[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1132512A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94193603.1

[51]Int.Cl[6]

[43]公开日 1996 年 10 月 2 日

C07D498 / 18

[22]申请日 94.8.10

[30]优先权

[32]93.8.10 [33]US[31]08 / 105,090

[86]国际申请 PCT / US94 / 09041 94.8.10

[87]国际公布 WO95 / 04738 英 95.2.16

[85]进入国家阶段日期 96.3.29

[71]申请人 美国家用产品公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 F·C·纳尔逊

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 魏金玺 王其灏

A61K 31 / 445 A61K 31 / 40

C07F 7 / 18

/ / (C07D498 / 18,311 : 00,273 : 00,

221 : 00)

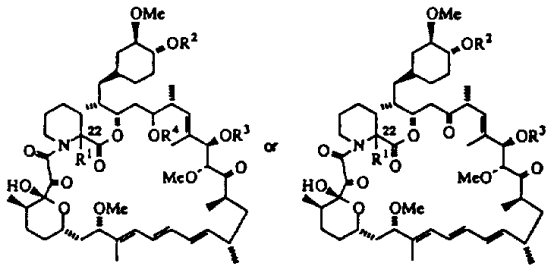
(C07D498 / 18,311 : 00,273 : 00,209 : 00)

权利要求书 16 页 说明书 41 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 环C-22位加以稳定化处理的雷帕霉素衍生物

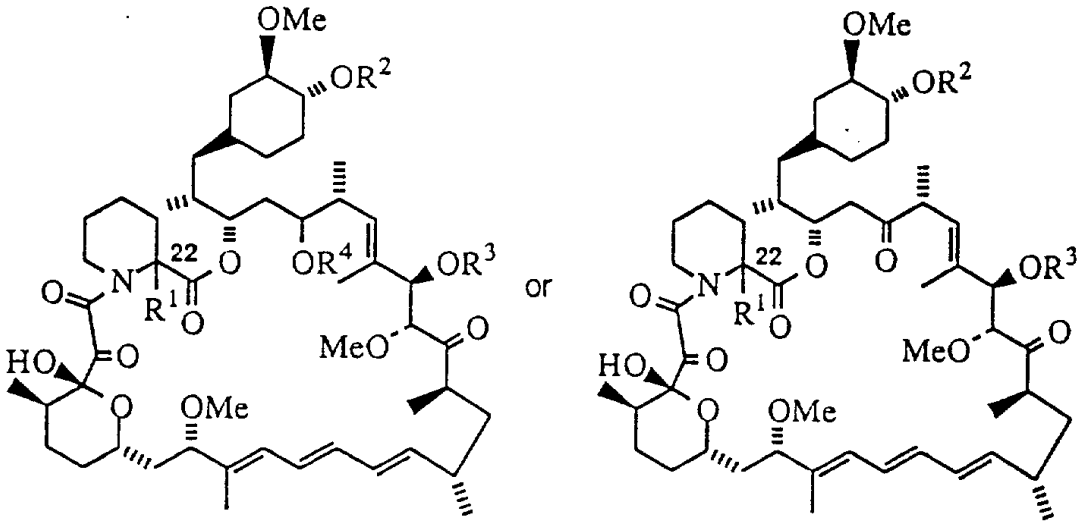
[57]摘要

本发明提供下式 C-22 取代的雷帕霉素衍生物,或其药物学上可接受的盐,或其脯氨酸类似物,或该脯氨酸类似物的药物学上可接受的盐。该衍生物用于诱导免疫抑制反应,并用于治疗移植排斥反应,由移植物引起的宿主疾病,自身免疫疾病、炎症、实体瘤、真菌感染、成年人 T-细胞白血病 / 淋巴癌,以及血管过厚增殖失调症。



权利要求书

1．下述通式的化合物，或其药物学上可接受的盐，或其脯氨酸类似物，或该脯氨酸类似物的药物学上可接受的盐，



Ia　　Ib

其中：

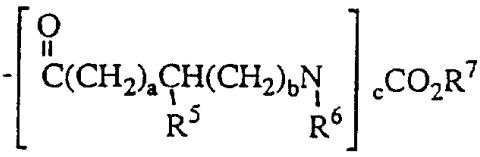
R^1 是 C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 酰基、C_1-C_6 烷硫基、C_7-C_{16} 芳烷基、C_6-C_{10} 芳硫基、C_7-C_{16} 芳烷硫基、氰基、C_1-C_6 氟烷基，或 C_6-C_{10} 芳基，该芳基可未经取代，或由一个或多个下列基团取代：卤素、C_1-C_6 烷氧基、羟基、C_2-C_7 链烷酰基或氰基；而

R^2、R^3 和 R^4 各自分别选自：

a）氢；或

b）$SiEt_3$；或

c)



其中：

R^5 是氢、1－6个碳原子的烷基、1－4个碳原子的氨基烷基、7－10个碳原子的芳烷基、$-(CH_2)_dCO_2R^8$、$-(CH_2)_eNR^9CO_2R^{10}$、2－3个碳原子的氨基甲酰烷基、1－4个碳原子的羟烷基、2－4个碳原子的脒烷基、1－4个碳原子的巯烷基、2－6个碳原子的烷基硫烷基、吲哚甲基、羟苯甲基、咪唑甲基、或苯基，该苯基可以是未经取代的，或者由选自下述取代基进行单取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、1－6个碳原子的烷氧基、羟基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基、或羧酸基；

R^6 和 R^9 各自分别选自氢、1－6个碳原子的烷基，或7－10个碳原子的芳烷基；

R^7、R^8 和 R^{10} 各自分别选自1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、苄基、或苯基，该苯基可以是未经取代的，或由选自下述的取代基单取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、1－6个碳原子的烷氧基、羟基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基、或羧酸基；

a 是 0－4；

b 是 0－4；

c 是 1－2；

d 是 0－4；

e 是 0－4；

其中当 c = 2 时，则每个亚单元 $-C(=O)(CH_2)_aCH(R^5)(CH_2)_bN(R^6)-$ 中的 R^5、R^6、a 和 b 是无关的；或

d）$-CONH(CR^{11}R^{12})_f-X$

其中

R^{11}和R^{12}各自分别选自氢、1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、3－8个碳原子的环烷基、卤素，或三氟甲基；

X是氢、1－6个碳原子的低烷基、3－8个碳原子的环烷基、三氟甲基、硝基、1－6个碳原子的烷氧基、2－7个碳原子的烷氧羰基、7－10个碳原子的芳烷基、卤素、每个烷基有1－6个碳原子的二烷氨基、1－6个碳原子的硫烷基，或Y；

Y是苯基，该苯基可以是未被取代的，或是由选自下述基团进行单取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、1－6个碳原子的烷氧基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基，每个烷基有1－6个碳原子的二烷氨基、1－6个碳原子的烷硫基、SO_3H、PO_3H、或CO_2H；

f = 0－5

其先决条件是R^2、R^3和R^4不同时为氢，并且当 f = 0 时，X是1－6个碳原子的低烷基、3－8个碳原子的环烷基、7－10个碳原子的芳烷基、或Y；或

e）$-C(=O)-R^{13}$

其中：

R^{13}是1－10个碳原子的一氟、二氟、多氟或全氟烷基（其先决条件是R^2、R^3和R^4不同时为氢）、1－10个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、或芳基，其中该芳基可以是未经取代的，或者是由选自下述基团进行单取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、1－6个碳原子的烷氧基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基、每个烷基有1－6个碳原子的二烷氨基、1－6个碳原子的烷硫基、$-SO_3H$、$-PO_3H$和CO_2H；或

f）$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-X-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NR^{14}R^{15}$

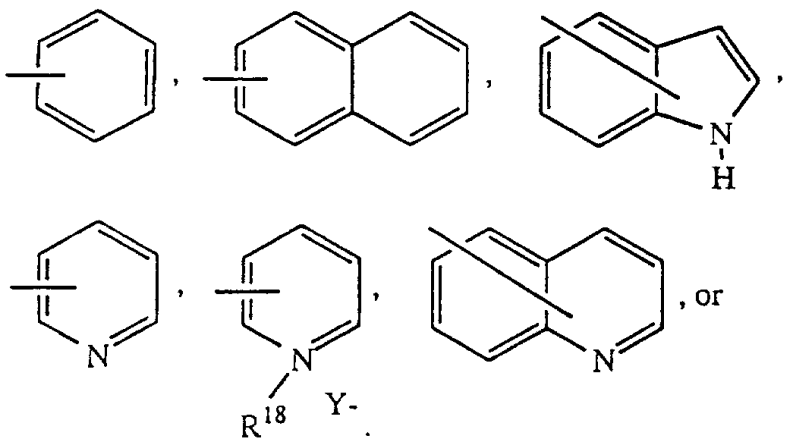
其中：

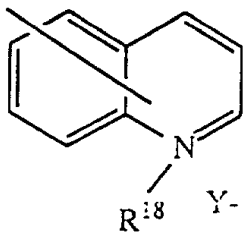
X是$-(CH_2)_g-$或-Ar-；

R^{14}和R^{15}各自分别选自氢、1－12个碳原子的烷基，$-(CH_2)_h$-Ar、$-(CH_2)_i-NR^{16}R^{17}$或$-(CH_2)_i-N^+R^{16}R^{17}R^{18}Y^-$；

R^{16}和R^{17}各自分别选自氢、1－12个碳原子的烷基，或$-(CH_2)_h$-Ar；

Ar是未经取代的，或单取代、二取代的选自下面的基团：





其中所述的任意取代基选自由1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、1－6个碳原子的烷氧基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基或1－6个碳原子的全氟烷基组成的一类基团；

R^{18}是1－6个碳原子的烷基；

Y是卤化物、硫酸根、磷酸根、或对甲苯磺酸根阴离子；

g＝1－6；

h＝1－6；

i＝1－6；或

g）－$CONHSO_2$－Ar

其中：

Ar是苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、噻吩基、硫茚基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并二噁烷基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、或苯并间二氧杂环戊烯基；其中所述Ar可以是未经取代的，或者是由选自下述基团单取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、1－6个碳原子的烷氧基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基、每个烷基有1－6个碳原子的二烷氨基、1－6个碳原子的烷硫基、－SO_3H、－PO_3H或CO_2H；

其先决条件是R^2、R^3和R^4不同时为氢；或当Ar基含碱氮原子，或当Ar基被每个烷基含1－6个碳原子的二烷氨基、－SO_3H、

$-PO_3H$或CO_2H基取代时，也包括其药物学上可接受的盐；

h）$-SO_2R^{19}$

其中：

R^{19}是含1－6个碳原子的烷基、链烯基或链炔基，或是选自由苯基和萘基组成的一类芳香基，或是选自由噻吩基和喹啉基组成的一类杂环基，或$NHCO_2R^{20}$（其中R^{20}是1－6个碳原子的低烷基）；

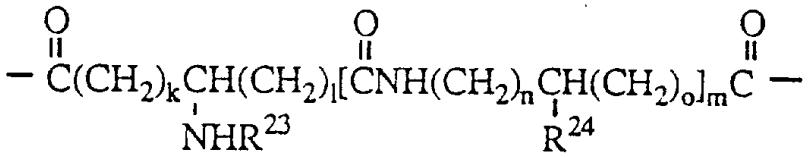
i）$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_jNR^{21}R^{22}$

其中

R^{21}和R^{22}各自是氢或1－3个碳原子的烷基，或者R^{21}和R^{22}与它们所连接的氮原子一起形成有4－5个碳原子的饱和杂环；而

j＝1－3；

或者R^2和R^3也连在一起代表一个下式的二价基团：

j）


其中

R^{24}是氢、1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、$(CH_2)_pNR^{25}R^{26}$、1－4个碳原子的氨烷基、1－4个碳原子的羟烷基、2－4个碳原子的脒烷基、1－4个碳原子的巯烷基、2－6个碳原子的烷基硫烷基，吲哚甲基、羟苯甲基、咪唑甲基，或苯基，该苯基可以是未经取代的，或由选自下述取代基进行一取代、二取代、或三取代的：1－6个碳原子的烷基、1－6个碳原子的烷氧基、羟基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的

烷氧羰基、三氟甲基、氨基、或羧酸基；

R^{25}是氢、1－6个碳原子的烷基，或7－10个碳原子的芳烷基；

R^{23}和R^{26}各自分别选自氢、甲酰基、2－7个碳原子的链烷酰基、8－11个碳原子的芳基链烷酰基、芳酰基、或CO_2R^{27}；

R^{27}是1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、烯丙基、苏甲基、或苯基，该苯基可以是未经取代的，或由选自下述取代基进行一取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、1－6个碳原子的烷氧基、羟基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基或羧酸基；

k是0－4；

l是0－4；

m是0－1；

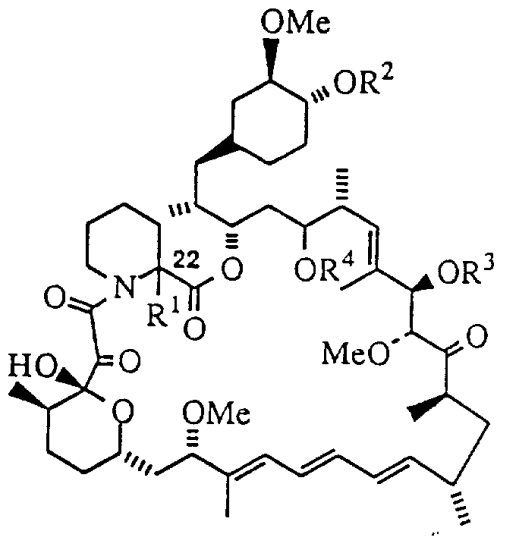
n是0－4；

o是0－4；

p是0－4。

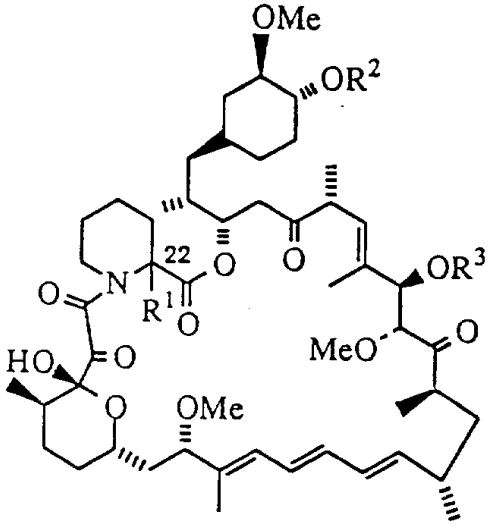
2．权利要求1的化合物，其中是C－22－甲基－42－二甲基甘氨酸雷帕霉素。

3．诱导免疫抑制反应的方法，包括施用免疫抑制量的下式化合物，或其药物学上可接受的盐，或其脯氨酸类似物，或该脯氨酸类似物的药物学上可接受的盐，



Ia

或



Ib

其中：

R^1 是C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 酰基、C_1-C_6 烷硫基、C_7-C_{16}芳烷基、C_5-C_{10}芳硫基、C_7-C_{16}芳烷硫基、氰基、C_1-C_6 氟烷基，或C_6-C_{10}芳基，该芳基可未经取代，或由一个或多个下列基团取代：卤素、C_1-C_6 烷氧基、羟基、C_2-C_7 链烷酰基或氰基；而

