



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201920189 A

(43)公開日： 中華民國 108(2019)年06月01日

(21)申請案號：107133541

(22)申請日： 中華民國 107(2018)年09月25日

(51)Int. Cl. : C07D491/16 (2006.01)

A61K31/436 (2006.01)

(30)優先權：2017/09/26 美國

62/563,312

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：波納茲 西蒙 BONAZZI, SIMONE (CH)；康納利 麥可 CONNOLLY, MICHAEL (US)；葛拉斯 大衛 強納森 GLASS, DAVID JONATHAN (US)；米哈利克 瑪努爾 MIHALIC, MANUEL (DE)；派特森 安卓 W PATTERSON, ANDREW W. (US)；洛格 席維歐 ROGGO, SILVIO (CH)；雪拉卡茲 緹 SHAVLAKADZE, TEA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：6 共 152 頁

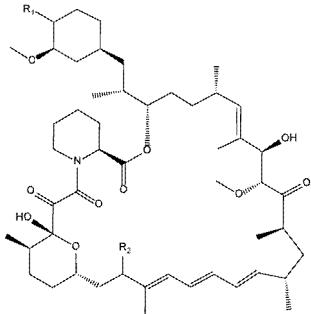
(54)名稱

新穎雷帕霉素(RAPAMYCIN)衍生物

NOVEL RAPAMYCIN DERIVATIVES

(57)摘要

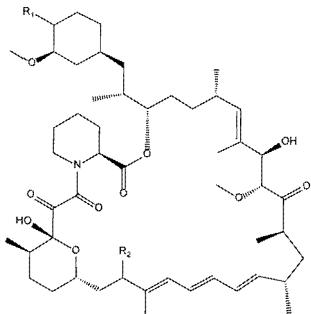
本發明係關於式(I)化合物



(I)，

及其醫藥上可接受之鹽及組合物，其中該等取代基係如本文中所定義。亦提供製備式(I)化合物之方法，及涉及該等化合物或組合物用於治療本文中所述病症及疾病之方法。

The disclosure relates to compounds of formula (I)



(I)，

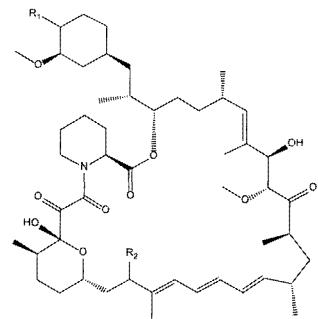
and pharmaceutically acceptable salts, and compositions thereof, wherein the substituents are as defined herein. Also provided are methods of making compounds of formula (I), and methods involving the compounds or compositions for treating disorders and diseases described herein.

指定代表圖：



【圖1A】

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

新穎雷帕霉素(RAPAMYCIN)衍生物

【英文發明名稱】

NOVEL RAPAMYCIN DERIVATIVES

【技術領域】

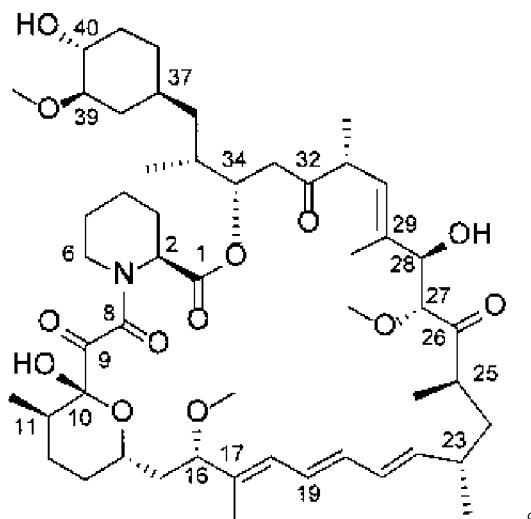
【0001】本發明提供32-脫氧雷帕霉素(rapamycin)衍生物及關於其使用方法。

【先前技術】

【0002】於哺乳動物細胞中，雷帕霉素(mTOR)激酶之靶存在稱作mTORC1複合體及mTORC2複合體之兩種不同多蛋白複合體，其二者感知營養素及能量之可用性，且整合來自生長因子及應力信號傳導之輸入。mTORC1整合來自生長因子及營養素之信號且控制細胞生長及代謝。Laplante M.等人，Cell. (2012) 149(2):274-93。mTORC1為蛋白質翻譯及自我吞噬之關鍵調節劑。mTORC1複合體對變構mTOR抑制劑(諸如雷帕霉素及雷帕霉素類似物(所謂之「雷帕霉素類似物(rapalog)」))敏感。雷帕霉素及先前產生之雷帕霉素類似物之作用方式涉及與FK506結合蛋白(FKBP12、FKBP51或FKBP52 (本文將此等三種FKBP稱作「FKBP」))形成細胞內複合體，接著將FKBP-雷帕霉素類似物複合體結合至mTOR之FRB (FK506-雷帕霉素結合)域。März A.M.等人，Mol Cell Biol. (2013) 33(7):1357-1367。大的FK506結合蛋白塑造雷帕霉素之藥理學。FKBP-雷帕霉素類似物複合體與mTORC1之此相互作用導致該複合體之變構抑制。雷帕霉素及雷帕霉素類似物 (諸如RAD001 (依維莫司(everolimus)；

Afinitor®))藉由抑制mTORC1之活性具有獲得之臨床相關性，其與良性及惡性增生病症相關。Royce M.E.等人，*Breast Cancer* (Auckl). (2015) 9:73-79；Pleniceanu O.等人，*Kidney Int Rep.* (2018) 3(1):155-159。

【0003】 雷帕霉素為由吸水鏈球菌(*Streptomyces hygroscopicus*)產生之已知大環內酯抗生素，參見例如，McAlpine, J.B.等人，*J. Antibiotics* (1991) 44:688；Schreiber, S.L. 等人，*J. Am. Chem. Soc.* (1991) 113:7433；美國專利案第3,929,992號。以下顯示本文件中所用之雷帕霉素及其衍生物之下列編號慣例：



【0004】 雷帕霉素為強效免疫抑制劑且亦顯示具有抗腫瘤及抗真菌活性。已顯示其可用於預防或治療全身性紅斑狼瘡、肺部發炎、胰島素依賴型糖尿病、皮膚病症(諸如牛皮癬、平滑肌細胞增生及血管損傷後之內膜增厚)、成人T-細胞白血病/淋巴瘤、惡性癌、心臟發炎性疾病、貧血症及增加之神經突外生長。然而，其作為醫藥之效用受其極低且可變的生物可用率限制。此外，雷帕霉素難以調配，這使得難以獲得穩定蓋倫組合物。

【0005】 為克服此等問題，已(半)合成許多雷帕霉素類似物。藉由在C28及40處使雷帕霉素衍生化以形成甘胺酸、丙酸鹽及吡咯啶丁酸鹽前

藥來製備水溶性前藥(美國專利案第4,650,803號)。雷帕霉素之其他類似物包括單醯基及二醯基類似物(US 4,316,885)、乙縮醛類似物(美國專利案第5,151,413號)、甲矽烷基醚(美國專利案第5,120,842號)、羥基酯(美國專利案第5,362,718號)以及芳基、烷基、烯基及炔基類似物(美國專利案第5,665,772號、第5,258,389號、第6,384,046號、WO97/35575)。雷帕霉素之改性包括甲氧基中之一或者者之去甲基化、消除或置換；羥基部分中之一或者者之消除、衍生或置換；酮部分中之一或者者之還原、消除或衍生；以5員脯胺醯基環置換6員甲基哌啶環；以經取代之環戊基環在環己基環上之替代取代。此領域中之專利文獻之說明性實例為美國專利案第5,527,907號、WO96/41865及WO99/36553，其描述目的在於避免雷帕霉素之免疫抑制副作用的各種雷帕霉素類似物。美國專利案第5,985,890號揭示32種脫氧雷帕霉素類似物(包括32-脫氧雷帕霉素本身)之實例。據描述，已報道此等化合物具有超過雷帕霉素之改善之藥理學譜及更高穩定性。

【0006】已揭示以上文獻中所述之雷帕霉素類似物可用於治療與雷帕霉素相同之病症。美國專利案第8,906,374號及美國專利案第9,669,032號揭示於癌症中之用途。美國專利案第9,358,236號揭示於神經退化性疾病中之用途。

【0007】於動物模型中，雷帕霉素類似物延長壽命且延遲年齡相關疾病之發作。老齡化(如同其他生物過程)係藉由諸如TOR路徑(於本案中稱作「TOR」，包括酵母及線蟲(*C elegans*)系統，其中將哺乳動物等效[mTOR]簡稱為「TOR」])及於哺乳動物中，mTORC1路徑之信號傳導路徑調節。TOR及mTORC1信號傳導之調節延長壽命且延遲廣泛生物體(自

蒼蠅至哺乳動物)之年齡相關疾病之發作。例如，藉由遺傳突變抑制TOR路徑會延長酵母、線蟲及果蠅之壽命，及mTORC1路徑之抑制延長小鼠之壽命(Kaeberlein等人，Science (2005) 310:1193-1196；Kapahi等人，Curr Biol (2004) 14:885-890；Selman等人，Science (2009) 326:140-144；Vellai等人，Nature (2003) 426:620)。此外，mTORC1抑制劑雷帕霉素延長小鼠之壽命，甚至當在生命晚期提供時(Harrison等人，Nature (2009) 460(7253):392-395)。此等資料提高靶向哺乳動物TOR (mTOR)路徑之藥物將於人類之老齡化及年齡相關疾病中具有療效的可能性。例如，WO2008/022256描述用於治療或預防年齡相關疾病之方法及包含mTOR抑制劑之局部調配物。M. Leslie 於Science, 2013, 342中描述於老年男性中使用雷帕霉素之臨床試驗之報告。J. Mannick等人於Sci Transl Med. (2014) 6(268): 268ra179中描述mTOR抑制改善老年人之免疫功能。然而，研究者一直對於人類老齡化試驗中使用目前可用之mTOR抑制劑由於其副作用(包括免疫抑制、細胞減少、口腔炎、GI不適及間質性肺炎)而保持謹慎。

【0008】於局灶性皮質發育不良(FCD)及結節性硬化症候群(TSC)之動物及人類研究中，mTOR路徑牽連介導導致皮質畸形之形成及癲癇之表現之細胞及分子改變(Wong等人，Experimental Neurology (2013) 244: 22-26)。局灶性皮質發育不良(FCD)為皮質發育之畸形，其為小兒科群體之難治性癲癇之最常見原因及成人之醫學頑性癲癇發作之第二/第三常見病因學(Kabat J等人，Pol J. Radiology (2012) 77(2) 35-43)。結節性硬化症候群(TSC) (包括結晶性硬化症候群-1 (TSC1)及結節性硬化症候群-2 (TSC2))之突變作用於mTOR路徑之上游，從而導致良性腫瘤之廣泛傳播

發展、智力遲鈍及癲癇之高發生率 (Manning等人，Identification of the tuberous sclerosis complex-2 tumor suppressor gene product tuberin as a target of the phosphoinositide 3-kinase/akt pathway, Mol. Cell, (2002) 10: 151-162；Inoki等人，Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human Disease, Nat. Genet, (2005), 37:19-24；及Holmes及Stafstrom，Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future Challenges, Epilepsia, (2007) 48:617-630)。

【0009】異常 mTOR 激活干擾正常腦發育且導致癲癇。抑制 mTORC1 路徑之雷帕霉素治療已證明減弱結構異常且減少 TSC 及 PTEN 小鼠模型中之癲癇發作 (Ehninger等人，Reversal of learning deficits in a *Tsc2⁺⁻* mouse model of tuberous sclerosis; Nat. Med., (2008), 843-848；Meikle等人，Response of a neuronal model of tuberous sclerosis to mammalian target of rapamycin, mTOR inhibitors: effects on mTORC1 and Akt signaling lead to improved survival and function；J. Neuroscience., (2008) 28:5422-5432；Zeng等人，Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex；Ann. Neurol., (2008) 63:444-453；Ljungberg等人，Rapamycin suppresses seizures and neuronal hypertrophy in a mouse model of cortical dysplasia；(2009) 第 389 至 398 頁；及 Zhou 等人，Pharmacological inhibition of mTORC1 suppresses anatomical, cellular, and behavioral abnormalities in neural-specific Pten knock-out mice, J. Neurosci., (2009), 29:1773-1783)。另外，在神經損傷之前或緊接於神經損傷後，mTOR 路徑之藥理學抑制可防止動物腦中之病理變化及獲得性癲癇模型中之自發復發性癲癇

發作之發展(Zeng等人，The mammalian target of rapamycin signaling pathway mediates epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy; J. Neurosci., (2009)第6964至6972頁)。因此，亦認為雷帕霉素及雷帕霉素類似物於此等適應症中具有潛在價值。

【0010】 粒線體肌病(MM)為成人發作粒線體疾病之最常見表現及顯示多方面組織特異性壓力反應：(1)轉錄反應，包括代謝細胞因子FGF21及GDF15；(2)一碳代謝之重塑；及(3)粒線體未摺疊蛋白質反應。Khan等人於Cell Metabolism 26, 419-428，2017年8月1日中描述此等過程為由骨骼肌中之mTORC1控制之一種整合之粒線體壓力反應(ISRmt)的部分。mtDNA複製缺陷激活mTORC1，其通過ATF4激活驅動整合之粒線體壓力反應，誘導重新核苷酸及絲氨酸合成、1C-循環及FGF21及GDF15產生。藉由雷帕霉素之mTORC1抑制會下調ISRmt (整合之粒線體壓力反應)之所有組分，改善所有MM標誌且使甚至晚期MM之進展逆轉，而不誘導粒線體生物合成。因此，亦認為雷帕霉素及雷帕霉素類似物於此等適應症中具有潛在價值。

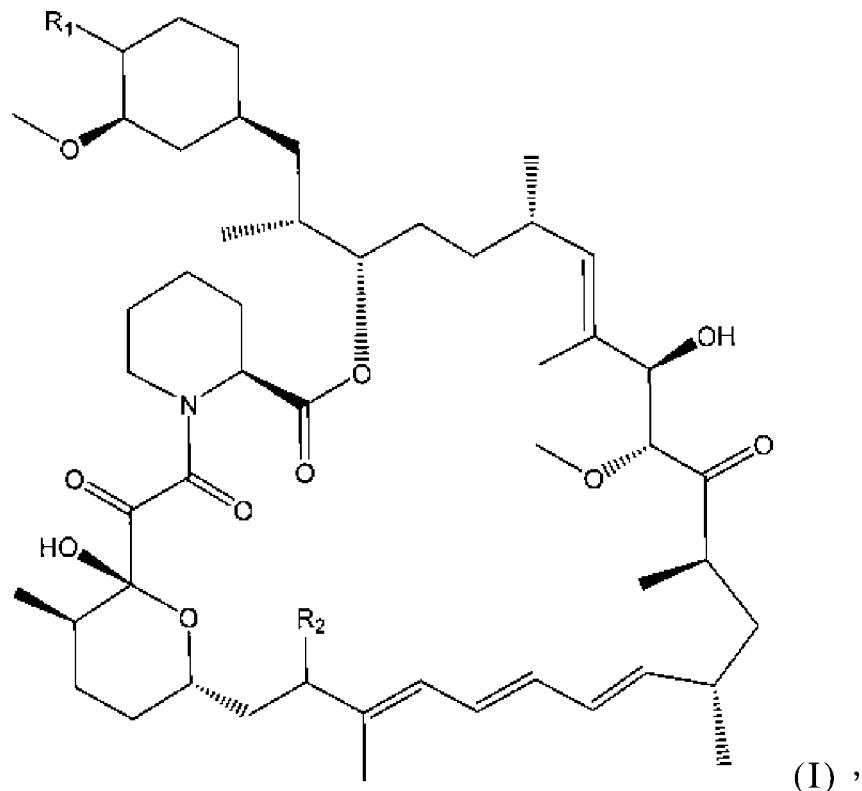
【0011】 仍需要提供作為良好藥物候選之新的mTOR抑制劑。特定言之，較佳化合物應具有至少mTORC1抑制能力，及自胃腸道良好吸收、充分代謝穩定及具有有利藥物動力學性質。此外，理想藥物候選將能呈穩定、非吸濕性及適用於調配之外形存在。

【發明內容】

【0012】 結構式(I)之化合物為mTORC1抑制劑及因此可潛在用於治療廣泛病症，特定言之年齡相關病症或目前批准使用雷帕霉素類似物治療之疾病及病症。C32處之酮之完全還原及C16甲氧基經含環N之脂族環系

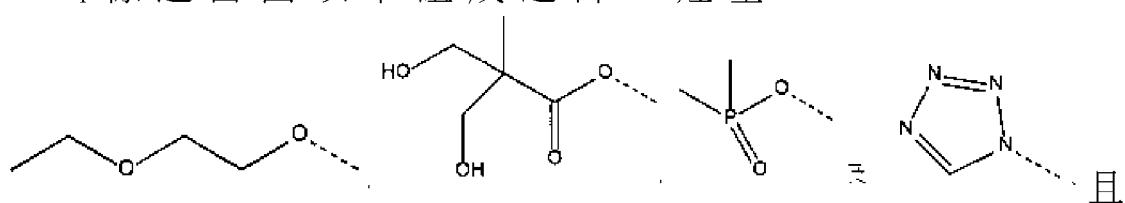
(諸如環胺、醯胺或礦內醯胺)之置換提供具有上述所需優點之化合物，該等化合物展示良好效力、穩定性及生物可用率之平衡。

【0013】於一態樣中，本發明提供結構式(I)之化合物：

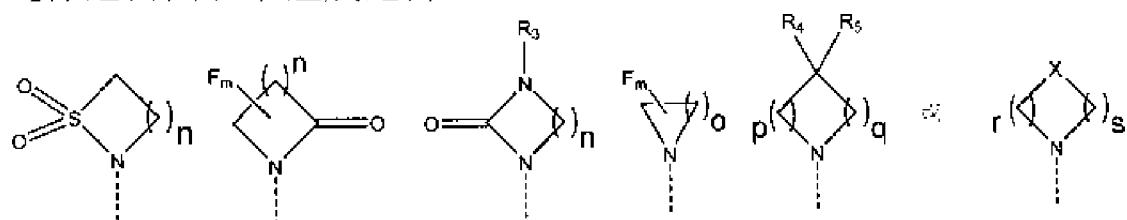


或其醫藥上可接受之鹽，其中

R₁係選自由以下組成之群：羥基、HOCCCO、



R₂係選自由以下組成之群：



其中

m為0、1、2或3；

n為1、2或3；

o為1、2、3、4、5或6；

p為1、2、3、4或5

q為1、2、3、4或5，其中p與q之和為2、3、4、5或6；

r為2、3或4；

s為2、3或4，其中r與s之和為4、5或6；

X為O、S、NR₆或SO₂；

R₃為氫、C₁₋₆烷基、羥基C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基或苯基C₀₋₆烷基；

R₄為氫；

R₅為氫、羥基或氰基；或R₄與R₅一起形成=O；且

R₆為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基、苯基C₀₋₆烷基、C₁₋₆烷基-CO-、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基-CO-、C₁₋₆烷基-SO₂-或C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基-SO₂-。

【0014】 於一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之結構式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之載劑。

【0015】 於一實施例中，本發明提供一種醫藥組合，其包含治療上有效量之結構式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種治療活性劑。

【0016】 於另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之藉由mTOR路徑介導之病症或疾病的方法，該方法包括對該個體投與治療上有效量之結構式(I)之化合物或其醫藥組合物或醫藥組合。於另一態樣中，

本發明提供一種治療個體之疾病或病症之方法，其中與該疾病或病症之病理學相關之靶組織或器官具有足以抑制mTORC1之FKBP12水平，該方法包括對有需要之個體投與治療上有效量之結構式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其醫藥組合物或醫藥組合。

【0017】 於一實施例中，與待利用結構式(I)之化合物治療之疾病或病症之病理學相關的靶組織或器官具有足以抑制mTORC1之FKBP12水平，例如，經驗上使用FKBP12特異性抑制劑與雷帕霉素或RAD001相比來測定該等FKBP12水平。

【0018】 於另一態樣中，本發明提供一種治療具有或先前經測定為具有足以抑制mTORC1之FKBP12水平之個體之疾病或病症的方法，該方法包括對有需要之個體投與治療上有效量之結構式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其醫藥組合物或其醫藥組合。

【0019】 於一實施例中，該個體具有或先前經測定具有足以抑制mTORC1之靶組織、器官或細胞中之FKBP12水平。

【0020】 於另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之年齡相關疾病或病症的方法，該方法包括對該個體投與治療上有效量之結構式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其醫藥組合物或組合。

【0021】 於一實施例中，該疾病或病症係選自肌肉減少症、皮膚萎縮、櫻桃狀血管瘤、脂溢性角化症、腦萎縮(亦稱作癡呆)、動脈粥樣硬化、動脈硬化、肺氣腫、骨質疏鬆症、骨關節炎、高血壓、勃起功能障礙、白內障、黃斑變性、青光眼、中風、腦血管疾病(中風)、慢性腎病、糖尿病相關之腎病、肝功能受損、肝纖維化、自體免疫肝炎、子宮內膜增生、代謝功能障礙、腎血管病、聽力喪失、行動不便(例如，虛弱)、認知

下降、肌腱僵硬、諸如心臟肥大及/或收縮及/或舒張功能障礙及/或張力過度之心臟功能障礙、導致射血分數下降之心臟功能障礙、免疫衰老、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、癌症、由於免疫監視之減少所致之免疫衰老(導致癌症)、由於免疫功能下降所致之感染、慢性阻塞性肺病(COPD)、肥胖症、味覺喪失、嗅覺喪失、關節炎及II型糖尿病(包括源自糖尿病之併發症，諸如腎衰竭、失明及神經病)。

【0022】於另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之疾病或病症之方法，該方法包括對該個體投與治療上有效量之結構式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其醫藥組合物或醫藥組合，其中該病症或疾病係選自：

- 急性或慢性器官或組織移植排斥；
- 移植血管病變；
- 導致血管內膜增厚、血管阻塞、阻塞性冠狀動脈粥樣硬化、再狹窄之平滑肌細胞增生及遷移；
- 自體免疫疾病及發炎病狀；
- 哮喘之治療及預防；
- 多藥物抗藥性(MDR)；
- 真菌感染；
- 發炎；
- 感染；
- 年齡相關疾病；
- 神經退化性疾病；

- 增生性病症，特定言之癌症；
- 癲癇發作及癲癇發作相關病症；及
- 粒線體肌病及粒線體壓力。

【0023】 於另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括對該個體投與治療上有效量之結構式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其醫藥組合物或醫藥組合。

【0024】 於一實施例中，該方法另外包括PD-1/PDL-1抑制劑。

【0025】 於一實施例中，該癌症係選自腎癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、子宮肉瘤、子宮內膜子宮癌、子宮內膜癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、纖維肉瘤、胰癌、肝癌、黑色素瘤、白血病、多發性骨髓瘤、鼻咽癌、前列腺癌、肺癌、膠質母細胞瘤、膀胱癌、間皮瘤、頭癌、橫紋肌肉瘤、肉瘤、淋巴瘤及頸癌。

【0026】 於一實施例中，該病症為包括纖維化及/或發炎過程之肝臟病症，例如，於末期肝病中發生之肝纖維化、肝硬化、由於毒性之肝衰竭、非酒精相關之肝脂肪變性或NASH及酒精相關之脂肪變性。

【0027】 於一實施例中，該病症為包括腎臟之纖維化或發炎過程之腎臟病症，例如，由於急性腎損傷發生之腎纖維化，其導致慢性腎病及糖尿病性腎病。

【0028】 於一實施例中，該病症為心臟功能障礙，例如，心肌梗塞或心臟肥大。於一實施例中，該心臟功能障礙為收縮及/或舒張功能障礙。於一實施例中，該心臟功能障礙為張力過度。於一實施例中，該心臟功能障礙導致射血分數下降。

【0029】 於一實施例中，該病症為由於免疫監視之減少而所致之免

疫衰老(導致癌症)。

【0030】 於一實施例中，該病症為癌症，包括藉由免疫療法治療之腫瘤及先前藉由雷帕霉素或依維莫司或另一種雷帕霉素類似物治療之彼等。於一實施例中，該癌症包括在顯示激活mTOR路徑之情況下(包括在存在Tsc1基因之突變之情況下之設置)或藉由雷帕霉素類似物適宜治療之腫瘤微環境之情況下的腫瘤。

【0031】 本文中闡述本發明之一或多個實施例之細節。本發明之其他特徵、目標及優點將自圖示、實施方式、實例及申請專利範圍顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0032】 圖1A為**實例1**與FKBP12之共晶結構之圖像。C16處之絕對構型為(S)。

【0033】 圖1B顯示移除FKBP12蛋白之**實例1**之結構。

【0034】 圖2A為**實例2**與FKBP12之共晶結構之圖像。C16處之絕對構型為(R)。

【0035】 圖2B顯示移除FKBP12蛋白之**實例2**之結構。

【0036】 圖3為顯示於3 mg/kg之單一口服劑量後大鼠中之**實例2**之藥物動力學特性的線圖。Y軸-**實例2**之血液濃度(nM)。X軸-於**實例2**投與後之血液收集之時間(小時)。資料為來自3隻大鼠之平均值±標準差。

【0037】 圖4A為顯示於經口給定3、10及30 mg/kg之任一化合物之單劑量之大鼠中之RAD001(開口條)及**實例2**(實心條)之比較血液濃度的條圖。於給藥後3及24小時量測化合物濃度。數據為來自各組之5至6隻大鼠之平均值±標準差。在化合物低於定量限制之情況下，將大鼠自數據分析

排除：此適用於經RAD001處理組。星號(*)指示各自經RAD001處理組與經實例2處理組之間之顯著差異。** P<0.01，*** P<0.001；****P<0.0001，t-檢驗。BQL -低於定量限制。Y軸-血液中之化合物濃度(nM)。X軸-於口服給藥及經口給定劑量(3、10及30 mg/kg)後之時間(3及24小時)。

【0038】 圖4B為顯示於經口給定3、10及30 mg/kg之任一化合物之單劑量之大鼠中之RAD001 (開口條)及實例2(實心條)之比較腦濃度的條圖。於給藥後3及24小時量測化合物濃度。數據為平均值±標準差。於各組中使用5至6隻大鼠。在化合物低於定量限制之情況下，大鼠自數據分析排除：此適用於經RAD001處理組。星號(*)指示各自經RAD001處理組與經實例2處理組之間之顯著差異。** P<0.01；*** P<0.001；****P < 0.0001，t-測試。BQL -低於定量限制。Y軸-腦中之化合物濃度(nM)。X軸-於給藥及經口給定劑量(3、10及30 mg/kg)後之時間(3及24小時)。

【0039】 圖4C顯示於靜脈內(i.v.)及口服(p.o.)給藥後大鼠中之實例2之血液濃度。Y軸-實例2之血液濃度(nM)。X軸-於實例2投與後之血液收集之時間(小時)。數據為來自3隻大鼠之平均值±標準差。

【0040】 圖4D顯示於靜脈內(i.v.)及口服(p.o.)給藥後大鼠中之RAD001之血液濃度。Y軸-RAD001之血液濃度(nM)。X軸-於RAD001投與後之血液收集之時間(小時)。數據為來自3隻大鼠之平均值±標準差。

【0041】 圖5A至5D顯示實例2抑制大鼠肝臟中之mTORC1路徑。對大鼠給定3或10或30 mg/kg之實例2之單一口服劑量，及於給藥後3小時及24小時收集肝臟樣品。使用利用媒劑(Veh)處理之大鼠作為對照。(5A)及(5C)顯示於利用媒劑或3或10或30 mg/kg實例2處理之大鼠肝臟中之磷酸

化(p-)及總(t-) S6蛋白的免疫墨點圖像及於處理後3小時(5A)及24小時(5C)時分析。(5B)及(5D)之柱狀圖顯示於處理後3小時(5B)及24小時(5D)時p-S6至t-S6之密度計定量。於柱狀圖(5B及5D)中，以上各條顯示指示p-S6/t-S6比率之平均任意值。X軸表示經口給定劑量(3、10、30mg/kg)。Y-軸表示任意單位。於各實驗組中使用6隻大鼠。數據為平均值±標準差。於鄧尼特(Dunnett)之多重比較檢驗後利用單因子ANOVA分析數據，其中將來自所有組之平均值與經媒劑處理組比較。** P < 0.01，**** P < 0.001，ns -不顯著。

【0042】 圖6A至6C顯示於利用RAD001 (虛線)及實例2 (實線)處理後，野生型(6A)、FKBP12敲減(6B)及FKBP12敲除(6C) 293T細胞中之S6K1 (Thr389)之抑制。將細胞一式三份處理。Y軸表示相對於利用介質加DMSO處理之細胞中之S6K1 (Thr389)水平之抑制%。X軸表示RAD001及實例2之濃度。

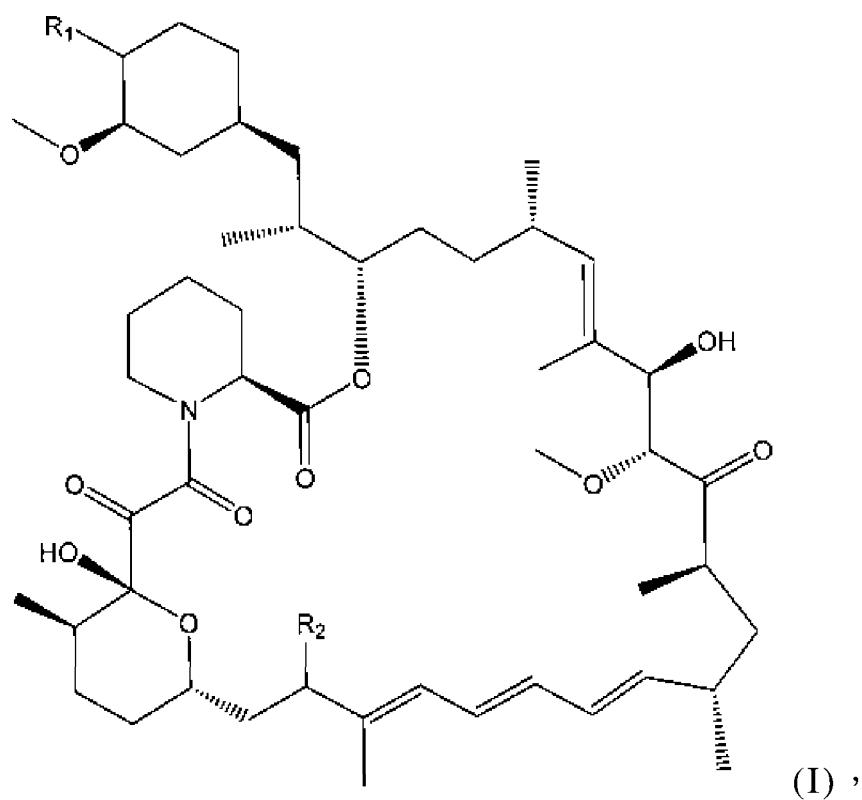
【實施方式】

【0043】

優先權主張

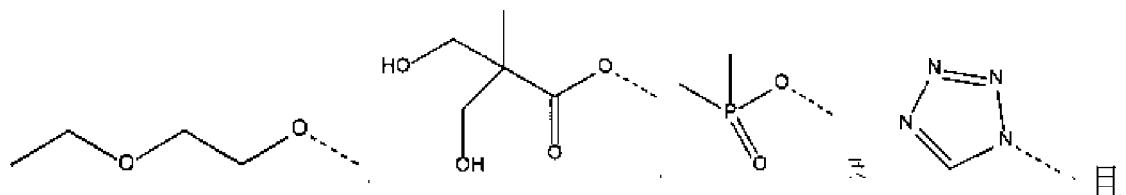
本申請案主張2017年9月26日申請之U.S.S.N. 62/563,312之優先權，其全文以引用的方式併入本文中。

【0044】 於第一態樣中，本發明提供式(I)化合物

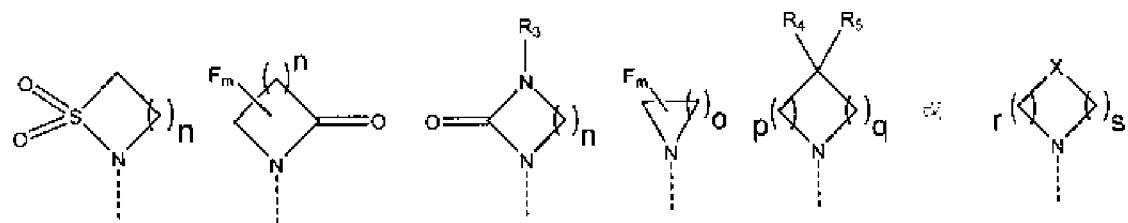


或其醫藥上可接受之鹽，其中

R_1 係選自由以下組成之群：羥基、 $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、



R_2 係選自由以下組成之群：



其中

m 為 0、1、2 或 3；

n 為 1、2 或 3；

o 為 1、2、3、4、5 或 6；

p 為 1、2、3、4 或 5

q為1、2、3、4或5，其中p與q之和為2、3、4、5或6；

r為2、3或4；

s為2、3或4，其中r與s之和為4、5或6；

X為O、S、NR₆或SO₂；

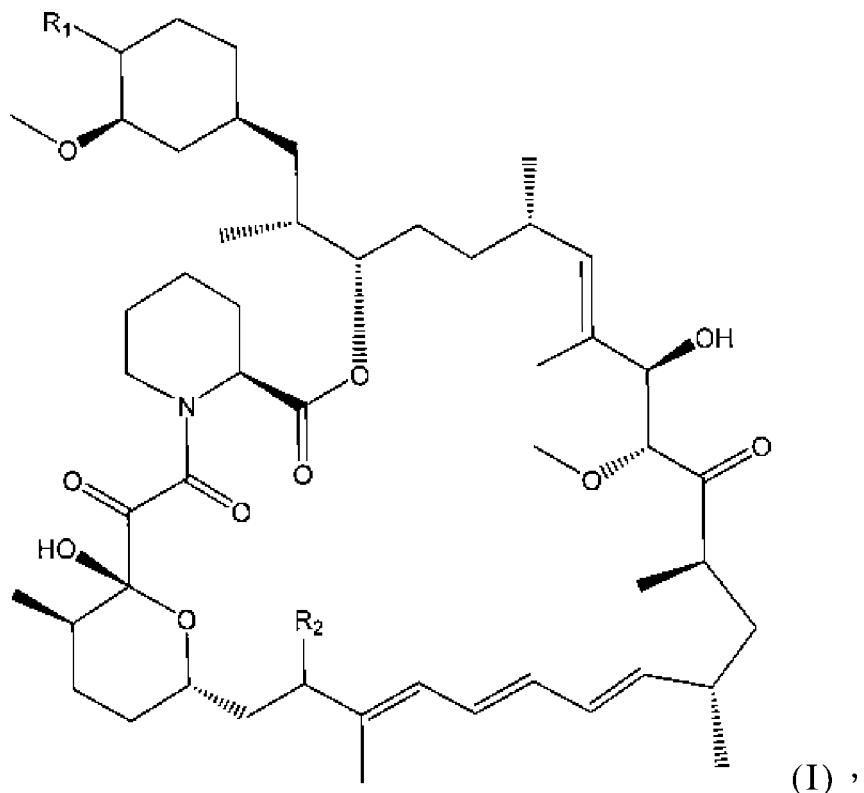
R₃為氫、C₁₋₆烷基、羥基C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基或苯基C₀₋₆烷基；

