CH_2SO_2 であり；

R^{14} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ 、複素環、又はアリー

40

ルであり；

$n = 0$ 、1、2、3、又は4であり；

$m = 0$ 又は1であり；

$p = 0$ 又は1であり；そして

$q = 0$ 、1、又は2；

であり、式中、 R^{14} は、H、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、エステル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、シクロアルキル、複素環、アリール、アミン、複素環、アミド、及びグアニジルからなる群から独立して選択される一つ又は複数の基と随意に置換され；

式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNを含む複素環は、単環式又は多環

50

式であり；

式中、「- - - - -」は、単結合又は存在せず；そして

R^8 が、O、S、 CH_2O 、又は CH_2S である場合には、 n は0又は1ではなく；

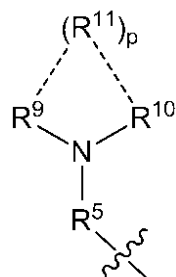
$p = 0$ である場合には、 R^{11} 及び「- - - - -」は存在せず；そして

R^{11} 及び「- - - - -」が存在しない場合には、 R^9 は R^{10} に直接には結合しない。

【0009】

上に記載の実施形態のいずれかに従う、式Iを有する化合物は、 R^2 が $-CH_3$ であり、且つ R^3 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、且つ R^4 が $-CH_3$ であり、且つ R^6 が $-CH_2CH_3$ である場合に、基

【化34】



が、 $-CH_2CH_2CH_2(C=O)_n(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2(C=O)_n(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2(C=O)_nH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH(C=O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH(C=O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $-CH_2NHCH_2COOH$ 、又は $-CH_2NH(CH_2)_5COOH$ ではない、という条件をさらに含んでもよい。

【0010】

さらに、又は代わりに、上に記載の実施形態に従う化合物は、 $m = 1$ であり、且つ R^2 が $-CH_3$ であり、且つ R^3 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、且つ R^4 が $-CH_3$ であり、且つ R^6 が $-CH_2CH_3$ である場合に、 R^9 と R^{10} のいずれも、 $-H$ 、又は $-C_1-C_5$ アルキルでない、且つ R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって、モルホリニルを形成しない、という条件をさらに含んでもよい。

【0011】

式Iを有する化合物は、 $m = 1$ の場合に、 R^9 と R^{10} のいずれも、 $-H$ 又は $-C_1-C_5$ アルキルでない、且つ R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって、モルホリニルを形成しない、という条件をさらに含んでもよい。

【0012】

一実施形態では、本発明は、式Iを有する化合物を提供し、式中、 R^1 は水素(H)ではない。

【0013】

別の実施形態では、本発明は、式Iを有する化合物を提供し、式中、 R^1 がHである場合には、 $m = 0$ である。

【0014】

別の実施形態では、本発明は、式Iを有する化合物を提供し、式中、 R^1 がHである場合には、 $m = 0$ であり、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって、複素環を形成する。

【0015】

別の実施形態では、本発明は、式Iを有する化合物を提供し、式中、 R^6 は $-CH_2CH_3$ である。

【0016】

別の実施形態では、本発明は、式Iを有する化合物を提供し、式中、 R^6 は $-CH(CH_3)(OH)$ である。

【 0 0 1 7 】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^6 は $-CH(CH_3)_2$ である。

【 0 0 1 8 】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^6 は $-CH_2CH_2CH_3$ である。

【 0 0 1 9 】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 $n = 0, 1, 2, 3$ 、又は 4 であり、 $m = 0$ である。

【 0 0 2 0 】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 $n = 0, 1, 2, 3$ 、又は 4 であり、 $m = 1$ である。

【 0 0 2 1 】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 $n = 0, m = 0$ 、及び $p = 1$ である。

【 0 0 2 2 】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 $n = 1, m = 1$ 、及び $p = 1$ である。

【 0 0 2 3 】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 $n = 1, m = 1$ 、及び $p = 0$ である。

【 0 0 2 4 】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 $n = 3, m = 0$ 、及び $p = 0$ である。

【 0 0 2 5 】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 $n = 3, m = 0$ 、及び $p = 1$ である。

【 0 0 2 6 】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 $n = 2, m = 0$ 、及び $p = 0$ である。

【 0 0 2 7 】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^8 は CH_2O であり、 $n = 2$ 、及び $m = 0$ である。

【 0 0 2 8 】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^{11} は O であり、 $n = 0$ 、及び $p = 1$ である。

【 0 0 2 9 】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^2 は $-CH_3$ 、又は $-CH_2CH_3$ であり； R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、又は $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ であり； R^4 は $-CH_3$ ； R^6 は $-CH_2CH_3$ ；そして R^8 は CH_2 である。

【 0 0 3 0 】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^2 は $-CH_3$ であり； R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり； R^4 は $-CH_3$ であり； R^6 は $-CH_2CH_3$ であり；そして R^8 は CH_2 である。

【 0 0 3 1 】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-SCH_3$ であり； R^2 は $-CH_3$ であり； R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり； R^4 は $-CH_3$ ； R^6 は $-CH_2CH_3$ であり；そして R^8 は CH_2 である。

【 0 0 3 2 】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-SCH_3$ であり、 R^{11} は O であり、 $n = 0$ 、 $m = 0$ 及び $p = 1$ であり、式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって、複素環を形成する。

【0033】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は、 $-CH_3$ であり、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、 R^6 は $-CH_2CH_3$ 、 R^8 は CH_2 であり、 $n = 0$ 、 1 、 2 、 3 、又は 4 であり、 $m = 0$ 、及び $p = 0$ である。

【0034】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-CH_3$ であり、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、 R^6 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^8 は CH_2 であり、 $n = 0$ 、 1 、 2 、 3 、又は 4 、 $m = 0$ 、及び $p = 0$ である。

10

【0035】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-CH_3$ であり、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、 R^5 は $-CH_2CH_2CH_2-$ であり、 R^6 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^8 は CH_2 であり、 $n = 2$ 、 $m = 0$ 、及び $p = 0$ である。

【0036】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-R^{13}R^{14}$ であり、 R^{11} は O であり、 R^{13} は CH_2S であり、 R^{14} は $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ であり、 $n = 0$ 、 $m = 0$ 及び $p = 1$ であり、そして式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって、複素環を形成する。

20

【0037】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、 R^6 は $-CH_2CH_3$ であり、そして R^8 は CH_2 である。

【0038】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、 R^6 は $-CH_2CH_3$ であり、そして R^8 は CH_2O である。

30

【0039】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、 R^6 は $-CH(CH_3)_2$ であり、そして R^8 は CH_2 である。

【0040】

一実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 $p = 1$ であり、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって、複素環を形成する。

【0041】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 $p = 0$ であり、 R^9 は R^{10} に直接には結合しない。

40

【0042】

別の実施形態では本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-CH_3$ であり、 R^6 は $-CH_2CH_3$ である。

【0043】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-CH_3$ であり、 R^6 は $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^8 は CH_2 であり、 R^{11} は O であり、 $n = 0$ 、 1 、 2 、 3 、又は 4 であり、 $p = 1$ であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって、モルホリンを形成する。

【0044】

50

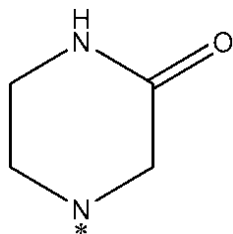
別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は、 $-CH_3$ であり、 R^6 は、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^8 は CH_2 であり、 R^{11} は NR^{12} であり、 R^{12} は CH_3 であり、 $n = 0, 1, 2, 3$ 、又は 4 であり、 $p = 1$ であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって、N - メチルピペラジンを形成する。

【0045】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-CH_3$ であり、 R^6 は $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^8 は CH_2 であり、 R^{11} は NR^{12} であり、 R^{12} は H であり、 $n = 0, 1, 2, 3$ 、又は 4 であり、 $p = 1$ であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって、

10

【化35】



を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す。

【0046】

20

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-CH_3$ であり、 R^2 は $-CH_3$ 、又は $-CH_2CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、そして R^6 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^8 は CH_2 であり、 R^{11} は O、又は NR^{12} であり、 R^{12} は CH_3 であり、 $m = 1$ 、 $n = 2$ 、そして $p = 1$ であり、そして式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって、複素環を形成する。

【0047】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-H$ であり、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、 R^6 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^8 は CH_2 であり、 R^{11} は O であり、 $n = 3$ 、 $m = 0$ 、そして $p = 1$ であり、そして式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって、複素環を形成する。

30

【0048】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 $m = 1$ 、 $p = 1$ であり、そして式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって、

【化36】



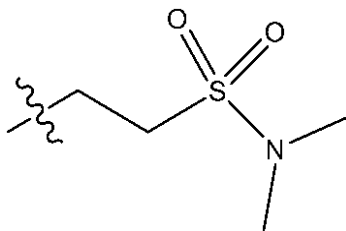
40

を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す。

【0049】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^9 は $-H$ であり、 R^{10} は、

【化 3 7】

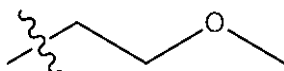


であり、そして $m = 1$ である。

【0050】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^9 は - H であり、 R^{10} は、

【化 3 8】

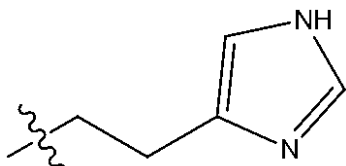


であり、そして $m = 1$ である。

【0051】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^9 は、- H であり、 R^{10} は、

【化 3 9】



であり、そして $m = 1$ である。

【0052】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^9 は - CH_2CH_3 であり、 R^{10} は - CH_2CH_3 であり、 $m = 1$ 、そして $p = 0$ である。

【0053】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は - CH_3 であり、 R^2 は - CH_3 であり、 R^3 は - $CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は - CH_3 であり、 R^5 は - CH_2CH_2- であり、 R^6 は - CH_2CH_3 であり、 R^8 は CH_2 であり、 $n = 1$ 、 $m = 1$ 、そして $p = 0$ である。

【0054】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は、- CH_3 であり、 R^2 は - CH_3 であり、 R^3 は - $CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は - CH_3 であり、 R^5 は - $CH_2CH_2CH_2-$ であり、 R^6 は - CH_2CH_3 であり、 R^8 は CH_2 であり、 $n = 2$ 、 $m = 0$ 、そして $p = 0$ である。

【0055】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は - CH_3 であり、 R^2 は - CH_3 であり、 R^3 は - $CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は - CH_3 であり、 R^5 は - $CH_2OCH_2CH_2-$ であり、 R^6 は - CH_2CH_3 であり、 R^8 は CH_2O であり、 $n = 2$ 、 $m = 0$ 、そして $p = 0$ である。

【0056】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は - CH_2CH_3 であり、 R^2 は - CH_3 であり、 R^3 は - $CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は - CH_3 であり、 R^5 は - CH_2- であり、 R^6 は - CH_2CH_3 であり、 R^8 は CH_2 であり、 R^{11} は O であり、 $n = 0$ 、 $m = 0$ 、そして $p = 1$ であり、そして式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と

10

20

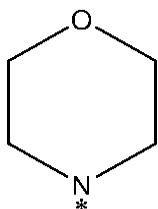
30

40

50

R^{10} とが付着するNは一体になって、

【化40】



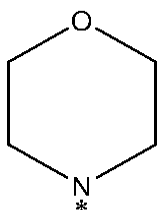
を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す。

10

【0057】

別の実施形態では、本発明は、式Iを有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-SCH_3$ であり、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、 R^5 は $-CH_2-$ であり、 R^6 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^8 は CH_2 であり、 R^{11} はOであり、 $n=0$ 、 $m=0$ 、そして $p=1$ であり、そして式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって、

【化41】



20

を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す。

【0058】

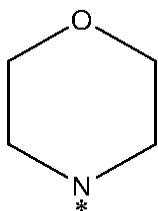
別の実施形態では、本発明は、式Iを有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-CH_3$ であり、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、 R^5 は $-CH_2CH_2CH_2-$ であり、 R^6 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^8 は CH_2 であり、 $n=2$ 、 $m=0$ 、そして $p=0$ である。

30

【0059】

別の実施形態では、本発明は、式Iを有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-R^{13}R^{14}$ であり、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、 R^5 は $-CH_2-$ であり、 R^6 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^8 は CH_2 であり、 R^{11} はOであり、 R^{13} は CH_2S であり、 R^{14} は $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ であり、 $n=0$ 、 $m=0$ 、そして $p=1$ であり、そして式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって、

【化42】



40

を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す。

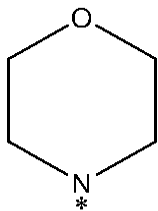
【0060】

別の実施形態では、本発明は、式Iを有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-CH_3$ であり、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、 R^5 は $-CH_2-$ であり、 R^6 は $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^8 は CH_2 であり、 R^{11} はOであ

50

り、 $n = 0$ 、 $m = 0$ 、そして $p = 1$ であり、そして式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって、

【化 4 3】



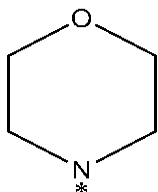
10

を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す。

【0061】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-OCH_3$ であり、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、 R^5 は $-CH_2-$ であり、 R^6 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^8 は CH_2 であり、 R^{11} は O であり、 $n = 0$ 、 $m = 0$ 、そして $p = 1$ であり、そして式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって、

【化 4 4】



20

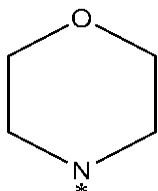
を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す。

【0062】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-CH_3$ であり、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、 R^5 は $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 R^6 は $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^8 は CH_2 であり、 R^{11} は O であり、 $n = 3$ 、 $m = 0$ 、そして $p = 1$ であり、そして式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって、

30

【化 4 5】



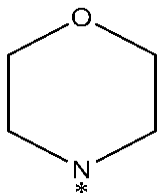
を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す。

【0063】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-H$ であり、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、 R^5 は $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 R^6 は $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^8 は CH_2 であり、 R^{11} は O であり、 $n = 3$ 、 $m = 0$ 、そして $p = 1$ であり、そして式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって、

40

【化 4 6】



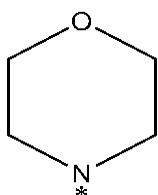
を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す。

【0064】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-CH_3$ であり、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、 R^5 は $-CH_2-$ であり、 R^6 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^8 は CH_2 であり、 R^{11} は O であり、 $n = 0$ 、 $m = 0$ 、そして $p = 1$ であり、そして式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって、

10

【化 4 7】



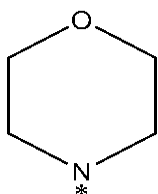
20

を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す。

【0065】

別の実施形態では、本発明は、式 I を有する化合物を提供し、式中、 R^1 は $-CH_3$ であり、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、 R^5 は $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 R^6 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^8 は CH_2 であり、 R^{11} は O であり、 $n = 3$ 、 $m = 0$ 、そして $p = 1$ であり、そして式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって、

【化 4 8】



30

を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す。

【0066】

いくつかの実施形態では、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^4 は $-CH_3$ であり、そして R^6 は $-CH_2CH_3$ である。

【0067】

40

いくつかの実施形態では、 R^5 は $-R^8(CH_2)_n(C=O)_m-$ であり、これは $(C=O)_m$ を通じて、 R^9 及び R^{10} 基を担う窒素に結合し、 R^8 は CH_2 であり、 $n = 0$ 、1、2、又は 3、そして $m = 0$ である。よって、いくつかの実施形態では、 R^5 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 R^8 は CH_2 であり、 $n = 1$ 、及び $m = 1$ である。従って、いくつかの実施形態では R^5 は、例えば $-CH_2CH_2(C=O)-$ である。いくつかの実施形態では、 R^8 は CH_2O であり、 $n = 2$ 、そして $m = 0$ である。従って、いくつかの実施形態では、 R^5 は、例えば $-CH_2OCH_2CH_2-$ である。

【0068】

R^{11} の非限定例には、O、 NCH_3 、 NH 、 SO_2 、S、 CH_2 、 CF_2 、及び $CH(OC$

50

H₃) が挙げられる。

【0069】

C₁₋₆アルキル-複素環の非限定例には、-CH₂ピリド-2-イル、-CH₂ピリド-3-イル、-CH₂ピリミジン-2-イル、-CH₂ピラジン-2-イル、-CH₂-3-Me-イミダゾール-4-イル、-CH₂-2-Me-ピラゾール-3-イル、-CH₂ピリド-4-イル、-CH₂-1-Me-ピラゾール-4-イル、及び-CH₂-1-Me-3-CF₃-ピラゾール-5-イルが挙げられる。

【0070】

シアノアルキルの非限定例には、-CH₂CH(CH₃)CNが挙げられる。

【0071】

いくつかの実施形態では、R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹及とR¹⁰とが付着するNは一体になって、複素環を形成する。いくつかの実施形態では、複素環は、非芳香族の複素環である。他の実施形態では、複素環は、芳香族の複素環である。

10

【0072】

式Iを有する化合物の非限定例には、m = 0であってR¹がHでないもの、及び/又はp = 1であって、R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNが共に、複素環を形成しているものが挙げられる。式Iを有する化合物のその他の非限定例には、R¹が-CH₃、-SCH₃、-OCH₃、又は-CH₂OHであり；R⁸がCH₂であり；n = 0、1、2、3、又は4であり；m = 0であり；p = 1であり、そしてR⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNが共に、複素環を形成しているものが挙げられる。化合物のさらなる例には、n = 0、1、2、3、又は4、m = 0、p = 0又は1であり、そしてR¹が-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、又は-SC₁₋₆アルキルであるものが挙げられる。

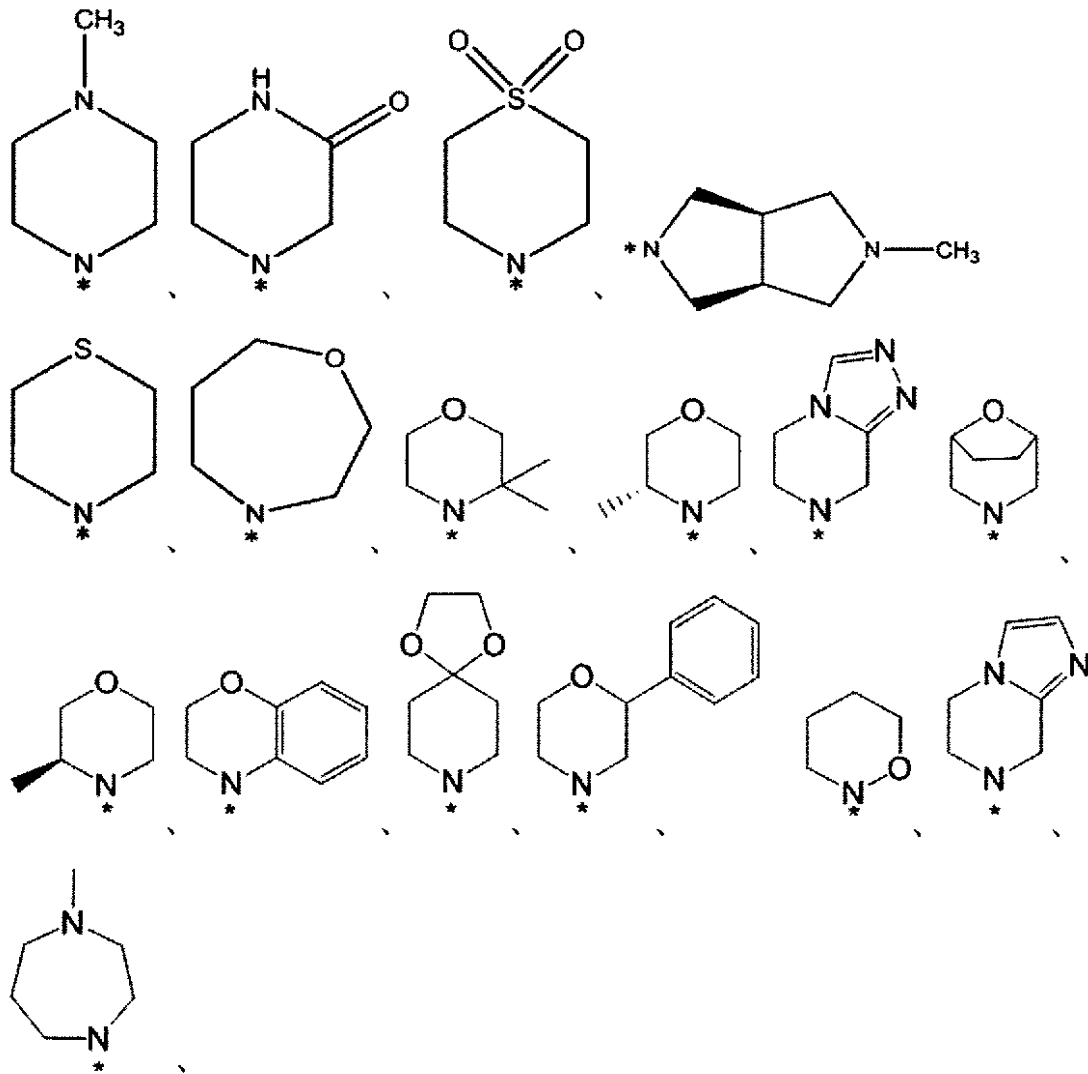
20

【0073】

いくつかの実施形態では、R⁹及びR¹⁰の複素環、又はR⁹、R¹⁰、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNから形成された複素環は、ペリジル、ピロリジニル、ペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,4-ジオキサニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチオフェニル、ラクタム、ラクトン、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピリドン(N-置換されたピリドンを含む)、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、オキシンドリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンジミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1,2,4-トリアジニル、ベンゾチアゾリル、

30

【化 4 9】



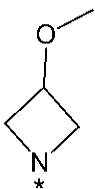
10

20

30

そして、

【化 5 0】



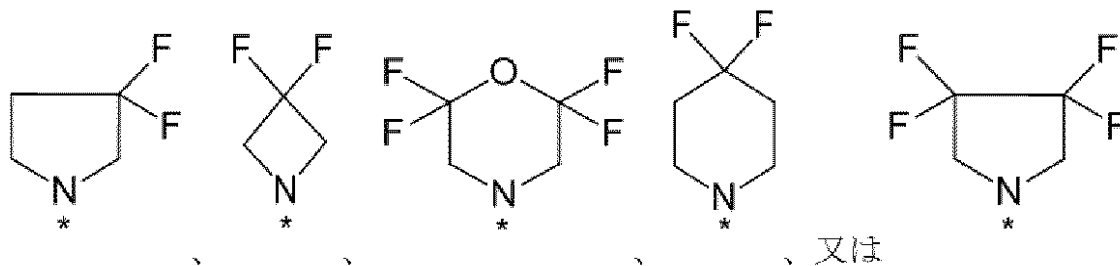
40

からなる群から独立に選択され、式中、「*」は、 R^5 への付着点を示す。

【0074】

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNにより共に形成される複素環は、アルキル、ハロゲン、又はハロアルキルで随意に置換されてもよい。ハロアルキルの一例は、 $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、複素環上の一つ又は複数の水素原子は、フッ素(F)で置き換えられている。特定の実施形態では、フッ素化された複素環は、飽和した非芳香族複素環である。さらに特定の実施形態では、フッ素化された複素環は、

【化 5 1】



であり、式中、「*」は、 R^5 への付着点を示す。

10

【0075】

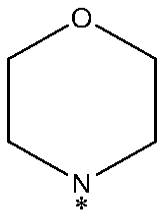
いくつかの実施形態では、式 I を有する化合物は、表 1 ~ 27 中に列挙されるもののいずれかである。従って、本発明の化合物の非限定例は、表 1 ~ 27 中に列挙される化合物のいずれかを含む。本発明はまた、式 I を有する治療有効量の化合物、及び薬剂的に許容できる賦形剤を含む、又はそれらからなる薬剤組成物を提供する。

【0076】

例えば、一実施形態は、式 I を有する化合物であって、式中、 $R^1 = -CH_3$ 、 $R^2 = -CH_3$ 、 $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $R^4 = -CH_3$ 、 $R^6 = -CH_2CH_3$ 、 $R^8 = CH_2$ であり、 R^{11} はOであり、 $n = 0$ 、 $m = 0$ 、 $p = 1$ であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって：

20

【化 5 2】



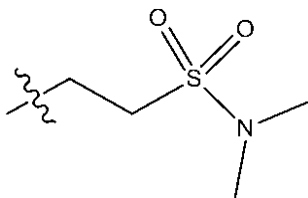
を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を示す（化合物 F）。

30

【0077】

別の実施形態は、式 I を有する化合物であって、式中、 $R^1 = -CH_3$ 、 $R^2 = -CH_3$ 、 $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $R^4 = -CH_3$ 、 $R^6 = -CH_2CH_3$ 、 $R^8 = CH_2$ 、 $R^9 = -H$ であり、 R^{10} は

【化 5 3】



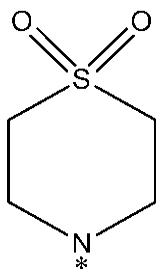
40

であり、 $n = 1$ 、 $m = 1$ 、そして $p = 0$ である（化合物 W）。

【0078】

別の実施形態は、式 I を有する化合物であって、式中、 $R^1 = -CH_3$ 、 $R^2 = -CH_3$ 、 $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $R^4 = -CH_3$ 、 $R^6 = -CH_2CH_3$ 、 $R^8 = CH_2$ 、 $n = 1$ 、 $m = 1$ 、 $p = 1$ 、 $q = 2$ であり、 R^{11} は $S(O)_q$ であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって：

【化 5 4】



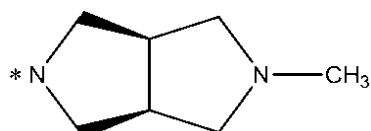
を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を示す（化合物 Z）。

10

【0079】

別の実施形態は、式 I を有する化合物であって、式中、 $R^1 = -CH_3$ 、 $R^2 = -CH_3$ 、 $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $R^4 = -CH_3$ 、 $R^6 = -CH_2CH_3$ 、 $R^8 = CH_2$ 、 $n = 1$ 、 $m = 1$ 、 $p = 1$ であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって：

【化 5 5】



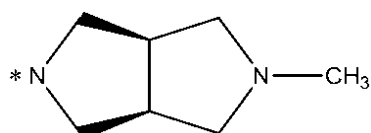
20

を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を示す（化合物 Z Z）。

【0080】

別の実施形態は、式 I を有する化合物であって、式中、 $R^1 = -CH_3$ 、 $R^2 = -CH_3$ 、 $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $R^4 = -CH_3$ 、 $R^6 = -CH_2CH_3$ 、 $R^8 = CH_2$ 、 $n = 0$ 、 $m = 0$ 、 $p = 1$ であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって：

【化 5 6】



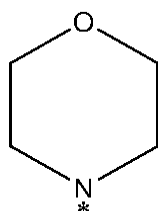
30

を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を示す（化合物 O）。

【0081】

別の実施形態は、式 I を有する化合物であって、式中、 $R^1 = -CH_3$ 、 $R^2 = -CH_3$ 、 $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $R^4 = -CH_3$ 、 $R^6 = -CH_2CH_3$ 、 $R^8 = CH_2$ 、 R^{11} は O であり、 $n = 2$ 、 $m = 0$ 、 $p = 1$ であり、 R^{11} は O であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって：

【化 5 7】



40

を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を示す（化合物 K G）。

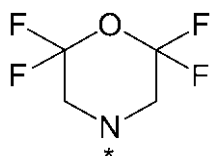
【0082】

別の実施形態は、式 I を有する化合物であって、式中、 $R^1 = -CH_3$ 、 $R^2 = -CH_3$ 、 $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $R^4 = -CH_3$ 、 $R^6 = -CH_2CH_3$ 、 $R^8 = CH_2$ 、 $n = 0$ 、 $m = 0$ 、 $p = 1$ であり、 R^{11} は O であり；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが

50

付着するNは一体になって：

【化58】



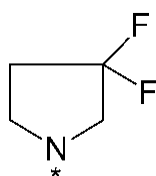
を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を示す（化合物EK）。

【0083】

別の実施形態は、式Iを有する化合物であって、式中、 $R^1 = -CH_3$ 、 $R^2 = -CH_3$ 、 $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $R^4 = -CH_3$ 、 $R^6 = -CH_2CH_3$ 、 $R^8 = CH_2$ 、 $n = 0$ 、 $m = 0$ 、 $p = 1$ であり、 R^{11} は CF_2 であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって：

10

【化59】



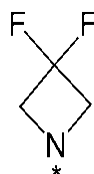
20

を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を示す（化合物EL）。

【0084】

別の実施形態は、式Iを有する化合物であり、式中、 $R^1 = -CH_3$ 、 $R^2 = -CH_3$ 、 $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $R^4 = -CH_3$ 、 $R^6 = -CH_2CH_3$ 、 $R^8 = CH_2$ 、 $n = 0$ 、 $m = 0$ 、 $p = 1$ であり、 R^{11} は CF_2 であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって：

【化60】



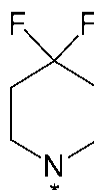
30

を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を示す（化合物EM）。

【0085】

別の実施形態は、式Iを有する化合物であり、式中、 $R^1 = -CH_3$ 、 $R^2 = -CH_3$ 、 $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $R^4 = -CH_3$ 、 $R^6 = -CH_2CH_3$ 、 $R^8 = CH_2$ 、 $n = 0$ 、 $m = 0$ 、 $p = 1$ であり、 R^{11} は CF_2 であり、そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって：

【化61】



40

を形成し、式中、「*」は、 R^5 への付着点を示す（化合物EN）。

【0086】

別の実施形態は、式Iを有する化合物であり、式中、 $R^1 = -CH_3$ 、 $R^2 = -CH_3$ 、 $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $R^4 = -CH_3$ 、 $R^6 = -CH_2CH_3$ 、 $R^8 = CH_2$ 、 $n = 0$ 、

50

$m = 0$ 、 $p = 0$ 、 $R^9 = -CH_2CH_2CF_3$ 、そして $R^{10} = -CH_2CH_2CF_3$ である（化合物EQ）。

【0087】

本発明の化合物には、限定されないが、以下の：

[(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (モルホリン - 4イル) ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³シクロスポリンA（化合物F）；

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (4 - メチルピペラジノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³シクロスポリンA（化合物L）；

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - ジエチルアミノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³シクロスポリンA（化合物M）；

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (N - 3 - ピペラジノン) - ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³シクロスポリンA（化合物N）；

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - { 1H - イミダゾール - 4 - イル } - エチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA（化合物AK）；

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - メトキシエチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA（化合物AF）；

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - メトキシエチル)メチルアミノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA（化合物AG）；

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (N - (3aR*, 6aS*) - 2 - メチルオクタヒドロピロロ[3, 4 - c]ピロロ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA（化合物O）；

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (1, 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル)メチルアミノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA（化合物AJ）；

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (チオモルホリノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³シクロスポリンA（化合物J）；

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (1, 1 - ジオキソ - チオモルホリノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³シクロスポリンA（化合物P）；

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - ホモモルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA（化合物X）；

[(6R, 7R, 8S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 8 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ノナン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA（化合物G）；

[(6R, 7R, 8S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 8 - (メチルアミノ) - 1 - N - ジエチルアミノ - ノナン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA（化合物AH）；

[(6R, 7R, 8S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 8 - (メチルアミノ) - 1 - N - (2 - メトキシ)エチルアミノ - ノナン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA（化合物AI）；

[(5R, 6R, 7S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 -

10

20

30

40

50

N - モルホリノ - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 H) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 T) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - ジエチルアミノ - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 U) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - { スルホン酸ジメチルアミド } - エチルアミノ) - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 W) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - { 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - エチルアミノ) - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 Y) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 1 , 1 - ジオキソ } チオモルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 Z) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (N - (3 a R⁺ , 6 a S⁺) - 2 - メチルオクタヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロロ) - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 Z Z) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - メトキシエチルアミノ) - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 Z Y) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (1 , 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル) アミノ) - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 Z X) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - ピペリジノ - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 Q) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - 2 - (N , N - ジエチルアミノ) エトキシ - ヘキサン酸]¹ [(S) - チオ - イソプロピル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 A L) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - エチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 A B) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(S) - チオメチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 K) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(S) - チオ - イソプロピル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 I) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(S) - メトキシ - S a r]³シクロスポリン A (化合物 B) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - メトキシメチレン - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - ヒドロキシメチル - S a r]³シクロスポリン

10

20

30

40

50

A (化合物V) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - 2 ジエチルアミノエチルオキシメチル - S a r]³シクロスポリンA (化合物S) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - ホモモルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - 2 ジエチルアミノエチルオキシメチル - S a r]³シクロスポリンA (化合物AD) ;

[(5 R , 6 R , 7 S) - 1 - (ジメチルアミノ) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリンA (化合物KF) ;

10

[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (N - モルホリノ) - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリンA (化合物KG) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(S) - 2 - ジエチルアミノエチルチオメチル - S a r]³シクロスポリンA (化合物AC) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ ピリジン - 2 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリンA (化合物DA) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - (ビス { ピリジン - 2 - イルメチル } アミノ) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリンA (化合物DB) ;

20

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (メチル - フェニル - アミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリンA (化合物DC) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (メチル - ピリジン - 2 - イル - アミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリンA (化合物DD) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - スルファモイル - エチル) - メチル - アミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリンA (化合物DE) ;

30

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ ピリジン - 3 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリンA (化合物DF) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ ピリミジン - 2 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリンA (化合物DG) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ ピラジン - 2 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリンA (化合物DH) ;

40

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリンA (化合物DI) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリンA (化合物DJ) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - ({ 2 - シアノ - プロピル } - メチル - アミノ) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリンA (化合物DK) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 -

50

({ ピリジン - 4 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D L) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D M) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル } - メチル - アミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D N) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 5 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D O) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D P) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D Q) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D R) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - (3 , 3 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D S) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - ((R) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D T) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D U) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D V) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ((S) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D W) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D X) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D Y) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - フェニル - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 D Z) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E A) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン

10

20

30

40

50

A (化合物 E F) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E B) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (3 - トリフルオロメチル - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E C) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ([1 , 2] オキサジナン - 2 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E D) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - トリフルオロメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E E) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E F) ;

[[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (4 - メチル - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E G) ;

[[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メトキシ - アゼチジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E H) ;

[(4 R , 5 R , 6 S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - (メチルアミノ) - 1 - (モルホリン - 4 - イル) - ヘプタン酸]¹シクロスポリン A (化合物 E I) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - (モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³ [エチル - V a l]⁴シクロスポリン A (化合物 E J) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラフルオロ - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E K) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E L) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - (3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E M) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E N) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (3 , 3 , 4 , 4 - テトラフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E R) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラフルオロ - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - ヒドロキシメチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E O) ;

[(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - ヒドロキシメチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 E P) ; 及び

(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - [ビス - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピル) - アミ

10

20

30

40

50

ノ] - [(4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸)¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA (化合物EQ)が挙げられる。

【0088】

別の実施形態では、式Iを有する化合物、及び薬剤的に許容できる賦形剤を含む、薬剤組成物が提供される。賦形剤は、眼科的に許容できる賦形剤であってもよい。

【0089】

薬剤組成物は、液体、固体、又はエマルジョンの形態であってもよい。例えば、薬剤組成物は、水溶液の形態であってもよい。

【0090】

式Iの化合物は、精製した形態であってもよい。一実施形態では、精製した形態は、中圧液体クロマトグラフィー(MPLC)から得られた形態である。

【0091】

本発明は、式Iを有するあらゆる化合物の薬剤的に許容できる塩を含む。

【0092】

用語「薬剤的に許容できる塩」は、式Iの化合物の所望の生物活性を保持する塩又は複合体であって、それらを投与される患者、動物、又は細胞系に対して発揮される望ましくない毒物学的効果が、最低限又は存在しないものを指す。本発明の「薬剤的に許容できる塩」には、式Iの塩基性又は酸性の非毒性塩の治療上活性な形態が含まれる。

【0093】

遊離した形態が塩基として現れる、式Iの化合物の酸付加塩の形態は、遊離塩基を、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など；又は有機酸、例えば、酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、クエン酸、メチルスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、又はギ酸など、の適切な酸を用いて処理することによって得ることができる(Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta - Zurich, 2002, 329 - 345)。

【0094】

遊離した形態が酸として現れる、式Iの化合物の塩基付加塩の形態は、酸を、無機塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、アンモニアなど；又は有機塩基、例えば、L - アルギニン、エタノールアミン、ベタイン、ベンザチン、モルホリンなど、の適切な塩基を用いて処理することによって得ることができる。(Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta - Zurich, 2002, 329 - 345)。

【0095】

本発明はさらに、式Iの化合物、又は薬剤的に許容できるその塩を使用して、薬剤組成物を製造することに関する。

【0096】

本発明はさらに、病状の治療を、それを必要とする患者において行う方法を包含し、その方法は、患者に、式Iの治療有効量の化合物、又は薬剤的に許容できるその塩を投与することを含む。この方法のいくつかの形態では、病状は、ドライアイ、ドライアイ疾患、眼表面の炎症、眼瞼炎、マイボーム腺疾患、アレルギー性結膜炎、翼状片、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角膜結膜炎、春季カタル、ブドウ膜炎、前部ブドウ膜炎、ベーチェット病、スティーブンス・ジョンソン症候群、瘢痕性類天疱瘡、ウイルス性感染によって引き起こされる慢性的な眼表面の炎症、単純疱疹角膜炎、アデノウイルス性角膜結膜炎、酒さ、又は結膜脂肪斑からなる群から選択される。

【 0 0 9 7 】

別の実施形態は、角膜移植拒絶反応の低減を、それを必要とする患者において行う方法であり、方法は、患者に、式 I の治療有効量の化合物、又は薬剤的に許容できるその塩を投与することを含む。

【 0 0 9 8 】

別の実施形態は、眼の手術によって引き起こされる眼の炎症を低減する方法であり、方法は、眼の手術を受けた患者の眼に、式 I の治療有効量の化合物、又は薬剤的に許容できるその塩を投与することを含む。

【 0 0 9 9 】

別の実施形態は、ドライアイの治療を、それを必要とする患者に行う方法であり、方法は、患者の眼に、式 I の治療有効量の化合物、又は薬剤的に許容できるその塩を投与することを含む。

10

【 0 1 0 0 】

別の実施形態は、涙液産生を、乾性角結膜炎に関連する眼の炎症に起因して涙液産生が抑制されている、又は抑制されていると推定される患者において増加させる方法であり、方法は、患者の眼に、式 I の治療有効量の化合物、又は薬剤的に許容できるその塩を投与することを含む。

【 0 1 0 1 】

別の実施形態は、患者における眼の病変を抑制する又は阻止する方法であり、方法は、式 I の治療有効量の化合物を患者に投与することを含む。この方法のいくつかの形態では、眼の病変は、ドライアイ、眼表面の炎症、眼瞼炎、マイボーム腺疾患、アレルギー性結膜炎、翼状片、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角膜結膜炎、春季カタル、ブドウ膜炎、前部ブドウ膜炎、瘢痕性類天疱瘡、ウイルス性感染によって引き起こされる慢性的な眼表面の炎症、単純疱疹角膜炎、アデノウイルス性角膜結膜炎、酒さ、及び結膜脂肪斑からなる群から選択される。

20

【 0 1 0 2 】

式 I の化合物は、薬剤組成物の形態で、局所的に、経口的に、全身的に、又はその他の好適な経路により投与されてもよい。

【 0 1 0 3 】

式 I を有する多くの化合物は、シクロフィリン A (C y P - A) の強力な阻害剤であり、そしてカルシニューリン・ホスファターゼ・アッセイ (I C 5 0 > 1 0 μ M)、及び混合リンパ球反応 (M L R) アッセイ (シクロスポリン A よりも 5 0 倍超、弱い活性) により測定されるとおり、非免疫抑制的である。しかしながら、式 I の化合物の部分集合は、カルシニューリン・ホスファターゼ・アッセイ (I C 5 0 < 4 μ M)、及び M L R アッセイ (シクロスポリン A よりも 2 5 倍未満、弱い活性) により測定されるとおり、免疫抑制的な活性を示すことが発見された。

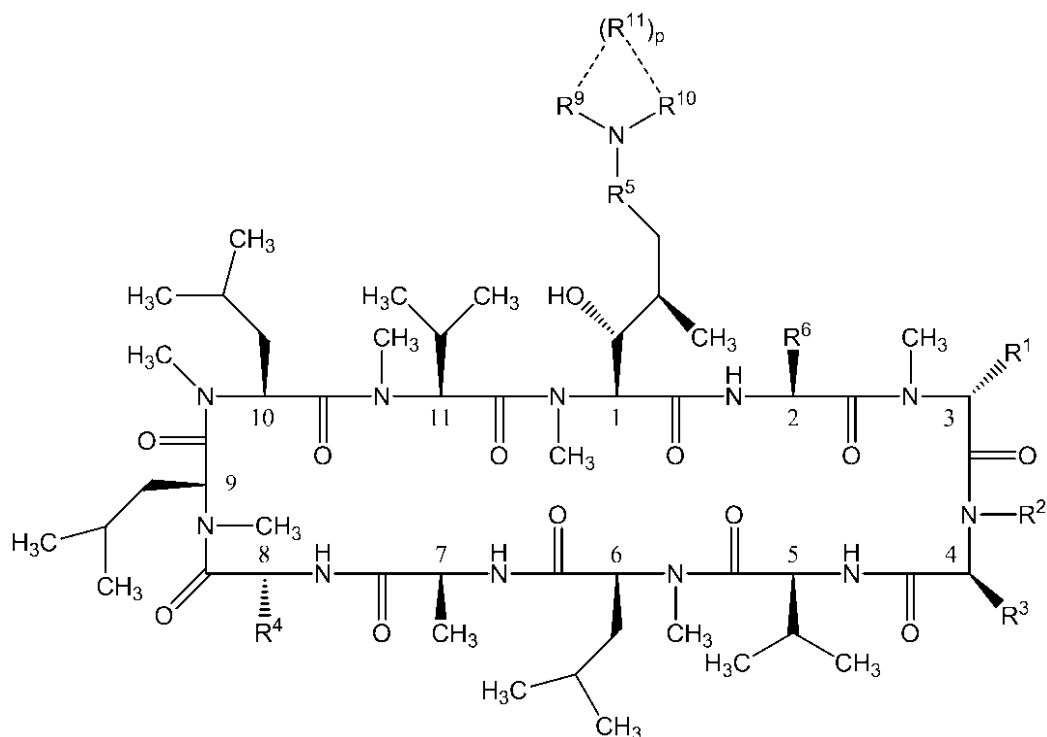
30

【 0 1 0 4 】

本発明は、制限はされないが、以下の実施形態 1 ~ 2 0 を含む：

1 . 式 I

【化 6 2】

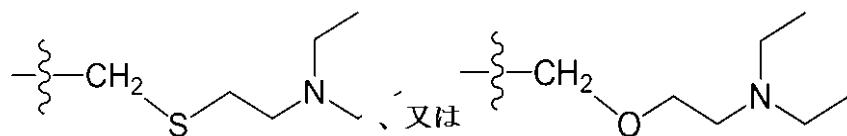


式 I

を有する化合物、又は薬剂的に許容できるその塩であって、式中：

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

【化 6 3】



であり；

R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH_2CH_2CH_3$ であり；

R^3 は、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、又は $-CH_2CH(R^7)(CH_2CH_3)$ であり；

R^4 は、 $-CH_3$ 、又は $-CH_2OH$ であり；

R^5 は、 $-R^8(CH_2)_n(C=O)_m$ であり；

R^6 は、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、又は $-CH_2CH_2CH_3$ であり；

R^7 は、 OC_{1-5} アルキルであり；

R^8 は、 O 、 S 、 CH_2O 、 CH_2S 、又は CH_2 であり；

R^9 は、 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ アルキル、

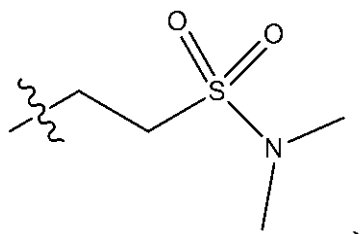
10

20

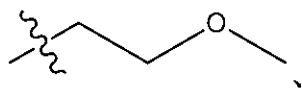
30

40

【化 6 4】

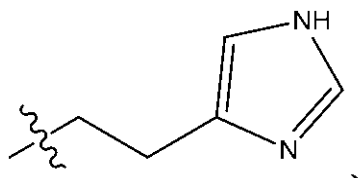


【化 6 5】

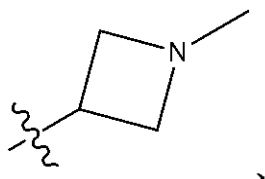


10

【化 6 6】

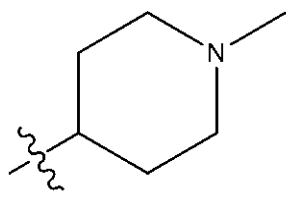


【化 6 7】



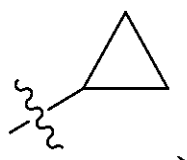
20

【化 6 8】

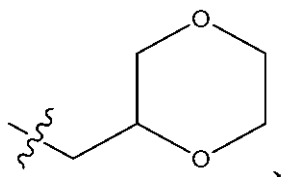


30

【化 6 9】



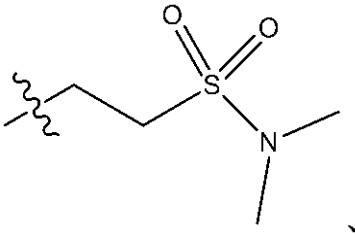
【化 7 0】



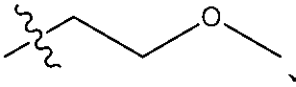
40

C_{3-8} シクロアルキル、複素環、アリール、若しくはシクロアルケニルであるか、又は、 R^{11} 、 R^{10} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N と一体になって、複素環を形成し；
 R^{10} は、- H、- C_{1-5} アルキル、

【化 7 1】

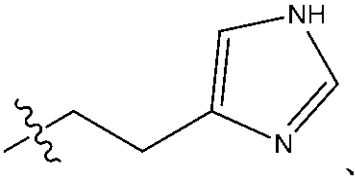


【化 7 2】

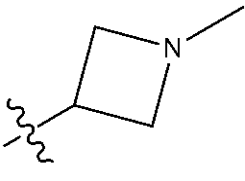


10

【化 7 3】

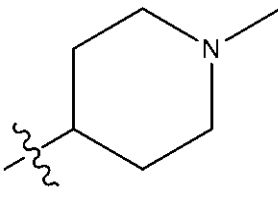


【化 7 4】



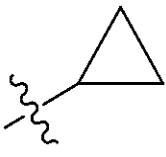
20

【化 7 5】

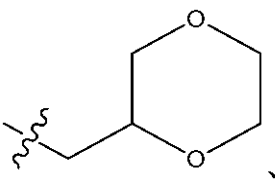


30

【化 7 6】



【化 7 7】



40

C_{3-8} シクロアルキル、複素環、アリール、若しくはシクロアルケニルであるか、又は、 R^{11} 、 R^9 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNと一体になって、複素環を形成し；

R^{11} は、O、 NR^{12} 、 $S(O)_q$ 、 C_{1-5} アルキレン、二価の C_{3-8} シクロアルキル、二価の複素環、カルボニルであるか、又は R^9 、 R^{10} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNと一体になって、複素環を形成し；

