



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104487449 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 01

(21) 申请号 201380038907. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 05. 30

C07K 7/64(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/654, 388 2012. 06. 01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 01. 21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/043266 2013. 05. 30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/181339 EN 2013. 12. 05

(71) 申请人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 S · N · 佩蒂特 A · D · 琼斯

C · S · V · 弗雷德里希 W · R · 卡林

M · E · 贾斯特

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

11285

代理人 张广育 姜建成

权利要求书16页 说明书128页

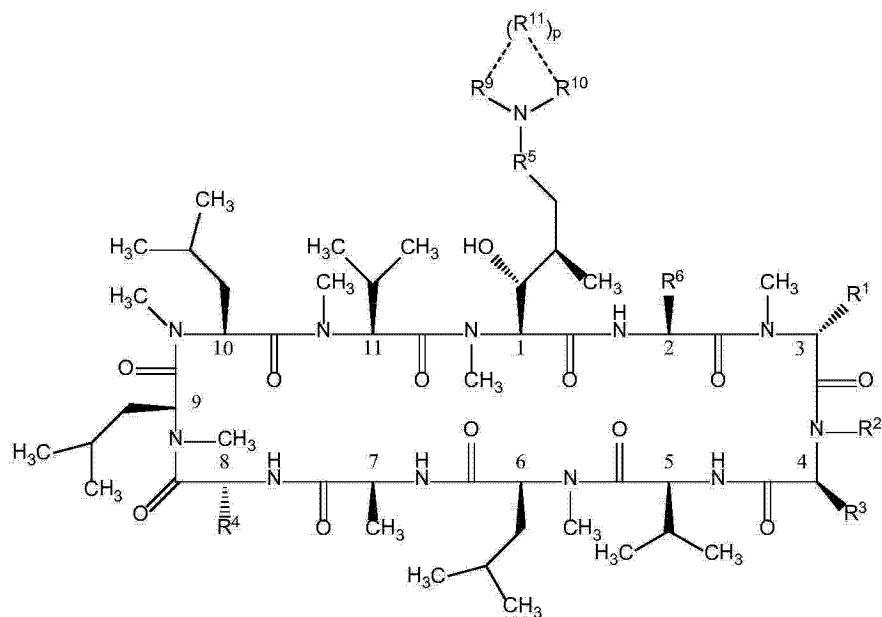
(54) 发明名称

环孢菌素 A 类似物

(57) 摘要

本发明涉及新型环孢菌素类似物、用于制备它们的方法、包含它们的药物组合物,以及使用这些类似物和包含它们的组合物来治疗包括但不限于如干眼的眼部疾患的医学疾患的方法。

1. 一种具有式 I 的化合物

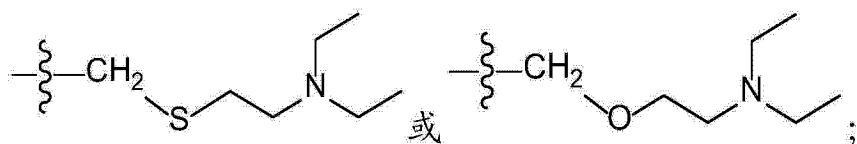


式 I

或其药学上可接受的盐,

其中:

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



R^2 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$;

R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 或 $-CH_2CH(R^7)(CH_2CH_3)$;

R^4 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2OH$;

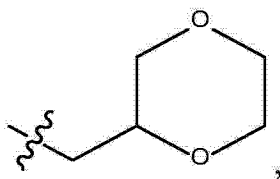
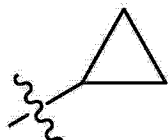
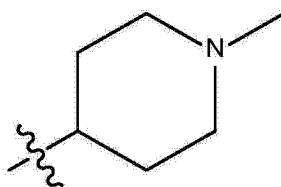
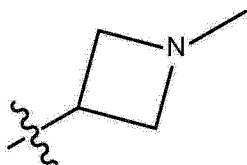
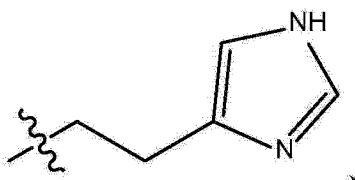
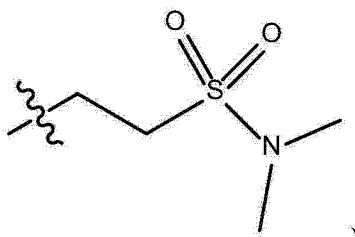
R^5 为 $-R^8(CH_2)_n(C=O)_m-$;

R^6 为 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$;

R^7 为 OC_{1-5} 烷基;

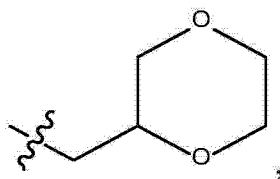
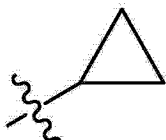
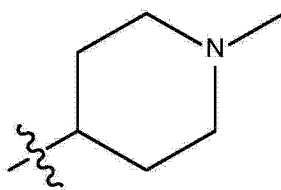
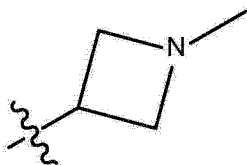
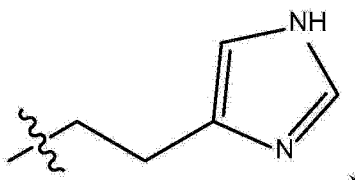
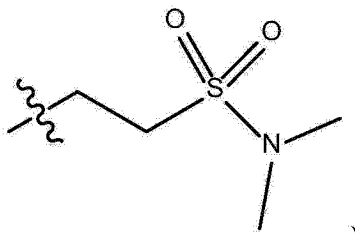
R^8 为 O 、 S 、 CH_2O 、 CH_2S 或 CH_2 ;

R^9 为 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-C_{2-4}$ 氟烷基、 C_{1-6} 烷基 - 杂环、氰基烷基、



C₃₋₈环烷基、杂环、芳基或环烯基,或者R⁹连同R¹¹、R¹⁰以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成杂环;

R¹⁰为 -H、-C₁₋₅烷基、-C₂₋₄氟烷基、C₁₋₆烷基 - 杂环、氰基烷基、



C₃₋₈环烷基、杂环、芳基或环烯基,或者R¹⁰连同R¹¹、R⁹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成杂环;

R¹¹为O、NR¹²、S(O)_q、CF₂、CH(OC₁₋₆烷基)、C₁₋₅亚烷基、二价C₃₋₈环烷基、二价杂环、羰基,或者连同R⁹、R¹⁰以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成杂环;

R¹²为H、CH₃或C₁₋₅烷基;

R¹³为O、S、CH₂O、CH₂S、CH₂SO或CH₂SO₂;

R¹⁴为H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂、CH₂CH₂NH(CH₂CH₃)、杂环或芳基;

$n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 ;

$m = 0$ 或 1 ;

$p = 0$ 或 1 ; 并且

$q = 0, 1$ 或 2 ;

其中 R^{14} 任选地被一个或多个基团取代, 所述基团独立地选自由 H 、 C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、酯、磺酰胺、酮、醛、环烷基、杂环、芳基、胺、杂环、酰胺以及胍基组成的组;

其中包含 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 的所述杂环为单环或多环;

其中“-----”为单键或不存在; 并且

附带条件是

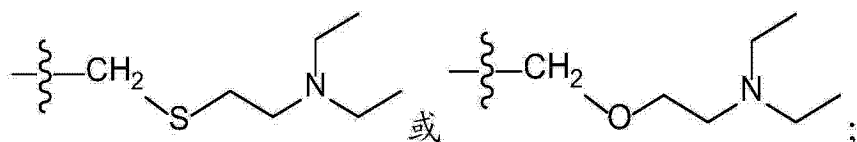
当 R^8 为 O 、 S 、 CH_2O 或 CH_2S 时, 则 n 不为 0 或 1 ;

当 $p = 0$ 时, 则 R^{11} 和“-----”不存在; 并且

当 R^{11} 和“-----”不存在时, 则 R^9 不直接连接至 R^{10} 。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

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



R^2 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$;

R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 或 $-CH_2CH(R^7)(CH_2CH_3)$;

R^4 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2OH$;

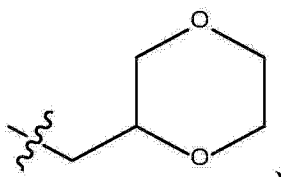
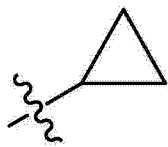
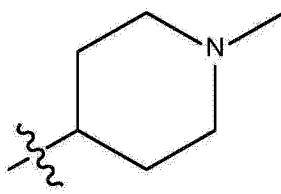
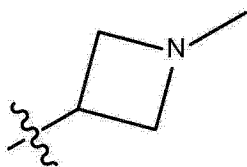
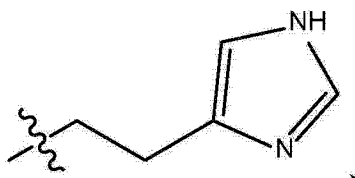
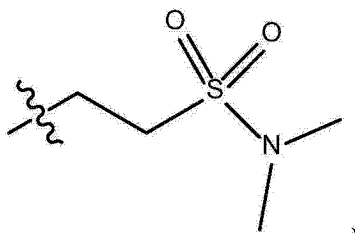
R^5 为 $-R^8(CH_2)_n(C=O)_m-$;

R^6 为 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$;

R^7 为 OC_{1-5} 烷基;

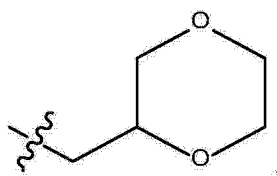
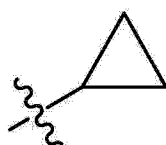
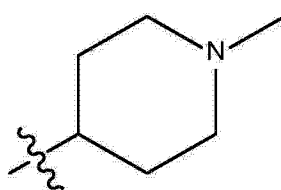
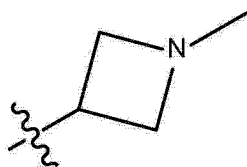
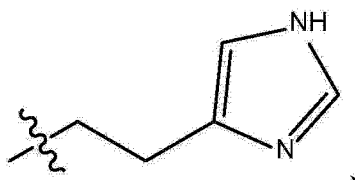
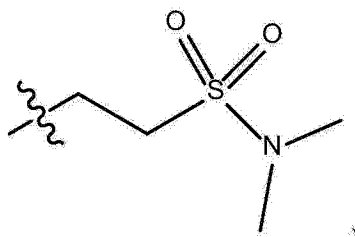
R^8 为 O 、 S 、 CH_2O 、 CH_2S 或 CH_2 ;

R^9 为 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基、



C_{3-8} 环烷基、杂环、芳基或环烯基, 或者连同 R^{11} 、 R^{10} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环;

R^{10} 为 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-5}$ 烷基、



C₃₋₈环烷基、杂环、芳基或环烯基,或者连同 R¹¹、R⁹以及 R⁹和 R¹⁰所连接的 N 一起形成杂环;

R¹¹为 O、NR¹²、S(O)_q、C₁₋₅亚烷基、二价 C₃₋₈环烷基、二价杂环、羰基,或者连同 R⁹、R¹⁰以及 R⁹和 R¹⁰所连接的 N 一起形成杂环;

R¹²为 H、CH₃或 C₁₋₅烷基;

R¹³为 O、S、CH₂O、CH₂S、CH₂SO 或 CH₂SO₂;

R¹⁴为 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂、CH₂CH₂NH(CH₂CH₃)、杂环或芳基;

$n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 ;

$m = 0$ 或 1 ;

$p = 0$ 或 1 ; 并且

$q = 0, 1$ 或 2 ;

其中 R^{14} 任选地被一个或多个基团取代, 所述基团独立地选自由 H 、 C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、酯、磺酰胺、酮、醛、环烷基、杂环、芳基、胺、杂环、酰胺以及胍基组成的组;

其中包含 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 的所述杂环为单环或多环;

其中“-----”为单键或不存在; 并且

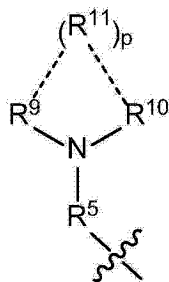
附带条件是:

当 R^8 为 O 、 S 、 CH_2O 或 CH_2S 时, 则 n 不为 0 或 1 ;

当 $p = 0$ 时, 则 R^{11} 和“-----”不存在; 并且

当 R^{11} 和“-----”不存在时, 则 R^9 不直接连接至 R^{10} 。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其还具有以下附带条件: 当 R^2 为 $-CH_3$ 且 R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 且 R^4 为 $-CH_3$ 且 R^6 为 $-CH_2CH_3$ 时, 则所述基团



不为 $-CH_2CH_2CH_2(C=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2(C=O)N(CH_3)_2$ 、 $-$

$CH_2CH_2CH_2(C=O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH(C=O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH(C=O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $-CH_2NHCH_2COOH$ 或 $-CH_2NH(CH_2)_5COOH$ 。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其还具有以下附带条件: 当 $m = 1$ 且 R^2 为 $-CH_3$ 且 R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 且 R^4 为 $-CH_3$ 且 R^6 为 $-CH_2CH_3$ 时, 则 R^9 或 R^{10} 都不为 $-H$ 或 $-C_{1-5}$ 烷基, 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起不形成吗啉基。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 $m = 0$ 并且 R^1 不为 $-H$ 。

6. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 并且 $m = 0$ 。

7. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 $n = 0$ 或 3 , $m = 0$ 并且 $p = 1$ 。

8. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 R^1 不为氢 (H)。

9. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中当 R^1 为 H 时则 $m = 0$ 。

10. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 $p = 0$ 并且 R^9 不直接连接至 R^{10} 。

11. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中当 R^1 为 H 时, 则 $m = 0$, 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环。

12. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 R^2 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$, R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$, R^4 为 $-CH_3$, R^6 为 $-CH_2CH_3$, 并且 R^8 为 CH_2 。

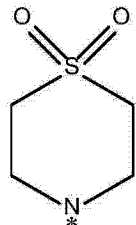
13. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 R^2 为 $-CH_3$, R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$, R^4 为 $-CH_3$, R^6 为 $-CH_2CH_3$, 并且 R^8 为 CH_2 。

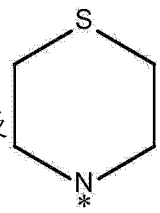
14. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{SCH}_3$, R^2 为 $-\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 并且 R^8 为 CH_2 。

15. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$, R^2 为 $-\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$, R^5 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^8 为 CH_2 , $n = 2$, $m = 0$, 并且 $p = 0$ 。

16. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 $p = 1$ 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环。

17. 根据权利要求 16 所述的化合物, 其中由 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起

形成杂环的所述杂环选自由吗啉基、哌嗪酮基、N-甲基哌嗪基、 以

及组成的组, 其中“*”代表连接至 R^5 的点。

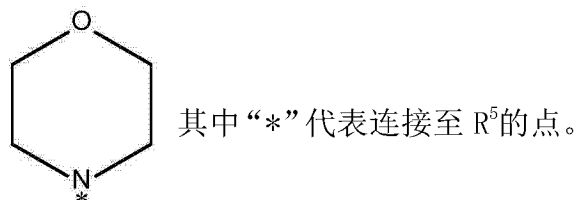
18. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$ 并且 R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

19. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^8 为 CH_2 , R^{11} 为 0, $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4, $p = 1$, 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成吗啉基。

20. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^8 为 CH_2 , R^{11} 为 NR^{12} , R^{12} 为 CH_3 , $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4, $p = 1$, 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成 N-甲基哌嗪基。

21. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$, R^2 为 $-\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$, R^5 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^8 为 CH_2 , $n = 2$, $m = 0$, 并且 $p = 0$ 。

22. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 $R^1 = -\text{CH}_3$, $R^2 = -\text{CH}_3$, $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^4 = -\text{CH}_3$, $R^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^8 = \text{CH}_2$, R^{11} 为 0, $n = 0$ 或 3, $m = 0$, $p = 1$, 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成:



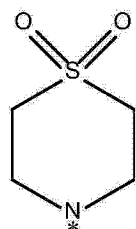
23. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 $m = 0$, $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4, 并且 $p = 0$ 或 1。

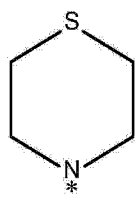
24. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 $p = 1$, 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环。

25. 根据权利要求 9 所述的化合物, 其中 $p = 1$, 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环。

26. 根据权利要求 23 所述的化合物, 其中 $p = 1$, 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环。

27. 根据权利要求 26 所述的化合物, 其中由 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一

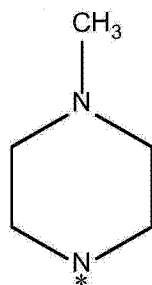
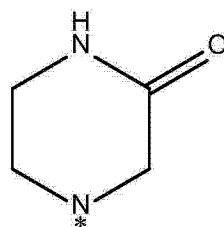
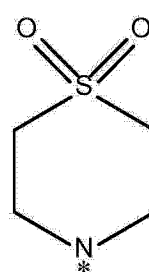
起形成的所述杂环选自吗啉基、哌嗪酮基、N-甲基哌嗪基、以及

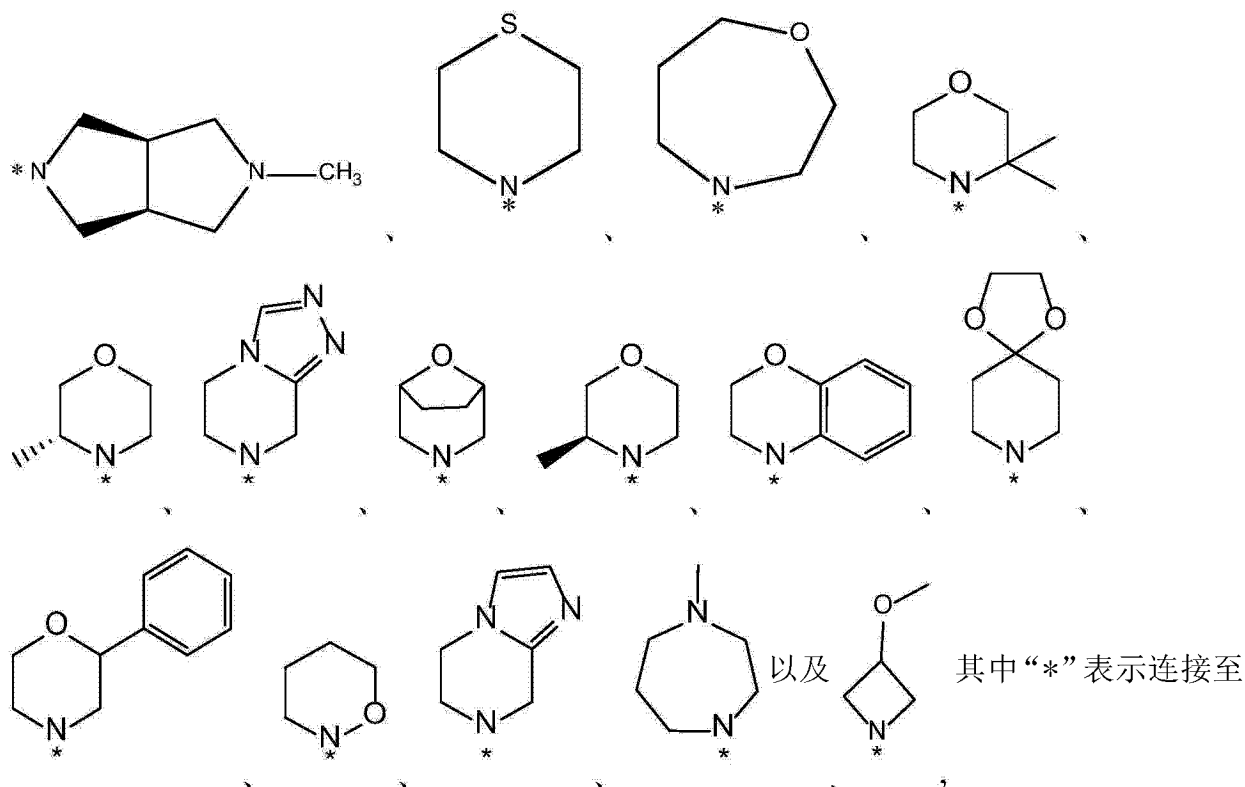
组成的组, 其中“*”代表连接至 R^5 的点。

28. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$; R^8 为 CH_2 ; $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 ; $m = 0$; $p = 1$ 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环。

29. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 , $m = 0$, $p = 0$ 或 1 , 并且 R^1 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基。

30. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述 R^9 和 R^{10} 杂环、或由 R^9 、 R^{10} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 形成的杂环独立地选自以下组成的组: 哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,4-二噁烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、内酰胺、内酯、吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮 (包括 N-取代的吡啶酮)、异噻唑基、异噻唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、吡嗪基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、酞嗪基、羟吡啶基、咪唑并 [1,2-a] 吡啶基、咪唑并 [2,1-b] 噻唑基、苯并呋喃基、吡啶基、氮杂吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基、

基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基、、、



R⁵的点。

31. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其中由 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及 R⁹和 R¹⁰所连接的 N 一起形成的所述杂环被烷基、卤素或卤代烷基取代。

32. 根据权利要求 31 所述的化合物, 其中所述经取代的杂环被 -CF₃或氟取代。

33. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其选自由以下组成的组:

[(3R, 4R, 5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(吗啉-4-基)己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A(化合物 F);

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(4-甲基哌嗪子基)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A(化合物 L);

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-二乙基氨基-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A(化合物 M);

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(N-3-哌嗪酮)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A(化合物 N);

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-{1H-咪唑-4-基}-乙基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AK);

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-甲氧基乙基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AF);

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-甲氧基乙基)甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AG);

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(N-(3aR*, 6aS*)-2-甲基八氢吡咯并[3, 4-c]吡咯并)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 O);

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(1, 4-二噁烷-2-基甲基)甲基氨基]

基-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AJ) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(硫代吗啉代)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A(化合物 J) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(1,1-二氧化-硫代吗啉代)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A(化合物 P) ;

[[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-高吗啉代-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 X) ;

[(6R, 7R, 8S)-7-羟基-6-甲基-8-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 G) ;

[(6R, 7R, 8S)-7-羟基-6-甲基-8-(甲基氨基)-1-N-二乙基氨基-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AH) ;

[(6R, 7R, 8S)-7-羟基-6-甲基-8-(甲基氨基)-1-N-(2-甲氧基)乙基氨基-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AI) ;

[(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 H) ;

[(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 T) ;

[(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-二乙基氨基-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 U) ;

[(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(2-{磺酸二甲基酰胺}-乙基氨基)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 W) ;

[(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(2-{1H-咪唑-4-基}-乙基氨基)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 Y) ;

[(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 Z) ;

[(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(N-(3aR*, 6aS*)-2-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯并)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 ZZ) ;

[(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(2-甲氧基乙基氨基)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 ZY) ;

[(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(1,4-二噁烷-2-基甲基)氨基)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 ZX) ;

[(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-哌啶子基-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 Q) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-2-(N,N-二乙基氨基)乙氧基-己酸]¹[(S)-硫代-异丙基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AL) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(R)-乙基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AB) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(S)-硫代甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 K) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(S)-硫代-异丙基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 I) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(S)-甲氧基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 B) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(R)-甲氧基亚甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 D) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(R)-羟基甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 V) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(R)-2-二乙基氨基乙基氧基甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 S) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-高吗啉代-己酸]¹[(R)-2-二乙基氨基乙基氧基甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AD) ;

[(5R, 6R, 7S)-1-(二甲基氨基)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 KF) ;

[(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(N-吗啉代)-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 KG) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(S)-2-二乙基氨基乙基硫代甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AC) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({吡啶-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DA) ;

[(3R, 4R, 5S)-1-(双{吡啶-2-基甲基}氨基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DB) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(甲基-苯基-氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DC) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(甲基-吡啶-2-基-氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DD) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-氮磺酰基-乙基)-甲基-氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DE) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({吡啶-3-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DF) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({嘧啶-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DG) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({吡嗪-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DH) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({3-甲基-3H-咪唑-4-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DI) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DJ) ;

[(3R, 4R, 5S)-1-({2-氰基-丙基}-甲基-氨基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己

酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DK) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({吡啶-4-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DL) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({1-甲基-1H-吡啶-4-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DM) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({3, 3, 3-三氟丙基}-甲基-氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DN) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({1-甲基-3-三氟甲基-2H-吡啶-5-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DO) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({5-氟代-吡啶-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DP) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({5-氯代-吡啶-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DQ) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DR) ;

[(3R, 4R, 5S)-1-(3, 3-二甲基-吗啉-4-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DS) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-甲基氨基-((R)-3-甲基-吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DT) ;

[(3R, 4R, 5S)-1-(5, 6-二氢-8H-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-a]吡嗪-7-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DU) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3. 2. 1]辛-3-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DV) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-((S)-3-甲基-吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DW) ;

[(3R, 4R, 5S)-1-(2, 3-二氢-苯并[1, 4]噁嗪-4-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DX) ;

[(3R, 4R, 5S)-1-(1, 4-二氧杂-8-氮杂-螺[4. 5]癸-8-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DY) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-苯基-吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DZ) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(哌啶-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EA) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(吡咯烷-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EF) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-三氟甲基-哌啶-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EB) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(3-三氟甲基-吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EC) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-([1,2] 噁烷-2-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 ED) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EE) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(吡咯烷-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EF) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(4-甲基-[1,4] 二氮杂环庚烷-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EG) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-1-(3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EH) ;

[(4R, 5R, 6S)-5-羟基-4-甲基-6-(甲基氨基)-1-(吗啉-4-基)-庚酸]¹环孢菌素 A(化合物 EI) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-1-(吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³[乙基-Va1]⁴环孢菌素 A(化合物 EJ) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2,2,6,6-四氟代-吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EK) ;

[(3R, 4R, 5S)-(3,3-二氟代-吡咯烷-1-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EL) ;

[(3R, 4R, 5S)-(3,3-二氟代-氮杂环丁烷-1-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EM) ;

[(3R, 4R, 5S)-(4,4-二氟代-哌啶-1-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EN) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(3,3,4,4-四氟代-吡咯烷-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 ER) ;

[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2,2,6,6-四氟代-吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-羟基甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EO) ;

[(3R, 4R, 5S)-1-(3,3-二氟代-吡咯烷-1-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-羟基甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EP) ;以及

[(3R, 4R, 5S)-1-[双-(3,3,3-三氟代-丙基)-氨基]-[(4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EQ)。

34. 一种药物组合物,其包含作为活性成分的治疗有效量的根据权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的赋形剂。

35. 根据权利要求 34 所述的药物组合物,其中所述化合物以约 0.01% (w/v) 至约 1% (w/v) 的量存在于所述组合物中。

36. 根据权利要求 34 所述的药物组合物,其中所述组合物呈乳液或水溶液的形式。

37. 根据权利要求 34 所述的药物组合物,其中所述组合物对于施用于哺乳动物的眼睛是可接受的。

38. 一种治疗有此需要的患者的医学疾患的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

39. 根据权利要求 38 所述的方法, 其中所述患者是人患者。

40. 根据权利要求 39 所述的方法, 其中所述医学疾患为干眼、干眼病、眼表面炎症、睑炎、睑板腺疾病、过敏性结膜炎、翼状胬肉、移植物抗宿主病的眼部症状、眼部过敏症、特应性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、白塞氏病、史蒂文斯-约翰逊综合征、眼瘢痕性类天疱疮、由病毒感染引起的慢性眼表面炎症、单纯疱疹性角膜炎、腺病毒性角膜结膜炎、眼红斑痤疮或结膜黄斑。

41. 一种用于减轻有此需要的患者的角膜移植排斥反应的方法, 所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

42. 一种用于减轻由眼部手术引起的眼睛炎症的方法, 所述方法包括向已接受眼部手术的患者施治疗有效量的、根据权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

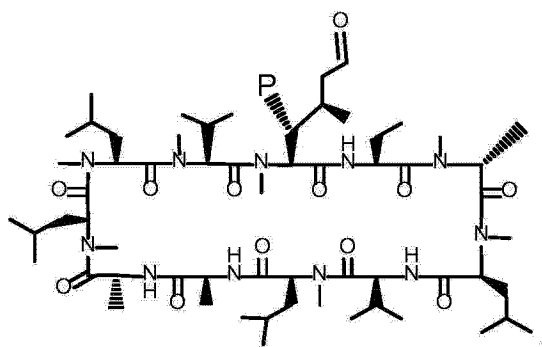
43. 一种用于治疗有此需要的患者的干眼的方法, 所述方法包括向所述患者的眼睛施治疗有效量的根据权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

44. 一种用于增加患者泪液产生的方法, 所述患者的泪液产生由于与干燥性角膜结膜炎相关的眼部炎症而受到抑制或假定受到抑制, 所述方法包括向所述患者的眼睛施治疗有效量的根据权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

45. 根据权利要求 44 所述的方法, 其中所述化合物被局部地、口服或全身地施用给所述患者。

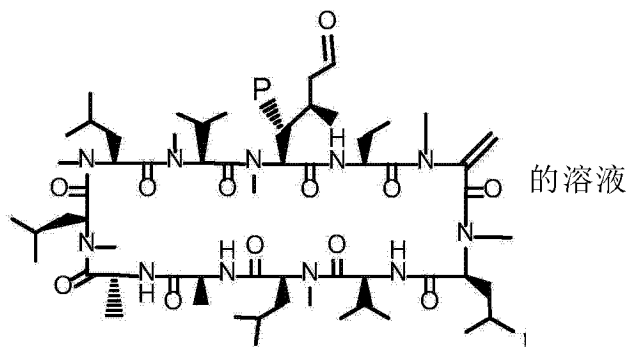
46. 一种用于减轻或预防患者的眼部疾患的方法, 所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求 1 至 33 中任一项所述的化合物, 其中所述眼部疾患选自自由以下组成的组: 干眼、眼表面炎症、睑炎、睑板腺疾病、过敏性结膜炎、翼状胬肉、移植物抗宿主病的眼部症状、眼部过敏症、特应性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、白塞氏病、眼瘢痕性类天疱疮、由病毒感染引起的慢性眼表面炎症、单纯疱疹性角膜炎、腺病毒性角膜结膜炎、眼红斑痤疮以及结膜黄斑。

47. 一种用于制备具有下式的化合物的方法:



所述方法包括:

f) 将 10% 钨碳添加至包含在乙醇中的



的溶液

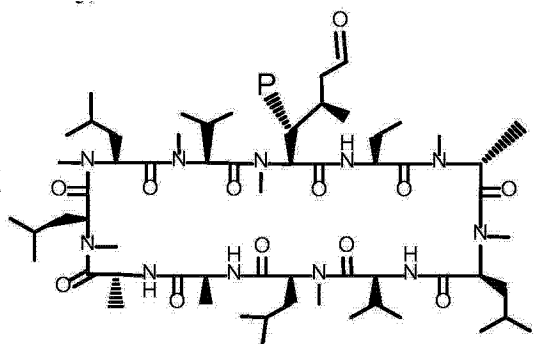
中, 其中 P 为保护基团;

g) 在氢气氛下搅拌所述溶液;

h) 通过过滤器过滤来自步骤 b 的所述混合物并且收集所述滤液;

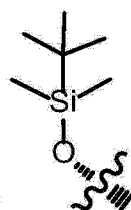
i) 洗涤步骤 c 中使用的所述过滤器并且将所述滤液与来自步骤 c 的所述滤液一起收集;

j) 蒸发来自步骤 d 的所述滤液从而获得具有式



的化合物作为主要产物。

48. 根据权利要求 47 所述的方法, 其中 P 为



并且所述过滤器包括硅藻土。

49. 根据权利要求 48 所述的方法, 其中洗涤步骤 c 中使用的所述过滤器包括用乙酸乙酯洗涤所述过滤器。

环孢菌素 A 类似物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2012 年 6 月 1 日提交的美国临时专利申请序列号 61/654, 388 的权益，所述专利的公开内容以引用的方式并入本文。

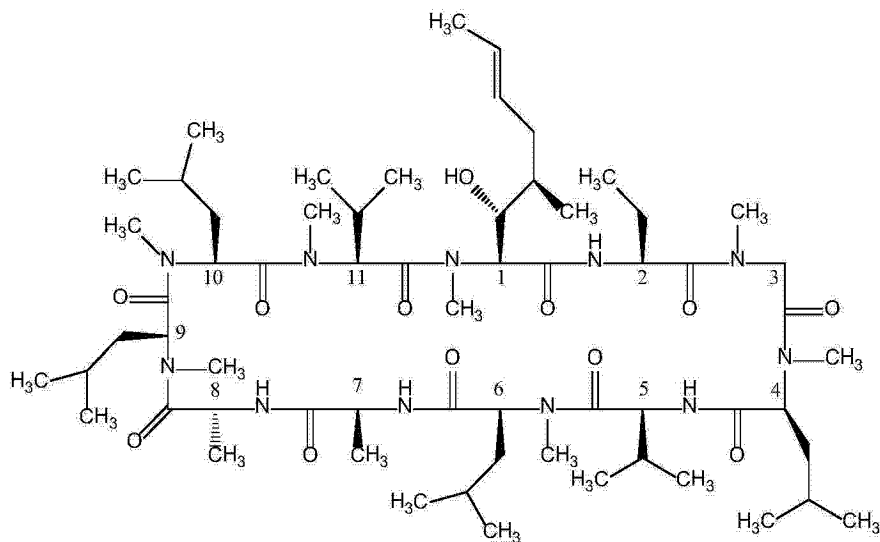
发明领域

[0003] 本发明涉及新型环孢菌素类似物、用于制备它们的方法、包含它们的药物组合物以及使用这些类似物和包含它们的组合物治疗医学疾患（包括但不限于如干眼的眼部疾患）的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 环孢菌素为一类聚-N-甲基化环状十一肽。环孢菌素 A (CAS 注册号 :59865-13-3) 是有待分离的首个环孢菌素，它是具有下列结构的天然存在的真菌代谢物：

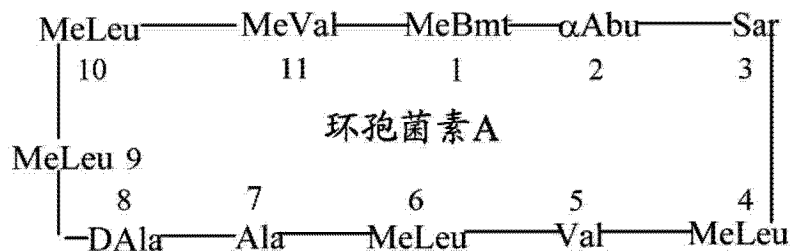
[0006]



环孢菌素 A

[0007] 如以上结构所示，环孢菌素 A 由 11 个氨基酸组成，并且还可表示如下：

[0008]



[0009] 其中：

[0010] MeBmt 为 (4R)-4-[(E)-2-丁烯基]-4-甲基-L-苏氨酸；

[0011] α Abu 为 L-α-氨基丁酸；

[0012] Sar 为肌氨酸；

[0013] MeLeu 为 N- 甲基 -L- 亮氨酸；

[0014] Val 为 L- 缬氨酸；

[0015] Ala 为 L- 丙氨酸；

[0016] DAla 为 D- 丙氨酸；并且

[0017] MeVal 为 N- 甲基 -L- 缬氨酸。

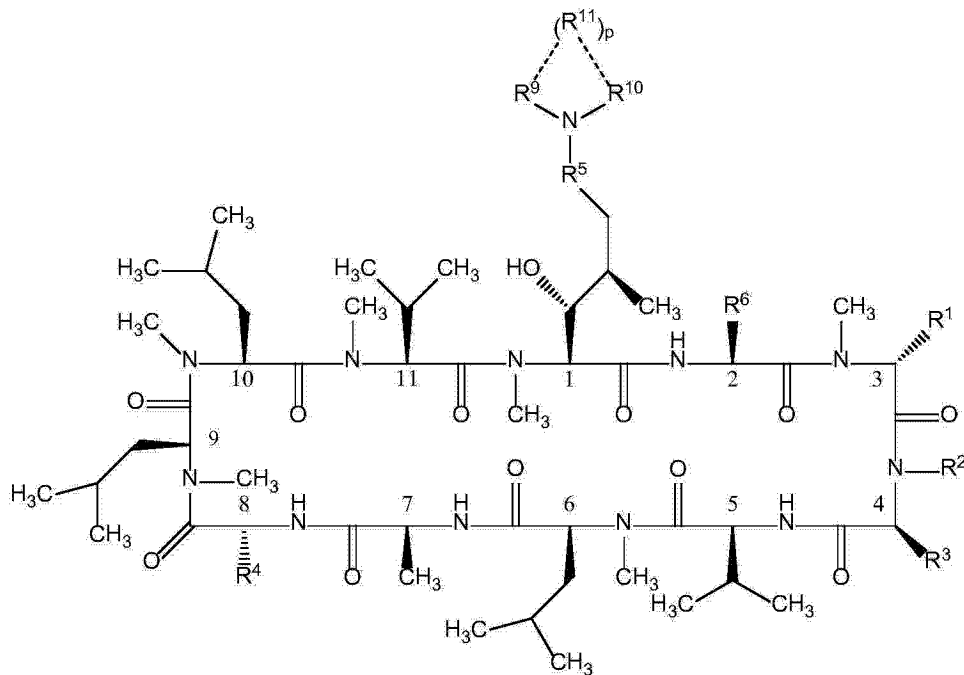
[0018] 数字 1 至 11 是用于表示十一个氨基酸中的每一个。因此，MeBMT 为 1 位处的氨基酸；肌氨酸为 3 位处的氨基酸。在某些情况下，本文的描述可以指的是 1 至 11 位中任一处的氨基酸侧链。氨基酸侧链所连接的碳被称为阿尔法 (α) 碳。

[0019] 环孢菌素 A 最为人熟知的是其免疫抑制特性并且通常被用于治疗经历骨髓或器官移植的患者。本发明涉及环孢菌素 A 的水溶性类似物的发现，所述类似物为亲环蛋白的有效抑制剂。

[0020] 发明概述

[0021] 因此，本发明描述了具有式 I 的化合物：

[0022]

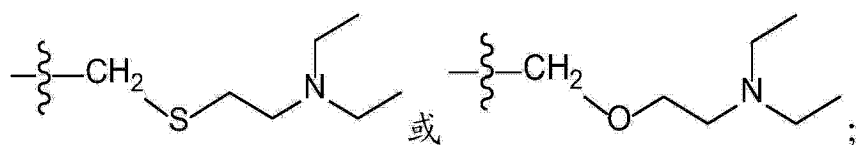


式 I

[0023] 其中：

[0024] R^1 为 -H、-C₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基、-CH₂F、-CH₂OCH₃、-SC₁₋₆烷基、-CH₃、-CH₂CH₃、-SCH(CH₃)₂、-CH₂OH、-SCH₃、-OCH₃、-R¹³R¹⁴、

[0025]



[0026] R^2 为 -CH₃、-CH₂CH₃ 或 -CH₂CH₂CH₃；

[0027] R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^7)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ；

[0028] R^4 为 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；

[0029] R^5 为 $-\text{R}^8(\text{CH}_2)_n(\text{C}=\text{O})_m-$

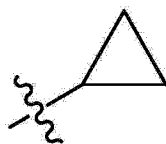
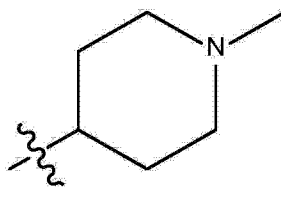
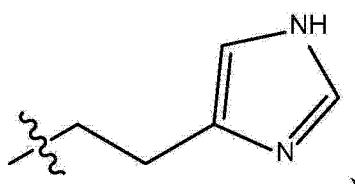
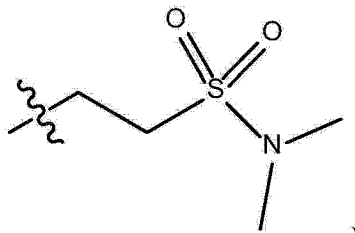
[0030] R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

[0031] R^7 为 OC_{1-5} 烷基；

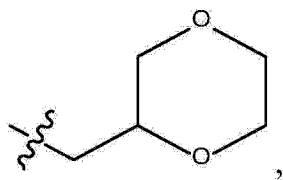
[0032] R^8 为 O 、 S 、 CH_2O 、 CH_2S 或 CH_2 ；

[0033] R^9 为 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-4}$ 氟烷基、 $-\text{C}_{1-5}$ 烷基 - 杂环、氰基烷基、

[0034]



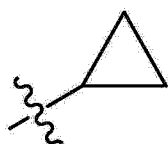
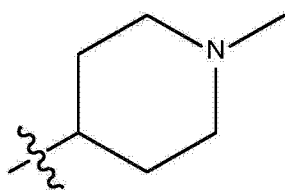
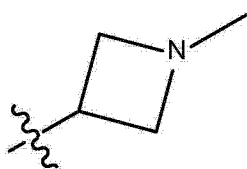
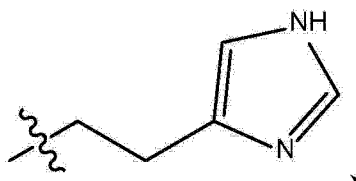
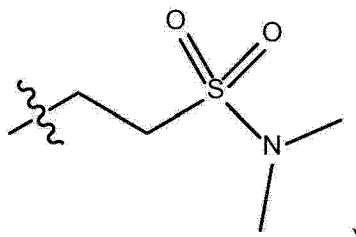
[0035]



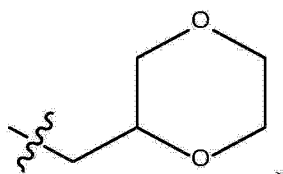
[0036] C_{3-8} 环烷基、杂环、芳基或环烯基,或者 R^9 连同 R^{11} 、 R^{10} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环;

[0037] R^{10} 为 -H、- C_{1-5} 烷基、- C_{2-4} 氟烷基、- C_{1-5} 烷基 - 杂环、氰基烷基、

[0038]



[0039]



[0040] C_{3-8} 环烷基、杂环、芳基或环烯基,或者 R^{10} 连同 R^{11} 、 R^9 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环;

[0041] R^{11} 为 O、 NR^{12} 、 $S(O)_q$ 、 CF_2 、 C_{1-5} 亚烷基、 $CH(OC_{1-6}烷基)$ 、二价 C_{3-8} 环烷基、二价杂环、羰基,或者连同 R^9 、 R^{10} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环;

[0042] R^{12} 为 H、 CH_3 或 C_{1-5} 烷基;

[0043] R^{13} 为 O、S、 CH_2O 、 CH_2S 、 CH_2SO 或 CH_2SO_2 ;

[0044] R^{14} 为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ 、杂环或芳基;

[0045] $n = 0, 1, 2, 3$ 或4;

[0046] $m = 0$ 或1;

[0047] $p = 0$ 或1;并且

[0048] $q = 0, 1$ 或2;

[0049] 其中 R^{14} 任选地被一个或多个基团取代,所述基团独立地选自由 H、 C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、酯、磺酰胺、酮、醛、环烷基、杂环、芳基、胺、杂环、酰胺以及胍基组成的组;

[0050] 其中包含 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 的所述杂环为单环或多环;

[0051] 其中“-----”为单键或不存在;并且

[0052] 附带条件是:

[0053] 当 R^8 为 O、S、 CH_2O 或 CH_2S 时,则 n 不为0或1;

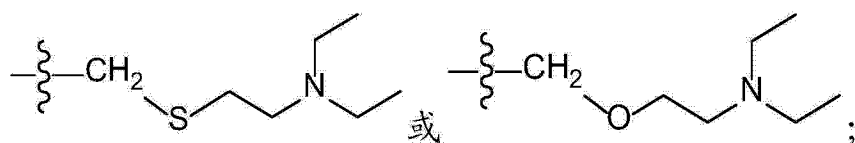
[0054] 当 $p = 0$ 时,则 R^{11} 和“-----”不存在;并且

[0055] 当 R^{11} 和“-----”不存在时,则 R^9 不直接连接至 R^{10} 。

[0056] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中:

[0057] R^1 为 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-SC_{1-6}$ 烷基、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-SCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-R^{13}R^{14}$ 、

[0058]



[0059] R^2 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$;

[0060] R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 或 $-CH_2CH(R^7)(CH_2CH_3)$;

[0061] R^4 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2OH$;

[0062] R^5 为 $-R^8(CH_2)_n(C=O)_m-$

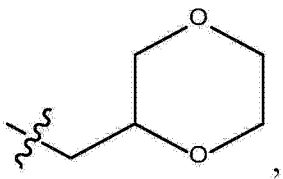
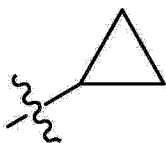
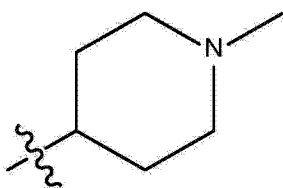
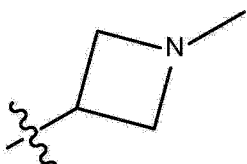
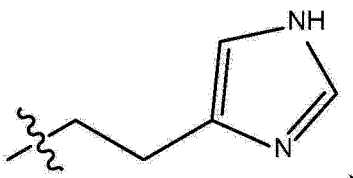
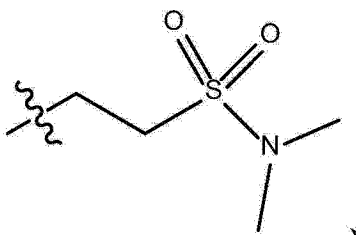
[0063] R^6 为 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$;

[0064] R^7 为 OC_{1-5} 烷基;

[0065] R^8 为 O、S、 CH_2O 、 CH_2S 或 CH_2 ;

[0066] R^9 为 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基、

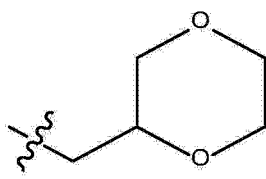
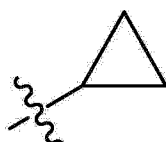
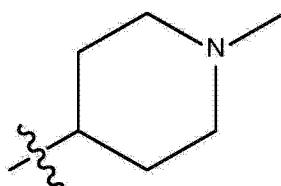
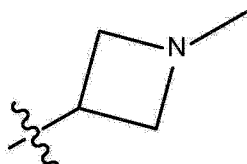
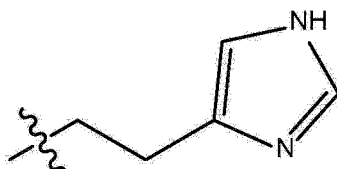
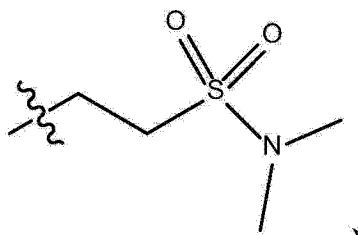
[0067]



[0068] C_{3-8} 环烷基、杂环、芳基或环烯基,或者连同 R^{11} 、 R^{10} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环;

[0069] R^{10} 为 -H、- C_{1-5} 烷基,

[0070]



[0071] C_{3-8} 环烷基、杂环、芳基或环烯基,或者连同 R^{11} 、 R^9 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环;

[0072] R^{11} 为 O、 NR^{12} 、 $S(O)_q$ 、 C_{1-5} 亚烷基、二价 C_{3-8} 环烷基、二价杂环、羰基,或者连同 R^9 、 R^{10} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环;

[0073] R^{12} 为 H、 CH_3 或 C_{1-5} 烷基;

[0074] R^{13} 为 O、S、 CH_2O 、 CH_2S 、 CH_2SO 或 CH_2SO_2 ;

[0075] R^{14} 为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ 、杂环或芳基;

[0076] $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 ;

[0077] $m = 0$ 或 1 ;

[0078] $p = 0$ 或 1 ; 并且

[0079] $q = 0, 1$ 或 2 ;

[0080] 其中 R^{14} 任选地被一个或多个基团取代, 所述基团独立地选自自由 H, C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、酯、磺酰胺、酮、醛、环烷基、杂环、芳基、胺、杂环、酰胺以及胍基组成的组;

[0081] 其中包含 R^9, R^{10}, R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 的所述杂环为单环或多环;

