(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 498/04
A61K 31/445

(45) 공고일자 2002년10월18일
(11) 등록번호 10-0330799
(24) 등록일자 2002년03월19일

(21) 출원번호 10-1996-0700698
(22) 출원일자 1996년02월10일
번역문제출일자 1996년02월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US1994/09041
(86) 국제출원일자 1994년08월10일
(81) 지정국 국내특허 : 기네 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 체코 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바키아 우크라이나 베트남 중국 그루지야 리투아니아 라트비아 슬로베니아 트리니다드토바고 우즈베키스탄 AP ARIPO특허 : 가나 감비아 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 짐바브웨
EA 유라시아특허 : 벨라루스 카자흐스탄 러시아 아르메니아 키르기즈 몰도바 타지키스탄
EP 유럽특허 : 핀랜드
OA OAPI특허 : 코트디브와르

(65) 공개번호 특1996-0703926
(43) 공개일자 1996년08월31일
(87) 국제공개번호 WO 1995/04738
(87) 국제공개일자 1995년02월16일

(30) 우선권주장 08/105090 1993년08월10일 미국(US)

(73) 특허권자 아메리칸 홈 푸로닥츠 코포레이션
미합중국 뉴저지 매디슨 파이브 지랄다-팜즈 (우편번호 07940-0874)
(72) 발명자 프란세스 크리스티 넬슨
미합중국 펜실바니아 19067 야들리 세더 할로우 드라이브 540
(74) 대리인 이병호

심사관 : 백경업

(54) C-22환안정화된라파마이신유도체및이를함유하는약제학적조성물

명세서

<1> 발명의 배경

<2> 본 발명은 면역억제를 유도하고 조직이식 거부증, 이식편에 대한 숙주 질환(host vs. graft disease), 자가면역 질환, 염증 질환, 충실성 종양, 진균 감염, 성인 T-세포 백혈병/임파종 및 과증식성 혈관 질환을 치료하는데 유용한, C-22 환 안정화된 라파마이신 유도체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

<3> 라파마이신은 스트렙토마이세스 하이그로스코피커스(streptomyces hygroscopicus)에 의해 제조된 마이크로사이클릭트리엔 항생제인데, 이는 시험관내 및 생체내 모두에서 특히 아구창 칸디다(candida albicans)에 대해 항진균 활성이 있는 것으로 밝혀졌다[참조: C. Vezina et al., J. Antibiot. 28, 721 (1975); S.N. Sehgal et al., J. Antibiot. 28, 727 (1975); H.A. Baker et al., J. Antibiot. 31, 539 (1978); U.S. Patent 3,929,992, and U.S. Patent 3,993,749].

<4> 라파마이신 단독(미합중국 특허 제4,885,171호) 또는 피시바닐과의 배합물(미합중국 특허 제4,401,653호)은 항종양 활성을 갖는 것으로 알려져 왔다. 문헌[참조: R. Martel et al. [Can. J. Physiol. Pharmacol. 55, 48 (1977)]에는 라파마이신이 실험적 알레르기성 뇌척수염 모델 및 다발성 경화증 모델에서 효과적이고, 보조 관절염 모델 및 류마티스 관절염 모델에서도 효과적이며 IgE형 항체의 형성을 효과적으로 억제하는 것으로 기재되어 있다.

<5> 라파마이신의 면역억제 효과는 문헌[참조: FASEB 3, 3411 (1989)]에 기재되어 있다. 다른 마크로사이클릭 분자인 사이클로스포린 A(Cyclosporin A) 및 FK-506은 면역억제제로서 효과적이기 때문에 이식 조직 거부반응을 예방하는데 유용한 것으로 알려져 있다[참조: FASEB 3, 3411 (1989); FASEB 3, 5256 (1989); R. Y. Calne et al., Lancet 1183 (1987); and U.S. Patent 5,100,899].

<6> 라파마이신은 또한 전신 홍반성 낭창[참조: 미합중국 특허 제5,078,999호], 폐렴[참조: 미합중국 특허 제5,080,899호], 인슐린 의존성 진성 당뇨병[참조: Fifth Int, Conf, Inflamm, Res. Assoc. 121 (Abstract), (1990)] 및 평활근 세포증식과 동맥내막 비대에 따른 혈관 손상[참조: Morris, R. J. Heart Lung Transplant 11 (pt. 2): 197 (1992)]을 예방하거나 치료하는데 유용한 것으로 알려졌다.

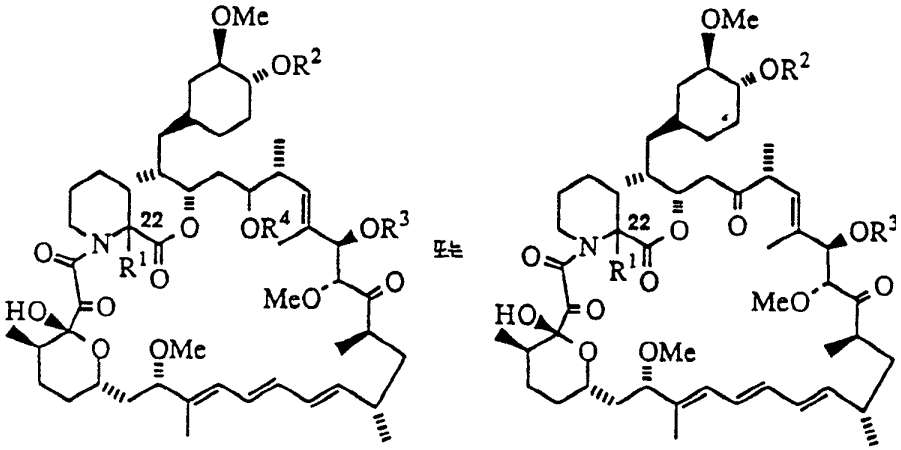
<7> 모노 및 디아실화된 라파마이신 유도체(28번 위치 및 43번 위치에서 에스테르화됨)는 항진균제로서 유용한 것으로 알려져 있고(참조: 미합중국 특허 제 4,316,885호) 이를 사용하여 라파마이신의 수용성 프로드럭을 제조하여 왔다(참조: 미합중국 특허 제4,650,803호). 최근에, 라파마이신에 대한 번호매김 협정(Numbering Convention)이 변경되었기 때문에, 화학적 이론 명명법(Chemical Abstracts nomenclature)

에 따라 상기 에스테르는 31번 위치 및 42번 위치가 될 것이다. 미합중국 특허 제5,118,678호에는 면역억제제, 소염제, 항진균제 및 항종양제로서 유용한 라파마이신의 카바메이트가 기재되어 있다. 미합중국 특허 제 5,100,883호에는 라파마이신의 불화 에스테르가 기재되어 있고, 미합중국 특허 제 5,118,677호에는 라파마이신의 아미드 에스테르가 기재되어 있으며, 미합중국 특허 제5,130,307호에는 라파마이신의 아미노에스테르가 기재되어 있고, 미합중국 특허 제5,117,203호에는 라파마이신의 설포네이트 및 설파메이트가 기재되어 있으며 미합중국 특허 제5,194,447호에는 라파마이신의 설포닐카바메이트가 기재되어 있다.

<8> 발명의 설명

<9> 본 발명은 생체내에서 면역억제 활성 및/또는 항진균 활성 및/또는 소염 활성을 갖고/갖거나 시험관내에서 흉선 세포 증식을 억제하는 C-22 치환된 라파마이신 유도체에 관한 것이다. 또한, 이들 화합물들은 낭창, 류마티스 관절염, 진성 당뇨병 및 다발성 경화증을 포함하는, 아구창 칸디다 감염 질환, 염증 질환 및 조직이식 거부 자가면역 질환을 치료하는데 유용하다.

<10> 보다 구체적으로, 본 발명은 C-22 위치에서 치환됨으로써 안정화된 라파마이신 유도체 및 모든 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다. 이러한 유도체, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 프롤린 동족체 또는 이의 프롤린 동족체의 약제학적으로 허용되는 염은 다음 구조를 갖는다.



(Ia) (Ib)

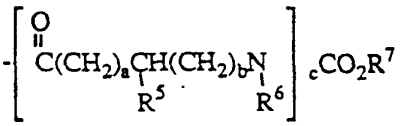
<12> 상기식에서,

<13> R^1은 할로겐, C_1-C_6 알콕시, 하이드록시, C_2-C_7 알카노일 또는 시아노 중 하나 이상에 의해 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_7 아실, C_1-C_6 알킬티오, C_7-C_{16} 아릴알킬, C_6-C_{10} 아릴티오, C_7-C_{16} 아릴알킬티오, 시아노, C_1-C_6 플루오로알킬 또는 C_6-C_{10} 아릴이고,

<14> R^2, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로

<15> a) 수소,

<16> b) $SiEt_3$,

c) 

<18> [여기서, R^5는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 아미노알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, $-(CH_2)_dCO_2R^8$, $-(CH_2)_eNR^9CO_2R^{10}$, 탄소수 2 또는 3의 카바밀알킬, 탄소수 1 내지 4의 하이드록시알킬, 탄소수 2 내지 4의 구아닐알킬, 탄소수 1 내지 4의 머캅토알킬, 탄소수 2 내지 6의 알킬티오알킬, 인돌릴메틸, 하이드록시페닐메틸, 이미다졸릴메틸, 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노 및 카복실산중에서 선택된 치환체에 의해 임의로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐이고;

<19> R^6 및 R^9는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 7 내지 10의 아르알킬이며;

<20> R^7, R^8 및 R^{10}은 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, 플루오레닐메틸, 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노 또는 카복실산중에서 선택된 치환체에 의해 임의로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐이고;

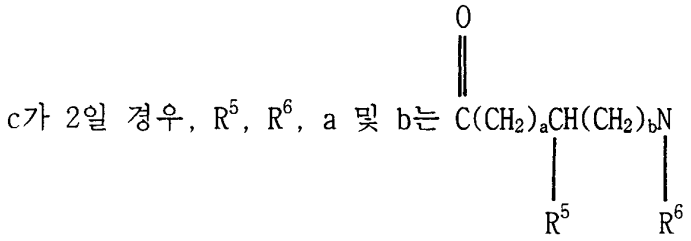
<21> a는 0 내지 4이며;

<22> b는 0 내지 4이고;

<23> c는 1 또는 2이며;

<24> d는 0 내지 4이고;

<25> e는 0 내지 4이며;



<27> 소단위 각각에서 독립적이다),

<28> d) $-CONH(R^{11}R^{12})_f-X$

<29> (여기서, R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬, 할로겐 또는 트리플루오로메틸이고;

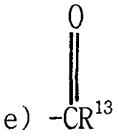
<30> X는 수소, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 니트로, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 2 내지 7의 카보알콕시, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, 할로, 알킬 그룹당 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 탄소수 1 내지 6의 티오알킬 또는 Y이고;

<31> Y는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 알킬 그룹당 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, SO_3H, PO_3H 및 CO_2H중에서 선택된 그룹에 의해 임의로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있는 페닐 그룹이고;

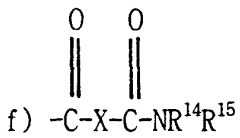
<32> f는 0 내지 5이며;

<33> 단, R^2, R^3 및 R^4가 동시에 수소는 아니며,

<34> f가 0인 경우, X는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬 또는 Y이다),



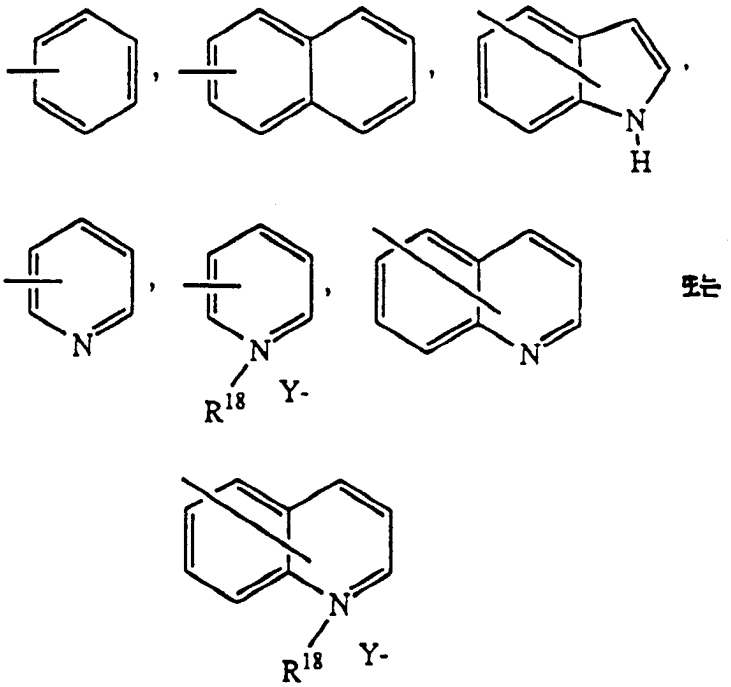
<36> (여기서, R^{13}은 탄소수 1 내지 10의 모노불화, 디불화, 폴리불화 또는 퍼불화 알킬 그룹(단, R^2, R^3 및 R^4는 동시에 수소가 아니다), 탄소수 1 내지 10의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노, 알킬 그룹당 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, $-SO_3H$, $-PO_3H$ 및 CO_2H중에서 선택된 그룹에 의해 임의로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있는 아릴 그룹이다),



<38> [여기서, X는 $-(CH_2)_g-$ 또는 -Ar-이고;

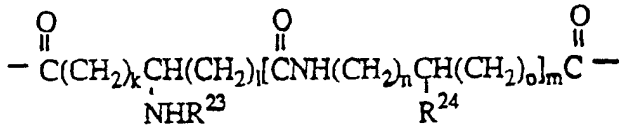
<39> R^{14} 및 R^{15}는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 12의 알킬, $-(CH_2)_h-Ar$, $-(CH_2)_i-NR^{16}R^{17}$ 또는 $-(CH_2)_i-N+R^{16}R^{17}R^{18}Y-$이며;

<40> R^{16} 및 R^{17}은 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 12의 알킬 또는 $-(CH_2)_h-Ar$이고;

Ar은 

또는

<57> R^2 및 R^3은 함께



<58> j) 일반식

<59> (여기서, R^{24}는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, $(CH_2)_pNR^{25}R^{26}$, 탄소수 1 내지 4의 아미노알킬, 탄소수 1 내지 4의 하이드록시알킬, 탄소수 2 내지 4의 구아닐알킬, 탄소수 1 내지 4의 머캅토알킬, 탄소수 2 내지 6의 알킬티오알킬, 인돌메틸, 하이드록시페닐메틸, 이미다졸릴메틸, 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노 및 카복실산중에서 선택된 치환체에 의해 임의로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐이고;

<60> R^{25}는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 7 내지 10의 아르알킬이며;

<61> R^{23} 및 R^{26}은 각각 독립적으로 수소, 포르밀, 탄소수 2 내지 7의 알카노일, 탄소수 8 내지 11의 아릴 알카노일, 아릴로일 또는 CO_2R^{27}이고;

<62> R^{27}은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아릴알킬, 알릴, 플루오레닐메틸, 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노 또는 카복실산중에서 선택된 치환체에 의해 임의로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐이며;

<63> k는 0 내지 4이고;

<64> l는 0 내지 4이며;

<65> m는 0 또는 1이고;

<66> n는 0 내지 4이며;

<67> o는 0 내지 4이고;

<68> p는 0 내지 4이다]의 비라디칼(biradical)이다.