R₄為氫；

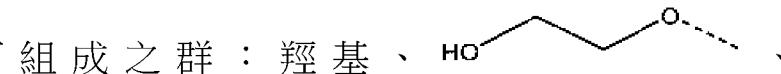
R₅為氫、羥基或氰基；或R₄與R₅一起形成=O；且

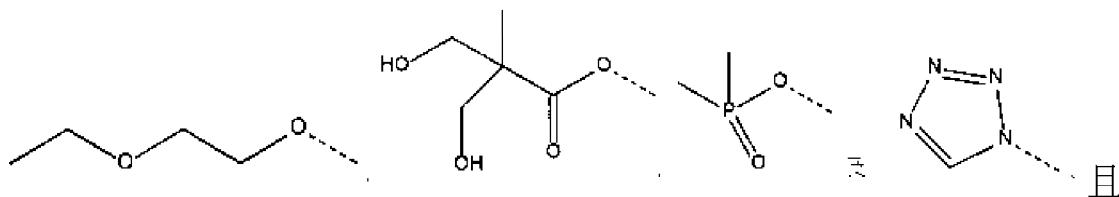
R₆為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基、苯基C₀₋₆烷基、C₁₋₆烷基-CO-、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基-CO-、C₁₋₆烷基-SO₂-或C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基-SO₂-。

【0045】於一實施例中，本發明提供式(I)化合物

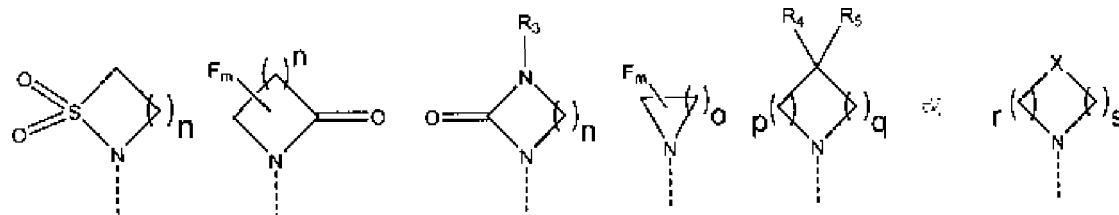


或其醫藥上可接受之鹽，其中

R_1 係選自由以下組成之群：羥基、、



R_2 係選自由以下組成之群：



其中

m 為 0、1、2 或 3；

n 為 1、2 或 3；

o 為 1、2、3、4、5 或 6；

p 為 1、2、3、4 或 5

q 為 1、2、3、4 或 5，其中 p 與 q 之和為 2、3、4、5 或 6；

r 為 2、3 或 4；

s 為 2、3 或 4，其中 r 與 s 之和為 4、5 或 6；

X 為 O、S、NR₆ 或 SO₂；

R_3 為 氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基 C₀₋₆ 烷基或苯基 C₀₋₆ 烷基；

R_4 為 氢；

R_5 為 氢、羥基或氰基；或 R_4 與 R_5 一起形成 =O；且

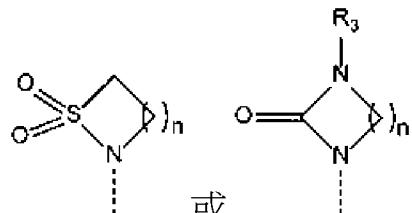
R_6 為 氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基 C₀₋₆ 烷基、苯基 C₀₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-CO-、C₃₋₈ 環烷基 C₀₋₆ 烷基-CO-、C₁₋₆ 烷基-SO₂- 或 C₃₋₈ 環烷基 C₀₋₆ 烷基-SO₂-。

【0046】

定義

除非另有指明，否則術語「本發明化合物」係指式(I)化合物及例示化合物及其鹽，以及立體異構體(包括非對映異構體及對映異構體)、旋轉異構體、互變異構體及同位素標記之化合物(包括氘取代)以及固有形成之部分。

【0047】 如本文中所用，「 $\cdots\cdots$ 」表示結合至基礎分子之變量之部



分及包括(R)-及(S)-立體化學二者。例如，當R²為

時，「 $\cdots\cdots$ 」表示結合至C16之R₂之部分及包括(R)-及(S)-立體化學二者。

【0048】 如本文中所用，術語「C₁₋₆烷基」係指僅由碳及氫原子組成、不含有不飽和、具有1至6個碳原子之直鏈或分支烴鏈基團，且其藉由單鍵連接至分子之其餘部分。相應地解釋術語「C₁₋₄烷基」。C₁₋₆烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基及1,1-二甲基乙基(第三丁基)。

【0049】 如本文中所用，術語「羥基C₁₋₆烷基」係指經一或多個-OH基團取代之烷基。羥基C₁₋₆烷基之實例包括HO-CH₂-、HO-CH₂CH₂-及-CH₂-CH(OH)-。

【0050】 如本文中所用，術語「C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基」係指僅由碳及氫原子組成、具有3至8個碳原子之穩定單環飽和烴基團且其藉由單鍵或藉由如上所定義之C₁₋₆烷基基團連接至分子之其餘部分。C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丙基-甲基、環丁基、環丁基-乙基、環

戊基、環戊基-丙基、環己基、環庚基及環辛基。

【0051】 如本文中所用，術語「苯基C₀₋₆烷基」係指藉由單鍵或藉由如上所定義之C₁₋₆烷基基團連接至分子之其餘部分之苯環。苯基C₀₋₆烷基之實例包括(但不限於)苯基及苄基。

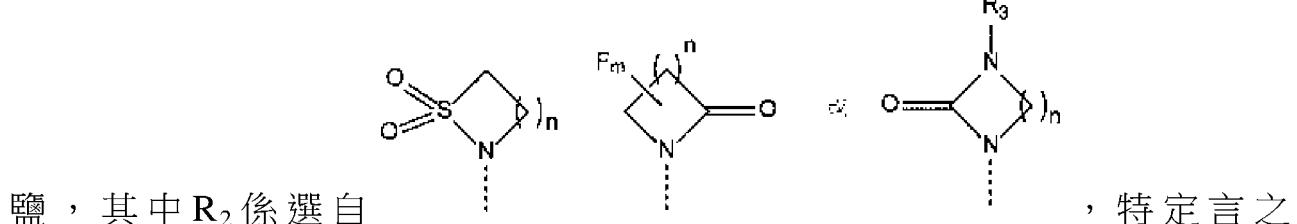
【0052】 如本文中所用，「羥基」係指-OH。

【0053】 本文中描述本發明之各種(列舉之)實施例。應知曉，各實施例中所指定之特徵可與其他指定特徵組合以提供本發明之其他實施例。

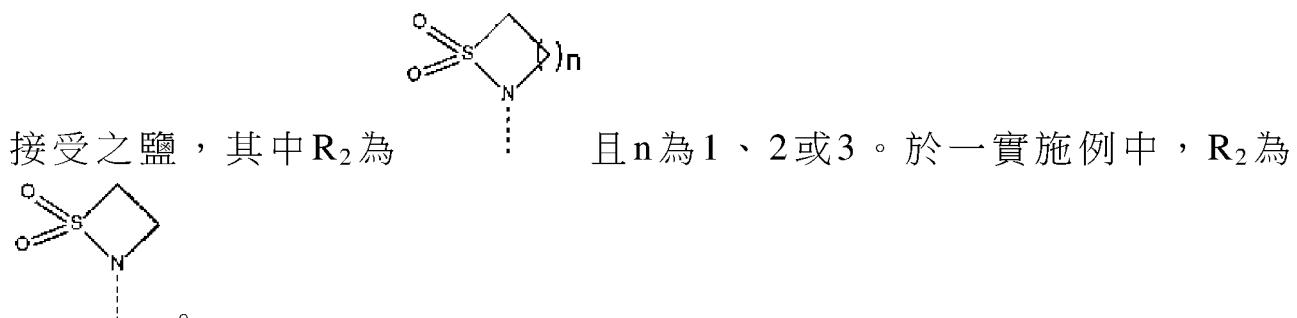
【0054】 實施例1。一種如上所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0055】 實施例2。如實施例1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R₁為羥基。

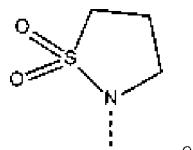
【0056】 實施例3。如實施例1或2之化合物或其醫藥上可接受之



【0057】 實施例4。如實施例1至3中任一項之化合物或其醫藥上可

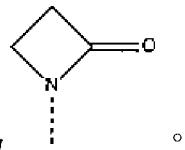


【0058】 實施例5。如實施例1至4中任一項之化合物或其醫藥上可



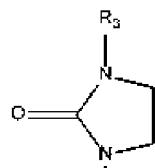
接受之鹽，其中R₂為

【0059】 實施例6。如實施例1至4中任一項之化合物或其醫藥上可



接受之鹽，其中R₂為

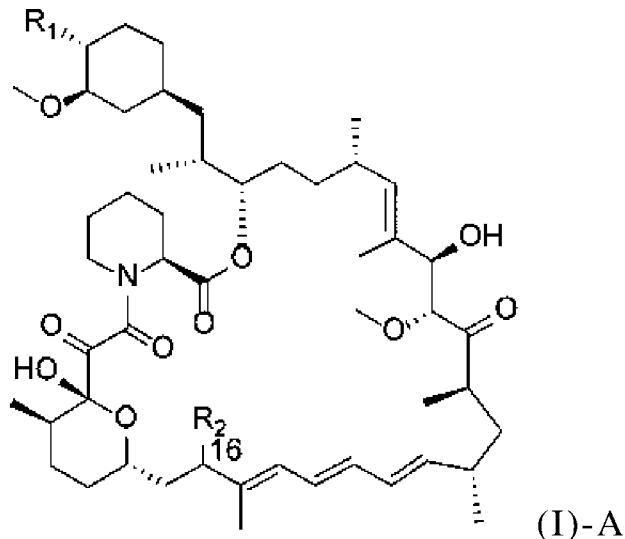
【0060】 實施例7。如實施例1至4中任一項之化合物或其醫藥上可



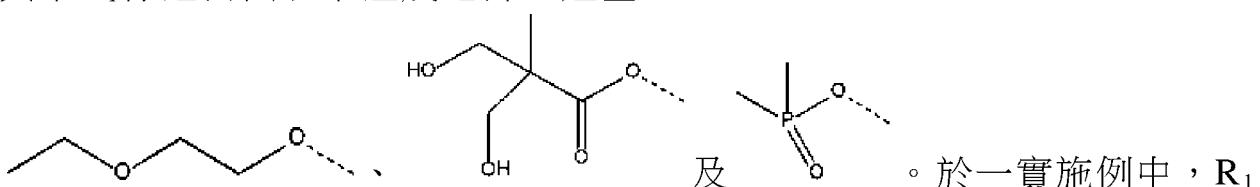
接受之鹽，其中R₂為

。於一實施例中，R₃為氫、C₁₋₆烷基或羥基C₁₋₆烷基。

【0061】 實施例8。如實施例1至5中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(I)-A：



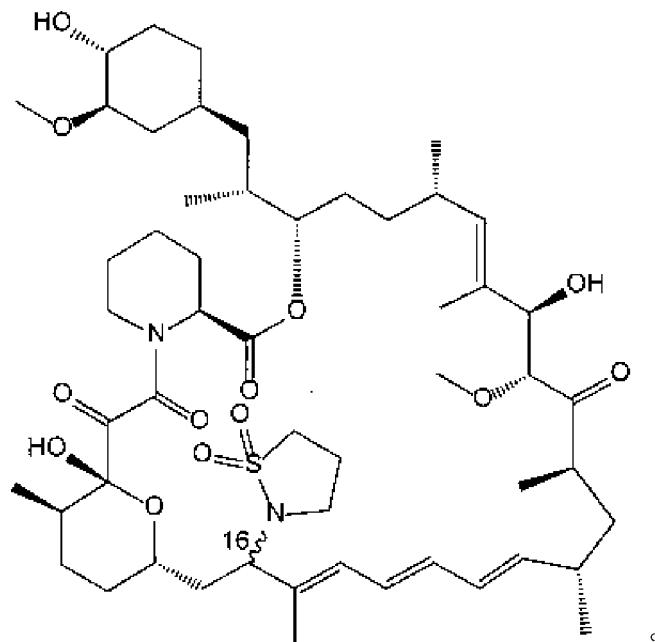
其中R₁係選自由以下組成之群：羥基、HO—(CH₂)_n—O—、



。於一實施例中，R₁

為羥基。於一實施例中，R₂係如式(I)中所定義。於一實施例中，C16位置具有(R)立體化學。於一實施例中，C16位置具有(S)立體化學。

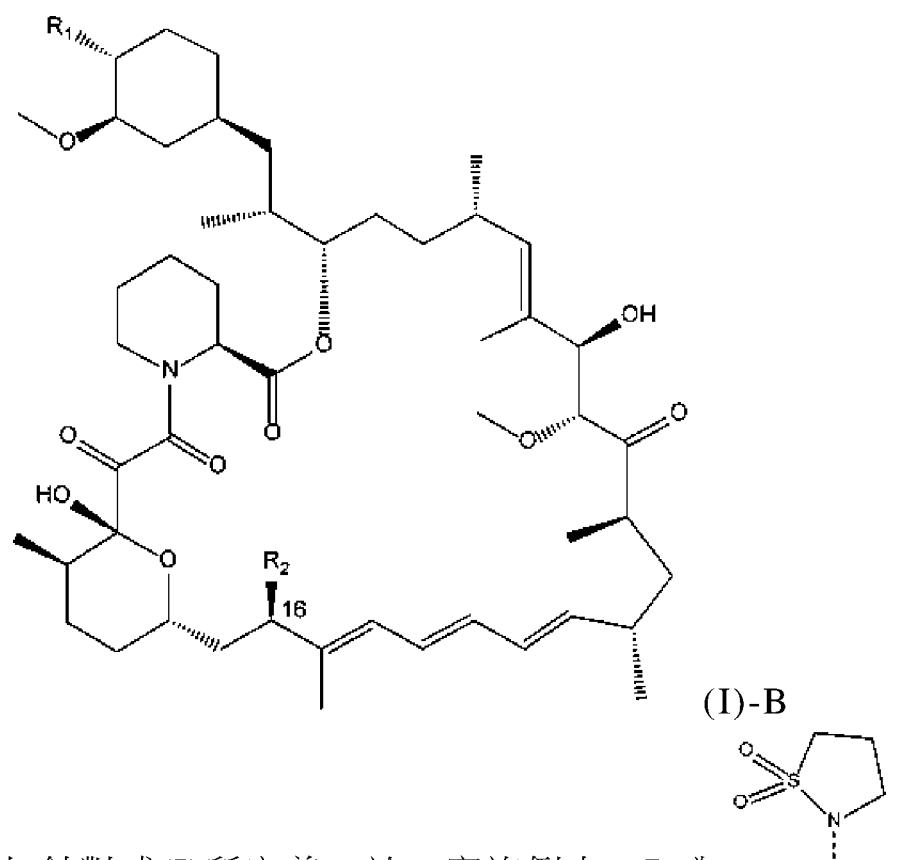
【0062】 實施例9。如實施例1至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(化合物1)：



【0063】 實施例10。如實施例1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其呈C16處之單一非對映異構體存在。於一實施例中，C16位置具有(R)立體化學。於一實施例中，C16位置具有(S)立體化學。

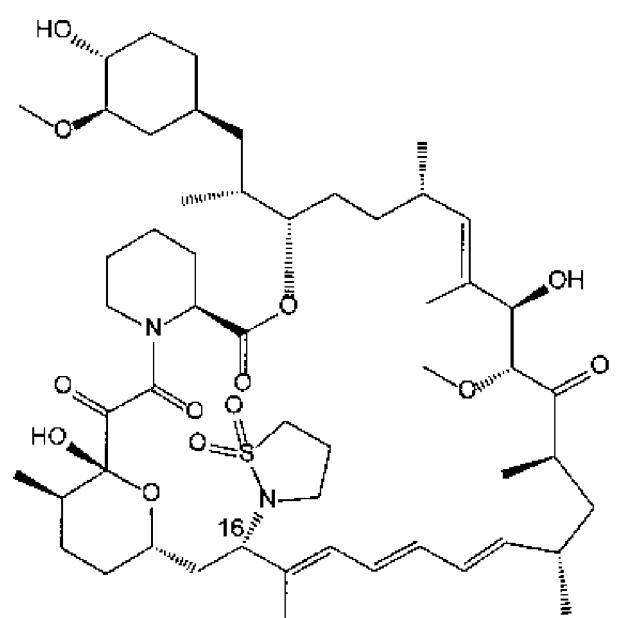
【0064】 實施例11。如實施例1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其呈C16處之非對映異構混合物存在。

【0065】 實施例12。如實施例1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(I)-B



其中R₁及R₂係如針對式(I)所定義。於一實施例中，R₂為

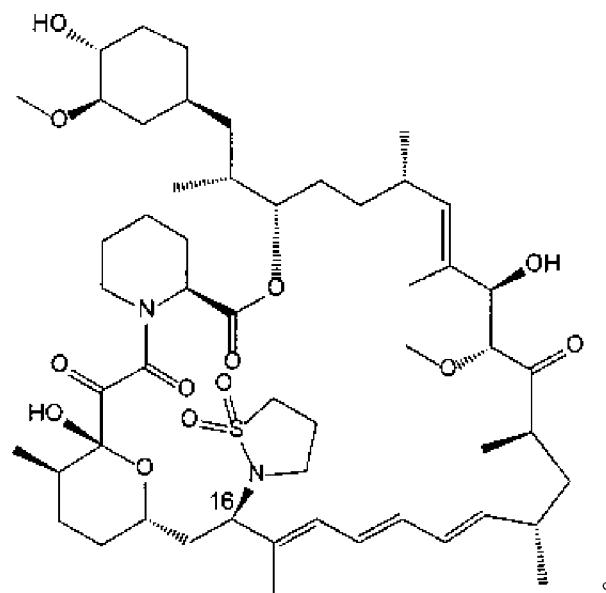
【0066】 實施例13。一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為(S)-C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素
(實例1)：



【0067】 實施例14。一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

該化合物為(R)-C16-(1,1-二氫離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氳雷帕霉素

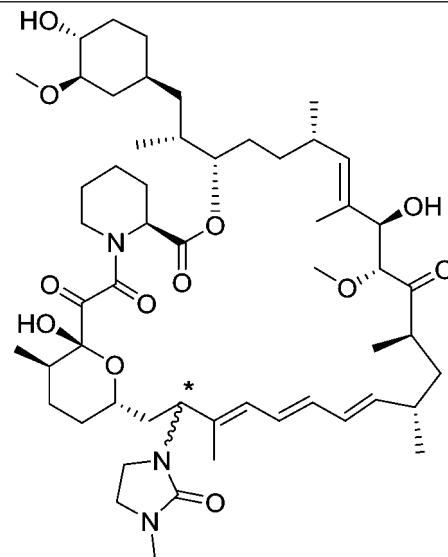
(實例2)：



【0068】 實施例15。一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中
該化合物係選自：

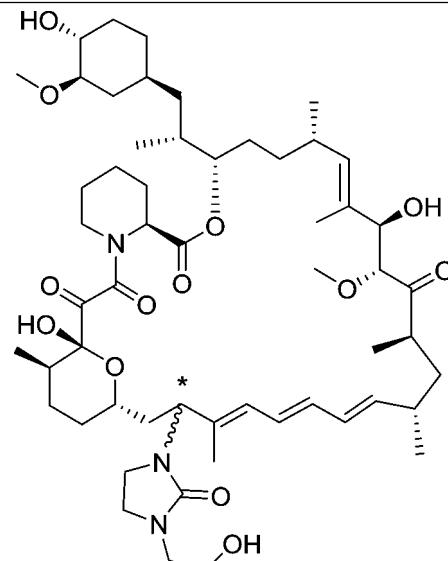
化合物	結構
實例3	<p>*未指定C16處之絕對立體化學</p>

實例4



*未指定C16處之絕對立體化學

實例5

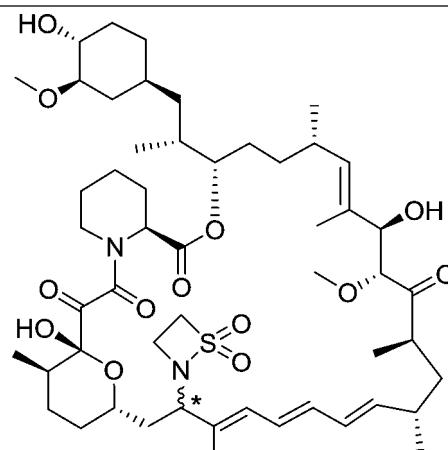


*未指定C16處之絕對立體化學

實例6

實例7

C16處之非對映異構體



*未指定C16處之絕對立體化學

<p>實例8 實例9 C16處之非對映異構體</p>	<p>*未指定C16處之絕對立體化學</p>
<p>實例10 實例11 C16處之非對映異構體</p>	<p>*未指定C16處之絕對立體化學</p>
<p>實例12 實例13 C16處之單一非對映異構體</p>	<p>*未指定C16處之絕對立體化學</p>

<p>實例14 實例15 C16處之非對映異構體</p>	<p>*未指定C16處之絕對立體化學</p>
<p>實例16</p>	
<p>實例17</p>	<p>*未指定C16處之絕對立體化學</p>

實例18	<p>*未指定C16處之絕對立體化學</p>
實例19	<p>*未指定C16處之絕對立體化學</p>

【0069】以下更詳細描述特定官能基及化學術語之定義。根據元素週期表，CAS版本，Handbook of Chemistry and Physics，第75版，內封面識別化學元素及一般如其中所述定義特定官能基。此外，有機化學之一般原理以及特定官能部分及反應性係描述於Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999；Smith及March, March's Advanced Organic Chemistry，第5版，John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001；Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989；及Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis，第3版，Cambridge

University Press, Cambridge, 1987 中。

【0070】 取決於起始物質及程序之選擇，本發明化合物可呈可能立體異構體中之一者或呈其混合物之形式存在，因為立體中心不由式(I)、式(I)-A 及式(I)-B 固定，例如，呈純光學異構體或呈立體異構體混合物，諸如外消旋體及非對映異構體混合物，端視不對稱碳原子之數目而定。本發明意指包括所有此等可能立體異構體，包括外消旋混合物、非對映異構體混合物及光學純形式。可使用對掌性合成子或對掌性試劑製備或使用習知技術解析光學活性(R)-及(S)-立體異構體。若化合物含有雙鍵，則取代可為E或Z構型。若化合物含有二取代之環烷基，則該環烷基取代基可具有順式或反式構型。亦意欲包括所有互變異構形式。

【0071】 術語「互變異構體」係指為特定化合物結構之可互換形式且氫原子及電子之位移變化之化合物。因此，兩種結構可通過 π 電子及原子(通常H)之移動處於平衡。例如，烯醇及酮為互變異構體，因為其藉由酸或鹼處理快速互相轉化。互變現象之另一實例為同樣藉由酸或鹼處理形成之苯基硝基甲烷之酸-(aci-)及硝基-形式。互變異構形式可與所關注之化合物之最佳化學反應性及生物活性之獲得有關。

【0072】 如本文中所用，術語「鹽」係指本發明化合物之酸加成或鹼加成鹽。特定言之，「鹽」包括「醫藥上可接受之鹽」。術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之生物有效性及性質之鹽及其通常非生物上或其他方面非所需。於許多情況下，由於氨基及/或羧基或與之相似之基團之存在，本發明化合物能形成酸及/或鹼鹽。醫藥上可接受之鹽係此項技術中熟知。例如，Berge 等人於 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 (以引用的方式併入本文中) 中詳細描述醫藥上可接受之

鹽。

【0073】可利用無機酸及有機酸形成醫藥上可接受之酸加成鹽。

【0074】可自其衍生鹽之無機酸包括(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似者。

【0075】可自其衍生鹽之有機酸包括(例如)乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸及類似者。

【0076】可利用無機鹼及有機鹼形成醫藥上可接受之鹼加成鹽。

【0077】可自其衍生鹽之無機鹼包括(例如)銨鹽及來自週期表之I至XII行之金屬。於某些實施例中，鹽衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅及銅；特別適宜鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。

【0078】可自其衍生鹽之有機鹼包括(例如)一級、二級及三級胺、經取代之胺(包括天然產生之經取代之胺)、環胺、鹼性離子交換樹脂及類似者。某些有機胺包括異丙胺、苄星(benzathine)、膽酸鹽、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、甲葡萄胺、哌嗪及胺基丁三醇。

【0079】於另一態樣中，本發明提供呈以下鹽形式之化合物：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬氨酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴化物、重碳酸鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麴胺酸鹽、戊二酸鹽、乙醇酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘化物/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘甲酸鹽、萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、十八酸鹽、

油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、撲酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、礦基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯礦酸鹽、三芬酸鹽、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽。

【0080】 本文中給定之任何式亦意欲表示化合物之未標記形式以及經同位素標記形式。經同位素標記化合物具有藉由本文中給定式描述之結構，不同之處在於一或多個原子經具有選定原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素包括(例如)氫之同位素。

【0081】 此外，某些同位素(特定言之氘(即， ^2H 或D))之併入可提供由更大代謝穩定性引起之某些治療優點，例如，增加之活體內半衰期或降低之劑量需求或治療指數或耐受性之提高。應瞭解，將此上下文中之氘視作本發明化合物之取代基。氘之濃度可藉由同位素濃化因子定義。如本文中所用，術語「同位素濃化因子」意指指定同位素之同位素豐度與天然豐度之比率。若將本發明化合物之取代基表示為氘，則此化合物具有以下之各指定氘原子之同位素濃化因子：至少3500 (在各指定氘原子處之52.5% 氘併入)、至少4000 (60% 氘併入)、至少4500 (67.5% 氘併入)、至少5000 (75% 氘併入)、至少5500 (82.5% 氘併入)、至少6000 (90% 氘併入)、至少6333.3 (95% 氘併入)、至少6466.7 (97% 氘併入)、至少6600 (99% 氘併入) 或至少6633.3 (99.5% 氘併入)。應瞭解，術語「同位素濃化因子」可以與針對氘所述相同的方式適用於任何同位素。

【0082】 可併入本發明化合物中之同位素之其他實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如各自為 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 。因此，應瞭解，本發明包括

併入任何上述同位素(包括(例如)放射性同位素，諸如³H及¹⁴C)之一或更多者之化合物或非放射性同位素(諸如²H及¹³C)於其中存在之彼等。此等經同位素標記化合物可用於代謝研究(利用¹⁴C)、反應動力學研究(利用(例如)²H或³H)、包括藥物或受質組織分佈檢定之檢測或成像技術(諸如正電子發射斷層攝影術(PET))或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)或可用於患者之放射性治療。特定言之，針對PET或SPECT研究，¹⁸F或經標記化合物可係特別所需。一般可藉由為熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於隨附實例及製備中所述彼等之製程使用適宜經同位素標記試劑代替先前採用之非標記試劑製備本發明之經同位素標記化合物。

【0083】如本文中所用，術語「醫藥組合物」係指呈適用於口服或非經腸投與之形式之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽連同至少一種醫藥上可接受之載劑。

【0084】如本文中所用，術語「醫藥上可接受之載劑」係指可用於製備或使用醫藥組合物之物質及包括(例如)適宜稀釋劑、溶劑、分散介質、界面活性劑、抗氧化劑、防腐劑、等滲劑、緩衝劑、乳化劑、稀釋延遲劑、鹽、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、潤濕劑、甜味劑、調味劑、染料及其組合，如為熟習此項技術者所知(參見，例如，Remington，The Science and Practice of Pharmacy，第22版，Pharmaceutical Press，2013，第1049至1070頁)。

【0085】本發明化合物之術語「治療上有效量」係指將引起個體之生物或醫學反應(例如，降低或抑制酵素或蛋白質活性，或改善症狀、減輕病狀、減慢或延遲疾病進展，或預防疾病等)之本發明化合物的量。於一實施例中，術語「治療上有效量」係指當對個體投與時，對以下有效之

本發明化合物的量：(1)至少部分減輕、預防及/或改善(i)藉由mTOR路徑介導，或(ii)與mTOR活性相關，或(iii)特徵為mTOR之活性(正常或異常)之病狀或病症或疾病；或(2)降低或抑制mTOR之活性；或(3)減少或抑制mTOR之表現。於一實施例中，術語「治療上有效量」係指當對細胞或組織或非細胞生物物質或培養基投與時，對以下有效之本發明化合物的量：至少部分降低或抑制mTOR之活性；或至少部分減少或抑制mTOR之表現。

【0086】如本文中所用，術語「個體」係指靈長類動物(例如，人類，男性或女性)、狗、貓、兔、天竺鼠、豬、大鼠及小鼠。於某些實施例中，該個體為靈長類動物。於又其他實施例中，該個體為人類。

【0087】如本文中所用，術語「投與」*(administer/administering/administration)*」係指移植、吸收、攝食、注射、吸入或以其他方式引入本發明化合物或其醫藥組合物。

【0088】如本文中所用，術語「抑制」*(inhibit/inhibition/inhibiting)*」係指給定病狀、症狀或病症或疾病之減少或抑制，或生物活性或過程之基線活動之顯著減少。

【0089】如本文中所用，術語任何疾病或病症之「治療」*(treat/treating/treatment)*」係指減輕疾病或病症、延遲疾病或病症之發作、改善疾病或病症(即，減慢或阻止疾病或其臨床症狀中之至少一者之發展)；或減輕或改善與疾病或病症相關之至少一種物理參數或生物標記(包括對患者不可識別之彼等)。於一些實施例中，「治療」要求疾病、病症或病狀之徵兆或症狀已發展或已經觀察到。於其他實施例中，治療可在疾病或病狀之徵兆或症狀不存在下投與。例如，治療可在症狀發作之前對

易感個體投與(例如，根據症狀史及/或根據遺傳或其他易感性因素)。亦可於症狀解決後繼續治療(例如)以延遲或預防復發。

【0090】如本文中所用，術語任何疾病或病症之「預防」(*prevent/preventing/prevention*)係指疾病或病症之預防性治療；或延遲疾病或病症之發作或進展。

【0091】如本文中所用，「年齡相關疾病或病症」係指人群中之發生率或個體中之嚴重度與年齡之進展相關的任何疾病或病症。更具體而言，年齡相關疾病或病症為發生率於大於65歲之人類個體中相對於25至35歲之間之人類個體高至少1.5倍之疾病或病症。年齡相關病症之實例包括(但不限於)：肌肉減少症、皮膚萎縮、櫻桃狀血管瘤、脂溢性角化症、腦萎縮(亦稱作癡呆)、動脈粥樣硬化、動脈硬化、肺氣腫、骨質疏鬆症、骨關節炎、高血壓、勃起功能障礙、白內障、黃斑變性、青光眼、中風、腦血管疾病(中風)、慢性腎病、糖尿病相關之腎病、肝功能受損、肝纖維化、自體免疫肝炎、子宮內膜增生、代謝功能障礙、腎血管病、聽力喪失、行動不便(例如，虛弱)、認知下降、肌腱僵硬、諸如心臟肥大及/或收縮及/或舒張功能障礙及/或張力過度之心臟功能障礙、導致射血分數下降之心臟功能障礙、免疫衰老、帕金森氏病、阿茲海默氏病、癌症、由於免疫監視之減少所致之免疫衰老(導致癌症)、由於免疫功能下降所致之感染、慢性阻塞性肺病(COPD)、肥胖症、味覺喪失、嗅覺喪失、關節炎及II型糖尿病(包括源自糖尿病之併發症，諸如腎衰竭、失明及神經病)。

【0092】如本文中所用，若個體將在生物學上、醫學上或生活品質上自治療受益，則此個體對此治療「有需要」。

【0093】除非本文中另有指明或上下文中另有明確反駁，否則可以

任何適宜順序進行本文中所述之所有方法。本文中所提供之任何及所有實例或示例性語言(例如，「諸如」)之使用僅意欲更好闡明本發明且不對以其他方式主張之本發明之範圍施加限制。

【0094】 本發明化合物之任何不對稱原子(例如，碳或類似者)可呈外消旋或經對映異構體濃化，例如(R)-、(S)-或(R,S)-構型存在。於某些實施例中，各不對稱原子具有(R)-或(S)-構型中之至少50%對映異構體過量、至少60%對映異構體過量、至少70%對映異構體過量、至少80%對映異構體過量、至少90%對映異構體過量、至少95%對映異構體過量或至少99%對映異構體過量。若可能，則具有不飽和雙鍵之原子處之取代基可呈順式-(Z)-或反式-(E)-形式存在。

【0095】 因此，如本文中所用，本發明化合物可呈以下中之一者之形式：可能立體異構體、旋轉異構體、阻轉異構體、互變異構體或其混合物，例如，呈實質上純幾何(順式或反式)立體異構體、非對映異構體、光學異構體(對映體)、外消旋體或其混合物。

【0096】 可(例如)藉由層析法及/或分級結晶根據成分之物理化學差異將立體異構體之任何所得混合物分離成純淨或實質上純淨幾何或光學異構體、非對映異構體、外消旋體。

【0097】 可藉由已知方法(例如，藉由分離利用光學活性酸或鹼獲得之其非對映異構體鹽及釋放光學活性酸性或鹼性化合物)將本發明化合物或中間體之任何所得外消旋體解析成光學對映體。特定言之，因此可採用鹼性部分將本發明化合物解析成其光學對映體，例如，藉由光學活性酸(例如，酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-O,O'-對甲苯甲醯基酒石酸、扁桃酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸)形成之鹽之分級結晶。