[0082] 其中“-----”为单键或不存在; 并且

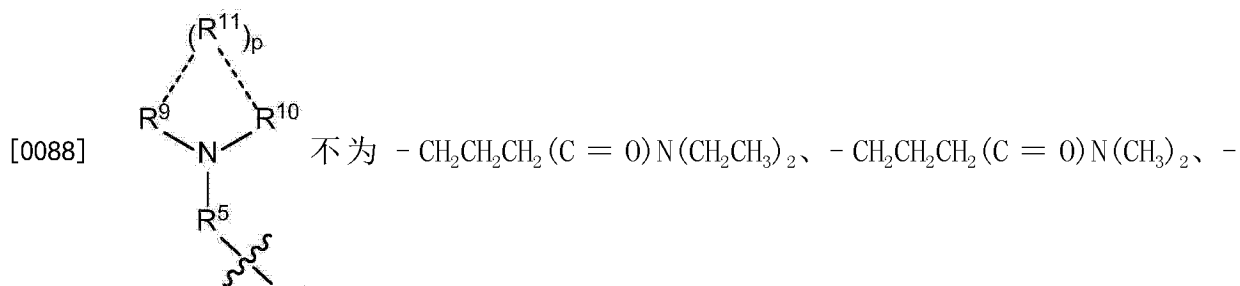
[0083] 附带条件是

[0084] 当 R^8 为 O, S, CH_2O 或 CH_2S 时, 则 n 不为 0 或 1 ;

[0085] 当 $p = 0$ 时, 则 R^{11} 和“-----”不存在; 并且

[0086] 当 R^{11} 和“-----”不存在时, 则 R^9 不直接连接至 R^{10} 。

[0087] 根据上述实施方案中任一个的具有式 I 的化合物还可包括以下附带条件: 当 R^2 为 $-CH_3$ 且 R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 且 R^4 为 $-CH_3$ 且 R^6 为 $-CH_2CH_3$ 时, 则基团



[0089] 另外或可选地, 根据上述实施方案中任一个的化合物还可包括以下附带条件: 当 $m = 1$ 且 R^2 为 $-CH_3$ 且 R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 且 R^4 为 $-CH_3$ 且 R^6 为 $-CH_2CH_3$ 时, 则 R^9 和 R^{10} 都不为 $-H$ 或 $-C_1-C_5$ 烷基, 并且 R^9, R^{10}, R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起不形成吗啉基。

[0090] 具有式 I 的化合物还可包括以下附带条件: 当 $m = 1$ 时, 则 R^9 和 R^{10} 都不为 $-H$ 或 $-C_1-C_5$ 烷基, 并且 R^9, R^{10}, R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起不形成吗啉基。

[0091] 在一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中 R^1 不为氢 (H)。

[0092] 在一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中当 R^1 为 H 时, 则 $m = 0$ 。

[0093] 在另一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中当 R^1 为 H 时, 则 $m = 0$, 并且 R^9, R^{10}, R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环。

[0094] 在另一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中 R^6 为 $-CH_2CH_3$ 。

[0095] 在另一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中 R^6 为 $-CH(CH_3)(OH)$ 。

[0096] 在另一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中 R^6 为 $-CH(CH_3)_2$ 。

[0097] 在另一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中 R^6 为 $-CH_2CH_2CH_3$ 。

[0098] 在另一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中 $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 并且 $m = 0$ 。

[0099] 在另一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中 $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 并

且 $m = 1$ 。

[0100] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 $n = 0, m = 0$ 并且 $p = 1$ 。

[0101] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 $n = 1, m = 1$ 并且 $p = 1$ 。

[0102] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 $n = 1, m = 1$ 并且 $p = 0$ 。

[0103] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 $n = 3, m = 0$ 并且 $p = 0$ 。

[0104] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 $n = 3, m = 0$ 并且 $p = 1$ 。

[0105] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 $n = 2, m = 0$ 并且 $p = 0$ 。

[0106] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^8 为 CH_2O , $n = 2$ 并且 $m = 0$ 。

[0107] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-CH_2CH_3$, R^{11} 为 O , $n = 0$ 并且 $p = 1$ 。

[0108] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^2 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$; R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$; R^4 为 $-CH_3$; R^6 为 $-CH_2CH_3$; 并且 R^8 为 CH_2 。

[0109] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^2 为 $-CH_3$; R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$; R^4 为 $-CH_3$; R^6 为 $-CH_2CH_3$; 并且 R^8 为 CH_2 。

[0110] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-SCH_3$; R^2 为 $-CH_3$; R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$; R^4 为 $-CH_3$; R^6 为 $-CH_2CH_3$; 并且 R^8 为 CH_2 。

[0111] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-SCH_3$, R^{11} 为 O , $n = 0, m = 0$ 并且 $p = 1$, 并且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环。

[0112] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-CH_3$, R^2 为 $-CH_3$, R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$, R^4 为 $-CH_3$, R^6 为 $-CH_2CH_3$, R^8 为 CH_2 , $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 , $m = 0$ 并且 $p = 0$ 。

[0113] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-CH_3$, R^2 为 $-CH_3$, R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$, R^4 为 $-CH_3$, R^6 为 $-CH_2CH_3$, R^8 为 CH_2 , $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 , $m = 0$ 并且 $p = 0$ 。

[0114] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-CH_3$, R^2 为 $-CH_3$, R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$, R^4 为 $-CH_3$, R^5 为 $-CH_2CH_2CH_2-$, R^6 为 $-CH_2CH_3$, R^8 为 CH_2 , $n = 2, m = 0$ 并且 $p = 0$ 。

[0115] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-R^{13}R^{14}$, R^{11} 为 O , R^{13} 为 CH_2S , R^{14} 为 $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $n = 0, m = 0$ 并且 $p = 1$, 并且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环。

[0116] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^2 为 $-CH_3$, R^3 为 $-$

$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 并且 R^8 为 CH_2 。

[0117] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^2 为 $-\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 并且 R^8 为 CH_2O 。

[0118] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^2 为 $-\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$, R^6 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 并且 R^8 为 CH_2 。

[0119] 在一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 $p = 1$,并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环。

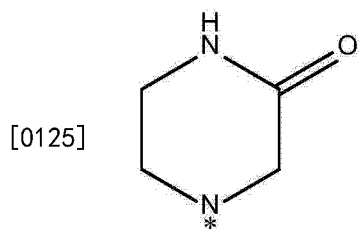
[0120] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 $p = 0$ 并且 R^9 不直接连接至 R^{10} 。

[0121] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$ 并且 R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0122] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^8 为 CH_2 , R^{11} 为 0, $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4, $p = 1$,并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成吗啉。

[0123] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^8 为 CH_2 , R^{11} 为 NR^{12} , R^{12} 为 CH_3 , $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4, $p = 1$,并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成 N-甲基哌嗪。

[0124] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^8 为 CH_2 , R^{11} 为 NR^{12} , R^{12} 为 H, $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4, $p = 1$,并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成



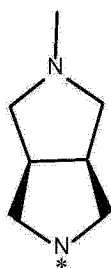
其中“*”代表连接至 R^5 的点。

[0126] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$, R^2 为 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$ 且 R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^8 为 CH_2 , R^{11} 为 0 或 NR^{12} , R^{12} 为 CH_3 , $m = 1$, $n = 2$ 且 $p = 1$,并且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环

[0127] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-\text{H}$, R^2 为 $-\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^8 为 CH_2 , R^{11} 为 0, $n = 3$, $m = 0$ 且 $p = 1$,并且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环。

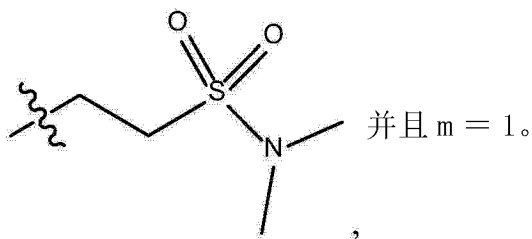
[0128] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 $m = 1$, $p = 1$,并且

其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成

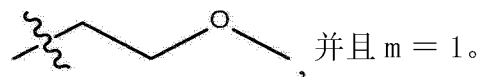


其中 “*” 代表连接至 R^5 的点。

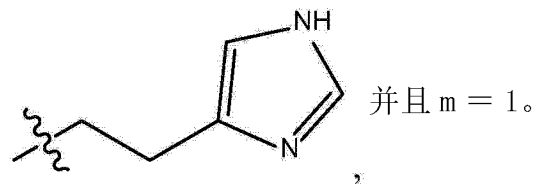
[0129] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^9 为 $-H$, R^{10} 为



[0130] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^9 为 $-H$, R^{10} 为



[0131] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^9 为 $-H$, R^{10} 为



[0132] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^9 为 $-CH_2CH_3$, R^{10} 为 $-CH_2CH_3$, $m = 1$ 并且 $p = 0$ 。

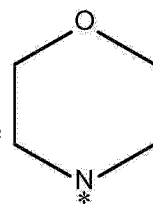
[0133] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-CH_3$, R^2 为 $-CH_3$, R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$, R^4 为 $-CH_3$, R^5 为 $-CH_2CH_2-$, R^6 为 $-CH_2CH_3$, R^8 为 CH_2 , $n = 1$, $m = 1$ 并且 $p = 0$ 。

[0134] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-CH_3$, R^2 为 $-CH_3$, R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$, R^4 为 $-CH_3$, R^5 为 $-CH_2CH_2CH_2-$, R^6 为 $-CH_2CH_3$, R^8 为 CH_2 , $n = 2$, $m = 0$ 并且 $p = 0$ 。

[0135] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-CH_3$, R^2 为 $-CH_3$, R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$, R^4 为 $-CH_3$, R^5 为 $-CH_2OCH_2CH_2-$, R^6 为 $-CH_2CH_3$, R^8 为 CH_2O , $n = 2$, $m = 0$ 并且 $p = 0$ 。

[0136] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有式 I 的化合物,其中 R^1 为 $-CH_2CH_3$, R^2 为 $-CH_3$, R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$, R^4 为 $-CH_3$, R^5 为 $-CH_2-$, R^6 为 $-CH_2CH_3$, R^8 为 CH_2 , R^{11} 为 O , n

$= 0, m = 0$ 且 $p = 1$, 并且其中 R^9, R^{10}, R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成

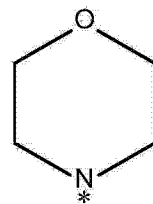


其

中“*”代表连接至 R^5 的点。

[0137] 在另一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{SCH}_3$, R^2 为 $-\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$, R^5 为 $-\text{CH}_2-$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^8 为 CH_2 , R^{11} 为 0, $n = 0$,

$m = 0$ 且 $p = 1$, 并且其中 R^9, R^{10}, R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成



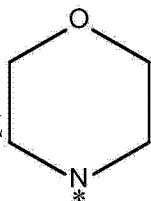
其中“*”

代表连接至 R^5 的点。

[0138] 在另一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$, R^2 为 $-\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$, R^5 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^8 为 CH_2 , $n = 2$, $m = 0$ 并且 $p = 0$ 。

[0139] 在另一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{R}^{13}\text{R}^{14}$, R^2 为 $-\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$, R^5 为 $-\text{CH}_2-$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^8 为 CH_2 , R^{11} 为 0, R^{13} 为 CH_2S , R^{14} 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $n = 0$, $m = 0$ 且 $p = 1$, 并且其中 R^9, R^{10}, R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所

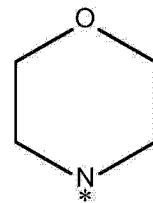
连接的 N 一起形成



其中“*”代表连接至 R^5 的点。

[0140] 在另一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$, R^2 为 $-\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$, R^5 为 $-\text{CH}_2-$, R^6 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^8 为 CH_2 , R^{11} 为 0, $n =$

$0, m = 0$ 且 $p = 1$, 并且其中 R^9, R^{10}, R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成

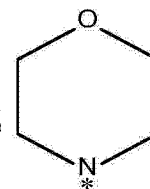


其中

“*”代表连接至 R^5 的点。

[0141] 在另一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{OCH}_3$, R^2 为 $-\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$, R^5 为 $-\text{CH}_2-$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^8 为 CH_2 , R^{11} 为 0, $n =$

0, $m = 0$ 且 $p = 1$, 并且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成

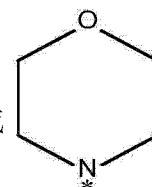


其中

“*”代表连接至 R^5 的点。

[0142] 在另一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$, R^2 为 $-\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$, R^5 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R^6 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^8 为 CH_2 , R^{11} 为

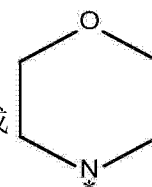
0, $n = 3$, $m = 0$ 且 $p = 1$, 并且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成



其中“*”代表连接至 R^5 的点。

[0143] 在另一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{H}$, R^2 为 $-\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$, R^5 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R^6 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^8 为 CH_2 , R^{11} 为

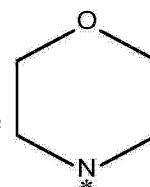
0, $n = 3$, $m = 0$ 且 $p = 1$, 并且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成



其中“*”代表连接至 R^5 的点。

[0144] 在另一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$, R^2 为 $-\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$, R^5 为 $-\text{CH}_2-$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^8 为 CH_2 , R^{11} 为 0, $n =$

0, $m = 0$ 且 $p = 1$, 并且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成

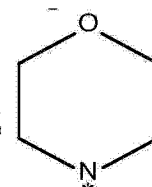


其中

“*”代表连接至 R^5 的点。

[0145] 在另一个实施方案中, 本发明提供了具有式 I 的化合物, 其中 R^1 为 $-\text{CH}_3$, R^2 为 $-\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$, R^5 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^8 为 CH_2 , R^{11} 为 0,

$n = 3$, $m = 0$ 且 $p = 1$, 并且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成



其中“*”代表连接至 R^5 的点。

[0146] 在一些实施方案中, R^2 为 $-\text{CH}_3$, R^3 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 $-\text{CH}_3$ 并且 R^6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0147] 在一些实施方案中, R^5 为 $-R^8(CH_2)_n(C=O)_m-$, 其通过 $(C=O)_m$ 连接至携带 R^9 和 R^{10} 基团的氮, R^8 为 CH_2 , $n = 0, 1, 2$ 或 3 并且 $m = 0$ 。因此, 在一些实施方案中, R^5 为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 。在一些实施方案中, R^8 为 CH_2 , $n = 1$ 并且 $m = 1$ 。因此, 在一些实施方案中, 例如, R^5 为 $-CH_2CH_2(C=O)-$ 。在一些实施方案中, R^8 为 CH_2O , $n = 2$ 并且 $m = 0$ 。因此, 在一些实施方案中, 例如, R^5 为 $-CH_2OCH_2CH_2-$ 。

[0148] R^{11} 的非限制性实例包括 O 、 NCH_3 、 NH 、 SO_2 、 S 、 CH_2 、 CF_2 以及 $CH(OCH_3)$ 。

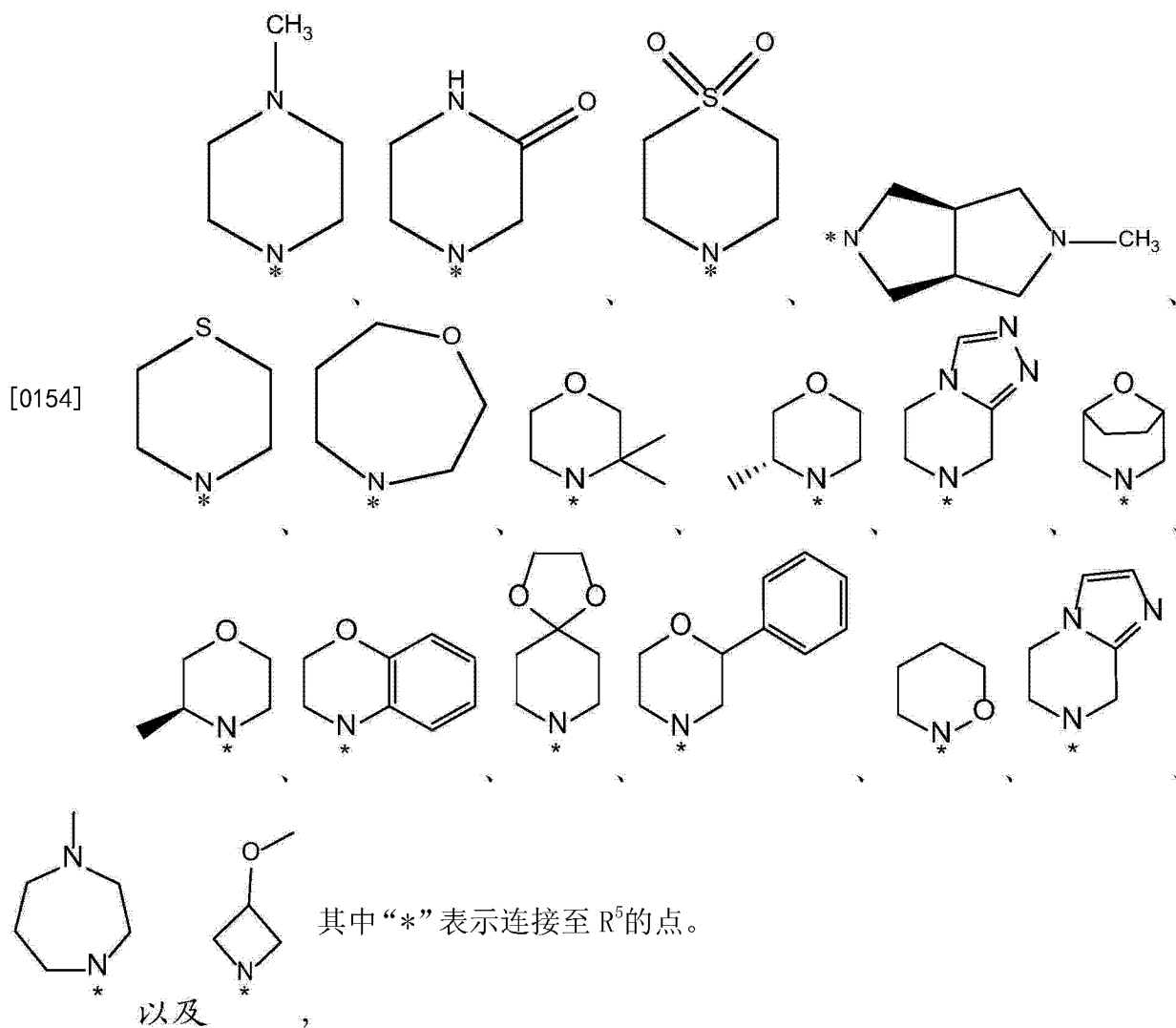
[0149] C_{1-6} 烷基 - 杂环的非限制性实例包括 $-CH_2$ 吡啶 -2- 基、 $-CH_2$ 吡啶 -3- 基、 $-CH_2$ 嘧啶 -2- 基、 $-CH_2$ 吡嗪 -2- 基、 $-CH_2$ -3-Me- 咪唑 -4- 基、 $-CH_2$ -2-Me- 吡唑 -3- 基、 $-CH_2$ 吡啶 -4- 基、 $-CH_2$ -1-Me- 吡唑 -4- 基以及 $-CH_2$ -1-Me-3- CF_3 - 吡唑 -5- 基。

[0150] 氰基烷基的非限制性实例包括 $-CH_2CH(CH_3)CN$ 。

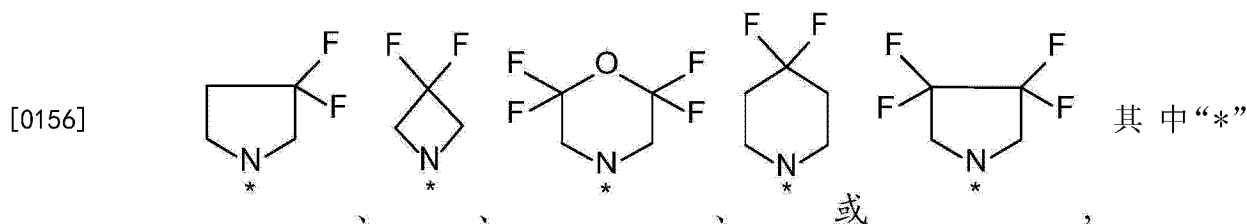
[0151] 在一些实施方案中, R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环。在一些实施方案中, 杂环为非芳香族杂环。在其它实施方案中, 杂环为芳香族杂环。

[0152] 具有式 I 的化合物的非限制性实例包括以下那些: 其中 $m = 0$ 且 R^1 不为 H, 和 / 或其中 $p = 1$, 且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环。具有式 I 的化合物的其它非限制性实例包括以下那些: 其中 R^1 为 $-CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-CH_2OH$; R^8 为 CH_2 ; $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 ; $m = 0$; $p = 1$ 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环。化合物的另外的实例包括以下那些: 其中 $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 , $m = 0$, $p = 0$ 或 1 , 并且 R^1 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-SC_{1-6}$ 烷基。

[0153] 在一些实施方案中, R^9 和 R^{10} 杂环、或由 R^9 、 R^{10} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 形成的杂环独立地选自以下组成的组: 哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1, 4- 二噁烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、内酰胺、内酯、吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮 (包括 N- 取代的吡啶酮)、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咱基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1, 2, 4- 噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、酞嗪基、羟吡唑基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶基、咪唑并 [2, 1-b] 噻唑基、苯并呋咱基、吡啶基、氮杂吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吡啶基、1, 2, 4- 三嗪基、苯并噻唑基、



[0155] 由 R⁹、R¹⁰、R¹¹ 以及 R⁹ 和 R¹⁰ 所连接的 N 一起形成的杂环可任选地被烷基、卤素或卤代烷基取代。卤代烷基的一个实例为 -CF₃。在一些实施方案中, 杂环上的一个或多个氢原子被氟 (F) 置换。在具体的实施方案中, 氟化的杂环为饱和的、非芳香族杂环。在更具体的实施方案中, 氟化的杂环为

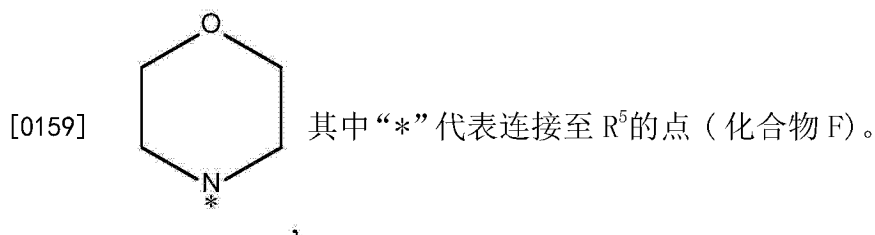


代表连接至 R^5 的点。

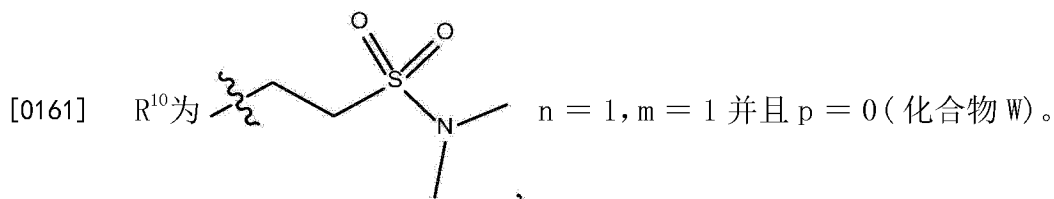
[0157] 在一些实施方案中,具有式 I 的化合物为表 1-27 中列出的那些化合物中的任一个。因此,根据本发明的化合物的非限制性实例包括表 1-27 中列出的化合物中的任一个。本发明还提供了药物组合物,其包含或由治疗有效量的具有式 I 的化合物和药学上可接受的赋形剂组成。

[0158] 例如,一个实施方案为具有式 I 的化合物,其中 $R^1 = -CH_3$, $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$, $R^8 = CH_2$, $R^{11} = 0$, $n = 0$, $m = 0$, $p = 1$, 并且 R^9 、 R^{10} 、

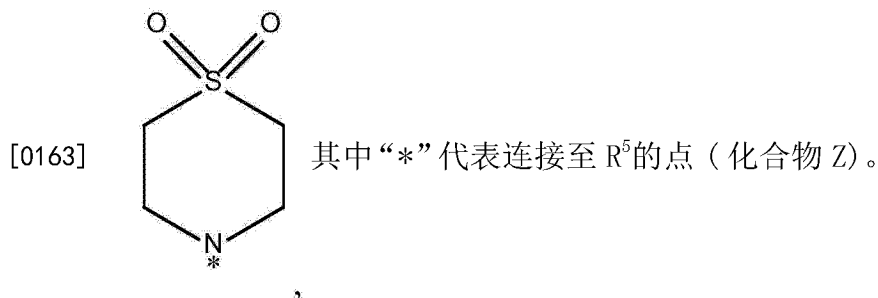
R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成：



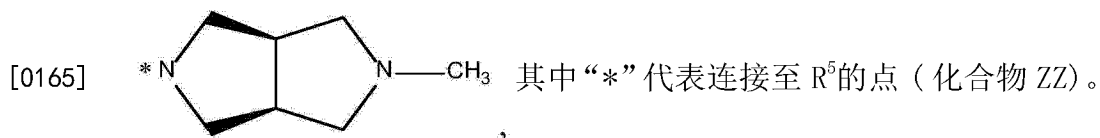
[0160] 另一个实施方案为具有式 I 的化合物，其中 $R^1 = -CH_3$, $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$, $R^8 = CH_2$, $R^9 = -H$,



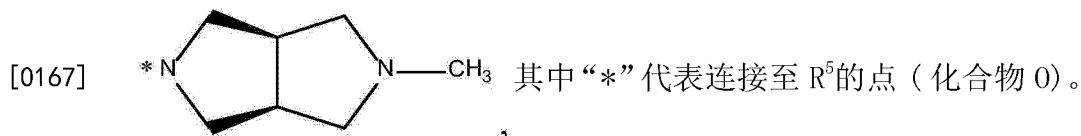
[0162] 另一个实施方案为具有式 I 的化合物，其中 $R^1 = -CH_3$, $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$, $R^8 = CH_2$, $n = 1, m = 1, p = 1, q = 2$, R^{11} 为 $S(O)_q$, 并且 R^9, R^{10}, R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成：



[0164] 另一个实施方案为具有式 I 的化合物，其中 $R^1 = -CH_3$, $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$, $R^8 = CH_2$, $n = 1, m = 1, p = 1$, 并且 R^9, R^{10}, R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成：

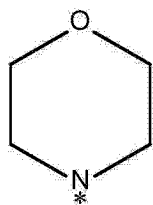


[0166] 另一个实施方案为具有式 I 的化合物，其中 $R^1 = -CH_3$, $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$, $R^8 = CH_2$, $n = 0, m = 0, p = 1$, 并且 R^9, R^{10}, R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成：



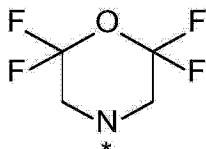
[0168] 另一个实施方案为具有式 I 的化合物，其中 $R^1 = -CH_3$, $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$, $R^8 = CH_2$, R^{11} 为 O, $n = 2, m = 0, p = 1, R^{11}$ 为 O, 并且 R^9, R^{10}, R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成：

[0169]

其中“*”代表连接至 R^5 的点 (化合物 KG)。

[0170] 另一个实施方案为具有式 I 的化合物, 其中 $R^1 = -CH_3$, $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$, $R^8 = CH_2$, $n = 0$, $m = 0$, $p = 1$, R^{11} 为 0; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成:

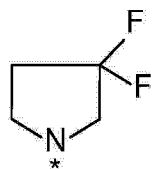
[0171]

其中“*”代表连接至 R^5 的点 (化合物 EK)。

[0172] 另一个实施方案为具有式 I 的化合物, 其中 $R^1 = -CH_3$, $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$, $R^8 = CH_2$, $n = 0$, $m = 0$, $p = 1$, R^{11} 为 CF_2 , 并且

[0173] R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成:

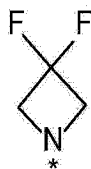
[0174]

其中“*”代表连接至 R^5 的点 (化合物 EL)。

[0175] 另一个实施方案为具有式 I 的化合物, 其中 $R^1 = -CH_3$, $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$, $R^8 = CH_2$, $n = 0$, $m = 0$, $p = 1$, R^{11} 为 CF_2 ,

[0176] 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成:

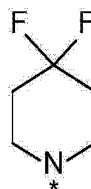
[0177]

其中“*”代表连接至 R^5 的点 (化合物 EM)。

[0178] 另一个实施方案为具有式 I 的化合物, 其中 $R^1 = -CH_3$, $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$, $R^8 = CH_2$, $n = 0$, $m = 0$, $p = 1$, R^{11} 为 CF_2 , 并且

[0179] R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成:

[0180]

其中“*”代表连接至 R^5 的点 (化合物 EN)。

[0181] 另一个实施方案为具有式 I 的化合物, 其中 $R^1 = -CH_3$, $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$, $R^8 = CH_2$, $n = 0$, $m = 0$, $p = 0$, $R^9 = -CH_2CH_2CF_3$, 并且 $R^{10} = -CH_2CH_2CF_3$ (化合物 EQ)。

[0182] 本发明化合物包括但不限于以下：

[0183] [(3R, 4R, 5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A(化合物 F)；

[0184] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(4-甲基哌嗪子基)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A(化合物 L)；

[0185] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-二乙基氨基-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A(化合物 M)；

[0186] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(N-3-哌嗪酮)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A(化合物 N)；

[0187] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-{1H-咪唑-4-基}-乙基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AK)；

[0188] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-甲氧基乙基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AF)；

[0189] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-甲氧基乙基)甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AG)；

[0190] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(N-(3aR*, 6aS*)-2-甲基八氢吡咯并[3, 4-c]吡咯并)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 O)；

[0191] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(1, 4-二噁烷-2-基甲基)甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AJ)；

[0192] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(硫代吗啉代)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A(化合物 J)；

[0193] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(1, 1-二氧化-硫代吗啉代)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A(化合物 P)；

[0194] [[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-高吗啉代-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 X)；

[0195] [(6R, 7R, 8S)-7-羟基-6-甲基-8-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 G)；

[0196] [(6R, 7R, 8S)-7-羟基-6-甲基-8-(甲基氨基)-1-N-二乙基氨基-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AH)；

[0197] [(6R, 7R, 8S)-7-羟基-6-甲基-8-(甲基氨基)-1-N-(2-甲氧基)乙基氨基-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AI)；

[0198] [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 H)；

[0199] [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 T)；

[0200] [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-二乙基氨基-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 U)；

[0201] [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(2-{磺酸二甲基酰胺}-乙基氨基)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 W)；

[0202] [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(2-{1H-咪唑-4-基}-乙基氨基)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 Y) ;

[0203] [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-({1, 1-二氧代}硫代吗啉-4-基)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 Z) ;

[0204] [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(N-(3aR*, 6aS*)-2-甲基八氢吡咯并[3, 4-c]吡咯并)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 ZZ) ;

[0205] [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(2-甲氧基乙基氨基)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 ZY) ;

[0206] [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(1, 4-二噁烷-2-基甲基)氨基)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 ZX) ;

[0207] [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-哌啶子基-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 Q) ;

[0208] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-2-(N, N-二乙基氨基)乙氧基-己酸]¹[(S)-硫代-异丙基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AL) ;

[0209] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(R)-乙基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AB) ;

[0210] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(S)-硫代甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 K) ;

[0211] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(S)-硫代-异丙基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 I) ;

[0212] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(S)-甲氧基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 B) ;

[0213] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(R)-甲氧基亚甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 D) ;

[0214] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(R)-羟基甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 V) ;

[0215] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(R)-2-二乙基氨基乙基氧基甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 S) ;

[0216] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-高吗啉代-己酸]¹[(R)-2-二乙基氨基乙基氧基甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AD) ;

[0217] [(5R, 6R, 7S)-1-(二甲基氨基)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 KF) ;

[0218] [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(N-吗啉代)-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 KG) ;

[0219] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(S)-2-二乙基氨基乙基硫代甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AC) ;

[0220] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({吡啶-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DA) ;

[0221] [(3R, 4R, 5S)-1-(双{吡啶-2-基甲基}氨基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DB) ;

- 基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DB) ;
- [0222] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(甲基-苯基-氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DC) ;
- [0223] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(甲基-吡啶-2-基-氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DD) ;
- [0224] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-氨基磺酰基-乙基)-甲基-氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DE) ;
- [0225] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({吡啶-3-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DF) ;
- [0226] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({嘧啶-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DG) ;
- [0227] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({吡嗪-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DH) ;
- [0228] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({3-甲基-3H-咪唑-4-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DI) ;
- [0229] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DJ) ;
- [0230] [(3R, 4R, 5S)-1-({2-氰基-丙基}-甲基-氨基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DK) ;
- [0231] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({吡啶-4-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DL) ;
- [0232] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DM) ;
- [0233] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({3, 3, 3-三氟丙基}-甲基-氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DN) ;
- [0234] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({1-甲基-3-三氟甲基-2H-吡唑-5-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DO) ;
- [0235] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({5-氟代-吡啶-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DP) ;
- [0236] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({5-氯代-吡啶-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DQ) ;
- [0237] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DR) ;
- [0238] [(3R, 4R, 5S)-1-(3, 3-二甲基-吗啉-4-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DS) ;
- [0239] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-甲基氨基-((R)-3-甲基-吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DT) ;
- [0240] [(3R, 4R, 5S)-1-(5, 6-二氢-8H-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-a]吡嗪-7-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DU) ;

- [0241] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DV) ;
- [0242] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-((S)-3-甲基-吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DW) ;
- [0243] [(3R, 4R, 5S)-1-(2,3-二氢-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DX) ;
- [0244] [(3R, 4R, 5S)-1-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DY) ;
- [0245] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-苯基-吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DZ) ;
- [0246] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(哌啶-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EA) ;
- [0247] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(吡咯烷-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EF) ;
- [0248] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-三氟甲基-哌啶-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EB) ;
- [0249] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(3-三氟甲基-吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EC) ;
- [0250] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-([1,2]噻烷-2-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 ED) ;
- [0251] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EE) ;
- [0252] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(吡咯烷-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EF) ;
- [0253] [[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EG) ;
- [0254] [[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-1-(3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EH) ;
- [0255] [(4R, 5R, 6S)-5-羟基-4-甲基-6-(甲基氨基)-1-(吗啉-4-基)-庚酸]¹环孢菌素 A(化合物 EI) ;
- [0256] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-1-(吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³[乙基-Va1]⁴环孢菌素 A(化合物 EJ) ;
- [0257] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2,2,6,6-四氟代-吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EK) ;
- [0258] [(3R, 4R, 5S)-(3,3-二氟代-吡咯烷-1-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EL) ;
- [0259] [(3R, 4R, 5S)-(3,3-二氟代-氮杂环丁烷-1-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EM) ;
- [0260] [(3R, 4R, 5S)-(4,4-二氟代-哌啶-1-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-己

酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EN) ;

[0261] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(3, 3, 4, 4-四氟代-吡咯烷-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 ER) ;

[0262] 3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2, 2, 6, 6-四氟代-吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-羟基甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EO) ;

[0263] (3R, 4R, 5S)-1-(3, 3-二氟代-吡咯烷-1-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-羟基甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EP) ;以及

[0264] (3R, 4R, 5S)-1-[双-(3, 3, 3-三氟代-丙基)-氨基]-[(4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 EQ)。

[0265] 在另一个实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含具有式 I 的化合物和药学上可接受的赋形剂。赋形剂可为眼睛可接受的赋形剂。

[0266] 药物组合物可呈液体、固体或乳液形式。例如,药物组合物可呈水溶液形式。

[0267] 式 I 化合物可呈纯化的形式。在一个实施方案中,纯化的形式为得自中压液相色谱法 (MPLC) 的形式。

[0268] 本发明包括具有式 I 的任何化合物的药学上可接受的盐。

[0269] 术语“药学上可接受的盐”是指盐或复合物,所述盐或复合物保持式 I 化合物的所需的生物活性,并且对它们所施用于的患者、动物或细胞系统表现出最小程度或不表现出不好的毒性作用。根据本发明的“药学上可接受的盐”包括式 I 的治疗学上活性的无毒碱或酸盐形式。

[0270] 以其游离形式作为碱存在的式 I 化合物的酸加成盐形式可以通过用适当的酸处理游离碱来获得,所述适当的酸如无机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等;或有机酸,如例如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、富马酸、马来酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、鞣酸、扑酸、柠檬酸、甲基磺酸、乙磺酸、苯磺酸或甲酸等 (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth(编), Verlag Helvetica Chimica Acta-Zürich, 2002, 329-345)。

[0271] 以其游离形式作为酸存在的式 I 化合物的碱加成盐形式可以通过用适当的碱处理酸来获得,所述适当的碱如无机碱,例如氢氧化钠、氢氧化镁、氢氧化钾、氢氧化钙、氨等;或有机碱,如例如 L-精氨酸、乙醇胺、甜菜碱、苄星、吗啉等。(Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth(编), Verlag Helvetica Chimica Acta-Zürich, 2002, 329-345)。

[0272] 本发明还涉及用式 I 化合物或其药学上可接受的盐来制造药物组合物的用途。

[0273] 本发明还包括一种用于治疗有此需要的患者的医学疾患的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。在所述方法的一些形式中,医学疾患选自以下组成的组:干眼、干眼病、眼表面炎症、睑炎、睑板腺疾病、过敏性结膜炎、翼状赘肉、移植物抗宿主病的眼部症状、眼部过敏症、特应性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、白塞氏病 (Behcet's disease)、史蒂文斯-约翰逊综合征 (Stevens Johnson syndrome)、眼瘢痕性类天疱疮、由病毒感染引起的慢性眼表面炎症、单纯疱疹性角膜炎、腺病毒性角膜结膜炎、眼红斑痤疮或结膜黄斑。

[0274] 另一个实施方案为一种用于减轻有此需要的患者的角膜移植排斥反应的方法,所

述方法包括向患者施用治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0275] 另一个实施方案为一种用于减轻由眼部手术引起的眼睛炎症的方法,所述方法包括向已接受眼部手术的患者(双眼)施用治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0276] 另一个实施方案为一种用于治疗有此需要的患者的干眼的方法,所述方法包括向患者的眼睛(双眼)施用治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0277] 另一个实施方案为一种用于增加患者泪液产生的方法,由于与干燥性角膜结膜炎相关的眼部炎症,所述患者的泪液产生受到抑制或假定受到抑制,所述方法包括向患者的眼睛(双眼)施用治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0278] 另一个实施方案为一种用于减轻或预防患者的眼部疾患的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的式 I 化合物。在该方法的一些形式中,眼部疾患选自由以下组成的组:干眼、眼表面炎症、睑炎、睑板腺疾病、过敏性结膜炎、翼状胬肉、移植物抗宿主病的眼部症状、眼部过敏症、特应性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、眼瘢痕性类天疱疮、由病毒感染引起的慢性眼表面炎症、单纯疱疹性角膜炎、腺病毒性角膜结膜炎、眼红斑痤疮以及结膜黄斑。

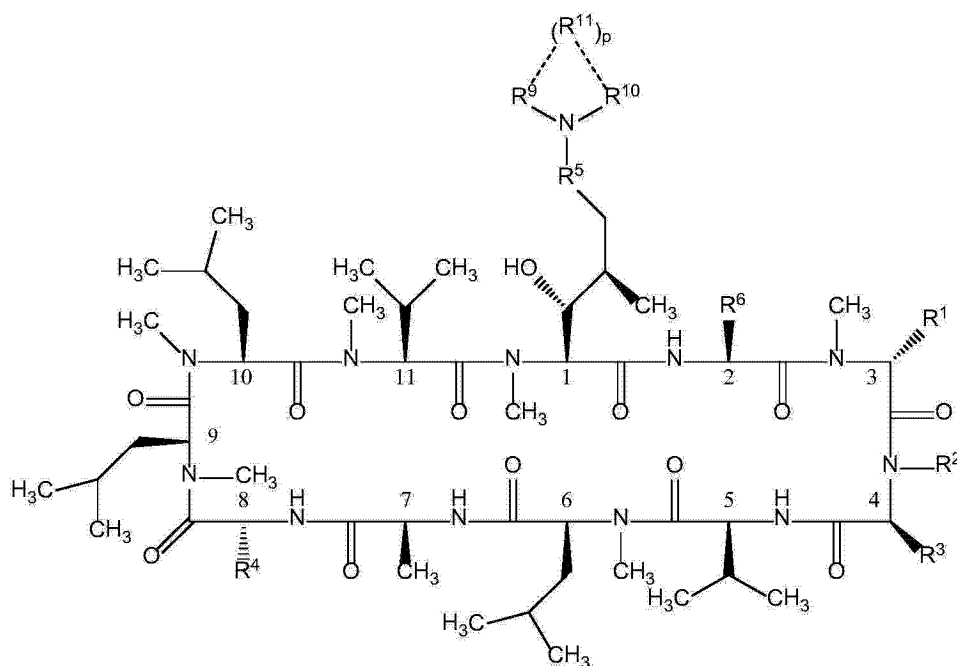
[0279] 可以药物组合物的形式,局部地、口服、全身地或通过其它适合的途径来施用式 I 化合物。

[0280] 具有式 I 的许多化合物为环孢菌素 A(CyP-A) 的有效抑制剂,并且如通过钙调磷酸酶磷酸酯酶测定 ($IC_{50} > 10 \mu M$) 和混合淋巴细胞反应 (MLR) 测定(比环孢菌素 A 活性低 50 倍以上)所测量,其为非免疫抑制性的。但是,如通过钙调磷酸酶磷酸酯酶测定 ($IC_{50} < 4 \mu M$) 和 MLR 测定(比环孢菌素 A 活性低 25 倍以下)所测量,已发现一子组式 I 化合物表现出免疫抑制活性。

[0281] 本发明包括但不限于以下实施方案 1 至 20:

[0282] 1. 具有式 I 的化合物

[0283]

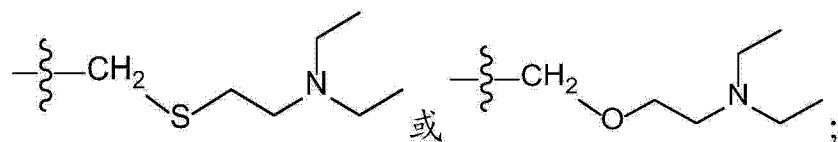


式 I

[0284] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0285] R^1 为 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-SC_{1-6}$ 烷基、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-SCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-R^{13}R^{14}$ 、

[0286]



[0287] R^2 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$;

[0288] R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 或 $-CH_2CH(R^7)(CH_2CH_3)$;

[0289] R^4 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2OH$;

[0290] R^5 为 $-R^8(CH_2)_n(C=O)_m-$;

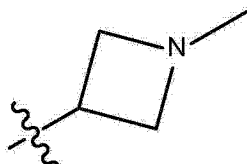
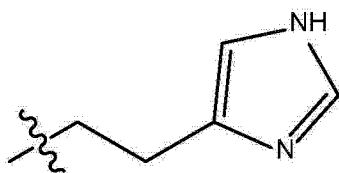
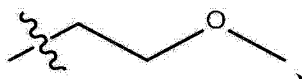
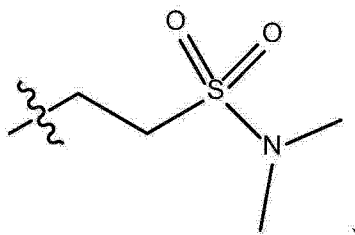
[0291] R^6 为 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$;

[0292] R^7 为 OC_{1-5} 烷基;

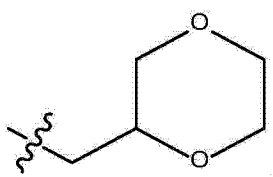
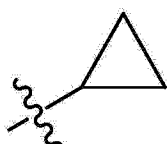
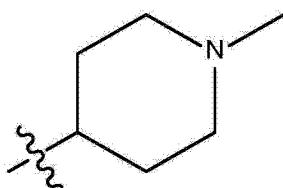
[0293] R^8 为 O 、 S 、 CH_2O 、 CH_2S 或 CH_2 ;

[0294] R^9 为 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基、

[0295]



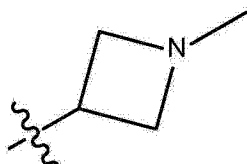
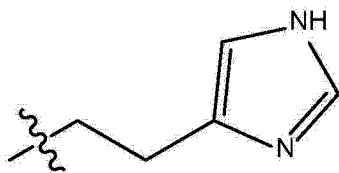
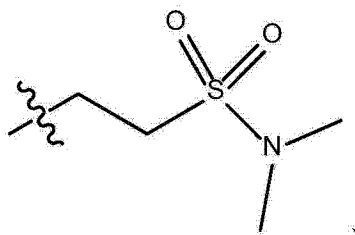
[0296]



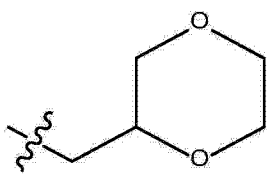
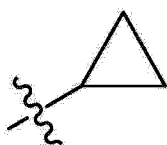
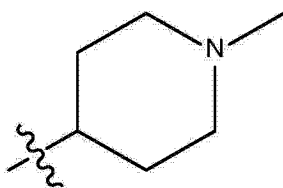
[0297] C_{3-8} 环烷基、杂环、芳基或环烯基,或者连同 R^{11} 、 R^{10} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环;

[0298] R^{10} 为 -H、- C_{1-5} 烷基、

[0299]



[0300]



[0301] C_{3-8} 环烷基、杂环、芳基或环烯基,或者连同 R^{11} 、 R^9 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环;

[0302] R^{11} 为 O、 NR^{12} 、 $S(O)_q$ 、 C_{1-5} 亚烷基、二价 C_{3-8} 环烷基、二价杂环、羰基,或者连同 R^9 、 R^{10} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环;

[0303] R^{12} 为 H、 CH_3 或 C_{1-5} 烷基;

[0304] R^{13} 为 O、S、 CH_2O 、 CH_2S 、 CH_2SO 或 CH_2SO_2 ;

[0305] R^{14} 为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ 、杂环或芳基;

- [0306] $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 ;
- [0307] $m = 0$ 或 1 ;
- [0308] $p = 0$ 或 1 ;并且
- [0309] $q = 0, 1$ 或 2 ;
- [0310] 其中 R^{14} 任选地被一个或多个基团取代,所述基团独立地选自自由 H, C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、酯、磺酰胺、酮、醛、环烷基、杂环、芳基、胺、杂环、酰胺以及胍基组成的组 ;
- [0311] 其中包含 R^9, R^{10}, R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 的所述杂环为单环或多环 ;
- [0312] 其中 “-----” 为单键或不存在 ;并且
- [0313] 附带条件是
- [0314] 当 R^8 为 O, S, CH_2O 或 CH_2S 时,则 n 不为 0 或 1 ;
- [0315] 当 $p = 0$ 时,则 R^{11} 和 “-----” 不存在 ;并且
- [0316] 当 R^{11} 和 “-----” 不存在时,则 R^9 不直接连接至 R^{10} 。
- [0317] 2. 根据以上实施方案 1 所述的化合物,其中 R^1 不为氢 (H)。
- [0318] 3. 根据实施方案 1 所述的化合物,其中当 R^1 为 H 时,则 $m = 0$ 。
- [0319] 4. 根据实施方案 1 所述的化合物,其中当 R^1 为 H 时,则 $m = 0$, 并且 R^9, R^{10}, R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N 一起形成杂环。
- [0320] 5. 根据实施方案 1 所述的化合物,其中 R^2 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$; R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$; R^4 为 $-CH_3$; R^6 为 $-CH_2CH_3$; 并且 R^8 为 CH_2 。
- [0321] 6. 根据实施方案 1 所述的化合物,其中 R^2 为 $-CH_3$; R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$; R^4 为 $-CH_3$; R^6 为 $-CH_2CH_3$; 并且 R^8 为 CH_2 。
- [0322] 7. 根据实施方案 1 所述的化合物,其中 R^1 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-SCH_3$; R^2 为 $-CH_3$; R^3 为 $-CH_2CH(CH_3)_2$; R^4 为 $-CH_3$; R^6 为 $-CH_2CH_3$; 并且 R^8 为 CH_2 。
- [0323] 8. 根据实施方案 1 所述的化合物,其中所述化合物为表 1-20 中列出的那些化合物中的任一个。
- [0324] 9. 一种药物组合物,其包含作为活性成分的治疗有效量的、根据实施方案 1-8 中任一个的化合物、或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。
- [0325] 10. 根据实施方案 9 所述的药物组合物,其中所述化合物以约 0.01% (w/v) 至约 1% (w/v) 的量存在于组合物中。
- [0326] 11. 根据实施方案 10 所述的药物组合物,其中所述组合物呈水溶液的形式。
- [0327] 12. 根据实施方案 11 所述的药物组合物,其中所述组合物对于施用于哺乳动物的眼睛 (双眼) 是可接受的。
- [0328] 13. 一种治疗有此需要的患者的医学疾患的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的、根据实施方案 1-8 中任一个所述的化合物或其药学上可接受的盐。
- [0329] 14. 根据实施方案 13 所述的方法,其中所述患者是人。
- [0330] 15. 根据实施方案 13 所述的方法,其中所述医学疾患为干眼、干眼病、眼表面炎症、睑炎、睑板腺疾病、过敏性结膜炎、翼状赘肉、移植物抗宿主病的眼部症状、眼部过敏症、特应性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、白塞氏病、史蒂文斯 - 约翰逊综合征、眼瘢痕性类天疱疮、由病毒感染引起的慢性眼表面炎症、单纯疱疹性角膜炎、腺病毒性角膜结膜炎、眼红斑痤疮或结膜黄斑。