<69> 상기 R^1 치환체 중에서 C_1-C_6 저급 알킬 그룹이 가장 바람직하다. 이들중 메틸 및 에틸 치환체가 가장 바람직하다. 상기된 R^1 치환체가 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 추가의 치환체를 지닐 수 있다는 사실은 당해 분야의 전문가들에게 쉽게 이해될 것이다. 이들 R^1 치환체 그룹은 하이드록시, 케토, 시아노 및 할로 그룹을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 상기 (C)에서 기술된 아미노에스테르의 경우에, a가 0이고, b가 0이며 c가 1인 화합물; a가 0이고, b가 0이며, c가 2인 화합물; b가 0이고, R^5가 $-(CH_2)_dCO_2R^7$인 화합물; a가 0이고, b가 0이며, R^5가 $-(CH_2)_eNR^9CO_2R^{10}$인 화합물 및 a가 0이고, b가 0이며 R^5가 수소인 화합물이 바람직하다. R^1 치환체로서 언급된 C_1-C_6 플루오로알킬 화합물은 트리플루오로메틸 및 트리플루오로에틸 치환체가 가장 바람직하다.

<70> 상기 목적을 위해 사용되는 용어 "저급 알킬"은, 단독으로 또는 배합물로 사용되는 경우, 탄소쇄



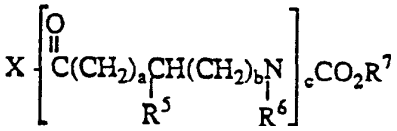
의 탄소수가 1 내지 6인 잔기를 의미한다. 용어 "아실"은 구조식 -C-R의 치환체(여기서, R은 탄소수 1 내지 6의 탄화수소, 예를 들면, 아세틸 또는 프로피오닐이다)를 의미한다.

<71> 본원에서 아릴알킬 또는 아릴옥시와 같은 그룹 또는 그룹의 일부로써 사용되는 용어 "아릴"은 (i) 방향족 특성을 갖고 탄소수가 6 내지 10인 그룹, 예를 들면, 페닐 및 나프틸을 포함하는 임의의 1가 카보사이클릭 라디칼 및 (ii) 5 내지 10원환의 방향족 특성을 갖고 산소, 질소 및 황중에서 선택된 하나 이상(예: 2 또는 3개)의 헤테로 원자를 갖는 헤테로사이클릭 그룹을 의미한다. 헤테로사이클릭의 예에는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피리디닐, 피리미디닐, 퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 티아졸릴 및 이미다졸릴이 있다. 이들 그룹은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. 이들 치환체는 약제학적 화학 분야에서 통상적으로 사용되는 치환체, 예를 들면, 할로겐(예: Cl, Br, F), C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로(C_1-C_6)알킬(예: CF_3, CF_3CH_2-) 또는 할로(C_1-C_6)알콕시(예: CHF $_2$O, CF_3CH_2O-), NO_2, NH_2, CN, C_1-C_6 알킬아미노, 디(C_1-C_6 알킬)아미노, 카복시, (C_1-C_6 알콕시)카보닐, 아실[예: (C_1-C_6 알킬)카보닐, 아릴카보닐], 아실아미노[예: (C_1-C_6 알킬)CONH], 아릴(예: 페닐) 또는 아미노(C_1-C_6)알킬일 수 있다.

<72> 용어 "아릴알킬"은 탄소수 약 7 내지 약 16의 방향족 치환체를 의미하는데, 1가가 측쇄에 위치한다. 이러한 아릴알킬 치환체의 예에는 벤질, 톨릴, 벤즈에틸, 펜에틸 및 스티릴 그룹이 포함된다. 용어 "알킬티오", "아릴티오" 및 "아릴알킬티오"는 구조식 -SR(여기서, R은 각각 "저급 알킬", "아릴" 및 "아릴알킬" 그룹이다)의 치환체를 의미한다. 용어 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

<73> 염기성 작용기, 예를 들면, 아미노 그룹을 함유하는 이들 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 무기 양이온(예: 나트륨 및 칼륨) 및 유기산(예: 아세트산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 석신산, 말레산, 말론산 및 글루콘산)으로부터 형성될 수 있다.

<74> 이러한 아미노에스테르는 R^2 내지 R^4 중 하나 이상이 수소인 상기 일반식(1a) 또는 (1b)의 화합물을 하기 구조식의 아실화제를 사용하여 아실화시킴으로써 제조할 수 있다.



<76> 상기식에서,

<77> X는 디사이클로헥실카보디이미드와 같은 커플링제의 존재하의 OH이다.

<78> 아미노에스테르 또한 전술한 카복실산의 혼합 무수물을 아실화 화학종으로서 사용하여 제조할 수 있다. 또한, 아실화 화학종은 X가 Cl, Br 또는 I일 수 있는 산 할라이드일 수 있다. 본 발명의 화합물의 제조에 사용된 아실화제는 시판되거나 또는 문헌에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다.

<79> 위의 단락 d)에 기술된 카바밀화 화합물 중에서, 바람직한 구성원은 R^3이 수소인 화합물; R^2가 수소인 화합물, R^4가 수소인 화합물; f가 0이고, X가 Y인 화합물; R^3이 수소이고, f가 0이며, X가 Y인 화합물; f가 0이고, X가 Y이며, Y가 페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 4-니트로페닐 또는 4-메틸페닐인 화합물이다.

<80> 이들 화합물의 한 예로서, 본 발명의 31-카바밀화 화합물은 라파마이신의 42-알콜을 보호 그룹(예: 3급-부틸 디메틸실릴 그룹)으로 보호한 후, 31번 위치에서 일반식 $OCN-C(R^{11}R^{12})_nX$의 이소시아카보네이트로 카바밀화하여 제조할 수 있다. 보호 그룹을 제거하는 경우, 31-카바밀화 화합물이 제공된다. 3급-부틸 디메틸실릴 보호 그룹의 경우, 탈보호는 온화한 산성 조건하에서 수행될 수 있다.

<81> 31번 위치에서 카바밀화하고 42번 위치에서 탈보호한 후, 42번 위치를 31-알콜과 반응시킨 것과는 상이한 이소시아네이트와 반응시켜 31번 및 42번 위치에서 상이한 카바메이트를 갖는 화합물을 수득할 수 있다. 또한, 전술한 바와 같이 제조한 42-카바밀화 화합물은 상이한 이소시아네이트와 반응시켜 31번 및 42번 위치에서 상이한 카바메이트를 갖는 화합물을 제공할 수 있다.

<82> 이들 카바밀화 화합물의 제조에 사용되는 이소시아네이트는 시판되거나 공개된 방법에 의해 제조될 수 있다.

<83> 이들 카바밀화 라파마이신 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 아세트산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 숙신산, 말레산, 말론산, 글루콘산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 메탄설폰산 및 유사하게 공지된 허용가능한 산과 같은 유기 및 무기산으로부터 유도된 것이다.

<84> 위의 단락 e)에서 기술한 그룹중 바람직한 불화 에스테르는 R^3이 수소인 불화 에스테르; R^{13}이 탄소수가 1 내지 6인 모노-, 디-, 폴리- 또는 퍼불화 알킬 그룹인 불화 에스테르 및 R^3이 수소이고, R^{13}이 탄소수가 1 내지 6인 모노-, 디-, 폴리- 또는 퍼불화 알킬 그룹인 불화 에스테르이다.

<85> 단락 c) 내지 j)의 기타 아실화 화합물이 아릴 또는 아릴알킬 잔기를 함유하는 경우, 바람직하게는 아릴 부분은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아릴알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노, 알킬 그룹당 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, $-SO_3H$, $-PO_3H$ 및 $-CO_2H$중에서 선택된 그룹에 의해 임의로 일-, 이- 또는 삼치환될 수 있는 페닐, 나프틸, 피리딜, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴녹살릴, 티에닐, 티오나프틸, 푸릴, 벤조푸릴, 벤조디옥실, 벤즈옥소졸릴, 벤조이속사졸릴 또는 벤조디옥속릴 그룹이다. 아릴 잔기는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아릴알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노, 알킬 그룹당 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, $-SO_3H$, $-PO_3H$ 및 $-CO_2H$중에서 선택된 그룹에 의해 임의로 일-, 이- 또는 삼치환된 페닐 그룹이다.

<86> 본 발명의 아실화 화합물은 아래 일반식의 아실화제에 의해 라파마이신을 아실화함으로써 제조할 수 있다.



<88> 상기식에서,

<89> X는 CMC (1-사이클로헥실-3-(2-모르폴리노에틸)카보디이미드 메토-파라-톨루엔 설포네이트)와 같은 커플링 시약의 존재하의 OH이다.

<90> 또한, 본 발명의 화합물은 전술한 카복실산의 무수물을 아실화 화학종으로서 사용하여 제조할 수 있다. 또한, 아실화 화학종은 X가 Cl, Br 또는 I일 수 있는 산 할라이드일 수 있다. 또한, 이시카와(Ishikawa) 시약(N,N-디에틸-1,1-2,3,3,3-헥사플루오로 프로필아민)과 같은 시약을 아실화제로서 사용하

여 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다.

<91> 27번, 31번 및 42번 위치 각각에서 아실화된 본 발명의 화합물은 전술한 방법에 의해 반응시간, 온도 및 아실화제의 양과 같은 변수를 증대시킴으로써 제조할 수 있다.

<92> 예를 들면, 본 발명의 31-아실화된 화합물은 라파마이신의 27- 및 42-알콜을 보호 그룹(예: 3급-부틸 디메틸실릴 그룹)으로 염기(예: 이미다졸)의 존재하에 보호한 후 31번 위치를 전술한 일반식을 갖는 아실화제로 아실화함으로써 제조될 수 있다. 보호 그룹의 제거에 의해 31-아실화된 화합물이 제공된다. 3급-부틸 디메틸실릴 보호 그룹의 경우, 온화한 산성 조건하에서, 예를 들면, 수성 아세트산 및 THF의 혼합물을 사용하여 탈보호할 수 있다.

<93> 31번 위치의 아실화 및 42번 위치의 탈보호 후, 42번 위치를 목적하는 아실화제와 반응시켜 31번 및 42번 위치에서 상이한 아실 잔기를 갖는 화합물을 수득한다. 유사하게, 전술한 바와 같이 제조한 42-아실 화합물을 상이한 구조를 갖는 아실화제와 반응시켜 상이한 아실 그룹을 31번 위치에 위치시킨다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용된 아실화 그룹은 시판되거나 문헌에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다.

<94> 위의 단락 f)에서 기술한 라파마이신의 바람직한 아미드 에스테르는 X가 $-(CH_2)_g-$인 아미드 에스테르; X가 $-(CH_2)_g-$이고, R^{14} 및 R^{15}가 탄소수 1 내지 6의 알킬인 아미드 에스테르; 및 X가 $-(CH_2)_g-$이고, R^{14}가 수소이며, R^{15}가 $-(CH_2)_h-Ar$인 아미드 에스테르이다.

<95> 약제학적으로 허용되는 이들 화합물의 염은 R^{14} 또는 R^{15}가 $-(CH_2)_i-NR^{16}R^{17}$이거나 Ar이 임의로 일- 또는 이치환된 피리달 또는 퀴놀릴 그룹인 경우 생성될 수 있다. 당해 약제학적으로 허용되는 염은 아세트산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 숙신산, 말레산, 말론산, 글루콘산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산 및 메탄설폰산과 같은 유기 및 무기산으로부터 유도된 형태이다.

<96> 라파마이신의 아미드 에스테르의 제조방법은 본원에서 참조로서 인용되는 미합중국 특허 제5,118,677호에 교시되어 있다.

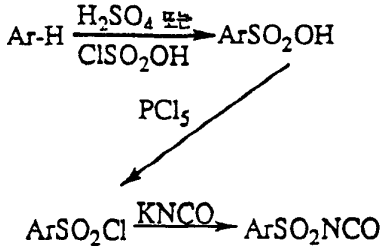
<97> 위의 단락 g)에 기술된 설포닐카바메이트 라파마이신 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 무기 양이온(예: 나트륨 및 칼륨); 유기 염기(예: 알킬 그룹당 탄소수가 1 내지 6인 모노-, 디- 및 트리알킬아민, 및 알킬 그룹당 탄소수가 1 내지 6인 모노-, 디- 및 트리하이드록시 알킬 아민); 및 유기 및 무기산(예: 아세트산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 숙신산, 말레산, 말론산, 글루콘산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 메탄설폰산 및 유사하게 공지된 허용가능한 산)으로부터 유도된 염이다.

