

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3745772号
(P3745772)

(45) 発行日 平成18年2月15日(2006.2.15)

(24) 登録日 平成17年12月2日(2005.12.2)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 498/18 (2006.01) C O 7 D 498/18
A 6 1 K 31/436 (2006.01) A 6 1 K 31/436
A 6 1 P 37/06 (2006.01) A 6 1 P 37/06

請求項の数 4 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願平7-516544	(73) 特許権者	597011463
(86) (22) 出願日	平成6年12月16日(1994.12.16)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(65) 公表番号	特表平9-506604		スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
(43) 公表日	平成9年6月30日(1997.6.30)		ユトラーセ 35
(86) 国際出願番号	PCT/EP1994/004191	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開番号	W01995/016691		弁理士 青山 稜
(87) 国際公開日	平成7年6月22日(1995.6.22)	(74) 代理人	100067035
審査請求日	平成13年12月14日(2001.12.14)		弁理士 岩崎 光隆
(31) 優先権主張番号	9325800.2	(74) 代理人	100064610
(32) 優先日	平成5年12月17日(1993.12.17)		弁理士 中嶋 正二
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(72) 発明者	コッテンス、シルベイン
(31) 優先権主張番号	9325802.8		スイス国ツェーハー-4108ヴィッター
(32) 優先日	平成5年12月17日(1993.12.17)		スヴィル、イン・デン・レーベン12番
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

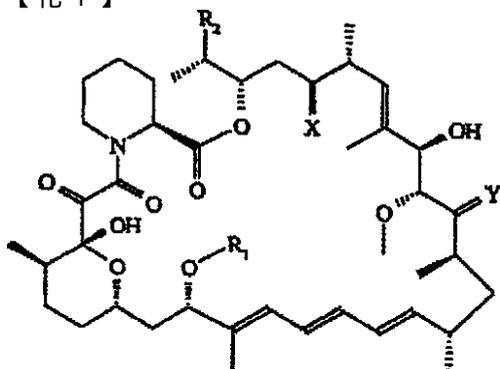
(54) 【発明の名称】 免疫抑制剤として有用なラパマイシン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



〔式中、

R₁ は、アルキニルまたはヒドロキシアルキニル；

R₂ は、式IIまたは式III

コキシアルキル、アシルアミノアルキルおよびアミノアルキルから選択され； R_4 がメチルであり；ならびにXおよびYがそれぞれ独立してO、(H, OH)および(H, C_{1-4} アルコキシ)から選択される基である式Iである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

式中、 R_1 が(所望によりヒドロキシ置換) C_{3-6} アルコ-2-イニルであり； R_2 が式IIであり； R_3 がH、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキルであり； R_4 がメチルであり；ならびにXおよびYがOである式Iである、請求項2記載の化合物。

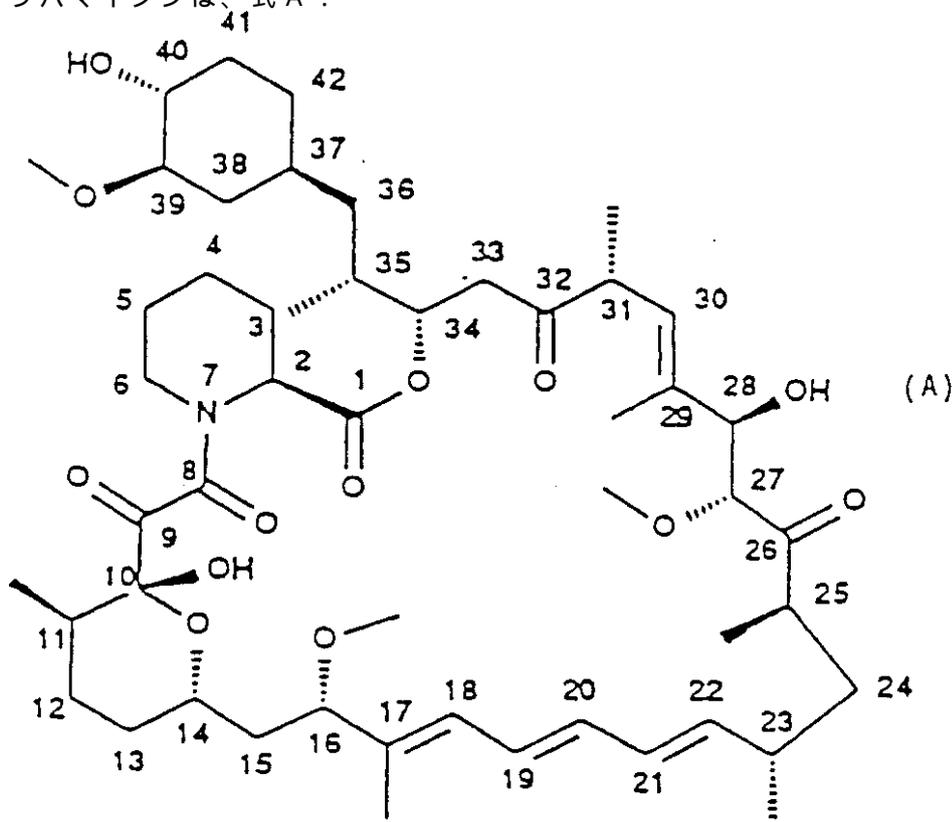
【請求項4】

- i. 16-デメトキシ-16-(ペント-2-イニル)オキシ-ラパマイシン
 - ii. 16-デメトキシ-16-(プト-2-イニル)オキシ-ラパマイシン
 - iii. 16-デメトキシ-16-(プロパルギル)オキシ-ラパマイシン
 - iv. 16-デメトキシ-16-(4-ヒドロキシ-プト-2-イニル)オキシ-ラパマイシン
 - v. 16-デメトキシ-40-O-(2-メトキシエチル)-16-(ペント-2-イニル)オキシ-ラパマイシン
- から選択される、請求項1記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、ラパマイシンの新規デメトキシ誘導体を含み、このような誘導体は、特に免疫抑制剤として薬学的実用性を有する。

ラパマイシンは、式A：



で示される構造式を有する、ストレプトマイセス・ヒグロスコピクス(*Streptomyces hygroscopicus*)により産生される既知のマクロライド系抗生物質である。例えば、McAlpine J.B.ら、*J. Antibiotics*(1991)44:688; Schreiber S.L.ら、*J. Am. Chem. Soc.*(1991)113:7433; 米国特許第3929992号、参照。(ラパマイシンについて、種々の番号付の方法が提案されている。混乱を避けるために、特定のラパマイシン誘導体の本明細書に記載されている場合、名称は式Aの番号付の方法に対応して記載する。)ラパマイシンは非常に有効な免疫抑制剤であり、また抗癌および抗真菌活性を有することも示されている。しかしな