[0331] 16. 一种用于减轻有此需要的患者的角膜移植排斥反应的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的、根据实施方案 1 至 8 中任一个所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0332] 17. 一种用于减轻由眼部手术引起的眼睛炎症的方法,所述方法包括向已接受眼部手术的患者(双眼)施用治疗有效量的、根据实施方案 1 至 8 中任一个所述的化合物或其药学上可接受的盐。

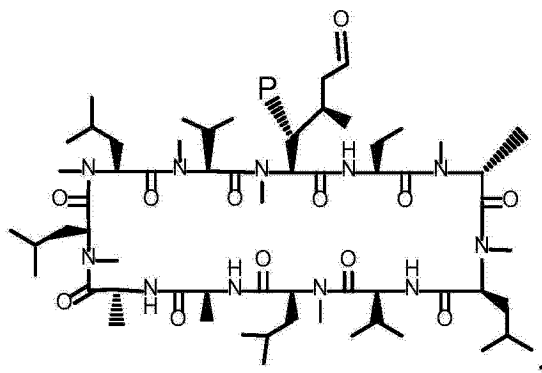
[0333] 18. 一种用于治疗有此需要的患者的干眼的方法,所述方法包括向患者的眼睛(双眼)施用治疗有效量的、根据实施方案 1-8 中任一个所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0334] 19. 一种用于增加患者泪液产生的方法,由于与干燥性角膜结膜炎相关的眼部炎症,所述患者的泪液产生受到抑制或假定受到抑制,所述方法包括向患者的眼睛(双眼)施用治疗有效量的、根据实施方案 1 至 8 中任一个所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0335] 20. 根据实施方案 13 中任一个所述的方法,其中所述化合物是局部地、口服或全身地施用于患者。

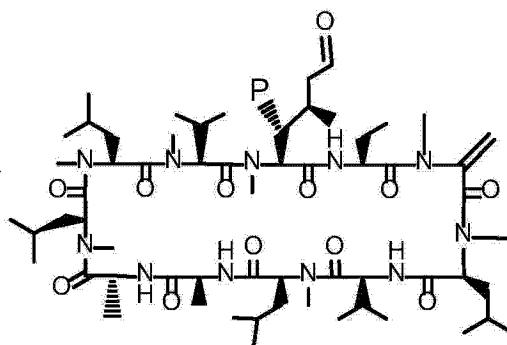
[0336] 本发明还包括一种用于制备具有下式的化合物的方法:

[0337]



[0338] 所述方法包括

[0339] a) 向包含在乙醇中的



的溶液中添加 10% 铯

碳,其中 P 为保护基团;

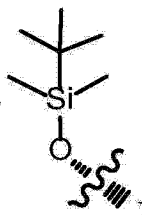
[0340] b) 在氢气氛下搅拌溶液;

[0341] c) 通过过滤器过滤来自步骤 b 的混合物并且收集滤液;

[0342] d) 洗涤步骤 c 中使用的过滤器并且收集与来自步骤 c 的滤液一起的滤液;

[0343] e) 蒸发来自步骤 d 的滤液,从而获得作为主要产物的具有如上所示的式的化合物。

[0344] 在此制备方法的一些形式中，P 为



并且过滤器包含硅藻土。在此方法的

另外更具体的形式中，洗涤步骤 c 中使用的过滤器包括用乙酸乙酯洗涤过滤器。

[0345] 定义

[0346] “需要治疗的患者”或“有此需要的患者”是指患有上下文中所指出的医学疾患的人或非人哺乳动物。非人哺乳动物的非限制性实例包括马、猪、猴、狗、兔、豚鼠、大鼠或小鼠。

[0347] “治疗有效量”是指足以使一种或多种症状的严重程度减轻的化合物的量，所述症状与影响受试者的医学疾患相关联，与其伴发或由其引起。

[0348] “治疗 (Treating)”和“治疗 (to treat)”是指缓解或减轻与医学疾患相关或伴发的至少一种症状。例如，对于眼的治疗和眼表面炎症的缓解，如可在患有干眼的个体中发生的那样，可作为视力改善、和 / 或作为肿胀、疼痛、充血、干燥、刮擦、砂砾感、异物感、刺痛、灼热或瘙痒的减轻而被观察到或经历。治疗眼部表面或眼部表面附属器的炎症可改善眼睛的视觉性能和光学质量。视觉性能的改善可包括改善的光学质量，改善的泪膜产生、分泌、质量和 / 或稳定性，减轻的模糊感，改善的中心和 / 或周边视野，改善的视觉性能、敏锐度或感知度，和 / 或减小的眨眼频率。受治疗积极影响的症状将取决于具体的疾患。

[0349] 术语“炎症”是指活体对损伤或其它有害损害的生物应答。“眼表面炎症”的症状可包括充血、肿胀、发热、疼痛和 / 或眼部表面或眼部表面附属器中的腺体或组织的功能丧失。其它症状可包括（并且导致患者主诉）干燥、灼热、瘙痒或刮擦的感觉。受试者可报告眼中有粉尘、污物、沙或砂砾的感觉。

[0350] “医学疾患”是指任何身体部分、组织、器官或系统的正常结构或功能的偏离或中断，并且所述偏离或中断是通过其病因学、病理学以及预后可能已知或未知的可鉴定的病征或症状组来表征。各种原因都可导致人或非人哺乳动物的身体部分、组织、器官或系统的医学疾患，所述原因包括但不限于损伤、外科创伤、感染、营养缺乏、基因缺陷、暴露于毒素或辐射、以及环境应激。医学疾患包括眼部疾患，如例如眼部表面的炎症和干眼；以及皮肤病如皮肤炎症。

[0351] “眼部疾患”为影响或牵连眼睛或眼睛的一个或多个部分或区域的疾病、病痛或疾患。

[0352] “眼部表面疾患”是指影响或牵连眼部表面的一个或多个部分、区域或组织的医学疾患。眼部表面疾患可为眼部表面组织的炎症，并且包括眼部表面组织的急性、慢性和手术诱导的炎症。

[0353] 术语“眼部表面”是指角膜、角膜上皮、结膜（睑结膜、球结膜和穹窿结膜）、结膜血管、眼球筋膜 (Tenon's capsule)、巩膜以及角膜缘。

[0354] 术语“眼部表面附属器”是指靠近眼部表面的结构，包括泪腺、眼睑、睫毛和眉毛、眶壁、眼周或眼外的肌肉以及睑板腺。

[0355] “眼睛”为视觉感觉器官，并且包括眼球或球、接收光线和将视觉信息传输至中枢

神经系统的眼眶感觉器官。概括地讲,眼睛包括眼球和构成眼球的组织与体液、眼周肌肉(如斜肌和直肌)以及眼球内或邻近的视神经部分。

[0356] “眼睑”为覆盖眼睛前部来保护眼睛、限制进入瞳孔的光线的量并且有助于在暴露的角膜表面上分布泪膜的结构。

[0357] 术语“生物相容性”意指不为毒性的、有害的或生理反应性的并且通过引发最小程度或不引发免疫学反应而可与活体组织或活体系统相容。

[0358] 如本文所用的术语“烷基”是指饱和一价或二价烃部分,其具有直链或支链部分或其组合,并且包含 1 至 6 个碳原子。烷基的一个亚甲基($-\text{CH}_2-$)可被氧、硫、亚砷、氮、羰基、羧基、磺酰基、酰胺、磺酰胺,被二价 C_{3-6} 环烷基,被二价杂环或被二价芳基置换。烷基可独立地被卤素、羟基、环烷基、胺基、杂环基团、羧酸基团、磷酸基团、磺酸基团、磷酸基团、硝基、酰胺基团或磺酰胺基团取代。适合的烷基的非限制性实例包括甲基($-\text{CH}_3$)、乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、正丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、异丙基($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)以及叔丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)。

[0359] “亚烷基”为二价烷基。亚烷基的非限制性实例包括亚甲基、亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)以及正亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)。

[0360] 如本文所用的术语“环烷基”是指衍生自饱和的环状烃的 3 至 8 个碳原子的一价或二价基团。环烷基可为单环或多环的。环烷基可独立地被卤素、硝基、氰基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、 C_{3-8} 环烷基、羧酸基团、酯基、酮基、醛基、酰胺基、胺基、磺酰胺基或羟基取代。

[0361] 如本文所用的术语“环烯基”是指衍生自具有至少一个双键的饱和环烷基的 3 至 8 个碳原子的一价或二价基团。环烯基可为单环或多环的。环烯基可独立地被卤素、硝基、氰基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、羧酸基团、酯基、酮基、醛基、酰胺基、胺基、磺酰胺基、 C_{3-8} 环烷基或羟基取代。

[0362] 如本文所用的术语“卤素”是指氯、溴、氟、碘的原子。

[0363] 术语“卤代烷基”是指其中烷基上一个或多个氢原子被卤素原子置换的烷基。卤代烷基的非限制性实例包括氟烷基,如 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。

[0364] 如本文所用的术语“杂环”是指 3 至 10 元环,其可为芳香族或非芳香族的、一价或二价的、饱和或不饱和的,其包含选自 O 或 N 或 S 或其至少两种的组合的间隔碳环结构的杂原子。杂环的环可被 $\text{C}=\text{O}$ 间隔;S 和 N 杂原子可被氧化。杂环可为单环或多环的。例如,杂环可为二环的。二环或多环杂环中的环可为稠合或非稠合的。杂环的环部分可被卤素、硝基、氰基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、羧酸基团、酯基、酮基、醛基、酰胺基、胺基、磺酰胺基、 C_{3-8} 环烷基或羟基取代。

[0365] 如本文所用的术语“烯基”是指衍生自具有至少一个双键的饱和烷基的、具有 2 至 6 个碳原子的一价或二价烃基。 C_{2-6} 烯基可为 E 或 Z 构型。烯基可被如上所定义的 C_{1-3} 烷基或被卤素取代。

[0366] 如本文所用的术语“炔基”是指衍生自具有至少一个三键的饱和烷基的具有 2 至 6 个碳原子的一价或二价烃基。炔基可被如上所定义的 C_{1-3} 烷基或被卤素取代。

[0367] 如本文所用的术语“芳基”是指通过除去一个氢而衍生自由包含 6 至 10 个碳原子的环组成的芳香烃的有机部分,其可被卤素、硝基、氰基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、羧酸基团、酯基、酮基、醛基、酰胺基、胺基、磺酰胺基、 C_{3-8} 环烷基或

羟基取代。芳基的非限制性实例为苯基。芳基上优选的取代位点为间位和对位。芳基上最优选的取代位点为对位。

[0368] 如本文所用的术语“酮”代表具有连接至碳原子的羰基的有机化合物如 $-(CO)R^x$ ，其中 R^x 可为如本文所定义的烷基、芳基、环烷基、环烯基、杂环。

[0369] 如本文所用的术语“醛”代表式 $-C(O)H$ 的基团。

[0370] 如本文所用的术语“酯”代表式 $-C(O)OR^x$ 的基团，其中 R^x 可为如本文所定义的烷基、芳基、环烷基、环烯基、杂环。

[0371] 如本文所用的术语“羟基”代表式 $-OH$ 的基团。

[0372] 如本文所用的术语“羰基”代表式 $-C(O)-$ 的基团，其也可被表示为并且等同于 $-(C=O)-$ 。

[0373] 如本文所用的术语“羧基”代表式 $-C(O)O-$ 的基团。

[0374] 如本文所用的术语“磺酰基”代表式 $-SO_2-$ 的基团。

[0375] 如本文所用的术语“硫酸酯基”代表式 $-O-S(O)_2-O-$ 的基团。

[0376] 如本文所用的术语“羧酸”代表式 $-C(O)OH$ 的基团。

[0377] 如本文所用的术语“硝基”代表式 $-NO_2$ 的基团。

[0378] 如本文所用的术语“氰基”代表式 $-CN$ 的基团。

[0379] 如本文所用的术语“膦酸”代表式 $-P(O)(OH)_2$ 的基团。

[0380] 如本文所用的术语“磷酸”代表式 $-OP(O)(OH)_2$ 的基团。

[0381] 如本文所用的术语“酰胺”代表式 $-C(O)NR^xR^y$ 的基团，其中 R^x 和 R^y 可相同或独立地为 H、如上所定义的烷基、芳基、环烷基、环烯基或杂环。

[0382] 如本文所用的术语“胺”代表式 $-NR^xR^y$ 的基团，其中 R^x 和 R^y 可相同或独立地为 H、如上所定义的烷基、芳基、环烷基、环烯基或杂环。

[0383] 如本文所用的术语“磺酰胺”代表式 $-S(O)_2NR^xR^y$ 的基团，其中 R^x 和 R^y 可相同或独立地为 H、如上所定义的烷基、芳基、环烷基、环烯基、杂环。

[0384] 如本文所用的术语“亚砷”代表式 $-S(O)-$ 的基团。

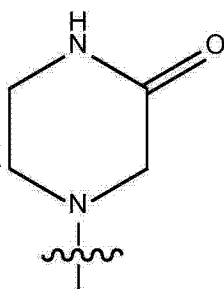
[0385] 如本文所用的术语“磺酸”代表式 $-S(O)_2OH$ 的基团。

[0386] 如本文所用的式“H”代表氢原子。

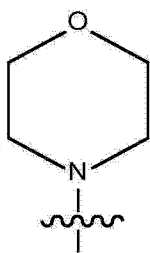
[0387] 如本文所用的式“O”代表氧原子。

[0388] 如本文所用的式“N”代表氮原子。

[0389] 如本文所用的式“S”代表硫原子。

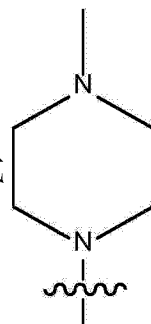
[0390] 如本文所用的术语“哌嗪酮基”代表式  的基团。

[0391] 如本文所用的术语“吗啉基”代表式



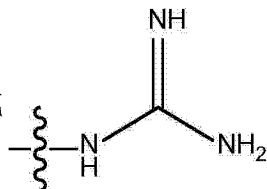
的基团。

[0392] 如本文所用的术语“N- 甲基哌嗪基”代表式



的基团。

[0393] 如本文所用的术语“胍基”是指式



的基团。

[0394] 术语“取代”意指用来自所示组的选择替换指定原子上一个或多个氢,前提条件是在现有情形下,不超过指定原子的正常价,并且所述取代产生稳定的化合物。

[0395] 术语“任选地取代”意指用特定的基、基团或部分任选取代。

[0396] 用于化合物的术语“纯化的”、“以纯化形式”或“以分离和纯化的形式”是指在从合成工艺(例如从反应混合物)或天然来源或其组合分离后,所述化合物的物理状态。因此,用于化合物的术语“纯化的”、“以纯化形式”或“以分离和纯化的形式”是指在从纯化工艺或本文所述或技术人员所熟知的工艺(例如色谱法、重结晶等)中获得之后所述化合物的物理状态,其纯度足以通过本文所述或技术人员所熟知的标准分析技术来表征。

[0397] 还应注意,在本文的正文、方案、实施例以及表中,具有不饱和价的任何碳和杂原子都被假定为具有足够数目的氢原子以满足化合价。并且这些氢原子中的任一个或多个可为氘。

[0398] 当化合物中的官能团被称为“受保护”时,这意味着当化合物进行反应时,所述基团为修饰的形式以消除受保护位点处不需要的副反应。将通过本领域普通技术人员和标准教科书,如例如 T.W. Greene 等, *Protective Groups in organic Synthesis* (1981), Wiley, New York 来识别适合的保护基团。

[0399] 发明详述

[0400] 治疗用途

[0401] 本发明部分地涉及药物组合物,其包含具有式 I 的化合物。

[0402] 包含式 I 化合物的药物组合物可适用于治疗干眼、干眼病(即干燥性角膜结膜炎)、眼表面炎症(即眼部表面的炎症)、睑炎、睑板腺疾病、过敏性结膜炎、翼状胬肉、移植物抗宿主病的眼部症状、眼部过敏症、特应性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、白塞氏病、史蒂文斯-约翰逊综合征、眼瘢痕性类天疱疮、由病毒感染引起的慢性

眼表面炎症、单纯疱疹性角膜炎、腺病毒性角膜结膜炎、眼红斑痤疮以及结膜黄斑，以预防或降低有此需要的患者或受试者的角膜移植排斥反应的风险。另外，本发明的一个实施方案为一种用于在眼部手术（如屈光手术）之前、期间或之后，向患者施用本发明的药物组合物，以减轻和 / 或预防由手术引起的眼睛或眼部表面的炎症的方法。

[0403] 本发明的药物组合物可适用于治疗眼睛的眼部前段的炎症。更具体地，本发明的药物组合物可适用于治疗眼部表面或眼部表面附属器的炎症。

[0404] 此外，包含式 I 化合物的药物组合物可适用于减轻与炎症性皮肤病疾患相关的一种或多种症状。可经受治疗的炎症性皮肤病疾患的一个实例为牛皮癣。此外，包含式 I 化合物的药物组合物可适用于治疗病毒感染。病毒感染的实例可包括丙型肝炎感染和乙型肝炎感染。

[0405] 因此，一个实施方案为一种用于减轻有此需要的患者的与炎症性皮肤病疾患相关的一种或多种症状的方法，其包括向患者施用包含式 I 化合物的药物组合物。另一个实施方案为一种用于减轻或预防患者的炎症性皮肤病疾患的方法，其包括向患者施用治疗有效量的式 I 化合物。所述方法可减轻炎症性皮肤病疾患的一种或多种病征或症状。炎症性皮肤病疾患的一个实例为牛皮癣。

[0406] 另一个实施方案为一种用于治疗有此需要的患者的皮肤炎症的方法，其包括向患者施用包含式 I 化合物的药物组合物。另一个实施方案为一种用于减轻患者的皮肤炎症的方法，其包括向患者施用治疗有效量的式 I 化合物。

[0407] 另一个实施方案为一种用于治疗有此需要的患者的病毒感染的方法，其包括向患者施用包含式 I 化合物的药物组合物。另一个实施方案为一种用于减轻病毒感染的一种或多种病征或症状或用于抑制患者的病毒感染进展的方法，其包括向患者施用包含式 I 化合物的药物组合物。

[0408] 一个实施方案为一种用于治疗有此需要的患者的干眼的方法，其包括向患者的眼睛（双眼）施用包含式 I 化合物的药物组合物。

[0409] 另一个实施方案为一种用于增加患者泪液产生的方法，由于与干燥性角膜结膜炎相关联的眼部炎症，所述患者的泪液产生受到抑制（或假定受到抑制）。

[0410] 另一个实施方案为一种用于减轻患者的眼表面炎症的方法，其包括向患者施用治疗有效量的具有式 I 的化合物。在一种方法中，眼表面炎症与干燥性角膜结膜炎相关联。在该方法的一些形式中，局部地向患者的眼睛（双眼）施用具有式 I 的化合物。

[0411] 一个实施方案为一种用于减轻或预防患者的眼部疾患的方法，所述方法包括向患者施用治疗有效量的式 I 化合物。所述方法可减轻眼部疾患的一种或多种病征或症状。

[0412] 如本文所用的“干眼”包括“干眼病”，如在 Lemp 等 (2007) “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 中由国际干眼病研究会 (DEWS) 所定义。国际干眼病研究会 (DEWS) 将干眼病定义为“泪液和眼部表面的多因素疾病，它能引起以下症状：不适、视力障碍以及对眼部表面具有潜在损伤的泪膜不稳定性，伴有泪膜渗透压的增加和眼部表面的炎症。

[0413] 术语“干眼病”被认为与“干眼综合征”和“干燥性角膜结膜炎”是同义的。干眼病包括水分不足 (Sjogren 和非 Sjogren) 类别以及蒸发类别的干眼病。患有干眼病的个体可

同时表现出泪膜的水分不足（例如泪液生成不足）和过度蒸发的症状。

[0414] 药物组合物可局部地、口服或全身地（包括静脉内或动脉内）施用于患者。可施用于眼睛，如眼睛的表面。

[0415] 有待在任何给定情况下施用的化合物的实际量将由医生考虑到相关情况来确定，如疾患的严重性、患者的年龄和体重、患者的一般身体状况、疾患的原因以及施用途径。

[0416] 因此，本发明包括通过向有此需要的患者施用包含式 I 化合物的药物组合物来治疗所述患者的以上眼部疾患中的任一种的方法。组合物可直接施用于眼睛的眼部表面或眼睛的眼部区域。直接施用于眼睛的模式可包括局部递送和眼内注射。

[0417] 本发明的药物组合物还可适用于恢复因角膜或眼睛其它表面上的手术而受损的角膜敏感性。受损的角膜敏感性还可能在如由 HSV-1、HSV-2 以及 VZV 病毒所致的病毒感染后出现。角膜敏感性受损的患者经常抱怨他们的眼睛感到干燥，即使泪液产生和蒸发可能是正常的，这表明此类患者的“干燥”实际上可能是在角膜神经因手术而被切断或在病毒感染后发炎时而产生的角膜神经病的形式。

[0418] 对“眼表面炎症”或更具体地“干眼”的治疗有需要的患者可能抱怨浅表性刮擦疼痛、摩擦、眼干、异物感、刮擦、眼部不适、眼部疼痛、灼热、瘙痒、视力下降、视力模糊或浑浊、强光刺激或疼痛、或视觉灵敏度下降。干燥可作为水分缺失、异物感和 / 或眼中的粉尘、沙或砂砾感而被经历和报告。因此，患有干眼的患者可经历以下症状中的一种或多种：刺痛和 / 或灼热、干燥、异物感（砂砾或沙感）、瘙痒、对光线敏感、疼痛或酸痛、间歇性视力模糊、眼睛疲劳或疲乏、以及频繁眨眼。

[0419] 干眼可能是因为泪液产生不足、泪液分泌破坏、下降的泪膜质量或眼部表面处泪膜的过度蒸发，这些中的任一个和所有都可引发干眼的感觉以及和 / 或与干眼病相关联的眼睛干燥。

[0420] 患有干眼的个体可表现出与干眼病（干燥性角膜结膜炎）相关联的一种或多种特征或症状。用于诊断和监测干眼病的方法可包括在 Bron 等 (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 中描述的那些方法，并且可包括但不限于为用于干眼诊断而开发的症状问卷调查、荧光素泪膜破裂测试、利用荧光素 / 黄化过滤器的眼部表面染色分级、Schirmer 测试以及泪液渗透压测量。

[0421] 干眼病的常见特征为由于泪液产生异常或不足、泪液蒸发增加或泪液组分不平衡而导致的不稳定的泪膜。不稳定的泪膜可导致或助长眼部表面的炎症 (Pflugfelder 等, 2004, Am. J. Ophthalmol. 137:337-342)。

[0422] 对于本发明，患有或对“干眼”治疗有需要的个体可为呈现出、患有或表现出干眼病、或眼部表面干燥、或眼睛干燥中的一种或多种症状的个体，取决于个体的症状可包括干眼的感觉（即眼睛干燥的感觉）、泪膜不稳定、减少的泪液分泌、延迟的清除率以及改变的泪液组成或泪液超渗透压。

[0423] 对于本发明的目的，可用本发明药物组合物潜在地治疗的“干眼”可为慢性或暂时性的，可发生于个体的单眼或双眼，并且在具体的患者中，可由于或因以下原因引起：生理状况的改变；接触镜片的使用；对药物的过敏；对外部环境因素（如花粉、粉尘、颗粒或

低湿度)的反应;由于药物的副作用;老化;低眨眼率;维生素 A 缺乏;化学灼伤;辐射;睑炎;红斑痤疮;对包含防腐剂的局部滴眼剂(如润湿滴剂)使用的反应;眼睑孔径失调;睑板缺油;泪液不足;泪腺的破坏或损伤或泪腺管的阻塞;反射阻滞;感染;激素平衡的改变;眼手术,包括但不限于屈光激光眼手术(包括 LASIK、LASEK 和 PRK);或由于暴露于娱乐或工作活动期间遇到的环境污染物;或由于眼睛的物理损伤。因此,本发明的药物组合物可减轻与干眼相关或与其伴发的一种或多种症状的严重程度。

[0424] 在本发明方法可涉及的患有干眼病的具体患者中,干眼病可由营养失调或不足(包括维生素)、药理学副作用、眼睛应力以及腺体和组织破坏、环境暴露于烟雾、烟、过度干燥的空气、空气悬浮颗粒、自身免疫和免疫缺陷疾病而引发,并且可在不能眨眼的患者中流行。

[0425] 在其它形式中,本发明可涉及治疗与类风湿性关节炎、红斑狼疮、多肌炎、红斑痤疮、硬皮病、多动脉炎、甲状腺炎、肝胆疾病、淋巴瘤、肺纤维化、巨球蛋白血症或腹腔疾病相关联的干眼。

[0426] 睑炎为睑板腺病症,所述睑板腺产生泪膜的脂质层。在睑炎时,腺体可变得发炎。睑炎的症状可包括眼睛刺激、疼痛、充血以及眼脸上物质的积聚。患者同样还可经历干眼。患有睑炎的患者可主诉他们的眼睛有沙质或搔痒的感觉。通常存在睑缘的充血、增厚和凹凸不平。因此,睑炎涉及眼睑边缘的炎症。睑炎在后期还可影响结膜、泪膜以及角膜表面并且可能与干眼相关联。睑炎通常被分为前部睑炎或后部睑炎,其中前部睑炎影响眼睑的含睫毛区域,而后部睑炎主要影响睑板腺孔。

[0427] 睑板腺疾病最常以以下三种形式中的一种出现:原发性睑板腺炎、继发性睑板腺炎以及睑板腺皮脂溢。睑板腺皮脂溢的特征在于在没有炎症的情况下睑板腺过量分泌(过度分泌性睑板腺疾病)。相比之下,原发性睑板腺炎的区别在于停滞和浓厚的睑板腺分泌(阻塞性过度分泌性睑板腺疾病)。继发性睑板腺炎代表局部炎症性反应,其中睑板腺在前部睑缘的睑炎之后以多斑点形式继发性发炎。

[0428] 受损的角膜敏感性经常在屈光手术后出现,所述屈光手术如屈光性角膜切除术、激光辅助上皮下角膜磨镶术(LASEK)、EPI-LASEK、定制的经上皮非接触消融术或切断角膜神经的其它手术。受损的角膜敏感性还可能在如由 HSV-1、HSV-2 和 VZV 病毒所致的病毒感染之后出现。角膜敏感性受损的患者经常抱怨他们的眼睛感到干燥,即使泪液产生和蒸发可能是正常的,这表明此类患者的“干燥”可能实际上是在角膜神经因手术而被切断或在病毒感染后发炎时而产生的角膜神经病的形式。

[0429] 过敏性结膜炎是因对一种或多种过敏原过敏而导致的结膜炎症。它可能是急性的、间歇性的或慢性的。它季节性地发生,即,仅在一年中的某些时候发生,或者它常年发生,即,整年中长期发生。季节性和常年性过敏性结膜炎的症状除结膜炎之外还包括流泪(lacrimation)、流泪(tearing)、结膜血管扩张、瘙痒、乳头状增生、结膜水肿、眼睑水肿以及来自眼睛的分泌物。所述分泌物在夜间睡眠之后可能在眼睛上形成硬壳。

[0430] 特应性角膜结膜炎是经常导致视力损伤的慢性严重形式的过敏性结膜炎。症状包括瘙痒、灼热、疼痛、充血、异物感、光敏性以及视力模糊。经常存在分泌物,尤其是从夜间睡眠醒来时;所述分泌物可能是粘性的、粘稠的以及粘液样的。下结膜受到的影响往往比上结膜更为显著。结膜可从苍白、水肿和无特征变化为具有晚期疾病的特征,包括乳头肥大、上

皮下纤维化、穹窿透视收缩、倒睫、睑内翻以及睫毛脱落。在一些患者中,疾病进展至点状上皮糜烂、角膜新血管形成以及可能损伤视力的角膜病的其它特征。通常存在结膜中的杯状细胞增殖、上皮伪管状形成以及上皮中脱粒嗜酸性粒细胞和肥大细胞的数量增加。CD25+T淋巴细胞、巨噬细胞以及树突细胞 (HLA-DR. sup. +, HLA-CD1+) 在固有质中显著增多。

[0431] 与特应性角膜结膜炎相似,春季角膜结膜炎是严重形式的过敏性结膜炎,但相比下结膜它倾向于更显著地影响上结膜。它以两种形式发生。在睑形式中,存在方形的、硬的、扁平的、紧包的乳突;在球(角膜缘)形式中,角膜周围的结膜变得肥大且变成浅灰色。两种形式都经常伴有粘液样分泌物。可能会发生角膜上皮损失,伴有疼痛和畏光,也可能出现中心角膜斑块和特兰塔斯氏点(Trantas' dots)。

[0432] 葡萄膜炎,葡萄膜的炎症,在美国引发约10%的视力损伤。晶状体过敏性眼内炎是人自身免疫疾病。全葡萄膜炎是指眼睛的整个葡萄膜(血管)层的炎症。后部葡萄膜炎通常是指脉络膜视网膜炎,并且前部葡萄膜炎是指虹膜睫状体炎。这些炎症的炎性产物(即细胞、血纤蛋白、过量蛋白)通常见于液体间隙中,如果眼睛,即前房、后房和玻璃体间隙也浸润密切牵涉于炎症性反应中的组织。葡萄膜炎可在眼睛的手术或外部创伤之后发生;可作为自身免疫病症的组分而存在,如类风湿性关节炎、白塞氏病、强直性脊柱炎和结节病;可作为孤立的免疫介导的眼部病症,如扁平部睫状体炎、虹膜睫状体炎等,与已知病因学不相关联;并且在引发抗体抗原复合物沉积在葡萄膜组织中的某些全身性疾病之后发生。这些病症一起代表了非感染性葡萄膜炎。

[0433] 晶体过敏症为晶状体在诱发性抗原中的严重形式的葡萄膜炎。自从出生前,晶状体蛋白通常被晶状体囊隔开。当这些蛋白由于损伤或手术或在白内障发展期间偶尔地被释放到眼睛中时,它们可变得具有强烈的抗原性并且引起自身免疫应答。如果应答是中度的,它可被视为慢性葡萄膜炎。如果它进展得非常快,眼睛在所有区段都变得严重发炎。后一应答被称为晶体过敏症。

[0434] 葡萄膜炎是多系统炎症性病症白塞氏病的显著特征,其特征还在于口腔和生殖器溃烂,皮肤、血管、关节以及神经表现。

[0435] 红斑痤疮为无法鉴定起因或无法治愈的慢性且常见的皮肤病。红斑痤疮的发病机理被认为具有多重因素。可能的因素包括暴露于毛囊脂螨、胃肠疾病或血管舒张病症以及其它的触发因素如饮食或日光。患者可呈现出多种症状,包括炎症性丘疹、水肿、毛细血管扩张、肥大性酒渣鼻以及眼部症状。

[0436] 红斑痤疮的眼部病征包括睑炎,包括前部睑炎、结膜炎、虹膜炎、虹膜睫状体炎、角膜炎、睑板腺功能障碍、毛细血管扩张、红斑、睑板腺囊肿、麦粒肿、眼睑间充血、结膜充血、睫状体底部充血、眼球充血、硬皮、袖状以及浅层点状角膜病变。眼部症状为非特异性的并且可包括灼热、流泪、泪液分泌减少、充血、以及异物或砂砾或干燥的感觉,刺激、瘙痒、视力模糊、光敏性、泪眼、眼睛充血、灼热、毛细血管扩张、睑缘的凹凸不平以及睑板腺功能障碍。

[0437] 结膜黄斑为在结膜上形成的良性、黄棕色的增生性生长。结膜黄斑可引起眼睛的刺激和刮擦、干眼、结膜炎症,并且影响眼睛的外观。引起眼部刺激或变得难看的炎症性结膜黄斑可能需要手术去除。然而,术后疤痕与结膜黄斑一样可在美容方面出现异议,并且在手术去除后,可能会发生结膜黄斑再生长。

[0438] 同种异体骨髓移植(BMT)是对恶性和非恶性血液病较完备的治疗,并且每年在成

千上万的患者中进行。干细胞移植体内的成熟供体 T 细胞为有益的免疫效应的主要介体，但是它们也是诱导移植抗宿主疾病 (GVHD) 的原因，BMT 患者发病率和死亡率的主要原因。当移植的供体来源的 T 细胞识别由接受的抗原呈递细胞表达的蛋白时，发生 GVHD。因此，这种识别诱导了供体 T 细胞的活化、增殖和分化，导致了对接受的靶标组织的细胞攻击和炎症性攻击。急性或慢性 GVHD 在 BMT 后 100 天期间内发生，导致皮炎、肠炎和肝炎。眼部症状包括视力模糊、异物感、灼热感、严重的光敏性、慢性结膜炎、干眼以及眼痛。

[0439] 药物组合物

[0440] 本发明包括药物组合物，其包含、由或主要由具有式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐联合一种或多种药学上可接受的赋形剂组成。药学上可接受的赋形剂可改善组合物的稳定性或有效性。“药学上可接受的赋形剂”是一种与式 I 化合物相容并且对接受药物组合物的人无害的物质。可以使用这种适合的赋形剂中的两种或更多种的混合物。药物组合物可包含两种或更多种具有式 I 的化合物，或两种或更多种其盐。

[0441] 本发明的药物组合物可呈液体（如水溶液）、固体、凝胶或乳液的形式。组合物可为无菌的并且因此可以无菌形式制备以供药用。

[0442] 药物组合物可以适于口服、全身（动脉或静脉内）或局部施用于患者的单位剂型来制备。例如，药物组合物可以适于或对施用或局部应用于患者的眼睛（双眼）可接受的水性液体或乳液的形式来制备。

[0443] 对于局部眼部应用（如施用于眼睛），可通过将治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分与一种或多种药学上可接受的赋形剂联合来制备药物组合物。对于眼部应用，赋形剂进一步优选地为眼睛可接受的，即几乎不或不引起对眼睛的损伤。

[0444] 在液体和乳液制剂中，治疗有效量的式 I 化合物可为约 0.001% (w/v) 至约 5% (w/v)、约 0.001% (w/v) 至约 1.0% (w/v)、约 0.01% (w/v) 至约 0.5% (w/v)、约 0.01% 至约 1% (w/v)、约 0.1% 至约 0.5% (w/v)、或约 0.5% 至约 1% (w/v)。本发明的活性化合物的实际剂量取决于具体的化合物和有待治疗的疾患。

[0445] 可通过在无菌亲脂媒介物或固定油中合并式 I 化合物来制备乳液。亲脂媒介物或固定油可选自由以下组成的组：合成的甘油一酯和甘油二酯、脂肪酸（包括油酸）、天然存在的植物油、芝麻油、椰子油、花生油、棉籽油、蓖麻油、橄榄油、矿物油、合成的脂肪媒介物以及油酸乙酯。可根据需要并入缓冲剂、乳化剂、分散剂、防腐剂、抗氧化剂等。

[0446] 用于本发明的药学上可接受的赋形剂可包括但不限于防腐剂、缓冲剂、抗氧化剂、亲脂媒介物、亲水媒介物、张度剂、电解质、增稠剂、中和剂、乳化剂、分散剂、缓和剂、增塑剂、吸留剂和成膜剂及其组合。某些组合物可包括缓冲组分和张度组分两者。

[0447] 适用的防腐剂可包括苯扎氯铵、PURITE®、亚硫酸氢钠、硫酸氢钠、硫代硫酸钠、抗坏血酸盐、苯扎氯铵、氯代丁醇、硫柳汞、醋酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、对羟苯甲酸甲酯和对羟苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、聚乙烯醇、苄醇、苯基乙醇、海克替啶、亚氯酸组分（如稳定的二氧化氯）、金属亚氯酸盐以及其它眼睛可接受的防腐剂。防腐剂组分的浓度，如果有的话，在本发明的组合物中，为有效保存组合物的浓度，并且经常在约 0.00001% 至约 0.05% 或约 0.1% (w/w) 组合物的范围内。

[0448] 可接受的缓冲剂可包括 HEPES 和由以下制备的那些物质：乙酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐、碳酸盐、琥珀酸盐以及硼酸盐的酸和 / 或碱形式的适合组合（如二水合柠檬酸钠和硼

酸)。磷酸盐缓冲剂可主要由碳酸氢二钠和磷酸氢钠组成。实例包括磷酸一钠一水合物、磷酸氢二钠七水合物以及磷酸二氢钠一水合物。缓冲剂可以以有效控制组合物的 pH 的量提供在任何组合物中。组合物的 pH 可在约 6 至约 8、约 7 至约 8、约 7 至约 7.6 或约 7.5 至约 8 的范围内。

[0449] 适用的张度剂可包括甘油、糖醇类(木糖醇、山梨醇、甘油、赤藓醇、甘露糖醇)、盐类(氯化钾和/或氯化钠)。张度剂可以以有效控制组合物的张度或摩尔渗透压浓度的量被提供。组合物的摩尔渗透压浓度可分别在约 200mOsmol/kg 至约 400mOsmol/kg、或约 250mOsmol/kg 至约 350mOsmol/kg 的范围内。在一个实施方案中,所述组合物为等渗的。等渗溶液为具有与身体和血液的正常细胞内相同的溶质浓度的溶液。与细胞接触的等渗溶液不产生水穿过细胞膜的净流量。适用的亲脂媒介物可包括蓖麻油、角鲨烷、二甘醇单乙基醚、丙二醇、异硬脂酸异硬脂醇酯、肉豆蔻酸异丙酯、二丙二醇二甲醚、二甘醇、二丙二醇、矿物油、硅油、辛酸/癸酸三酸甘油酯、十六烷醇以及硬脂醇。适用的亲水媒介物包括水。药物组合物可任选地包含可接受量的二甲亚砷作为赋形剂。可任选地被包括在本发明的药物组合物中的赋形剂的另外实例可包括表 A 中列出的那些。

[0450] 表 A

[0451]

功能	成分
活性	式 I 化合物
增稠剂或聚合电解质	卡波姆(carbomer)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、黄原胶
中和剂	氢氧化钠、有机碱
乳化剂或分散剂	聚山梨酸酯 20、聚山梨酸酯 40、聚山梨酸酯 60、聚山梨酸酯 80、POE-40-硬脂酸酯、Pemulen® 以及其它聚合乳化剂。
缓和剂	羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇、聚维酮、甘油、丙二醇、PEG 300、PEG 400
增塑剂	硅油、异硬脂醇、鲸蜡醇、甘油
吸留剂	硅油、凡士林、蜡
成膜剂	丙烯酸酯/辛基丙烯酰胺共聚物、聚(丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯)、脱乙酰壳多糖、聚乙烯醇、聚异丁烯、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、硅胶、聚乙烯吡咯烷酮、其它缓释聚合膜

[0452] 美国专利号 5,474,979(其全部内容通过引用并入本文)提供了可用于制备本发明的药物组合物的乳液的实例。所述专利公开了用于 Restasis® 环孢菌素 A 0.05% 中的媒介物,由 Allergan 公司制造。此媒介物可被用于制备本发明的药物组合物。

[0453] 制备方法

[0454] 本发明包括用于制备具有式 I 的化合物的工艺(即方法)。可根据以下反应方案和所附讨论来制备具有式 I 的化合物。除非另外指明,在以下反应方案和讨论中, 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} 和 R^{14} 以及变量 m、n、p 和 q;以及式 I 的结构都如以上发

明概述中所定义。

[0455] 本发明包括同位素标记的式 I 化合物。例如,具有式 I 的化合物可包含一个或多个同位素原子,如取代质子 ^1H (或 H) 的氘 ^2H (或 D) 或取代 ^{12}C 的 ^{13}C 等。可以将类似取代用于 N、O 和 S。使用同位素可有助于本发明的分析方面以及治疗方面。例如,使用氘可通过改变本发明化合物的代谢(速率)来增加体内半衰期。可以根据所描述的制备通过使用同位素增浓试剂来制备这些化合物。

[0456] 本发明的同位素标记化合物与本文所述的那些化合物是相同的,例外的是:化合物中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界中发现的原子质量或质量数的原子所置换。可并入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯以及碘的同位素,如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 以及 ^{123}I 。

[0457] 本发明还可包括由以下方案所形成的中间体。

[0458] 如以下方案所示,用于式 I 化合物的原料为环孢菌素 A(CAS 号 59865-13-3)。环孢菌素 A 可从供应商,如 Sigma-Aldrich(St. Louis, Missouri, United States) 或 TCI America(Portland, Oregon, United States) 处商购获得。其它环孢菌素原料如环孢菌素 D(CAS 注册号 63775-96-2) 也可通过商业供应商如 Enzo Life Sciences(Ann Arbor, Michigan, United States; Farmingdale, New York, United States) 获得。其它环孢菌素原料可由环孢菌素 A 制备,如 M. Mutter 等, Tet. Lett. 2000, 41, 7193-7196 和 US 5, 214, 130 中所述。

[0459] 用于未描述的合成的所有试剂、溶剂、催化剂可从化学供货商处购买,如 Sigma Aldrich、Fluka、Bio-Blocks、Combi-blocks、TCI、VWR、Lancaster、Oakwood、Trans World Chemical、Alfa、Fisher、Maybridge、Frontier、Matrix、Ukrorgsynth、Toronto、Ryan Scientific、SiliCycle、Anaspec、Syn Chem、Chem-Impex, MIC-scientific 有限公司;然而,一些已知的中间体是根据已公开的工序来制备。

[0460] 一般说来,化合物的表征根据以下方法来进行:在氘代溶剂中,质子核磁共振 (^1H NMR, 有时写作 ^1H NMR) 和碳核磁共振 (^{13}C NMR, 有时写作 ^{13}C NMR) 光谱被记录在 Bruker 300MHz 或 500MHz 光谱仪上。化学位移被表示为,相对于四甲基硅烷(TMS) 作为内标(0.00ppm) 的每百万份(ppm) δ (delta) 值,并且多重性被表示为 s, 单峰; d, 双峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; bs, 宽单峰; dd; 两个双峰; 以及 bt, 宽三重峰。以如下格式来报道数据: 化学位移(多重性、积分强度、分配)。

[0461] 电子喷雾质谱(ESMS) 被记录在 Micromass ZQ 上。

[0462] 在以下反应方案和所附讨论中使用的以下缩写被定义如下:

[0463] Ac 乙酰基, 式“ $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ ”的基团

[0464] DCM 二氯甲烷

[0465] CH_2Cl_2 二氯甲烷

[0466] LDA 二异丙基酰胺锂

[0467] THF 四氢呋喃

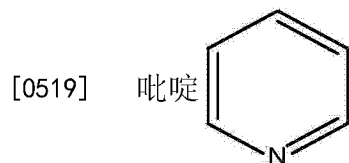
[0468] NMO 4- 甲基吗啉 N- 氧化物

[0469] CH_3CN 乙腈

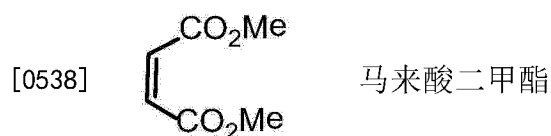
[0470] TPAP 四丙基过钨酸铵

[0471]	MeOH	甲醇
[0472]	NaCNBH ₃	氰基硼氢化钠
[0473]	CD ₃ OD	氘代甲醇
[0474]	DMSO-d ₆	氘代二甲亚砜
[0475]	NaOMe	甲醇钠
[0476]	EtOH	乙醇
[0477]	NaBH ₄	硼氢化钠
[0478]	MgSO ₄	硫酸镁
[0479]	NH ₄ Cl	氯化铵
[0480]	HCl	盐酸
[0481]	DIBAL-H	二异丁基氢化铝
[0482]	Et ₂ O	乙醚
[0483]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0484]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0485]	Et ₃ N	三乙胺
[0486]	CuI	碘化亚铜
[0487]	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	双(三苯基膦)氯化钯(II)
[0488]	NaH	氢化钠
[0489]	EtOAc	乙酸乙酯
[0490]	AcOH	乙酸
[0491]	TFA	三氟乙酸
[0492]	NH ₃	氨
[0493]	CDCl ₃	氘代氯仿
[0494]	n-Bu ₄ NOH	四丁基氢氧化铵
[0495]	NH ₂ NH ₂	肼
[0496]	LAH 或 LiAlH ₄	氢化铝锂
[0497]	DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
[0498]	Ph ₃ P	三苯基膦
[0499]	M	摩尔浓度 (molar concentration) (摩尔浓度 (molarity))
[0500]	MPLC	中压液相色谱
[0501]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0502]	i-Pr	异丙基
[0503]	n-Bu	正丁基
[0504]	TBDMSOTf	三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷酯
[0505]	OTBDMS	O-叔丁基二甲基甲硅烷基
[0506]	TBDMS	叔丁基二甲基甲硅烷基
[0507]	10% Pd/C	10% 钯碳
[0508]	NaBH(OAc) ₃ 或 NaBH ₃ OAc	三乙酰氧基硼氢化钠
[0509]	TBAF	f 四丁基氟化铵

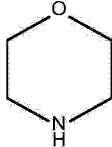
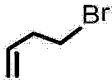
- [0510] $n\text{-BuLi}$ 正丁基锂
- [0511] $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ 二异丙基胺
- [0512] ESMS MH^+ 电喷质谱正离子
- [0513] Grubbs II 催化剂 Grubbs 第二代催化剂, 也被称为 (1, 3- 双 (2, 4, 6- 三甲基苯基) -2- 咪唑烷亚基) 二氯 (苯基亚甲基) (三环己基膦) 钨
- [0514] HOBT-EDC N- 羟基苯并三唑 1- 乙基 -3- (3- 二甲氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐
- [0515] $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 四 (三苯基膦) 钯 (0)
- [0516] OTBDMS 叔丁基二甲基甲硅烷氧基
- [0517] $i\text{BuOC(O)Cl}$ 氯甲酸异丁酯
- [0518] MeSO_2Cl 甲磺酰氯

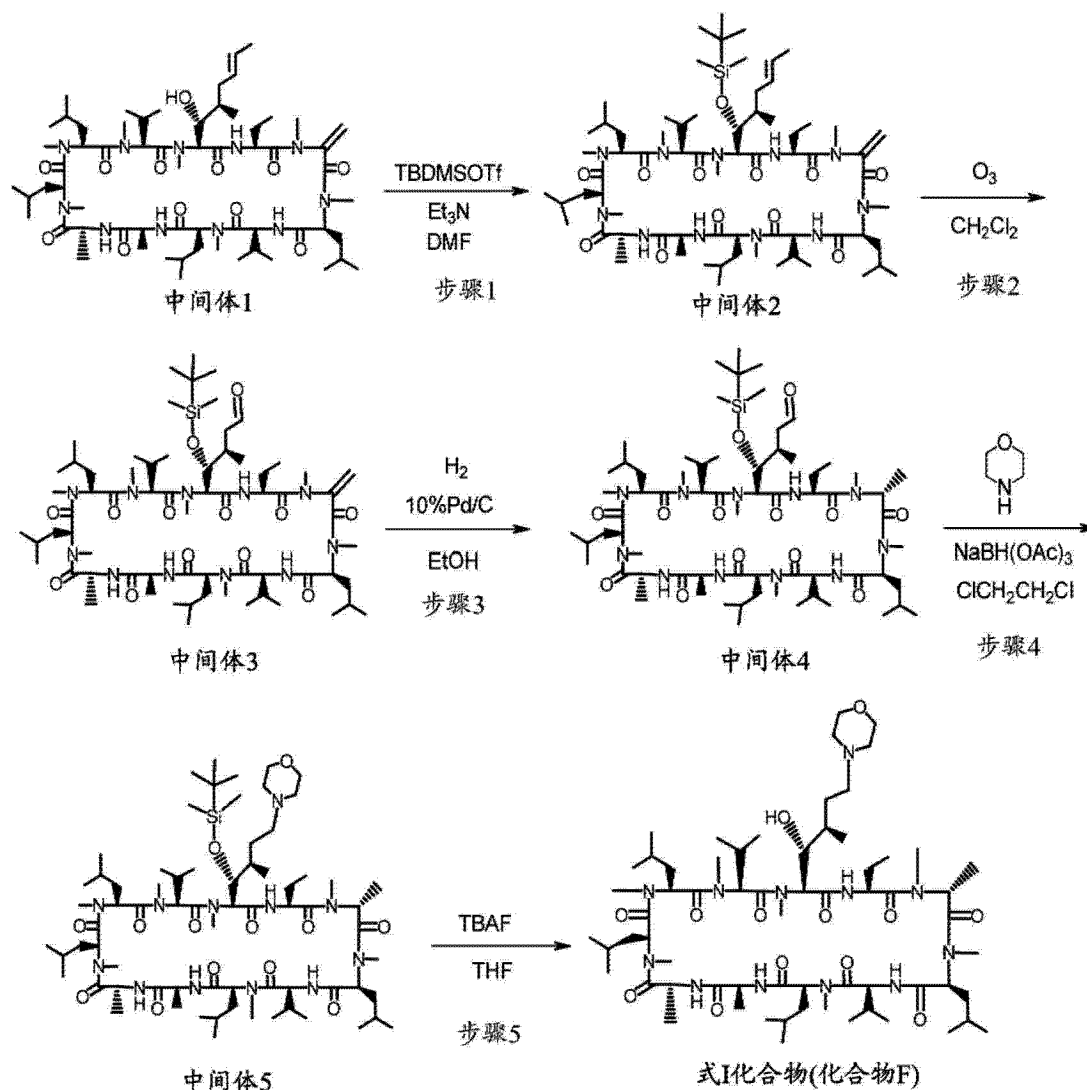


- [0520] MeSSMe 二甲基二硫
- [0521] DBU 1, 8- 二氮杂二环 [5. 4. 0] 十一碳 -7- 烯
- [0522] TBDMS 叔丁基二甲基甲硅烷基
- [0523] H-cube 连续流动氢化装置
- [0524] BuLi (与以上 $n\text{-BuLi}$ 相同)
- [0525] PhSSPh 联苯二硫
- [0526] DMAP 4- 二甲基氨基吡啶
- [0527] TEA 三乙胺
- [0528] Hg(OAc)_2 乙酸汞 (II)
- [0529] CSA 樟脑磺酸
- [0530] MeI 碘甲烷
- [0531] $\text{BnNEt}_3^+\text{Cl}^-$ 苄基三乙基氯化铵
- [0532] aq. KOH 氢氧化钾水溶液
- [0533] Ac_2O 乙酸酐
- [0534] NBS N- 溴代琥珀酰亚胺
- [0535] AIBN 2, 2' - 偶氮双 (2- 甲基丙腈)
- [0536] H_2 或 H_2 氢气
- [0537] 10% Pd/C 10% 钯碳