<98> 이들 화합물 중에서, 바람직한 구성원은 Ar이 임의로 일-, 이- 또는 삼치환된 페닐인 화합물이다. Ar이 탄소수 7 내지 10의 아릴알킬에 의해 치환되는 경우 아릴알킬 잔기의 아릴 부분이 페닐 그룹인 것이 바람직하다.

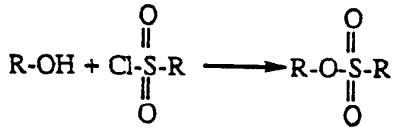
<99> 27번, 31번 또는 42번 알콜 위치중 하나에서 또는 모든 위치에서 카바밀화된 본 발명의 화합물은 라파마이신을 염기(예: 피리딘)의 존재하에 중성 조건하에서 일반식 $O=C=N-SO_2-Ar$의 이소시아네이트와 반응시켜 제조할 수 있다.

<100> 본 발명의 카바밀화된 화합물은 보호 그룹(예: 3급-부틸 디메틸실릴 그룹)과 반응하지 않은 알콜 그룹을 보호한 후, 비보호된 위치를 위의 일반식의 이소시아네이트로 카바밀화하여 제조할 수 있다. 보호 그룹의 제거에 의해 목적하는 카바밀화된 화합물이 제공된다. 3급-부틸 디메틸실릴 보호 그룹의 경우, 온화한 산성 조건하에서 탈보호시킬 수 있다. 1개 또는 2개의 위치에서 카바밀화하고 또 다른 위치에서 탈보호한 후, 비보호된 위치를 제1 알콜과 반응한 것과는 상이한 이소시아네이트와 반응시켜 논의중인 위치에서 상이한 카바메이트를 갖는 화합물을 수득한다.

<101> 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용되는 이소시아네이트는 시판되거나 문헌에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다. 마치(March)에 의한 문헌[참조: Advanced Organic Chemistry, 3d ed., pp 391, 452 and 479 (1985)]에는 아릴 설포닐이소시아네이트가 시판되지 않는 경우 사용될 수 있는 아릴설포닐 이소시아네이트의 일반적 제조방법이 기술되어 있다. 아래 개요도는 아릴 잔기로부터 출발하는 한 방법의 예이다. 아릴설포닐 이소시아네이트의 다른 제조방법은 문헌에 공지되어 있다.

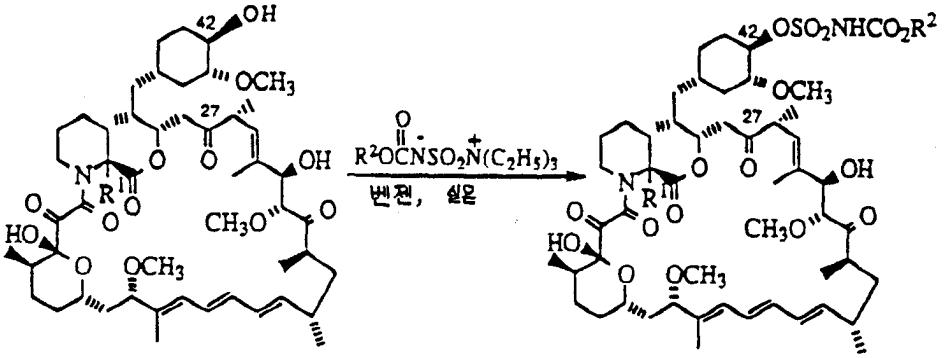


<103> 위의 단락 h)에서 나타낸 바와 같이, 본 발명의 라파마이신 27-, 31- 및 42- 설포네이트는 아래 반응도식으로 묘사되는 표준 문헌에 따른 방법에 의해 제조할 수 있다:



<105> 알콜과 설포닐 할라이드 사이의 설포네이트 형성 방법은 문헌에 기술되어 있다[참조: Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 3rd edition, published in 1985, page 444]. 본 발명에 사용된 특정 반응 조건은 라키트(S. Rakit of Ayerst Laboratories)에 의해 개발되어 미합중국 특허 제4,316,885호(Feb. 23, 1982)에 보고된 바 있다.

<106> 본 발명의 27-, 31- 및 42-(N-카보알콕시)설파메이트는 라파마이신을 알킬(카복시설파모일)트리에틸암모늄 하이드록사이드 내부염과 반응시켜 제조할 수 있다(참조: Burgess Salts; 참조: G. M. Atkins Jr. and E. M. Burgess, J. A.m. Chem. Soc., 90, 4744, 1968; E. M. Burgess, H. R. Penton Jr. and E. A. Taylor, J. Org. Chem. 38, 26, 1978).

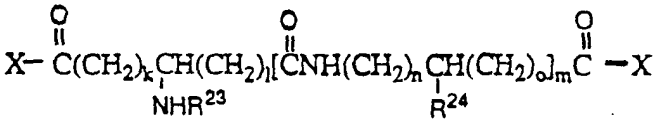


<108> 상기식에서,

<109> R^1 및 R^2는 위에서 정의한 바와 같다.

<110> 위의 단락 i)에서의 아미노알킬 에스테르 화합물은 목적하는 위치를 본원에서 그 기술내용을 참조로 도입한 미합중국 특허 제4,650,803호에 기술된 바와 같은 적합한 아실화제로 아실화하여 제조할 수 있으며, 나머지 27번, 31번 또는 42번 위치는 트리에틸실릴 그룹과 같은 그룹에 의해 보호시킨다.

<111> 위의 단락 i)에서 나타낸 바와 같이, 아미노 디에스테르를 함유하는 본 발명의 화합물은 아래 일반식의 아실화제로 라파마이신을 아실화하여 제조할 수 있다.



<113> 상기식에서,

<114> R^{23}, R^{24}, k, l, m, n 및 o는 위에서 정의한 바와 같고,

<115> X는 커플링화제(예: 디사이클로헥실카보디이미드)의 존재하의 OH 또는 수용성 카보디이미드이다.

<116> 본 발명의 화합물은 또한 아실화 화학종으로서 전술한 카복실산의 혼합 무수물 또는 활성화 에스테르(예: p-니트로페놀, 펜타클로로 또는 펜타플루오로페놀, 2,4,5-트리클로로페놀, N-하이드록시숙신이미드, N-하이드록시프탈이미드 또는 1-하이드록시-1H-벤조트리아졸을 지닌 것)을 사용하여 제조할 수 있다. 또한, 아실화 화학종은 X가 Cl, Br 또는 F일 수 있는 (R^{23} 또는 R^{27}이 3급-Bu인 경우는 제외)산 할라이드, 이의 아지드 또는 이미다졸리드 유도체일 수 있다.

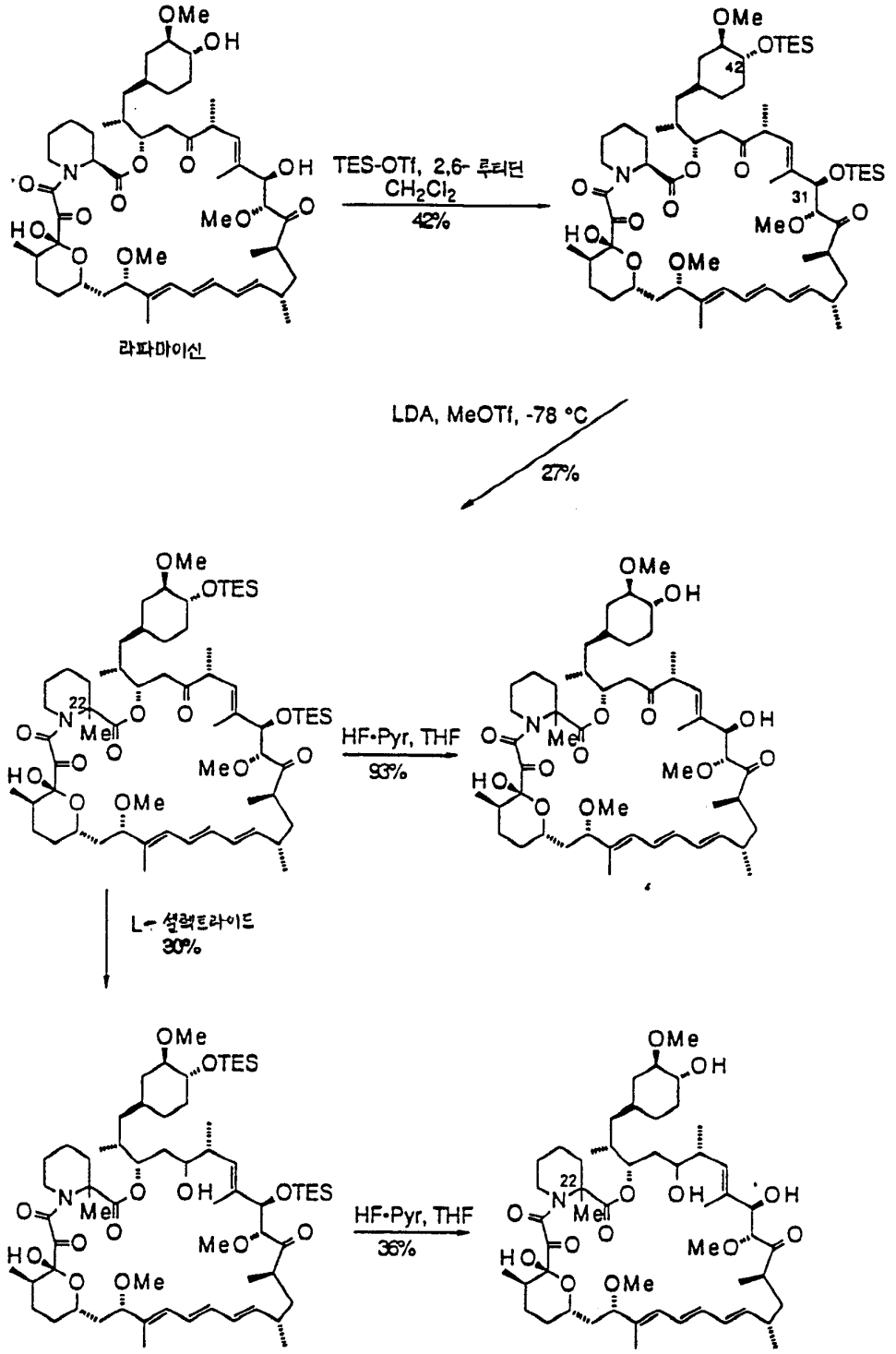
<117> 본 발명의 화합물 제조에 사용된 아실화 그룹은 시판되거나 문헌에 기술된 방법에 의해 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물 제조에 사용된 아미노산은 R 또는 S 배위일 수 있으며 광학 활성 탄소는 본 발명의 화합물로 전환되는 경우 이의 상대적 배위를 유지할 것이다. m이 1인 경우, 아실화 화학종은 전형적으로는 2개의 아미노산을 축합시켜 디펩타이드를 형성시키고 이를 표준 화학방법으로 전술한 바와 같은 아실화 화학종으로 전환시킴으로써 제조할 수 있다.

<118> 이들 아미노디에스테르 화합물 중에서, 바람직한 구성원은 m이 0인 화합물 및 m이 0이고, l이 1 또는 2인 화합물이다. 본 발명의 보다 바람직한 아미노디에스테르 중의 하나는 C-22-메틸-42-디메틸글리신 라파마이신이다. 이 화합물에 대한 합성 데이타는 아래 실시예 7로서 주어진다.

<119> 당해 기술분야의 숙련가들에게는 본 발명의 C-22 치환된 라파마이신 유도체가 R^2, R^3 및 R^4 각각이 수소이거나 R^2, R^3 및 R^4 중의 1개 또는 2개가 수소이고 나머지(들)은 상기 단락 b) 내지 j)에서 기술한 그룹인 유도체를 포함함이 이해될 것이다. 본 발명은 또한 R^2, R^3 및 R^4 각각이 위의 단락 a) 내지 j)으로부터 선택된 그룹인 C-22 치환된 라파마이신의 화합물을 포함하며, R^2, R^3 및 R^4가 위의 단락 b) 내지 j)로서 제시된 동일한 단락으로부터 선택되지 않은 유도체도 포함한다. 본 발명은 이러한 화합물의 모든 약제학적으로 허용가능한 염, 동족체, 라세미체 및 개개의 에난티오머를 포함함이 이해될 것이다.