R^2 、R^3 和R^4 各自分别选自：

a）氢；或

b）$SiEt_3$ ；或

c）

$$-\left[\begin{array}{c}O\\ \|\\ C(CH_2)_aCH(CH_2)_bN\\ \quad\quad\quad\

2－3个碳原子的氨基甲酰烷基、1－4个碳原子的羟烷基、2－4个碳原子的脒烷基、1－4个碳原子的巯烷基、2－6个碳原子的烷基硫烷基、吲哚甲基、羟苯甲基、咪唑甲基、或苯基，该苯基可以是未经取代的，或者由选自下述取代基进行单取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、1－6个碳原子的烷氧基、羟基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基、或羧酸基；

R^6 和 R^9 各自分别选自氢、1－6个碳原子的烷基，或7－10个碳原子的芳烷基；

R^7、R^8 和 R^{10} 各自分别选自1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、苄甲基、或苯基，该苯基可以是未经取代的，或由选自下述的取代基单取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、1－6个碳原子的烷氧基、羟基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基、或羧酸基；

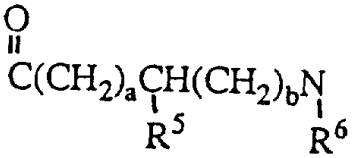
a 是 0－4；

b 是 0－4；

c 是 1－2；

d 是 0－4；

e 是 0－4；

其中当 c = 2 时，则每个亚单元  中的 R^5、R^6、a 和 b 是无关的；或

d）$-CONH(CR^{11}R^{12})_f-X$

其中

R^{11}和R^{12}各自分别选自氢、1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、3－8个碳原子的环烷基、卤素，或三氟甲基；

X是氢、1－6个碳原子的低烷基、3－8个碳原子的环烷基、三氟甲基、硝基、1－6个碳原子的烷氧基、2－7个碳原子的烷氧羰基、7－10个碳原子的芳烷基、卤素、每个烷基有1－6个碳原子的二烷氨基、1－6个碳原子的硫烷基，或Y；

Y是苯基，该苯基可以是未被取代的，或是由选自下述基团进行单取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、1－6个碳原子的烷氧基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基，每个烷基有1－6个碳原子的二烷氨基、1－6个碳原子的烷硫基、SO_3H、PO_3H、或CO_2H；

f＝0－5

其先决条件是R^2、R^3和R^4不同时为氢，并且当f＝0时，X是1－6个碳原子的低烷基、3－8个碳原子的环烷基、7－10个碳原子的芳烷基、或Y；或

e）$-C(=O)-R^{13}$

其中：

R^{13}是1－10个碳原子的一氟、二氟、多氟或全氟烷基（其先决条件是R^2、R^3和R^4不同时为氢）、1－10个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、或芳基，其中该芳基可以是未经取代的，或者是由选自下述基团进行单取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、1－6个

碳原子的烷氧基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基、每个烷基有1－6个碳原子的二烷氨基、1－6个碳原子的烷硫基、$-SO_3H$、$-PO_3H$和CO_2H；或

f）$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-X-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NR^{14}R^{15}$

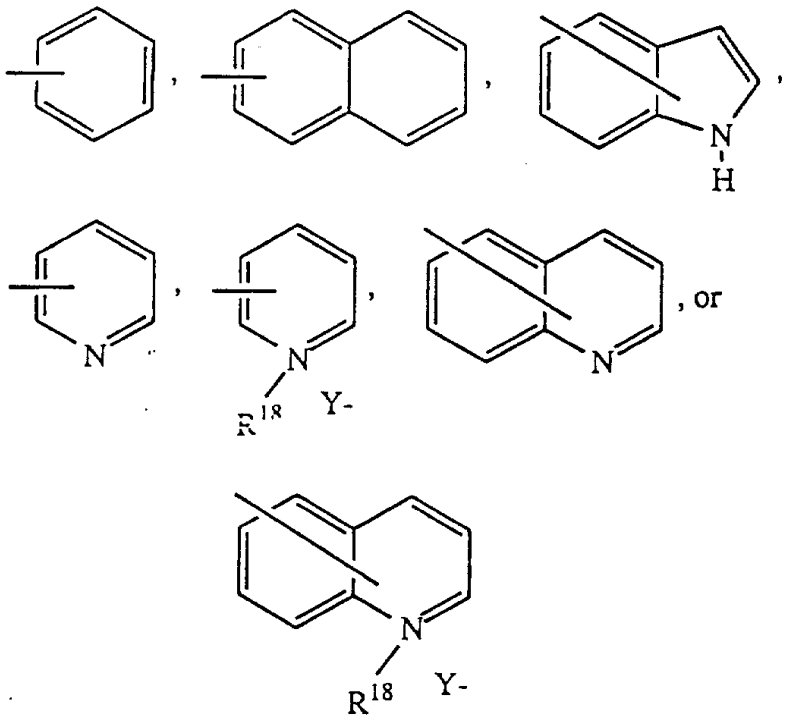
其中：

X是$-(CH_2)_g-$或-Ar-；

R^{14}和R^{15}各自分别选自氢、1－12个碳原子的烷基，$-(CH_2)_h$-Ar、$-(CH_2)_i-NR^{16}R^{17}$或$-(CH_2)_i-N^+R^{16}R^{17}R^{18}Y^-$；

R^{16}和R^{17}各自分别选自氢、1－12个碳原子的烷基，或$-(CH_2)_h$-Ar；

Ar是未经取代的，或单取代、二取代的选自下面的基团：



其中所述的任意取代基选自由1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、1－6个碳原子的烷氧基、氰基、卤素、硝

基、2－7个碳原子的烷氧羰基或1－6个碳原子的全氟烷基组成的一类基团；

R^{18}是1－6个碳原子的烷基；

Y是卤化物、硫酸根、磷酸根、或对甲苯磺酸根阴离子；

g＝1－6；

h＝1－6；

i＝1－6；或

g）－$CONHSO_2$－Ar

其中：

Ar是苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、噻吩基、硫茚基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并二噁烷基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、或苯并间二氧杂环戊烯基；其中所述Ar可以是未经取代的，或者是由选自下述基团单取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、1－6个碳原子的烷氧基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基、每个烷基有1－6个碳原子的二烷氨基、1－6个碳原子的烷硫基、－SO_3H、－PO_3H或CO_2H；

其先决条件是R^2、R^3和R^4不同时为氢；或当Ar基含碱氮原子，或当Ar基被每个烷基含1－6个碳原子的二烷氨基、－SO_3H、－PO_3H或CO_2H基取代时，也包括其药物学上可接受的盐；

h）－SO_2R^{19}

其中：

R^{19}是含1－6个碳原子的烷基、链烯基或链炔基，或是选自由苯基和萘基组成的一类芳香基，或是选自由噻吩基和喹啉基组成的一类杂环基，或$NHCO_2R^{20}$（其中R^{20}是1－6个碳原子的低烷基）；

i) $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_jNR^{21}R^{22}$

其中

R^{21}和R^{22}各自是氢或1－3个碳原子的烷基，或者R^{21}和R^{22}与它们所连接的氮原子一起形成有4－5个碳原子的饱和杂环；而j＝1－3；

或者R^2和R^3也连在一起代表一个下式的二价基团：

j) $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_k\underset{NHR^{23}}{CH}(CH_2)_l[\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH(CH_2)_n\underset{R^{24}}{CH}(CH_2)_o]_m\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$

其中

R^{24}是氢、1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、$(CH_2)_pNR^{25}R^{26}$、1－4个碳原子的氨烷基、1－4个碳原子的羟烷基、2－4个碳原子的脒烷基、1－4个碳原子的巯烷基、2－6个碳原子的烷基硫烷基，吲哚甲基、羟苯甲基、咪唑甲基，或苯基，该苯基可以是未经取代的，或由选自下述取代基进行一取代、二取代、或三取代的：1－6个碳原子的烷基、1－6个碳原子的烷氧基、羟基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基、或羧酸基；

R^{25}是氢、1－6个碳原子的烷基，或7－10个碳原子的芳烷基；

R^{23}和R^{26}各自分别选自氢、甲酰基、2－7个碳原子的链烷酰基、8－11个碳原子的芳基链烷酰基、芳酰基、或CO_2R^{27}；

R^{27}是1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、烯丙基、苏甲基、或苯基，该苯基可以是未经取代的，或由选自下述取代基进行一取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、1

－6个碳原子的烷氧基、羟基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基或羧酸基；

k是0－4；

l是0－4；

m是0－1；

n是0－4；

o是0－4；

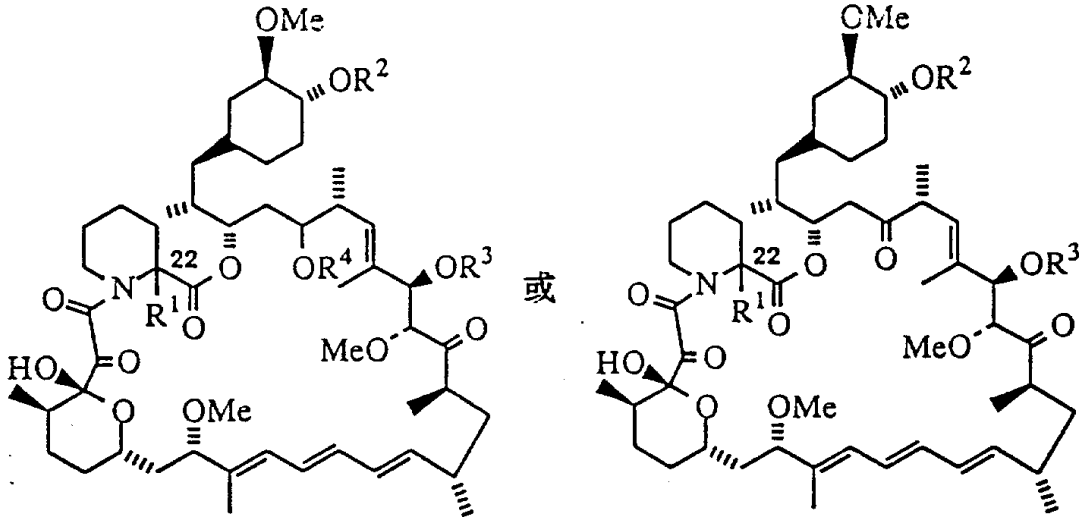
p是0－4。

4．根据权利要求3的方法，其中诱导免疫抑制反应用于预防或治疗移植排斥反应，或由移植物引起的宿主疾病。

5．根据权利要求3的方法，其中诱导免疫抑制反应用于治疗自身免疫疾病、炎症或血管过厚增殖失调症。

6．根据权利要求3的方法，其中所用化合物是C－22－甲基－42－二甲基甘氨酸雷帕霉素。

7．下式的化合物，或其药物学上可接受的盐，或其脯氨酸类似物，或该脯氨酸类似物的药物学上可接受的盐，



其中：

R^1 是C_1-C_6 烷基、C_2-C_7 酰基、C_1-C_6 烷硫基、C_7-C_{16}芳烷基、C_6-C_{10}芳硫基、C_7-C_{16}芳烷硫基、氰基、C_1-C_6 氟烷基或C_6-C_{10}芳基，该芳基可以是未被取代的，或由一个或多个卤素、C_1-C_6 烷氧基、羟基、C_2-C_7 链烷酰基或氰基取代的；

R^2 、R^3 和R^4 各自分别是氢或$SiEt_3$ ；

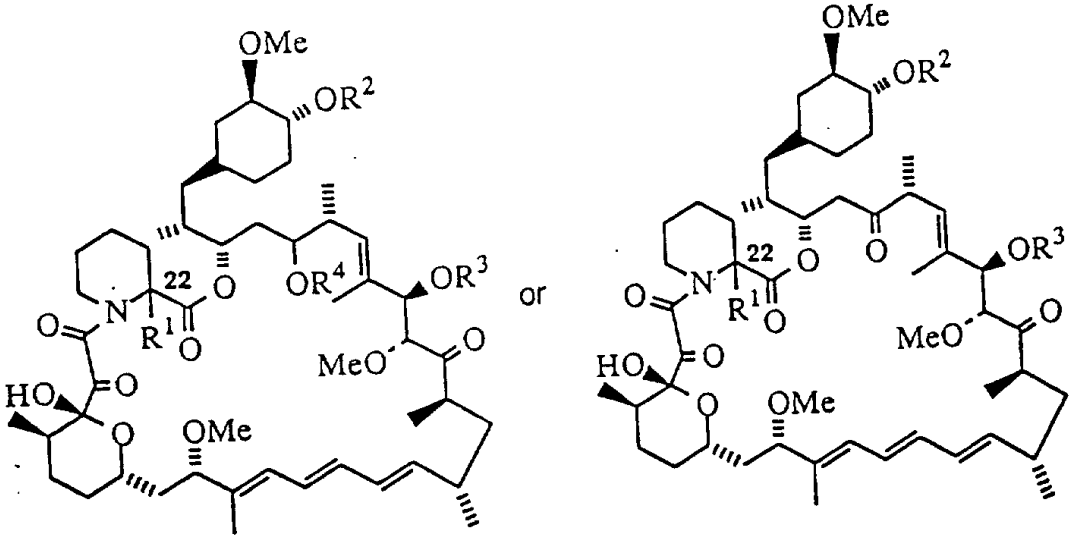
8．权利要求7的化合物，其中是C－22－甲基－雷帕霉素或其药物学上可接受的盐。

9．权利要求7的化合物，其中是C－22－乙基－雷帕霉素，或其药物学上可接受的盐。

10．权利要求7的化合物，其中是C－22－甲基－C－27－羟基－雷帕霉素，或其药物学上可接受的盐。

11．权利要求7的化合物，其中是C－22－乙基－C－27－羟基－雷帕霉素，或其药物学上可接受的盐。

12．诱导免疫抑制反应的方法，包括施用免疫抑制量的下式化合物，或其药物学上可接受的盐，或其脯氨酸类似物，或该脯氨酸类似物的药物学上可接受的盐，



其中：

R^1 是C_1－C_6 烷基、C_2－C_7 酰基、C_1－C_6 烷硫基、C_7－C_{16}芳烷基、C_6－C_{10}芳硫基、C_7－C_{16}芳烷硫基、氰基、C_1－C_6 氟烷基或C_6－C_{10}芳基，该芳基可以是未经取代的，或由一个或多个卤素、C_1－C_6 烷氧基、羟基、C_2－C_7 链烷酰基或氰基取代的；

