



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2009-0118118  
(43) 공개일자 2009년11월17일

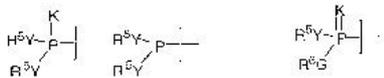
- (51) Int. Cl.  
C07F 9/40 (2006.01) C07F 9/6561 (2006.01)  
A61K 31/675 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7022486(분할)  
(22) 출원일자 2003년02월03일  
심사청구일자 없음  
(62) 원출원 특허 10-2004-7011867  
원출원일자 2004년07월30일  
심사청구일자 2008년02월04일  
(85) 번역문제출일자 2009년10월27일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/003030  
(87) 국제공개번호 WO 2003/064383  
국제공개일자 2003년08월07일  
(30) 우선권주장  
60/353,252 2002년02월01일 미국(US)  
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인  
어리어드 파마슈티칼스, 인코포레이티드  
미국 02139 메사추세츠 캠프리지 랜스다운 스트리트 26  
(72) 발명자  
버스테인, 데이비드, 엘.  
미국 02468 매사추세츠 와반 델본샤이어 스트리트 115  
메트칼프, 체스터, 에이., 3세  
미국 02492 매사추세츠 니드햄 블레이크 스트리트 70  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
남상선

전체 청구항 수 : 총 39 항

**(54) 인 함유 화합물 및 이의 용도**

**(57) 요약**

본 발명은 JQA- 부분을 함유하는 신규한 부류의 인 함유 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물에서, A는 -O-, -S- 또는 -NR<sup>2</sup>-이거나, 존재하지 않고; Q는 존재하지 않거나, (A가 -O-, -S- 또는 -NR<sup>2</sup>-인 경우에) Q는 -V-, -OV-, -SV- 또는 -NR<sup>2</sup>V-일 수 있고, 여기서 V는 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이어서, J는 시클로헥실 고리에 직접 연결되거나, A를 통해 연결되거나, VA, OVA, SVA 또는 NR<sup>2</sup>VA 를 통해 연결되며; J는



이고; K는 O 또는 S이며; Y는 각각 독립적으로 -O-, -S-, -NR<sup>2</sup>- 또는 R<sup>5</sup> 부분을 P에 연결시키는 화학 결합이고; 다른 기들은 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

(72) 발명자

**로자무스, 레오날드, 더블유.**

미국 01730 매사추세츠 베드포드 글렌리지 드라이브 4

**왕, 아이한**

미국 02460 매사추세츠 뉴턴 매디슨 애브뉴 45

(30) 우선권주장

60/426,928 2002년11월15일 미국(US)

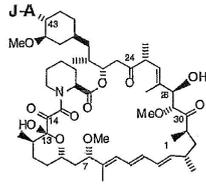
60/428,383 2002년11월22일 미국(US)

60/433,930 2002년12월17일 미국(US)



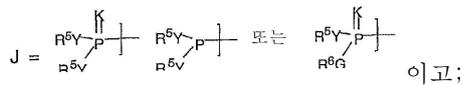
**청구항 2**

하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체:



상기 식에서,

A는 -O-, -S- 또는 -NR<sup>2</sup>-이거나, 존재하지 않고;



K는 O 또는 S이고;

Y는 각각 독립적으로 -O-, -S-, -NR<sup>2</sup>- 또는 R<sup>5</sup> 부분을 P에 연결시키는 결합이고;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이거나 H이고;

R<sup>6</sup>는 각각 독립적으로 R<sup>5</sup>, -PK(YR<sup>5</sup>)(YR<sup>5</sup>), -SO<sub>2</sub>(YR<sup>5</sup>) 또는 -C(O)(YR<sup>5</sup>)이고; P에 직접 연결된 R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> 또는 R<sup>6</sup> 중 어느 하나는 H가 아니고;

R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> 및/또는 R<sup>6</sup> 부분중 2개는 서로 화학적으로 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

G는 각각 독립적으로 -O-, -S-, -NR<sup>2</sup>-, (M)<sub>x</sub> 또는 R<sup>6</sup>를 P에 연결시키는 화학 결합이고;

M은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌 부분이고, 임의의 M-M' 부분은 포화되거나 불포화될 수 있고;

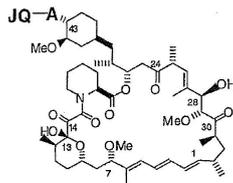
x는 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이고;

상기 지방족 및 헤테로지방족 부분들은 각각 독립적으로 선형, 분지형, 환형 또는 비환형이고, 치환되거나 치환되지 않으며, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 아로일 또는 헤테로아로일 부분은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않으며;

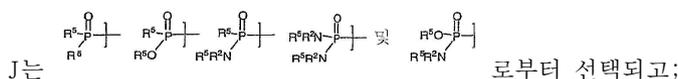
단, (a) J-A는 (HO)<sub>2</sub>(P=O)O- 또는 (MeO)<sub>2</sub>(P=O)O-가 아니고 (b) JA가 (R<sup>2</sup>Y)(Me)(P=O)O-인 경우, (R<sup>2</sup>Y)는 면역 원성 담체 물질, 검출 담체 물질 또는 고체 매트릭스가 아니다.

**청구항 3**

하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체:



상기 식에서,



A는 존재하지 않거나, -O-, -S- 또는 -NR<sup>2</sup>-이고;

Q는 존재하지 않거나, (A가 -O-, -S- 또는 -NR<sup>2</sup>-인 경우에) Q는 -V-, -OV-, -SV- 또는 -NR<sup>2</sup>V-일 수 있고, 여기서 V는 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이어서, J는 시클로헥실 고리에 직접 연결되거나, A를 통해 연결되거나, VA, OVA, SVA 또는 NR<sup>2</sup>VA를 통해 연결되고;

K는 O 또는 S이고;

Y는 각각 독립적으로 -O-, -S-, -NR<sup>2</sup>- 또는 R<sup>5</sup> 부분을 P에 연결시키는 화학 결합이고;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이거나 H이고; R<sup>6</sup>는 각각 독립적으로 R<sup>5</sup>, -PK(YR<sup>5</sup>)(YR<sup>5</sup>), -SO<sub>2</sub>(YR<sup>5</sup>) 또는 -C(O)(YR<sup>5</sup>)이고; P에 직접 연결된 R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> 또는 R<sup>6</sup>중 어느 하나는 H가 아니고;

R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> 및/또는 R<sup>6</sup> 부분중 2개는 서로 화학적으로 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

G는 각각 독립적으로 -O-, -S-, -NR<sup>2</sup>-, (M)<sub>x</sub> 또는 R<sup>6</sup>를 P에 연결시키는 화학 결합이고;

M은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌 부분이고, 임의의 M-M' 부분은 포화되거나 불포화될 수 있으며;

x는 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이고;

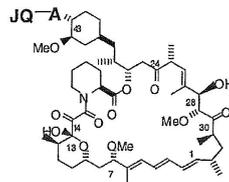
상기 지방족 및 헤테로지방족 부분들은 각각 독립적으로 선형, 분지형, 환형 또는 비환형이고, 치환되거나 치환되지 않으며, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 아로일 또는 헤테로아로일 부분은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않고;

-OR<sup>5</sup>와 -NR<sup>2</sup>R<sup>5</sup>가 -OH 및 -NHR<sup>5</sup>일 수 있는 것을 제외하고는, R<sup>2</sup>와 R<sup>5</sup>는 각각 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 독립적으로 선택된 저급 지방족 또는 아릴 부분이며;

단, J-Q-A가 (R<sup>2</sup>Y)(Me)(P=O)O-인 경우, (R<sup>2</sup>Y)는 면역원성 담체 물질, 검출 담체 물질 또는 고체 매트릭스, 또는 이들의 염이 아니다.

**청구항 4**

하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체:



상기 식에서,

J는  $\begin{matrix} R^2 \\ | \\ -P- \\ | \\ R^2 \end{matrix}$ ,  $\begin{matrix} R^2 \\ | \\ -P(OR^2)- \\ | \\ R^2 \end{matrix}$ ,  $\begin{matrix} R^2 \\ | \\ -P(R^2R^2N)- \\ | \\ R^2 \end{matrix}$ ,  $\begin{matrix} R^2R^2N \\ | \\ -P(OR^2)- \\ | \\ R^2R^2N \end{matrix}$  및  $\begin{matrix} R^2O \\ | \\ -P- \\ | \\ R^2R^2N \end{matrix}$ 로부터 선택되고;

A는 존재하지 않거나, -O-, -S- 또는 -NR<sup>2</sup>-이고;

Q는 존재하지 않거나, (A가 -O-, -S- 또는 -NR<sup>2</sup>-인 경우에) Q는 -V-, -OV-, -SV- 또는 -NR<sup>2</sup>V-일 수 있고, 여기서 V는 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이어서, J는 시클로헥실 고리에 직접 연결되거나, A를 통해 연결되거나, VA, OVA, SVA 또는 NR<sup>2</sup>VA를 통해 연결되고;

K는 O 또는 S이고;

Y는 각각 독립적으로 -O-, -S-,  $-NR^2$ -, 또는  $R^5$  부분을 P에 연결시키는 화학 결합이고;

$R^2$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이거나 H이고;  $R^6$ 는 각각 독립적으로  $R^5$ ,  $-PK(YR^5)(YR^5)$ ,  $-SO_2(YR^5)$  또는  $-C(O)(YR^5)$ 이고; P에 직접 연결된  $R^2$ ,  $R^5$  또는  $R^6$ 중 어느 하나는 H가 아니고;

$R^2$ ,  $R^5$  및/또는  $R^6$  부분중 2개는 서로 화학적으로 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

G는 각각 독립적으로 -O-, -S-,  $-NR^2$ -,  $(M)_x$  또는  $R^6$ 를 P에 연결시키는 화학 결합이고;

M은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌 부분이고, 임의의 M-M' 부분은 포화되거나 불포화될 수 있고;

x는 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이고;

상기 지방족 및 헤테로지방족 부분들은 각각 독립적으로 선형, 분지형, 환형 또는 비환형이고, 치환되거나 치환되지 않으며, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 아로일 또는 헤테로아로일 부분은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않고;

$-OR^5$ 와  $-NR^2R^5$ 가 -OH 및  $-NHR^5$ 일 수 있는 것을 제외하고는,  $R^2$ 와  $R^5$ 는 각각 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 독립적으로 선택되는 저급 지방족 또는 아릴 부분이며;

단, J-Q-A가  $(R^2Y)(Me)(P=O)O$ -인 경우,  $(R^2Y)$ 는 15개 이하의 탄소 원자를 함유한다.

#### 청구항 5

제 1 항에 있어서,  $-OR^5$  및  $-NR^2R^5$ 가 -OH 및  $-NHR^5$ 일 수 있는 것을 제외하고는,  $R^2$  및  $R^5$ 가 각각 하나 이상의 할로, -OH, 알콕실-, 알킬옥시알킬옥시-, 할로알킬-, 히드록시알콕실-, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기를 지니거나 지니지 않은 독립적으로 선택된 C1-C6 알킬기임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 6

제 2 항에 있어서,  $-OR^5$  및  $-NR^2R^5$ 가 -OH 및  $-NHR^5$ 일 수 있는 것을 제외하고는,  $R^2$  및  $R^5$ 가 각각 하나 이상의 할로, -OH, 알콕실-, 알킬옥시알킬옥시-, 할로알킬-, 히드록시알콕실-, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기를 지니거나 지니지 않은 독립적으로 선택된 C1-C6 알킬기임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 7

제 3 항에 있어서,  $-OR^5$  및  $-NR^2R^5$ 가 -OH 및  $-NHR^5$ 일 수 있는 것을 제외하고는,  $R^2$  및  $R^5$ 가 각각 하나 이상의 할로, -OH, 알콕실-, 알킬옥시알킬옥시-, 할로알킬-, 히드록시알콕실-, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기를 지니거나 지니지 않은 독립적으로 선택된 C1-C6 알킬기임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 8

제 4 항에 있어서,  $-OR^5$  및  $-NR^2R^5$ 가 -OH 및  $-NHR^5$ 일 수 있는 것을 제외하고는,  $R^2$  및  $R^5$ 가 각각 하나 이상의 할로, -OH, 알콕실-, 알킬옥시알킬옥시-, 할로알킬-, 히드록시알콕실-, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기를 지니거나 지니지 않은 독립적으로 선택된 C1-C6 알킬기임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 9

제 5 항에 있어서,  $R^2$  및  $R^5$ 가 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, --프로필, n-부틸, 2-부틸, t-부틸, 페닐 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들은 각각 하나 이상의 할로, -OH, 알콕실-, 알콕실알콕실-, 할로알킬-, 히드록시알콕실-, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기를 지니거나 지니지 않으며, 추가로  $-OR^5$  및  $-NR^2R^5$ 가 -OH 및  $-NHR^5$ 일 수 있음을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 10**

제 6 항에 있어서,  $R^2$  및  $R^5$ 가 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, --프로필, n-부틸, 2-부틸, t-부틸, 페닐 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들은 각각 하나 이상의 할로, -OH, 알콕실-, 알콕실알콕실-, 할로알킬-, 히드록시알콕실-, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기를 지니거나 지니지 않으며, 추가로  $-OR^5$  및  $-NR^2R^5$ 가 -OH 및 -NHR<sup>5</sup>일 수 있음을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 11**

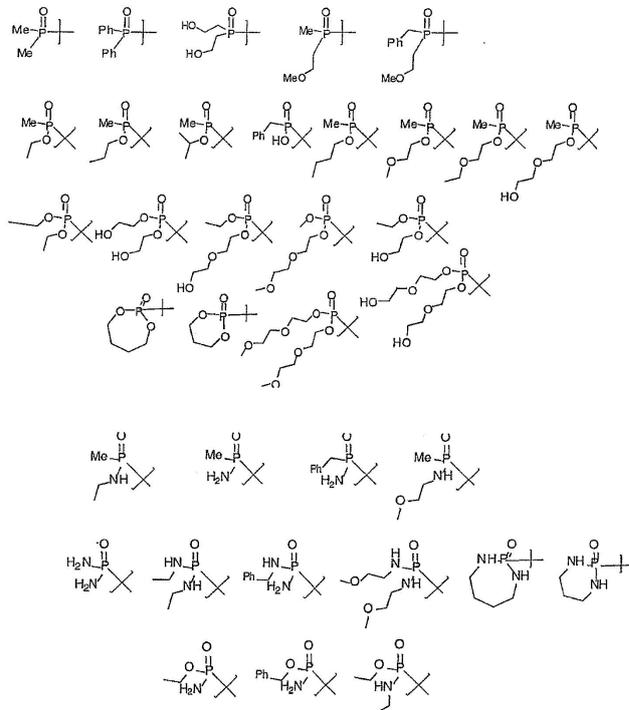
제 7 항에 있어서,  $R^2$  및  $R^5$ 가 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, --프로필, n-부틸, 2-부틸, t-부틸, 페닐 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들은 각각 하나 이상의 할로, -OH, 알콕실-, 알콕실알콕실-, 할로알킬-, 히드록시알콕실-, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기를 지니거나 지니지 않으며, 추가로  $-OR^5$  및  $-NR^2R^5$ 가 -OH 및 -NHR<sup>5</sup>일 수 있음을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 12**