R^{12} は、H、 CH_3 、又は C_{1-5} アルキルであり；

R^{13} は、O、S、 CH_2O 、 CH_2S 、 CH_2SO 、又は CH_2SO_2 であり；

50

R^{14} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ 、複素環、又はアリー

ルであり；

$n = 0$ 、 1 、 2 、 3 、又は 4 であり；

$m = 0$ 又は 1 であり；

$p = 0$ 又は 1 であり；そして

$q = 0$ 、 1 、又は 2 ；

であり、式中、 R^{14} は、H、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、エステル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、シクロアルキル、複素環、アリール、アミン、複素環、アミド、及びグアニジルからなる群から独立して選択される一つ又は複数の基と随意に置換され；

式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNを含む複素環は、単環式又は多環式であり；

式中、「- - - - -」は、単結合又は存在せず；そして、

R^8 が、O、S、 CH_2O 、又は CH_2S である場合には、 n は 0 又は 1 ではなく；

$p = 0$ である場合には、 R^{11} 及び「- - - - -」は存在せず；そして

R^{11} 及び「- - - - -」が存在しない場合には、 R^9 は R^{10} に直接には結合しない、化合物、又は薬剂的に許容できるその塩。

2. 上の、実施形態1に記載の化合物であって、 R^1 が水素(H)でない化合物。

3. 実施形態1に記載の化合物であって、 R^1 がHである場合に、 $m = 0$ である化合物。

4. 実施形態1に記載の化合物であって、 R^1 がHである場合に、 $m = 0$ であり、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって、複素環を形成する化合物。

5. 実施形態1に記載の化合物であって、 R^2 が $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ であり； R^3 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、又は $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ であり； R^4 が $-CH_3$ であり； R^6 が $-CH_2CH_3$ であり；そして R^8 が CH_2 である化合物。

6. 実施形態1に記載の化合物であって、 R^2 が $-CH_3$ であり； R^3 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり； R^4 が $-CH_3$ であり； R^6 が $-CH_2CH_3$ であり；そして R^8 が CH_2 である化合物。

7. 実施形態1に記載の化合物であって、 R^1 が $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-SCH_3$ であり； R^2 が $-CH_3$ であり； R^3 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり； R^4 が $-CH_3$ であり； R^6 が $-CH_2CH_3$ であり；そして R^8 が CH_2 である化合物。

8. 実施形態1の化合物であって、表1～20に列挙されるもののいずれかである化合物。

9. 実施形態1～8のいずれかに記載の治療有効量の化合物、又は薬剂的に許容できるその塩を活性成分として、及び薬剂的に許容できる賦形剤を含む薬剤組成物。

10. 化合物が、約0.01% (w/v)～約1% (w/v)の量で組成物中に存在する、実施形態9に記載の薬剤組成物。

11. 組成物が、水溶液の形態である、実施形態10に記載の薬剤組成物。

12. 哺乳動物の眼へ投与することが許容される組成物である、実施形態11に記載の薬剤組成物。

13. 病状の治療を、それを必要とする患者において行う方法であって、実施形態1～8のいずれかに記載の治療有効量の化合物、又は薬剂的に許容できるその塩を、患者に投与することを含む方法。

14. 患者がヒト患者である、実施形態13に記載の方法。

15. 病状が、ドライアイ、ドライアイ疾患、眼表面の炎症、眼瞼炎、マイボーム腺疾患、アレルギー性結膜炎、翼状片、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角膜結膜炎、春季カタル、ブドウ膜炎、前部ブドウ膜炎、ベーチェット病、スティーブンス・ジョンソン症候群、瘢痕性類天疱瘡、ウイルス性感染によって引き起こされる慢性的な眼表面の炎症、単純疱疹角膜炎、アデノウイルス性角膜結膜炎、酒さ、及び結膜脂肪

10

20

30

40

50

斑である、実施形態 13 に記載の方法。

16. 角膜移植拒絶反応の低減を、それを必要とする患者において行う方法であって、実施形態 1 ~ 8 のいずれかに記載の治療有効量の化合物、又は薬剂的に許容できるその塩を患者に投与することを含む方法。

17. 眼の手術によって引き起こされる眼の炎症を低減する方法であって、眼の手術を受けた患者の眼に、実施形態 1 ~ 8 のいずれかに記載の治療有効量の化合物、又は薬剂的に許容できるその塩を投与することを含む方法。

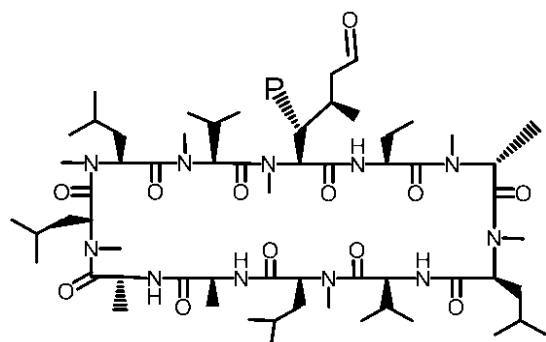
18. ドライアイの治療を、それを必要とする患者に行う方法であって、患者の眼に、実施形態 1 ~ 8 のいずれかに記載の治療有効量の化合物、又は薬剂的に許容できるその塩を投与することを含む方法。

19. 涙液産生を、乾性角結膜炎に関連する眼の炎症に起因して涙液産生が抑制されている、又は抑制されていると推定される患者において増加させる方法であって、患者の眼に、実施形態 1 ~ 8 のいずれかに記載の治療有効量の化合物、又は薬剂的に許容できるその塩を投与することを含む方法。

20. 化合物を患者に、局所的に、経口的に、又は全身的に投与する、実施形態 13 に記載のいずれかの方法。

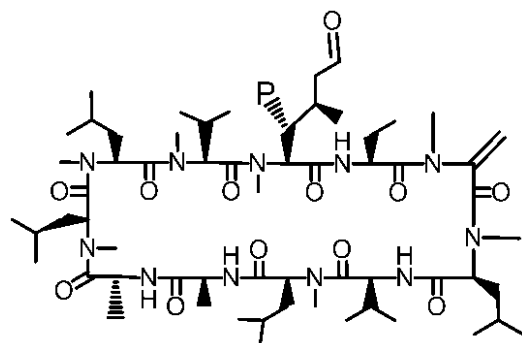
本発明はさらに、式：

【化 78】



を有する化合物を作製する方法を含み、方法は、
a) 10% のパラジウム炭素を、エタノール中、

【化 79】



を含む溶液に加え、式中、P が保護基であること；

b) 水素雰囲気下で、溶液を攪拌すること；

c) ステップ b から得られた混合物をフィルターに通してろ過し、ろ液を収集すること；

d) ステップ c において使用したフィルターを洗浄し、ろ液を、ステップ c から得られたろ液と共に収集すること；

e) ステップ d から得られたろ液を蒸発させ、これにより、上に示す式を有する化合物を、主産物として得ること

を含む。

この作製方法のいくつかの形態では、P は、

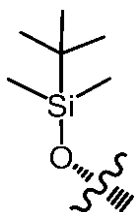
10

20

30

40

【化 8 0】



であり、フィルターはセライトを含む。この方法のさらに別の形態では、ステップ c において使用したフィルターの洗浄が、酢酸エチルを用いてフィルターを洗浄することを含む。

10

【0105】

定義

「治療を必要とする患者」、又は「それを必要とする患者」は、病状に罹患するヒト又はヒト以外の哺乳類を指し、文脈において特定されるとおりである。ヒト以外の哺乳類の非限定例には、ウマ、ブタ、サル、イヌ、ウサギ、モルモット、ラット、又はマウスが挙げられる。

【0106】

「治療有効量」は、対象が罹患する病状に関連する、付随する、又はその結果である、一つ又は複数の症状の重症度を低減させるのに十分な化合物の量を指す。

20

【0107】

「治療 (treating)」及び「治療すること (to treat)」は、病状に関連する、又は付随する少なくとも一つの症状を、緩和する、又は低減させることを指す。例えば、ドライアイの治療、及び、ドライアイを罹患する個体に生じる可能性がある眼表面の炎症の緩和は、視覚の改善、及び / 又は腫脹、疼痛、発赤、乾燥、むずむず感、ざらざら感、異物感覚、刺すような痛、灼熱感、若しくはかゆみの低減として観察される、又は経験されることがある。眼表面又は眼表面付属器の炎症の治療は、眼の視覚機能及び光学的特性を改善させることがある。視覚機能の改善は、光学的特性の改善、涙液膜の、産生、分泌、質、及び / 若しくは安定性の改善、ぼやけの低減、中心視野、及び / 若しくは周辺視野の改善、視覚機能、視力、若しくは知覚の改善、並びに / 又は瞬き頻度の低減が挙げられることもある。治療により陽性の影響を受ける症状は、具体的な状態に依存するであろう。

30

【0108】

用語「炎症」は、傷害又はその他の有害な侵襲に対する生物体の生物学的応答を指す。「眼表面での炎症」には、発赤、腫脹、熱、疼痛、及び / 又は眼表面又は眼表面付属器における、腺又は組織の機能喪失を挙げることができる。その他の症状には、乾燥、灼熱感、かゆみ、又はむずむず感の感覚が挙げられる (そして患者がそれらを訴えるようになる) 可能性がある。対象が、眼中に、ほこり、泥、砂、又は砂利が入っているような感覚を報告することがある。

【0109】

「病状」は、あらゆる体の部分、組織、臓器、又は系の正常な構造又は機能からの逸脱又は妨害を指し、その特徴は、特定可能な一群の兆候又は症状であって、それらの病因、病理、及び予後が既知又は未知の可能性のあるものである。ヒト又はヒト以外の哺乳類の体の部分、組織、臓器、又は系の病状は、様々な原因、例えば、限定されはされないが、傷害、外科的外傷、感染、栄養失調、遺伝子欠陥、毒素又は放射線への曝露、及び環境ストレスの結果であることがある。病状には、例えば、眼表面の炎症、及びドライアイ等の眼の病変；及び皮膚の炎症等の皮膚の病変が挙げられる。

40

【0110】

「眼の病変」は、眼、又は眼の一つ若しくは複数の部分若しくは領域に、影響する又は関与する、疾患、不快感、又は病変である。

【0111】

50

「眼表面の病変」は、眼表面の一つ又は複数の、部分、領域、又は組織に、影響する又は関与する病状を指す。眼表面の病変は、眼表面組織の炎症である可能性があり、眼表面組織の、急性、慢性、及び外科的に誘発された炎症を含む。

【0112】

用語「眼表面」は、角膜、角膜上皮、結膜（眼瞼の、眼球の、及び円蓋の）、結膜血管、テノン嚢、強膜、及び縁を指す。

【0113】

用語「眼表面付属器」は、眼表面に近接した構造を指し、涙腺、眼瞼、睫毛、及び眉毛、眼窩壁、眼窩周囲筋又は外眼筋、及びマイボーム腺含む。

【0114】

「眼」は、見るための感覚器官であり、眼球、すなわち、受光し情報を中枢神経系に伝達する眼窩感覚器官である球体を含む。大まかに言って、眼は、眼球及び眼球を構成する組織と流体、眼窩周囲筋（例えば、斜筋及び直筋）、並びに眼球の内側又は近傍にある視神経の一部分を含む。

【0115】

「眼瞼」は、眼の前面を覆う構造であり、眼を保護し、瞳孔に入る光量を制限し、露出した角膜表面全体に涙液膜を分配する。

【0116】

用語「生体適合性」は、生体組織又は生体系に、有毒性、傷害性、又は生理的な反応性を持たないこと、及び又は生じる免疫反応が最小限又は存在しないことによって適合する、ということを意味する。

【0117】

用語「アルキル」は、本明細書で使用する場合、直線の又は分岐した部分又はそれらの組合せを有し、1～6個の炭素原子を含有する、飽和した、一価又は二価の炭化水素部分を指す。アルキルの一つのメチレン（ $-\text{CH}_2-$ ）基は、酸素、硫黄、スルホキシド、窒素、カルボニル、カルボキシル、スルホニル、アミド、スルホンアミドにより、二価の C_3 ～ C_6 シクロアルキルにより、二価の複素環により、又は二価のアリール基により置き換え可能である。アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シクロアルキル、アミン基、複素環基、カルボン酸基、ホスホン酸基、スルホン酸基、リン酸基、ニトロ基、アミド基、又はスルホンアミド基により、独立して置換可能である。好適なアルキル基の非限定例には、メチル（ $-\text{CH}_3$ ）、エチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、 n -プロピル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、イソプロピル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、及び t -ブチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ）が挙げられる。

【0118】

「アルキレン」は、二価のアルキルである。アルキレンの非限定例には、メチレン、エチレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、及び n -プロピレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）が挙げられる。

【0119】

用語「シクロアルキル」は、本明細書で使用する場合、飽和環状炭化水素から誘導される、3～8個の炭素原子の一価又は二価の基である。シクロアルキル基は、単環式又は多環式であってもよい。シクロアルキルは、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{SC}_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、カルボン酸基、エステル基、ケトン基、アルデヒド基、アミド基、アミン基、スルホンアミド基又はヒドロキシル基により、独立して置換可能である。

【0120】

用語「シクロアルケニル」は、本明細書で使用する場合、少なくとも一つの二重結合を有する飽和シクロアルキルから誘導される、3～8個の炭素原子の一価又は二価の基を指す。シクロアルケニル基は、単環式又は多環式であってもよい。シクロアルケニル基は、ハロゲンニトロ基、シアノ基、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{SC}_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{C}_{1-6}$ ア

10

20

30

40

50

ルキル基、 $-C_{2-6}$ アルケニル基、 $-C_{2-6}$ アルキニル基、カルボン酸基、エステル基、ケトン基、アルデヒド基、アミド基、アミン基、スルホンアミド基、 C_{3-8} シクロアルキル基又はヒドロキシル基により、独立して置換可能である。

【0121】

用語「ハロゲン」は、本明細書で使用する場合、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素の原子を指す。

【0122】

用語「ハロアルキル」は、アルキル上の一つ又は複数の水素原子がハロゲン原子で置き換えられているアルキルを指す。ハロアルキルの非限定例には、フルオロアルキル、例えば $-CF_3$ 、及び $-CH_2CH_2CF_3$ が挙げられる。

10

【0123】

用語「複素環」は、本明細書で使用する場合、3～10員環であって、芳香族又は非芳香族、一価又は二価、飽和又は不飽和であってもよく、O又はN又はS又はそれらの少なくとも二つの組合せから選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含有し、ヘテロ原子が炭素環式環構造に割って入るものを指す。複素環式環は、 $C=O$ が割って入っていてもよく；S及びNヘテロ原子は酸化されていてもよい。複素環は、単環式又は多環式であってもよい。例えば、複素環(heterocycle)は、二環式であってもよい。二環式又は多環式の複素環における環は、縮合していても、縮合していなくともよい。複素環式環の部分は、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、 $-OC_{1-6}$ アルキル基、 $-SC_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{2-6}$ アルケニル基、 $-C_{2-6}$ アルキニル基、カルボン酸基、エステル基、ケトン基、アルデヒド基、アミド基、アミン基、スルホンアミド基、 C_{3-8} シクロアルキル基、又はヒドロキシル基により置換可能である。

20

【0124】

用語「アルケニル」は、本明細書で使用する場合2～6個の炭素原子を有する一価又は二価の炭化水素ラジカルであって、飽和アルキルから誘導され、少なくとも一つの二重結合を有するものを指す。 C_{2-6} アルケニルは、E又はZ配置が可能である。アルケニル基は、上に定義した C_{1-3} アルキルにより、又はハロゲンにより置換可能である。

【0125】

用語「アルキニル」は、本明細書で使用する場合、一価又は二価の炭化水素ラジカルであって、2～6個の炭素原子を有し、飽和アルキルから誘導され、少なくとも一つの三重結合を有するものを指す。アルキニル基は、上に定義した C_{1-3} アルキルにより、又はハロゲンにより置換可能である。

30

【0126】

用語「アリール」は、本明細書で使用する場合、6～10個の炭素原子を含有する環からなる芳香族炭化水素から1個の水素を除去することにより誘導される有機部分であって、除去されるその水素は、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、 $-OC_{1-6}$ アルキル基、 $-SC_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{2-6}$ アルケニル基、 $-C_{2-6}$ アルキニル基、カルボン酸基、エステル基、ケトン基、アルデヒド基、アミド基、アミン基、スルホンアミド基、 C_{3-8} シクロアルキル基、又はヒドロキシル基により置換可能であるものを指す。アリールの非限定例はフェニルである。アリール上で好ましい置換部位は、メタ及びパラ位である。アリール上で最も好ましい置換部位は、パラ位である。

40

【0127】

用語「ケトン」は、本明細書で使用する場合、炭素原子に結合したカルボニル基、例えば $-(CO)R^x$ を有する有機化合物を指し、式中、 R^x は、本明細書に定義した、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環であってもよい。

【0128】

用語「アルデヒド」は、本明細書で使用する場合、式 $-C(O)H$ の基を表す。

【0129】

用語「エステル」は、本明細書で使用する場合、式 $-C(O)OR^x$ の基を表し、式中、 R^x は、本明細書に定義した、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニ

50

ル、複素環であってもよい。

【0130】

用語「ヒドロキシル」は、本明細書で使用する場合、式 - OH の基を表す。

【0131】

用語「カルボニル」は、本明細書で使用する場合、式 - C (O) - の基を表し、これは、 - (C = O) - と表され、そしてこれと等価である。

【0132】

用語「カルボキシ」は、本明細書で使用する場合、式 - C (O) O - の基を表す。

【0133】

用語「スルホニル」は、本明細書で使用する場合、式 - S O₂ - の基を表す。

10

【0134】

用語「スルフェート」は、本明細書で使用する場合、式 - O - S (O)₂ - O - の基を表す。

【0135】

用語「カルボン酸」は、本明細書で使用する場合、式 - C (O) O H の基を表す。

【0136】

用語「ニトロ」は、本明細書で使用する場合、式 - N O₂ の基を表す。

【0137】

用語「シアノ」は、本明細書で使用する場合、式 - C N の基を表す。

【0138】

用語「ホスホン酸」は、本明細書で使用する場合、式 - P (O) (O H)₂ の基を表す。

20

【0139】

用語「リン酸」は、本明細書で使用する場合、式 - O P (O) (O H)₂ の基を表す。

【0140】

用語「アミド」は、本明細書で使用する場合、式 - C (O)_n R^x R^y の基を表し、式中、R^x 及び R^y は同時に又は独立して、上に定義した、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、又は複素環であってもよい。

【0141】

用語「アミン」は、本明細書で使用する場合、式 - N R^x R^y の基を表し、式中、R^x 及び R^y は同時に又は独立して、上に定義した、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、又は複素環であってもよい。

30

【0142】

用語「スルホンアミド」は、本明細書で使用する場合、式 - S (O)₂ N R^x R^y の基を表し、式中、R^x 及び R^y は同時に又は独立して、上に定義した、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、又は複素環であってもよい。

【0143】

用語「スルホキシド」は、本明細書で使用する場合、式 - S (O) - の基を表す。

【0144】

用語「スルホン酸」は、本明細書で使用する場合、式 - S (O)₂ O H の基を表す。

40

【0145】

式「H」は、本明細書で使用する場合、水素原子を表す。

【0146】

式「O」は、本明細書で使用する場合、酸素原子を表す。

【0147】

式「N」は、本明細書で使用する場合、窒素原子を表す。

【0148】

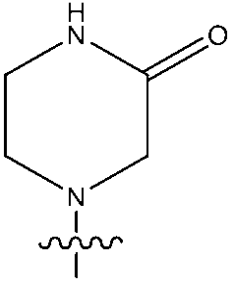
式「S」は、本明細書で使用する場合、硫黄原子を表す。

【0149】

用語「ピペラジニル」は、本明細書で使用する場合、式

50

【化 8 1】



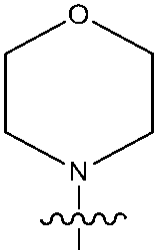
の基を表す。

10

【0 1 5 0】

用語「モルホリニル」は、本明細書で使用する場合、式

【化 8 2】



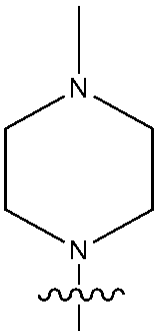
の基を表す。

20

【0 1 5 1】

用語「N - メチルピペラジニル」は、本明細書で使用する場合、式

【化 8 3】



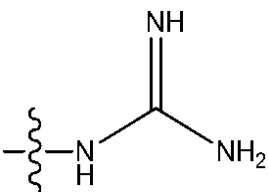
の基を表す。

30

【0 1 5 2】

用語「グアニジル」は、本明細書で使用する場合、式

【化 8 4】



の基を表す。

40

【0 1 5 3】

用語「置換される」は、指定された原子上の一つ又は複数の水素が、指示された基からの選択によって置き換えられていることを意味するが、ただしその条件は、既存の環境下での、指定された原子の正常原子価が過剰でなく、置換の結果として安定な化合物が得られることである。

【0 1 5 4】

50

用語「随意に置換された」は、特定の、基、ラジカル、又は部分との随意の置換を意味する。

【0155】

化合物について、用語「精製された」、「精製された形態で」、又は「単離され精製された形態で」は、合成工程（例えば、反応混合物から）、若しくは天然物、又はそれらの組合せから単離された後の前記化合物の物理的状态を指す。よって、化合物について、用語「精製された」、「精製された形態で」、又は「単離され精製された形態で」は、精製工程、又は本明細書に記載の若しくは当業者に周知の工程（例えば、クロマトグラフィー、再結晶等）から、本明細書に記載の又は当業者に周知の標準的分析技術により特性評価するのに十分な純度で得られた後の、前記化合物の物理的状态を指す。

10

【0156】

本明細書における、本文、スキーム、例、及び表における、不飽和原子価を有するヘテロ原子だけでなくあらゆる炭素は、価数を満足させるに足る十分な数の水素原子を有していると仮定されているということにも留意すべきである。そして、あらゆる一つ又は複数のこれらの水素原子は重水素であってもよい。

【0157】

化合物中の官能基が、「保護されている」と称されている場合には、これは、化合物が反応を被る際に、保護されている部位で望ましくない副反応が生じないように、基が修飾された形態であるということの意味する。好適な保護基は、当業者により、そして標準的な教科書、例えば、T. W. Greene et al, *Protective Groups in organic Synthesis* (1981), Wiley, New York、等において理解されるであろう。

20

【発明を実施するための形態】

【0158】

発明の詳細な記載
治療用途

本発明は一つには、式Iを有する化合物を含む薬剤組成物を目的としている。

【0159】

式Iの化合物を含む薬剤組成物は、ドライアイ、ドライアイ疾患（すなわち、乾性角結膜炎）、眼表面の炎症（すなわち眼表面の炎症）、眼瞼炎、マイボーム腺疾患、アレルギー性結膜炎、翼状片、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角膜結膜炎、春季カタル、ブドウ膜炎、前部ブドウ膜炎、ベーチェット病、スティーブンス・ジョンソン症候群、瘢痕性類天疱瘡、ウイルス性感染によって引き起こされる慢性的な眼表面の炎症、単純疱疹角膜炎、アデノウイルス性角膜結膜炎、酒さ、及び結膜脂肪斑の治療、及び角膜移植拒絶反応のリスクの予防又は低減を、それを必要とする患者又は対象において行うのに有用であることもある。さらに、本発明の一実施形態は、本発明の薬剤組成物を、眼の手術（例えば屈折矯正手術）の前、その最中、又はその後、患者に投与して、手術により生じる眼又は眼表面の炎症を低減させる及び／又は予防する方法である。

30

【0160】

本発明の薬剤組成物は、眼の前眼部の炎症を治療するのに有用であることもある。より具体的には、本発明の薬剤組成物眼表面又は眼表面付属器の炎症を治療するのに有用であることもある。

40

【0161】

加えて、式Iの化合物を含む薬剤組成物は、炎症性の皮膚病変に関連する一つ又は症状を低減するのに有用であることもある。治療の対象である炎症性の皮膚病変の一例は、乾癬である。さらに、式Iの化合物を含む薬剤組成物は、ウイルス性感染を治療するのに有用であることもある。ウイルス性感染の例には、C型肝炎への感染、及びB型肝炎への感染を挙げてもよい。

【0162】

従って、一実施形態は、一つ又は複数の又は症状に関連する炎症性の皮膚病変の低減を

50

、それを必要とする患者において行う方法であって、式Ⅰの化合物を含む薬剤組成物を患者に投与することを含む方法である。別の実施形態は、患者において炎症性の皮膚病変を低減又は予防する方法であって、患者に式Ⅰの治療有効量の化合物を投与することを含む方法である。方法は、炎症性の皮膚病変の一つ又は複数の兆候又は症状を低減することもある。炎症性の皮膚病変の一例は、乾癬である。

【0163】

別の実施形態は、皮膚の炎症の治療を、それを必要とする患者に行う方法であって、患者に式Ⅰの化合物を含む薬剤組成物を投与することを含む方法である。別の実施形態は、患者における皮膚の炎症を低減する方法であって、式Ⅰの治療有効量の化合物を患者に投与することを含む方法である。

10

【0164】

別の実施形態は、ウイルス性感染の低減をそれを必要とする患者に行う方法であって、式Ⅰの化合物を含む薬剤組成物を患者に投与することを含む方法である。別の実施形態は、患者における、ウイルス性感染の一つ又は複数の兆候又は症状を低減する、又はウイルス性感染の進行を予防する方法であって、患者に式Ⅰの化合物を含む薬剤組成物を投与することを含む方法である。

【0165】

一実施形態は、ドライアイの治療を、それを必要とする患者に行う方法であって、式Ⅰの化合物を含む薬剤組成物を患者の眼に投与することを含む方法である。

【0166】

別の実施形態は、涙液産生を、乾性角結膜炎に関連する眼の炎症に起因して涙液産生が抑制されている（又は抑制されていると推定される）患者において増加させる方法である。

20

【0167】

別の実施形態は、患者における眼表面の炎症を低減する方法であって、式Ⅰを有する治療有効量の化合物を患者に投与することを含む。一方法では、眼表面の炎症は、乾性角結膜炎に関連する。方法のいくつかの形態では、式Ⅰを有する化合物が、患者の眼に局所的に投与される。

【0168】

一実施形態は、患者における眼の病変を低減又は予防する方法であって、式Ⅰの治療有効量の化合物を患者に投与することを含む方法である。方法は、眼の病変の一つ又は複数の兆候又は症状を低減する。

30

【0169】

「ドライアイ」は、本明細書で使用する場合、International Dry Eye Workshop (DEWS) (2007) により、Lempert et al. 「The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop」 Ocul. Surf. 5: 75 - 92、において定義される「ドライアイ病患」を含む。国際ドライアイ・ワークショップ (International Dry Eye Workshop) (DEWS) は、ドライアイ病患を、「涙液及び眼表面の多因子の疾患であって、眼表面への潜在的損傷を伴う不快感、視覚障害、及び涙液膜の不安定性の症状を生じ、涙液膜のモル浸透圧濃度の増加及び眼表面の炎症を伴うもの」と定義している。

40

【0170】

用語「ドライアイ病患」は、「ドライアイ症候群」及び「乾性角結膜炎」の同義語と見なされている。ドライアイ病患は、水分が欠乏する（シェーグレン及び非シェーグレン）及び蒸発する範疇のドライアイ病患を含む。ドライアイ病患を有する個体は、水分欠乏（例えば、不十分な涙液産生）及び涙液膜の過剰な蒸発の両方の症状を発現する。

【0171】

50

薬剤組成物は、患者に、局所的に、経口的に、又は全身的に（静脈内又は動脈内を含む）に投与することができる。投与は、眼、例えば眼の表面に行ってもよい。

【0172】

あらゆる所与の場合において投与されることになる化合物の実際の量は、医師により、関連する状況、例えば病変の重症度、患者の年齢及び体重、患者の全身的な物理的状态、病変の原因、及び投与経路を考慮して決定されることになる。

【0173】

従って、本発明は、上の眼の病変のいずれかの治療を、それを必要とする患者に、式Iの化合物を含む薬剤組成物を患者に投与することによって行う方法を含む。組成物は、眼の眼表面に、又は眼の眼領域に、直接的に投与することができる。眼への直接投与の様式には、局所的送達、及び眼内への注射を挙げることができる。

10

【0174】

本発明の薬剤組成物はまた、角膜又はその他の眼の表面に受けた手術に起因する障害性の角膜知覚過敏を修復するのに有用であることもある。障害性の角膜知覚過敏はまた、HSV-1、HSV-2、及びVZVウイルス等によるウイルス性感染の後にも発生することがある。障害性の角膜知覚過敏を伴う患者は、涙液産生及び蒸発が正常である可能性があっても、眼が乾燥している感覚をしばしば訴えることから、そのような患者における「乾燥」は実際には、角膜神経が手術により切断される、又はウイルス性感染の後に炎症を起こす場合に結果として生じる、角膜の神経障害の形態かもしれないことを示唆している。

20

【0175】

「眼表面の炎症」、又はより具体的には「ドライアイ」の治療を必要としている患者は、表面上のむずむずする疼痛、ひどい不快感、眼の乾燥、異物感、むずむず感、眼の不快感、眼の疼痛、灼熱感、かゆみ、視覚減退、視覚のぼやけ又はかすみ、明るい光からくる刺激又は疼痛、又は視力減退を訴えることがある。乾燥は、湿度が存在しないという感覚、異物感、及び/又は眼にほこり、砂、又は砂利が入っているような感覚として、経験される、又は報告されることがある。従って、ドライアイを伴う患者は、以下の症状の一つ又は複数を経験することがある：刺すような痛み及び/又は灼熱感、乾燥、異物感（砂利又は砂が入ったような感覚）、かゆみ、光に対する過敏性、疼痛又は痛み、間欠的な視覚のぼやけ、疲れ眼又は眼精疲労、及び頻繁な瞬き。

30

【0176】

ドライアイは、不適切な涙液産生、涙液分泌の破壊、涙液膜の質の劣化、又は眼表面での涙液膜の過剰な蒸発に起因していることがあり、それらのありとあらゆるものは、ドライアイ及び眼の乾燥の感覚を生じる、及び/又はドライアイ病患に関連する可能性がある。

【0177】

ドライアイを有する個体は、ドライアイ病患（乾性角結膜炎）に関連する症状の特徴の一つ又は複数を示すことがある。ドライアイ病患を診断、及び監視する方法には、Bronet al. (2007) “Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007)” Ocul. Surf. 5(2): 108-152、に記載されているものを挙げてよく、そして、必ずしも制限されるものではないが、ドライアイ診断における用途のために開発された症状問診票、フルオレセイン涙液膜破壊試験、フルオレセイン/黄色フィルターを用いた眼表面染色等級付け、シルマー試験、及び涙液浸透圧測定を挙げることができる。

40

【0178】

ドライアイ病患に共通な特徴は、異常な若しくは不十分な涙液産生、涙液蒸発の増加、又は涙液構成成分の不均衡に起因した、不安定な涙液膜である。不安定な涙液膜は、眼表

50

面の炎症を生じる又は促進させることがある (P f l u g f e l d e r e t a l . , 2 0 0 4 , A m . J . O p h t h a l m o l . 1 3 7 : 3 3 7 - 3 4 2) 。

【 0 1 7 9 】

本発明に関して、「ドライアイ」に罹患した、又はその治療を必要とする個体は、ドライアイ病患、又は眼表面の乾燥、又は眼乾燥の一つ又は複数の症状を、呈する可能性がある、患う、又は示し、これらは、個体に応じて、ドライアイの感覚（すなわち眼が乾燥する感覚）、涙液膜不安定性、涙液分泌の減少、クリアランスの遅延、及び涙液組成の変化、又は涙液の高浸透圧が含まれることがある。

【 0 1 8 0 】

本発明のためには、本薬剤組成物を用いて治療される可能性のある「ドライアイ」は、慢性又は一時的であることもあり、個体の片眼又は両眼に発生する可能性があり、特に患者は、生理的条件の変化；コンタクトレンズの使用；薬物療法へのアレルギー；外的環境要因、例えば花粉、ほこり、粒子状物質、又は低湿度に応答して；薬物療法の副作用に起因して；加齢；瞬きの回数の少なさ；ビタミンAの欠乏；化学火傷；放射線；眼瞼炎；酒さ；保存剤を含有する局所点眼剤、例えば湿潤点眼剤の使用への反応；瞼裂の障害；マイボーム腺の油脂の欠乏；涙液欠乏；涙腺の破壊若しくは損傷、又は涙腺管の閉塞；反射作用の阻止；感染症；ホルモンバランスの変化；眼手術、例えば、限定はされないが、LASIK、LASEK、及びPRKを含む屈折レーザー眼手術；に起因する、又はこれらによって生じる、又は休養若しくは業務の活動の最中に遭遇した環境汚染物質への曝露の結果として；又は眼への物理的傷害の結果としてであることがある。従って、本発明の薬剤組成物は、ドライアイに関連する又は付随する一つ又は複数の症状の重症度を低減することがある。

【 0 1 8 1 】

本方法が対象とする可能性がある、ドライアイ病患を患う特定の患者において、ドライアイ病患は、栄養障害又は栄養不足（ビタミンを含む）、薬理学的副作用、眼のストレス並びに腺及び組織の破壊、スモッグ、煙、過剰に乾燥した空気、空中に浮遊する粒子状物質への環境曝露、自己免疫障害及び免疫不全障害により生じることがあり、瞬きできない患者に多く見られることがある。

【 0 1 8 2 】

その他の形態においては、本発明は、リウマチ性関節炎、エリテマトーデス、多発性筋炎、酒さ、強皮症、多発性動脈炎、甲状腺炎、肝胆道系疾患、リンパ腫、肺線維症、マクログロブリン血症、又はセリアック病に関連するドライアイを治療することを目的とすることもある。

【 0 1 8 3 】

眼瞼炎は、涙液膜の脂質層を産生するマイボーム腺の障害である。眼瞼炎により、腺は炎症を生じる。眼瞼炎の症状には、眼の刺激、痛み、発赤、及び眼瞼上への物質の蓄積が挙げられることがある。患者はまた、ドライアイを経験することもある。眼瞼炎を患う患者は、砂が入ったような、又は痒い感覚を訴えることがある。通常、眼瞼縁の発赤、肥厚、及び不規則性が存在する。従って、眼瞼炎は、眼瞼縁の炎症が関与する。眼瞼炎はまた、進行した段階で、結膜、涙液膜、及び角膜表面に影響を及ぼす可能性があり、ドライアイに関連することがある。眼瞼炎は一般的に、前部又は後部眼瞼炎に分類され、前部では睫毛の生えている瞼領域、そして後部では主に、マイボーム腺口が影響を受ける。

【 0 1 8 4 】

マイボーム腺の疾患は最も頻繁に、三つ形態：一次性マイボーム腺炎、二次性マイボーム腺炎、及びマイボーム腺脂漏症の一つとして発現する。マイボーム腺脂漏症は、炎症の非存在下での過剰なマイボーム腺分泌を特徴とする（過剰分泌性マイボーム腺疾患）。一次性マイボーム腺炎は対照的に、滞留した及び濃縮したマイボーム腺分泌（閉塞性の過剰分泌性マイボーム腺疾患）によって区別される。二次性マイボーム腺炎は、局所的な炎症反応を表し、マイボーム腺は、この反応により前部眼瞼縁の眼瞼炎から二次的に斑点状に炎症を生じる。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 5 】

障害性の角膜知覚過敏はしばしば、屈折矯正手術、例えば光学的角膜切除、レーザーによる上皮下組織角膜曲率形成術 (L A S E K)、E P I - L A S E K、患者に合わせた経上皮の非接触切除、又は角膜神経が切断されるその他の手順の後に発生する。障害性の角膜知覚過敏もまた、例えば、H S V - 1、H S V - 2、及びV Z Vウイルスによるウイルス性感染の後に発生することがある。障害性の角膜知覚過敏を有する患者はしばしば、涙液産生及び蒸発が正常である可能性がある場合であっても、眼が乾燥する感覚を訴えることから、そのような患者における「乾燥」は実際には、角膜神経が手術により切断される又はウイルス性感染後に炎症を起こす結果生じる、角膜の神経障害の形態であることが示唆される。

10

【 0 1 8 6 】

アレルギー性結膜炎は、一つ又は複数のアレルゲンに対する過敏性の結果生じる結膜の炎症である。これは、急性、間欠性、又は慢性であることもある。これは、季節的に、すなわち、一年のある特定の時期だけに発生するか、又は通年的に、すなわち、一年を通じて慢性的に発生する。季節性の及び通年性のアレルギー性結膜炎の症状には、結膜の炎症に加えて、涙液分泌、流涙、結膜血管拡張、かゆみ、乳頭の過形成 (h y p e r p l a s i a)、結膜浮腫、眼瞼浮腫、及び眼からの分泌物が挙げられる。分泌物は、夜間の睡眠の後に眼の全体にわたって痂皮を形成することがある。

【 0 1 8 7 】

アトピー性角膜結膜炎は、視力障害を生じる、アレルギー性結膜炎の慢性で重度の形態である。症状には、かゆみ、灼熱感、疼痛、発赤、異物感、光過敏症及び霧視が挙げられる。特に夜間の睡眠からの覚醒時に、分泌物がしばしば存在し；分泌物は、糸を引く、粘着性、及び粘液性であることがある。下結膜はしばしば、上結膜よりも顕著に影響を受ける。結膜は、蒼白な、浮腫状の、及び特徴のないものから、進行した疾患の特徴、例えば乳頭増殖、上皮下の線維形成、円蓋の縮小、睫毛乱生、眼瞼内反、及び睫毛脱落症を有するものまで広範囲にわたることがある。一部の患者では、疾患は、点状の上皮びらん、角膜血管新生、及び視覚を損なう可能性のあるその他の角膜症の特徴にまで進行する。典型的には、結膜における杯細胞の増殖、上皮の偽管形成、及び上皮における脱顆粒する好酸球及びマスト細胞の数の増加が見られる。C D 2 5 + T リンパ球、マクロファージ、及び樹状細胞 (H L A - D R . s u p . +、H L A - C D 1 +) は、角膜固有質において顕著に上昇する。

20

30

【 0 1 8 8 】

アトピー性角膜結膜炎と同様に、春季カタルは、アレルギー性結膜炎の重度の形態であるが、発症する下結膜よりも上結膜にさらに顕著に影響する。これは、二つの形態で発生する。眼瞼型の形態では、方形で固く、平坦で密に詰まった乳頭突起が存在し；眼球型 (角膜縁型) の形態では、角膜周囲の結膜は肥大し灰色を帯びてくる。両形態はしばしば、粘液様分泌物を伴っている。角膜上皮の喪失が、疼痛及び光恐怖症を伴って発現することもあり、中心部の角膜ブランク及びトランタス斑が発現することもある。

【 0 1 8 9 】

ブドウ膜炎は、ブドウ膜の炎症であり、米国における視力障害の約 1 0 % を占める。水晶体過敏性眼内炎は、ヒト自己免疫疾患である。汎ブドウ膜炎は、眼のブドウ膜全体 (血管) 層の炎症を指す。後部ブドウ膜炎は概して、網脈絡膜炎 (c h o r i o e n t i n i t i s) を指し、前部ブドウ膜炎は虹彩毛様体炎を指す。これらの炎症の炎症性産物 (すなわち細胞、フィブリン、過剰タンパク質) は一般に、眼の液体空間、すなわち前眼房、後眼房及び硝子体の空間に見られるだけでなく、炎症反応において密接に関連する組織に浸潤する。ブドウ膜炎は、眼への外科的又は外傷性傷害の後に；自己免疫障害、例えばリウマチ性関節炎、ベーチェット病、強直性脊椎炎、及び類肉腫症の構成成分として；既知の病因と関係なく、免疫媒介される孤立した眼の障害、例えば毛様体扁平部炎、虹彩毛様体炎等として；そして堆積したブドウ膜の組織中に堆積することになる抗体抗原複合体を生じる特定の全身疾患に続いて、生じることがある。合わせてこれらの障害は、非感染性

40

50

のブドウ膜炎を表す。

【0190】

水晶体アナフィラキシーは、水晶体が原因抗原であるブドウ膜炎の重度の形態である。水晶体タンパク質は通常、誕生前から水晶体カプセルによって隔離されている。これらのタンパク質が、傷害により、若しくは手術により、又は白内障発症の間に時折、眼中に放出される場合、それらは強度に抗原性となり、自己免疫反応を刺激する。もし、反応が中程度であれば、慢性ブドウ膜炎として見られる。もしその進行が非常に急速であると、眼のあらゆる部分に重篤な炎症を生じる。この後者の反応は、水晶体アナフィラキシーと名付けられている。

【0191】

ブドウ膜炎は、ベーチェット病の顕著な特徴であり、多系統炎症性障害はまた、口腔及び生殖器の潰瘍、皮膚、血管、関節、そして神経への症状発現を特徴とする。

【0192】

酒さは、慢性及び一般的な皮膚障害であり、その原因と又は治療法は突き止められていない。酒さの病因は、複数の因子を有すると考えられている。可能性として考えられる因子は、ニキビダニ類への曝露、胃腸の疾患又は血管拡張障害、及びその他の要因、例えば食事又は日光が挙げられる。患者は、炎症性丘疹、浮腫、毛細血管拡張症、鼻瘤及び眼の症状を含む多様な症状を呈する。

【0193】

眼に現れる酒さの兆候には、眼瞼炎、例えば前部眼瞼炎、結膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎、角膜炎、マイボーム腺機能障害、毛細血管拡張症、紅斑、霰粒腫、麦粒腫、眼瞼間の充血、結膜の充血、毛様体基部の充血、眼球の充血、痂皮、袖 (sleeves)、及び点状表層角膜炎が挙げられる。眼の症状は、非特異的であり、灼熱感、流涙、涙液分泌の減少、発赤、及び異物感、又は砂が入ったような又は乾燥した感覚、刺激、掻痒感、視覚のぼやけ、羞明、涙目、充血した眼、灼熱感、毛細血管拡張症、不規則な眼瞼縁、及びマイボーム腺機能障害が挙げられることもある。

【0194】

結膜脂肪斑は、結膜上に形成される、良性で黄褐色の増殖性成長である。結膜脂肪斑は、眼の刺激、及びむずむず感、ドライアイ、結膜の炎症を生じることがあり、眼の外観に影響を及ぼす。炎症を生じた結膜脂肪斑は、眼への刺激を生じる、又は醜くなり、外科的除去が必要となることがある。しかしながら、手術後の瘢痕は、結膜脂肪斑と同様に、美容上異議のあるものであり、結膜脂肪斑の再成長が外科的除去に続いて発生することがある。

【0195】

同種異系間の骨髄移植 (BMT) は、悪性及び非悪性の血液学的な疾患に向けて十分に確立された治療であり、毎年数万人の患者に行われている。幹細胞移植片内の成熟したドナーT細胞は、有益な免疫効果の主要メディエーターであるが、それらはまた、移植片対宿主病 (GVHD) の原因ともなっており、これは、BMT患者における罹患率及び死亡率の主要原因である。GVHDは、移植されたドナー由来のT細胞が、レシピエントの抗原発現細胞により発現したタンパク質を認識する場合に発生する。その結果、この認識が、ドナーT細胞の賦活、増殖、及び分化を誘導し、レシピエントの標的組織への細胞性及び炎症性の攻撃を引き起こす。急性又は慢性GVHDは、BMT後100日の期間の間に発現し、皮膚炎、腸炎、及び肝炎を引き起こす。眼の症状には、霧視、異物感、灼熱感、重度の羞明、慢性結膜炎、ドライアイ、及び眼の疼痛が挙げられる。

【0196】

薬剤組成物

本発明は、式Iを有する化合物、又は薬剤的に許容できるその塩を含む、それらからなる、又は実質的になる薬剤組成物を、一つ又は複数の薬剤的に許容できる賦形剤と組み合わせて含む。薬剤的に許容できる賦形剤は、組成物の安定性又は有効性を改善することがある。「薬剤的に許容できる賦形剤」は、式Iの化合物と相溶性があるものであって、薬

10

20

30

40

50

剤組成物を受容する者に害のないものである。そのような好適な賦形剤の二つ以上の混合物を使用してもよい。薬剤組成物は、式 I を有する二つ以上の化合物、又はそれらの二つ以上の塩を含んでいてもよい。

【0197】

本発明の薬剤組成物は、液体（例えば水溶液）、固体、ゲル、又はエマルジョンの形態であってもよい。組成物は、殺菌してあってもよく、従って、薬剤としての使用のために殺菌された形態で調製してもよい

【0198】

薬剤組成物は、患者への、経口、全身（動脈内の又は静脈内）、又は局所投与に好適な単位剤形に調製してもよい。例えば薬剤組成物は、患者の眼に投与又は局所塗布するのに好適な又は許容できる、水溶液又はエマルジョンの形態に調製してもよい。

10

【0199】

眼への局所塗布（例えば眼への投与）には、薬剤組成物を、式 I の治療有効量の化合物、又は薬剤的に許容できるその塩を活性成分として、一つ又は複数の薬剤的に許容できる賦形剤と組み合わせることにより調製してもよい。眼への塗布には、賦形剤はさらに、眼科的に許容できる、すなわち、引き起こされる眼への傷害がわずか、又は全くないことが好ましい。

【0200】

式 I の治療有効量の化合物は、液体及びエマルジョン製剤中、約 0.001% (w/v) ~ 約 5% (w/v)、約 0.001% (w/v) ~ 約 1.0% (w/v)、約 0.01% (w/v) ~ 約 0.5% (w/v)、約 0.01% ~ 1% (w/v)、約 0.1% ~ 約 0.5% (w/v)、又は約 0.5% ~ 約 1% (w/v) であってもよい。本発明の活性な化合物の実際の用量は、特定の化合物、及び治療すべき病変に依存する。

20

【0201】

エマルジョンは、殺菌してある脂溶性のビヒクル又は不揮発性油中で、式 I の化合物と一緒にすることにより調製してもよい。脂溶性のビヒクル又は不揮発性油は、合成されたモノ及びジグリセリド、脂肪酸（オレイン酸含む）、自然界に存在する植物油、ゴマ油、ココナツ油、ラッカセイ油、綿実油、ヒマシ油、オリーブ油、鉱物油、合成された脂肪ビヒクル、及びオレイン酸エチルからなる群から選択してもよい。緩衝剤、乳化剤、分散剤、保存剤、抗酸化剤等は、必要に応じて調合することができる。

30

【0202】

本発明とともに使用するための薬剤的に許容できる賦形剤には、限定されないが、保存剤、緩衝剤、抗酸化剤、脂溶性のビヒクル、親水性ビヒクル、等張化剤、電解質、増粘剤、中和剤、乳化剤、分散剤、粘滑剤、可塑剤、閉塞剤、及び膜形成剤、及びそれらの組合せが挙げられる。特定の組成物は、緩衝剤成分及び等張化成分の両方を含んでいてもよい。

【0203】

有用な保存剤には、塩化ベンザルコニウム、PURI TE（登録商標）、重亜硫酸ナトリウム、重硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸塩、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、メチル及びエチルパラベン、メチルパラベン、ポリビニルアルコール、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、ヘキセチジン、亜塩素酸成分、例えば安定化二酸化塩素、亜塩素酸金属塩、及びその他の眼科的に許容できる保存剤を挙げてもよい。本組成物中の保存剤成分の濃度は、それがもし存在するのであれば、組成物を保存するのに有効な濃度であり、しばしば、組成物の約 0.00001% ~ 0.05% 又は約 0.1% (w/w) の範囲にある。

40

【0204】

許容できる緩衝剤には、HEPES、及び酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、コハク酸塩、及びホウ酸塩、例えばクエン酸ナトリウム二水和物及びホウ酸の、酸及び/又は塩基の形態の適切な組合せから調製したものを挙げてもよい。リン酸塩緩衝剤は、リン

50

酸水素二ナトリウム及びリン酸水素一ナトリウムから構成されていてもよい。例には、リン酸水素一ナトリウム、一水和物、リン酸水素二ナトリウム七水和物、及びリン酸水素一ナトリウム一水和物が挙げられる。緩衝剤は、組成物のpHを制御するのに有効な量のいかなる組成で提供してもよい。組成物のpHは、約6～約8、約7～約8、約7～約7.6、又は約7.5～約8の範囲にあってもよい。

