

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

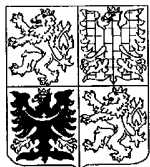
**2000 - 4610**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 K 7/64**  
**A 61 K 38/13**  
**A 61 P 33/00**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98110761**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**  
**(Věstník č. 5/2001)**

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/04012**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/65933**

(71) Přihlašovatel:  
C-CHEM AG, Binningen, CH;

(72) Původce:  
Ellmerer-Mueller Ernst, Innsbruck, AT;  
Brössner Dagmar, Innsbruck, AT;  
Maslouh Najib, Innsbruck, AT;  
Ambrosi Horst-Dieter, Berlin, DE;  
Jas Gerhard, Berlin, DE;

(74) Zástupce:  
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Derivát cyklosporinu, způsob jeho přípravy, jeho  
použití a farmaceutický prostředek, který ho  
obsahuje**

(57) Anotace:  
Derivát cyklosporinu a jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu farmaceutických prostředků inhibujících cyklofiliny a vhodný proto k ošetřování nemocí způsobených bakteriálními, houbovými, virovými patogeny jakož také protozoálními parazity a červy.

**CZ 2000 - 4610 A3**

Derivát cyklosporinu, způsob jeho přípravy, jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

#### Oblast techniky

Vynález se týká nových derivátů cyklosporinu způsobu jejich přípravy a jejich použití jako farmaceuticky účinných látek a farmaceutických prostředků, které je obsahují. Vynález se rovněž týká nového obecného způsobu výměny substituentů na sarkosinovém zbytku cyklosporinového makrocyklu.

#### Dosavadní stav techniky

Cyklosporin A je velmi dobře znám pro svou schopnost potlačovat imunitu a pro protizánětlivé působení; četné biologické vlastnosti byly popsány dodatečně.

Evropský patentový spis číslo EP 0 194972 popisuje derivát cyklosporinu se substituenty na sarkosinovém zbytku v poloze 3 makrocyklu, přičemž zavedení takových substituentů dodává cyklosporinovým derivátům imunitu potlačující, protizánětlivou a protiparasitickou účinnost. Evropský patentový spis číslo EP 0 484281 popisuje deriváty cyklosporinu se sníženou mocností potlačovat imunitu a aktivních proti HIV.

Vynález se týká nových derivátů cyklosporinu, které se mohou používat pro ošetřování infekčních nemocí, chronických zánětlivých a autoimunních nemocí, k předcházení srdeční hypertrofie, k ošetřování a k předcházení ischemie a reperfučních potíží, k ošetřování neurodegenerativních onemocnění a k navození procesů regenerace tkání.

Vynález se také týká nového způsobu přípravy derivátů cyklosporinu se substituenty na sarkosinu v poloze 3 makrocyklu.

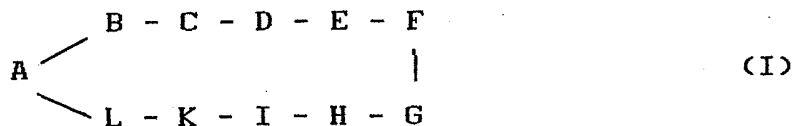
Evropský patentový spis číslo EP O 194972 popisuje zavádění určitých substituentů na sarkosinový zbytek. Při tomto způsobu se cyklosporin zpracovává silnou zásadou za vzniku polyaniontu. Tento aniont se nechává reagovat s elektrofily, jako jsou například disulfidy, alkylhalogenidy nebo jiná vhodná alkylační činidla. Používá se také halogenů nebo zdrojů halogenu a také aldehydů. Ve známém stavu techniky však není nikde popsána vzájemná výměna takových substituentů. Vynález takovou výměnu popisuje. Při tomto novém způsobu podle vynálezu se vhodný substituent nejdříve zavede do cyklosporinového polyaniontu a získaný produkt se izoluje. Substituent se následně aktivuje k získání uvolňované skupiny a tato skupina se nahrazuje novým žádaným substituentem. Tento nový způsob umožňuje zavedení nejrůznějších substituentů do sarkosinového zbytku cyklosporinového makrocyklu.

Pro nomenklaturu cyklosporinového makrocyklu a pro číslování systémů se používá pravidel, která popsal J. Kallen a kol. ("Cyclosporins: Recent Developments in Biosynthesis, Pharmacology and Biology, and Clinical Applications", Biotechnology, druhé vydání, H.-j. Rehm a G. Reed, str. 535 až 591, 1997) a jak následuje:

Poloha číslo	Písmeno ve vzorci I	Aminokyselina v cyklosporinu A
1	A	N-methylbutenylthreonin (MeBmt)
2	B	$\alpha$ -aminomáselná kyselina (Abu)
3	C	sarkosin (Sar)
4	D	N-methyллеucin (MeLeu)
5	E	valin (Val)
6	F	N-methyллеucin (MeLeu)
7	G	alanin (Ala)
8	H	(D)-alanin ((D)-Ala)
9	I	N-methyллеucin (MeLeu)
10	K	N-methyллеucin (MeLeu)
11	L	N-methylvalin (MeVal)

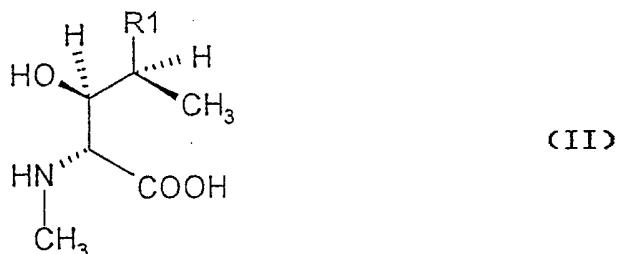
Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát cyklosporinu obecného vzorce I



kde znamená

A zbytek (L)- $\alpha$ -N-methylamino- $\beta$ -hydroxykyseliny obecného vzorce II

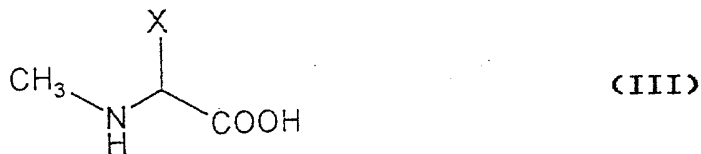


kde znamená

R<sup>1</sup> skupinu n-butylovou nebo 1-butenylovou,

B zbytek  $\alpha$ -aminomáselné kyseliny,  $\alpha$ -aminovalerové kyseliny (norvalinu), threoninu nebo valinu,

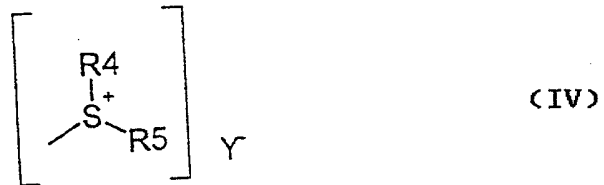
C zbytek substituovaného sarkosinu obecného vzorce III



kde znamená

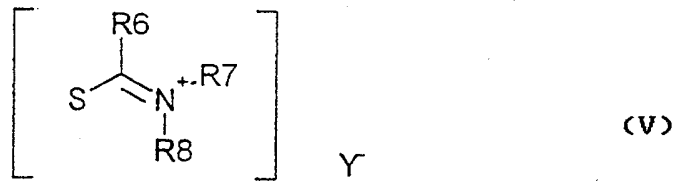
X skupinu S-(O)<sub>n</sub>-R<sub>2</sub>, kde znamená n nulu, 1 nebo 2 a R<sub>2</sub> atom vodíku, nesubstituovanou nebo substituovanou, nerozvětvenou nebo rozvětvenou, acyklickou, monocyklickou nebo polycyklickou, nenasycenou nebo nasycenou nižší alkylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou arylovou

skupinu nebo heteroarylovou skupinu nebo X znamená skupinu O-R<sub>3</sub>, kde znamená R<sub>3</sub> atom vodíku, nesubstituovanou nebo substituovanou, nerozvětvenou nebo rozvětvenou, nasycenou nebo nenasycenou, acyklickou, monocyklickou nebo polycyklickou, nižší alkylovou skupinu, nebo acylovou skupinu nebo X znamená sulfoniovou skupinu obecného vzorce IV



kde znamená

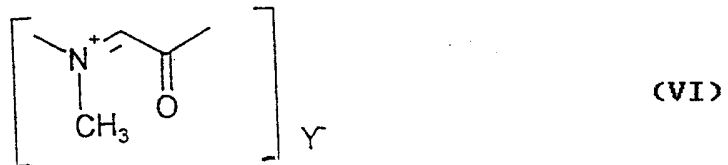
R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> na sobě nezávisle nižší alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu a Y<sup>-</sup> anion nebo X znamená skupinu obecného vzorce V



kde znamená

R<sub>6</sub> a R<sub>7</sub> na sobě nezávisle nižší alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu nebo spolu dohromady kruh a R<sub>8</sub> atom vodíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou nižší alkylovou skupinu a Y<sup>-</sup> anion nebo znamená

C zbytek obecného vzorce VI



kde znamená  $Y^-$  anion,

D zbytek N-methyllleucinu, gama-hydroxy-N-methyllleucinu, N-methylvalinu nebo N-methylisoleucinu,

E zbytek valinu

F zbytek N-methyllleucinu,

G zbytek alaninu,

H zbytek glycinu, (D)-alaninu, (D)-serinu nebo O-hydroxyethyl-(D)-serinu,

I zbytek N-methyllleucinu,

K zbytek N-methyllleucinu,

L zbytek N-methylvalinu,

a jeho farmaceuticky přijatelných solí.