R^2 、R^3 和R^4 各自分别是氢或$SiEt_3$ 。

13．权利要求12的方法，其中所用化合物是C－22－甲基－雷帕霉素或其药物学上可接受的盐。

14．权利要求12的方法，其中所用化合物是C－22－乙基－雷帕霉素或其药物学上可接受的盐。

15．权利要求12的方法，其中所用化合物是C－22－甲基－C－27－羟基－雷帕霉素，或其药物学上可接受的盐。

16．权利要求12的方法，其中所用化合物是C－22－乙基－C－27－羟基－雷帕霉素，或其药物学上可接受的盐。

17．权利要求12的方法，其中诱导免疫抑制反应用于预防和治疗移植排斥反应或由移植物引起的宿主疾病。

18．权利要求12的方法，其中诱导免疫抑制反应用于治疗自身免疫疾病、炎症或血管过厚增殖失调症。

说　明　书

环C－22位加以稳定化处理的雷帕霉素衍生物

发明背景

本发明涉及环C－22位加以稳定化处理的雷帕霉素（rapamycin）衍生物，或其药物学上可接受的盐，这些衍生物被用于诱导免疫抑制作用和治疗移植排斥反应，治疗由移植引起的宿主疾病、自身免疫疾病、炎症、实体瘤、真菌感染、成年人T细胞白血病／淋巴瘤，以及血管过厚增殖失调症。

雷帕霉素是由吸湿链霉菌产生的大环三烯抗生素，已发现其具有抗真菌活性，特别是于体内和体外抗白色念珠菌活性［C. Vezina 等人J. Antibiot 28，721（1975）；S. N. Sehgal等人，J. Antibiot 28，727（1975）；H. A. Baker等人J. Antibiot 31，539（1978）；美国专利3929992 和美国专利3993749］。

雷帕霉素单用（U. S.专利4885171）或与Picibanil（U. S.专利4401653）结合使用表现出抗肿瘤活性。R. Martel等人（Can. J. Physiol Pharmacol. 55，48（1977））揭示雷帕霉素于实验过敏性脑脊髓炎模式（一种多发性硬化症模式），付关节炎模式（一种风湿性关节炎模式），和有效抑制类IgE 抗体形成均很有效。

雷帕霉素的免疫抑制效果公开于FASEB 3，3411（1989）中，环孢菌素A和FK－506 及其它大环分子也被证明作为免疫抑制剂是很有效的，因此被用来预防移植排斥反应［FASEB 3,3411（1989）；FASEB 3, 5256（1989）；R. Y. Calne 等人，Lancet 1183（1978）；

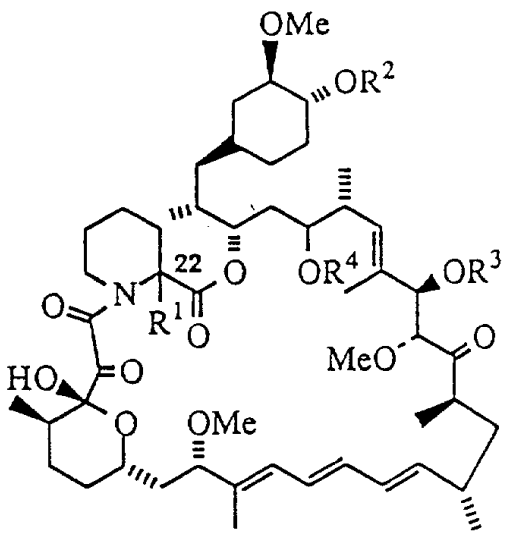
和U. S 专利5100899]。

雷帕霉素也被证明可用于预防和治疗全身性红斑狼疮 [U. S.专利5078999]，肺部感染 [U. S.专利5080899] 胰岛素依赖性糖尿病 [Fifth Int. Conf. Inflamm. Res. Assoc. 121 (文摘) (1990)]，平滑肌细胞增殖和内膜增厚伴随血管损伤 [Morris, R. J. Heart Lung Transplant 11 (pt. 2) : 197 (1992)]。

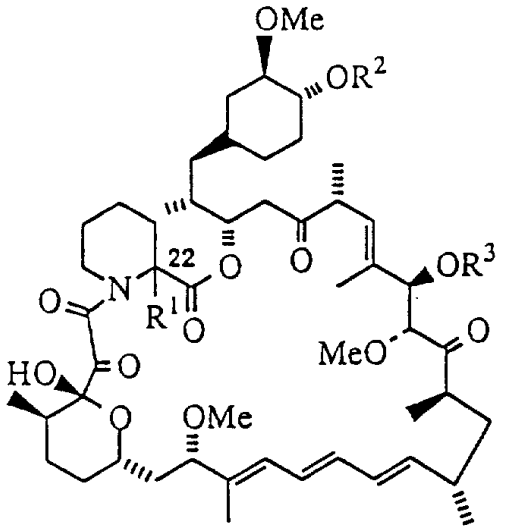
雷帕霉素单酰化或二酰化衍生物 (于第28位和43位酯化) 已证明可用作抗真菌剂 (U. S.专利4316885)，并用来制备雷帕霉素水溶性前药 (U. S.专利4650803)。目前雷帕霉素的编号规则已作过修改，因此根据“化学文摘”命名法，上面所述酯应是在第 3 1 位和 4 2 位酯化的。U. S.专利5118678公开雷帕霉素的氨基甲酸酯其作为免疫抑制，抗感染、抗真菌和抗肿瘤剂是有效的。U. S.专利5100883公开了雷帕霉素的氟化酯。U. S.专利5118677公开了雷帕霉素酰氨酯。U. S 专利5130307 公开了雷帕霉素氨基酯。U. S.专利5117203公开了雷帕霉素磺酸酯和氨基磺酸酯。U. S.专利5194447则公开了雷帕霉素磺酰氨基甲酸酯。

本发明探讨C－22位取代的雷帕霉素衍生物，这些衍生物在体内具免疫抑制和／或抗真菌和／或抗感染活性，和／或在体外具抑制胸腺细胞增殖活性。因此，这些化合物被用来治疗白色念珠菌感染，炎症及移植排斥自身免疫疾病，包括红斑狼疮、风湿性关节炎、糖尿病，多发性硬化症等等。

更具体说来，本发明涉及通过在C－22位上的取代作用，而使其稳定化的雷帕霉素衍生物，及其药物学上可接受的盐。该衍生物结构如下：



或



Ia　　Ib

其中：

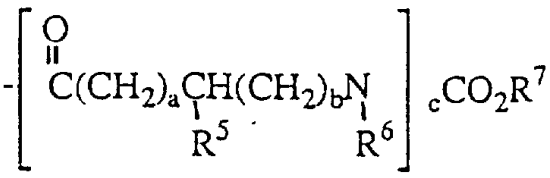
R^1 是C_1-C_6烷基、C_2-C_7酰基、C_1-C_6烷硫基、C_7-C_{16}芳烷基、C_6-C_{10}芳硫基、C_7-C_{16}芳烷硫基、氰基、C_1-C_6氟烷基，或C_6-C_{10}芳基，该芳基可未经取代，或由一个或多个下列基团取代：卤素、C_1-C_6烷氧基、羟基、C_2-C_7链烷酰基或氰基；而

R^2、R^3和R^4各自分别选自：

a）氢；或

b）$SiEt_3$（三乙基硅烷基）；或

c）



其中：

R^5是氢、1－6个碳原子的烷基、1－4个碳原子的氨基烷基、7－10个碳原子的芳烷基、$-(CH_2)_dCO_2R^8$、$-(CH_2)_eNR^9CO_2R^{10}$、

2－3个碳原子的氨基甲酰烷基、1－4个碳原子的羟烷基、2－4个碳原子的脒烷基、1－4个碳原子的巯烷基、2－6个碳原子的烷基硫烷基、吲哚甲基、羟苯甲基、咪唑甲基、或苯基，该苯基可以是未经取代的，或者由选自下述取代基进行单取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、1－6个碳原子的烷氧基、羟基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基、或羧酸基；

R^6 和 R^9 各自分别选自氢、1－6个碳原子的烷基，或7－10个碳原子的芳烷基；

R^7、R^8 和 R^{10} 各自分别选自1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、芴甲基、或苯基，该苯基可以是未经取代的，或由选自下述的取代基单取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、1－6个碳原子的烷氧基、羟基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基、或羧酸基；

a是0－4；

b是0－4；

c是1－2；

d是0－4；

e是0－4；

其中当c＝2时，则每个亚单元 $\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}(CH_2)_a\underset{\underset{\displaystyle R^5}{|}}{C}H(CH_2)_b\underset{\underset{\displaystyle R^6}{|}}{N}$ 中的 R^5、R^6、a和b是无关的；或

d）$-CONH(CR^{11}R^{12})_f-X$

其中

R^{11}和R^{12}各自分别选自氢、1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、3－8个碳原子的环烷基、卤素，或三氟甲基；

X是氢、1－6个碳原子的低烷基、3－8个碳原子的环烷基、三氟甲基、硝基、1－6个碳原子的烷氧基、2－7个碳原子的烷氧羰基、7－10个碳原子的芳烷基、卤素、每个烷基有1－6个碳原子的二烷氨基、1－6个碳原子的硫烷基，或Y；

Y是苯基，该苯基可以是未被取代的，或是由选自下述基团进行单取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、1－6个碳原子的烷氧基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基，每个烷基有1－6个碳原子的二烷氨基、1－6个碳原子的烷硫基、SO_3H、PO_3H、或CO_2H；

f＝0－5

其先决条件是R^2、R^3和R^4不同时为氢，并且当f＝0时，X是1－6个碳原子的低烷基、3－8个碳原子的环烷基、7－10个碳原子的芳烷基、或Y；或

e）$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R^{13}$

其中：

R^{13}是1－10个碳原子的一氟、二氟、多氟或全氟烷基（其先决条件是R^2、R^3和R^4不同时为氢）、1－10个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、或芳基，其中该芳基可以是未经取代的，或者是由选自下述基团进行单取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、1－6个碳原子的烷氧基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰

基、三氟甲基、氨基、每个烷基有1－6个碳原子的二烷氨基、1－6个碳原子的烷硫基、$-SO_3H$、$-PO_3H$和CO_2H；或

f）$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-X-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NR^{14}R^{15}$

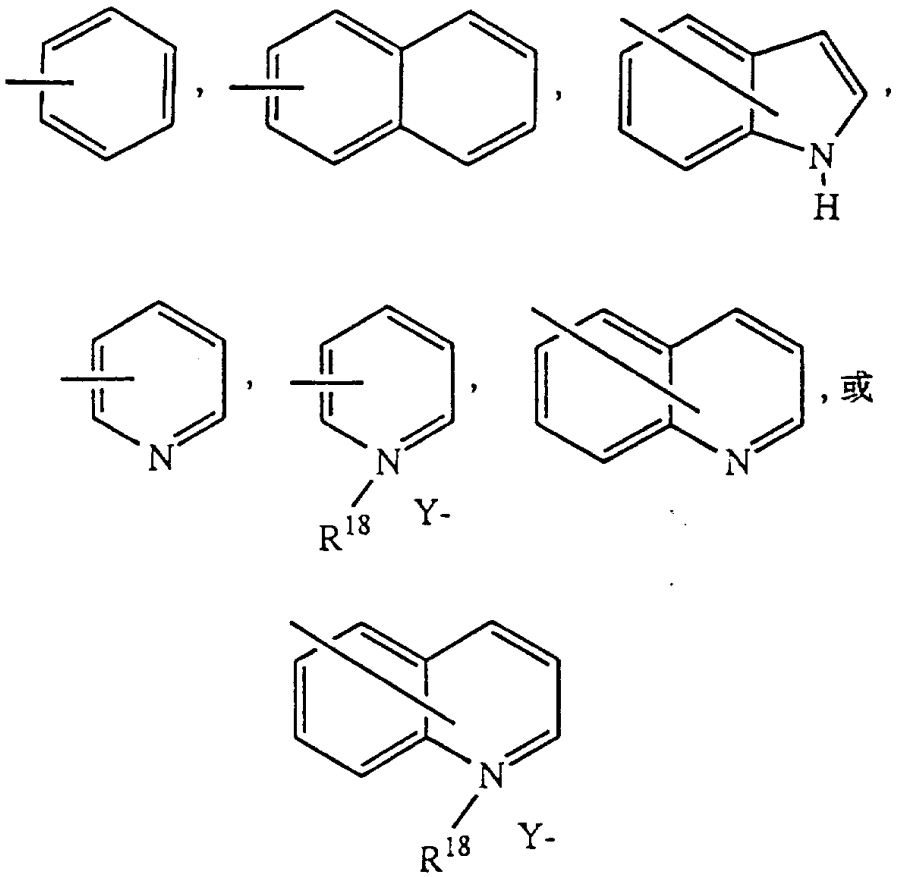
其中：

X是$-(CH_2)_g-$或-Ar-；

R^{14}和R^{15}各自分别选自氢、1－12个碳原子的烷基，$-(CH_2)_h-Ar$、$-(CH_2)_i-NR^{16}R^{17}$或$-(CH_2)_i-N^+R^{16}R^{17}R^{18}Y^-$；

R^{16}和R^{17}各自分别选自氢、1－12个碳原子的烷基，或$-(CH_2)_h-Ar$；

Ar是未经取代的，或单取代、二取代的选自下面的基团：



其中所述的任意取代基选自由1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、1－6个碳原子的烷氧基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基或1－6个碳原子的全氟烷基组成的一类基团；

R^{18}是1－6个碳原子的烷基；

Y是卤化物、硫酸根、磷酸根、或对甲苯磺酸根阴离子；

g＝1－6；

h＝1－6；

i＝1－6；或

g）－$CONHSO_2$－Ar

其中：

Ar是苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、噻吩基、硫茚基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并二噁烷基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、或苯并间二氧杂环戊烯基；其中所述Ar可以是未经取代的，或者是由选自下述基团单取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、1－6个碳原子的烷氧基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基、每个烷基有1－6个碳原子的二烷氨基、1－6个碳原子的烷硫基、－SO_3H、－PO_3H或CO_2H；