제 8 항에 있어서,  $R^2$  및  $R^5$ 가 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, --프로필, n-부틸, 2-부틸, t-부틸, 페닐 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들은 각각 하나 이상의 할로, -OH, 알콕실-, 알콕실알콕실-, 할로알킬-, 히드록시알콕실-, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기를 지니거나 지니지 않으며, 추가로  $-OR^5$  및  $-NR^2R^5$ 가 -OH 및 -NHR<sup>5</sup>일 수 있음을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 13**

제 1 항에 있어서, J가 하기 화학식으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물:



**청구항 14**

제 1 항에 있어서, QA가 -O-, -OVO-, -NH-, -OVNH-, -S-, 또는 -SVS-이며, 여기서 V가 저급 지방족 부분임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 15**

제 4 항에 있어서, QA가 -O-, -OVO-, -NH-, -OVNH-, -S-, 또는 -SVS-이며, 여기서 V는 저급 지방족 부분임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 16**

제 5 항에 있어서, QA가 -O-, -OVO-, -NH-, -OVNH-, -S-, 또는 -SVS-이며, 여기서 V는 저급 지방족 부분임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 17**

제 8 항에 있어서, QA가 -O-, -OVO-, -NH-, -OVNH-, -S-, 또는 -SVS-이며, 여기서 V가 저급 지방족 부분임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 18**

제 9 항에 있어서, QA가 -O-, -OVO-, -NH-, -OVNH-, -S-, 또는 -SVS-이며, 여기서 V는 저급 지방족 부분임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 19**

제 13 항에 있어서, QA가 -O-, -OVO-, -NH-, -OVNH-, -S-, 또는 -SVS-이며 V가 저급 지방족 부분인, JQA- 부분을 포함함을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 20**

제 1 항 내지 제 19 항중 어느 한 항에 있어서, JQA- 또는 JA-가  $(R^2Y)(Me)(P=O)O-$ 를 포함하며, 여기서  $R^2Y-$ 가 15개 이하의 탄소 원자를 함유함을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 21**

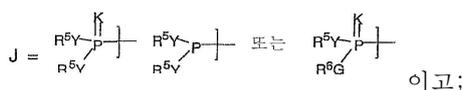
제 20 항에 있어서, JQA-가  $(R^2Y)(Me)(P=O)O-$ 를 포함하며, 여기서  $R^2Y-$ 가 10개 이하의 탄소 원자를 함유함을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 22**

라파마이신 또는 43-에피-라파마이신의 유도체를 포함하는 화합물로서, 43번 위치에서 히드록실기가 JQA- 기로 치환되어 있으며,

A는 -O-, -S- 또는  $-NR^2-$ 이거나, 존재하지 않고;

Q는 존재하지 않거나, (A가 -O-, -S- 또는  $-NR^2-$ 인 경우에) Q는 -V-, -OV-, -SV- 또는  $-NR^2V-$ 일 수 있고, 여기서 V는 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이어서, J는 시클로헥실 고리에 직접 연결되거나, A를 통해 연결되거나, VA, OVA, SVA 또는  $NR^2VA$ 를 통해 연결되고;



K는 O 또는 S이고;

Y는 각각 독립적으로 -O-, -S-,  $-NR^2-$  또는  $R^5$  부분을 P에 연결시키는 결합이고;

$R^2$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이거나 H이고;  $R^6$ 는 각각 독립적으로  $R^5$ ,  $-PK(YR^5)(YR^5)$ ,  $-SO_2(YR^5)$  또는  $-C(O)(YR^5)$ 이고; P에 직접 연결된  $R^2$ ,  $R^5$  또는  $R^6$ 중 어느 하나는 H가 아니고;  $R^2$ ,  $R^5$  및/또는  $R^6$  부분중 2개는 서로 화학적으로 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

G는 각각 독립적으로 -O-, -S-, -NR<sup>2</sup>-, (M)<sub>x</sub> 또는 R<sup>6</sup>를 P에 연결시키는 화학 결합이고;

M은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌 부분이고, 임의의 M-M' 부분은 포화되거나 불포화될 수 있고;

x는 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이고;

상기 지방족 및 헤테로지방족 부분들은 각각 독립적으로 선형, 분지형, 환형 또는 비환형이고, 치환되거나 치환되지 않으며, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 아로일 또는 헤테로아로일 부분은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않으며;

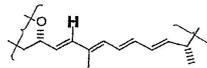
하기 (a) 내지 (e) 중 하나 이상의 특징을 추가로 지니는 화합물:

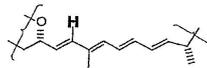
(a) 28번 위치에서의 에피머화, 또는 할로, -OR<sup>2</sup> 또는 -OC(=O)AR<sup>2</sup>에 의한 28번 위치의 히드록실기(어느 한 입체 화학적 배향)의 치환;

(b) 치환되거나 치환되지 않은 옥심, 또는 히드록실기 또는 화학식 -OR<sup>2</sup> 또는 -OC(=O)AR<sup>2</sup>로 표시되는 히드록실기 유도체에 의한 24번 위치에서 케톤의 치환;

(c) 치환되거나 치환되지 않은 옥심, 또는 히드록실기 또는 화학식 -OR<sup>2</sup> 또는 -OC(=O)AR<sup>2</sup>로 표시되는 히드록실기 유도체에 의한 24번 위치에서 케톤의 치환;

(d) 7번 위치에서의 -OMe의 에피머화 및/또는 H, 할로, -R<sup>A</sup>, -OR<sup>A</sup>, -SR<sup>A</sup>, -OC(O)R<sup>A</sup>, -OC(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup> 또는 -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> (여기서, R<sup>A</sup>는 R<sup>2</sup>이고, R<sup>B</sup>는 OH 또는 R<sup>2</sup>임)로부터 선택된 부분에 의한 -OMe의 치환; 및



(e) 화학식  로 표시되는 테트라엔 부분을 형성하도록 하는 7번 위치에서 -OMe의 제거.

**청구항 23**

제 22 항에 있어서, -OR<sup>5</sup> 및 -NR<sup>2</sup>R<sup>5</sup>가 -OH 및 -NHR<sup>5</sup>일 수 있는 것을 제외하고는, R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>가 각각 하나 이상의 할로, -OH, 알콕실-, 알킬옥시알킬옥시-, 할로알킬-, 히드록시알콕실-, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기를 지니거나 지니지 않는 독립적으로 선택된 C1-C6 알킬기임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 24**

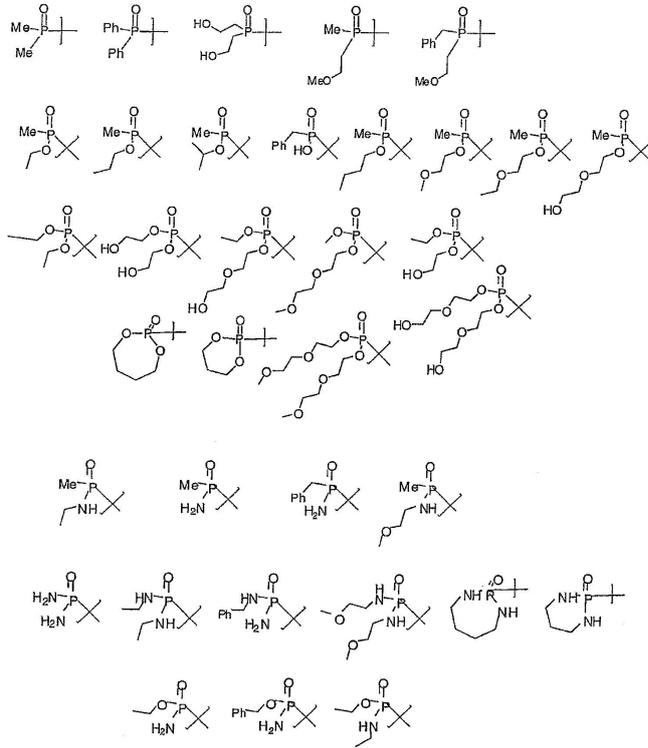
제 23 항에 있어서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>가 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, --프로필, n-부틸, 2-부틸, t-부틸, 페닐 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들은 각각 하나 이상의 할로, -OH, 알콕실-, 알콕실알콕실-, 할로알킬-, 히드록시알콕실-, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기를 지니거나 지니지 않으며, 추가로 -OR<sup>5</sup> 및 -NR<sup>2</sup>R<sup>5</sup>가 -OH 및 -NHR<sup>5</sup>일 수 있음을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 25**

제 22 항에 있어서, QA가 -OVO-, -OVNH- 또는 -SVS-이며, 여기서 V가 저급 지방족 부분임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 26**

제 22 항 내지 제 25 항중 어느 한 항에 있어서, J가 하기 화학식으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물:



**청구항 27**

(a) 제 1 항 내지 제 19 항 및 제 22 항 내지 제 25 항중 어느 한 항에 따른 화합물; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 비히클을 포함하고, (c) 1종 이상의 약제학적으로 허용되는부형제를 함유하거나 함유하지 않는 조성물.

**청구항 28**

(a) 제 1 항 내지 제 19 항 및 제 22 항 내지 제 25 항중 어느 한 항에 따른 화합물; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 비히클을 포함하고, (c) 1종 이상의 약제학적으로 허용되는부형제를 함유하거나 함유하지 않는, 포유류에게 경구 투여하는데 적합한 조성물.

**청구항 29**

(a) 제 1 항 내지 제 19 항 및 제 22 항 내지 제 25 항중 어느 한 항에 따른 화합물; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 비히클을 포함하고, (c) 1종 이상의 약제학적으로 허용되는부형제를 함유하거나 함유하지 않는, 포유류에게 비경구 투여하는데 적합한 조성물.

**청구항 30**

피검체에게 면역억제량의 제 27 항에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 피검체에서 면역 반응을 억제하는 방법.

**청구항 31**

수용자에게 유효량의 제 27 항에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 수용자에게 이식된 조직의 거부반응을 치료하거나 억제하는 방법.

**청구항 32**

치료를 필요로 하는 피검체에게 치료학적 유효량의 제 27 항에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 피검체의 이식편-숙주 질환, 루푸스, 류마티스성 관절염, 당뇨병, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 건선, 피부염,

습진, 지루성 피부염, 염증성 장 질환, 폐렴, 안구 포도막염; 성인 T-세포 백혈병/림프종; 진균 감염증; 과다증 식성 재발협착; 이식편 혈관 동맥경화증; 뇌 혈관 질환, 관상 동맥 질환, 뇌혈관 질환, 동맥경화증, 죽상 동맥 경화증, 비죽상 동맥경화증 또는 면역 매개 혈관 손상을 유발하는 세포 이상에 의한 혈관벽 손상, 줄종, 또는 다발성 경색성 치매를 치료하는 방법.

**청구항 33**

치료를 필요로 하는 피검체에게 제 27 항에 따른 조성물을, ACE 억제제(예를 들어, 퀴나프릴, 페린도프릴, 라미프릴, 캅토프릴, 트랜도라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴 및 에날라프릴); 안지오텐신 II 수용체 길항 물질(예를 들어, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 발사르탄 및 텔미사르탄); 피브르산 유도체(예를 들어, 클로피브레이트 및 켈피브로질); HMG Co-A 환원효소 억제제(예를 들어, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴 또는 심바스타틴); 베타 아드레날린성 차단제(예를 들어, 소탈롤, 티몰롤, 에스몰롤, 카르테올롤, 프로프라놀롤, 베타술롤, 펜부톨롤, 나돌롤, 아세부톨롤, 아테놀롤, 메토프롤롤 및 비소프롤롤); 칼슘 채널 차단제(예를 들어, 니페디핀, 베라파밀, 니카르디핀, 딜티아젠펜, 니모디핀, 암로디핀, 펠로디핀, 니솔디핀 및 베프리딜); 항산화제; 항응고제(예를 들어, 와르파린, 달테파린, 헤파린, 에녹사파린 및 다나파로이드); 또는 에스트로겐을 함유하는 호르몬 치환 요법에 유용한 작용제(예를 들어, 결합 에스트로겐, 에티닐 에스트라디올, 17-베타-에스트라디올, 에스트라디올 및 에스트로피페이트)와 함께 투여하는 것을 포함하여, 피검체의 관상 동맥 질환, 뇌혈관 질환, 동맥 경화증, 죽상 동맥 경화증, 비죽상 동맥 경화증, 면역 매개 혈관 손상을 유발하는 세포 이상에 의한 혈관 벽 손상, 줄종 또는 다발성 경색성 치매를 치료하는 방법.

**청구항 34**

치료를 필요로 하는 피검체에게 치료학적 유효량의 제 27 항에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 피검체의 암을 치료하는 방법.

**청구항 35**

제 34 항에 있어서, 치료가 하나 이상의 다른 암 요법과 병행됨을 특징으로 하는 방법.

**청구항 36**

제 35 항에 있어서, 다른 요법(들)이, 피검체에게 항암 알킬화제 또는 인터칼레이팅 물질; 항에스트로겐; 키나아제의 억제제(예를 들어, Src, BCR/Ab1, kdr, 오로라-2, 글리코젠 신타제 키나아제 3(GSK-3)); 암과 관련된 수용체 또는 호르몬에 대한 항체(예를 들어, EGFR, PDGFR, IGF-R 및 IL-2); 또는 이러한 수용체에 대한 가용성 수용체 또는 기타 수용체 길항제; 프로테아좀 억제제 또는 기타 NF-kB 억제제; 또는 방사선 중 하나 이상을 투여하는 것을 포함함을 특징으로 하는 방법.

**청구항 37**

제 35 항에 있어서, 다른 치료 요법(들)이, 질로프림, 알렘터즈맵, 알트레타민, 아미포스틴, 나스트로졸, 전립선 특이적 막 항원에 대한 항체(예를 들어, MLN-591, MLN 591RL 및 MLN2704), 삼산화비소, 아바스틴(Avastin®)(또는 기타 항-VEGF 항체), 벡사로텐, 블레오마이신, 부설판, 카페시타빈, 카르보플라틴, 글리아델 웨이퍼, 셀레코시브, 클로람부실, 시스플라틴, 시스플라틴-에피네프린 겔, 클라드리빈, 시타라빈 리포소말, 다우노루비신 리포소말, 다우노리비신, 다우노마이신, 텍스라죽산, 도세탁셀, 독소루비신, 엘리웃 B 용액, 에피루비신, 에스트라무스틴, 에토포시드 포스페이트, 에토포시드, 엑스메스탄, 플루다라빈, 5-FU, 폴베스트란트, 쟈시타빈, 쟈터즈맵-오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히드록시우레아, 이다루비신, 이다마이신, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 이리노테칸(또는 MLN576 (XR11576)과 같은 항체를 비롯한 기타 토포이소머라제 억제제), 레트로졸, 류코보린, 류코보린 레바미솔, 리포소말 다우노루비신, 멜팔란, L-PAM, 메스나, 메토티렉세이트, 메톡살렌, 미토마이신 C, 미토크산트론, MLN518 또는 MLN 608 (또는 f1t-3 수용체 티로신 키나제의 기타 억제제, PDGF-R 또는 c-kit), 이토크산트론, 파클리탁셀, 페가테메이즈, 펜토스타틴, 포르피머 나트륨, 리투시맵(RITUXAN®), 탈크, 타목시펜, 테모졸라미드, 테니포시드, VM-26, 토포테칸, 토레미펜느, 트라스터즈맵(Herceptin®또는 기타 항-Her2 항체), 2C4(또는 HER-2 매개 신호화작용을 간섭하는 기타 항체), 트레티노인, ATRA, 발루비신, 비노렐빈 또는 파미드로네이트, 줄레드로네이트 또는 또 다른 비스포스포네이트중 하나 이상을 피검체에게 투여하는 것을 포함함을 특징으로 하는 방법.