1-Butenylová skupina ve zbytku A má s výhodou trans konfiguraci.

Jakožto příklady nižší alkylové skupiny se uvádějí skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, n-butylová, sek.-butylová, isobutylová, terc.-butylová, 1-pentylová, 2-pentylová, 3-pentylová, isopentylová, terc.-pentylová, neopentylová, hexylová a její izoméry.

Jakožto příklady monocyklické nižší alkylové skupiny se uvádějí skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová a cyklohexylová.

Jakožto příklady polycyklické nižší alkylové skupiny se uvádějí skupina bicyklo[2.1.1]hexylová, norbornylová a bicyklo[2.2.2]oktylová.

Jakožto příklady nenasycené nižší alkylové skupiny se uvádějí skupina vinylová, allylová, butenylová, pentenylová, pentadienylová, hexenylová a hexadienylová.

Jakožto příklady substituentů těchto skupin se uvádějí hydroxylová skupina, methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxyskupina, aminoskupina, monoalkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, acylaminoskupina, atom halogenu, skupina acylová, karboxyskupina a karbamidoskupina.

Jakožto příklady monoalkylaminoskupiny se uvádějí methylaminoskupina, ethylaminoskupina, n-propylaminoskupina, isopropylaminoskupina, n-butylaminoskupina, isobutylaminoskupina, sek.-butylaminoskupina, terc.-butylaminoskupina, 1-pentylaminoskupina, 2-pentylaminoskupina, 3-pentylaminoskupina, isopentylaminoskupina, terc.-pentylaminoskupina, neopentylaminoskupina, hexylaminoskupina a její izoméry.

Jakožto příklady dialkylaminoskupiny se uvádějí N,N-dimethylaminoskupina, N-methyl-N-ethylaminoskupina a N,N-diethylaminoskupina, N-propyl-N-methylaminoskupina, N-methyl-N-isopropylaminoskupina, dipropylaminoskupina, diisopropylaminoskupina, n-butyl-N-methylaminoskupina a její izoméry, N-butyl-N-ethylaminoskupina a její izoméry, N-butyl-N-propylaminoskupina a její izoméry a N,N-dibutylaminoskupina a její izoméry.

Alkylové podíly dialkylaminoskupiny mohou také vytvářet dohromady kruh. Jako příklady se uvádějí skupina azetidínová, pyrrolidínová, piperidínová, morfolínová, piperazínová, N'-alkylpiperazínová, azabicyklo[2.1.1]hexanová, azanorbornanová a azabicyklo[2.2.2]oktanová skupina.

Jakožto příklady acylové skupiny se uvádějí formylová, acetylová, propionyllová, butyryl, pivaloylová, benzoylová a alkoxykarbonylová skupina.

Jakožto příklady acylaminoskupiny se uvádějí N-formylaminoskupina, N-acetylaminoskupina, N-terc.-butoxykarbonylaminoskupina, N-benzyloxykarbonylaminoskupina, N-benzoylaminoskupina, N-ftaloylaminoskupina.

Jakožto příklady substituované arylové skupiny se uvádějí tolylová, chlorfenylová, methoxyfenylová, aminofenylová, dimethylaminofenylová, 1-naftylová a 2-naftylová skupina.

Jakožto příklady heteroarylové skupiny se uvádějí thiazolová, oxazolová, imidazolová, pyridinová, pyrazolová, pyrimidinová, pyrazinová, triazinová, benzthiazolová, benzoxazolová a benzimidazolová skupina.

Jakožto příklady sulfoniové skupiny se uvádějí dimethylsulfoniová, S-methyl-S-fenylsulfoniová, S-methyl-S-allylsulfoniová, S-methyl-S-karboxamidomethylsulfoniová, S-dodecyl-S-methylsulfoniová skupina.

Jakožto příklady skupin obecného vzorce V se uvádějí N-methylpyridinium-2-ylthioskupina, N-methylpyridinium-4-ylthioskupina, N-methyltriazinylthioskupina, N-methylbenzthiazol-2-ylthioskupina, pyridinium-2-ylthiotoluensulfonátová skupina, pyridinium-4-ylthiotoluensulfonátová skupina, pyridinium-2-ylthiomethansulfonátová skupina.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaný skupinou S-R<sub>2</sub>, se připravují vytvářením polyaniontu z cyklosporinů, ve kterých znamená C zbytek sarkosinu a reakcí těchto polyaniontů se vhodnými sírovými elektrofilny, jako jsou disulfidy, thiosulfináty, sulfenylhalogenidy,

nebo sulfoniové soli odvozené od disulfidu. Polyanionty se připravují zpracováním cyklosporinů ve vhodném rozpouštědle při nízké teplotě nadbytkem silné zásady. Jakožto příklady silných zásad se uvádějí alkalické amidy, například lithiiumamid, natriumamid, lithiiumdiisopropylamid nebo lithiiumhexamethyldisilazid. Jakožto příklady inertních rozpouštědel, používaných při těchto reakcích, se uvádějí tetrahydrofuran, dioxan, diethylether, methyl-ter.-butylether nebo kapalným amoniak.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaný skupinou S-R<sub>2</sub> se dále připravují výměnou substituentu X ve sloučenině obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaný skupinou X, kde znamená X skupinu obecného vzorce IV nebo V, thioly obecného vzorce HS-R<sub>2</sub>, kde znamená R<sub>2</sub> nižší alkylovou, arylovou nebo acylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená C zbyteksarkosinu substituovaný skupinou S-R<sub>2</sub>, kde znamená R<sub>2</sub> atom vodíku, se připravují zpracováním sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaný skupinou S-R<sub>2</sub>, kde znamená R<sub>2</sub> acylovou skupinu, ve vhodném rozpouštědle amoniakem, hydrazinem, hydroxylaminem nebo jejich organickými deriváty, jako jsou methylamin, benzylamin, methylhydrazin nebo dimethylhydrazin. Vhodnými rozpouštědly pro tyto reakce jsou alkoholy, například methanol nebo ethanol, ethery, například diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo inertní aprotická rozpouštědla, například diethylformamid. Získaný thiol se může izolovat, avšak vhodněji se přímo alkyluje přidáním do reakční směsi alkylačního činidla, jako jsou alkylhalogenid nebo estery alkoholů s kyselinou sírovou nebo s organickou sulfonovou kyselinou, jako jsou 4-toluensulfonová kyselina, methansulfonová kyselina nebo trifluormethansulfonová kyselina. Vynález tak umožňuje připravovat sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaný skupinou S-R<sub>2</sub>, kde znamená R<sub>2</sub> substituovanou nebo nesubstituovanou,

rozvětvenou nebo nerozvětvenou, nasycenou nebo nenasycenou acyklickou, monocyklickou nebo polycyklickou nižší alkylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaný skupinou  $SO-R_2$  nebo  $SO_2-R_2$ , se připravují zpracováním sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaný skupinou  $S-R_2$ , vhodným oxidačním činidlem v inertním rozpouštědle. Jakožto příklad takových oxidačních činidel se uvádějí peroxid vodíku, chlorát sodný, periodát sodný, peroxyoctová kyselina, meta-chlorperoxybenzoová kyselina nebo persulfát draselný. Příkladnými rozpouštědly pro tuto reakci jsou směsi vody s organickými rozpouštědly, jako jsou například tetrahydrofuran, dioxan nebo kyselina octová nebo bezvodá organická rozpouštědla, jako jsou dichlormethan, chloroform, tetrachlorethan, tetrahydrofuran nebo dioxan.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaný skupinou  $O-R_3$ , se mohou připravovat výměnou substituentu  $S-R_2$  ve sloučenině obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaný skupinou  $S-R_2$ . Výměnná reakce se provádí za použití kovových solí, které mají afinitu k síře, jako jsou například acetát rtuti, stříbra nebo mědi, může se však také provádět v přítomnosti Bronstedovy nebo Lewisovy kyseliny. Kyselá povaha Bronstedových kyselin je způsobena jejich schopností působit jako donory protonů. Jakožto příklady takových kyselin se uvádějí kyselina sírová, toluensulfonová nebo kafrsulfonová, chlorovodíková avšak také octová, mravenčí a jiné karboxylové kyseliny. Lewisovými kyselinami jsou sloučeniny mající afinitu pro volné elektronové páry a vytvářející koordinační komplexy se skupinami majícími volné elektronové páry. Jakožto příklady Lewisových kyselin se uvádějí fluorid boritý, chlorid titaničitý, chlorid hlinitý a chlorid zinečnatý. Takové Bronstedovy nebo Lewisovy kyseliny nebo kovové soli převádějí  $S-R_2$  nebo  $S-R_3$  substituenty na sar-

kosinové poloze cyklosporinového makrocaklu na uvolňované skupiny za vytváření přechodného kationtu obecného vzorce VI, který může dále reagovat s nukleofily, obsaženými v reakční směsi, za vytváření žádaných produktů.

Vynález tak umožňuje výměnu substituentu  $O-R_3$  za jiný substituent  $OR_3'$  za shora uvedených reakčních podmínek.