其先决条件是R^2、R^3和R^4不同时为氢；或当Ar基含碱氮原子，或当Ar基被每个烷基含1－6个碳原子的二烷氨基、－SO_3H、－PO_3H或CO_2H基取代时，也包括其药物学上可接受的盐；

h）－SO_2R^{19}

其中：

R^{19}是含1－6个碳原子的烷基、链烯基或链炔基，或是选自由苯基

和萘基组成的一类芳香基，或是选自由噻吩基和喹啉基组成的一类杂环基，或$NHCO_2R^{20}$（其中R^{20}是1－6个碳原子的低烷基）；

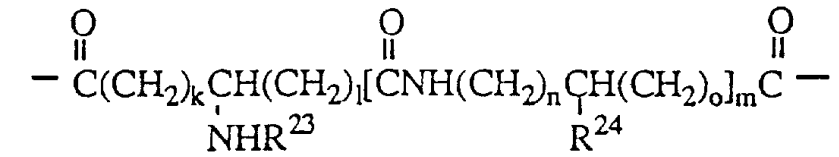
j）$-C(=O)(CH_2)_jNR^{21}R^{22}$

其中

R^{21}和R^{22}各自是氢或1－3个碳原子的烷基，或者R^{21}和R^{22}与它们所连接的氮原子一起形成有4－5个碳原子的饱和杂环；而

j＝1－3；

或者R^2和R^3也连在一起代表一个下式的二价基团：

j） 

其中

R^{24}是氢、1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、$(CH_2)_pNR^{25}R^{26}$、1－4个碳原子的氨烷基、1－4个碳原子的羟烷基、2－4个碳原子的脒烷基、1－4个碳原子的巯烷基、2－6个碳原子的烷基硫烷基，吲哚甲基、羟苯甲基、咪唑甲基，或苯基，该苯基可以是未经取代的，或由选自下述取代基进行一取代、二取代、或三取代的：1－6个碳原子的烷基、1－6个碳原子的烷氧基、羟基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基、或羧酸基；

R^{25}是氢、1－6个碳原子的烷基，或7－10个碳原子的芳烷基；

R^{23}和R^{26}各自分别选自氢、甲酰基、2－7个碳原子的链烷酰基、8－11个碳原子的芳基链烷酰基、芳酰基、或CO_2R^{27}；

R^{27}是1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、烯丙基

芴甲基、或苯基，该苯基可以是未经取代的，或由选自下述取代基进行一取代、二取代或三取代的：1－6个碳原子的烷基、1－6个碳原子的烷氧基、羟基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基或羧酸基；

k是0－4；

l是0－4；

m是0－1；

n是0－4；

o是0－4；

p是0－4，或

还包括以上化合物的药物学上可接受的盐，或其脯氨酸类似物，或者其脯氨酸类似物的药物学上可接受的盐。

上述所列R^1的取代基中，更为优选的是1－6个碳原子的低烷基，而这些低烷基中最为优选的是甲基和乙基取代基。本领域技术人员熟知，上面所列R^1取代基可以是线性的或支链的，并包括经进一步取代的基团。在这些R^1取代基上，可以包括（但不限于）羟基、酮基、氰基和卤素。上述c）部中所述氨基酯的情况下，优选的化合物是其中a＝0、b＝0，而c＝1的化合物；a＝0，b＝0，而c＝2的化合物；b＝0，R^5是$-(CH_2)_dCO_2R^7$的化合物；a＝0，b＝0，而R^5是$-(CH_2)_eNR^9CO_2R^{10}$的化合物；及a＝0，b＝0，而R^5是氢的化合物。对于R^1是C_1-C_6氟烷基的化合物而言，最优选的是三氟甲基和三氟乙基取代基。

为更明确起见，“低烷基”当单独使用或结合使用时，均指碳链上有1－6个碳原子的基团。所谓“酰基”指通式为$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R$的取代

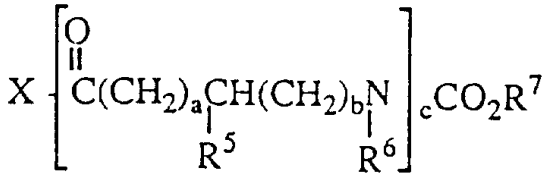
基（其中R为1－6个碳原子的烃基），例如乙酰基或丙酰基。

本文中所用作为基团或基团之一部分的所谓“芳基”，例如“芳烷基”或“芳氧基”意指（ｉ）具有芳香特性的任何单价碳环基，并包括6－10个碳原子的基团，例如苯基和萘基，(ii)具有5－10个环原子及一个或多个（例如2或3个）选自氧、氮和硫杂原子的具芳香特性的杂环基。其后者例如是呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、苯并咪唑基、噻唑基及咪唑基。这些基团可以是未经取代的，也可以被取代，所谓取代意味着由一个或多个取代基任意取代。这些取代基可以是药物化学中使用的常用取代基，例如卤素（如Cl、Br、Ｆ）、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、卤代（C_1-C_6）烷基（如CF_3、CF_3CH_2-）、或卤代（C_1-C_6）烷氧基（如CHF_2O、CF_3CH_2O-），NO_2、NH_2、CN、C_1-C_6 烷氨基、二（C_1-C_6）烷基氨基、羧基、（C_1-C_6 烷氧基）羰基、酰基［如（C_1-C_6 烷基）羰基、芳基羰基］、酰氨基［如（C_1-C_6 烷基）CONH］、芳基（如苯基），或氨基（C_1-C_6）烷基。

所谓“芳烷基”意指有７－１６个碳原子，其单价键位于侧链的芳香取代基。此类芳烷基取代基的典型例包括苯基、甲苯基、苯乙基、苯乙烯基。所谓“烷硫基”、“芳硫基”及“芳烷硫基”指结构为－SR的取代基，其中R分别指所提到的低烷基、芳基和芳烷基。所谓“卤素”指氟、氯、溴或碘。

含有碱官能团（例如氨基）的这些化合物的药物学上可接受的盐，可以从无机阳离子（例如钠、钾等等）和有机酸（例如乙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、马来酸、丙二酸、葡糖酸等等）来形成。

此类氨基酯可通过将上述式1a和1b（其中一个或多个R^{2-4}是氢）化合物与下述通式的酰化剂进行酰化反应来制备：



其中X是OH，反应在偶合剂（如二环己基碳二亚胺）存在下完成。该氨基酯也可使用上述羧酸的混合酐作为酰化剂制备之。此外，该酰化剂也可以是酰卤，即X可以是Cl，Br或I。用于制备本发明化合物的酰化物类可购自市场，或可按文献中公开的方法制备。

上述d）部所介绍的氨基甲酰化合物之优选者是R^3是氢的化合物；R^2是氢的化合物；R^4是氢的化合物；f是0，而X是Y的化合物；R^3是氢，f是0，且X是Y的化合物，以及f是0、X是Y；而Y是苯基、4－氟苯基、2,4－二氟苯基、4－硝基苯基或4－甲基苯基的化合物。

这些化合物的一个典型例、本发明的31－氨基甲酰化合物可以制备如下：用叔丁基二甲基甲硅烷基之类的保护基，将雷帕霉素的42－醇加以保护，接着用下述通式的异氰酸酯在其31位进行氨基甲酰化反应：

$$OCN-C(R^{11}R^{12})nX$$

然后除去保护基便得到31－氨基甲酰化合物。若是用叔丁基二甲基甲硅烷基作为保护基，那么可以在弱酸性条件下完成脱保护基反应。

31－位氨基甲酰化和42－位脱保护之后，可以用与上面和31－位醇反应之不同的的异氰酸酯来进行42－位反应，由此得到其31－位和42－位带有不同氨基甲酰基的化合物。此外，按上述制备方法制备的42－氨基甲酰化合物，与不同异氰酸酯反应，而得到31－位和42－位

带不同氨基甲酰基的化合物。

制备这些氨基甲酰化合物的异氰酸酯是市售的，或可根据已发表方法制备。

这些氨基甲酰雷帕霉素化合物的药物学上可接受的盐，是由乙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、马来酸、丙二酸、葡糖酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、及类似已知适用的有机和无机酸衍生而来的。

上述e）部所述之类优选氟化酯是R^3是氢的化合物；R^{13}是1－6个碳原子的一氟、二氟、多氟或全氟烷基化合物；及R^3是氢、而R^{13}是1－6个碳原子的一氟、二氟、多氟或全氟烷基的化合物。

若c）－j）部的其它酰基化合物含芳基或芳烷基基团时，则优选该芳基部份为苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、噻吩基、硫茚基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并二噁烷基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、或苯并间二氧杂环戊烯基，这些基团可以是未经取代的，也可以是由选自下述基团进行一取代、二取代、或三取代的：1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、1－6个碳原子的烷氧基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基、每个烷基有1－6个碳原子的二烷氨基、1－6个碳原子的烷硫基、$-SO_3H$、$-PO_3H$和$-CO_2H$。更为优选的芳基是苯基、该苯基可以是未经取代的，或由选自下述的基团进行一取代、二取代、或三取代的：1－6个碳原子的烷基、7－10个碳原子的芳烷基、1－6个碳原子的烷氧基、氰基、卤素、硝基、2－7个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、氨基、每个烷基有1－6个碳原子的二烷氨基、1－6个碳原子的烷硫基、$-SO_3H$、$-PO_3H$和$-CO_2H$。

本发明的酰基化合物可以用下述通式的酰化剂酰化雷帕霉素而制

备：



其中X是OH，该反应在CMC［1－环己基－3－（2－吗啉代乙基）碳化二亚胺N－对甲苯磺酸盐］之类的偶合剂存在下进行。本发明的该化合物也可以用上述羧酸的酸酐作为酰化剂制备之。另外，酰化类物质也可以是酰卤，即其中X还可以是Cl、Br或I。并且Ishikawa化试剂（N，N－二乙基－1,1,2,3,3,3－六氟丙胺）之类也可以用作酰化剂，得到本发明的化合物。

于27－，31和42－各位酰基化的本发明化合物，可以采用上述方式，再增加可变条件，例如反应时间、温度、和酰化剂量来制备。

作为一个例子，本发明的31－酰基化合物可以制备如下：在咪唑之类的碱存在下，以叔丁基二甲基甲硅烷基之类保护基对雷帕霉素的27－和42－醇加以保护，接着用上述通式的酰化剂在其31－位进行酰基化反应。除去保护基后即得到31－酰基化合物。如果使用叔丁基二甲基甲硅烷基保护基，那么在弱酸性条件下，例如使用乙酸水溶液和THF 混合物，便可完成脱保护基反应。

于31－位酰化而42－位脱保护基后，可用所希望的酰化剂在42－位上反应，得到其31－位和42－位有不同酰基基团的化合物。同样，按上述方法制备的42－酰基化合物，与不同结构的酰化剂反应，使其在31－位带上不同酰基。用于制备本发明化合物的酰化类物质是市售的，或可用文献中公开的方法制备。

上述ｆ）部所公开的优选雷帕霉素酰胺酯是X为－$(CH_2)_e$－的化

合物；是X为－$(CH_2)_g$－，而R^{14}和R^{15}是1－6个碳原子的烷基的化合物；是X是－$(CH_2)_g$－，R^{14}是氢，而R^{15}是Ar或-$(CH_2)_h$－Ar的化合物。

若R^{14}或R^{15}是－$(CH_2)_i$－$NR^{16}R^{17}$，或Ar是未取代的，或一取代的，二取代的吡啶基或喹啉基时，这些化合物的药物学上可接受的盐便可以形成。该药物学上可接受的盐是从乙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、马来酸、丙二酸、葡糖酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸等等有机酸和无机酸衍生而来的。

雷帕霉素酰胺酯的生产方法已由U．S.专利5118677介绍过，该文列入本文作为参考。

上述g）部所述磺酰氨基甲酰雷帕霉素化合物的药物学上可接受的盐是衍生自钠、钾等无机阳离子的化合物；衍生自每个烷基有1－6个碳原子的一烷基、二烷基和三烷基胺，每个烷基有1－6个碳原子的一、二和三羟烷基胺等有机碱的化合物；衍生自乙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、马来酸、丙二酸、葡糖酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸等已知适宜的有机酸和无机酸的化合物。

这些化合物之优选者是Ar为未取代的，或一取代、二取代或三取代苯基的化合物。若Ar被7－10个碳原子的芳烷基取代，那么优选该芳烷基基团的芳基部分为苯基。

27－、31－或42－醇位之一氨基甲酰化，或以上所有位均氨基甲酰化的本发明化合物，可通过将雷帕霉素与下述通式的异氰酸酯反应来制备：

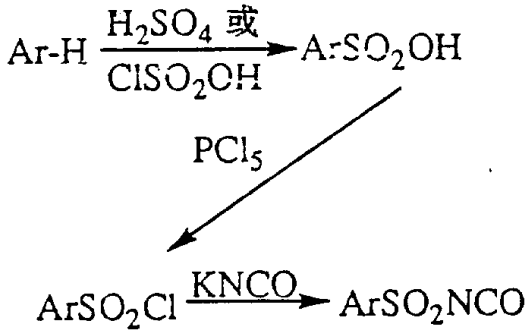
$$O=C=N=SO_2-Ar$$

该反应在中性条件或在吡啶之类的碱存在下进行。

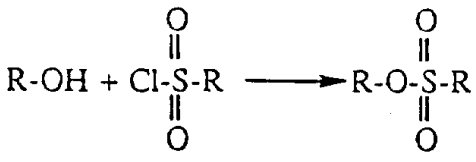
本发明的氨基甲酰化合物可以制备如下：将不准备反应的醇基用叔丁基二甲基甲硅烷基之类的保护基加以保护，然后将未加保护的反应位与上述通式的异氰酸酯反应，除去保护基后便得到所需之氨基甲酰化合物。若用叔丁基二甲基甲硅烷基保护基，则可在弱酸性条件下完成脱保护基反应。

在已有一位或两位氨基甲酰化，且另一位已去除保护基后，那么该新的未保护的位置可以与和第一醇反应时所用不同之异氰酸酯反应，得到在所研究的各位具有不同氨基甲酰基的化合物。

制备本发明化合物所用的异氰酸酯是市售的，或可用文献中所介绍的方法制备。March［Advanced Organic Chemistry，3d ed.，pp，391，452和479（1985）］介绍过制备芳磺酰基异氰酸酯的一般方法，可以在芳磺酰基异氰酸酯无从购买时应用此法。下面的反应流程图描述从芳基开始的一个方法。其它制备芳磺酰基异氰酸酯的方法是文献中已知的。

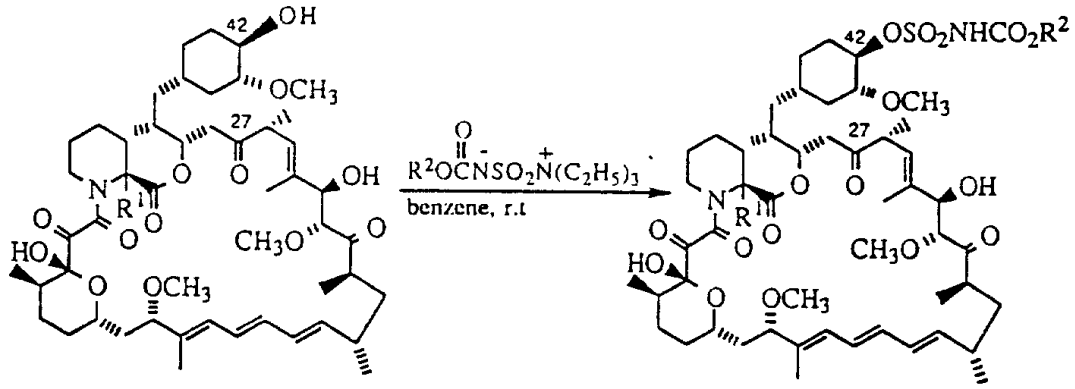


如上面h）部所示的本发明雷帕霉素27－，31－和42－磺酸酯化合物，可用文献所载标准方法制备，如下述一般反应式概括：



酵和磺酰卤之间形成磺酸酯已被介绍过［Jerry March,Advanced Organic Chemistry, 3rd edition, published in 1985, page 444］。本发明所采用的特殊反应条件由S. Rakhit（Ayerst 实验室）提出，并在U. S.专利4316885（1982年 2 月23日）中报道过。