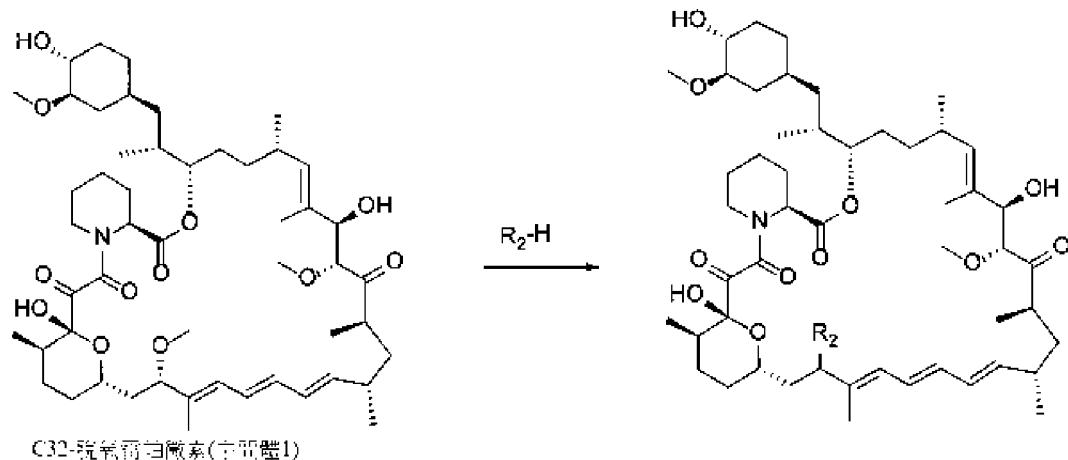
亦可藉由對掌性層析(例如，高壓液相層析法(HPLC))使用對掌性吸附劑解析本發明之外消旋化合物或外消旋中間體。

【0098】

製備式(I)化合物之方法

於另一態樣中，本發明提供一種製備式(I)、式(I)-A及式(I)-B化合物之方法。可根據如反應圖1、2及3中所述之下列方法製備式(I)、式(I)-A及式(I)-B化合物。

反應圖1：



【0099】 式(I)化合物(其中R₂係如式(I)下所定義)可藉由在適用於取代反應之試劑(例如，對甲苯磺酸)之存在下，在適宜溶劑(例如，二氯甲烷)之存在下，使C32-脫氧雷帕霉素(中間體1)與R₂-H(其中R₂係如式(I)下所定義)反應獲得。適宜條件係如下：

- 1) R₂-H，對甲苯磺酸-H₂O，二氯甲烷，室溫
- 2) R₂-H，三氟乙酸，-40 °C、二氯甲烷(參見EP1212331B1)
- 3) R₂-H，5 M LiClO₄，Et₂O (0.1 M)，室溫(參見TL, 1995, 43, 7823)
- 4) R₂-H，Cp₂HfCl₂-AgClO₄ (鈴木觸媒(Suzuki's catalyst))，4A

MS，二氯甲烷，室溫(參見TL, 1995, 43, 7823)

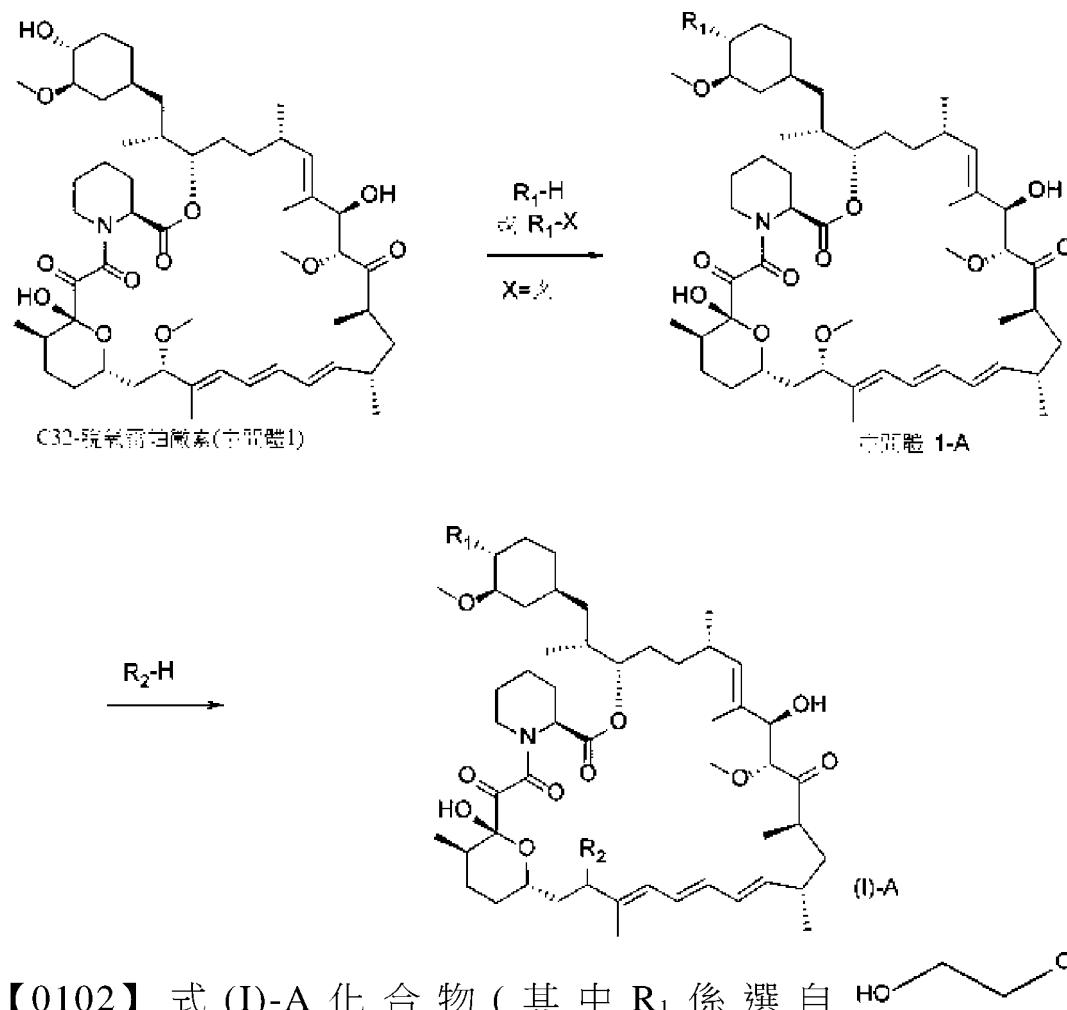
5) $R_2\text{-H}$ ， $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ 或 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ，THF，0 °C (參見 TL, 1994, 37, 6835)

6) $R_2\text{-H}$ ， ZnCl_2 ，二氯甲烷，0 °C (參見JOC, 1994, 59, 6512)。

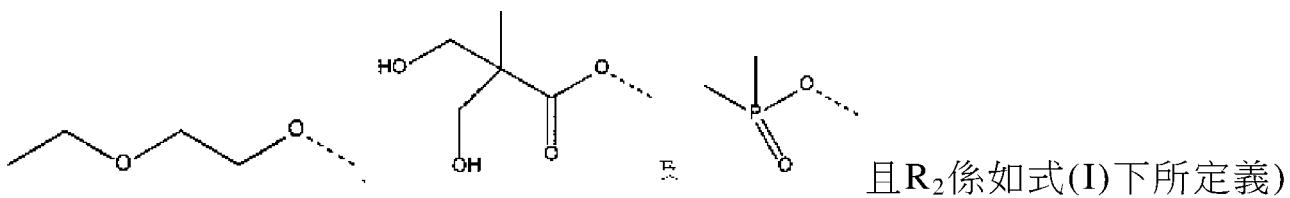
【0100】 可藉由此項技術中已知方法(例如，如美國專利公開案第005985890號或WO2007085400中所述)製備用作起始物質之C32-脫氫雷帕霉素。

【0101】

反應圖2：



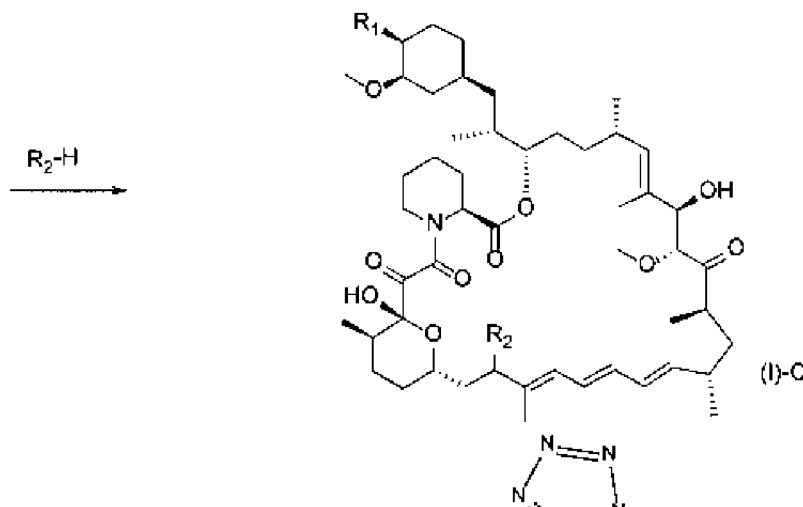
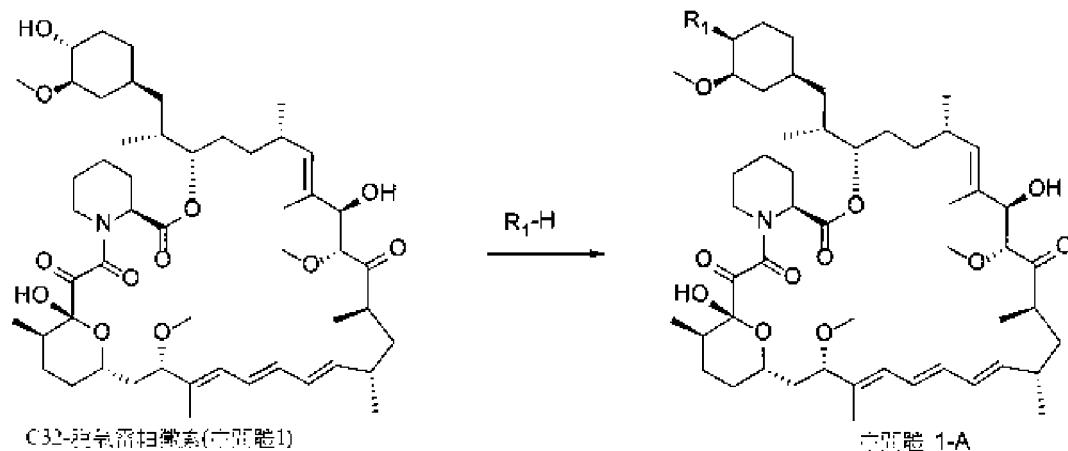
【0102】式 (I)-A 化合物 (其中 R_1 組選自 $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$)



可藉由使中間體1與R₁-H或R₁-X反應，接著與R₂-H反應獲得。於一實施例中，在烷基化、磷酸化或酯化條件下，使中間體1與R₁-H或R₁-X反應以得到中間體1-A。於一實施例中，在取代反應條件(例如，如本文中所提供之)下，使中間體1-A與R₂-H反應以得到式(I)-A化合物。

【0103】

反應圖3：



【0104】 式(I)-C化合物(其中R₁為；且R₂係如式(I)下所定義)

可藉由使中間體1與R₁-H反應，接著與R₂-H反應獲得。於一實施例中，將中間體1激活及在親核條件下反應以得到中間體1-A。於一實施例

中，在取代反應條件(例如，如本文中所提供之)下，使中間體1-A與R₂-H反應以得到式(I)-C化合物。

【0105】 可根據習知方法(例如，如實例中所述)實現反應。

【0106】 可根據已知程序進行反應混合物之處理及因此可獲得之化合物之純化。

【0107】 可以已知方式自游離鹼製備酸加成鹽，及反之亦然。

【0108】 起始物質可係已知或根據自己知化合物開始之習知程序(例如，如實例中所述)製備。

【0109】 於另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。於另一實施例中，該組合物包含至少兩種醫藥上可接受之載劑，諸如本文中所述彼等。可調配醫藥組合物用於特定投與途徑，諸如口服投與、非經腸投與(例如，藉由注射、輸注、透皮或局部投與)及直腸投與。局部投與亦可與吸入或鼻內施用有關。可呈固體形式(包括(不限於)膠囊、錠劑、丸劑、顆粒、粉末或栓劑)或呈液體形式(包括(不限於)溶液、懸浮液或乳液)製成本發明之醫藥組合物。錠劑可根據此項技術中已知方法經膜包衣或腸包衣。通常，醫藥組合物為錠劑或明膠膠囊，其包含活性成分連同以下中之一或多者：

- a)稀釋劑，例如，乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素及/或甘胺酸；
- b)潤滑劑，例如，矽石、滑石、硬脂酸、其鎂鹽或鈣鹽及/或聚乙二醇；針對錠劑還有
- c)黏合劑，例如，矽酸鎂鋁、澱粉漿糊、明膠、黃芪膠、甲基纖維

素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啶酮；若所需

- d)崩解劑，例如，澱粉、瓊脂、藻酸或其鈉鹽或泡騰混合物；及
- e)吸收劑、著色劑、調味劑及甜味劑。

【0110】本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可呈藥物溶離支架(即，塗覆有本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽之支架)之形式。

【0111】呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式之本發明化合物展示有價值的藥理學性質，例如，mTOR路徑調節性質，例如，如下節中所提供之活體外及活體內測試所指示，及因此經指示用於療法或用作研究化學品(例如，作為工具化合物)。

【0112】量測mTORC1抑制劑之效力之方法係此項技術中熟知。一般而言，藉由IC50值測定效力，藉由測定S6之磷酸化(其係於mTORC1信號傳導路徑中)之抑制評估效力。將mTORC1抑制劑之IC50值與相同檢定中之雷帕霉素之IC50值相比。具有相同檢定中之雷帕霉素之IC50值之100倍內之IC50值的mTORC1抑制劑適用於本發明，意指效力較低之雷帕霉素類似物仍可係所需，以便更容易達成特定環境中之mTORC1活性之僅部分抑制，及以便提高量測血流中之分子之能力(因為針對效力較低之分子，更高濃度係必要的)，其可有助於微調血液濃度/功效關係。

【0113】量測mTOR抑制劑之效力之適宜檢定描述於例如美國專利案第5,665,772號中，如藉由MLR(混合型淋巴細胞反應)檢定及/或IL-6(介白素-6)-依賴性介導之增生檢定中之IC50值所量測。

【0114】通常如下進行MLR檢定：將來自Balb/c小鼠(雌性，8至10週)之脾細胞(0.5×10^6 個)與 0.5×10^6 個經照射(2000拉德(rad))之或經絲裂黴素C處理之來自CBA小鼠(雌性，8至10週)之脾細胞共培育5天。經照射

之同種異基因細胞誘導Balb/c脾細胞中之增生反應，其可藉由標記之前驅體併入DNA中量測。因為刺激因子細胞經照射(或經絲裂黴素C處理)，其不對Balb/c細胞回應增生，但是保留其抗原性。在各種稀釋下量測在Balb/c細胞上測試之化合物之抗增生效應及計算導致細胞增生之50%抑制之濃度(IC50)。可將測試樣品之抑制能力與雷帕霉素相比並表示為相對IC50(即，IC50測試樣品/IC50雷帕霉素)。

【0115】通常如下進行IL-6介導之增生檢定：該檢定使用介白素-6(IL-6)-依賴性小鼠雜交瘤細胞株及於96孔微量滴定盤中進行。將5000個細胞/孔於補充有1 ng重組IL-6/ml之無血清培養基(如由M. H. Schreier及R. Tees 於 Immunological Methods, I. Lefkovits 及 B. Pernis 編輯，Academic Press 1981. 第II卷，第263至275頁中所述)中培養。於66小時培育後，在測試樣品之不存在或存在下，將細胞用1 μ Ci (3-H)-胸昔/孔再脈衝處理6小時，收穫及藉由液體閃爍計數。(3-H)-胸昔併入DNA與細胞數目之增加相關及因此為細胞增生之量度。一系列稀釋之測試樣品允許計算導致細胞增生之50%抑制之濃度(IC50)。可將測試樣品之抑制能力與雷帕霉素相比並表示為相對IC50(即，IC50測試樣品/IC50雷帕霉素)。

【0116】亦可使用基於MEF TSC1-/-細胞之檢定測定mTOR抑制劑之效力。MEF TSC1-/-細胞為缺乏結節性硬化症蛋白(TSC1)之小鼠胚胎纖維母細胞，該TSC1負調節mTORC1信號傳導。因此，TSC1之缺乏誘導構成性mTORC1激活，該激活導致mTORC1信號傳導路徑中之下游蛋白之磷酸化(激活)。使用此基於細胞之檢定來量測mTORC1信號傳導組分S6及4EBP1藉由雷帕霉素類似物或其他mTOR抑制劑之抑制(去磷酸化)。

【0117】通常如下進行該檢定：將MEF TSC1-/-細胞平板接種在塗

覆聚-D-離胺酸之384孔Griener透明底板上及在37°C、5% CO₂下培育過夜。在第二天，將細胞用「哈德飢餓(Hard starve)」溶液(1 L DPBS + 1 g D - (+)葡萄糖+ 10 ml 7.5% 碳酸氫鈉+ 20 ml 1M HEPES)洗滌8次及於相同溶液中再培育2小時。接下來將細胞用降低濃度(3.16倍稀釋下之8個點)之化合物處理及在37°C、5% CO₂下培育2小時。將細胞用4%多聚甲醛固定30分鐘及用TBS-EDTA洗滌5次，接著用針對pS6及p4EBP1之螢光標籤標記之抗體免疫染色。利用Hoechst染色使核可見。使用各自螢光通道使細胞成像及藉由pS6 IC₅₀ (nM)定義mTOR抑制劑之效力。

【0118】

疾病及病症

本發明化合物可用於預防或治療選自以下之適應症或前驅病狀：

- 急性或慢性器官或組織移植排斥；
- 移植血管病變；
- 導致血管內膜增厚、血管阻塞、阻塞性冠狀動脈粥樣硬化、再狹窄之平滑肌細胞增生及遷移；
- 自體免疫疾病及發炎病狀；
- 哮喘之治療及預防；
- 多藥物抗藥性(MDR)；
- 真菌感染；
- 發炎；
- 感染；
- 年齡相關疾病；
- 神經退化性疾病；

- 增生性病症，特定言之癌症；
- 癲癇發作及癲癇發作相關病症；
- 粒線體肌病及粒線體壓力；
- 顯示使年齡相關疾病更可能之可治療病狀，諸如存在誘導衰老之細胞因子(例如，IL6)增加之環境；
- 包括纖維化及/或發炎過程之病症，例如，肝臟及腎臟病症。實例包括於末期肝病中發生之肝纖維化、肝硬化、由於毒性之肝衰竭、非酒精相關之肝脂肪變性或NASH及酒精相關之脂肪變性。另一實例為由於急性腎損傷發生之腎纖維化，其導致慢性腎病。同樣，糖尿病性腎病可誘導腎纖維化及發炎。由於血壓之增加，腎病經常造成心臟衰竭；此亦可與心臟纖維化相關。雷帕霉素類似物於治療心臟衰竭之模型中具有臨床前功效且有效減少經歷肝臟移植之患者之肝纖維化(Buss, S.J.等人，Beneficial effects of Mammalian target of rapamycin inhibition on left ventricular remodeling after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. (2009) 54(25): 2435-46；Buss, S.J.等人，Augmentation of autophagy by mTOR-inhibition in myocardial infarction: When size matters. Autophagy. (2010) 6(2):304-6；Villamil, F.G.等人，Fibrosis progression in maintenance liver transplant patients with hepatitis C recurrence: a randomized study of everolimus vs. calcineurin inhibitors. Liver Int. (2014) 34(10):1513-21)。

【0119】急性或慢性器官或組織移植排斥之治療包括(例如)心臟、肺、組合之心肺、肝、腎、胰、皮膚或角膜移植之接受者之治療。本發明

化合物亦指示用於預防移植植物抗宿主疾病，諸如下列骨髓移植。

【0120】 移植血管病變包括動脈粥樣硬化。

【0121】 自體免疫疾病及發炎病狀包括(特定言之)具有包括自體免疫組分病因之發炎病狀，諸如關節炎(例如，類風濕性關節炎、慢性關節炎及畸形關節炎)及風濕病。可採用式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物之特定自體免疫疾病包括自體免疫血液病(包括(例如)溶血性貧血、再生障礙性貧血、純紅血球貧血及特發性血小板減少)、全身性紅斑狼瘡、多軟骨炎、硬皮症、韋格納肉芽腫(Wegener granulomatosis)、皮肌炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、牛皮癬、史蒂文-詹森(Steven-Johnson)症候群、特發性脂肪瀉、自體免疫發炎性腸病(包括(例如)潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病(Crohn's disease))、內分泌眼病、格雷夫斯病(Graves disease)、結節病、多發性硬化症、原發性膽汁性肝硬化、幼年型糖尿病(I型糖尿病)、葡萄膜炎(前及後)、乾燥性角膜結膜炎及春季角膜結膜炎、間質性肺纖維化、牛皮癬性關節炎、血管球性腎炎(患有及不患有腎病症候群，例如，包括特發性腎病症候群或微小改變腎病)及幼年型皮肌炎。

【0122】 多藥物抗藥性(MDR)之治療包括增強其他化學治療劑於治療及控制多藥物抗藥性病狀(諸如多藥物抗藥性癌症或多藥物抗藥性AIDS)中之功效。特定言之，MDR於對習知化療不反應之癌症患者及ADS患者中係成問題，因為藥劑藉由Pgp自細胞抽出。

【0123】 感染包括藉由具有Mip或類Mip因子之病原體之感染。

【0124】 年齡相關疾病包括：肌肉減少症、皮膚萎縮、櫻桃狀血管瘤、脂溢性角化症、腦萎縮(亦稱作癡呆)、動脈粥樣硬化、動脈硬化、肺

氣腫、骨質疏鬆症、骨關節炎、高血壓、勃起功能障礙、白內障、黃斑變性、青光眼、中風、腦血管疾病(中風)、慢性腎病、糖尿病相關之腎病、肝功能受損、肝纖維化、自體免疫肝炎、子宮內膜增生、代謝功能障礙、腎血管病、聽力喪失、行動不便(例如，虛弱)、認知下降、肌腱僵硬、諸如心臟肥大及/或收縮及/或舒張功能障礙及/或張力過度之心臟功能障礙、導致射血分數下降之心臟功能障礙、免疫衰老、帕金森氏病、阿茲海默氏病、癌症、由於免疫監視之減少所致之免疫衰老(導致癌症)、由於免疫功能下降所致之感染、慢性阻塞性肺病(COPD)、肥胖症、味覺喪失、嗅覺喪失、關節炎及II型糖尿病(包括源自糖尿病之併發症，諸如腎衰竭、失明及神經病)。

【0125】 神經退化性疾病包括亨廷頓氏病(Huntington's Disease)、帕金森氏病、3型脊髓小腦性共濟失調、阿茲海默氏病、運動神經元疾病及外周神經病。

【0126】 增生性病症包括癌症。此等病狀包括美國專利案第9,669,032號中所列之彼等，特定言之腎癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、子宮肉瘤、子宮內膜子宮癌、子宮內膜癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、纖維肉瘤、胰癌、肝癌、黑色素瘤、白血病、多發性骨髓瘤、鼻咽癌、前列腺癌、肺癌、膠質母細胞瘤、膀胱癌、間皮瘤、頭癌、橫紋肌肉瘤、肉瘤、淋巴瘤或頸癌。

【0127】 癲癇發作及癲癇發作相關病症包括韋斯特症候群(West syndrome)、局灶性皮質發育不良(FCD)、結節性硬化症複合症(TSC)、兒童失神癲癇、兒童良性局灶性癲癇、幼年型肌陣攣性癲癇(JME)、顳葉癲癇、額葉癲癇、難治性癲癇、倫諾克斯-加斯托二氏症候群(Lennox-

Gastaut syndrome)、枕葉癲癇、變形桿菌症候群、半巨腦症候群(HMEG)、巨腦症候群(MEG)、巨腦-毛細血管畸形(MCAP)及巨腦-多小腦回-多指症-腦積水症候群(MPPH)。

【0128】 粒線體肌病及粒線體壓力為如Chinnery, P.F. (2015)；EMBO Mol. Med. 7, 1503-1512；Koopman, W.J.等人，(2016)；EMBO Mol. Med. 8, 311-327 及 Young, M.J. 及 Yound 及 Copeland , W.C. (2016)；Curr. Opin. Genet. Dev. 38, 52-62中所述之粒線體病症。

【0129】 顯示使年齡相關疾病更可能之可治療病狀包括衰老(例如，免疫衰老)。此可藉由以下診斷：(i)循環細胞因子(諸如IL-6)之增加，而且藉由(ii)於肌肉、腎、肝、腦、神經元、肝、胰或心臟中發現之衰老細胞；或亦(iii) DNA修復效率之下降，其可藉由重複元件(包括轉位子編碼之基因)之轉錄之增加顯示。關於背景，參見Baker, D. J.等人，Nature, 2016; 530(7589):184-9. doi: 10.1038/nature16932. Epub 2016年2月3日。

【0130】

治療及使用方法

本發明提供本發明化合物用於療法之用途。於另一實施例中，該療法係選自疾病或病症或共同發病，其可藉由mTOR路徑之調節進行治療。於一實施例中，該疾病係選自上述列表，於一實施例中，年齡相關疾病(諸如老年人之呼吸道感染相關之發病)。

【0131】 本發明提供本發明化合物，其用於療法。於另一實施例中，該療法係選自可藉由mTOR路徑之調節治療之疾病。於一實施例中，該疾病係選自上述列表，於一實施例中，年齡相關疾病(諸如老年人之呼

吸道感染相關之發病)。

【0132】 本發明提供本發明化合物用於製造藥劑之用途。於另一實施例中，該藥劑係用於預防或治療可藉由mTOR路徑之調節進行治療之疾病。於一實施例中，該疾病係選自上述列表，於一實施例中，年齡相關疾病(諸如老年人之呼吸道感染相關之發病)。

【0133】 於一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之藉由mTOR路徑介導之病症或疾病的方法，該方法包括對該個體投與治療上有效量之式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽、包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物或包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合。

【0134】 於一態樣中，本發明提供一種治療個體之疾病或病症之方法，其中與該疾病或病症之病理學相關之靶組織或器官具有足以抑制mTORC1之FKBP12水平，該方法包括對有需要之個體投與治療上有效量之式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽、包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物或包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合。

【0135】 於一態樣中，本發明提供一種治療具有或先前經測定為具有足以抑制mTORC1之FKBP12水平之個體之疾病或病症的方法，該方法包括對有需要之個體投與治療上有效量之式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽、包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物或包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合。

B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合。

【0136】 於一實施例中，該疾病或病症係選自肌肉減少症、皮膚萎縮、櫻桃狀血管瘤、脂溢性角化症、腦萎縮、動脈粥樣硬化、動脈硬化、肺氣腫、骨質疏鬆症、骨關節炎、高血壓、勃起功能障礙、白內障、黃斑變性、青光眼、中風、腦血管疾病(中風)、慢性腎病、糖尿病相關之腎病、肝功能受損、肝纖維化、自體免疫肝炎、子宮內膜增生、代謝功能障礙、腎血管病、聽力喪失、行動不便、認知下降、肌腱僵硬、諸如心臟肥大及/或收縮及/或舒張功能障礙及/或張力過度之心臟功能障礙、導致射血分數下降之心臟功能障礙、免疫衰老、帕金森氏病、阿茲海默氏病、癌症、由於免疫監視之減少所致之免疫衰老(導致癌症)、由於免疫功能下降所致之感染、慢性阻塞性肺病(COPD)、肥胖症、味覺喪失、嗅覺喪失、關節炎及II型糖尿病(包括源自糖尿病之併發症，諸如腎衰竭、失明及神經病)。

【0137】 於一實施例中，該病症為肝纖維化。

【0138】 於一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之疾病或病症的方法，該方法包括對該個體投與治療上有效量之式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽、包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物或包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合，其中該病症或疾病係選自：

- 急性或慢性器官或組織移植排斥；
- 移植血管病變；
- 導致血管內膜增厚、血管阻塞、阻塞性冠狀動脈粥樣硬化、再狹

窄之平滑肌細胞增生及遷移；

- 自體免疫疾病及發炎病狀；
- 哮喘之治療及預防；
- 多藥物抗藥性(MDR)；
- 真菌感染；
- 發炎；
- 感染；
- 年齡相關疾病；
- 神經退化性疾病；
- 增生性病症，特定言之癌症；
- 癲癇發作及癲癇發作相關病症；及
- 粒線體肌病及粒線體壓力。

【0139】 於一實施例中，該病症為包括纖維化及/或發炎過程之病症。

【0140】 於一實施例中，該病症係選自肝臟及腎臟病症。

【0141】 於一實施例中，該肝臟病症係選自：於末期肝病中發生之肝纖維化、肝硬化、由於毒性之肝衰竭、非酒精相關之肝脂肪變性或NASH及酒精相關之脂肪變性。

【0142】 於一實施例中，該腎臟病症為腎纖維化。

【0143】 於一實施例中，該腎纖維化由於急性腎損傷發生。

【0144】 於一實施例中，該腎臟病症為慢性腎臟病症。

【0145】 於一實施例中，該腎臟病症為糖尿病性腎病。

【0146】 於一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之年齡相

關病症或疾病的方法，該方法包括對該個體投與治療上有效量之式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽、包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物或包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合，其中該病症或疾病係選自：肌肉減少症、皮膚萎縮、櫻桃狀血管瘤、脂溢性角化症、腦萎縮、動脈粥樣硬化、動脈硬化、肺氣腫、骨質疏鬆症、骨關節炎、高血壓、勃起功能障礙、白內障、黃斑變性、青光眼、中風、腦血管疾病(中風)、慢性腎病、糖尿病相關之腎病、肝功能受損、肝纖維化、自體免疫肝炎、子宮內膜增生、代謝功能障礙、腎血管病、聽力喪失、行動不便、認知下降、肌腱僵硬、諸如心臟肥大及/或收縮及/或舒張功能障礙及/或張力過度之心臟功能障礙、導致射血分數下降之心臟功能障礙、免疫衰老、帕金森氏病、阿茲海默氏病、癌症、由於免疫監視之減少所致之免疫衰老(導致癌症)、由於免疫功能下降所致之感染、慢性阻塞性肺病(COPD)、肥胖症、味覺喪失、嗅覺喪失、關節炎及II型糖尿病(包括源自糖尿病之併發症，諸如腎衰竭、失明及神經病)。

【0147】 於一態樣中，本發明提供一種治療個體之癌症之方法，該方法包括對該個體投與治療上有效量之式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽、包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物或包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合。

【0148】 於一實施例中，該方法另外包括PD-1/PDL-1抑制劑。

【0149】 於一實施例中，該癌症係選自腎癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、子宮肉瘤、子宮內膜子宮癌、子宮內膜癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸

癌、胃癌、纖維肉瘤、胰癌、肝癌、黑色素瘤、白血病、多發性骨髓瘤、鼻咽癌、前列腺癌、肺癌、膠質母細胞瘤、膀胱癌、間皮瘤、頭癌、橫紋肌肉瘤、肉瘤、淋巴瘤及頸癌。

【0150】 於一態樣中，本發明提供一種式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽、包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物或包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合，其用作藥劑。

【0151】 於一態樣中，本發明提供一種式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽、包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物或包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合，其用於預防或治療藉由mTOR路徑介導之病症或疾病。

【0152】 於一態樣中，本發明提供一種式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽、包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物或包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合，其用於預防或治療選自以下之病症或疾病：

- 急性或慢性器官或組織移植排斥；
- 移植血管病變；
- 導致血管內膜增厚、血管阻塞、阻塞性冠狀動脈粥樣硬化、再狹窄之平滑肌細胞增生及遷移；
- 自體免疫疾病及發炎病狀；

- 哮喘之治療及預防；
- 多藥物抗藥性(MDR)；
- 真菌感染；
- 發炎；
- 感染；
- 年齡相關疾病；
- 神經退化性疾病；
- 增生性病症，特定言之癌症；
- 癲癇發作及癲癇發作相關病症；
- 粒線體肌病及粒線體壓力；及
- 顯示使年齡相關疾病更可能之可治療病狀，諸如存在誘導衰老之細胞因子增加之環境。

【0153】 於一態樣中，本發明提供一種式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽、包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物或包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合，其用於預防或治療包括纖維化及/或發炎過程之病症或疾病。

【0154】 於一實施例中，該病症係選自肝臟及腎臟病症。

【0155】 於一實施例中，該肝臟病症係選自：於末期肝病中發生之肝纖維化、肝硬化、由於毒性之肝衰竭、非酒精相關之肝脂肪變性或NASH及酒精相關之脂肪變性。

【0156】 於一實施例中，該腎臟病症為由於急性腎損傷發生之腎纖維化。

【0157】於一實施例中，該腎臟病症為慢性腎臟病症。

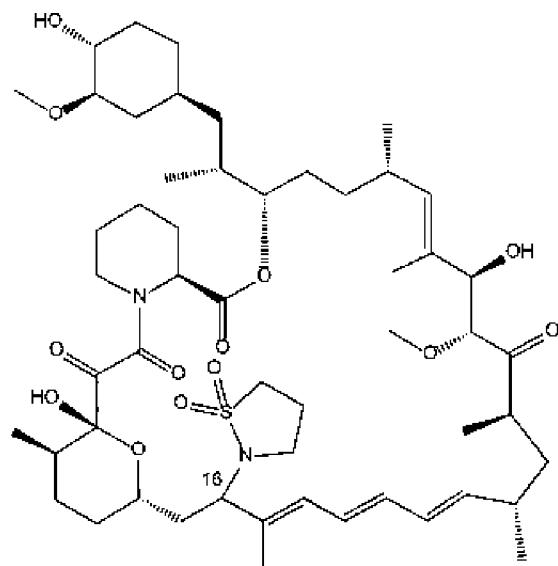
【0158】於一實施例中，該腎臟病症為糖尿病性腎病。

【0159】於一態樣中，本發明提供一種式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽、包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物或包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合，其用於預防或治療選自以下之年齡相關病症或疾病：肌肉減少症、皮膚萎縮、櫻桃狀血管瘤、脂溢性角化症、腦萎縮(亦稱作癡呆)、動脈粥樣硬化、動脈硬化、肺氣腫、骨質疏鬆症、骨關節炎、高血壓、勃起功能障礙、白內障、黃斑變性、青光眼、中風、腦血管疾病(中風)、慢性腎病、糖尿病相關之腎病、肝功能受損、肝纖維化、自體免疫肝炎、子宮內膜增生、代謝功能障礙、腎血管病、聽力喪失、行動不便(例如，虛弱)、認知下降、肌腱僵硬、諸如心臟肥大及/或收縮及/或舒張功能障礙及/或張力過度之心臟功能障礙、導致射血分數下降之心臟功能障礙、免疫衰老、帕金森氏病、阿茲海默氏病、癌症、由於免疫監視之減少所致之免疫衰老(導致癌症)、由於免疫功能下降所致之感染、慢性阻塞性肺病(COPD)、肥胖症、味覺喪失、嗅覺喪失、關節炎及II型糖尿病(包括源自糖尿病之併發症，諸如腎衰竭、失明及神經病)。