Sloučenina obecného vzorce I, kde aminokyselinovým zbytkem C je kation obecného vzorce VII je běžným meziproduktem pro tyto výměnné reakce. Pracovníkům v oboru je tento typ kationtu dobře znám a je analogem běžně přijatelného meziprodktu pro Mannichovu reakci. V případě cyklosporinů však nebyl takový meziproduct popsán a je proto nový. Mannichovy reakce se používají k zavádění aminoalkylových zbytků do nejrůznějších nukleofilů, jako jsou enoly, fenoly, enaminy, heterocykly například indol, pyrrol nebo furan. Jakožto další nukleofily, reagující s takovými kationty, se uvádějí allylsilany a vinylsilany a allylstanany a vinylstanany a rovněž acetyleny. Avšak cyklosporiny, ve kterých je aminokyselinovým zbytkem C kation obecného vzorce VII jsou obzvláště výhodným případem provedení vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu působí na enzymy označované jako cyklofiliny a inhibují jejich katalytickou aktivitu. Cyklofiliny jsou v široké míře zastoupeny v různých organismech, jako jsou lidé, kvasinky, bakterie, protozoa, metazoa, hmyz, rostliny nebo viry. V případě infekčních organismů inhibice cytofilinové katalytické aktivity sloučeninami podle vynálezu vede často k inhibičnímu působení na organismus. Kromě toho v případě lidí katalytická aktivita cytofilinu se podílí na četných různých chorobných stavech. Inhibice této katalytické aktivity je často spojena s terapeutickým účinkem. Proto se sloučeniny podle vynálezu mohou používat pro ošetřování infekcí včetně HIV jakož také houbových

pathogenů a protozoálních a metazoálních parazitů. Kromě toho se sloučeniny podle vynálezu mohou používat pro ošetřování chronických zánětlivých a autoimunních nemocí včetně, avšak bez záměru na jakémkoliv omezení, rheumatoidní arthritidy, lupénky a uvejtidy. Kromě toho se sloučeniny podle vynálezu mohou používat pro ošetřování neurodegenerativních nemocí, jako jsou Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc a neuropathie.

Jiným použitím sloučenin podle vynálezu je ochrana tkání proti poškození spojenému s ischemií a reperfuzí, jako je paralytické poškození po poranění míchy a hlavy nebo srdeční poškození po infarktu myokardu.

Kromě toho sloučeniny podle vynálezu navozují regenerativní procesy vlasů, jater, dásní nebo nervové tkáně poškozených nebo ztracených v důsledku poranění nebo jiných patologických stavů, jako je poškození optického nervu při zeleném očním zákalu.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou spolu s farmaceuticky přijatelnými přísadami a/nebo excipienty podávat buď orálně ve formě kapslí, tablet nebo nápojových roztoků nebo parenterálně ve formě injekcí nebo infuzí. Mohou se také nanášet místně ve formě roztoků, očních kapek nebo gelů nebo mastí. Pro místní nebo parenterální použití je obzvláště výhodné, že na rozdíl od cyklosporinu A mají četné sloučeniny podle vynálezu zásadité substituenty, které jsou schopné vytvářet soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami.

Denní podávaná dávka závisí na struktuře léčiva, na ošetřované nemoci a na typu prostředku a je přibližně 1 až přibližně 200 mg na kg tělesné hmotnosti.

Vynález blíže objasňují, nijak však neomezují, následující příklady praktického provedení.

Příklady provedení

## Příklad 1

## 3-(Pyridyl-4-thio)cyklosporin

Kapalný amoniak (200 ml) se kondenzuje v baňce v prostředí argonu. Čerstvý řez sodíku (1,78 g, 75 mmol) se přidá ve čtyřech podílech, načež se přidá jeden krystal dusičnanu železitého. Reakční směs se intenzivně míchá po dobu 15 minut za získání setrvalého temně šedého zabarvení. Přidá se roztok cyklosporinu A (5 g, 4 mmol) v terc.-butylmethyletheru (90 ml) v průběhu 15 minut a reakční směs se míchá při teplotě  $-40^{\circ}\text{C}$  po dobu 1,5 hodin. Přidá se roztok 2,2'-dipyridyldisulfidu (7,2 g, 33 mmol) v 70 ml terc.-butylmethyletheru a v míchání se pokračuje po dobu dalších dvou hodin při teplotě  $-35$  až  $-40^{\circ}\text{C}$ . Přidá se pevný chlorid amonný (5,56 g, 104 mmol) a v míchání se pokračuje po dobu 10 minut při teplotě  $-35^{\circ}\text{C}$ . Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, směs se míchá po dobu dalších dvou hodin, zfiltruje se, zbytek se promyje třikrát terc.-butylmethyletherem, filtrát a promývací roztoky se spojí, extrahují se 2N roztokem hydroxidu sodného a solankou a vysuší se a vysuší se síranem sodným. Chromatografií zbytku, získaného odpařením, na oxidu křemičitém se za použití systému diethylether/methanol (96/4) získá 3-(pyridyl-4-thio)-cyklosporin ve formě dvou izomérů.

$^1\text{H-NMR}$  chemický posun protonu na sarkosinovém zbytku [ $\delta(\text{H3})$ ] pro izomér A 3-(pyridyl-4-thio)cyklosporinu je při 6,36 ppm, pro izomér B při 7,13 ppm. Odpovídající hodnoty  $^{13}\text{C-NMR}$  [ $\delta(\text{H3})$ ] jsou 58,81 ppm a 58,45 ppm.

Podobně jako podle příkladu 1 se používají následující disulfidy za získání dále uvedených produktů:

Pří- klad	Disulfid	Produkt
2	2,2'-dipyridyldisulfid	3-(pyridyl-4-thio)cyklosporin A
3	2,2'-dipyridyldisulfid	3-(pyridyl-2-thio)-4-(gama-hydroxymethylleucin)cyklosporin
4	2,2'-dipyridyldisulfid	3-(pyridyl-2-thio)-4-methylvalincyklosporin
5	2,2'-dipyridyldisulfid	3-(pyridyl-2-thio)-2-norvalincyklosporin
6	2,2'-dipyridyldisulfid	3-(pyridyl-2-thio)-2-valincyklosporin
7	2,2'-dipyridyldisulfid	3-(pyridyl-2-thio)-8-(D)-serincyklosporin
8	difenylsulfid	3-(fenylthio)cyklosporin A
9	2,2'-dimethylaminoethylsulfid	3-(2-dimethylaminoethylthio)cyklosporin
10	2,2'-merkaptobenzthiazolyldisulfid	3-(merkaptobenzthiazol-2-ylthio)cyklosporin

Tyto produkty mají následující fyzikálně chemické hodnoty:

Pří- klad	Produkt	$\delta(\text{H}3)$ ( $\text{CDCl}_3$ )	$\delta(\text{C}3)$ ( $\text{CDCl}_3$ )	Vypoč. hmotn.	Vysoce rozlišující MS
2	3-(pyridyl-4-thio)- cyklosporin A				
	izomér A	6,36	60,19	1311,84	1311,8850
	izomér B	7,13	58,46		
3	3-(pyridyl-2-thio)-4- -(gama-hydroxymethyl- leucin)cyklosporin	7,12	58,58	1327,84	1327,7922
4	3-(pyridyl-2-thio)-4- -methylvalincyklosporin	7,12	58,45	1297,83	1297,7507

5	3-(pyridyl-2-thio)-2-norvalincyklosporin	7,12	58,77	1325,86	1325,8316
6	3-(pyridyl-2-thio)-2-valincyklosporin				
	izomér A	7,08	58,81	1325,86	1325,8517
	izomér B	7,33	58,45		
7	3-(pyridyl-2-thio)-8-(D)-serincyklosporin				
	izomér A	7,11	58,12		
	izomér B	7,60	57,63	1327,84	1327,8436
8	3-(fenylthio)cyklosporin A	6,18	63,62	1310,85	1310,8732
9	3-(2-dimethylaminoethylthio)cyklosporin	5,77	59,32	1305,89	1305,8762
10	3-(merkaptobenz-thiazol-2-ylthio)cyklosporin				
	izomér A	7,00	63,00	1367,86	1366,8120
	izomér B	7,56	60,90		

#### Příklad 11

#### 3'-Acetoxy-3-fenylthiocyklosporin

Do míchaného roztoku 700 mg produktu podle příkladu 8 a 300 mg 4-dimethylaminopyridinu ve 3 ml pyridinu se přidá 0,5 ml acethydridu. Roztok se míchá při teplotě okolí po dobu 36 hodin a zředí se 20 ml studené vody. Reakční směs se extrahuje třikrát ethylacetátem, organické extrakty se spojí a promyjí se postupně 1N kyselinou sírovou, vodou a solankou a vysuší se síranem sodným. Zbytek, získaný odpařením k suchu, se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. 3'-Acetoxy-3-fenylthiocyklosporin se získá jako žlu-

tá pěna.

#### Příklad 12

##### 3',3-Diacetoxycyklosporin

Rozpustí se produkt podle příkladu 11 (100 mg) ve 2 ml kyseliny octové, přidá se octan rtuťnatý (100 mg) a reakční směs se udržuje zahříváním na teplotě 50 °C po dobu tří hodin. Po odpaření k suchu se zbytek vyjme do ethylacetátu a promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se k suchu. Chromatografií zbytku na silikagelu se získá 45 mg 3',3-diacetoxycyklosporinu. Charakteristické NMR signály této sloučeniny v deuteriochloroformu jsou při 6,80 ppm (sarkosin H) a 74,53 ppm (sarkosin C).