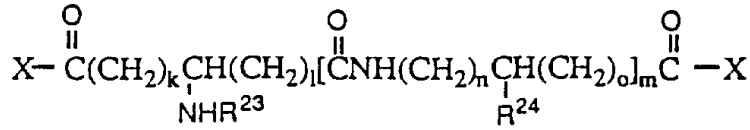
本发明的27－，31－和42－（N－烷氧羰基）氨基磺酸酯，可以由雷帕霉素与烷基（羧基氨基磺酰基）三乙铵氢氧化物内盐（Burgess盐；见G. M. Atkins Jr.和E. M. Burgess, J. A. m. Chem. Soc., 90,4744, 1968；E. M. Burgess, H. R. Penton Jr. 和E. A. Taylor, J. Org. Chem. 38, 26, 1978）反应制备。



其中R^1和R^2与上面定义同。

上面ｉ）部的氨烷基酯化合物，可以用适当的酰化剂于所需位置进行酰化反应而制备，如U. S.专利4650803所述，该文所公开的内容列入本文作为参考。而27－位，31－位和42－位的剩余位以三乙基甲硅烷基之类基团加以保护。

如上述ｉ）部所见，本发明含氨基二酯的化合物，可以使用下述通式的酰化剂酰化雷帕霉素而制备：



其中R^{23}、R^{24}、k、l、m、n和o与上面定义相同，而X是OH，该反应在偶合剂，例如二环己基碳二亚胺，或水溶性碳二亚胺 存在下进行。本发明的该化合物也可使用混合酐来制备，或可使用上述羧酸的活性酯（例如对硝基酚、五氯或五氟酚、2,4,5－三氯酚、N－羟基琥珀酰亚胺、N－羟基邻苯二甲酰亚胺或1－羟基－1H－苯并三唑与上述羧酸形成的活性酯）作为该种反应酰化剂。此外，该种酰化剂可以是酰卤、即X可以是Cl、Br或F（除了R^{23}或R^{27}为叔丁基之外），可以是所述酸的叠氮化物或咪唑化衍生物。

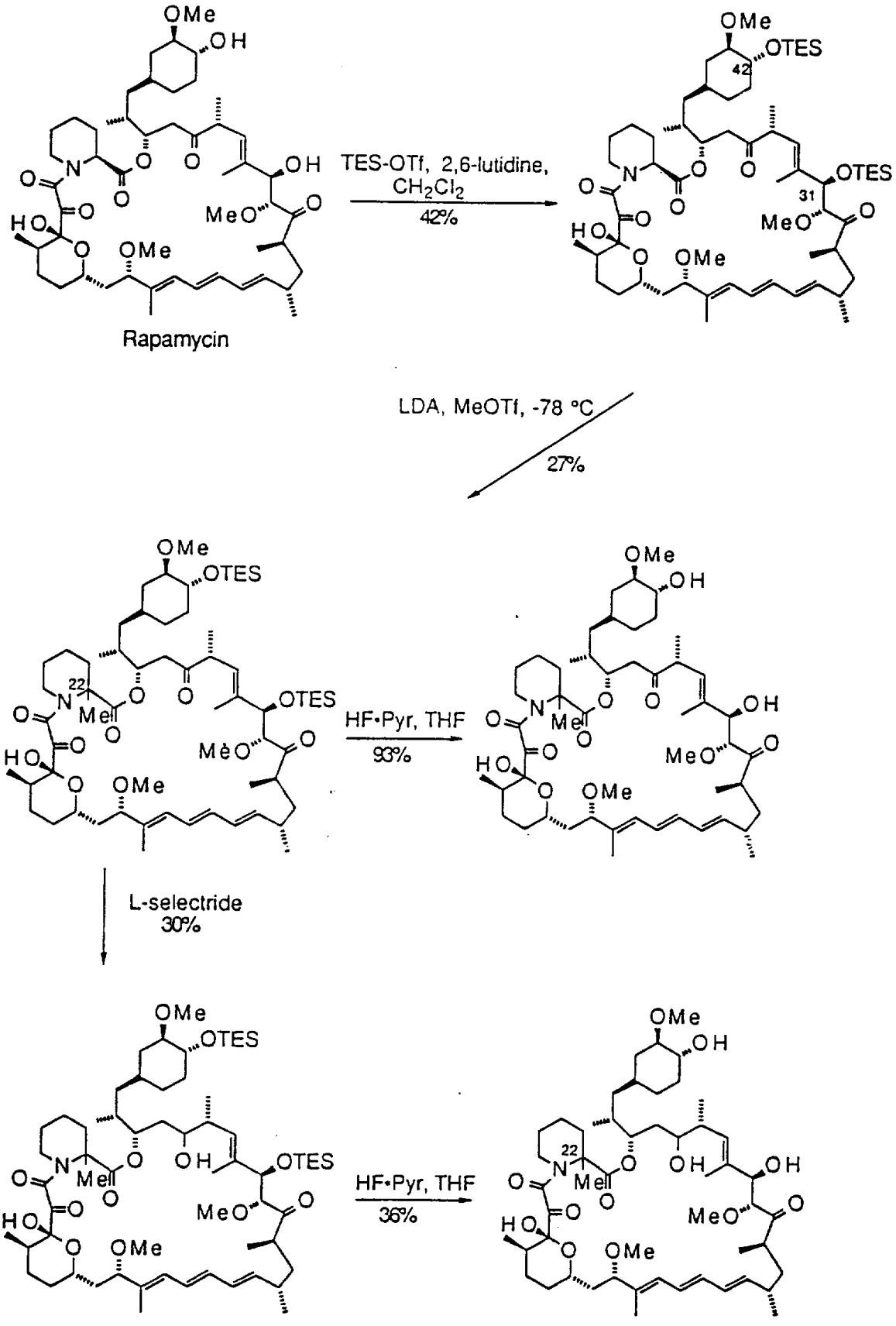
制备本发明化合物所用的酰化类物质是市售的或可用文献中公开的方法制备。制备本发明化合物的氨基酸可以是R构型或S构型，而在转化成本发明化合物时，该光学活性碳保持其相对构型不变。当m＝1时，该类酰化剂一般可通过将两氨基酸缩合形成二肽，再使用标准化学方法将其转化成上述该酰化剂而制备。

这些氨基二酯化合物之优选者是m＝0的该化合物；是m=0，l＝1－2的该化合物。本发明更为优选的氨基二酯之一是C－22－甲基－42－二甲基甘氨酸雷帕霉素。该化合物的合成资料由下述实施例7提供。

本领域技术人员熟知本发明的C－22取代的雷帕霉素衍生物可以包括R^2、R^3和R^4每个均为氢，或其中R^2、R^3和R^4的一个或二个为氢而其余的（一个或二个）是上述b）－j）部所列之基团的化合物。本发明也包括R^2、R^3和R^4每个均选自上述a）－j）部之基团的C－22取代雷帕霉素化合物，包括R^2、R^3、R^4不选

自b）－j）同一部的衍生物。也很清楚，本发明包括这些化合物所有药物学上可接受的盐、类似物、消旋体以及个体对映体。

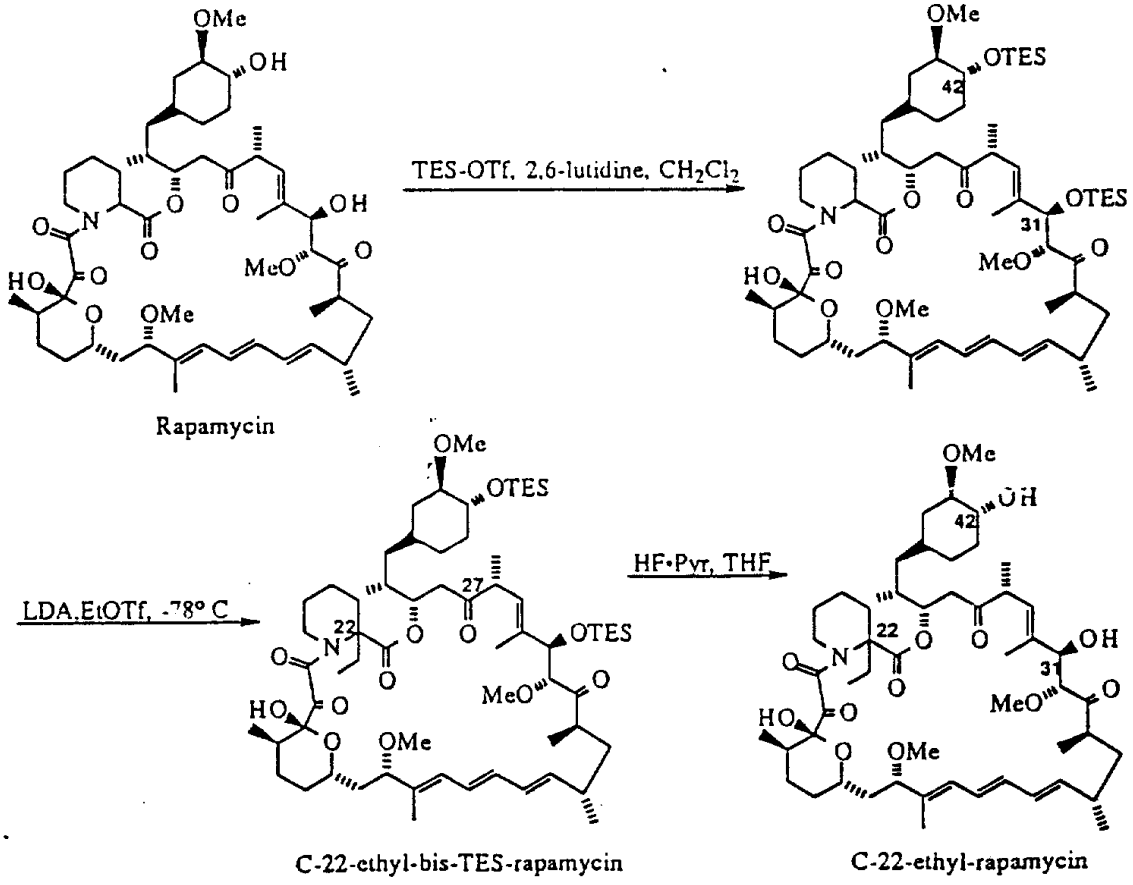
本发明的C－22取代化合物可以先将31－及42－羟基位加以保护，然后在C－22位完成取代而制得。此种取代反应的典型例由下述流程图1的C－22甲基化反应来表示。


OMe
OH
OH
TES-OTf, 2,6-lutidine,
CH2Cl2
42%
OMe
OTES
42
OTES
31
Rapamycin
LDA, MeOTf, -78 °C
27%
OMe
OTES
22
OTES
HF•Pyr, THF
93%
OMe
OH
L-selectride
30%
OMe
OTES
OH
OTES
HF•Pyr, THF
36%
OMe
OH
22
OH
OH

流程图 1 描述 α－甲基化合物的合成法，首先用适当的保护基，例如三乙基甲硅烷基（TES）将31－位和42－位的羟基加以保护，然后用二异丙基酰胺锂（LDA）与该二－TES雷帕霉素反应，接着用三氟甲磺酸甲酯（MeOTf） 进行烷基化反应。按该图，烷基化反应只出现在C－22位上。用HF·Pyr复合物处理可除去TES保护基。然后31－位和42－位羟基可以按上述方法取代。此外，该C－22取代的TES保护物可以用L－Selectride 还原，得到C－27－羟基－C－22－甲基的加以保护的衍生物。该31－位和42－位可按前面所述方法进一步使其官能化。

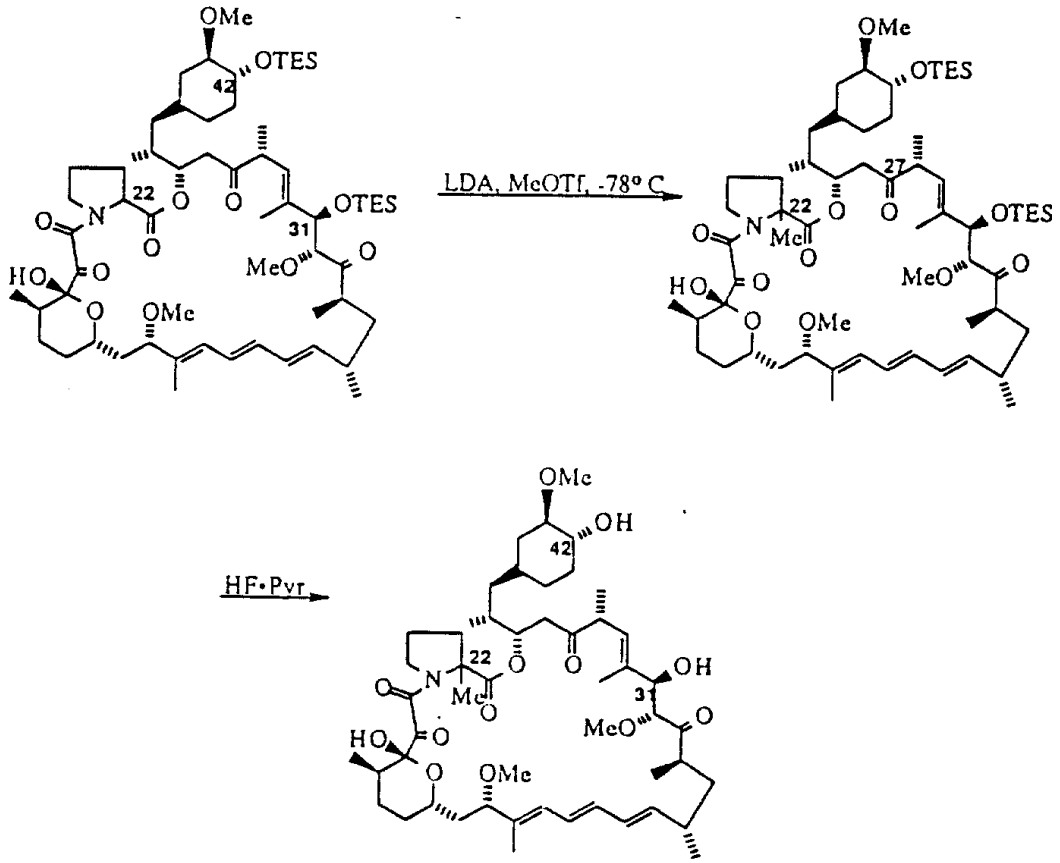
其它的烷基化反应可按相似方式进行，下述流程图 2 描述雷帕霉素的C－22乙基化反应。