【0205】

有用な等張化剤には、グリセリン、糖アルコール、キシリトール、ソルビトール、グリセロール、エリトリトール、マンニトール、塩、塩化カリウム及び/又は塩化ナトリウムを挙げてもよい。等張化剤は、組成物の張度又は浸透圧を制御するのに有効な量で提供してもよい。組成物の浸透圧はそれぞれ、約200～約400、又は約250～約350、mOsmol/kgの範囲にあってもよい。一実施形態では、組成物は等張性である。等張溶液は、人体の正常細胞の内部及び血液と同一の溶質濃度を有する溶液である。細胞と接触する等張溶液は、細胞膜を通過する水の正味の流れが生じることではない。有用な脂溶性のビヒクルには、ヒマシ油、スクワラン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコール、イソステアリン酸イソステアリル、ミリスチン酸イソステアリル、ジブロピレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコール、ジブロピレングリコール、鉱物油、シリコーン油、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、セチルアルコール、及びステアリルアルコールを挙げてもよい。有用な親水性ビヒクルには水が挙げられる。薬剤組成物は随意に、賦形剤として許容量のジメチルスルホキシドを含む。本発明の薬剤組成物に随意に含まれていてもよい賦形剤のさらなる例には、表Aに列挙されているものを挙げてもよい。

表 A

10

20

機能	成分
活性	式 I の化合物
増粘剤、又は高分子電解質	カルボマー、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサントガム
中和剤	水酸化ナトリウム、有機塩基
乳化剤、又は分散剤	ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、POE-40-ステアレート、ペムレン（登録商標）、及びその他の高分子乳化剤
粘滑剤	カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、グリセリン、プロピレングリコール、PEG 300、PEG 400
可塑剤	シリコーン油、イソステアリアルアルコール、セチルアルコール、グリセリン
閉塞剤	シリコーン油、石油、ろう
膜形成剤	アクリレート/オクチルアクリルアミドの共重合体、ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート)、キトサン、ポリビニルアルコール、ポリイソブチレン、ポリビニルピロリドン酢酸ビニル共重合体、シリコンゴム、ポリビニルピロリドン、その他の徐放高分子膜

10

20

30

【0206】

米国特許第5,474,979号は、その全体が参照により本明細書において援用され、本発明の薬剤組成物を調製するのに使用してもよいエマルジョンの例を提供する。この特許は、アレルガン社（Allergan, Inc）により製造される Restasis（登録商標）、0.05%のシクロスポリンAに使用されるビヒクルを開示している。このビヒクルを、本発明の薬剤組成物を調製するのに使用してもよい。

【0207】

調製の方法

本発明は、式Iを有する化合物調製する工程（すなわち方法）を含む。式Iを有する化合物は、以下の反応スキーム及び付随の考察に従って調製してもよい。別途指示しない限り、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} 、並びにm、n、p、及びqの変数；そして式Iの構造；は、以下の反応スキーム及び考察では、発明の概要で上に定義したとおりである。

【0208】

本発明は、同位体標識した式Iの化合物含む。例として、式Iを有する化合物は、一つ又は複数の同位体原子、例えばプロトン ^1H （又はH）の代わりに重水素 ^2H （又はD）、又は ^{12}C の代わりに ^{13}C 等を含むしてもよい。同様な置換を、N、O及びSに適用するこ

40

50

とができる。同位体の使用は、本発明の治療の態様だけでなく解析の態様において手助けとなることがある。例えば、重水素の使用により、本発明の化合物の代謝（速度）が変更されて、インビボでの半減期が増加することがある。これらの化合物は、同位体濃縮された試薬の使用により、記載される調製に従って調製することができる。

【0209】

同位体標識した本発明の化合物は、化合物中の一つ又は複数の原子が、通常自然界に見られる原子質量又は質量数とは異なった原子質量又は質量数を有する原子に置き換わっていることを除き、本明細書に列挙されているものと同一である。本発明の化合物に組み込むことが可能な同位体の例には、それぞれ、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素及びヨウ素、例えば ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 及び ^{123}I といった同位体が挙げられる。

10

【0210】

本発明はさらに、以下のスキームにより形成した中間体を含むことができる。

【0211】

以下のスキームに示すとおり、式Iの化合物の出発物質は、シクロスポリンA（CAS番号59865-13-3）である。シクロスポリンAは、供給元、例えばシグマアルドリッチ社（Sigma-Aldrich）（米国、ミズーリ州、セントルイス）又はTCIアメリカ社（TCI America）（米国、オレゴン州、ポートランド）から購入してもよい。その他のシクロスポリン出発物質、例えばシクロスポリンD（CAS登録番号63775-96-2）もまた、市販品の供給元、例えばエンゾライフサイエンス社（Enzo Life Sciences）（米国、ミシガン州、アンアーバー；米国、ニューヨーク、ファーマーグデール）を通じて入手してもよい。その他のシクロスポリン出発物質は、M. Mütter et al., Tet. Lett., 2000, 41, 7193-7196、及び米国特許第5,214,130号に記載のとおり、シクロスポリンAから調製してもよい。

20

【0212】

合成の記載がないすべての試薬、溶媒、触媒は、化学メーカー、例えばシグマアルドリッチ社、フルカ社（Fluka）、バイオブロックス社（Bio-Blocks）、コンビブロックス社（Combi-blocks）、TCI、VWR、ランカスター社（Lancaster）、オークウッド社（Oakwood）、トランスワールドケミカル社（Trans World Chemical）、アルファ社（Alfa）、フィッシャー社（Fisher）、メイブリッジ社（Maybridge）、フロンティア社（Frontier）、マトリックス社（Matrix）、ウクロルグシンス社（Ukrorgsynth）、トロント社（Toronto）、ライアンサイエンティフィック社（Ryan Scientific）、シリサイクル社（Silicycle）、アナスペック社（Anaspec）、シンケム社（SynChem）、ケムインベックス社（Chem-Implex）、MICサイエンティフィック社（MIC-scientific, Ltd）から購入される；しかし、いくつかの既知の中間体は、公表されている手順に従って調製した。

30

【0213】

概して、化合物の特性評価は、以下の方法に従って実行される：プロトン核磁気共鳴（ ^1H NMR、時折、 ^1H NMRと表記することもある）、及び炭素核磁気共鳴（ ^{13}C NMR、時折、 ^{13}C NMRと表記することもある）スペクトルは、重水素化溶媒中、ブルカー（Bruker）300又は500 MHz スペクトロメーター上で記録した。化学シフトは、内部標準（0.00 ppm）としてのテトラメチルシラン（TMS）に対し、100万分率（ppm）での（delta）値として記録し、多重度は、s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；m、多重線；bs、広い一重線；dd、二重線の二重線；及びbt、広い三重線として報告した。データは、以下の書式：化学シフト（多重度、積分強度、帰属）で報告した。

40

【0214】

50

エレクトロスプレー質量スペクトル (E S M S) は、 M i c r o m a s s Z Q で記録した。

【 0 2 1 5 】

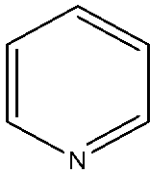
以下の反応スキーム及び付随の考察で使用する以下の略号は、以下に定義されているとおりである：

A c	アセチル、式「 - (C = O) C H ₃ 」の基	
D C M	ジクロロメタン (d i c h o r o m e t h a n e)	
C H ₂ C l ₂	ジクロロメタン	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
T H F	テトラヒドロフラン	10
N M O	4 - メチルモルホリン N - オキシド	
C H ₃ C N	アセトニトリル	
T P A P	過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム	
M e O H	メタノール	
N a C N B H ₃	シアノ水素化ホウ素ナトリウム	
C D ₃ O D	重水素化メタノール	
D M S O - d 6	重水素化ジメチルスルホキシド	
N a O M e	ナトリウムメトキシド	
E t O H	エタノール	
N a B H ₄	水素化ホウ素ナトリウム	20
M g S O ₄	硫酸マグネシウム	
N H ₄ C l	塩化アンモニウム	
H C l	塩酸	
D I B A L - H	水素化ジイソブチルアルミニウム	
E t ₂ O	エーテル	
K ₂ C O ₃	炭酸カリウム	
D M F	N , N - ジメチルホルムアミド	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
C u I	ヨウ化銅	
P d C l ₂ (P P h ₃) ₂	ビス (トリフェニルホスフィン) 塩化パラジウム (I	30
I)		
N a H	水素化ナトリウム	
E t O A c	酢酸エチル	
A c O H	酢酸	
T F A	トリフルオロ酢酸	
N H ₃	アンモニア	
C D C l ₃	重水素化クロロホルム	
n - B u ₄ N O H	テトラブチル水酸化アンモニウム	
N H ₂ N H ₂	ヒドラジン	
L A H、又は L i A l H ₄	水素化リチウムアルミニウム	40
D E A D	アゾジカルボン酸ジエチル	
P h ₃ P	トリフェニルホスフィン	
M	モル濃度 (モル濃度 (m o l a r i t y))	
M P L C	中圧液体クロマトグラフィー	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
i - P r	イソプロピル	
n - B u	n - ブチル	
T B D M S O T f	トリフルオロメタンスルホン酸 t - ブチルジメチルシリル	
O T B D M S	O - t - ブチルジメチルシリル	
T B D M S	t - ブチルジメチルシリル	50

10% Pd / C 10%のパラジウム炭素
 NaBH(OAc)₃、又はNaBH₃OAc ナトリウムトリアセトキシボロ
 ヒドリド
 TBAF フッ化テトラブチルアンモニウム
 n-BuLi n-ブチルリチウム
 i-Pr₂NH ジイソプロピルアミン
 ESMS MH⁺ エレクトロスプレー質量スペクトル陽イオン
 グラブスII触媒 第2世代グラブス触媒、(1,3-ビス(2,4,6-トリ
 メチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシ
 クロヘキシルホスフィン)ルテニウムとしても知られる
 HOBt-EDC N-ヒドロキシベンゾトリアゾール1-エチル-3-(3-
 ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロリド
 Pd(PPh₃)₄ テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
 OTBDMS t-ブチルジメチルシリルオキシ
 iBuOC(O)Cl クロロギ酸イソブチル
 MeSO₂Cl メタンスルホニルクロリド
 ピリジン

10

【化85】



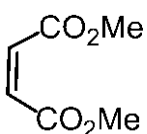
20

MeSSMe ジメチルジスルフィド
 DBU 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
 TBDMS t-ブチルジメチルシリル
 H-cube 連続フロー水素化装置
 BuLi (上のn-BuLiと同一)
 PhSSPh ジフェニルジスルフィド
 DMAP 4-ジメチルアミノピリジン
 TEA トリエチルアミン
 Hg(OAc)₂ 酢酸水銀(II)
 CSA カンファースルホン酸
 MeI ヨウ化メチル
 BnNEt₃ + Cl⁻ ベンジトリエチル塩化アンモニウム
 aq. KOH 水酸化カリウム水溶液
 Ac₂O 無水酢酸
 NBS N-ブロモスクシンイミド
 AlBN 2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)
 H₂、又はH₂ 水素ガス
 10% Pd / C 10%のパラジウム炭素

30

40

【化86】

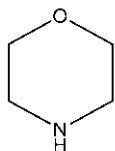


マレイン酸ジメチル

O₃

オゾン

【化 8 7】



モルホリン

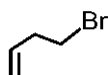
C l C H₂ C H₂ C l ジクロロエタン

n - B u L i n - ブチルリチウム

i - P r₂ N H ジイソプロピルアミンC O₂ 二酸化炭素C l C O₂ C H₂ C l クロロギ酸クロロメチルC l C O₂ C H₂ C H₂ C l 2 - クロロギ酸クロロエチル

10

【化 8 8】



1 - ブロモ - ブター - 3 - エン

C s₂ C O₃ 炭酸セシウム

L i O H 水酸化リチウム

P d (P P h₃)₄ テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0)P d C l₂ (C H₃ C N)₂ ビス (アセトニトリル) ジクロロパラジウム (I I

20

)

C l C O₂ C H M e C l 1 - クロロギ酸クロロエチルC C l₄ 四塩化炭素

【化 8 9】



3 - [(N , N - ジエチル) アミノ] プロパン - 1 - チオール

M e メチル、式「 - C H₃」の基E t エチル、式「 - C H₂ C H₃」の基

R T 室温

o / n 一晚

30

【 0 2 1 6】

以下の合成スキームにより、本発明の化合物をいかにして作製するかが例示される。当業者は、式 I により対象とされる本発明のあらゆる化合物を合成する以下のスキームを、ごく普通に改良、及び / 又は適合させることができるであろう。

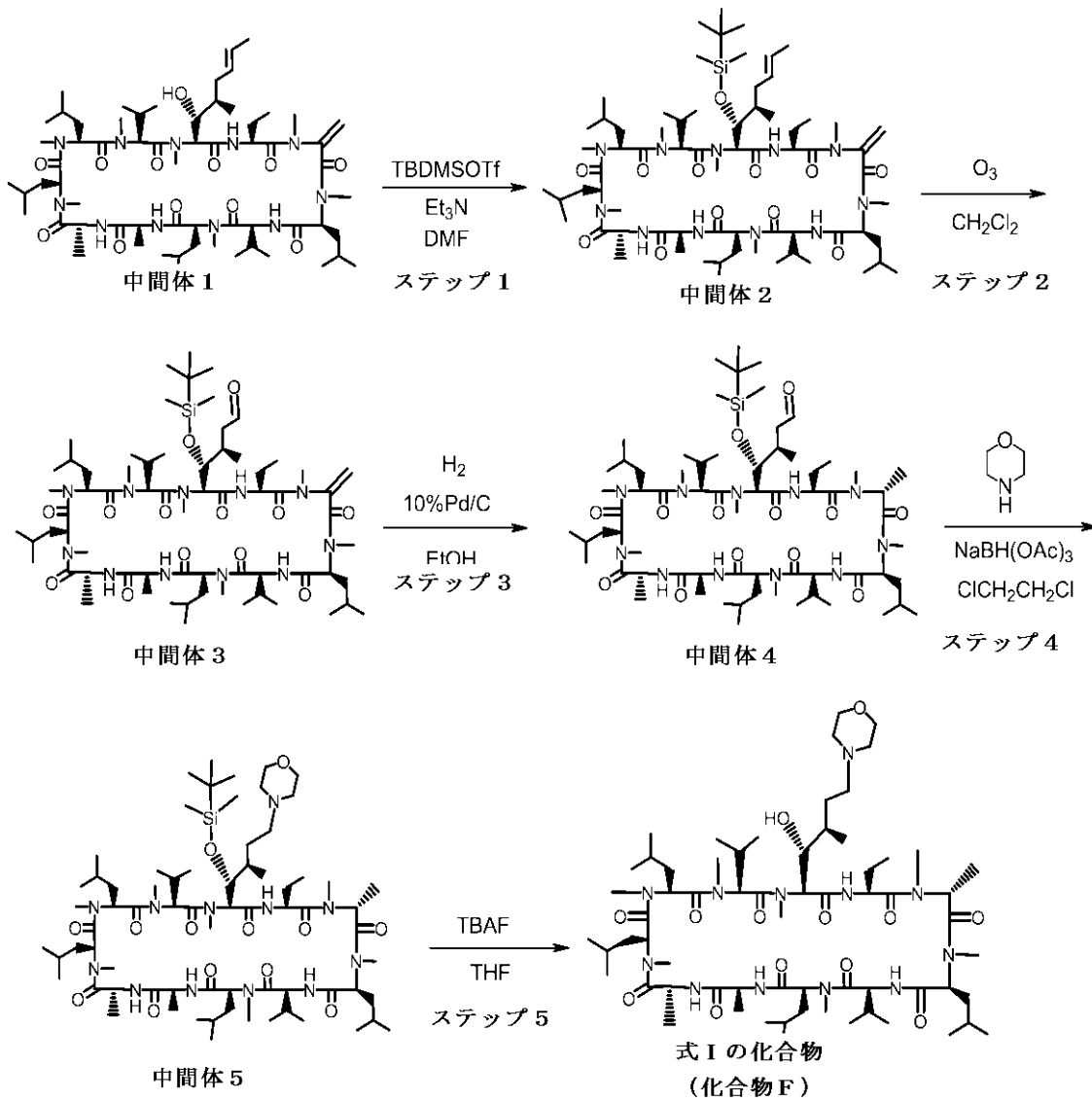
【実施例】

【 0 2 1 7】

スキーム I

式 I を有する化合物を得る手順であり、式中、 $n = 0$ 、 $m = 0$ であり、 R^8 は $C H_2$ である。

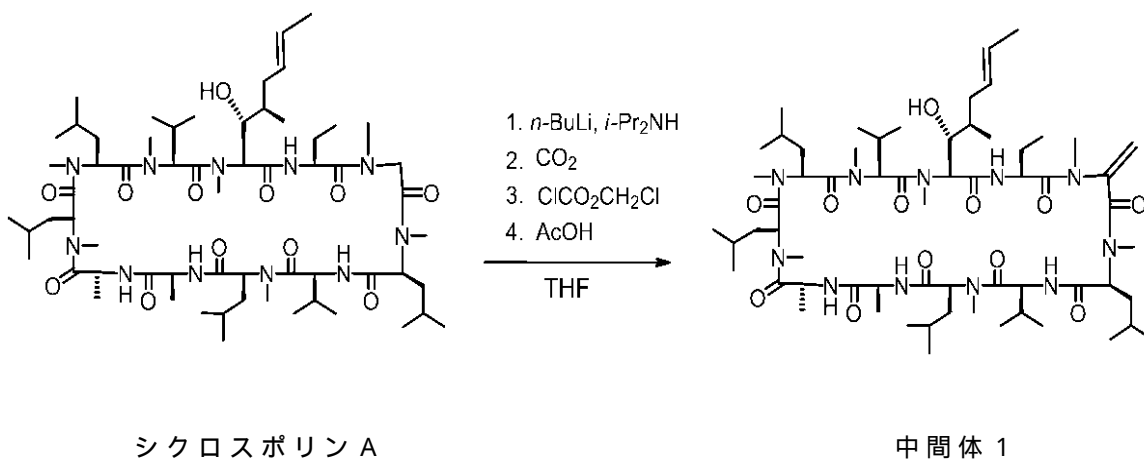
【化 9 0】



中間体 1 の調製

【 0 2 1 8】

【化 9 1】



【 0 2 1 9】

中間体 1 はまた、[メチレン - Sar]³として知られ、以下のとおりに調製される。

10

20

30

40

50

【0220】

窒素雰囲気下で、-78 の乾燥THF (240 ml) 中、ジイソプロピルアミン (1.2 ml、80 mmol) の溶液に、n-ブチリチウム (ヘキサン中、2.5 M、3.2 ml、80 mmol) を滴下して加え、結果として得られた混合物を、-78 で60分間、攪拌した。

【0221】

乾燥シクロスポリンA (2回×40 mlのトルエンを用いた共沸により乾燥させた後、P₂O₅の存在下で、デシケーター中にo/n保存) の溶液 (9.6 g、8.0 mmol) を、乾燥THF (40 ml) に加え、反応物を、同一条件下で2時間、攪拌した。二酸化炭素の流れを反応混合物に通して30分間、温度-50 に昇温させつつバブリングした。結果として得られた混合物を、2時間にわたり15 に温まるまで放置した後、-50 に再び冷却し、その後、クロロギ酸クロロメチル (7.1 ml、80 mmol) を加えた。反応混合物を室温に温まるまで一晩、放置し、その後、0 に冷却し、酢酸 (5 ml、88 mmol) を加えた。

10

【0222】

混合物を室温に温まるまで放置し、溶媒を蒸発させ、結果として得られた混合物を酢酸エチルとブラインの間で分割した。有機相を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、黄色油を得た。

【0223】

粗生成物を、MPLCクロマトグラフィーにより、100%ジエチルエーテル->96%ジエチルエーテル/4%メタノールの溶媒勾配を用いて精製し、[メチレン-Sar]³シクロスポリンA (中間体I) を得た。

20

ESMS MH⁺1214.8, MNa⁺1236.8

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 4.98 (d, 1H, オレフィンCH₂), 5.25 (d, 1H, オレフィンCH₂), 7.17 (d, 1H, アミドNH), 7.52 (d, 1H, アミドNH), 7.59 (d, 1H, アミドNH), 7.85 (d, 1H, アミドNH).

¹³C NMR (CDCl₃, ppm) 143.96 (オレフィンC), 108.09 (オレフィンCH₂).

【0224】

クロロギ酸クロロメチル (中間体1の調製における反応物質3) をクロロギ酸クロロエチルに置換することにより、中間体16を (以下に示される構造) を生成することができる。中間体4及び16は、以下に記載される、式Iのアミン及びアミドを生成する出発物質としての役割をはたす。

30

【0225】

中間体2の調製

窒素雰囲気下で、0 のDMF (50 ml) 中、[メチレン-Sar]³シクロスポリンA (5 g、4.12 mmol) (中間体1) の溶液に、トリエチルアミン (10 eq、5.75 ml、41.2 mmol) を加え、続いてTBDMStf (5 eq、4.5 ml、20.6 mmol) を滴下して (5分にわたり) 加え、反応混合物を室温にまで2時間にわたり温めた。反応混合物を、t-ブチルメチルエーテル (200 ml) を用いて希釈した後、2NのHCl (100 ml)、続いてH₂O (100 ml) を用いて洗浄した。水性抽出物を、t-ブチルメチルエーテル (100 ml) を用いて抽出し、一つに集めた有機物を、H₂O (2回×100 ml)、ブライン (100 ml) を用いて洗浄した後、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、減圧下で蒸発させ、中間体2を粘性油として得た。粗生成物を、さらに精製することなく、次のステップで使用した。

40

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.40 (d, 1H, アミドNH), 7.79 (d, 1H, アミドNH), 7.90 (d, 1H, アミドNH), 8.28 (d, 1H, アミドNH).

【0226】

中間体3の調製

[(5R, 6R, 7S)-6-(t-ブチルジメチルシラニルオキシ)-5-メチル-7-(メチルアミノ)-オクタン酸] 1 [メチレン-Sar]³シクロスポリンA (中間

50

体 2) (9 g、約 4 mmol) の溶液を、 CH_2Cl_2 (200 ml) 中に溶解させ、取り入れ口 (窒素 / オゾンの添加用) と、2 M の KI 溶液を含有するドレシュラー瓶に接続された排出口とを備えた三口フラスコに加えた。反応混合物を、 -78°C に固体 CO_2 / アセトン浴上で、窒素雰囲気下で冷却した。反応容器の温度が安定になったら、窒素を除去し、淡い青色になるまで (約 20 分)、オゾンを経過した。オゾンの供給を除去し、青色が消えるまで、窒素を経過した。その後、ジメチルスルフィド (0.8 ml) を加え、反応混合物を室温になるまで 2 時間にわたり温めた。この後、反応混合物を、 H_2O (3 回 \times 200 ml) を用いて洗浄した後、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過し、減圧下で蒸発させ、粗生成物を透明な粘性油として得た。

10

【0227】

粗生成物を、MPLC クロマトグラフィーにより、100% ヘキサン \rightarrow 40% 酢酸エチル / 60% ヘキサンの溶媒勾配を用いて精製し、中間体 3 を白色固体として得た。

ESMS MH^+ 1316.67

^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 7.53 (d, 1H, アミドNH), 7.75 (d, 1H, アミドNH), 7.84 (d, 1H, アミドNH), 8.33 (d, 1H, アミドNH), 9.63 (s, 1H, アルデヒドH).

【0228】

中間体 4 の調製

エタノール中、[(3R, 4R, 5S) - 4 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸] 1 [メチレン - Sar] 3 シクロスポリン A (中間体 3) (1 g) の溶液に、10% のパラジウム炭素 (0.5 g) を加え、反応物を水素雰囲気下で 18 時間、攪拌した。この後、反応混合物を、セライトのパッドに通してろ過し、酢酸エチルを用いて洗浄した。溶媒を蒸発させると、中間体 4 が綿毛状の白色固体として残った。(R) 及び (S) - メチルの混合物の取得、(R) : (S) は約 7 : 1 超。生成物を、このように使用することができ、そして合成において後にさらに精製することもできる。

20

ESMS MH^+ 1318.77

^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 7.57 (d, 1H, アミドNH), 7.65 (d, 1H, アミドNH), 7.89 (d, 1H, アミドNH), 8.47 (d, 1H, アミドNH), 9.63 (s, 1H, アルデヒドH).

【0229】

中間体 5 の調製

1, 2 - ジクロロエタン (1 ml) 中、[(3R, 4R, 5S) - 4 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (中間体 4) (0.13 g、0.1 mmol) の攪拌溶液に、モルホリン (0.02 ml、0.2 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.038 g、0.2 mmol) を加え、反応混合物を、室温で 18 時間、攪拌した。この後、反応混合物を、ジクロロメタン (5 ml) を用いて希釈し、 H_2O (3 回 \times 5 ml) を用いて洗浄した後、有機相を乾燥させ (MgSO_4)、ろ過し、蒸発させた。中間体 5 を白色固体として得、この段階ではさらに精製はしなかった。

40

ESMS MH^+ 1389.78

^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 7.57 (d, 1H, アミドNH), 7.64 (d, 1H, アミドNH), 7.96 (d, 1H, アミドNH), 8.38 (d, 1H, アミドNH).

【0230】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (モルホリン - 4 - イル) ヘキサン酸] 1 [(R) - Me - Sar] 3 シクロスポリン A (化合物 F) の調製

THF (2 ml) 中、[(3R, 4R, 5S) - 4 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸] 1 [(R) - Me - Sar] 3 シクロスポリン A (中間体 5) (0.13 g、0.1 mmol)

50

の攪拌溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム、TBAF (THF中、1.0 Mの溶液、0.2 ml、0.2 mmol)を加え、反応混合物を、室温で8時間、攪拌した。この後、反応溶媒を蒸発させ、結果として得られた残渣をジクロロメタンに再溶解させ、H₂O (3回×5 ml)を用いて洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、白色固体を得た。粗生成物をまず、メタノール (TBDMs不純物を集める)、続いてメタノール中、5%のアンモニアを使用し、5 gのSCX (酸性)カートリッジに通した。塩基性画分を一つに集めて、蒸発させ、[(3R, 4R, 5S)-4-(ヒドロキシ)-3-メチル-5-(メチルアミノ)-1-(モルホリン-4-イル)ヘキサン酸]¹[(R)-Me-Sar]³シクロスポリンA (化合物F)を純粋な白色固体として得た。

10

ESMS MH⁺1275.69

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.18 (d, 1H, アミドNH), 7.39 (d, 1H, アミドNH), 7.76 (d, 1H, アミドNH), 7.89 (d, 1H, アミドNH).

【0231】

スキームIは、ステップ4におけるモルホリンを反応物質として示している一方で、中間体4は、その他の複素環又はアミンと反応して、対応する一連の中間体を生成することができる。結果として得られる中間体のそれぞれはその後、独立してスキームIのステップ5に従って脱保護され、式Iの化合物を生成することができる。例えば、N-メチルピペラジン、ピペラジノン、又はジエチルアミン (NH(CH₂CH₃)₂)は、独立に中間体4と反応して、式Iの三つの異なる化合物を生成してもよく、式中、n = 0及びm = 0である。

20

【0232】

化合物Lの調製

このように、スキームIに示す手順を使用し、ステップ4における反応物質としてN-メチルピペラジンを用いて、[(3R, 4R, 5S)-4-(t-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-メチル-5-(メチルアミノ)-1-(4-メチルピペラジノ)-ヘキサン酸]¹[(R)-Me-Sar]³シクロスポリンA (中間体50)を、白色固体として得た (ESMS MH⁺1402.81)。中間体50をステップ5に示すとおりに脱保護して、化合物L ([(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (4 - メチルピペラジノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³シクロスポリンA)を白色固体として得た。

30

ESMS MH⁺1288.74

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.20 (d, 1H, アミドNH), 7.38 (d, 1H, アミドNH), 7.79 (d, 1H, アミドNH), 7.89 (d, 1H, アミドNH).

【0233】

化合物Mの調製

スキームIに示す手順を使用し、ステップ4における反応剤としてジエチルアミンを用いて、[(3R, 4R, 5S)-4-(t-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-メチル-5-(メチルアミノ)-1-N-ジエチルアミノ-ヘキサン酸]¹[(R)-Me-Sar]³シクロスポリンA (中間体51)を、白色固体 (ESMS MH⁺1375.87)として得た。

40

【0234】

中間体51 ([(3R, 4R, 5S) - 4 - (t-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - ジエチルアミノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³シクロスポリンA)を、スキームIにおけるステップ5に従って脱保護し、化合物M ([(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - ジエチルアミノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³シクロスポリンA)を白色固体として得た。

ESMS MH⁺1261.82

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.18 (d, 1H, アミドNH), 7.39 (d, 1H, アミドNH), 7.80 (d,

50

¹H, アミドNH), 7.82 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 3 5 】

化合物 N の調製

スキーム I に示す手順を使用して、ステップ 4 における反応剤としてピペラジノンを用い、[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (N - 3 - ピペラジノン) - ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³シクロスポリン A (中間体 5 2) を、白色固体として得た (ESMS MH⁺1402.88)。

【 0 2 3 6 】

中間体 5 2 ([(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (N - 3 - ピペラジノン) - ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³シクロスポリン A) をその後、スキーム I におけるステップ 5 に従って脱保護し、化合物 N ([(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (N - 3 - ピペラジノン) - ヘキサン酸]¹ [(R) - Me - Sar]³シクロスポリン A) を白色固体として得た。

ESMS MH⁺1288.81

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.12 (d, 1H, アミドNH), 7.91 (d, 1H, アミドNH), 8.10 (d, 1H, アミドNH), 8.32 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 3 7 】

スキーム I に示す手順を使用して、適切なアミンを用い、以下の化合物を調製した：

【 0 2 3 8 】

化合物 A K (表 1 7 を見られたい) [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - { 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - エチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A

ESMS MH⁺1300.4

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 6.79 (bs, 1H, イミダゾールCH), 7.25 (d, 1H, アミドNH), 7.54 (bs, 2H, イミダゾールCH及びアミドNH), 7.82 (d, 1H, アミドNH), 8.04 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 3 9 】

化合物 A F (表 1 6 を見られたい) [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - メトキシエチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A

ESMS MH⁺1263.6

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.20 (d, 1H, アミドNH), 7.40 (d, 1H, アミドNH), 7.80 (d, 1H, アミドNH), 7.89 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 4 0 】

化合物 A G (表 1 6 を見られたい) [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - メトキシエチル) メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A

ESMS MH⁺1277.6

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.19 (d, 1H, アミドNH), 7.41 (d, 1H, アミドNH), 7.78 (d, 1H, アミドNH), 7.89 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 4 1 】

化合物 O (表 9 を見られたい)、[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (N - (3 a R^{*}, 6 a S^{*}) - 2 - メチルオクタヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロロ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A

ESMS MH⁺1314.7

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.21 (d, 1H, アミドNH), 7.41 (d, 1H, アミドNH), 7.79 (d, 1H, アミドNH), 7.79 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 4 2 】

化合物 A J (表 1 6 を見られたい)、[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (1 , 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル) メチルアミノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A

ESMS MH⁺1319.6

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.13 (d, 1H, アミドNH), 7.44 (d, 1H, アミドNH), 7.75 (d, 1H, アミドNH), 7.91 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 4 3 】

化合物 J (表 1 0 を見られたい)、[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (チオモルホリノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - M e - S a r]³シクロスポリン A

10

ESMS MH⁺ 1291.58

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.18 (d, 1H, アミドNH), 7.42 (d, 1H, アミドNH), 7.76 (d, 1H, アミドNH), 7.92 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 4 4 】

化合物 P (表 1 1 を見られたい)、[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - M e - S a r]³シクロスポリン A

ESMS MH⁺ 1323.77

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.14 (d, 1H, アミドNH), 7.51 (d, 1H, アミドNH), 7.71 (d, 1H, アミドNH), 7.97 (d, 1H, アミドNH).

20

【 0 2 4 5 】

化合物 X (表 1 3 を見られたい)、[[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - ホモモルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A

ESMS MH⁺ 1289.67

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.19 (d, 1H, アミドNH), 7.41 (d, 1H, アミドNH), 7.78 (d, 1H, アミドNH), 7.91 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 4 6 】

化合物 E K (表 1 3 を見られたい)、[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラフルオロ - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A

30

ESMS MH⁺1347.67

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.15 (d, 1H, アミドNH), 7.53 (d, 1H, アミドNH), 7.73 (d, 1H, アミドNH), 8.08 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 4 7 】

化合物 E L [(3 R , 4 R , 5 S) - (3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A

40

ESMS MH⁺1295.91

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.17 (d, 1H, アミドNH), 7.42 (d, 1H, アミドNH), 7.75 (d, 1H, アミドNH), 7.92 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 4 8 】

化合物 E M [(3 R , 4 R , 5 S) - (3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A

ESMS MH⁺1281.56

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.19 (d, 1H, アミドNH), 7.41 (d, 1H, アミドNH), 7.76 (d, 1H, アミドNH), 7.92 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 4 9 】

50

化合物 E N [(3 R , 4 R , 5 S) - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ヘキサン酸] ¹ [(R) - メチル - S a r] ³シクロスポリン A

ESMS MH⁺1309.55

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.16 (d, 1H, アミドNH), 7.42 (d, 1H, アミドNH), 7.75 (d, 1H, アミドNH), 7.90 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 5 0 】

化合物 E R [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (3 , 3 , 4 , 4 - テトラフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ヘキサン酸] ¹ [(R) - メチル - S a r] ³シクロスポリン A

10

ESMS MH⁺1331.52

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.16 (d, 1H, アミドNH), 7.50 (d, 1H, アミドNH), 7.73 (d, 1H, アミドNH), 8.03 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 5 1 】

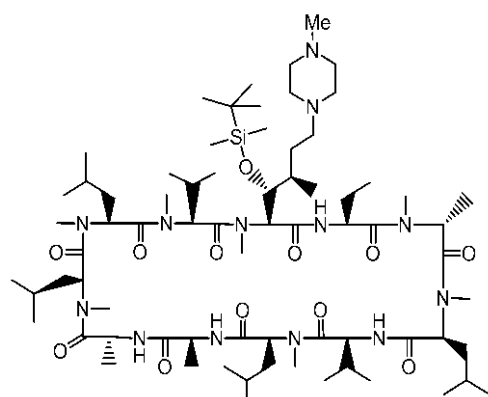
化合物 E Q (3 R , 4 R , 5 S) - 1 - [ビス - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピル) - アミノ] - [(4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸] ¹ [(R) - メチル - S a r] ³シクロスポリン A

ES/MS: 1398.0 MH⁺

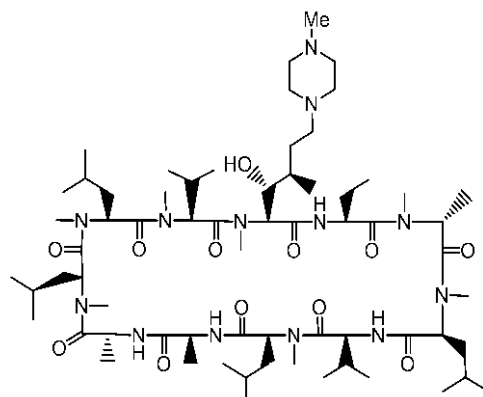
¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.11 (d, 1H, アミドNH), 7.52 (d, 1H, アミドNH), 7.73 (d, 1H, アミドNH), 7.98 (d, 1H, アミドNH).

20

【化 9 2】

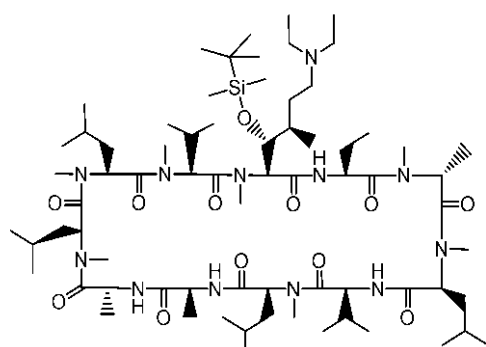


中間体 5 0

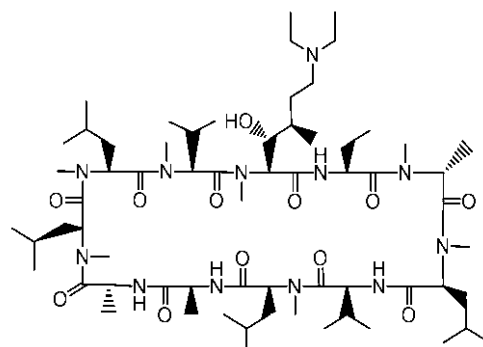


化合物 L

10

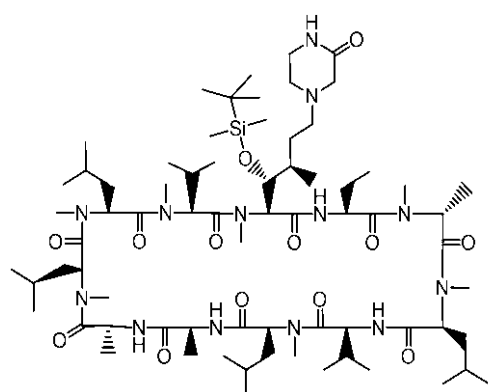


中間体 5 1

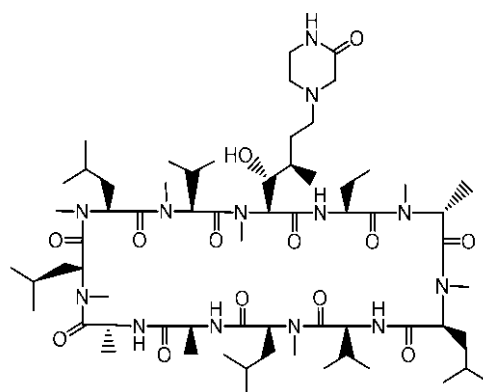


化合物 M

20



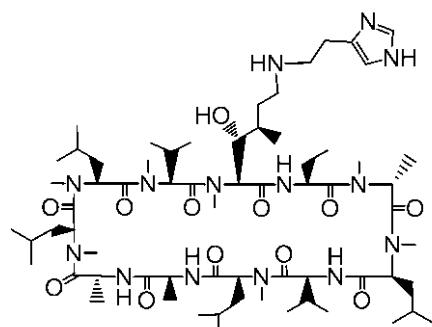
中間体 5 2



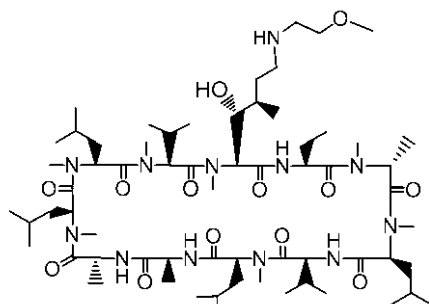
化合物 N

30

【化 9 3】

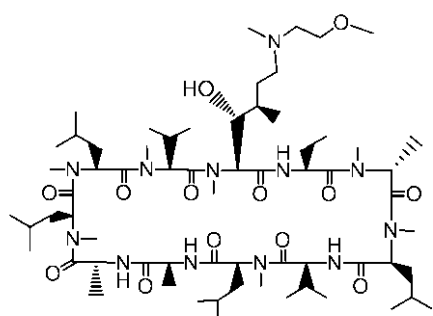


化合物 A K

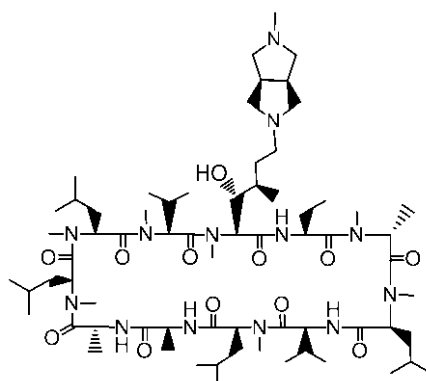


化合物 A F

10

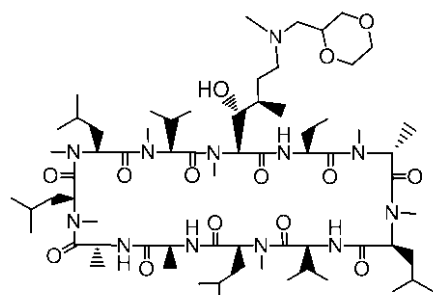


化合物 A G

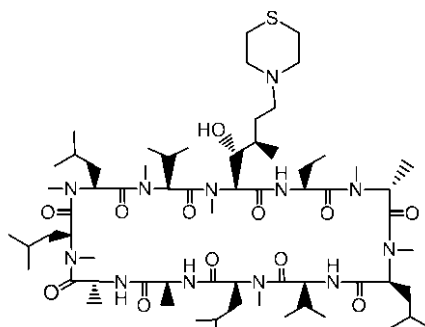


化合物 O

20

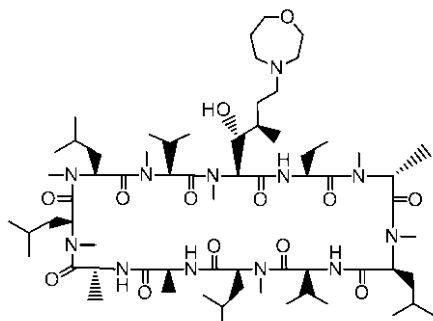


化合物 A J

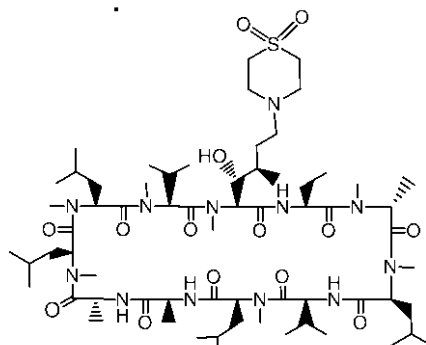


化合物 J

30



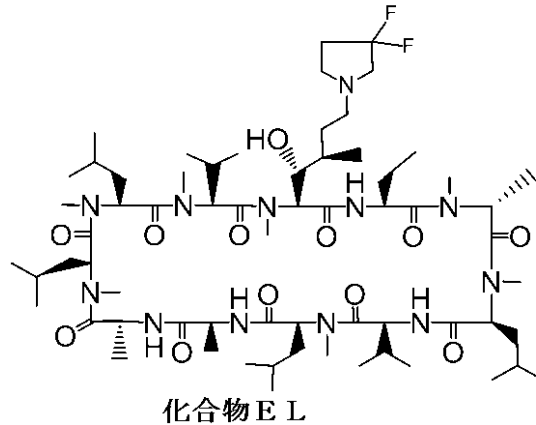
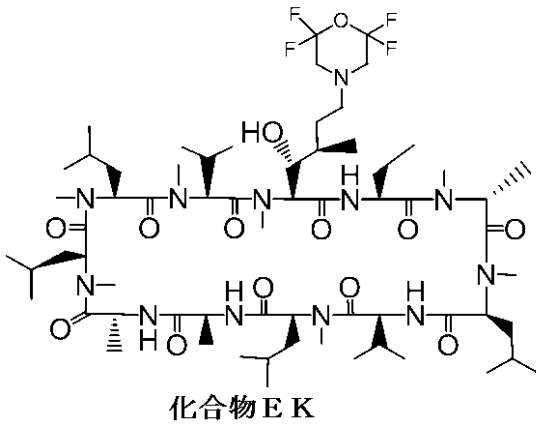
化合物 X



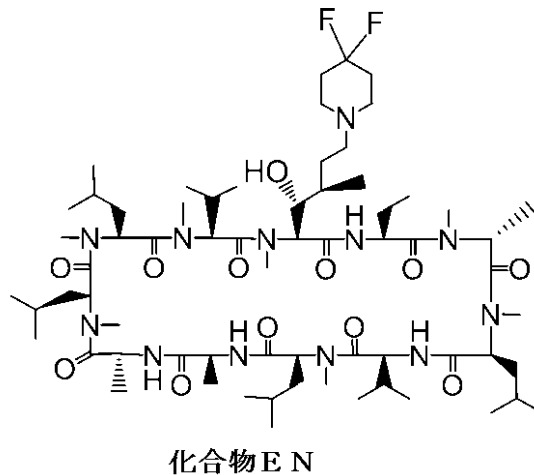
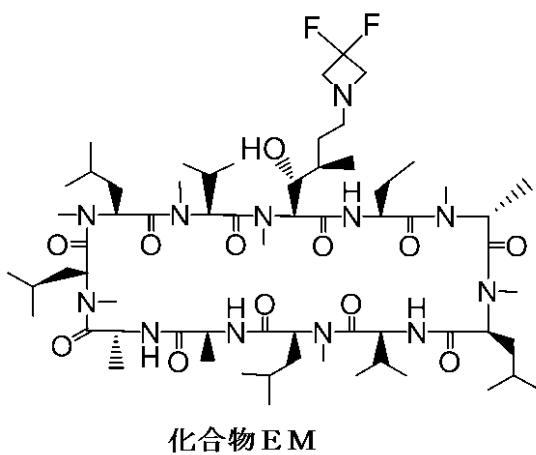
化合物 P

40

【化 9 4】

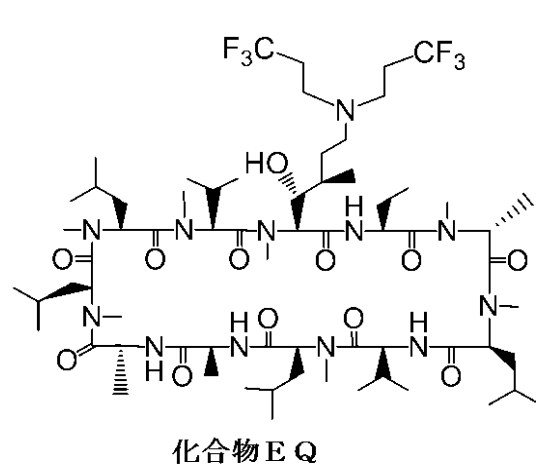
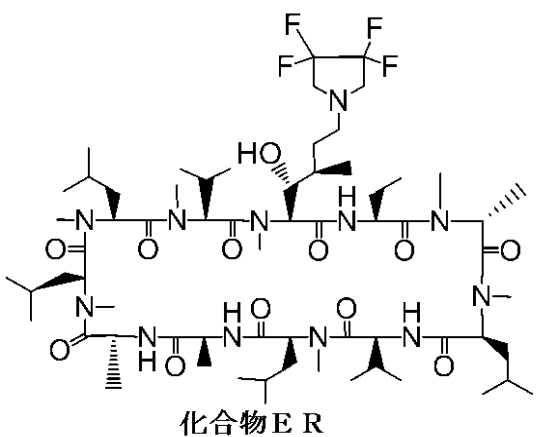


10



20

【化 9 5】



30

40

【0252】

スキームII

式Iを有する化合物を得る手順であり、式中、 $n = 3$ 及び $m = 0$ である。

位置1の側鎖におけるアミンと、シクロスポリン骨格との間の距離は、本明細書に記載のスキームに従って、変える（すなわち、 n の値を0と4の間で調節する）ことができる。

【0253】

例えばスキームIIによれば、実施者は、位置1の - 炭素にアミンを有する式Iの化

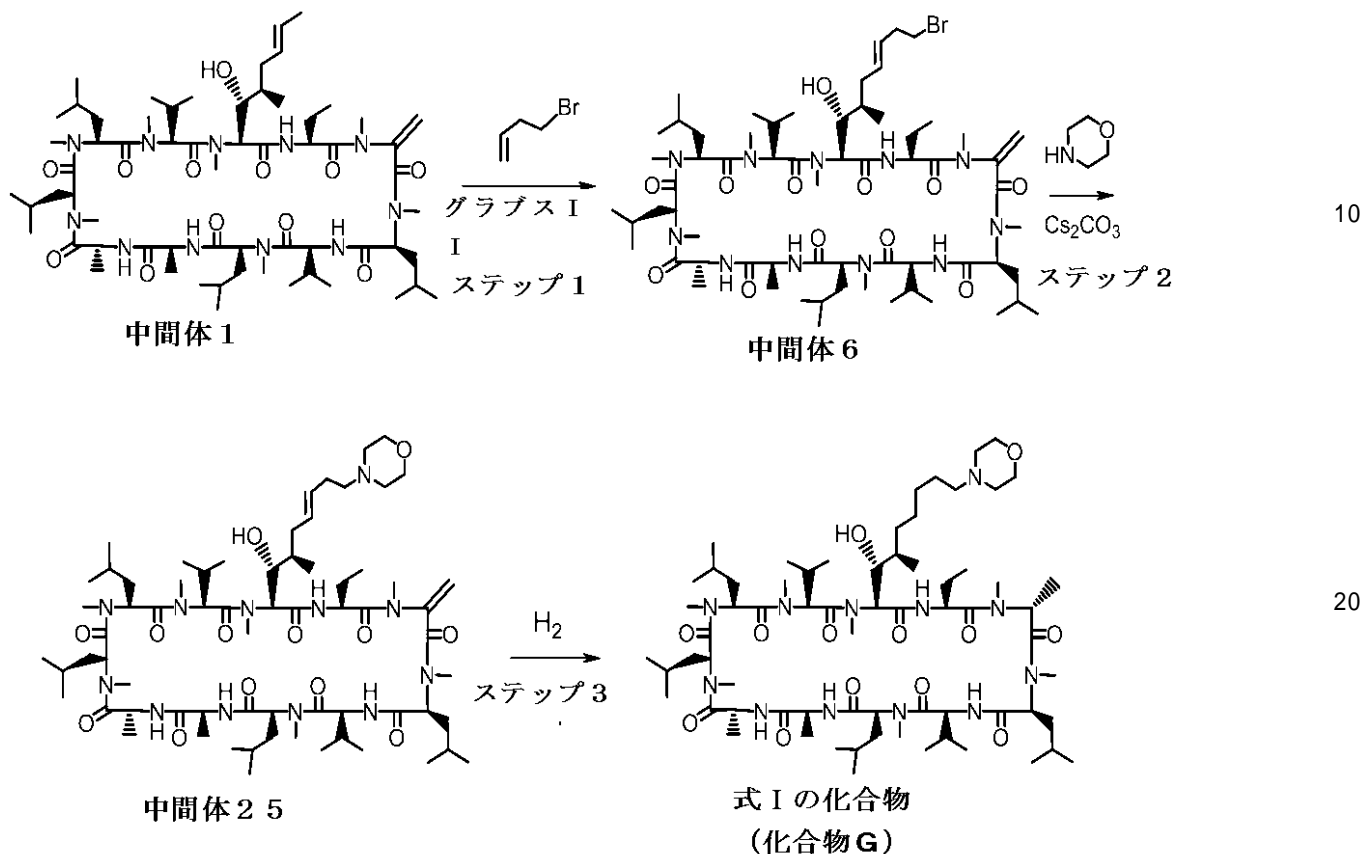
50

合物を得ることができ、ここで $n = 3$ である。

【0254】

スキーム I I

【化96】



中間体 6 の調製

【メチレン - Sar】³シクロスポリン A (中間体 1) (242 mg、0.2 mmol) 及び 4 - ブロモブタ - 1 - エン、(405 mg、3.0 mmol) を、乾燥ジクロロメタン (4 mL) に溶解させた。混合物を窒素パージした後、第 2 世代グラブス触媒 (40 mg、0.048 mmol) を加え、その後 18 時間、還流した。反応混合物を室温に冷却した後、シリカゲルクロマトグラフィーにより、100% ジクロロメタン - > 96% ジクロロメタン / 4% メタノールの溶媒勾配を使用して精製し、[(3E, 6R, 7R, 8S) - 1 - ブロモ - 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 8 - (メチルアミノ) - ノン - 3 - エノン酸]¹シクロスポリン A (中間体 6) を、純白でない固体として得た。

【0255】

第 2 世代のグラブス触媒 (グラブス II 触媒) は、米国特許出願公開第 2003/0186855 号に記載されている。もし所望であれば、さらに長鎖の臭素化アルケンを、ステップ 1 において使用し、位置 1 にさらに長い側鎖を生成させてもよい。

ESMS MH^+ 1306.7/1308.7

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.19 (d, 1H, アミド NH), 7.65 (d, 1H, アミド NH), 7.70 (d, 1H, アミド NH), 8.07 (d, 1H, アミド NH).