**청구항 38**

제 1 항 내지 제 19 항 및 제 22 항 내지 제 25 항중 어느 한 항에 따른 화합물을 함유하는 혈관 스텐트를 포함하며, 화합물이 스텐트 상에 있거나 스텐트 내에 있는 채널, 저장소 또는 기타 챔버에 배치되어 있거나 매트릭스에 분산되어 있는, 약물 용출성 혈관 스텐트.

**청구항 39**

제 38 항에 있어서, 스텐트가 안지오메드 (Bard), 카디오코일 (In-Stent Medtronic), 코린티안(CORINTHIAN) (BSC), 라디어스 (Scimed), 윌스텐트 (Schneider), 액트-원(Act-one) (ACT), 안지오스텐트 (angiodynamics), 비-스텐트(be-Stent) (In-Stent Medtronic), 바이오디비시오(Biodivysio) (Biocompatibles), 코르디스, 크로스-플렉스(Cordis), 크라운(JJIS), 프리덤(Freedom) (Global therapeutics), 자이안투르코-루빈(Gianturco-Roubin) II(Cook), 조-메드(Jo-med), 조스텐트 플렉스(Jostent flex) (Jomed), 마이크로스텐트 GFX(AVE), 멀티링크(Multilink) (Guidant-ACS), NIR(Medinol), 엔아알 로얄(NIR Royal) (Medinol), 니르플렉스(NIRflex) (Medinol), 니르사이드 플렉스(NIRSIDE flex) (Medinol), 팔마즈-스캐츠(Palmaz-Scatz) (JJIS), STS(De Scheerder), 텐섬(Tensum) (Biotronic), 위크토르-지엑스(Wiktor-GX) (Medtronic), 위크토르-아이(Wiktor-I) (Medtronic), 엑스-트로드(X-Trode) (Bard), 와이-플렉스(Y-Flex) (Devon), 츠나미(Tsunami) (Terumo), 비엑스 벨로시티(Bx Velocity) (J&J), 에엘케이-뷰(SLK-View) (Advanced Stent Technologies, Inc.) 또는 듀라플렉스(Duraflex) (Avantec) 스텐트임을 특징으로 하는 약물 용출성 혈관 스텐트.

**명세서**

**발명의 상세한 설명**

**기술분야**

<1> 라파마이신은 스트렙토마이세스 하이그로스코피쿠스 (*Streptomyces hygroscopicus*)에 의해 생성되는 매크로라이드계(macrolide) 항생물질이다. 라파마이신은 FK-506-결합 단백질인 FKBP12에 높은 친화도로 결합하여 라파마이신:FKBP 복합체를 형성한다. 이러한 상호작용에 관하여 보고된 Kd 값은 200 pM 정도로 낮다. 라파마이신:FKBP 복합체는 거대 세포 단백질인 FRAP에 높은 친화도로 결합하여 3부 복합체, 즉, [FKBP: 라파마이신]:[FRAP]를 형성한다. 이 복합체에서, 라파마이신은 FKBP를 FRAP에 결합시키는 이합체화 작용제 또는 어댑터(adaptor)로 간주될 수 있다. 복합체의 형성은 라파마이신의 다양한 생물학적 활성과 관련된다.

**배경기술**

<2> 라파마이신은 강력한 면역억제제로서, 임상적으로는 이식 장기의 거부 반응을 예방하는데 사용된다. 라파마이신 및/또는 그 유사체인 CCI 779(Wyeth) 및 SDZ Rad("RAD001", Novartis)는 특정한 암의 치료제로서, 면역 억제제로서, 및/또는 중재적 심장학 시술 이후의 재발 협착의 발생을 저하시키도록 돕는 약제로서 유망하다. 또한, 라파마이신은 실험용 알레르기성 뇌척수염 모델(다발성 경화증에 대한 모델)에서, 보조 관절염 모델(류마티스성 관절염에 대한 모델)에서, IgE형 항체의 형성을 억제하는데 있어서, 그리고 홍반성 루푸스, 폐렴, 인슐린 의존성 당뇨병, 성인 T-세포 백혈병/림프종 및 평활근 세포 증식 및 혈관 손상후의 내막 비후화를 치료 또는 예방하는데 있어서 항진균 활성을 갖는 것으로 밝혀진 바 있다. 이에 관해서는 미국 특허 출원 제 2001/0010920호를 참조할 수 있다.

<3> 라파마이신은 FKBP를 FRAP에 복합체화시키는 어댑터로서 작용하기 때문에, FKBP와 FRAP로부터 각각 유래된 도메인들을 포함하는 적절히 설계된 키메라 단백질을 다합체화시킬 수 있다. 이와 같은 활성에 기인하여, 라파마이신 및 이것의 다양한 유도체와 유사체는 상기 키메라 단백질을 기초로 하는 생물학적 스위치를 활성화시키기 위한 다합체화 작용제로서 사용되어 왔다. 이에 관해서는, W096/41865호, W099/36553호, W001/14387호, 문헌 [리베라 등, Proc Natl Acad Sci USA 96, 8657-8662] 및 [Ye, X. 등 (1999) Science 283, 88-91]을 참조할 수 있다.

<4> 진술한 바와 같은 일련의 심각한 질병을 완화시키는 라파마이신의 능력으로 말미암아, 개선된 치료 지수, 약리학, 포물러화 가능성, 제조의 용이성 및 경제성 등을 갖는 라파마이신 유사체에 대한 연구가 자극되어 왔다. 제약 산업과 학자들에 의해서 지난 수십년간 연구가 지속되어 왔다. 그 결과, 라파마이신을 화학적으로 변형시키기 위한 물질과 방법, 예를 들면 케톤의 환원, 탈메틸화, 에피머화(epimerization), 히드록실기의 다양한 아실

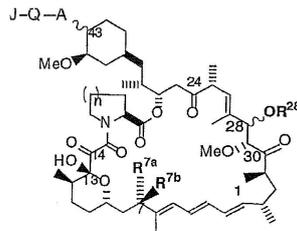
화 및 알킬화 등을 탐구하게 되었다.

- <5> 현재, 일반적으로 대체 발효 생성물로서 및/또는 합성 연구 결과로서 라파마이신의 구조적 변형체로서 여러 가지가 보고되어 있다. 예를 들면, 라파마이신에 대한 유사체, 동족체, 유도체 및 기타 라파마이신과 구조적으로 관련된 화합물들("라파로그(rapalog)")로서는, 특히 라파마이신과 비교하여 다음과 같이 한가지 이상 변형된 라파마이신의 변형체들을 들 수 있다: 탈메틸화, C7, C42 및/또는 C29 위치의 메톡시의 제거 또는 치환; C13, C43 및/또는 C28 위치에서의 히드록실기의 제거, 유도체화 또는 치환; C14, C24 및/또는 C30 위치에서의 케톤의 환원, 제거 또는 유도체화; 5원 프롤린 고리에 의한 6원 피페콜레이트 고리의 치환; 및 시클로헥실 고리상에서의 또 다른 치환 또는 치환된 시클로펜틸 고리에 의한 시클로헥실 고리의 치환. 그밖의 연혁적 정보에 관해서는, 미국 특허 제 5,525,610호, 5,310,903호 및 제 5,362,718호의 기술 배경 부분을 참조할 수 있다. 또한, 미국 특허 제 5,527,907호도 참조할 수 있다. C-28 히드록실기의 매우 유효하고 선택적인 에피머화 반응을 위한 물질과 방법이 이미 개발된 바 있다(WO01/14387호).
- <6> 면역억제 활성이 감소되고/되거나 중요한 약력학적 또는 생체이용을 양상을 갖는 신규의 라파로그가 다합체화 작용제 또는 항진균제로서 매우 바람직할 것이다.
- <7> 라파마이신에 비하여 유리한 물리화학적 특성 또는 기능적 특성, 예를 들면 치료 지수, 생체이용율, 약력학적 특성, 안정성 등을 갖는 신규의 라파로그가 전술한 바와 같은 다양한 약제학적 용도에 있어서, 특히 면역억제제로서, 항암제로서, 그리고 중재적 심장학 시술 이후의 재발 협착의 발생을 감소시키는데 있어서(예를 들면 약물 함유 스텐트에 사용하는데) 유용할 것이다.
- <8> 지금까지 임상학적 연구 개발 결과 면역억제제로서 간주된 유일한 라파로그는 다소 소규모인 통상의 구조적 변형, 예를 들면 C-43 위치에서의 아실화 또는 알킬화에 따른 것들이다(각각 CCI 779 및 SDZ RAD, 문헌 [유, K. 등, Endocrine-related Cancer (2001) 8, 249-258], [게오르게, B. 등, Cancer Res. (2001) 61 1527-1532] 및 [Dancey, Hematol Oncol Clin N Am 16 (2002), 1101-1114] 참조).
- <9> 본 발명은 인 함유 부분을 혼입시키는 것을 기초로 하는 신규 라파로그의 설계에서 다소 극적인 발전을 나타낸다.

**발명의 내용**

**해결 하고자하는 과제**

<10> 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함한다:



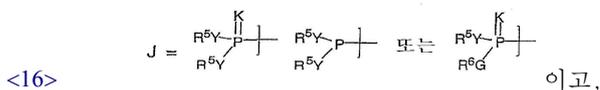
I

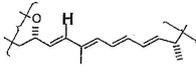
<11> 또한, 본 발명은 상기 화합물을 함유하는 조성물 및 이의 용도를 제공한다.

<13> 상기 화학식 (I)의 화합물에서,

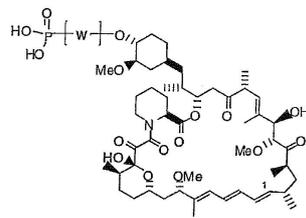
<14> A는 -O-, -S- 또는 -NR<sup>2</sup>-이거나, 존재하지 않고(즉, JQ-를 C43에 연결하는 공유 결합);

<15> Q는 존재하지 않거나(즉, J를 A 또는 C43에 연결하는 공유 결합), A가 -O-, -S- 또는 -NR<sup>2</sup>-인 경우에는, Q는 -V-, -OV-, -SV- 또는 -NR<sup>2</sup>V-일 수 있고, 여기서 V는 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이어서, J는 시클로헥실 고리에 직접 연결되거나, A를 통해 연결되거나, VA, OVA, SVA 또는 NR<sup>2</sup>VA 를 통해 연결되며;



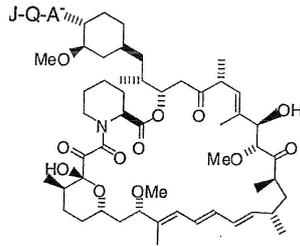
- <17> K는 0 또는 S이며;
- <18> Y는 각각 독립적으로 -O-, -S-, -NR<sup>2</sup>-, 또는 R<sup>5</sup> 부분을 P에 연결시키는 화학 결합이고;
- <19> R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이거나 H이고; R<sup>6</sup>는 각각 독립적으로 R<sup>5</sup>, -PK(YR<sup>5</sup>)(YR<sup>5</sup>), -SO<sub>2</sub>(YR<sup>5</sup>) 또는 -C(O)(YR<sup>5</sup>)이고; 단, P에 직접 연결된 R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> 또는 R<sup>6</sup>중 어느 것도 H가 아니며(예를 들면, -PR<sup>2</sup>, -PR<sup>5</sup> 및 -PR<sup>6</sup>는 -PH일 수 없음);
- <20> R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> 및/또는 R<sup>6</sup> 부분중 2개는 서로 화학적으로 연결되어 고리를 형성할 수 있고;
- <21> G는 각각 독립적으로 -O-, -S-, -NR<sup>2</sup>-, (M)<sub>x</sub> 또는 R<sup>6</sup>를 P에 연결시키는 화학 결합이며;
- <22> M은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌 부분이고, 임의의 M-M' 부분은 포화되거나 불포화될 수 있으며;
- <23> x는 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이고;
- <24> R<sup>7a</sup>와 R<sup>7b</sup>중 하나는 H이고, 다른 하나는 H, 할로, -R<sup>A</sup>, -OR<sup>A</sup>, -SR<sup>A</sup>, -OC(O)R<sup>A</sup>, -OC(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup> 또는 -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>이거나; R<sup>7a</sup>와 R<sup>7b</sup>가 함께 화학식  로 표시되는 테트라엔 부분의 H를 나타내고, 여기서, R<sup>A</sup>는 R<sup>2</sup>이고 R<sup>B</sup>는 OH 또는 R<sup>2</sup>이고, 경우에 따라서는 R<sup>A</sup>와 R<sup>B</sup>중 어느 하나 또는 둘 모두가 H이며; R<sup>28</sup>은 수소, J, 또는 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 아로일 또는 헤테로아로일 부분이고; n은 1 또는 2 이며;
- <25> 상기 지방족 및 헤테로지방족 부분들은 각각 독립적으로 선형, 분지형, 환형 또는 비환형이고, 치환되거나 치환되지 않으며, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 아로일 또는 헤테로아로일 부분은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않으며;
- <26> 단, (a) JQA-가 (R<sup>2</sup>Y)(Me)(P=O)O-인 경우, (R<sup>2</sup>Y)는 (i) 면역원성 담체 물질, 검출 담체 물질 또는 고체 매트릭스가 아니거나, 또는 (ii) R<sup>2</sup>는 15개 또는 그 미만, 바람직하게는 10개 또는 그 미만의 탄소 원자를 함유하며; (b) 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 화합물, 이의 테스메틸 또는 환원 유사체, 또는 이들 중 어느 하나의 염이 아니며,

<27>



- <28> 여기서, W는 화학식  을 단독으로 또는 6원 방향족 고리에 융합된 형태로 포함하는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클을 포함하고, 여기서 U는 치환되거나 치환되지 않은 아미노, O, S, SO 또는 SO<sub>2</sub>임);

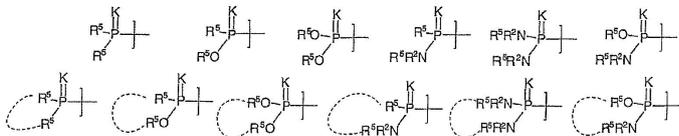
<29> (c) 하기 화학식의 화합물에 있어서,



<30>

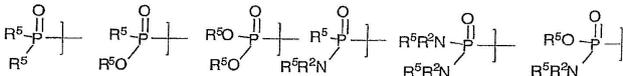
<31> J-Q-A-는 (HO)<sub>2</sub>(PO)-O- 또는 이것의 디메틸 포스페이트 에스테르가 아니며, 바람직하게는 이것의 또 다른 디-저급 알킬 에스테르가 아니다.