<120> 본 발명의 C-22 치환된 화합물은 먼저 31- 및 42-하이드록실 위치를 보호한 후 C-22 위치에서 치환시킴으로써 제조할 수 있다. 이러한 치환의 예는 아래 반응도식 1의 C-22 메틸화에 의해 입증된다:

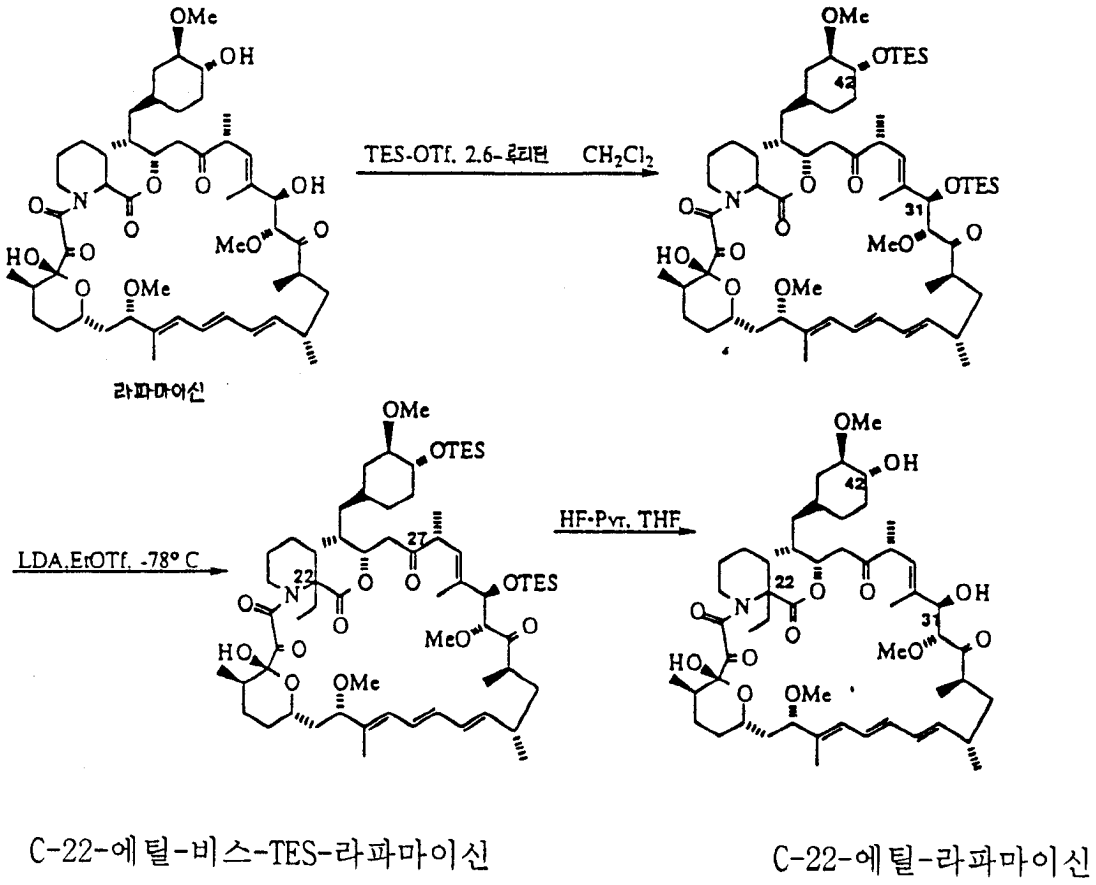
<121> 반응도식 1



<123> 반응도식 1에서는 α-메틸 화합물의 합성에 대해 기술하고 있는데, 31- 및 42-하이드록실 그룹을 먼저 트리에틸실릴 (TES) 보호 그룹과 같은 적합한 보호 그룹으로 보호한다. 이어서, 비스-TES 라파마이신을 리튬 디이소프로필아미드(LDA)로 처리한 후 메틸 트리플루오로메탄설포네이트(MeOTf)로 알킬화한다. 이 반응도식 이후에, 전적으로 C-22 위치에서만 알킬화가 진행된다. 이어서, TES 보호 그룹을 HF-Pyr 착물에 의한 처리에 의해 제거시킬 수 있다. 이어서, 31- 및 42-하이드록실 위치를 전술하는 바와 같이 치환시킨다. 또한, C-22 치환된, TES-보호된 물질을 L-셀렉트라이드로 환원시켜 C-27-하이드록시-C-22-메틸 보호된 유도체를 수득할 수 있다. 31 및 42 위치는 전술한 바와 같이 추가로 작용성화할 수 있다.

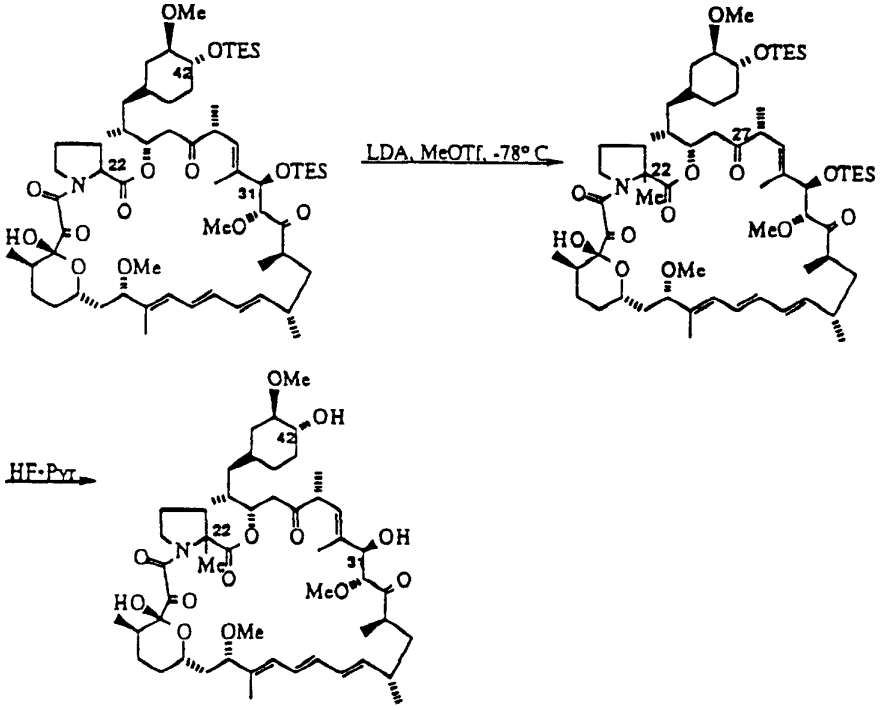
<124> 기타의 알킬화 물질을 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 아래 반응도식 2는 라파마이신의 C-22 에틸화를 설명한다.

<125> 반응도식 2



<127> 당해 기술분야의 숙련인들은 본 발명의 화합물의 유도체를 용이하게 제조할 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들어, 당해 기술 분야의 숙련인은 C-42-글리신-C-22-메틸-라파마이신과 같은 C-42-아실화 유도체를 제조할 수 있다. C-27 및 C-31 위치는 유사하게 작용성화할 수 있다. 또한, 라파마이신의 프롤린 동족체가 공지되어 있기 때문에, 아래 반응도식 3에 도시된 바와 같이 상응하는 알킬화 프롤린 동족체를 제조할 수 있다.

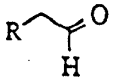
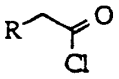
<128> 반응도식 3



<131> 상기식에서,

<132> 치환된 메틸 그룹은 목적하는 알킬 그룹을 나타낸다. C-22 알킬화된 프롤린 동족체의 C-42 및 C-31 작용성화된 유도체를 또한 제조할 수 있다. 유사하게, 반응도식 1에 나타낸 방법에서와 같이, C-27 환

원된 프롤린 동족체를 제조할 수 있다. 이 위치는 전술한 바와 같이 작용성화할 수 있다.

<133> 당해 기술분야의 숙련가들은 C-22 위치에서의 알킬화 반응이 문헌에 기재된 방법을 통해 수행될 수 있음을 쉽게 이해할 것이다. 이러한 알킬화 반응은  유형의 알데히드,  유형의 산 클로라이드 또는  유형의 알킬할라이드(여기서, X는 염소, 브롬 또는 요오드를 나타내며, 알데히드, 산 클로라이드 및 알킬 할라이드의 일반식 각각에 있어서, R은 전술한 C-22 치환된 R^1 치환체 부분을 나타낸다)를 이용하는 방법을 포함할 것이다.

<134> 이는 또한 C-22 위치에서 알킬화 반응이 설포닐 클로라이드, 즉, R이 저급 알킬 또는 페닐인 RSC1, 또는 토실시아나이드(TsCN)를 이용하여 수행할 수 있는 것으로 이해할 수 있다. 또한, 예측되는 티오알킬화 반응은 유사한 방법으로 성취할 수 있는 것으로 이해할 수 있다. 한 예는 LDA로 처리한 TES를 갖는 하이드록실 그룹을 보호하여 디메틸디설파이드 또는 페닐-S-브로마이드로 티오알킬화시킬 수 있다.

<135> 본 발명의 대표적인 화합물에 대한 면역 억제 활성은 림프구 증식(LAF)을 측정하는 시험관내 표준 약리학적 시험 방법 및 피부 이식편 조각(pinch skin graft)의 생존 기간을 평가하는 생체내 표준 약리학적 시험 방법으로 평가한다. 코미토겐 유도된 흉선세포 증식 방법(LAF)은 대표적인 화합물의 면역 억제 효과를 실험관내 측정하는데 사용된다. 간략하게, 정상의 BALB/c 마우스의 흉선으로부터의 세포를 PHA 및 IL-1로 72시간 동안 배양시키고 마지막 6시간 동안 삼중 수소화된 티미딘으로 펄스시킨다. 세포는 라파마이신, 사이클로스포린 A 또는 시험 화합물의 각종 농도의 존재 또는 부재하에 배양시킨다. 세포를 수거하고 혼입된 방사능을 측정한다. 림프구 증식의 억제는 약물이 처리되지 않은 대조군으로부터 분당 수의 변화%로써 측정한다. 이 결과를 IC_{50}으로서 나타냈다.

<136> 또한, 본 발명의 대표적인 화합물은 수컷의 DBA/2 공여체로부터 수컷 BALB/c 수용체로 이식된 피부 이식편 조각의 생존 기간을 측정하기 위해 설계된 생체내 표준 시험 공정으로 평가한다. 이 방법은 문헌[참조: Billingham R. E. and Medawar P. B., J. Exp. Biol. 28:385 내지 402, (1951)]으로부터 채택한다. 간략하게, 공여체로부터의 피부 이식편 조각을 동종 이식편(homograft)으로서 수용체의 등에 이식하고 자가이식편(autograft)을 동일한 영역에서 대조군으로서 사용한다. 수용체를 시험 대조군으로서 사이클로스포린 A 또는 시험 화합물의 각종 농도로 처리한다. 처리되지 않은 수용체는 이식 거부반응 대조군으로서 제공한다. 이식편을 매일 모니터링하고 결과를 이식편이 건조되어 검은 가피(blackened scab)가 형성될 때까지 기록한다. 이를 거부 반응일로서 간주한다. 약물 치료 그룹의 평균 이식편 생존 기간(날자수 ± S.D)을 대조 그룹과 비교한다.

<137> 또한, 대표적인 화합물의 안정성을 0.1M 인산염 완충액(pH 7.4, 37 ℃)중 HPLC를 통해 시험한다.

<138> 각각 LAF, 피부 이식편 및 안정성 시험의 결과를 다음 표에 나타냈다:

화합물	LAF(nM) IC_{50}	피부 이식편(일) (4mg/kg)	안정성(시간) pH 7.4, 완충액
라파마이신	0.494	12.01+/-0.26	12-13
22-메틸-라파마이신	23.5	9.33+/-0.52 9.00+/-0.63 10.17+/0.55*	38
22-메틸-27-하이드록시라파마이신	9.9	시험하지 않음	21.8
22-에틸-라파마이신	140.0	시험하지 않음	시험하지 않음
C-22-메틸-42-디메틸글리신-라파마이신	19.95	시험하지 않음	13.5

<140> * 16mg/kg에서 시험

<141> 이러한 표준 약리학적 시험 공정의 결과는 본 발명의 화합물에 대한 생체내 및 시험관내 면역 억제 활성 모두를 설명한다. LAF 시험 공정의 결과는 T-세포 증식의 억제를 유도시키는 안정화된 라파마이신 유도체를 나타낸다. 이식된 피부 이식편 조각은 전형적으로 면역 억제제의 사용없이 6 내지 7일내 거부 반응되며, 본 발명의 22-메틸 라파마이신을 사용함으로써 증가된 생존기간은 본 발명의 면역 억제의 유용성을 증명한다.

<142> 본 발명의 화합물이 라파마이신과 구조적으로 유사하고 라파마이신과 유사한 활성 측면을 갖기 때문에 이들은 또한 항종양, 항진균 및 항증식 활성을 갖는 것으로 간주된다. 이와 같이, 본 발명의 화합물은 심장, 신장, 간, 골수 및 피부 이식편과 같은 조직의 이식 거부반응; 낭창, 류머티스성 관절염, 진성 당뇨병, 위근무력증(myasthenia gravis) 및 다발성 경화증과 같은 자가면역 질환; 건선, 피부염, 습진, 지루, 염증성 장 질환 및 눈 포도막염과 같은 염증 질환; 진균 감염, 및 레스테노시스(restenosis) 같은 과증식성 맥관 질환의 치료에 유용하다. 그러므로, 본 발명은 또한 본 발명에서 설명한 화합물 하나 이상의 면역 억제량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 상기 포유동물의 면역 억제를 유도시키는 방법을 제공한다.

<143> 0.1M 인산염 완충액 안정성 시험의 결과는 본 발명의 화합물이 라파마이신과 비교하여 안정성을 증가시킴을 나타낸다. 위에서 나타낸 바와 같이, 22-메틸-라파마이신 및 22-메틸-27-하이드록시-라파마이신 각각은 38 및 21.8시간의 반감기를 갖는 것으로 밝혀졌다. 이러한 결과는 동일한 조건하에 라파마이신에 대해 측정한 12 내지 13시간 반감기와 비교할 수 있다.

<144> 본 발명의 화합물은 제형화시킬 수 있으며 이를 필요로 하는 포유동물에게 자체로 또는 약제학적 담체와 함께 제공할 수 있다. 약제학적 담체는 고체 또는 액체일 수 있다.

<145> 고체 담체는 또한 풍미제, 윤활제, 가용화제, 현탁제, 충전제, 활주제(glidant), 압착 보조제, 결합제 또는 정제 붕괴제로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질을 포함할 수 있고, 이는 또한 봉입되지 않은 물질일 수도 있다. 산제에 있어서, 담체는 최종적으로 분리된 활성 성분과의 혼합물로 존재하는 최종 분리된 고체이다. 정제에 있어서, 활성 성분은 적합한 비율로 필요한 압착 특성을 갖는 담체와 혼합되고 필요한 형상 및 크기로 압착된다. 산제 및 정제는 바람직하게는 활성 성분 99% 이하를 함유한다. 적합한 고체 담체는, 예를 들면, 인산 칼슘, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당, 락토즈, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리딘, 저 용융 왁스 및 이온 교환 수지를 포함한다.