#### Příklad 13

##### 3-Acetoxycyklosporin

Do míchaného roztoku 500 mg produktu podle příkladu 8 ve 3 ml kyseliny octové se přidá octan stříbrný (100 mg) a reakční směs se zahříváním udržuje na teplotě 50 °C po dobu 20 hodin. Po odpaření k suchu se zbytek vyjme do ethylacetátu a promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se k suchu. Chromatografií zbytku na silikagelu se získá 45 mg 3-acetoxycyklosporinu. Charakteristické NMR signály této sloučeniny v deuteriochloroformu jsou při 6,82 ppm (sarkosin H) a 74,40 ppm (sarkosin C).

#### Příklad 14

##### 3-Methoxycyklosporin

Rozpustí se produkt podle příkladu 1 (131 mg) ve 2 ml

methanolu, přidá se kafrsulfonová kyselina (25 mg) a reakční směs se udržuje zahříváním na teplotě 50 °C po dobu pěti hodin. Po přidání vodného amoniaku (0,5 ml) a odpaření k suchu se zbytek vyjme do ethylacetátu a promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se k suchu. Chromatografií zbytku na silikagelu se získá 45 mg 3-methoxycyklosporinu. Charakteristické NMR signály této sloučeniny v deuteriochloroformu jsou při 5,84 ppm (sarkosin H) a 83,30 ppm (sarkosin C).

Tato sloučenina se také připraví za těchto podmínek za použití produktu podle příkladu 12 jakožto výchozí látky místo produktu podle příkladu 1.

Podobně jako podle příkladu 14 se použijí následující alkoholy pro přípravu následujících produktů:

Pří- klad	Alkohol	Produkt	$\delta(\text{H}^3)$ ( $\text{CDCl}_3$ )	$\delta(\text{C}^3)$ ( $\text{CDCl}_3$ )
15	ethanol	3-ethoxycyklosporin	5,93	81,58
16	isopropanol	3-isopropylcyklosporin	6,02	79,50

#### Příklad 17

##### [D-Sar-(terc.-butoxy)<sup>3</sup>]cyklosporin

Způsobem podle příkladu 14 avšak za použití produktu podle příkladu 10 místo produktu podle příkladu 1 a terc.-butanolu místo methanolu se získá [D-Sar-(terc.-butoxy)<sup>3</sup>]cyklosporin. Charakteristické NMR signály této sloučeniny v deuteriochloroformu jsou při 6,09 ppm (sarkosin H) a 76,00 ppm (sarkosin C). Vypočtená specifická hmotnost je 1274,74, specifická hmotnost stanovená vysoce rozlišovací MS je 1274,898884.

## Příklad 18

[D-Sar-(allyloxy)<sup>3</sup>]cyklosporin

Způsobem podle příkladu 17 avšak za použití allylalkoholu místo terc.-butanolu se získá [D-Sar-(allyloxy)<sup>3</sup>]cyklosporin. Charakteristické NMR signály této sloučeniny v deuteriochloroformu jsou při 5,96 ppm (sarkosin H) a 80,80 ppm (sarkosin C). Vypočtená specifická hmotnost je 1258,69, specifická hmotnost stanovená vysoce rozlišovací MS je 1257,867583.

## Příklad 19

[D-Sar-(hydroxy)<sup>3</sup>]cyklosporin

Produkt podle příkladu 1 (130 mg) se rozpustí ve 2 ml tetrahydrofuranu, přidá se 1N kyselina sírová (1 ml) a reakční směs se zahříváním udržuje na teplotě 50 °C po dobu pěti hodin. Po přidání vodného amoniaku (0,5 ml) se přidá ethylacetát, reakční směs se intenzivně protřepe a po oddělení organické vrstvy se organická vrstva promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se k suchu. Chromatografií zbytku na silikagelu se získá 55 mg [D-Sar-(hydroxy)<sup>3</sup>]cyklosporinu. Charakteristické NMR signály této sloučeniny v deuteriochloroformu jsou při 6,96 ppm (sarkosin H). Vypočtená specifická hmotnost je 1218,63, specifická hmotnost stanovená vysoce rozlišovací MS je 1217,836248.

## Příklad 20

[D-Sar-(acetylthio)<sup>3</sup>]cyklosporin

Produkt podle příkladu 1 (500 mg) se rozpustí ve 2 ml tetrahydrofuranu a přidají se 2 ml thiooctové kyseliny. Přidá se kafrsulfonová kyselina (200 mg) a reakční směs se zahřívá-

ním udržuje na teplotě 50 °C po dobu pěti hodin. Po přidání vodného amoniaku (1 ml) se přidá ethylacetát, reakční směs se intenzivně protřepe a po oddělení organické vrstvy se organická vrstva promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se k suchu. Chromatografií zbytku na silikagelu se získá 225 mg [D-Sar-(acetylthio)<sup>3</sup>]cyklosporinu. Charakteristické NMR signály této sloučeniny v deuteriochloroformu jsou při 6,50 ppm (sarkosin H) a 57,60 ppm (sarkosin C). Vypočtená specifická hmotnost je 1276,73 a specifická hmotnost stanovená vysoce rozlišovací MS je 1276,824005.

#### Příklad 21

##### [D-Sar-(methylthio)<sup>3</sup>]cyklosporin

V prostředí argonu se produkt podle příkladu 19 (120 mg) rozpustí v 1 ml ethanolu. Přidá se N,N-dimethylhydrazin (60 mg) a reakční směs se míchá po dobu pěti hodin. Po přidání methyljodidu (0,5 ml) se v míchání pokračuje přes noc. Reakční směs se odpaří k suchu a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a 1N kyselinu sírovou. Organická vrstva se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Chromatografií zbytku na silikagelu se získá 75 mg [D-Sar-(methylthio)<sup>3</sup>]cyklosporinu. Sloučenina má následující optickou rotaci:  $[\alpha]^{20}_D = -215^\circ$ ,  $c = 1 \text{ CHCl}_3$ . Hodnota  $[\alpha]^{20}_D = -215^\circ$ ,  $c = 1 \text{ CHCl}_3$  se pro tuto sloučeninu uvádí.

#### Příklad 22

##### [D-Sar-(2-(N-Boc-3-aminopropoxy))<sup>3</sup>]cyklosporin

Produkt podle příkladu 10 (140 mg) se rozpustí ve 5 ml suchého tetrahydrofuranu, přidá se 175 mg N-Boc-3-aminopropanolu a kafersulfonová kyselina (30 mg) a reakční směs se zahřívá

váním udržuje na teplotě 50 °C po dobu dvanácti hodin. Směs se odpaří k suchu, zbytek se vyjme do ethylacetátu a do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vrstvy se oddělí, organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří se k suchu. Opakovanou chromatografií zbytku na silikagelu se získá 75 mg [D-Sar-(2-(N-Boc-3-aminopropoxy))<sup>3</sup>]cyklosporinu a 23 mg [D-Sar-(2-(3-aminopropoxy))<sup>3</sup>]cyklosporinu. Charakteristické NMR signály [D-Sar-(2-(N-Boc-3-aminopropoxy))<sup>3</sup>]cyklosporin v deuterochloroformu jsou při 5,97 ppm (sarkosin H) a [D-Sar-(2-(3-aminopropoxy))<sup>3</sup>]cyklosporinu při 5,91 ppm (sarkosin C).

Podobným způsobem jako podle příkladu 22 a za použití následujících alkoholů se získají následující produkty:

Pří- klad	Alkohol	Produkt
23	N-Boc-2-aminoet- hanol	[D-Sar-(2-(N-Boc-3-aminoethoxy)) <sup>3</sup> ]- -cyklosporin
24		[D-Sar-(2-(3-aminoethoxy)) <sup>3</sup> ]- -cyklosporin
25	N-Boc-5-aminopen- tanol	[D-Sar-(2-(N-Boc-3-aminopentoxy)) <sup>3</sup> ]- -cyklosporin
26		[D-Sar-(2-(3-aminopentoxy)) <sup>3</sup> ]- -cyklosporin
27	N,N-dimethyl- -aminoethanol	[D-Sar-(2-(N,N-dimethylaminoet- hoxoy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin
28	N,N-diethyl- -aminoethanol	[D-Sar-(2-(N,N-diethylaminoethoxy)) <sup>3</sup> ]- -cyklosporin
29	N-methyl-N- -(1,1-dimethyl- -ethylamino- ethanol	[D-Sar-(2-(N-methyl-N-(1,1-dimethyl- -ethyl)-2-aminoethoxy)) <sup>3</sup> ]- -cyklosporin
30	N-ftaloyl- -aminoethanol	[D-Sar-(2-(N-ftalimido-2-aminoet- -hoxoy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin
31	N-Boc-2-amino-	[D-Sar-(2-(N-Boc-2-amino-3-fenyl-

	-3-fenylpropanol	-propoxy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin
32	N-Boc-2-hydroxy- -methylpyrolidin	[D-Sar-(2-(N-Boc-pyrrolidin-2-yl)- -methoxy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin
33		[D-Sar-(2-(pyrrolidin-2-yl)- -methoxy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin
34	N-methyl-4- -hydroxypiperidin	[D-Sar-(2-(N-methylpiperidin-4-yl)- -oxy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin
35	N-methyl-3-hydro- xyazetidín	[D-Sar-(2-(N-methylazetidín-3-yl)- -oxy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin

Tyto produkty mají následující charakteristické NMR signály:

Pří- klad	Produkt	$\delta$ (H3) (CDCl <sub>3</sub> )	$\delta$ (C3) (CDCl <sub>3</sub> )
23	[D-Sar-(2-(N-Boc-3-aminoethoxy)) <sup>3</sup> ]- -cyklosporin	5,96	82,01
24	[D-Sar-(2-(3-aminoethoxy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin	5,92	81,53
25	[D-Sar-(2-(N-Boc-3-aminopentoxy)) <sup>3</sup> ]- -cyklosporin	5,95	81,76
26	[D-Sar-(2-(3-aminopentoxy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin	5,94	81,73
27	[D-Sar-(2-(N,N-dimethylaminoet- hoxy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin	5,89	80,63
28	[D-Sar-(2-(N,N-diethylaminoethoxy)) <sup>3</sup> ]- -cyklosporin	5,88	80,54
29	[D-Sar-(2-(N-methyl-N-(1,1-dimethyl- -ethyl)-2-aminoethoxy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin	5,84	80,13
30	[D-Sar-(2-(N-ftalimido-2-aminoet- -hoxy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin	5,99	82,12
31	[D-Sar-(2-(N-Boc-2-amino-3-fenyl- -propoxy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin	5,96	81,89
32	[D-Sar-(2-(N-Boc-pyrrolidin-2-yl)- -methoxy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin	5,87	79,46
33	[D-Sar-(2-(pyrrolidin-2-yl)- -methoxy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin	5,85	79,32
34	[D-Sar-(2-(N-methylpiperidin-4-yl-		

	-oxy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin	5,85	79,32
35	[D-Sar-(2-(N-methylazetidín-3-yl- -oxy)) <sup>3</sup> ]cyklosporin	6,03	78,50

Za podmínek podle příkladu 1 se mohou získat následující sloučeniny:

- 3-(2-hydroxyethyl)thiocyklosporin,
- 3-(3-hydroxypropyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-aminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-methylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-ethylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-ethyl-N-methylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-diethylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-n-propylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-isopropylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-cyklopropylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-n-propylmethylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-n-propylethylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-methylisopropylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-methylcyklopropylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-ethylisopropylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-diisopropylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-n-propylisopropylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-n-butylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-sek.-butylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-isobutylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-terc.-butylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-n-butylmethylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-n-butylethylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-n-butylisopropylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-sek.-butylmethylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-sek.-butylethylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-sek.-butylisopropylaminoethyl)thiocyklosporin,
- 3-(2-terc.-butylmethylaminoethyl)thiocyklosporin,

3-(2-terc.-butylethylaminoethyl)thiocyklosporin,  
3-(2-terc.-butylisopropylaminoethyl)thiocyklosporin,  
3-(2-azetidinoethyl)thiocyklosporin,  
3-(2-pyrrolidinoethyl)thiocyklosporin,  
3-(2-piperidinoethyl)thiocyklosporin,  
3-(2-morfolinoethyl)thiocyklosporin,  
3-(2-piperazinoethyl)thiocyklosporin,  
3-(2-N-methylpiperazinoethyl)thiocyklosporin,  
3-(2-N-terc.-butylpiperazinoethyl)thiocyklosporin  
3-(3-azetidinył)thiocyklosporin,  
3-(N-methyl-3-azetidinył)thiocyklosporin,  
3-(N-ethyl-3-azetidinył)thiocyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-azetidinył)thiocyklosporin,  
3-(3-pyrrolidinył)thiocyklosporin,  
3-(N-methyl-3-pyrrolidinył)thiocyklosporin,  
3-(N-ethyl-3-pyrrolidinył)thiocyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-pyrrolidinył)thiocyklosporin,  
3-(4-piperidinył)thiocyklosporin,  
3-(N-methyl-4-piperidinył)thiocyklosporin,  
3-(N-ethyl-4-piperidinył)thiocyklosporin,  
3-(N-isopropyl-4-piperidinył)thiocyklosporin,  
  
3-(2-hydroxyethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(3-hydroxypropyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-aminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-methylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-ethylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-ethyl-N-methylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-diethylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-n-propylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-isopropylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-n-propylmethylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-n-propylethylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-methylisopropylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,

3-(2-methylcyklopropylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-ethylisopropylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-diisopropylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-n-propylisopropylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-n-butylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-isobutylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-n-butylmethylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-n-butylethylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-n-butylisopropylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylmethylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylethylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylisopropylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylmethylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylethylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylisopropylaminoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-azetidinoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-pyrrolidinoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-piperidinoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-morfolinoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-piperazinoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-N-methylpiperazinoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(2-N-terc.-butylpiperazinoethyl)thio-2-valincyklosporin,  
3-(3-azetidinył)thio-2-valincyklosporin,  
3-(N-methyl-3-azetidinył)thio-2-valincyklosporin,  
3-(N-ethyl-3-azetidinył)thio-2-valincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-azetidinył)thio-2-valincyklosporin,  
3-(3-pyrrolidinył)thio-2-valincyklosporin,  
3-(N-methyl-3-pyrrolidinył)thio-2-valincyklosporin,  
3-(N-ethyl-3-pyrrolidinył)thio-2-valincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-pyrrolidinył)thio-2-valincyklosporin,  
3-(4-piperidinył)thio-2-valincyklosporin,  
3-(N-methyl-4-piperidinył)thio-2-valincyklosporin,  
3-(N-ethyl-4-piperidinył)thio-2-valincyklosporin,

3-(N-isopropyl-4-piperidiny)thio-2-valincyklosporin,

3-(2-hydroxyethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,

3-(3-hydroxypropyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,

3-(2-aminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,

3-(2-methylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,

3-(2-ethylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,

3-(2-ethyl-N-methylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,

3-(2-diethylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,

3-(2-n-propylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,

3-(2-isopropylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,

3-(2-cyklopropylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,

3-(2-n-propylmethylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,

3-(2-n-propylethylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
cyklosporin,

3-(2-methylisopropylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethyl-  
-leucin)cyklosporin,

3-(2-methylcyklopropylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethyl-  
leucin)cyklosporin

3-(2-ethylisopropylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,

3-(2-diisopropylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,

3-(2-n-propylisopropylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethyl-  
-leucin)cyklosporin,

3-(2-n-butylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-sec.-butylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-isobutylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-terc.-butylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-n-butylmethylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-n-butylethylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-n-butylisopropylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethyl-  
-leucin)cyklosporin,  
3-(2-sec.-butylmethylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethyl-  
-leucin)cyklosporin,  
3-(2-sec.-butylethylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-sec.-butylisopropylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethyl-  
-leucin)cyklosporin,  
3-(2-terc.-butylmethylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethyl-  
-leucin)cyklosporin,  
3-(2-terc.-butylethylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethyl-  
-leucin)cyklosporin,  
3-(2-terc.-butylisopropylaminoethyl)thio-4-(gamahydroxymethyl-  
-leucin)cyklosporin,  
3-(2-azetidinoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-pyrrolidinoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-piperidinoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-morfolinoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-piperazinoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-

- cyklosporin,
- 3-(2-N-methylpiperazinoethyl)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,
- 3-(2-N-terc.-butylpiperazinoethyl)thio-4-(gamahydroxymethyl-  
-leucin)cyklosporin,
- 3-(3-azetidinył)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,
- 3-(N-methyl-3-azetidinył)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,
- 3-(N-ethyl-3-azetidinył)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,
- 3-(N-isopropyl-3-azetidinył)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,
- 3-(3-pyrrolidinył)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,
- 3-(N-methyl-3-pyrrolidinył)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,
- 3-(N-ethyl-3-pyrrolidinył)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,
- 3-(N-isopropyl-3-pyrrolidinył)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,
- 3-(4-piperidinył)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,
- 3-(N-methyl-4-piperidinył)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,
- 3-(N-ethyl-4-piperidinył)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,
- 3-(N-isopropyl-4-piperidinył)thio-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,
  
- 3-(2-hydroxyethyl)thio-2-norvalincyklosporin,
- 3-(3-hydroxypropyl)thio-2-norvalincyklosporin,
- 3-(2-aminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,
- 3-(2-methylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,
- 3-(2-ethylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,
- 3-(2-ethyl-N-methylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,
- 3-(2-diethylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,
- 3-(2-n-propylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,

3-(2-isopropylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-n-propylmethylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-n-propylethylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-methylisopropylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-methylcyklopropylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-ethylisopropylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-diisopropylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-n-propylisopropylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-n-butylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-isobutylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-n-butylmethylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-n-butylethylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-n-butylisopropylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylmethylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylethylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylisopropylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylmethylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylethylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylisopropylaminoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-azetidinoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-pyrrolidinoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-piperidinoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-morfolinoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-piperazinoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-N-methylpiperazinoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-N-terc.-butylpiperazinoethyl)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(3-azetidinył)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-metyl-3-azetidinył)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-etyl-3-azetidinył)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-azetidinył)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(3-pyrrolidinył)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-metyl-3-pyrrolidinył)thio-2-norvalincyklosporin,

3-(N-ethyl-3-pyrrolidinył)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-pyrrolidinył)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(4-piperidinył)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-methyl-4-piperidinył)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-ethyl-4-piperidinył)thio-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-4-piperidinył)thio-2-norvalincyklosporin,  
  