<32> 본 발명의 다양한 구체예에 있어서, 특히 관심있는 J 부분으로서의 다음과 같은 부류 1로 나타낸 것들을 들 수 있다:



<33>

<34> 상기 식들중, K, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 앞에서 정의한 바와 같다. 현재로서 특히 관심있는 J부분은 하기 도시된 다수의 예시적 화합물들에 나타난 바와 같이 K가 산소 원자인 것들이며, 그 구체적인 예로서는 다음과 같은 것들을 들 수 있다:



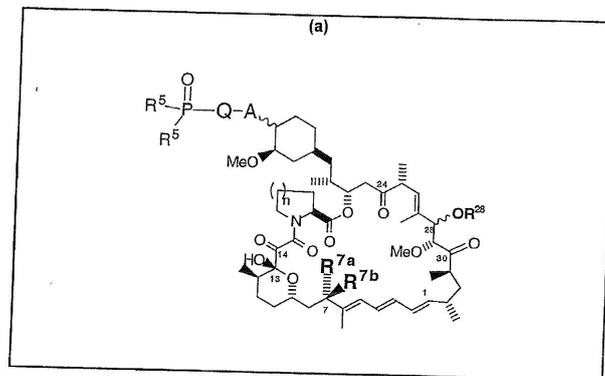
<35>

<36> 상기 식에서, R<sup>5</sup>는 각각 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 독립적으로 선택된 저급 지방족 또는 아릴 부분이거나, -OR<sup>5</sup> 부분인 경우에는 H일 수 있다.

<37> 또한, -Q-A-가 0인 구체예가 현재 특히 관심을 끌며, 특히 J가 앞에서 바로 위에서 언급한 바람직한 J 부분 중의 하나인 경우이다 (그렇지만 바람직하게는 -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>는 아님). 이외에도, JQA-가 (R<sup>2</sup>Y)(Me)(P=O)O-이고, R<sup>2</sup>Y-가 15개 또는 그 미만, 바람직하게는 10개 또는 그 미만의 탄소 원자를 함유하고, 경우에 따라서는 6개 또는 그 미만의 탄소 원자를 함유하는 것인 상기 화합물 중 어느 하나도 특히 관심을 끈다.

<38> 전술한 바와 같은 신규한 화합물 패밀리는 특히 관심있는 다수의 화합물 부류를 포함한다.

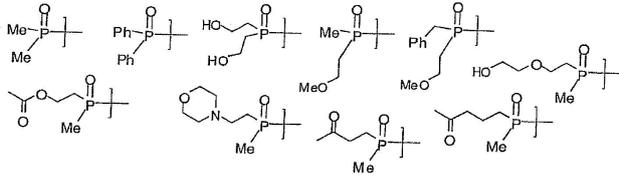
<39> 예를 들면, 이러한 부류의 하나는 하기 화학식 (a)로 표시된다:



<40>

<41> 이러한 부류에서, R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 선택된 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분 (이는 치환되

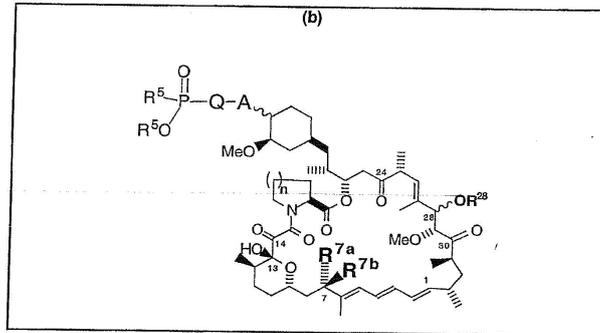
거나 치환되지 않을 수 있음), 특히 저급(즉, C1-C6) 지방족 부분, (예를 들면, 할로, 히드록실, -O-아실 (즉, 아실옥시), 알콕실, 할로알킬-, 히드록시알콕실, 아릴 또는 헤테로아릴 부분 등으로) 치환되거나 치환되지 않을 수 있는) 저급 알킬이다. 이 부류에 해당하는 몇가지 예에서, 화학식 (a)로 표시되는 화합물은 하기 화학식으로부터 선택된 J 부분을 포함한다:



<42>

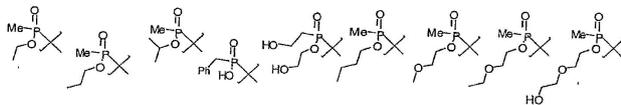
<43> 상기 부류의 화합물에 대해서는 후술하는 합성예 부분에서 J-Q-A가  $(R^5)_2PO-O-$ 인 하위 부류에 속하는 화합물들을 통해서 더 설명하였다. 또한, 특별한 언급이 없는한, 본 명세서에 어떤 주어진 화합물, 화합물의 하위 부류 또는 부류에 관하여 개시되거나 예시된  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및 J 부분은 모두 다른 경우에도 동등하게 적용될 수 있다는 것을 알아 두어야 한다. 그러므로, 어느 한 경우에 있어서의  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및 J부분에 대한 설명은 특별한 언급이 없는 한 다른 모든 경우에까지 확대 적용되는 것이다.

<44> 본 발명의 또 다른 부류의 화합물은 하기 화학식 (b)로 표시된다:



<45>

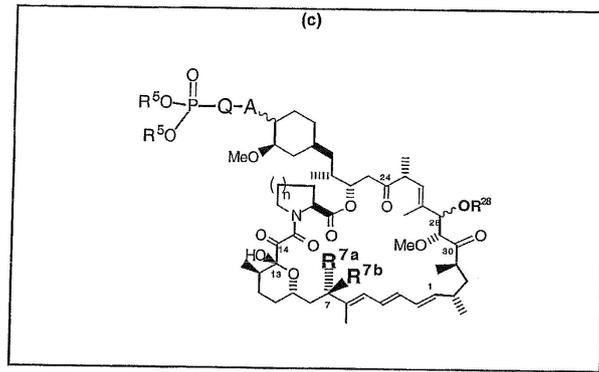
<46> 이러한 부류에서,  $R^5$ 는 각각 독립적으로 선택된 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분(이는 치환되거나 치환되지 않을 수 있음), 특히 저급 지방족 부분, (예를 들어, 히드록실, 알콕실, 히드록시알콕실, 아실옥시-, 아릴 또는 헤테로아릴 부분 등으로) 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 저급 알킬이다.  $-OR^5$ 의 경우,  $R^5$  부분은 추가로 H 일 수 있다. 화학식 (b)로 표시되는 화합물의 구체적인 예로서는 하기 화학식으로부터 선택된 J 부분을 포함하는 화합물들을 들 수 있다:



<47>

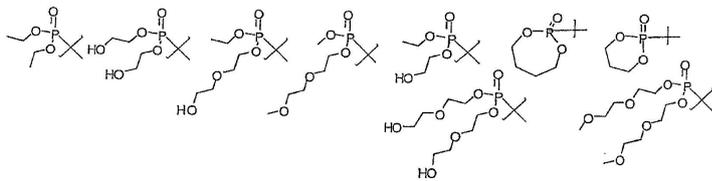
<48> 상기 부류의 화합물에 대해서는 후술하는 합성예 부분에서 J-Q-A가  $(R^5)(R^5O)PO-O-$ 인 하위 부류에 속하는 화합물들을 통해서 더 설명하였다.

<49> 본 발명의 또 다른 부류의 화합물은 하기 화학식 (c)로 표시된다:



<50>

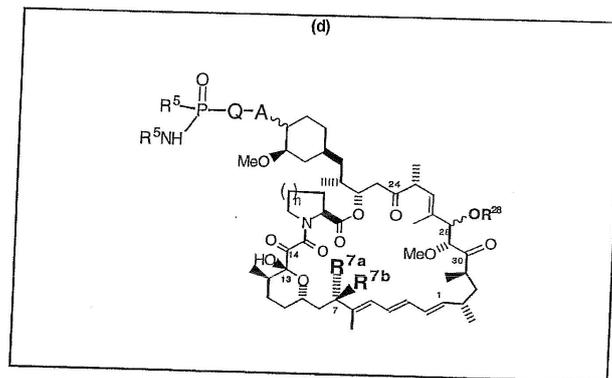
<51> 상기 화합물의 부류에서, R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 선택되고, H 또는 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분(치환되거나 치환되지 않을 수 있음), 특히 (예를 들어 히드록실, 알콕실, 히드록시알콕실, 아실옥시-, 아릴 또는 헤테로아릴 부분 등으로) 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 저급 알킬을 포함하는 저급 지방족 부분이다. 화학식 (c)로 표시되는 화합물의 구체적인 예로서는 하기 화학식으로부터 선택된 J 부분을 포함하는 화합물을 들 수 있다:



<52>

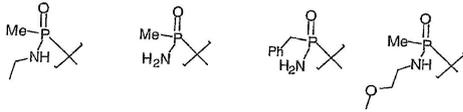
<53> 상기 부류의 화합물에 대해서는 후술하는 합성에 부분에서 J-Q-A가 (R<sup>5</sup>O)(R<sup>5</sup>O)PO-O-인 하위 부류에 속하는 화합물들을 통해서 더 설명하였다.

<54> 본 발명의 또 다른 부류의 화합물은 하기 화학식 (d)로 표시된다:



<55>

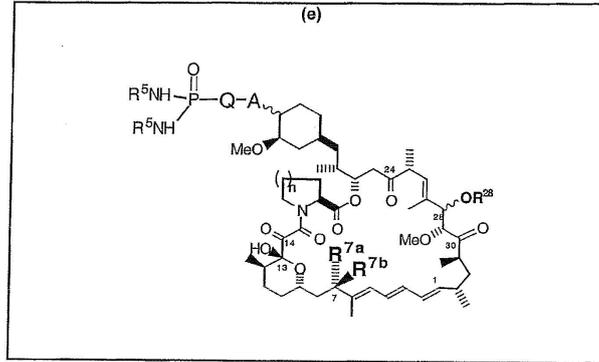
<56> 상기 화합물의 부류에서, R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 선택된 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분 (이는 치환되거나 치환되지 않을 수 있음), 특히 (예를 들어, 히드록실, 알콕실, 히드록시알콕실, 아실옥시-, 아릴 또는 헤테로아릴 부분 등으로) 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 저급 알킬을 포함하는 저급(즉, C1-C6) 지방족 부분이다. 일부 구체예에 있어서, -NHR<sup>5</sup>는 -NH<sub>2</sub>이다. 화학식 (d)로 표시되는 화합물의 구체적인 예로서는 하기 식들로 이루어진 군중에서 선택된 J 부분을 포함하는 화합물을 들 수 있다:



<57>

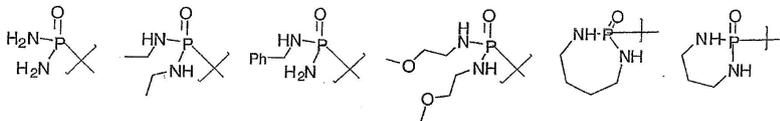
<58> 상기 부류의 화합물에 대해서는 J-Q-A가  $(R^5)(R^5N)PO-O$ -인 하위 부류에 속하는 화합물들을 통해서 더 설명하였다.

<59> 본 발명의 또 다른 부류의 화합물은 하기 화학식 (e)로 표시된다:



<60>

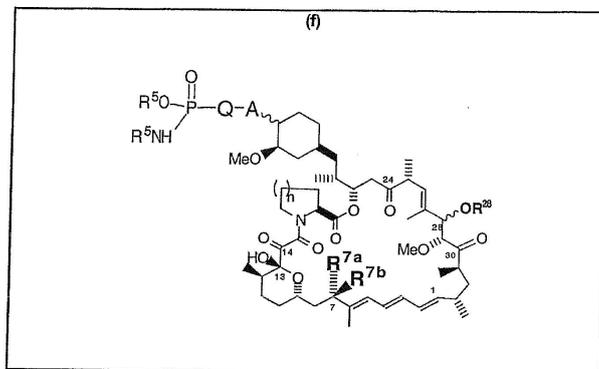
<61> 상기 화합물의 부류에서,  $R^5$ 는 각각 독립적으로 선택되며, H 또는 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분 (이는 치환되거나 치환되지 않을 수 있음), 특히 (예를 들어, 히드록실, 알콕실, 히드록시알콕실, 아실옥시-, 아릴 또는 헤테로아릴 부분 등으로) 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 저급 알킬을 포함하는 저급(즉, C1-C6) 지방족 부분이다. 화학식 (e)로 표시되는 화합물의 구체적인 예로서는 하기 식들로 이루어진 군중에서 선택된 J 부분을 포함하는 화합물을 들 수 있다:



<62>

<63> 상기 부류의 화합물에 대해서는 후술하는 합성에 부분에서 J-Q-A가  $(R^5N)(R^5N)PO-O$ -인 하위 부류에 속하는 화합물들을 통해서 더 설명하였다.

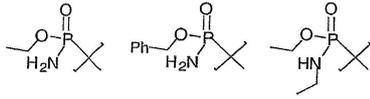
<64> 본 발명의 또 다른 부류의 화합물은 하기 화학식 (f)로 표시된다:



<65>

<66> 상기 화합물의 부류에서,  $R^5$ 는 각각 독립적으로 선택되며, H 또는 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분 (이는 치환되거나 치환되지 않을 수 있음), 특히 (예를 들어, 히드록실, 알콕실, 히드록시알콕실, 아실옥시-, 아릴 또는 헤테로아릴 부분 등으로) 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 저급 알킬을 포함하는 저급(즉, C1-C6) 지방족 부분이다. 화학식 (f)로 표시되는 화합물의 구체적인 예로서는 하기 식들로 이루어진 군중에서

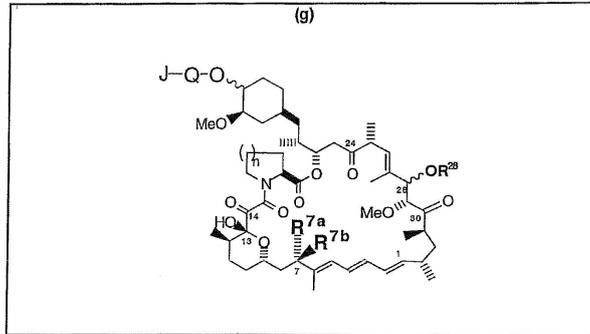
선택된 J 부분을 포함하는 화합물을 들 수 있다:



<67>

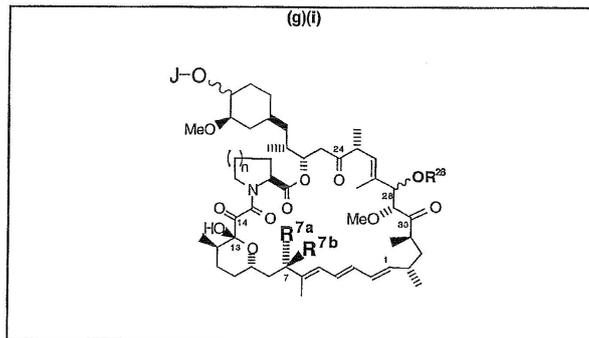
<68> 상기 부류 (d), (e) 및 (f)에 있어서는, "QA"는 바람직하게는 -O- 또는 -OVO-이다.