10

30

40

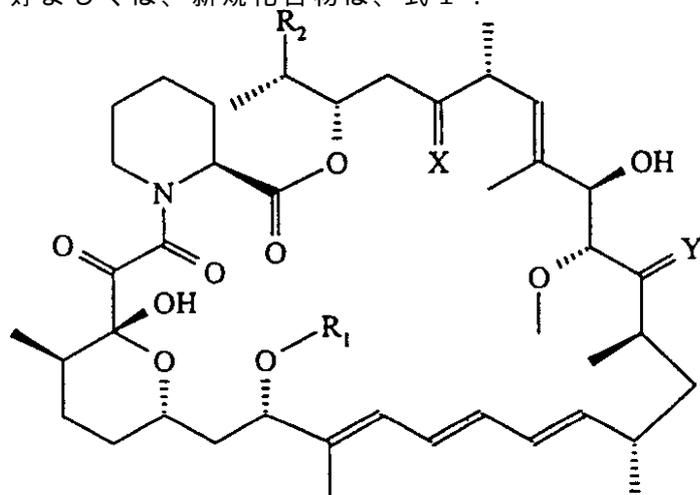
50

がら、その医薬としての実用性は、その非常に低く、変化しやすい生体内利用能およびその高い毒性により制限されている。更に、ラパマイシンは難溶性であり、安定なガレヌス製剤の調剤が難しい。多くのラパマイシン誘導体が知られている。ある16-O-置換ラパマイシンが、その内容を引用して本明細書に包含するWO94/02136に記載されている。40-O-置換ラパマイシンは、例えば、全てその内容を引用して本明細書に包含する米国特許第5258389号およびPCT/EP93/02604(O-アリアルおよびO-アルキルラパマイシン); WO92/05179(カルボン酸エステル)、米国特許第5118677号(アミドエステル)、米国特許第5118678号(カルバメート)、米国特許第5100883号(フッ素化エステル)、米国特許第5151413号(アセタール)および米国特許第5120842号(シリルエーテル)に記載されている。32-O-ジヒドロまたは置換ラパマシシンは、例えば、その内容を引用して本明細書に包含する米国特許第5256790号に記載されている。

本発明により、ラパマイシンのある新規デメトキシ誘導体(新規化合物)がラパマシシンよりも改善された薬学的特性を有し、高い安定性および生体内利用能を示し、ガレヌス製剤の製造を非常に容易にし、より有効な免疫抑制剤であることが判明した。新規化合物は、ラパマイシンの16位および/または39位のメトキシ基が除去され、選択した置換基で置換されているラパマイシンの含む。特定の理論に縛られることなく、我々は、これらのラパマイシンの特定のメトキシ基は代謝攻撃の標的であり、活性が残るかある場合は促進さえされ、同時に代謝攻撃への感受性を減少させるように、所望により分子の更なる特定の修飾と組み合わせて、特定の選択した置換基で置換できるという仮説を立てている。

新規化合物は、特に(i)16位のメトキシ基が他の置換基、好ましくは(所望によりヒドロキシ置換)アルキニルオキシ基で置換されているおよび/または(ii)39位のメトキシ基が39位の炭素原子と共に除去され、ラパマイシンのシクロヘキシル環が39位のメトキシ基を欠くシクロペンチル環である(即ち、39-デメトキシ-40-デスオキシ-39-置換-42-ノル-ラパマイシン、本明細書において、単にシクロペンチルラパマイシンと記載することもある)ラパマイシンの含む。分子の残りは、ラパマイシンまたは例えば上記のような免疫抑制誘導体および同族体のものである。所望により、分子は、例えば、ラパマイシンの40位をアルキル化しおよび/または32-カルボニルを還元するような更なる修飾を受ける。

好ましくは、新規化合物は、式I:



式 I

[式中、

R₁は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキニル、アリアル、チオアルキル、アリアルアルキル、ヒドロキシアリアルアルキル、ヒドロキシアリアル、ジヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキルアリアルアルキル、ジヒドロキシアルキルアリアルアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアリアルアルキル、ハロアルキル、ハロアリアル、ハ

10

20

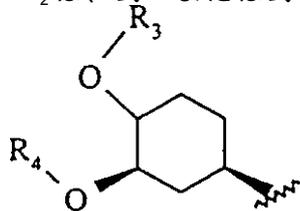
30

40

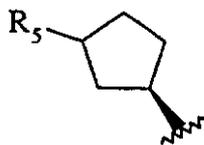
50

ロアリアルアルキル、アシルオキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアミドアルキル、アシルアミドアルキル、アリアルスルホンアミドアルキル、アリル、ジヒドロキシアルキルアリル、ジオキサニルアリル、カルボアルコキシアルキルおよびアルキルシリルから選択される基；好ましくは不飽和置換基；更に好ましくは芳香族またはアルキニル置換基；更に好ましくはアルキニル、ヒドロキシアルキニル、ベンジル、アルコキシベンジルまたはクロロベンジル(ここで、置換ベンジルはオルト置換)；最も好ましくはアルキニルまたはヒドロキシアルキニル；

R₂は、式IIまたは式III



式 II



式 III

(式中、R₃は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、チオアルキル、アリアルアルキル、ヒドロキシアリアルアルキル、ヒドロキシアリアル、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキルアリールアルキル、ジヒドロキシアルキルアリールアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアミドアルキル、アシルアミドアルキル、アリアルスルホンアミドアルキル、アリル、ジヒドロキシアルキルアリル、ジオキサニルアリル、カルボアルコキシアルキルおよびアルキルシリルから選択される基；好ましくはヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アシルアミノアルキル、アルコキシアルキルおよびアミノアルキル；特にヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシエトキシエチル、メトキシエチルおよびアセチルアミノエチル；

R₄は、H、メチルまたはR₃と一緒にC₂₋₆アルキレンを形成する；

R₅は、置換または非置換アシル(例えば、ホルミル、カルボキシ、アミドまたはエステル)、オキシメチル、イミノメチルまたはジオキシメチリン(例えば、-O-CH-O-)；

好ましくは(i)オキシメチル、例えばヒドロキシメチル、例えば一般にR₆O-CH₂-、ここでR₆は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、アミノ、アシル(例えばアルキルカルボニル、アリアルカルボニル、ヘテロアリアルカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、アミノアルキルカルボニルまたはホルミル)、チオアルキル、アリアルアルキル、ヒドロキシアリアルアルキル、ヒドロキシアリアル、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキルアリールアルキル、ジヒドロキシアルキルアリールアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアミドアルキル、アシルアミドアルキル、アリアルスルホンアミドアルキル、アリル、ジヒドロキシアルキルアリル、ジオキサニルアリル、カルボアルコキシアルキルおよびアルキルシリルから選択される基；(ii)アシル、例えば(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル、(モルホリン-4-イル)-カルボニルまたはN-メチル-N-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-カルバモイル、例えば一般にR₇CO-、ここでR₇は、H、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、アミド、アルコアミド、アミノ酸残基、またはN,N-二置換アミド、ここで置換基は(a)アルキル、アリアル、アリアルアルキルまたはアルキルアリールから選択される基または(b)ヘテロ環構造を形成する(例えば、モルホリノまたはピペラジノ)；(iii)イミノメチル、例えばp-トルエンスルホニルヒドラゾノメチル、例えば一般にR₈NCH-、ここでR₈は、アルキル、アリアル、アミノ、アルキルアミノ、アリアルアミノまたはアリアルスルホニルアミノ；または(iv)ジオキシ置

換アミノ；

10

20

30

40

50

換ジオキシメチリン化合物、例えば O 、 O - (アルキレン) - ジオキシメチリン (即ち、2 個の酸素原子がアルキレン基により結合して) から選択される基 ; および

X および Y は、独立して、 O 、 (H, OH) および (H, OR_9) 、ここで R_9 は、アルキル (好ましくは C_{1-4} アルキル)、アシル (例えばアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、アミノアルキルカルボニルまたはホルミル)、またはアリールから選択される基 ;