3-(2-hydroxyethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(3-hydroxypropyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-aminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-methylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-ethylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-ethyl-N-methylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklo-  
-sporin,  
3-(2-diethylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-n-propylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-isopropylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-n-propylmethylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-n-propylethylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-methylisopropylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-methylcyklopropylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-ethylisopropylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-diisopropylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-n-propylisopropylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-n-bytylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-sek.-bytylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-isobytylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-terc.-bytylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-n-butylmethylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-n-butylethylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-n-butylisopropylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-sek.-bytylmethylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-sek.-bytylethylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-sek.-bytylisopropylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklo-

-sporin,

3-(2-terc.-butylmethylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(2-terc.-butylethylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(2-terc.-butylisopropylaminoethyl)thio-4-methylvalincyklo-  
-sporin,

3-(2-azetidinoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(2-pyrrolidinethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(2-piperidinoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(2-morfolinoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(2-piperazinoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(2-N-methylpiperazinoethyl)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(2-N-terc.-butylpiperazinoethyl)thio-4-methylvalincyklo-  
-sporin,

3-(3-azetidinył)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(N-methyl-3-azetidinył)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(N-ethyl-3-azetidinył)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(N-isopropyl-3-azetidinył)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(3-pyrrolidinył)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(N-methyl-3-pyrrolidinył)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(N-ethyl-3-pyrrolidinył)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(N-isopropyl-3-pyrrolidinył)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(N-piperidinył)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(N-methyl-4-piperidinył)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(N-ethyl-4-piperidinył)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(N-isopropyl-4-piperidinył)thio-4-methylvalincyklosporin,

3-(2-hydroxyethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,

3-(3-hydroxypropyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,

3-(2-aminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,

3-(2-methylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,

3-(2-ethylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,

3-(2-ethyl-N-methylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklo-  
-sporin,

3-(2-diethylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,

3-(2-n-propylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-isopropylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-n-propylmethylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-n-propylethylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-methylisopropylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklo-  
-sporin,  
3-(2-methylcyklopropylaminoethyl)thio-4-methylisoleucin-  
cyklosporin,  
3-(2-ethylisopropylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-diisopropylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-n-propylisopropylaminoethyl)thio-4-methylisoleucin,  
cyklosporin,  
3-(2-n-butylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-isobutylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-n-butylmethylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-n-butylethylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-n-butylisopropylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklo-  
-sporin,  
3-(2-sek.-butylmethylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklo-  
-sporin,  
3-(2-sek.-butylethylaminoethyl)thio-4-methylisoleucincyklo-  
-sporin,  
3-(2-sek.-butylisopropylaminoethyl)thio-4-methylisoleucin-  
-cyklosporin,  
3-(2-terc.-butylmethylaminoethyl)thio-4-methylisoleucin-  
-cyklosporin  
3-(2-terc.-butylethylaminoethyl)thio-4-methylisoleucin-  
-cyklosporin,  
3-(2-terc.-butylisopropylaminoethyl)thio-4-methylisoleucin-  
-cyklosporin,  
3-(2-azetidinoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-pyrrolidinoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,

3-(2-piperidinoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-morfolinoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-piperazinoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-N-methylpiperazinoethyl)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-N-terc.-butylpiperazinoethyl)thio-4-methylisoleucin-  
-cyklosporin,  
3-(3-azetidinył)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-methyl-3-azetidinył)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-ethyl-3-azetidinył)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-azetidinył)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(3-pyrrolidinył)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-methyl-3-pyrrolidinył)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-ethyl-3-pyrrolidinył)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-pyrrolidinył)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(4-piperidinył)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-methyl-4-piperidinył)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-ethyl-4-piperidinył)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-4-piperidinył)thio-4-methylisoleucincyklosporin,  
  
3-(2-hydroxyethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(3-hydroxypropyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-aminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-methylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-ethylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-ethyl-N-methylaminomethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-diethylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-n-propylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-isopropylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-n-propylmethylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-n-propylethylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-methylisopropylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-methylcyklopropylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-ethylisopropylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-diisopropylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,

3-(2-n-propylisopropylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-n-butylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-isobutylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-n-butylmethylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-n-butylethylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-n-butylisopropylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylmethylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylethylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylisopropylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylmethylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylethylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylisopropylaminoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-azetidinoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-pyrrolidinoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-piperidinoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-morfolinoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-piperazinoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-N-methylpiperazinoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-N-terc.-butylpiperazinoethyl)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(3-azetidinył)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-methyl-3-azetidinył)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-ethyl-3-azetidinył)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-azetidinył)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(3-pyrrolidinył)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-methyl-3-pyrrolidinył)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-ethyl-3-pyrrolidinył)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-pyrrolidinył)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(4-piperidinył)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-methyl-4-piperidinył)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-ethyl-4-piperidinył)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-4-piperidinył)thio-8-(D)-serincyklosporin,  
  
3-(2-hydroxyethoxy)cyklosporin,

3-(3-hydroxypropoxy)cyklosporin,  
3-(2-chlorethoxy)cyklosporin,  
3-(2-bromethoxy)cyklosporin,  
3-(2-hydroxyethoxy)cyklosporin,  
3-(3-chlorpropoxy)cyklosporin,  
3-(3-brompropoxy)cyklosporin,  
3-(3-hydroxypropoxy)cyklosporin,  
3-(3-chlorbutoxy)cyklosporin,  
3-(3-brombutoxy)cyklosporin,  
3-(2-aminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-methylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-dimethylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-ethylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-ethyl-N-methylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-diethylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-n-propylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-isopropylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-n-propylmethylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-n-propylethylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-methylisopropylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-ethylisopropylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-diisopropylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-n-propylisopropylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-n-butylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-sek.-butylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-isobutylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-terc.-butylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-n-butylmethylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-n-butylethylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-n-butylisopropylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-sek.-butylmethylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-sek.-butylethylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-sek.-butylisopropylaminoethoxy)cyklosporin,

3-(2-terc.-butylmethylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-terc.-butylethylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-terc.-butylisopropylaminoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-azetidinoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-pyrrolidinoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-piperidinoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-morfolinoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-piperazinoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-N-methylpiperazinoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-N-ethylpiperazinoethoxy)cyklosporin,  
3-(2-N-isopropylpiperazinoethoxy)cyklosporin,  
3-(3-azetidinyloxy)cyklosporin,  
3-(N-methyl-3-azetidinyloxy)cyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-azetidinyloxy)cyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-3-azetidinyloxy)cyklosporin,  
3-(3-pyrrolidinyloxy)cyklosporin,  
3-(N-methyl-3-pyrrolidinyloxy)cyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-3-pyrrolidinyloxy)cyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-pyrrolidinyloxy)cyklosporin,  
3-(4-piperidinyloxy)cyklosporin,  
3-(N-methyl-4-piperidinyloxy)cyklosporin,  
3-(N-isopropyl-4-piperidinyloxy)cyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-4-piperidinyloxy)cyklosporin,

3-(2-hydroxyethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(3-hydroxypropoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-chlorethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-bromethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-hydroxyethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(3-chlorpropoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(3-brompropoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(3-hydroxypropoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(3-chlorbutoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(3-brombutoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-aminoethoxy)-2-valincyklosporin,

3-(2-methylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-dimethylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-ethylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-ethyl-N-methylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-diethylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-n-propylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-isopropylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-n-propylmethylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-n-propylethylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-methylisopropylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-ethylisopropylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-diisopropylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-n-propylisopropylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-n-butylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-isobutylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-n-butylmethylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-n-butylethylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-n-butylisopropylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylmethylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylethylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylisopropylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylmethylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylethylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylisopropylaminoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-azetidinoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-pyrrolidinoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-piperidinoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-morfolinoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-piperazinoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-N-methylpiperazinoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(2-N-ethylpiperazinoethoxy)-2-valincyklosporin,

3-(2-N-isopropylpiperazinoethoxy)-2-valincyklosporin,  
3-(3-azetidinyloxy)-2-valincyklosporin,  
3-(N-methyl-3-azetidinyloxy)-2-valincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-azetidinyloxy)-2-valincyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-3-azetidinyloxy)-2-valincyklosporin,  
3-(3-pyrrolidinyloxy)-2-valincyklosporin,  
3-(N-methyl-3-pyrrolidinyloxy)-2-valincyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-3-pyrrolidinyloxy)-2-valincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-pyrrolidinyloxy)-2-valincyklosporin,  
3-(4-piperidinyloxy)-2-valincyklosporin,  
3-(N-methyl-4-piperidinyloxy)-2-valincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-4-piperidinyloxy)-2-valincyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-4-piperidinyloxy)-2-valincyklosporin,  
  
3-(2-hydroxyethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(3-hydroxypropoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(2-chlorethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(2-bromethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(2-hydroxyethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(3-chlorpropoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(3-brompropoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(3-hydroxypropoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(3-chlorbutoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(3-brombutoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(2-aminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(2-methylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-dimethylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-ethylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-ethyl-N-methylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-diethylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,

3-(2-n-propylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-isopropylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-n-propylmethylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-n-propylethylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-methylisopropylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-ethylisopropylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-diisopropylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-n-propylisopropylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-n-butylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-sek.-butylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-isobutylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-terc.-butylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-n-butylmethylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-n-butylethylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-n-butylisopropylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-sek.-butylmethylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-