流程图 2



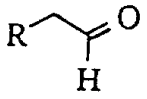
本领域技术人员应了解本发明的衍生物可很容易地制备出，例如本领域技术人员可以制备C－42－酰化衍生物，如C－42－甘氨酸－C－22－甲基－雷帕霉素。该C－27位和C－31位也可同样官能化。此外，因为雷帕霉素的脯氨酸类似物是已知的，那么就能制备出相应的烷基化脯氨酸类似物，如下述流程图3所示：

流程图3

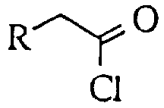


其中取代的甲基代表所希望的烷基。也可制备出C－22烷基化脯氨酸类似物的C－42和C－31官能化衍生物。同样，按流程图1所示过程，也制备出C－27还原的脯氨酸类似物。该位置也可按上面所描述的进行官能化处理。

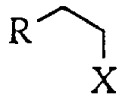
本领域技术人员很容易看出，C－22的烷基化反应，可以通过文献中完善记载的方法来完成。此类烷基化反应也应包括利用下述类型的醛来进行的方法：



用下述酰氯来进行的方法：



或用下述卤代烷来进行的方法：



其中X表示氯、溴或碘。上述醛、酰氯、和卤代烷各式中的R表示上述进行C－22取代的R^1取代基部分。

也可看出，C－22位的烷基化反应也可利用磺酰氯RSCl例如其中R＝低烷基或苯基，或甲苯磺酰氰化物（TsCN）来进行。还可看出，期望的硫代烷基化反应也可用相似之方法来完成。比如，用TES 保护羟基，用LDA 处理，并用二甲基二硫醚或苯－S－溴进行硫代烷基化反应。

本发明有代表性的化合物之免疫抑制活性，以体外标准药理学试验方法测定淋巴细胞增殖（LAF），和体内标准药理学试验测定小片皮肤移植成活时间，来进行估评。Comitogen 诱导胸腺细胞增殖法（LAF）被用作代表性化合物免疫抑制效果的体外测量法。简单说来该法是用PHA和IL－1将正常BALB／C小鼠的胸腺细胞培养72小时，并在最后6小时以氚化胸腺嘧啶脉冲加入。该细胞分别被用（或不用）

各种浓度的雷帕霉素、环孢菌素A或实验化合物培养。收集细胞，并测定所结合和放射性。淋巴增殖抑制作用以和非药物处理的对照物相比，其每分钟计数的变化百分数来评价。该结果以 IC_{50} 表示。

本发明的代表性化合物，也以测定雄性DBA／2供体的小块－皮肤移植到雄性BALB／c受体上的存活时间而设计的体内试验来评估。该方法由Billinghan R.E. 和Medawar P. B., J. Exp. Biol. 28：385－402（1951）所述方法改变而来。简单说来，从供体取小块皮肤移植到受体的背部，此为同种移植，而在同一部位进行自体移植作为对照。这些受体用不同浓度环孢菌A处理（作为试验对照），或者用不同浓度试验化合物经腹膜内处理。不经处理的受体则作为排斥对照物。每天对移植物进行监测和观察，并作记录，直至移植物变干并形成黑痂为止。该时间称为排斥天数。药物处理组的平均移植成活时间（天数±S．D）与对照组进行比较。

此外，还在0.1M磷酸盐缓冲液（pH 7.4，37℃）中，通过HPLC、试验代表性化合物的稳定性。

LAF 试验、皮肤移植试验及稳定性试验的各自结果均列入下表

化合物	LAF（nM）IC_{50}	皮肤移植（天数）（4 mg／kg）	稳定性(小时) pH 7.4缓冲液
雷帕霉素	0.4-9.4	12.01+/-0.26	12-13
22－甲基－雷帕霉素	23.5	9.33+/-0.52 9.00+/-0.63 10.17+/-0.55*	38
22－甲基－27羟基雷帕霉素	9.9	未试验	21.8
22－乙基－雷帕霉素	140.0	未试验	未试验
C－22－甲基－42－二甲甘氨酸－雷帕霉素	19.95	未试验	13.5

* 以16mg／kg量给药进行试验。

这些标准药理学试验方法之结果表明，本发明化合物于体内和体外均有免疫抑制活性。LAF 试验结果表示，该经稳定化处理之雷帕霉素衍生物可诱导抑制T细胞增殖作用。移植小块皮肤，而不使用免疫抑制剂，那么一般来说于6－7天内出现排斥反应，使用22－甲基雷帕霉素显示的增加的成活时间进一步证明本发明作为免疫抑制剂的应

用价值。

由于本发明结构上与雷帕霉素相似，并与雷帕霉素有相似的活性特征。因此它们也被认为有抗肿瘤、抗真菌、及抗增生活性。因而，本发明化合物可以治疗移植排斥反应，例如心脏、肾脏、骨髓及皮肤移植等；治疗自身免疫疾病；例如狼疮、风湿性关节炎、糖尿病、肌无力症及多发性硬化症等；治疗炎症，例如牛皮癣、皮炎、湿诊、脂溢性皮炎、肠炎、及眼色素层炎等；治疗实体瘤；治疗真菌感染；以及治疗血管过厚增生病，例如心瓣再狭窄症等。因此本发明也提供于哺乳动物体内诱导免疫抑制反应（针对需要此种抑制反应的动物）的方法，包括给所述哺乳动物施用免疫抑制量的一种或多种本文所讨论的化合物。

0.3M磷酸盐缓冲液稳定性试验结果表明，本发明化合物相对雷帕霉素来说稳定性提高了。正如上面所示，22－甲基－雷帕霉素和22－甲基－27－羟基－雷帕霉素的半衰期分别为38小时和21.8小时。这些结果对于同样条件下测定的雷帕霉素半衰期12－13小时来说是很突出的。

本发明的化合物可以制成制剂，并可以以纯净的，或加有药物学载体的方式对所需此药的哺乳动物给药。该药理学载体可以是固体或液体。

固体载体包括一种或多种也可以作为香料、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填料、助流剂、压缩助剂、粘合剂或药片崩解剂的物质，也可以是一种包封材料。在粉剂中，该载体是细分散固体，可以与细分散活性成份混合。在片剂中，活性成份则与适当比例具所需压缩性质的载体混合，压成所需形状和尺寸。粉剂和片剂优选含高达９９％的活性成份。适宜的固态载体包括例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖、乳

糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、低熔点蜡及离子交换树脂。

液体载体用于配制溶液，悬浮液、乳液、糖浆、酏剂及加压组合物。活性成份可以溶解或悬浮于药物学可接受的液体载体中，例如水、有机溶剂，或其二者混合物，或药物学上可接受的油或脂肪中。液体载体还可含其它药物学添加剂，例如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、香料、悬浮剂、增稠剂、色素、粘度调节剂、稳定剂或渗透性调节剂等。为口服及非肠道给药的液体载体典型例包括水（部分含上述添加剂，如纤维素衍生物，优选羧甲基纤维素钠溶液）、醇（包括单羟醇和多羟醇例如乙二醇）及其衍生物，以及油（例如分馏椰子油和花生油）。对于非肠道给药，该载体也可以是油状酯，例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。无菌液体载体用于非肠道给药的无菌液体形组合物中。用于加压组合物的液体载体可以是卤代烃或其它药物学上可接受的气雾剂。

配制成无菌溶液式悬浮液的液态药物学组合物，可通过肌内注射、腹膜注射或皮下注射等施用。无菌溶液还可通过静脉给药。本发明化合物也可以液态式固态组合物形式经口服给药。

本发明化合物可以经直肠给药，例如以常规栓剂或药膏形式施用。

若需经鼻内或支气管内吸入或吹入给药，本发明化合物可以配成水溶液或部份水溶液，以气雾剂形式施用。使用含活性化合物和载体的透皮膏药本发明的化合物可透皮给药，所述载体对活性化合物来说是惰性的，对皮肤无毒性，并可输送药剂，通过皮肤全身吸收进入血液。该载体可以采用多种形式，例如乳霜、油膏、浆液、胶体及包封器件等。乳霜和油膏可以是水包油或油包水型的粘性液体或半固态乳液。含有分散于含活性成份的石油或亲水石油中的吸收性粉末的浆液

也适宜。各种包封器件可用于使活性成份释放入血液中，例如包覆含活性成份（加有或不加载体）的贮液囊或包覆含活性成份基质的半透膜。其它包封器件是文献公知的。

此外，通过与药物学上可接受的载体配制（含0.1－5%，优选2%活性化合物）后，本发明化合物可作为液体，乳霜或洗液施用于真菌感染面。

所需剂量随所用具体组合物，给药途径，症状严重程度、及具体所治个体不同而异。根据对其它雷帕霉素所作标准药理学试验所获结果，拟定本发明化合物的静脉日剂量应为0.001－25mg／kg，优选0.005－5mg／kg，更优选0.01－0.5mg／kg。拟定本发明化合物的口服剂量应为0.005－75mg／kg，优选0.01－50mg／kg，而更优选0.05－10mg／kg。

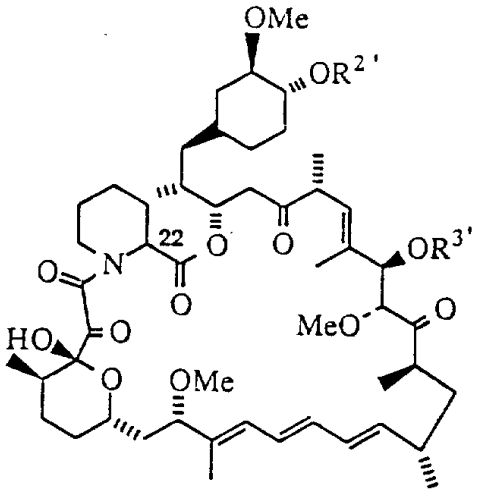
一般来说，一开始用小于本化合物最优剂量之剂量治疗，随后增加剂量，直至达到此种条件下的最佳效果。口服、非肠道、鼻内、支气管内、透皮或直肠等给药方式的精确剂量，将由主治医生根据所处置个体的经验来确定。一般来说，本发明化合物的最希望给药浓度，以总的产生有效结果，而不引起任何伤害或不利副反应为限。

经精心研究，本发明化合物若用作免疫抑制剂或抗感染剂时，可以与一种或多种其它免疫调节剂结合给药。此类其它抗排斥化疗剂包括（但不限于）咪唑硫嘌呤皮质甾类（例如强的松及甲基脱氢皮醇等），环磷酰胺、雷帕霉素，环孢菌素A，Fk－506、OKT－3以及ATG。将本发明的一种或多种药物，与上述诱导免疫抑制反应或治疗炎症的其它药物或试剂结合，则每种药剂仅用较小量便可达到所需效果。此种结合治疗的基础由Stepkowski确定，他的试验结果表明，使用小于治疗剂量的雷帕霉素和环孢菌素A结合物可明显延长心脏同种异体移植的

成活时间［Transplantation Proc. 23:507（1991）］。

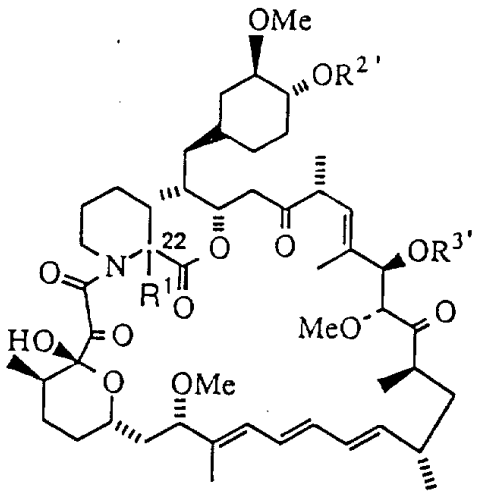
本发明也提供制备本发明化合物的方法，该方法包括下述方案之一；

（ｉ）于下式化合物或其脯氨酸类似物的Ｃ２２位进行烷基化或酰化反应，



其中，$R^{2'}$和$R^{3'}$各自为三乙基甲硅烷基，所用酰化剂或烷基化试剂通式为R^aCHO、R^bCOhal、R^c-hal、R^ds-hal、甲苯磺酰氰化物或R^eS-SR^e，其中R^a是１－５个碳的烷基，芳基或１－５个碳原子的氟烷基；R^b是１－６个碳原子的烷基；R^c是１－６个碳原子的烷基，７－１６个碳原子的芳烷基，或１－６碳原子的氟烷基、R^d是1－6个碳原子的烷基，芳烷基，或芳基；R^e是１－６个碳原子的烷基、芳基或芳烷基；而hal是氯或溴；得到R^{2-3}是三乙基甲硅烷基的上述通式化合物（２２位经酰化或烷基化的），如果需要，则除去一个或多个保护基；或

（ii）将下式化合物或其脯氨酸类似物还原：



其中R$^{2'}$和R$^{3'}$定义如上，得到式Ⅰa化合物，其中R^{2}和R^{3}是三乙基甲硅烷基，而R^{4}是氢，如果需要，除去一个或多个保护基；或

（iii）用下式化合物或其活性衍生物，

HOA

将R$^{2-3}$是上面所定义的，而先决条件是R$^{2-3}$至少一个是氢的上述通式化合物酰化，其中A是上面定义R$^{2-4}$所述c），e），f），i）或j）部基团之一，得到式Ⅰa或Ⅰb的相应化合物，其中R$^{2-4}$的一个或多个是上述c）－j）定义之基团，如果需要，除去任何存在的三乙基甲硅烷基保护基，或

（iv），用下式化合物，

$$OCN-SO_2\ Ar \text{或} OCN-(CR^{11}R^{12})_nX$$

将R$^{2-4}$是上面所定义的，而先决条件是R$^{2-4}$至少有一个是氢的上述通式化合物氨基甲酰化，得到相应的式Ⅰa或Ⅰb化合物、假如需要，除去任何存在的三乙基甲硅烷基；或

（v）用下式化合物，

$R^{19}SO_2$ 卤素，或（$R^{19}SO_2$）$_2O$，或$R^{20}OCONSO_2\ N^+$（烷基）$_3$

将R^{2-4}是上面所定义的，但先决条件是R^{2-4}至少一个是氢的上述通式化合物磺酰化，上面所示磺化剂中hal 是氯或溴之类的卤素，烷基是1－6个碳原子的烷基和R^{19}和R^{20}定义同上，如果需要，除去任何存在的三乙基甲硅烷基；或