【0256】

中間体 25 の調製

(3E, 6R, 7R, 8S) - 1 - ブロモ - 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 8 - (メチルアミノ) - ノン - 3 - エノン酸]¹シクロスポリン A (中間体 6) (260 mg、0.2 mmol) を、アセトニトリルに溶解させた。モルホリン (385 μ L、0.4 mmol)、炭酸セシウム (255 mg、0.8 mmol)、及び触媒量のヨウ化カリウムを加えた。反応混合物を室温で 18 時間、攪拌した。さらなる量のモルホリン (100 μ L、0

・ 1 mmol) を加え、反応混合物 3 時間、攪拌した後、揮発性物質を蒸発させた。残渣を、S C X クロマトグラフィーにより、100 % メタノール - > メタノール中、0.21 M のアンモニアの溶媒勾配を使用して精製した。得られた物質を酢酸エチルに溶解させ、水を用いて 3 回、洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ濃縮して [(3 E , 6 R , 7 R , 8 S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 8 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ノン - 3 - エノン酸] ¹ [メチレン - S a r] ³ シクロスポリン A (中間体 25) を、白色固体として得た。

ESMS MH⁺1313.8

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.17 (d, 1H, アミドNH), 7.62 (m, 2H, アミドNH), 8.00 (d, 1H, アミドNH).

10

【 0 2 5 7 】

化合物 G の調製

[(3 E , 6 R , 7 R , 8 S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 8 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ノン - 3 - エノン酸] ¹ [メチレン - S a r] ³ シクロスポリン A (中間体 25) (68 mg、0.054 mmol) を、エタノール (6 mL) に溶解させ、10 % のパラジウム炭素 (68 mg) を用いて処理した後、1 気圧の水素雰囲気下で 65 時間、置いた。新鮮な触媒 (68 mg) を反応混合物に加え、水素化をさらに 24 時間、実行した。反応混合物をセライトに通してろ過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、100 % ジクロロメタン - > 95 % ジクロロメタン / 5 % メタノールの溶媒勾配を使用して精製し、[(6 R , 7 R , 8 S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 8 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ノナン酸] ¹ [(R) - メチル - S a r] ³ シクロスポリン A (化合物 G) を白色固体として得た。

20

ESMS MH⁺1317.8

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.17 (d, 1H, アミドNH), 7.50 (d, 1H, アミドNH), 7.69 (d, 1H, アミドNH), 7.91 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 5 8 】

スキーム I I に示された手順を使用し、適切なアミンを用いて、以下の化合物を調製した:

【 0 2 5 9 】

化合物 A H (表 16 を見られたい) [(6 R , 7 R , 8 S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 8 - (メチルアミノ) - 1 - N - ジエチルアミノ - ノナン酸] ¹ [(R) - メチル - S a r] ³ シクロスポリン A

30

ESMS MH⁺1303.8

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.14 (d, 1H, アミドNH), 7.50 (d, 1H, アミドNH), 7.67 (d, 1H, アミドNH), 7.93 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 6 0 】

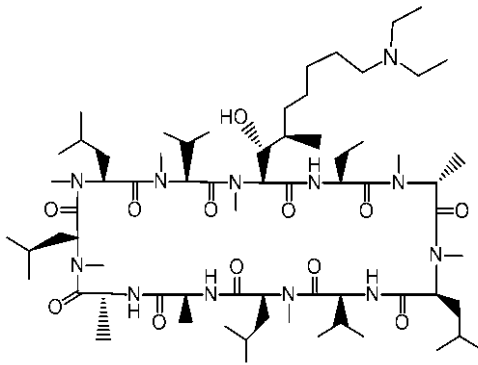
化合物 A I (表 16 を見られたい) [(6 R , 7 R , 8 S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 8 - (メチルアミノ) - 1 - N - (2 - メトキシ) エチルアミノ - ノナン酸] ¹ [(R) - メチル - S a r] ³ シクロスポリン A

40

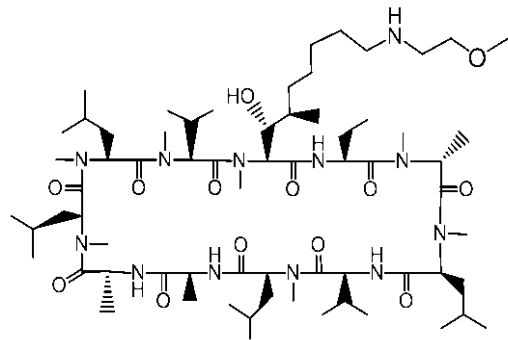
ESMS MH⁺1305.7

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.16 (d, 1H, アミドNH), 7.51 (d, 1H, アミドNH), 7.67 (d, 1H, アミドNH), 7.93 (d, 1H, アミドNH).

【化 9 7】



化合物AH



化合物AI

10

【0261】

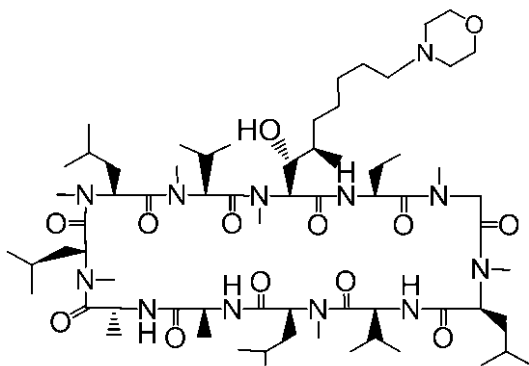
化合物C (表4を見られたい) [(6R, 7R, 8S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 8 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリニル - ノナン酸] ¹シクロスポリンA

ESMS MH⁺1303.8

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.15 (d, 1H, アミドNH), 7.5 (d, 1H, アミドNH), 7.7 (d, 1H, アミドNH), 7.95 (d, 1H, アミドNH).

【化 9 8】

20



化合物C

30

【0262】

スキームIII

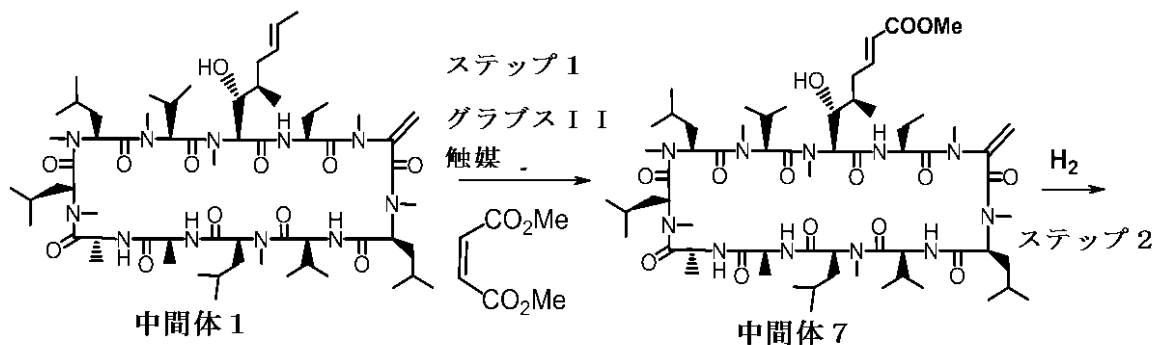
式Iを有する化合物を得る手順であり、式中、n = 1、及びm = 1である。

スキームIII及びIVには、式Iのアミドの合成を行う効率的な工程を記載する。スキームIIIには、グラブスII触媒を使用するメタセシスの使用を記載する一方、スキームIVには、ウィッティヒ(Wittig)化学の使用を記載する。メタセシス経路(スキームIII)は、中間体1から出発するウィッティヒ経路(スキームIV)よりも、2ステップ短い。

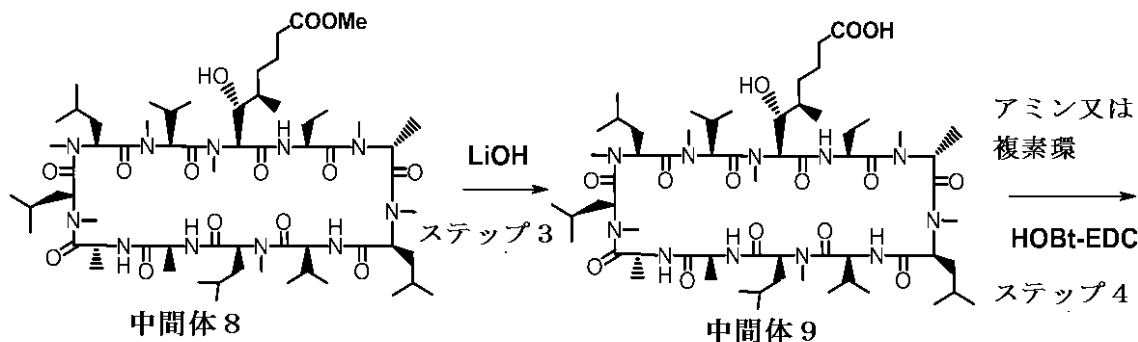
スキームIII

40

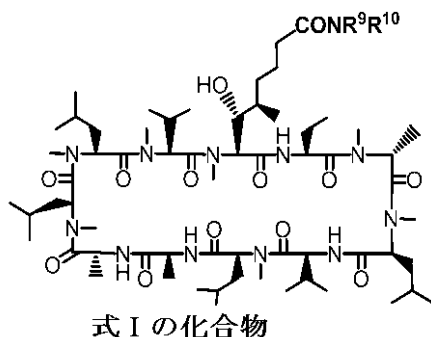
【化 9 9】



10



20



30

【 0 2 6 3 】

中間体 7 の調製

メチレン - Sar]³シクロスポリン A (中間体 1) (242 mg、0.2 mmol) 及びマレイン酸ジメチル (376 μ L、3.0 mmol) を、乾燥ジクロロメタン (4 mL) に溶解させた。混合物を窒素パージした後、第 2 世代のグラブス触媒 (40 mg、0.048 mmol) を加え、その後 18 時間、還流した。反応混合物を室温にまで冷却した後、シリカゲルクロマトグラフィーにより、100%ジクロロメタン - > 96%ジクロロメタン / 4%メタノールの溶媒勾配を使用して精製し、[(2E, 5R, 6R, 7S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - オクタ - 2 - エンジオン酸] メチルエステル]¹ [メチレン - Sar]³シクロスポリン A (中間体 7) を、純白でない固体として得た。

40

ESMS MH⁺1258.98

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 5.74 (d, 1H, オレフィン), 7.00 (dt, 1H, オレフィン), 7.18 (d, 1H, アミドNH), 7.51 (d, 1H, アミドNH), 7.60 (d, 1H, アミドNH), 7.79 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 6 4 】

中間体 8 の調製

[(2E, 5R, 6R, 7S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - オクタ - 2 - エンジオン酸] メチルエステル]¹ [メチレン - Sar]³シクロスポリン A (中間体 7) (68 mg、0.054 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解させ

50

、10%のパラジウム炭素(68mg)を用いて処理した後、1気圧の水素雰囲気下に65時間、置いた。新鮮な触媒(68mg)を反応混合物に加え、水素化をさらに24時間、実行した。反応混合物をセライトに通してろ過した後、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、100%ジクロロメタン->95%ジクロロメタン/5%メタノールの溶媒勾配を使用して精製し、[[(5R, 6R, 7S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - オクタンジオン酸] メチルエステル]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA(中間体8)を白色固体として得た。

ESMS MH⁺1262.71

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.15 (d, 1H, アミドNH), 7.48 (d, 1H, アミドNH), 7.70 (d, 1H, アミドNH), 7.78 (d, 1H, アミドNH).

10

【0265】

中間体8からの中間体9の調製

[[(5R, 6R, 7S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - オクタンジオン酸] メチルエステル]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA(中間体8)(0.34g、0.27mmol)を、テトラヒドロフラン(30mL)に溶解させた後、水(4mL)中、水酸化リチウム(64mg、1.5mmol)の溶液を用いて処理した。反応混合物を室温で25時間、攪拌した後、濃縮した。残渣を、酢酸エチル及び1NのHClを用いて処理した。有機相を、ブラインを用いて洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、100%ジクロロメタン->95%ジクロロメタン/5%メタノールの溶媒勾配を使用して精製し、[(5R, 6R, 7S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - オクタンジオン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA(中間体9)を白色固体として得た。

20

ESMS MH⁺1248.6

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.21 (d, 1H, アミドNH), 7.61 (d, 1H, アミドNH), 7.69 (d, 1H, アミドNH), 8.03 (d, 1H, アミドNH).

【0266】

以下に記載するとおり、手順スキームIIIに示す手順は概して、式Iの多様な化合物を生成するように適合させることができるが、それは、スキームIIIにおけるステップ4で中間体9と反応するアミン又は複素環の構造による。

30

【0267】

中間体9からの化合物Hの調製

[(5R, 6R, 7S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - オクタンジオン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA(中間体9)(50mg、0.04mmol)を、アセトニトリル(2mL)に溶解させ、0、窒素下で攪拌した。モルホリン(8μL、0.09mmol)、続いてN - ヒドロキシベンゾトリアゾール(10mg、0.05mmol)、続いて1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロリド(11mg、0.056mmol)を加えた。反応混合物を、0で30分、攪拌放置した後、室温に温まるまで放置し、17時間、攪拌した。揮発物質を除去し、残渣を、酢酸エチルと水の間で分割し、有機相を、水、ブラインを用いて洗浄した後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、真空中で濃縮し、[(5R, 6R, 7S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - 1 - オキソ - オクタン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA(化合物H)を白色固体として得た。

40

ESMS MH⁺1318.0

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.15 (d, 1H, アミドNH), 7.52 (d, 1H, アミドNH), 7.72 (d, 1H, アミドNH), 8.01 (d, 1H, アミドNH).

【0268】

中間体9からの化合物Tの調製

化合物Hを調製する上に記載の手順において、モルホリンをN - メチルピペラジンに置

50

換することにより、[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 T) を、S C X クロマトグラフィーにより、100%メタノール - >メタノール中、0.14 M のアンモニアの溶媒勾配を使用して精製した後に、白色固体として得た。

ESMS MH⁺1330.8

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.14 (d, 1H, アミドNH), 7.51 (d, 1H, アミドNH), 7.71 (d, 1H, アミドNH), 8.00 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 6 9 】

中間体 9 からの化合物 U の調製

化合物 H を調製する上に記載の手順において、モルホリンをジエチルアミンに置換することにより、[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - ジエチルアミノ - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 U) を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、100%ジクロロメタン - > 95%ジクロロメタン / 5%メタノールの溶媒勾配を使用して精製した後に、白色固体として得た。

ESMS MH⁺1303.8

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.12 (d, 1H, アミドNH), 7.50 (d, 1H, アミドNH), 7.69 (d, 1H, アミドNH), 7.98 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 7 0 】

中間体 9 からの化合物 W の調製

化合物 H を調製する上に記載の手順において、モルホリンを 2 - アミノ - エタンスルホン酸ジメチルアミドに置換することにより、[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - { スルホン酸ジメチルアミド } - エチルアミノ) - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 W) を、S C X クロマトグラフィーにより、メタノールを使用して精製した後に、白色固体として得た。

ESMS MH⁺1382.6

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 6.99 (t, 1H, アミドNH), 7.23 (d, 1H, アミドNH), 7.62 (d, 1H, アミドNH), 7.80 (d, 1H, アミドNH), 8.12 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 7 1 】

中間体 9 からの化合物 Y の調製

化合物 H を調製する上に記載の手順において、モルホリンを 2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミンに置換することにより、[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - { 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - エチルアミノ) - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 Y) を、100%メタノール - >メタノール中、0.14 M のアンモニアの溶媒勾配を使用して精製した後に、白色固体として得た。

ESMS MH⁺1341.9

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 6.61 (m, 1H, アミドNH), 6.82 (bs, 1H, イミダゾールCH), 7.22 (d, 1H, アミドNH), 7.56 (bs, 1H, イミダゾールCH), 7.64 (d, 1H, アミドNH), 7.78 (d, 1H, アミドNH), 8.12 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 7 2 】

中間体 9 からの化合物 Z の調製

化合物 H を調製する上に記載の手順において、モルホリンをチオモルホリン 1, 1 - ジオキシドに置換することにより、[(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 1, 1 - ジオキソ } チオモルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - オクタン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³シクロスポリン A (化合物 Z) を、S C X クロマトグラフィーにより、メタノールを使用して精製した後に、白色固体として得た。

10

20

30

40

50

ESMS MH⁺1365.3

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.21 (d, 1H, アミドNH), 7.58 (d, 1H, アミドNH), 7.74 (d, 1H, アミドNH), 8.08 (d, 1H, アミドNH).

【0273】

化合物H、T、U、W、Y、及びZの化学構造、従って式を、以下に示す。

【0274】

中間体9からの化合物ZZの調製

化合物Hを調製する上に記載の手順において、モルホリンを(3aR⁺, 6aS⁺)-2-メチルオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロールに置換することにより、[(5R, 6R, 7S)-6-ヒドロキシ-5-メチル-7-(メチルアミノ)-1-(N-(3aR⁺, 6aS⁺)-2-メチルオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロロ)-1-オキソ-オクタン酸]¹[(R)-メチル-Sar]³シクロスポリンA(化合物ZZ)を、SCXクロマトグラフィーにより、100%メタノール->メタノール中、0.14Mのアンモニアの溶媒勾配を使用して精製した後に、白色固体として得た。

ESMS MH⁺1356.6

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.13 (d, 1H, アミドNH), 7.50 (d, 1H, アミドNH), 7.71 (d, 1H, アミドNH), 8.00 (d, 1H, アミドNH).

【0275】

中間体9からの化合物ZYの調製

化合物Hを調製する上に記載の手順において、モルホリンを2-メトキシ-エチルアミンに置換することにより、[(5R, 6R, 7S)-6-ヒドロキシ-5-メチル-7-(メチルアミノ)-1-(2-メトキシエチルアミノ)-1-オキソ-オクタン酸]¹[(R)-メチル-Sar]³シクロスポリンA(化合物ZY)を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、100%ジクロロメタンから95%ジクロロメタン/5%メタノールへの溶媒勾配を使用して精製した後に、白色固体として得た。

ESMS MH⁺1306.0

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 6.39 (bt, 1H, アミドNH), 7.20 (d, 1H, アミドNH), 7.59 (d, 1H, アミドNH), 7.78 (d, 1H, アミドNH), 8.11 (d, 1H, アミドNH).

【0276】

中間体9からの化合物ZXの調製

化合物Hを調製する上に記載の手順において、モルホリンを(1,4-ジオキサン-2-イルメチル)アミンに置換することにより、[(5R, 6R, 7S)-6-ヒドロキシ-5-メチル-7-(メチルアミノ)-1-(1,4-ジオキサン-2-イルメチル)アミノ)-1-オキソ-オクタン酸]¹[(R)-メチル-Sar]³シクロスポリンA(化合物ZX)を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、100%ジクロロメタンから95%ジクロロメタン/5%メタノールへの溶媒勾配を使用して精製した後に、白色固体として得た。

ESMS MH⁺1347.7

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 6.41 (dd, 1H, アミドNH), 7.20 (d, 1H, アミドNH), 7.62 (bs, 2H, アミドNH), 7.78 (d, 1H, アミドNH), 8.12 (d, 1H, アミドNH).

【0277】

手順に記載のスキームIIIに記載の手順を使用し、ステップ4でピペリジンを用いて、化合物Qを調製した。

【0278】

化合物Q(表11を見られたい) [(5R, 6R, 7S)-6-ヒドロキシ-5-メチル-7-(メチルアミノ)-1-ピペリジノ-1-オキソ-オクタン酸]¹[(R)-メチル-Sar]³シクロスポリンA

ESMS MH⁺1315.6

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.14 (d, 1H, アミドNH), 7.51 (d, 1H, アミドNH), 7.71 (d, 1H, アミドNH), 8.02 (d, 1H, アミドNH).

【 0 2 7 9 】

スキーム I I I に記載の手順を使用し、出発物質としてシクロスポリン、そしてステップ 4 においてモルホリンをアミンとして用いて、化合物 E を調製した。

【 0 2 8 0 】

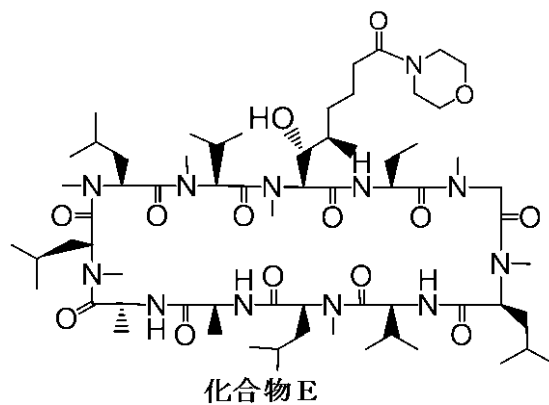
化合物 E [(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ)
- 1 - N - モルホリノ - 1 - オキソ - オクタン酸]¹シクロスポリン A

ESMS MH⁺1303.68

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.15 (d, 1H, アミドNH), 7.5 (d, 1H, アミドNH), 7.75 (d, 1H, アミドNH), 8.1 (d, 1H, アミドNH).

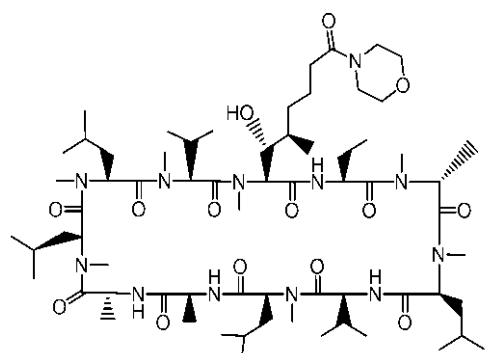
【 化 1 0 0 】

10

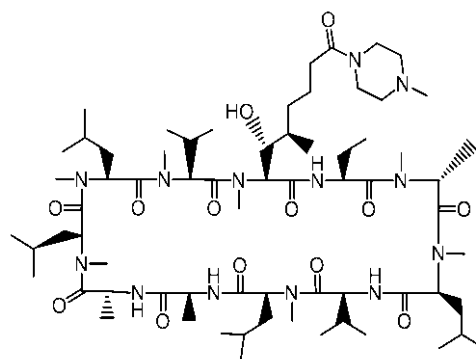


20

【化 1 0 1】

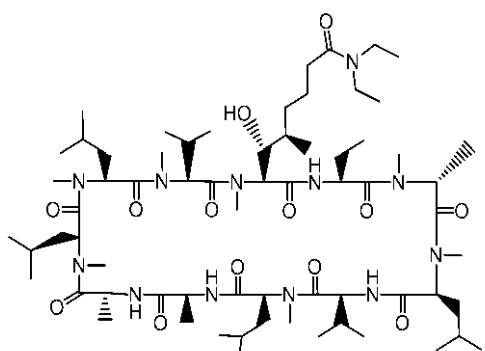


化合物H

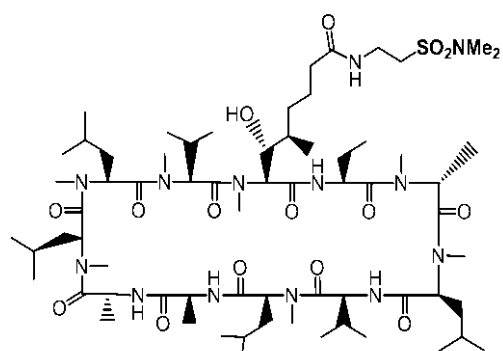


化合物T

10

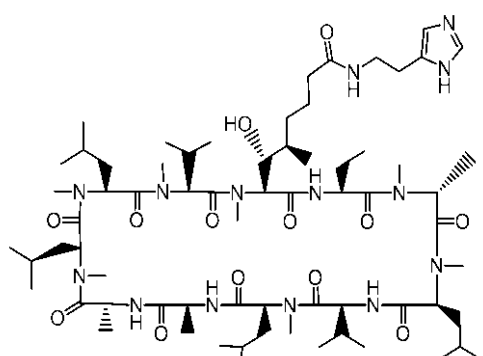


化合物U

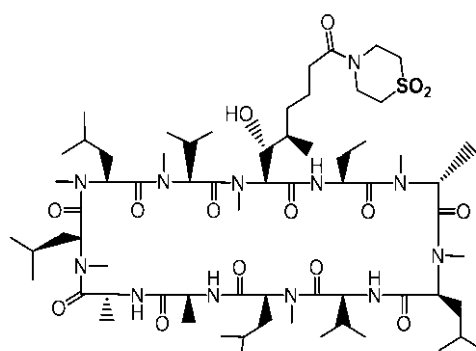


化合物W

20

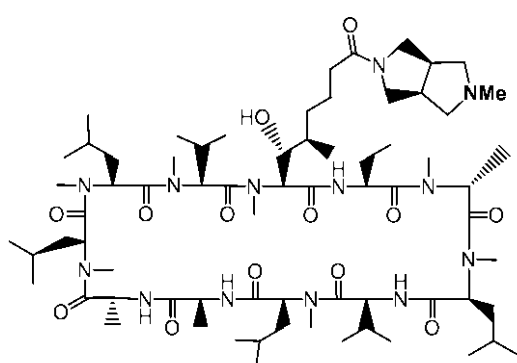


化合物Y

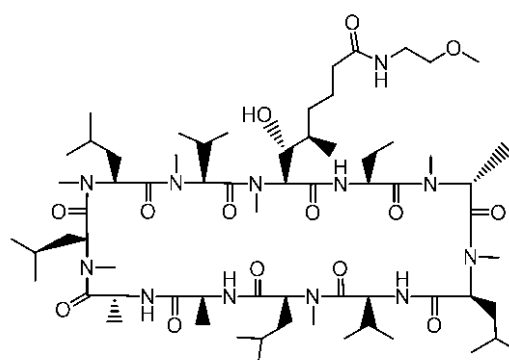


化合物Z

30



化合物Z Z

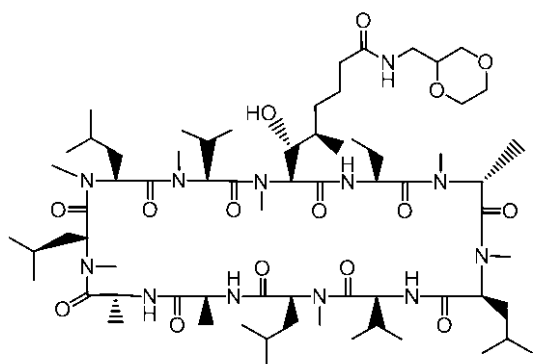


化合物Z Y

40

50

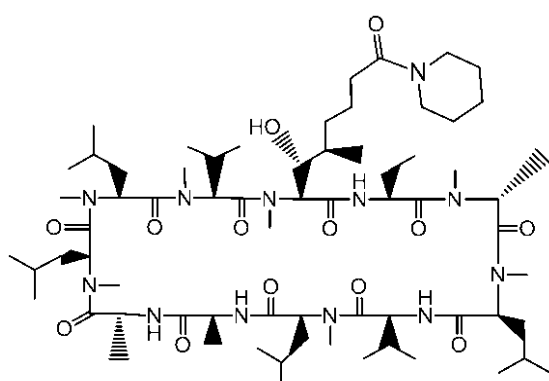
【化 1 0 2】



化合物 Z X

10

【化 1 0 3】



化合物 Q

20

【 0 2 8 1】

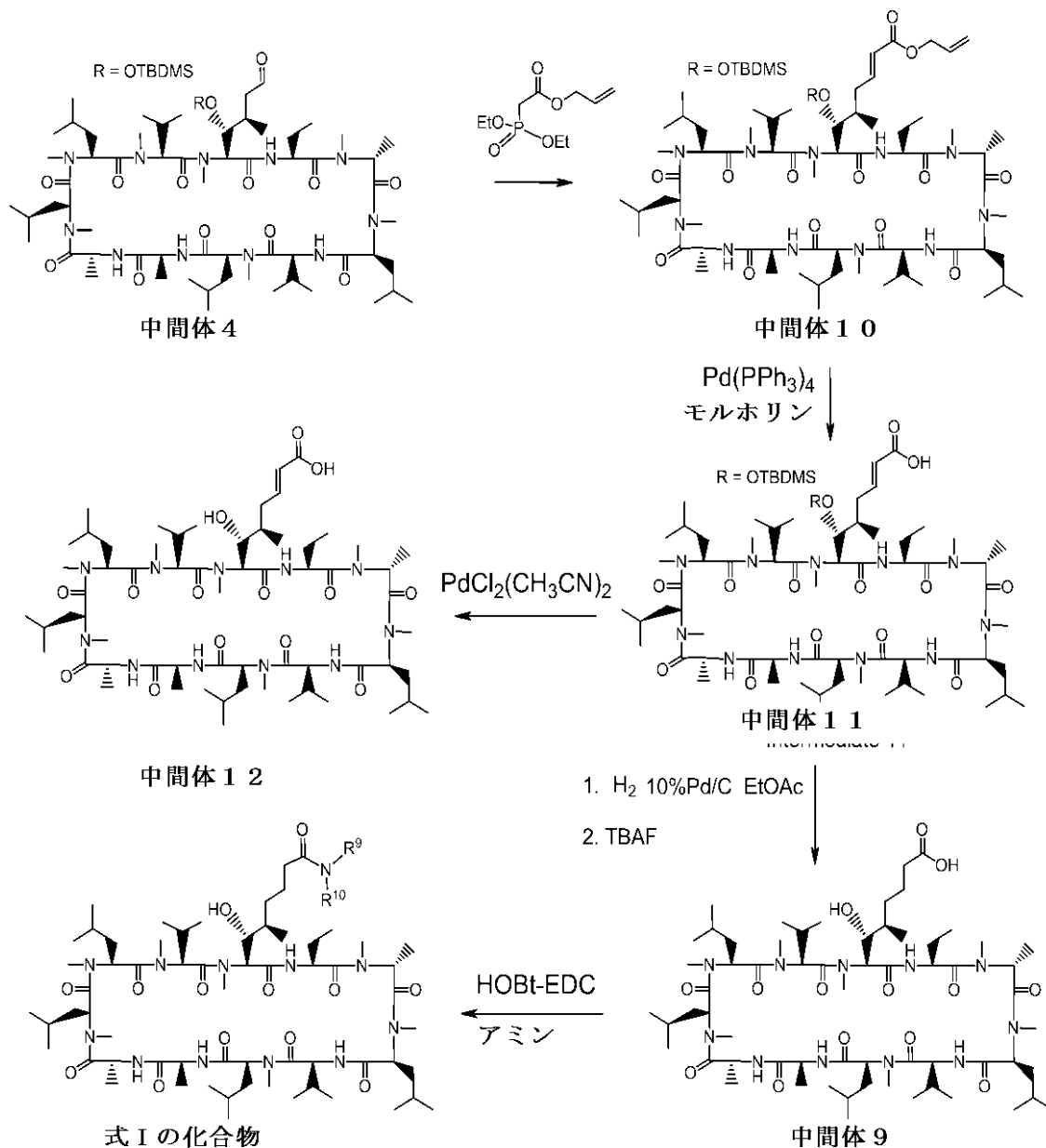
スキーム I V

式 I を有する化合物を得る手順であり、式中、 $n = 1$ 及び $m = 1$ である。

スキーム I V

30

【化 1 0 4】



10

20

30

スキーム IV については、中間体 4 を、上のスキーム I に記載のとおり調製する。

【0282】

中間体 4 から中間体 10 の調製

アセトニトリル (5 mL) 中、塩化リチウム (127 mg、3 mmol) の懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン (522 μL 、3 mmol)、及びアリルジエチルホスホノアセテート (89 μL 、0.42 mmol) を相次いで加えた。混合物を室温で 15 分間、攪拌した後、アセトニトリル/メタノール (50/50、8 mL) 中、[(3R, 4R, 5S)-4-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-メチル-5-(メチルアミノ)-1-オキソ-ヘキサン酸] 1 [(R)-メチル-Sar] 3 シクロスポリン A (中間体 4) (393 mg、0.3 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を室温で 18 時間、攪拌した後、真空中で濃縮した。残渣を、酢酸エチルと 1 M の HCl の間で分割し、有機相を、さらに 1 M の HCl を用いて 2 回、続いて重炭酸ナトリウム飽和水溶液を用いて洗浄した。有機相を硫化ナトリウム上で乾燥させた後、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、100% ジクロロメタンから 95% ジクロロメタン/5% メタノールへの溶媒勾配を使用して精製し、[(2E, 5R, 6R, 7S)-6-(

40

50

t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - オクタ - 2 - エンジオン酸] アリルエステル] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (中間体 10) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 5.73 (d, 1H, オレフィン), 7.06 (dt, 1H, オレフィン), 7.5 (m, 2H, アミドNH), 7.90 (d, 1H, アミドNH), 8.37 (d, 1H, アミドNH).

【0283】

中間体 10 からの中間体 11 の調製

乾燥 THF (4 mL) 中、[(2E, 5R, 6R, 7S) - 6 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - オクタ - 2 - エンジオン酸] アリルエステル] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (中間体 10) (97 mg、0.069 mmol) の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (16 mg、0.0138 mmol) を加える前後で 5 分間、窒素ガスバブリングを行った。モルホリン (62 μL、0.69 mmol) をその後に加え、反応混合物を室温で 20 時間、攪拌した。揮発物質を除去し、残渣を、酢酸エチルに溶解させ、1 M の HCl を用いて 2 回、その後、ブラインを用いて 1 回、洗浄した。有機相を硫化ナトリウム上で乾燥させた後、真空中で濃縮した。NMR 分析から、反応が完了していないことが示されたので、混合物を再び上に記載のとおり処理し、そして今度は 3 日間、室温で攪拌した。その後処理により、残渣が得られ、これを、シリカゲルクロマトグラフィーにより、100% ジクロロメタンから 96% ジクロロメタン / 4% メタノールへの溶媒勾配を使用して精製し、[(2E, 5R, 6R, 7S) - 6 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - オクタ - 2 - エンジオン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (中間体 11) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.49 (d, 1H, アミドNH), 7.59 (d, 1H, アミドNH), 7.78 (d, 1H, アミドNH), 8.42 (d, 1H, アミドNH).

【0284】

中間体 11 からの中間体 12 の調製

乾燥アセトン (2 mL) 中、[(2E, 5R, 6R, 7S) - 6 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - オクタ - 2 - エンジオン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (中間体 11) (56 mg、0.041 mmol) の溶液に、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II) (1 mg、0.004 mmol) を加える前後で 5 分間、窒素ガスバブリングを行った。反応混合物を室温で 17 時間、攪拌した後、さらなる乾燥アセトン (2 mL) 及びビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II) (1 mg、0.004 mmol) を加えて、反応混合物をさらに 3 日間、攪拌した。反応混合物を、溶媒としてジエチルエーテル及びメタノールを使用して、セライトに通してろ過した。溶媒を蒸発させ、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、100% ジクロロメタンから 95% ジクロロメタン / 5% メタノールへの溶媒勾配を使用して精製することにより、[(2E, 5R, 6R, 7S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - オクタ - 2 - エンジオン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (中間体 12) を白色固体として得た。

ESMS MH+1246.7

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.19 (d, 1H, アミドNH), 7.50 (d, 1H, アミドNH), 7.65 (d, 1H, アミドNH), 8.05 (d, 1H, アミドNH).

【0285】

中間体 11 からの中間体 9 の調製

[(2E, 5R, 6R, 7S) - 6 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - オクタ - 2 - エンジオン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (中間体 11) (100 mg、0.073 mmol) を、メタノール (20 mL) に溶解させ、10% のパラジウム炭素 (50 mg) を用いて処理した後、1 気圧の水素雰囲気下に 17 時間、置いた。反応混合物を、セライトに通してろ過した後、真空中で濃縮して、中間体 11 をジヒドロ化したものである [(5R, 6R, 7S

)-6-(t-ブチルメチルシラニルオキシ)-5-メチル-7-(メチルアミノ)-オクタンジオン酸]1[(R)-メチル-Sar]3シクロスポリンA(中間体56)を、白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.49 (d, 1H, アミドNH), 7.83 (m, 2H, アミドNH), 8.30 (d, 1H, アミドNH).

【0286】

テトラヒドロフラン(4 mL)中、[(5R, 6R, 7S)-6-(t-ブチルジメチルシラニルオキシ)-5-メチル-7-(メチルアミノ)-オクタンジオン酸]1[(R)-メチル-Sar]3シクロスポリンA(中間体56)(95 mg、0.07 mmol)の溶液を、テトラヒドロフラン(350 μ L、0.35 mmol)中、1 Mのテトラブチルアンモニウムフルオリドの溶液を用いて処理した。反応混合物を室温で23時間、攪拌した。揮発物を除去し、残渣を酢酸エチルと水の間で分割し、有機相を、水を用いて2回、洗浄した後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、100%ジクロロメタンから94%ジクロロメタン/6%メタノールへの溶媒勾配を使用して精製し、[(5R, 6R, 7S)-6-ヒドロキシ-5-メチル-7-(メチルアミノ)-オクタンジオン酸]1[(R)-メチル-Sar]3シクロスポリンA(中間体9)を白色固体として得た。

ESMS MH+1248.6

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.21 (d, 1H, アミドNH), 7.61 (d, 1H, アミドNH), 7.69 (d, 1H, アミドNH), 8.03 (d, 1H, アミドNH).

【0287】

スキームIVにおける最終ステップである、式Iの化合物への中間体9の転換は、上の、スキームIII中、ステップ4の記載のとおりに行う。

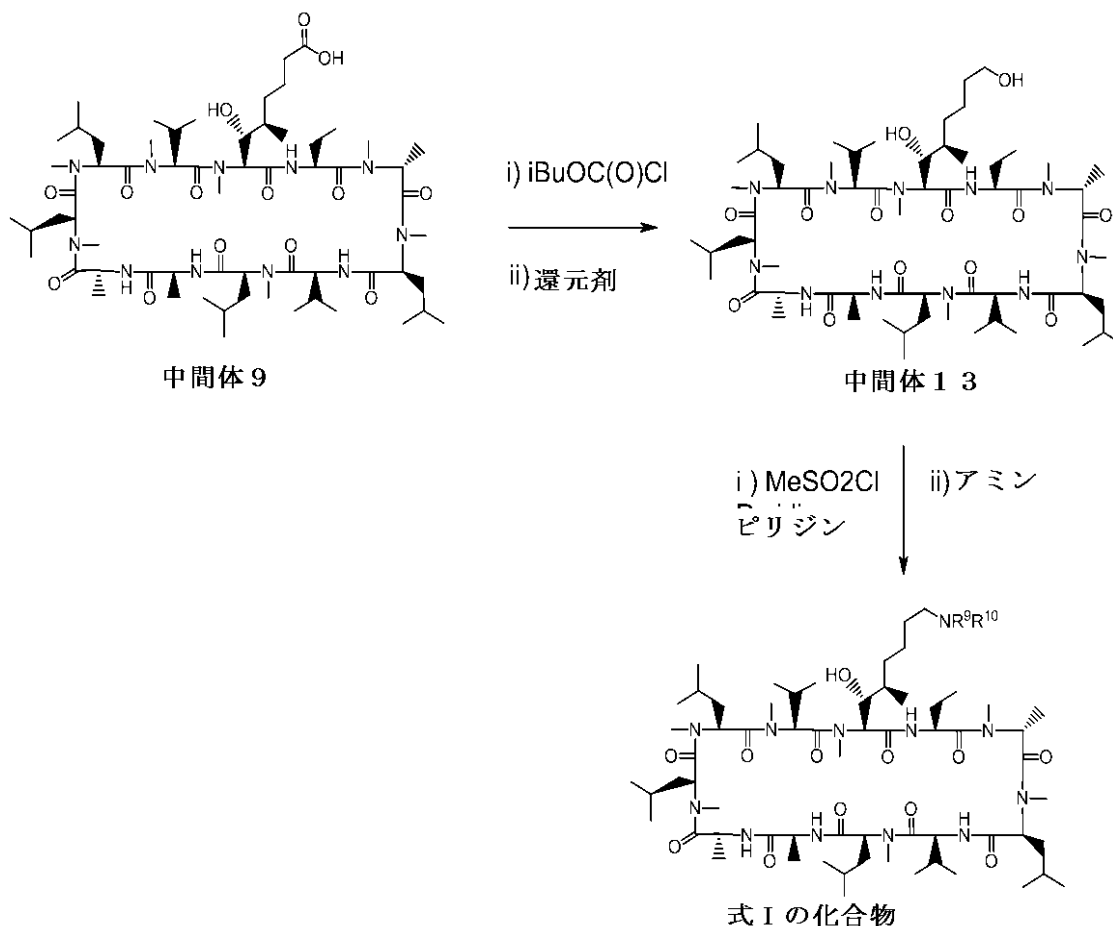
スキームV

式Iを有する化合物を得る手順であり、式中、n = 2 及び m = 0 である。

10

20

【化 1 0 5】



10

20

【 0 2 8 8】

中間体 9 の調製

スキーム V の目的のために、中間体 9 をスキーム I V に記載のとおり調製する。

【 0 2 8 9】

中間体 13 の調製

溶媒、例えばジクロロメタン中、中間体 9 の溶液に、イソブチルカルボニルクロリドを、塩基、例えばトリエチルアミンと共に加える。ろ過による固体の除去後に溶媒を蒸発させ、無水物を得る。この無水物を、溶媒、例えばジオキサンに溶解させ、アルコールである中間体 13 得ることを目的として、還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムを加える。

【 0 2 9 0】

中間体 13 からの式 I の化合物の調製

中間体 13 を DCM に溶解させ、メタンスルホニルクロリド及びピリジンを加える。産物を、溶媒、例えばアセトニトリルに溶解させ、塩基、例えば炭酸セシウムを加える。スキーム V に示す式 I の化合物を得るために、必要なアミンを加え、反応混合物を、室温と 60° の間の温度で攪拌する。

40

【 0 2 9 1】

代替りの出発アルデヒド、例えば、以下に示されるとおり、含有炭素が一つ少ない中間体 15 を使用し、そしてスキーム I V 及び X a に記載の同一の化学を用いて、 $n = 1$ 及び $m = 0$ であるアミンを調製し、 $n = 0$ 及び $m = 1$ であるアミドを調製する。そのような合成に使用される代替りの出発アルデヒドは、以下のスキーム V I に示すとおり調製することができる。

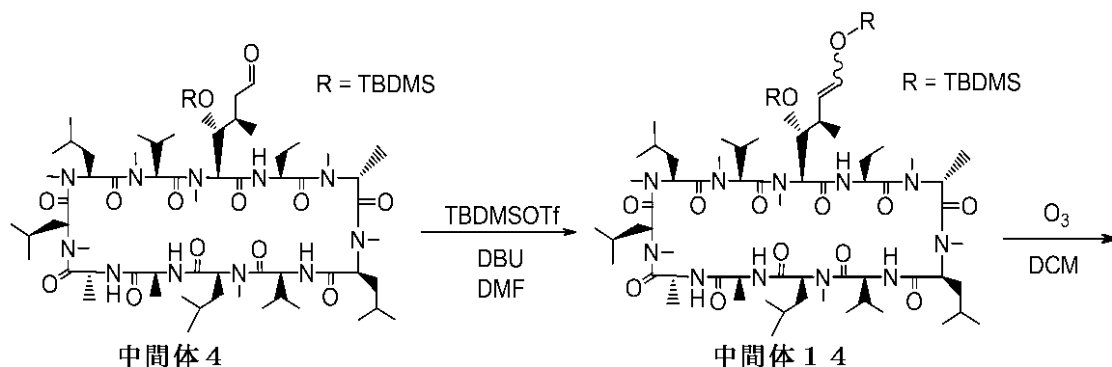
【 0 2 9 2】

スキーム V I

中間体 15 (アルデヒド) の調製

50

【化 1 0 6】



10

20

【 0 2 9 3】

中間体 4 の調製

スキーム V I の目的のため、中間体 4 をスキーム I に従って調製する。

【 0 2 9 4】

中間体 1 4 の調製

0 に冷却した DMF (1 m l) 中、[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸]¹ [メチレン - S a r]³ シクロスポリン A (中間体 4) (0 . 4 g) の溶液に、DBU (0 . 5 m l) を加え、続いて DMF (0 . 5 m l) 中、TBDMSOTf (0 . 3 8 m l) の溶液を滴下して加え、反応物を窒素雰囲気下で 1 8 時間、攪拌した。この後、反応混合物を、酢酸エチル (1 0 m l) 及び H₂O (1 0 m l) を用いて希釈した。有機層を分離し、乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させた。

30

【 0 2 9 5】

粗生成物を、MPLC クロマトグラフィーにより、100%ジクロロメタン - > 2%メタノール / 98%ジクロロメタンの溶媒勾配を用いて精製し、中間体 1 4 を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.43 (d, 1H, アミドNH), 7.58 (d, 1H, アミドNH), 7.93 (d, 1H, アミドNH), 8.58 (d, 1H, アミドNH).