ここで、“アルキ(アルコ)” または “アルキル” は、所望により酸素 (- O -) 架橋により中断されていてもよい C_{1-10} (好ましくは C_{1-6}) 脂肪族置換基 (分枝、直鎖または環状) を意味する ; および “アル” または “アリール” は、単環式であり、所望によりヘテロ環式であってよく、所望により置換されていてもよい、 C_{4-14} 芳香族置換基 (例えば、トリル、フェニル、ベンジル、ピリジル等) を意味する ;

10

ただし、 R_2 が式 II である場合、 R_1 がメチル以外であり、(i) R_3 がヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アシルアミノアルキルおよびアミノアルキルから選択される基である ; および / または (ii) X が O 以外である ; および / または (iii) R_1 が (所望によりヒドロキシ置換) アルキニル、好ましくは (所望によりヒドロキシ置換) アルク - 2 - イニル、例えばプロポ - 2 - イニル、ブト - 2 - イニル、ペント - 2 - イニルまたは 4 - ヒドロキシ - ブト - 2 - イニルである ;

および更に、 R_1 がメチルである場合、 R_2 が式 III である。]

で示される構造を有するものである。

式 I で示されるデメトキシラパマイシンは、また

20

(a) R_1 が (i) ベンジル、オルト - アルコキシベンジルおよびクロロベンジル (特にベンジルまたはオルト - メトキシベンジル) から選択される基、または (ii) (所望によりヒドロキシ置換) アルキニル、好ましくは (所望によりヒドロキシ置換) アルコ - 2 - イニル、特に (i) プロポ - 2 - イニル、ブト - 2 - イニル、ペント - 2 - イニルおよび 4 - ヒドロキシ - ブト - 2 - イニル ; R_2 が式 II ; R_3 が H 、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アシルアミノアルキルおよびアミノアルキルから選択される基 ; R_4 がメチル ; ならびに X および Y がそれぞれ独立して O 、 (H, OH) および $(H, C_{1-4}$ アルコキシ) から選択される基である 16 - O - 置換ラパマイシン ;

および最も好ましくは R_1 がアルキニルまたはヒドロキシアルキニル、特に (所望によりヒドロキシ置換) C_{3-6} アルコ - 2 - イニル ; R_2 が式 II ; R_3 が H 、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル ; R_4 がメチル ; ならびに X および Y が O である 16 - O - 置換ラパマイシン ;

30

(b) R_1 がアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、チオアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシアリールアルキル、ヒドロキシアリール、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキルアリールアルキル、ジヒドロキシアルキルアリールアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアミドアルキル、アシルアミドアルキル、アリールスルホンアミドアルキル、アリル、ジヒドロキシアルキルアリル、ジオキサニルアリル、カルボアルコキシアルキルおよびアルキルシリル (特にアルキニル)、ここで “アルキ(アルコ)” は、所望により酸素 (- O -) 架橋により中断されていてもよい C_{1-10} 脂肪族置換基 (分枝、直鎖または環状) を意味し、アリールは単環式芳香族置換基を意味する ; ただし、 R_1 がメチルである場合、化合物は 16 - エピ - ラパマイシンである ; R_2 が II ; R_3 が H ; R_4 がメチル ; ならびに X および Y が O である 16 - O - 置換ラパマイシン ;

40

(c) R_2 が式 III ならびに R_1 、 R_5 、 X および Y が上記で定義の意味 ; 例えば R_1 がメチル、 X および Y が O であり、 R_5 が置換または非置換アシル (例えばホルミル、カルボキシ、アミドまたはエステル)、オキシメチル、イミノメチルまたはジオキシメチリン (例えば - O - CH - O -) ; 例えば (i) オキシメチル、例えば $R_6O - CH_2 -$ 、ここで R_6 が H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、チオアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシアリールアルキル、ヒドロキシアリール、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル

50

ル、ヒドロキシアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキルアリーールアルキル、ジヒドロキシアルキルアリーールアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアミドアルキル、アシルアミドアルキル、アリーールスルホンアミドアルキル、アリル、ジヒドロキシアルキルアリル、ジオキソラニルアリル、カルボアルコキシアルキルおよびアルキルシリルから選択される基；(ii)アシル、例えば R_7CO- 、ここで R_7 はH、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、アミド、アルコアミド、アミノ酸残基またはN、N-置換アミド(ここで、置換基はヘテロ環構造(例えばモルホリノまたはピペラジノ)を形成する)から選択される基；(iii)イミノメチル、例えばアルキルイミノメチル、アリーールイミノメチルまたはヒドラゾノメチル；または(iv)ジオキシ置換ジオキシメチリン化合物、例えばO、O-(アルキレン)-ジオキシメチリン(すなわち、2個の酸素がアルキレン基により結合されている)；ここで“アルキ(アルコ)”は、所望によりその炭素鎖が酸素(-O-)架橋により中断されていてもよい C_{1-6} 、好ましくは C_{1-3} 脂肪族置換基(分枝、直鎖または環状)を意味する；およびアリーールは芳香族、好ましくは単環芳香族を意味するシクロペンチルラパマイシンを含む。

特に好ましい式Iで示される化合物は

1. 16-デメトキシ-16-(ペント-2-イニル)オキシ-ラパマイシン
2. 16-デメトキシ-16-(プト-2-イニル)オキシ-ラパマイシン
3. 16-デメトキシ-16-(プロパルギル)オキシ-ラパマイシン
4. 16-デメトキシ-16-(4-ヒドロキシ-プト-2-イニル)オキシ-ラパマイシン
5. 16-デメトキシ-16-ベンジルオキシオキシ-40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン
6. 16-デメトキシ-16-ベンジルオキシ-ラパマイシン
7. 16-デメトキシ-16-オルト-メトキシベンジル-ラパマイシン
8. 16-デメトキシ-40-O-(2-メトキシエチル)-16-(ペント-2-イニル)オキシ-ラパマイシン
9. 39-デメトキシ-40-デスオキシ-39-ホルミル-42-ノル-ラパマイシン
10. 39-デメトキシ-40-デスオキシ-39-ヒドロキシメチル-42-ノル-ラパマイシン
11. 39-デメトキシ-40-デスオキシ-39-カルボキシ-42-ノル-ラパマイシン
12. 39-デメトキシ-40-デスオキシ-39-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)カルボニル-42-ノル-ラパマイシン
13. 39-デメトキシ-40-デスオキシ-39-(モルホリン-4-イル)カルボニル-42-ノル-ラパマイシン
14. 39-デメトキシ-40-デスオキシ-39-[N-メチル, N-(2-ピリジン-2-イル-エチル)]カルバモイル-42-ノル-ラパマイシン
15. 39-デメトキシ-40-デスオキシ-39-(p-トルエンスルホニルヒドラゾノメチル)-42-ノル-ラパマイシン

を含む。
本化合物は、ラパマイシンまたはラパマイシン誘導体から、一般に下記のようにして製造する：

1. 所望の化合物が、 R_1 がメチル以外である式Iで示される化合物である場合、16-Oの修飾は(i)ラパマイシンまたはラパマイシン誘導体を SeO_2 および化合物 R_1-OH (ここで、 R_1 は上記で定義の意味)と、好適な反応条件下、例えば上昇させた温度で反応させる；または好ましくは(ii)ラパマイシンまたはラパマイシン誘導体を酸、例えばp-トルエンスルホン酸および求核物質、例えば R_1-OH と室温で、好適な非極性溶媒、例えばジクロロメタン、アセトニトリルまたはTHF中で反応させるかいずれかである。