【0160】於一態樣中，本發明提供一種式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽、包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物或包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合，其用於預防或治療癌症。

【0161】 於一態樣中，本發明提供一種式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽、包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物或包含式(I)、式(I)-A、式(I)-B及式(I)-C化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合，其用於治療腎癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、子宮肉瘤、子宮內膜子宮癌、子宮內膜癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、纖維肉瘤、胰癌、肝癌、黑色素瘤、白血病、多發性骨髓瘤、鼻咽癌、前列腺癌、肺癌、膠質母細胞瘤、膀胱癌、間皮瘤、頭癌、橫紋肌肉瘤、肉瘤、淋巴瘤或頸癌。

【0162】 於一實施例中，本發明提供一種化合物



或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療年齡相關疾病(諸如老年人之呼吸道感染相關之發病)。於一實施例中，該化合物為(S)-C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例1)或其醫藥上可接受之鹽。於一實施例中，該化合物為(R)-C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例2)或其醫藥上可接受之鹽。

【0163】 於一實施例中，該病症或疾病係選自：

- 急性或慢性器官或組織移植排斥；

- 移植血管病變；
- 導致血管內膜增厚、血管阻塞、阻塞性冠狀動脈粥樣硬化、再狹窄之平滑肌細胞增生及遷移；
- 自體免疫疾病及發炎病狀；
- 哮喘之治療及預防；
- 多藥物抗藥性(MDR)；
- 真菌感染；
- 發炎；
- 感染；
- 年齡相關疾病；
- 神經退化性疾病；
- 增生性病症，特定言之癌症；
- 癲癇發作及癲癇發作相關病症；
- 粒線體肌病及粒線體壓力；及
- 顯示使年齡相關疾病更可能之可治療病狀，諸如存在誘導衰老之細胞因子(例如，IL6)增加之環境。

【0164】 於一實施例中，該病症或疾病為選自以下之年齡相關病症或疾病：肌肉減少症、皮膚萎縮、櫻桃狀血管瘤、脂溢性角化症、腦萎縮(亦稱作癡呆)、動脈粥樣硬化、動脈硬化、肺氣腫、骨質疏鬆症、骨關節炎、高血壓、勃起功能障礙、白內障、黃斑變性、青光眼、中風、腦血管疾病(中風)、慢性腎病、糖尿病相關之腎病、肝功能受損、肝纖維化、自體免疫肝炎、子宮內膜增生、代謝功能障礙、腎血管病、聽力喪失、行動不便(例如，虛弱)、認知下降、肌腱僵硬、諸如心臟肥大及/或收縮及/或

舒張功能障礙及/或張力過度之心臟功能障礙、導致射血分數下降之心臟功能障礙、免疫衰老、帕金森氏病、阿茲海默氏病、癌症、由於免疫監視之減少所致之免疫衰老(導致癌症)、由於免疫功能下降所致之感染、慢性阻塞性肺病(COPD)、肥胖症、味覺喪失、嗅覺喪失、關節炎及II型糖尿病(包括源自糖尿病之併發症，諸如腎衰竭、失明及神經病)。

【0165】 於一實施例中，該病症或疾病包括纖維化及/或發炎過程，例如，肝臟及腎臟病症。於一實施例中，該病症為腎臟病症。於一實施例中，該病症為肝臟病症。實例包括於末期肝病中發生之肝纖維化、肝硬化、由於毒性之肝衰竭、非酒精相關之肝脂肪變性或NASH及酒精相關之脂肪變性。另一實例為由於急性腎損傷發生之腎纖維化，其導致慢性腎病。同樣，糖尿病性腎病可誘導腎纖維化及發炎。由於血壓之增加，腎病經常造成心臟衰竭；此亦可與心臟纖維化相關。雷帕霉素類似物於治療心臟衰竭之模型中具有臨床前功效且有效減少經歷肝臟移植之患者之肝纖維化。

【0166】 化合物、其醫藥組合物或組合之治療上有效劑量係取決於個體種類、體重、年齡及個別病狀、所治療之病症或疾病或其嚴重度。一般熟習之醫師、臨床醫師或獸醫可容易確定為預防、治療或抑制病症或疾病之進展之活性成分各者的有效量。

【0167】 以上引用之劑量性質於宜使用哺乳動物(例如，小鼠、大鼠、狗、猴或經分離之器官、組織及其製劑)之活體外及活體內測試中係可證明的。本發明化合物可於活體外呈溶液(例如，水溶液)形式及於活體內經腸、非經腸、宜經靜脈內(例如，呈懸浮液或呈水溶液)施用。活體外劑量範圍可在約 10^{-3} 莫耳與 10^{-9} 莫耳濃度之間。取決於投與途徑，活體內

治療上有效量範圍可在約0.1至500 mg/kg之間，或在約0.1至500 mg/個體之間。

【0168】 可與一或多種其他治療劑同時或在一或多種其他治療劑之前或之後投與本發明化合物。可藉由相同或不同投與途徑分開投與本發明化合物或呈與其他藥劑相同之醫藥組合物一起投與本發明化合物。治療劑為(例如)化學化合物、肽、抗體、抗體片段或核酸，其係治療上活性或當與本發明化合物組合對患者投與時增強治療活性。

【0169】 於一實施例中，本發明提供一種呈組合製劑之包含本發明化合物及至少一種其他治療劑之產品，其用於療法中同時、分開或依序使用。於一實施例中，該療法為經由mTOR之部分或完全抑制治療疾病或病狀。呈組合製劑提供之產品包括包含以下之組合物：一起於相同醫藥組合物中之本發明化合物及其他治療劑，或呈分開形式(例如，呈套組形式)之本發明化合物及其他治療劑。

【0170】 於一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物及另一種治療劑。視情況，該醫藥組合物可包含如上所述的醫藥上可接受之載劑。

【0171】 於一實施例中，本發明提供一種套組，其包含兩種或更多種分開醫藥組合物，其之至少一者含有本發明化合物。於一實施例中，該套組包含分開保留該等組合物之裝置，諸如容器、分瓶或分箔囊。此套組之實例為發泡包裝，如通常用於包裝錠劑、膠囊及類似者所使用。

【0172】 可使用本發明套組用於投與不同劑型(例如，口服及非經腸)，用於在不同劑量間隔投與分開組合物，或用於互相滴定分開組合物。為協助順服性，本發明套組通常包含投與指示。

【0173】 於本發明之組合療法中，可由相同或不同製造商製造及/或調配本發明化合物及其他治療劑。此外，可將本發明化合物及其他治療劑一起帶入組合療法中：(i)在將組合產品發佈給醫師之前(例如，在包含本發明化合物及其他治療劑之套組之情況下)；(ii)在投與之前不久由醫師自身(或在醫師之指導下)；(iii)患者自身，例如，在本發明化合物及其他治療劑之依序投與期間。

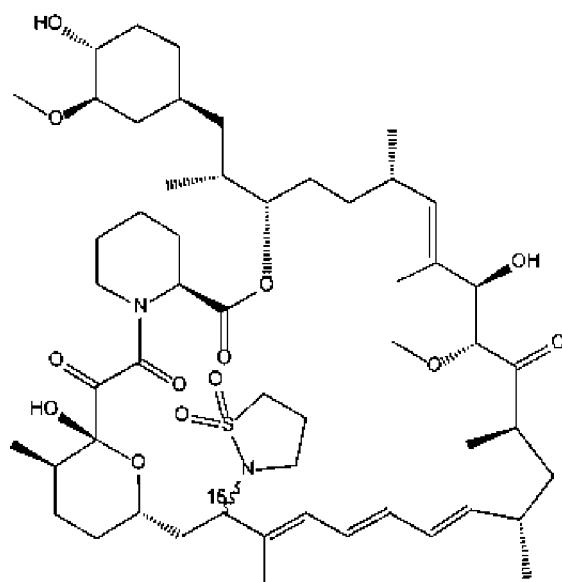
【0174】 因此，本發明提供本發明化合物用於經由mTOR之部分或完全抑制預防或治療疾病或病狀之用途，其中製備藥劑用於與另一種治療劑一起投與。本發明亦提供另一種治療劑用於預防或治療藉由mTOR抑制介導之疾病或病狀之用途，其中與本發明化合物一起投與該藥劑。

【0175】 本發明亦提供式(I)、式(I)-A及式(I)-B化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防或治療藉由mTOR抑制介導之疾病或病狀之方法，其中製備本發明化合物用於與另一種治療劑一起投與。本發明亦提供另一種治療劑，其用於預防或治療藉由mTOR抑制介導之疾病或病狀之方法，其中製備其他治療劑用於與式(I)、式(I)-A及式(I)-B化合物或其醫藥上可接受之鹽一起投與。本發明亦提供式(I)、式(I)-A及式(I)-B化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防或治療藉由mTOR抑制介導之疾病或病狀之方法，其中與另一種治療劑一起投與該化合物。本發明亦提供另一種治療劑，其用於預防或治療藉由mTOR抑制介導之疾病或病狀之方法，其中與式(I)、式(I)-A及式(I)-B化合物或其醫藥上可接受之鹽一起投與該其他治療劑。

【0176】 本發明亦提供式(I)、式(I)-A及式(I)-B化合物或其醫藥上可接受之鹽用於預防或治療藉由mTOR介導之疾病或病狀之用途，其中該

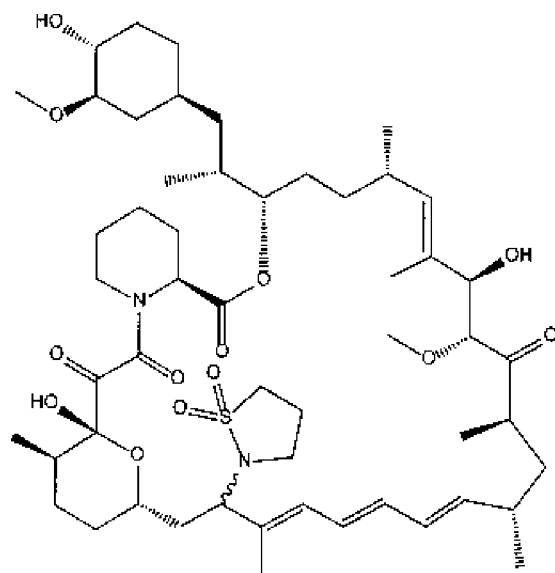
患者先前(例如，於24小時內)經另一種治療劑治療。本發明亦提供另一種治療劑用於預防或治療藉由mTOR介導之疾病或病狀之用途，其中該患者先前(例如，於24小時內)經式(I)、式(I)-A及式(I)-B化合物或其醫藥上可接受之鹽治療。

【0177】 可提供特殊治療效益之特定個別組合包括以下之組合：化合物



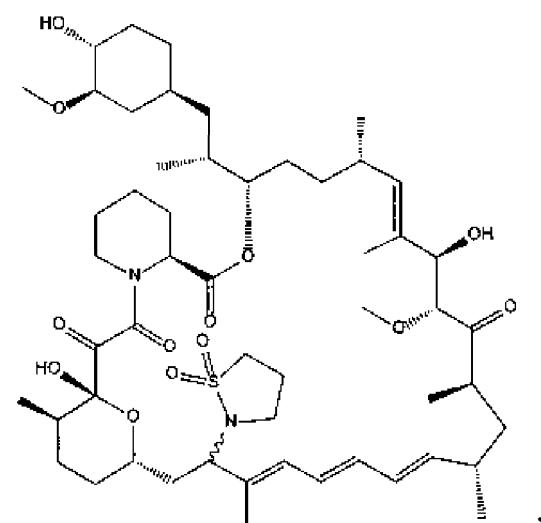
或其醫藥上可接受之鹽與催化mTOR抑制劑(特定言之如上所提及者)。於一實施例中，該化合物為(S)-C16-(1,1-二氫離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例1)或其醫藥上可接受之鹽。於一實施例中，該化合物為(R)-C16-(1,1-二氫離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例2)或其醫藥上可接受之鹽。

【0178】 於一實施例中，本發明提供一種產品，其包含化合物



或其醫藥上可接受之鹽及催化mTOR抑制劑(特定言之如上所提及者)，其呈組合製劑用於療法中同時、分開或依序使用。於一實施例中，該化合物為(S)-C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例1)或其醫藥上可接受之鹽。於一實施例中，該化合物為(R)-C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例2)或其醫藥上可接受之鹽。

【0179】 於一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含化合物

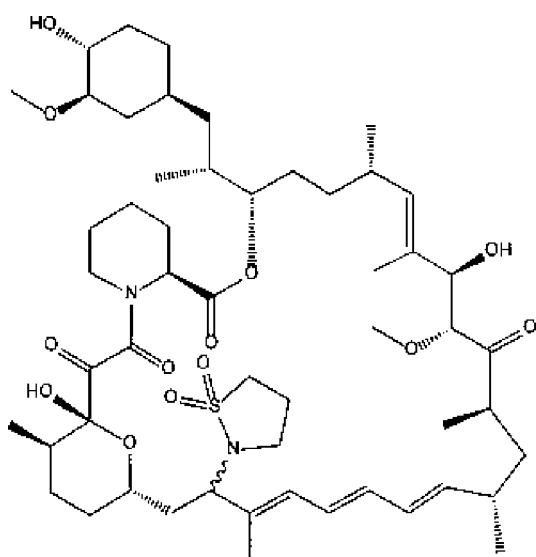


或其醫藥上可接受之鹽及催化mTOR抑制劑(特定言之如上所提及者)，及醫藥上可接受之載劑。於一實施例中，該化合物為(S)-C16-(1,1-二氧離子

基異噃唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例1)或其醫藥上可接受之鹽。於一實施例中，該化合物為(R)-C16-(1,1-二氫離子基異噃唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例2)或其醫藥上可接受之鹽。

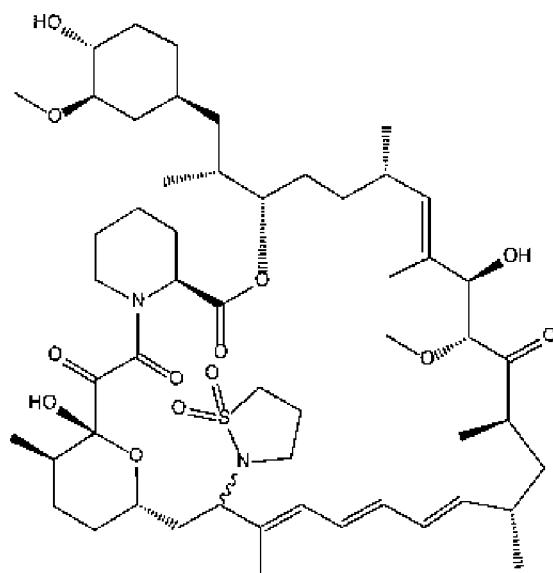
【0180】 於一實施例中，其他治療劑係選自CD4淋巴球耗乏劑，諸如抗CD4抗體或其抗原結合片段，諸如人類化抗CD4抗體，例如，紮木單抗(zanolimumab)。特定言之此治療劑可用於治療增生性病症，特定言之癌症。亦參見針對此組合療法之美國專利案第8,906,374號及美國專利案第9,427,463號。

【0181】 可提供特殊治療效益之特定個別組合包括以下之組合：化合物



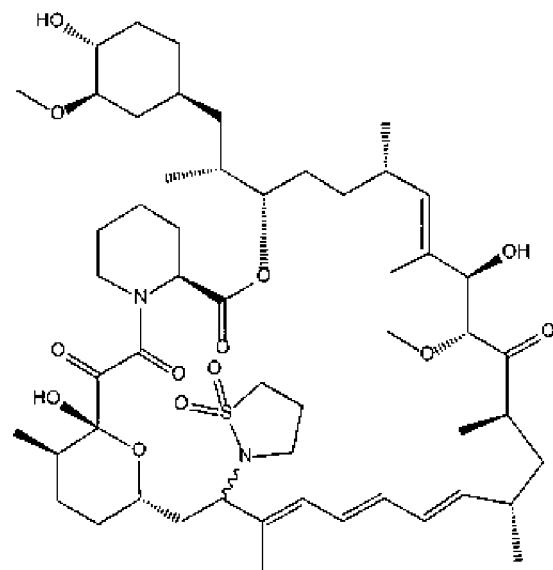
或其醫藥上可接受之鹽與CD4淋巴球耗乏劑(特定言之如上所提及者)。於一實施例中，該化合物為(S)-C16-(1,1-二氫離子基異噃唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例1)或其醫藥上可接受之鹽。於一實施例中，該化合物為(R)-C16-(1,1-二氫離子基異噃唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例2)或其醫藥上可接受之鹽。

【0182】 於一實施例中，本發明提供一種產品，其包含化合物



或其醫藥上可接受之鹽及CD4淋巴球耗乏劑(特定言之如上所提及者)，其呈組合製劑用於療法中同時、分開或依序使用。於一實施例中，該化合物為(S)-C16-(1,1-二氧離子基異噻唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例1)或其醫藥上可接受之鹽。於一實施例中，該化合物為(R)-C16-(1,1-二氧離子基異噻唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例2)或其醫藥上可接受之鹽。

【0183】 於一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含化合物

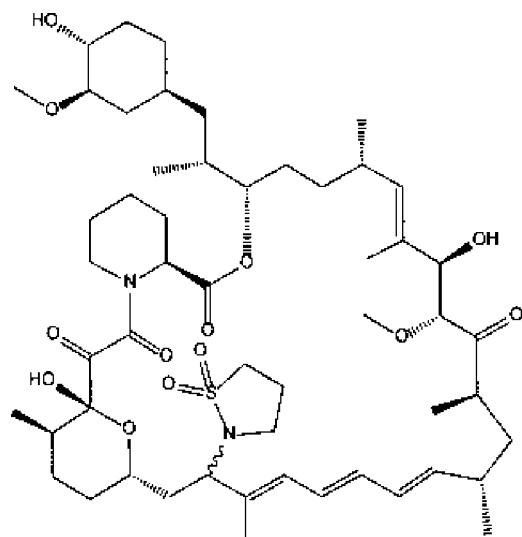


或其醫藥上可接受之鹽、CD4淋巴球耗乏劑(特定言之如上所提及者)及醫藥上可接受之載劑。於一實施例中，該化合物為(S)-C16-(1,1-二氧離子基

異噻唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例1)或其醫藥上可接受之鹽。於一實施例中，該化合物為(R)-C16-(1,1-二氫離子基異噻唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例2)或其醫藥上可接受之鹽。

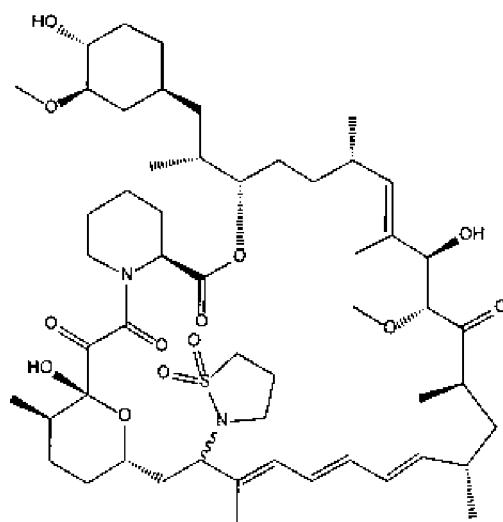
【0184】 於一實施例中，其他治療劑係選自調節免疫抑制蛋白(諸如PD-1/PDL-1)之活性之藥劑(諸如抗PD-1抗體或抗PDL-1抗體)。可用作此治療劑之抗PD-1抗體係如美國專利案第9,683,048號中所揭示。此治療劑可用於治療癌症，特定言之用於癌症免疫療法。

【0185】 可提供特殊治療效益之特定個別組合包括以下之組合：化合物



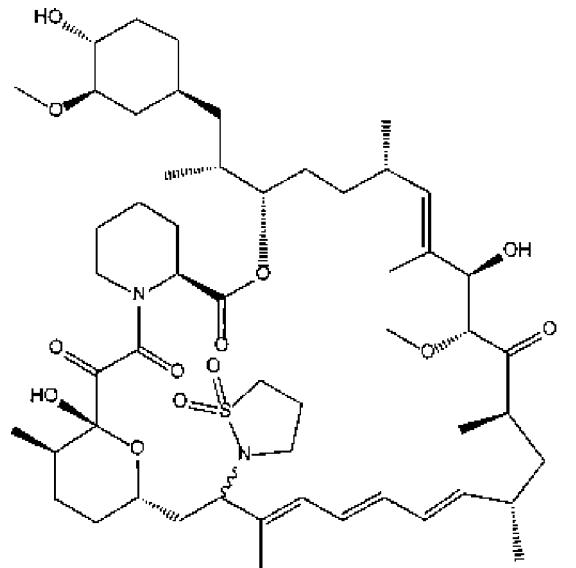
或其醫藥上可接受之鹽與調節免疫抑制蛋白(諸如PD-1)之活性之藥劑(特定言之如上所提及者)。於一實施例中，該化合物為(S)-C16-(1,1-二氫離子基異噻唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例1)或其醫藥上可接受之鹽。於一實施例中，該化合物為(R)-C16-(1,1-二氫離子基異噻唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例2)或其醫藥上可接受之鹽。

【0186】 於一實施例中，本發明提供一種產品，其包含化合物



或其醫藥上可接受之鹽及調節免疫抑制蛋白(諸如PD-1)之活性之藥劑(特定言之如上所提及者)，其呈組合製劑用於療法中同時、分開或依序使用。於一實施例中，該化合物為(S)-C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例1)或其醫藥上可接受之鹽。於一實施例中，該化合物為(R)-C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例2)或其醫藥上可接受之鹽。

【0187】 於一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含



或其醫藥上可接受之鹽、調節免疫抑制蛋白(諸如PD-1)之活性之藥劑(特定言之如上所提及者)及醫藥上可接受之載劑。於一實施例中，該化合物

為(S)-C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例1)或其醫藥上可接受之鹽。於一實施例中，該化合物為(R)-C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素(實例2)或其醫藥上可接受之鹽。

【0188】

實例

本發明陳述下列實例。提供本申請案中所述之合成及生物學實例以說明本文中所提供之化合物、醫藥組合物及方法且不應以任何方式解釋為限制其範圍。

【0189】 可自容易獲得之起始物質使用將對熟習此項技術者熟知之下述特定合成方案之修改製備本文中所提供之化合物。應瞭解，除非另有指明，否則在給定典型或較佳製程條件(即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比率、溶劑、壓力等)之情況下，亦可使用其他製程條件。最佳反應條件可隨著使用之特定反應物或溶劑變化，但是此等條件可藉由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序確定。

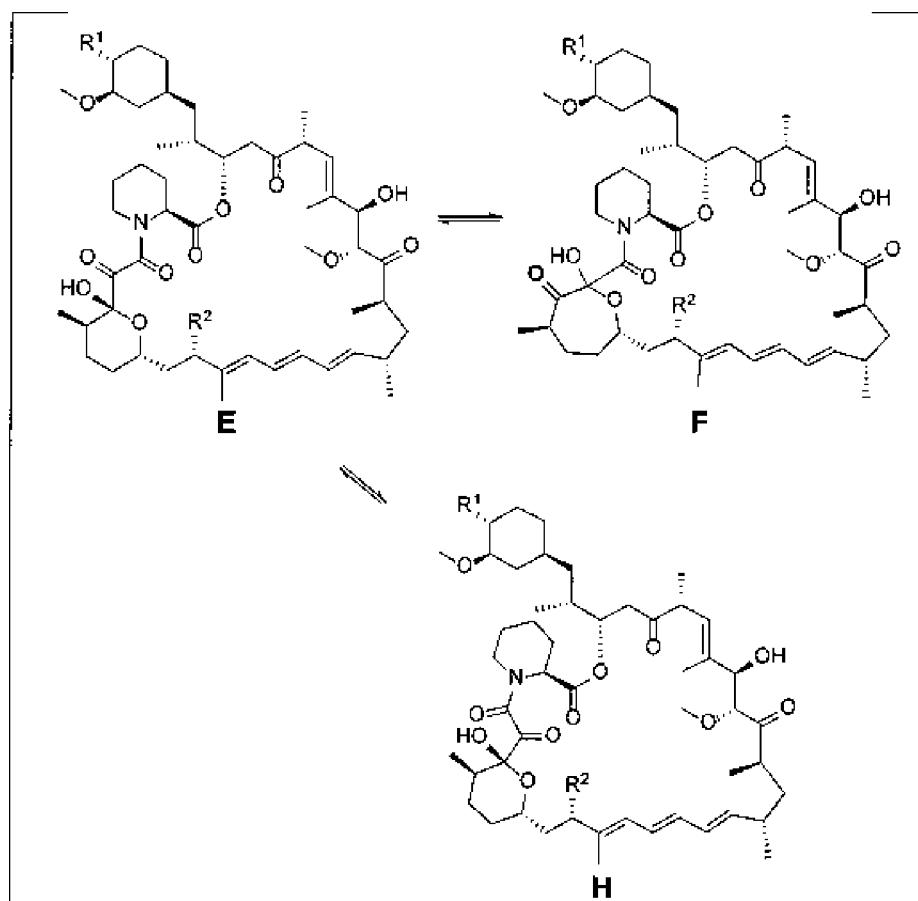
【0190】 此外，如對熟習此項技術者顯而易見，可能需要習知保護基以防止某些官能基經歷非所需反應。針對特定官能基之適宜保護基以及用於保護及脫去保護基之適宜條件之選擇係此項技術中熟知。例如，眾多保護基及其引入及移除述於Greene等人，*Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第二版，Wiley, New York, 1991及其中所引用之參考文獻中。

【0191】 雷帕霉素及其衍生物(例如，式(I)、式(I)-A及式(I)-B化合物)呈溶劑及以下如**E**及**F** (反應圖3及4)所示之六員及七員半縮酮形式之pH依賴性平衡存在。參見 *The Journal of Antibiotics (Tokyo)* (1991) 44(6):688-90；及 *Tetrahedron Letters* (1992) 33(33):4139-4142。雷帕霉

素及其衍生物亦呈以下如**E**、**H**、**J**及**K** (反應圖3及4)所示之順式醯胺及反式醯胺之混合物存在。[參見Mierke, D. F.、Schmieder, P.、Karusso, P.及Kessler, H. (1991), Conformational Analysis of the cis - and trans - Isomers of FK506 by NMR and Molecular Dynamics. Helvetica Chimica Acta, 74: 1027-1047。] 實例中所示之NMR表徵資料僅對應於在報告之氘代溶劑條件下觀察到之主要平衡形式。

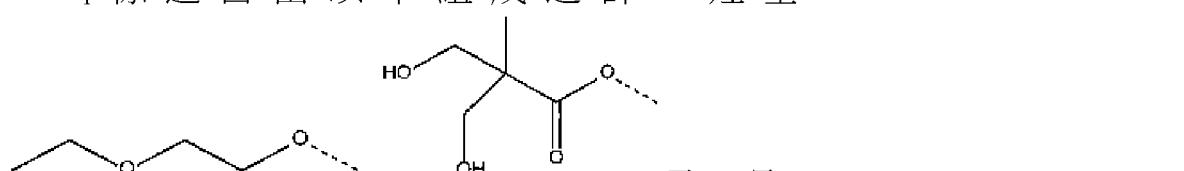
【0192】

反應圖3：

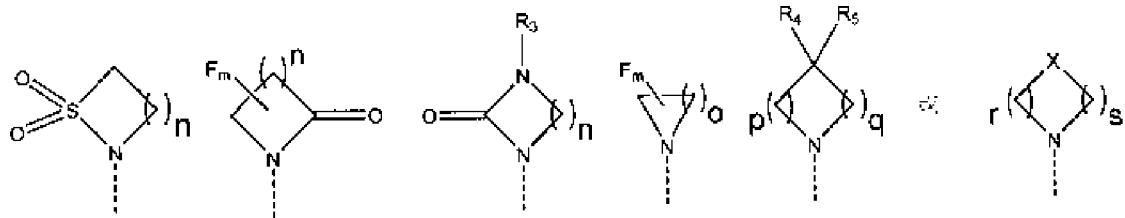


其中：

R¹ 係選自由以下組成之群：羥基、HOCCCO、



R_2 係選自由以下組成之群：



其中

m 為0、1、2或3；

n 為1、2或3；

o 為1、2、3、4、5或6；

p 為1、2、3、4或5

q 為1、2、3、4或5，其中 p 與 q 之和為2、3、4、5或6；

r 為2、3或4；

s 為2、3或4，其中 r 與 s 之和為4、5或6；

X 為O、S、NR₆或SO₂；

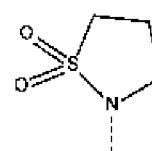
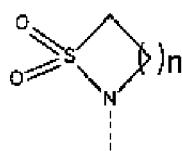
R_3 為氫、C₁₋₆烷基、羥基C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基或苯基C₀₋₆烷基；

R_4 為氫且 R_5 為氫、羥基或氰基或 R_4 與 R_5 一起形成=O；且

R_6 為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基、苯基C₀₋₆烷基、C₁₋₆烷基-CO-、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基-CO-、C₁₋₆烷基-SO₂-或C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基-SO₂-。

【0193】 於一實施例中， R_1 為羥基。

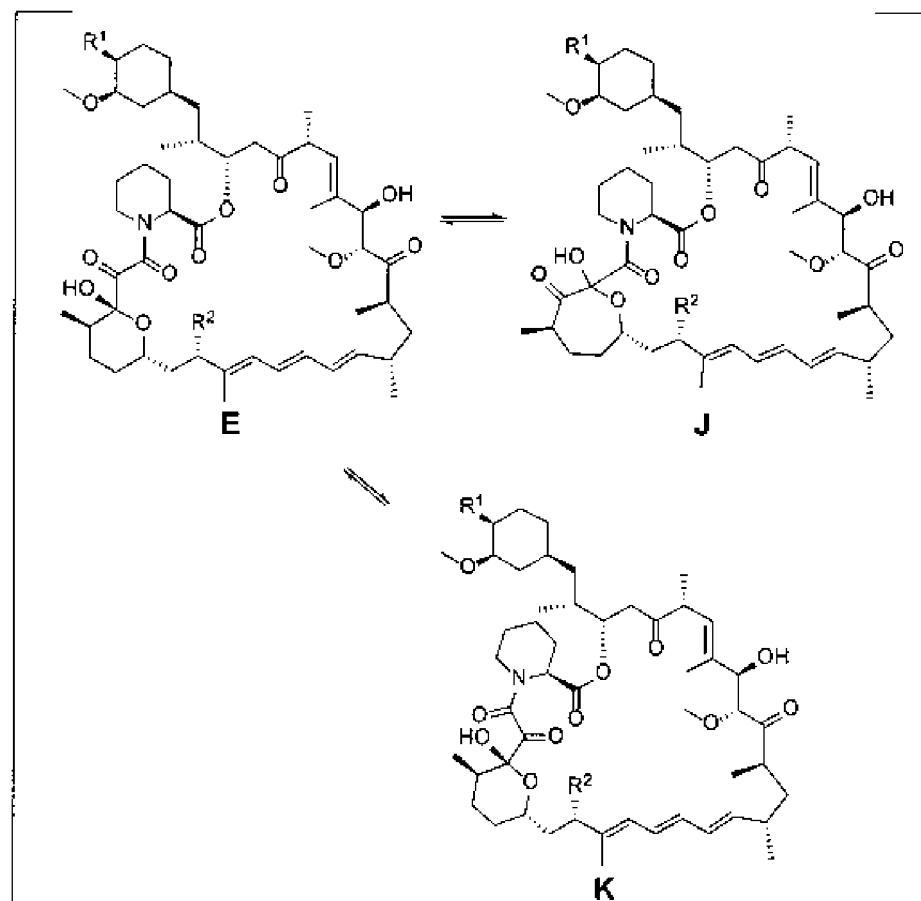
【0194】 於一實施例中， R_2 為



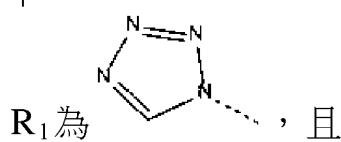
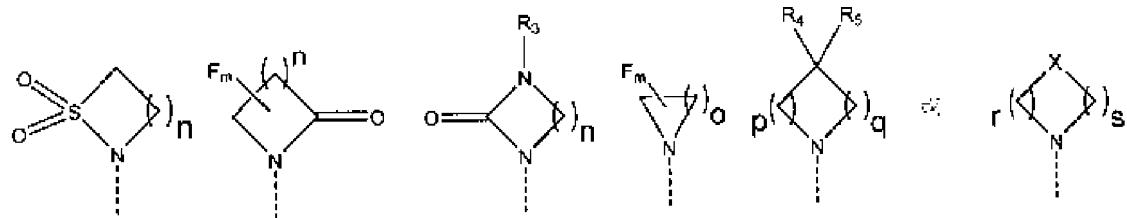
且 n 為1、2或3。於一實施例中， R_2 為