40

【 0 2 9 6】

中間体 1 5 の調製

中間体 1 4 (0 . 3 3 g 、 約 0 . 2 3 m m o l) の溶液を、中間体 3 (スキーム 1 、 ステップ 2) の調製に使用される方法に従って調製し、[(2 R , 3 R , 4 S) - 3 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ペンタン酸]¹ [メチレン - S a r]³ シクロスポリン A、中間体 1 5 を透明な油として得た。

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.44 (d, 1H, アミドNH), 7.47 (d, 1H, アミドNH), 7.97 (d, 1H, アミドNH), 8.67 (d, 1H, アミドNH), 9.52 (s, 1H, アルデヒドH).

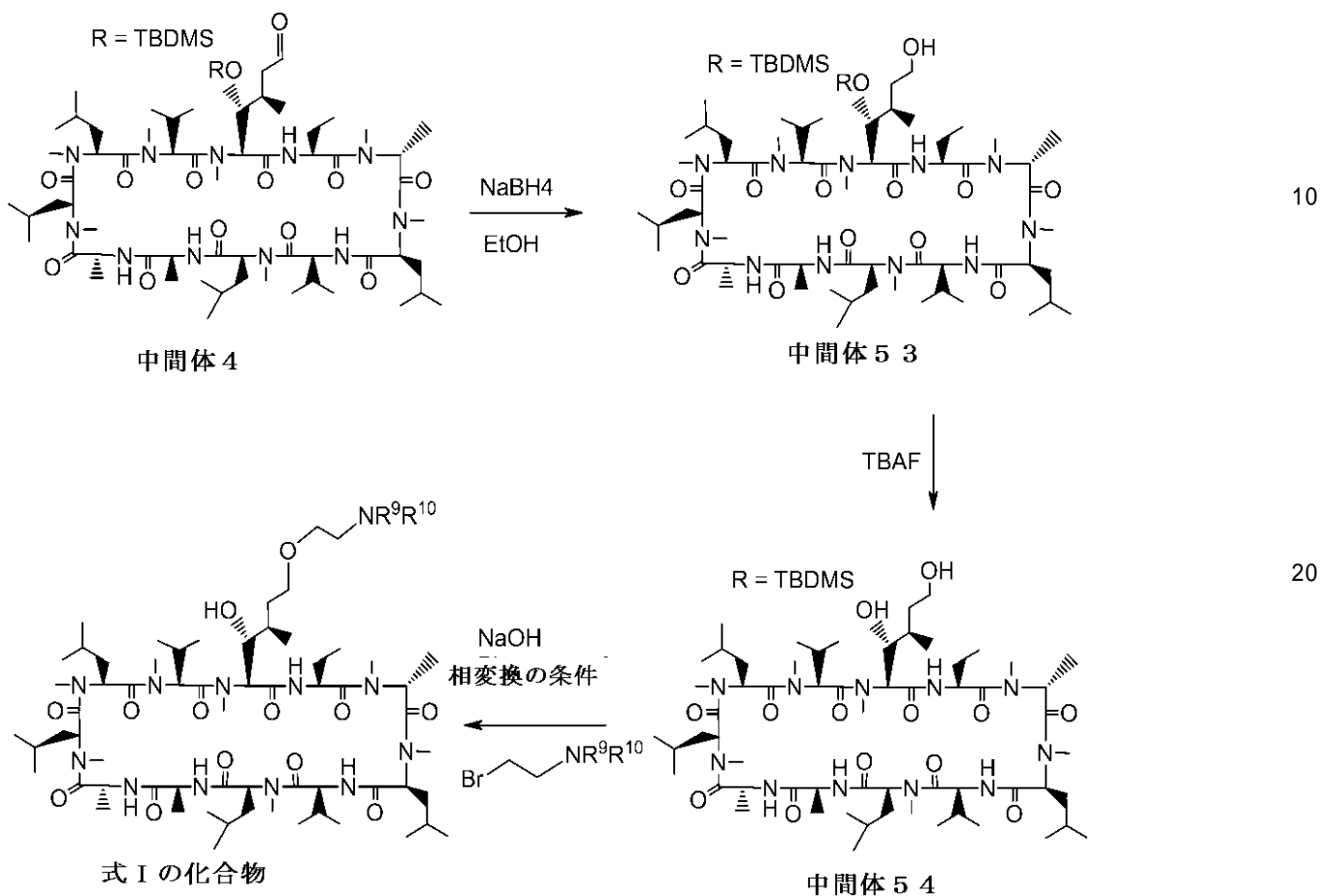
【 0 2 9 7】

50

スキーム V I I

式 I を有する化合物を得る手順であり、式中、 R^8 は、 CH_2O 、 $n = 2$ 、及び $m = 0$ である。

【化 107】



【0298】

中間体 53 の調製

中間体 53 を、米国特許出願公開第 2004/0110666 号に記載のとおり、溶媒、例えばメタノール中、水素化ホウ素ナトリウムを使用して、アルデヒドである中間体 4 の還元により調製した。

【0299】

具体的には、中間体 4 (0.17 g、0.13 ミリモル) をメタノール (5 ml) に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム (0.01 g、0.26 ミリモル) を攪拌しながら加えた。3 時間、攪拌した後、反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと水の間で分割した。酢酸エチル層を分離し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。産物を蒸発させ、中間体 53 を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) 7.57 (d, 1H, アミド NH), 7.81 (d, 1H, アミド NH), 7.72 (d, 1H, アミド NH), 8.40 (d, 1H, アミド NH).

【0300】

中間体 54 の調製

中間体 53 (0.18 g、0.13 ミリモル) を THF (2 ml) に溶解させ、1 M のフッ化テトラブチルアンモニウム (0.2 ml、0.2 ミリモル) を用いて一晩、攪拌することにより脱保護した。溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタンに吸収させ、水で洗浄し (× 3 回)、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を蒸発により除去し、得られた粗化合物を MPLC により精製して、必要な中間体 54 を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) 7.32 (d, 1H, アミド NH), 7.53 (d, 1H, アミド NH), 7.86 (d,

1H, アミドNH), 8.17 (d, 1H, アミドNH).

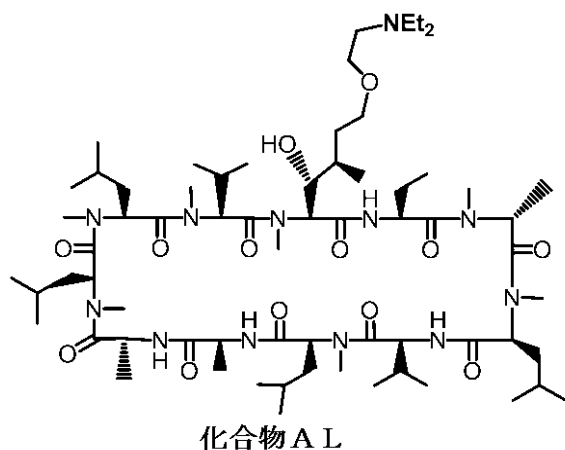
中間体 54 からの式 I の化合物の調製

【0301】

中間体 54 (0.07 g, 0.058 ミリモル) を、DCM (1 mL) に溶解させ、2-ブロモ-N,N-ジエチルエチルアミンヒドロブロミド (0.02 g, 0.058 ミリモル) を反応混合物に加え、続いて 40% の水酸化カリウム (1 mL) 水溶液を加えて、反応混合物を室温で一晩、攪拌した。反応混合物を、水 (15 mL) を用いて希釈し、さらなる DCM (15 mL) を加えた後、DCM 層を分離し、無水硫化マグネシウム上で乾燥させた。産物を蒸発させ、残渣を、分取薄層クロマトグラフィー (×2 回) を用いて精製し、式 I を有する化合物 (この例では、[(3R, 4R, 5S)-4-ヒドロキシ-3-メチル-5-(メチルアミノ)-1,2-(N,N-ジエチルアミノ)エトキシ-ヘキササン酸]¹[(S)-チオ-イソプロピル-Sar]³シクロスポリン A (化合物 AL)) を得た。その他のアルキルハロゲン化物、例えばヨードメタン及び 4-(2-クロロエチル)モルホリンを使用して、スキーム V I I に従って式 I のその他の化合物を同様に調製してもよい。

10

【化108】



20

【0302】

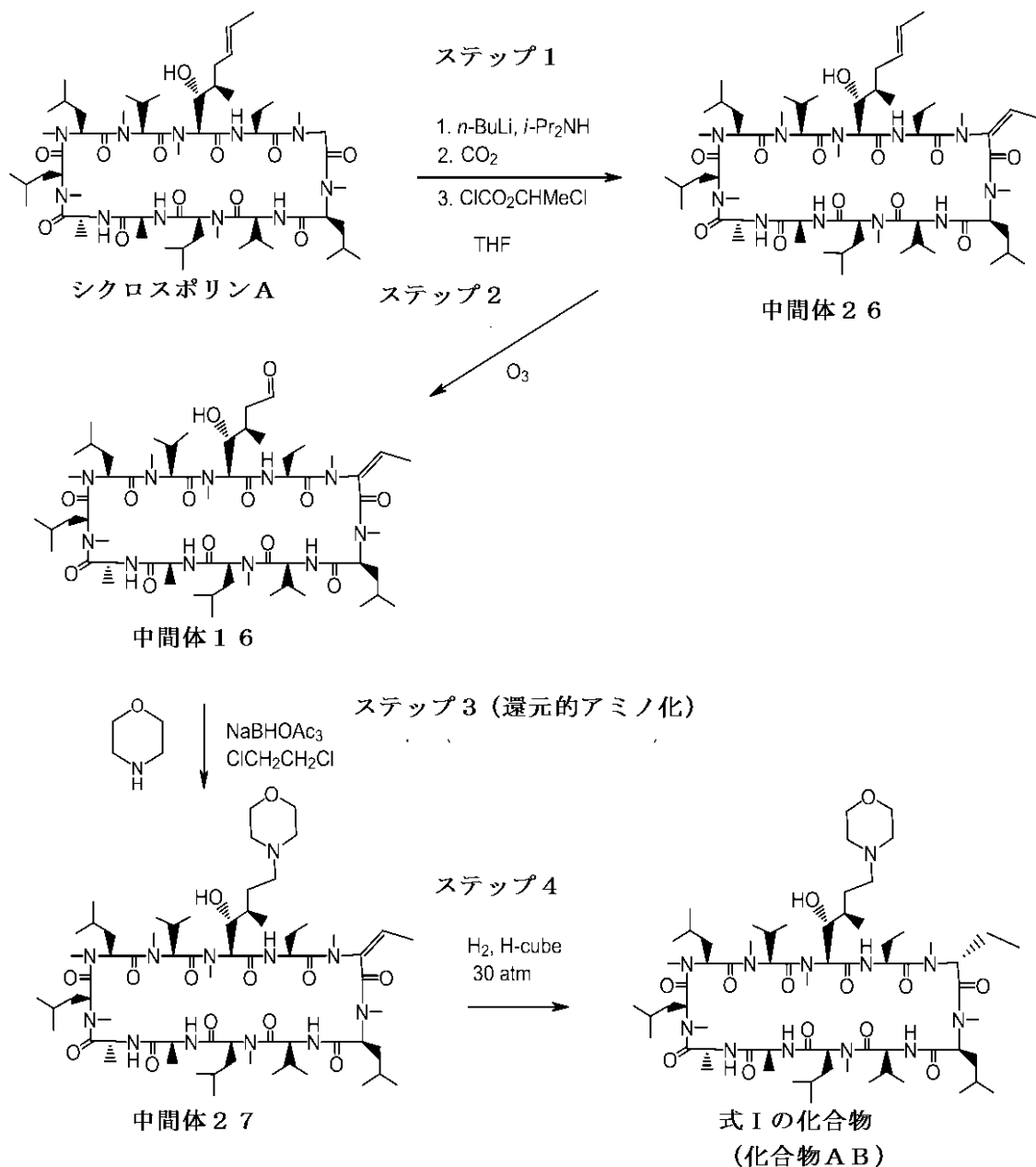
スキーム V I I I

式 I を有する化合物を得る手順であり、式中、 R^1 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^{11} は O であり、 $n = 0$ 、 $m = 0$ 、そして $p = 1$ である。

スキーム V I I I :

30

【化 1 0 9】



10

20

30

40

50

【 0 3 0 3】

中間体 2 6 の調製 (ステップ 1)

中間体 2 6 を、クロロギ酸クロロメチルの代わりにクロロギ酸クロロエチルを使用することを除いて、中間体 1 を調製した手順に従って調製する。

【 0 3 0 4】

中間体 1 6 (ステップ 2) の調製

上のスキーム V I I I におけるステップ 2 を、ステップ 2、スキーム 1 に記載のものと同一の方法で実行し、中間体 1 6 を得た。上に示すあらゆるスキームにおいて中間体 1 を中間体 1 6 に置換して、R¹ がエチルである式 I の化合物を得てもよい。

【 0 3 0 5】

中間体 2 7 (ステップ 3) の調製

ジクロロメタン (10 ml) 中、[(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸]¹ [エチル - 2 - エン - Sar]³ シクロスポリン A (中間体 1 6) (0.219 g、0.18 mmol) の攪拌溶液に、モルホリン (0.079 ml、0.9 mmol)、及びナトリウムトリアセトキシボ

ロヒドリド (0.160 g、0.9 mmol) を加え、反応混合物を室温で 18 時間、攪拌した。この後、さらなる量のモルホリン (0.079 mL、0.9 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.160 g、0.9 mmol) を加え、反応混合物を 40 で 4.5 時間、攪拌した。この後、さらなる量のモルホリン (0.025 mL、0.28 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.035 g、0.2 mmol) を加え、反応混合物を 40 で 66 時間、攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタンを用いて希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液、ブラインを用いて洗浄した後、有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過して蒸発させた。[(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサ酸]¹[エチル - 2 - エン - Sar]³シクロスポリン A (中間体 27) を、SCX クロマトグラフィーにより、100%メタノール ->メタノール中、0.14 M のアンモニアの溶媒勾配使用して精製し、白色固体として得た。

10

ESMS MH^+ 1287.2

¹H NMR (CDCl_3 , ppm) 7.15 (d, 1H, アミドNH), 7.23 (d, 1H, アミドNH), 7.72 (d, 1H, アミドNH), 7.81 (d, 1H, アミドNH).

【0306】

代わりとなる式 I の化合物は、スキーム V I I I に従って、スキーム V I I I 中のステップ 3 において代わりの複素環又はアミンを使用して、生成してもよい。

【0307】

本発明の化合物を生成するスキーム V I I I におけるステップ 3 で、モルホリンの代わりに使用してもよい代表的な化合物には、限定はされないが、2メチルオクタヒドロピロロ[3, 4c]ピロール、ペリジン、N - メチルペラジン、ホモモルホリン、及びピロリジンが挙げられる。

20

【0308】

化合物 A B の調製

メタノール (20 mL) 中、[(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサ酸]¹[エチル - 2 - エン - Sar]³シクロスポリン A (中間体 27) (0.187 g、0.145 mmol) の溶液を 2 回、30 気圧の水素下、30 で H - cube 系において 10% のパラジウム炭素カートリッジに通した。反応混合物を濃縮し、残渣を、MPLC クロマトグラフィーにより、100%ジクロロメタン -> 10%のアンモニア水溶液 (0.88) を含有する、95%ジクロロメタン / 5%メタノールの溶媒勾配を用いて精製し、[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサ酸]¹[(R) - エチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 A B) を白色固体として得た。

30

【0309】

H - cube は、圧力下で水素化を実行する、連続フローの反応器である。水素化は、30 気圧の水素圧力でパラジウム炭素触媒を使用して実行した。

ESMS MH^+ 1289.5

¹H NMR (CDCl_3 , ppm) 7.19 (d, 1H, アミドNH), 7.37 (d, 1H, アミドNH), 7.80 (d, 1H, アミドNH), 7.98 (d, 1H, アミドNH).

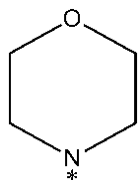
40

【0310】

スキーム I X

式 I を有する化合物を得る手順であり、式中、 R^1 は、 SCH_3 であり、 R^{11} は O であり、 $n = 0$ 、 $m = 0$ 及び $p = 1$ であり、式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着する N は一体になって、

【化 1 1 0】

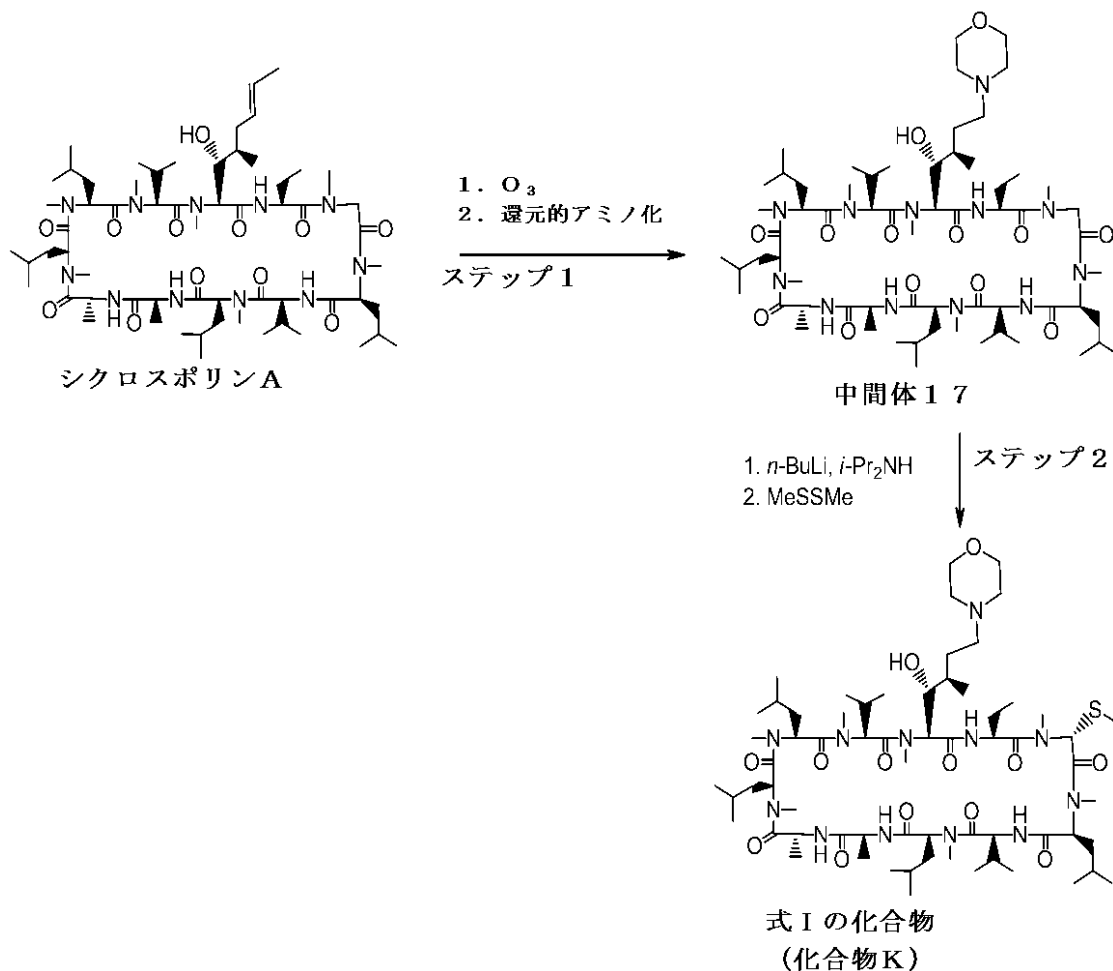


を形成し、式中、「 $*$ 」は、 R^5 への付着点を示す。

【0 3 1 1】

スキーム I X :

【化 1 1 1】



【0 3 1 2】

中間体 1 7 (化合物 A) の調製

[(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸)] 1 シクロスポリン A (中間体 1 7、化合物 A) を、スキーム V I I I のステップ 2 及び 3 に従って、ステップ 3 における反応物質としてモルホリンを使用して調製する。

ESMS MH^+ 1261.59

^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 7.17 (d, 1H, アミドNH), 7.40 (d, 1H, アミドNH), 7.74 (d, 1H, アミドNH), 7.91 (d, 1H, アミドNH)

【0 3 1 3】

化合物 L L (表 2 を見られたい) [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - メチルピペラジニル - ヘキサン酸)] 1 シクロスポリン A を、ステップ 3 における反応物質として N - メチルピペラジンを使用することに

より、同様な方法で調製した。

ESMS MH^+ 1274.64

1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.17 (d, 1H, アミドNH), 7.39 (d, 1H, アミドNH), 7.75 (d, 1H, アミドNH), 7.92 (d, 1H, アミドNH)

【0314】

化合物NN (表3を見られたい) [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - メチルピペラジニル - ヘキサン酸)] 1シクロスポリンAを、ステップ3における反応物質としてケトピペラジンを使用することにより、同様な方法で調製した。

ESMS MH^+ 1274.71

1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.05 (d, 1H, アミドNH), 8.05 (d, 1H, アミドNH), 8.35 (d, 1H, アミドNH), 8.41 (d, 1H, アミドNH).

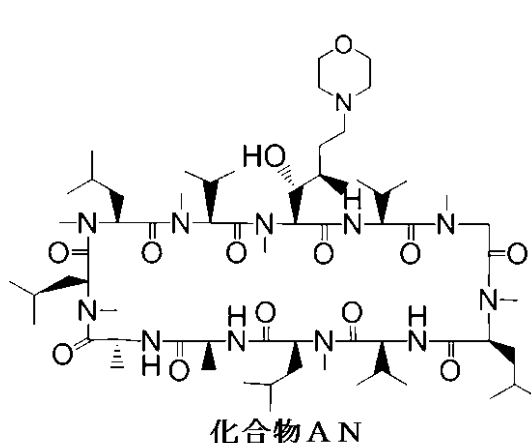
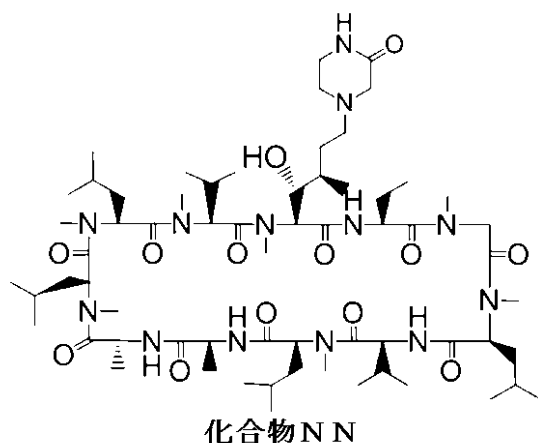
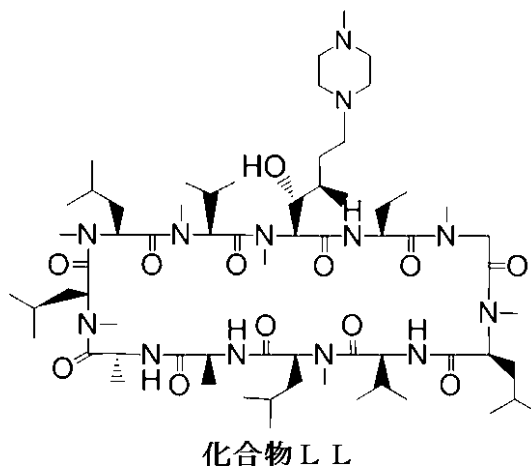
【0315】

化合物AN (表19を見られたい) [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸)] 1シクロスポリンDを、ステップ3における出発物質としてシクロスポリンD、及び反応物質としてモルホリンを使用することにより、同様な方法で調製した。

ESMS MH^+ 1275.78

1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 5.8 (s, 1H, (R)-Sar3-H), 8.0 (d, 1H, アミドNH), 7.75 (d, 1H, アミドNH), 7.5 (d, 1H, アミドNH), 7.15 (d, 1H, アミドNH)

【化112】



【0316】

化合物Kの調製

窒素下、-78 のTHF (30 ml) 中、ジイソプロピルアミン (0.47 ml、4

10

20

30

40

50

・ 75 mmol) の攪拌溶液に、*n*-ブチルリチウム (ヘキサン中、2.5 M、1.9 ml、4.75 mmol) を、5 分間にわたり滴下して加えた。反応混合物を、-78 で 1 時間、攪拌した後、THF (10 ml) 中、[(3R, 4R, 5S)-4-(ヒドロキシ-3-メチル-5-(メチルアミノ)-1-N-モルホリノ-ヘキサン酸)]¹シクロスポリン A (中間体 17) (0.6 g、0.5 mmol) を、5 分間にわたり滴下して加えた。反応混合物を、さらに 2 時間、攪拌した後、メチルジスルフィド (0.42 ml、4.75 mmol) を加え、反応物を室温に温まるまで、18 時間、放置した。この後、反応混合物を、水酸化アンモニウム溶液 (100 ml) を用いてクエンチした後、酢酸エチル (2 回 × 50 ml) を用いて抽出した。一つにした有機相を、飽和ブライン (100 ml) を用いて洗浄した後、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、蒸発させた。得られた橙色の粗固体 (0.4 g) を、3% MeOH / ジクロロメタン使用して、20 g のシリカカラムを通すことにより、溶出物として精製し、化合物 K である ([(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(S) - チオメチル - Sar]³シクロスポリン A) を、純白でない固体として得た。

ESMS MH⁺1308.02

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 5.86 (s, 1H, (R)-Sar3-H), 7.20 (m, 2H, 2 x アミドNH), 7.81 (m, 2H, 2 x アミドNH).

【0317】

R¹ が -SC₂₋₄アルキルであるその他の式 I の化合物を、スキーム IX におけるステップ 2 で、ジメチルジスルフィド (MeSSMe の) の代わりに代わりのジスルフィドを使用することにより、又は MeSSMe の代わりにその他の同様な試薬、例えば MeSO₂SC₂₋₄アルキルを使用することにより調製してもよい。

【0318】

スキーム IX に示す手順を使用し、ステップ 2 においてイソプロピジスルフィドを用いて、化合物 I を調製した。

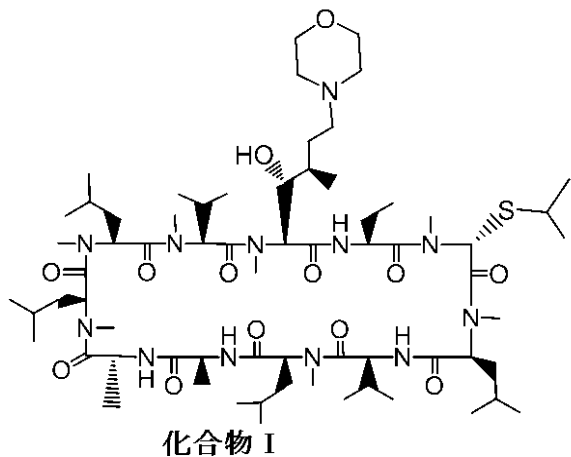
【0319】

化合物 I (表 10 を見られたい)、[(3R, 4R, 5S)-4-(ヒドロキシ-3-メチル-5-(メチルアミノ)-1-N-モルホリノ-ヘキサン酸)]¹[(S)-チオ-イソプロピル-Sar]³シクロスポリン A

ESMS MH⁺ 1335.41

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.12 (d, 1H, アミドNH), 7.21 (d, 1H, アミドNH), 7.81 (d, 1H, アミドNH), 7.88 (d, 1H, アミドNH).

【化 113】



【0320】

スキーム IX に示す手順を使用し、シクロスポリン A の代わりにシクロスポリン D を出発

物質として用いて、化合物 A M を調製した。

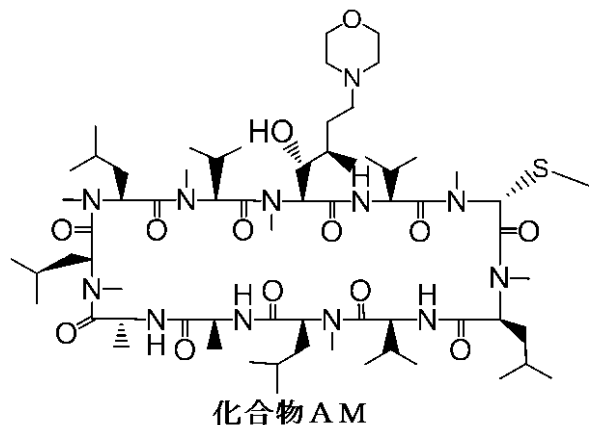
【 0 3 2 1 】

化合物 A M (表 1 9 を見られたい)、[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - モルホリノ - ヘキサン酸] ¹ [(S) - チオ - メチル - S a r] ³ シクロスポリン D

ESMS MH⁺ 1321.43

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.9 (d, 1H, アミドNH), 7.8 (d, 1H, アミドNH), 7.3 (d, 1H, アミドNH), 7.2 (d, 1H, アミドNH)

【 化 1 1 4 】



10

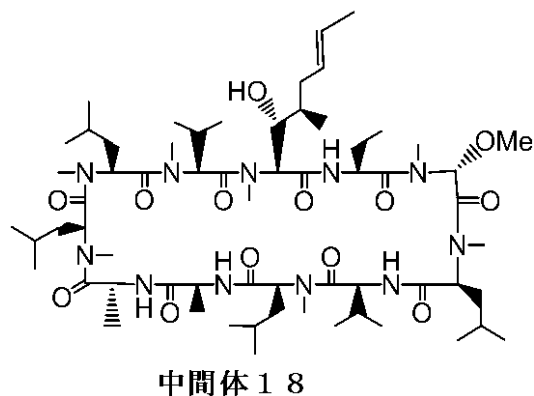
20

【 0 3 2 2 】

中間体 1 8 の調製

中間体 1 8 は、位置 3 の - 炭素に - O C H₃ を有する、シクロスポリン A の構造変異体である。中間体 1 8 を、シクロスポリン A の代わりに使用して、本明細書に示すあらゆるスキームに従って、R¹ が - O C H₃ である式 I の化合物 (例えば、式 I のアミン及びアミド) を生成することができる。中間体 1 8 は、米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 1 6 7 9 9 6 号の実施例 1 ((3 - メトキシシクロスポリン)) に記載のとおり、調製することができる。中間体 1 8 の化学構造を以下に示す。

【 化 1 1 5 】



30

40

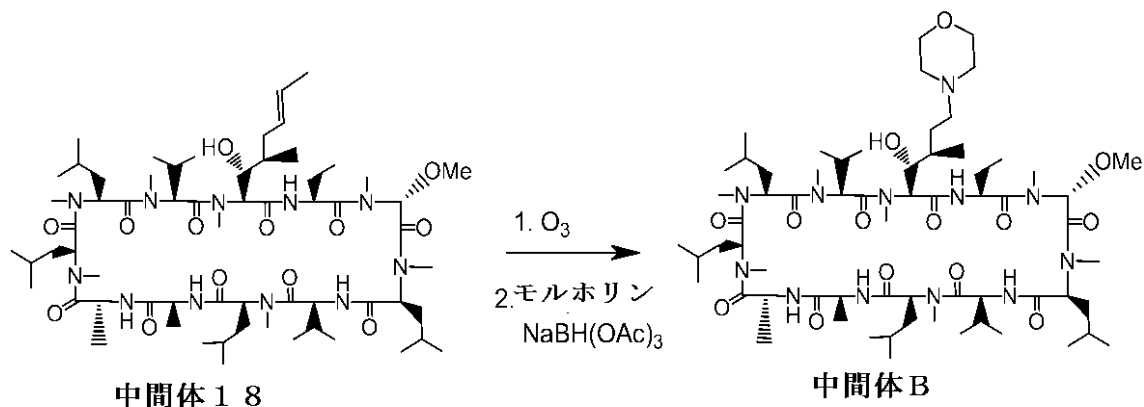
【 0 3 2 3 】

例えば、化合物 B は、中間体 1 8 から、以下に示すとおり調製することができる。

【 0 3 2 4 】

化合物 B (表 4 を見られたい)、[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸] 1 [(S) - メトキシ - S a r] ³ シクロスポリン A

10



ESMS MH⁺ 1291.9

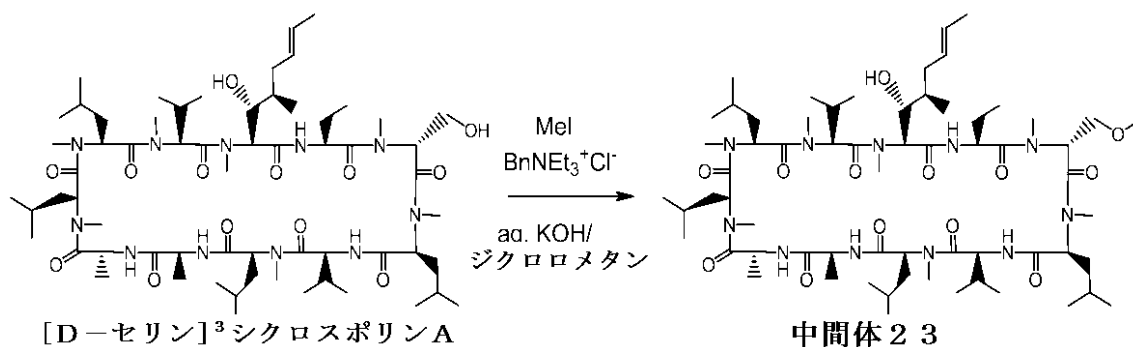
¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.15 (d, 1H, ア≡トNH), 7.19 (d, 1H, ア≡トNH), 7.79 (d, 1H, ア≡トNH), 7.85 (d, 1H, ア≡トNH).

【 0 3 2 5 】

中間体 23 の調製

中間体 23 は、位置 3 の - 炭素に - CH₂OCH₃ を有する、シクロスポリン A の構造変異体である。中間体 23 を、シクロスポリン A の代わりに使用して、本明細書に示すあらゆるスキームに従って、R¹ が - CH₂OCH₃ である式 I の化合物（例えば、式 I のアミン及びアミド）を生成することができる。中間体 23 を調製する合成スキームを、以下に示す。

【化 1 1 7】



【 0 3 2 6 】

[(D) - セリン]³シクロスポリン A を、 D . Seebach et al . (1993) Helvetica Chimica Acta 73 (4) : 1564 - 1590、に記載のとおり調製する。ジクロロメタン (3 mL) に溶解させた [(D) - セリン]³シクロスポリン A (350 mg、0.28 mmol) に、ベンジルトリエチル塩化アンモニウム (65 mg、0.28 mmol) 及び KOH 水溶液 (31 %、5.1 mL) を加えた。ヨードメタン (18 μ L、0.28 mmol) を加え、混合物を急速に、18 時間、室温で攪拌した。反応混合物を、水 (5 mL) 及びジクロロメタン (5 mL) を用いて希釈し、層を分離した。水層をさらに、ジクロロメタン (3 回 \times 10 mL) を用いて抽出し、一つにした有機層を乾燥させ (MgSO₄)、真空中で蒸発させた。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン中、6 % メタノールを使用し、精製し、[(R) - メトキシメチレン - Sar]³シクロスポリン A (中間体 23) を、純白でない固体として得た。

ESMS MH⁺ 1246.87

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.17 (d, 1H, ア≡卜NH), 7.44 (d, 1H, ア≡卜NH), 7.65 (d, 1H, ア≡卜NH), 8.03 (d, 1H, ア≡卜NH).

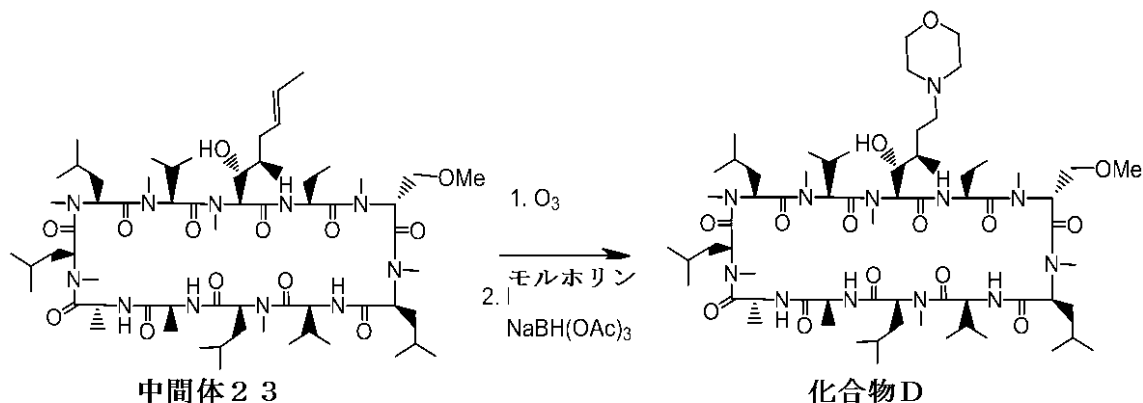
【 0 3 2 7 】

例えば化合物 D は、中間体 2 3 から調製することができ、同様に、化合物 V、S 及び A は、以下に示されるとおり、[(D) - セリン]³シクロスポリン A から調製することができる。

【 0 3 2 8 】

化合物 D (表 5 を見られたい)、[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキササン酸]¹ [(R) - メトキシメチレン - S a r]³シクロスポリン A

【 化 1 1 8 】



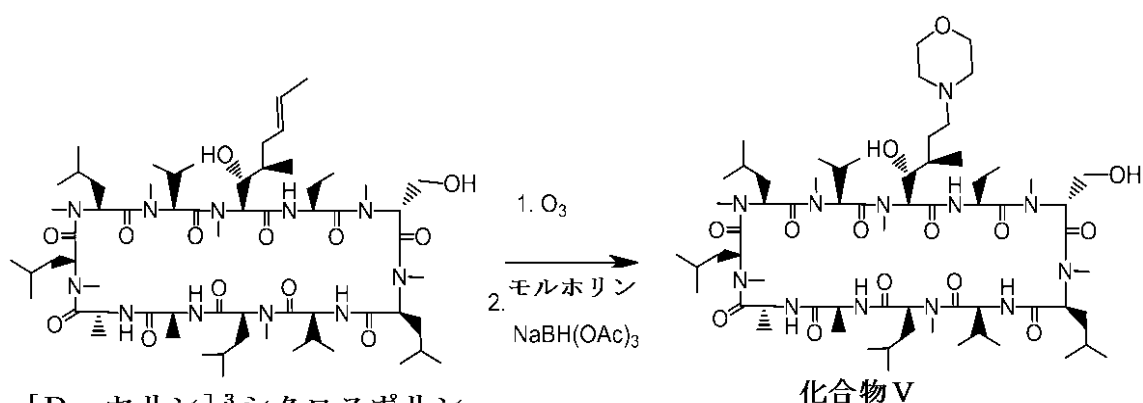
ESMS MH⁺ 1305.8

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.18 (d, 1H, アミドNH), 7.37 (d, 1H, アミドNH), 7.77 (d, 1H, アミドNH), 7.95 (d, 1H, アミドNH).

【 0 3 2 9 】

化合物 V (表 1 3 を見られたい)、[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキササン酸]¹ [(R) - ヒドロキシメチル - S a r]³シクロスポリン A

【 化 1 1 9 】



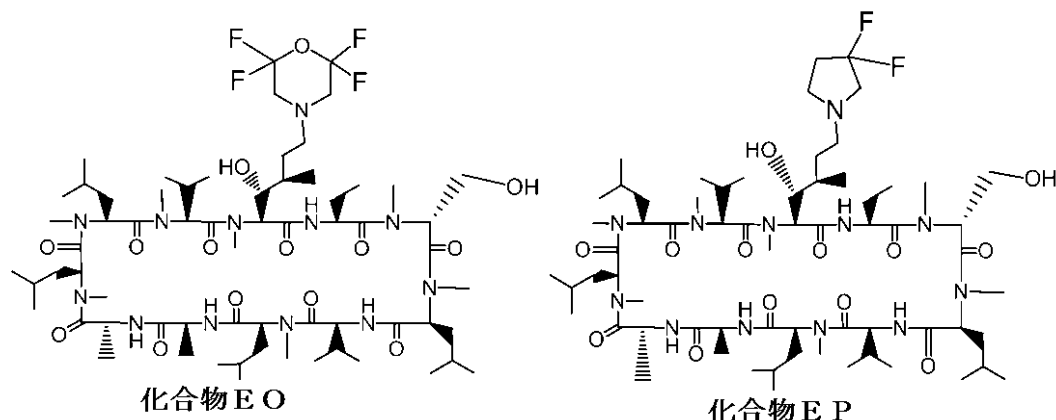
ESMS MH⁺ 1291.5

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.19 (d, 1H, アミドNH), 7.41 (d, 1H, アミドNH), 7.77 (d, 1H, アミドNH), 7.99 (d, 1H, アミドNH).

【 0 3 3 0 】

同様な方法で、化合物 E O 及び化合物 E P を、試薬として 2, 2, 6, 6 - テトラフルオロモルホリン又は 3, 3 - ジフルオロピロリジン使用して、[D - セリン]³シクロスポリン A から調製することができる。

【化 1 2 0】



10

【0331】

化合物EO (表13を見られたい) (3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2, 2, 6, 6 - テトラフルオロ - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸]¹[D - セリン]³シクロスポリンA

ES/MS: 1364.0 MH⁺

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.19 (d, 1H, アミドNH), 7.52 (d, 1H, アミドNH), 7.75 (d, 1H, アミドNH), 8.18 (d, 1H, アミドNH).

20

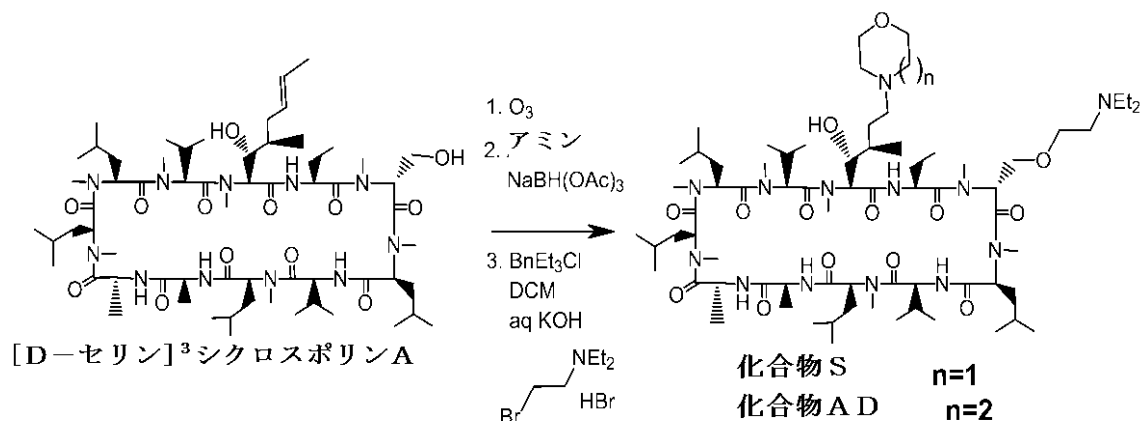
【0332】

化合物EP (表13を見られたい) (3R, 4R, 5S) - 1 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹[D - セリン]³シクロスポリンA

ES/MS: 1311.3 MH⁺

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.19 (d, 1H, アミドNH), 7.42 (d, 1H, アミドNH), 7.77 (d, 1H, アミドNH), 8.02 (d, 1H, アミドNH).

【化 1 2 1】



30

40

【0333】

化合物S (表12を見られたい)、[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹[(R) - 2ジエチルアミノエチルオキシメチル - Sar]³シクロスポリンA

ES/MS MH⁺ 1390.7

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.19 (d, 1H, アミドNH), 7.48 (d, 1H, アミドNH), 7.76 (d, 1H, アミドNH), 7.96 (d, 1H, アミドNH).

【0334】

化合物AD (表14を見られたい)、[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - ホモモルホリノ - ヘキサン酸]¹[(R) - 2ジ

50

エチルアミノエチルオキシメチル - S a r]³シクロスポリン A

ESMS MH⁺ 1404.7

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.20 (d, 1H, アミドNH), 7.39 (d, 1H, アミドNH), 7.78 (d, 1H, アミドNH), 7.98 (d, 1H, アミドNH).