10

20

30

40

50

2. 所望の化合物が、 R_2 が式IIおよび R_3 がH以外である式Iで示される化合物である場合、例えば、C40ヒドロキシのO-アルキル化は、遊離基に結合した有機基(例えば、 R_3-Z 、ここで R_3 は上記で定義の有機基、例えばO-置換基として望ましいアルキル、アリルまたはベンジル分子、Zは遊離基、例えば $CCl_3C(NH)O$ または CF_3SO_3)との、好適な条件下、例えば、Zが $CCl_3C(NH)O$ である場合、トリフルオロメタンスルホン酸、カンファースルホン酸、p-トルエンスルホン酸またはそれらの対応するピリジニウムまたは置換ピリジニウム塩のような酸の存在下、またはZが CF_3SO_3 である場合、ピリジン、置換ピリジン、ジイソプロピルエチルアミンまたはペンタメチルピペリジンのような塩基の存在下での反応により、またはラパマイシンの40-O-アルキル化について米国特許5258389号またはPCT/EP93/02604に記載の方法と同様に行う。

10

3. 所望の化合物が、 R_2 が式IIIである式Iで示される化合物である場合、式IIのシクロヘキシル環の式IIIのシクロペンチル環への変換は、モルホリノサルファートリフロリドとの反応により達成され、アルデヒド化合物が得られる(例えば、 R_5 はホルミル)。このようにして得た化合物を、次いで、アルデヒドからカルボン酸(例えば、 R_5 はカルボキシ)に酸化するかまたはアルデヒドからアルコール(例えば、 R_5 はヒドロキシメチル)に還元する。更に本発明の別の化合物を作るためのO-置換または修飾は、当業者に既知の方法に従って、例えば以下の一般的工程により行う:(i)オキシメチル誘導体のために、アルコール化合物を上記の40-O-置換と同じように反応させる;(ii)アシル誘導体について、カルボン酸化合物を所望のアミンまたはアルコールと、活性化剤または結合剤、例えば、オキサリルクロリドまたはジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下反応させ、所望のアミドまたはエステル化合物をそれぞれ得る;および(iii)イミノメチルまたはジオキシメチリン化合物について、アルデヒド化合物を所望のアミンまたはアルキレンジオールと、それぞれ酸性条件下で縮合する。

20

4. 所望の化合物が、XがO以外である式Iで示される化合物である場合、32-O-ジヒドロ化合物(ここで、Xは(X, OH))を、例えばラパマイシンの28位および40位のヒドロキシ基を、例えばトリエチルシリルエーテル保護基を使用してO-保護し、保護化合物を、例えば、L-セレクトリドを使用して還元し、所望により、例えば緩和な酸性条件下で、ラパマイシンから32-O-ジヒドロ-ラパマイシンの製造について記載している米国特許第5256790号の方法と同様に脱保護する。32位ヒドロキシ基の置換が所望の場合、28, 40-O, O-保護化合物を、例えば上記の40-Oアルキル化の記載のようにアルキル化し、アシル化し、またはそうでなければ例えば、米国特許第5256790号に記載の方法と同様にO-置換する。

30

上記の方法は、好ましくはラパマイシンを最高の出発物質として使用して、他の任意の条件で行い得る。必要な場合、出発物質および中間体を、上記反応を行う前に保護し(例えば工程4で記載のようなO-保護)、所望の最終産物を得るために脱保護し得る。

新規化合物は、特に以下の病気に有用である:

a) 例えば、急性拒絶の処置および予防; 例えば、異種移植片拒絶に関連するような超急性拒絶の処置および予防; 例えば、移植片-管病に関連する慢性拒絶の処置および予防を含む、例えば、心臓、肺、複合心臓-肺、肝臓、腎臓、膵臓、皮膚または角膜移植の受容者の処置のための器官または組織移植拒絶反応の予防または処置。新規化合物は、骨髄移植の後のような移植片対宿主病の処置および予防もまた示唆される。

40

b) 自己免疫疾患および炎症性疾患、特に関節炎(例えば、慢性関節リウマチ、慢性進行性関節炎および変形関節炎)およびリウマチのような自己免疫疾患を含む病因の炎症性疾患の処置および予防。本発明の化合物を用い得る特定の自己免疫疾患は、自己免疫血液学的疾患(例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆および特発性血小板減少症を含む)、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、乾癬、スチーブンス・ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫炎症性腸疾患(例えば、腫瘍性大腸炎およびクローン病を含む)、内分泌性眼病、甲状腺機能亢進症、サルコイドーシス、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、

50

若年性糖尿病 (I 型糖尿病)、ぶどう膜炎 (前部および後部)、乾性角結膜炎および春季カタル、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、糸球体腎炎 (ネフローゼ症候群ありおよびなし、例えば特発性ネフローゼ症候群または微少変化ネフローゼ症候群) および若年性皮膚筋炎を含む。

c) 喘息の処置および予防。

d) 多剤耐性 (MDR) の処置。新規化合物は、MDR に関連する膜輸送分子である P - 糖タンパク質 (Pgp) を抑制する。MDR は、薬物が Pgp により細胞外に排出されてしまうため慣用化学療法に反応しなくなる、癌患者および AIDS 患者にとって特に問題である。新規化合物は、従って、多剤耐性癌または多剤耐性 AIDS のような多剤耐性状態の処置および制御において他の化学療法剤の作用を増大させるのに有用である。

10

e) 増殖性疾患、例えば癌、過増殖性皮膚疾患等の処置。

f) 真菌感染の処置。

g) 特にステロイドの活性との相乗作用における、炎症の処置および予防。

h) 感染、特に Mip または Mip 様因子を有する病原体による感染の処置および予防。

従って、本発明は、新規中間体または医薬として使用するための本明細書に記載の新規化合物、有効量の新規化合物を必要とする患者に投与することによる上記疾患の処置または予防法、上記疾患の処置または予防用医薬の製造における新規化合物の使用、および薬学的に許容可能な希釈剤または担体と組み合わせたまたは結合させた新規化合物を含む医薬組成物を提供する。

新規化合物は、処置を必要とする患者に薬学的に許容可能な形で薬学的有効量を投与することにより使用する。新規化合物の適当な量は、もちろん、例えば処置すべき状態 (例えば、病気のタイプまたは耐性の特性)、所望の作用および投与形態に依存して変化する。しかしながら、一般に、0.05 から 5 または 10 mg/kg/日までの量の経口投与、例えば、0.1 から 2 または 7.5 mg/kg/日、一回投与、または 1 日当たり 2 から 4 x、または 0.01 から 2.5 または 5 mg/kg/日までの量、例えば 0.05 または 0.1 から 1.0 mg/kg/日までの量の非経口投与、例えば静脈内、例えば i.v. 点滴または注射により、十分な結果が得られる。患者への好適な一日量は、従って 500 mg p.o.、例えば 5 から 1000 mg p.o.、または 0.5 から 125 から 250 mg i.v. まで、例えば 2.5 から 50 mg i.v. である。

20

あるいは、そして好ましくは、投与量は患者特異的方法で設定し、例えば RIA 技術で測定されるような血中濃度により予備決定を提供するようにする。従って、患者投与量は、RIA により測定した血中濃度が 50 または 150 から 500 または 1000 ng/ml までの範囲の定常進行を達成するように、即ち、現在シクロスポリン (Ciclosporin) 免疫抑制治療で使用されているのと同じ方法で、調整し得る。