【0195】

反應圖4：



其中：

 R_2 係選自由以下組成之群：

其中

 m 為0、1、2或3； n 為1、2或3； o 為1、2、3、4、5或6；

p為1、2、3、4或5

q為1、2、3、4或5，其中p與q之和為2、3、4、5或6；

r為2、3或4；

s為2、3或4，其中r與s之和為4、5或6；

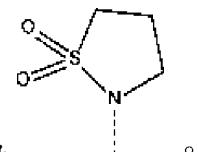
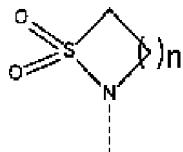
X為O、S、NR₆或SO₂；

R₃為氫、C₁₋₆烷基、羥基C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基或苯基C₀₋₆烷基；

R₄為氫且R₅為氫、羥基或氰基或R₄與R₅一起形成=O；且

R₆為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基、苯基C₀₋₆烷基、C₁₋₆烷基-CO-、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基-CO-、C₁₋₆烷基-SO₂-或C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基-SO₂-。

【0196】 於一實施例中，R₂為

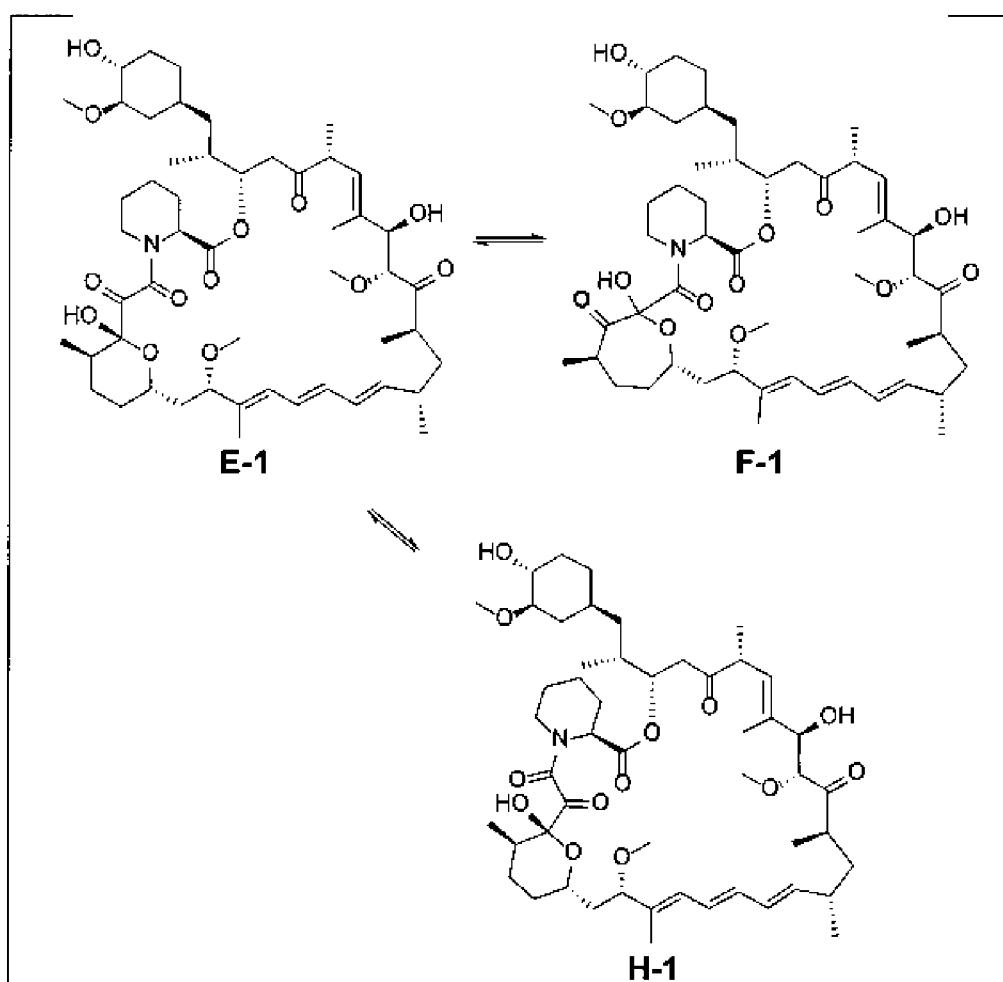


且n為1、2或3。於一實施例中，R₂為

【0197】 於一實施例中，式(I)、式(I)-A及式(I)-B化合物呈溶劑及以下如**E-1**及**F-1** (反應圖5)所示之六員及七員半縮酮形式之pH依賴性平衡存在。於一實施例中，式(I)、式(I)-A及式(I)-B化合物呈順式及反式醯胺**E-1**及**H-1**之混合物存在。

【0198】

反應圖5：



【0199】

製備化合物

可如下列實例中所述製備本發明化合物。

【0200】

縮略語：

4-EP 4-乙基吡啶

AcOH 乙酸

ACN 乙腈

Aq 水性

C 攝氏

d 二重態

dd	雙二重態
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMSO	二甲亞礦
EDTA	乙二胺四乙酸
ESIMS	電噴霧電離質譜法
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FA	甲酸
g	克
h	小時
HPLC	高效液相層析法
HRMS	高解析質譜法
iPrOH	2-丙醇或異丙醇
L	升
LC	液相層析法
LCMS	液相層析法與質譜法
MeOH	甲醇
MS	質譜法
M	莫耳濃度
m	多重態
min	分鐘
mL	毫升

μM	微莫耳濃度
m/z	質荷比
N_2	氮氣
nM	奈莫耳濃度
NMR	核磁共振
$^1\text{H NMR}:$	質子核磁共振光譜學
PEI	聚乙稀亞胺
PPU	丙基-吡啶基-脲
pTsOH	對甲苯磺酸
prep	製備型
rac	外消旋
rpm	轉/分鐘
r.t.	室溫
s	單重態
sat.	飽和
SFC	超臨界液相層析法
t	三重態
TCEP	參(2-羧基乙基)膦
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
vol.	體積

【0201】

於實例之純化中採用之方法

經由正相或逆相層析法進行中間體及最終產物之純化。

【0202】 使用預包裝之SiO₂濾筒(例如，來自Teledyne Isco, Inc.之RediSep® Rf管柱)利用適宜溶劑體系(例如，己烷及乙酸乙酯；DCM及MeOH；或除非另有指明)之梯度溶離來進行正相層析法。

【0203】 使用下述方法進行SFC：

方法1：Princeton PPU 5 μm (100A) 管柱(30 x 250 mm)；CO₂/MeOH

方法2：Princeton 4-EP 5 μm (60A) 管柱(30 x 250 mm)；CO₂/MeOH

方法3：Reprospher PEI 5 μm (100A) 管柱(30 x 250 mm)；CO₂/MeOH

基於分析型分離選擇梯度。

【0204】 使用下述方法進行逆相製備型HPLC：

方法1：(Agilent) Phenomenex Luna C18；5 μm管柱(30 x 250 mm)；0.1%甲酸及5%水/乙腈；0.1%甲酸及5%乙腈/水。基於分析型分離選擇梯度。

方法2：(EZprep) YMC Actus Triart C18；5 μm管柱(20 x 150 mm)；乙腈/水。基於分析型分離選擇梯度。

【0205】 使用下述方法進行對掌性製備型HPLC：

方法1：Chiralpak IC；5 μm管柱(20 x 250 mm)；正庚烷/DCM/EtOH

方法2：Chiralpak ID；5 μm管柱(20 x 250 mm)；正庚烷

/DCM/iPrOH

基於分析型分離選擇梯度。

【0206】

LC/MS方法：

管柱：Acquity UPLC BEH C18，130 Angstrom，1.7 uM，2.1 mm X 50 mm

溫度：50 °C

注射：1 μL

溶劑A：水+ 5mM氫氧化銨

溶劑B：乙腈+ 5mM氫氧化銨

梯度：

時間(min)	流速	A%	B%	曲線
初始	1.000	98.0	2.0	初始
4.40	1.0	2.0	98.0	6
5.15	1.0	2.0	98.0	6
5.19	1.0	98.0	2.0	6

【0207】

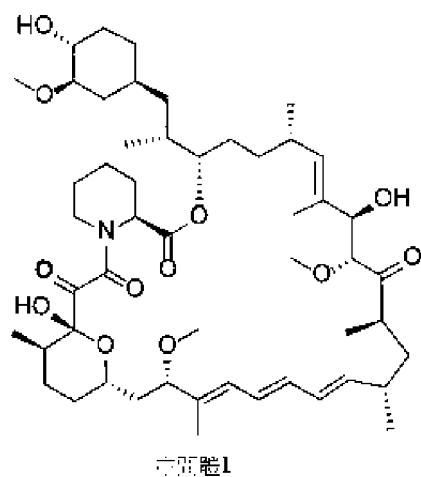
¹H NMR儀器：

具有 cryo-DCI 探針之 Bruker UltraShield™ Advance III HD 400MHz。利用MestReNova 11.0軟體處理數據。

【0208】

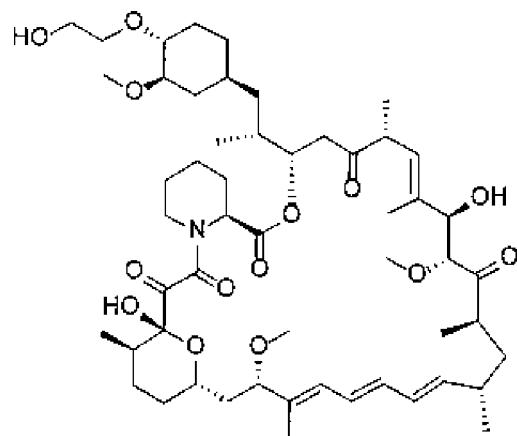
製備中間體1至7

中間體1：C32-脫氧雷帕霉素



根據文獻中已知之程序製備**中間體1**，該文獻包括於美國專利公開案第005985890號及WO2007/085400 A1中所揭示之彼等，其各者之全文以引用的方式併入本文中。

【0209】 中間體2：RAD001 (依維莫司；Afinitor®)

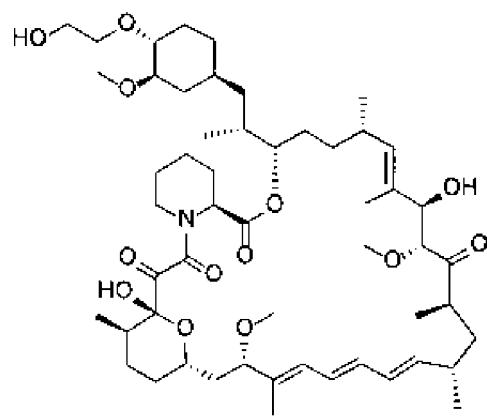


中間體2

根據文獻中已知之程序製備**中間體2**，該文獻包括於WO2012103959中所揭示之彼等，其全文以引用的方式併入本文中。

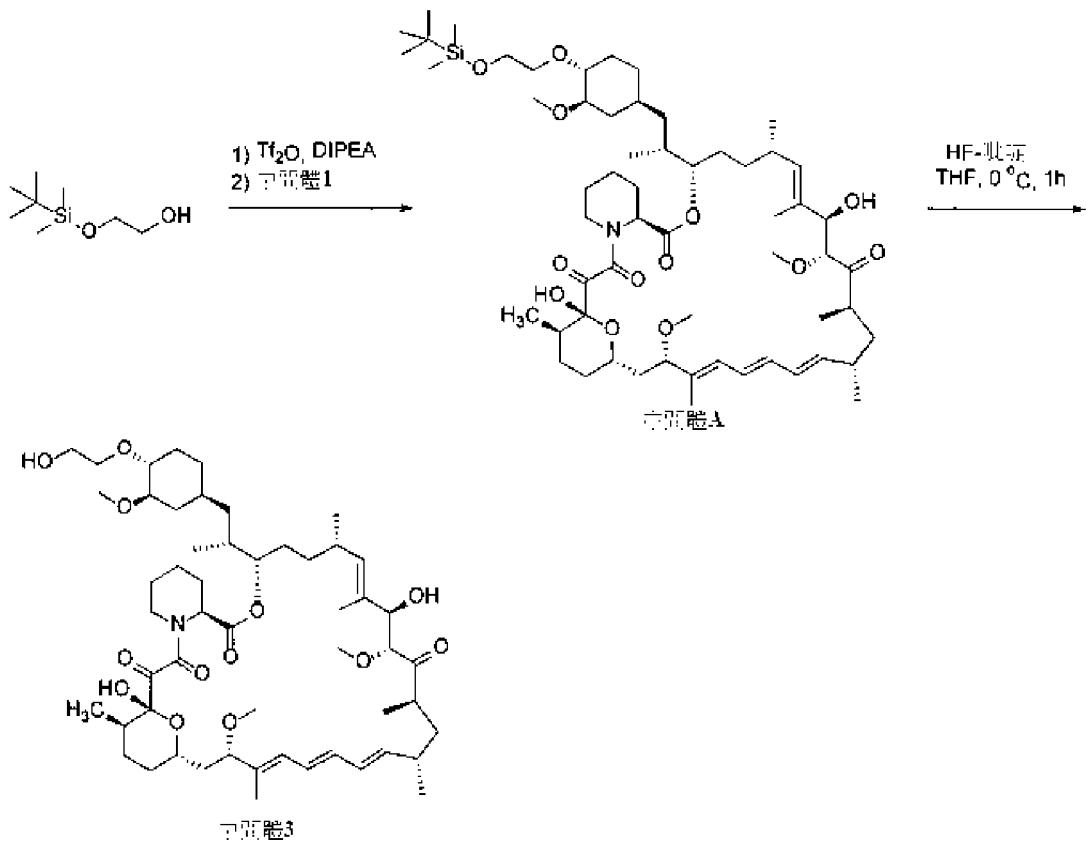
【0210】

中間體3：



中間體3

如下所示以通過中間體A分兩個步驟製備中間體3：



【0211】

步驟1. 合成中間體A

將2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氨基)乙醇(0.471 g , 2.67 mmol)溶解於反應小瓶中之無水甲苯(0.95 mL)中。將小瓶封蓋及然後用氮氣真空淨化。經由注射器添加N,N-異丙基乙胺(DIPEA) (0.490 ml , 2.81 mmol)。將混合物於冰水浴中冷卻至0°C。在0°C下歷時約2分鐘之時間段

逐滴添加三氟甲磺酸酐(Tf_2O) (0.438 mL, 2.59 mmol)。將反應混合物在0 °C下攪拌30分鐘。

【0212】 將小瓶自冷浴取出。經由注射器添加DIPEA (0.490 mL, 2.81 mmol)。將小瓶打開並以一份式快速添加固體**中間體1** (0.600 g, 0.667 mmol)。將小瓶快速再封蓋及將混合物用氮氣真空淨化。添加甲苯 (0.5 mL)。

【0213】 將反應在40 °C下在氮氣下攪拌過夜。將反應用飽和 NaHCO_3 水溶液稀釋。將經中止之混合物用 EtOAc 萃取5次。合併有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，通過矽藻土真空過濾及濃縮以得到蠟狀白色固體粗產物。

【0214】 將粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(0至35%丙酮-庚烷，梯度溶離，40 g矽膠管柱，TLC於35%丙酮-庚烷中，在UV下可見)純化以得到呈玻璃之所需**中間體A** (0.245 g, 0.231 mmol, 34.7%產率)，將其立即「按原樣」用於下個步驟。

【0215】 中間體A： ESIMS [M+NH₄] 1076.1, ESIMS [M-H] 1056.0。

【0216】

步驟2.合成中間體3

將**中間體A** (0.135 g, 0.128 mmol)溶解於玻璃反應小瓶中之無水 THF (1.2 mL)中。將小瓶封蓋及將混合物用氮氣真空淨化兩次。將混合物於冰水浴中冷卻至0 °C。經由注射器歷時30秒之時間段逐滴添加HF-吡啶 (0.12 mL, 1.332 mmol)。將反應在0 °C下攪拌60分鐘。

【0217】 將反應混合物逐滴添加至飽和 NaHCO_3 水溶液中。將經中

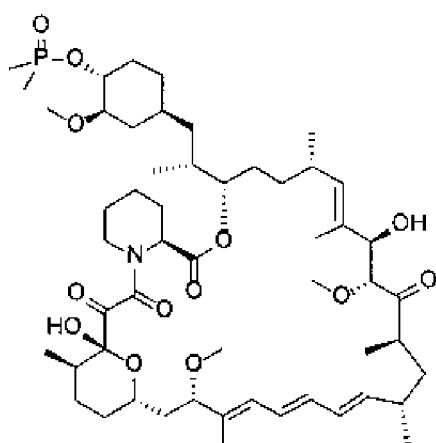
止之混合物用EtOAc萃取5次。合併有機萃取物，經Na₂SO₄乾燥，通過矽藻土真空過濾及濃縮以得到白色固體粗產物。

【0218】 將粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(0至50%丙酮-庚烷梯度溶離，40 g矽膠管柱，TLC於50%丙酮-庚烷中，在UV下可見)純化以得到呈白色固體之中間體3 (0.087 g，0.092 mmol，72.2 %產率)。

【0219】 中間體3： ESIMS [M+NH₄] 962.0，ESIMS [M-H] 943.0
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.46 - 6.25 (m, 2H), 6.19 - 6.09 (m, 1H), 5.91 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 5.26 - 5.15 (m, 1H), 4.88 - 4.64 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 3H), 3.63 - 3.47 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.33 (m, 3H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.72 (m, 5H), 1.72 - 1.56 (m, 8H), 1.56 - 1.40 (m, 3H), 1.39 - 1.21 (m, 7H), 1.21 - 1.09 (m, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 8H), 0.98 - 0.83 (m, 9H), 0.73 (q, J = 12.0 Hz, 1H)。

【0220】

中間體4：



中間體4

將中間體1 (0.233 g, 0.259 mmol)與含於無水二氯甲烷(2.6 mL)中之2,6-二第三丁基-4-甲基吡啶(0.425 g, 2.071 mmol)組合。將反應混合物用氮氣真空淨化一次。將反應混合物於冰水浴中冷卻至0°C。以一份式添加固體二甲基膦醯氯(0.146 g, 1.294 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌80分鐘。

【0221】 將反應用飽和NaHCO₃水溶液稀釋及用EtOAc萃取若干次。合併有機萃取物，經Na₂SO₄乾燥，傾析及濃縮以得到無色焦油粗產物(0.768 g)。

【0222】 將粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(0至80%丙酮-庚烷梯度溶離，24 g矽膠管柱，TLC於80% EtOAc-庚烷中，在UV下可見)純化。匯合含產物之溶離份及濃縮以得到呈白色固體之中間體4 (0.087 g, 0.089 mmol, 34.4%產率)。

【0223】 中間體4： ESIMS [M+NH₄] 993.7, ESIMS [M-H] 974.7。

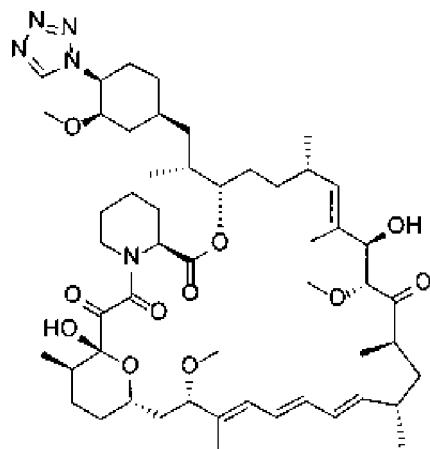
HRMS：計算值：999.5812 (作為鈉加合物)。實測值999.5807。

¹H NMR (600 MHz, 氯仿-d) δ 6.47 - 6.26 (m, 2H), 6.22 - 6.08 (m, 1H), 6.02 - 5.83 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.35 - 5.26 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 3H), 3.32 (m, 3H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 3.13 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.42 - 2.21 (m, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.71 - 1.57 (m, 9H), 1.57 - 1.43 (m, 12H), 1.39 (m, 1H), 1.34 - 1.20 (m, 4H), 1.20 -

1.10 (m, 1H), 1.05 (m, 4H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.95 (dd, $J = 6.6$, 2.1 Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.91 - 0.84 (m, 4H), 0.77 (q, $J = 12.1$ Hz, 1H)。

【0224】

中間體5：



中間體5

將**中間體1** (4.372 g, 4.86 mmol)溶解於無水二氯甲烷(20 mL)中。添加無水甲苯(20 mL)。將反應混合物在旋轉蒸發器上蒸發至乾。重複此共沸乾燥過程兩次。

【0225】 將經乾燥之起始物質與含於無水二氯甲烷(58 mL)中之2,6-二甲基吡啶(lutidine) (1.388 ml, 11.91 mmol)組合。將燒瓶封蓋及將混合物用氮氣真空淨化兩次。將混合物於乙腈/乾冰浴中冷卻至-30°C。

【0226】 經由注射器歷時四分鐘之時間段逐滴添加三氟甲磺酸酐(1.209 ml, 7.16 mmol)。將反應混合物在-30°C下攪拌30分鐘。將反應混合物轉移至0°C冰水浴中並在0°C下攪拌20分鐘。

【0227】 將反應混合物放置在旋轉蒸發器上及不加熱濃縮。添加乙酸異丙酯(22 mL)。以一份式添加四唑(1.170 g, 16.71 mmol)。將燒瓶快速封蓋及用氮氣真空淨化兩次。經由注射器歷時一分鐘之時間段添加N,N-

二異丙基乙胺(4.18 ml, 23.94 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。

【0228】 將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮。將濃縮物藉由正相矽膠急驟管柱層析法(0至40%丙酮-庚烷梯度溶離，80 g矽膠管柱，TLC 40%丙酮-庚烷，在UV下可見)純化。

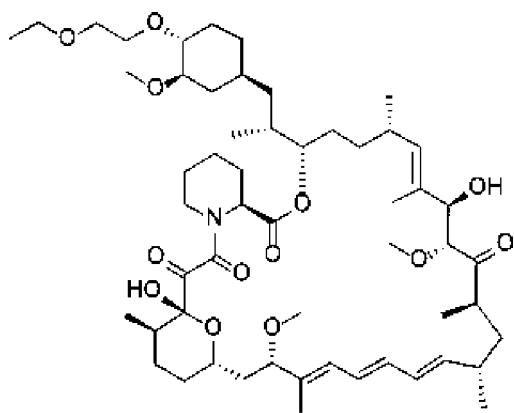
【0229】 汇合第二溶離峰溶離份(如藉由279 nm處之UV吸光度所測定)及濃縮以得到呈白色固體之中間體5 (2.194 g, 2.304 mmol, 47.4%產率)。

【0230】 中間體5： ESIMS [M+NH₄] 969.8, ESIMS [M-H] 950.8。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.58 - 6.41 (m, 2H), 6.35 - 6.14 (m, 2H), 6.09 - 5.98 (m, 1H), 5.55 - 5.43 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.00 - 4.93 (m, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.55 (dd, J = 11.8, 1.9 Hz, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.29 - 2.09 (m, 3H), 2.07 - 1.86 (m, 3H), 1.88 - 1.60 (m, 9H), 1.59 - 1.44 (m, 7H), 1.43 - 1.01 (m, 11H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 5H), 0.95 - 0.77 (m, 7H), 0.72 (m, 4H)。

【0231】

中間體6：



中間體6

將2-乙氧基乙醇(0.538 ml，5.55 mmol)與無水甲苯(2.0 mL)及無水二噁烷(0.22 mL)組合。經由注射器添加N,N-二異丙基乙胺(1.067 ml，6.11 mmol)。將反應混合物用氮氣真空淨化兩次。將混合物於冰水浴中冷卻至0°C。

【0232】 經由注射器歷時兩分鐘之時間段逐滴添加三氟甲磺酸酐(0.901 ml，5.33 mmol)。將反應在0°C下攪拌15分鐘。移除冷浴及允許反應歷時15分鐘平衡至室溫。

【0233】 經由注射器歷時30秒之時間段逐滴添加N,N-二異丙基乙胺(1.067 ml，6.11 mmol)。以一份式添加**中間體1**(1.00 g，1.111 mmol)。將反應混合物快速封蓋及用氮氣真空淨化。經由注射器添加無水甲苯(2.0 mL)及無水二噁烷(0.22 mL)。將反應混合物在55°C下攪拌24小時。

【0234】 將反應混合物用鹽水稀釋及用EtOAc萃取若干次。合併有機萃取物，經Na₂SO₄乾燥，傾析及濃縮以得到無色焦油粗產物(4.25 g)。

【0235】 將粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(0至50%丙酮-庚烷梯度溶離，80 g矽膠管柱，TLC於40%丙酮-庚烷中，在UV下可見)純化。匯合含有產物之溶離份及濃縮以得到呈無色玻璃之中間體6(0.443 g，0.456 mmol，41.0%產率)。

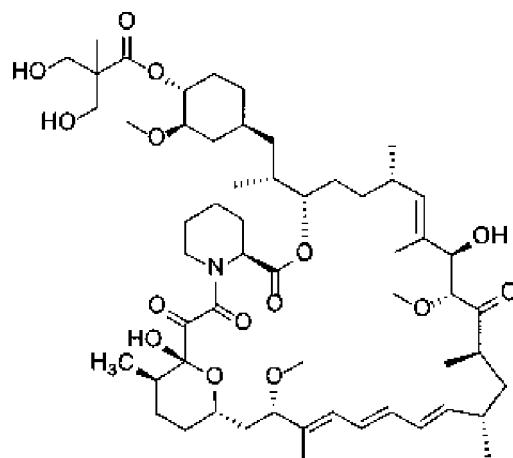
【0236】 中間體6：ESIMS [M-H] 970.9。

HRMS：計算值- 989.6678 (作為銨加合物)；實測值- 989.6655

計算值- 994.6232 (作為鈉加合物)；實測值- 994.6215。

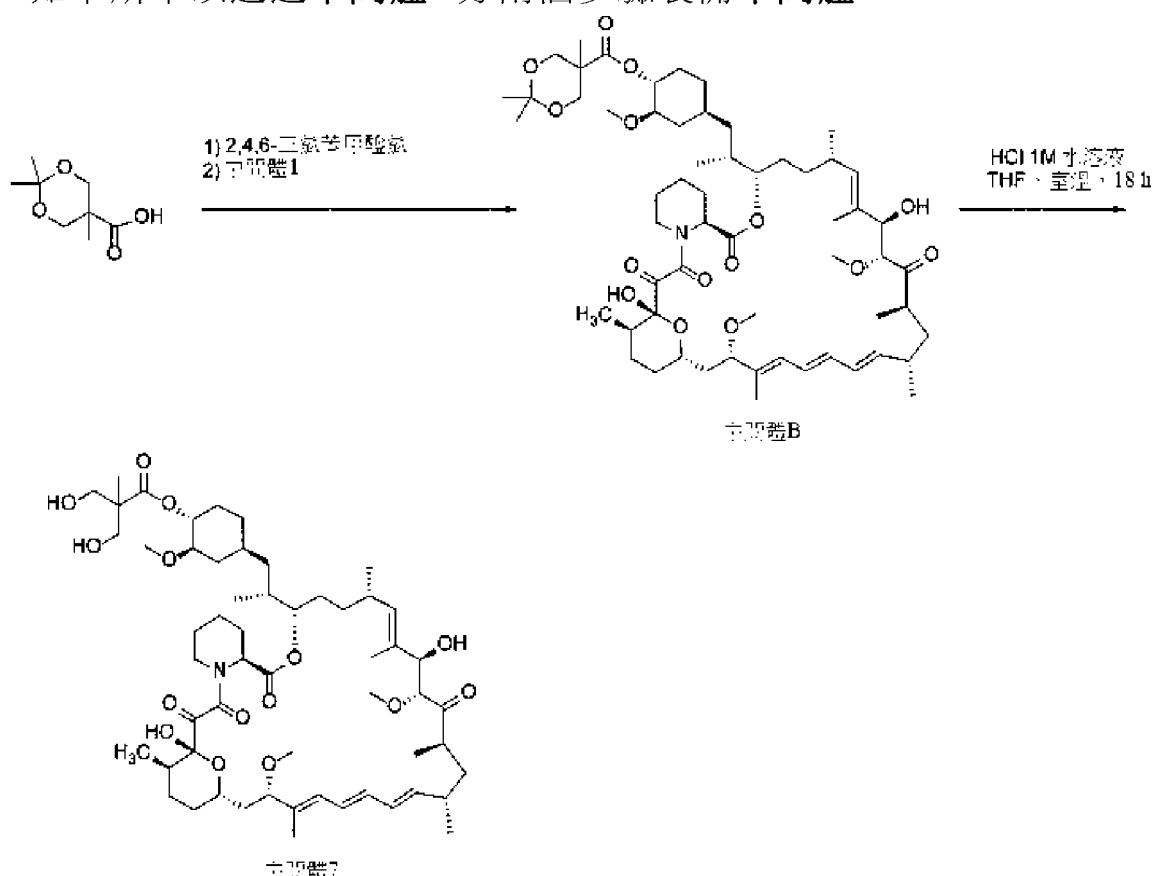
【0237】

中間體7：



中間體7

如下所示以通過中間體B分兩個步驟製備中間體7：



【0238】**步驟1.合成中間體B**

將2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-甲酸(0.400 g , 2.296 mmol)及三乙胺(0.320 ml , 2.296 mmol)組合溶解於無水THF (7.6 mL)中。將反應混合物冷卻至0 °C 。經由注射器添加2,4,6-三氯苯甲醯氯(0.359 ml , 2.296 mmol)。將反應在0 °C 下攪拌10分鐘。移除冷浴及將反應在室溫下攪拌2.5小時。白色固體沈澱出。

【0239】 將反應混合物通過注射器式過濾器過濾。將過濾器用THF (2 mL)沖洗。合併濾液及在旋轉蒸發器上濃縮，留下無色焦油。

【0240】 為濃縮，添加甲苯(7.6 mL)。以一份式添加**中間體1**(1.447 g , 1.607 mmol)，接著添加4-二甲基胺基吡啶(0.281 g , 2.296 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。

【0241】 將混合物用水稀釋及用EtOAc萃取四次。合併有機萃取物，經Na₂SO₄乾燥，傾析及濃縮以得到黃色焦油粗產物(2.15 g)。

【0242】 將粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(0至40%丙酮-庚烷梯度溶離，40 g矽膠管柱，TLC於40%丙酮-庚烷中，在UV下可見)純化。匯合含有產物之溶離份及濃縮以得到呈白色發泡體之中間體B (0.438 g , 0.415 mmol , 18.1%產率)。

【0243】 中間體B : ESIMS [M+NH₄] 1074.0 , ESIMS [M-H] 1055.1 。

【0244】**步驟2.合成中間體7**

將中間體B (0.431 g , 0.408 mmol)溶解於THF (4 mL)中。經由注射

器添加HCl (1M，水溶液) (2.0 ml，2.00 mmol)。將反應在室溫下攪拌36小時。

【0245】 將反應混合物用水稀釋及用EtOAc萃取四次。合併有機萃取物，經Na₂SO₄乾燥，傾析及濃縮以得到淡黃色焦油。將該焦油溶解於二氯甲烷中及用庚烷稀釋。將混合物濃縮及在高真空下乾燥以得到呈白色固體之中間體7 (0.407 g，0.400 mmol，98%產率)。

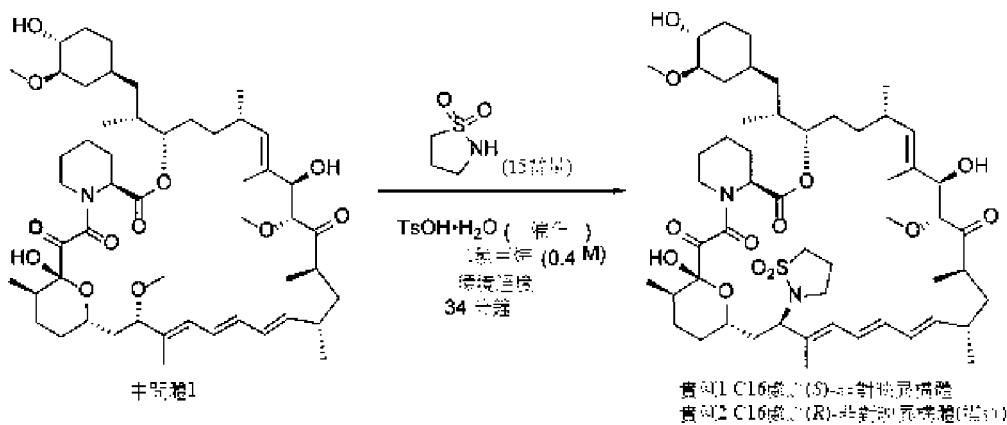
【0246】 中間體7： ESIMS [M+NH₄] 1034.0，ESIMS [M-H] 1015.0。

HRMS計算值- 1033.6576 (作為銨加合物)；實測值- 1033.6588
計算值- 1038.6130 (作為鈉加合物)；實測值- 1038.6138。

【0247】

實例1：(S)-C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉素

**實例2：(R)-C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧雷帕霉
素**



向在攪拌之中間體1 (2.0 g，2.222 mmol)及異噁唑啶1,1-二氧化物 (4.04 g，33.3 mmol，15當量)含於無水二氯甲烷(5.6 mL)中之溶液中以一份式添加對甲苯磺酸•H₂O (0.042 g，0.222 mmol，0.1當量)。在環境溫度下，在氮氣氛圍下，將反應攪拌34分鐘。將全部反應混合物藉由過矽膠直

接層析(自100%庚烷至40%丙酮-庚烷之梯度溶離)以得到兩種非對映異構體的產物混合物，藉由LC/MS分析在279 nm處之UV吸光度為約3:1之比率。

【0248】 藉由矽膠上之正相層析法(自100%二氯甲烷至40%乙腈-二氯甲烷之梯度溶離)分離非對映異構體混合物。

【0249】 第一溶離非對映異構體($R_f \sim 0.23$ ，於30%乙腈-二氯甲烷中顯影之矽膠TLC上)提供呈白色固體之**實例1 (S)-非對映異構體**。