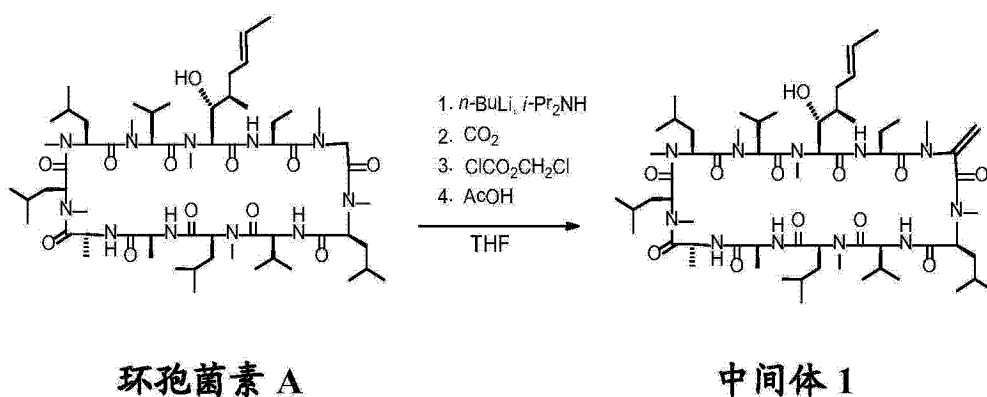
- [0539] O_3 臭氧

- [0540]  吗啉
- [0541] $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 二氯乙烷
- [0542] n-BuLi 正丁基锂
- [0543] $\text{i-Pr}_2\text{NH}$ 二异丙基胺
- [0544] CO_2 二氧化碳
- [0545] $\text{ClCO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 氯甲酸氯甲酯
- [0546] $\text{ClCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 氯甲酸 2- 氯乙酯
- [0547]  1- 溴代 - 丁 -3- 烯
- [0548] Cs_2CO_3 碳酸铯
- [0549] LiOH 氢氧化锂
- [0550] $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 四三苯基膦合钯 (0)
- [0551] $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 双 (乙腈) 二氯化钯 (II)
- [0552] $\text{ClCO}_2\text{CHMeCl}$ 氯甲酸 1- 氯乙酯
- [0553] CCl_4 四氯化碳
- [0554]  3-[(N, N- 二乙基) 氨基] 丙 -1- 硫醇
- [0555] Me 甲基, 式 “ - CH_3 ” 的基团
- [0556] Et 乙基, 式 “ - CH_2CH_3 ” 的基团
- [0557] RT 室温
- [0558] o/n 过夜
- [0559] 以下合成方案说明如何可以制造根据本发明的化合物。本领域技术人员将能够常规地修改和 / 或调整以下方案来合成任何由式 I 涵盖的本发明化合物。
- [0560] 方案 I
- [0561] 用于获得具有式 I 的化合物的工序, 其中 $n = 0$, $m = 0$ 并且 R^8 为 CH_2 。
- [0562]



[0563] 中间体 1 的制备

[0564]



[0565] 中间体 1, 也被称为 [亚甲基 -Sar]³, 如下制备。

[0566] 在 -78°C 下, 在氮气气氛下, 向二异丙基胺 (11.2ml, 80mmol) 在无水 THF (240ml) 中的溶液中逐滴添加正丁基锂 (2.5M 己烷溶液, 32ml, 80mmol) 并且在 -78°C 下, 将所得混合物搅拌 60 分钟。

[0567] 添加无水环孢菌素 A (通过与 $2 \times 40\text{ml}$ 甲苯共沸来干燥, 然后在 P_2O_5 的存在下, 保

持在干燥器中过夜 (o/n)) (9.6g, 8.0mmol) 在无水 THF (40ml) 中的溶液, 并且在相同的条件下将反应物搅拌 2 小时。二氧化碳流鼓泡通过反应混合物持续 30 分钟, 同时温度上升至 -50°C 。用时 2 小时允许所得混合物温热至 15°C , 然后在添加氯甲酸氯甲酯 (7.1ml, 80mmol) 之前, 冷却回到 -50°C 。允许反应混合物温热至室温过夜, 然后冷却至 0°C 并且添加乙酸 (5ml, 88mmol)。

[0568] 允许混合物温热至室温, 蒸发溶剂并且在乙酸乙酯和盐水之间分配所得混合物。将有机相分离, 干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩以得到黄色油状物。

[0569] 使用 100% 乙醚 $\rightarrow$ 96% 乙醚 / 4% 甲醇溶剂梯度, 通过 MPLC 色谱法纯化粗产物以得到 [亚甲基-Sar]³环孢菌素 A (中间体 I)。

[0570] ESMS $\text{MH}^+ 1214.8$, $\text{MNa}^+ 1236.8$

[0571] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 4.98 (d, 1H, 烯烃 CH_2), 5.25 (d, 1H, 烯烃 CH_2), 7.17 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.52 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.59 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.85 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0572] ^{13}C NMR (CDCl_3 , ppm) δ 143.96 (烯烃 C), 108.09 (烯烃 CH_2)。

[0573] 通过用氯甲酸氯乙酯取代氯甲酸氯甲酯 (在中间体 1 的制备中的反应物 3), 可产生中间体 16 (结构示出如下)。中间体 4 和 16 可用作生产式 I 的胺和酰胺的原料, 如下所示且如下所述。

[0574] 中间体 2 的制备

[0575] 在 0°C 下, 在氮气气氛下, 向 [亚甲基-Sar]³环孢菌素 A (5g, 4.12mmol) (中间体 1) 在 DMF (50ml) 中的溶液中添加三乙胺 (10 当量, 5.75ml, 41.2mmol), 接着逐滴添加 TBDMSOTf (5 当量, 4.5ml, 20.6mmol) (用时 5 分钟), 并且将反应混合物温热至室温, 用时 2 小时。用叔丁基甲醚 (200ml) 稀释反应混合物, 然后用 2N HCl (100ml)、再用 H_2O (100ml) 洗涤。用叔丁基甲醚 (100ml) 萃取含水萃取液, 并且用 H_2O ($2 \times 100\text{ml}$)、盐水 (100ml) 洗涤合并的有机物, 然后在减压下干燥 (MgSO_4), 过滤并且蒸发, 以获得呈粘性油状的中间体 2。粗产物在未进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0576] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.40 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.79 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.90 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.28 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0577] 中间体 3 的制备

[0578] 将 [(5R, 6R, 7S)-6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛酸]¹[亚甲基-Sar]³环孢菌素 A (中间体 2) (9g, 约 4mmol) 的溶液溶解于 CH_2Cl_2 (200ml) 中, 并且添加至 3-颈烧瓶中, 所述 3-颈烧瓶配备有入口 (用于氮气 / 臭氧的添加) 和连接至包含 2M KI 溶液的 Dreschler 瓶的出口。在氮气气氛下, 在固体 CO_2 / 丙酮浴中, 将反应混合物冷却至 -78°C 。当反应容器的温度稳定时, 去除氮气并且将臭氧鼓泡通过反应混合物, 直到所述反应混合物变为浅蓝色 (约 20 分钟)。去除臭氧供应, 并且将氮气鼓泡通过反应混合物直到蓝色消失, 然后添加二甲基硫醚 (0.8ml), 并且将反应混合物温热至室温, 用时 2 小时。经过这段时间后, 用 H_2O ($3 \times 200\text{ml}$) 洗涤反应混合物, 然后干燥 (MgSO_4), 过滤并且在减压下蒸发, 以获得呈澄清粘性油状的粗产物。

[0579] 使用 100% 己烷 $\rightarrow$ 40% 乙酸乙酯 / 60% 己烷的溶剂梯度, 通过 MPLC 色谱法纯化粗产物, 以得到呈白色固体状的中间体 3。

[0580] ESMS $\text{MH}^+ 1316.67$

[0581] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.53(d, 1H, 酰胺 NH), 7.75(d, 1H, 酰胺 NH), 7.84(d, 1H, 酰胺 NH), 8.33(d, 1H, 酰胺 NH), 9.63(s, 1H, 醛 H)。

[0582] 中间体 4 的制备

[0583] 向 [(3R, 4R, 5S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A(中间体 3) (1g) 的乙醇溶液中添加 10% 钨碳 (0.5g), 并且在氢气氛下, 将反应物搅拌 18 小时。经过这段时间后, 将反应混合物通过硅藻土垫过滤并且用乙酸乙酯洗涤。蒸发溶剂以留下呈蓬松白色固体状的中间体 4。获得 (R)-甲基和 (S)-甲基的混合物, 约 >7:1 (R):(S)。产物可原样使用并且稍后在合成中纯化。

[0584] $\text{ESMS MH}^+1318.77$

[0585] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.57(d, 1H, 酰胺 NH), 7.65(d, 1H, 酰胺 NH), 7.89(d, 1H, 酰胺 NH), 8.47(d, 1H, 酰胺 NH), 9.63(s, 1H, 醛 H)。

[0586] 中间体 5 的制备

[0587] 向 [(3R, 4R, 5S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A(中间体 4) (0.13g, 0.1mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (1ml) 中的搅拌溶液中添加吗啉 (0.02ml, 0.2mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.038g, 0.2mmol), 并且在室温下搅拌反应混合物 18 小时。经过这段时间后, 用二氯甲烷 (5ml) 稀释反应混合物并且用 H_2O ($3 \times 5\text{ml}$) 洗涤, 然后将有机相干燥 (MgSO_4), 过滤并且蒸发。获得呈白色固体状的中间体 5 并且在该阶段中不进一步纯化。

[0588] $\text{ESMS MH}^+1389.78$

[0589] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.57(d, 1H, 酰胺 NH), 7.64(d, 1H, 酰胺 NH), 7.96(d, 1H, 酰胺 NH), 8.38(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0590] [(3R, 4R, 5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(吗啉-4-基)己酸] 1 [(R)-Me-Sar] 3 环孢菌素 A(化合物 F) 的制备

[0591] 向 [(3R, 4R, 5S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸] 1 [(R)-Me-Sar] 3 环孢菌素 A(中间体 5) (0.13g, 0.1mmol) 在 THF (2ml) 中的搅拌溶液中添加四丁基氟化铵 TBAF (1.0M THF 溶液, 0.2ml, 0.2mmol), 并且在室温下搅拌反应混合物 8 小时。经过这段时间后, 蒸发反应溶剂, 并且将所得残余物再溶解于二氯甲烷中并且用 H_2O ($3 \times 5\text{ml}$) 洗涤。干燥 (MgSO_4) 有机相, 过滤并且蒸发以得到白色固体。使用甲醇 (收集 TBDMS 杂质), 使粗产物首先通过 5g SCX (酸性) 料筒, 然后通过甲醇中的 5% 氨。合并并且蒸发碱性级分以得到呈纯白色固体状的 [(3R, 4R, 5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(吗啉-4-基)己酸] 1 [(R)-Me-Sar] 3 环孢菌素 A(化合物 F)。

[0592] $\text{ESMS MH}^+1275.69$

[0593] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.18(d, 1H, 酰胺 NH), 7.39(d, 1H, 酰胺 NH), 7.76(d, 1H, 酰胺 NH), 7.89(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0594] 当方案 I 在步骤 4 中示出吗啉作为反应物时, 中间体 4 可与其它杂环或胺反应以产生一组对应的中间体。然后所得中间体中的每一个都可根据方案 I 的步骤 5 被单独地去保护以产生式 I 化合物。例如, N-甲基哌嗪、哌嗪酮或二乙胺 ($\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$) 可单独地与中间体 4 反应以产生三个不同的式 I 化合物, 其中 $n = 0$ 且 $m = 0$ 。

[0595] 化合物 L 的制备

[0596] 因此,使用方案 I 中所示的工序,将 N-甲基哌嗪作为步骤 4 中的反应物,获得呈白色固体状的 [(3R, 4R, 5S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(4-甲基哌嗪子基)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A(中间体 50) (ESMS MH⁺1402.81)。如步骤 5 所示,将中间体 50 去保护,以得到呈白色固体状的化合物 L[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(4-甲基哌嗪子基)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A)。

[0597] ESMS MH⁺1288.74

[0598] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.20(d, 1H, 酰胺 NH), 7.38(d, 1H, 酰胺 NH), 7.79(d, 1H, 酰胺 NH), 7.89(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0599] 化合物 M 的制备

[0600] 使用方案 I 中所示的工序,将二乙胺作为步骤 4 中的反应物,获得呈白色固体状的 [(3R, 4R, 5S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-二乙基氨基-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A(中间体 51) (ESMS MH⁺1375.87)。

[0601] 根据方案 I 中的步骤 5,将中间体 51[(3R, 4R, 5S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-二乙基氨基-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A)去保护,以获得呈白色固体状的化合物 M[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-二乙基氨基-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A)。

[0602] ESMS MH⁺1261.82

[0603] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.18(d, 1H, 酰胺 NH), 7.39(d, 1H, 酰胺 NH), 7.80(d, 1H, 酰胺 NH), 7.82(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0604] 化合物 N 的制备

[0605] 使用方案 I 中所示的工序,将哌嗪酮作为步骤 4 中的反应物,获得呈白色固体状的 [(3R, 4R, 5S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(N-3-哌嗪酮)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A(中间体 52) (ESMS MH⁺1402.88)。

[0606] 然后根据方案 I 中的步骤 5 将中间体 52[(3R, 4R, 5S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(N-3-哌嗪酮)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A)去保护,以获得呈白色固体状的化合物 N[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(N-3-哌嗪酮)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A)。

[0607] ESMS MH⁺1288.81

[0608] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.12(d, 1H, 酰胺 NH), 7.91(d, 1H, 酰胺 NH), 8.10(d, 1H, 酰胺 NH), 8.32(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0609] 使用方案 I 中所示的工序,用适当的胺来制备以下化合物:

[0610] 化合物 AK(见表 17) [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-{1H-咪唑-4-基}-乙基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A

[0611] ESMS MH⁺1300.4

[0612] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 6.79(dd, 1H, 咪唑 CH), 7.25(d, 1H, 酰胺 NH), 7.54(dd, 2H, 咪唑 CH 和酰胺 NH), 7.82(d, 1H, 酰胺 NH), 8.04(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0613] 化合物 AF(见表 16) [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-甲氧基乙基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A

[0614] ESMS MH⁺1263.6

[0615] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.20(d, 1H, 酰胺 NH), 7.40(d, 1H, 酰胺 NH), 7.80(d, 1H, 酰胺 NH), 7.89(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0616] 化合物 AG(见表 16) [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-甲氧基乙基)甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A

[0617] ESMS MH⁺1277.6

[0618] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.19(d, 1H, 酰胺 NH), 7.41(d, 1H, 酰胺 NH), 7.78(d, 1H, 酰胺 NH), 7.89(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0619] 化合物 O(见表 9), [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(N-(3aR*, 6aS*)-2-甲基八氢吡咯并[3, 4-c]吡咯并)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A

[0620] ESMS MH⁺1314.7

[0621] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.21(d, 1H, 酰胺 NH), 7.41(d, 1H, 酰胺 NH), 7.79(d, 1H, 酰胺 NH), 7.79(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0622] 化合物 AJ(见表 16), [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(1, 4-二噁烷-2-基甲基)甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A

[0623] ESMS MH⁺1319.6

[0624] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.13(d, 1H, 酰胺 NH), 7.44(d, 1H, 酰胺 NH), 7.75(d, 1H, 酰胺 NH), 7.91(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0625] 化合物 J(见表 10), [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(硫代吗啉代)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A

[0626] ESMS MH⁺1291.58

[0627] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.18(d, 1H, 酰胺 NH), 7.42(d, 1H, 酰胺 NH), 7.76(d, 1H, 酰胺 NH), 7.92(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0628] 化合物 P(见表 11), [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(1, 1-二氧代-硫代吗啉代)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³环孢菌素 A

[0629] ESMS MH⁺1323.77

[0630] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.14(d, 1H, 酰胺 NH), 7.51(d, 1H, 酰胺 NH), 7.71(d, 1H, 酰胺 NH), 7.97(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0631] 化合物 X(见表 13), [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-高吗啉代)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A

[0632] ESMS MH⁺1289.67

[0633] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.19(d, 1H, 酰胺 NH), 7.41(d, 1H, 酰胺 NH), 7.78(d, 1H, 酰胺 NH), 7.91(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0634] 化合物 EK(见表 13), [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2, 2, 6, 6-四氟代-吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A

[0635] ESMS MH⁺1347.67

[0636] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.15(d, 1H, 酰胺 NH), 7.53(d, 1H, 酰胺 NH), 7.73(d, 1H, 酰胺 NH), 8.08(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0637] 化合物 EL[(3R, 4R, 5S)-(3, 3-二氟代-吡咯烷-1-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A

[0638] ESMS MH⁺1295. 91

[0639] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7. 17(d, 1H, 酰胺 NH), 7. 42(d, 1H, 酰胺 NH), 7. 75(d, 1H, 酰胺 NH), 7. 92(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0640] 化合物 EM[(3R, 4R, 5S)-(3, 3-二氟代-氮杂环丁烷-1-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A

[0641] ESMS MH⁺1281. 56

[0642] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7. 19(d, 1H, 酰胺 NH), 7. 41(d, 1H, 酰胺 NH), 7. 76(d, 1H, 酰胺 NH), 7. 92(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0643] 化合物 EN[(3R, 4R, 5S)-(4, 4-二氟代-哌啶-1-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A

[0644] ESMS MH⁺1309. 55

[0645] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7. 16(d, 1H, 酰胺 NH), 7. 42(d, 1H, 酰胺 NH), 7. 75(d, 1H, 酰胺 NH), 7. 90(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0646] 化合物 ER[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(3, 3, 4, 4-四氟代-吡咯烷-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A

[0647] ESMS MH⁺1331. 52

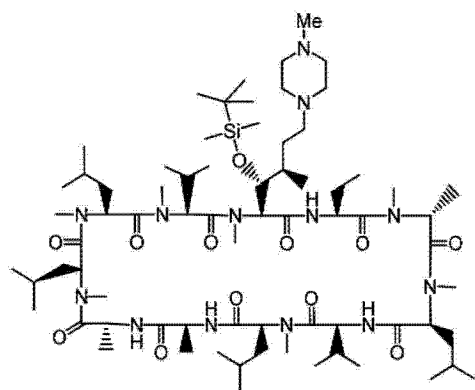
[0648] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7. 16(d, 1H, 酰胺 NH), 7. 50(d, 1H, 酰胺 NH), 7. 73(d, 1H, 酰胺 NH), 8. 03(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0649] 化合物 EQ(3R, 4R, 5S)-1-[双-(3, 3, 3-三氟代-丙基)-氨基]-[(4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A

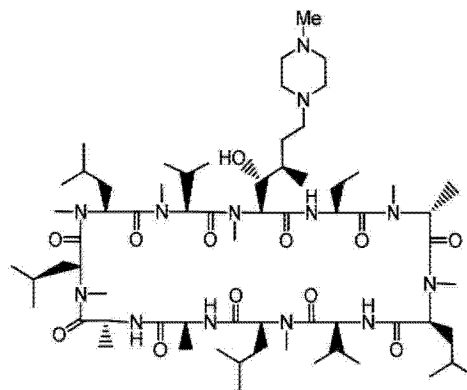
[0650] ES/MS :1398. 0MH⁺

[0651] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7. 11(d, 1H, 酰胺 NH), 7. 52(d, 1H, 酰胺 NH), 7. 73(d, 1H, 酰胺 NH), 7. 98(d, 1H, 酰胺 NH)。

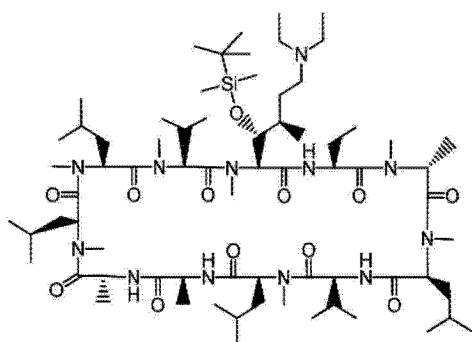
[0652]



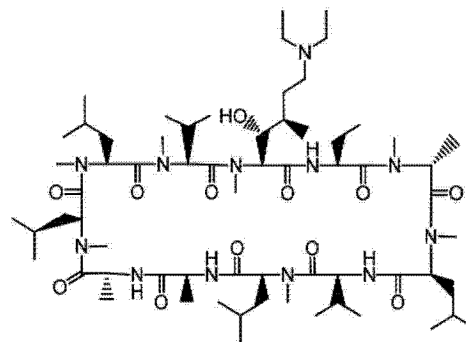
中间体50



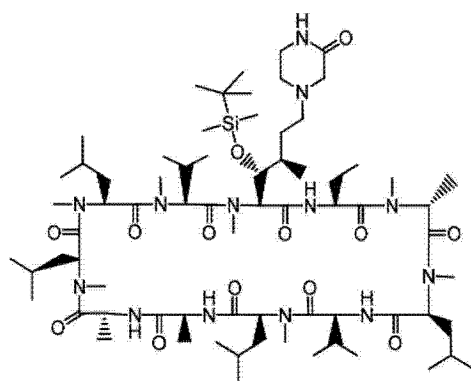
化合物L



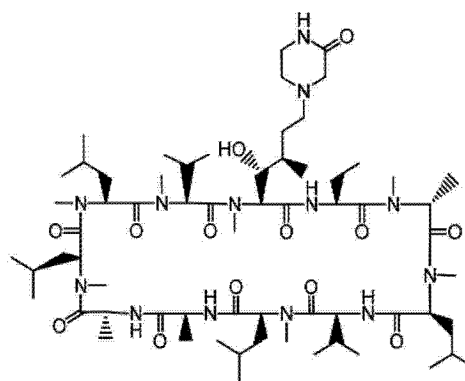
中间体51



化合物M

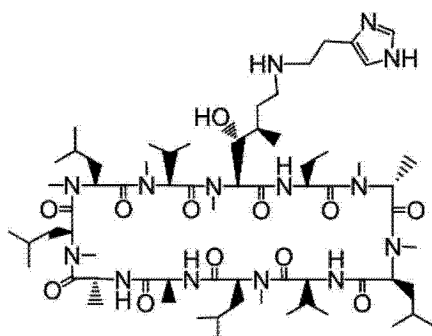


中间体52

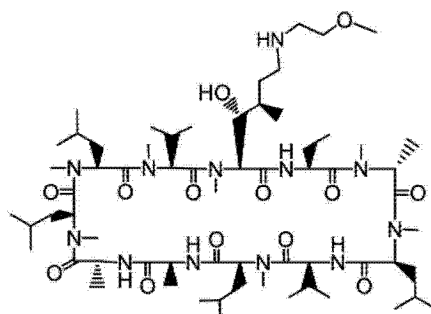


化合物N

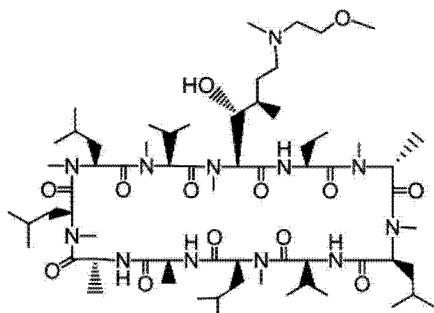
[0653]



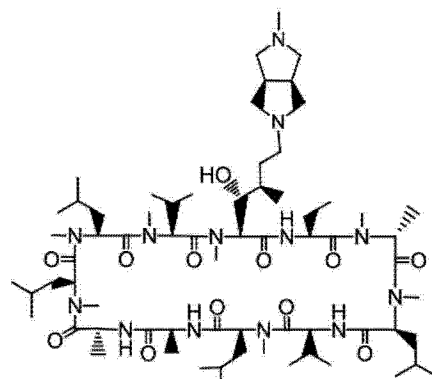
化合物AK



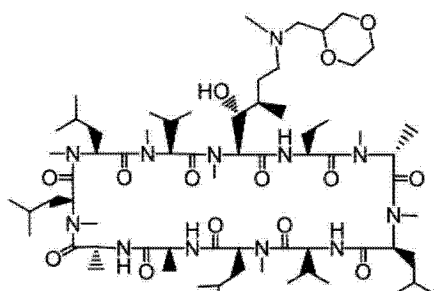
化合物AF



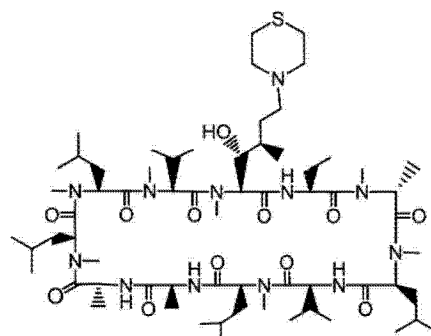
化合物AG



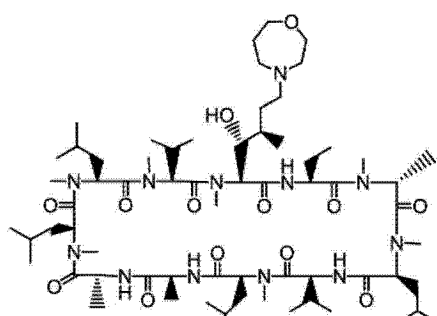
化合物O



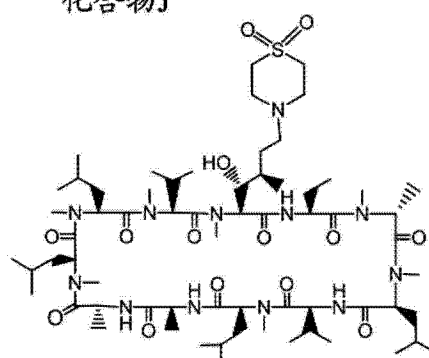
化合物AJ



化合物J

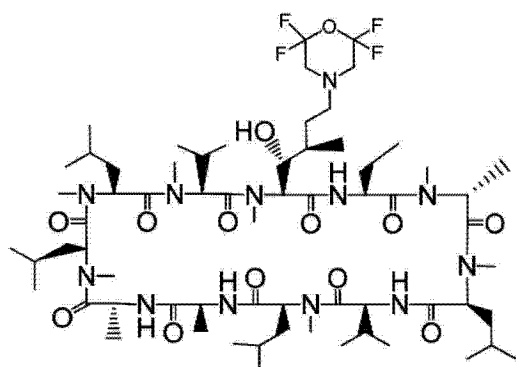


化合物X

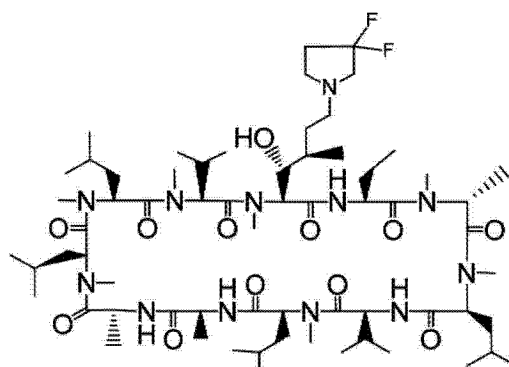


化合物P

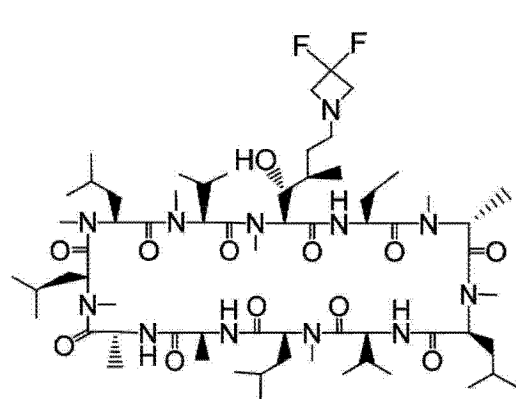
[0654]



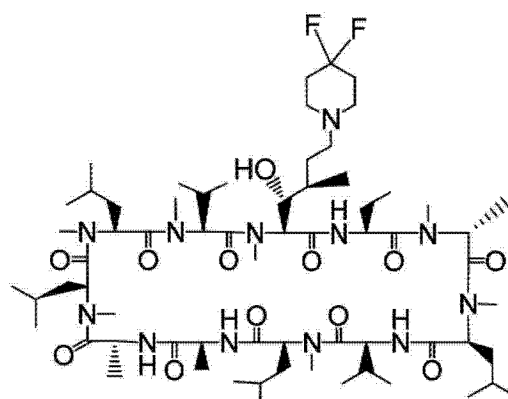
化合物EK



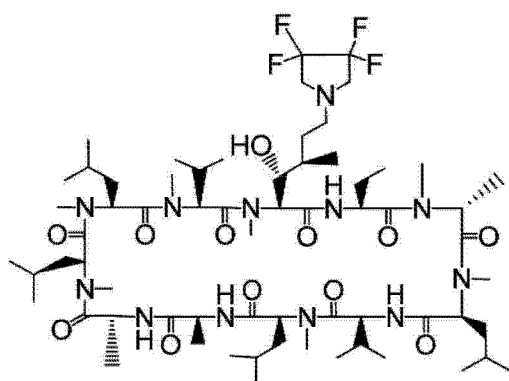
化合物EL



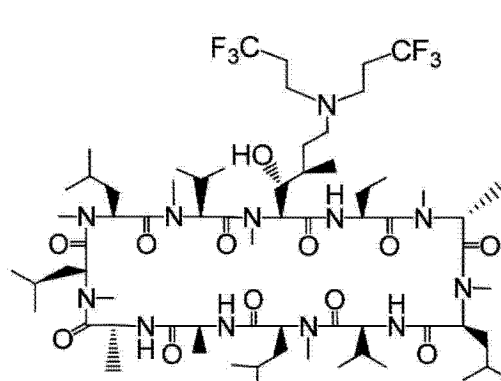
化合物EM



化合物EN



化合物ER



化合物EQ

[0655] 方案 II

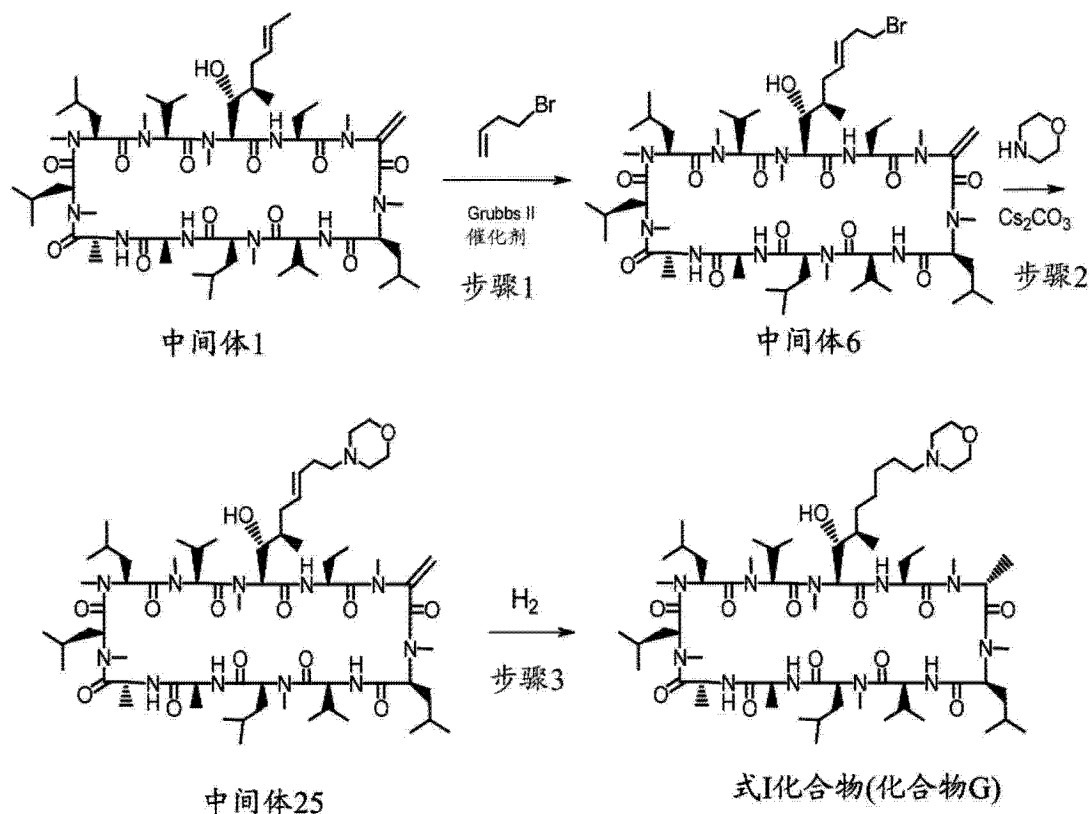
[0656] 用于获得具有式 I 的化合物的工序, 其中 $n = 3$ 且 $m = 0$ 。

[0657] 根据本文所述的方案, 1 位处侧链中的胺与环孢菌素骨架之间的距离可为变化的 (即 n 的值可在 0 与 4 之间调节)。

[0658] 例如, 方案 II 可使实践者能够获得式 I 化合物, 其中所述式 I 化合物在 1 位 α -碳处具有胺基, 其中 $n = 3$ 。

[0659] 方案 II

[0660]



[0661] 中间 体 6 的制备

[0662] 将 [亚甲基-Sar]³环孢菌素 A (中间 体 1) (242mg, 0.2mmol) 和 4-溴代丁-1-烯 (405mg, 3.0mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (4mL) 中。在添加 Grubbs 第二代催化剂 (40mg, 0.048mmol) 之前, 用氮气吹扫混合物, 然后回流 18 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后使用 100% 二氯甲烷 → 96% 二氯甲烷 / 4% 甲醇的溶剂梯度, 通过硅胶色谱法纯化所述反应混合物, 以提供呈灰白色固体状的 [(3E, 6R, 7R, 8S)-1-溴代-7-羟基-6-甲基-8-(甲基氨基)-壬-3-烯酸]¹环孢菌素 A (中间 体 6)。

[0663] Grubbs 第二代催化剂 (Grubbs II 催化剂) 在美国专利申请公开号 2003/0186855 中有所描述。如需要则可在步骤 1 中使用更长链的溴化烯烃以在 1 位产生更长的侧链。

[0664] ESMS MH⁺1306.7/1308.7

[0665] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.65 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.70 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.07 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0666] 中间 体 25 的制备

[0667] 将 3E, 6R, 7R, 8S)-1-溴代-7-羟基-6-甲基-8-(甲基氨基)-壬-3-烯酸]¹环孢菌素 A (中间 体 6) (260mg, 0.2mmol) 溶解于乙腈中。添加吗啉 (385μL, 0.4mmol)、碳酸铯 (255mg, 0.8mmol) 和催化量的碘化钾。在室温下, 将反应混合物搅拌 18 小时。添加另外量的吗啉 (100μL, 0.1mmol), 并且在蒸发挥发物之前, 将反应混合物搅拌 3 小时。使用 100% 甲醇 → 含有 0.21M 氨的甲醇的溶剂梯度, 通过 SCX 色谱法纯化残余物。将获得的材料溶解于乙酸乙酯中, 用水洗涤三次, 经硫酸钠干燥并且浓缩, 以得到呈白色固体状的 [(3E, 6R, 7R, 8S)-7-羟基-6-甲基-8-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-壬-3-烯酸]¹[亚甲基-Sar]³环孢菌素 A (中间 体 25)。

[0668] ESMS MH⁺1313.8

[0669] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.17 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.62 (m, 2H, 酰胺 NH), 8.00 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0670] 化合物 G 的制备

[0671] 将 [(3E, 6R, 7R, 8S)-7-羟基-6-甲基-8-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-壬-3-烯酸] 1 [亚甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (中间体 25) (68mg, 0.054mmol) 溶解于乙醇 (6mL) 中, 用 10% 钨碳 (68mg) 处理, 然后置于 1atm 氢气氛下 65 小时。将新鲜的催化剂 (68mg) 添加至反应混合物中并且再进行 24 小时的氢化。通过硅藻土过滤反应混合物, 然后在真空中浓缩。使用 100% 二氯甲烷 $\rightarrow$ 95% 二氯甲烷 / 5% 甲醇的溶剂梯度, 通过硅胶色谱法纯化残余物, 以提供呈白色固体状的 [(6R, 7R, 8S)-7-羟基-6-甲基-8-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-壬酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 G)。

[0672] ESMS MH^+ 1317.8

[0673] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.17 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.50 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.69 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.91 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0674] 使用方案 II 中所示的工序, 用适当的胺来制备以下化合物:

[0675] 化合物 AH (见表 16) [(6R, 7R, 8S)-7-羟基-6-甲基-8-(甲基氨基)-1-N-二乙基氨基-壬酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A

[0676] ESMS MH^+ 1303.8

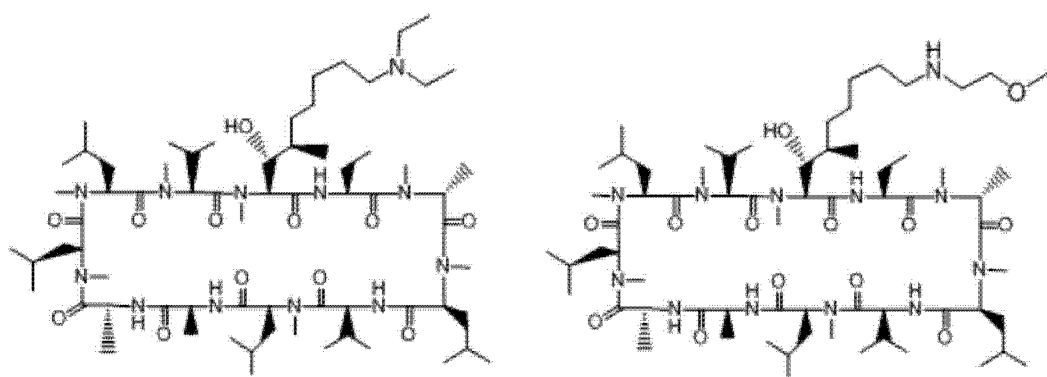
[0677] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.14 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.50 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.67 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.93 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0678] 化合物 AI (见表 16) [(6R, 7R, 8S)-7-羟基-6-甲基-8-(甲基氨基)-1-N-(2-甲氧基)乙基氨基-壬酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A

[0679] ESMS MH^+ 1305.7

[0680] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.16 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.51 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.67 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.93 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0681]



化合物 AH

化合物 AI

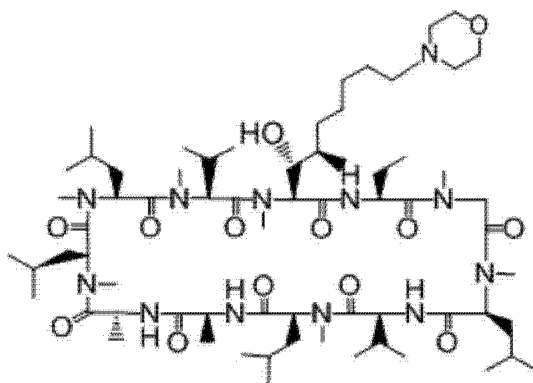
[0682] 化合物 C (见表 4) [(6R, 7R, 8S)-7-羟基-6-甲基-8-(甲基氨基)-1-N-吗啉基-壬酸] 1 环孢菌素 A

[0683] ESMS MH^+ 1303.8

[0684] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.15 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.5 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.7 (d, 1H, 酰胺

NH), 7.95 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0685]



化合物 C

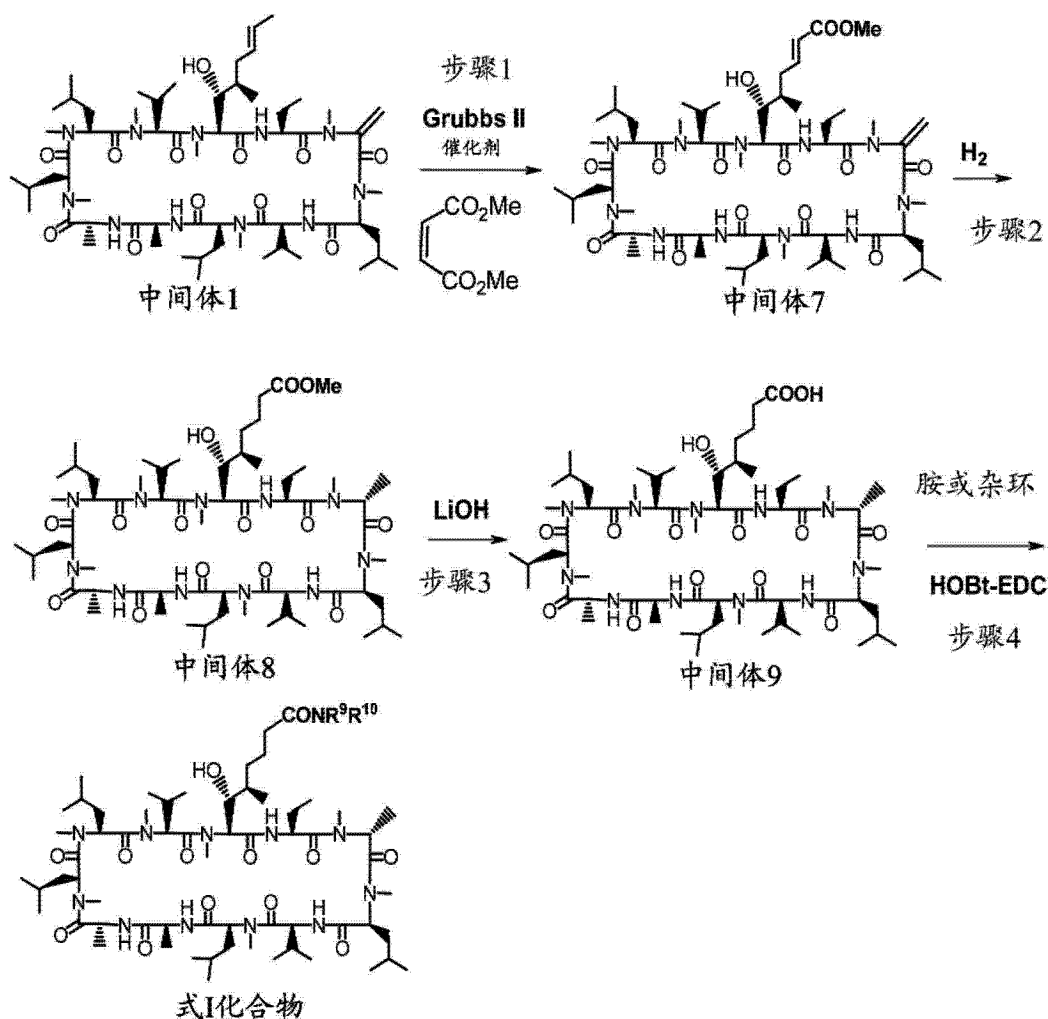
[0686] 方案 III

[0687] 用于获得具有式 I 的化合物的工序, 其中 $n = 1$ 且 $m = 1$ 。

[0688] 方案 III 和 IV 描述了用于合成式 I 的酰胺的有效工艺。方案 III 描述了使用 Grubbs II 催化剂的复分解的使用,而方案 IV 描述了 Wittig 化学的使用。复分解途径(方案 III)比从中间体 1 开始的 Wittig 途径(方案 IV)短两个步骤。

[0689] 方案 III

[0690]



[0691] 中间体7的制备

[0692] 将亚甲基-Sar]³环孢菌素A(中间体1)(242mg, 0.2mmol)和马来酸二甲酯(376μL, 3.0mmol)溶解于无水二氯甲烷(4mL)中。在添加Grubbs第二代催化剂(40mg, 0.048mmol)前,用氮气吹扫混合物,然后回流18小时。将反应混合物冷却至室温,然后使用100%二氯甲烷→96%二氯甲烷/4%甲醇的溶剂梯度,通过硅胶色谱法纯化所述反应混合物,以提供呈灰白色固体状的[[(2E, 5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛-2-烯二酸]甲酯]¹[亚甲基-Sar]³环孢菌素A(中间体7)。

[0693] ESMS MH⁺1258.98

[0694] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 5.74(d, 1H, 烯烃), 7.00(dt, 1H, 烯烃), 7.18(d, 1H, 酰胺NH), 7.51(d, 1H, 酰胺NH), 7.60(d, 1H, 酰胺NH), 7.79(d, 1H, 酰胺NH)。

[0695] 制备中间体8

[0696] 将[[(2E, 5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛-2-烯二酸]甲酯]¹[亚甲基-Sar]³环孢菌素A(中间体7)(68mg, 0.054mmol)溶解于乙醇(6mL)中,用10%钯碳(68mg)处理,然后置于1atm氢气氛围下65小时。将新鲜的催化剂(68mg)添加至反应混合物中并且再进行24小时的氢化。通过硅藻土过滤反应混合物,然后在真空中浓缩。使用100%二氯甲烷→95%二氯甲烷/5%甲醇的溶剂梯度,通过硅胶色谱法纯化残余物,以提供呈白色固体状的[[(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛二酸]甲酯]¹[(R)-甲

基-Sar]³环孢菌素 A(中间体 8)。

[0697] ESMS MH⁺1262.71

[0698] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.15(d, 1H, 酰胺 NH), 7.48(d, 1H, 酰胺 NH), 7.70(d, 1H, 酰胺 NH), 7.78(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0699] 从中间体 8 制备中间体 9

[0700] 将 [[(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛二酸] 甲酯]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(中间体 8) (0.34g, 0.27mmol) 溶解于四氢呋喃 (30mL) 中, 然后用氢氧化钾 (64mg, 1.5mmol) 在水 (4mL) 中的溶液处理。在室温下将反应混合物搅拌 25 小时, 然后浓缩。用乙酸乙酯和 HCl 1N 处理残余物。用盐水洗涤有机相, 干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩。使用 100% 二氯甲烷 → 95% 二氯甲烷 / 5% 甲醇的溶剂梯度, 通过硅胶色谱法纯化残余物, 以提供呈白色固体状的 [[(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛二酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(中间体 9)。

[0701] ESMS MH⁺1248.6

[0702] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.21(d, 1H, 酰胺 NH), 7.61(d, 1H, 酰胺 NH), 7.69(d, 1H, 酰胺 NH), 8.03(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0703] 如下所述, 方案 III 中示出的工序通常可适用于产生多种式 I 化合物, 这取决于在方案 III 的步骤 4 中与中间体 9 反应的胺或杂环的结构。