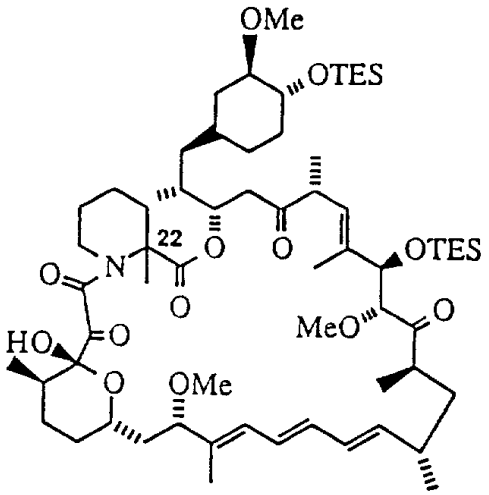
（vi）将上述通式基本化合物转化为其药物学上可接受的盐，或反过来将其盐转化成基本化合物。

方法（i）中，烷基化（包括硫烷基化）或酰基化可以在强碱存在下［例如二异丙基酰胺锂（LDA）］，按常规方式进行。若试剂为式R^aCHO，那么产物式Ic中，R^1 代表有1－6个碳原子，且在1－位由羟基取代过的烷基或氟烷基。方法（ii）中，产物带有1－位由酮基取代的1－6个碳原子的烷基取代基。方法（iii）的产物相似地由1－6个碳的烷基，1－6个碳的芳烷基或氟烷基取代。方法（iv）和（v）的产物有1－6个碳原子的烷基取代基，1－位是“S”烷基或芳基。

下面的合成程序用来表明本发明化合物制备中所用的生产方法。这些实例只不过从性质上加以详述，不是对本发明范围的限制。

实施例1

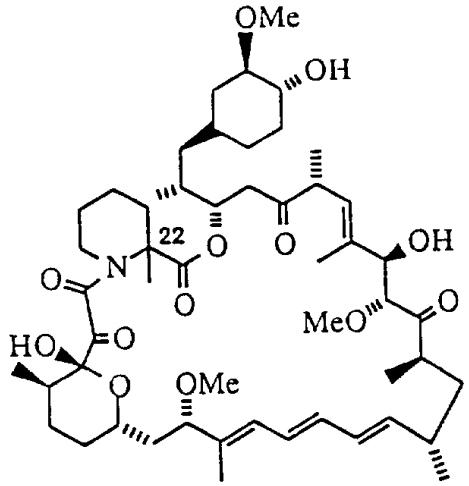
C－22－甲基－二－TES－雷帕霉素



将二－TES雷帕霉素（0.50g，0.483mmol）溶于THF(4.4ml 0.1M)中，并冷却至－78℃。将该溶液搅拌10分钟。将LDA·THF复合物（1.5M环己烷中，0.73ml，1.1mmol）滴加到该溶液中并搅拌45分钟。三氟甲磺酸甲酯(0.18g，1.1mmol)加入该反应物中，并于－78℃搅拌1.5h。该反应于－78℃，用$NaHCO_3$（5ml）将其猝灭。然后使其升至室温。该混合物用乙酸乙酯提取，用盐水洗涤，再经Na_2SO_4干燥，并真空浓缩得到黄色泡沫状物。使用己烷－乙酸乙酯（9：1然后4：1）作洗脱液，将残留物进行色谱提纯，得到22－甲基化的二－TES 雷帕霉素（0.138g，27%产率），为白色泡沫状物 ^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.50 (comp m, 9 H), 0.71 (m, 1 H), 0.82-1.59 (comp m, 38 H), 1.65 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.78 (m, 2 H), 1.81 (s, 3 H), 1.85-1.95 (comp m, 4 H), 2.05 (m, 2 H), 2.32 (m, 3 H), 2.36 (s, 1 H), 2.39 (s, 1 H), 2.61 (m, 2 H), 2.89 (m, 1 H), 3.14 (s, 多峰重叠 on m, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.38 (m, 1 H), 3.40 (s, 多峰重叠 on m, 3 H), 3.40 (m, 2 H), 3.51 (m, 1 H), 3.53 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 5.71, 9.47 Hz, 1 H), 3.79 (d, *J* = 5.57 Hz, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 4.17 (d, *J* = 5.35 Hz, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 5.15 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 5.42 (dd, *J* = 9.01, 14.2 Hz, 1 H), 6.08 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 6.20 (m, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 6.42 (dd, *J* = 11.01, 14.01 Hz, 1 H）；高分辨质谱（负离子FAB）m／z 1155.7［（M－H）；计算值 $C_{64}H_{108}NO_{13}Si_2$ ：1155.7］。

实施例 2

C－22－甲基－雷帕霉素



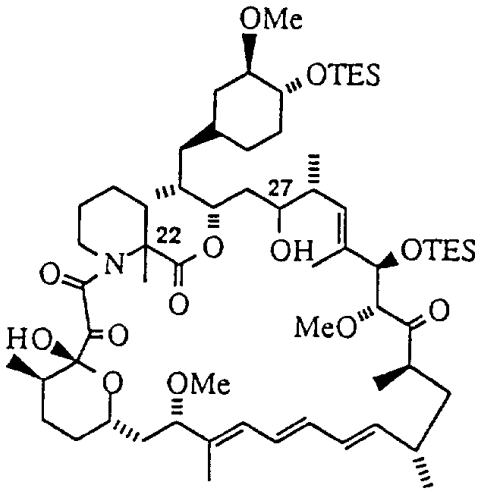
将C－22－甲基－二－雷帕霉素（0.489g，0.42mmol）溶解于THF（4ml）中，并转移至含少量4Å分子筛的nalgene试管中。于分开另一nalgene管中，将HF／吡啶复合物（1ml）加入0℃无水吡啶（1ml）中。将1.8ml 前述溶液加入到0℃的该底物中。将反应于0℃维持15分钟，然后升至室温并搅拌2小时。然后将反应物冷至0℃，并慢慢加入$NaHCO_3$ 使其猝灭。用EtOAc萃取该反应混合物，然后用0.1N HCl，$NaHCO_3$ 和盐水分别洗涤。有机相经Na_2SO_4 干燥并真空蒸发。用2.5%，然后用5%MeOH／CH_2Cl_2 作洗脱液，将混合物经色谱提纯，得到C－22－甲基－雷帕霉素（0.36g，产率93%）IR

(KBr) 3440 (s), 2940 (s), 1725 (s), 1650 (m), 1455 (w), 1380 (w), 1240 (w), 1195 (w), 1090 (s), 995 (m), 915 (w), 735 (w); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.67 (m, 1 H), 0.90 (d, J = 6.38 Hz, 3 H), 0.92 (d, J = 6.32 Hz, 3 H), 1.01 (d, J = 6.56 Hz, 3 H), 1.05 d, J = 7.24 Hz, 3 H), 1.07 (d, J = 6.95 Hz, 3 H),, 1.11-1.48 (comp m, 15 H), 1.63 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 1.58-2.06 (comp m, 10 H), 2.63 (s, 1 H), 2.65 (m, 3 H), 3.00 (m, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 3.34 (m, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.50 (m, 2 H), 3.63 (m, 1 H), 3.76 (m, 3 H), 4.21 (d, J = 4.47 Hz, 1 H), 4.52 (s, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 5,43 (m, 2 H), 6.05 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 6.13 (m, 1 H), 6.25 (m, 1 H), 6.41 (m,

1H）；高分辨质谱（负离子FAB）m／z 927［（M－H）；计算值 $C_{52}H_{80}NO_{13}$：927］。

实施例 3

C－22－甲基－C－27－羟基－二－TES－雷帕霉素



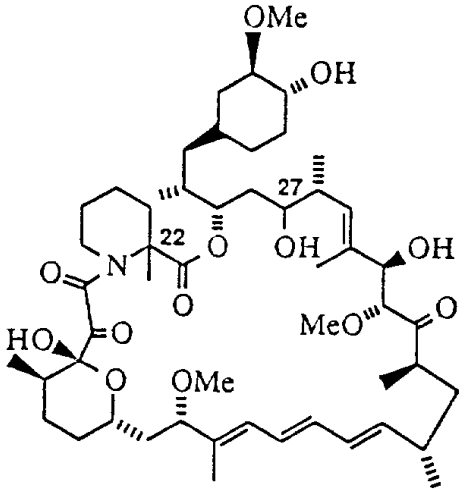
将C－22－甲基－二－TES－雷帕霉素（0.27g，0.23mmol）溶解于THF（1.5ml）中，并冷至－78℃很快加入L－Selectride（1.0M THF 液，0.17ml）。反应物被搅拌30分钟，然后再加入0.5 当量 L－Selectride（0.05ml）经2小时将反应慢慢升至室温。用水将混合物猝灭，用EtOAc萃取，用盐水洗涤，经Na_2SO_4 干燥，并真空蒸发。用20%，然后40% EtOAc／己烷作洗脱液将混合物经色谱提纯。该物质再用20% EtOAc／己烷洗脱，以21mm二氧化硅柱经HPLC提纯，得到C－22－甲基－C－27－羟基－二－TES雷帕霉素（0.08g，产率30%），^{1}H NMR（400 MHz，

$CDCl_3$) δ 0.0-0.3 (comp m, 18 H), 0.40 (m, 1 H), 0.89-0.94 (comp m, 36 H), 1.55 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 1.10-2.10 (comp m, 13 H), 1.93-2.02 (comp m, 6 H), 2.65 (m, 3 H), 2.88 (m, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 3.24 (m, 1 H), 3.26 (s, 多峰重叠 , 3 H), 3.26 (m, 1 H), 340 (s, 多峰重叠 , 3 H), 340 (m, 1 H), 3.51 (m, 1 H), 3.53 (m, 2 H), 3.63 (app. t, J = 7.16 Hz, 1 H), 3.77 (d, J = 5.19 Hz, 1 H), 4.17 (d, J = 0.62 Hz, 1 H), 4.82 (m, 2 H), 5.37 (m, 1 H), 5.48 9m, 1 H), 5.98 (app.t, J = 0.62 Hz, 1 H), 6.15

（m，2H），6.38（m，1H）；高分辨质谱（负离子FAB）m／z 1157 [（M－H）；计算值$C_{64}H_{110}NO_{13}Si_2$：1157]。

实施例4

C－22－甲基－C－27－羟基－雷帕霉素



将还原的甲基化二－TES 雷帕霉素（0.055g，0.047mmol）溶解于THF（0.5ml）中，并转移到nalgene试管中（含少量4 Å分子筛）。在分开的另一nalgene管中，HF／吡啶复合物（1ml）加入0℃的无水吡啶（1ml）中。将上述溶液1.0ml加入到该0℃底物中。将反应物于0℃搅拌15分钟，然后在室温搅拌2小时。尔后反应再冷却至0℃，并慢慢加入$NaHCO_3$使其猝灭。用EtOAc提取该混合物，分别用0.1N HCl，$NaHCO_3$及盐水洗涤。有机相经Na_2SO_4干燥并真空蒸发。混合物经闪蒸硅胶色谱提纯，以2.5%，然后5%MeOH／CH_2Cl_2洗脱，得到C－22－甲基－C－27－羟基－雷帕霉素（0.016g，产率36%）。IR（KBr）3440(s)，2920(s)，1720(s)，1645(m)，

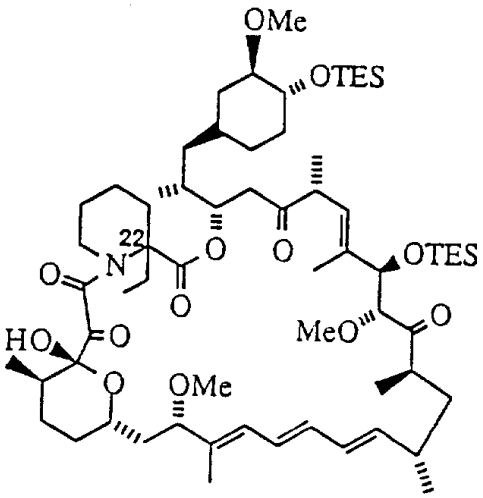
1455 (m), 1375 (w), 1235 (w),. 1190 (w), 1085 (s), 995 (m), 915 (w0, 735(w); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.77 (m, 1 H), 0.87 (d, J = 6.64 Hz, 3 H), 0.90 (d, J = 6.85 Hz, 3 H), 0.93 (d, J = 6.64 Hz, 3 H), 0.97 (d, J = 6.64 Hz, 3 H), 1.02 (d, J = 6.423 Hz, 3 H), 1.04 (m, 1 H), 1.18-1.42 (comp m, 15 H), 1.61 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H),

1.65 (s, 3 H), 1.53-2.06 (comp m, 10 H), 2.28 (m, 2 H), 2.65 (m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 3.10 (m, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 3.36 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.51 (m, 2 H), 3.61 (app. t, J = 7.37 Hz, 1 H), 3.78 (d, J = 5.19 hz, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 4.29 (m, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 5.40 (m, 2 H), 6.00 (d J = 10.2, 1 H), 6.09 9m, 1 H), 6.22 (dd, J = 10.4, 14.7 Hz, 1 H), 6.37 (dd, J = 11.0, 14.73 Hz, 1 H);

高分辨质谱（负离子FAB）m／z 929[(M－H)；计算值$C_{52}H_{82}NO_{13}$：929]。

实施例 5

C－22－乙基－二－TES－雷帕霉素



将二－TES－雷帕霉素（2.0g，1.75mmol）溶解于THF（17.6ml）中，并冷却至－78℃。将LDA·THF复合物（1.5M环己烷液，2.9ml，4.38mmol）滴加入该溶液中，并搅拌45分钟。将三氟甲磺酸乙酯（0.78g，4.38mmol）加入到反应物中，并于－78℃搅拌2小时。于－78℃，用饱和$NaHCO_3$（5ml）将该反应猝灭，并使其回升至室温。用乙酸乙酯萃取该混合物，用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥并真空蒸发，得到黄色泡沫状物。用10%，然后20%乙酸乙酯／己烷作洗脱液。将该混合物经色谱提纯。该物质并再用20%EtOAc／己烷，于41mm硅胶柱中进一步经HPLC 提纯，得到C－22－乙基－二－TES－雷帕