【0250】 實例1：ESIMS [M+NH₄] 1006.7，ESIMS [M-H] 987.8。

¹H NMR (600 MHz, 氯仿-d) δ 6.43 (dd, $J = 14.9, 10.4$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 14.9, 10.7$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 15.1, 10.2$ Hz, 1H), 6.06 - 6.01 (m, 1H), 5.67 (dd, $J = 15.2, 8.6$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 6.4, 1.8$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.83 (td, $J = 6.6, 4.7$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 11.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 3.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.45 - 3.42 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.29 - 3.14 (m, 3H), 3.06 - 2.96 (m, 2H), 2.93 (ddd, $J = 10.4, 6.4, 1.5$ Hz, 1H), 2.44 (tt, $J = 8.6, 6.2$ Hz, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 4H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.03 (dt, $J = 12.3, 3.8$ Hz, 1H), 1.96 (pd, $J = 6.4, 5.7, 3.5$ Hz, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 3H), 1.80 - 1.76 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 1.2$ Hz, 4H), 1.72 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 1.68 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.65 - 1.53 (m, 4H), 1.48 - 1.17 (m, 9H), 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.99 (dd, $J = 6.7, 2.3$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.74 (q, $J = 11.9$ Hz, 1H)。

【0251】 第二溶離非對映異構體($R_f \sim 0.16$ ，於30%乙腈-二氯甲烷

中發展之矽膠TLC上)提供呈白色固體之**實例2 (R)-非對映異構體**。

【0252】 實例2：ESIMS [M+NH4] 1006.9，ESIMS [M-H] 988.1。

¹H NMR (氯仿-d) δ 6.48 (dd, J = 14.7, 10.9 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 14.6, 10.6 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 14.9, 10.6 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 14.9, 9.8 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 6.2, 2.0 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 12.1, 2.9 Hz, 1H), 4.65 (dt, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.74 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.62 (qd, J = 13.9, 12.7, 5.5 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.24 (ddd, J = 12.2, 7.5, 4.6 Hz, 1H), 3.10 (td, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.42 (ddt, J = 13.1, 9.5, 6.4 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.19 (m, 1H), 2.19 (s, 2H), 2.12 - 2.08 (m, 2H), 2.03 - 1.99 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.88 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.72 - 1.68 (m, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.40 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 1.38 (s, 1H), 1.66 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 1.62 (s, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.58 - 1.53 (m, 1H), 1.37 (s, 1H), 1.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 1.30 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 1H), 1.28 (s, 2H), 1.28 (s, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.09 (s, 1H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (s, 1H), 0.92 - 0.90 (m, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.66 (q, J = 12.0 Hz, 1H)。

【0253】 藉由X-射線晶體學共結晶利用FKBP12測定實例1及實例2**中之C16取代基之絕對構型。[參見Stuart L. Schrieber及Jon Clardy等]**

人，Atomic Structure of the Rapamycin Human Immunophilin FKBP-12 Complex, J. Am. Chem. Soc., **1991**, 113, 7433-7434。] 於圖**1A**及**1B**及圖**2A**及**2B**中描述晶體結構。

【0254】 將純FKBP12(1-108)蛋白質於50 mM Tris pH 8.0、150 mM NaCl、1 mM EDTA、1 mM TCEP中濃縮至9 mg/mL。藉由將蛋白質與3mM化合物(來自於90% dDMSO、10% D₂O中製備之50mM儲備溶液)混合來製備共結晶之複合體。將複合體在4°C下培育2小時，然後以10000 rpm離心2分鐘以在結晶之前移除任何潛在細胞球。在20°C下及藉由坐滴蒸氣擴散使用微種子矩陣篩選獲得共晶體[Allan D'Arcy等人，An automated microseed matrix-screening method for protein crystallization, Acta Cryst., (2007) D**63**, 550-554。] 該等液滴由200 nL蛋白質溶液、160 nL孔溶液及40 nL種子儲備溶液組成。在可自Qiagen購得之「硫酸銨」篩選之A1條件下，晶體於幾天內出現。貯存溶液由2.2M 硫酸銨構成。將晶體於補充有20%乙二醇之貯存溶液中低溫保護及急驟冷凍至液氮中。在瑞士光源設施(SLS，Villigen, Switzerland)下在光束線X10SA下收集數據。

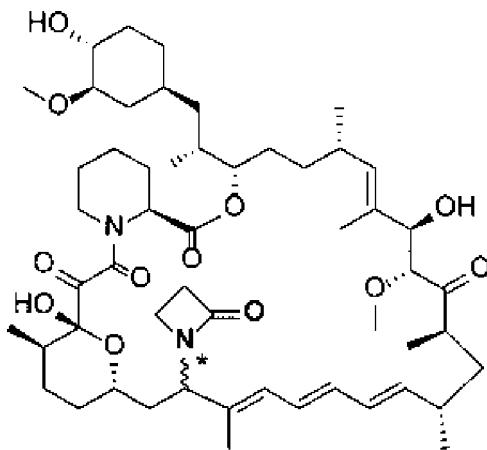
【0255】 利用XDS (Kabsch, W. (2010), XDS. Acta Cryst. D, 66: 125-132)處理數據。藉由分子置換(Collaborative Computational Project, Number 4 (1994). Acta Cryst. D**50**, 760-763)使用先前FKBP12 X-射線結構作為研究模型測定結構。使用程序REFMAC (Murshudov GN、Skubák P、Lebedev AA等人，REFMAC5 for the refinement of macromolecular crystal structures. Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography. 2011;67(Pt 4):355-367)及COOT (Emsley P、Lohkamp

B 、 Scott WG 、 Cowtan K. Features and development of Coot, Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography. 2010;66(Pt 4):486-501)用於精細化及模型(再)建立。

【0256】 於下列實例中，C16取代基之絕對立體化學未藉由X射線共結晶測定及尙未知。於一些實例中，僅單離及表徵來自反應之主要非對映異構體產物。於其他實例中，在無絕對立體化學指定下，單離及表徵各非對映異構體。

【0257】

實例3：C16-(4-側氨基氮雜環丁烷-2-基)-C32-脫氫雷帕霉素



實例3

*未指定C16處之絕對立體化學

【0258】 向含於乙腈(3 mL)中之中間體1 (130 mg, 0.144 mmol, 1.0eq)及氮雜環丁烷-2-酮(205 mg, 2.89 mmol, 20 eq)之溶液中添加對甲苯磺酸單水合物(82 mg, 0.433 mmol, 3 eq)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘及然後用H₂O稀釋及用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物在減壓下蒸發。將粗產物藉由製備型-HPLC層析法(方法1)純化，接著SFC純化(方法1)以得到呈白色固體之**實例3** (2.5 mg, 1.7%產率)。

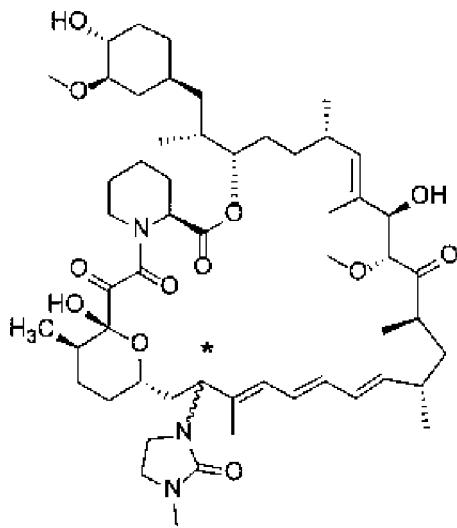
【0259】 實例3：ESIMS [M-H] 938.0

精確質量：938.59

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.45 (dd, J = 14.0, 11.0 Hz, 1H), 6.28 - 6.11 (m, 2H), 5.98 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.95 - 5.85 (m, 1H), 5.50 (dd, J = 14.2, 9.5 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.02 - 4.97 (m, 1H), 4.94 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.37 - 3.25 (m, 3H), 3.22 - 3.12 (m, 4H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.92 - 2.65 (m, 4H), 2.27 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 5H), 1.69 - 1.37 (m, 15H), 1.37 - 1.05 (m, 8H), 1.03 - 0.93 (m, 4H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.88 - 0.83 (m, 5H), 0.79 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.59 (q, J = 11.8 Hz, 1H)。

【0260】

實例4：C16-(3-甲基咪唑啶-2-酮-1-基)-C32-脫氧雷帕霉素



實例4

*未指定C16處之絕對立體化學

【0261】 向含於DCM (2 mL)中之中間體1 (100 mg , 0.111 mmol ,

1.0 eq)及1-甲基咪唑啶-2-酮(167 mg, 1.66 mmol, 15 eq)之溶液中添加對甲苯磺酸單水合物(63 mg, 0.333 mmol, 3 eq)。將反應混合物在室溫下攪拌24小時。將混合物用H₂O稀釋及用DCM萃取。將有機萃取物在減壓下蒸發。將粗產物藉由製備型-HPLC層析法(方法1)純化以得呈白色固體之**實例4** (9.0 mg, 8%產率)。

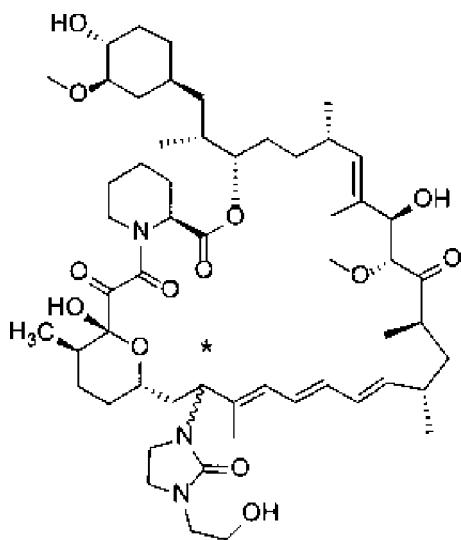
【0262】 實例4：ESIMS [M-H] 966.5

精確質量：967.61

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 0.59 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 0.74 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.80 - 0.90 (m, 8H), 0.92 - 1.00 (m, 4H), 1.04 - 1.10 (m, 1H), 1.12 - 1.34 (m, 7H), 1.34 - 1.67 (m, 14H), 1.69 (s, 3H), 1.71 - 1.78 (m, 2H), 1.88 - 1.94 (m, 1H), 1.96 - 2.08 (m, 3H), 2.10 - 2.25 (m, 2H), 2.60 - 2.69 (m, 4H), 2.80 - 2.94 (m, 2H), 3.07 - 3.20 (m, 5H), 3.21 - 3.26 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.56 - 3.66 (m, 3H), 3.99 (dd, J = 6.5, 3.5 Hz, 1H), 4.53 - 4.63 (m, 3H), 4.95 - 5.00 (m, 2H), 5.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.45 (dd, J = 14.9, 9.8 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 14.8, 10.7 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 14.6, 10.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 14.6, 11.0 Hz, 1H)。

【0263】

實例5：C16-(2-羥乙基)-2-側氧基咪唑啶-1-基)-C32-脫氧雷帕霉素

**實例5**

*未指定C16處之絕對立體化學

【0264】 向含於DCM (2 mL)中之中間體1 (100 mg, 0.111 mmol, 1.0 eq)及1-(2-羥乙基)咪唑啶-2-酮(289 mg, 1.66 mmol, 15 eq)之溶液中添加4-甲基苯磺酸單水合物(119 mg, 0.626 mmol, 3 eq)。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應用H₂O稀釋及用DCM萃取。將有機萃取物在減壓下蒸發。將粗產物藉由製備型HPLC層析法(方法1)，接著對掌性製備型HPLC (方法2)純化以得到呈白色固體之**實例5** (13.7 mg, 12%產率)。

【0265】 實例5：ESIMS [M+H] 998.5

精確質量：997.62

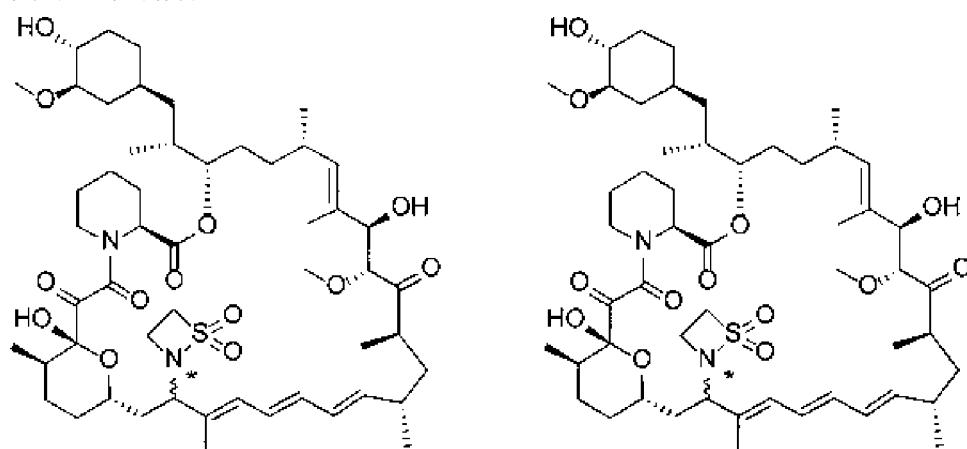
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.45 (dd, J = 14.3, 11.0 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 14.3, 10.6 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 14.6, 10.6 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 14.5, 9.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.07 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 2H), 4.67 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 3H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.42 - 3.29 (m, 6H), 3.22 - 3.07 (m, 7H), 2.95 - 2.79 (m, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 1H), 2.27 - 1.87 (m, 6H), 1.80 - 1.36 (m, 20H), 1.36 - 1.12 (m,

6H), 1.11 - 1.02 (m, 1H), 1.00 - 0.91 (m, 4H), 0.91 - 0.76 (m, 11H), 0.74 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.59 (q, J = 11.9 Hz, 1H)。

【0266】

**實例6：C16-(1,1-二氫離子基-1,2-噁氮雜環丁烷-2-基)-C32-脫氫雷
帕霉素_(非對映異構體1)**

**實例7：C16-(1,1-二氫離子基-1,2-噁氮雜環丁烷-2-基)-C32-脫氫雷
帕霉素_(非對映異構體2)**



實例6及實例7

*未指定C16處之絕對立體化學

【0267】 非對映異構體1：在0°C下，向含於DCM (3 mL)中之中間體1 (150 mg, 0.167 mmol, 1.0 eq)及1,2-噁氮雜環丁烷1,1-二氧化物(89 mg, 0.833 mmol, 5 eq)之溶液中添加氯化鋅(II) (1M溶液含於乙醚中, 0.5 mL, 0.500 mmol, 3 eq)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用H₂O稀釋及用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物在減壓下蒸發。將非對映異構體混合物之粗產物藉由急驟層析法(矽膠；MeCN/DCM 0:100至100:0)分離。

【0268】 第一溶離非對映異構體藉由製備型HPLC (方法2)之最終純化得到呈白色固體之實例6 (18 mg, 10.7%產率)。

【0269】 實例6：ESIMS [M+NH₄] 992.6，[M+FA-H] 1019.6。

精確質量：974.55

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.39 (dd, J = 14.8, 9.8 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 14.8, 10.3 Hz, 1H), 6.18 - 6.10 (m, 1H), 6.02 (d, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 15.1, 8.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.32 (dd, J = 6.4, 1.8 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.99 (ddd, J = 12.0, 8.2, 6.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 10.7, 4.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.40 - 3.37 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.04 (ddd, J = 8.2, 5.8, 3.8 Hz, 1H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.88 - 2.84 (m, 1H), 2.64 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 7H), 1.76 - 1.67 (m, 5H), 1.65 (s, 3H), 1.60 - 1.50 (m, 6H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.27 (m, 4H), 1.25 - 1.10 (m, 3H), 1.08 - 1.04 (m, 1H), 1.03 - 1.01 (m, 3H), 1.00 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 0.99 - 0.97 (m, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.75 - 0.66 (m, 1H)。

【0270】 第二溶離非對映異構體使用SFC層析法(方法2)之最終純化得到呈白色固體之實例7 (15.8 mg, 9.2%產率)。

【0271】 實例7：ESIMS [M+NH₄] 992.7，[M+FA-H] 1019.6

精確質量：974.55

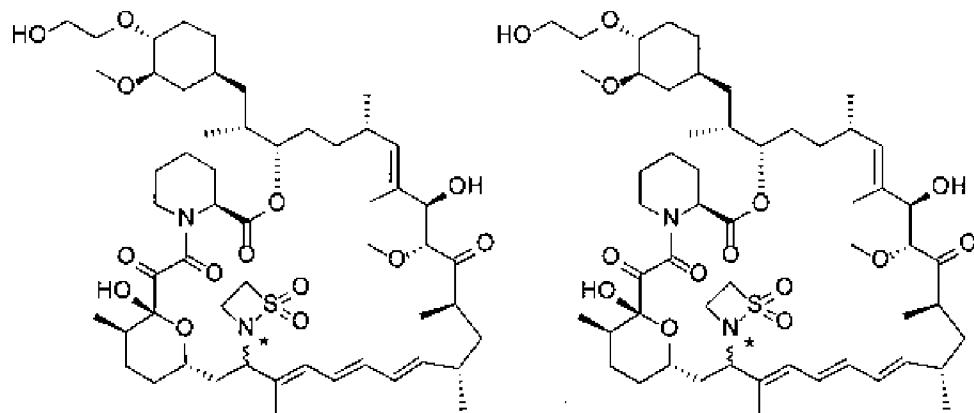
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.46 (dd, J = 14.2, 10.9 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 14.2, 10.6 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 14.5, 10.6 Hz, 1H), 6.00

(d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 14.5, 9.6$ Hz, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 5.12 - 5.05 (m, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 3H), 4.02 (ddd, $J = 11.8, 8.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.95 (m, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 3H), 1.70 - 1.51 (m, 10H), 1.50 - 1.17 (m, 10H), 1.11 - 1.06 (m, 1H), 1.06 - 1.02 (m, 6H), 1.01 - 0.96 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.64 (q, $J = 11.9$ Hz, 1H)。

【0272】

實例8：C16-(1,1-二氧離子基-1,2-噁氮雜環丁烷-2-基)-C32-脫氧-C40-(2-羥基乙氧基)-雷帕霉素(非對映異構體1)

實例9：C16-(1,1-二氧離子基-1,2-噁氮雜環丁烷-2-基)-C32-脫氧-C40-(2-羥基乙氧基)-雷帕霉素(非對映異構體2)



實例8及實例9

*未指定C16處之絕對立體化學

【0273】 向含於DCM (1 mL)中之中間體3 (50 mg , 0.053 mmol , 1.0 eq)及1,2-噻氮雜環丁烷1,1-二氧化物(56.7 mg , 0.530 mmol , 10 eq)之溶液中添加氯化鋅(II) (1M溶液於乙醚中 , 0.265 mL , 0.265 mmol , 5 eq)。將反應混合物在室溫下攪拌1.5小時。將反應用H₂O稀釋及用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物在減壓下蒸發。將非對映異構體混合物之粗產物藉由急驟層析法(矽膠；MeCN/DCM 0:100至100:0)分離。

【0274】 第一溶離非對映異構體使用製備型HPLC (方法2)之最終純化得到呈白色固體之**實例8** (3.1 mg , 5.5%產率)。

【0275】 **實例8** : ESIMS [M+NH₄] 1037.0 , [M+FA-H] 1064.1
精確質量 : 1018.58

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.53 - 6.44 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 6.29 - 6.14 (m, 2H), 6.07 (dd, J = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 14.6, 9.1 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.92 - 4.83 (m, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 3H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.69 - 3.64 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 5H), 3.33 (s, 3H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.81 - 1.62 (m, 6H), 1.58 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.47 (m, 5H), 1.47 - 1.35 (m, 5H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 1.23 - 1.09 (m, 4H), 1.06 - 1.01 (m, 1H), 1.01 - 0.95 (m, 6H), 0.90 - 0.87 (m, 1H), 0.87 - 0.83 (m, 3H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.76 - 0.70 (m, 4H), 0.68 - 0.60 (m, 1H)。

【0276】 第二溶離非對映異構體使用製備型HPLC (方法2)之最終純

化得到呈白色固體之**實例9** (2.8 mg , 4.9%產率)。

【0277】 實例9：ESIMS [M+NH₄] 1037.2 , [M+FA-H] 1064.3

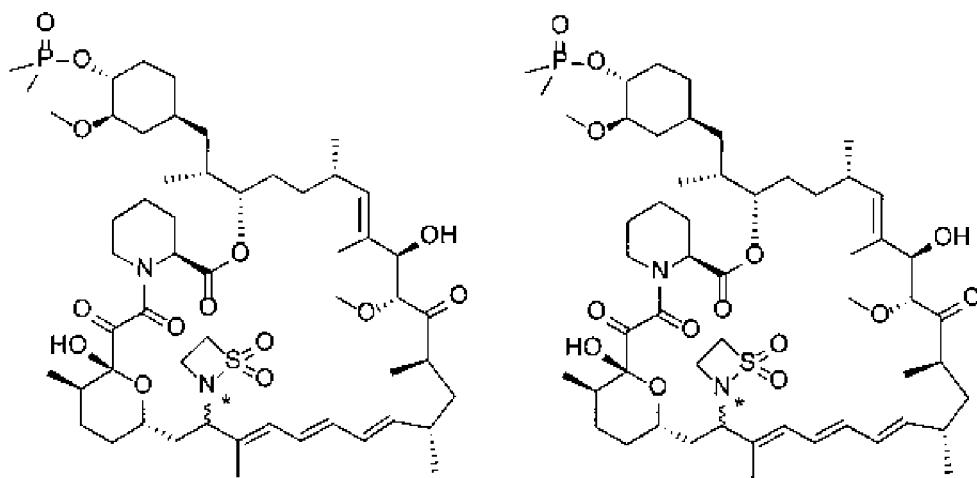
精確質量：1018.58

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.48 - 6.40 (m, 1H), 6.27 - 6.19 (m, 1H), 6.19 - 6.13 (m, 1H), 6.10 - 6.05 (m, 1H), 5.52 (dd, J = 14.2, 9.3 Hz, 1H), 5.13 - 5.00 (m, 2H), 4.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 4H), 3.37 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 4H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 3H), 1.56 - 1.49 (m, 7H), 1.48 - 1.36 (m, 3H), 1.34 - 1.23 (m, 3H), 1.23 - 1.04 (m, 5H), 1.01 - 0.94 (m, 4H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.88 - 0.83 (m, 5H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.62 (q, J = 11.8 Hz, 1H)。

【0278】

實例10：C16-(1,1-二氧離子基-1,2-噁氮雜環丁烷-2-基)-C32-脫氧-C40-二甲基膦醯基-雷帕霉素(非對映異構體1)

實例11：C16-(1,1-二氧離子基-1,2-噁氮雜環丁烷-2-基)-C32-脫氧-C40-二甲基膦醯基-雷帕霉素(非對映異構體2)

**實例10及實例11**

*未指定C16處之絕對立體化學

【0279】 向含於DCM (5 mL)中之中間體4 (100 mg, 0.102 mmol, 1.0 eq)及1,2-噻氮雜環丁烷1,1-二氧化物(54.9 mg, 0.512 mmol, 5 eq)之溶液中添加氯化鋅(II) (1M溶液於乙醚中, 0.512 mL, 0.512 mmol, 5 eq)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。將反應用H₂O稀釋及用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物在減壓下蒸發。將非對映異構體混合物之粗產物藉由SFC層析法(方法3)分離。

【0280】 第一溶離非對映異構體使用製備型HPLC (方法2)之最終純化得到呈白色固體之**實例10** (20.7 mg, 18.8%產率)。

【0281】實例10：ESIMS [M+H] 1051.9, [M+FA-H] 1096.0

精確質量：1050.56

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.49 - 6.39 (m, 2H), 6.30 - 6.14 (m, 2H), 6.11 - 6.01 (m, 1H), 5.60 - 5.50 (m, 1H), 5.06 - 5.00 (m, 1H), 4.98 - 4.93 (m, 1H), 4.87 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 4H), 3.15 -

3.12 (m, 3H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 4H), 1.58 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.48 (m, 5H), 1.47 - 1.31 (m, 13H), 1.28 - 1.11 (m, 4H), 1.07 - 1.02 (m, 1H), 1.01 - 0.95 (m, 8H), 0.87 - 0.84 (m, 3H), 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.79 - 0.76 (m, 1H), 0.74 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.72 - 0.66 (m, 1H)。

【0282】 第二溶離非對映異構體使用製備型HPLC (方法2)之最終純化得到呈白色固體之**實例11** (13.4 mg , 12.2%產率)。

【0283】 實例11 : ESIMS [M+H] 1051.8 , [M+FA-H] 1095.8

精確質量 : 1050.56

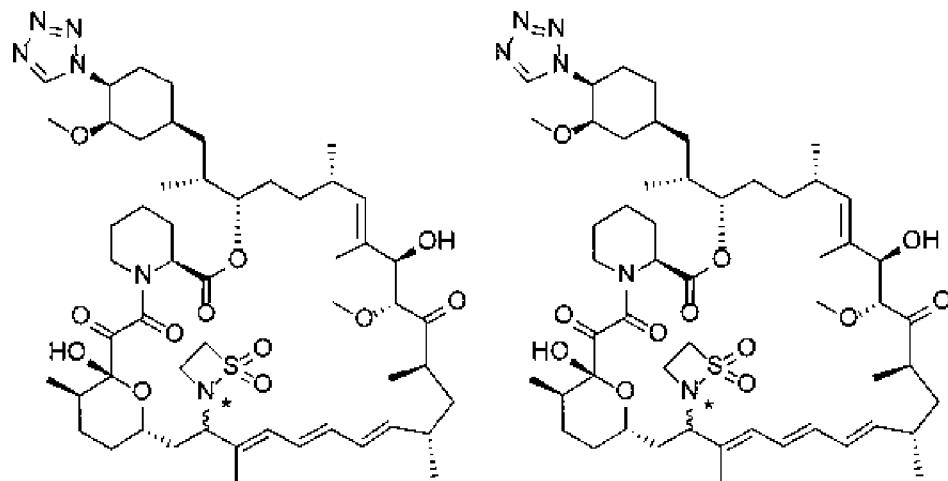
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.51 - 6.39 (m, 1H), 6.28 - 6.13 (m, 2H), 6.08 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 6.04 - 5.88 (m, 1H), 5.57 - 5.46 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.03 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 3.37 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.18 (dt, $J = 7.7, 5.1$ Hz, 1H), 3.15 - 3.11 (m, 4H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 4H), 1.58 - 1.48 (m, 7H), 1.48 - 1.43 (m, 1H), 1.42 - 1.34 (m, 10H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.22 - 1.13 (m, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 1H), 1.03 - 0.94 (m, 5H), 0.94 - 0.88 (m, 4H), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.66 (q, $J =$

12.0 Hz, 1H)。

【0284】

實例12：C16-(1,1-二氧離子基-1,2-噁氮雜環丁烷-2-基)-C32-脫氧-C40-(S)-(1H-四唑-1-基)-雷帕霉素(非對映異構體1)

實例13：C16-(1,1-二氧離子基-1,2-噁氮雜環丁烷-2-基)-C32-脫氧-C40-(S)-(1H-四唑-1-基)-雷帕霉素(非對映異構體2)



實例12及實例13

*未指定C16處之絕對立體化學

【0285】 向含於DCM (6 mL)中之中間體5 (118 mg, 0.124 mmol, 1.0 eq)及1,2-噁氮雜環丁烷1,1-二氧化物(66.4 mg, 0.620 mmol, 5 eq)之溶液中添加氯化鋅(II) (1M溶液於乙醚中, 0.620 mL, 0.620 mmol, 5 eq)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。將反應用H₂O稀釋及用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物在減壓下蒸發。將非對映異構體混合物之粗產物藉由SFC層析法(方法3)分離。

【0286】 第一溶離非對映異構體使用製備型HPLC (方法2)之最終純化得到呈白色固體之**實例12** (14.8 mg, 11.3%產率)。

【0287】 實例12：ESIMS [M+NH₄] 1050.0, [M+FA-H] 1072.1

精確質量：1026.57

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.45 - 6.37 (m, 1H), 6.31 - 6.14 (m, 2H), 6.10 - 6.04 (m, 1H), 5.60 - 5.49 (m, 1H), 5.23 - 5.12 (m, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.87 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 3H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.72 - 3.54 (m, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.27 (s, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 7.3, 5.1 Hz, 1H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.85 (td, J = 10.6, 9.5, 4.7 Hz, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.73 - 1.67 (m, 4H), 1.59 - 1.53 (m, 4H), 1.53 - 1.45 (m, 6H), 1.45 - 1.34 (m, 3H), 1.33 - 1.20 (m, 3H), 1.20 - 1.07 (m, 3H), 1.05 - 1.01 (m, 1H), 1.00 - 0.94 (m, 6H), 0.88 - 0.82 (m, 6H), 0.80 - 0.75 (m, 1H), 0.73 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

【0288】第二溶離非對映異構體使用製備型HPLC (方法2)之最終純化得到呈白色固體之**實例13** (12.3 mg, 9.4%產率)。

【0289】**實例13**：ESIMS [M+H] 1027.7, [M-H] 1025.6, [M+FA-H] 1071.6

精確質量：1026.57

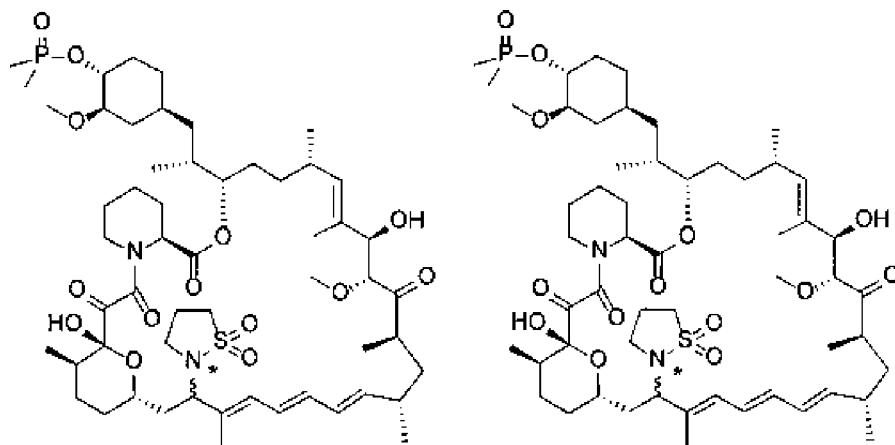
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 6.52 - 6.38 (m, 1H), 6.28 - 6.14 (m, 2H), 6.08 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.58 - 5.42 (m, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 2H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 3H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.61 (dt, J = 10.6, 4.1 Hz, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.11 -

3.08 (m, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.79 - 1.65 (m, 4H), 1.64 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.54 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 7H), 1.46 - 1.35 (m, 3H), 1.32 - 1.18 (m, 5H), 1.14 - 1.04 (m, 3H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.91 - 0.85 (m, 7H), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【0290】

實例14：C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧-C40-二甲基膦醯基-雷帕霉素(非對映異構體1)

實例15：C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧-C40-二甲基膦醯基-雷帕霉素(非對映異構體2)



實例14及實例15

*未指定C16處之絕對立體化學

【0291】 將中間體4 (0.146 g, 0.150 mmol) 及異噁唑啶1,1-二氧化物(0.181 g, 1.496 mmol)溶解於無水乙腈(1.5 mL)中。以一份式添加對甲苯磺酸單水合物(2.84 mg, 0.015 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。

【0292】 添加飽和 NaHCO_3 水溶液。將混合物用乙酸乙酯萃取若干次。合併有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，傾析及濃縮以得到無色焦油粗產

物。

【0293】 將粗產物溶解於MeOH (2.5 mL) 中及經由製備級逆相層析法(40至90%乙腈-水加上0.1% TFA調節劑，在100 g C18 ISCO管柱上)於一次注射中純化。

【0294】 將第一溶離峰溶離份匯合及在旋轉蒸發器上減少至約1/3體積。將剩餘溶液用飽和NaHCO₄水溶液製成鹼性及用EtOAc萃取若干次。合併有機萃取物，經Na₂SO₄乾燥，傾析及濃縮以得到呈白色固體之**實例14** (0.055 g, 0.044 mmol, 29.3%產率)。

【0295】 **實例14** : ESIMS [M+NH₄] 1082.8, [M-H] 1063.7。

HRMS : 針對C₅₅H₈₉N₂O₁₄PSNa (作為鈉加合物)之計算值 - 1087.5670。實測值 - 1087.5725。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.45 (dd, J = 14.4, 10.9 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 14.5, 10.6 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 14.6, 10.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 14.7, 9.8 Hz, 1H), 5.23 - 5.17 (m, 1H), 5.10 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.72 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.68 - 3.48 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.26 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 2.91 (m, 4H), 2.74 (m, 1H), 2.48 - 2.26 (m, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.85 - 1.72 (m, 4H), 1.72 - 1.54 (m, 12H), 1.54 - 1.43 (m, 6H), 1.43 - 1.33 (m, 3H), 1.33 - 1.21 (m, 2H), 1.21 - 1.09 (m, 2H), 1.03 (m, 7H), 1.00 - 0.78 (m, 9H), 0.72 (q, J = 11.9 Hz, 1H)。

【0296】 將第二溶離峰溶離份匯合及在旋轉蒸發器上減少至約1/3體

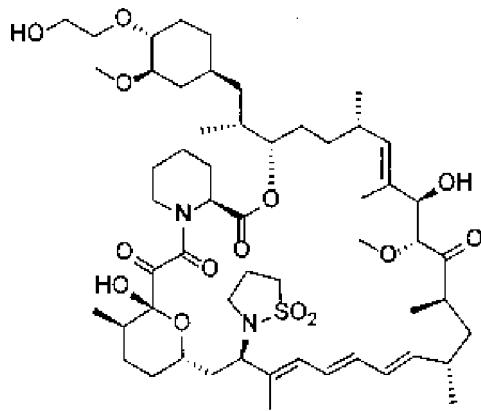
積。將剩餘溶液用飽和 NaHCO_3 水溶液製成鹼性。將混合物用乙酸乙酯萃取若干次。合併有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，傾析及濃縮以得到呈白色固體之**實例15** (0.010 g, 7.51 μmol , 5.02 %產率)。

【0297】 實例15：ESIMS [M+NH4] 1082.8, [M-H] 1063.8。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.36 (dd, $J = 19.2, 10.3$ Hz, 1H), 6.13 (m, 1H), 6.04 - 5.84 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.81 (dd, $J = 13.7, 7.5$ Hz, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 1H), 3.83 (dd, $J = 15.2, 5.1$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.59 (dq, $J = 10.9, 6.8, 5.6$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 7H), 3.30 (m, 3H), 3.18 (m, 3H), 3.10 - 2.82 (m, 3H), 2.39 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.28 (m, 3H), 2.14 (m, 3H), 1.90 - 1.77 (m, 4H), 1.74 (m, 4H), 1.66 (d, $J = 10.4$ Hz, 3H), 1.61 - 1.41 (m, 12H), 1.34 - 1.19 (m, 5H), 1.18 - 1.11 (m, 1H), 1.11 - 0.79 (m, 19H), 0.78 - 0.68 (m, 1H)。