[0704] 从中间体 9 制备化合物 H

[0705] 将 [[(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛二酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(中间体 9) (50mg, 0.04mmol) 溶解于乙腈 (2mL) 中, 并且在 0°C 下, 在氮气下搅拌。添加吗啉 (8μL, 0.09mmol), 然后 N-羟基苯并三唑 (10mg, 0.05mmol), 然后 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (11mg, 0.056mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后允许其温热至室温并且搅拌 17 小时。去除挥发物, 并且在乙酸乙酯与水之间分配残余物, 用水、盐水洗涤有机相, 然后经硫酸钠干燥, 然后在真空中浓缩, 以得到呈白色固体状的 [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 H)。

[0706] ESMS MH⁺1318.0

[0707] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.15(d, 1H, 酰胺 NH), 7.52(d, 1H, 酰胺 NH), 7.72(d, 1H, 酰胺 NH), 8.01(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0708] 从中间体 9 制备化合物 T

[0709] 通过用 N-甲基哌嗪取代用以制备化合物 H 的上述工序中的吗啉, 在使用 100% 甲醇 → 含 0.14M 氨的甲醇的溶剂梯度通过 SCX 色谱法纯化后, 获得呈白色固体状的 [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 T)。

[0710] ESMS MH⁺1330.8

[0711] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.14(d, 1H, 酰胺 NH), 7.51(d, 1H, 酰胺 NH), 7.71(d, 1H, 酰胺 NH), 8.00(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0712] 从中间体 9 制备化合物 U

[0713] 通过用二乙胺取代用以制备化合物 H 的上述工序中的吗啉, 在使用 100% 二氯

甲烷→95%二氯甲烷/5%甲醇的溶剂梯度通过硅胶色谱法纯化后,获得呈白色固体状的[(5R,6R,7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-二乙基氨基-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素A(化合物U)。

[0714] ESMS MH⁺1303.8

[0715] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.12(d, 1H, 酰胺 NH), 7.50(d, 1H, 酰胺 NH), 7.69(d, 1H, 酰胺 NH), 7.98(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0716] 从中间体9制备化合物W

[0717] 通过用2-氨基-乙磺酸二甲基酰胺取代用以制备化合物H的上述工序中的吗啉,在使用甲醇通过SCX色谱法纯化后,获得呈白色固体状的[(5R,6R,7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(2-{磺酸二甲基酰胺}-乙基氨基)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素A(化合物W)。

[0718] ESMS MH⁺1382.6

[0719] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 6.99(t, 1H, 酰胺 NH), 7.23(d, 1H, 酰胺 NH), 7.62(d, 1H, 酰胺 NH), 7.80(d, 1H, 酰胺 NH), 8.12(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0720] 从中间体9制备化合物Y

[0721] 通过用2-(1H-咪唑-4-基)-乙胺取代用以制备化合物H的上述工序中的吗啉,在使用100%甲醇→含0.14M氨的甲醇的溶剂梯度通过SCX色谱法纯化后,获得呈白色固体状的[(5R,6R,7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(2-{1H-咪唑-4-基}-乙基氨基)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素A(化合物Y)。

[0722] ESMS MH⁺1341.9

[0723] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 6.61(m, 1H, 酰胺 NH), 6.82(bs, 1H, 咪唑 CH), 7.22(d, 1H, 酰胺 NH), 7.56(bs, 1H, 咪唑 CH), 7.64(d, 1H, 酰胺 NH), 7.78(d, 1H, 酰胺 NH), 8.12(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0724] 从中间体9制备化合物Z

[0725] 通过用硫代吗啉1,1-二氧化物取代用以制备化合物H的上述工序中的吗啉,在使用甲醇通过SCX色谱法纯化后,获得呈白色固体状的[(5R,6R,7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-({1,1-二氧代}硫代吗啉-4-基)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素A(化合物Z)。

[0726] ESMS MH⁺1365.3

[0727] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.21(d, 1H, 酰胺 NH), 7.58(d, 1H, 酰胺 NH), 7.74(d, 1H, 酰胺 NH), 8.08(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0728] 化合物H、T、U、W、Y以及Z的化学结构和由此的式在下文中示出。

[0729] 从中间体9制备化合物ZZ

[0730] 通过用(3aR*,6aS*)-2-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯取代用以制备化合物H的上述工序中的吗啉,在使用100%甲醇至含0.14M氨的甲醇的溶剂梯度通过SCX色谱法纯化后,获得呈白色固体状的[(5R,6R,7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(N-(3aR*,6aS*)-2-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯并)-1-氧代-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素A(化合物ZZ)。

[0731] ESMS MH⁺1356.6

[0732] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.13 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.50 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.71 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.00 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0733] 从中间体 9 制备化合物 ZY

[0734] 通过用 2-甲氧基-乙胺 取代用以制备化合物 H 的上述工序中的吗啉, 在使用 100% 二氯甲烷至 95% 二氯甲烷 / 5% 甲醇的溶剂梯度通过硅胶色谱法纯化后, 获得呈白色固体状的 [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(2-甲氧基乙基氨基)-1-氧代-辛酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 ZY)。

[0735] ESMS MH^+ 1306.0

[0736] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 6.39 (bt, 1H, 酰胺 NH), 7.20 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.59 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.78 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.11 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0737] 从中间体 9 制备化合物 ZX

[0738] 通过用 (1,4-二噁烷-2-基甲基)胺 取代用以制备化合物 H 的上述工序中的吗啉, 在使用 100% 二氯甲烷至 95% 二氯甲烷 / 5% 甲醇的溶剂梯度通过硅胶色谱法纯化后, 获得呈白色固体状的 [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(1,4-二噁烷-2-基甲基)氨基)-1-氧代-辛酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 ZX)。

[0739] ESMS MH^+ 1347.7

[0740] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 6.41 (dd, 1H, 酰胺 NH), 7.20 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.62 (bs, 2H, 酰胺 NH), 7.78 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.12 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0741] 使用方案 III 中描述的工序, 在步骤 4 中用哌啶来制备化合物 Q。

[0742] 化合物 Q (见表 11) [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-哌啶子基-1-氧代-辛酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A

[0743] ESMS MH^+ 1315.6

[0744] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.14 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.51 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.71 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.02 (d, 1H, 酰胺 NH)。

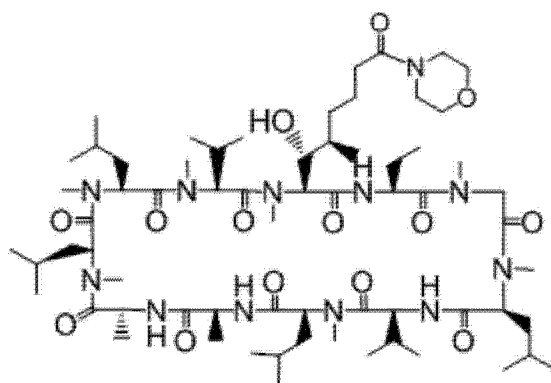
[0745] 使用方案 III 中描述的工序, 在步骤 4 中用环孢菌素 A 作为原料且吗啉作为胺来制备化合物 E。

[0746] 化合物 E [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-1-氧代-辛酸] 1 环孢菌素 A

[0747] ESMS MH^+ 1303.68

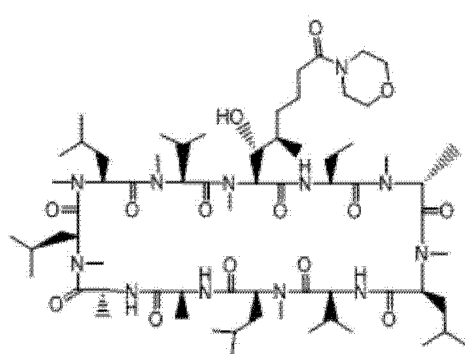
[0748] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.15 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.5 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.75 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.1 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0749]

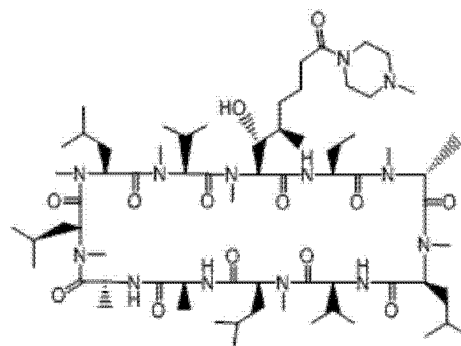


化合物 E

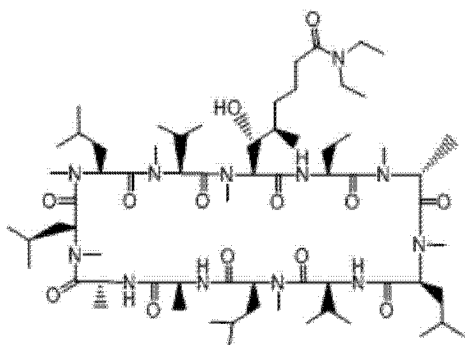
[0750]



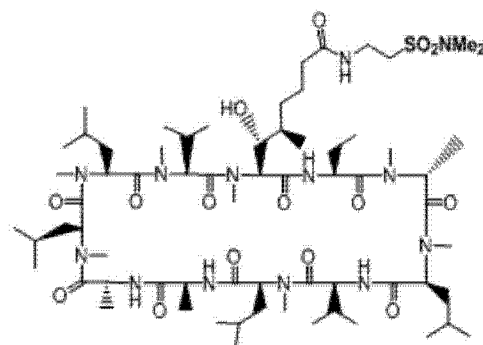
化合物 H



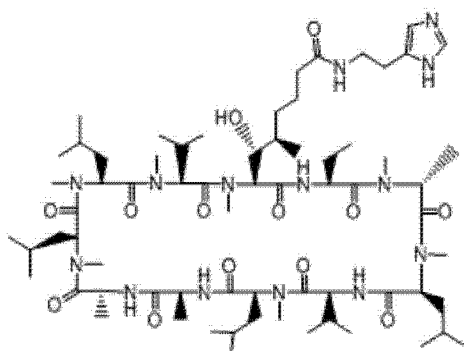
化合物 T



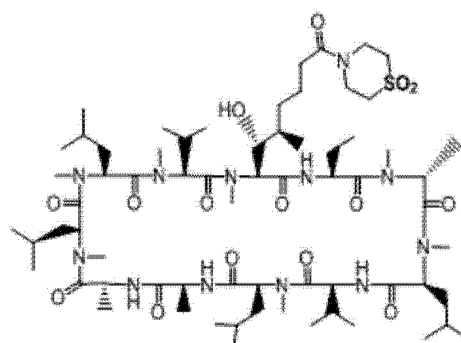
化合物 U



化合物 W

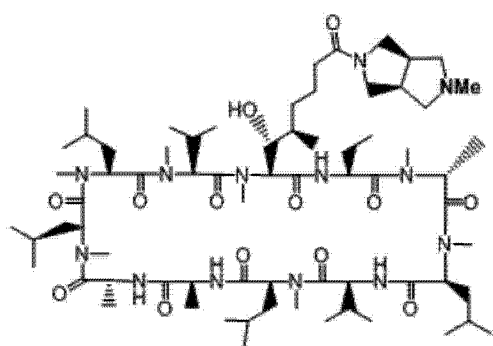


化合物 Y

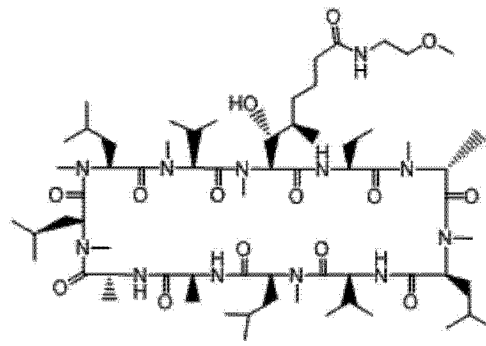


化合物 Z

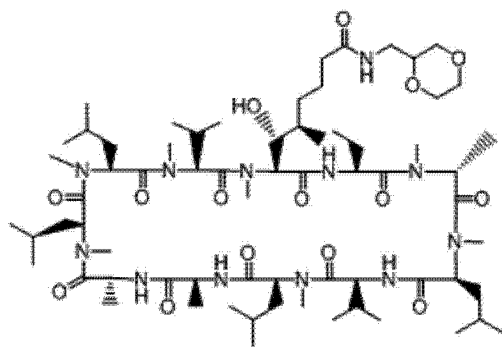
[0751]



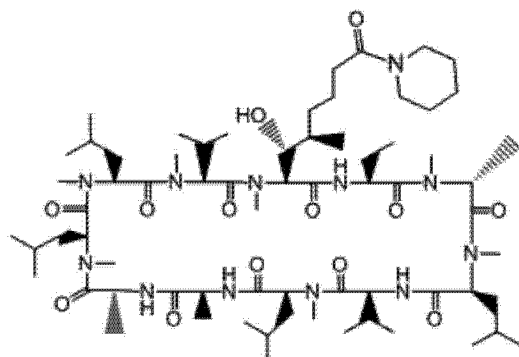
化合物 ZZ



化合物 ZY



化合物 ZX



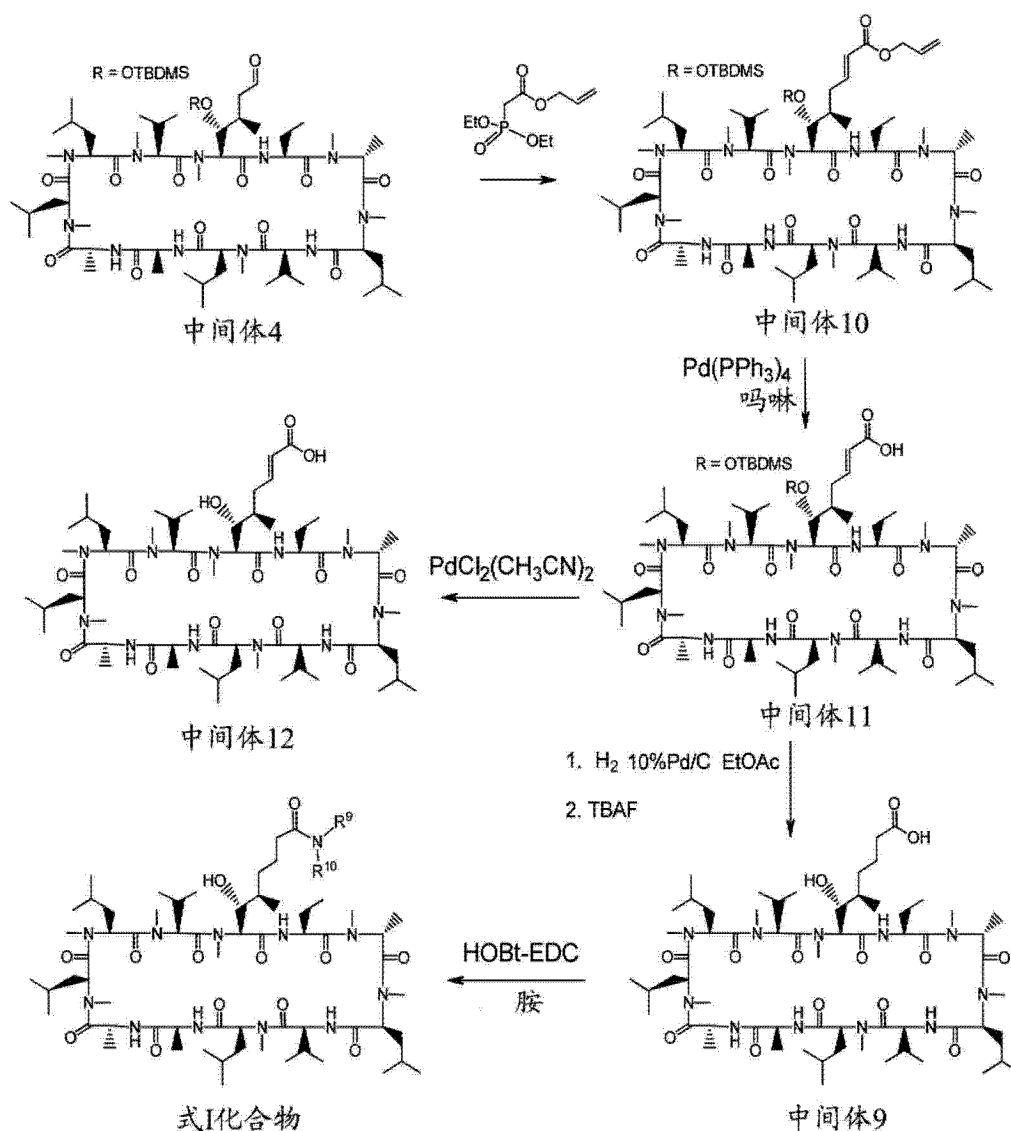
化合物 Q

[0752] 方案 IV

[0753] 用于获得具有式 I 的化合物的工序, 其中 $n = 1$ 且 $m = 1$

[0754] 方案 IV

[0755]



[0756] 对于方案 IV, 如以上方案 I 所述来制备中间体 4。

[0757] 从中间体 4 制备中间体 10

[0758] 向氯化锂 (127mg, 3mmol) 在乙腈 (5mL) 中的悬浮液中相继添加二异丙基乙胺 (522uL, 3mmol) 和烯丙基膦酰基乙酸二乙酯 (89uL, 0.42mmol)。在添加 [(3R, 4R, 5S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸]1[(R)-甲基-Sar]3 环孢菌素 A (中间体 4) (393mg, 0.3mmol) 在乙腈/甲醇中 (50/50, 8mL) 的溶液前, 在室温下搅拌混合物 15 分钟。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后在真空中浓缩。在乙酸乙酯与 1M HCl 之间分配残余物, 再用 1M HCl, 继而用饱和的碳酸氢钠水溶液将有机相洗涤两次。有机相经硫酸钠干燥, 然后在真空中浓缩。使用 100% 二氯甲烷至 95% 二氯甲烷/5% 甲醇的溶剂梯度, 通过硅胶色谱法纯化残余物, 以提供呈白色固体状的 [(2E, 5R, 6R, 7S)-6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛-2-烯二酸] 烯丙酯]1[(R)-甲基-Sar]3 环孢菌素 A (中间体 10)。

[0759] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 5.73 (d, 1H, 烯炔), 7.06 (dt, 1H, 烯炔), 7.5 (m, 2H, 酰胺 NH), 7.90 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.37 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0760] 从中间体 10 制备中间体 11

[0761] 在添加四(三苯基膦)钯(0) (16mg, 0.0138mmol) 之前和之后, 使氮气鼓泡通过 [(2E, 5R, 6R, 7S)-6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛二酸] 烯丙酯 1[(R)-甲基-Sar]3 环孢菌素 A(中间体 10) (97mg, 0.069mmol) 在无水 THF (4mL) 中的溶液 5 分钟。然后添加吗啉 (62uL, 0.69mmol) 并且将反应混合物在室温下搅拌 20 小时。去除挥发物且将残余物溶解于乙酸乙酯中, 并且用 1M HCl 洗涤两次, 接着用盐水洗涤一次。有机相经硫酸钠干燥, 然后在真空中浓缩。NMR 分析表明反应未完成, 并且因此如上所述再次处理混合物, 并且这次在室温下搅拌 3 天。以上处理提供残余物, 使用 100% 二氯甲烷至 96% 二氯甲烷 / 4% 甲醇的溶剂梯度, 通过硅胶色谱法纯化所述残余物, 以提供呈白色固体状的 [(2E, 5R, 6R, 7S)-6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛-2-烯二酸] 1[(R)-甲基-Sar]3 环孢菌素 A(中间体 11)。

[0762] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.49 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.59 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.78 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.42 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0763] 从中间体 11 制备中间体 12

[0764] 在添加双(乙腈)二氯化钯(II) (1mg, 0.004mmol) 前, 使氮气鼓泡通过 [(2E, 5R, 6R, 7S)-6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛-2-烯二酸] 1[(R)-甲基-Sar]3 环孢菌素 A(中间体 11) (56mg, 0.041mmol) 在无水丙酮 (2mL) 中的溶液 5 分钟。在室温下将反应混合物搅拌 17 小时, 然后添加另外的无水丙酮 (2mL) 和双(乙腈)二氯化钯(II) (1mg, 0.004mmol), 并且将反应混合物进一步搅拌 3 天。使用乙醚和甲醇作为溶剂, 通过硅藻土过滤反应混合物。蒸发溶剂并且使用 100% 二氯甲烷至 95% 二氯甲烷 / 5% 甲醇的溶剂梯度, 通过硅胶色谱法纯化获得的残余物, 以提供呈白色固体状的 [(2E, 5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛-2-烯二酸] 1[(R)-甲基-Sar]3 环孢菌素 A(中间体 12)。

[0765] $\text{ESMS MH}+1246.7$

[0766] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.19 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.50 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.65 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.05 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0767] 从中间体 11 制备中间体 9

[0768] 将 [(2E, 5R, 6R, 7S)-6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛-2-烯二酸] 1[(R)-甲基-Sar]3 环孢菌素 A(中间体 11) (100mg, 0.073mmol) 溶解于甲醇 (20mL) 中, 用 10% 钯碳 (50mg) 处理, 然后置于 1atm 氢气氛下 17 小时。通过硅藻土过滤反应混合物, 然后在真空中浓缩, 以提供呈白色固体状的中间体 11 的二氢形式 [[(5R, 6R, 7S)-6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛二酸] 1[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(中间体 56)。

[0769] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.49 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.83 (m, 2H, 酰胺 NH), 8.30 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0770] 用四丁基氟化铵在四氢呋喃 (350uL, 0.35mmol) 中的 1M 溶液处理 [(5R, 6R, 7S)-6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛二酸] 1[(R)-甲基-Sar]3 环孢菌素 A(中间体 56) (95mg, 0.07mmol) 在四氢呋喃 (4mL) 中的溶液。在室温下将反应混合物搅拌 23 小时。去除挥发物, 并且在乙酸乙酯和水之间分配残余物, 用水将有机相洗涤两次, 然后经硫酸钠干燥, 然后在真空中浓缩。使用 100% 二氯甲烷至

94% 二氯甲烷 /6% 甲醇的溶剂梯度,通过硅胶色谱法纯化残余物,以提供呈白色固体状的 [[(5R, 6R, 7S) -6- 羟基 -5- 甲基 -7-(甲基氨基)- 辛二酸]1[(R)- 甲基 -Sar]3 环孢菌素 A(中间体 9)。

[0771] ESMS MH+1248.6

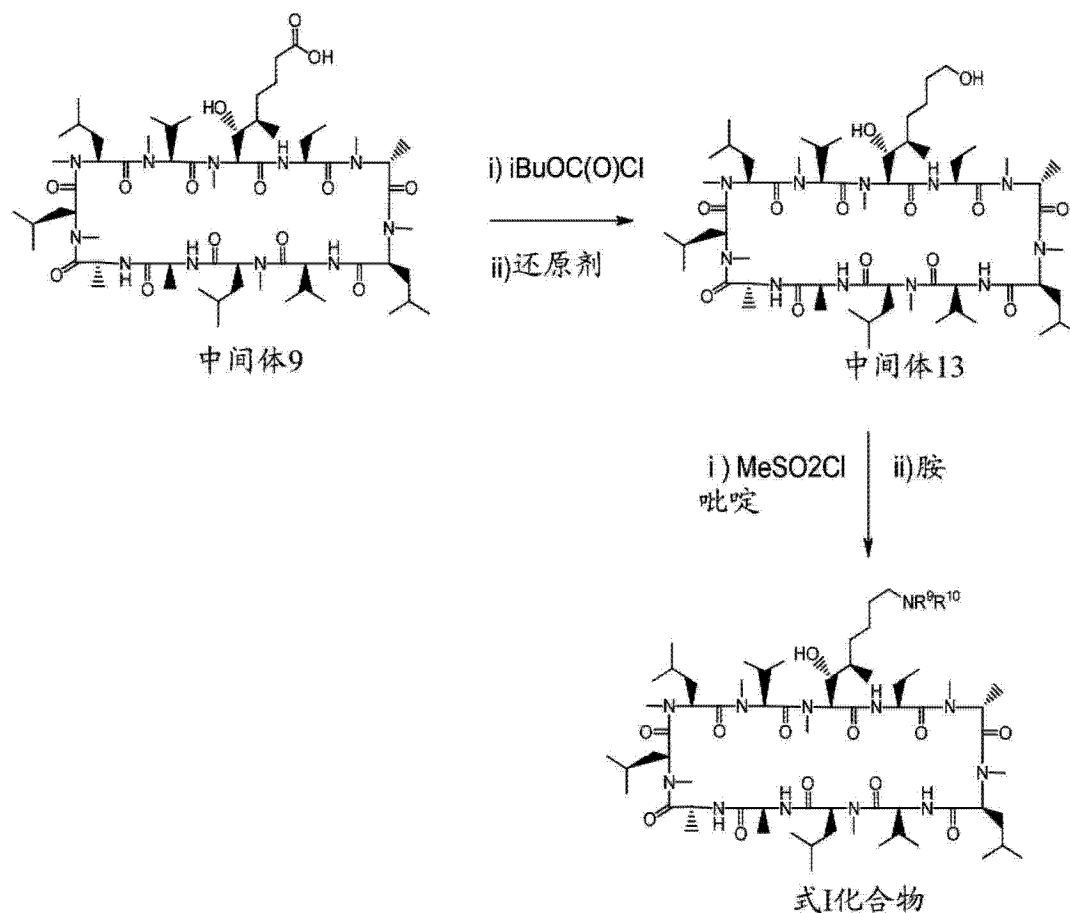
[0772] ^1H NMR(CDC13, ppm) δ 7.21 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.61 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.69 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.03 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0773] 如以上方案 III 步骤 4 中所述,进行方案 IV 中的最终步骤,中间体 9 向式 I 化合物的转化。

[0774] 方案 V

[0775] 用于获得具有式 I 的化合物的工序,其中 $n = 2$ 且 $m = 0$

[0776]



[0777] 制备中间体 9

[0778] 出于方案 V 的目的,如方案 IV 中所述来制备中间体 9。

[0779] 制备中间体 13

[0780] 向中间体 9 在溶剂如二氯甲烷中的溶液中添加异丁基碳酰氯以及碱如三乙胺。通过过滤去除固体后,蒸发溶剂以得到酸酐。将酸酐溶解于溶剂如二噁烷中并且添加还原剂如硼氢化钠以得到醇,中间体 13。

[0781] 从中间体 13 制备式 I 化合物

[0782] 将中间体 13 溶解于 DCM 中,并且添加甲磺酰氯和吡啶。将产物溶解于如乙腈的溶剂中并且添加如碳酸铯的碱。添加所需的胺,并且在室温与 60° 之间的温度下,搅拌反应混

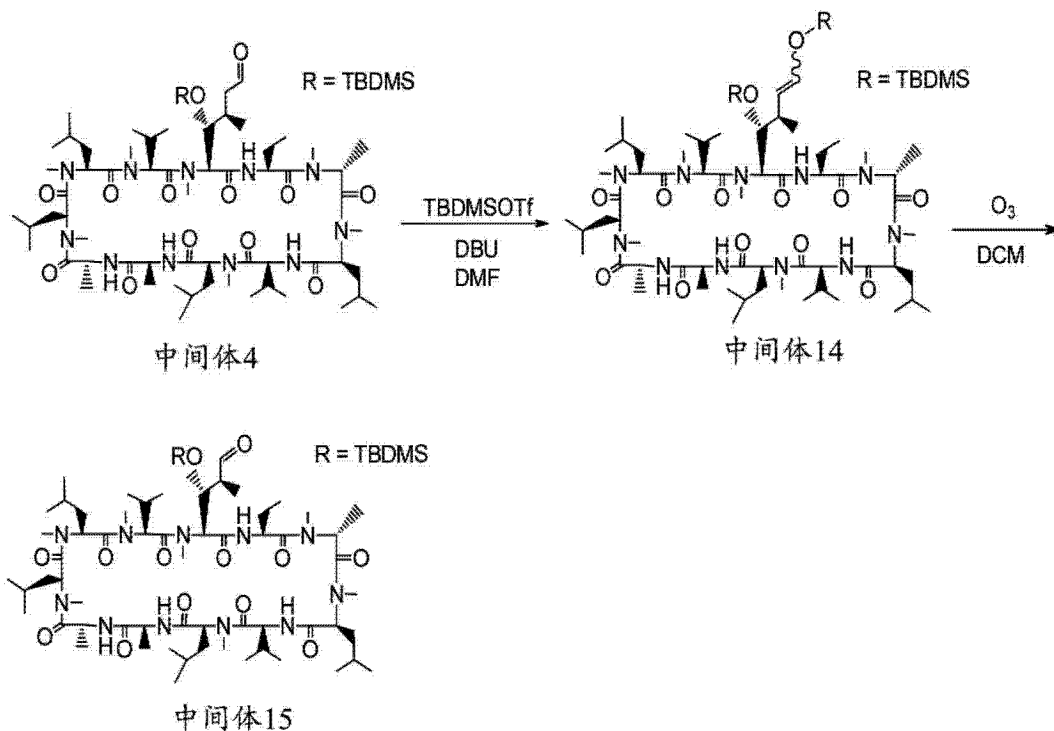
合物以得到式 I 化合物,如方案 V 中所示。

[0783] 通过使用替代的起始醛,如中间体 15,如下所示,其包含少一个的碳并且使用与方案 IV 和 Xa 中描述的相同的化学法来制备胺,其中 $n = 1$ 且 $m = 0$,并且制备酰胺,其中 $n = 0$ 且 $m = 1$ 。可如以下方案 VI 中所示来制备用于这种合成的替代的起始醛。

[0784] 方案 VI

[0785] 制备中间体 15(醛)

[0786]



[0787] 制备中间体 4

[0788] 出于方案 VI 的目的, 根据方案 I 制备中间体 4。

[0789] 制备中间体 14

[0790] 向冷却至 0℃的 [(3R, 4R, 5S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸]¹[亚甲基-Sar]³环孢菌素 A (中间体 4) (0.4g) 在 DMF (1ml) 中的溶液中添加 DBU (0.5ml), 然后逐滴添加 TBDMSOTf (0.38ml) 在 DMF (0.5ml) 中的溶液, 并且在氮气气氛下, 将反应物搅拌 18 小时。经过这段时间后, 用乙酸乙酯 (10ml) 和水 (10ml) 稀释反应混合物。分离, 干燥, 过滤并且在减压下蒸发有机层。

[0791] 使用 100%二氯甲烷→2%甲烷/98%二氯甲烷的溶剂梯度,通过 MPLC 色谱法纯化粗产物,以得到呈白色固体状的中间体 14。

[0792] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.43 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.58 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.93 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.58 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0793] 制备中间体 15

[0794] 根据用于制备中间体 3 的方法 (方案 1, 步骤 2) 来制备中间体 14 (0.33g, 约 0.23mmol) 的溶液, 以得到呈澄清油状的 [(2R, 3R, 4S)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-甲基-4-(甲基氨基)-1-氧代-戊酸]¹¹ 亚甲基-Sar¹³环孢菌素 A, 中间体 15。

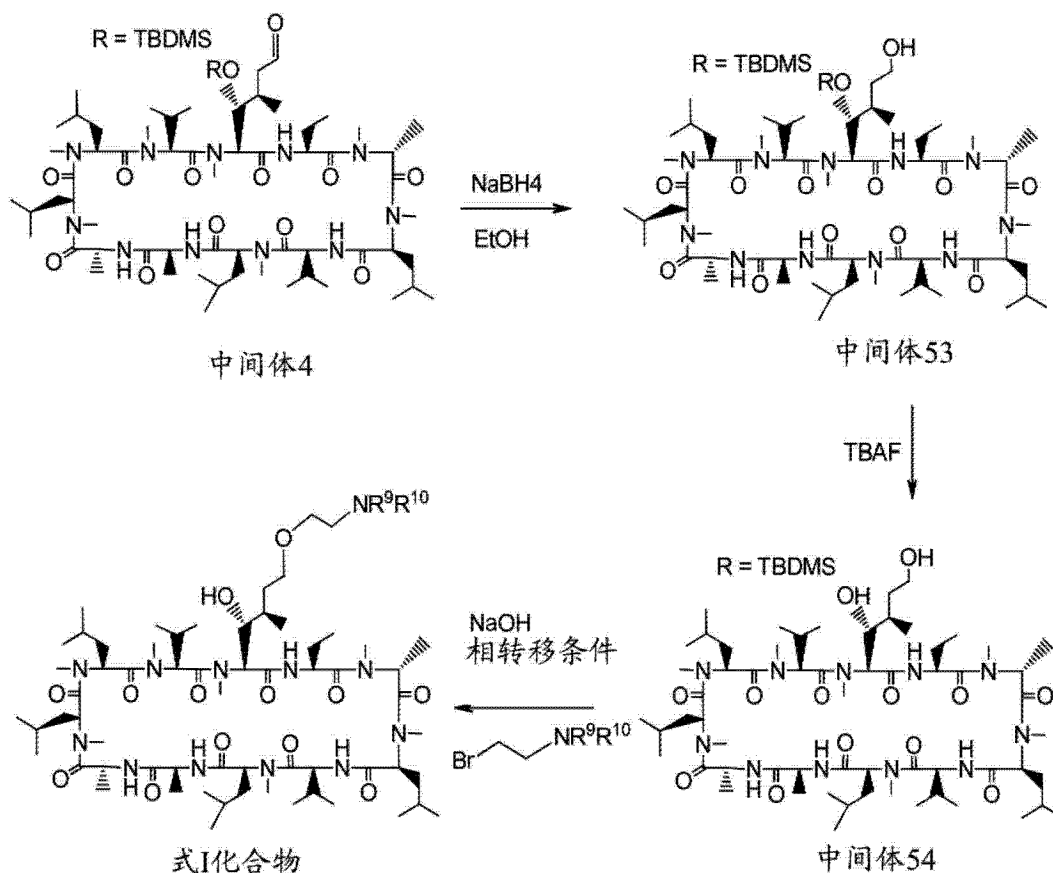
[0795] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.44 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.47 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.97 (d, 1H, 酰胺

NH), 8.67 (d, 1H, 酰胺 NH), 9.52 (s, 1H, 醛 H)。

[0796] 方案 VII

[0797] 用于获得具有式 I 的化合物的工序, 其中 R^8 为 CH_2O , $n = 2$ 且 $m = 0$

[0798]



[0799] 制备中间体 53

[0800] 如 US 2004/0110666 中所述, 通过使用在如甲醇的溶剂中的硼氢化钠还原醛, 中间体 4, 来制备中间体 53。

[0801] 具体地, 将中间体 4 (0.17g, 0.13mmol) 溶解于甲醇 (5ml) 中, 并且在搅拌下添加硼氢化钠 (0.01g, 0.26mmol)。在搅拌 3 小时后, 蒸发反应混合物并且在乙酸乙酯和水之间分配残余物。分离乙酸乙酯层并且经无水硫酸镁干燥。蒸发产物以得到中间体 53。

[0802] $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, ppm) δ 7.57 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.81 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.72 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.40 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0803] 制备中间体 54

[0804] 将中间体 53 (0.18g, 0.13mmol) 溶解于 THF (2ml) 中, 并且通过搅拌过夜, 用 1M 四丁基氟化铵 (0.2ml, 0.2mmol) 去保护。蒸发溶剂并且将残余物吸收在二氯甲烷中, 用水 ($\times 3$) 洗涤并且经无水硫酸镁干燥。通过蒸发去除溶剂以得到粗化合物, 将其通过 MPLC 纯化得到需要的中间体 54。

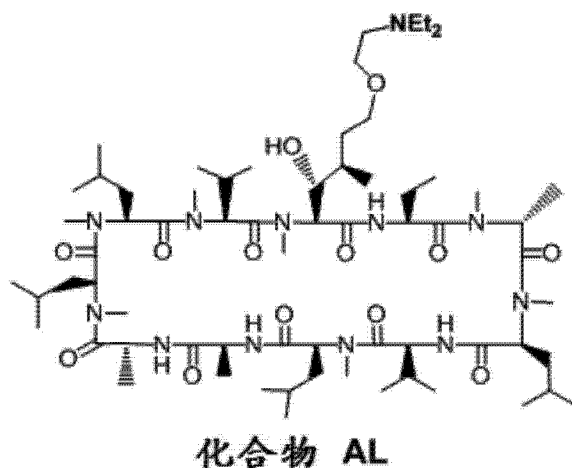
[0805] $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, ppm) δ 7.32 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.53 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.86 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.17 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0806] 从中间体 54 制备式 I 化合物

[0807] 将中间体 54 (0.07g, 0.058mmol) 溶解于 DCM (1ml) 中, 并且向反应混合物中添加

2- 溴代 -N,N- 二乙基乙胺氢溴酸盐 (0.02g, 0.058mmol), 接着添加 40% 氢氧化钾水溶液 (1ml), 并且在室温下将反应混合物搅拌过夜。用水 (15mL) 稀释反应混合物, 并且添加更多 DCM (15mL), 然后分离 DCM 层并且经无水硫酸镁干燥。蒸发产物并且使用制备性薄层色谱法 ($\times 2$) 纯化残余物, 以得到具有式 I 的化合物 (在此实施例中, [(3R, 4R, 5S)-4- 羟基-3- 甲基-5-(甲基氨基)-1-2-(N,N-二乙基氨基) 乙氧基- 己酸]¹[(S)- 硫代- 异丙基-Sar]³ 环孢菌素 A (化合物 AL))。可以相似的方式使用其它烷基卤, 如碘甲烷和 4-(2- 氯乙基) 吗啉, 以根据方案 VII 制备其它式 I 化合物。

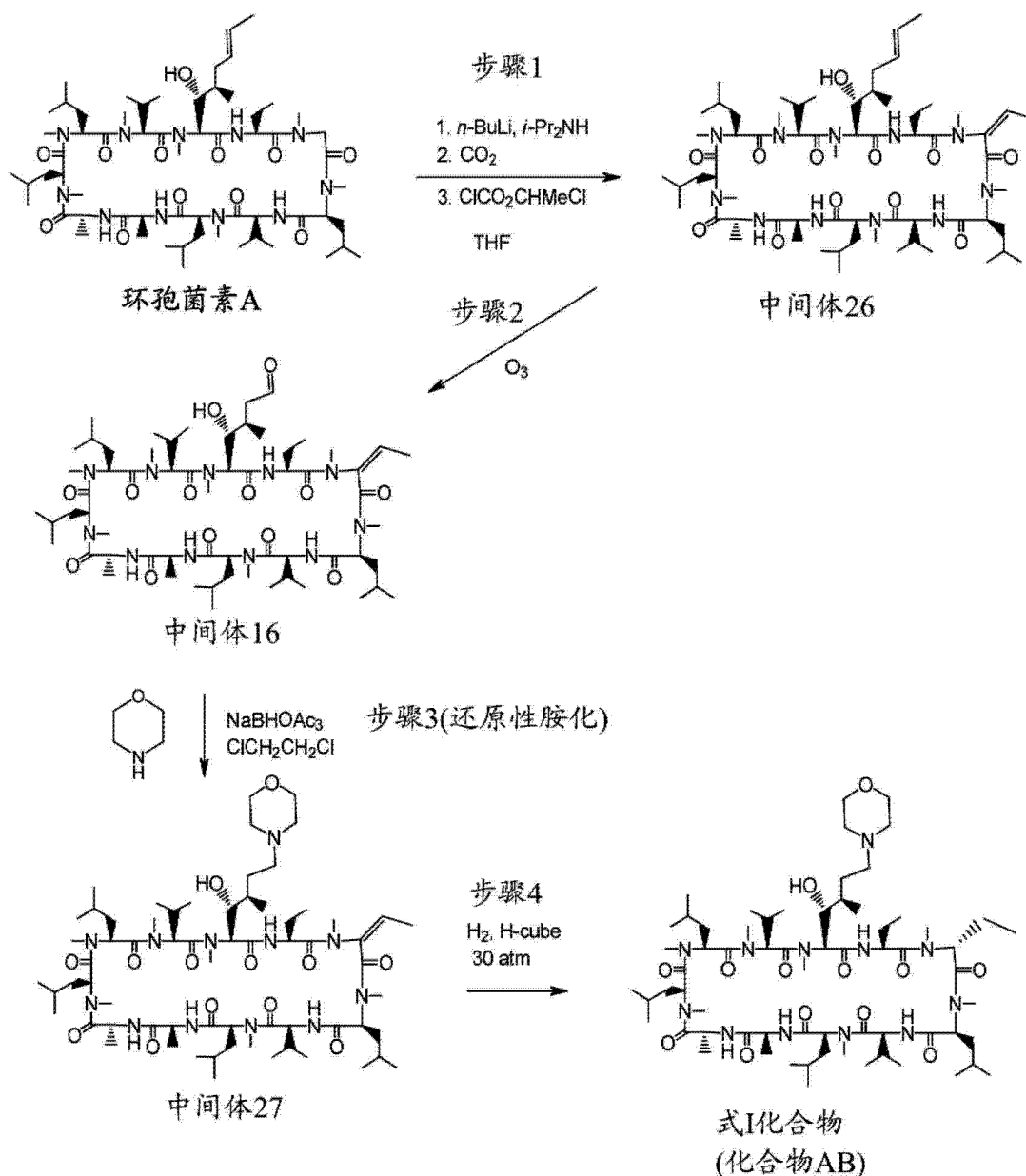
[0808]



[0809] 方案 VIII

[0810] 用于获得具有式 I 的化合物的工序, 其中 R^1 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^{11} 为 0, $n = 0$, $m = 0$ 并且 $p = 1$ 。方案 VIII:

[0811]



[0812] 制备中间体 26 (步骤 1)

[0813] 根据用以制备中间体 1 的工序来制备中间体 26, 不同的是使用氯甲酸氯乙酯代替氯甲酸氯甲酯。

[0814] 制备中间体 16 (步骤 2)

[0815] 以与方案 1 步骤 2 中所述相同的方式来进行以上方案 VIII 的步骤 2 以得到中间体 16。在以上所示方案中的任一个中, 中间体 16 可取代中间体 1 以获得式 I 化合物, 其中 R^1 为乙基。

[0816] 制备中间体 27 (步骤 3)

[0817] 向 [(3R, 4R, 5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸]¹[乙基-2-烯-Sar]³环孢菌素 A (中间体 16) (0.219g, 0.18mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 中的搅拌溶液中添加吗啉 (0.079ml, 0.9mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.160g, 0.9mmol), 并且在室温下将反应混合物搅拌 18 小时。经过这段时间后, 添加另外量的吗啉 (0.079ml, 0.9mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.160g, 0.9mmol), 并且在 40℃ 下将反应混合物搅拌 4.5

小时。经过这段时间后,添加另外量的吗啉(0.025ml,0.28mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.035g,0.2mmol),并且在40℃下将反应混合物搅拌66小时。用二氯甲烷稀释反应混合物,用饱和的碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,然后将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤且蒸发。在使用100%甲醇→含0.14M氨的甲醇的溶剂梯度通过SCX色谱法纯化后,获得呈白色固体状的[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[乙基-2-烯-Sar]³环孢菌素A(中间体27)。

[0818] ESMS MH^+ 1287.2

[0819] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.15(d, 1H, 酰胺 NH), 7.23(d, 1H, 酰胺 NH), 7.72(d, 1H, 酰胺 NH), 7.81(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0820] 可根据方案VIII,通过在方案VIII的步骤3中使用替代的杂环或胺来产生替代的式I化合物。

[0821] 可在方案VIII的步骤3中用于代替吗啉以产生本发明化合物的示例性化合物包括但不限于2-甲基八氢吡咯并[3,4c]吡咯、哌啶、N-甲基哌啶、高吗啉以及吡咯烷。

[0822] 制备化合物AB

[0823] 在30℃下,在30atm氢气下,使[(3R,4R,5S)-4-(羟基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[乙基-2-烯-Sar]³环孢菌素A(中间体27)(0.187g,0.145mmol)在甲醇(20mL)中的溶液在H-cube系统中通过10%钨碳盒两次。浓缩反应混合物,并且使用包含10%氨水(0.88)的100%二氯甲烷→95%二氯甲烷/5%甲醇的溶剂梯度,通过MPLC色谱法纯化残余物,以得到呈白色固体状的[(3R,4R,5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(R)-乙基-Sar]³环孢菌素A(化合物AB)。

[0824] H-cube为用于在压力下进行氢化的连续流动反应器。在30个大气压的氢气压力下,使用钨碳催化剂进行氢化。

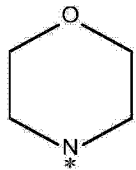
[0825] ESMS MH^+ 1289.5

[0826] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.19(d, 1H, 酰胺 NH), 7.37(d, 1H, 酰胺 NH), 7.80(d, 1H, 酰胺 NH), 7.98(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0827] 方案IX

[0828] 用于获得具有式I的化合物的工序,其中 R^1 为 $-\text{SCH}_3$, R^{11} 为0, $n=0$, $m=0$ 且 p

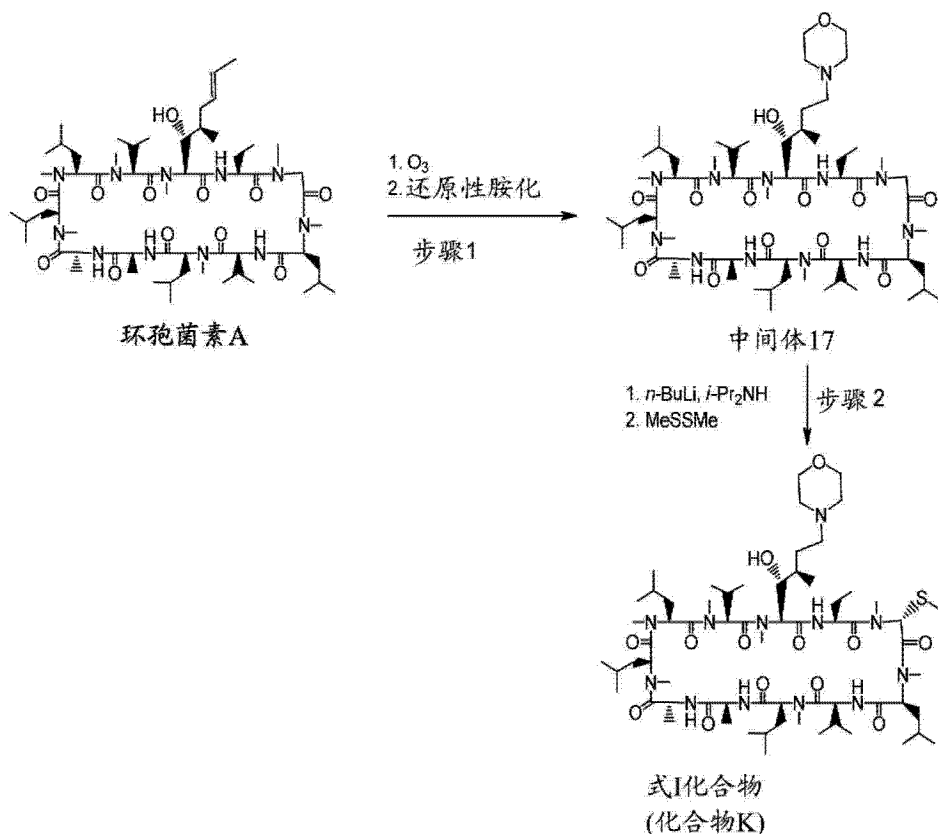
$=1$,并且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成



其中“*”代表连接

至 R^5 的点。方案IX:

[0829]



[0830] 制备中间体 17 (化合物 A)

[0831] 根据方案 VIII 的步骤 2 和 3, 使用吗啉作为步骤 3 中的反应物来制备 [(3R, 4R, 5S)-4-(羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸)]环孢菌素 A (中间体 17, 化合物 A)。

[0832] ESMS MH^+ 1261.59

[0833] 1H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.17 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.40 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.74 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.91 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0834] 通过在步骤 3 中使用 N-甲基哌嗪作为反应物, 以相似的方式来制备化合物 LL (见表 2) [(3R, 4R, 5S)-4-(羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-甲基哌嗪基-己酸)]环孢菌素 A

[0835] ESMS MH^+ 1274.64

[0836] 1H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.17 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.39 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.75 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.92 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0837] 通过在步骤 3 中使用酮哌嗪作为反应物, 以相似的方式来制备化合物 NN (见表 3) [(3R, 4R, 5S)-4-(羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-甲基哌嗪基-己酸)]环孢菌素 A。