-cyklosporin,  
3-(2-sek.-butylethylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-sek.-butylisopropylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-terc.-butylmethylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-terc.-butylethylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-terc.-butylisopropylaminoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-azetidinoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(2-pyrrolidinoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(2-piperidinoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(2-morfolinoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(2-piperazinoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(2-N-methylpiperazinoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-N-ethylpiperazinoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(2-N-isopropylpiperazinoethoxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(3-azetidinyloxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(N-methyl-3-azetidinyloxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-azetidinyloxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-3-azetidinyloxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(3-pyrrolidinyloxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,  
3-(N-methyl-3-pyrrolidinyloxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-3-pyrrolidinyloxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-  
-cyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-pyrrolidinyloxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-

-cyklosporin,

3-(4-piperidinyloxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)cyklosporin,

3-(N-methyl-4-piperidinyloxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-

-cyklosporin,

3-(N-isopropyl-4-piperidinyloxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-

-cyklosporin,

3-(N-terc.-butyl-4-piperidinyloxy)-4-(gamahydroxymethylleucin)-

-cyklosporin,

3-(2-hydroxyethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(3-hydroxypropoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-chlorethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-bromethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-hydroxyethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(3-chlorpropoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(3-brompropoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(3-hydroxypropoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(3-chlorbutoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(3-brombutoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-aminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-methylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-dimethylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-ethylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-ethyl-N-methylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-diethylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-n-propylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-isopropylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-cyklopropylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-n-propylmethylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-n-propylethylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-methylisopropylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-cyklopropylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-ethylisopropylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-diisopropylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-n-propylisopropylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,

3-(2-n-butylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-isobutylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-n-butylmethylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-n-butylethylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-n-butylisopropylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylmethylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylethylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylisopropylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylmethylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylethylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylisopropylaminoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-azetidinoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-pyrrolidinoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-piperidinoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-morfolinoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-piperazinoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-N-methylpiperazinoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-N-ethylpiperazinoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(2-N-isopropylpiperazinoethoxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(3-azetidinyloxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-methyl-3-azetidinyloxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-azetidinyloxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-3-azetidinyloxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(3-pyrrolidinyloxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-methyl-3-pyrrolidinyloxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-3-pyrrolidinyloxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-pyrrolidinyloxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(4-piperidinyloxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-methyl-4-piperidinyloxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-4-piperidinyloxy)-2-norvalincyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-4-piperidinyloxy)-2-norvalincyklosporin,  
  
3-(2-hydroxyethoxy)-4-methylvalincyklosporin,

3-(3-hydroxypropoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-chlorethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-bromethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-hydroxyethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(3-chlorpropoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(3-brompropoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(3-hydroxypropoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(3-chlorbutoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(3-brombutoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-aminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-methylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-dimethylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-ethylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-ethyl-N-methylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-diethylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-n-propylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-isopropylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-n-propylmethylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-n-propylethylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-methylisopropylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-ethylisopropylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-diisopropylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-n-propylisopropylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-n-butylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-isobutylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-n-butylmethylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-n-butylethylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-n-butylisopropylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylmethylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylethylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylisopropylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin.

3-(2-terc.-butylmethylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylethylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylisopropylaminoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-azetidinoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-pyrrolidinoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-piperidinoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-morfolinoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-piperazinoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-N-methylpiperazinoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-N-ethylpiperazinoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(2-N-isopropylpiperazinoethoxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(3-azetidinyloxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(N-methyl-3-azetidinyloxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-azetidinyloxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-3-azetidinyloxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(3-pyrrolidinyloxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(N-methyl-3-pyrrolidinyloxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-3-pyrrolidinyloxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-pyrrolidinyloxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(4-piperidinyloxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(N-methyl-4-piperidinyloxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-4-piperidinyloxy)-4-methylvalincyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-4-piperidinyloxy)-4-methylvalincyklosporin,

3-(2-hydroxyethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(3-hydroxypropoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-chlorethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-bromethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-hydroxyethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(3-chlorpropoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(3-brompropoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(3-hydroxypropoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(3-chlorbutoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(3-brombutoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-aminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,

3-(2-methylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-dimethylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-ethylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-ethyl-N-methylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-diethylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-n-propylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-isopropylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-n-propylmethylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-n-propylethylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-methylisopropylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-ethylisopropylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-diisopropylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-n-propylisopropylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-n-butylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-isobutylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-n-butylmethylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-n-butylethylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-n-butylisopropylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylmethylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylethylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylisopropylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylmethylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylethylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylisopropylaminoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-azetidinoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-pyrrolidinoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-piperidinoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-morfolinoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-piperazinoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-N-methylpiperazinoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(2-N-ethylpiperazinoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,

3-(2-N-isopropylpiperazinoethoxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(3-azetidinyloxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-methyl-3-azetidinyloxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-azetidinyloxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-3-azetidinyloxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(3-pyrrolidinyloxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-methyl-3-pyrrolidinyloxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-3-pyrrolidinyloxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-pyrrolidinyloxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(4-piperidinyloxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-methyl-4-piperidinyloxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-4-piperidinyloxy)-4-methylisoleucincyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-4-piperidinyloxy)-4-methylisoleucincyklosporin,

3-(2-hydroxyethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(3-hydroxypropoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-chlorethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-bromethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-hydroxyethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(3-chlorpropoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(3-brompropoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(3-hydroxypropoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(3-chlorbutoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(3-brombutoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-aminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-methylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-dimethylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-ethylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-ethyl-N-methylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-diethylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-n-propylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-isopropylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-n-propylmethylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-n-propylethylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,

3-(2-methylisopropylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-cyklopropylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-ethylisopropylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-diisopropylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-n-propylisopropylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-n-butylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-isobutylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-n-butylmethylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-n-butylethylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-n-butylisopropylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylmethylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylethylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-sek.-butylisopropylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylmethylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylethylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-terc.-butylisopropylaminoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-azetidinoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-pyrrolidinoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-piperidinoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-morfolinoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-piperazinoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-N-methylpiperazinoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-N-ethylpiperazinoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(2-N-isopropylpiperazinoethoxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(3-azetidinyloxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-methyl-3-azetidinyloxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-azetidinyloxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-3-azetidinyloxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(3-pyrrolidinyloxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-methyl-3-pyrrolidinyloxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-3-pyrrolidinyloxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-3-pyrrolidinyloxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(4-piperidinyloxy)-8-(D)-serincyklosporin,

3-(N-methyl-4-piperidinyloxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-isopropyl-4-piperidinyloxy)-8-(D)-serincyklosporin,  
3-(N-terc.-butyl-4-piperidinyloxy)-8-(D)-serincyklosporin.

K měření afinity a inhibice testovaných sloučenin na cyklofilin se používá testu, který popsal H. Fliri ("Antibiotics and Antiviral compounds", 1993, Verlag Chemie, K. Krohn, H.A. Kirst a H. Maag, vyd. str. 229 až 240). Hodnoty aktivity testovaných sloučenin v tabulce jsou vyjádřeny jako relativní IC<sub>50</sub>, to je IC<sub>50</sub> (cyklosporin A)/IC<sub>50</sub> (testovaná sloučenina):

Produkt podle příkladu	Relativní IC <sub>50</sub> (ng/ml)
1	0,2
2	0,2
3	0,2
4	0,2
5	0,2
6	0,2
7	0,2
8	0,4
9	1,0
12	1,5
13	1,5
14	2,0
15	2,0

#### Test inhibice cyklofilinu

Používá se testu, který popsal G. Fischer a kol. (Biomed. Biochim. Acta, svazek 43, str. 1101 až 1111, 1984). Rozpustí se 5  $\mu$ l 1 $\mu$ M roztoku rekombinantního lidského cyklofilinu 18 při teplotě 10,0  $\pm$  0,3 °C ve 1250  $\mu$ l pufru HEPES; přidá se  $\alpha$ -chymotripsin do dosažení konečné koncentrace 30  $\mu$ M. Testovaná sloučenina se rozpustí v dimethylsulfoxidu k získání 10  $\mu$ M roztoku a přidá se do roztoku enzymu k dosažení konečné kon-

centrace 0,1; 0,5; 1,0; 5,0; 10,0; 50,0; 100,0; 500,0; a 1000 nM. Preinkubuje se po dobu pěti minut, přidá se Succ-Ala-Phe-Pro-Phe-4-nitroanilid k dosažení konečné koncentrace 50  $\mu$ M. Měří se hydrolýza substrátu spektrofotometricky při 390 až 450 nM. Získány následující hodnoty IC<sub>50</sub>:

Produkt podle příkladu	Jméno	IC <sub>50</sub> [nM]
	cyklosporin A	12,43 $\pm$ 0,40
14	3-methoxycyklosporin	11,57 $\pm$ 1,59
15	3-ethoxycyklosporin	11,13 $\pm$ 1,03
16	3-isopropoxycyklosporin	20,39 $\pm$ 1,26
17	3-terc.-butoxycyklosporin	18,94 $\pm$ 1,03
18	3-allyloxycyklosporin	10,15 $\pm$ 2,21

#### Inhibice replikace HIV

Inhibiční působení testovaných sloučenin na HIV navozený cytopatický efekt na MT4 T buněčné linii se zkouší způsobem, který popsal R. Pauwels (J. Virol. Methods, 1988, svaazek 20, str. 309 až 321). Aktivita testovaných sloučenin je doložena v tabulce:

Produkt podle příkladu	IC <sub>50</sub> (ng/ml)
1	450
2	1000
3	1000
4	1000
5	1000
6	1000
7	1000
8	500
9	30
12	150
13	150

14	100
15	80

#### Aktivita proti *Toxoplasma gondii*

Za použití mikrotitračních destiček, *T. gondii* tachyzoites, kmene RH se společně inkubují s fibroblasty (MRC5, Bio-Merieux) po dobu 72 hodin v přítomnosti a v nepřítomnosti testovaných sloučenin. *T. gondii* se kvantifikuje za použití ELISA. Aktivity testovaných sloučenin jsou uvedeny v tabulce:

Produkt podle příkladu	Aktivita proti <i>T. gondii</i> IC <sub>50</sub> (μg/ml)
9	0,1
13	1,0
14	0,6
15	0,6

#### Protizánětlivá aktivita

Protizánětlivá aktivita testovaných sloučenin se stanovuje testem "adjuvant arthritis", který popsal Pearson ("Arthr. Rheum", 1959, svazek 2, str. 440). Testované sloučeniny se podávají orálně jakožto roztok v olivovém oleji a Tweenu 80. Jejich aktivita se vyjadřuje jako ED<sub>50</sub> v mg/kg, to je jako dávka účinná pro snížení otoku kloubů o 50 %. Výsledky jsou uvedeny v tabulce:

Produkt podle příkladu	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
1	25
2	25
3	25
4	25
5	25
6	25

7	25
8	25
9	15
12	15
13	15
14	10
15	15

Průmyslová využitelnost

Derivát cyklosporinu a jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu farmaceutických prostředků inhibujících cyklofiliny a vhodných proto k ošetřování nemocí způsobených bakteriálními, houbovými, virovými patogeny jakož také protozoálními parazity a helminthy.

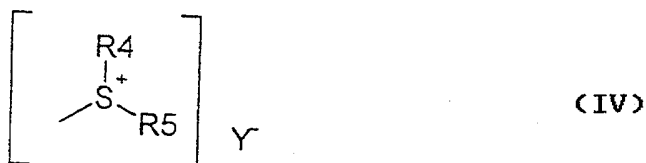
PETR KALENSKÝ  
ATTORNEY AT LAW



SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ  
VŠETECKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ  
A PARTNERI  
120 00 Praha 2, Hájkova 2  
Česká republika

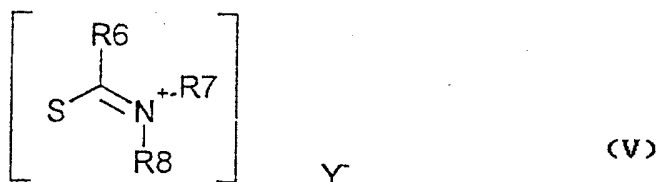


skupinu nebo heteroarylovou skupinu nebo X znamená skupinu O-R<sub>3</sub>, kde znamená R<sub>3</sub> atom vodíku, nesubstituovanou nebo substituovanou, nerozvětvenou nebo rozvětvenou, nasyčenou nebo nenasycenou, acyklickou, monocyklickou nebo polycyklickou, nižší alkylovou skupinu, nebo acylovou skupinu nebo X znamená sulfoniovou skupinu obecného vzorce IV



kde znamená

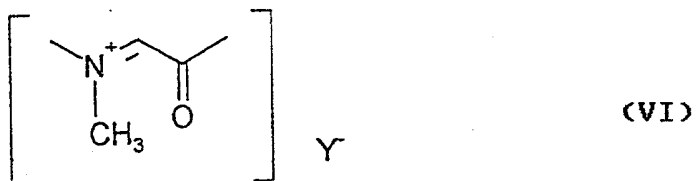
R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> na sobě nezávisle nižší alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu a Y<sup>-</sup> anion nebo X znamená skupinu obecného vzorce V



kde znamená

R<sub>6</sub> a R<sub>7</sub> na sobě nezávisle nižší alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu nebo spolu dohromady kruh a R<sub>8</sub> atom vodíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou nižší alkylovou skupinu a Y<sup>-</sup> anion nebo znamená

C zbytek obecného vzorce VI



kde znamená  $Y^-$  anion,

D zbytek N-methylleucinu, gama-hydroxy-N-methylleucinu, N-methylvalinu nebo N-methylisoleucinu,

E zbytek valinu

F zbytek N-methylleucinu,

G zbytek alaninu,

H zbytek glycinu, (D)-alaninu, (D)-serinu nebo O-hydroxyethyl-(D)-serinu,

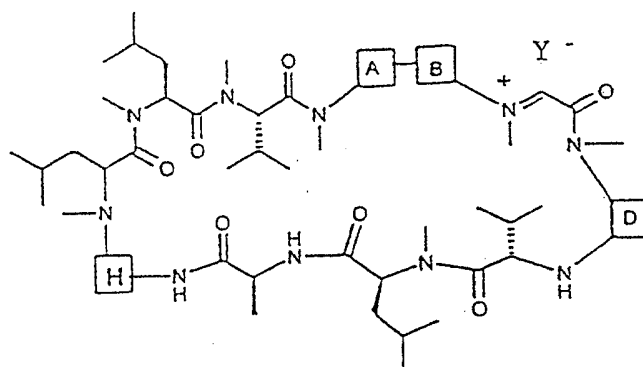
I zbytek N-methylleucinu,

K zbytek N-methylleucinu,

L zbytek N-methylvalinu,

a jeho farmaceuticky přijatelné soli.

## 2. Sloučenina obecného vzorce VII



(VII)

kde A, B, D, a H mají v nároku 1 uvedený význam a  $Y^-$  znamená aniont.

3. Derivát cyklosporinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená C zbytek substituovaného sarkosinu obecného vzorce III a X skupinu SH.
4. Způsob přípravy derivátu cyklosporinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaného skupinu S-R<sub>2</sub>, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se vytváří z cyklosporinu, kde znamená C zbytek sarkosinu příslušné polyanionty, které se nechávají reagovat se sirnými elektrofilny.
5. Způsob přípravy derivátu cyklosporinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaného skupinu S-R<sub>2</sub>, kde znamená R<sub>2</sub> atom vodíku, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zpracovávají deriváty sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaného skupinou X, kde X znamená skupinu obecného vzorce IV nebo V, thiokyselinou za získání sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaného skupinou SR<sub>2</sub>, kde znamená R<sub>2</sub> acylovou skupinu amoniakem, hydrazinem, hydroxylaminem nebo jejich organickými deriváty.
6. Způsob přípravy derivátu cyklosporinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaného skupinu S-R<sub>2</sub>, kde znamená R<sub>2</sub> substituovanou nebo nesubstituovanou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, nasycenou nebo nenasycenou acyklickou, monocyklickou nebo polycyklickou nižší alkylovou skupinu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zpracovává alkylačním činidlem sloučenina obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaný skupinou SH.
7. Způsob přípravy derivátu cyklosporinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaného skupinu SO-R<sub>2</sub> nebo SO<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>, v y z n a č u j í c í s e

t í m , že s e zpracovává v inertním rozpouštědle vhodným oxidačním činidlem sloučenina obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaný skupinou S-R<sub>2</sub>.

8. Způsob přípravy derivátu cyklosporinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaného skupinu O-R<sub>3</sub>, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zaměňuje substituent S-R<sub>2</sub> ve sloučenině obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaný skupinou S-R<sub>2</sub>.

9. Způsob přípravy derivátu cyklosporinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaného skupinu O-R<sub>3</sub>, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zaměňuje substituent O-R<sub>3</sub>' ve sloučenině obecného vzorce I, kde znamená C zbytek sarkosinu substituovaný skupinou O-R'<sub>3</sub>.

10. Použití derivátu cyklosporinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde mají jednotlivé symboly v nároku 1 uvedený význam a jeho farmaceuticky přijatelných solí pro výrobu farmaceutických prostředků.

11. Použití derivátu cyklosporinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde mají jednotlivé symboly v nároku 1 uvedený význam a jeho farmaceuticky přijatelných solí jako inhibitorů cyklofilinů.

12. Použití derivátu cyklosporinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde mají jednotlivé symboly v nároku 1 uvedený význam a jeho farmaceuticky přijatelných solí pro ošetřování nemocí způsobených bakteriálními, houbovými, virovými patogeny jakož také protozoálními parazity a helminthy.

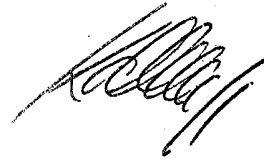
13. Použití derivátu cyklosporinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde mají jednotlivé symboly v nároku 1 uvedený význam a jeho farmaceuticky přijatelných solí pro ošetřování

chronických zánětlivých a autoimunních nemocí.

14. Použití derivátu cyklosporinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde mají jednotlivé symboly v nároku 1 uvedený význam a jeho farmaceuticky přijatelných solí pro ošetřování patologických stavů způsobených traumatem a reperfučním poškozením.

15. Použití derivátu cyklosporinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde mají jednotlivé symboly v nároku 1 uvedený význam a jeho farmaceuticky přijatelných solí k navození procesů regenerace tkání.

PETR KALENSKÝ  
ATTORNEY AT LAW



SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ  
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ  
A PARTNEŘI  
120 00 Praha 2, Hálkova 2  
Česká republika