<69> 본 발명의 또 다른 부류의 화합물은 하기 화학식 (g)로 표시된다:



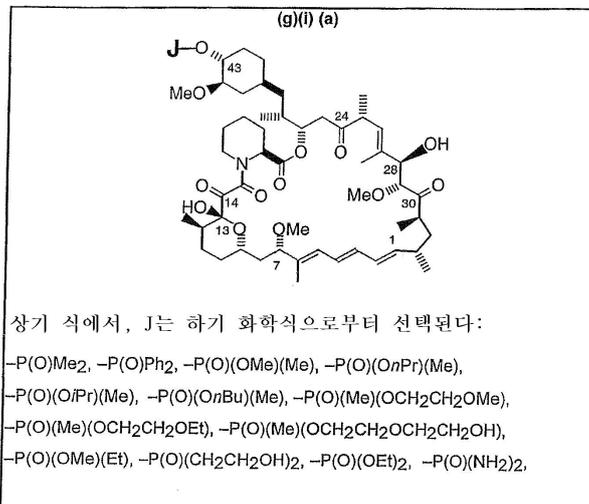
<70>

<71> 상기 식에서, J, Q, n 및 여러 가지 R기들은 앞에서 정의한 바와 같고, 단서 규정도 앞서와 같다. 이 부류에는 하기 화학식 (g)(i)로 표시되는 관심있는 다수의 하위 부류의 화합물들이 포함된다:



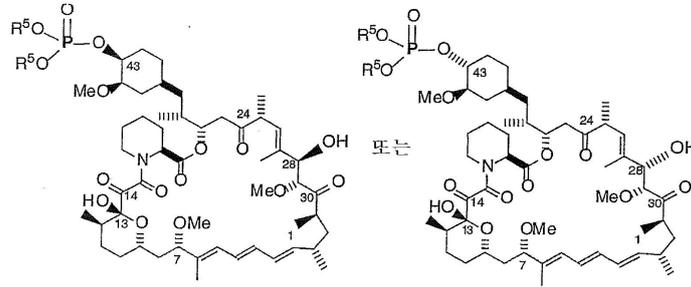
<72>

<73> 상기 식에서, Q는 존재하지 않고, 즉, J는 산소 원자를 통해 시클로헥실 고리에 연결(즉, 공유 결합)된다. 상기 부류의 화합물(O-포스포릴화 라파마이신 자체 및 이것의 염이나 메틸 포스포디에스테르는 제외함)에는, J가 전술한 바와 같은 의미를 갖는 것인 화합물들, 예컨대 본 명세서에 개시된 각종 화합물, 화합물의 유형 및 예시적인 J부분에 나타난 화합물들, 특히 하기 화학식 (g)(i)(a)로 표시되는 화합물들이 포함된다:



<74>

<75> 상기 화학식 "(g)(i)(a)"로 나타낸 화합물에 있어서, J는  $-PO_3H_2$  또는 이것의 염, 또는  $-PO_3Me_2$ 가 아니다. 치환기 J에 대한 선택은 라파마이신에 대한 한가지 이상의 추가의 구조적 변경, 예를 들면 C43 또는 C28을 비롯한 하나 이상의 위치에서의 입체 화학적 변경, C7 위치에서의 치환기 또는 입체화학의 변형, 하나 이상의 케톤 작용기의 환원, 하나 이상의 위치에서의 탈메틸화 등과 함께 해서만 허용된다. 따라서, 특히 다음과 같은 화합물들이 관심을 끈다:



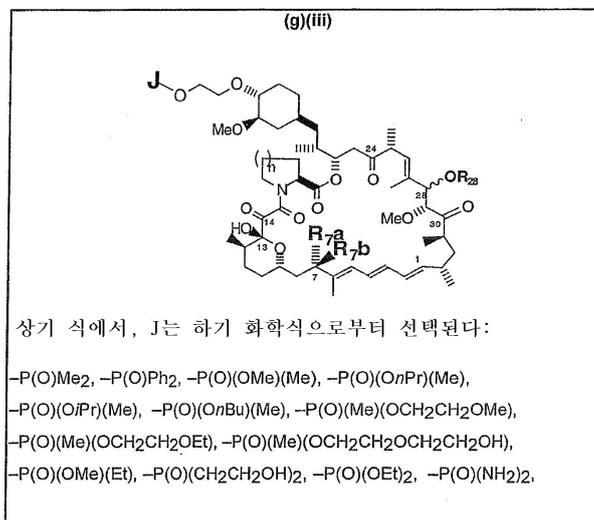
<76>

<77> 상기 식중,  $R^5$ 는 H 또는 저급 알킬, 특히 메틸이다.

<78> 특히 바람직한 하위 부류의 화합물로서, 하위 부류 (g)(ii)의 화합물이 있는데, 이것은 다음과 같은 점 중 하나 이상에서 화학식 (g)(i)(a)로 표시되는 하위 부류의 화합물과는 구별된다:

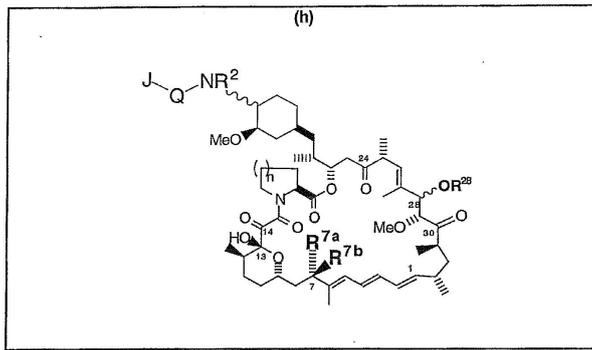
<79> (a) 28번 위치의 치환기가 에피머화되어 있고(라파마이신의 C28-OH의 배향에 대하여); (b) 24번과 30번 위치의 케톤중 하나 또는 둘 모두가 히드록실기로 환원되어 있으며; (c) 7번 위치의 메톡실기가 H에 의해서, 또는 본원에 열거된 각종 C7 치환기중 하나에 의해서 치환되어 있고; (d) 43번 위치에서 치환기 J-O가 에피머 배향으로 존재한다(라파마이신의 C43-OH의 배향에 대하여). 이 경우에도, J는 전술한 바와 같은 인 함유 부분중 어느 하나이다.

<80> 또 다른 바람직한 하위 부류의 화합물은 하기 화학식 (g)(iii)으로 표시되는 화합물로서, Q가 존재하는 O-연결된 J부분을 포함하는 것이다. 이 하위부류는 Q가  $-OV-$ 이고 V가 지방족 부분인 경우를 예시한 것이다:



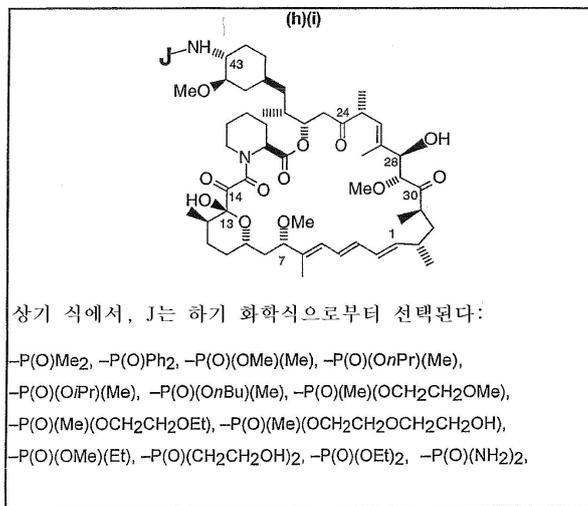
<81>

<82> 본 발명의 또 다른 부류의 화합물은 하기 화학식 (h)로 표시되는 바와 같이 A가  $-NR^2$ -인 화합물이다:



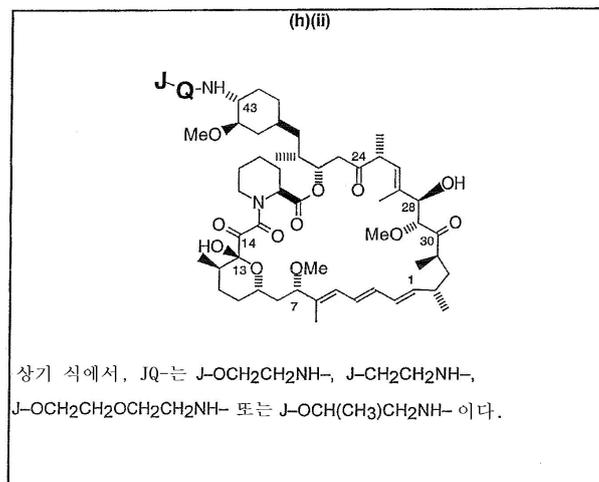
<83>

<84> 상기 부류의 화합물에는 Q가 존재하지 않고, 즉, J가 질소 원자를 통해 시클로헥실 고리에 연결(즉, 공유 결합)되는 것인, 하기 화학식 (h)(i)로 표시되는 하위 부류의 화합물이 포함된다:



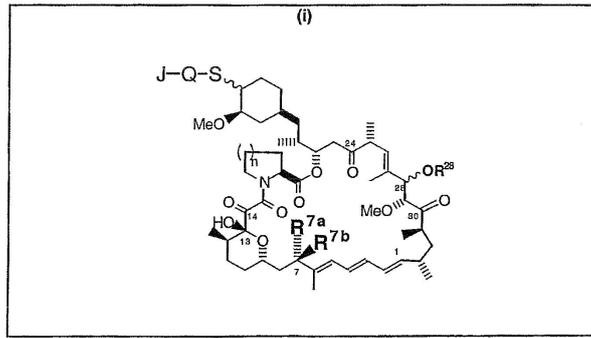
<85>

<86> 상기 화학식 (h)로 표시되는 또 다른 부류의 화합물에 속하는 다른 바람직한 하위 부류의 화합물은 하기 화학식 (h)(ii)로 표시되는 라파마이신 유도체로서, 이 경우에는 Q가 존재하고 지방족 또는 헤테로 지방족 부분, 즉, V를 포함하며, 이는 치환되거나 비치환될 수 있고, 각각의 가변 부분은 전술한 바와 같거나 본 명세서에 설명된 의미를 갖는다:



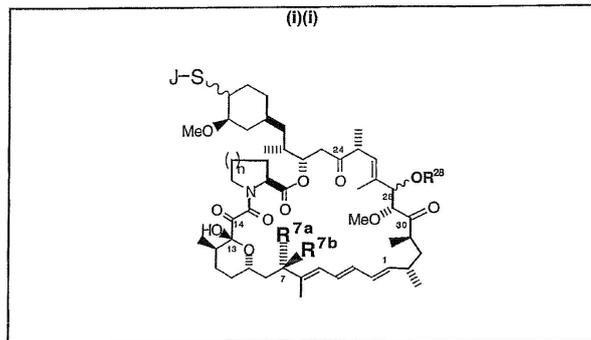
<87>

<88> 본 발명의 또 다른 부류의 화합물은 하기 화학식 (i)로 표시되는 화합물이다:



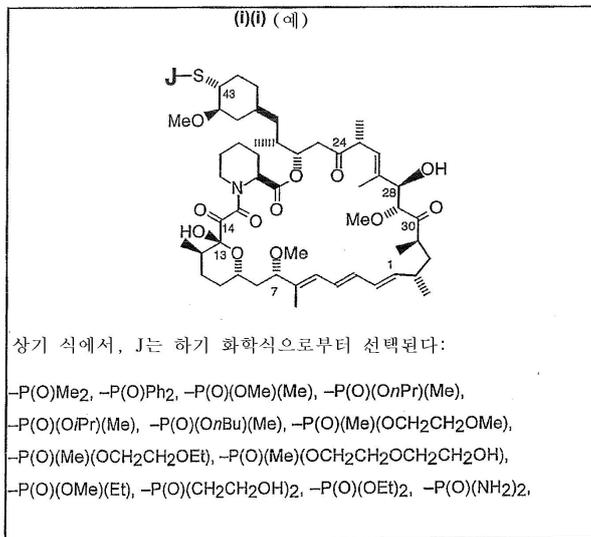
<89>

<90> 상기 식중, J, Q, n 및 여러 가지 R기들은 앞에서 정의한 바와 같다. 이 부류의 화합물에는 하기 화학식 (i) (i)로 표시되는 것을 포함하는 관심있는 다수의 하위 부류의 화합물이 포함된다;



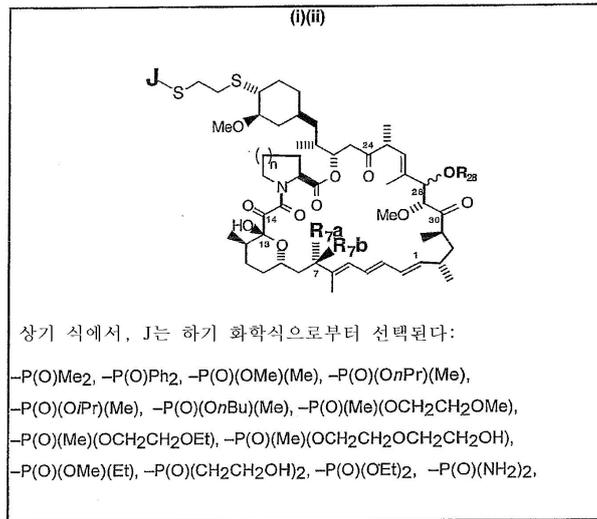
<91>

<92> 상기 식에서, Q는 존재하지 않고, 다시 말해서 J는 황 원자를 통해서 시클로헥실 고리에 연결(즉, 공유 결합)된다. 이러한 하위 부류의 화합물의 예로서는, J부분이 전술한 바와 같은 의미를 갖는 것인 하기 식으로 표시되는 화합물들을 들 수 있다:



<93>

<94> 또 다른 관심있는 하위 부류의 화합물은 하기 화학식 (i)(ii)로 표시되는데, 이것은 Q가 존재하고 O-연결된 J부분을 갖는 화합물을 예시한 것이다. 이러한 하위 부류의 화합물은 도시된 바와 같이 Q가 -SV-이고 V는 지방족 부분인 경우를 예시한 것이다:



<95>

본 발명의 화합물의 또 다른 특히 관심있는 부류는 다음과 같다:

<97>

(j) 상기 화학식 (I)의 화합물로서, JQA-에 의해 라파마이신의 C-43 히드록실기가 치환되고, 라파마이신에 대한 C43 위치의 입체 화학적 특징은 보존되며, 여기서 JQA는 앞에서 정의한 바와 같고 최초 언급된 단서를 지니는 화합물. 이와 같은 화합물은 후술하는 바와 같이 라파마이신으로부터 제조될 수 있다.

<98>

(k) 상기 부류 (j)와 같지만, 라파마이신에 대하여 하나 이상의 구조적 변경이 추가된 화합물. 이와 같은 여러 가지 구조적 변경은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 본 명세서에도 개시되어 있는데, 그 예로서는 C7에서 -OMe 치환기의 치환 또는 그것의 입체 화학의 변화; C28 및 C43중 어느 하나 또는 둘 모두에서의 에피머화; 하나 이상의 케톤 작용기, 예를 들면 고리 위치 24와 30중 어느 하나 또는 둘 모두에서 하나 이상의 케톤 작용기의 환원; 하나 이상의 위치에서의 탈메틸화; C1 과 C6 사이의 이중 결합중 하나 이상의 환원; 및/또는 라파마이신의 피피콜레이트 구조 대신에 프롤릴 유사체의 사용을 들 수 있다. 본 발명의 화합물은 라파마이신 그 자체 대신에 적절한 라파마이신 유사체를 출발 물질로 하여 제조할 수 있다.

<99>

(l) J가 -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> 또는 이것의 염, 또는 디알킬 포스페이트(예컨대 -PO<sub>3</sub>Me<sub>2</sub>) 이외의 것인 본 발명의 화합물.

<100>

(m) 분자량이 1700 질량 단위 이하, 바람직하게는 1400 질량 단위 이하, 더욱 바람직하게는 1200 질량 단위 이하인 본 발명의 화합물(화합물이 염 형태로 존재할 경우 반대 이온의 분자량 기여를 계산하지 않음).