30

新規化合物は、単一活性成分として、または他の医薬と組み合わせて投与し得る。例えば、移植片対宿主病、移植拒絶反応または自己免疫疾患の予防および処置のような免疫抑制適用において、新規化合物はサイクロスポリン類 (cyclosporins) またはアスコマイシン類、またはそれらの免疫抑制類似体、例えばサイクロスポリン A、サイクロスポリン G、FK-506 等; コルチコステロイド; シクロホスファミド; アザチオプリン; メトトレキサート; プレキナール; レフルノミド; ミゾリピン; 免疫抑制モノクローナル抗体、例えば白血球受容体に対するモノクローナル抗体、例えば MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD25、CD28、CTLA4、B7、CD45 または CD58 もしくはそれらの配位子; または他の免疫調節性化合物と組み合わせて使用し得る。

40

免疫抑制適用、例えば器官または組織移植拒絶反応の処置および予防の適用において、組み合わせは、最も好ましくは免疫抑制サイクロスポリン類 (例えばサイクロスポリン A) およびアスコマイシン類 (例えば FK-506) のような IL-2 転写阻害剤とである。抗炎症適用において、新規化合物は、また抗炎症剤、例えばコルチコステロイドと共に使用し得る。抗感染適用において、新規化合物は他の抗感染剤、例えば抗ウイルス剤または抗生物質と共に使用できる。

新規化合物は、既知の経路により、特に、例えば飲料用溶液、錠剤またはカプセルの形で

50

腸内、例えば経口で、または例えば注射可能溶液または懸濁液の形で非経口で投与する。経口投与用の好適な単位用量形態は、例えば、1から50mg、通常1から10mgの本発明の化合物を含む。新規化合物を含む医薬組成物は、例えば、当業者には明白であろうEPA第0041795号に記載のように、ラパマイシン含有医薬組成物と同様にして調剤し得る。

新規化合物の薬理活性は、例えば、以下の試験により証明される：

1. リンパ球混合培養反応(MLR)

リンパ球混合培養反応は、元来、同種移植片に関連して、可能性のある器官提供者と受容者の間の組織適合性の評価のために開発され、インビトロ免疫反応の最も確立されたモデルの一つである。例えば、T.Meo "Immunological Methods"、L.LefkovitsおよびB.Peris 10
編、Academic Press、N.Y.、227 - 239頁(1979)に記載のように、マウスモデルMLRを新規化合物の免疫抑制作用を証明するために使用する。Balb/cマウス(雌、8 - 10週齢)の脾臓細胞(0.5×10^6)を、CBAマウス(雌、8 - 10週齢)の放射線処理(2000ラド)またはマイトマイシンC処理脾臓細胞 0.5×10^6 と、5日間、共インキュベーションする。放射線処理同種移植細胞は、Balb/c脾臓細胞で増殖反応を誘発し、それは標識前駆体のDNA取り込みにより測定できる。刺激細胞は、放射線処理(またはマイトマイシンC処理)されているため、Balb/c細胞に増殖で応答しないが、その抗原性は残っている。新規化合物のBalb/c細胞における抗増殖性作用を種々の希釈で測定し、細胞増殖の50%阻害をもたらす濃度(IC₅₀)を計算する。全ての試験した新規化合物は、この 20
検定で活性である。実施例のアルキニル誘導体は特に有効な免疫抑制剤であり、この検定のラパマイシンと比較したIC₅₀が0.3 - 0.8、即ちラパマイシンよりも3xまで活性である。

2. IL-6媒介増殖

新規化合物の成長因子関連信号伝達経路を妨害する能力を、インターロイキン-6(IL-6)依存性マウスハイブリドーマ細胞系を使用して評価する。検定を96ウェルマイクロタイタープレートで行う。5000細胞/ウェルを、組換えIL-6 1ng/ml添加無血清培地(M.H.SchreierおよびR.Teesら、Immunologic al methods、I.LefkovitsおよびB.Pernis編、Academic Press、1981、Vol.II、263 - 275頁記載のような)で培養する。試験サンプル存在下または非存在下での66時間のインキュベーションに続いて、細胞を $1 \mu Ci(^3H)$ -チミジン/ウェルで更に6時間パルスし、回収し、液体シンチレーションで計数する。 (^3H) -チミジンのDNAへの取り込みは細胞数増加と関連し、従って細胞増殖の目盛りである。試験サンプルの一連の希釈は、細胞増殖の50%阻害をもたらす濃度(IC₅₀)の計算を可能にする。試験した全ての新規化合物はこの検定で活性である。実施例のアルキニル誘導体が特に有効な免疫抑制剤であり、この検定においてラパマイシンと比較したIC₅₀が0.2から0.9、即ち、ラパマイシンよりも5xまで活性である。

3. マクロフィリン結合検定

ラパマイシンおよび構造的に関連のある免疫抑制剤、FK-506は、両方ともマクロフィリン-12(FK-506結合タンパク質またはFKBP-12としても既知)にインビポで結合することが知られており、この結合はこれらの化合物の免疫抑制活性に関連があると考えられている。新規化合物は、競合結合検定で証明されるように、また、強くマクロフィリン-12に結合する。この検定において、BSAに結合したFK-506をマイクロタイターウェルをコートするのに使用する。ピオチニル化組換えヒトマクロフィリン-12(biot-MAP)を、非動化FK-506に、試験サンプルの存在下または非存在下で結合させる。(非特異的結合マクロフィリン除去のための)洗浄後、結合biot-MAPをストレプトアビジン-アルカリホスファターゼ接合体とインキュベーションすることにより評価する。読み取りは405nmのODである。試験サンプルのbiot-MAPへの結合は、FK-506に結合するbiot-MAPの量の減少、即ちOD405の減少をもたらす。試験サンプルの連続希釈は、非動化FK-506に結合するbiot-MAPの50%阻害をもたらす濃度(IC₅₀)の決定を可能にする。試験した新規化合物は、良好なFKBPへの 40
50

結合をこの検定で示す。

4. 局所移植片対宿主(G v H)反応

新規化合物のインビボ作用は、例えば、Fordら、TRANSPLANTATION 10(1970)258に記載のように、好適な動物モデルにおいて提供される。6週齢、雌ウイスター/フルス(WF)ラット脾臓細胞(1×10^7)を、体重約100gの雌(F344 x WF)F₁ラットの左後足に0日に皮下注射する。動物を連続4日間処理し、膝窩リンパ節を除き、7日目に秤量する。2つのリンパ節の重量の差を反応を評価するパラメーターとして取る。

5. ラットにおける腎臓同種移植片反応

雌フィッシャー344ラットの一つの腎臓を、端々吻合を使用して、片側のみ(左側)腎摘除したWF受容ラットの腎臓血管に移植する。処置を、移植の日から開始して14日目まで続ける。反対側の腎臓摘除を移植7日後に行い、受容者に供給者腎臓の働きのみに頼らせる。移植片受容者の生存を、機能的移植片のパラメーターとして取る。

6. ラットにおける実験的アレルギー性脳脊髄炎(EAE)

EAEにおける新規化合物の作用を、例えば、Levine & Wenk、AMER. J. PATH. 47(1965)61; McFarlinら、J. IMMUNOL. 113(1974)712; Borel、TRANSPLANT. & CLIN. IMMUNOL. 13(1981)3に記載の方法により測定する。EAEは、多発性硬化症の広く認められるモデルである。雄ウイスターラットの後足に、ウシ脊索とフロインド完全アジュバントの混合物を注射する。疾病の病状(尾および両後足の麻痺)は、通常16日以内に発症する。病気の動物の数および病気の発症時間を記録する。