<146> 액체 담체는 액제, 현탁제, 유제, 시럽제, 엘릭서르제 및 가압 조성물을 제조하는데 사용된다. 활성 성분은 물, 유기 용매, 이들의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용되는 오일 또는 지방과 같은 약제학적으로 허용되는 액체 담체 속에서 용해되거나 현탁될 수 있다. 액체 담체는 가용화제, 유제, 완충제, 방부제, 감미제, 풍미제, 현탁제, 증점제, 착색제, 점도 조절제, 안정화제 또는 삼투 조절제와 같은 기타 적합한 약제학적 첨가제를 함유할 수 있다. 경구 및 비경구 투여용 액체 담체의 적합한 예는 물(위와 같은, 예를 들면, 셀룰로즈 유도체, 바람직하게는 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈 용액을 부분적으로 함유하는 첨가제), 알콜[일가 알콜 및 다가 알콜(예: 글리콜)을 포함한다] 및 이들의 유도체, 및 오일(분별된 코코넛 오일 및 아라키스 오일)을 포함한다. 비경구 투여를 위해, 담체는 또한 에틸 올레이드 및 이소프로필 미리스테이트와 같은 유성 에스테르일 수 있다. 멸균 액체 담체는 비경구 투여용 조성물을 형성하는 멸균 액체중에서 유용하다. 가압 조성물용 액체 담체는 할로겐화된 탄화수소 또는 기타 약제학적으로 허용되는 추진제일 수 있다.

<147> 멸균 용액 또는 현탁액인 액체 약제학적 조성물은, 예를 들면, 근육내, 복강내 또는 피하 주사로 이용될 수 있다. 멸균 용액은 또한 정맥내로 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 액체 또는 고체 조성물 형태로 경구적으로 투여할 수 있다.

<148> 본 발명의 화합물은 통상적인 좌제 또는 연고 형태로 직장내 투여할 수 있다.

<149> 비내 또는 기관지내의 흡입법 또는 통기법으로 투여하기 위해, 본 발명의 화합물을 수용액 또는 부분적인 수용액으로 제형화시킬 수 있으며, 이후 이를 에어로졸 형태로 이용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 활성 화합물 및 활성 화합물에 대해 불활성이고 피부에 대해 무독성이며 제제가 피부를 통해 혈류속으로 전신계적으로 흡수되도록 하는 담체를 함유하는 경피 패치(transdermal patch)를 사용하여 피부를 통해 투여할 수 있다. 담체는 크림 및 연고, 페이스트, 겔 및 폐쇄장치와 같은 다수의 형태를 취할 수 있다. 크림 및 연고는 수중유 또는 유중수 형태의 점성 액체 또는 반고형 유제일 수 있다. 활성 성분을 함유하는 석유 또는 친수성 석유 속에서 분산된 흡수성 산제를 포함하는 페이스트가 또한 적합할 수도 있다. 각종의 폐쇄 장치는 담체의 존재 또는 부재하에 활성 성분을 함유하는 저장소 또는 활성 성분을 함유하는 매트릭스를 커버링하는 반투성 막과 같이 혈류속으로 활성 성분을 방출하는데 사용될 수 있다.

<150> 또한, 본 발명의 화합물은 진균으로 오염된 부위에 투여할 수 있는 활성 화합물 0.1 내지 5%, 바람직하게는 2%를 함유하는 약제학적으로 허용되는 비히클과 함께 제형화시켜 액제, 크림제 또는 로션제로 사용할 수 있다.

<151> 투여 요구량은 특히, 사용되는 조성물, 투여 경로, 나타난 증상의 중증도 및 특히 치료되는 대상에 따라 다양하다. 기타 라파마이신 화합물에 대한 표준 약리학적 시험 방법으로 수득한 결과를 기준으로 하여, 본 발명의 화합물의 목적한 일일 정맥내의 투여량은 0.001 내지 25mg/kg, 바람직하게는 0.005 내지 5mg/kg이며, 더욱 바람직하게는 0.01 내지 0.5mg/kg이다. 본 발명의 화합물의 목적한 일일 경구 투여량은 0.005 내지 75mg/kg, 바람직하게는 0.01 내지 50mg/kg 및 더욱 바람직하게는 0.05 내지 10mg/kg이다.

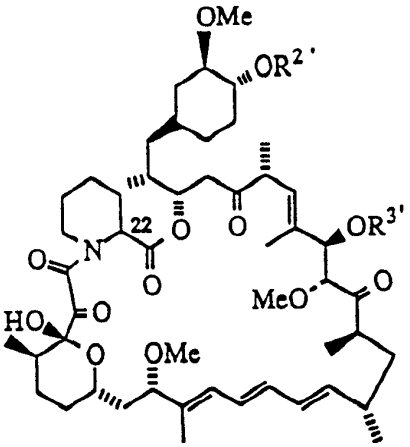
<152> 치료는 일반적으로 화합물의 최적 투여량 미만의 적은 투여량으로 시작할 수 있다. 이후에 투여량을 상향하에 최적 효과가 도달될 때까지 증가시킨다: 경구, 비경구, 비내, 기관지내, 경피 또는 직장 투여용의 정확한 투여량은 치료되는 개별 대상에 따른 경험을 기준으로 하여 투여하는 의사에 의해 결정될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 일반적으로 해가되거나 유독한 부작용을 일으키지 않고 효과적인 결과를 제공할 수 있는 농도로 투여하는 것이 가장 바람직하다.

<153> 본 발명의 화합물이 면역 억제제 또는 소염제로서 사용되는 경우, 이들은 하나 이상의 기타 면역 조절제와 함께 투여할 수 있는 것으로 예측된다. 이러한 기타 항 거부반응 화학치료요법제는 아자티오프린, 프레드니손 및 메틸 프레드니솔론과 같은 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 라파마이신, 사이클로스포린 A, FK-506, OKT-3 및 ATG를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 약물 하나이상을 면역억제를 유도시키거나 염증 상태를 치료하기 위한 이러한 기타 약물 또는 제제와 배합시킴으로써, 각각의 제제의 보다 적은 양이 목적한 효과를 성취하기 위해 요구된다. 이러한 결합 치료에 대한 기준은 스텝코우스키[Stepkowski]에 의해 확립되었으며, 이의 결과는 보조 치료법 투여량에서 라파마이신 및 사이클로스포린 A의 배합 사용이 심장 동종이식편 생존기간을 현저히 연장시킴을 나타낸다[참조: Transplantation Proc. 23:507 (1991)].

<154> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공하며, 이 방법은 다음중의 하나를 포함한다:

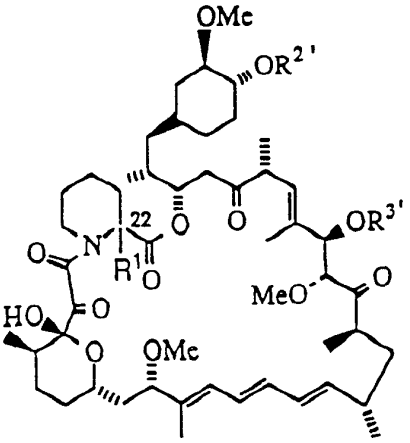
<155> (i) 다음 일반식의 화합물 또는 이의 프롤린 동족체를 일반식 R^aCHO, R^bCOhal, R^c-hal, R^dS-hal,

토실시아나이드 또는 R^eS-SR^e (여기서, R^a는 탄소수 1 내지 5의 알킬, 탄소수 1 내지 5의 아릴 또는 플루오로알릴이고, R^b는 탄소수 1 내지 6의 알킬이며, R^c는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 16의 아릴알킬 또는 탄소수 1 내지 6의 플루오로알킬이고, R^d는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 아릴알킬 또는 아릴이며, R^e는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고, hal은 염소 또는 브롬이다)의 아실화제를 사용하여 C22 위치에서 알킬화시키거나 아실화시켜 R^{2-3}이 트리에틸실릴인 다음 일반식의 화합물을 수득하고, 필요한 경우, 하나 이상의 보호 그룹을 제거시키며;



<157> (여기서, $R^{2'}$ 및 $R^{3'}$는 각각 트리에틸실릴이다)

<158> ii) 다음 일반식의 화합물 또는 이의 프롤릴 동족체를 환원시켜 R^2 및 R^3가 트리에틸실릴이고, R^4가 수소인 일반식(Ia)의 화합물을 수득하고, 필요한 경우, 하나 이상의 보호 그룹을 제거시키거나;



<160> (여기서, $R^{2'}$ 및 $R^{3'}$는 위에서 정의한 바와 같다)

<161> iii) R^{2-3}이 위에서 정의한 바와 같고, 단 R^{2-3}중 하나 이상이 수소인 위의 일반식의 화합물을 다음 일반식의 화합물 또는 이의 반응성 유도체로 아실화시켜 R^{2-4}중 하나 이상이 상기 c) 내지 j)에서 정의한 바와 같은 일반식 (Ia) 또는 (Ib)의 상응하는 화합물을 수득하고, 필요한 경우, 존재하는 트리에틸실릴 보호 그룹을 제거하거나;

<162> HOA

<163> (여기서, A는 위의 R^{2-4}에 대해 정의한 바와 같은 정의 c), e), f), i) 또는 j) 중의 하나이다)

<164> iv) R^{2-4}가 위에서 정의한 바와 같고, 단 R^{2-4}중 하나 이상이 수소인 위의 일반식의 화합물을 다음 일반식의 화합물로 카바밀화시켜 일반식 (Ia) 또는 (Ib)의 상응하는 화합물을 수득하며, 필요한 경우, 존재하는 트리에틸실릴 그룹을 제거하거나;

<165> $OCN-SO_2Ar$ 또는 $OCN-(CR^{11}R^{12})_nX$

<166> v) R^{2-4}가 위에서 정의한 바와 같고, 단 R^{2-4}중 하나 이상이 수소인 위의 일반식의 화합물을 다음 일반식의 화합물로 설폰화시키며, 필요한 경우, 존재하는 트리에틸실릴 그룹을 제거하거나;

<167> $R^{19}SO_2hal$, $(R^{19}SO_2)_2O$ 또는 $R^{20}OCONSO_2N^+(알킬)_3$

<168> [여기서, hal은 염소 또는 브롬과 같은 할로겐이고, 알킬은 알킬 그룹(예: 탄소수 1 내지 6의 알킬)이며, R^{19} 및 R^{20}은 위에서 정의한 바와 같다]

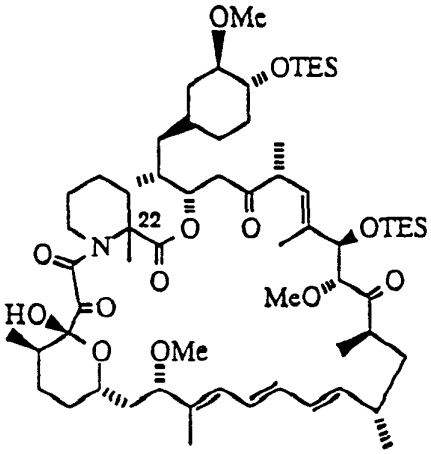
<169> vi) 위의 일반식의 염기성 화합물을 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 전환시키거나 역으로 전환시킨다.

<170> 방법 I)와 관련하여, 알킬화(티오알킬화를 포함한다) 또는 아실화는 강염기, 예를 들면, 리튬 디이소프로필 아미드(LDA)의 존재하에 수행하는 것이 편리할 수 있다. 제제가 일반식 R^aCHO인 경우, 일반식(Ic)의 생성물은 1번 위치에서 하이드록시에 의해 치환된 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 플루오로알킬을 나타내는 R^1을 갖는다. 방법 ii)와 관련하여, 생성물은 1번 위치에서 케토에 의해 치환된 탄소수 1 내지 6의 알킬 치환체를 갖는다; 방법 iii)의 생성물은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 아릴알킬 또는 탄소수 1 내지 6의 플루오로알킬에 의해 유사하게 치환된다; 방법 iv) 및 v)의 생성물은 1번 위치가 "S"인 탄소수 1 내지 6의 알킬 치환체, 아릴알킬 또는 아릴을 갖는다.

<171> 다음 합성 방법은 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한 공정방법을 설명하기 위해 제공하였다. 이들 실시예는 단지 예시적인 것이며 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

<172> 실시예 1

<173> C-22-메틸-비스-TES-라파마이신



<175> 비스-TES 라파마이신(0.50g, 0.483mmol)을 THF(44.ml, 0.1M) 속에서 용해시키고 -78 ℃로 냉각시킨다. 용액을 10분 동안 교반한다. LDA · THF 착체(사이클로 헥산 중의 1.5M, 0.73ml, 1.1mmol)를 용액에 적가하고 45분 동안 교반한다. 메틸트리플루오로메탄설포네이트(0.18g, 1.1mmol)를 반응물에 가하고 -78 ℃에서 1.5시간 동안 교반한다. 반응물을 $NaHCO_3$(5ml)로 -78 ℃에서 급냉시킨다. 이어서, 반응물을 실온으로 가온시킨다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 진공중 농축시켜 황색 발포체를 수득한다. 잔사를 용출제로서 헥산-에틸 아세테이트(9:1, 이어서 4:1)를 사용하여 크로마토그래피하여 백색 발포체로서 22-메틸화된 비스-TES 라파마이신(0.138g, 27% 수율)을 수득한다.