<101>

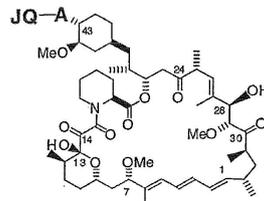
(n) 폴리에틸렌 글리콜 부분 또는 기타 수용성을 증가시키는 기에 화학적으로 연결된 본 발명의 화합물. 그 예로서는, 본 발명의 라파로그의 유리된 -OH 부분의 글리시네이트(또는 기타 아미노카복실레이트) 에스테르 또는 폴리에틸렌 글리콜릴화 에스테르(예를 들면 본 명세서에 참조로 포함된 WO 02/24706호 참조)를 들 수 있다.

<102>

(o) T 세포 증식 분석 시험에서 라파마이신의 효능의 0.01 배 이상, 바람직하게는 0.1 배 이상, 더욱 바람직하게는 0.5배 이상을 보유하는 본 발명의 화합물.

<103>

(p) 하기 화학식으로 표시되는 화합물 및 이것의 약제학적으로 허용되는 유도체:



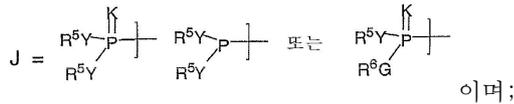
<104>

상기 식에서, A는 -O-, -S- 또는 -NR<sup>2</sup>-이거나, 존재하지 않고(즉, JQ를 C43에 연결하는 공유 결합);

<106>

Q는 존재하지 않거나(즉, 공유 결합), (A가 -O-, -S- 또는 -NR<sup>2</sup>-인 경우에) Q는 -V-, -OV-, -SV- 또는 -NR<sup>2</sup>V-일 수 있고, 여기서 V는 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이어서, J는 시클로헥실 고리에 직접 연결되거나, A를 통해 연결되거나, VA, OVA, SVA 또는 NR<sup>2</sup>VA 를 통해 연결되고;

<107> K는 0 또는 S이고;



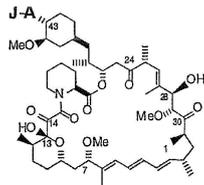
<109> Y는 각각 독립적으로 -O-, -S-, -NR<sup>2</sup>- 또는 R<sup>5</sup> 부분을 P에 연결시키는 화학 결합이고;

<110> R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이거나 H이고; R<sup>6</sup>는 각각 독립적으로 R<sup>5</sup>, -PK(YR<sup>5</sup>)(YR<sup>5</sup>), -SO<sub>2</sub>(YR<sup>5</sup>) 또는 -C(O)(YR<sup>5</sup>)이고; 단, P에 직접 연결된 R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> 또는 R<sup>6</sup>중 어느 것도 H가 아니고; R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> 및/또는 R<sup>6</sup> 부분중 2개는 서로 화학적으로 연결되어 고리를 형성할 수 있고; G는 각각 독립적으로 -O-, -S-, -NR<sup>2</sup>-, (M)<sub>x</sub> 또는 R<sup>6</sup>를 P에 연결시키는 화학 결합이며; M은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌 부분이고, 임의의 M-M' 부분은 포화되거나 불포화될 수 있으며; x는 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이고;

<111> 상기 지방족 및 헤테로지방족 부분들은 각각 독립적으로 선형, 분지형, 환형 또는 비환형이고, 치환되거나 치환되지 않으며, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 아로일 또는 헤테로아로일 부분은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않으며;

<112> 단, J-Q-A-는 (HO)<sub>2</sub>(P=O)O-, (MeO)<sub>2</sub>(P=O)O-, 또는 (HO)<sub>2</sub>(P=O)-W-O 또는 이러한 (HO)<sub>2</sub>(P=O)-W-O를 함유하는 라파마이신 유도체의 테스메틸 또는 환원 유사체 또는 이들 중 어느 하나의 염이 아니며, W는 화학식  를 단독으로 또는 6원 방향족 고리에 융합된 형태로 포함하는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클이고, 이때 U는 치환되거나 치환되지 않은 아미노, O, S, SO 또는 SO<sub>2</sub>이고; JQA-가 (R<sup>2</sup>Y)(Me)(P=O)O-인 경우에는, (R<sup>2</sup>Y)가 변역 원성 담체 물질, 검출 담체 물질 또는 고체 매트릭스, 또는 이들의 염(예를 들면, R<sup>2</sup>Y 기 중의 R<sup>2</sup>가 15개 또는 그 미만, 바람직하게는 10개 또는 그 미만, 최적으로는 6개 또는 그 미만의 탄소 원자를 함유하는 구체예에서)이 아니다.

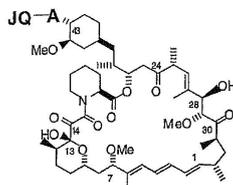
<113> (q) 하기 화학식으로 표시되는 화합물 및 이것의 약제학적으로 허용되는 유도체:



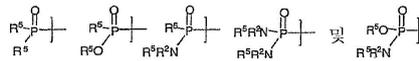
<114>

<115> 상기 식에서, A, J, K 및 기타 가변적인 기들은 상기 (p)에서 정의한 바와 같되, 단, 상기 (p)에 기재된 단서 대신에, J-A-는 (HO)<sub>2</sub>(P=O)O- 또는 (MeO)<sub>2</sub>(P=O)O-가 아니라는 것; 그리고, JA-가 (R<sup>2</sup>Y)(Me)(P=O)O-인 경우에는, (R<sup>2</sup>Y)가 변역 원성 담체 물질, 검출 담체 물질 또는 고체 매트릭스, 또는 이들의 염(예를 들면, R<sup>2</sup>Y 기 중의 R<sup>2</sup>가 15개 또는 그 미만, 바람직하게는 10개 또는 그 미만, 경우에 따라서는 6개 또는 그 미만의 탄소 원자를 함유하는 구체예에서)이 아니다.

<116> (r) 하기 식으로 표시되는 화합물 및 이것의 약제학적으로 허용되는 유도체:



<117>

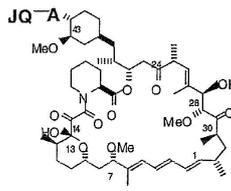


<118> 상기 식에서, J는 로 이루어진 군중에서 선택되고;

<119> 다른 가변적인 기들은 상기 (p) 및 (q)에서 정의한 바와 같되, 단, R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 선택된 치환되거나 치환되지 않은 저급 지방족 또는 아릴 부분이라는(단, -OR<sup>5</sup> 및 -NR<sup>2</sup>R<sup>5</sup>는 -OH 및 -NHR<sup>5</sup>일 수 있음) 것을 조건으로 하고;

<120> 또한, J-Q-A가 (R<sup>2</sup>Y)(Me)(P=O)O-인 경우에는, (R<sup>2</sup>Y)가 면역원성 담체 물질, 검출 담체 물질 또는 고체 매트릭스, 또는 이들의 염이 아니다.

<121> (s) 하기 식으로 표시되는 화합물 및 이것의 약제학적으로 허용되는 유도체:



<122> 상기 식에서, J는 로부터 선택되고;

<124> A는 존재하지 않거나, -O-, -S- 또는 -NR<sup>2</sup>-이고; Q는 존재하지 않거나, (A가 -O-, -S- 또는 -NR<sup>2</sup>-인 경우에) Q는 -V-, -OV-, -SV- 또는 -NR<sup>2</sup>V-일 수 있고, 여기서 V는 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이어서, J는 시클로헥실 고리에 직접 연결되거나, A를 통해 연결되거나, VA, OVA, SVA 또는 NR<sup>2</sup>VA 를 통해 연결되며;

<125> K는 O 또는 S이고; Y는 각각 독립적으로 -O-, -S-, -NR<sup>2</sup>- 또는 R<sup>5</sup> 부분을 P에 연결시키는 화학 결합이고; R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이거나 H이고; R<sup>6</sup>는 각각 독립적으로 R<sup>5</sup>, -PK(YR<sup>5</sup>)(YR<sup>5</sup>), -SO<sub>2</sub>(YR<sup>5</sup>) 또는 -C(O)(YR<sup>5</sup>)이며; 단, P에 직접 연결된 R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> 또는 R<sup>6</sup>중 어느 것도 H가 아니며;

<126> R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> 및/또는 R<sup>6</sup> 부분중 2개는 서로 화학적으로 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

<127> G는 각각 독립적으로 -O-, -S-, -NR<sup>2</sup>-, (M)<sub>x</sub> 또는 R<sup>6</sup>를 P에 연결시키는 화학 결합이며;

<128> M은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌 부분이고, 임의의 M-M' 부분은 포화되거나 불포화될 수 있으며; x는 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이고;

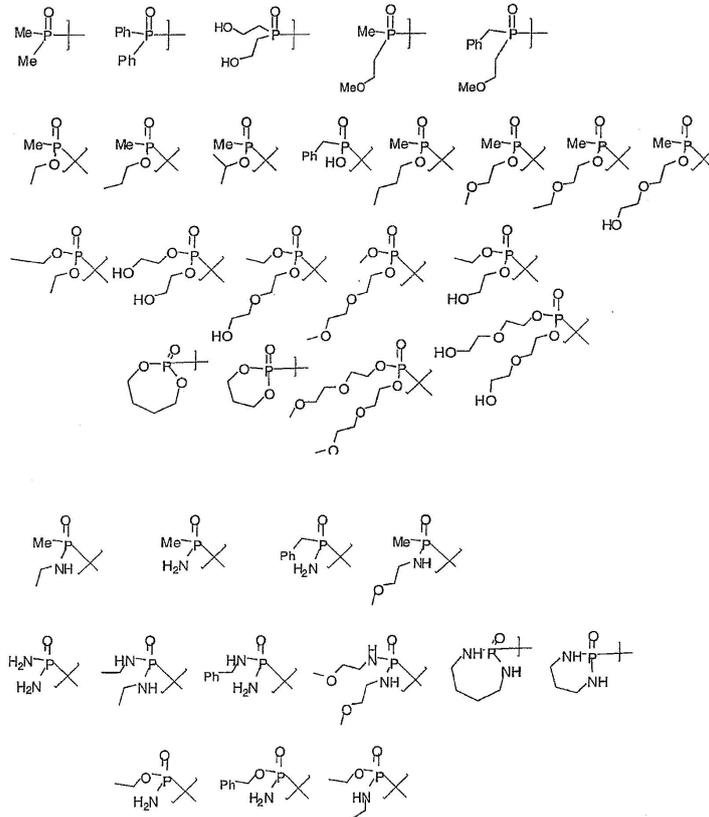
<129> 상기 지방족 및 헤테로지방족 부분들은 각각 독립적으로 선형, 분지형, 환형 또는 비환형이고, 치환되거나 치환되지 않으며, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 아로일 또는 헤테로아로일 부분은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않으며;

<130> R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 선택된 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 저급 지방족 또는 아릴 부분이되, -OR<sup>5</sup> 및 -NR<sup>2</sup>R<sup>5</sup>는 -OH 및 -NHR<sup>5</sup>일 수 있고, 단, J-Q-A가 (R<sup>2</sup>Y)(Me)(P=O)O-인 경우에는, (R<sup>2</sup>Y)가 15개 또는 그 미만의 탄소 원자를 함유한다.

<131> (t) 상기 유형 (p) 내지 (s)에서 정의한 바와 같은 화합물로서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>가 각각 독립적으로 선택된 C1-C6 알킬기(하나 이상의 할로, -OH, 알콕실-, 알킬옥시알킬옥시-, 할로알킬-, 히드록시알콕실-, 아실-, 아실옥시-, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기를 갖거나 갖지 않음)이되, 단, -OR<sup>5</sup> 및 -NR<sup>2</sup>R<sup>5</sup>는 -OH 및 -NHR<sup>5</sup>일 수 있는 화합물.

<132> (u) 상기 유형 (t)에서 정의한 바와 같은 화합물로서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>가 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, 2-부틸, t-부틸, 페닐 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들은 각각 하나 이상의 할로, -OH, 알콧실-, 알콧실알콧실-, 할로알킬-, 히드록시알콧실-, 아실-, 아실옥시-, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기를 갖거나 갖지 않으며, 추가로, -OR<sup>5</sup> 및 -NR<sup>2</sup>R<sup>5</sup>는 -OH 및 -NHR<sup>5</sup>일 수 있는 화합물.

<133> (v) 상기 유형 (p) 내지 (u)에서 정의한 바와 같은 화합물로서, J의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup> 부분이 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 탄소 원자 수 8개 이하인 지방족 기인 화합물, 예를 들면 J가 하기 식들로 표시되는 것인 화합물:

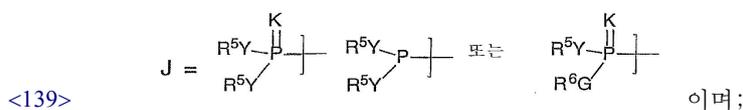


<134> <135> (w) 상기 유형 (p), (s), (t), (u) 또는 (v)에서 정의한 바와 같은 화합물로서, QA가 -O-, -OVO-, -NH-, -OVNH-, -S-, 또는 -SVS-이고, 여기서 V는 저급 지방족 부분인 화합물.

<136> (x) 전술한 모든 유형에서 정의한 바와 같은 화합물로서, JQA- 또는 JA-가 식 (R<sup>2</sup>Y)(Me)(P=O)O-로 표시되는 것이고, 여기서 R<sup>2</sup>Y-의 탄소 원자수는 15개 또는 그 미만, 바람직하게는 10개 또는 그 미만, 더욱 바람직하게는 8개 또는 그 미만인 화합물.

<137> (y) 43번 위치의 히드록실기가 JQA-기로 치환된 것인, 라파마이신 또는 43-에피-라파마이신의 유도체를 포함하는 화합물로서, 이때

<138> A는 -O-, -S- 또는 -NR<sup>2</sup>-이거나, 존재하지 않고; Q는 존재하지 않거나, (A가 -O-, -S- 또는 -NR<sup>2</sup>-인 경우에) Q는 -V-, -OV-, -SV- 또는 -NR<sup>2</sup>V-일 수 있고, 여기서 V는 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이어서, J는 시클로헥실 고리에 직접 연결되거나, A를 통해 연결되거나, VA, OVA, SVA 또는 NR<sup>2</sup>VA 를 통해 연결되며; K는 O 또는 S이고;



<140> Y는 각각 독립적으로 -O-, -S-, -NR<sup>2</sup>- 또는 R<sup>5</sup> 부분을 P에 연결시키는 화학 결합이고;

<141> R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이거나 H이고; R<sup>6</sup>는 각각 독립적으로 R<sup>5</sup>, -PK(YR<sup>5</sup>)(YR<sup>5</sup>), -SO<sub>2</sub>(YR<sup>5</sup>) 또는 -C(O)(YR<sup>5</sup>)이며; 단, P에 직접 연결된 R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> 또는 R<sup>6</sup>중 어느 것도 H가 아니며; R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> 및/또는 R<sup>6</sup> 부분중 2개는 서로 화학적으로 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

<142> G는 각각 독립적으로 -O-, -S-, -NR<sup>2</sup>-, (M)<sub>x</sub> 또는 R<sup>6</sup>를 P에 연결시키는 화학 결합이며;

<143> M은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌 부분이고, 임의의 M-M' 부분은 포화되거나 불포화될 수 있으며;

<144> x는 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이고;

<145> 상기 지방족 및 헤테로지방족 부분들은 각각 독립적으로 선형, 분지형, 환형 또는 비환형이고, 치환되거나 치환되지 않으며, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 아로일 또는 헤테로아로일 부분은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않으며;

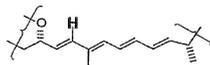
<146> 하기 (1) 내지 (5) 중 하나 이상의 특징을 추가로 갖는 화합물:

<147> (1) 28번 위치에서의 에피머화, 또는 할로, -OR<sup>2</sup> 또는 -OC(=O)AR<sup>2</sup>에 의한 28번 위치의 히드록실기(입체 화학적 배향 중 하나)의 치환;

<148> (2) 치환되거나 치환되지 않은 옥심, 또는 히드록실기 또는 화학식 -OR<sup>2</sup> 또는 -OC(=O)AR<sup>2</sup>로 표시되는 히드록실기 유도체에 의한, 24번 위치에서 케톤의 치환;

<149> (3) 치환되거나 치환되지 않은 옥심, 또는 히드록실기 또는 화학식 -OR<sup>2</sup> 또는 -OC(=O)AR<sup>2</sup>로 표시되는 히드록실기 유도체에 의한, 24번 위치에서 케톤의 치환;

<150> (4) 7번 위치에서의 -OMe의 에피머화 및/또는 H, 할로, -R<sup>A</sup>, -OR<sup>A</sup>, -SR<sup>A</sup>, -OC(O)R<sup>A</sup>, -OC(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup> 또는 -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> (여기서, R<sup>A</sup>는 R<sup>2</sup>이고, R<sup>B</sup>는 OH 또는 R<sup>2</sup>임)로부터 선택된 부분에 의한 -OMe의 치환; 및



<151> (5) 화학식 로 표시되는 테트라엔 부분을 형성하도록 하는 7번 위치에서의 -OMe의 제거.