7. フロインドアジュバンド関節炎

実験誘発関節炎に対する作用は、例えば、Winter & Nuss、ARTHRITIS & RHEUMATISM 9(1966)394; Billingham & Davies、HANDBOOK OF EXPERIMENTAL PHARMACOL (Vane) & Ferreira編、Springer-Verlag、ベルリン)50/II(1979)108-144に記載の方法を使用して示す。OFAおよびウイスターラット(雄または雌、体重150g)の尾の根元または後ろ足に、凍結乾燥加熱殺菌マイコバクテリウム・スメグマティス(Mycobacterium smegmatis) 0.6mg含有鉱物油0.1mlをi.c.注射する。関節炎モデルの発症により、アジュバント(1-18日目)の注射直後に処置を開始する：確立された関節炎モデルの処置は14日目に開始し、その時には2回目の炎症が十分発生している(14-20日目)。実験の最後に、関節の腫張をマイクロカリパスにより測定する。ED₅₀は対照の半分に腫張(1回目および2回目)を減少させる経口用量(mg/kg)である。

8. 抗癌およびMDR活性

新規化合物の抗癌活性および多剤耐性を軽減することによる抗癌剤の効能を増大させる能力を、例えば、抗癌剤、例えばコルヒチンまたはエトポシドを、インビトロでは多剤耐性細胞および細胞感受性細胞に、または多剤耐性または医薬感受性癌または感染を有する動物に、試験すべき新規化合物との共投与有りまたは無しで投与することにより、および新規化合物単独を投与することにより証明する。このようなインビトロ試験は、任意の医薬耐性細胞系および対照(親)細胞系を使用して行う。例えばLingら、J. Cell. Physiol. 83, 103-116(1974)およびBech-Hansenら、J. Cell. Physiol. 88, 23-32(1976)参照。選択する特定のクローンは、多剤耐性(例えば、コルヒチン耐性)系CHR(サブクローンC5S3.2)および親、感受性系AUX B1(サブクローンAB1 S11)である。インビボ抗癌および抗MDR活性は、例えば、多剤耐性および医薬感受性癌細胞を注射したマウスにおいて示される。医薬物質DR、VC、AM、ET、TEまたはCCに耐性のエールリッヒ腹水癌(EA)サブラインを、Slaterら、J. Clin. Invest. 70, 1131(1982)に記載の方法に従って、EA細胞をBALB/c宿主マウスの連続した世代に連続移植することにより発展させる。同等な結果が、例えばインビトロで、同様の計画の新規化合物試験モデルを用いて、または医薬耐性および医薬感受性、抗生物質(例えばペニシリン)耐性および感受性細菌株、抗真菌剤耐性および感受性真菌株ならびに医薬耐性原虫株、例えばマラリア原虫株(例えば後天的化学療法用抗マラリア剤耐性を示す、プラスモジウム・ファルシパラム(Plasmodium falciparum)の天然サブストレイン(substrain))に感染させた試験動物を使用して、得られうる。

9. ステロイド相乗作用

新規化合物のマクロフィリン結合活性はまた、それらをコルチコステロイドの活性の増大または相乗作用において有用にする。本発明の化合物と、デキサメタゾンのようなコルチコステロイドの組み合わせ処置は、非常に強化されたステロイド活性をもたらす。これは、例えばマウス乳癌ウイルス - クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ (MMTV - CAT) レポーター遺伝子検定により、例えばNingら、J. Biol. Chem. (1993) 268:6073に記載のようにして示すことができる。この相乗効果は、コルチコステロイド投与量の減少を可能にし、それによりある場合の副作用の危険性を減少させる。

10. MipおよびMip様因子阻害

加えて、新規化合物は、構造的にマイクロフィリンに類似の種々のMip(マクロファージ感染性増強剤)およびMip様因子に結合し、阻害する。MipおよびMip様因子は、例えば、クラミジア・トラコマティス (*Chlamidia trachomatis*) のようなクラミジア属 (genera *Chlamidia*) ; ナイセリア (*Neisseria*)、例えばナイセリア・メニンギティディス (*Neisseria meningitidis*) ; およびレジオネラ (*Legionella*)、例えばレジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*) を含む広範囲の病原体およびまたリケッチア目 (order *Rickettsiales*) の偏性寄生虫群により産生される毒性因子である。これらの因子は細胞内感染の確立において重要な役割を担う。新規化合物の、MipまたはMip様因子を産生する病原体の感染を減少させる作用は、例えば、Lundemoseら、Mol. Microbiol. (1993) 7:777に記載の方法を使用して、マクロライドの存在下および非存在下の細胞培養における病原体の感染を比較することにより示すことができる。

新規化合物は、また、例えば、診断またはスクリーニング目的の競合検定において、マクロフィリン結合化合物の存在または量を検出するための検定に有用である。従って、他の態様において、本発明は、スクリーニングすべき試験溶液、例えば、血液、血清または試験ブロスにおけるマクロフィリン - 結合化合物の存在を試験するスクリーニングツールとしての新規化合物の使用を提供する。好ましくは、新規化合物をマイクロタイターウェルに非動化し、次いで、試験溶液の存在下または非存在下で、標識マクロフィリン - 12 (FKBP - 12) に結合させる。別法として、FKBP - 12をマイクロタイターウェルに非動化し、試験溶液の存在下または非存在下で、蛍光、酵素または放射標識された新規化合物、例えば、R₁が標識基を含む式Iで示される新規化合物に結合させる。プレートを洗浄し、結合標識化合物の量を測定する。試験溶液中のマクロフィリン結合物質の量が、大まかには、結合標識化合物の量と逆比例している。定量分析のために、既知の濃度のマクロフィリン結合化合物を使用して、標準結合曲線を作成する。

以下の実施例は、本発明を限定するのではなく、説明することを意図する。特徴的スペクトルデータは、化合物の同定を助けるために提供する。

実施例 1 : 16 - デメトキシ - 16 - (ペント - 2 - イニル) オキシ - ラパマイシン

CH₂Cl₂ 5 ml中の2 - ペンチン - 1 - オール 0.6 mlの溶液に、ラパマイシン 45.6 mg、次いでp - トルエンスルホン酸 5 mgを添加する。混合物を、2時間、室温で攪拌する。次いで、反応をNaHCO₃飽和水性溶液 7 mlで停止させる。水性相を分離し、酢酸エチル 10 mlで2 x 抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させる。残渣を、酢酸エチル / ヘキサン 3 / 2で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにかける。粗生産物を、最後に分取HPLC (RP - 18、250 x 10 mm、MeOH / H₂O 80 / 20、3 ml / 分) で精製する。

MS (FAB) m/z 972 (M + Li)

¹H - NMR (CDCl₃) (主要異性体) δ : 0.67 (1H, q); 1.13 (3H, t); 1.67 (3H, s); 1.74 (3H, s); 3.33 (3H, s); 3.40 (3H, s); 3.73 (1H, d); 3.77 (1H, dm); 4.01 (1H, dm); 4.16 (1H, d); 4.66 (1H, s)。

実施例 2 : 16 - デメトキシ - 16 - (プト - 2 - イニル) オキシ - ラパマイシン

CH₂Cl₂ 3 ml中の2 - プチン - 1 - オール 0.4 mlの溶液に、ラパマイシン 25.1 mg、次いでp - トルエンスルホン酸 4 mgを添加する。混合物を、2時間、室温で攪拌する。次