霉素（0.25g，产率13%）。

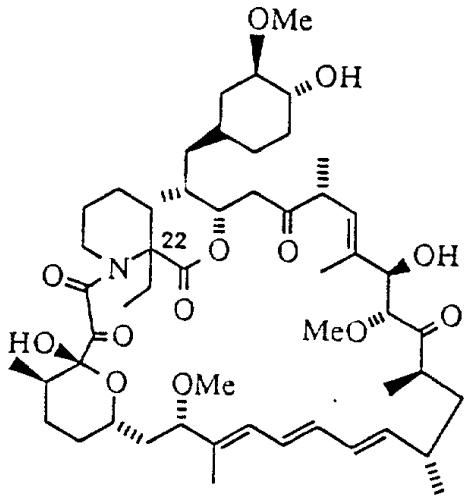
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.0-0.64 (comp m, 18 H), 0.73 (m, 1 H), 0.85-1.50 (comp m, 46 H), 1.54-1.78 (comp m, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.85-2.05 (comp m, 4 H), 2.32 (m, 3 H), 2.37 (s, 1 H), 2.41 (s, 1 H), 2.56 (m, 2 H), 2.89 (m, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 3.42 (m, 1 H), 3.48 (s, 1 H), 3.50 (s, 1 H), 3.74 (m, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 4.88 (m, 2 H), 5.16 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 5.40 (dd, J = 9.28, 14.21 Hz, 1 H), 6.05 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 6.16 (m, 1 H), 6.25 (m, 1 H), 6.43 (dd, J = 11.1, 13.9 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 3.74, 4.37, 4.50, 4.76, 6.31, 6.42, 6.50, 8.33, 9.98, 12.79, 13.18, 13.83, 14.80, 15.25, 15.49, 16.39, 20.71, 21.81, 26.26, 26.71, 29.83, 30.61, 31.31, 31.37, 33.00, 33.94, 34.64, 35.99, 39.23, 39.47, 39.75, 41.34, 41.75, 42.52, 46.06,

48.37, 49.22, 55.56, 56.41, 57.78, 60.40, 64.02, 66.76, 73.62, 75.53, 75.56, 78.85, 83.37, 83.99, 84.16, 85.60, 98.77, 126.54, 126.94, 128.63, 130.87, 132.61, 136.50, 137.14, 139.55, 167.70, 171.56, 172.01, 207.99, 211.38;

高分辨质谱(负离子FAB)m/z 1169.7[(M-H)；计算值$C_{65}H_{111}NO_{13}Si_2$：1169.7]。

实施例6

C－22－乙基－雷帕霉素



C－22－乙基－二－TES－雷帕霉素（0.25g，0.21mmol）溶于THF（2ml）中，并转移至nalgene 试管中（含少量4 Å分子筛）。在分

开另一nalgene 管中，HF／吡啶复合物（ 1 ml ）加入到 0 ℃无水吡啶（ 1 ml ）中。将上述溶液1.8ml 加入到该 0 ℃底物中。于 0 ℃将反应物搅拌15分钟，然后使其升至室温搅拌 2 小时。将反应物冷至 0 ℃，慢慢加入$NaHCO_3$ 使其猝灭。用EtOAc萃取该混合物，分别用0.1N HCl、$NaHCO_3$ 、和盐水洗涤。有机相经Na_2SO_4 干燥并真空蒸发。用2.5%，然后用 5 %MeOH／CH_2Cl_2 作洗脱液将该混合物经色谱提纯，得到C－22－乙基－雷帕霉素（ 0.13g，64%产率 ）IR(KBr)3440(s),2940

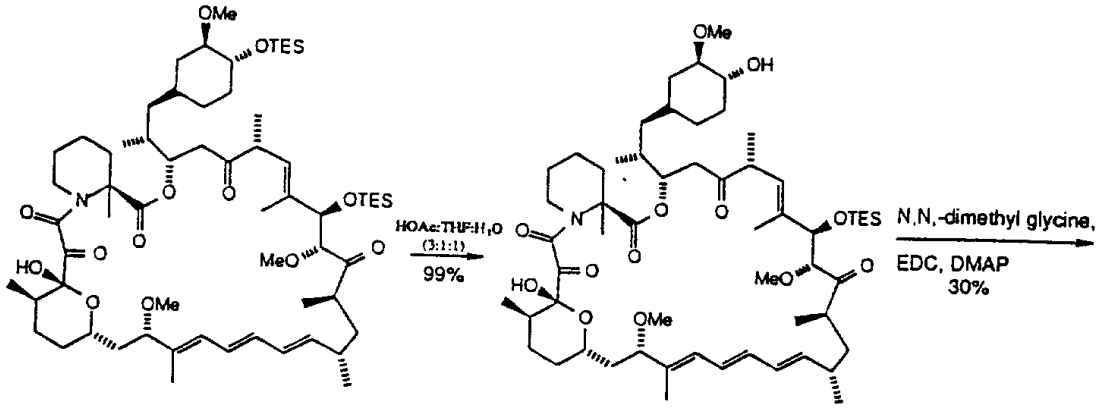
(s), 1725 (s), 1650 (m), 1460 (w), 1380 (w), 1235 (w), 1190 (w), 1090 (s), 995 (m), 915 (w), 735 (w); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.68 (m, 1 H), 0.87-1.06 (comp m, 15 H), 1.06-1.45 (comp m 15 H), 1.57 (m, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 1.90-2.08 (comp m 10 H), 2.31 (m, 3 H), 2.64 (m, 3 H), 2.89 (s, 1 H), 2.90 (m, 2 H), 3.13 (s, 3 H), 3.33 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.47 (m, 2 H), 3.66 (app.t, *J* = 7.24 Hz, 1 H), 3.82 (d, *J* = 5.47 Hz, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 4.21 (d, *J* = 5.54 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H),

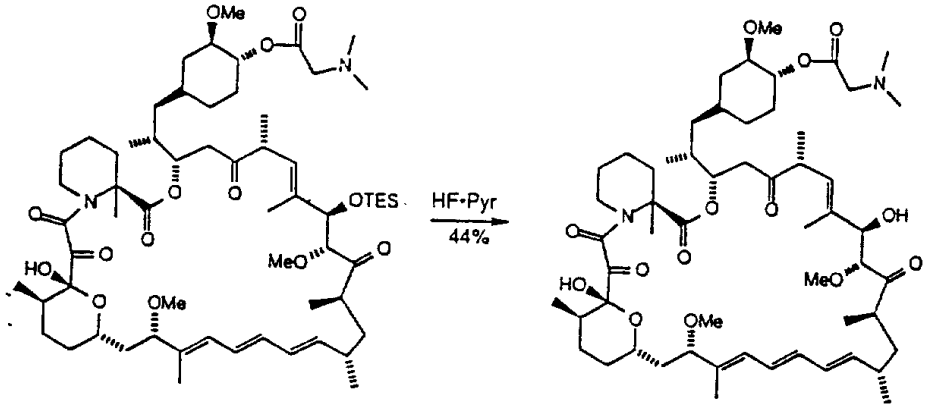
5.09 (m, 1 H), 5.37 (d, *J* = 9.62 Hz, 1 H), 5.42 (d, *J* = 9.49 Hz, 1 H), 6.05 (d, *J* = 10.93 Hz, 1 H), 6.13 (dd, *J* = 10.5, 14.8 Hz, 1 H), 6.24 (m, 1 H), 6.39 (m, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53, 10.19, 13.44, 13.98, 15.66, 15.91, 15.96, 16.53, 21.83, 21.97, 26.47, 26.93, 29.74, 30.79, 31.23, 31.44, 32.79, 33.27, 34.10, 34.59, 35.97, 39.12, 39.89, 40.04, 40.66, 41.36, 42.76, 46.20, 55.85, 56.58, 58.94, 64.17, 67.41, 73.97, 74.97, 74.96, 76.81, 83.37, 84.42, 85.16, 98.82, 126.84, 127.03, 128.66, 130.78, 132.82, 135.61, 136.99, 139.66, 167.40, 172.03, 194.05, 207.88, 213.99;

高分辨质谱（负离子FAB）m／z 941[(M－H)；计算值$C_{53}H_{82}NO_{13}$：941]。

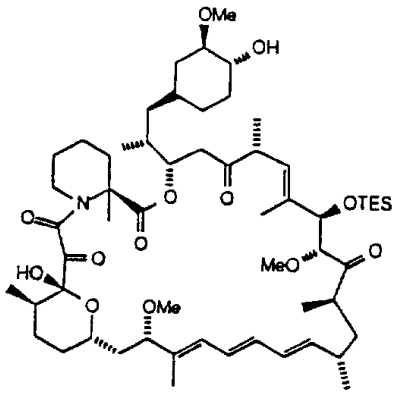
实施例 7

C－22－甲基－42－二甲基甘氨酸雷帕霉素的合成





a ）22－甲基化二－TES的单脱保护

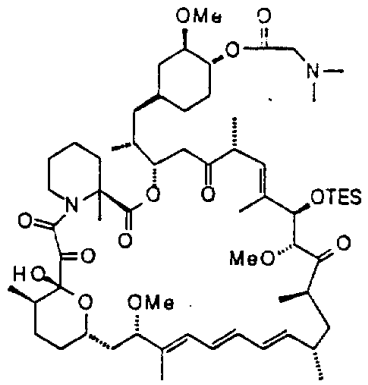


将甲基化二－TES－雷帕霉素（0.42g,0.36mmol）溶解于3：1：1的HOAc：THF：H_2O溶液中。用TLC测试，于10分钟时反应即告完全，并用$NaHCO_3$使其猝灭，并搅拌10分钟。用EtOAc萃取该混合物，经

Na_2SO_4 干燥，过滤并真空蒸发。于硅胶柱上用2.5%MeOH／CH_2Cl_2 将残留物经色谱处理，得到单－TES－甲基化的雷帕霉素（0.37g，产率99%）。^1H NMR（300 MHz，$CDCl_3$）δ 0.47（m，6H），

0.68 (m, 1 H), 0.79-1.0 (comp m. 30 H), 1.01-1.83 (comp m, 13 H), 1.60 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 2.10 (m, 3 H), 2.31 (m, 2 H), 2.65 (m, 2 H), 2.91 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 3.21 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 3.53 (m, 2 H), 3.64 (m, 1 H), 3.78 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 4.14 (d, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 5.13 (m, 1 H), 5.4 (m, 1 H), 6.07 (m, 1 H), 6.2 (m, 2 H), 6.4 (m, 1 H).

b）22－甲基化单－TES的酰基化



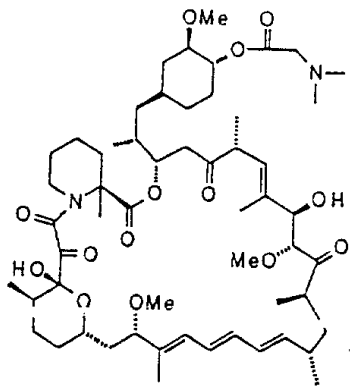
将甲基化单－TES雷帕霉素（0.36g，0.35mmol）溶解于二氯甲烷（8ml）中。依次加入二甲基甘氨酸（3当量，0.11g），（3－二甲基氨基丙基）－3－乙基碳二亚胺盐酸盐（4当量，0.27g），并用刮铲尖加入少量DMAP到反应物中，然后将其搅拌过夜。用二氯甲烷稀释反应物并用水洗涤。用二氯甲烷提取水相。将合并的有机相再用水洗涤一次，然后经Na_2SO_4 干燥、过滤，并真空蒸发。于硅胶柱中，以1%，然后2.5% MeOH／CH_2Cl_2 洗脱将混合物经色谱提纯，得到42－甘氨酸单－TES雷帕霉素（0.12g，30%产率）。^1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.73-1.06 (comp m, 30 H), 1.18-1.81 (comp m, 23 H), 1.62 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.87-2.1 (comp m, 4 H), 2.41 (s, 6 H), 2.63

(m, 2 H), 3.16 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.36 (s, 2 H), 3.21-3.37 (comp m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 3.68 (app.t, J = 7.41 Hz, 1 H), 3.89 (m, 2 H), 4.18 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 4.74 (m, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 4.92 (m, 1 H), 5.20 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 5.40 (dd, J = 7.0, 7.1 Hz, 1 H), 6.09 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 6.22 (m, 2 H), 6.42 (dd, *J* = 7.1, 7.2

Hz,1H）；高分辨质谱（负离子FAB）m／z 1126.5［（M－·）；计算值$C_{62}H_{102}NO_{14}Si$：1126.5］。

c）42－甘氨酸单－TES脱保护



将42－甘氨酸单－TES（0.11g，0.1mmol）溶于THF（2ml）中，并移至含少量4Å分子筛的nalgene试管中。于分开另一nalgene管中，将1ml HF／吡啶复合物加入到0℃无水吡啶中。将1ml上述溶液加入到含0℃底物的试管中。反应被搅拌15分钟。然后移去冰浴，使反应物升至室温搅拌2小时。然后将反应物冷却至0℃，并慢慢加入$NaHCO_3$ 使之猝灭。用EtOAc 提取反应混合物，依次用0.1N HCl、$NaHCO_3$ 和盐水洗涤。用Na_2SO_4 干燥有机相并真空浓缩。于硅胶上，用2.5%，然后用5%MeOH／CH_2Cl_2 洗脱，将混合物经色谱提纯，得到C－22－甲基－42－甘氨酸雷帕霉素（0.043g，44%产率）IR（KBr）3440（s），2940（s），1730

(s), 1650 (m), 1460 (m), 1375 (w), 1290 (w), 1240 (w), 1190 (w), 1135 (w), 1100 (m), 990 (w), 730 (w); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.84 (dd, *J* = 12.1, 12.2 Hz, 1 H), 0.89 (d, *J* = 5.26 Hz, 3 H), 0.91 (d, *J* = 5.32 Hz, 3 H), 1.00 (d, *J* = 6.56 Hz, 3 H), 1.05 (d, *J* = 1.7 Hz, 3 H), 1.07 (d, *J* = 1.73 Hz, 3 H), 0.87-1.45 (comp m, 15 H), 1.46-2.08 (comp m, 10 H), 1.61 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 2.35 (s, 6 H), 2.65 (m, 2 H), 2.95 (s, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 3.15 (m, 1 H), 3.17 (s, 2 H), 3.32 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 3.37 (m, 1 H), 3.50 (m, 2 H), 3.64 (app.t, J = 7.4 Hz, 1 H), 3.79 (m, 2 H), 4.22 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 4.46 (s, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 5.41 (d, *J* = 9.92 Hz, 1 H), 5.44 (dd, *J* = 4.2, 7.1 Hz, 1 H), 6.05 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 6.13 (dd, *J* = 10.4, 12.6 Hz, 1 H), 6.26 (dd, *J* = 12.6, 12.7 Hz, 1 H), 6.38 (dd, *J* = 7.2, 7.3 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 10.15, 13.31, 14.02, 15.72, 16.01, 16.08, 17.17, 19.67, 21.81, 22.50, 26.96, 29.77, 30.91, 31.10, 32.88, 32.96, 33.71, 33.77, 35.80, 36.28, 38.84, 39.66, 39.98, 40.64, 41.32, 42.44, 45.21, 46.25, 55.93, 57.21, 59.09, 60.85, 67.32, 75.14, 76.33, 76.69, 77.00, 77.21, 77.32, 80.79, 83.68, 85.43, 98.66, 126.85, 128.93, 130.59, 133.03, 135.75, 136.49, 139.94, 167.86, 170.19, 172.36, 194.84，207.97，214.39；高分辨质谱（负离子FAB）m／z 1012.6 [（M－·）；计算值：$C_{62}H_{102}NO_{14}Si$：1012.6]。