[0838] ESMS MH^+ 1274.71

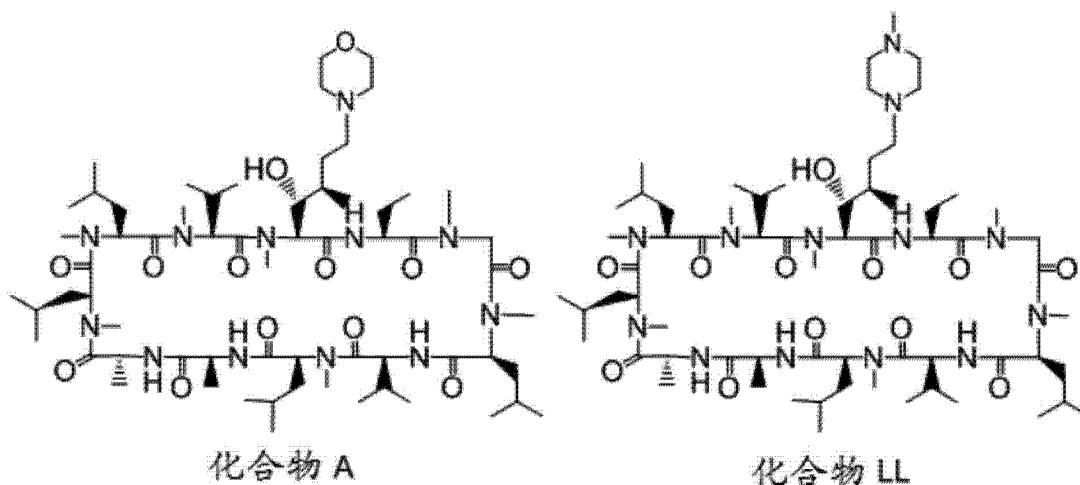
[0839] 1H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.05 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.05 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.35 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.41 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0840] 通过在步骤 3 中使用环孢菌素 D 作为原料并且吗啉作为反应物, 以相似的方式来制备化合物 AN (见表 19) [(3R, 4R, 5S)-4-(羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸)]环孢菌素 D。

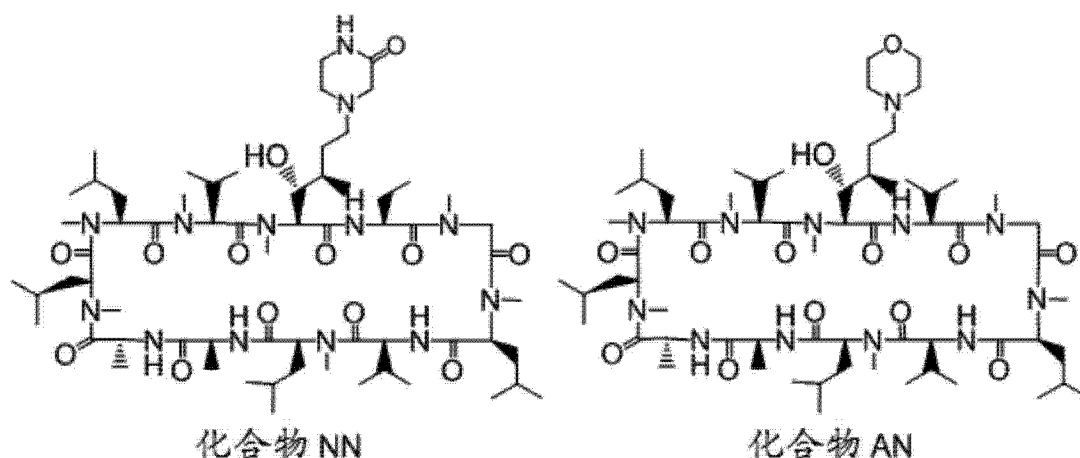
[0841] ESMS MH^+ 1275.78

[0842] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 5.8 (s, 1H, (R)-Sar³-H), 8.0 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.75 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.5 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.15 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0843]



[0844]



[0845] 制备化合物 K

[0846] 在 $-78^\circ C$ 下,在氮气下,向二异丙基胺 (0.47ml, 4.75mmol) 在 THF (30ml) 中的搅拌溶液中逐滴添加正丁基锂 (2.5M 己烷溶液, 1.9ml, 4.75mmol), 用时 5 分钟。在 $-78^\circ C$ 下, 将反应混合物搅拌 1 小时, 然后逐滴添加在 THF (10ml) 中的 [(3R, 4R, 5S)-4-(羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸)] 环孢菌素 A (中间体 17) (0.6g, 0.5mmol), 用时 5 分钟。在添加甲基二硫 (0.42ml, 4.75mmol) 前, 将反应混合物再搅拌 2 小时, 并且允许反应温热至室温, 用时 18 小时。经过这段时间后, 用氢氧化铵溶液 (100ml) 猝灭反应混合物, 然后用乙酸乙酯 (2×50 ml) 萃取。用饱和盐水 (100ml) 洗涤合并的有机相, 然后干燥 ($MgSO_4$), 过滤并且蒸发。使用 3% MeOH/ 二氯甲烷作为洗脱液, 使获得的粗制橙色固体 (0.4g) 穿过 20g 硅胶柱而被纯化, 以获得呈灰白色固体状的化合物 K ([(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸] [(S)-硫代甲基-Sar]³环孢菌素 A)。

[0847] ESMS MH^+ 1308.02

[0848] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 5.86 (s, 1H, (R)-Sar³-H), 7.20 (m, 2H, 2x 酰胺 NH), 7.81 (m, 2H, 2x 酰胺 NH)。

[0849] 通过在方案 IX 的步骤 2 中,使用替代的二硫化物代替二甲基二硫 (MeSSMe) 或通过使用其它相似的试剂 (如 $\text{MeSO}_2\text{SC}_{2-4}\text{烷基}$) 代替 MeSSMe,可制备其它式 I 化合物,其中 R^1 为 $-\text{SC}_{2-4}\text{烷基}$ 。

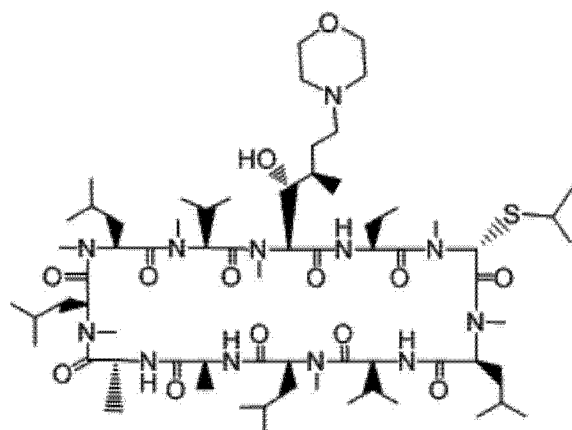
[0850] 使用方案 IX 中所示的工序,在步骤 2 中用异丙基二硫来制备化合物 I。

[0851] 化合物 I (见表 10), [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(S)-硫代-异丙基-Sar]³环孢菌素 A

[0852] ESMS MH^+ 1335. 41

[0853] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7. 12 (d, 1H, 酰胺 NH), 7. 21 (d, 1H, 酰胺 NH), 7. 81 (d, 1H, 酰胺 NH), 7. 88 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0854]



化合物 I

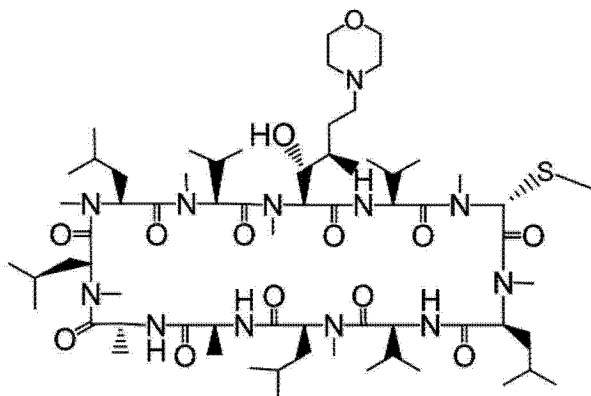
[0855] 使用方案 IX 中所示的工序,用环孢菌素 D 代替环孢菌素 A 作为原料,制备化合物 AM。

[0856] 化合物 AM (见表 19), [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-吗啉代-己酸]¹[(S)-硫代-甲基-Sar]³环孢菌素 D

[0857] ESMS MH^+ 1321. 43

[0858] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7. 9 (d, 1H, 酰胺 NH), 7. 8 (d, 1H, 酰胺 NH), 7. 3 (d, 1H, 酰胺 NH), 7. 2 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0859]

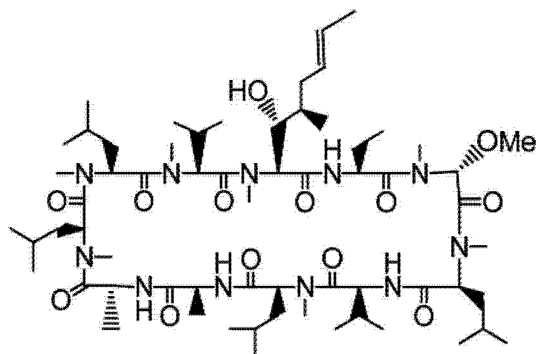


化合物 AM

[0860] 制备中间体 18

[0861] 中间体 18 为在 3 位 α -碳处具有 $-OCH_3$ 的环孢菌素 A 的结构变异体。中间体 18 可被用来代替根据本文所示方案中的任一个的环孢菌素 A 以产生式 I 化合物 (例如式 I 的胺和酰胺), 其中 R^1 为 $-OCH_3$ 。可如 US 2010/0167996 的实施例 1 ((3-甲氧基环孢菌素) 中所述来制备中间体 18。中间体 18 的化学结构示出如下。

[0862]

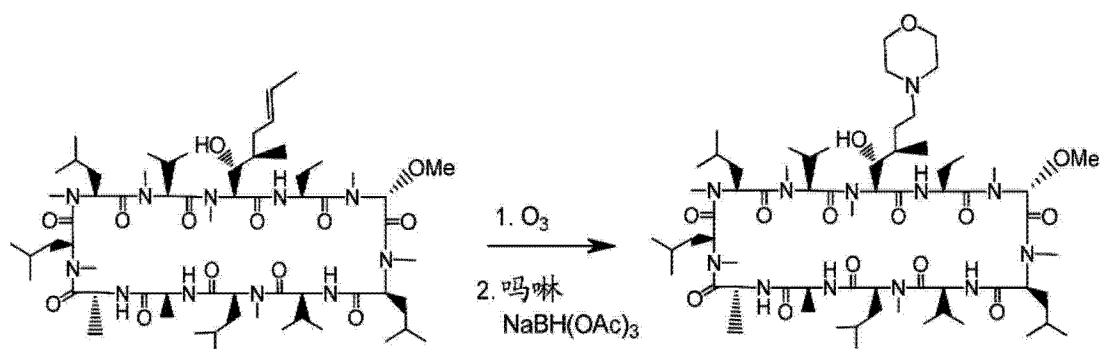


中间体18

[0863] 例如,可从中间体 18 制备化合物 B,如下所示

[0864] 化合物 B (见表 4), [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(S)-甲氧基-Sar]³环孢菌素 A

[0865]



中间体18

化合物B

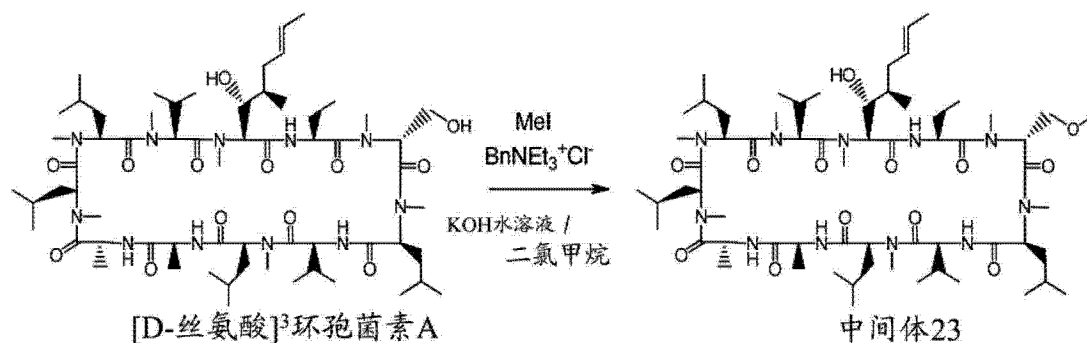
[0866] ESMS MH^+ 1291.9

[0867] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.19 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.79 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.85 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0868] 制备中间体 23

[0869] 中间体 23 为在 3 位 α -碳处具有 $-CH_2OCH_3$ 的环孢菌素 A 的结构变异体。中间体 23 可被用来代替根据本文所示方案中的任一个的环孢菌素 A 以产生式 I 化合物 (例如式 I 的胺和酰胺), 其中 R^1 为 $-CH_2OCH_3$ 。用于制备中间体 23 的合成方案示出如下。

[0870]



[0871] 如 D. Seebach 等 (1993) *Helvetica Chimica Acta* 73(4):1564-1590 所述, 制备 [(D)-丝氨酸]³环孢菌素 A。向溶解于二氯甲烷 (3mL) 中的 [(D)-丝氨酸]³环孢菌素 A (350mg, 0.28mmol) 中添加苄基三乙基氯化铵 (65mg, 0.28mmol) 和 KOH 水溶液 (31%, 5.1mL)。添加碘甲烷 (18 μ L, 0.28mmol), 并且在室温下将混合物快速搅拌 18 小时。用水 (5mL) 和二氯甲烷 (5mL) 稀释反应混合物并且分离各层。用二氯甲烷 (3 $\times$ 10mL) 进一步萃取水层, 并且干燥 (MgSO₄) 合并的有机层且在真空中蒸发。使用含 6% 甲醇的二氯甲烷, 通过硅胶色谱法纯化残余物, 以提供呈灰白色固体状的 [(R)-甲氧基亚甲基-Sar]³环孢菌素 A (中间体 23)。

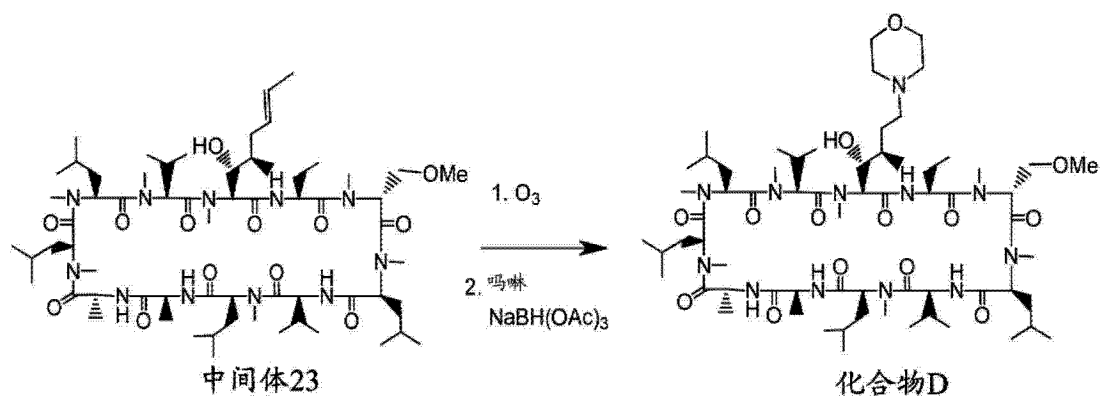
[0872] ESMS MH^+ 1246.87

[0873] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.17 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.44 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.65 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.03 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0874] 例如, 如下所示, 可从中间体 23 制备化合物 D, 并且相似地可从 [(D)-丝氨酸]³环孢菌素 A 制备化合物 V、S 以及 AD。

[0875] 化合物 D (见表 5), [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(R)-甲氧基亚甲基-Sar]³环孢菌素 A

[0876]

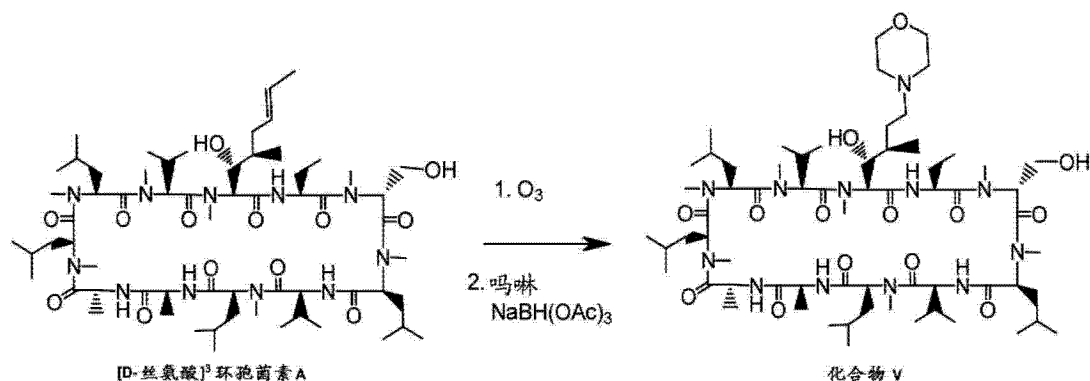


[0877] ESMS MH^+ 1305.8

[0878] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.18 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.37 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.77 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.95 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0879] 化合物 V (见表 13), [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(R)-羟基甲基-Sar]³环孢菌素 A

[0880]

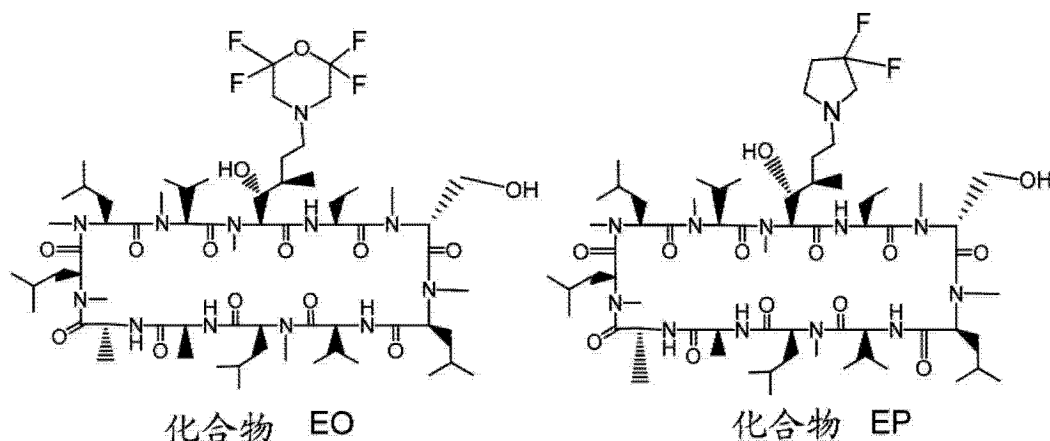


[0881] ESMS MH⁺1291.5

[0882] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.19(d, 1H, 酰胺 NH), 7.41(d, 1H, 酰胺 NH), 7.77(d, 1H, 酰胺 NH), 7.99(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0883] 可使用 2, 2, 6, 6- 四氟吗啉或 3, 3- 二氟吡咯烷作为试剂, 以相似的方式从 [D- 丝氨酸]³环孢菌素 A 制备化合物 EO 和化合物 EP。

[0884]



[0885] 化合物EO(见表13) (3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2, 2, 6, 6-四氟代-吗啉-4-基)-己酸]¹[D-丝氨酸]³环孢菌素 A

[0886] ES/MS:1364.0MH⁺

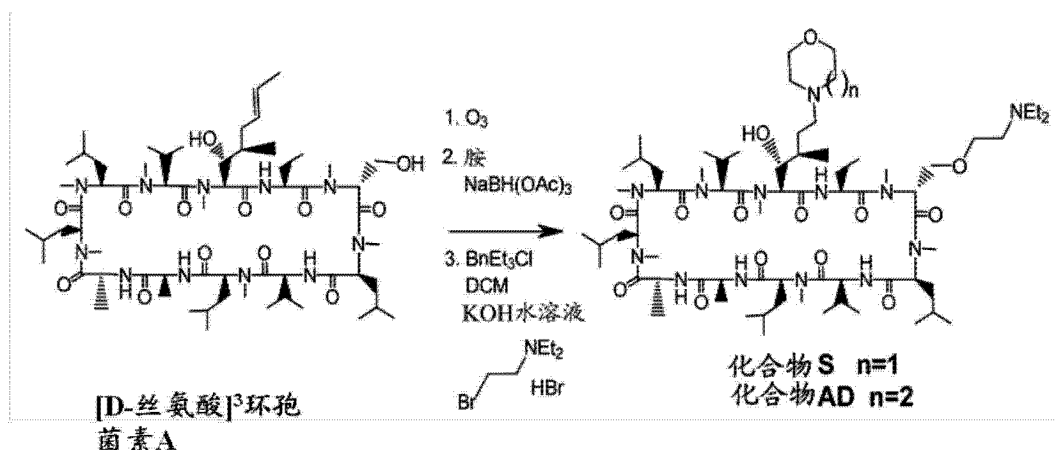
[0887] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.19(d, 1H, 酰胺 NH), 7.52(d, 1H, 酰胺 NH), 7.75(d, 1H, 酰胺 NH), 8.18(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0888] 化合物EP(见表13) (3R, 4R, 5S)-1-(3, 3-二氟代-吡咯烷-1-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[D-丝氨酸]³环孢菌素 A

[0889] ES/MS:1311.3MH⁺

[0890] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.19(d, 1H, 酰胺 NH), 7.42(d, 1H, 酰胺 NH), 7.77(d, 1H, 酰胺 NH), 8.02(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0891]



[0892] 化合物S(见表12), [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(R)-2-二乙基氨基乙基氧基甲基-Sar]³环孢菌素A

[0893] ESMS MH⁺1390.7

[0894] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.19(d, 1H, 酰胺NH), 7.48(d, 1H, 酰胺NH), 7.76(d, 1H, 酰胺NH), 7.96(d, 1H, 酰胺NH)。

[0895] 化合物AD(见表14), [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-高吗啉代-己酸]¹[(R)-2-二乙基氨基乙基氧基甲基-Sar]³环孢菌素A

[0896] ESMS MH⁺1404.7

[0897] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.20(d, 1H, 酰胺NH), 7.39(d, 1H, 酰胺NH), 7.78(d, 1H, 酰胺NH), 7.98(d, 1H, 酰胺NH)。

[0898] 方案X

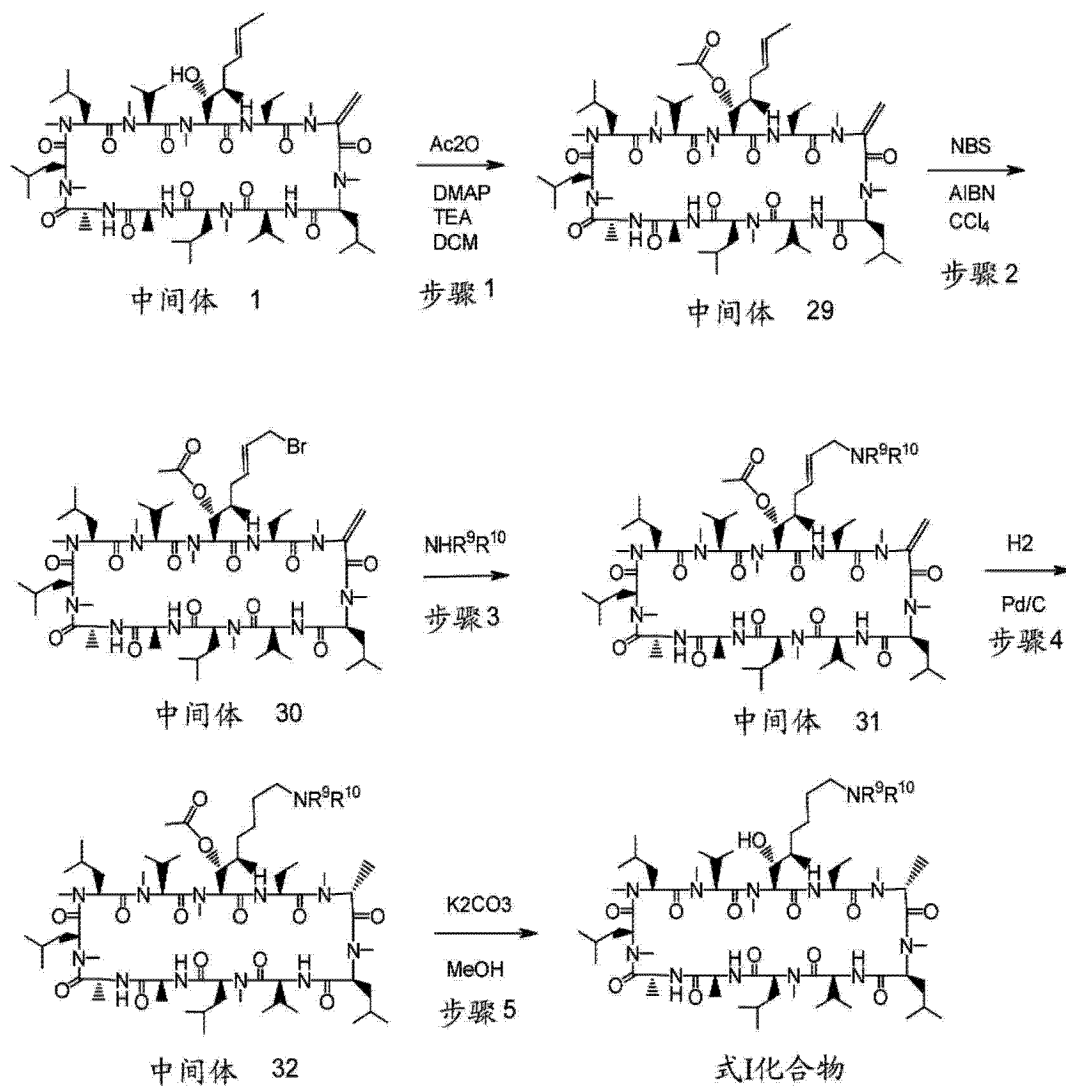
[0899] 用于获得具有式I的化合物的工序, 其中R¹为-CH₃, R²为-CH₃, R³为-CH₂CH(CH₃)₂, R⁴为-CH₃, R⁵为-CH₂CH₂CH₂-, R⁶为-CH₂CH₃, R⁸为CH₂, n=2, m=0且p=0。

[0900] 方案X和Xa描述了用于合成式I的胺的工艺。

[0901] 方案X描述了中间体1(步骤1)的酰化和通过含N-溴代琥珀酰亚胺偶氮二异丁腈的四氯化碳进行的中间体29的溴化(步骤2), 如M KEberle等J. Org. Chem. 1992, 57, 2689-2691所述来进行。如方案II的步骤2和3中所述, 进行步骤3和4。如方案I中所述, 获得中间体1。如US 2003/0212249的实施例8中所述, 通过在碳酸钾于甲醇和水的混合物中的溶液中搅拌中间体32来进行步骤5。

[0902] 方案X

[0903]

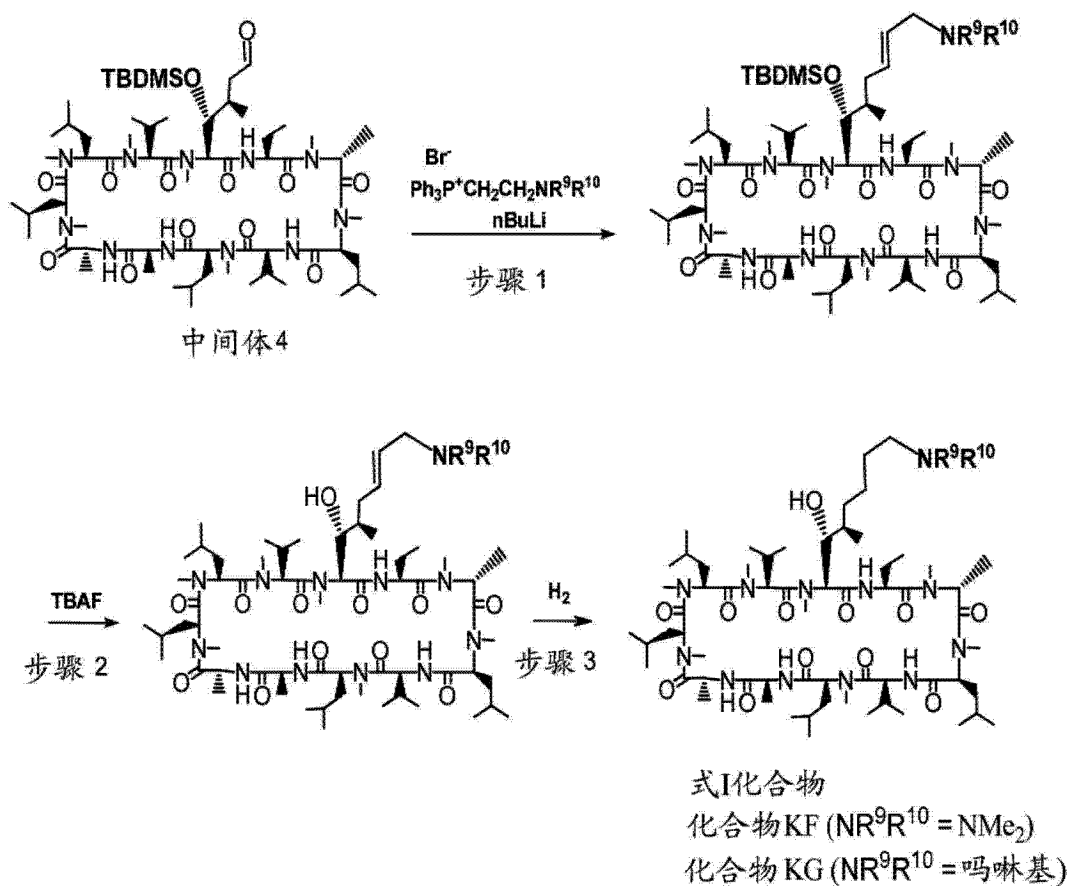


[0904] 方案 Xa

[0905] 方案 Xa 描述了 Wittig 化学在中间体 4(步骤 1) 上的用途。如方案 I 所述, 获得中间体 4。分别如方案 I 的步骤 5 和 3 中所述来进行中间体 35 的去保护和中间体 36 的氢化。根据方案 Xa 的示例性合成在下文中有描述, 以用于制备化合物 KF 和 KG。

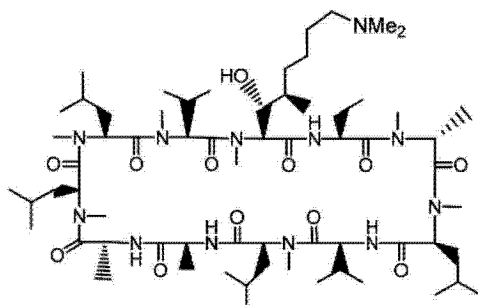
[0906] 方案 Xa

[0907]



[0908] 方案 Xa (实施例 1): 制备化合物 KF

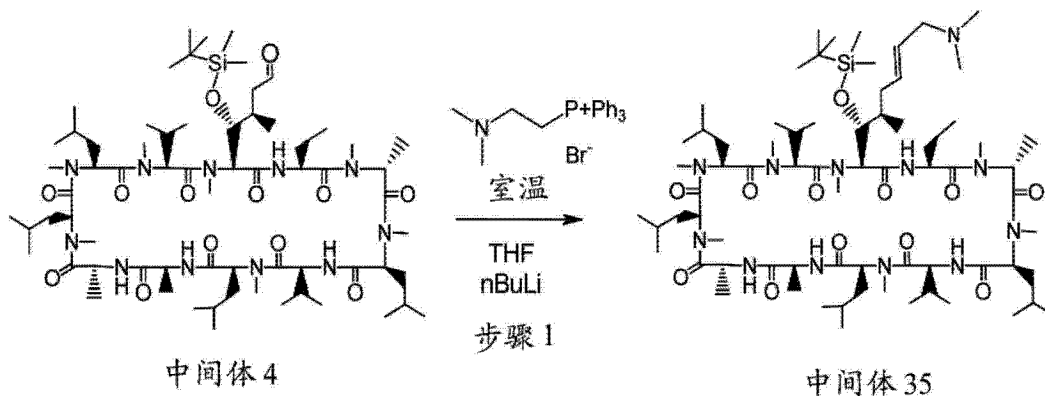
[0909]



化合物 KF

[0910] 步骤 1: 制备中间 35

[0911]

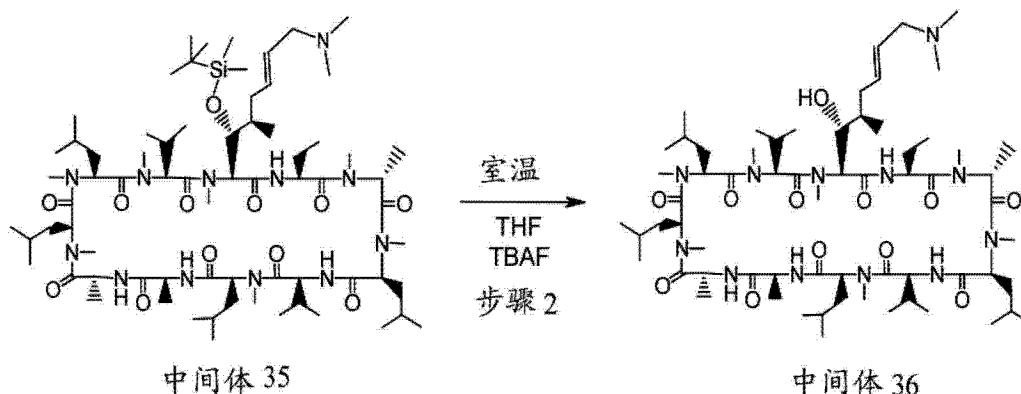


[0912] 向 (2-二甲基氨基乙基)三苯基膦溴化物 (435mg, 1.05mmol) 在无水四氢呋喃 (6mL) 中的冰冷悬浮液中添加 2.5M 正丁基锂的己烷溶液。在添加 [(3R, 4R, 5S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-氧代-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (中间体 4) (198mg, 0.15mmol) 在无水四氢呋喃 (2mL) 中的溶液前, 在氮气下将深橙色悬浮液搅拌 50 分钟。在室温下将所得黄色悬浮液搅拌 67 小时, 然后在真空中浓缩。在乙醚与水之间分配残余物, 然后有机相经硫酸钠干燥并且在真空中浓缩。在使用 100% 甲醇→含 0.35M 氨的甲醇的溶剂梯度, 通过 SCX 色谱法纯化后, 获得呈白色固体状的 [(2E, 5R, 6R, 7S)-6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-(二甲基氨基)-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (中间体 35), 并且原样用于下一步骤。

[0913] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.20 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.93 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.07 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.57 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0914] 步骤 2: 制备中间体 36

[0915]



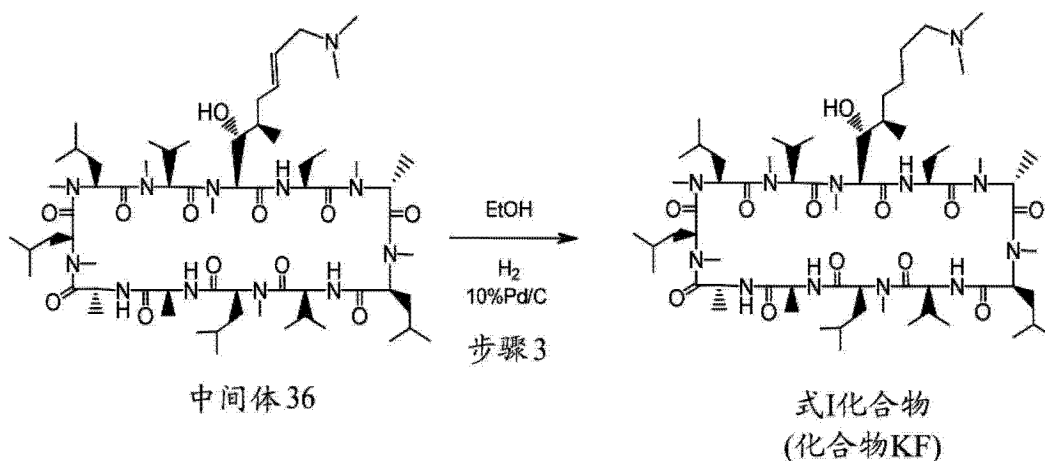
[0916] 向 [(2E, 5R, 6R, 7S)-6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-(二甲基氨基)-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (中间体 35) (0.166g, 0.12mmol) 在无水四氢呋喃 (5mL) 中的搅拌溶液中添加四丁基氟化铵 TBAF (1.0M 四氢呋喃溶液, 0.6mL, 0.6mmol), 并且在室温下将黄色溶液搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将所获得的残余物溶解于乙酸乙酯中并且用 H₂O 洗涤。将有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且蒸发。使用包含 10% 氨水 (0.88) 的 100% 二氯甲烷→95% 二氯甲烷/5% 甲醇的溶剂梯度, 通过 MPLC 色谱法纯化残余物, 以得到呈白色固体状的 [(2E, 5R, 6R, 7S)-1-(二甲基氨基)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (中间体 36)。

[0917] ESMS MH⁺1259.5

[0918] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.21 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.51 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.74 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.08 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0919] 步骤 3: 制备化合物 KF

[0920]



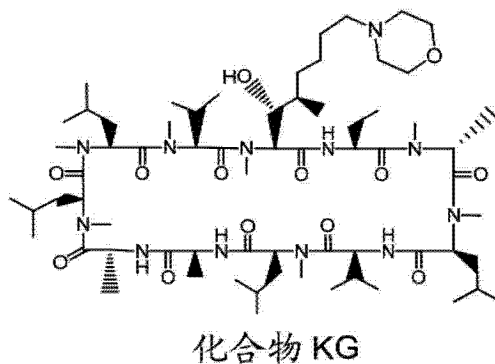
[0921] 将[(2E, 5R, 6R, 7S)-1-(二甲基氨基)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素A(中间体36)(50mg, 0.04mmol)溶解于乙醇(10mL)中, 用10%钯碳(25mg)处理, 然后置于1atm氢气氛下22小时。通过硅藻土过滤反应混合物, 然后在真空中浓缩。在使用100%甲醇→含0.18M氨的甲醇的溶剂梯度通过SCX色谱法纯化后, 获得呈白色固体状的[(5R, 6R, 7S)-1-(二甲基氨基)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素A(化合物KF)。

[0922] ESMS MH⁺1261.2

[0923] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.13(d, 1H, 酰胺NH), 7.49(d, 1H, 酰胺NH), 7.68(d, 1H, 酰胺NH), 7.93(d, 1H, 酰胺NH)。

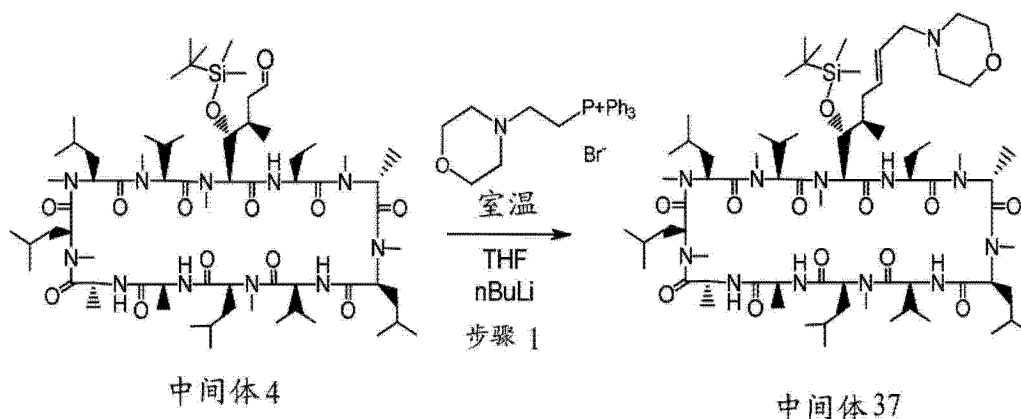
[0924] 方案Xa(实施例2): 制备化合物KG

[0925]



[0926] 步骤1: 制备中间体37

[0927]

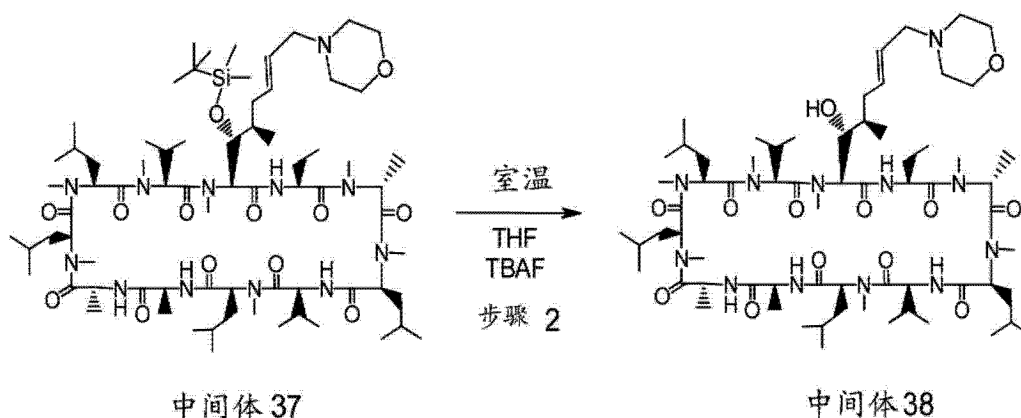


[0928] 使用用于制备中间体 35 的上述工序,用 (2-(N-吗啉代)乙基)三苯基膦溴化物 (G. V. Rao 等, *Tetrahedron Lett.* 49(2008)824) 作为原料,在使用 100% 甲醇 $\rightarrow$ 含 0.14M 氨的甲醇的溶剂梯度通过 SCX 色谱法纯化后,获得呈白色固体状的 [(2E, 5R, 6R, 7S)-6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(N-吗啉代)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (中间体 37)。

[0929] ESMS MH^+ 1415.7

[0930] 步骤 2:制备中间体 38

[0931]



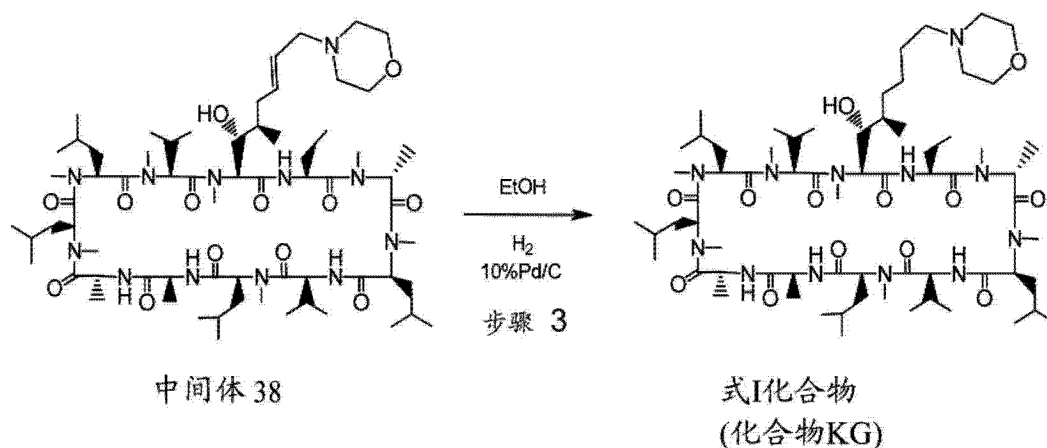
[0932] 使用用于制备中间体 36 的上述工序,用 [(2E, 5R, 6R, 7S)-6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(N-吗啉代)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (中间体 37) 作为原料,在使用 100% 甲醇 $\rightarrow$ 含 0.35M 氨的甲醇的溶剂梯度通过 SCX 色谱法纯化后,获得呈白色固体状的 [(2E, 5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(N-吗啉代)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (中间体 38)。

[0933] ESMS MH^+ 1301.3

[0934] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.52 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.72 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.06 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0935] 步骤 3:制备化合物 KG

[0936]



[0937] 使用用于制备化合物 KF (步骤 3) 的上述工序, 用 [(2E, 5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(N-吗啉代)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (中间体 38) 作为原料, 在使用 100% 甲醇→含 0.35M 氨的甲醇的溶剂梯度通过 SCX 色谱法纯化后, 获得呈白色固体状的 [(5R, 6R, 7S)-6-羟基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(N-吗啉代)-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (化合物 KG)。

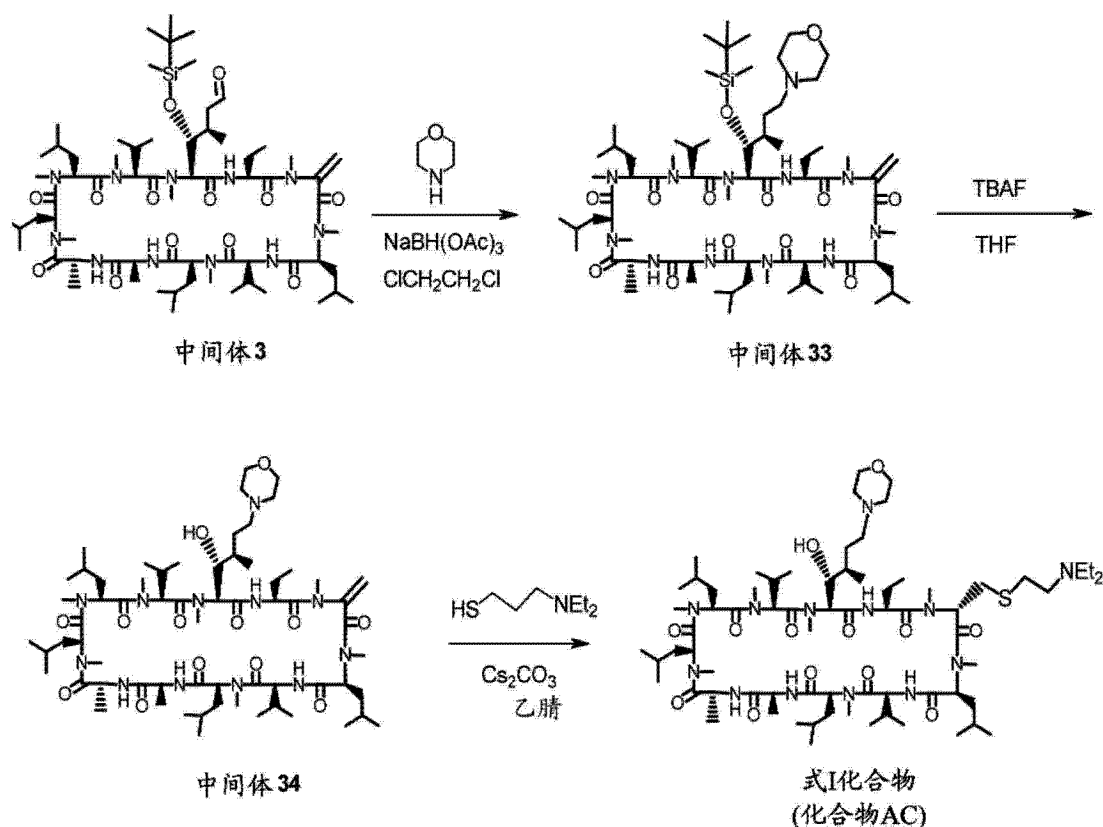
[0938] ESMS MH⁺1303.4

[0939] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.13 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.50 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.67 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.91 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0940] 方案 XI

[0941] 用于获得具有式 I 的化合物的工序, 其中 R¹为 -R¹³R¹⁴, R¹¹为 O, R¹³为 CH₂S, R¹⁴为 -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, n = 0, m = 0 且 p = 1, 并且其中 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及 R⁹和 R¹⁰所连接的 N 一起形成杂环。

[0942]



[0943] 如方案 I 中所述,制备中间体 3。如方案 I 的步骤 4 中所述,制备中间体 33。如方案 I 的步骤 5 中所述,制备中间体 34。

[0944] 以如下方式来制备化合物 AC[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(S)-2-二乙基氨基乙基硫代甲基-Sar]³环孢菌素 A。

[0945] 向[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[亚甲基-Sar]³环孢菌素 A(0.130g, 0.1mmol) (中间体 34) 在乙腈(10ml) 中的溶液中添加碳酸铯(0.332g, 1mmol), 并且在添加二乙基氨基乙基硫醇盐酸盐(0.087g, 0.51mmol) 前,用氮气鼓泡通过白色悬浮液一小时。用氮气鼓泡通过反应混合物过夜,在此期间蒸发溶剂。添加新鲜乙腈(15ml) 和另外量的碳酸铯(0.332g, 1mmol), 在添加另外量的二乙基氨基乙基硫醇盐酸盐(0.087g, 0.51mmol) 前,用氮气鼓泡通过所得悬浮液一小时。用氮气鼓泡通过反应混合物过夜,在此期间蒸发溶剂。添加新鲜乙腈并且通过硫酸钠垫过滤悬浮液,然后浓缩以得到 170mg 无色油状物。使用包含 10%氨水(0.88) 的 100%二氯甲烷→95%二氯甲烷/5%甲醇的溶剂梯度,通过 MPLC 色谱法纯化,接着在超声浴中用己烷研磨,以提供[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-吗啉代-己酸]¹[(S)-2-二乙基氨基乙基硫代甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 AC)。