10

20

30

40

50

いで、反応をNaHCO₃飽和水性溶液7mlで停止させる。水性相を分離し、酢酸エチル10mlで2×抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させる。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン 3/2で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにかける。粗生産物を、最後に分取HPLC(RP-18、250×10mm、MeOH/H₂O 80/20、3ml/分)で精製する。

MS(FAB)m/z 958(M+Li)

H-NMR(CDC1₃)(主要異性体) d: 0.67(1H, q); 1.67(3H, s); 1.74(3H, s); 1.83(1H, bs); 3.33(3H, s); 3.40(3H, s); 3.72(1H, d); 3.75(1H, dm); 4.01(1H, dm); 4.16(1H, d); 4.73(1H, s)。

10

実施例3: 16-デメトキシ-16-(プロパルギル)オキシ-ラパマイシン

CH₂Cl₂3ml中のプロパルギルアルコール0.3mlの溶液に、ラパマイシン251mg、次いでp-トルエンスルホン酸4mgを添加する。混合物を、2時間、室温で攪拌する。次いで、反応をNaHCO₃飽和水性溶液7mlで停止させる。水性相を分離し、酢酸エチル10mlで2×抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させる。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン 3/2で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにかける。粗生産物を、最後に分取HPLC(RP-18、250×10mm、MeOH/H₂O 80/20、3ml/分)で精製する。

MS(FAB)m/z 944(M+Li)

H-NMR(CDC1₃)(主要異性体) d: 0.68(1H, q); 1.66(3H, s); 1.74(3H, s); 2.32(H, bt); 3.34(3H, s); 3.41(3H, s); 3.67(1H, d); 3.83(1H, dm); 4.08(1H, dm); 4.16(1H, d); 4.84(1H, s)。

20

実施例4: 16-デメトキシ-16-(4-ヒドロキシ-ブト-2-イニル)-オキシ-ラパマイシン

CH₂Cl₂6ml中の2-ブチン-1,4-ジオール940mgの懸濁液に、ラパマイシン502mg、次いでp-トルエンスルホン酸5mgを添加する。混合物を、2時間、室温で攪拌する。次いで、反応をNaHCO₃飽和水性溶液10mlで停止させる。水性相を分離し、酢酸エチル10mlで2×抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させる。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン 4/1で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにかける。粗生産物を、最後に分取HPLC(RP-18、250×25mm、MeOH/H₂O 75/25、7ml/分)で精製する。

30

MS(FAB)m/z 974(M+Li)

H-NMR(CDC1₃)(主要異性体) d: 0.67(1H, q); 1.67(3H, s); 1.75(3H, s); 3.33(3H, s); 3.41(3H, s); 3.73(1H, d); 3.81(1H, dm); 4.08(1H, dm); 4.17(1H, d); 4.28(2H, bs); 4.67(1H, s)。

実施例5: 16-デメトキシ-16-ベンジルオキシ-40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン

CH₂Cl₂3ml中のベンジルアルコール0.6mlの溶液に、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン(WO94/09010に記載のように製造)264mg、次いでp-トルエンスルホン酸5mgを添加する。混合物を、1時間、室温で攪拌する。次いで、反応をNaHCO₃飽和水性溶液7mlで停止させる。水性相を分離し、ジエチルエーテル10mlで2×抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させる。残渣を、ヘキサン/アセトン 4/1、続いてヘキサン/アセトン 1/1で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにかける。粗生産物を、最後に分取HPLC(RP-18、250×25mm、CH₃CN/H₂O 75/25、8ml/分)で精製する。

40

MS(FAB)m/z 1040(M+Li)

H-NMR(CDC1₃)(主要異性体) d: 0.72(1H, q); 1.73(6H, s); 3.32(3H, s); 3.43(3H, s); 3.7(4H, m); 4.15(1H, d); 4.

50

1.8 (1H, d); 4.47 (2H, d); 4.80 (1H, s); 7.3 (5H, m)。

実施例 6 : 16 - デメトキシ - 16 - ベンジルオキシ - ラパマイシン

ラパマイシン 1 mmol を、ベンジルアルコール 3 ml 含有塩化メチレン 50 ml に溶解する。p - トルエンスルホン酸 0.1 mmol を添加し、反応混合物を、次いで、室温で 2 - 10 時間 攪拌する。反応混合物を、次いで、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液に注ぐ。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させる。粗生産物を次いで HPLC で精製し、純粋標題化合物を白色粉末として得る。

実施例 7 : 16 - デメトキシ - 16 - (オルト - メトキシベンジル) オキシ - ラパマイシン

CH₂Cl₂ 3 ml 中のオルト - メトキシ - ベンジルアルコール 0.76 g の溶液に、ラパマイシン 250 mg、次いで p - トルエンスルホン酸 5 mg を添加する。混合物を、8 時間、室温で攪拌し、反応を NaHCO₃ 飽和水性溶液 5 ml で停止させる。相を分離し、水性相をエーテル 10 ml で 2 × 抽出する。合わせた有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下濃縮させる。残渣を、溶出液としてヘキサン / アセトン (4 / 1 から 3 / 2) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにかける。得られる生産物を、更に分取 HPLC (RP - 18、250 × 25 mm、CH₃CN / H₂O 75 / 25、8 ml / 分) で精製する。

MS (FAB) m/z 1026 (M + Li)

H - NMR (CDCl₃) (主要異性体) : 0.67 (1H, q); 1.73 および 1.74 (6H, 2s); 3.33 (3H, s); 3.41 (3H, s); 3.72 (1H, d); 3.81 (3H, s); 4.18 (1H, broad d); 4.26 (1H, d); 4.45 (1H, d); 4.72 (1H, broad s); 6.83 (1H, d); 6.92 (1H, m); 7.23 (1H, m); 7.32 (1H, m)。

実施例 8 : 16 - デメトキシ - 40 - O - (2 - メトキシエチル) - 16 - (ペント - 2 - イニル) オキシ - ラパマイシン

CH₂Cl₂ 5 ml 中の 2 - ペンチン - 1 - オール 0.7 ml の溶液に、40 - O - (2 - メトキシエチル) - ラパマイシン 486 mg、次いで p - トルエンスルホン酸 5 mg を添加する。混合物を、2 時間、室温で攪拌する。次いで、反応を NaHCO₃ 飽和水性溶液 7 ml で停止させる。水性相を分離し、酢酸エチル 10 ml で 2 × 抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させる。残渣を、酢酸エチル / ヘキサン 1 / 1 で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにかける。粗生産物を、最後に分取 HPLC (RP - 18、250 × 25 mm、MeOH / H₂O 83 / 17、7 ml / 分) で精製する。

MS (FAB) m/z 1030 (M + Li)

H - NMR (CDCl₃) (主要異性体) d : 0.72 (1H, q); 1.14 (3H, t); 1.67 (3H, s); 1.74 (3H, s); 3.33 (3H, s); 3.38 (3H, s); 3.45 (3H, s); 3.73 (1H, d); 3.77 (1H, dm); 4.01 (1H, dm); 4.17 (1H, d); 4.65 (1H, s)。

実施例 9 : 39 - デメトキシ - 40 - デスオキシ - 39 - ホルミル - 42 - ノル - ラパマイシン

アセトニトリル 40 ml 中のラパマイシン 1.85 g の溶液に、-30 で、モルホリノサルファートリフルオリド 365 μl を添加する。反応混合物を、1 時間 -30 に、1 時間 0 に保ち、炭酸水素飽和水性溶液で停止させる。水性相を分離し、酢酸エチル 30 ml で 3 × 抽出し、有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒の蒸発後、粗生産物を、ヘキサン / アセトン 4 / 1 で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。