【0298】

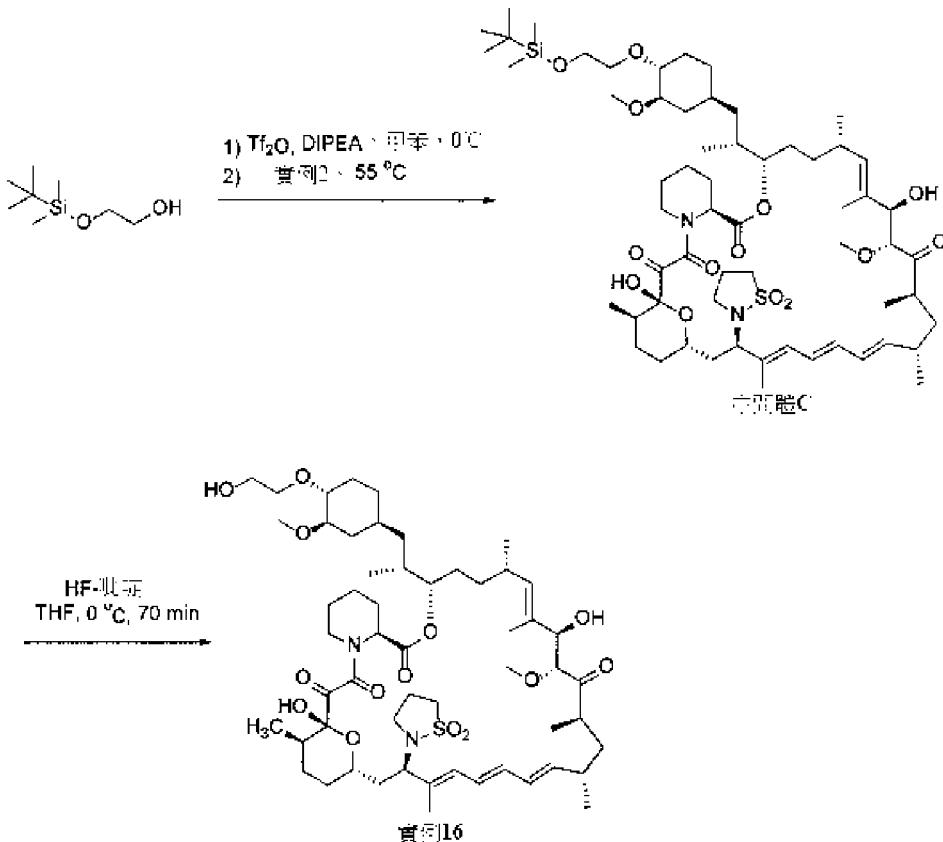
實例16：(R)-C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧-C40-(2-羥基乙氧基)-雷帕霉素



C16處之絕對立體化學已知為(R)，基於使用**實例2**作為起始物質。

【0299】 自2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙醇及實例2**分兩步**

程序製備實例16。



【0300】

步驟1. 製備中間體C

將2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙醇(0.142 g, 0.803 mmol)溶解於無水甲苯(0.4 mL)中。經由注射器添加N,N-二異丙基乙胺(0.147 ml, 0.843 mmol)。將混合物用氮氣真空淨化，然後於冰水浴中冷卻至0 °C。經由注射器歷時60秒時間段添加三氟甲磺酸酐(0.132 ml, 0.779 mmol)。將反應在0 °C下攪拌30分鐘。

【0301】 添加N,N-二異丙基乙胺(0.147 ml, 0.843 mmol)、甲苯(0.5 mL)及實例2(0.198 g, 0.200 mmol)。移除冰浴及將反應在40 °C下攪拌過夜及然後在55 °C下攪拌1小時。

【0302】 將反應用飽和NaHCO₃水溶液稀釋及用EtOAc萃取四次。合併有機萃取物，經Na₂SO₄乾燥，通過矽藻土真空過濾及濃縮以得到粗

產物無色油。

【0303】 將粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(0至40%丙酮-庚烷，梯度溶離，12 g矽膠管柱，TLC於30%丙酮-庚烷中，在UV下可見)純化以得到呈白色固體之中間體C (0.077 g，0.067 mmol，33.5 %產率)。

【0304】 中間體C：ESIMS [M+NH₄] 1164.7，[M-H] 1147.0。

【0305】

步驟2. 製備實例16

將中間體C (0.077 g，0.067 mmol)與含於無水THF (0.7 mL)中之吡啶(5.43 μl，0.067 mmol)組合。將混合物用氮氣真空淨化兩次及然後於冰水浴中冷卻至0°C。經由注射器歷時15秒之時間段逐滴添加HF-吡啶(0.086 ml，0.671 mmol)。將反應在0°C下攪拌70分鐘。

【0306】 將反應用飽和NaHCO₃水溶液中止及用EtOAc萃取若干次。合併有機萃取物，經Na₂SO₄乾燥，通過矽藻土真空過濾及濃縮以得到白色固體粗產物。

【0307】 將粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(0至40%丙酮-庚烷，梯度溶離，12 g矽膠管柱，TLC於40% EtOAc-庚烷中，在UV下可見)純化以得到呈白色固體之**實例16** (0.049 g，0.046 mmol，69.0 %產率)。

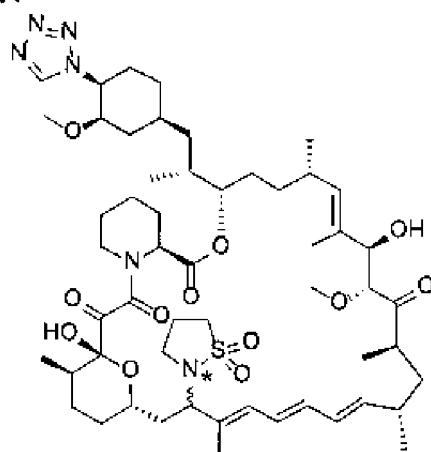
【0308】 實例16：ESIMS [M+NH₄] 1050.9，[M-H] 1031.9。

¹H NMR (600 MHz，氯仿-d) δ 6.45 (dd, J = 14.6, 10.9 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 14.7, 10.6 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 14.9, 10.6 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 14.9, 9.8 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 11.3 Hz, 1H),

3.78 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.97 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.30 (M, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.09 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.84 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 4H), 1.52 (dd, $J = 11.8, 7.7$ Hz, 1 H), 1.50 - 1.41 (m, 2 H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.34 - 1.27 (m, 1H), 1.30 - 1.17 (m, 8H), 1.04 (dd, $J = 9.5, 6.6$ Hz, 7H), 1.02 - 0.85 (m, 10H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.69 (q, $J = 12.0$ Hz, 1H)。

【0309】

實例17：C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧-C40-(S)-(1H-四唑-1-基)-雷帕霉素



實例17

*未指定C16處之絕對立體化學

【0310】 將中間體5 (0.109 g, 0.114 mmol) 與含於無水乙腈(1.1 mL)中之異噁唑啶1,1-二氧化物(0.139 g, 1.145 mmol)組合。添加對甲苯磺酸單水合物(0.0022 g, 0.011 mmol)。將反應在室溫下攪拌2小時。

【0311】 將反應用飽和 NaHCO_3 水溶液稀釋。將反應用 EtOAc 萃取

若干次。合併有機萃取物，經Na₂SO₄乾燥，傾析及濃縮以得到黃色焦油粗產物。

【0312】 將粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(0至40%丙酮-庚烷，梯度溶離，24 g矽膠管柱，TLC於40%丙酮-庚烷中，在UV下可見)純化以得到呈白色固體之**實例17** (0.053 g，0.046 mmol，40.0 %產率)。

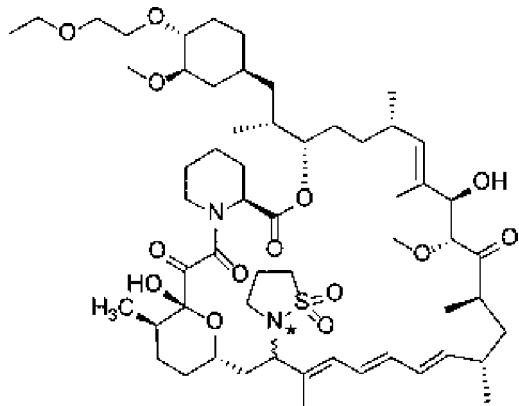
【0313】 實例17：ESIMS [M+H] 1041.8，[M-H] 1039.8。

HRMS：針對C₅₄H₈₄N₆O₁₂Na之計算值 - 1063.5765。實測值 - 1063.5759。

¹H NMR (600 MHz, 氯仿-d) δ 8.86 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 14.7, 11.0 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 14.7, 10.7 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 15.0, 10.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 14.9, 9.8 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.63 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.55 (dt, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 3.07 (td, J = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.96 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 3H), 2.18 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.75 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (m, 6H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.53 - 1.34 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.25 (m, 6H), 1.12 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.05 - 0.78 (m, 12H)。

【0314】

**實例18：C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氫-C40-(2-乙
氧乙氧基)-雷帕霉素**



實例18

*未指定C16處之絕對立體化學

【0315】 將中間體6 (0.090 g , 0.093 mmol)與含於無水二氯甲烷 (0.93 mL)中之異噁唑啶1,1-二氧化物(0.112 g , 0.926 mmol)組合。以一份式添加對甲苯磺酸單水合物(1.761 mg , 9.26 μmol)。將反應在室溫下攪拌100分鐘。

【0316】 將全部反應混合物藉由矽膠急驟管柱層析法(0至40%丙酮-庚烷，梯度溶離，24 g矽膠管柱，TLC於40%丙酮-庚烷中，在UV下可見)純化以得到**實例18**及殘餘未反應之異噁唑啶1,1-二氧化物之混合物。

【0317】 將混合物質藉由矽膠急驟管柱層析法(0至50%乙腈-二氯甲烷，梯度溶離，24 g管柱，TLC於30%乙腈-二氯甲烷中，在UV下可見)再次純化以得到呈白色固體之**實例18** (0.021 g , 0.019 mmol , 20.4%產率)。

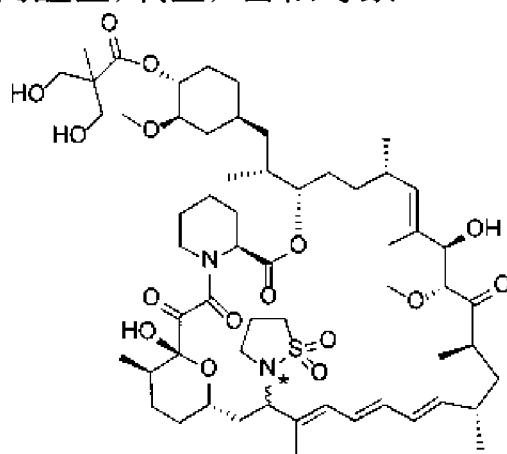
【0318】 **實例18：**ESIMS [M+NH4] 1078.9 , [M-H] 1059.9 。

HRMS：針對C57H92N2O14SNa鈉加合物之計算值- 1083.6167。實測值1083.6151。

¹H NMR (600 MHz, 氯仿-d) δ 6.45 (dd, J = 14.5, 11.0 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 14.6, 10.7 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 14.8, 10.8 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 14.8, 9.8 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.10 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 11.4 Hz, 1H), **3.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.59 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.97 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 2.78 (dq, J = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.83 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.66 (m, 7H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.41 - 1.15 (m, 12H), 1.04 (m, 7H), 0.91 (m, 8H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.70 (q, J = 12.0 Hz, 1H)。

【0319】

實例19：C16-(1,1-二氧離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氧-C40-((3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基丙醯基)氨基)-雷帕霉素



實例19

*未指定C16處之絕對立體化學

【0320】 將中間體7 (0.088 g , 0.087 mmol)與含於無水二氯甲烷 (0.87 mL)中之異噻唑啶1,1-二氧化物(0.105 g , 0.866 mmol)組合。添加對甲苯磺酸單水合物(1.647 mg , 8.66 μmol)。將反應在室溫下攪拌30分鐘。

【0321】 將全部反應混合物藉由正相急驟管柱層析法(0至60%乙腈-二氯甲烷，梯度溶離，12 g 砂膠管柱，TLC於30%乙腈-二氯甲烷中)純化以得到呈白色固體之**實例19** (0.020 g , 0.017 mmol , 19.9%產率)。

【0322】 **實例19**：ESIMS [M+NH₄] 1123.0 , [M-H] 1104.0 。

HRMS：針對銨加合物C₅₈H₉₂N₂O₁₆SNH₄之計算值- 1122.6511；實測值1122.652。

¹H NMR (600 MHz, 氯仿-d) δ 6.45 (dd, J = 14.7, 10.9 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 14.7, 10.7 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 14.9, 10.6 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 14.9, 9.8 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.73 (ddd, J = 11.0, 9.2, 4.7 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.13 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 18.5, 11.4 Hz, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.56 (td, J = 13.5, 3.0 Hz, 1H), 3.43 - 3.31 (m, 4H), 3.28 (m, 3H), 3.26 - 3.17 (m, 2H), 3.12 - 2.92 (m, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.87 (m, 4H), 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.59 (m, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.48 - 1.39 (m, 1H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 1.33 - 1.20 (m, 8H), 1.11 (s, 3H), 1.11 - 1.05 (m, 2H), 1.03 (dd, J = 18.2, 6.6 Hz, 6H), 0.99 - 0.82 (m, 10H), 0.79 (q, J = 12.0 Hz, 1H)。

【0323】**實例20：生物學檢定及數據**

藉由下列活體外及活體內方法評估根據本發明之化合物之活性。

【0324】**藥理學表徵****材料及方法**

用於雷帕霉素類似物效力測定之基於細胞之檢定。使用基於MEF TSC1-/-細胞之檢定測定雷帕霉素類似物效力。MEF TSC1-/-細胞為缺乏結節性硬化症蛋白 - TSC1 之小鼠胚胎纖維母細胞，該 TSC1 負調節 mTORC1 信號傳導及因此顯示構成 mTORC1 激活，從而導致下游分子之磷酸化(激活)。使用此基於細胞之檢定量測 S6 及 4EBP1 藉由雷帕霉素類似物或其他 mTOR 抑制劑之抑制(去磷酸化)。

【0325】 將 MEF TSC1-/- 細胞平板接種在塗覆聚-D-離胺酸之 384 孔 Griener 透明底板上及在 37 °C 、 5% CO₂ 下培育過夜。在第二天，將細胞用「哈德飢餓」溶液 (1 L DPBS + 1 g D - (+) 葡萄糖 + 10 ml 7.5% 碳酸氫鈉 + 20 ml 1M HEPES) 洗滌 8 次及於相同溶液中再培育 2 小時。接下來將細胞用漸減濃度 (3.16 倍稀釋下之 8 個點) 之化合物處理及在 37 °C 、 5% CO₂ 下培育 2 小時。將細胞用 4% 多聚甲醛固定 30 分鐘及用 TBS-EDTA 洗滌 5 次，接著用針對 pS6 (Ser240/244) (Cell Signaling #9468) 及 p4EBP1 (Thr 37/46) (Cell Signaling #5123) 之螢光標籤標記之抗體免疫染色。利用 Hoechst (ThermoFisher Scientific #H3570) 染色使核可見。使用各自螢光通道使細胞成像 (InCell 600) 及藉由 pS6 IC₅₀ (nM) 定義 mTOR 抑制劑之效力。

【0326】 動物保持、利用化合物處理及組織收集。涉及動物之所有

程序係經美國麻州劍橋的諾華生物醫學研究所機構動物護理及使用委員會 (Institutional Animal Care and Use Committee of the Novartis Institutes for Biomedical Research, Cambridge, MA, USA) 批准。成年史－道二氏 (Sprague Dawley) (SD) 雄性大鼠購自 Envigo (Indianapolis, USA) 或 Charles River (USA)。一旦進口，將大鼠保持在具有受控溫度及光(22 °C, 12小時光照/12小時黑暗循環：在0600h開燈/在1800h關燈)及隨意獲得食物及水之特定無病原體之設施中。在實驗開始之前使大鼠適應至少3天。

【0327】 調配實例2及RAD001用於口服(經口，p.o.)給藥。空白調配物(無實例2或RAD001)用作媒劑對照。使大鼠口服接受實例2、RAD001或各自媒劑之單劑量。於處理後之預定時間時，將大鼠用3.5%異氟醚麻醉及安樂死。收集各種器官及於液氮中冷凍。經由尾靜脈或心臟穿刺(末端)收集血液及冷凍用於另外藥物動力學分析。將所有組織在-80 °C 下儲存直至分析。

【0328】 血液及組織中之實例2及RAD001濃度之測定。使用HPLC/質譜法測定濃度。

【0329】 蛋白質提取及免疫墨點分析。針對蛋白質提取，將速凍組織於補充有完全EDTA無蛋白酶抑制劑及PhosSTOP磷酸酶抑制劑錠劑 (Roche, Manheim, Germany) 之 MSD 裂解緩衝液 (MSD, Rockville, Maryland) 中裂解，及在4 °C下以13,000g離心20分鐘。將所得上清液用於免疫墨點分析。將蛋白質用BCA蛋白質檢定(Thermo Scientific, MA)定量。將樣品在4至20% Criterion™ TGX™ 預製Midi蛋白凝膠(Bio-Rad, CA)上解析及使用Trans Turbo Blot系統(Bio-Rad, CA)轉移至硝化纖維素

膜(Bio-Rad, CA)上。利用來自Cell Signaling Technologies之p-S6及t-S6之抗體進行免疫墨點分析(所有1:1000於含有5% BSA之TBS-T中)。「p」及「t」前綴各自表示「磷酸化」及「總」形式。抗兔之HRP共軛之二級抗體(#7074)係來自Cell Signaling Technologies, MA。化學發光信號係使用SuperSignal™ West Femto增強型化學發光受質(#34095, Thermo Scientific, MA)或Western Lightning® Plus-ECL增強型化學發光受質(NEL103001EA, Perkin Elmer, MA)產生及使用ChemiDoc MP成像系統(Bio-Rad)捕獲。將所得數位圖像轉化成TIFF格式並使用ImageJ軟體定量。

【0330】產生FKPB12敲減細胞。將含有靶向FKBP12 C-末端之gRNA序列(GCTTCTAAACTGGAATGAC)之CRISPR/CAS9載體轉染至293T細胞中。利用嘌呤黴素(puromycin)進行選擇持續48小時及將細胞平板接種用於集落形成。藉由利用抗-FKBP12抗體(Thermo Scientific, Pierce#PA1-026A)之免疫墨點分析篩選FKBP12敲減純系。選擇具有顯著降低之FKBP12(相對於未經干擾之293T細胞約80%降低)之純系。

【0331】FKPB12 敲除細胞之產生。使用Amaxa® 4D-Nucleofector™ X套組(Lonza, V4XC-2032)，使用CRISPR/Cas9系統將含有靶向FKBP12之指導RNA(gRNA)序列(GCCACTACTCACCGTCTCCT)之核蛋白複合體遞送至293T細胞中。藉由利用抗-FKBP12抗體(Novus, NB300-508)之免疫墨點分析篩選細胞純系及選擇證明完全FKBP12敲除(無可量測FKBP12)之單一純系。

【0332】野生型(WT)、FKBP12敲減及FKBP12敲除293T細胞利用RAD001及實例2之處理。將WT、FKBP12敲減及FKBP12敲除293T細胞

以30,000個細胞/孔之密度平板接種於塗覆有聚-D-離胺酸的96-孔板(Corning, #354461)之補充有10%胎牛血清(ThermoFisher, #16140-071)之杜爾貝科氏改良伊格爾氏培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)(ThermoFisher, #11995-065)中。將細胞在37°C、5% CO₂下培育48小時直至其達到~80%匯合。使用自1000nM至0.0033nM範圍之12點劑量，將細胞一式兩份用RAD001及實例2處理2小時。使用補充有空白二甲亞礎(DMSO)之培養基作為兩種化合物之對照。按照製造商之方案，藉由夾心ELISA套組(Cell signaling, #7063C)檢測S6K1 (Thr389)之磷酸化之量。

【0333】

測定對FK506結合蛋白(FKBP)之結合親和力之SPR檢定。

FKBP12、FKBP51及FKBP52之N-末端avi-his6標記之FKBP融合於大腸桿菌(E. coli)中表現及使用標準層析法純化。隨後將各蛋白質固定在Biacore 8K SPR儀器(GE Healthcare)之鏈黴親和素晶片上。使用單循環動力學，使化合物滴定液於含有50 mM Tris pH 7.5/150 mM NaCl/0.01% Tween 20/1 mM DTT/2% DMSO之緩衝液中使用2分鐘締合及30分鐘解離相以45 μL/min流經各表面。使用低分子量(LMW)單循環動力學擬合數據。報告平衡解離常數(K_D)。

【0334】可取決於以下於不同細胞或組織類型中達成雷帕霉素類似物之差別藥理學：1)此等細胞/組織中之FKBP同系物之相對豐度及2)對此等不同FKBP同系物之結合特異性(Mol. Cell Biol. (2013) 33:1357-1367)。

【0335】

結果

藉由MEF TSC1-/-細胞中之pS6 IC₅₀ (nM)定義mTOR抑制劑之活體外效力。

化合物	IC50 (nM)
雷帕霉素	0.050
RAD001	0.050
中間體1	0.092
中間體3	0.0591
中間體4	0.066
中間體5	0.106
實例1	2.4
實例2	0.274
實例3	1.45
實例4	>500
實例5	153
實例6	0.170
實例7	0.300
實例8	0.328
實例9	1.45
實例10	0.557
實例11	3.33
實例12	0.374
實例13	0.656
實例14	7.77
實例15	3.2
實例16	0.645
實例17	1.1
實例18	1.55

【0336】 將IC50值計算為來自多個檢定之平均值。

【0337】 FKBP12、FKBP51及FKBP52之平衡解離常數(K_D)。

化合物	FKBP 結合蛋白	平均 K_D (nM)
RAD001	FKBP12 :	500
	FKBP51 :	811
	FKBP52 :	1765
實例1	FKBP12 :	0.35
	FKBP51 :	153
	FKBP52 :	174
實例2	FKBP12 :	16
	FKBP51 :	>10000
	FKBP52 :	>10000
實例6	FKBP12 :	0.32
	FKBP51 :	39
	FKBP52 :	53
實例7	FKBP12 :	1.2
	FKBP51 :	287
	FKBP52 :	236
實例10	FKBP12 :	1.6
	FKBP51 :	95
	FKBP52 :	176
實例14	FKBP12 :	16
	FKBP51 :	--
	FKBP52 :	542
實例16	FKBP12 :	35
	FKBP51 :	4064
	FKBP52 :	4073

【0338】大鼠中之實例2之藥物動力學特性。將4月齡之大鼠用3 mg/kg之實例2之單一口服劑量處理及於給藥後之0.25、0.5、1、2、4及7小時時收集血液。於此實驗中，於含15%聚乙二醇(PEG) 300、7.5% Solutol HS15、7.5% Cremophore EL之MilliQ水中調配實例2。藉由

HPLC-MS量測實例2之濃度(圖3)。

【0339】

大鼠中之實例2及RAD001之比較血液及腦濃度。

將4月齡之大鼠用3、10及30 mg/kg之實例2(於含15% PEG300、7.5% Solutol HS15、7.5% Cremophore EL之MilliQ水中調配)口服處理。於另一實驗中，將8週齡之大鼠用3、10及30 mg/kg之RAD001(呈2% (w/w)之微乳液調配及於MilliQ水中稀釋至最終濃度)口服處理。於處理後之3小時(h)及24小時收集血液及腦組織以測定化合物濃度。當以相同劑量(3、10及30 mg/kg)投與時，實例2之血液及腦濃度相較於針對RAD001之彼等更高(圖4A及4B)。

【0340】 為比較大鼠中之實例2相對於RAD001之生物可用率，將化合物呈溶液調配物調配：於含15% PEG300、7.5% Solutol HS15、7.5% Cremophore EL之PBS中調配實例1及於含10% PEG300、10% Solutol HS15、10% Cremophore EL之PBS中調配RAD001。對7至9週齡之大鼠(N=3/組)以3 mg/kg口服投與化合物及以1 mg/kg經靜脈內(i.v)投與化合物(圖4C及4D)。各自針對實例2及RAD001，生物可用率為18%及19%，靜脈內終末半衰期為9.9小時及9.5小時，清除率為9 mL/min/kg及32 mL/min/kg及Vdss(穩定狀態下之分佈體積)為4.4 L/kg及18.8 L/kg。

【0341】 實例2抑制大鼠肝臟中之mTORC1路徑。於4月齡之大鼠中測定實例2活體內抑制mTORC1路徑之能力(圖5A至5D)。於給藥後3小時，3、10及30 mg/kg之實例2之單劑量導致大鼠肝臟中之S6之顯著去磷酸化(失活)(相較於媒劑對照)(圖3A及5B)。於利用10 (趨勢p=0.06)及30 mg/kg之給藥後24小時，S6仍失活(圖3C及5D)。

【0342】 FKBP12係實例2 (但非RAD001)之抑制效應所必需。於用RAD001或實例2處理之WT、FKBP12敲減及FKBP12敲除之293T細胞中量測S6K1 (Thr389)之磷酸化之量。S6K1為mTORC1之下游靶及其雷帕霉素類似物-敏感性Thr389位點之磷酸化用作mTORC1活性之功能讀出。

Lee, C. H. 、Inoki, K. 及 Guan, K. L. (2007). mTOR路徑為組織肥大中之標靶 。Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. **47**, 443-467。於WT 293T細胞中，RAD001及實例2二者均有效抑制S6K1(Thr389)~80% (圖**6A**)。於FKBP12敲減細胞中，實例2無法抑制S6K1(Thr389)磷酸化至與RAD001相同水平：藉由RAD001之S6K1 (Thr389)之最大抑制為~70%，而藉由實例2達成之抑制為~40% (圖**6B**)。於FKBP12敲除細胞中，實例2無法抑制S6K1 (Thr389)磷酸化，而藉由RAD001仍達成>60%抑制(圖**5C**)。此等結果指示，實例2之藥理學效應受限於FKBP12。實例2對FKBP12之此特異性可促進靶向具有相對高水平之FKBP12表現之細胞及組織，同時避免(或最小化)弱表現FKBP12之組織中之副作用。

【0343】

等效物及範圍

於申請專利範圍中，除非相反指明或以其他方式自上下文顯然，否則諸如「一」、「一個」及「該」之冠詞可意指一個或一個以上。除非相反指明或以其他方式自上下文顯然，否則若組成員中之一者、一者以上或所有存在於給定產品或方法中，於給定產品或方法中採用或以其他方式與給定產品或方法相關，則認為包括在該組之一或多個成員之間之「或」之技術方案或描述令人滿意。本發明包括實施例，其中該組之恰好一成員存在於給定產品或方法中，於給定產品或方法中採用或以其他方式與給定產

品或方法相關。本發明包括實施例，其中該組成員中之一者以上或所有存在於給定產品或方法中，於給定產品或方法中採用或以其他方式與給定產品或方法相關。

【0344】此外，本發明涵蓋所有變化、組合及排列，其中將來自所列技術方案中之一或多者之一或多個限制、要素、條款及描述性術語引入另一技術方案中。例如，可修改附屬於另一技術方案之任何技術方案以包含於附屬於相同基本技術方案之任何其他技術方案中發現之一或多個限制。在以列表(例如，以馬庫西群組格式)呈現要素之情況下，亦揭示要素之各子組及可自該組移除任何要素。總之，應瞭解在將本發明或本發明之態樣稱作包括特定要素及/或特徵之情況下，本發明或本發明之態樣之某些實施例由此等要素及/或特徵組成或基本上由此等要素及/或特徵組成。亦應注意，術語「包括及包含」意欲為開放性且允許併入額外要素或步驟。在給定範圍之情況下，包含端點。此外，除非另有指明或以其他方式自上下文及一般技術者之理解顯然，否則以範圍表示之值可於本發明之不同實施例中假定該指定範圍內之任何特定值或或子範圍至範圍之下限之十分之一單位，除非上下文中另有明確指示。

【0345】本申請案係指各頒予之專利、公開之專利申請案、期刊文獻及其他出版物，其所有以引用的方式併入本文中。若在併入參考文獻與本說明書之間存在衝突，則應以本說明書為準。此外，落入先前技術內之本發明之任何特定實施例可明確自技術方案中之一或多者排除。因為認為此等實施例為一般技術者已知，所以其可經排除，即使本文中未明確闡述該排除。出於任何原因，無論是否與先前技術之存在有關，本發明之任何特定實施例可自任何技術方案排除。

【0346】熟習此項技術者將知曉或能使用不超過常規實驗確定本文中所述之特定實施例之許多等效物。本文中所述之本發明實施例之範圍不意欲受限於以上描述，而是如隨附申請專利範圍中所述。一般技術者將瞭解，在不背離如下列申請專利範圍中所定義之本發明之精神或範圍下，可對此描述作出各種改變及修改。



201920189

【發明摘要】

【中文發明名稱】

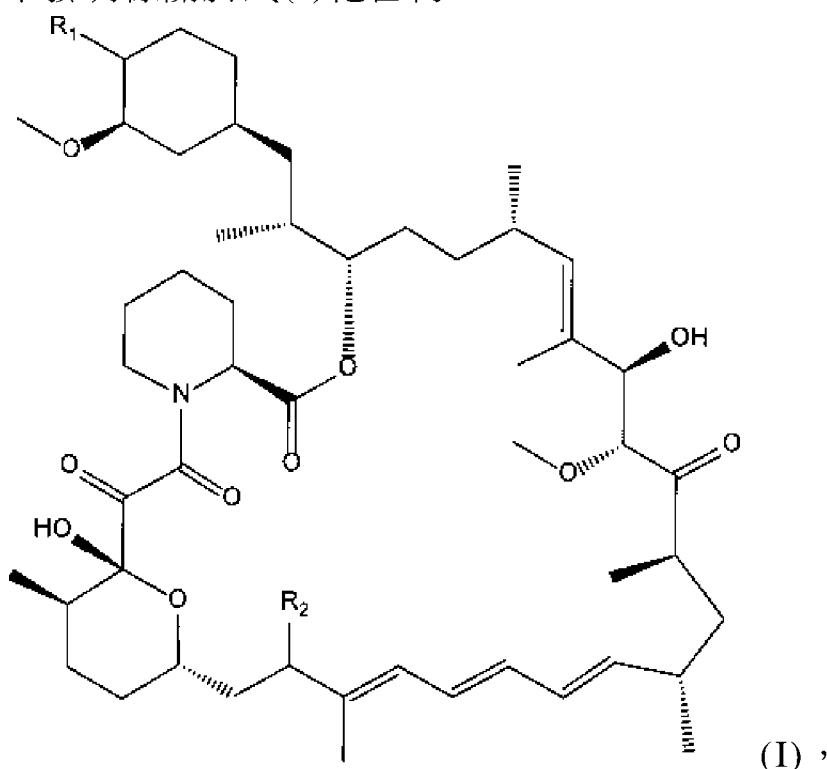
新穎雷帕霉素(RAPAMYCIN)衍生物

【英文發明名稱】

NOVEL RAPAMYCIN DERIVATIVES

【中文】

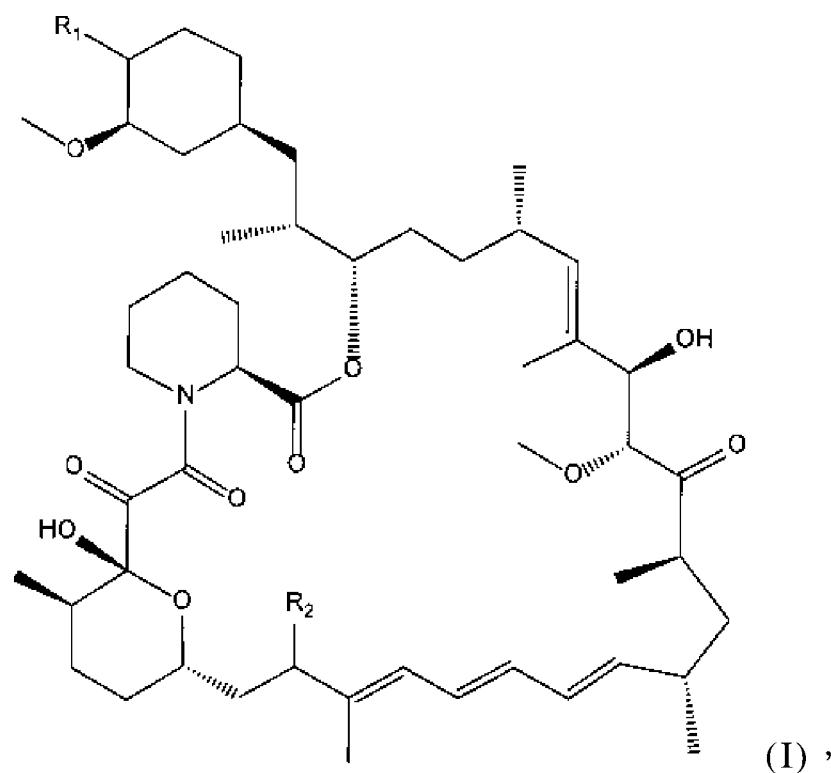
本發明係關於式(I)化合物



及其醫藥上可接受之鹽及組合物，其中該等取代基係如本文中所定義。亦提供製備式(I)化合物之方法，及涉及該等化合物或組合物用於治療本文中所述病症及疾病之方法。

【英文】

The disclosure relates to compounds of formula (I)



and pharmaceutically acceptable salts, and compositions thereof, wherein the substituents are as defined herein. Also provided are methods of making compounds of formula (I), and methods involving the compounds or compositions for treating disorders and diseases described herein.