[0946] ESMS MH^+ 1406.5

[0947] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.18(1H, d, 酰胺 NH), 7.30(1H, d, 酰胺 NH), 7.79(1H, d, 酰胺 NH), 8.02(1H, d, 酰胺 NH)。

[0948] 其它硫醇,如吗啉代乙基硫醇、二乙基氨基丙基硫醇、乙硫醇以及吗啉代丙基硫醇,可以相似的方式与中间体 34 反应以得到相应的式 I 化合物。

[0949] 制备[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({吡啶-2-基甲基})-甲

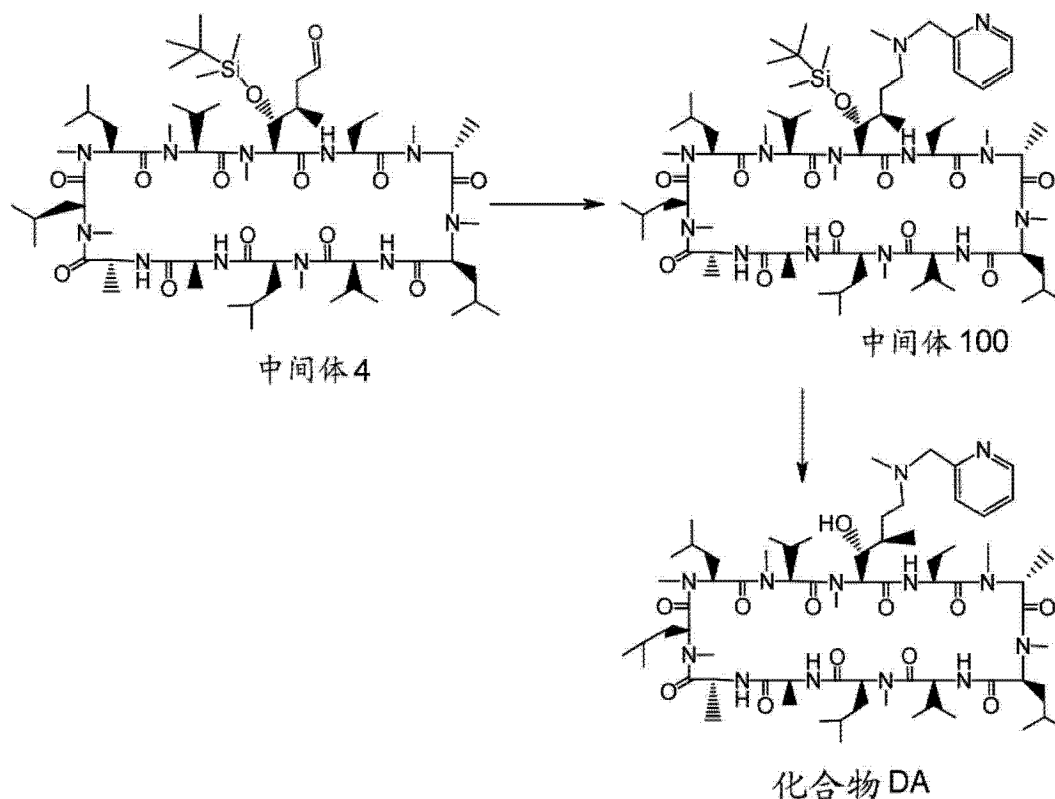
基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DA)

[0950] ESMS MH⁺1310.8

[0951] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.20(d, 2H, 酰胺 NH 和 吡啶 CH), 7.45(d, 1H, 酰胺 NH), 7.52(m, 1H, 吡啶 CH), 7.69(dd, 1H, 吡啶 CH), 7.80(d, 1H, 酰胺 NH), 7.95(d, 1H, 酰胺 NH), 8.53(d, 1H, 吡啶 CH)。

[0952] 根据方案 I 和以下示出的步骤,从中间体 4 制备化合物 DA。根据方案 I,以相似的方式制备化合物 DB、DC、DD、DE、DF、DG、DH、DI、DJ、DK、DL、DM、DN、DO、DP、DQ 以及 DR。这些化合物中每一种的结构以及它们相应的质子 NMR 和电子喷雾质谱数据在下文给出。

[0953]



[0954] [(3R, 4R, 5S)-1-(双{吡啶-2-基甲基}氨基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DB)

[0955] ESMS MH⁺1387.8

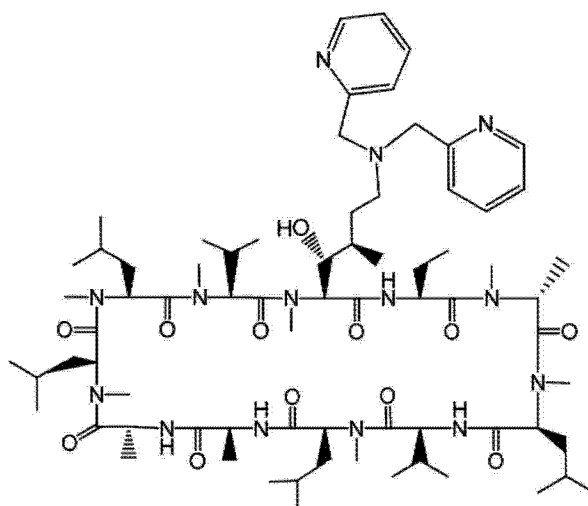
[0956] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.13(m, 3H, 酰胺 1NH 和 吡啶 2CH), 7.52(m, 3H, 酰胺 1NH 和 吡啶 2CH), 7.71(m, 3H, 酰胺 1NH 和 吡啶 2CH), 8.02(d, 1H, 酰胺 NH), 8.53(d, 2H, 吡啶 CH)。

[0957] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(甲基-苯基-氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DC)

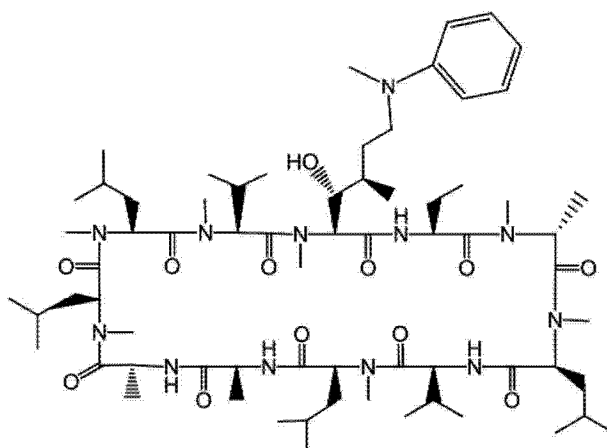
[0958] ESMS MH⁺1295.8

[0959] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 6.66(m, 3H, 苯基 CH), 7.11(d, 1H, 酰胺 NH), 7.19(dd, 2H, 苯基 CH), 7.50(d, 1H, 酰胺 NH), 7.70(d, 1H, 酰胺 NH), 7.97(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0960]



化合物 DB



化合物 DC

[0961] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(甲基-吡啶-2-基-氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (化合物 DD)

[0962] ESMS MH^+ 1296.7

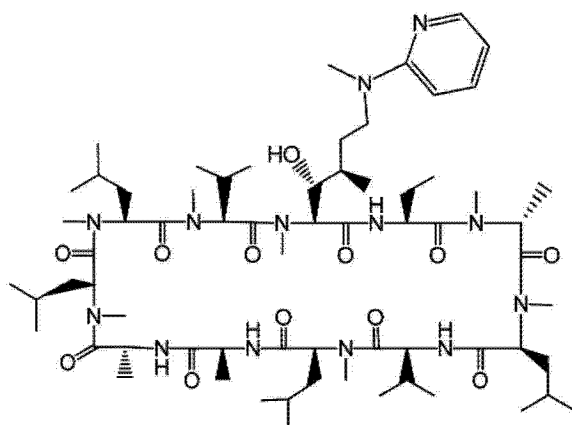
[0963] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 6.49 (dd, 2H, 吡啶 CH), 7.17 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.42 (dd, 1H, 吡啶 NH), 7.48 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.80 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.02 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.1 (d, 1H, 吡啶 CH)。

[0964] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-氨基磺酰基-乙基)-甲基-氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (化合物 DE)

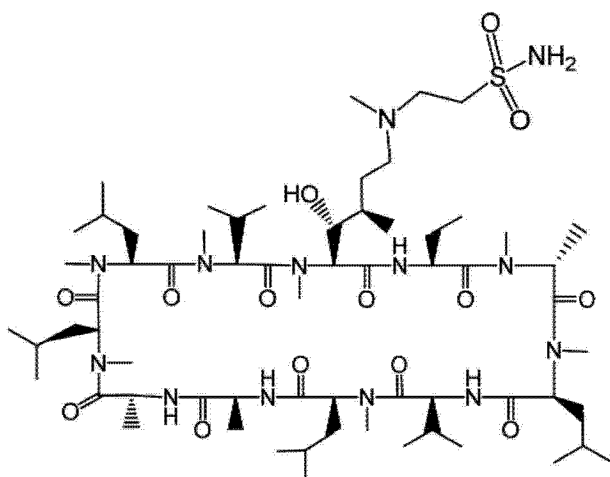
[0965] ESMS MH^+ 1326.7

[0966] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.12 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.53 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.71 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.06 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0967]



化合物 DD



化合物 DE

[0968] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({吡啶-3-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (化合物 DF)

[0969] ESMS MH^+ 1310.5

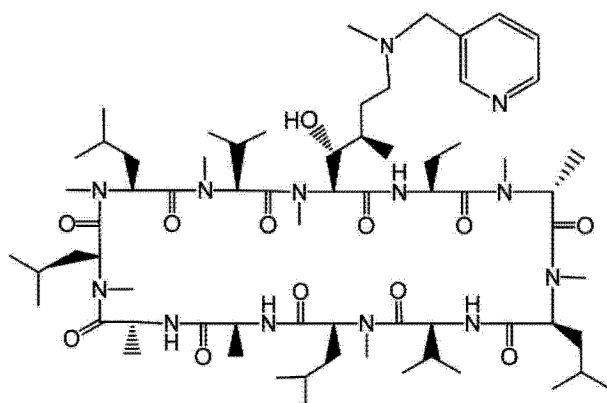
[0970] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.15(d, 1H, 酰胺 NH), 7.25(m, 1H, 吡啶 CH), 7.45(d, 1H, 酰胺 NH), 7.70(bd, 1H, 吡啶 CH), 7.74(d, 1H, 酰胺 NH), 7.91(d, 1H, 酰胺 NH), 8.48(bs, 2H, 吡啶 CH)。

[0971] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({嘧啶-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (化合物 DG)

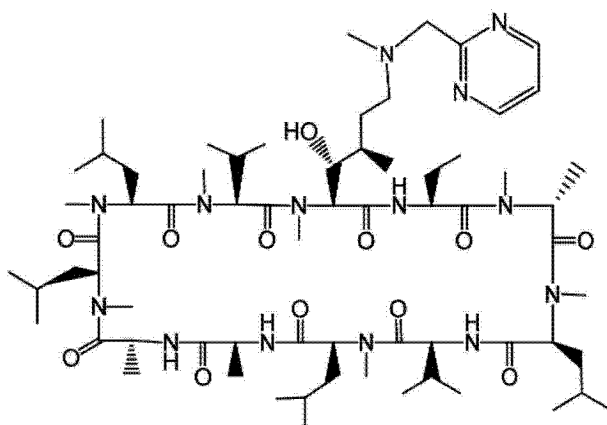
[0972] ESMS MH^+ 1311.7

[0973] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.18(m, 2H, 酰胺 NH 和 嘧啶 CH), 7.42(d, 1H, 酰胺 NH), 7.76(d, 1H, 酰胺 NH), 7.93(d, 1H, 酰胺 NH), 8.72(d, 2H, 嘧啶 CH)。

[0974]



化合物 DF



化合物 DG

[0975] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({吡嗪-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (化合物 DH)

[0976] ESMS MH⁺1311.8

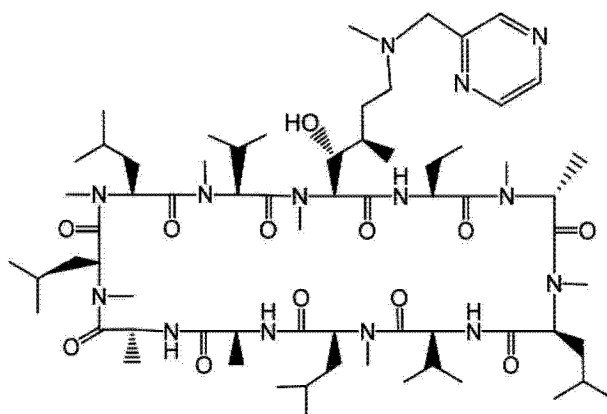
[0977] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.14 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.48 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.74 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.92 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.48 (d, 2H, 吡嗪 CH), 8.7 (s, 1H, 吡嗪 CH)。

[0978] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({3-甲基-3H-咪唑-4-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (化合物 DI)

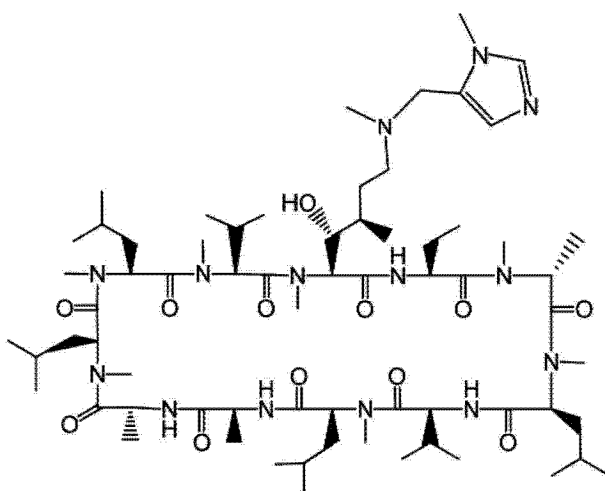
[0979] ESMS MH⁺1313.6

[0980] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 6.86 (s, 1H, 咪唑 CH), 7.12 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.39 (s, 1H, 咪唑 CH), 7.49 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.72 (d, 2H, 酰胺 NH), 7.93 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0981]



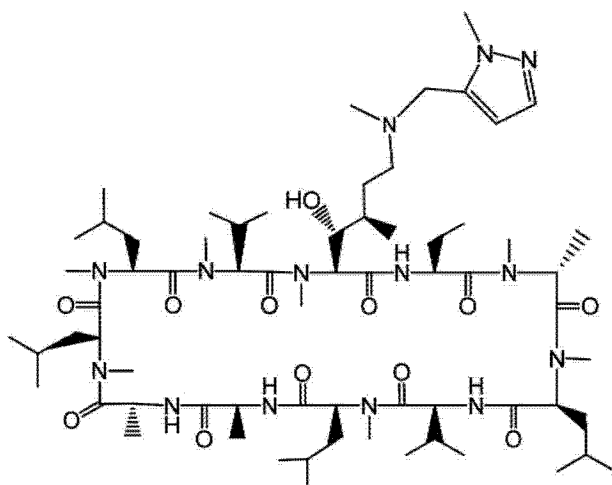
化合物 DH



化合物 DI

[0982] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-((2-甲基-2H-吡啶-3-基甲基)-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (化合物 DJ)

[0983]



化合物 DJ

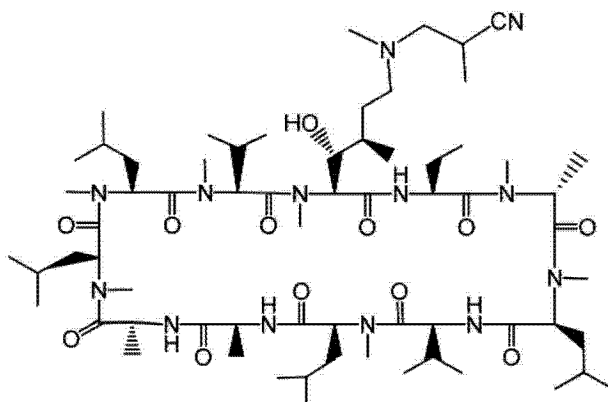
[0984] ESMS MH^+ 1313.6

[0985] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 6.10 (d, 1H, 吡啶 CH), 7.12 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.36 (d, 1H, 吡啶

CH), 7.48(d, 1H, 酰胺 NH), 7.72(d, 1H, 酰胺 NH), 7.92(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0986] [(3R, 4R, 5S)-1-({2-氰基-丙基}-甲基-氨基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DK)

[0987]



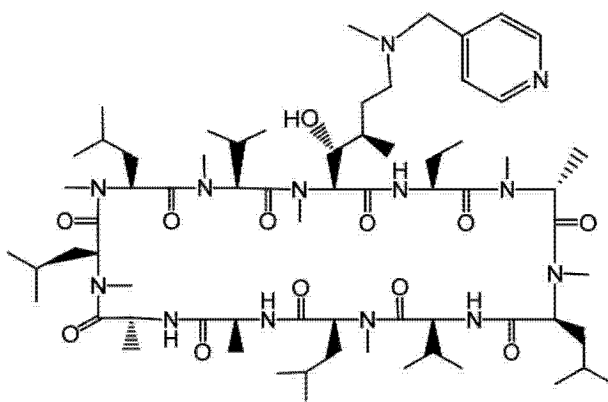
化合物 DK

[0988] ESMS MH^+ 1286.8

[0989] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.12(d, 1H, 酰胺 NH), 7.49(d, 1H, 酰胺 NH), 7.70(d, 1H, 酰胺 NH), 7.95(d, 1H, 酰胺 NH)。

[0990] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({吡啶-4-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DL)

[0991]



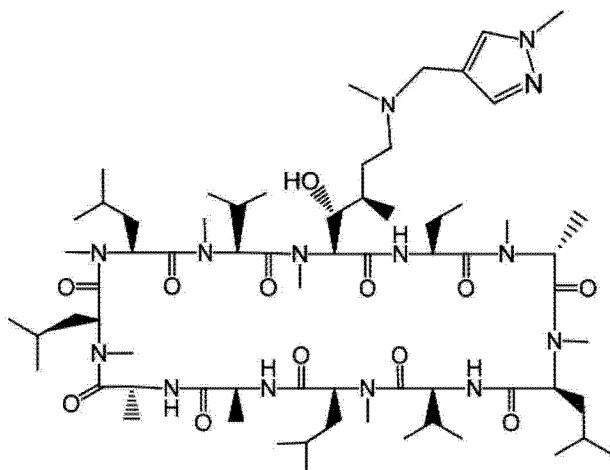
化合物 DL

[0992] ESMS MH^+ 1310.7

[0993] ¹H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.15(d, 1H, 酰胺 NH), 7.25(d, 2H, 吡啶 CH), 7.47(d, 1H, 酰胺 NH), 7.75(d, 1H, 酰胺 NH), 7.92(d, 1H, 酰胺 NH), 8.52(d, 2H, 吡啶 CH)。

[0994] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基}-甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A(化合物 DM)

[0995]



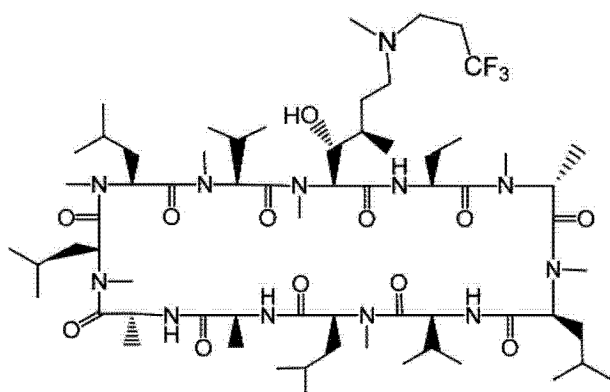
化合物 DM

[0996] ESMS MH^+ 1313.6

[0997] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.21 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.31 (s, 1H, 吡唑 CH), 7.35 (s, 1H, 吡唑 CH), 7.43 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.84 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.92 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[0998] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({3,3,3-三氟丙基}-甲基-氨基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 DN)

[0999]



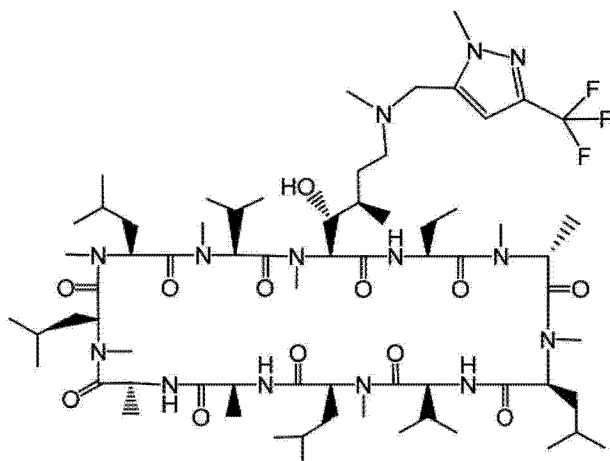
化合物 DN

[1000] ESMS MH^+ 1315.8

[1001] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.45 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.75 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.91 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1002] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({1-甲基-3-三氟甲基-2H-吡唑-5-基甲基}-甲基氨基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 D0)

[1003]



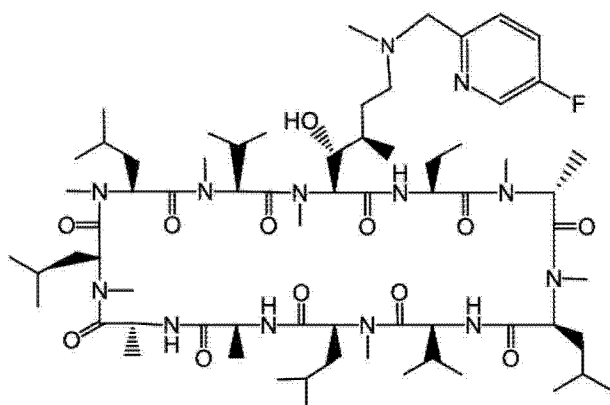
化合物 DO

[1004] ESMS MH^+ 1381.7

[1005] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 6.38 (s, 1H, 吡唑 CH), 7.11 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.51 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.70 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.96 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1006] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({5-氟代-吡啶-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 DP)

[1007]



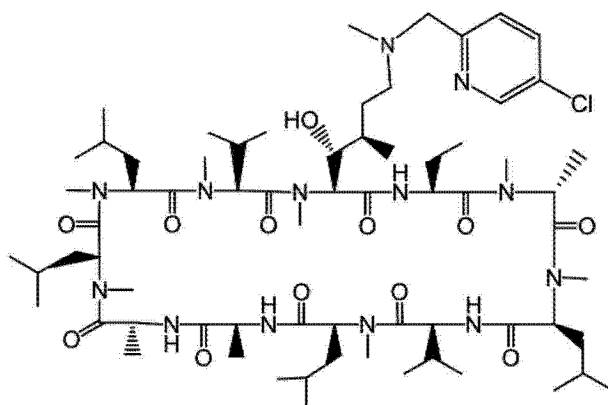
化合物 DP

[1008] ESMS MH^+ 1328.5

[1009] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.17 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.48 (m, 3H, 酰胺 1NH 和 吡啶 2CH), 7.73 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.94 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.38 (d, 1H, 吡啶 CH)。

[1010] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({5-氯代-吡啶-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 DQ)

[1011]



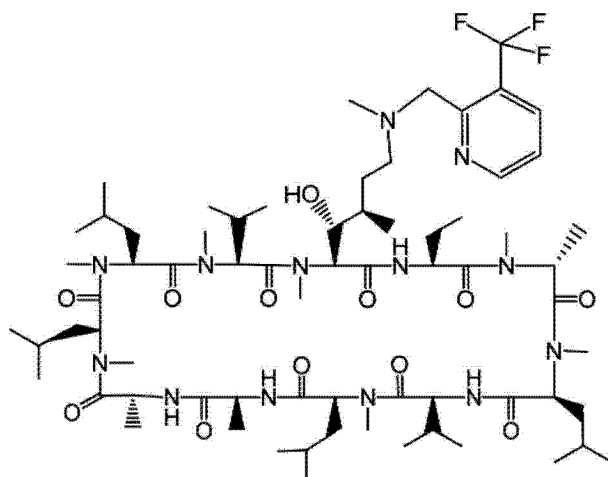
化合物 DQ

[1012] ESMS MH^+ 1344.6

[1013] 1H NMR($CDCl_3$, ppm) δ 7.16(d, 1H, 酰胺 NH), 7.48(m, 2H, 酰胺 NH 和 吡啶 CH), 7.68(m, 1H, 吡啶 CH), 7.73(d, 1H, 酰胺 NH), 7.93(d, 1H, 酰胺 NH), 8.48(d, 1H, 吡啶 CH)。

[1014] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-({3-三氟代甲基-吡啶-2-基甲基}-甲基氨基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 DR)

[1015]



化合物 DR

[1016] ESMS MH^+ 1378.5

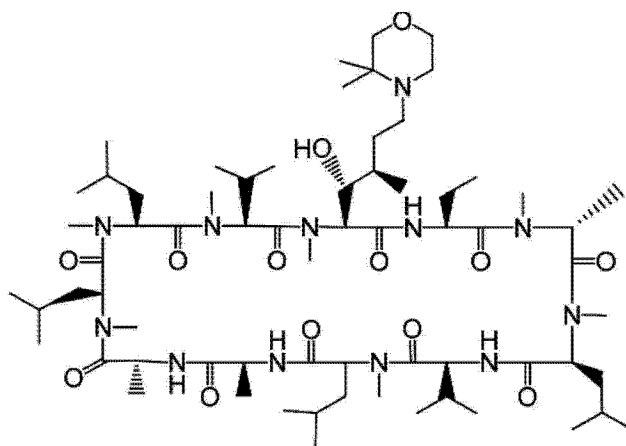
[1017] 1H NMR($CDCl_3$, ppm) δ 7.14(d, 1H, 酰胺 NH), 7.47(d, 1H, 酰胺 NH), 7.54(d, 1H, 吡啶 CH), 7.73(m, 2H, 酰胺 NH 和 吡啶 CH), 7.90(m, 2H, 酰胺 NH 和 吡啶 CH)。

[1018] 根据方案 I, 通过中间体 4 与适合的环状胺的反应来制备化合物 DS、DT、DU、DV、DW、DX、DZ、EA、EB、EC、ED 以及 EE。

[1019] 每种化合物的结构以及相应的质子 NMR 和质谱数据在下文示出。

[1020] [(3R, 4R, 5S)-1-(3,3-二甲基-吗啉-4-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 DS)

[1021]



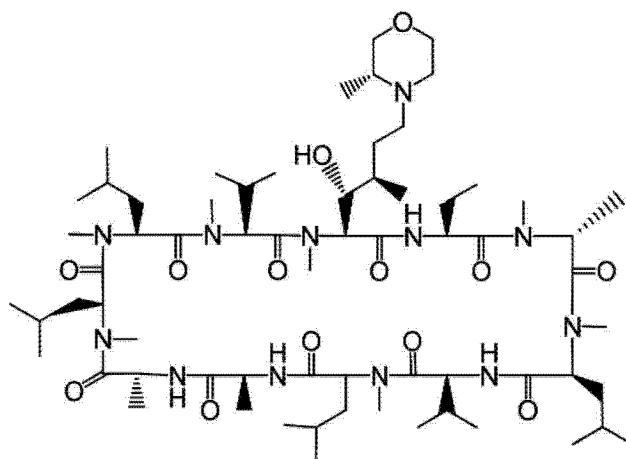
化合物 DS

[1022] ESMS MH^+ 1303.77

[1023] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.13 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.41 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.75 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.82 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1024] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-甲基氨基-6-(4-甲基-4-吗啉基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 DT)

[1025]



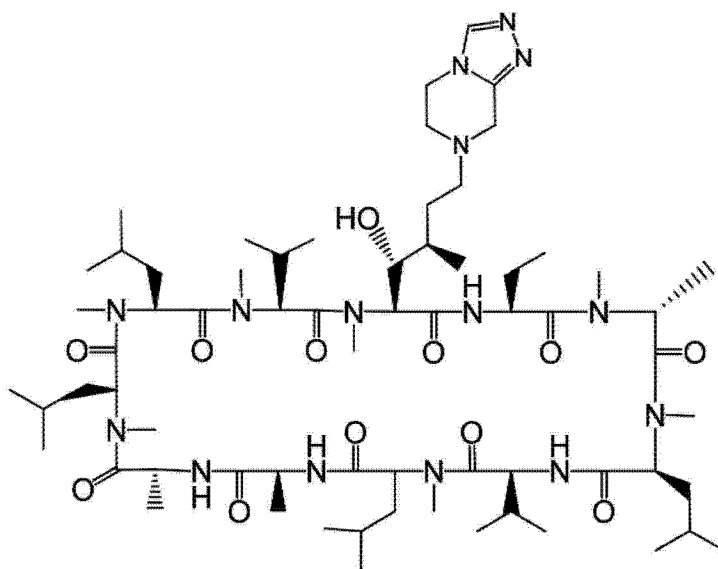
化合物 DT

[1026] ESMS MH^+ 1289.81

[1027] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.14 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.45 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.72 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.91 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1028] [(3R, 4R, 5S)-1-(5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 DU)

[1029]



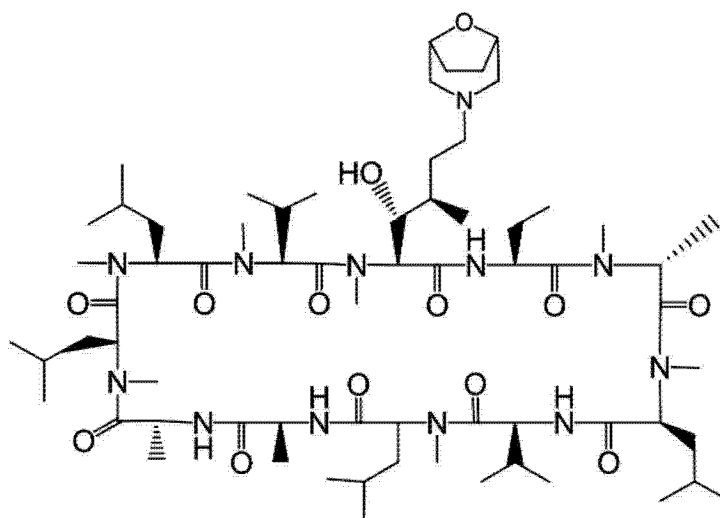
化合物 DU

[1030] ESMS MH^+ 1312.89

[1031] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.22 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.51 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.81 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.05 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.05 (s, 1H, 芳香族 CH)。

[1032] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 DV)

[1033]



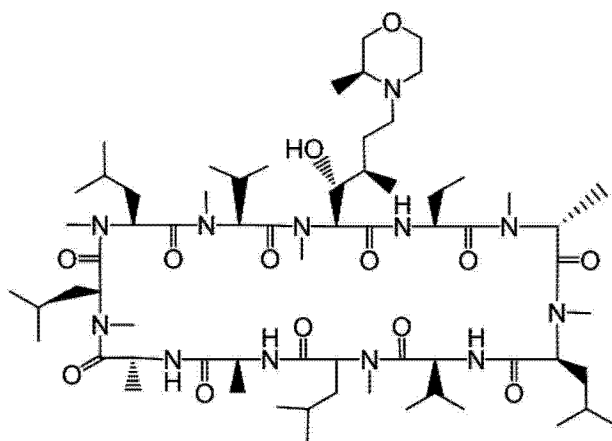
化合物 DV

[1034] ESMS MH^+ 1301.85

[1035] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.18 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.51 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.77 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.94 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1036] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-((S)-3-甲基-吗啉-4-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 DW)

[1037]



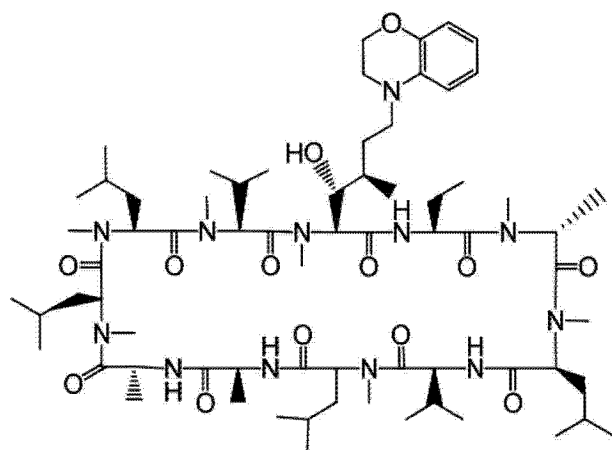
化合物 DW

[1038] ESMS MH^+ 1289.80

[1039] 1H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.40 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.75 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.83 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1040] [(3R, 4R, 5S)-1-(2, 3-二氢-苯并[1, 4]噁嗪-4-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (化合物 DX)

[1041]



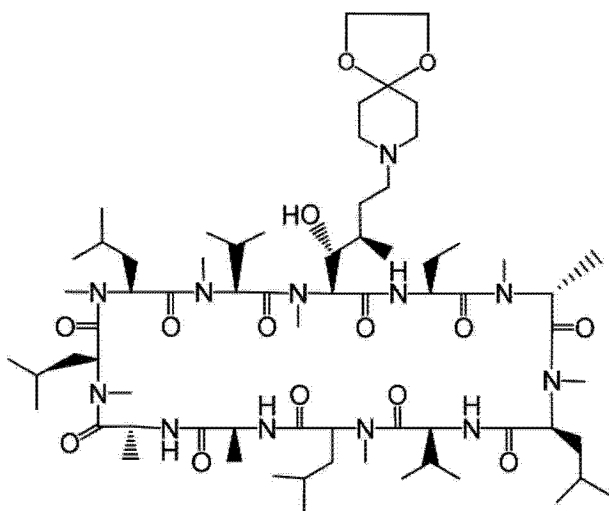
化合物 DX

[1042] ESMS MH^+ 1323.73

[1043] 1H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.12 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.51 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.71 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.99 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1044] [(3R, 4R, 5S)-1-(1, 4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (化合物 DY)

[1045]



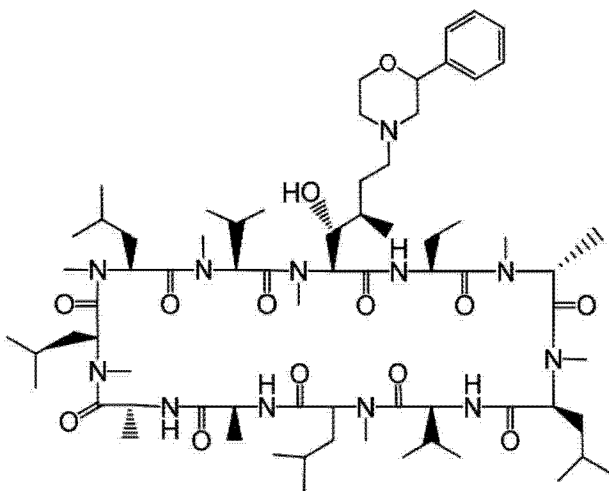
化合物 DY

[1046] ESMS MH^+ 1332.09

[1047] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.20 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.37 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.79 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.87 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1048] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-苯基-吗啉-4-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 DZ)

[1049]



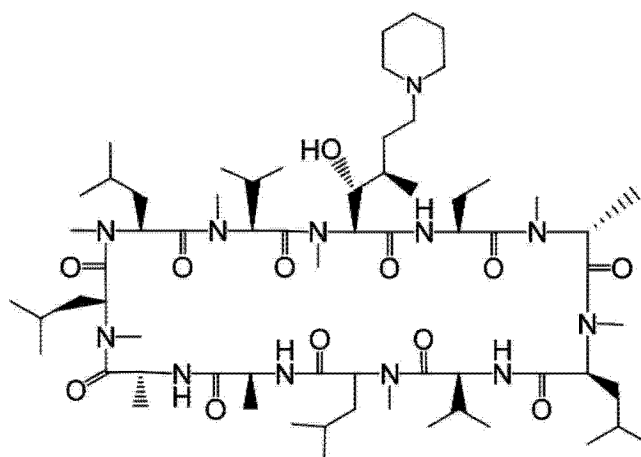
化合物 DZ

[1050] ESMS MH^+ 1352.49

[1051] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.31-7.38 (m, 5H, 芳族 CH), 7.39 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.47 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.77 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.78 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.93 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.01 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1052] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(哌啶-1-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 EA)

[1053]



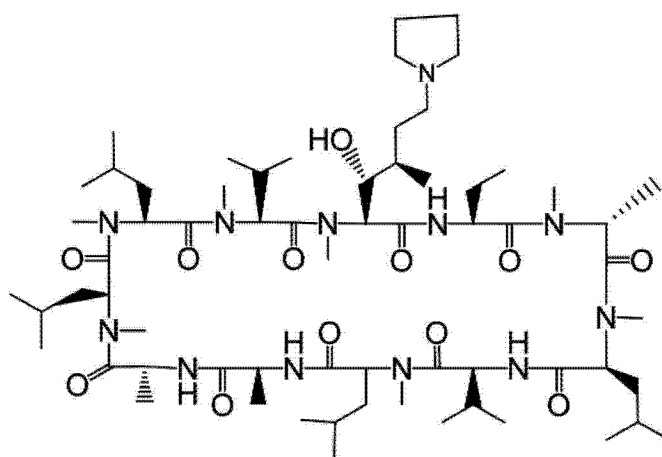
化合物 EA

[1054] ESMS MH^+ 1273.69

[1055] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.23 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.37 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.84 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.90 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1056] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(吡咯烷-1-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 EF)

[1057]



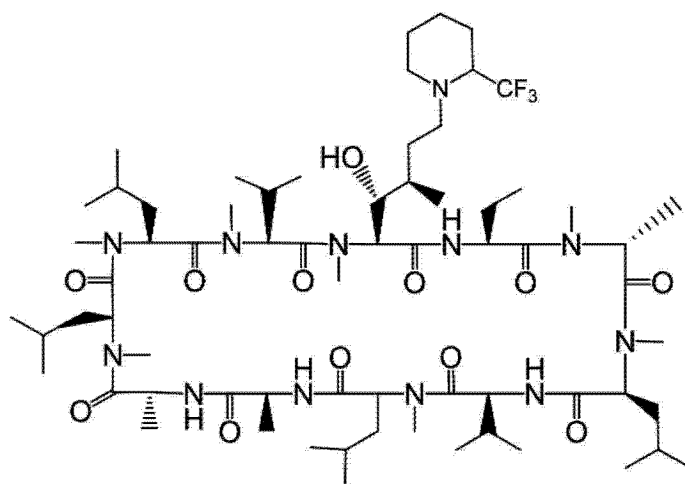
化合物 EF

[1058] ESMS MH^+ 1259.78

[1059] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.21 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.33 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.81 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.83 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1060] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-三氟甲基-哌啶-1-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A (化合物 EB)

[1061]



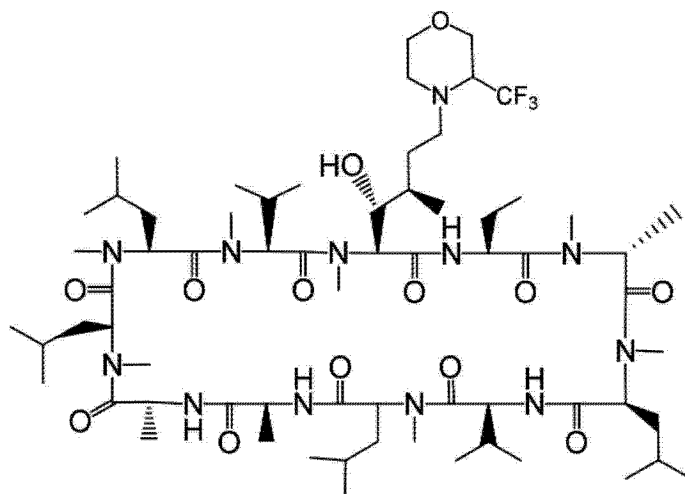
化合物EB

[1062] ESMS MH^+ 1341.16

[1063] 1H NMR($CDCl_3$, ppm) 2 异构体 δ 7.13(d, 1H, 酰胺 NH), 7.18(d, 1H, 酰胺 NH), 7.45(d, 1H, 酰胺 NH), 7.47(d, 1H, 酰胺 NH), 7.70(d, 1H, 酰胺 NH), 7.72(d, 1H, 酰胺 NH), 7.95(d, 1H, 酰胺 NH), 7.97(d, 1H, 酰胺 NH)。

[1064] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(3-三氟甲基-吗啉-4-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A(化合物 EC)

[1065]



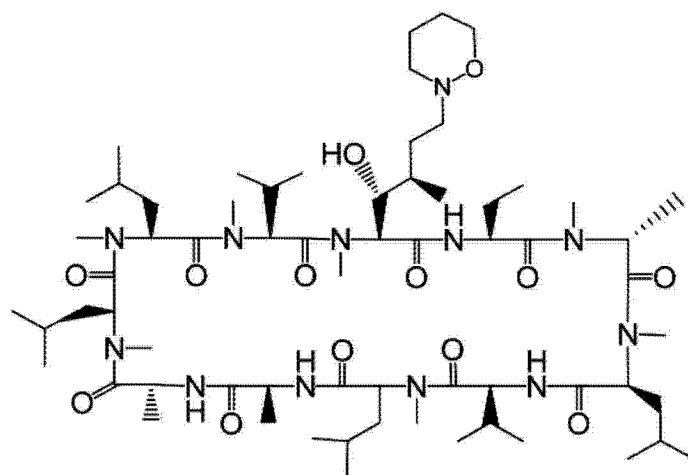
化合物 EC

[1066] ESMS MH^+ 1344.91

[1067] 1H NMR($CDCl_3$, ppm) 2 异构体 δ 7.11(d, 1H, 酰胺 NH), 7.12(d, 1H, 酰胺 NH), 7.49(d, 1H, 酰胺 NH), 7.51(d, 1H, 酰胺 NH), 7.67(d, 1H, 酰胺 NH), 7.68(d, 1H, 酰胺 NH), 7.97(d, 1H, 酰胺 NH), 7.99(d, 1H, 酰胺 NH)。

[1068] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-([1,2]噁烷-2-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢菌素 A(化合物 ED)

[1069]



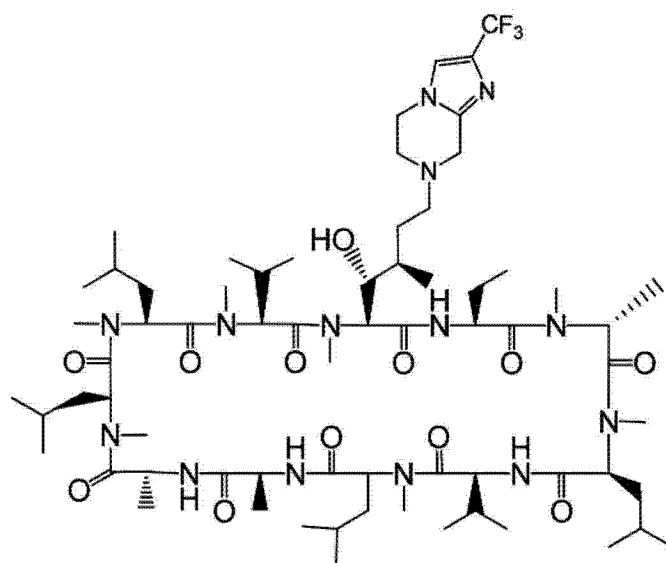
化合物ED

[1070] ESMS MH^+ 1276.43

[1071] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.22 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.40 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.79 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.05 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1072] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 环孢菌素A (化合物EE)

[1073]



化合物EE

[1074] ESMS MH^+ 1379.86

[1075] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 芳族 CH), 7.17 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.51 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.75 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.98 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1076] 根据方案 I 制备化合物 EG、EH 和 EI。每一种的结构在下文示出。

[1077] [[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 环孢菌素A (化合物EG)

[1078] ESMS MH^+ 1302.5

[1079] 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.18 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.46 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.74 (d, 1H, 酰胺

NH), 7.96 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1080] [[(3R, 4R, 5S)-4-羟基-1-(3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢菌素 A (化合物 EH)

[1081] ESMS MH^+ 1275.9

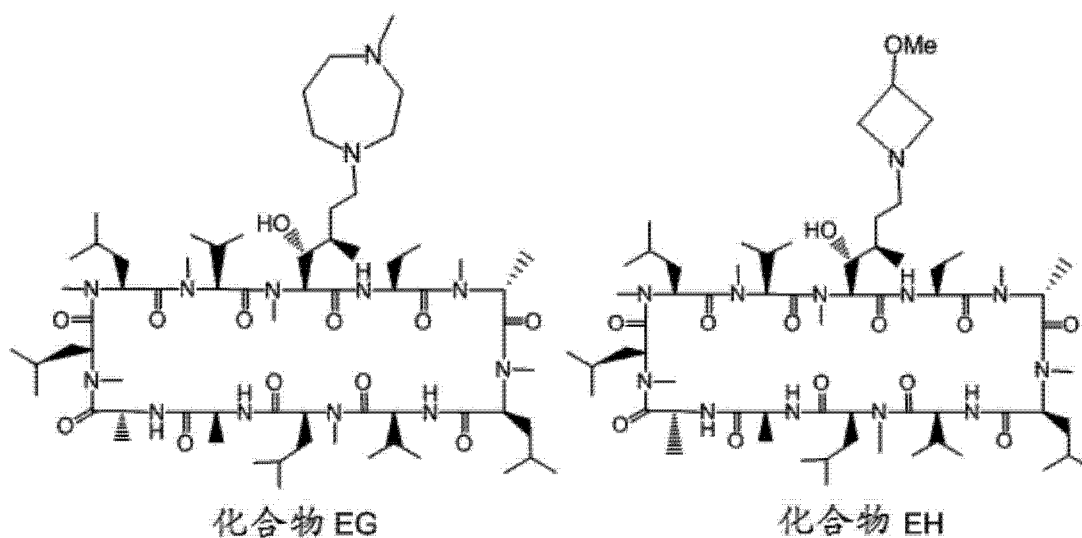
[1082] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.36 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.78 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.88 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1083] 化合物 [(4R, 5R, 6S)-5-羟基-4-甲基-6-(甲基氨基)-1-(吗啉-4-基)-庚酸]¹环孢菌素 A (化合物 EI)

[1084] ESMS MH^+ 1275.46

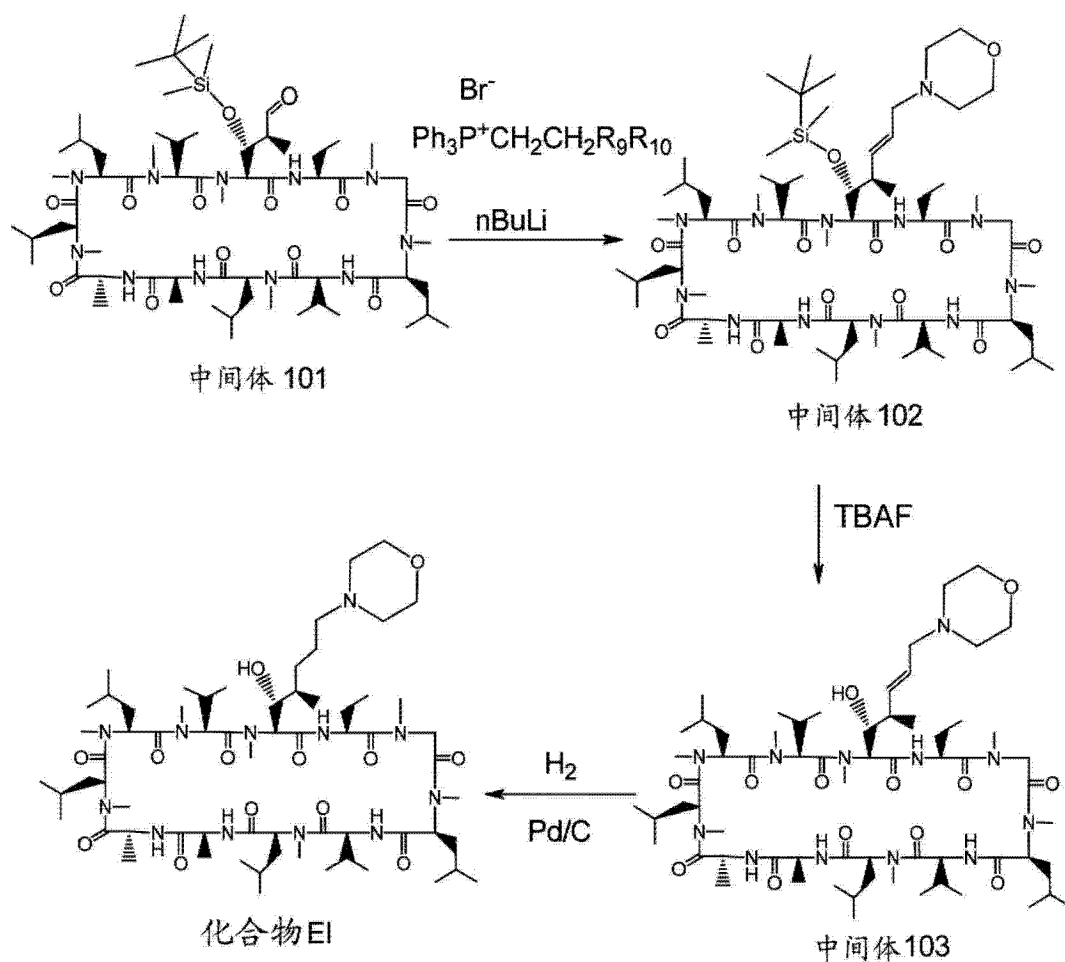
[1085] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.49 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.69 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.03 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1086]