MS (FAB、LiI マトリックス) : 888 (M + Li)

H - NMR (CDCl₃) : 3.13 (s, 3H); 3.34 (s, 3H); 9.62 (d, 1H); 3.0 から 3.6 ppm の間には他の 1 重信号なし。0.6 から 0.85 ppm の間に信号なし。

実施例 10 : 39 - デメトキシ - 40 - デスオキシ - 39 - ヒドロキシメチル - 42 - ノル - ラパマイシン

THF / 水 5 / 1 1.2 ml 中の 39 - デメトキシ - 40 - デスオキシ - 39 - ホルミル - 42 - ノル - ラパマイシン 44 mg の溶液を、t - ブチルアミン / ボラン複合体 1.5

10

20

30

40

50

mgで、0 で2時間処理する。反応混合物を、次いで、0.1N HCl 2mlに注ぎ、酢酸エチル3×5mlで抽出する。有機相を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液2mlで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を真空で蒸発し、粗生産物を、ヘキサン/酢酸エチル 1/1で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。

MS (FAB、LiIマトリックス): 890 (M+Li)

H-NMR (CDCl₃): 3.13 (s, 3H); 3.33 (s, 3H); 4.18 (m, 2H)。0.5から0.85 ppmの間に信号なし。9.62 ppmにアルデヒドプロトンなし。

実施例 11: 39 - デメトキシ - 40 - デスオキシ - 39 - カルボキシ - 42 - ノル - ラパマイシン

水2ml中のNaOCl 85mgおよびNaH₂PO₄ 113mgの溶液を、t-ブタノール4ml中の39 - デメトキシ - 40 - デスオキシ - 39 - ホルミル - 42 - ノル - ラパマイシン 111mgおよび2 - メチル - 2 - プテン0.2mlに添加する。混合物を、室温で、2時間攪拌する。次いで、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル3×5mlで抽出する。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させる。生産物を、分取HPLC (RP - 18、250×10mm、アセトニトリル/水 60/40、3ml/分)で精製する。

MS (FAB、LiIマトリックス): 940 (M+Li)

H-NMR (CDCl₃): 1.65 (s, 3H); 1.78 (s, 3H); 3.13 (s, 3H); 3.33 (s, 3H); 3.75 (d, 1H); 4.18 (d, 1H)。0.85 ppm以下に信号なし。3.0 - 3.6 ppmの領域に他の1重信号なし。

実施例 12: 39 - デメトキシ - 40 - デスオキシ - 39 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル)カルボニル - 42 - ノル - ラパマイシン

THF 4ml中の39 - カルボキシ - 39 - デメトキシ - 40 - デスオキシ - 42 - ノル - ラパマイシン 180mgの溶液に、-75 で、ピリジン0.08ml、続いて塩化オキサリル0.04mlを添加する。反応を混合物 - 75 に30分維持し、その後、N - メチル - ピペラジン0.09mlを添加する。反応を更に1時間攪拌し、飽和水性炭酸水素ナトリウム5mlおよび酢酸エチル5mlで停止させる。水相を分離し、酢酸エチル2×5mlで抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させる。粗生産物を、分取HPLC (RP - 18、250×10mm、MeOH/H₂O 85/15、3ml/分)で精製する。

MS (FAB)m/z 986 (M+Li)

H-NMR (CDCl₃) d = 1.65 (3H, s); 1.78 (3H, s); 2.31 (3H, s); 2.4 (4H, m); 3.13 (3H, s); 3.34 (3H, s); 3.79 (1H, d); 4.21 (1H, d); 4.68 (1H, bs)。

実施例 13: 39 - デメトキシ - 40 - デスオキシ - 39 - (モルホリン - 4 - イル)カルボニル - 42 - ノル - ラパマイシン

本化合物は、N - メチル - ピペラジンの代わりにモルホリンを使用して、実施例 11の方法に従って得る。

MS (FAB)m/z 973 (M+Li)

H-NMR (CDCl₃) d = 1.65 (3H, s); 1.77 (3H, s); 3.13 (3H, s); 3.33 (3H, s); 3.6 (4H, m); 3.77 (1H, d); 4.19 (1H, d); 4.66 (1H, bs)。

実施例 14: 39 - デメトキシ - 40 - デスオキシ - 39 - [N - メチル, N - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル)]カルバモイル - 42 - ノル - ラパマイシン

本化合物は、N - メチル - ピペラジンの代わりに(2 - ピリジン - 2 - イル - エチル)メチルアミンを使用して、実施例 11の方法に従って得る。

MS (FAB)m/z 1022 (M+Li)

H-NMR (CDCl₃) d = 1.66 (3H, s); 1.78 (3H, s); 2.93 (3H, s); 3.13 (3H, s); 3.33 (3H, s); 4.23 (1H, m); 4.67 (1H, s); 7.1 (2H, m); 7.6 (1H, m); 8.51 (1H, d)。

実施例 15: 39 - デメトキシ - 40 - デスオキシ - 39 - (p - トルエンシルホニルヒ

10

20

30

40

50

ドラゾノメチル) - 42 - ノル - ラパマイシン

アセトニトリル 10 ml 中の 39 - デメトキシ - 40 - デスオキシ - 39 - ホルミル - 42 - ノル - ラパマイシン 523 mg の混合物に、p - トルエンスルホニルヒドラジド 156 mg を添加する。反応混合物を室温で 30 分攪拌し、次いで、溶媒を蒸発させる。粗生産物を、ヘキサン / アセトン 5 / 1 で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、標題化合物を得る。

MS (FAB) m/z 1056 (M + Li)

¹H - NMR (CDCl₃) δ = 1.65 (3H, s); 1.76 (3H, s); 2.43 (3H, s); 3.13 (3H, s); 3.34 (3H, s); 3.79 (1H, d); 4.18 (1H, d); 4.69 (1H, bs); 7.13 (1H, d); 7.32 (2H, d); 7.56 (1H, s); 7.80 (2H, d)。

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 9407138.8
(32)優先日 平成6年4月11日(1994.4.11)
(33)優先権主張国 英国(GB)
(31)優先権主張番号 9421982.1
(32)優先日 平成6年11月1日(1994.11.1)
(33)優先権主張国 英国(GB)

- (72)発明者 セドラニ、リチャード
スイス国ツェーハー - 4 0 5 4 パーゼル、ヘレングラーベンヴェーク 1 5 番

審査官 谷尾 忍

- (56)参考文献 特表平7 - 5 0 9 2 4 6 (J P , A)
特表平9 - 5 0 5 2 9 9 (J P , A)
特表平8 - 5 0 2 2 6 6 (J P , A)
特表平8 - 5 0 1 0 8 4 (J P , A)
特表平8 - 5 0 2 7 4 8 (J P , A)
国際公開第9 2 / 0 5 1 7 9 (W O , A 1)
米国特許第5 1 0 0 8 8 3 (U S , A)
特開平5 - 1 4 8 2 7 1 (J P , A)
特開平5 - 1 1 2 5 7 3 (J P , A)
特開平5 - 7 8 3 7 7 (J P , A)
米国特許第5 1 5 1 4 1 3 (U S , A)
米国特許第5 2 2 1 6 7 0 (U S , A)
米国特許第5 2 5 8 3 8 9 (U S , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D498/18
A61K 31/436
CA(STN)
REGISTRY(STN)