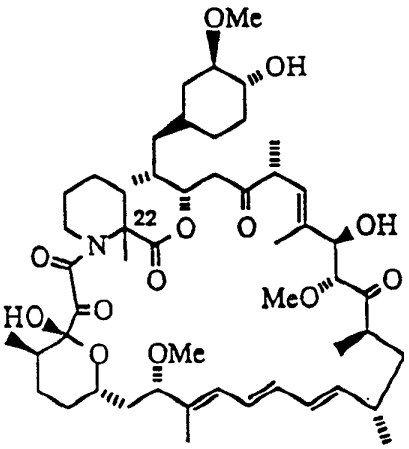
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.50 (comp m, 9 H), 0.71 (m, 1 H), 0.82-1.59 (comp m, 38 H), 1.65 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.78 (m, 2 H), 1.81 (s, 3 H), 1.85-1.95 (comp m, 4 H), 2.05 (m, 2 H), 2.32 (m, 3 H), 2.36 (s, 1 H), 2.39 (s, 1 H), 2.61 (m, 2 H), 2.89 (m, 1 H), 3.14 (s, m 위에서 중첩됨, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.38 (m, 1 H), 3.40 (s, m 위에서 중첩됨, 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);

<177> 고 해상 질량 스펙트럼(음이온 FAB) m/z 1155.7[(M-H);

<178> $C_{64}H_{108}NO_{13}Si_2$에 대한 계산치: 1155.7].

<179> 실시예 2

<180> C-22-메틸-라파마이신



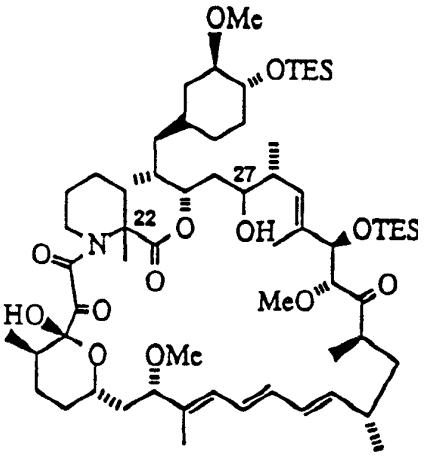
<182> C-22-메틸-비스-TES-라파마이신(0.489g, 0.42mmol)을 THF(4ml) 속에서 용해시키고 소수의 4Å 분자체를 접촉시키는 날젠(nalgen) 시험관으로 이동시킨다. 분리 날젠관 속에서, HF/피리딘 착체(1ml)는 0℃에서 무수 피리딘(1ml)을 가한다. 0℃에서 기질에 위에서 언급한 용액 1.8ml를 가한다. 반응물을 0℃에서 15분 동안 유지시킨 다음, 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반한다. 이어서, 반응물을 0℃로 냉각시키고 $NaHCO_3$로 서서히 급냉시킨다. 혼합물을 EtOAc로 추출한 다음, 0.1N HCl, $NaHCO_3$ 및 염수로 세척한다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 속에서 증발시킨다. 혼합물을 용출제로서 MeOH/CH_2Cl_2 2.5%를 사용하여 크로마토그래피한 다음, MeOH/CH_2Cl_2 5%를 사용하여 크로마토그래피하여 C-22-메틸-라파마이신(0.36g, 93% 수율)을 수득한다.

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); ^{1}H 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, 1 H);

<184> 고 해상 질량 스펙트럼(음이온 FAB) m/z 927[(M-H), $C_{52}H_{80}NO_{13}$에 대한 계산치: 927].

<185> 실시예 3

<186> C-22-메틸-C-27-하이드록시-비스-TES-라파마이신



<188> C-22-메틸-비스-TES-라파마이신(0.27g, 0.23mmol)을 THF(1.5ml)에 용해시키고 -78℃로 냉각시킨다. L-셀렉트라이드(THF 중의 1.0M, 0.17ml)를 급속히 가한다. 반응물을 30분 교반시킨 후 L-셀렉트라이드 0.5당량(0.05ml)을 더 가한다. 반응물을 2시간에 걸쳐 실온으로 서서히 가온시킨다. 혼합물을 H_2O로 급냉시킨 후 EtOAc로 추출하고 염수로 세척시키며 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공속에서 증발시킨다. 혼합물을 용출제로서 20%의 EtOAc/헥산을 사용하여 크로마토그래피한 후 40%의 EtOAc/헥산으로 크로마토그래

피한다. 물질을 HPLC, 20% EtOAc, Hex, 21mm 실리카 컬럼으로 더 정제시켜 C-22-메틸-C-27-하이드록시-비스-TES-라파마이신(0.08g, 30% 수율)을 수득한다.

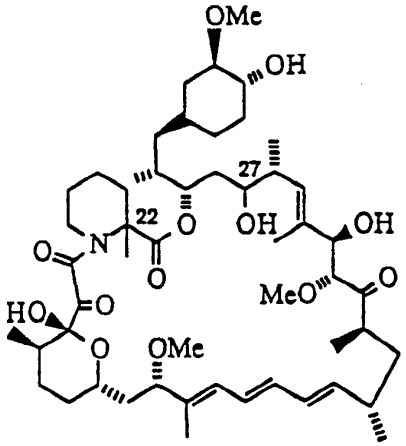
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.0-0.3 (comp m, 18 H), 0.40 (m, 1 H), 0.89-0.94 (comp m, 36 H), 1.55 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 1.10-2.10 (comp m, 13 H), 1.93-2.02 (comp m, 6 H), 2.65 (m, 3 H), 2.88 (m, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 3.24 (m, 1 H), 3.26 (s, m 상에서 중첩됨 , 3 H), 3.26 (m, 1 H), 340 (s, superimposed on m, 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, 2 H), 6.38 (m, 1 H);

<190> 고 해상 질량 스펙트럼(음이온 FAB) m/z 1157[(M-H);

<191> $C_{64}H_{110}NO_{13}Si_2$에 대한 계산치: 1157].

<192> 실시예 4

<193> C-22-메틸-C-27-하이드록시-라파마이신



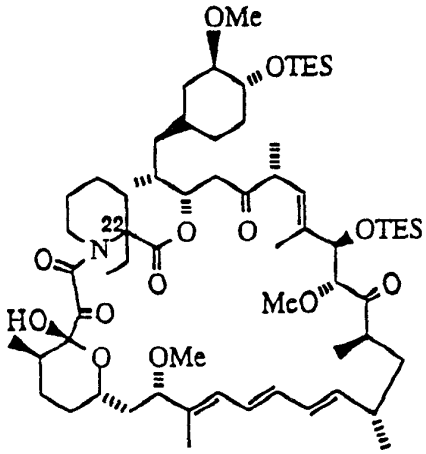
<195> 환원 메틸화된 비스-TES 라파마이신(0.055g, 0.047mmol)을 THF(0.5ml)에 용해시킨 후 몇개의 4Å 분자체를 함유하는 날젠 시험관으로 옮긴다. 분리 날젠관 속에서 HF/피리딘 착체(1ml)를 0 ℃에서 무수 피리딘(1ml)에 가한다. 전술한 용액 1.0ml를 0 ℃에서 기질에 가한다. 반응물을 0 ℃에서 15분 동안 교반시킨 후 2시간 동안 실온에서 교반시킨다. 반응물을 0 ℃로 냉각시키고 $NaHCO_3$로 서서히 급냉시킨다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고 0.1N HCl, $NaHCO_3$ 및 염수로 세척시킨다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 속에서 증발시킨다. 혼합물을 2.5% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시킨 후 5% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시켜 플래쉬 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 C-22-메틸-C-27-하이드록시-라파마이신(0.016g, 36% 수율)을 수득한다.

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); ^{1}H 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);

<197> 고 해상 질량 스펙트럼(음이온 FAB) m/z 929[(M-H); $C_{52}H_{82}NO_{13}$에 대한 계산치: 929].

<198> 실시예 5

<199> C-22-에틸-비스-TES-라파마이신



<201> 비스-TES-라파마이신(2.0g, 1.75mmol)을 THF(17.6ml)로 용해시키고 -78 ℃로 냉각시킨다. LDA · THF 착체(사이클로헥산 중의 1.5M, 2.9ml, 4.38mmol)를 용액에 적가하고 45분 동안 교반시킨다. 에틸트리플루오로메탄설포네이트(0.78g, 4.38mmol)을 반응물에 가하고 -78 ℃에서 2시간 동안 교반시킨다. 반응물을 -78 ℃에서 포화 $NaHCO_3$(5ml)로 급냉시키고 실온으로 가온시킨다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 염수로 세척시키며 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 속에서 증발시켜 황색 발포체를 수득한다. 혼합물을 용출제로서 10%에 이은 20% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 크로마토그래피한다. 물질을 HPLC, 20% EtOAc/Hex로 41mm 실리카 컬럼 상에서 더 정제시켜 C-22-에틸-비스-TES-라파마이신(0.25g, 13% 수율)을 수득한다.

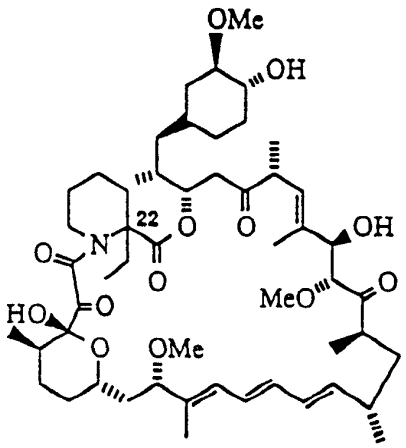
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.0-0.64 (comp m, 18 H), 0.73 (m, 1 H), 0.85-1.50 (comp m, 46 H), 1.54-1.78 (comp m, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.85-2.05 (comp m, 4 H), 2.32 (m, 3 H), 2.37 (s, 1 H), 2.41 (s, 1 H), 2.56 (m, 2 H), 2.89 (m, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 3.40 (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;

<203> 고 해상 질량 스펙트럼(음이온 FAB) m/z 1169.7[(M-H);

<204> $C_{65}H_{111}NO_{13}Si_2$에 대한 계산치: 1169.7].

<205> 실시예 6

<206> C-22-에틸-라파마이신



<208> C-22-에틸-비스-TES-라파마이신(0.25g, 0.21mmol)을 THF(2ml)에 용해시키고 몇개의 4Å 분자체를 함유하는 날젠 시험관으로 이동시킨다. 분리된 날젠관 속에서 HF/피리딘 착체(1ml)를 0 ℃에서 무수 피리딘(1ml)에 가한다. 위에서 언급한 용액 1.8ml를 0 ℃에서 기질에 가한다. 반응물을 0 ℃에서 15분 동안 교반시킨 후 2시간 동안 실온에서 교반시킨다. 반응물을 0 ℃로 냉각시킨 후 $NaHCO_3$로 서서히 급냉시킨다. 혼합물을 EtOAc로 추출하여 0.1N HCl, $NaHCO_3$ 및 염수로 세척시킨다.

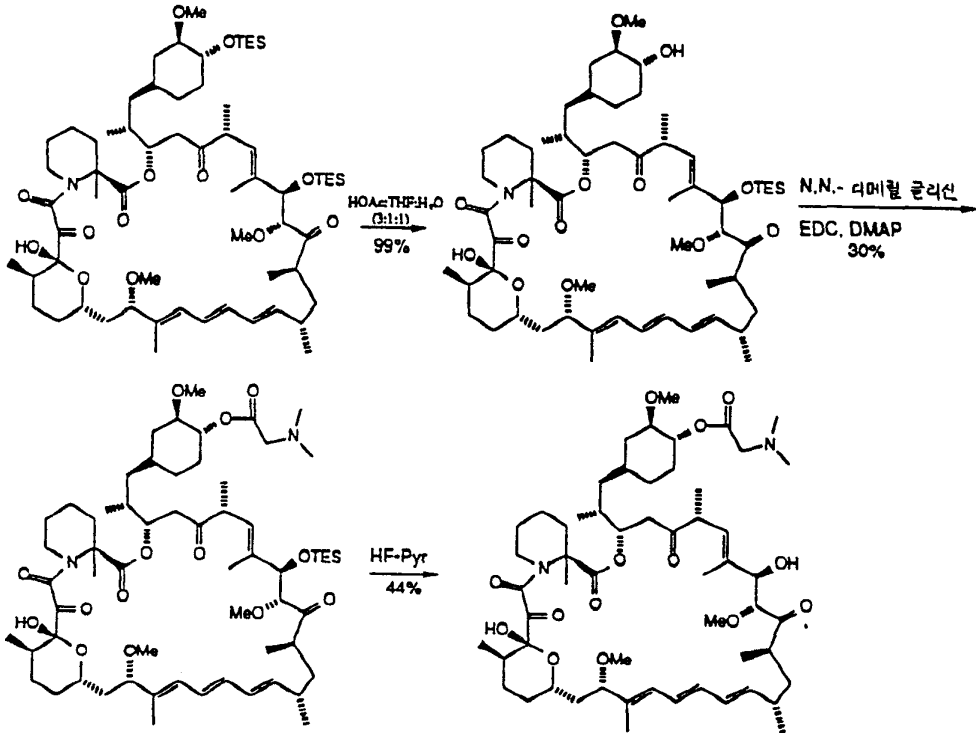
<209> 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 속에서 증발시킨다. 혼합물을 용출제로서 2.5% MeOH/CH_2Cl_2를 사용하여 크로마토그래피한 후 5% MeOH/CH_2Cl_2로 크로마토그래피하여 C-22-에틸-라파마이신(0.13g, 64%수율)을 수득한다.

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;

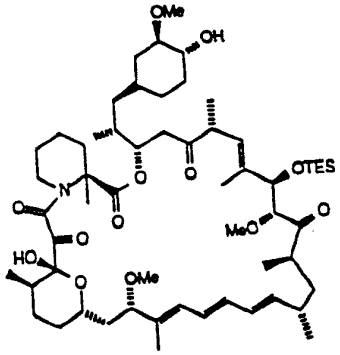
<211> 고 해상 질량 스펙트럼(음이온 FAB) m/z 941[(M-H); $C_{53}H_{82}NO_{13}$에 대한 계산치: 941].