【 0 3 3 5 】

スキーム X

式 I を有する化合物を得る手順であって、式中、R¹は - C H₃であり、R²は - C H₃であり、R³は - C H₂ C H (C H₃)₂であり、R⁴は - C H₃であり、R⁵は - C H₂ C H₂ C H₂ - であり、R⁶は - C H₂ C H₃であり、R⁸は C H₂であり、n = 2、m = 0、及び p = 0 である。

10

【 0 3 3 6 】

スキーム X 及び X a は、式 I のアミンを合成する工程を記載する。

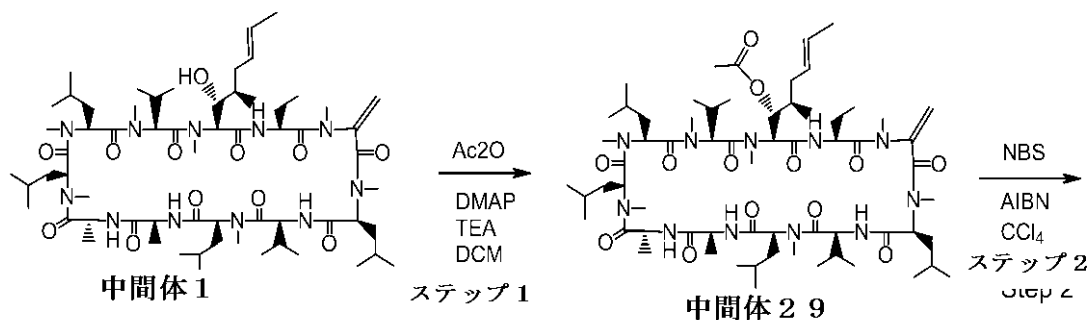
【 0 3 3 7 】

スキーム X は、中間体 1 のアシル化 (ステップ 1)、及び四塩化炭素中、N - プロモスクシンイミドアゾビスイソブチリルニトリルによる中間体 29 の臭素化 (ステップ 2) を記載するが、これらは、M K E b e r l e e t a l . J . O r g . C h e m . 1 9 9 2 , 5 7 , 2 6 8 9 - 2 6 9 1、による記載のとおりに行われる。ステップ 3 及び 4 は、スキーム I I に記載のステップ 2 及び 3 のとおりに行われる。中間体 1 は、スキーム I に記載のとおりに行われる。ステップ 5 を、メタノール及び水の混合物中、炭酸カリウムの溶液中で中間体 32 を攪拌することにより実行するが、これは米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 2 1 2 2 4 9 号における実施例 8 についての記載のとおりである。

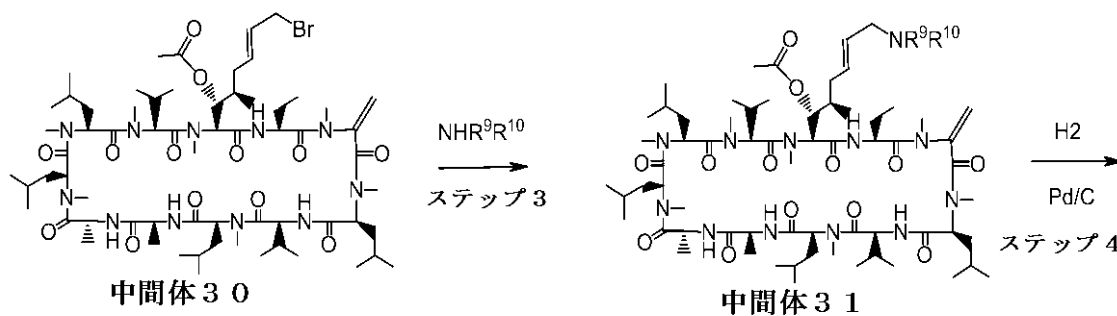
20

スキーム X

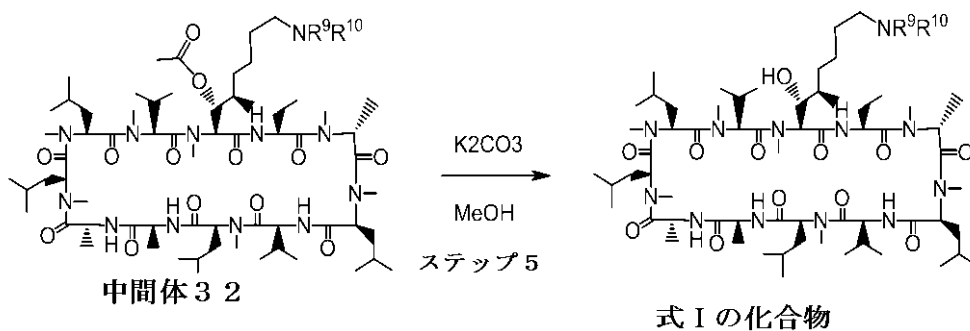
【化 1 2 2】



10



20



30

【 0 3 3 8】

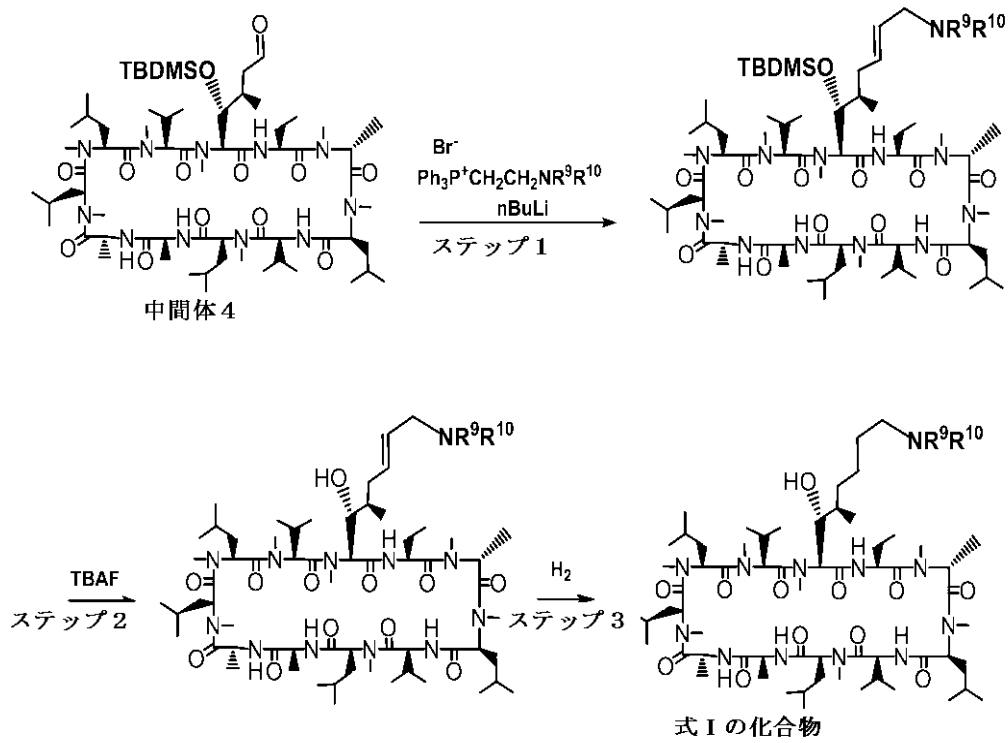
スキーム X a

スキーム X a は、中間体 4 上でのウィッティヒ化学の使用（ステップ 1）を記載する。中間体 4 は、スキーム I に記載のとおりに得られる。中間体 3 5 の脱保護、及び中間体 3 6 の水素化は、スキーム I におけるステップ 5 及び 3 にそれぞれ記載のとおりに実行する。スキーム X a に従う代表的な合成を、化合物 K F 及び K G の調製に関して以下に記載する。

スキーム X a

40

【化 1 2 3】



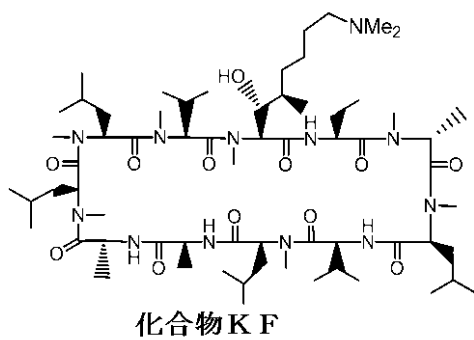
10

20

【 0 3 3 9】

スキーム X a (実施例 1) : 化合物 K F の調製

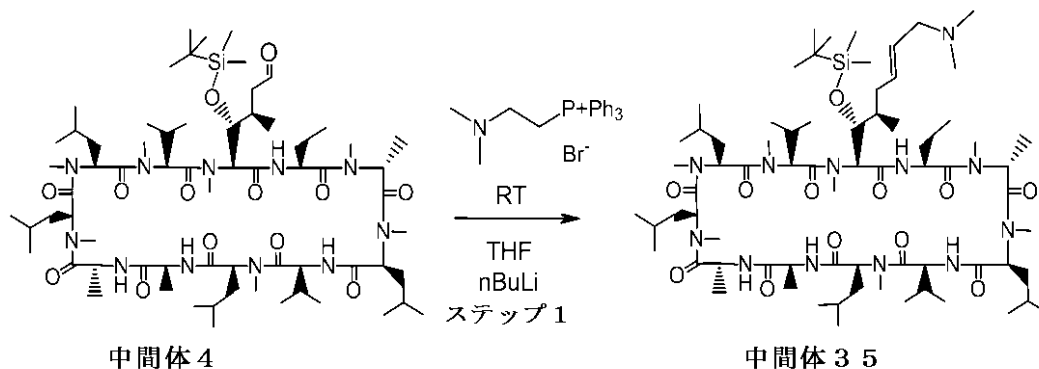
【化 1 2 4】



30

ステップ 1 : 中間体 3 5 の調製

【化 1 2 5】



10

乾燥テトラヒドロフラン (6 mL) 中、(2-ジメチルアミノエチル)トリフェニルホスホニウムブロミド (435 mg、1.05 mmol) の氷冷懸濁液に、ヘキサン中、2.5 M の *n*-ブチルリチウムの溶液を加えた。深橙色の懸濁液を、窒素下で50分間、攪拌した後、乾燥テトラヒドロフラン (2 mL) 中、[(3R, 4R, 5S)-4-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-メチル-5-(メチルアミノ)-1-オキソ-ヘキサン酸]¹[(R)-メチル-Sar]³シクロスポリンA (中間体4) (198 mg、0.15 mmol) の溶液を加えた。結果として得られた黄色懸濁液を、室温で67時間、攪拌した後、真空中で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテルと水で分割した後、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。[(2E, 5R, 6R, 7S)-6-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-1-(ジメチルアミノ)-5-メチル-7-(メチルアミノ)-オクタ-2-エノン酸]¹[(R)-メチル-Sar]³シクロスポリンA (中間体35) を、SCXクロマトグラフィーにより、100%メタノール->メタノール中、0.35 M のアンモニアの溶媒勾配を使用して精製した後、白色固体として得、次のステップでそのまま使用した。

20

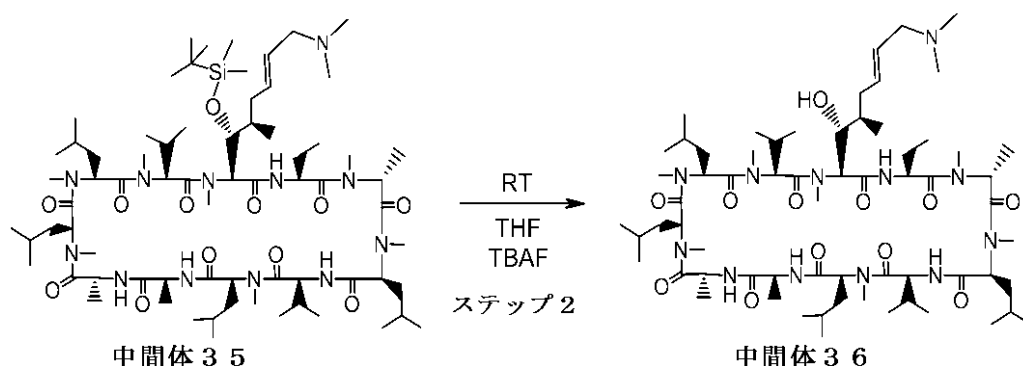
¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.20 (d, 1H, アミドNH), 7.93 (d, 1H, アミドNH), 8.07 (d, 1H, アミドNH), 8.57 (d, 1H, アミドNH).

【0 3 4 0】

ステップ 2 : 中間体 3 6 の調製

30

【化 1 2 6】



40

乾燥テトラヒドロフラン (5 mL) 中、[(2E, 5R, 6R, 7S)-6-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-1-(ジメチルアミノ)-5-メチル-7-(メチルアミノ)-オクタ-2-エノン酸]¹[(R)-メチル-Sar]³シクロスポリンA (中間体35) (0.166 g、0.12 mmol) の攪拌溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム、TBAF (テトラヒドロフラン中、1.0 M 溶液、0.6 mL、0.6 mmol) を加え、黄色溶液を室温で18時間、攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、H₂Oを用いて洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過して蒸発させた。残渣を、MPLCクロマトグラフィーにより、100%ジクロロメタン-

50

> 10%のアンモニア水溶液(0.88)を含有する、95%ジクロロメタン/5%メタノールの溶媒勾配を用いて精製し、[(2E, 5R, 6R, 7S)-1-(ジメチルアミノ)-6-ヒドロキシ-5-メチル-7-(メチルアミノ)-オクタ-2-エノン酸]¹ [(R)-メチル-Sar]³シクロスポリンA(中間体36)を白色固体として得た。

ESMS MH⁺1259.5

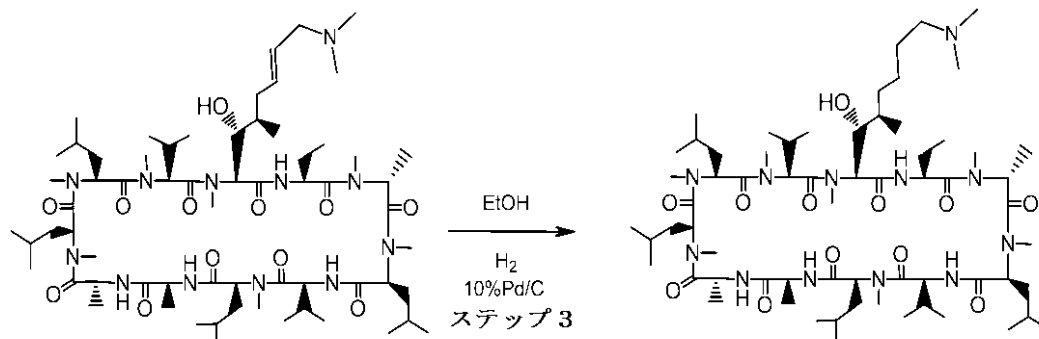
¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.21 (d, 1H, アミドNH), 7.51 (d, 1H, アミドNH), 7.74 (d, 1H, アミドNH), 8.08 (d, 1H, アミドNH).

【0341】

ステップ3: 化合物KFの調製

【化127】

10



中間体36

式Iの化合物

(化合物KF)

20

[(2E, 5R, 6R, 7S)-1-(ジメチルアミノ)-6-ヒドロキシ-5-メチル-7-(メチルアミノ)-オクタ-2-エノン酸]¹ [(R)-メチル-Sar]³シクロスポリンA(中間体36)(50mg、0.04mmol)を、エタノール(10mL)に溶解させ、10%パラジウム炭素(25mg)を用いて処理した後、1気圧の水素雰囲気下に22時間、置いた。反応混合物をセライトに通してろ過した後、真空中で濃縮した。[(5R, 6R, 7S)-1-(ジメチルアミノ)-6-ヒドロキシ-5-メチル-7-(メチルアミノ)-オクタン酸]¹ [(R)-メチル-Sar]³シクロスポリンA(化合物KF)を、SCXクロマトグラフィーにより、100%メタノール->メタノール中、0.18Mアンモニアの溶媒勾配を使用して精製した後に、白色固体として得た。

30

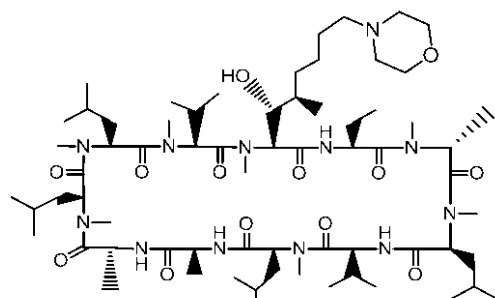
ESMS MH⁺1261.2

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.13 (d, 1H, アミドNH), 7.49 (d, 1H, アミドNH), 7.68 (d, 1H, アミドNH), 7.93 (d, 1H, アミドNH).

【0342】

スキームXa(実施例2): 化合物KGの調製

【化128】

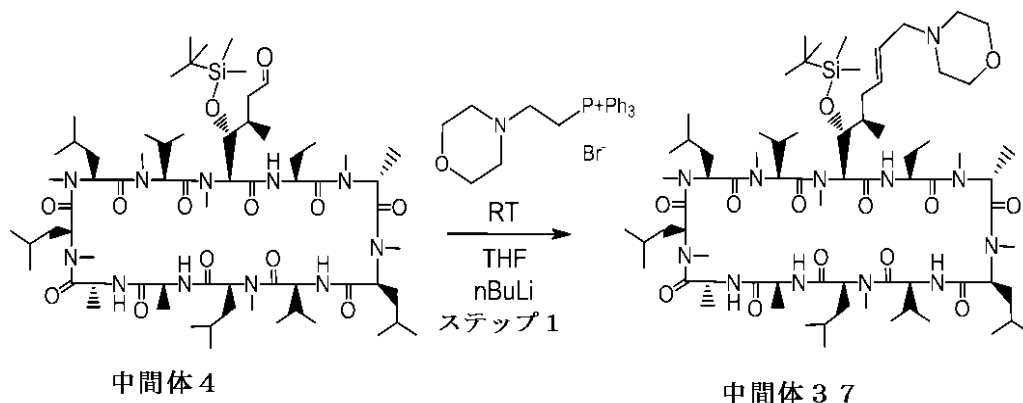


化合物KG

40

ステップ1: 中間体37の調製

【化 1 2 9】



10

中間体 3 5 を調製する上に記載の手順を使用し、出発物質として (2 - (N - モルホリノ) エチル) トリフェニルホスホニウムブロミドを用い (G. V. Rao et al. Tetrahedron Lett. 49 (2008) 824)、[(2E, 5R, 6R, 7S) - 6 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (N - モルホリノ) - オクタ - 2 - エノン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³ シクロスポリン A (中間体 3 7) を、SCX クロマトグラフィーにより、100% メタノール -> メタノール中、0.14 M のアンモニアの溶媒勾配を使用して精製した後、白色固体として得、次のステップでそのまま使用した。

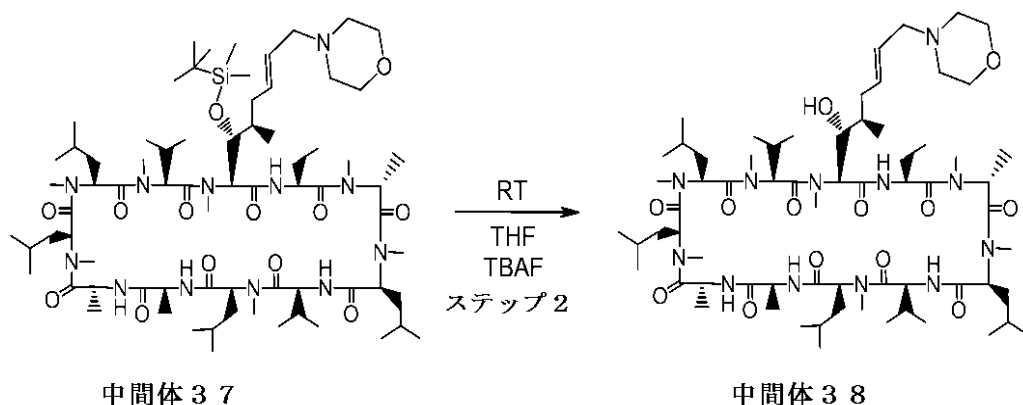
20

ESMS MH⁺1415.7

【0 3 4 3】

ステップ 2 : 中間体 3 8 の調製

【化 1 3 0】



30

中間体 3 6 を調製する上に記載の手順を使用し、出発物質として [(2E, 5R, 6R, 7S) - 6 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (N - モルホリノ) - オクタ - 2 - エノン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³ シクロスポリン A (中間体 3 7) を用い、[(2E, 5R, 6R, 7S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (N - モルホリノ) - オクタ - 2 - エノン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³ シクロスポリン A (中間体 3 8) を、SCX クロマトグラフィーにより、100% メタノール -> メタノール中、0.35 M のアンモニアの溶媒勾配を使用して精製した後、白色固体として得た。

40

ESMS MH⁺1301.3

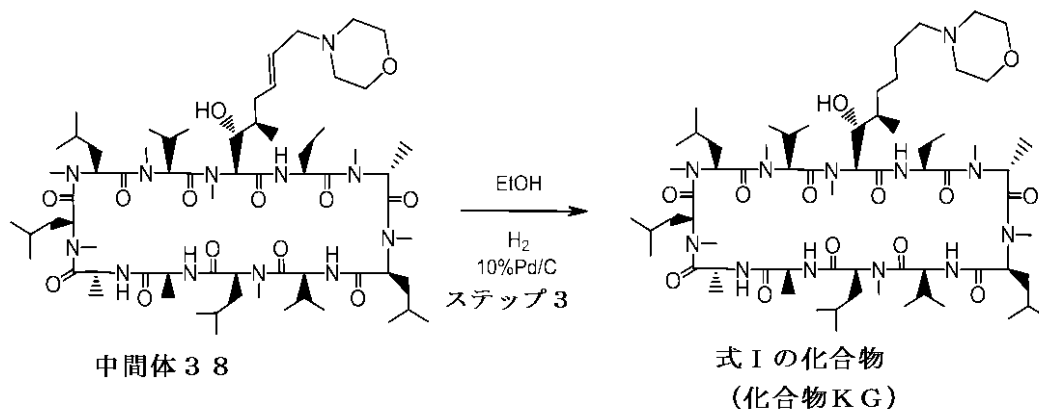
¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.19 (d, 1H, アミドNH), 7.52 (d, 1H, アミドNH), 7.72 (d, 1H, アミドNH), 8.06 (d, 1H, アミドNH).

【0 3 4 4】

ステップ 3 : 化合物 K G の調製

50

【化 1 3 1】



10

化合物 K F を調製する上に記載の手順（ステップ 3）を使用し、出発物質として [(2 E , 5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (N - モルホリノ) - オクタ - 2 - エノン酸] ¹ [(R) - メチル - S a r] ³ シクロスポリン A (中間体 3 8) を用い、 [(5 R , 6 R , 7 S) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 - (N - モルホリノ) - オクタノ酸] ¹ [(R) - メチル - S a r] ³ シクロスポリン A (化合物 K G) を、S C X クロマトグラフィーにより、100% メタノール - > メタノール中、0.35 M のアンモニアの溶媒勾配を使用して精製した後、白色固体として得た。

20

ESMS MH⁺1303.4

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.13 (d, 1H, アミドNH), 7.50 (d, 1H, アミドNH), 7.67 (d, 1H, アミドNH), 7.91 (d, 1H, アミドNH).

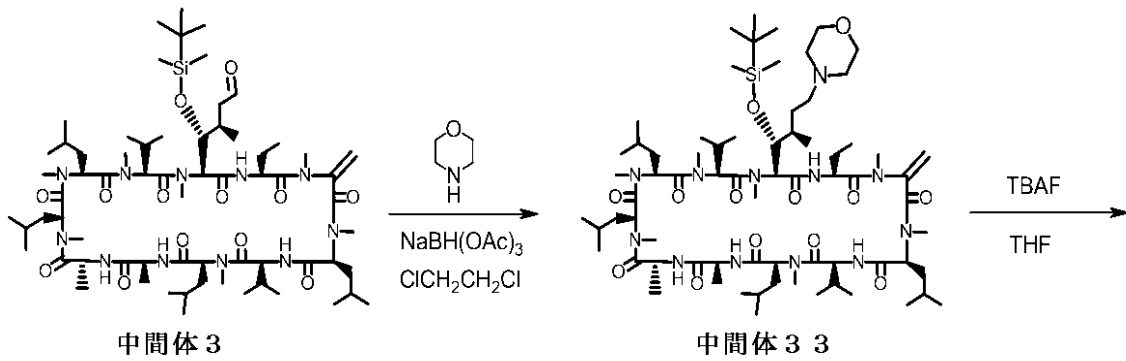
【 0 3 4 5 】

スキーム X I

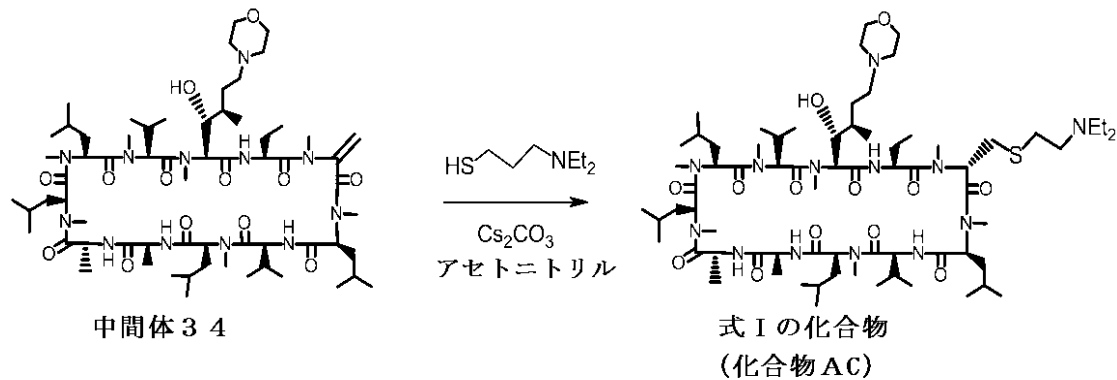
式 I を有する化合物を得る手順であり、式中、R¹は - R¹³R¹⁴であり、R¹¹はOであり、R¹³はCH₂Sであり、R¹⁴は - CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂であり、n = 0、m = 0 及び p = 1 であり、式中、R⁹、R¹⁰、R¹¹、及び R⁹と R¹⁰とが付着する N は一体になって、複素環を形成する。

30

【化 1 3 2】



10



20

【 0 3 4 6】

中間体 3 は、スキーム I に記載のとおりに調製する。中間体 3 3 は、スキーム I におけるステップ 4 に記載のとおりに調製した。中間体 3 4 は、スキーム I におけるステップ 5 に記載のとおりに調製した。

【 0 3 4 7】

化合物 AC、[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(S) - 2 - ジエチルアミノエチルチオメチル - Sar]³シクロスポリン A を、以下の方法で調製した。

30

【 0 3 4 8】

アセトニトリル (1 0 m l) 中、[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [メチレン - Sar]³シクロスポリン A (0 . 1 3 0 g 、 0 . 1 m m o l) (中間体 3 4) の溶液に、炭酸セシウム (0 . 3 3 2 g 、 1 m m o l) を加え、白色の懸濁液に窒素バブリングを 1 時間、行った後、ジエチルアミノエチルチオールヒドロクロリド塩 (0 . 0 8 7 g 、 0 . 5 1 m m o l) を加えた。反応混合物に、窒素バブリングを一晚、行い、その間に溶媒を蒸発させた。新鮮なアセトニトリル (1 5 m l) 及びさらなる量の炭酸セシウム (0 . 3 3 2 g 、 1 m m o l) を加え、得られた懸濁液に窒素バブリングを 1 時間、行った後、さらなる量のジエチルアミノエチルチオールヒドロクロリド塩 (0 . 0 8 7 g 、 0 . 5 1 m m o l) を加えた。反応混合物に、窒素バブリングを一晚、行い、その間に溶媒を蒸発させた。新鮮なアセトニトリルを加え、懸濁液を硫酸ナトリウムのパッドに通してろ過した後、濃縮して 1 7 0 m g の無色の油を得た。M P L C クロマトグラフィーにより、1 0 0 % ジクロロメタン - > 1 0 % アンモニア水溶液 (0 . 8 8) を含有する、9 5 % ジクロロメタン / 5 % メタノールの溶媒勾配を使用して精製した後、超音波浴中、ヘキサンを用いて粉碎して、[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸]¹ [(S) - 2 - ジエチルアミノエチルチオメチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物 AC) を得た。

40

50

ESMS MH⁺1406.5

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.18 (1H, d, アミドNH), 7.30 (1H, d, アミドNH), 7.79 (1H, d, アミドNH), 8.02 (1H, d, アミドNH).

【0349】

その他のチオール、例えばモルホリノエチルチオール、ジエチルアミノプロピルチオール、エタンチオール、及びモルホリノプロピルチオールを、同様な方法で中間体34と反応させ、対応する式Iの化合物を得てもよい。

【0350】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA (化合物DA) の調製

10

ESMS MH⁺1310.8

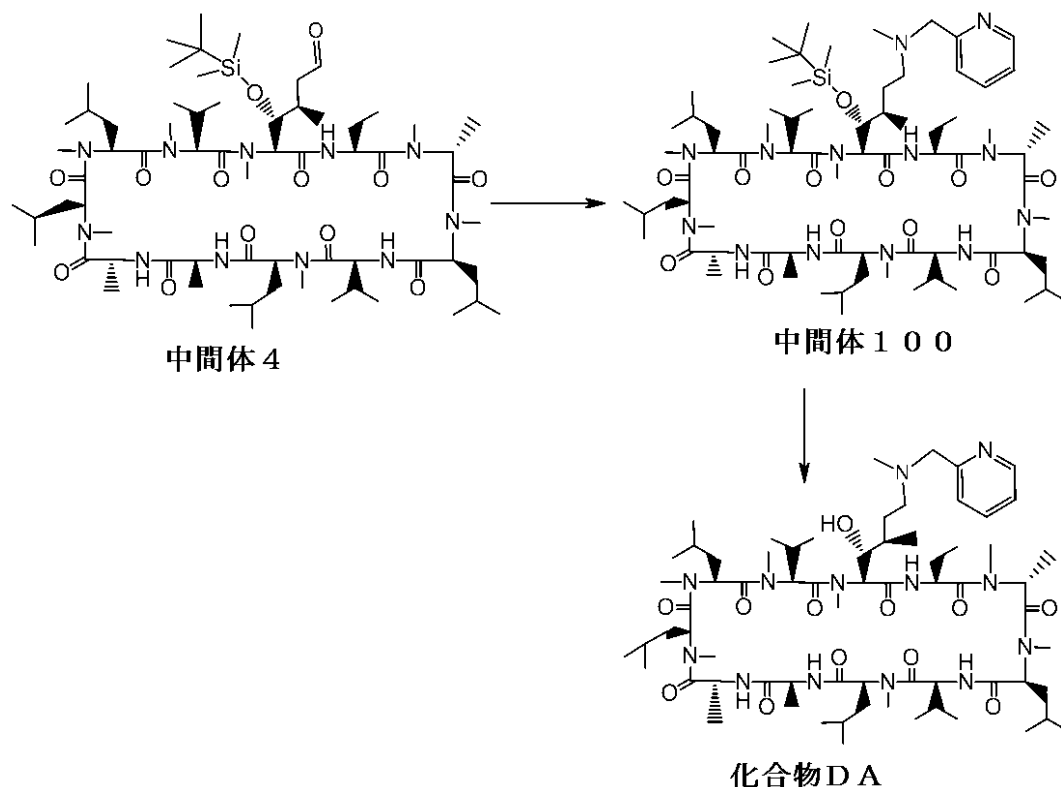
¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.20 (d, 2H, アミドNH及びピリジンCH), 7.45 (d, 1H, アミドNH), 7.52 (m, 1H, ピリジンCH), 7.69 (dd, 1H, ピリジンCH), 7.80 (d, 1H, アミドNH), 7.95 (d, 1H, アミドNH), 8.53 (d, 1H, ピリジンCH).

【0351】

化合物DAを、スキームI及び以下に示されるステップに従って、中間体4から調製する。化合物DB、DC、DD、DE、DF、DG、DH、DI、DJ、DK、DL、DM、DN、DO、DP、DQ、及びDRを、スキームIに従って同様な方法で調製する。これらの化合物それぞれの構造を、それらに対応するプロトンNMR及び電子スプレー質量

20

【化133】



30

40

【0352】

[(3R, 4R, 5S) - 1 - (ビス{ピリジン - 2 - イルメチル}アミノ) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリンA (化合物DB)

ESMS MH⁺1387.8

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.13 (m, 3H, アミドNH及びピリジン2CH), 7.52 (m, 3H, アミ

50

ド1NH及びピリジン2CH), 7.71 (m, 3H, アミド1NH及びピリジン2CH), 8.02(d, 1H, アミドNH), 8.53 (d, 2H, ピリジンCH).

【 0 3 5 3 】

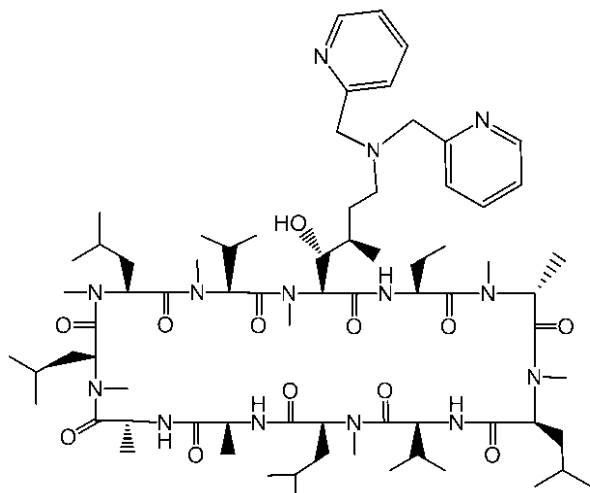
[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (メチル - フェニル - アミノ) - ヘキサン酸] ¹ [(R) - メチル - S a r] ³シクロスポリン A (化合物 D C)

ESMS MH⁺1295.8

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 6.66 (m, 3H, フェニルCH), 7.11 (d, 1H, アミドNH), 7.19 (d, 2H, フェニルCH), 7.50 (d, 1H, アミドNH), 7.70 (d, 1H, アミドNH), 7.97(d, 1H, アミドNH).

10

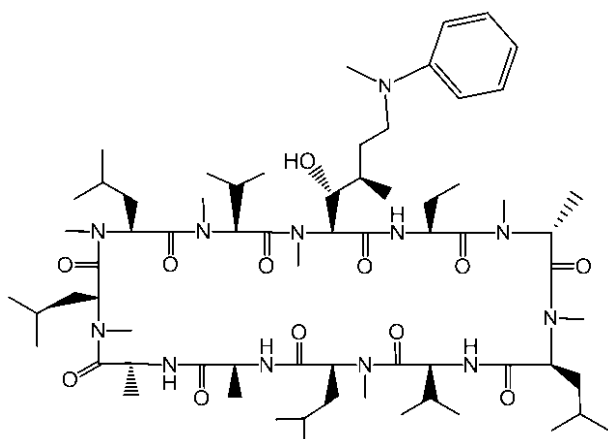
【 化 1 3 4 】



化合物 D B

20

【 化 1 3 5 】



化合物 D C

30

40

【 0 3 5 4 】

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (メチル - ピリジン - 2 - イル - アミノ) - ヘキサン酸] ¹ [(R) - メチル - S a r] ³シクロスポリン A (化合物 D D)

ESMS MH⁺1296.7

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 6.49 (dd, 2H, ピリジンCH), 7.17 (d, 1H, アミドNH), 7.42 (dd, 1H, ピリジンNH), 7.48 (d, 1H, アミドNH), 7.80 (d, 1H, アミドNH), 8.02 (d, 1H, アミドNH), 8.1 (d, 1H, ピリジンCH).

【 0 3 5 5 】

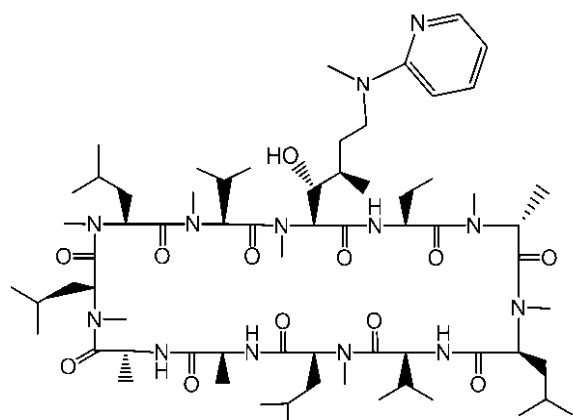
50

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - スルファモイル - エチル) - メチル - アミノ) - ヘキサン酸] ¹ [(R) - メチル - S a r] ³シクロスポリン A (化合物 D E)

ESMS MH⁺1326.7

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.12 (d, 1H, アミドNH), 7.53 (d, 1H, アミドNH), 7.71 (d, 1H, アミドNH), 8.06 (d, 1H, アミドNH).

【化 1 3 6】

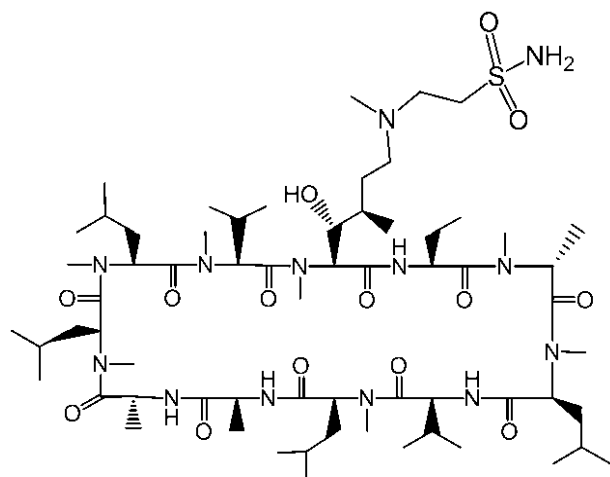


化合物 D D

10

20

【化 1 3 7】



化合物 D E

30

【 0 3 5 6】

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ ピリジン - 3 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸] ¹ [(R) - メチル - S a r] ³シクロスポリン A (化合物 D F)

ESMS MH⁺1310.5

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.15 (d, 1H, アミドNH), 7.25 (m, 1H, ピリジンCH), 7.45 (d, 1H, アミドNH), 7.70 (bd, 1H, ピリジンCH), 7.74 (d, 1H, アミドNH), 7.91 (d, 1H, アミドNH), 8.48 (bs, 2H, ピリジンCH).

【 0 3 5 7】

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ ピリミジン - 2 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸] ¹ [(R) - メチル - S a r] ³シクロスポリン A (化合物 D G)

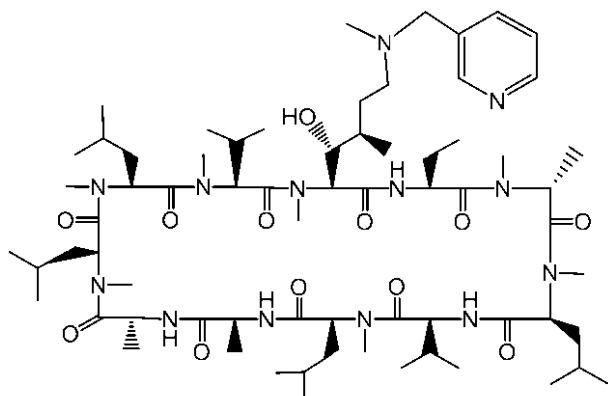
ESMS MH⁺1311.7

40

50

^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 7.18 (m, 2H, アミドNH及びピリミジンCH), 7.42 (d, 1H, アミドNH), 7.76 (d, 1H, アミドNH), 7.93 (d, 1H, アミドNH), 8.72 (d, 2H, ピリミジンCH).

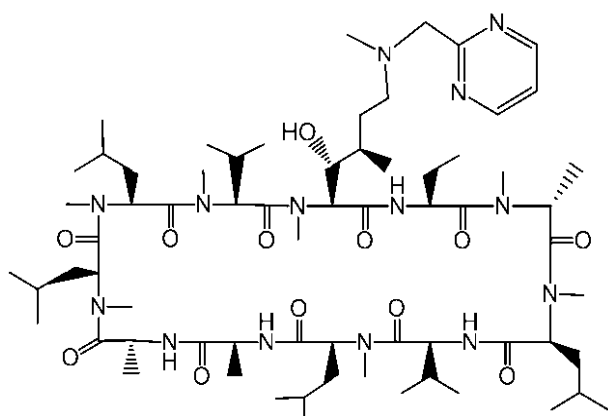
【化 1 3 8】



化合物DF

10

【化 1 3 9】



化合物DG

20

30

【0 3 5 8】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ピラジン - 2 - イルメチル} - メチルアミノ) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリンA (化合物DH)

ESMS MH^+ 1311.8

^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 7.14 (d, 1H, アミドNH), 7.48 (d, 1H, アミドNH), 7.74 (d, 1H, アミドNH), 7.92 (d, 1H, アミドNH), 8.48 (d, 2H, ピラジン CH), 8.7 (s, 1H, ピラジン CH).

【0 3 5 9】

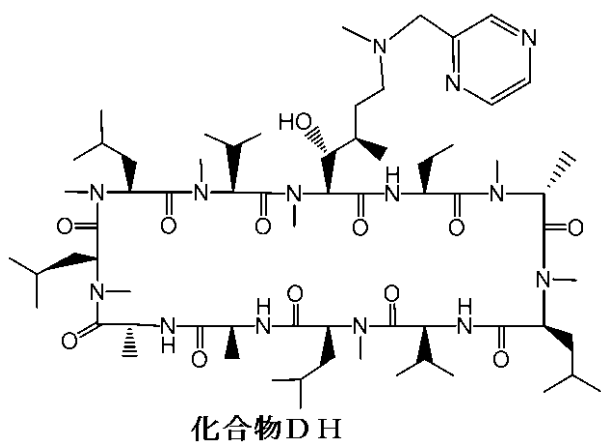
40

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イルメチル} - メチルアミノ) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリンA (化合物DI)

ESMS MH^+ 1313.6

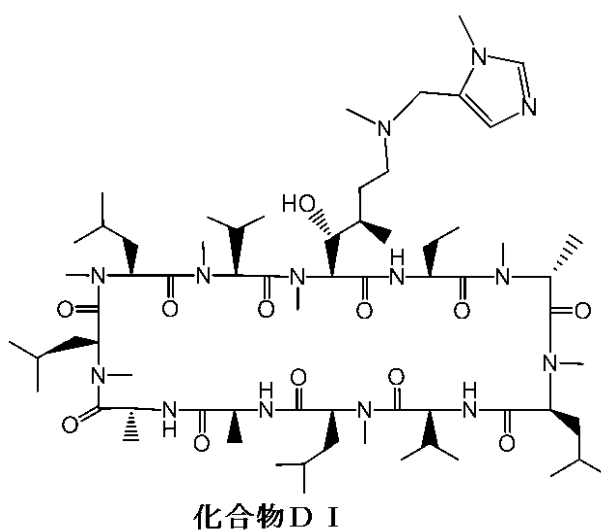
^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 6.86 (s, 1H, イミダゾールCH), 7.12 (d, 1H, アミドNH), 7.39 (s, 1H, イミダゾールCH), 7.49 (d, 1H, アミドNH), 7.72 (d, 1H, アミドNH), 7.93 (d, 1H, アミドNH).

【化 1 4 0】



10

【化 1 4 1】



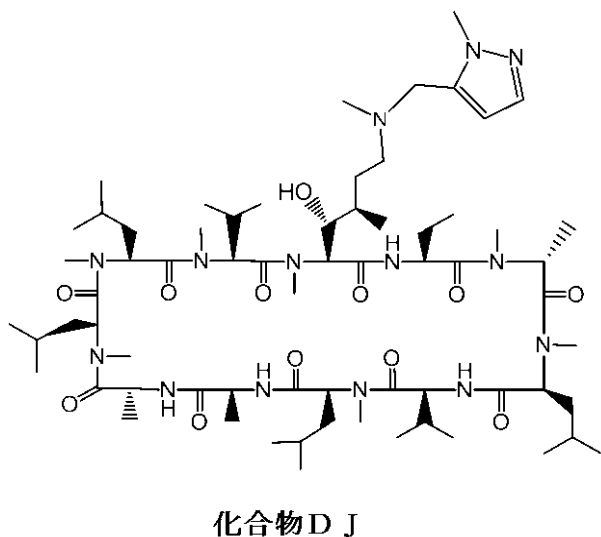
20

30

【 0 3 6 0】

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸] ¹
 [(R) - メチル - S a r] ³シクロスポリン A (化合物 D J)

【化 1 4 2】



40

50

ESMS MH⁺1313.6

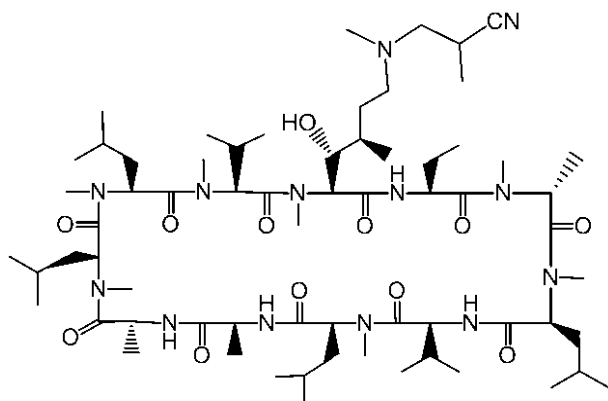
¹H NMR (CDCl₃, ppm) 6.10 (d, 1H, ピラゾールCH), 7.12 (d, 1H, アミドNH), 7.36 (d, 1H, ピラゾールCH), 7.48 (d, 1H, アミドNH), 7.72 (d, 1H, アミドNH), 7.92 (d, 1H, アミドNH).

【0361】

[(3R, 4R, 5S) - 1 - ({ 2 - シアノ - プロピル } - メチル - アミノ) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物DK)

【化143】

10



化合物DK

20

ESMS MH⁺1286.8

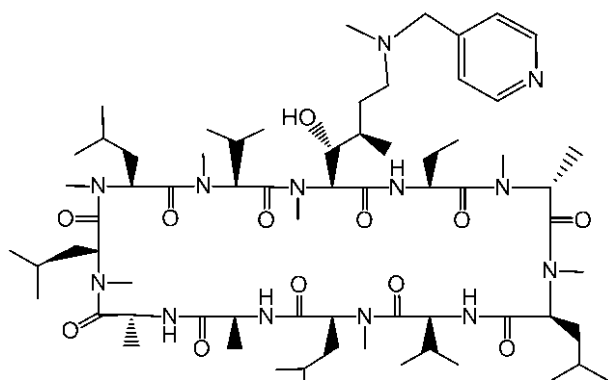
¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.12 (d, 1H, アミドNH), 7.49 (d, 1H, アミドNH), 7.70 (d, 1H, アミドNH), 7.95 (d, 1H, アミドNH).

【0362】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ ピリジン - 4 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物DL)

【化144】

30



化合物DL

40

ESMS MH⁺1310.7

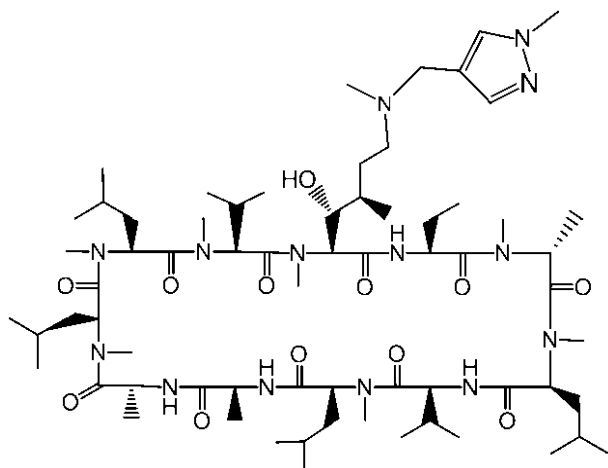
¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.15 (d, 1H, アミドNH), 7.25 (d, 2H, ピリジンCH), 7.47 (d, 1H, アミドNH), 7.75 (d, 1H, アミドNH), 7.92 (d, 1H, アミドNH), 8.52 (d, 2H, ピリジンCH).

【0363】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹[(R) - メチル - Sar]³シクロスポリン A (化合物DM)

50

【化 1 4 5】



化合物DM

10

ESMS MH^+ 1313.6

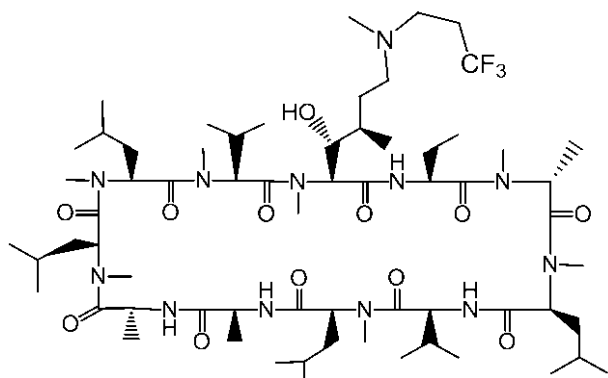
1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.21 (d, 1H, アミドNH), 7.31 (s, 1H, ピラゾールCH), 7.35 (s, 1H, ピラゾールCH), 7.43 (d, 1H, アミドNH), 7.84 (d, 1H, アミドNH), 7.92 (d, 1H, アミドNH).