<152> (z) 상기 유형 (y)에서 정의한 바와 같은 화합물로서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>가 각각 독립적으로 선택된 C1-C6 알킬기(하나 이상의 할로, -OH, 알콕실-, 알킬옥시알킬옥시-, 할로알킬-, 히드록시알킬-, 히드록시알콕실-, 아실-, 아실옥시-, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기를 갖거나 갖지 않음)이되, 단, -OR<sup>5</sup> 및 -NR<sup>2</sup>R<sup>5</sup>는 -OH 및 -NHR<sup>5</sup>일 수 있는 화합물. 예를 들면, 경우에 따라서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>가 각각 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, 2-부틸, t-부틸, 페닐 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들은 각각 앞에서 말한 치환기 또는 본 명세서에 기재된 다른 치환기를 하나 이상 갖거나 갖지 않는 것인 화합물.

<153> (aa) 상기 유형 (y) 또는 (z)에서 정의한 바와 같은 화합물로서, QA가 -OVO-, -OVNH- 또는 -SVS-이고, 여기서 V는 저급 지방족 부분인 화합물.

<154> (ab) 상기 유형 (y) 또는 (z)에서 정의한 바와 같은 화합물로서, 상기 유형 (v)와 관련하여 설명한 바와 같은 J 부분을 함유하는 것인 화합물.

<155> 본 발명의 범위내에 포함되지 않는 한가지 부류의 화합물은, 식 -P(O)(Me)(Z)를 포함하는 43번 위치의 산소 원자상에 치환기를 포함하는, 컨쥬게이트, 라파마이신 또는 이들의 유도체이다(여기서, Z는 카르보닐, -NH-, -S-, -O- 또는 US 2001/0010920 A1호에 개시된 바와 같은 특정한 지방족 기를 통해 P에 연결된 면역원성 담체 물질, 검출 담체 물질 또는 고체 매트릭스이다). 상기 특허 공보는 항체를 생성하고 검출하여 라파마이신의 농도를 측정하고 라파마이신 결합 단백질을 분리시키는데 유용한 담체 또는 기질과 라파마이신과의 컨쥬게이트를 개시하고 있다. 개시된 바와 같이, 면역원성 담체 물질은 당분야에 잘 알려진 면역원성 담체 물질로부터 선택될 수 있

는데, 통상은 단백질이거나 펩티드이고, 경우에 따라서는 분자량이 충분히 큰 면역원성 탄수화물, 다당류, 리포 다당류 또는 핵산일 수 있으며, 면역원성 단백질과 폴리펩티드의 분자량은 대개 5,000 내지 10,000,000, 바람직 하게는 15,000 이상, 더욱 일반적으로는 40,000 이상일 것이다. 그 예로서는, 알부민, 글로블린, 효소, 헤모시 아닌, 글루텔린 또는 상당한 양의 비단백성 성분들을 함유한 단백질, 예를 들면 당단백질을 들 수 있다. 검출 담체 물질은 효소, 예를 들면 양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리 포스파타제, 루시페라제, 플루오레신, 텍사스 레드 또는 로다민과 같은 형광성 부분, 화학발광 부분 등일 수 있다. 또한, 고체 기질 물질은 수지 비이드, ELISA 평판, 방사능 면역 분석에 통상 사용되는 유리 비이드, 플라스틱 비이드 또는 막대에 묻혀 검사하는 유형의 분석법에 통상 사용되는 고체 기질 물질일 수 있다.

- <156> 본 발명의 다른 특징에 의하면, 다음과 같은 조성물, 용도, 방법 및 약물 용출성 스텐트가 제공된다.
- <157> - 전술한 바와 같은 여러 가지 유형중 어느 하나의 화합물을 비롯한 본 발명의 화합물과 약제학적으로 허용되는 비히클, 및 경우에 따라서 약제학적으로 허용 되는 부형제를 포함하는 조성물. 본 발명의 조성물은 피검체, 예를 들면 환자를 비롯한 포유류 피검체에 경구 또는 비경구 투여하는데 적합한 것일 수 있다. 조성물은 본 명세서에 설명한 투여 경로중 어느 하나를 통해서 투여하는 데 적합하도록 통상의 재료를 사용하여 제조할 수 있다.
- <158> - 본 발명의 화합물을, 본 명세서에 개시된 각종 의약 및 다른 용도에 유용한 조성물을 제조하는 데 사용하는 방법.
- <159> - 피검체에 면역억제에 유효한 양(즉, 면역억제 용량을 주기적으로 투여하는 것을 포함하는 면역억제 투여 과정)의 상기 조성물을 투여함으로써 피검체의 면역 반응을 억제하는 방법, 예를 들면 수용자에게 이식된 조직의 거부 반응을 치료 또는 억제하는 방법.
- <160> - 치료를 요하는 피검체에게 치료학적으로 유효한 양의 본 발명의 화합물 함유 조성물을 투여함으로써, 이식편-숙주 반응 질환, 루푸스, 류마티스성 관절염, 당뇨병, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 건선, 피부염, 습진, 지루증(seborrhea), 염증성 장 질환, 폐렴, 안구 포도막염; 성인 T-세포 백혈병/림프종; 진균 감염증; 과다증식성 재발 협착; 이식편 혈관 동맥경화증; 뇌 혈관 (cerebral vascular) 질환, 관상 동맥 질환, 동맥경화증, 죽상 동맥경화증, 비죽상 동맥경화증 또는 면역 매개 혈관 손상을 유발하는 세포 이상에 의한 혈관벽 손상, 졸중, 또는 다발성 경색성 치매를 치료하는 방법.
- <161> - 치료를 요하는 피검체에게 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물을 단독으로 또는 이하에 기재된 바와 같은 1종 이상의 다른 치료제와 함께 투여하는 것을 포함하여, 관상 동맥 질환, 뇌혈관 질환, 동맥 경화증, 죽상 동맥 경화증, 비죽상 동맥 경화증, 면역 매개 혈관 손상을 유발하는 세포 이상에 의한 혈관 벽 손상, 졸중 또는 다발성 경색성 치매를 치료하는 방법. 상기 치료제의 예로서는, ACE 억제제(예를 들면 퀴나프릴, 페린도프릴, 라미프릴, 캅토프릴, 트랜도라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴 및 에날라프릴); 안지오텐신 II 수용체 길항 물질(예를 들면 칸데사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 발사르탄 및 텔미사르탄); 피브라산 유도체(예를 들면 클로피브레이트 및 켈피브로질); HMG Co-A 환원효소 억제제(예를 들면, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴 또는 심바스타틴); 베타 아드레날린성 차단제(예를 들면, 소탈롤, 티몰롤, 에스몰롤, 카르테올롤, 프로프라놀롤, 베타솔롤, 펜부톨롤, 나돌롤, 아세부톨롤, 아테놀롤, 메토프롤롤 및 비소프롤롤); 칼슘 채널 차단제(예를 들면, 니페디핀, 베라파밀, 니카르디핀, 딜티아젠펜, 니모디핀, 암로디핀, 펠로디핀, 니솔디핀 및 베프리딜); 항산화제; 항응고제(예를 들면, 와르파린, 달테파린, 헤파린, 에녹사파린 및 다나파로이드); 또는 에스트로겐을 함유하는 호르몬 치환 요법에 유용한 약제(예를 들면 결합 에스트로겐, 에티닐 에스트라디올, 17-베타-에스트라디올, 에스트라디올 및 에스트로피페이트)를 들 수 있다. 이 경우는 물론 다른 경우에 있어서도 추가의 약제(들)을 본 발명의 화합물의 투여 이전 또는 이후에, 또는 본 발명의 화합물과 동시에 사용할 수 있다.
- <162> - 치료를 요하는 환자에게 치료학적으로 유효한 양의 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 환자의 암을 치료하는 방법. 이 방법으로 치료 가능한 여러 가지 암은 당업자에게 잘 알려져 있다. 이 치료 방법은 1종 이상의 다른 항암 요법과 함께, 예를 들면 환자에게 1종 이상의 항암 알킬화제 또는 삼입성 물질; 안티에스트로겐, 키나아제의 억제제(예를 들면, Src, BCR/Ab1, kdr, 오로라-2, 글리코겐 신타제 키나아제 3(GSK-3)); 암과 관련된 수용체 또는 호르몬에 대한 항체(예를 들면 EGFR, PDGFR, IGF-R 및 IL-2); 또는 상기 수용체에 대한 가용성 수용체 또는 기타 수용체 길항 물질; 프로테아좀 억제제 또는 기타 NF-kB 억제제; 또는 방사선을 사용하는 방법과 병용할 수 있다. 사용 가능한 다른 치료제의 예로서는, 질로프림, 알렘터즈맵, 알트레타민, 아미포스틴, 나스트로졸, 전립선 특이성 막 항원에 대한 항체(예를 들면, MLN-591, MLN 591RL 및 MLN2704), 삼산화비소, Avastin®(또는 기타 항-VEGF 항체), 벡사로텐, 블레오마이신, 부셀판, 카페시타빈, 카

르보플라틴, 글리아텔 웨이퍼, 셀레콕시브, 클로람부실, 시스플라틴, 시스플라틴-에피네프린 겔, 클라드리빈, 시타라빈 리포소말, 다우노루비신 리포소말, 다우노리비신, 다우노마이신, 텍스라족산, 도세탁셀, 독소루비신, 엘리트 B 용액, 에피루비신, 에스트라무스틴, 에토포시드 포스페이트, 에토포시드, 엑스메스탄, 플루다라빈, 5-FU, 플베스트란트, 켈시타빈, 켈터즈맵-오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히드록시우레아, 이다루비신, 이다마이신, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 이리노테칸(또는 기타 토포이소머라제 억제제, 예를 들면 MLN576(XR11576)과 같은 항체), 레트로졸, 류코보린, 류코보린 레바미솔, 리포소말 다우노루비신, 멜파퀸, L-PAM, 메스나, 메토티렉세이트, 메톡살렌, 미토마이신 C, 미토크산트론, MLN518 또는 MLN 608(또는 flt-3 수용체 티로신 키나제, PDGF-R 또는 c-kit의 기타 억제제), 이토크산트론, 파클리탁셀, 페가드메이즈, 펜토스타틴, 포르피머 나트륨, 리투시맵(RITUXAN®), 탈크, 타목시펜, 테모졸라미드, 테니포시드, VM-26, 토포테캄, 토레미페스, 트라티르즈맵(Herceptin®또는 기타 항-Her2 항체), 2C4(또는 HER-2 매개 신호화 작용을 간섭하는 기타 항체), 트레티노인, ATRA, 발루비신, 비노렐빈 또는 파미드로네이트, 줄드로네이트 또는 다른 비스포스포네이트를 들 수 있다.

<163> - 약물 용출성 스텐트로서, 상기 스텐트상의 또는 스텐트내의 채널, 저장소 또는 기타 챔버에 배치된 매트릭스에 분산된 본 발명의 화합물을 함유하는 혈관 스텐트를 포함하는 약물 용출성 스텐트. 각종 유형의 스텐트 및 상기 스텐트에 약물을 함유시키기 위한 수단과 재료는 잘 알려져 있다. 또한, 각종 매트릭스, 중합체 및 기타 재료도 참고 문헌을 통해 알 수 있다. 구체적인 스텐트로서는 다음과 같은 것들을 들 수 있다: 안지오메드(Bard), 카디오코일 (In-Stent Medtronic), 코린티안(CORINTHIAN) (BSC), 라디어스 (Scimed), 쥘스텐트 (Schneider), 액트-원(Act-one) (ACT), 안지오스텐트 (angiodynamics), 비-스텐트(be-Stent) (In-Stent Medtronic), 바이오디비시오(BiodivYsio) (Biocompatibles), 코르디스, 크로스-플렉스(Cordis), 크라운(JJIS), 프리덤(Freedom) (Global therapeutics), 자이안투르코-루빈(Gianturco-Roubin) II(Cook), 조-메드(Jo-med), 조스텐트 플렉스(Jostent flex) (Jomed), 마이크로스텐트 GFX(AVE), 멀티링크(Multilink) (Guidant-ACS), NIR(Medinol), 엔아이알 로얄(NIR Royal) (Medinol), 니르플렉스(NIRflex) (Medinol), 니르사이드 플렉스(NIRSIDE flex) (Medinol), 팔마즈-스캐츠(Palmaz-Scatz) (JJIS), STS(De Scheerder), 텐섬(Tensum) (Biotronic), 위크토르-지엑스(Wiktor-GX) (Medtronic), 위크토르-아이(Wiktor-I) (Medtronic), 엑스-트로드(X-Trode) (Bard), 와이-플렉스(Y-Flex) (Devon), 츠나미(Tsunami) (Terumo), 비엑스 벨로시티(Bx Velocity) (J&J), 에스엘케이-뷰(SLK-View) (Advanced Stent Technologies, Inc.) 또는 듀라플렉스(Duraflex) (Avantec) 스텐트. 본 발명의 스텐트는 전술한 것들중 어느 하나이거나, 본 명세서 및 참고 문헌에 개시된 다른 유형의 것일 수 있으며, 공지된 다른 물질(예를 들면 분해 가능하거나 부식 가능하거나 그렇지 않은 중합체)을 함유할 수 있다.

<164> - 본 발명의 화합물과 그 화합물을 스텐트에 적용하는데 적합한 희석제를 함유하는 조성물.

<165> 본 발명은 신규한 부류의 라파로그를 제공하며, 그것의 구체적인 유형과 예들을 본 명세서에 개시하였다. 라파마이신과 비교하여 43번 위치에서 변형된 라파마이신 유사체인 본 발명의 화합물은, US 6,258,823호, WO 96/41865호, WO 98/02441호, WO 99/36553호 및 WO 01/14387호 및 해당 명세서와 본 명세서에 인용된 다른 특허 공보와 과학 자료에 개시된 것과 같은 화학적 변형 방법을 사용함으로써, 예를 들면 C7, C28, C13, C24 및 C30, 그리고 다른 위치중 하나 이상의 위치에서 라파마이신에 비해 변형된 다른 유도체를 더 형성할 수 있다. 바람직한 화합물로서는, 인체 FKBP12에 결합하거나 이것의 로타마제 활성을 통상의 FKBP 결합 또는 로타마제 분석에 있어서 라파마이신에 의해 얻어지는 결과를 100배, 바람직하게는 10배 범위로 억제하는 화합물을 들 수 있다.