[1087] 以与用于制备化合物 KG 相似的方式使用方案 Xa, 从与中间体 15 相似的中间体制备化合物 EI, 如下所示。

[1088]



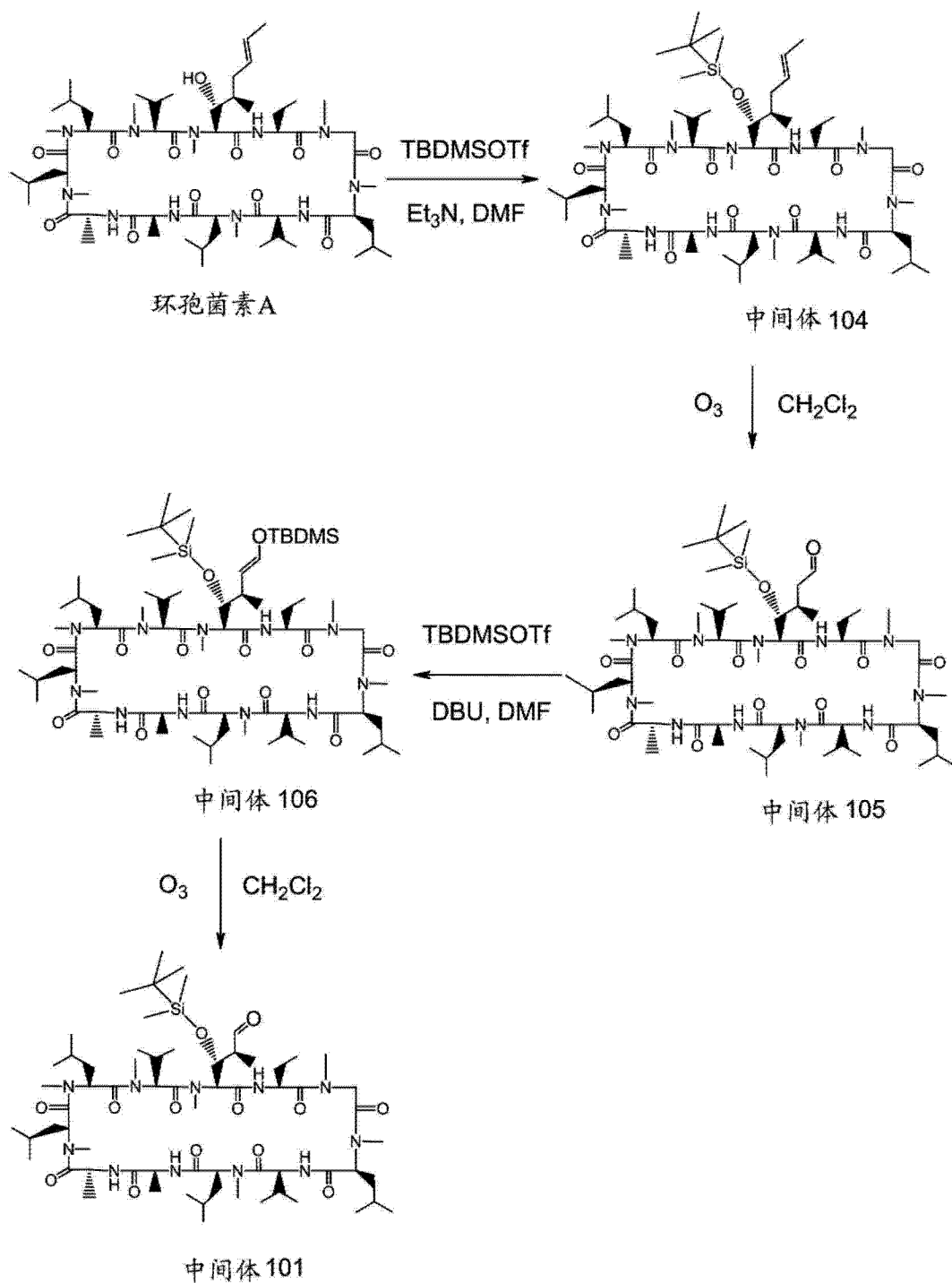
[1089] 以与方案 VI 中用于制备中间 15 相似的方式, 从 CsA 制备中间 101, 如由以下方案所示。

[1090] 以与方案 I 中中间 2 相似的方式制备中间 104。

[1091] 以与方案 I 中中间 3 相似的方式制备中间 105。

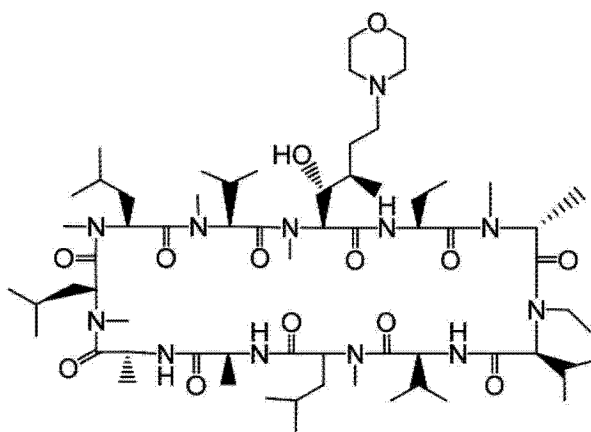
[1092] 以与方案 VI 中中间 14 相似的方式制备中间 106。

[1093]



[1094] [(3R, 4R, 5S)-4-羟基-3-甲基-1-(吗啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³[乙基-Val]⁴环孢菌素A(化合物EJ)

[1095]



化合物 EJ

[1096] ESMS MH^+ 1275.77

[1097] 1H NMR(CDCl₃, ppm) δ 7.06 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.17 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.76 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.79 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[1098] 生物和物理特性

[1099] 以下表 1 至 27 中列出并描述了示例性式 I 化合物。

[1100] 本发明化合物包括以下表 1-27 中列出并描述的那些化合物以及它们药学上可接受的盐。

[1101] 表 28-35 中描述了展示所选具有式 I 的化合物的亲环蛋白 A (CypA) 抑制活性、免疫抑制潜力以及水溶性的数据。用于获得数据的通用工序和测定在下文给出。

[1102] 数据示出了如通过不含蛋白酶的 PPIase 测定所测量, 具有式 I 的许多化合物为亲环蛋白 A ($K_i < 10nM$) 的有效抑制剂。如通过 MLR 和 CaN 测定所测量, 具有式 I 的许多化合物也是非免疫抑制性的; 并且如水溶性测定所测量, 其比未修饰的环孢菌素 A 更溶于水。然而, 令人惊奇的是一子组具有式 I 的化合物表现出比其它化合物更大的免疫抑制潜力。实例包括化合物 EK、EL、EM、EN、EQ、ER、EO 以及 EP。

[1103] 通用工序和测定

[1104] *不含蛋白酶的 PPIase 测定

[1105] 不含蛋白酶的 PPIase 测定测量由酶亲环蛋白 A 催化的肽底物的顺向反的转化速率。亲环蛋白 A 抑制剂的添加 (例如测试化合物) 降低了催化速率并且获得 K_i 值。低于 10nM 的 K_i 值表明测试化合物为亲环蛋白 A 的有效抑制剂。

[1106] 材料

[1107] 测定缓冲液: 35mM HEPES pH 7.8, 通过 0.2 μm 过滤器过滤。每天使用前, 添加 50 μM DTT, 并且然后将缓冲液储存于冰上。

[1108] 酶: 用酶稀释缓冲液 (20mM HEPES pH 7.8, 40% 甘油, 50 μM DTT 和 1 μM BSA), 将人重组亲环蛋白 A (Cyp A) (Sigma C3805) 酶稀释至 1 μM 并且在 $-20^\circ C$ 下储存。

[1109] 底物: 在含 0.5M LiCl 的三氟乙醇中制备 20mg/ml 的琥珀酰亚胺-Ala-Ala-Pro-Phe-对硝基苯胺 (SUC-AAPF-pNA) (来自 Bachem AG, L-1400)。

[1110] 方法

[1111] 所有读数均用 Agilent 8453 分光光度计读取, 所述分光光度计是由比色杯夹持

器、搅拌器和冷却器组成以维持 $10.0^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 的搅拌比色杯温度。使用温度探头来监测温度。为了防止测试化合物的紫外光降解,在光路中使用玻璃滑块来阻断 290nm 以下的光线。在搅拌(剧烈但是不快到产生气穴)的同时,将 1.5ml 测定缓冲液加入 3ml 石英比色杯中并且冷却至 $10.0^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 。将抑制剂在 100% DMSO 中稀释,并且然后添加至测定中直到测定中的最大最终浓度为 0.5% DMSO。获得空白光谱,然后添加 3 μL 酶 (2nM 最终浓度),并且然后添加 3 μL 底物 (60 μM 最终浓度)。对于空白运行,在 330nm 下测量吸收率持续 300s 或 500s (注意:必须在一次快速注入中添加底物,并且立刻开始测量以将混合误差最小化)。

[1112] 对于抑制剂的每个浓度,使一阶速率方程与吸收率数据拟合,以获得速率常数 (因为混合造成曲线的这部分中的误差,所以排除头 10 秒至 15 秒)。从酶速率常数减去背景速率常数来计算催化速率。使用催化速率常数比对抑制剂浓度来生成指数级曲线以获得抑制剂的 K_i 值。 K_i 值指示测试化合物与亲环蛋白 A 之间的结合亲和力。

[1113] **钙调磷酸酶 (CaN) 测定

[1114] 钙调磷酸酶测定为用于估计测试化合物的免疫抑制潜力的一种手段。钙调磷酸酶为丝氨酸-苏氨酸蛋白质磷酸酶,其在活化时,使活化的 T 细胞 (NFAT) 的核因子的成员去磷酸化,这在 T 淋巴细胞活化中是很重要的。结合至亲环蛋白 A (Cyp A) 的环孢菌素 A (CsA) 抑制钙调磷酸酶活性,因此导致免疫抑制效应。虽然当结合至 Cyp A 时,CsA 仅抑制钙调磷酸酶,但在 Cyp A 不存在的情况下,一些环孢菌素 A (CsA) 类似物也结合钙调磷酸酶。或者,一些 CsA 类似物结合亲环蛋白 A 但不抑制钙调磷酸酶活性。

[1115] 为了研究示例性式 I 化合物 (即环孢菌素类似物) 的免疫抑制潜力,在 Cyp A 存在和不存在的情况下测量它们抑制钙调磷酸酶活性的能力。

[1116] 使用的 CaN 测定试剂盒是基于用于测量钙调磷酸酶活性的比色测定,并且其可商购获得 (Enzo Life Sciences 和 Calbiochem)。钙调蛋白也是钙调磷酸酶活性所需的并且 RII 磷酸肽被用作用于钙调磷酸酶的有效肽底物。修改了方法:通过以 1:1 复合物和抑制剂的比例添加 Cyp A 以使得能够测量钙调磷酸酶的 Cyp A 依赖性和 Cyp A 非依赖性抑制。对所释放的游离磷酸盐的检测是基于经典孔雀绿测定。

[1117] 材料:

[1118] Enzo Life Sciences CaN 测定试剂盒:BML-AK804

[1119] 2 $\times$ 测定缓冲液:100mM Tris, pH7.5, 200mM NaCl, 12mM MgCl_2 , 1mM DTT, 0.05% NP-40, 1mM CaCl_2

[1120] 孔雀绿:BIOMOL GreenTM试剂

[1121] 钙调蛋白 (人, 重组):在冰上融化,用 2 $\times$ 测定缓冲液按 1:50 的比例稀释,并且然后在冰上储存。

[1122] 钙调磷酸酶:快速融化,立即储存在冰上,用 1 $\times$ 测定缓冲液按 1:12.5 的比例稀释,并且然后在冰上储存。

[1123] R-II 底物:将 915 μL 超纯水 (UPW) 添加至 1.5mg 小瓶底物中,以得到 0.75mM 的最终浓度。

[1124] 抑制剂:在 100% DMSO 中的 2.5mM 抑制剂。

[1125] Cyp A:重组人 CypA (Sigma C3805), 1mg/ml; 还使用由爱丁堡大学 (Univ. of

Edinburgh) 制备的重组 6-组氨酸标记的 CypA。结果的比较显示两种酶给出了相同的结果。

[1126] 方法

[1127] 抑制剂稀释:在聚丙烯低结合 96 孔平板中以 $5\times$ 最终测定浓度在 UPW 中稀释抑制剂化合物。对于“不带 Cyp A”的样本,将抑制剂的 4-点稀释系列一式两份制备,以获得 $10\text{ }\mu\text{M}$ 、 $1\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.1\text{ }\mu\text{M}$ 以及 $0.01\text{ }\mu\text{M}$ 的最终测定浓度。对于“带有 Cyp A”的样本,制备 7-点稀释系列以获得抑制剂与 CypA 1:1 比例的复合物;制备 $10\text{ }\mu\text{M}$ 、 $3.33\text{ }\mu\text{M}$ 、 $1.11\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.37\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.12\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.04\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.014\text{ }\mu\text{M}$ 的抑制剂和 Cyp A 最终测定浓度。还制备 Cs A 抑制剂对照以获得带有和不带有 $10\text{ }\mu\text{M}$ Cyp A 的 $10\text{ }\mu\text{M}$ Cs A 的最终浓度。

[1128] 测定设置:使用试剂盒供给的 96 孔平板的一半区域,将 $10\text{ }\mu\text{L}$ UPW 添加至双份孔中以提供非抑制的对照。将 $10\text{ }\mu\text{L}$ 抑制剂或抑制剂/Cyp A 复合物添加至适合的样本孔中。将带有 CaM 的 $25\text{ }\mu\text{L}$ $2\times$ 测定缓冲液添加至所有的孔中,然后将 $5\text{ }\mu\text{L}$ CaN 添加至所有的孔中(每孔最终浓度 40U),除了双份“无钙调磷酸酶空白”孔,向其中添加 $5\text{ }\mu\text{L}$ $1\times$ 测定缓冲液。在 30°C 下,将测定平板置于烘箱中 15 分钟以平衡至反应温度。通过添加 $10\text{ }\mu\text{L}$ RII-肽(0.15mM 最终浓度)来开始反应。允许反应在 30°C 下进行一段时间,在此期间反应呈线性持续约 60 分钟。然后通过添加 $100\text{ }\mu\text{L}$ 孔雀绿试剂来终止反应。在使用读板机(Molecular Devices-SpectraMax M5)测量在 620nm 下的吸收率前,允许在室温下显色 15 分钟-30 分钟。通过从所有的吸收率读数中减去“无钙调磷酸酶空白”并且将背景校正的吸收率针对 Log_{10} 抑制剂浓度绘图来分析数据。使用 GraphPad Prism Software,使 S 型剂量反应曲线拟合到数据上。

[1129] 环孢菌素 A 为钙调磷酸酶活性的有效抑制剂并且因此为有效免疫抑制性的。通过结合至亲环蛋白 A,它发挥了它的免疫抑制活性以形成复合物,然后所述复合物结合至钙调磷酸酶并且因此抑制钙调磷酸酶活性。如表中所示,环孢菌素 A 在钙调磷酸酶/亲环蛋白 A 测定中具有 210nM 的 IC_{50} 值。因此,在此测定中具有高于 210nM 的值的化合物的免疫抑制性将可预见地低于环孢菌素 A。从表中可见,在此测定中,许多式 I 化合物产生远高于 210nM 的值,并且因此可预料到其免疫抑制性远低于环孢菌素 A。但是,如通过钙调磷酸酶测定所测量(IC_{50} 值在 225nM 与 $4\text{ }\mu\text{M}$ 之间),一子组式 I 化合物表现出免疫抑制活性。

[1130] ***混合淋巴细胞反应 (“MLR”) 测定

[1131] MLR 测定广泛地用于免疫学领域中以测量 T 细胞增殖,并且因此是估计测试化合物的免疫抑制潜力的另一种手段。在 MLR 测定中,从两种不同品系的小鼠分离的脾细胞被称为刺激细胞(例如 BALB/c 小鼠)和应答细胞(例如 C57BL/6 小鼠),将它们在细胞培养物中混合,继而引发同种异体免疫应答(针对相同物种的个体之间的抗原的免疫性)。同种免疫导致被包含在来自两种不同品系的小鼠的脾细胞群内的 T 细胞的稳固增殖。为了确保 T 细胞增殖仅受限于应答细胞群(C57BL/6),在不存在或存在不同浓度的测试化合物下,在与应答细胞共培养前,首先经由 x-照射灭活刺激细胞(BALB/c)。如果存在于培养基中的测试化合物是免疫抑制性的,则应答细胞的增殖减少。通过 $[\text{}^3\text{H}]$ -胸腺嘧啶的细胞摄取来量化总增殖,所述细胞摄取在细胞分裂期间发生。因此,免疫抑制性比 CsA 低的化合物将需要更高的浓度以减少 T 细胞增殖;并且即使在所测试的最高浓度下,非免疫抑制性的化合物也不会影响 T 细胞增殖。

[1132] 雌性 C57BL/6 和 BALB/c 小鼠,6-8 周龄,是从美国国家癌症研究所的费德列癌症

研究及发展中心(马里兰州,费德列)(Frederick Cancer Research and Development Center of the National Cancer Institute(Frederick,MD))获得。从所有的小鼠中无菌收获脾,并且通过用冰冷的玻璃载玻片解聚细胞,允许碎片沉淀,并且用完全培养基将细胞洗涤两次来制备单个细胞悬浮液。完全培养基由补充有以下各物的包含 25mM HEPES 缓冲液(HyClone, Logan, UT)的 RPMI 1640 培养基组成:10%热灭活的胎牛血清(FBS;Atlanta Biologicals, Lawrenceville, GA)、100 μ g/mL 链霉素、100U/mL 青霉素 G、0.25 μ g/mL 两性霉素 B(HyClone)、2mM L-谷氨酰胺二肽(HyClone)以及 2×10^{-5} M 2-巯基乙醇(Sigma)。将细胞洗涤两次并且在完全培养基中再悬浮。使用 Beckman Coulter Z-1 微粒计数器(Fullerton, CA)来进行细胞计数。使用 Accuri C6 流式细胞计(Ann Arbor, MI),通过碘化丙啶(PI)染色来测定细胞存活率。

[1133] 来自 C57BL/6(H-2^b)和 BALB/c(H-2^d)的脾细胞分别被用作应答细胞(R)和刺激细胞(S)。将细胞一式三份接种于 96-孔扁平的微量滴定板(Costar, Cambridge, MA)中使得每个孔包含 2×10^5 个 R 细胞和 8×10^5 个 S 细胞。在 37℃下在潮湿的 5% CO₂下,在不存在或存在不同浓度的 CsA、测试化合物(例如式 I 化合物)或培养基的情况下,将培养物培育五天,在培育的最后 16 小时用 ³H-胸腺嘧啶(³H-TdR)脉冲,并且使用 Brandel 96-孔细胞收获器(Gaithersburg, MD)来收获。通过对 Wallac 1450Microbeta TriLux 闪烁计数管(Turku, Finland)中的过滤垫上的放射性进行计数来测量增殖。通过用 5 μ g/mL 的 PHA 以 2×10^5 个细胞/孔的密度培育 S 细胞来进行通过 x-照射表明有效灭活的对照。在与描述 MLR 的那些条件相同的条件下,将这些对照培养物培育 3 天;以与上述相同的方式测定淋巴细胞增殖。

[1134] ****水溶性测定(在 pH 7.8 缓冲液中测量)

[1135] 通过记录作为递增浓度的函数的化合物的沉淀的开始,测量式 I 化合物在缓冲液(pH 7.8)中的水溶性。通过在 650nm 下吸光率的增加来检测沉淀的开始,如果其发生的话。

[1136] 材料

[1137] 测定缓冲液:35mM HEPES pH 7.8

[1138] 对照和测试化合物的储备溶液:10mM,在 100% DMSO 中

[1139] 方法

[1140] 在 100% DMSO 中制备对照和测试化合物的 10mM 储备溶液。从 DMSO 中的储备溶液制备一系列的稀释液,使得测定中最终浓度为 0 μ M、3.33 μ M、10 μ M、25 μ M、50 μ M、75 μ M 以及 100 μ M,并且 DMSO 被限制在 1%。

[1141] 将测定缓冲液(247.5 μ l)置于平底透明的 96-孔平板中。对空白样本添加 DMSO(2.5 μ l)。对测试和对照样本,将 2.5 μ l 适合的 DMSO 稀释储备溶液添加至适合的孔中。所有的测试和对照化合物一式三份进行。

[1142] 用粘合平板密封件密封平板,并且在 25℃下以 250rpm 在平板摇动器上将其摇动 18h。

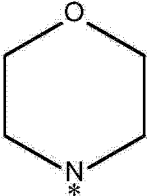
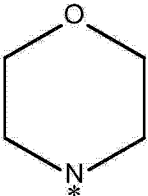
[1143] 在培育后,移去平板密封件并且去除孔中观察到的任何鼓泡。在 650nm 下,在带有 5s 预摇动的 SpectraMaxM5 上读取平板。

[1144] 将数据文件转移至适合的工作表中,并且从数据来计算化合物的溶解度范围。

[1145] 表中示出的值指示化合物保持在溶液中时以 μ M(微摩尔)为单位的浓度。

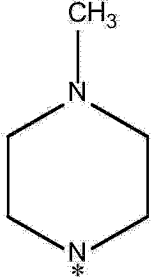
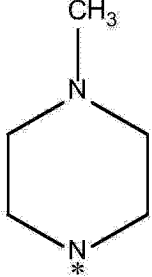
[1146] 表 1 : 式 I 化合物, 其中 : $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$ 并且 $R^8 = CH_2$ 。

[1147]

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 和 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
F	$-CH_3$	R^{11} 为O; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N一起形成:  其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	0	0	1	-
A	$-H$	R^{11} 为O; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的 N一起形成:  其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	0	0	1	-

[1148] 表 2 : 式 I 化合物, 其中 : $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$ 并且 $R^8 = CH_2$ 。

[1149]

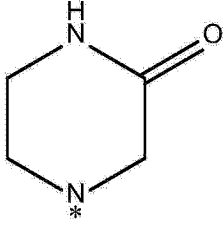
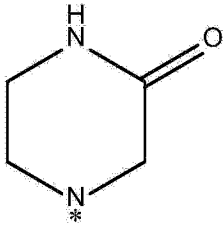
化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 和R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
L	-CH ₃	R ¹¹ 为NR ¹² ; 并且 R ⁹ 、R ¹⁰ 、R ¹¹ 以及R ⁹ 和R ¹⁰ 所连 接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R ⁵ 的点	CH ₃	0	0	1	-
LL	-H	R ¹¹ 为NR ¹² ; 并且 R ⁹ 、R ¹⁰ 、R ¹¹ 以及R ⁹ 和R ¹⁰ 所连 接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R ⁵ 的点	CH ₃	0	0	1	-

[1150] 表3:式I化合物,其中:R²= -CH₃, R³= -CH₂CH(CH₃)₂, R⁴= -CH₃, R⁶= -CH₂CH₃并且R⁸=CH₂。

[1151]

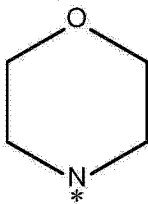
化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 和R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
-----	----------------	--	-----------------	---	---	---	---

[1152]

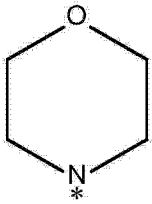
N	-CH ₃	R^{11} 为NR ¹² ; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  , 其中“*”代表连接至R ⁵ 的点	H	0	0	1	-
NN	-H	R^{11} 为NR ¹² ; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  , 其中“*”代表连接至R ⁵ 的点	H	0	0	1	-

[1153] 表4:式I化合物,其中: $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$ 并且 $R^8 = CH_2$ 。

[1154]

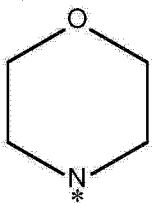
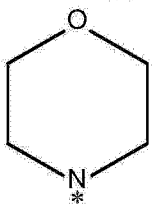
化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 和R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
B	-OCH ₃	R^{11} 为O; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  , 其中“*”代表连接至R ⁵ 的点	-	0	0	1	-

[1155]

C	-H	R^{11} 为O; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	3	0	1	-
---	----	---	---	---	---	---	---

[1156] 表5:式I化合物,其中: $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$ 并且 $R^8 = CH_2$ 。

[1157]

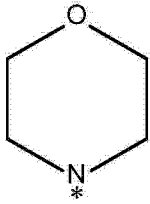
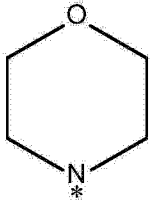
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 和 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
G	$-CH_3$	R^{11} 为O; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	3	0	1	-
D	$-CH_2OCH_3$	R^{11} 为O; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	0	0	1	-

[1158] 表6:式I化合物,其中: $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$ 并且 $R^8 = CH_2$ 。

[1159]

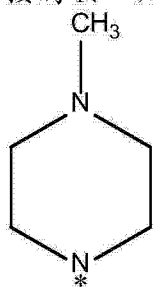
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 和 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
-----	-------	-----------------------------	----------	---	---	---	---

[1160]

H	-CH ₃	R¹¹为O; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	1	1	1	-
E	-H	R¹¹为O; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	1	1	1	-

[1161] 表7:式I化合物,其中:R²= -CH₃, R³= -CH₂CH(CH₃)₂, R⁴= -CH₃, R⁶= -CH₂CH₃并且R⁸=CH₂。

[1162]

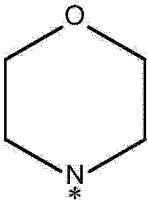
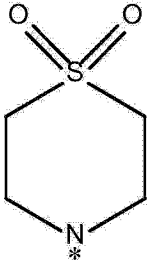
化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 和R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
T	-CH ₃	R¹¹为NR¹²; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	CH ₃	1	1	1	-

[1163] 表8:式I化合物,其中:R²= -CH₃, R³= -CH₂CH(CH₃)₂, R⁴= -CH₃, R⁶= -CH₂CH₃并且R⁸=CH₂。

[1164]

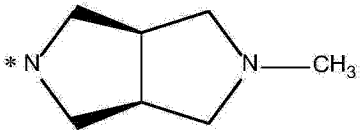
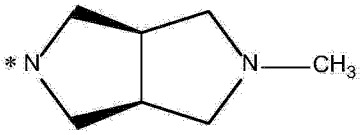
化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 和R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
-----	----------------	--	-----------------	---	---	---	---

[1165]

AB	-CH ₂ CH ₃	R¹¹为O; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-
Z	-CH ₃	R¹¹为S(O)_q; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	1	1	1	2

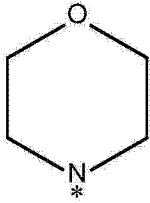
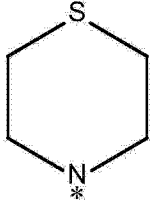
[1166] 表9:式I化合物,其中:R²= -CH₃, R³= -CH₂CH(CH₃)₂, R⁴= -CH₃, R⁶= -CH₂CH₃并且R⁸=CH₂。

[1167]

化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 和R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
ZZ	-CH ₃	R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	1	1	1	-
O	-CH ₃	R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-

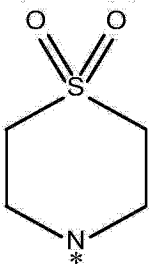
[1168] 表10:式I化合物,其中:R²= -CH₃, R³= -CH₂CH(CH₃)₂, R⁴= -CH₃, R⁶= -CH₂CH₃并且R⁸=CH₂。

[1169]

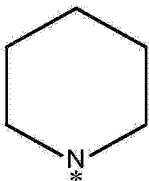
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 和 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
I	$-\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$	R^{11} 为O; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  , 其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	0	0	1	-
J	$-\text{CH}_3$	R^{11} 为 $\text{S}(\text{O})_q$; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  , 其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	0	0	1	0

[1170] 表 11 : 式 I 化合物, 其中: $R^2 = -\text{CH}_3$, $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^4 = -\text{CH}_3$, $R^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ 并且 $R^8 = \text{CH}_2$ 。

[1171]

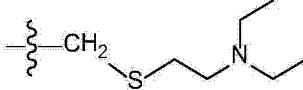
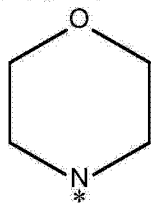
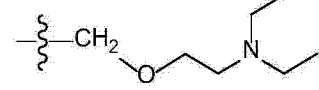
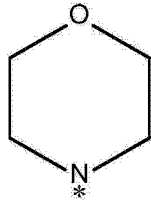
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 和 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
P	$-\text{CH}_3$	R^{11} 为 $\text{S}(\text{O})_q$; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  , 其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	0	0	1	2

[1172]

Q	-CH ₃	R¹¹为CH₂; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	1	1	1	-
---	------------------	---	---	---	---	---	---

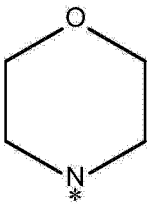
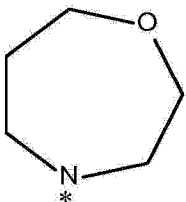
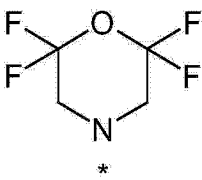
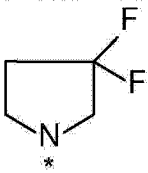
[1173] 表 12 : 式 I 化合物, 其中 : R² = -CH₃, R³ = -CH₂CH(CH₃)₂, R⁴ = -CH₃, R⁶ = -CH₂CH₃ 并且 R⁸ = CH₂。

[1174]

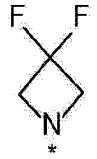
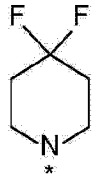
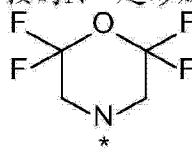
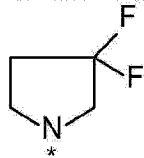
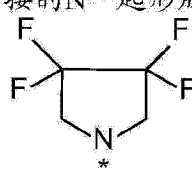
化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 和R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
AC		R¹¹为O; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-
S		R¹¹为O; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-

[1175] 表 13 : 式 I 化合物, 其中 : R² = -CH₃, R³ = -CH₂CH(CH₃)₂, R⁴ = -CH₃, R⁶ = -CH₂CH₃ 并且 R⁸ = CH₂。

[1176]

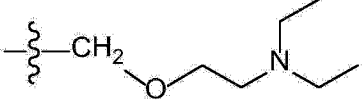
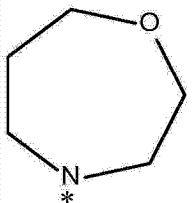
化合物	R ^I	R ⁹ 、R ¹⁰ 和R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
V	-CH ₂ OH	R¹¹为O; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-
X	-CH ₃	R¹¹为O; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-
EK	-CH ₃	R¹¹为O; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-
EL	-CH ₃	R¹¹为CF₂; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-

[1177]

EM	-CH ₃	R¹¹为CF₂; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-
EN	-CH ₃	R¹¹为CF₂; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-
EO	-CH ₂ OH	R¹¹为O; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-
EP	-CH ₂ OH	R¹¹为CF₂; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-
ER	-CH ₃	R¹¹为CF₂; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-

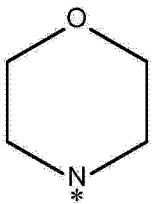
[1178] 表 14 : 式 I 化合物, 其中 : R² = -CH₃, R³ = -CH₂CH(CH₃)₂, R⁴ = -CH₃, R⁶ = -CH₂CH₃ 并且 R⁸ = CH₂。

[1179]

	R^1	R^9 、 R^{10} 和 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
AD		R^{11} 为O; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一 起形成:  其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	0	0	1	-

[1180] 表 15 : 式 I 化合物, 其中 : $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$ 并且 $R^8 = CH_2$ 。

[1181]

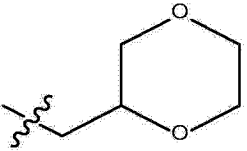
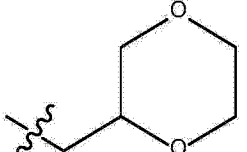
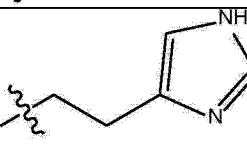
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 和 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
K	$-SCH_3$	R^{11} 为O; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连 接的N一起形成:  其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	0	0	1	-

[1182] 表 16 : 式 I 化合物, 其中 : $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$ 并且 $R^8 = CH_2$ 。

[1183]

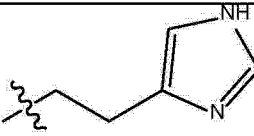
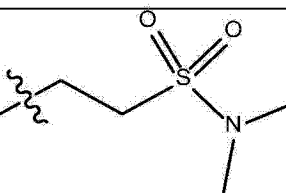
化 合 物	R^1	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
AF	$-CH_3$	$-H$	$-CH_2CH_2OCH_3$	-	-	0	0	0	-

[1184]

AG	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-	-	0	0	0	-
M	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-	-	0	0	0	-
U	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-	-	1	1	0	-
ZY	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-	-	1	1	0	-
AH	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-	-	3	0	0	-
AI	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-	-	3	0	0	-
AJ	-CH ₃	-CH ₃		-	-	0	0	0	-
ZX	-CH ₃	-H		-	-	1	1	0	-
Y	-CH ₃	-H		-	-	1	1	0	-

[1185] 表 17 : 式 I 化合物, 其中 : $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$ 并且 $R^8 = CH_2$ 。

[1186]

化合物	R^1	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
AK	-CH ₃	-H		-	-	0	0	0	-
W	-CH ₃	-H		-	-	1	1	0	-
KF	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-	-	2	0	0	-

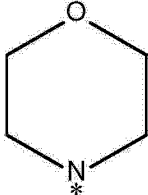
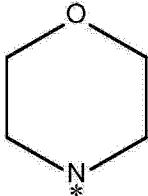
[1187] 表 18 : 具有式 I 的化合物, 其中 : $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$ 并且 $R^8 = CH_2O$

[1188]

化合物	R^1	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
AL	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-	-	2	0	0	-

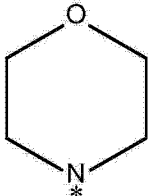
[1189] 表 19 : 具有式 I 的化合物, 其中 : $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2(CH_3)_2$ 并且 $R^8 = CH_2$

[1190]

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 和 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
AM	$-SCH_3$	R^{11} 为O; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	0	0	1	-
AN	$-H$	R^{11} 为O; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	0	0	1	-

[1191] 表 20 : 具有式 I 的化合物, 其中 : $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$ 并且 $R^8 = CH_2$

[1192]

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 和 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
KG	$-CH_3$	R^{11} 为O; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	2	0	1	-

[1193] 表 21 : 式 I 化合物, 其中 : $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$ 并且 $R^8 = CH_2$ 。

[1194]

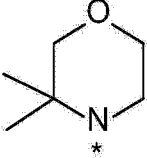
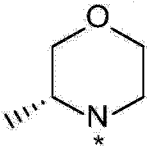
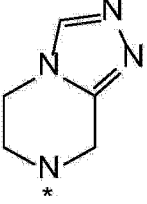
化合物	R ¹	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
DA	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ 吡啶-2-基	-	-	0	0	0	-
DB	-CH ₃	-CH ₂ 吡啶-2-基	-CH ₂ 吡啶-2-基	-	-	0	0	0	-
DC	-CH ₃	-CH ₃	-苯基	-	-	0	0	0	-
DD	-CH ₃	-CH ₃	-吡啶-2-基	-	-	0	0	0	-
DE	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SO ₂ NH ₂	-	-	0	0	0	-
DF	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ 吡啶-3-基	-	-	0	0	0	-
DG	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ 嘧啶-2-基	-	-	0	0	0	-
DH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ 吡嗪-2-基	-	-	0	0	0	-
DI	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -3-Me-咪唑-4-基	-	-	0	0	0	-
DJ	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -2-Me-吡唑-3-基	-	-	0	0	0	-
DK	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃)CN	-	-	0	0	0	-
DL	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ 吡啶-4-基	-	-	0	0	0	-
DM	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -1-Me-吡唑-4-基	-	-	0	0	0	-
DN	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	-	-	0	0	0	-
DO	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -1-Me-3-CF ₃ -吡唑-5-基	-	-	0	0	0	-
DP	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -5-F-吡啶-2-基	-	-	0	0	0	-
DQ	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -5-Cl-吡啶-2-基	-	-	0	0	0	-
DR	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -3-CF ₃ -吡啶-2-基	-	-	0	0	0	-
EQ	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	-	-	0	0	0	-

[1195] 表 22 : 式 I 化合物, 其中 : R² = -CH₃, R³ = -CH₂CH(CH₃)₂, R⁴ = -CH₃, R⁶ = -CH₂CH₃ 并且 R⁸ = CH₂。

[1196]

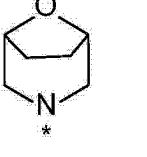
化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 和R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
-----	----------------	--	-----------------	---	---	---	---

[1197]

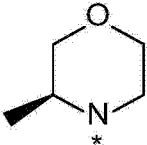
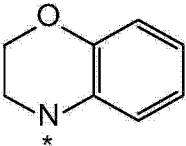
DS	-CH ₃	R¹¹为O; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  , 其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-
DT	-CH ₃	R¹¹为O; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  , 其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-
DU	-CH ₃	R¹¹为N; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  , 其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-

[1198] 表 23 : 式 I 化合物, 其中 : R² = -CH₃, R³ = -CH₂CH(CH₃)₂, R⁴ = -CH₃, R⁶ = -CH₂CH₃ 并且 R⁸ = CH₂。

[1199]

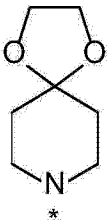
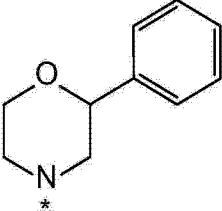
化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 和R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
DV	-CH ₃	R¹¹为O; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  , 其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-

[1200]

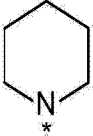
DW	-CH ₃	R¹¹为O; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-
DX	-CH ₃	R¹¹为O; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-

[1201] 表 24 : 式 I 化合物, 其中 : R² = -CH₃, R³ = -CH₂CH(CH₃)₂, R⁴ = -CH₃, R⁶ = -CH₂CH₃ 并且 R⁸ = CH₂。

[1202]

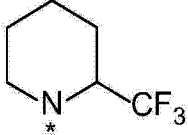
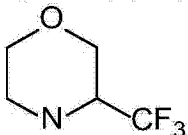
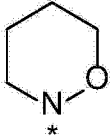
化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 和R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
DY	-CH ₃	R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-
DZ	-CH ₃	R¹¹为O; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-

[1203]

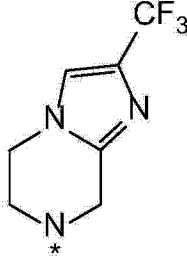
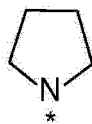
EA	-CH ₃	R^{11} 为CH ₂ ; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	0	0	1	-
----	------------------	--	---	---	---	---	---

[1204] 表 25 : 式 I 化合物, 其中 : $R^2 = -CH_3$, $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$ 并且 $R^8 = CH_2$ 。

[1205]

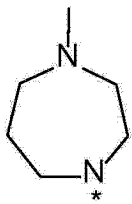
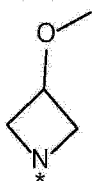
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 和 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
EB	-CH ₃	R^{11} 为CH ₂ ; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	0	0	1	-
EC	-CH ₃	R^{11} 为O; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	0	0	1	-
ED	-CH ₃	R^{11} 为O; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	0	0	1	-

[1206]

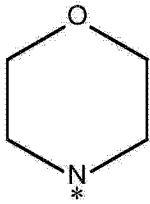
EE	-CH ₃	R¹¹为N; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-
EF	-CH ₃	R¹¹为CH₂; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-

[1207] 表 26 式 I 化合物, 其中: R² = -CH₃, R³ = -CH₂CH(CH₃)₂, R⁴ = -CH₃, R⁶ = -CH₂CH₃ 并且 R⁸ = CH₂。

[1208]

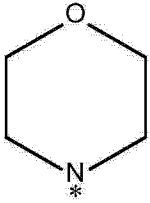
化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 和R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
EG	-CH ₃	R¹¹为NR¹²; 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	CH ₃	0	0	1	-
EH	-CH ₃	R¹¹为CH₂(OCH₃); 并且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹和R¹⁰所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至R⁵的点	-	0	0	1	-

[1209]

EI	-H	R^{11} 为O; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	1	0	1	-
----	----	---	---	---	---	---	---

[1210] 表 27 : 式 I 化合物, 其中: $R^2 = -CH_2CH_3$, $R^3 = -CH(CH_3)_2$, $R^4 = -CH_3$, $R^6 = -CH_2CH_3$ 并且 $R^8 = CH_2$ 。

[1211]

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 和 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
EJ	$-CH_3$	R^{11} 为O; 并且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 和 R^{10} 所连接的N一起形成:  其中“*”代表连接至 R^5 的点	-	0	0	1	-

[1212] 表 28 : 所选具有式 I 的化合物的亲环蛋白 A (Cyp A) 抑制活性、免疫抑制潜力以及水溶性

[1213]

化合物	不含蛋白酶的PPIase测定* K_i (nM)	钙调磷酸酶(CaN)测定(+CypA)** IC_{50} (nM)	混合淋巴细胞反应(MLR)测定***	水溶性测定**** (μ M)
环孢菌素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
LL	46	>10,000		
N	6.1	>10,000		<100
NN	120	>10,000		
B	8	>10,000		>100
G	6.2	>10,000	77	>100

[1214]

C	14	>10,000	84	>100
M	90			75-100
D	10	>10,000	>1000	75-100
H	3.9	>10,000	418	>100

[1215] 表 29 :数据示出了所选具有式 I 的化合物的亲环蛋白 A(Cyp A) 抑制活性、免疫抑制潜力以及水溶性

[1216]

化合物	不含蛋白酶的PPIase测定* K _i (nM)	钙调磷酸酶(CaN)测定(+CypA)** IC ₅₀ (nM)	混合淋巴细胞反应(MLR)测定***	水溶性测定**** (μM)
T	5	>10,000		>100
U	4	>10,000		75-100
ZY	5.7	>10,000		75-100
K	4.9	>10,000	>1000	>100
AB	5.6	>10,000		>100
Y	4.1	>10,000	>1000	>100
AK	42	>10,000		
W	1.9	>10,000		>100
Z	2	>10,000		>100
ZZ	2.6	>10,000		>100
E	24	>10,000		

[1217] 表 30 :数据示出了所选具有式 I 的化合物的亲环蛋白 A(Cyp A) 抑制活性、免疫抑制潜力以及水溶性

[1218]

化合物	不含蛋白酶的PPIase测定* K _i (nM)	钙调磷酸酶(CaN)测定(+CypA)** IC ₅₀ (nM)	混合淋巴细胞反应(MLR)测定***	水溶性测定**** (μM)
O	8.2	>10,000	>1000	>100
AF	28			>100
AG	18			>100
I	7.7	>10,000	>1000	25-50
AH	4.7	>10,000		>100

[1219] 表 31 :数据示出了所选具有式 I 的化合物的亲环蛋白 A(Cyp A) 抑制活性、免疫抑制潜力以及水溶性

[1220]

化合物	不含蛋白酶的PPIase测定* K _i (nM)	钙调磷酸酶(CaN)测定(+CypA)** IC ₅₀ (nM)	混合淋巴细胞反应(MLR)测定***	水溶性测定**** (μM)
AI	3.3	>10,000		>100
AJ	12			50-75
J	3.7	6,300		50-75
P	3.2	>10,000		>100
Q	3.5	>10,000		50-75
ZX	2.3	>10,000		>100

[1221] 表 32 :数据示出了所选具有式 I 的化合物的亲环蛋白 A (Cyp A) 抑制活性、免疫抑制潜力以及水溶性

[1222]

化合物	不含蛋白酶的PPIase测定* K _i (nM)	钙调磷酸酶(CaN)测定(+CypA)** IC ₅₀ (nM)	混合淋巴细胞反应(MLR)测定***	水溶性测定**** (μM)
AC	7.5	>10,000		>100
S	10	>10,000		>100
V	4.5	>10,000		>100
X	4.9	>10,000		>100
AD	18	>10,000		
AL	27	>10,000		>100
AN	15	>10,000		
AM	1.9	>8,900		25-50
KF	7.8	>10,000		
KG	3.8	>10,000		

[1223] 表 33 :数据示出了所选具有式 I 的化合物的亲环蛋白 A (Cyp A) 抑制活性、免疫抑制潜力以及水溶性

[1224]

化合物	不含蛋白酶的PPIase测定* K _i (nM)	钙调磷酸酶(CaN)测定(+CypA)** IC ₅₀ (nM)	混合淋巴细胞反应(MLR)测定***	水溶性测定**** (μM)
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

[1225]

DF	14	>10,000		>100
DG	8.5	>10,000		>100
DH	9.1	>10,000		>100
DI	4.3	>10,000		>100
DJ	5.4	>10,000		>100
DK	13	6,300		>100
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		

[1226] 表 34 :数据示出了所选具有式 I 的化合物的亲环蛋白 A (Cyp A) 抑制活性、免疫抑制潜力以及水溶性

[1227]

化合物	不含蛋白酶的PPIase测定* K _i (nM)	钙调磷酸酶(CaN)测定(+CypA)** IC ₅₀ (nM)	混合淋巴细胞反应(MLR)测定***	水溶性测定**** (μM)
DS	12	>10,000		75-100
DT	4.7	>10,000		>100
DU	9.2	>10,000		>100
DV	4.3	>10,000	250	50-75
DW	6.5	>10,000		>100
DX	5.2	7,600	250	25-50
DY	13	>10,000		>100
DZ	6.0	>10,000		25-50
EA	22	>10,000		
EF	40	>10,000		
EB	3.7	>10,000		
EC	5.2	>10,000		
ED	3.8	>10,000		
EE	9.1	>10,000		

[1228] 表 35 :数据示出了所选具有式 I 的化合物的亲环蛋白 A (Cyp A) 抑制活性、免疫抑制潜力以及水溶性

[1229]

化合物	不含蛋白酶的 PPIase 测定* Ki (nM)	钙调磷酸酶(CaN)测定(+CypA)** IC50 (nM)	混合淋巴细胞反应(MLR)测定***	水溶性测定**** (μ M)
EJ	9.0	>10,000		>100
EG	8.2	>10,000		>100
EH	17	>10,000		>100
EI	14	>10,000		>100
EK	12	225	10	25-50
EL	10	1,300	10	75-100
EM	9.5	655	10	75-100
EN	6.7	2,400	50	25-50
EQ	4.6	780	10	25-50
ER	6.7	1,600		25-50
EO	13	1,500	50	10-25
EP	3.4	7,800		50-75

[1230] 在表 28 至 35 中：

[1231] * 使用不含蛋白酶的 PPIase 测定生成数据。

[1232] ** 使用钙调磷酸酶 (CaN) 测定生成数据。在不存在或存在 CypA 的情况下，未观察到 CaN 的显著抑制。在 Cyp A(+CypA) 存在的情况下获得的数据在表中报告。

[1233] *** 使用混合淋巴细胞反应 (“MLR”) 测定生成数据。所示的值表示为化合物的 IC50 相对于环孢菌素 A 的 IC50。因此，例如，值 10 指示化合物比环孢菌素 A 的免疫抑制性低约十倍。

[1234] ***** 使用水溶性测定生成数据。