<212> 실시예 7

<213> C-22-메틸-42-디메틸글리신 라파마이신의 합성



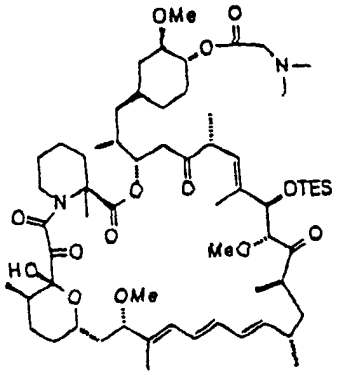
<216> a) 22-메틸화된 비스-TES의 모노-탈보호화



<218> 메틸화된 비스-TES 라파마이신(0.42g, 0.36mmol)을 HOAc: THF:H_2O의 3:1:1 용액에 용해시킨다. 반응물을 10분 내에 TLC로 종결시키고 $NaHCO_3$로 급냉시키며 10분 동안 교반시킨다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과시키고 진공 속에서 증발시킨다. 잔사를 2.5% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 모노-TES 메틸화된 라파마이신(0.37g, 99% 수율)을 수득한다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.47 (m, 6 H), 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).

<220> b) 22-메틸화된 모노-TES의 아실화



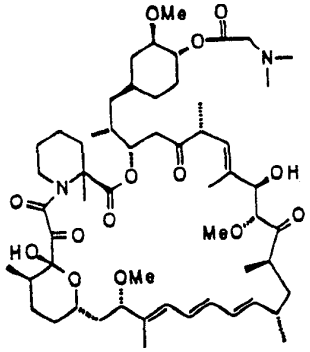
<222> 메틸화된 모노-TES 라파마이신(0.36g, 0.35mmol)을 메틸렌 클로라이드(8ml)에 용해시킨다. 디메틸글리신(3당량, 0.11g), (3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(4당량, 0.27g) 및 스파튤라 팁(spatula tip) 양의 DMAP를 반응물에 연속적으로 가한 후 밤새 동안 교반시킨다. 반응물을 메틸렌 클로라이드로 희석시킨 후 물로 세척시킨다. 수성상을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 혼합된 유기물을 물로 한번 세척시킨 후 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과시키며 진공 속에서 증발시킨다. 혼합물을 1% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시킨 다음 2.5% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 42-글리시네이트-모노-TES 라파마이신(0.12g, 30% 수율)을 수득한다.

^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, 1 H);

<224> 고 해상 질량 스펙트럼(음이온 FAB) m/z 1126.5[(M- ·);

<225> $C_{62}H_{102}NO_{14}Si$에 대한 계산치: 1126.5].

<226> c) 42-글리시네이트 모노-TES의 탈보호



<228> 42-글리시네이트 모노-TES 라파마이신(0.11g, 0.1mmol)을 THF(2ml)에 용해시키고 몇개의 4Å 분자체를 포함하는 날젠 시험관으로 옮긴다. 분리된 날젠관 속에서 HF/피리딘 착체 1ml를 0 ℃에서 무수 피리딘 1ml에 가한다. 이 용액 1ml를 0 ℃에서 기질을 함유하는 시험관에 가한다. 반응물을 15분 동안 교반시킨 후 빙욕을 제거하고 반응물을 2시간 동안 실온에서 교반시킨다. 반응물을 0 ℃로 냉각시키고 $NaHCO_3$로 서서히 급냉시킨다. 반응물을 EtOAc로 추출하고 0.1N HCl, $NaHCO_3$ 및 염수로 연속적으로 세척시킨다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공속에서 증발시킨다. 혼합물을 2.5%의 MeOH/CH_2Cl_2로 용출시킨 후 5% MeOH/CH_2Cl_2로 용출시켜 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 C-22-메틸-42-글리시네이트 라파마이신(0.043g, 44% 수율)을 수득한다.

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;

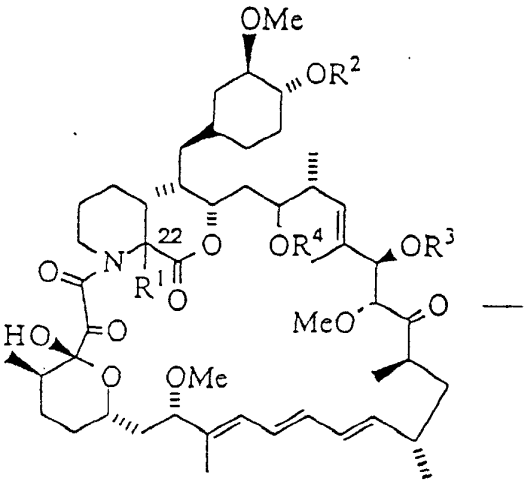
<230> 고 해상 질량 스펙트럼(음이온 FAB) m/z 1012.6[(M-H);

<231> $C_{62}H_{102}NO_{14}Si$에 대한 계산치: 1012.6].

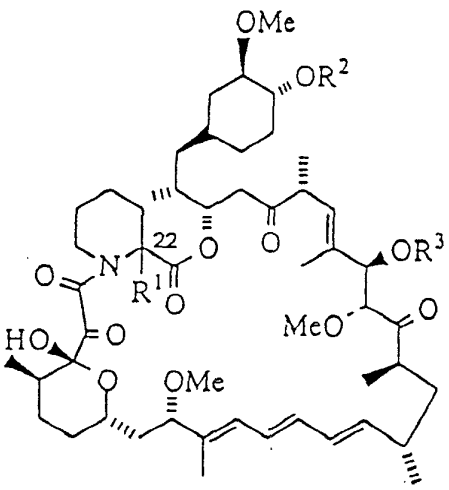
(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(Ia) 또는 일반식(Ib)의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 프롤린 동족체 또는 이의 프롤린 동족체의 약제학적으로 허용되는 염.



(Ia)



(Ib)

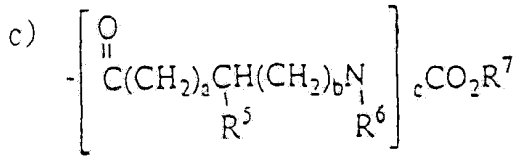
상기식에서,

R^1은 치환되지 않거나, 할로겐, C_1-C_6 알콕시, 하이드록시, C_2-C_7 알카노일 또는 시아노 중 하나 이상에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_7 아실, C_1-C_6 알킬티오, C_7-C_{16} 아릴알킬, C_6-C_{10} 아릴티오, C_7-C_{16} 아릴알킬티오, 시아노, C_1-C_6 플루오로알킬 또는 C_6-C_{10} 아릴이고,

R^2, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로

a) 수소,

b) $SiEt_3$,

c) 

[여기서, R^5는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 아미노알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, $-(CH_2)_dCO_2R^8$, $-(CH_2)_eNR^9CO_2R^{10}$, 탄소수 2 또는 3의 카바밀알킬, 탄소수 1 내지 4의 하이드록시알킬, 탄소수 2 내지 4의 구아닐알킬, 탄소수 1 내지 4의 머캅토알킬, 탄소수 2 내지 6의 알킬티오알킬, 인돌릴메틸, 하이드록시페닐메틸, 이미다조일메틸, 또는 치환되지 않거나, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노 및 카복실산 중에서 선택된 치환체에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐이고,

R^6 및 R^9는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 7 내지 10의 아르알킬이며;

R^7, R^8 및 R^{10}은 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, 플루오레닐메틸, 또는 치환되지 않거나, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노 및 카복실산 중에서 선택된 치환체에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐이고,

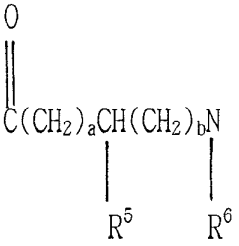
a는 0 내지 4이며;

b는 0 내지 4이고;

c는 1 또는 2이며;

d는 0 내지 4이며;

e는 0 내지 4이며:

c가 2인 경우, R^5, R^6, a 및 b는 

소단위 각각에서 독립적이다],

d) $-CONH(R^{11}R^{12})f-X$

[여기서, R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬, 할로겐 또는 트리플루오로메틸이고;

X는 수소, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 니트로, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 2 내지 7의 카보알콕시, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, 할로, 알킬 그룹당 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 탄소수 1 내지 6의 티오알킬 또는 Y이고;

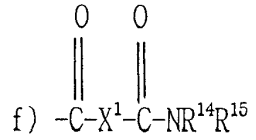
Y는 치환되지 않거나, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 알킬 그룹당 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, SO_3H, PO_3H 및 CO_2H 중에서 선택된 그룹에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐 그룹이고;

f는 0 내지 5이며,

단 f가 0인 경우, X는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬 또는 Y이다],

e) 

(여기서, R^{13}은 탄소수 1 내지 10의 모노불화 알킬, 디불화 알킬, 다중불화 알킬 또는 퍼불화 알킬 그룹이다),

f) 

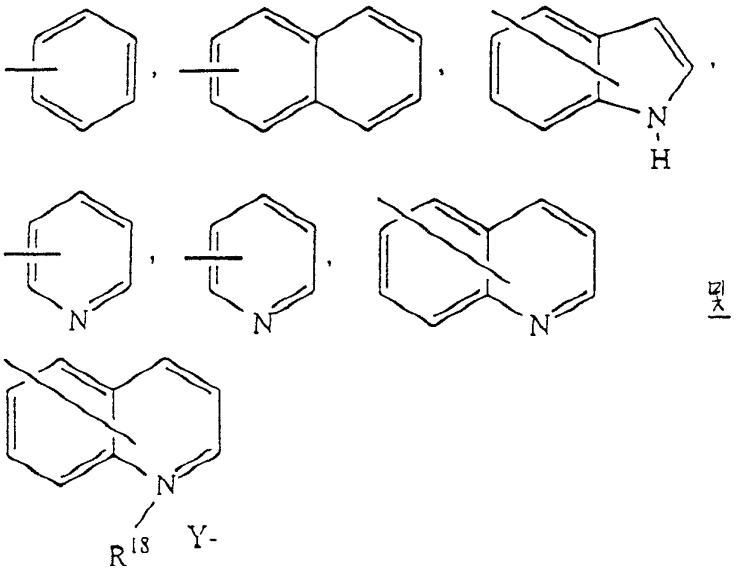
[여기서,

X^1은 $-(CH_2)_g$ 또는 -Ar-이고;

R^{14} 및 R^{15}는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 12의 알킬, $-(CH_2)_h-Ar$, $-(CH_2)_i-NR^{16}R^{17}$ 또는 $-(CH_2)_i-N+R^{16}R^{17}R^{18}Y-$이며;

R^{16} 및 R^{17}은 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 12의 알킬 또는 $-(CH_2)_h-Ar$이고;

Ar은



중에서 선택된 치환되지 않거나, 일치환 또는 이치환된 그룹(여기서, 치환체는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시 및 탄소수 1 내지 6의 퍼플오로알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택된다)이며;

R^{18}은 탄소수 1 내지 6의 알킬이고;

Y는 할라이드, 설페이트, 포스페이트 또는 p-톨루엔 설포네이트 음이온이며;

g는 1 내지 6이고;

h는 1 내지 6이며;

i는 1 내지 6이다],

g) $-CONHSO_2-Ar^1$

(여기서, Ar^1은 페닐, 나프틸, 피리딜, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴녹살릴, 티에닐, 티오나프틸, 푸릴, 벤조푸릴, 벤조디옥실, 벤즈옥사졸릴, 벤조이속사졸릴 또는 벤조디옥솔릴이며; 여기서, Ar^1 그룹은 치환되지 않거나, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아릴알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노, 알킬 그룹당 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, $-SO_3H$, $-PO_3H$ 및 CO_2H 중에서 선택된 그룹에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된다) 또는

Ar^1 그룹이 염기성 질소를 함유하거나 Ar^1 그룹이 알킬 그룹당 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, $-SO_3H$, $-PO_3H$ 또는 CO_2H에 의해 치환되는 경우의 약제학적으로 허용되는 이의 염,

h) $-SO_2R^{19}$

[여기서, R^{19}는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 또는 탄소수 2 내지 6의 알케닐 또는 알키닐이거나, 페닐 및 나프틸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 방향족 잔기 또는 티오페닐 및 퀴놀리닐로 이루어진 그룹 중에서 선택된 헤테로사이클릭 잔기이거나, $NHCO_2R^{20}$(여기서, R^{20}은 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬이다)이다] 또는

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

(여기서, R^{21} 및 R^{22}는 각각 수소 또는 탄소수 1 내지 3의 알킬이거나,

R^{21} 및 R^{22}는 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 탄소수 4 또는 5의 포화 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

j는 1 내지 3이다)이거나,

R^2 및 R^3은 또한 함께

j) 일반식 $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_k\underset{\underset{NHR^{23}}{|}}{CH}(CH_2)_l[\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH(CH_2)_n\underset{\underset{R^{24}}{|}}{CH}(CH_2)_o]_m\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ 의 2가 리디칼

(biradical)(여기서, R^{24}는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아릴알킬, $(CH_2)pNR^{25}R^{26}$, 탄소수 1 내지 4의 아미노알킬, 탄소수 1 내지 4의 하이드록시알킬, 탄소수 2 내지 4의 구아닐알킬, 탄소수 1 내지 4의 머캅토알킬, 탄소수 2 내지 6의 알킬티오알킬, 인돌메틸, 하이드로시페닐메틸, 이미다졸릴메틸, 또는 치환되지 않거나, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노 및 카복실산 중에서 선택된 치환체에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐이고,

R^{25}는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 7 내지 10의 아르알킬이며;

R^{23} 및 R^{26}은 각각 독립적으로 수소, 포르밀, 탄소수 2 내지 7의 알카노일, 탄소수 8 내지 11의 아릴알카노일, 아릴로일 또는 CO_2R^{27}이고;

R^{27}은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아릴알킬, 알릴, 플루오레닐메틸, 또는 치환되지 않거나, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노 및 카복실산 중에서 선택된 치환체에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐이며;

k는 0 내지 4이고;

l은 0 내지 4이며;

m은 0 또는 1이고;

n은 0 내지 4이며;

o는 0 내지 4이고;

p는 0 내지 4이다)이다.