20

【0 3 6 4】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({3, 3, 3 - トリフルオロプロピル} - メチル - アミノ) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリンA (化合物DN)

【化 1 4 6】



化合物DN

30

ESMS MH^+ 1315.8

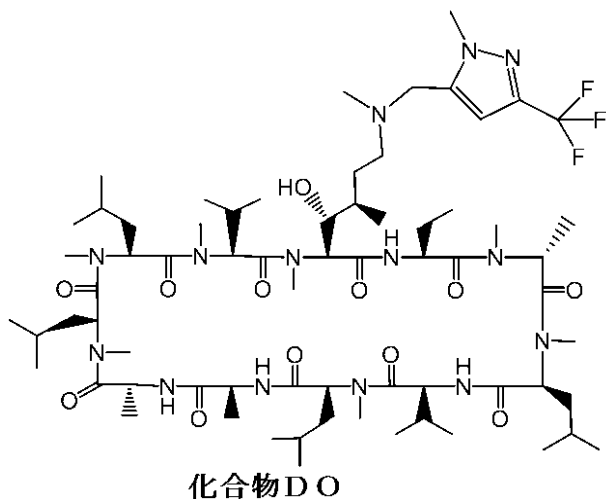
1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.15 (d, 1H, アミドNH), 7.45 (d, 1H, アミドNH), 7.75 (d, 1H, アミドNH), 7.91 (d, 1H, アミドNH).

40

【0 3 6 5】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 5 - イルメチル} - メチルアミノ) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリンA (化合物DO)

【化 1 4 7】



10

ESMS $MH^+1381.7$

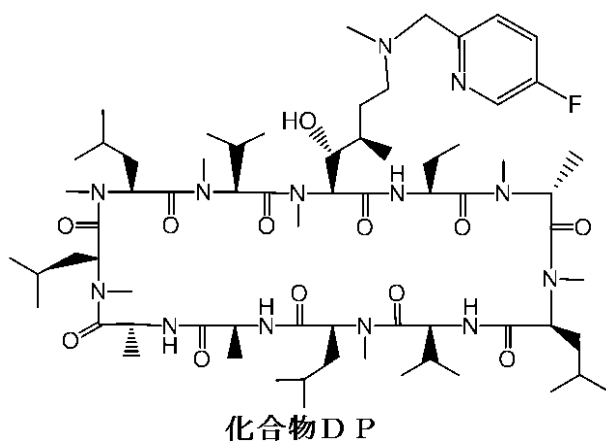
1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 6.38 (s, 1H, ピラゾールCH), 7.11 (d, 1H, アミドNH), 7.51 (d, 1H, アミドNH), 7.70 (d, 1H, アミドNH), 7.96 (d, 1H, アミドNH).

20

【 0 3 6 6 】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (化合物DP)

【化 1 4 8】



30

ESMS $MH^+1328.5$

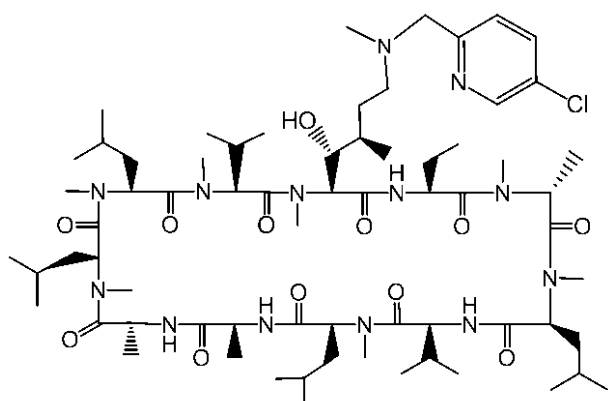
1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.17 (d, 1H, アミドNH), 7.48 (m, 3H, アミド1NH及びピリジン2CH), 7.73 (d, 1H, アミドNH), 7.94 (d, 1H, アミドNH), 8.38 (d, 1H, ピリジンCH)

40

【 0 3 6 7 】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (化合物DQ)

【化 1 4 9】



化合物DQ

10

ESMS MH^+ 1344.6

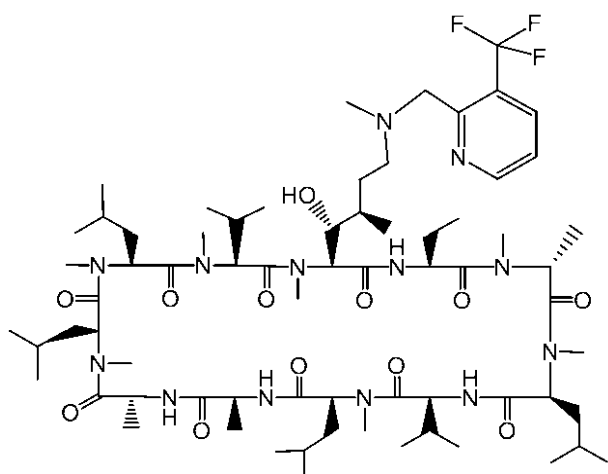
1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.16 (d, 1H, アミドNH), 7.48 (m, 2H, アミドNH及びピリジンCH), 7.68 (m, 1H, ピリジンCH), 7.73 (d, 1H, アミドNH), 7.93 (d, 1H, アミドNH), 8.48 (d, 1H, ピリジンCH).

【0368】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ({ 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル } - メチルアミノ) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリンA (化合物DR)

20

【化 1 5 0】



化合物DR

30

ESMS MH^+ 1378.5

1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.14 (d, 1H, アミドNH), 7.47 (d, 1H, アミドNH), 7.54 (d, 1H, ピリジンCH), 7.73 (m, 2H, アミドNH及びピリジンCH), 7.90 (m, 2H, アミドNH及びピリジンCH).

40

【0369】

化合物DS、DT、DU、DV、DW、DX、DZ、EA、EB、EC、ED、及びEは、スキームIに従い、中間体4と適切な環状アミンとの反応により調製する。

【0370】

各化合物の構造と、対応するプロトンNMR及び質量分析のデータを以下に示す。

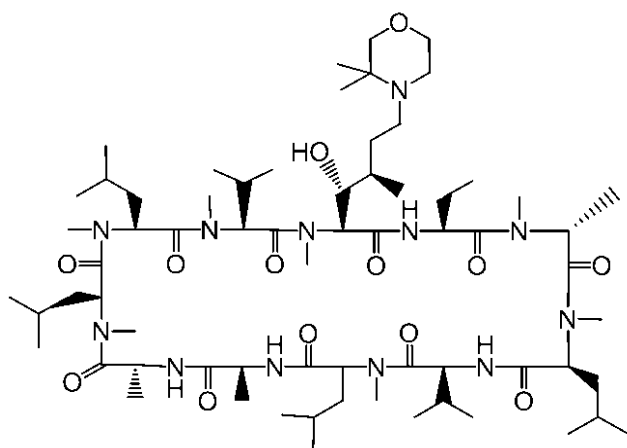
【0371】

[(3R, 4R, 5S) - 1 - (3, 3 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar

50

] ³シクロスポリン A (化合物 D S)

【化 1 5 1】



化合物 D S

10

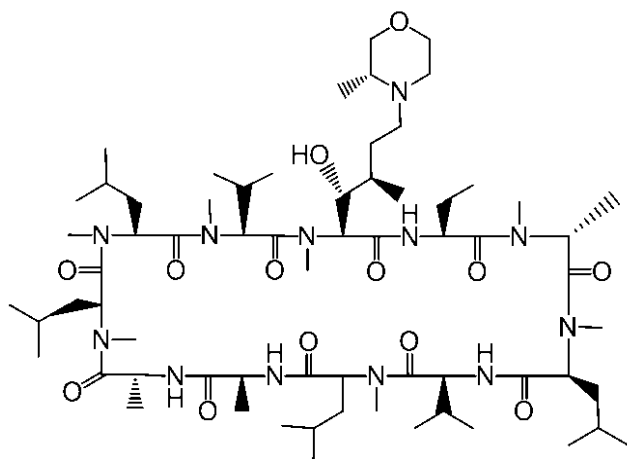
ESMS MH⁺1303.77
¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.13 (d, 1H, アミドNH), 7.41 (d, 1H, アミドNH), 7.75 (d, 1H, アミドNH), 7.82 (d, 1H, アミドNH).

20

【 0 3 7 2 】

 [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - ((R) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸] ¹ [(R) - メチル - S a r] ³シクロスポリン A (化合物 D T)

【化 1 5 2】



化合物 D T

30

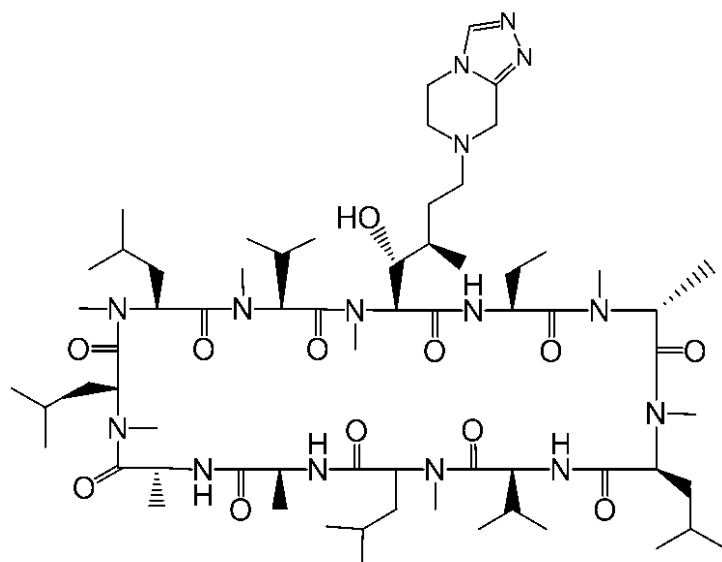
ESMS MH⁺1289.81
¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.14 (d, 1H, アミドNH), 7.45 (d, 1H, アミドNH), 7.72 (d, 1H, アミドNH), 7.91 (d, 1H, アミドNH).

40

【 0 3 7 3 】

 [(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸] ¹ [(R) - メチル - S a r] ³シクロスポリン A (化合物 D U)

【化 1 5 3】



化合物DU

10

ESMS MH^+ 1312.89

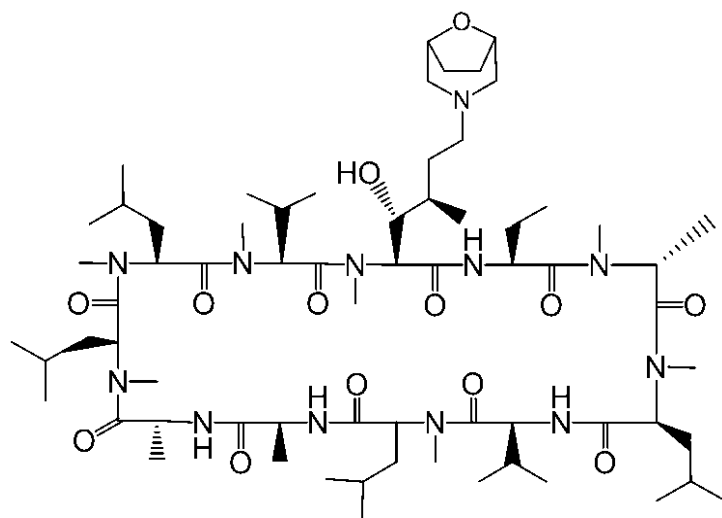
1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.22 (d, 1H, アミドNH), 7.51 (d, 1H, アミドNH), 7.81 (d, 1H, アミドNH), 8.05 (d, 1H, アミドNH), 8.10 (s, 1H, 芳香族CH).

20

【 0 3 7 4】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタ - 3 - イル) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリンA (化合物DV)

【化 1 5 4】



化合物DV

30

ESMS MH^+ 1301.85

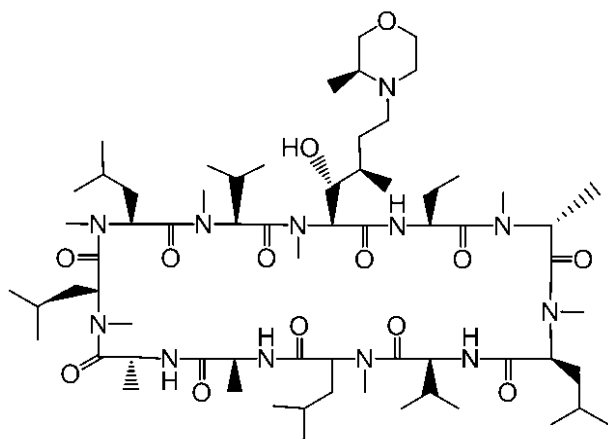
1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.18 (d, 1H, アミドNH), 7.51 (d, 1H, アミドNH), 7.77 (d, 1H, アミドNH), 7.94 (d, 1H, アミドNH).

40

【 0 3 7 5】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ((S) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリンA (化合物DW)

【化 1 5 5】



化合物DW

10

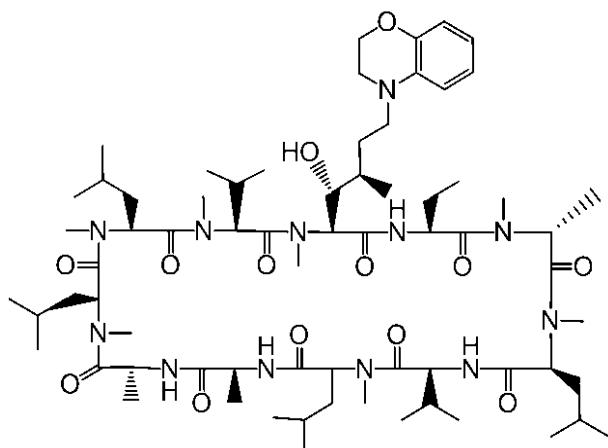
ESMS MH^+ 1289.80
 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.15 (d, 1H, アミドNH), 7.40 (d, 1H, アミドNH), 7.75 (d, 1H, アミドNH), 7.83 (d, 1H, アミドNH).

【 0 3 7 6】

20

[(3R, 4R, 5S) - 1 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (化合物DX)

【化 1 5 6】



化合物DX

30

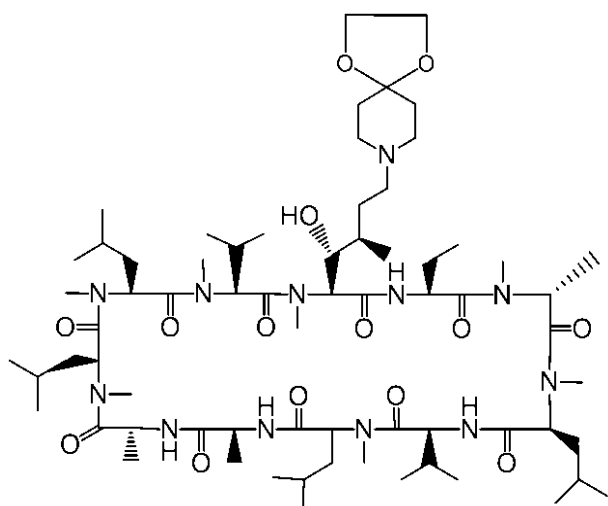
ESMS MH^+ 1323.73
 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.12 (d, 1H, アミドNH), 7.51 (d, 1H, アミドNH), 7.71 (d, 1H, アミドNH), 7.99 (d, 1H, アミドNH).

【 0 3 7 7】

40

[(3R, 4R, 5S) - 1 - (1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (化合物DY)

【化 1 5 7】



化合物D Y

10

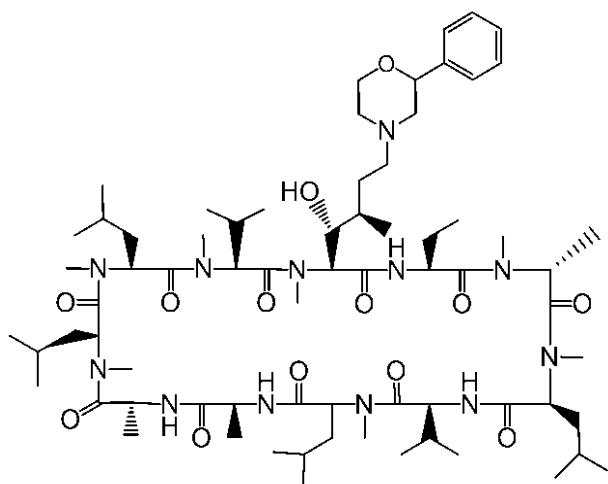
ESMS MH^+ 1332.09
 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.20 (d, 1H, アミドNH), 7.37 (d, 1H, アミドNH), 7.79 (d, 1H, アミドNH), 7.87 (d, 1H, アミドNH).

20

【 0 3 7 8】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - フェニル - モルホリン - 4 - イル) - ヘキササン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (化合物D Z)

【化 1 5 8】



化合物D Z

30

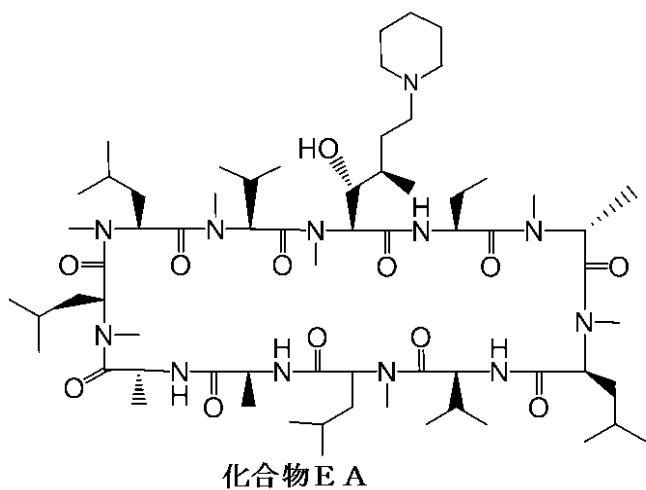
ESMS MH^+ 1352.49
 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.19 (d, 1H, アミドNH), 7.31-7.38 (m, 5H, 芳香族CH), 7.39 (d, 1H, アミドNH), 7.47 (d, 1H, アミドNH), 7.77 (d, 1H, アミドNH), 7.78 (d, 1H, アミドNH), 7.93 (d, 1H, アミドNH), 8.01 (d, 1H, アミドNH).

40

【 0 3 7 9】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) - ヘキササン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (化合物E A)

【化 1 5 9】



10

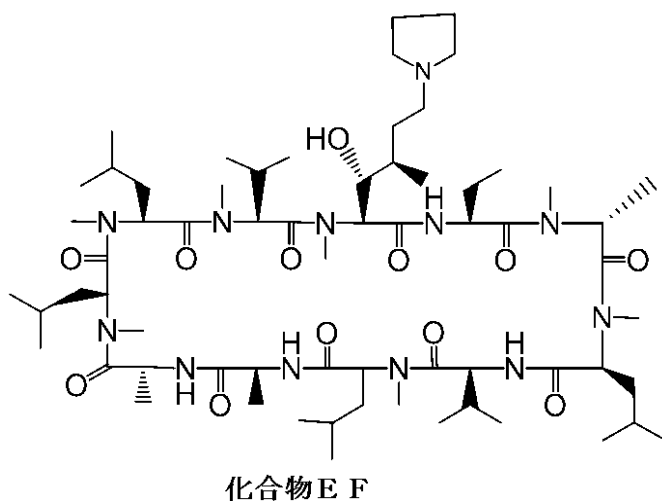
ESMS MH^+ 1273.69
 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.23 (d, 1H, アミドNH), 7.37 (d, 1H, アミドNH), 7.84 (d, 1H, アミドNH), 7.90 (d, 1H, アミドNH).

20

【 0 3 8 0 】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (化合物E F)

【化 1 6 0】



30

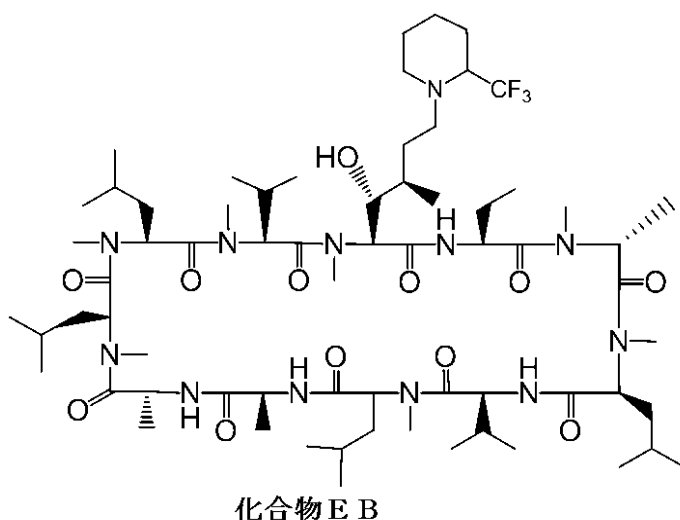
ESMS MH^+ 1259.78
 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.21 (d, 1H, アミドNH), 7.33 (d, 1H, アミドNH), 7.81 (d, 1H, アミドNH), 7.83 (d, 1H, アミドNH).

40

【 0 3 8 1 】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イル) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (化合物E B)

【化 1 6 1】



10

ESMS MH^+ 1341.16

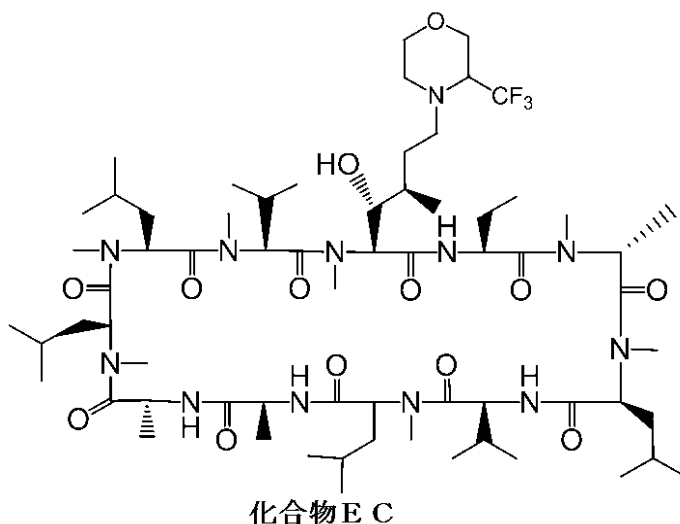
1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 2アイソマー 7.13 (d, 1H, アミドNH), 7.18 (d, 1H, アミドNH), 7.45 (d, 1H, アミドNH), 7.47 (d, 1H, アミドNH), 7.70 (d, 1H, アミドNH), 7.72 (d, 1H, アミドNH), 7.95 (d, 1H, アミドNH), 7.97 (d, 1H, アミドNH).

20

【 0 3 8 2】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (3 - トリフルオロメチル - モルホリン - 4 - イル) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (化合物 EC)

【化 1 6 2】



30

ESMS MH^+ 1344.91

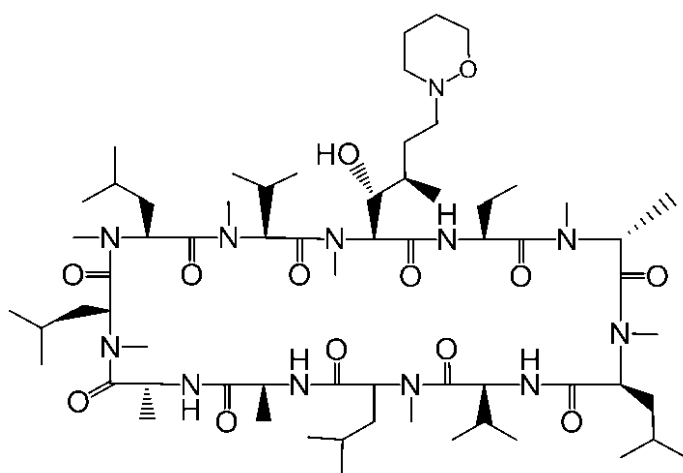
1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 2アイソマー 7.11 (d, 1H, アミドNH), 7.12 (d, 1H, アミドNH), 7.49 (d, 1H, アミドNH), 7.51 (d, 1H, アミドNH), 7.67 (d, 1H, アミドNH), 7.68 (d, 1H, アミドNH), 7.97 (d, 1H, アミドNH), 7.99 (d, 1H, アミドNH).

40

【 0 3 8 3】

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - ([1, 2]オキサジナン - 2 - イル) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリン A (化合物 ED)

【化 1 6 3】



化合物ED

10

ESMS MH^+ 1276.43

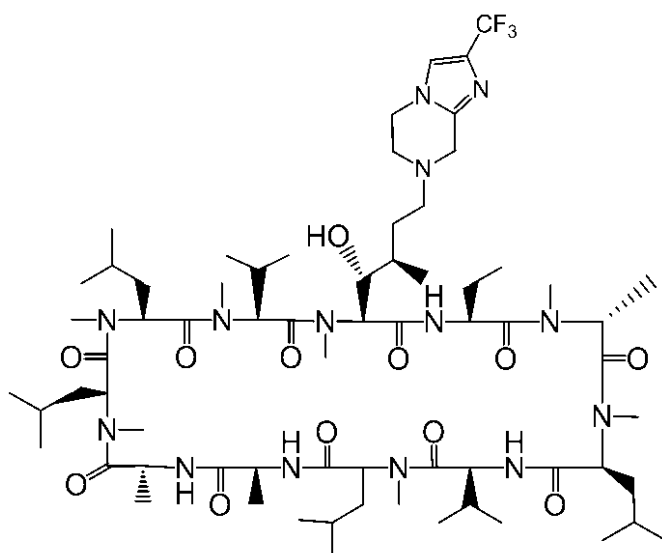
1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.22 (d, 1H, アミドNH), 7.40 (d, 1H, アミドNH), 7.79 (d, 1H, アミドNH), 8.05 (d, 1H, アミドNH).

【0384】

20

[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - トリフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 8H - イミダゾ[1, 2-a]ピラジン - 7 - イル) - ヘキサン酸] 1 [(R) - メチル - Sar] 3 シクロスポリンA (化合物E)

【化 1 6 4】



化合物EE

30

40

ESMS MH^+ 1379.86

1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.15 (d, 1H, 芳香族 CH), 7.17 (d, 1H, アミドNH), 7.51 (d, 1H, アミドNH), 7.75 (d, 1H, アミドNH), 7.98 (d, 1H, アミドNH).

【0385】

化合物EG、EH、及びEIは、スキームIに従って調製する。それぞれの構造を、以下に示す。

【0386】

[[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (4 - メチル - [1, 4]ジアゼパン - 1 - イル) - ヘキササン酸] 1 [(R) - メチル -

50

Sar]³シクロスポリンA (化合物EG)

ESMS MH⁺1302.5

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.18 (d, 1H, アミドNH), 7.46 (d, 1H, アミドNH), 7.74 (d, 1H, アミドNH), 7.96 (d, 1H, アミドNH).

【0387】

[[(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メトキシ - アゼチジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - Sar]³ シクロスポリンA (化合物EH)

ESMS MH⁺1275.9

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.19 (d, 1H, アミドNH), 7.36 (d, 1H, アミドNH), 7.78 (d, 1H, アミドNH), 7.88 (d, 1H, アミドNH).

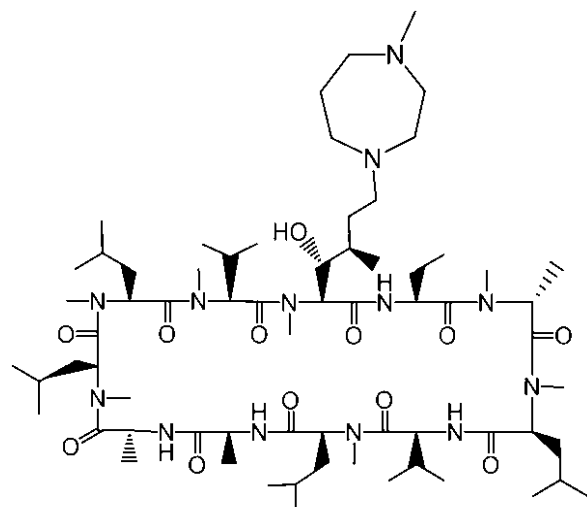
【0388】

化合物 [(4R, 5R, 6S) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - (メチルアミノ) - 1 - (モルホリン - 4 - イル) - ヘプタン酸]¹ シクロスポリンA (化合物EI)

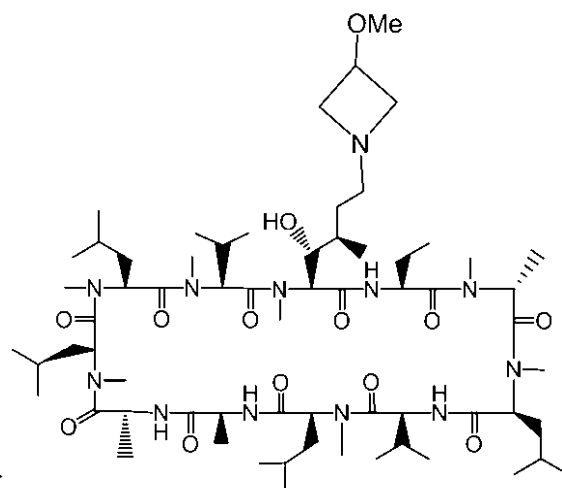
ESMS MH⁺1275.46

¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.15 (d, 1H, アミドNH), 7.49 (d, 1H, アミドNH), 7.69 (d, 1H, アミドNH), 8.03 (d, 1H, アミドNH).

【化165】



化合物EG



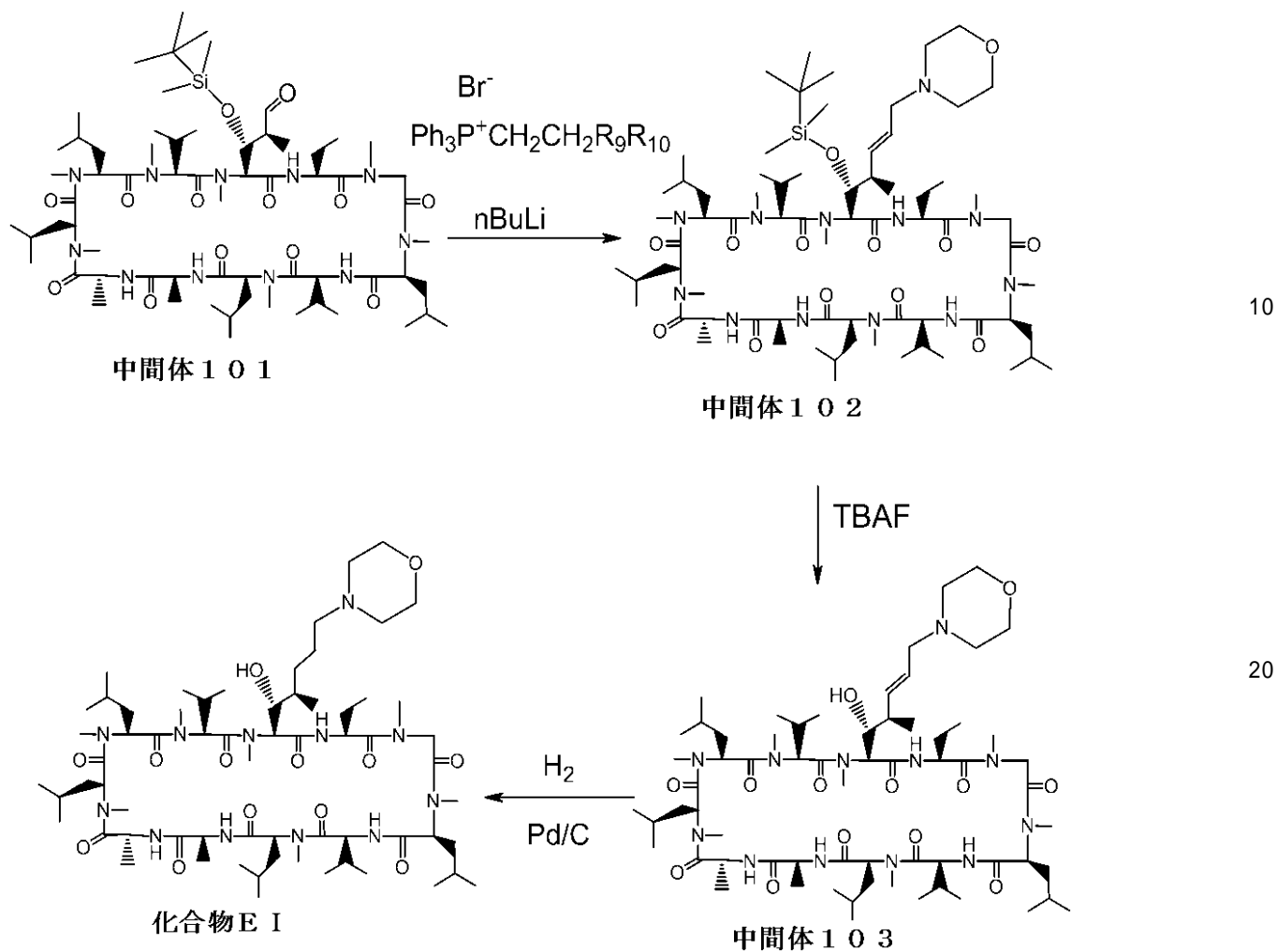
化合物EH

20

30

化合物EIは、スキームXaを使用することにより、化合物KGを調製するのに使用したものと同様な方法で、中間体15と同様な中間体から、下に示すとおりに調製する。

【化 1 6 6】



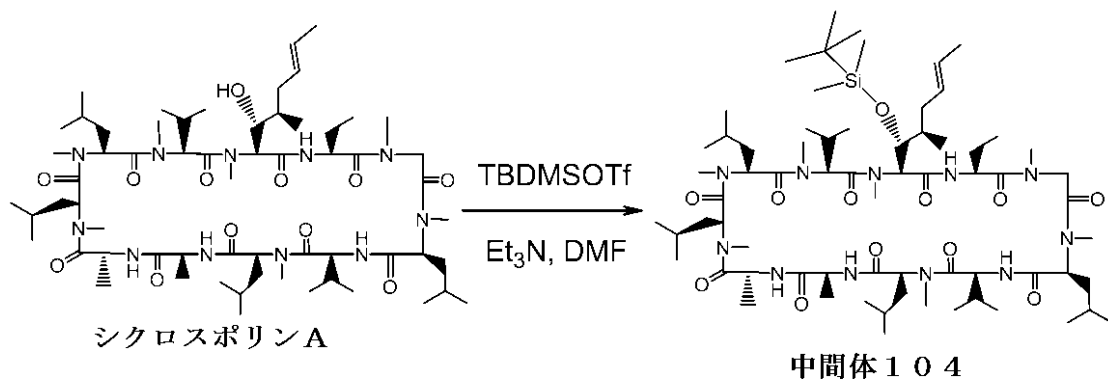
中間体 1 0 1 は、スキーム V I において中間体 1 5 を調製するのに使用したのと同様な方法で、CsA から調製し、以下に示されるスキームによって示されるとおりである。

中間体 1 0 4 は、スキーム I における中間体 2 と同様な方法で調製する。

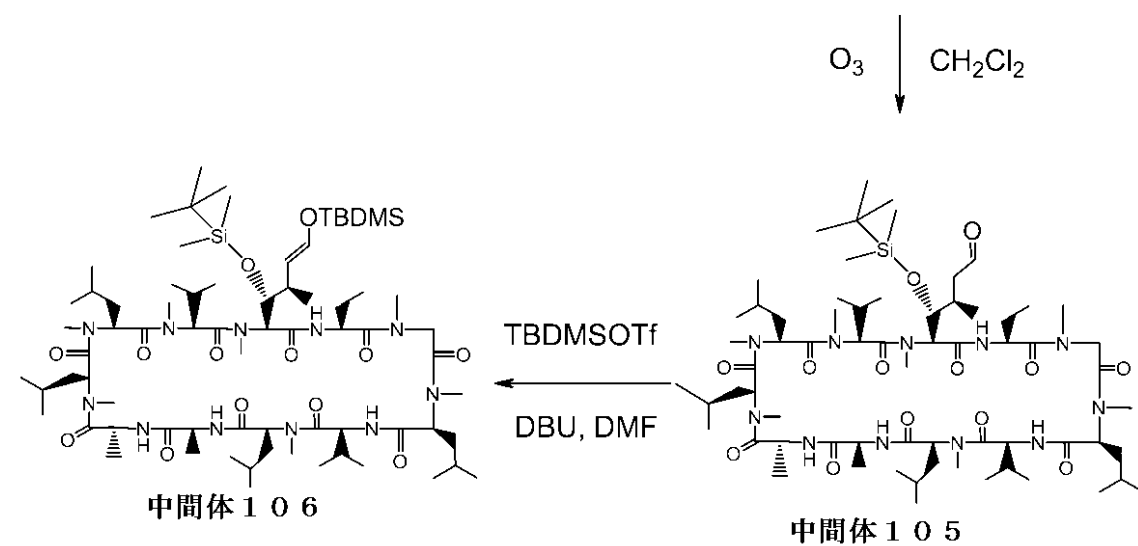
中間体 1 0 5 は、スキーム I における中間体 3 と同様な方法で調製する。

中間体 1 0 6 は、スキーム V I における中間体 1 4 と同様な方法で調製する。

【化 1 6 7】



10



20

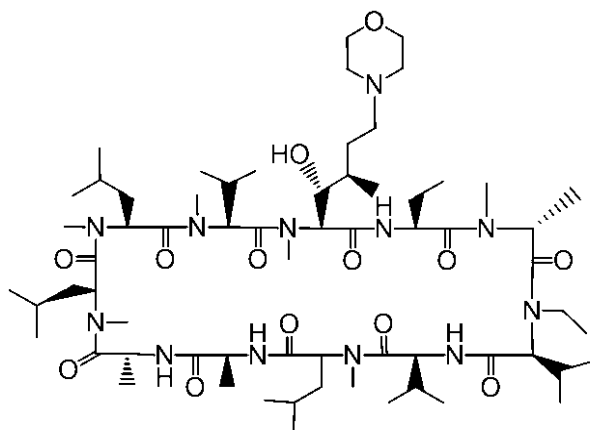
30

40

【 0 3 8 9 】

[(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - (モルホリン - 4 - イル)
- ヘキサン酸]¹ [(R) - メチル - S a r]³ [エチル - V a l]⁴ シクロスポリン A
(化合物 E J)

【化 1 6 8】



化合物E J

10

ESMS MH^+ 1275.77

1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 7.06 (d, 1H, アミドNH), 7.17 (d, 1H, アミドNH), 7.76 (d, 1H, アミドNH), 7.79 (d, 1H, アミドNH).

【0 3 9 0】

生物学的及び物理的特性

20

実施例の式 I の化合物を、以下で表 1 ~ 2 7 に列挙し記載する。

【0 3 9 1】

本発明の化合物には、以下で表 1 ~ 2 7 に列挙し記載されるもの、及びそれらの薬剂的に許容できる塩が含まれる。

【0 3 9 2】

式 I を有する選択された化合物に関して、シクロフィリン A (Cyp A) 阻害活性、免疫抑制力、及び水溶解度を示すデータを、表 2 8 ~ 3 5 に記載する。データを得るのに使用される一般的な手順及びアッセイは、以下に与えられる。

【0 3 9 3】

データは、式 I を有する多くの化合物が、プロテアーゼフリーの P P I アーゼ・アッセイにより測定した場合、シクロフィリン A の強力な阻害剤である ($K_i < 10 \text{ nM}$) ことを示している。式 I を有する多くの化合物はまた、M L R 及び C a N アッセイにより測定した場合、非免疫抑制的である；そして、水溶解度アッセイにより測定した場合、非修飾シクロスポリン A よりもさらに高い水可溶性を示す。しかし意外なことに、式 I を有する化合物のサブセットは、その他よりも免疫抑制力があることを示している。実施例には、化合物 E K、E L、E M、E N、E Q、E R、E O、及び E P が含まれる。

30

【0 3 9 4】

一般的な手順及びアッセイ

* プロテアーゼフリーの P P I アーゼ・アッセイ

プロテアーゼフリーの P P I アーゼ・アッセイは、酵素シクロフィリン A により触媒される、ペプチド基質のシスからトランスへの転換速度を測定するものである。シクロフィリン A 阻害剤 (例えば試験化合物) の添加により、触媒される速度は遅くなり、 K_i 値が得られる。10 nM 未満の K_i 値は、試験化合物がシクロフィリンの強力な阻害剤であることを示す。

40

【0 3 9 5】

物質

アッセイ緩衝剤：35 mM の H E P E S pH 7.8 を、0.2 μm フィルターに通してろ過した。使用に先立ち、その都度その日に 50 μM の D T T を加え、その後、緩衝剤を氷中で保存した。

【0 3 9 6】

50

酵素：ヒト組み換えシクロフィリンA (Cyp A) (シグマ社 (Sigma) C 3805) 酵素を、酵素希釈緩衝剤 (20 mMのHEPES pH 7.8、40 %のグリセロール、50 μ MのDTT、及び1 μ MのBSA) を用いて1 μ Mに希釈し、-20 で保存した。

【0397】

基質：スクシンイミド-Ala-Ala-Pro-Phe-p-ニトロアニリド (nitroanilide) (SUC-AAPF-pNA) (バーヘム社 (Bachem AG) から、L-1400)、20 mg/mlを、トリフルオロエタノール中、0.5 MのLiCl中で調製した。

【0398】

方法

【0399】

すべての読み取りは、Agilent 8453分光器を用いたが、これは、キュベットホルダー、攪拌されるキュベットの温度を10.0 \pm 0.1 に維持するスターラー及びチラーからなる。温度は、温度プローブを使用することにより監視する。試験化合物のUV劣化を防止するために、290 nm未満の光を、光路中にガラススライドを使用して遮断した。1.5 mlのアッセイ緩衝剤を3 mlの石英キュベットに入れ（激しく、しかしキャピテーションが生じるほどには速くなく）攪拌しつつ、10.0 \pm 0.1 に冷却した。阻害剤を、100 % DMSOに希釈し、その後、アッセイに加えて、アッセイ中、0.5 %のDMSOという最高最終濃度にした。ブランクスペクトルを得た後、3 μ Lの酵素を加え（2 nMの最終濃度）、そしてその後、3 μ Lの基質（60 μ Mの最終濃度）を加えた。吸光度をブランクランとして330 nmで300秒、又は500秒間、測定した（注意：基質は1回で速やかに注入して加えねばならず、測定は、混合による誤差を最小限にするために即座に開始した）。

【0400】

阻害剤の各濃度について、一次の速度方程式を吸光度データに合わせこみ、速度定数を得た（最初の10～15秒は、この曲線部分で混合による誤差が生じるため、除外した）。触媒反応速度を、酵素反応速度定数からバックグラウンドの速度定数を差し引くことにより計算した。阻害剤濃度に対する触媒反応速度を使用して指数曲線を生成し、阻害剤のK_i値を得た。K_i値は、試験化合物とシクロフィリンAとの間の結合親和性を示す。

【0401】

** カルシニューリンホスファターゼ (CaN) ・アッセイ

カルシニューリンホスファターゼ・アッセイは、試験化合物の免疫抑制力を評価する手段である。カルシニューリンは、セリン・トレオニン・タンパク質ホスファターゼであり、これは、活性化すると、活性化T細胞 (NFAT) の核内因子のメンバーを脱リン酸化するが、これらのメンバーはTリンパ球の賦活に重要なものである。シクロフィリンA (Cyp A) に結合したシクロスポリンA (CsA) は、カルシニューリン活性を阻害し、この結果、免疫抑制効果が生じる。CsAだけでもカルシニューリンを阻害するものの、Cyp Aに結合する場合には、一部のシクロスポリンA (CsA) 類似体もまた、Cyp Aの非存在下でカルシニューリンに結合する。代わりに、一部のCsA類似体には、シクロフィリンAに結合するが、カルシニューリン活性を阻害しないものがある。

【0402】

シクロスポリン類似体である、式Iの代表的な化合物の免疫抑制力を調べるため、カルシニューリン活性を阻害するそれらの能力を、Cyp Aの存在及び非存在下で測定した。

【0403】

使用したCaNアッセイキットは、カルシニューリンホスファターゼ活性を測定する比色分析アッセイに基づいており、市販されている（エンゾライフサイエンス社、及びカルピオケム社 (Calbiochem) ）。カルモジュリンもまた、カルシニューリン活性に必要であり、RIIホスホペプチドを、カルシニューリン用の効率的なペプチド基質と

10

20

30

40

50

して使用した。我々は、この方法を改良し、CypAを阻害剤との1:1複合体で加えて、カルシニューリンのCypAに依存する及びCypAに依存しない阻害の測定を可能にした。放出された遊離リン酸塩の検出は、古典的なマラカイトグリーン・アッセイに基づいている。

【0404】

物質：

エンゾライフサイエンス社のCaNアッセイキット：BML-AK804

2×アッセイ緩衝剤：100mMのトリス、pH7.5、200mMのNaCl、12mMのMgCl₂、1mMのDTT、0.05%のNP-40、1mMのCaCl₂

マラカイトグリーン：BIOMOL Green (商標) 剤

カルモジュリン(ヒト、組み換え)：を氷中で解かし、2×アッセイ緩衝剤を用いて1:50に希釈し、その後、氷中に保存した。

カルシニューリン：速やかに解かし、即座に氷中に保存し、1×アッセイ緩衝剤を用いて1:12.5に希釈し、氷中に保存した。

R-II基質：915μLの超純水(UPW)を、1.5mgのバイアル基質に加え、0.75mMの最終濃度にした。

阻害剤：100%のDMSO中、2.5mMの阻害剤。

CypA：組み換えのヒトCypA(シグマ社C3805)、1mg/ml；エジンバラ大学により調製された、組み換えの6-hisタグ付したCypAもまた使用した。結果の比較により、両酵素が同一の結果を与えることが示された。

【0405】

方法

阻害剤の希釈：阻害剤化合物を、ポリプロピレン低結合96ウェルプレート中でUPW中、5×最終アッセイ濃度に希釈した。例えば、「CypAなし」の試料については、4点希釈系列の阻害剤を二通りに調製して、10、1、0.1、及び0.01μMの最終アッセイ濃度を得た。例えば、「CypA有り」の試料については、7点希釈系列を調製して、CypAと阻害剤の1:1複合体を得；阻害剤と、最終アッセイ濃度が10、3.33、1.11、0.37、0.12、0.04、0.014μMというCypAとを調製した。CsA阻害剤の対照もまた調製し、10μMのCypA有り無しで10μMのCsAの最終濃度を得た。

アッセイのセットアップ：キットとともに提供されるハーフエリア96ウェルプレートを使用し、10μlのUPWを、二通りのウェルに加え、阻害されない対照を準備した。10μlの阻害剤又は阻害剤/CypA複合体を、適切なサンプルウェルに加えた。CaMを有する25μlの2×アッセイ緩衝剤をすべてのウェルに加え、その後、5μlのCaNをすべてのウェルに加えた(ウェルの最終濃度あたり40U)が、例外として、二通りの「カルシニューリンのブランク」ウェルには、5μlの1×アッセイ緩衝剤を加えた。アッセイプレートをオープン中に30で15分間、置いて、反応温度に平衡化させた。反応を、10μlのRII-ペプチド(0.15mMの最終濃度)を加えることにより開始させた。反応を30で放置して進行させたが、その間、約60分間は反応が線形である。反応をその後、100μlのマラカイトグリーン試薬を加えることにより停止させた。色は、15~30分間、室温で発色するに任せ、その後、620nmでの吸光度を、プレートリーダー(モレキュラーデバイセズ社(Molecular Devices)のSpectraMax M5)を使用して測定した。データは、「カルシニューリン無のブランク」を、すべての吸光度の読み取り値から引き算することにより解析し、バックグラウンドの補正をした吸光度を、Log₁₀での阻害剤濃度に対してプロットした。用量応答のシグモイド曲線を、GraphPad Prismソフトウェアを用いて、データに合わせこんだ。