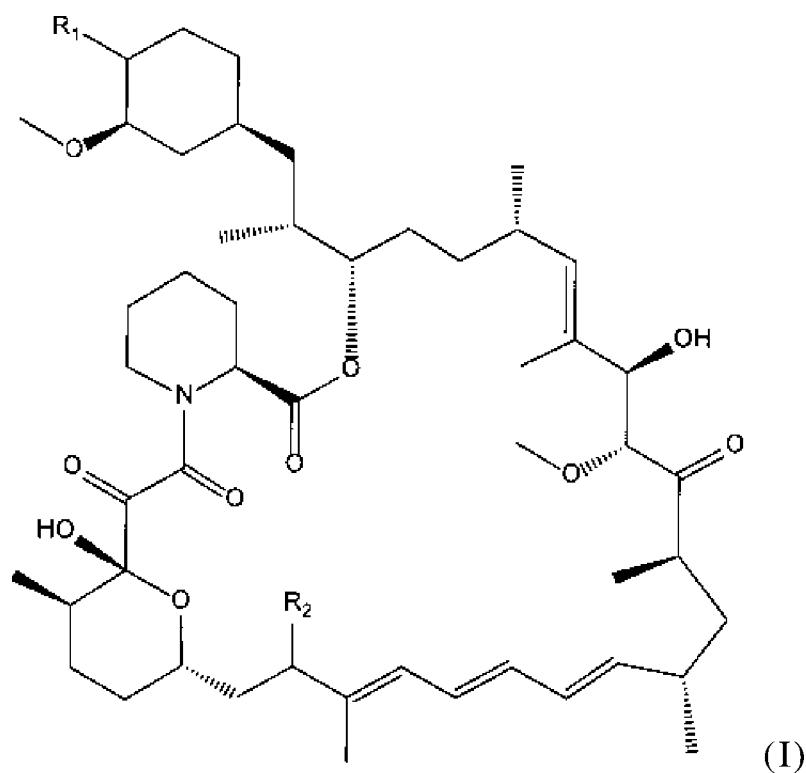
【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

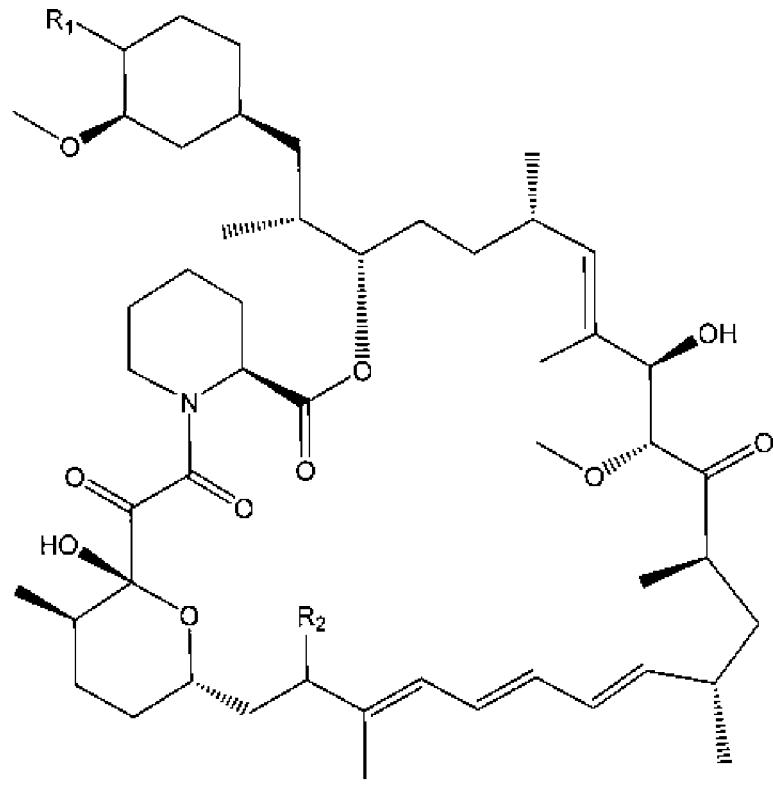
【特徵化學式】



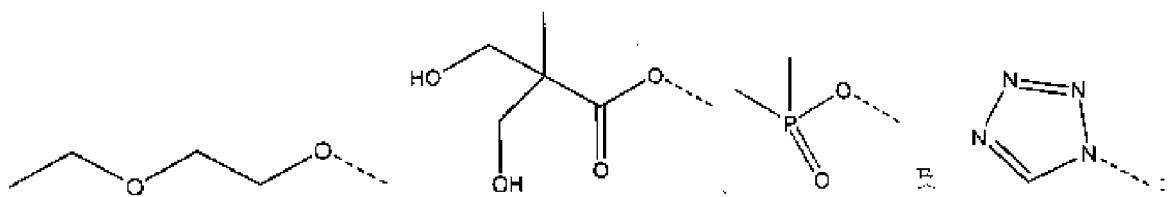
【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

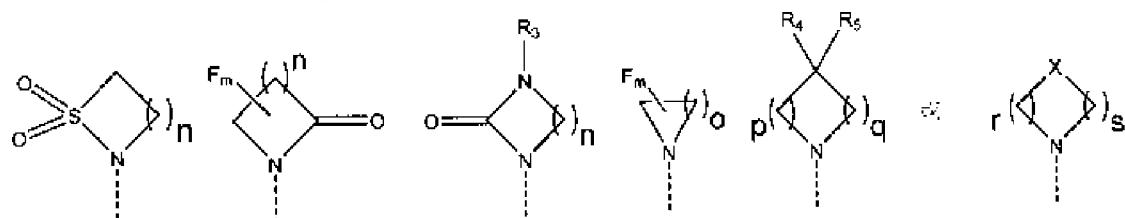


R_1 係選自由以下組成之群：羥基、 $\text{HO} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{O}$ 、



且

R_2 係選自由以下組成之群：



其中

m 為 0、1、2 或 3；

n為1、2或3；

o為1、2、3、4、5或6；

p為1、2、3、4或5；

q為1、2、3、4或5，其中p與q之和為2、3、4、5或6；

r為2、3或4；

s為2、3或4，其中r與s之和為4、5或6；

X為O、S、NR₆或SO₂；

R₃為氫、C₁₋₆烷基、羥基C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基或苯基C₀₋₆烷基；

R₄為氫；

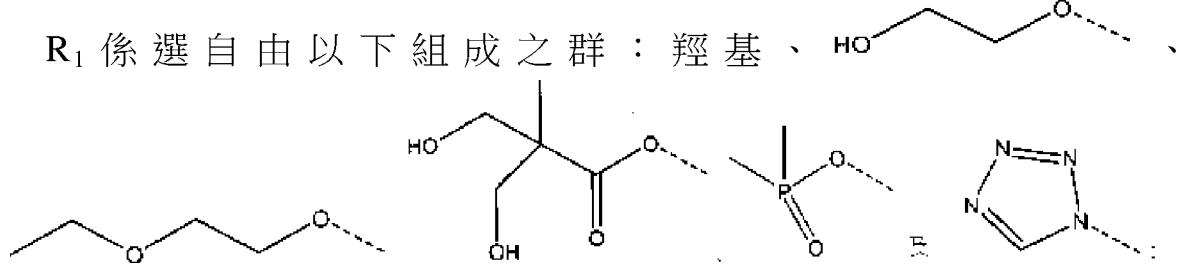
R₅為氫、羥基或氰基；或R₄與R₅一起形成=O；且

R₆為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基、苯基C₀₋₆烷基、C₁₋₆烷基-CO-、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基-CO-、C₁₋₆烷基-SO₂-或C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基-SO₂-。

【第2項】

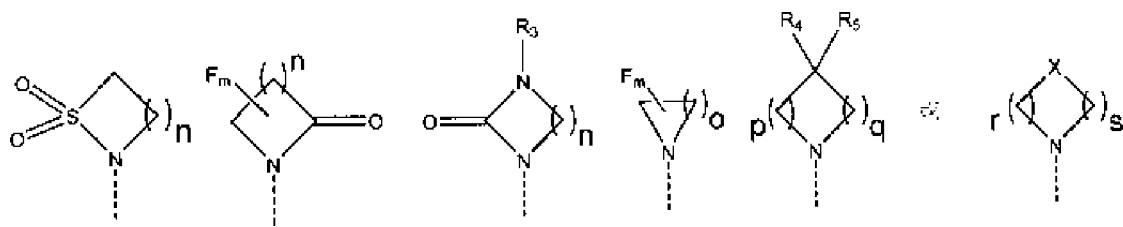
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

R₁係選自由以下組成之群：羥基、



且

R₂係選自由以下組成之群：



其中

m 為0、1、2或3；

n 為1、2或3；

o 為1、2、3、4、5或6；

p 為1、2、3、4或5；

q 為1、2、3、4或5，其中 p 與 q 之和為2、3、4、5或6；

r 為2、3或4；

s 為2、3或4，其中 r 與 s 之和為4、5或6；

X 為O、S、NR₆或SO₂；

R₃為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基或苯基C₀₋₆烷基；

R₄為氫；

R₅為氫、羥基或氰基；或R₄與R₅一起形成=O；且

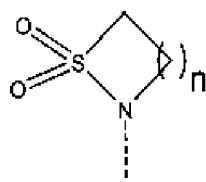
R₆為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基、苯基C₀₋₆烷基、C₁₋₆烷基-CO-、C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基-CO-、C₁₋₆烷基-SO₂-或C₃₋₈環烷基C₀₋₆烷基-SO₂-。

【第3項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R₁為羥基。

【第4項】

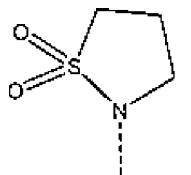
如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R₂為



且n為1、2或3。

【第5項】

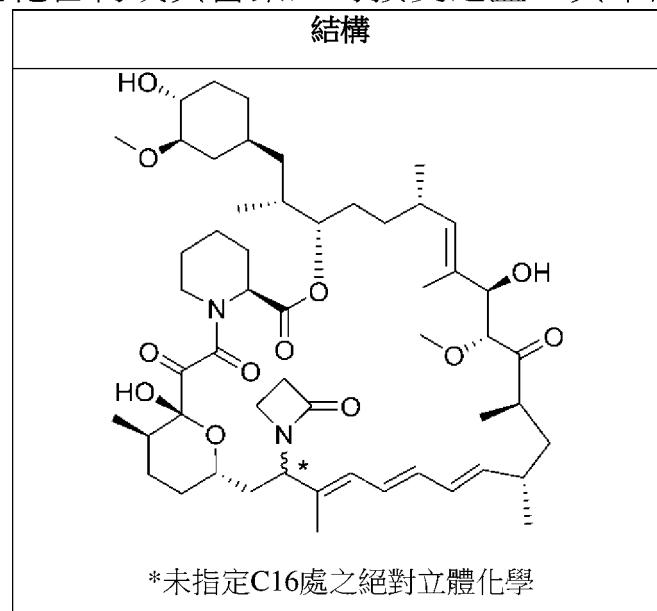
如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R₂為

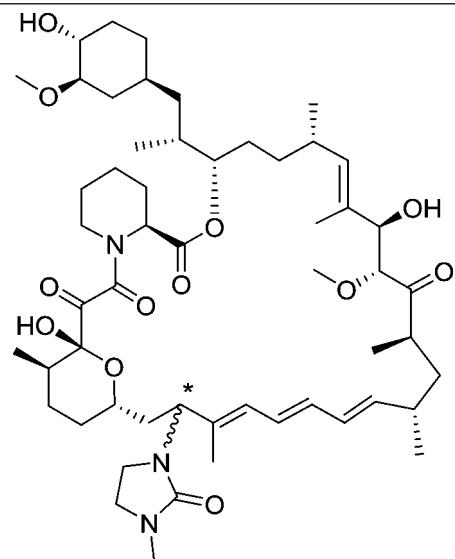


。

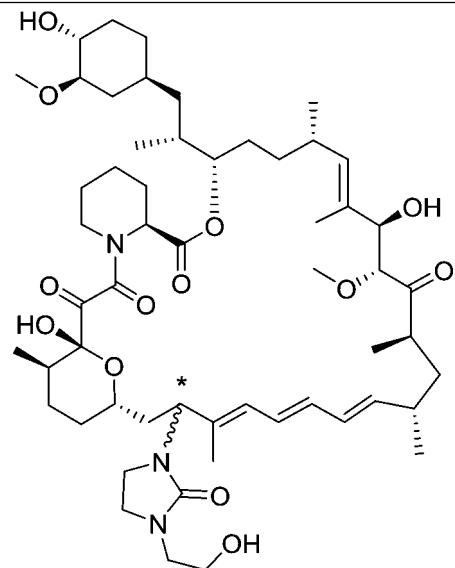
【第6項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自：

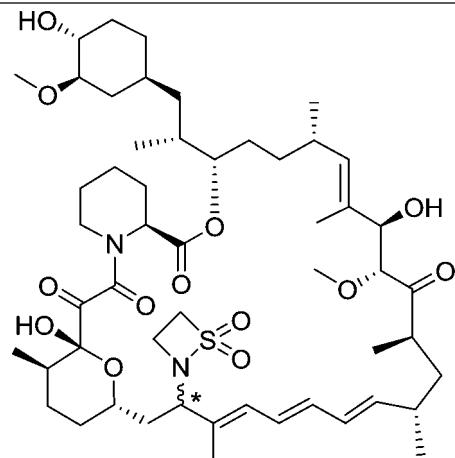




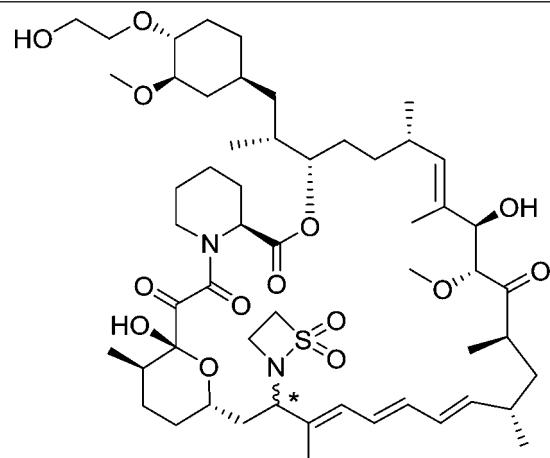
*未指定C16處之絕對立體化學



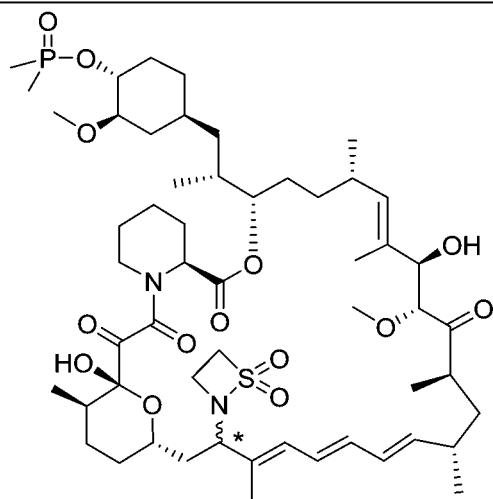
*未指定C16處之絕對立體化學



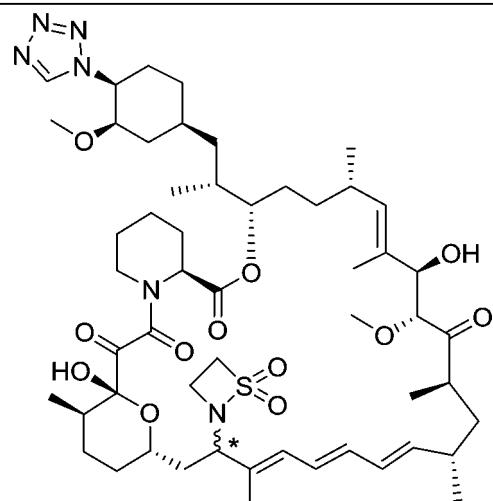
*未指定C16處之絕對立體化學



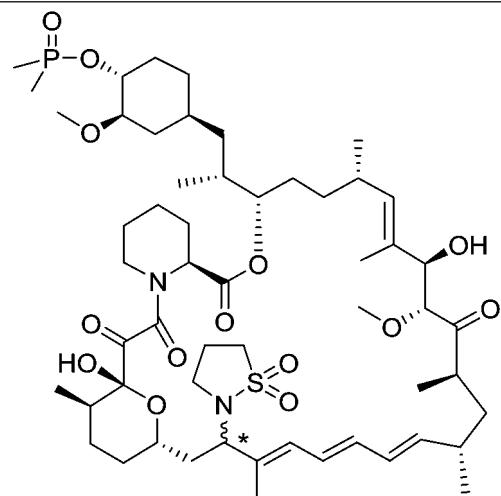
*未指定C16處之絕對立體化學



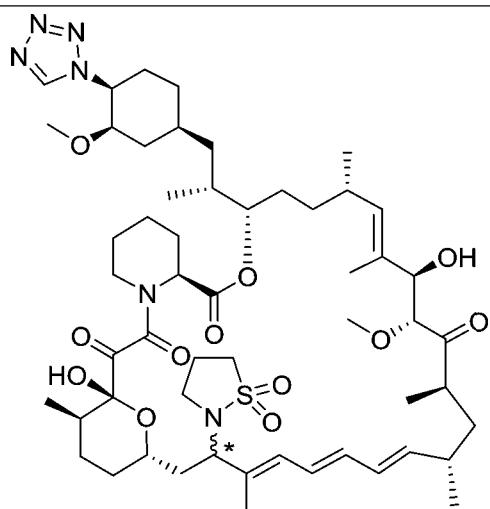
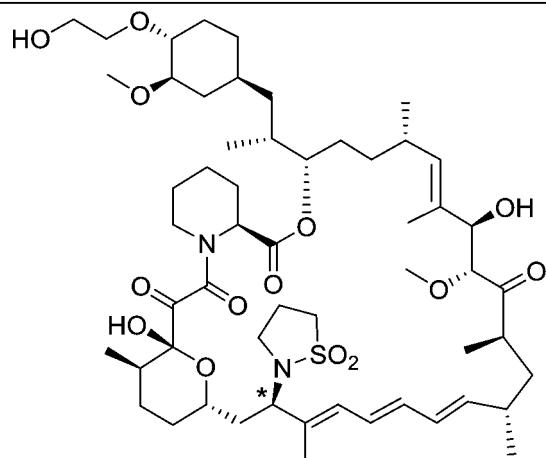
*未指定C16處之絕對立體化學



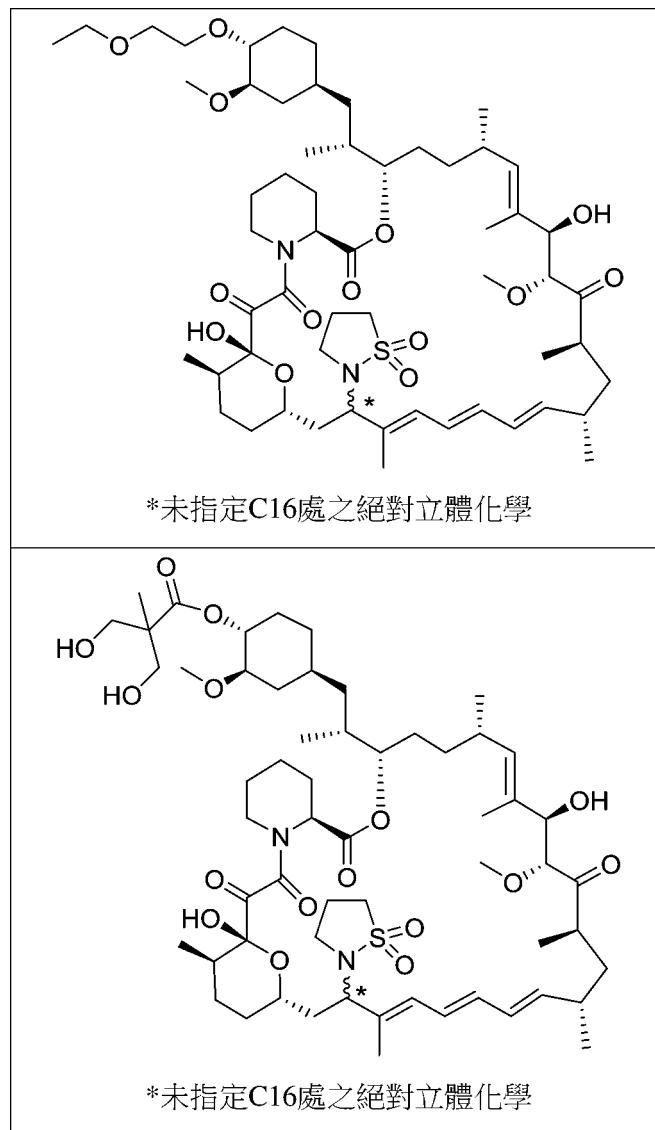
*未指定C16處之絕對立體化學



*未指定C16處之絕對立體化學

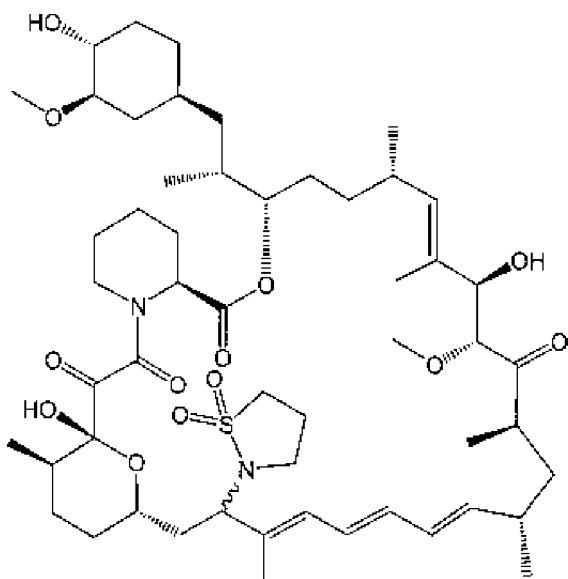


*未指定C16處之絕對立體化學



【第7項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為

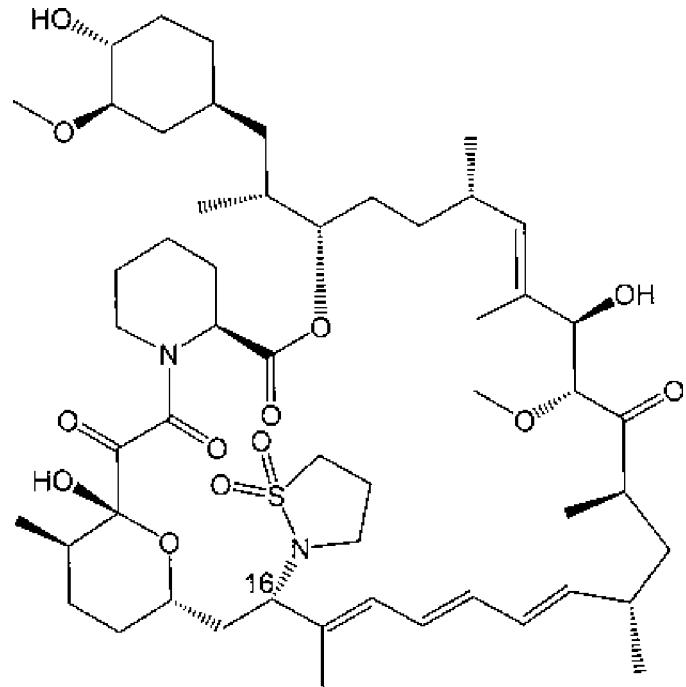


C16-(1,1-二氫離子基異噁唑啶-2-

基)-C32-脫氳雷帕霉素。

【第8項】

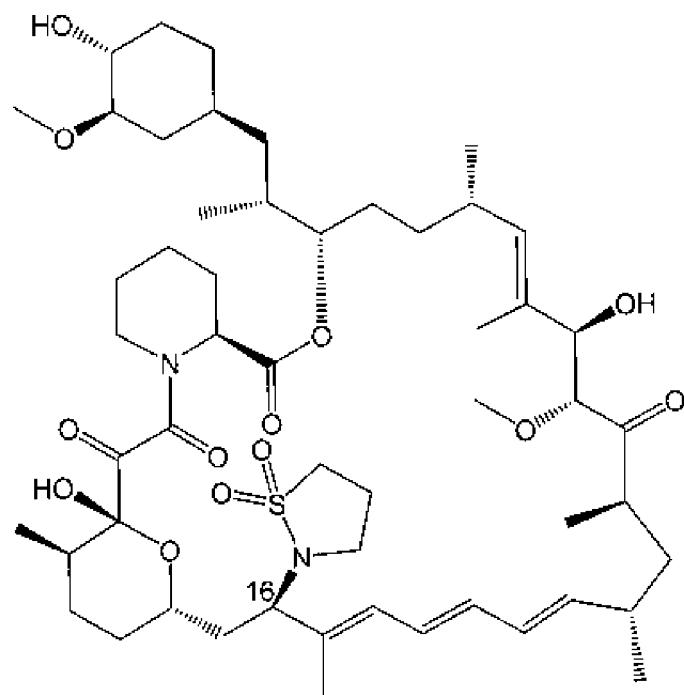
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為



(S)-C16-(1,1-二氫離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氳雷帕霉素。

【第9項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為



(R)-C16-(1,1-二氫離子基異噁唑啶-2-基)-C32-脫氳雷帕霉素。

【第10項】

一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之載劑。

【第11項】

一種醫藥組合，其包含治療上有效量之如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種治療活性劑。

【第12項】

一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項10之醫藥組合物、或如請求項11之醫藥組合的用途，其用於製造用於治療有需要之個體之藉由mTOR路徑介導之病症或疾病之藥劑。

【第13項】

一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項10之醫藥組合物、或如請求項11之醫藥組合於製造用於治療個體之疾病或病症之藥劑中的用途，其中與該疾病或病症之病理學相關聯之靶

組織、細胞或器官具有足以抑制mTORC1之FKBP12水平。

【第14項】

一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項10之醫藥組合物、或如請求項11之醫藥組合於製造用於治療個體之疾病或病症之藥劑中的用途，該個體具有或先前經確定為具有足以抑制mTORC1之FKBP12水平。

【第15項】

如請求項12至14中任一項之用途，其中該疾病或病症係選自肌肉減少症、皮膚萎縮、櫻桃狀血管瘤、脂溢性角化症、腦萎縮、動脈粥樣硬化、動脈硬化、肺氣腫、骨質疏鬆症、骨關節炎、高血壓、勃起功能障礙、白內障、黃斑變性、青光眼、中風、腦血管疾病(中風)、慢性腎病、糖尿病相關之腎病、肝功能受損、肝纖維化、自體免疫肝炎、子宮內膜增生、代謝功能障礙、腎血管病、聽力喪失、行動不便、認知下降、肌腱僵硬、諸如心臟肥大及/或收縮及/或舒張功能障礙及/或張力過度之心臟功能障礙、導致射血分數下降之心臟功能障礙、免疫衰老、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、癌症、由於免疫監視之減少所致之免疫衰老(導致癌症)、由於免疫功能下降所致之感染、慢性阻塞性肺病(COPD)、肥胖症、味覺喪失、嗅覺喪失、關節炎及II型糖尿病(包括源自糖尿病之併發症，諸如腎衰竭、失明及神經病)。

【第16項】

如請求項12至14中任一項之用途，其中該病症為肝纖維化。

【第17項】

一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如

請求項10之醫藥組合物、或如請求項11之醫藥組合於製造用於治療有需要之個體之疾病或病症之藥劑中的用途，其中該病症或疾病係選自：

- 急性或慢性器官或組織移植排斥；
- 移植血管病變；
- 平滑肌細胞增生及遷移，其導致血管內膜增厚、血管阻塞、阻塞性冠狀動脈粥樣硬化、再狹窄；
- 自體免疫疾病及發炎病狀；
- 哮喘之治療及預防；
- 多藥物抗藥性(MDR)；
- 真菌感染；
- 發炎；
- 感染；
- 年齡相關疾病；
- 神經退化性疾病；
- 增生性病症，特定言之癌症；
- 癲癇發作及癲癇發作相關病症；及
- 粒線體肌病及粒線體壓力。

【第18項】

如請求項17之用途，其中該病症為包括纖維化及/或發炎過程之病症。

【第19項】

如請求項18之用途，其中該病症係選自肝臟及腎臟病症。

【第20項】

如請求項19之用途，其中該肝臟病症係選自：於末期肝病中發生之肝纖維化、肝硬化、由於毒性之肝衰竭、非酒精相關之肝脂肪變性或NASH及酒精相關之脂肪變性。

【第21項】

如請求項19之用途，其中該腎臟病症為腎纖維化。

【第22項】

如請求項21之用途，其中該腎纖維化由於急性腎損傷發生。

【第23項】

如請求項19之用途，其中該腎臟病症為慢性腎臟病症。

【第24項】

如請求項19之用途，其中該腎臟病症為糖尿病性腎病。

【第25項】

一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項10之醫藥組合物、或如請求項11之醫藥組合於製造用於治療有需要之個體之年齡相關病症或疾病之藥劑中的用途，其中該病症或疾病係選自：肌肉減少症、皮膚萎縮、櫻桃狀血管瘤、脂溢性角化症、腦萎縮、動脈粥樣硬化、動脈硬化、肺氣腫、骨質疏鬆症、骨關節炎、高血壓、勃起功能障礙、白內障、黃斑變性、青光眼、中風、腦血管疾病(中風)、慢性腎病、糖尿病相關之腎病、肝功能受損、肝纖維化、自體免疫肝炎、子宮內膜增生、代謝功能障礙、腎血管病、聽力喪失、行動不便、認知下降、肌腱僵硬、諸如心臟肥大及/或收縮及/或舒張功能障礙及/或張力過度之心臟功能障礙、導致射血分數下降之心臟功能障礙、免疫衰老、帕金森氏病、阿茲海默氏病、癌症、由於免疫監視之減少所致之免疫衰老(導致癌

症)、由於免疫功能下降所致之感染、慢性阻塞性肺病(COPD)、肥胖症、味覺喪失、嗅覺喪失、關節炎及II型糖尿病(包括源自糖尿病之併發症，諸如腎衰竭、失明及神經病)。

【第26項】

一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項10之醫藥組合物、或如請求項11之醫藥組合的用途，其用於製造用於治療個體之癌症之藥劑中。

【第27項】

如請求項26之用途，其另外包括PD-1/PDL-1抑制劑。

【第28項】

如請求項26或27之用途，其中該癌症係選自腎癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、子宮肉瘤、子宮內膜子宮癌、子宮內膜癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、纖維肉瘤、胰癌、肝癌、黑色素瘤、白血病、多發性骨髓瘤、鼻咽癌、前列腺癌、肺癌、膠質母細胞瘤、膀胱癌、間皮瘤、頭癌、橫紋肌肉瘤、肉瘤、淋巴瘤及頸癌。

【第29項】

如請求項1、2及6至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或如請求項10之醫藥組合物，或如請求項11之醫藥組合，其用作藥劑。

【第30項】

如請求項1、2及6至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或如請求項10之醫藥組合物，或如請求項11之醫藥組合，其用於預防或治療藉由mTOR路徑介導之病症或疾病。

【第31項】

如請求項1、2及6至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或如請求項10之醫藥組合物，或如請求項11之醫藥組合，其用於預防或治療選自以下之病症或疾病：

- 急性或慢性器官或組織移植排斥；
- 移植血管病變；
- 平滑肌細胞增生及遷移，其導致血管內膜增厚、血管阻塞、阻塞性冠狀動脈粥樣硬化、再狹窄；
- 自體免疫疾病及發炎病狀；
- 哮喘之治療及預防；
- 多藥物抗藥性(MDR)；
- 真菌感染；
- 發炎；
- 感染；
- 年齡相關疾病；
- 神經退化性疾病；
- 增生性病症，特定言之癌症；
- 癲癇發作及癲癇發作相關病症；
- 粒線體肌病及粒線體壓力；及
- 顯示使年齡相關疾病更可能之可治療病狀，諸如存在誘導衰老之細胞因子增加之環境。

【第32項】

如請求項1、2及6至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或如請求項10之醫藥組合物，或如請求項11之醫藥組合，其用於預防或治

療包括纖維化或發炎過程之病症或疾病。

【第33項】

如請求項32使用之化合物，其中該病症係選自肝臟及腎臟病症。

【第34項】

如請求項33使用之化合物，其中該肝臟病症係選自於末期肝病中發生之肝纖維化、肝硬化、由於毒性之肝衰竭、非酒精相關之肝脂肪變性或NASH及酒精相關之脂肪變性。

【第35項】

如請求項33使用之化合物，其中該腎臟病症為由於急性腎損傷發生之腎纖維化。

【第36項】

如請求項33使用之化合物，其中該腎臟病症為慢性腎臟病症。

【第37項】

如請求項33使用之化合物，其中該腎臟病症為糖尿病性腎病。

【第38項】

如請求項1、2及6至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或如請求項10之醫藥組合物，或如請求項11之醫藥組合，其用於預防或治療選自以下之年齡相關病症或疾病：肌肉減少症、皮膚萎縮、櫻桃狀血管瘤、脂溢性角化症、腦萎縮(亦稱作癡呆)、動脈粥樣硬化、動脈硬化、肺氣腫、骨質疏鬆症、骨關節炎、高血壓、勃起功能障礙、白內障、黃斑變性、青光眼、中風、腦血管疾病(中風)、慢性腎病、糖尿病相關之腎病、肝功能受損、肝纖維化、自體免疫肝炎、子宮內膜增生、代謝功能障礙、腎血管病、聽力喪失、行動不便、認知下降、肌腱僵硬、諸如心臟肥大及

/或收縮及/或舒張功能障礙及/或張力過度之心臟功能障礙、導致射血分數下降之心臟功能障礙、免疫衰老、帕金森氏病、阿茲海默氏病、癌症、由於免疫監視之減少所致之免疫衰老(導致癌症)、由於免疫功能下降所致之感染、慢性阻塞性肺病(COPD)、肥胖症、味覺喪失、嗅覺喪失、關節炎及II型糖尿病(包括源自糖尿病之併發症，諸如腎衰竭、失明及神經病)。

【第39項】

如請求項1、2及6至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或如請求項10之醫藥組合物，或如請求項11之醫藥組合，其用於預防或治療癌症。

【第40項】

如請求項1、2及6至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或如請求項10之醫藥組合物，或如請求項11之醫藥組合，其用於治療腎癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、子宮肉瘤、子宮內膜子宮癌、子宮內膜癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、纖維肉瘤、胰癌、肝癌、黑色素瘤、白血病、多發性骨髓瘤、鼻咽癌、前列腺癌、肺癌、膠質母細胞瘤、膀胱癌、間皮瘤、頭癌、橫紋肌肉瘤、肉瘤、淋巴瘤或頸癌。