청구항 2

제1항에 있어서, C-22-메틸-42-디메틸글리신 라파마이신인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1이 제1항에서 정의한 바와 같고, R^2, R^3 및 R^4가 각각 독립적으로 수소 또는 $SiEt_3$인 일반식(Ia) 또는 일반식(Ib)의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 프롤린 동족체 또는 이의 프롤린 동족체의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제3항에 있어서, C-22-메틸-라파마이신인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 5

제3항에 있어서, C-22-에틸-라파마이신인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 6

제3항에 있어서, C-22-메틸-C-27-하이드록시 라파마이신인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

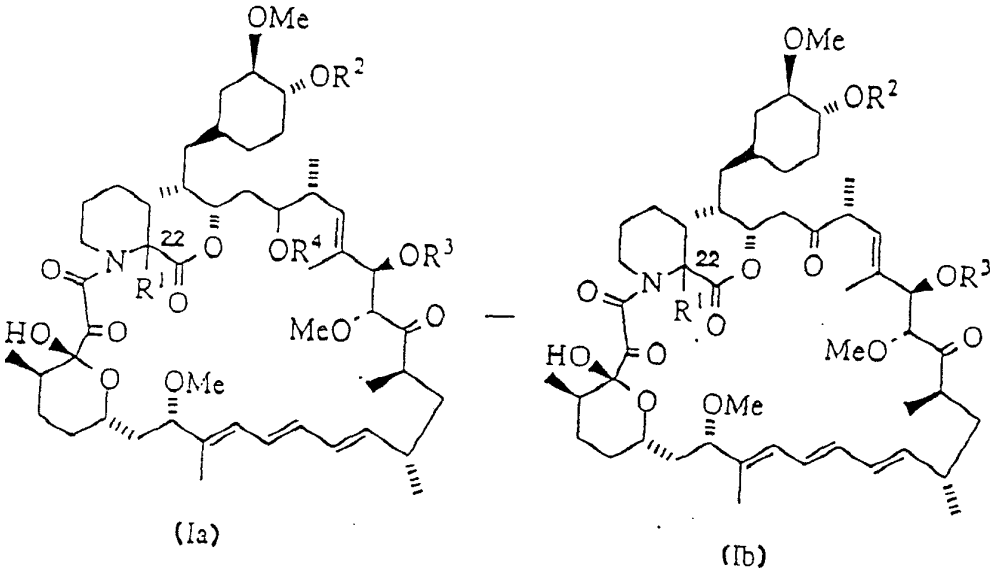
청구항 7

제3항에 있어서, C-22-에틸-C-27-하이드록시-라파마이신인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는

이의 염.

청구항 8

활성 성분으로서, 일반식(Ia) 또는 일반식(Ib)의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 프롤린 동족체 또는 이의 프롤린 동족체의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는, 면역억제 유도용 약제학적 조성물.



(Ia)

(Ib)

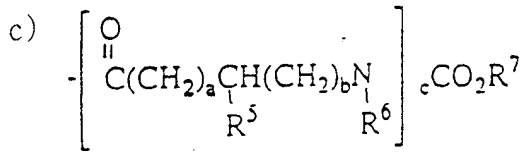
상기식에서,

R^1은 치환되지 않거나, 할로겐, C_1-C_6 알콕시, 하이드록시, C_2-C_7 알카노일 또는 시아노 중 하나 이상에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_7 아실, C_1-C_6 알킬티오, C_7-C_{16} 아릴알킬, C_6-C_{10} 아릴티오, C_7-C_{16} 아릴알킬티오, 시아노, C_1-C_6 플루오로알킬 또는 C_6-C_{10} 아릴이고,

R^2, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로

2) 수소,

b) $SiEt_3$,

c) 

[여기서, R^5는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 아미노알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, $-(CH_2)_dCO_2R^5$, $-(CH_2)_eNR^9CO_2R^{10}$, 탄소수 2 또는 3의 카바밀알킬, 탄소수 1 내지 4의 하이드록시알킬, 탄소수 2 내지 4의 구아닐알킬, 탄소수 1 내지 4의 머캅토알킬, 탄소수 2 내지 6의 알킬티오알킬, 인돌릴메틸, 하이드록시페닐메틸, 이미다조일메틸, 또는 치환되지 않거나, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노 및 카복실산 중에서 선택된 치환체에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐이고;

R^6 및 R^9는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 7 내지 10의 아르알킬이며;

R^7, R^8 및 R^{10}은 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, 플루오레닐메틸, 또는 치환되지 않거나, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노 및 카복실산 중에서 선택된 치환체에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐이고;

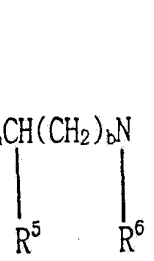
a는 0 내지 4이며;

b는 0 내지 4이고;

c는 1 또는 2이며;

d는 0 내지 4이고;

e는 0 내지 4이며;

c가 2인 경우, R^5, R^6, a 및 b는 

소단위 각각에서 독립적이다],

d) $-CONH(CR^{11}R^{12})_f-X$

(여기서, R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬, 할로겐 또는 트리플루오로메틸이고;

X는 수소, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 니트로, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 2 내지 7의 카보알콕시, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, 할로, 알킬 그룹당 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 탄소수 1 내지 6의 티오알킬 또는 Y이고;

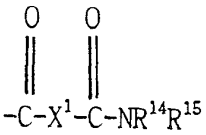
Y는 치환되지 않거나, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시 트리플루오로메틸, 알킬 그룹당 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, SO_3H, PO_3H 및 CO_2H 중에서 선택된 그룹에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐 그룹이고;

f는 0 내지 5이며;

단, f가 0인 경우, X는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬 또는 Y이다),

e) 

(여기서, R^{13}은 탄소수 1 내지 10의 모노불화 알킬, 디불화 알킬, 다중불화 알킬 또는 퍼불화 알킬 그룹이다),

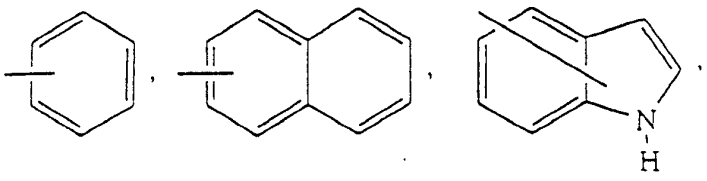
f) 

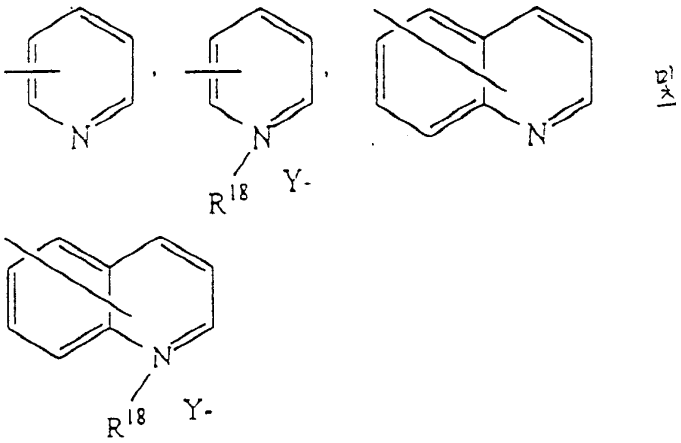
[여기서, X^1는 $-(CH_2)_g-$ 또는 -Ar-이고;

R^{14} 및 R^{15}는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 12의 알킬, $-(CH_2)_h-Ar$, $-(CH_2)_i-NR^{16}R^{17}$ 또는 $-(CH_2)_i-N+R^{16}R^{17}R^{18}Y-$이며;

R^{15} 및 R^{17}은 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 12의 알킬 또는 $-(CH_2)_h-Ar$이고;

Ar은





중에서 선택된 치환되지 않거나, 일치환 또는 이치환된 그룹(여기서, 치환체는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아르알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시 및 탄소수 1 내지 6의 퍼플루오로알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택된다)이며;

R^{18}은 탄소수 1 내지 6의 알킬이고;

Y는 할라이드, 설페이트, 포스페이트 또는 p-톨루엔설포네이트 음이온이며;

g는 1 내지 6이고;

h는 1 내지 6이며;

i는 1 내지 6이다],

g) $-CONHSO_2-Ar^1$

(여기서, Ar^1은 페닐, 나프틸, 피리딜, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴녹살릴, 티에닐, 티오나프틸, 푸릴, 벤조푸릴, 벤조디옥실, 벤즈옥사졸릴, 벤조이속사졸릴 또는 벤조디옥솔릴이며; 여기서, Ar^1 그룹은 치환되지 않거나, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아릴알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노, 알킬 그룹당 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, $-SO_3H$, $-PO_3H$ 및 CO_2H 중에서 선택된 그룹에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된다) 또는

Ar^1 그룹이 염기성 질소를 함유하거나 Ar^1 그룹이 알킬 그룹당 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, $-SO_3H$, $-PO_3H$ 또는 CO_2H에 의해 치환되는 경우의 약제학적으로 허용되는 이의 염,

h) $-SO_2R^{19}$[여기서, R^{19}는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 또는 탄소수 2 내지 6의 알케닐 또는 알키닐이거나, 페닐 및 나프틸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 방향족 잔기 또는 티오페닐 및 퀴놀리닐로 이루어진 그룹 중에서 선택된 헤테로사이클릭 잔기이거나, $NHCO_2R^{20}$(여기서, R^{20}은 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬이다)이다] 또는

i) $-C(=O)(CH_2)_jNR^{21}R^{22}$

(여기서, R^{21} 및 R^{22}는 각각 수소 또는 탄소수 1 내지 3의 알킬이거나,

R^{21} 및 R^{22}는 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 탄소수 4 또는 5의 포화 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

j는 1 내지 3이다)이거나,

R^2 및 R^3은 함께

j) 일반식 $-C(=O)(CH_2)_kCH(NHR^{23})(CH_2)_l[C(=O)NH(CH_2)_nCH(R^{24})(CH_2)_o]_mC(=O)-$ 의 2가 라디칼

[여기서, R^{24}는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아릴알킬, $(CH_2)_pNR^{25}R^{26}$, 탄소수 1 내지 4의 아미노알킬, 탄소수 1 내지 4의 하이드록시알킬, 탄소수 2 내지 4의 구아닐알킬, 탄소수 1 내지 4의 머캅토알킬, 탄소수 2 내지 6의 알킬티오알킬, 인돌메틸, 하이드록시페닐메틸, 이미다졸릴메

틸, 또는 치환되지 않거나, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노 및 카복실산 중에서 선택된 치환체에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐이고;

R^{25}는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 7 내지 10의 아르알킬이며;

R^{23} 및 R^{26}은 각각 독립적으로 수소, 포르밀, 탄소수 2 내지 7의 알카노일, 탄소수 8 내지 11의 아릴알카노일, 아릴로일 또는 CO_2R^{27}이고;

R^{27}은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아릴알킬, 알릴, 플루오레닐메틸, 또는 치환되지 않거나, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카브알콕시, 트리플루오메틸, 아미노 및 카복실산 중에서 선택된 치환체에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐이며;

k는 0 내지 4이고;

l은 0 내지 4이며;

m은 0 또는 1이고;

n은 0 내지 4이며;

o는 0 내지 4이고;

p는 0 내지 4이다)이다.

청구항 9

제8항에 있어서, 이식 거부반응 또는 이식편에 대한 숙주 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 자가면역 질환 치료용 약제학적 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, C-22-메틸-42-디메틸글리신 라파마이신을 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 12

활성 성분으로서, R^1이 제1항에서 정의한 바와 같고, R^2, R^3 및 R^4가 각각 독립적으로 수소 또는 $SiEt_3$인 제1항에서 정의한 일반식(Ia) 및 일반식(Ib)의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 프롤린 동족체 또는 이의 프롤린 동족체의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는, 면역억제 유도용 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, C-22-메틸-라파마이신 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, C-22-에틸-라파마이신 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서, C-22-메틸-하이드록시-라파마이신 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 16

제12항에 있어서, C-22-에틸-C-27-하이드록시-라파마이신 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 17

제12항에 있어서, 이식 거부반응 또는 이식편에 대한 숙주 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

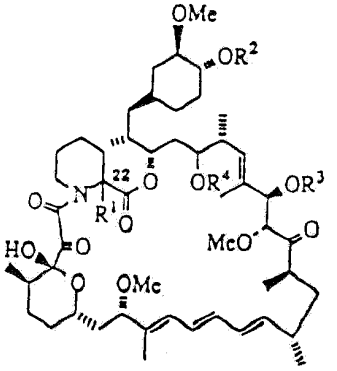
청구항 18

제12항에 있어서, 자가면역 질환 치료용 약제학적 조성물.

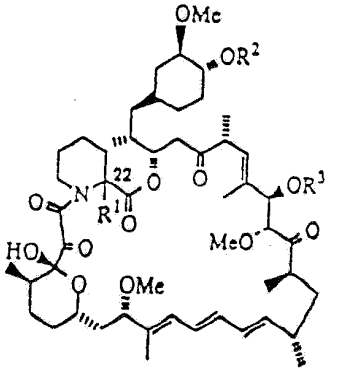
요약

본 발명은 면역억제를 유도하고 조직이식 거부증, 이식편대 숙주 질병(host vs. graft disease), 자가면역 질병, 염증 질병, 충실성 종양, 세균 감염, 성인 T-세포 류케미아/림포마스 및 과증식 혈관 질

병을 치료하는데 유용한 일반식(Ia) 또는 (Ib)의 C-22 치환된 라파마이신 유도체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 프롤린 유사체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 프롤린 유사체의 염에 관한 것이다.



(Ia)



(Ib)