【0406】

シクロスポリンAは、カルシニューリン活性の強力な阻害剤であり、従って強力な免疫抑制剤である。これは、シクロフィリンAに結合して複合体を形成し、この複合体が続い

てカルシニューリンに結合し、これによりカルシニューリン活性が阻害されることによって、免疫抑制の活性を発揮する。表に示すとおり、シクロスポリンAは、カルシニューリン/シクロフィリンAアッセイにおいて、 210 nM という IC_{50} 値を有する。よって、このアッセイにおいて 210 nM より高い値を有する化合物は、シクロスポリンAよりも免疫抑制力が低いと予想できるであろう。表からわかるとおり、式Iの多くの化合物が、このアッセイにおいて 210 nM よりも相当に高い値を生み出しており、そのためシクロスポリンAよりも相当に免疫抑制力が低いと予想されるであろう。しかしながら、式Iの化合物のサブセットは、カルシニューリンホスファターゼ・アッセイにより測定したとおり、免疫抑制の活性を示している(225 nM と $4\text{ }\mu\text{M}$ の間の IC_{50} 値)。

【0407】

*** 混合リンパ球反応(「MLR」)アッセイ

MLRアッセイは、T細胞増殖を測定するために免疫学の分野で広く使用されており、従って、試験化合物の免疫抑制力を評価するもう一つの手段である。MLRアッセイでは、マウスの二つの異なった株から単離された脾細胞である、スティミュレーター(Stimulator)(例えばBALB/cマウス)、及びレスポnder(Responder)(例えばC57BL/6マウス)と名付けられたものを細胞培養において混合し、今度は、同種免疫反応(同一種の個体間での抗原に対する免疫)を誘発させる。同種免疫は結果として、マウスの両株に由来する脾細胞集団内に含有されるT細胞の強力な増殖を生じる。T細胞増殖がレスポnder集団(C57BL/6)のみに制限されるのを確実にするには、スティミュレーター細胞(BALB/c)をまず、X線照射を通じて不活性化した後、異なった濃度の試験化合物の非存在又は存在下で、レスポnder細胞とともに共培養する。もし、培地に存在する試験化合物に免疫抑制力があるなら、レスポnder細胞の増殖は低減する。全体の増殖は、細胞分裂の最中に発生する、 $[^3\text{H}]$ -チミジンの細胞への取り込みにより定量化される。従って、CsAよりも免疫抑制力の低い化合物は、T細胞増殖を低減させるためにより高濃度でなければならないであろうし；免疫抑制力のない化合物は、試験される最高濃度であっても、T細胞増殖に影響を及ぼさないであろう。

【0408】

雌のC57BL/6及びBALB/cマウスで、6~8週齢のものを、国立がん研究所(National Cancer Institute)のフレデリックがん研究開発センター(Frederick Cancer Research and Development Center)(Frederick, MD)から入手した。脾臓をすべてのマウスから無菌的に摘出し、単個細胞浮遊液を、曇りガラススライドを用いて細胞を脱凝集させ、デブリは沈降するにまかせ、完全培地を用いて細胞を2回、洗浄することにより調製した。完全培地は、10%の熱不活性化ウシ胎仔血清(FBS; アトランタバイオロジカルズ社(Atlanta Biologicals)、ジョージア州、ローレンスビル)、 $100\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ のストレプトマイシン、 $100\text{ U}/\text{mL}$ のペニシリンG、 $0.25\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ のアンフォテリシンB(ハイクローン社(Hyclone))、 2 mM のL-グルタミンジペプチド(ハイクローン社)、及び $2\times 10^{-5}\text{ M}$ の2-メルカプトエタノール(シグマ社)を添加した 25 mM のHEPES緩衝剤(ハイクローン社、ユタ州、ローガン)を含有するRPMI 1640培地からなる。細胞を2回、洗浄し、完全培地に再懸濁させた。細胞の計数を、Beckman Coulter Z-1粒子カウンター(カリフォルニア州、フラートン)を使用して実行した。細胞の生存率を、ヨウ化プロピジウム(PI)染色により、Accuri C6フローサイトメーター(ミシガン州、アナーバー)を使用して決定した。

【0409】

C57BL/6(H-2^b)及びBALB/c(H-2^d)に由来する脾臓細胞を、それぞれレスポnder(R)及びスティミュレーター(S)細胞として使用した。細胞を3通りに、96ウェルのマイクロタイタープレート(コスター社(Costar)、マサチューセッツ州、ケンブリッジ)中で平板培養し、各ウェルが、 2×10^5 個のR細胞及び8

10

20

30

40

50

$\times 10^5$ 個のS細胞を含有するようにした。培養物は、様々な濃度のCsA、試験化合物（例えば式Iの化合物）、若しくは培地の、非存在又は存在下で、37℃で5%の加湿CO₂中、5日間インキュベートし、³H-チミジン（³H-TdR）を用いて、インキュベーションの最後の16時間の間、パルスラベルを行い、Brandel 96ウェル細胞採取器（メリーランド州、ゲイザースバーグ）を使用して採取した。増殖は、Wallac 1450 Microbeta TriLuxシンチレーションカウンター（フィンランド、トゥルク）中、ろ過マット上で放射能を計数することにより測定した。X線照射による有効な非活性化を示す対照を、 2×10^5 細胞/ウェルで5 µg/mLのPHAと共にS細胞をインキュベートすることにより実行した。これらの対照培養物を、3日間、MLRに関しての記載と同一条件下でインキュベートした；リンパ球増殖を、上に記載のものと同じの方法で決定した。

10

【0410】

**** 水溶解度アッセイ（pH 7.8の緩衝剤中で測定）

緩衝剤（pH 7.8）中、式Iの化合物の水溶解度を、増加する濃度の関数として化合物の沈殿の開始を記録することにより測定した。沈殿の開始は、もしそれが発生したのであれば、650 nmでの吸光度の増加により検出した。

【0411】

物質

アッセイ緩衝剤：35 mMのHEPES pH 7.8

対照及び試験化合物のストック溶液：100% DMSO中、10 mM

20

【0412】

方法

対照及び試験化合物の10 mMのストック溶液を、100%のDMSO中で調製した。希釈系列は、DMSO中のストックから調製し、アッセイにおける最終濃度が0、3.33、10、25、50、75及び100 µMとなるように、そしてDMSOが1%に制限されるようにした。

【0413】

アッセイ緩衝剤（247.5 µl）を、平底で透明な96ウェルプレートに入れた。ブランク試料用に、DMSO（2.5 µl）を加えた。試験及び対照試料用に、2.5 µlの適切なDMSO希釈ストックを、適切なウェルに加えた。すべての試験及び対照化合物は、3通りにした。

30

【0414】

プレートを接着プレートシールで密封し、250 rpm、25℃で18時間、プレートシェイカー上で振った。

【0415】

インキュベートした後、プレートシールをはずし、ウェル中に観察されたあらゆる気泡を除去した。プレートを、SpectraMax M5上、650 nmで5秒間プリシェイクして読み取った。

【0416】

データファイルを適切なワークシートに変換し、化合物の溶解度の範囲をデータから計算した。

40

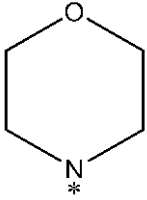
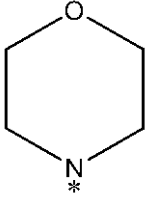
【0417】

表に示す値は、化合物が溶液に残留する濃度を、µM（マイクロモル）で示したものである。

表1：式Iの化合物であり、式中： $R^2 = -CH_3$ 、 $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $R^4 = -CH_3$ 、 $R^6 = -CH_2CH_3$ 、そして $R^8 = CH_2$ である。

【0418】

【表 1】

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 、及び R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
F	$-\text{CH}_3$	R^{11} はO；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって :  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す	—	0	0	1	—
A	$-\text{H}$	R^{11} はO；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって :  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す	—	0	0	1	—

10

20

表 2：式 I の化合物であり、式中： $R^2 = -\text{CH}_3$ 、 $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $R^4 = -\text{CH}_3$ 、 $R^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、そして $R^8 = \text{CH}_2$ である。

30

【0419】

【表 2】

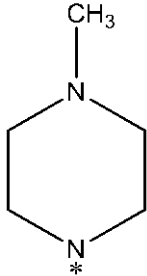
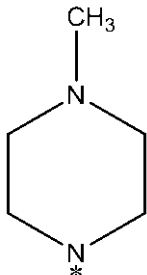
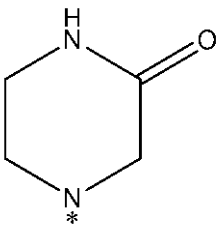
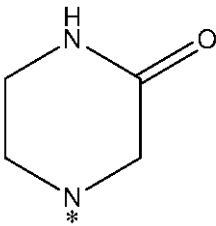
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 、及び R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
L	$-\text{CH}_3$	R^{11} は NR^{12} ；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体に なって：  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点 を表す	CH_3	0	0	1	—
LL	$-\text{H}$	R^{11} は NR^{12} ；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体に なって：  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点 を表す	CH_3	0	0	1	—

表 3：式 I の化合物であり、式中： $R^2 = -\text{CH}_3$ 、 $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $R^4 = -\text{CH}_3$ 、 $R^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、そして $R^8 = \text{CH}_2$ である。

【0 4 2 0】

【表 3】

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 、及び R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
N	$-\text{CH}_3$	R^{11} は NR^{12} ；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって： <div style="text-align: center;">  </div> を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す	H	0	0	1	—
NN	$-\text{H}$	R^{11} は NR^{12} ；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって： <div style="text-align: center;">  </div> を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す	H	0	0	1	—

10

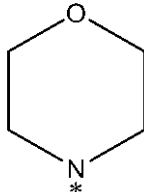
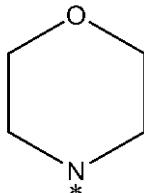
20

表 4：式 I の化合物であり、式中： $R^2 = -\text{CH}_3$ 、 $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $R^4 = -\text{CH}_3$ 、 $R^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、そして $R^8 = \text{CH}_2$ である。

30

【0421】

【表 4】

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 、及び R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
B	$-\text{OCH}_3$	R^{11} はO；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体に なって：  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点 を表す	—	0	0	1	—
C	$-\text{H}$	R^{11} はO；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体に なって：  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点 を表す	—	3	0	1	—

10

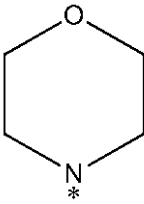
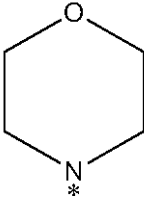
20

表 5：式 I の化合物であり、式中： $R^2 = -\text{CH}_3$ 、 $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $R^4 = -\text{CH}_3$ 、 $R^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、そして $R^8 = \text{CH}_2$ である。

30

【 0 4 2 2 】

【表 5】

化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 、及びR ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
G	-CH ₃	<p>R¹¹はO；そして R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNは一体にな って：</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R⁵への付着点 を表す</p>	—	3	0	1	—
D	-CH ₂ OC H ₃	<p>R¹¹はO；そして R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNは一体にな って：</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R⁵への付着点 を表す</p>	—	0	0	1	—

10

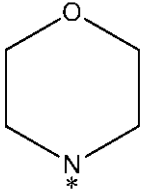
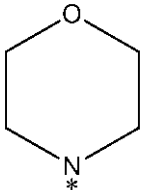
20

30

表 6：式 I の化合物であり、式中：R² = -CH₃、R³ = -CH₂CH(CH₃)₂、R⁴ = -CH₃、R⁶ = -CH₂CH₃、そしてR⁸ = CH₂である。

【0423】

【表 6】

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 、及び R^{11}	R^1_2	n	m	p	q
H	$-\text{CH}_3$	R^{11} はO；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって :  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す	—	1	1	1	—
E	$-\text{H}$	R^{11} はO；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって :  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す	—	1	1	1	—

10

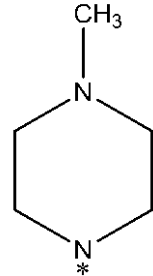
20

表 7：式 I の化合物であり、式中： $R^2 = -\text{CH}_3$ 、 $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $R^4 = -\text{CH}_3$ 、 $R^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、そして $R^8 = \text{CH}_2$ である。

30

【0424】

【表 7】

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 、及び R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
T	$-\text{CH}_3$	R^{11} は NR^{12} ；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって：  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す	CH_3	1	1	1	—

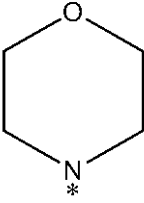
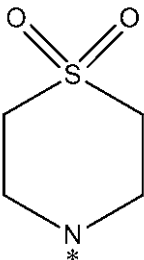
40

50

表 8 : 式 I の化合物であり、式中 : $R^2 = -CH_3$ 、 $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $R^4 = -CH_3$ 、 $R^6 = -CH_2CH_3$ 、そして $R^8 = CH_2$ である。

【 0 4 2 5 】

【表 8】

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 、及び R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
AB	$-CH_2$ CH_3	R^{11} はO ;そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になっ て :  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点 を表す	—	0	0	1	—
Z	$-CH_3$	R^{11} はS (O) ₂ ;そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になっ て :  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点 を表す	—	1	1	1	2

10

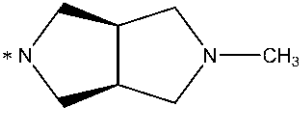
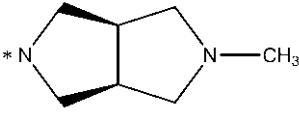
20

30

表 9 : 式 I の化合物であり、式中 : $R^2 = -CH_3$ 、 $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $R^4 = -CH_3$ 、 $R^6 = -CH_2CH_3$ 、そして $R^8 = CH_2$ である。

【 0 4 2 6 】

【表 9】

化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 、及びR ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
ZZ	-CH ₃	<p>R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNは一体になって：</p>  <p>を形成し、式中、「*」は、R⁵への付着点を表す</p>	—	1	1	1	—
O	-CH ₃	<p>R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNは一体になって：</p>  <p>を形成し、式中、「*」は、R⁵への付着点を表す</p>	—	0	0	1	—

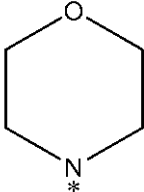
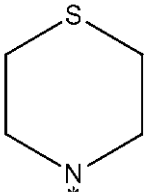
10

20

表 10：式 I の化合物であり、式中：R² = -CH₃、R³ = -CH₂CH(CH₃)₂、R⁴ = -CH₃、R⁶ = -CH₂CH₃、そして R⁸ = CH₂である。

【0427】

【表 10】

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 、及び R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
I	$-\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$	R^{11} はO；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体に なって：  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着 点を表す	—	0	0	1	—
J	$-\text{CH}_3$	R^{11} はS (O) _q ；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体に なって：  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着 点を表す	—	0	0	1	0

10

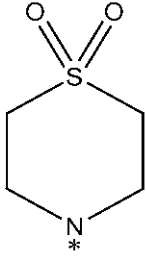
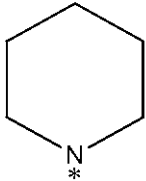
20

表 1 1 : 式 I の化合物であり、式中： $R^2 = -\text{CH}_3$ 、 $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $R^4 = -\text{CH}_3$ 、 $R^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、そして $R^8 = \text{CH}_2$ である。

30

【0428】

【表 1 1】

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 、及び R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
P	$-\text{CH}_3$	R^{11} は $\text{S}(\text{O})_q$;そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって :  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点 を表す	—	0	0	1	2
Q	$-\text{CH}_3$	R^{11} は CH_2 ;そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって :  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点 を表す	—	1	1	1	—

10

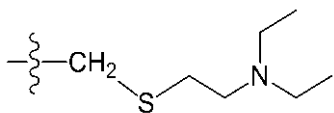
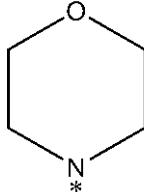
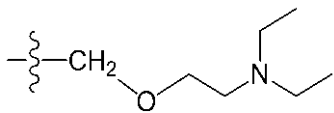
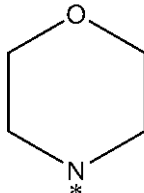
20

30

表 1 2 : 式 I の化合物であり、式中 : $R^2 = -\text{CH}_3$ 、 $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $R^4 = -\text{CH}_3$ 、 $R^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、そして $R^8 = \text{CH}_2$ である。

【 0 4 2 9 】

【表 1 2】

化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 、及びR ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
AC		R ¹¹ はO；そして R ⁹ 、R ¹⁰ 、R ¹¹ 、及び R ⁹ とR ¹⁰ とが付着する Nは一体になって：  を形成し、 式中、「*」は、R ⁵ への 付着点を表す	—	0	0	1	—
S		R ¹¹ はO；そして R ⁹ 、R ¹⁰ 、R ¹¹ 、及び R ⁹ とR ¹⁰ とが付着する Nは一体になって：  を形成し、 式中、「*」は、R ⁵ への 付着点を表す	—	0	0	1	—

10

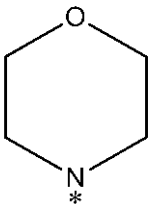
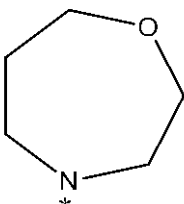
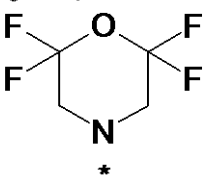
20

表 1 3：式 I の化合物であり、式中：R² = -CH₃、R³ = -CH₂CH(CH₃)₂、R⁴ = -CH₃、R⁶ = -CH₂CH₃、そしてR⁸ = CH₂である。

30

【0430】

【表 1 3】

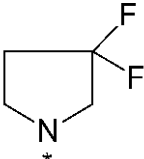
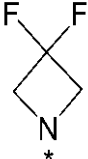
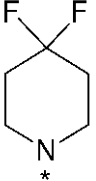
化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 、及びR ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
V	$-\text{CH}_2\text{O}$ H	R ¹¹ はO；そして R ⁹ 、R ¹⁰ 、R ¹¹ 、及びR ⁹ と R ¹⁰ とが付着するNは一体に なって：  を形成し、 式中、「*」は、R ⁵ への付着点 を表す	—	0	0	1	—
X	$-\text{CH}_3$	R ¹¹ はO；そして R ⁹ 、R ¹⁰ 、R ¹¹ 、及びR ⁹ と R ¹⁰ とが付着するNは一体に なって：  を形成し、 式中、「*」は、R ⁵ への付着点 を表す	—	0	0	1	—
EK	$-\text{CH}_3$	R ¹¹ はO；そして R ⁹ 、R ¹⁰ 、R ¹¹ 、及びR ⁹ と R ¹⁰ とが付着するNは一体に なって：  を形成し、 式中、「*」は、R ⁵ への付着点 を表す	—	0	0	1	—

10

20

30

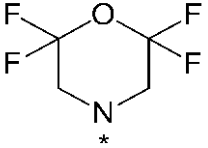
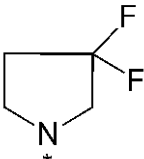
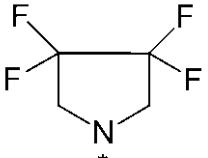
40

EL	$-\text{CH}_3$	<p>R^{11}はCF_2;そして R^9、R^{10}、R^{11}、及びR^9と R^{10}とが付着するNは一体に なつて:</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R^5への付着点 を表す</p>	—	0	0	1	—
EM	$-\text{CH}_3$	<p>R^{11}はCF_2;そして R^9、R^{10}、R^{11}、及びR^9と R^{10}とが付着するNは一体に なつて:</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R^5への付着点 を表す</p>	—	0	0	1	—
EN	$-\text{CH}_3$	<p>R^{11}はCF_2;そして R^9、R^{10}、R^{11}、及びR^9と R^{10}とが付着するNは一体に なつて:</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R^5への付着点 を表す</p>	—	0	0	1	—

10

20

30

EO	$-\text{CH}_2\text{O}$ H	<p>R^{11}はO；そして R^9、R^{10}、R^{11}、及びR^9と R^{10}とが付着するNは一体に なって：</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R^5への付着点 を表す</p>	—	0	0	1	—
EP	$-\text{CH}_2\text{O}$ H	<p>R^{11}はCF_2；そして R^9、R^{10}、R^{11}、及びR^9と R^{10}とが付着するNは一体に なって：</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R^5への付着点 を表す</p>	—	0	0	1	—
ER	$-\text{CH}_3$	<p>R^{11}はCF_2；そして R^9、R^{10}、R^{11}、及びR^9と R^{10}とが付着するNは一体に なって：</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R^5への付着点 を表す</p>	—	0	0	1	—

10

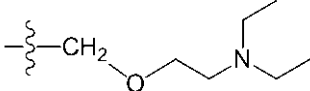
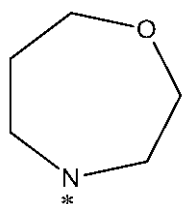
20

30

表 1 4 : 式 I の化合物であり、式中： $\text{R}^2 = -\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、そして $\text{R}^8 = \text{CH}_2$ である。

【 0 4 3 1 】

【表 1 4】

化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 、及びR ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
AD		<p>R¹¹はO；そして R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNは一体になって：</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R⁵への付着点を表す</p>	—	0	0	1	—

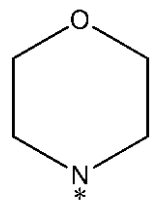
10

表 1 5：式 I の化合物であり、式中：R² = -CH₃、R³ = -CH₂CH(CH₃)₂、R⁴ = -CH₃、R⁶ = -CH₂CH₃、そしてR⁸ = CH₂である。

20

【0 4 3 2】

【表 1 5】

化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 、及びR ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
K	-SCH ₃	<p>R¹¹はO；そして R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNは一体になって：</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R⁵への付着点を表す</p>	—	0	0	1	—

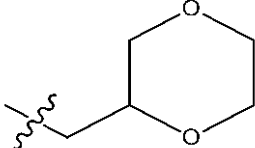
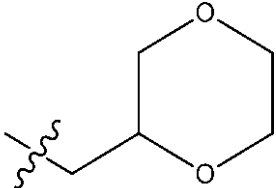
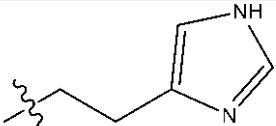
30

表 1 6：式 I の化合物であり、式中：R² = -CH₃、R³ = -CH₂CH(CH₃)₂、R⁴ = -CH₃、R⁶ = -CH₂CH₃、そしてR⁸ = CH₂である。

40

【0 4 3 3】

【表 16】

化合物	R^1	R^9	R^{10}	R_{11}	R_{12}	n	m	p	q
AF	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	—	—	0	0	0	—
AG	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	—	—	0	0	0	—
M	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	—	—	0	0	0	—
U	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	—	—	1	1	0	—
ZY	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	—	—	1	1	0	—
AH	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	—	—	3	0	0	—
AI	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	—	—	3	0	0	—
AJ	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$		—	—	0	0	0	—
ZX	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$		—	—	1	1	0	—
Y	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$		—	—	1	1	0	—

10

20

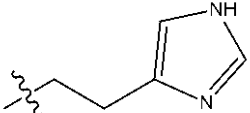
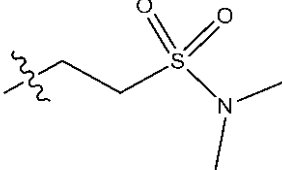
30

表 17：式 I の化合物であり、式中： $R^2 = -\text{CH}_3$ 、 $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $R^4 = -\text{CH}_3$ 、 $R^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、そして $R^8 = \text{CH}_2$ である。

【0434】

40

【表 17】

化合物	R^1	R^9	R^{10}	R_{11}	R_{12}	n	m	p	q
AK	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$		—	—	0	0	0	—
W	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$		—	—	1	1	0	—
KF	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	—	—	2	0	0	—

10

表 18：式 I を有する化合物であり、式中： $R^2 = -\text{CH}_3$ 、 $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $R^4 = -\text{CH}_3$ 、 $R^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、そして $R^8 = \text{CH}_2\text{O}$ である。

【0435】

【表 18】

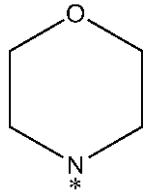
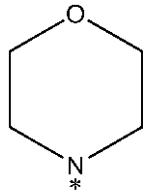
化合物	R^1	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
AL	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2$ CH_3	$-\text{CH}_2$ CH_3	—	—	2	0	0	—

20

表 19：式 I を有する化合物であり、式中： $R^2 = -\text{CH}_3$ 、 $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $R^4 = -\text{CH}_3$ 、 $R^6 = -\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$ 、そして $R^8 = \text{CH}_2$ である。

【0436】

【表 19】

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 、及び R^{11}	R^1_2	n	m	p	q
AM	$-\text{SCH}_3$	R^{11} はO；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって：  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す	—	0	0	1	—
AN	$-\text{H}$	R^{11} はO；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって：  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す	—	0	0	1	—

10

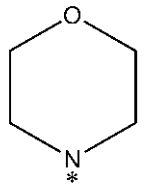
20

表 20：式 I を有する化合物であり、式中： $R^2 = -\text{CH}_3$ 、 $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $R^4 = -\text{CH}_3$ 、 $R^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、そして $R^8 = \text{CH}_2$ である。

【0437】

30

【表 20】

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 、及び R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
KG	$-\text{CH}_3$	R^{11} はO；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって：  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を表す	—	2	0	1	—

40

表 21：式 I の化合物であり、式中： $R^2 = -\text{CH}_3$ 、 $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $R^4 = -\text{CH}_3$ 、 $R^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、そして $R^8 = \text{CH}_2$ である。

【0438】

【表 2 1】

化合物	R ¹	R ⁹	R ¹⁰	R ₁₁	R ₁₂	n	m	p	q
DA	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ ピリド-2-イル	-	-	0	0	0	-
DB	-CH ₃	-CH ₂ ピリド-2-イル	-CH ₂ ピリド-2-イル	-	-	0	0	0	-
DC	-CH ₃	-CH ₃	-フェニル	-	-	0	0	0	-
DD	-CH ₃	-CH ₃	-ピリド-2-イル	-	-	0	0	0	-
DE	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SO ₂ NH ₂	-	-	0	0	0	-
DF	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ ピリド-3-イル	-	-	0	0	0	-
DG	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ ピリミジン-2-イル	-	-	0	0	0	-
DH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ ピラジン-2-イル	-	-	0	0	0	-
DI	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -3-Me-イミダゾール-4-イル	-	-	0	0	0	-
DJ	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -2-Me-ピラゾール-3-イル	-	-	0	0	0	-
DK	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃)CN	-	-	0	0	0	-
DL	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ ピリド-4-イル	-	-	0	0	0	-
DM	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -1-Me-ピラゾール-4-イル	-	-	0	0	0	-

10

20

30

40

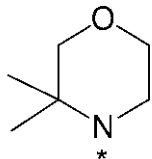
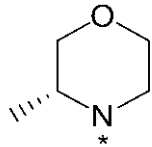
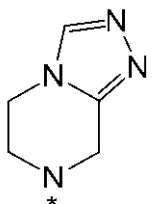
DN	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	—	—	0	0	0	—
DO	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-1-\text{Me}$ $-\text{3}-\text{CF}_3$ —ピラ ゾール—5—イル	—	—	0	0	0	—
DP	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-5-\text{F}$ — ピリド—2—イル	—	—	0	0	0	—
DQ	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-5-\text{C}1$ —ピリド—2—イル	—	—	0	0	0	—
DR	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-3-\text{CF}$ $_3$ —ピリド—2—イ ル	—	—	0	0	0	—
EQ	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{C}$ H_2CF_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	—	—	0	0	0	—

10

表 2 2 : 式 I の化合物であり、式中 : $\text{R}^2 = -\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、そして $\text{R}^8 = \text{CH}_2$ である。
【 0 4 3 9 】

20

【表 2 2】

化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 、及びR ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
DS	-CH ₃	<p>R¹¹はO；そして R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNは一体になっ て：</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R⁵への付着点 を表す</p>	—	0	0	1	—
DT	-CH ₃	<p>R¹¹はO；そして R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNは一体になっ て：</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R⁵への付着点 を表す</p>	—	0	0	1	—
DU	-CH ₃	<p>R¹¹はN；そして R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNは一体になっ て：</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R⁵への付着点 を表す</p>	—	0	0	1	—

10

20

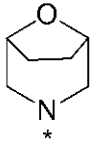
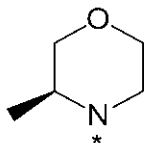
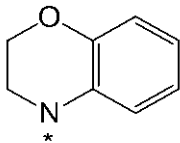
30

表 2 3：式 I の化合物であり、式中：R² = -CH₃、R³ = -CH₂CH(CH₃)₂、R⁴ = -CH₃、R⁶ = -CH₂CH₃、そしてR⁸ = CH₂である。

40

【0440】

【表 2 3】

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 、及び R^{11}	R^1_2	n	m	p	q
DV	$-\text{CH}_3$	R^{11} はO；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって： <div style="text-align: center;">  </div> を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を 表す	—	0	0	1	—
DW	$-\text{CH}_3$	R^{11} はO；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって： <div style="text-align: center;">  </div> を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を 表す	—	0	0	1	—
DX	$-\text{CH}_3$	R^{11} はO；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって： <div style="text-align: center;">  </div> を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を 表す	—	0	0	1	—

10

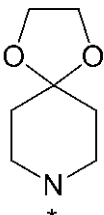
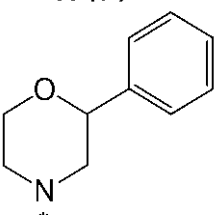
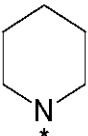
20

30

表 2 4：式 I の化合物であり、式中： $R^2 = -\text{CH}_3$ 、 $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $R^4 = -\text{CH}_3$ 、 $R^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、そして $R^8 = \text{CH}_2$ である。

【0 4 4 1】

【表 2 4】

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 、及び R^{11}	R^1_2	n	m	p	q
DY	$-\text{CH}_3$	R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって：  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を 表す	—	0	0	1	—
DZ	$-\text{CH}_3$	R^{11} はO；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって：  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を 表す	—	0	0	1	—
EA	$-\text{CH}_3$	R^{11} は CH_2 ；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって：  を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を 表す	—	0	0	1	—

10

20

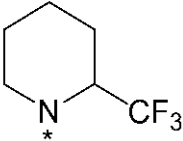
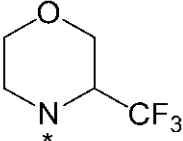
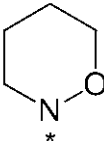
30

表 2 5：式 I の化合物であり、式中： $R^2 = -\text{CH}_3$ 、 $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $R^4 = -\text{CH}_3$ 、 $R^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、そして $R^8 = \text{CH}_2$ である。

【0 4 4 2】

40

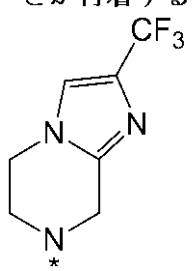
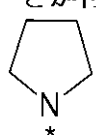
【表 2 5】

化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 、及びR ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
EB	—CH ₃	<p>R¹¹はCH₂；そして R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNは一体になって ：</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R⁵への付着点を表す</p>	—	0	0	1	—
EC	—CH ₃	<p>R¹¹はO；そして R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNは一体になって ：</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R⁵への付着点を表す</p>	—	0	0	1	—
ED	—CH ₃	<p>R¹¹はO；そして R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNは一体になって ：</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R⁵への付着点を表す</p>	—	0	0	1	—

10

20

30

EE	$-\text{CH}_3$	R^{11} はN；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって： <div style="text-align: center;">  </div> を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を 表す	—	0	0	1	—
EF	$-\text{CH}_3$	R^{11} は CH_2 ；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^9 と R^{10} とが付着するNは一体になって： <div style="text-align: center;">  </div> を形成し、 式中、「*」は、 R^5 への付着点を 表す	—	0	0	1	—

10

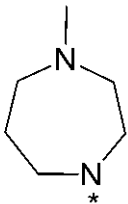
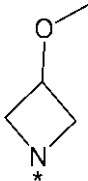
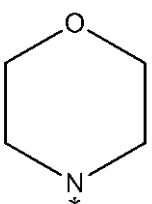
20

表 2 6 : 式 I の化合物であり、式中： $\text{R}^2 = -\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、そして $\text{R}^8 = \text{CH}_2$ である。

【 0 4 4 3 】

30

【表 2 6】

化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 、及びR ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
EG	-CH ₃	<p>R¹¹はNR¹²；そして R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNは一体になって ：</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R⁵への付着点を 表す</p>	CH ₃	0	0	1	—
EH	-CH ₃	<p>R¹¹はCH₂ (OCH₃) ；そして R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNは一体になって ：</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R⁵への付着点を 表す</p>	—	0	0	1	—
EI	-H	<p>R¹¹はO；そして R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR⁹とR¹⁰とが付着するNは一体になって ：</p>  <p>を形成し、 式中、「*」は、R⁵への付着点を 表す</p>	—	1	0	1	—

10

20

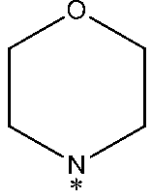
30

40

表 2 7：式 I の化合物であり、式中：R² = -CH₂CH₃、R³ = -CH(CH₃)₂、R⁴ = -CH₃、R⁶ = -CH₂CH₃、そしてR⁸ = CH₂である。

【0 4 4 4】

【表 2 7】

化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 、及びR ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
E J	—CH ₃	R ¹¹ はO；そして R ⁹ 、R ¹⁰ 、R ¹¹ 、及びR ⁹ とR ¹⁰ とが付着するNは一体になって：  を形成し、 式中、「*」は、R ⁵ への付着点を表す	—	0	0	1	—

10

表 2 8：式 I を有する選択された化合物に関する、シクロフィリン A (C y p A) の阻害活性、免疫抑制力、及び水溶解度

【 0 4 4 5 】

【表 2 8】

化合物	プロテアーゼ フリーな P P I アーゼ・ア ッセイ* K _i (nM)	カルシニューリン ホスファターゼ (C a N) ・アッセイ (+ C y p A) * I C ₅₀ (nM)	混合リンパ球反 応 (M L R) ア ッセイ***	水可溶性 アッセイ* *** (μ M)
シクロスポリン A	1.5	210	1	10~25
F	4.5	>10,000	144	>100
A	23	>10,000		>100
L	7.3	>10,000	541	>100
L L	46	>10,000		
N	6.1	>10,000		<100
N N	120	>10,000		
B	8	>10,000		>100
G	6.2	>10,000	77	>100
C	14	>10,000	84	>100
M	90	o		75~100
D	10	>10,000	>1000	75~100
H	3.9	>10,000	418	>100

20

30

40

表 2 9：式 I を有する選択された化合物に関して、シクロフィリン A (C y p A) の阻害活性、免疫抑制力、及び水溶解度を示すデータ

【 0 4 4 6 】

【表 29】

化合物	プロテアーゼ フリーなPP Iアーゼ・アッ セイ* K _i (nM)	カルシニューリンホ スファターゼ (C a N) アッセイ (+C y p A) ** I C ₅₀ (nM)	混合リンパ球 反応 (MLR) アッセイ***	水可溶性ア ッセイ*** * (μ M)
T	5	>10,000		>100
U	4	>10,000		75~100
Z Y	5.7	>10,000		75~100
K	4.9	>10,000	>1000	>100
A B	5.6	>10,000		>100
Y	4.1	>10,000	>1000	>100
A K	42	>10,000		
W	1.9	>10,000		>100
Z	2	>10,000		>100
Z Z	2.6	>10,000		>100
E	24	>10,000		

10

20

表 30 : 式 I を有する選択された化合物に関して、シクロフィリン A (C y p A) の阻害活性、免疫抑制力、及び水溶解度を示すデータ

【 0 4 4 7 】

【表 30】

化合物	プロテアーゼ フリーなPP Iアーゼ・アッ セイ* K _i (nM)	カルシニューリンホ スファターゼ (C a N) アッセイ (+C y p A) ** I C ₅₀ (nM)	混合リンパ球 反応 (MLR) アッセイ***	水可溶性ア ッセイ**** (μ M)
O	8.2	>10,000	>1000	>100
A F	28			>100
A G	18			>100
I	7.7	>10,000	>1000	25~50
A H	4.7	>10,000		>100

30

表 31 : 式 I を有する選択された化合物に関して、シクロフィリン A (C y p A) の阻害活性、免疫抑制力、及び水溶解度を示すデータ

【 0 4 4 8 】

40

【表 3 1】

化合物	プロテアーゼ フリーなPP Iアーゼ・アッ セイ* K _i (nM)	カルシニューリンホ スファターゼ(C a N) アッセイ (+C y p A) ** I C ₅₀ (nM)	混合リンパ球 反応 (MLR) アッセイ***	水可溶性ア ッセイ*** * (μM)
A I	3.3	>10,000		>100
A J	12			50~75
J	3.7	6,300		50~75
P	3.2	>10,000		>100
Q	3.5	>10,000		50~75
Z X	2.3	>10,000		>100

10

表 3 2 : 式 I を有する選択された化合物に関して、シクロフィリン A (C y p A) の阻
害活性、免疫抑制力、及び水溶解度を示すデータ

【 0 4 4 9 】

【表 3 2】

化合物	プロテアーゼ フリーなPP Iアーゼ・アッ セイ* K _i (nM)	カルシニューリンホ スファターゼ(C a N) アッセイ (+C y p A) ** I C ₅₀ (nM)	混合リンパ球 反応 (MLR) アッセイ***	水可溶性ア ッセイ*** * (μM)
A C	7.5	>10,000		>100
S	10	>10,000		>100
V	4.5	>10,000		>100
X	4.9	>10,000		>100
A D	18	>10,000		
A L	27	>10,000		>100
A N	15	>10,000		
A M	1.9	>8,900		25~50
K F	7.8	>10,000		
K G	3.8	>10,000		

20

30

表 3 3 : 式 I を有する選択された化合物に関して、シクロフィリン A (C y p A) 阻害
活性、免疫抑制力、及び水溶解度を示すデータ

【 0 4 5 0 】

40

【表 3 3】

化合物	プロテアーゼフ リーなP P Iア ーゼ・アッセイ* K _i (nM)	カルシニューリンホス ファターゼ (C a N) ア ッセイ (+C y p A) ** I C ₅₀ (nM)	混合リンパ球 反応 (MLR) アッセイ** *	水可溶性 アッセイ* *** (M)
DA	4.9	>10,000		75~100
DB	7.4	>10,000		75~100
DC	6.0	>10,000		10~25
DD	4.8	>10,000		25~50
DE	5.8	>10,000		>100
DF	14	>10,000		>100
DG	8.5	>10,000		>100o
DH	9.1	>10,000		>100
DI	4.3	>10,000		>100
DJ	5.4	>10,000		>100
DK	13	6,300		>100o
DL	5.7	>10,000		>100
DM	23			
DN	5.5	>10,000		25~50
DO	2.8	>10,000		10~25
DP	16.2	>10,000		
DQ	11	>10,000		
DR	8.4	>10,000		

10

20

30

表 3 4 : 式 I を有する選択された化合物に関して、シクロフィリン A (C y p A) の阻
害活性、免疫抑制力、及び水溶解度を示すデータ

【 0 4 5 1 】

【表 3 4】

化合物	プロテアーゼ フリーなP P Iアーゼ・アッ セイ* K _i (nM)	カルシニューリンホ スファターゼ(C a N) アッセイ (+C y p A) ** I C ₅₀ (nM)	混合リンパ球 反応 (ML R) アッセイ***	水可溶性ア ッセイ*** * (μ M)
D S	12	>10,000		75~100
D T	4.7	>10,000		>100
D U	9.2	>10,000		>100
D V	4.3	>10,000	250	50~75
D W	6.5	>10,000		>100
D X	5.2	7,600	250	25~50
D Y	13	>10,000		>100
D Z	6.0	>10,000		25~50
E A	22	>10,000		
E F	40	>10,000		
E B	3.7	>10,000		
E C	5.2	>10,000		
E D	3.8	>10,000		
E E	9.1	>10,000		

10

20

表 3 5 : 式 I を有する選択された化合物に関して、シクロフィリン A (C y p A) 阻害
活性、免疫抑制力、及び水溶解度を示すデータ

【 0 4 5 2 】

【表 3 5】

化合物	プロテアーゼ フリーなP P Iアーゼ・アッ セイ* K _i (nM)	カルシニューリン・ホ スファターゼ(C a N) アッセイ (+C y p A) ** I C ₅₀ (nM)	混合リンパ球 反応 (ML R) アッセイ***	水可溶性ア ッセイ*** * (μ M)
E J	9.0	>10,000		>100
E G	8.2	>10,000		>100
E H	17	>10,000		>100
E I	14	>10,000		>100
E K	12	225	10	25~50
E L	10	1,300	10	75~100
E M	9.5	655	10	75~100
E N	6.7	2,400	50	25~50
E Q	4.6	780	10	25~50
E R	6.7	1,600		25~50
E O	13	1,500	50	10~25
E P	3.4	7,800		50~75

30

40

50

表 28 ~ 35 において：

* プロテアーゼフリーな P P I アーゼ・アッセイを用いて生成されたデータ。

** カルシニューリンホスファターゼ (C a N) ・アッセイを用いて生成されたデータ。C a N の顕著な阻害は、C y p A の非存在又は存在下で観察されなかった。C y p A (+ C y p A) の存在下で得られたデータを、表に報告する。

*** 混合リンパ球反応 (「 M L R 」) アッセイを用いて生成されたデータ。示された値は、シクロスポリン A の I C 5 0 と比較した、化合物の I C 5 0 として表現されている。よって、例えば 1 0 の値は、化合物がシクロスポリン A よりも約 1 0 倍低い免疫抑制力を示すということである。

**** 水溶解度アッセイを用いて生成されたデータ

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/043266

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K7/64

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2012/088734 A1 (FRYDRYCH CATHERINE SIMONE VICTOIRE [GB] ET AL) 12 April 2012 (2012-04-12) the whole document -----	1-46
Y	WO 2012/051193 A1 (ALLERGAN INC [US]; CARLING WILLIAM ROBERT [GB]; SCOWEN DAVID ARTHUR [G] 19 April 2012 (2012-04-19) the whole document -----	1-46
Y	WO 03/033526 A2 (ISOTECHNIKA INC [CA]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]; NAICKER SELVARAJ [CA]; Y) 24 April 2003 (2003-04-24) page 11 - page 12 ----- -/--	1-46

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 2013

Date of mailing of the international search report

14/01/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Pinheiro Vieira, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/043266

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/033010 A1 (ENANTA PHARM INC [US]; OR YAT SUN [US]; LAZAROVA TSVETELINA [US]; HAMA) 24 April 2003 (2003-04-24) page 3 - page 10 -----	1-46
X,P	WO 2012/079172 A1 (ISOTECHNIKA PHARMA INC [CA]; HEGMANS ALEXANDER [CA]; FENSKE BRUCE W [C] 21 June 2012 (2012-06-21) the whole document -----	1-46

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2013/043266**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-46

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2013/ 043266

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-46

Cyclosporin analog of Formula (I) and use of compound of formula (I) in medicine.

2. claims: 47-49

Method for producing the claimed compound.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/043266

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2012088734 A1	12-04-2012	AU 2011316690 A1	02-05-2013
		CA 2814192 A1	19-04-2012
		CN 103328497 A	25-09-2013
		EP 2627664 A1	21-08-2013
		JP 2013540776 A	07-11-2013
		SG 189880 A1	28-06-2013
		US 2012088734 A1	12-04-2012
		WO 2012051194 A1	19-04-2012
WO 2012051193 A1	19-04-2012	AU 2011316689 A1	02-05-2013
		CA 2814191 A1	19-04-2012
		CN 103261212 A	21-08-2013
		EP 2627663 A1	21-08-2013
		US 2012135939 A1	31-05-2012
		WO 2012051193 A1	19-04-2012
WO 03033526 A2	24-04-2003	AT 332917 T	15-08-2006
		AT 425178 T	15-03-2009
		AU 2010206069 A1	19-08-2010
		BR 0213658 A	26-10-2004
		CA 2461740 A1	24-04-2003
		CN 1571795 A	26-01-2005
		CO 5580836 A2	30-11-2005
		DE 60213115 T2	01-02-2007
		DK 1436321 T3	13-11-2006
		DK 1714977 T3	06-07-2009
		EP 1436321 A2	14-07-2004
		EP 1714977 A2	25-10-2006
		ES 2266564 T3	01-03-2007
		ES 2326040 T3	29-09-2009
		HK 1062528 A1	12-01-2007
		HR P20040355 A2	30-04-2005
		HR P20070058 A2	30-09-2008
		IL 160763 A	18-11-2009
		IL 186140 A	29-02-2012
		JP 4261355 B2	30-04-2009
		JP 4887469 B2	29-02-2012
		JP 2005516893 A	09-06-2005
		JP 2009046515 A	05-03-2009
		JP 2010280710 A	16-12-2010
		KR 20050037417 A	21-04-2005
		KR 20090130195 A	18-12-2009
		MA 27293 A1	02-05-2005
		MX PA04003625 A	02-12-2004
		NO 20042031 A	19-05-2004
		NZ 531944 A	31-03-2006
		PL 210795 B1	30-03-2012
		PL 210841 B1	30-03-2012
		PT 1436321 E	31-10-2006
		PT 1714977 E	23-06-2009
		RU 2321593 C2	10-04-2008
		SI 1436321 T1	31-12-2006
		US 2003139326 A1	24-07-2003
		US 2003212249 A1	13-11-2003
		US 2005192214 A1	01-09-2005
		US 2007087963 A1	19-04-2007
		US 2008171850 A1	17-07-2008
		US 2010062976 A1	11-03-2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/043266

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		US 2010311944 A1	09-12-2010	
		US 2013078280 A1	28-03-2013	
		WO 03033526 A2	24-04-2003	

WO 03033010	A1	24-04-2003	EP 1434594 A1	07-07-2004
			JP 2005507911 A	24-03-2005
			US 2003104992 A1	05-06-2003
			WO 03033010 A1	24-04-2003

WO 2012079172	A1	21-06-2012	AU 2011342284 A1	18-07-2013
			CA 2821009 A1	21-06-2012
			CN 103443119 A	11-12-2013
			EP 2651965 A1	23-10-2013
			KR 20130124515 A	14-11-2013
			SG 191069 A1	31-07-2013
			WO 2012079172 A1	21-06-2012

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 ペティット サイモン エヌ

イギリス シー028ユーキュー エセックス コルチェスター カムルス クローズ 4

(72)発明者 ジョーンズ アンドリュー ディー

イギリス シービー114エイワイ エセックス サフラン ウェルデン ロス クローズ 29

(72)発明者 フライドライヒ キャサリン シモーネ ヴィ

イギリス シーエム21オーエイピー ハートフォードシャー ソウブリッジワース ピッショベ
リー ドライブ ピッショベリー ニュース 5

(72)発明者 カーリング ウィリアム アール

イギリス シーエム234イーユー ハートフォードシャー ビショップス ストートフォード
ヨーマンズ クローズ 28

(72)発明者 ガースト マイケル イー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92660 ニューポート ビーチ ラケタ ドライブ 2
627

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA07 BA01 BA32 BA50 DA11 MA52 MA58 NA14 ZA331

ZB131

4H045 AA10 AA20 AA30 BA16 BA30 BA50 CA10 EA20 FA10