<166> 또한, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 유도체도 본 발명의 범위에 포함되는데, "약제학적으로 허용되는 유도체"라 함은, 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 카르바메이트 또는 상기 에스테르나 카르바메이트의 염, 또는 환자에게 투여했을 때 전술한 바와 같은 JQA-함유 라파로그를 제공할 수 있는(직접 또는 간접적으로) 기타 부가 생성물 또는 유도체, 또는 이들의 생물학적 활성 대사 산물 또는 잔류물을 가리키는 것이다. 따라서, 약제학적으로 허용되는 유도체에는 라파로그의 다른 프로드러그도 포함된다. 프로드러그는 약력학적 활성은 현저하게 낮고 생체내에서 쉽게 제거되어 약력학적 활성이 있는 화학종으로서 모 분자를 생성하는 추가의 부분을 함유하는 화합물의 유도체이다. 프로드러그의 일례로는 생체내에서 분해되어 바람직한 화합물을 제공하는 에스테르가 있다. 라파마이신 및 기타 화합물의 각종 프로드러그, 모 화합물을 유도체화시켜 프로드러그를 형성하기 위한 재료와 방법은 잘 알려져 있으며, 그러한 공지의 수단을 본 발명에 사용할 수 있다.

<167> 본 발명의 화합물은 실질적으로 순수한 형태로(부 생성물, 잔류 반응물 또는 기타 불필요한 물질과 비교하여), 예를 들면 순도 50% 이상, 적합하게는 60% 이상, 바람직하게는 85% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상, 특히 바람직하게는 98% 이상으로 제공될 수 있으며, 여기서 순도%는 중량/중량 기준으로 계산한 것이다. 본 발명의 화

합물의 불순하거나 저순도의 형태는 의약 용도에 적합한 동일 화합물 또는 관련 화합물(예를 들면, 상응하는 유도체)의 보다 순수한 형태를 제조하는데 유용하게 사용할 수 있다.

<168> 본 발명의 화합물은 여러가지 중요한 목적을 달성하기 위해 세포에서 키메라 단백질을 다합체화(시험관내, 생체 외 또는 생체내에서, 즉, 키메라 단백질이 서식하는 장기에서)하는데 사용할 수 있으며, 이에 관해서는 라파마 이신 및 다른 라파로그에 대한 W096/41865호, W099/36553호 및 W001/14387호를 참조할 수 있다. 또한 문헌 [리베라 VM, Ye X, 커리지 NL, 사카 J, 세라솔리 F, 윌슨 JM 및 길만 M. (1999) Long-term regulated expression of growth hormone in mice following intramuscular gene transfer. Proc natl Acad Sci USA 96, 8657-8662] 및 [Ye X, 리베라 VM, 줄틱 P, 세라솔리 F Jr, 슈넬 MA, 가오 G-p, 휴 JV, 길만 M 및 윌슨 JM (1999) regulated delivery of therapeutic rproteins after in vitro somatic cell gene transfer. Science 283, 88-91]도 참조할 수 있다. 상기 목적에 사용할 수 있는 재료와 방법은, 본 명세서에 참고 인용한 W001/14387호 공보 18-24면에 개시되어 있다. W001/14387호에 개시된 재료와 방법을 사용함에 있어서, 예를 들면 본 발명의 라파로그를 상기 종래 기술의 공보에 개시된 28-에피-라파로그 대신에 사용한다.

<169> 항진균 활성을 갖는 본 발명의 화합물, 예를 들면, 메톡실 대신에 C7 치환기를 갖는 화합물들은 동물, 특히 사람을 비롯한 포유류, 구체적으로 사람과 가축(사육 동물 포함)에 있어서 진균 감염증을 예방 및 치료하는데 유용하다. 본 발명의 화합물은, 예컨대 칸디다종(예: C. 알비칸스), 트리코파이톤종(예: 트리코파이톤 멘타그로파이테스), 마이크로스포리움종(예: 마이크로스포리움 김시움) 또는 에피더모파이톤종과 같은 미생물에 의해 유발된 국소 진균 감염증, 또는 칸디다 알비칸스에 의해 유발된 점막 감염증(예를 들면, 아구창 및 칸디다 질염)을 예방 및 치료하는데 유용하다. 또한, 상기 화합물은, 칸디다 알비칸스, 크립토크쿠스 네오포르만스, 아스페르길루스 푸미가투스, 콕시디오데스, 파라콕시디오데스, 히스토플라스마 또는 블라스토마이세스 spp.에 의해 유발된 전신 진균 감염증을 치료하는데 사용할 수 있다. 또한, 상기 화합물은 균종, 유색분자 진균증 및 점막 진균증을 치료하는데에도 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물을 적용할 수 있는 기타 진균 감염증 및 화합물들의 비교 평가, 진균 감염증을 치료하기 위한 라파로그의 제제화 및 투여에 대한 정보에 관해서는, 본 명세서에 참고 인용한 홀트 등의 미국 특허 제 6,258,823호(2001.7.10 발행) 및 그 공보에 인용된 문헌을 참조할 수 있다. 본 발명의 항진균성 라파로그는 C7위치에 메톡시 치환기를 그대로 보유하거나, 여러 가지 치환기, 예를 들면 H 및 용적이 크거나 크지 않은 치환기를 함유할 수 있다. 예컨대, 미국 특허 제 6,258,823호는 특히 항진균 또는 다합체화에 관한 용도에 사용하기 위해서, 화학식 I의 화합물 구조내로 혼입시킬 수 있는 일련의 C7 치환기들을 개시하고 있다.

<170> 특정한 본 발명의 화합물은 라파마이신과 대등한 수준에까지 이르는 EC50 관찰치로 알 수 있는 바와 같이, T 세포 증식을 억제하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 제모한 마우스 이중이식 모델에서 인체 종양에 대해 강력한 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이러한 라파로그는 통상 C7 위치에 메톡시 치환기를 보유하거나 C7 위치에서 H 또는 T 세포 증식 억제 효과를 저하시키지 않도록 메톡시보다 용적이 크지 않은 치환기로 치환된다. 이러한 라파로그는 면역 억제제, 항증식제, 항종양제 및 항재발협착제로서, 또한, 본 명세서 및 과학 자료와 특허 공보에서 라파마이신 및 CCI 779 및 SDZ RAD(RAD 001)과 같은 유사체에 대하여 기술하고 본 명세서에 일부 예시한 다른 용도에 사용할 수 있다. 라파마이신에 비하여 변형되지 않은 C7 치환기를 가진 화합물 또는 T 세포 억제 분석에서 효능을 저하시키지 않는 C7 치환기(-OMe 대신에)를 함유하는 화합물이 이러한 용도에 사용하는데 특히 바람직하다.

<171> 더욱 구체적으로, 본 발명의 특정한 화합물은 면역조절 활성을 갖는데, 다시 말하면 본 발명의 화합물은 임의의 과학적으로 허용되는 세포, 조직 또는 동물 모델에 의해 확인되는 바와 같이, 시험관내 또는 생체내에서 면역 세포 반응 또는 증식을 억제함으로써 및/또는 염증성 반응을 통계학적으로 현저하게 저하시킴으로써, 면역을 억제할 수 있다. 이와 같은 화합물은 여러 가지 증상을 치료하는데 유효한 양 및 투여 섭생에 따라 투여할 수 있으며, 치료 가능한 증상으로는 구체적으로 류마티스성 관절염, 골관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 급성 이식/접합 거부 반응, 중증 근무력증, 진행성 전신 경화증, 결절성 경화증, 다발성 골수종, 아토피 피부염, 과면역글로불린 E, 헤파티티스 B 항원 음성 만성 활동성 간염, 하시모토 갑상선염, 가족성 지중해 열, 그레이브병, 자가면역성 용혈성 빈혈, 원발성 담즙성 간경변증, 염증성 장 질환 및 인슐린 의존성 당뇨병을 들 수 있다.

<172> 또한, 본 발명의 화합물은 원발성 및/또는 전이성 암에 대해서도 활성을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 종양의 크기를 줄이고, 종양의 성장 또는 전이를 억제하고, 여러가지 백혈병을 치료하고, 및/또는 이러한 질병에 걸린 동물 또는 환자의 생존 기간을 연장하는데 유용하다.

<173> 따라서, 본 발명은 의학적 치료에 유용한, 구체적으로 항진균제, 항암제, 면역억제 또는 항재발협착제로서, 또

는 본 명세서에 개시된 다른 질환과 증상에 대한 치료제로서 유용한 화합물을 제공한다.

- <174> 또한, 본 발명은 유효량의 라파로그를 투여함으로써, 전술한 바와 같은 질환 또는 증상에 걸린 사람 또는 사람을 제외한 동물을 치료하는 방법이 제공되며, 이외에도 본 발명의 화합물과 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 의약 조성물, 뿐만 아니라 의료 장치, 예를 들면 본 발명의 화합물을 함유하는 약물 함유 스텐트도 제공된다.
- <175> 본 발명의 화합물은 후술하는 바와 같이, 또는 당분야에 알려진 바와 같이 (또는 라파마이신 또는 CCI-779 또는 RAD001과 같은 라파마이신 유도체에 대해 보고된 내용에 근거한 제제화 방법을 사용하여) 제제화한 후에, 치료학적 유효량으로 치료를 요하는 환자에게 투여함으로써 전술한 바와 같은 각종 질환을 치료할 수 있다. 이와 같은 조성물은, 활성 화합물을 수용자의 혈액 또는 작용 부위에 전달하는데 유용한 임의의 방식으로, 예를 들면, 경구, 비경구(예컨대 정맥내, 복강내 및 피하 주사 뿐만 아니라 관절이나 기타 조직내로의 주사), 스텐트 또는 기타 임플란트를 통해서, 직장, 비강내, 질내 및 경피 투여할 수 있다. 특히 경피 투여라 함은 신체 표면과 상피 및 점막 조직을 비롯한 체내 통로의 내층 (inner lining)을 가로지르는 모든 투여 방식을 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 본 발명의 화합물의 투여는, 화합물 자체, 또는 이것의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드러그를 사용하여, 로션, 크림, 포움, 페취, 현탁액, 용액 및 좌약(직장 및 질내 좌약)의 형태로 수행할 수 있다.
- <176> 비경구 또는 복강내 투여를 위해서, 본 발명의 활성 화합물 또는 이것의 약력학적 허용 염의 용액 또는 현탁액을 히드록시프로필 셀룰로오스와 같은 계면 활성제와 적절히 혼합된 수중에서 제조하거나, 또는 CCI779 또는 RAD001에 대해 사용된 제형화 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 또한, 글리세롤, 액상 폴리에틸렌 글리콜 및 유사으로 존재하는 이들의 혼합물중에서 분산액을 제조할 수 있다. 통상의 저장 및 사용 조건하에서, 이러한 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위해 방부제를 함유할 수 있다.
- <177> 본 발명의 화합물을 함유하며 주사 용도로 사용하는데 적합한 조성물에는 멸균 수용액 또는 분산액, 그리고 즉석에서 멸균 주사 용액 또는 분산액을 제조하기 위한 멸균 분말이 포함된다. 모든 경우에, 주사하고자 하는 조성물은 멸균된 것이어야 하며, 시린지를 통해 전달할 수 있도록 충분한 유동성을 가져야 한다. 또한, 이 조성물은 제조 및 저장 조건하에 안정하여야 하며, 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용으로부터 보호되는 것이 바람직할 것이다. 담체는, 예를 들면 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액상 폴리에틸렌 글리콜), 이들의 적당한 혼합물 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산매일 수 있다. 본 발명의 라파로그에 적용할 수 있는 비경구 투여용 제제가, 본 명세서에 참고 인용한 미국 특허 제 5,530,006호, 5,516,770호 및 5,616,588호에 개시되어 있다.
- <178> 제형화, 투여 경로 및 투여량은 동일하거나 유사한 경우에 사용되는 라파마이신 및 라파마이신 유도체에 대해 적용되는 것을 기준으로 하여 선택할 수 있다. 종양을 치료하는 경우에, 먼저 PTEN(또는 PTEN 매개 과정)이 환자의 종양에 부분적으로 또는 전체적으로 부족하지 여부를 결정하고, 이어서 PTEN 결핍 종양에 대하여 선택적으로 환자를 치료할 수 있다(상기 네샷트 등의 문헌 참조). 더욱 일반적으로, 바람직한 방법은 유전형질 분석 및/또는 시험관내 배양 및 생검된 종양 샘플의 연구를 통해 포스포티달-이노시톨 3 키나제/Akt-m-TOR 신호화 경로가 세포 성장에 특히 중요한 영향을 미치는 것인 종양에 걸린 환자의 PTEN결핍 여부를 결정하고, 이어서 환자를 선택적으로 라파로그로 치료한다. 이와 같은 포스포티달-이노시톨 3 키나제/Akt-mTOR 경로 이상과 관련된 암으로서, 폐암, 방광암, 난소암, 자궁내막암, 전립선암 또는 이상 증식 인자 수용체(예를 들면 EGFR, PDGFR, IGF-R 및 IL-2)와 관련된 자궁 경부암; PI3 키나제의 이상과 관련된 난소암; PTEN 이상과 관련된 유방, 전립선 또는 자궁내막의 흑색종 및 종양; Akt 이상과 관련된 유방, 위, 난소, 췌장 및 전립선 암; 림프종, eIF-4E의 이상과 관련된 유방, 방광 및 뇌의 종양 및 목의 악성 종양; 두극세포 림프종; 사이클린 D의 이상과 관련된 유방암과 두부암 및 목의 악성 종양; 가족성 흑색종 및 P16의 이상과 관련된 췌장 악성 종양이 있다.
- <179> 본 명세서에 기재된 모든 증상에 대하여, 경우에 따라서는 본 발명의 화합물을 관련 질병을 치료하는데 유용한 1종 이상의 다른 치료제와 배합하여 치료하는 것이 유리할 수 있다. 이와 같은 배합제는 동시에 또는 별도로(즉, 순차적으로) 투여할 수 있다. 예를 들면 본 발명의 항암 화합물로 치료중인 환자는 1종 이상의 다른 항암제, 예를 들면 시스플라틴; 항에스트로겐(예: 탈록시펜, 드롤록시펜, 이독시핀, 나폭시딘, 토레미펜, TAT-59, 레보멜록시펜, LY-353381, CP-336156, MDL-103323, EM 800 및 ICI-182,780, WO 02/13802호 참조); 키나아제 억제제, 예를 들면 Src, BCR/AbI, kdr, 오로라-2, 글리코텐 신타아제 키나제 3(GSK-3), 상피 성장 인자 수용체(EGF-R) 또는 혈소판 유도 성장 인자 수용체(PDGFR), 예를 들면 Gleevec, Iressa, CP-358774(Tarceva), ZD-1839, SU-5416 또는 NSC-649890과 같은 억제제; 암과 관련된 수용체 또는 호르몬(예: VEGF), 또는 상기 수용체

에 대한 가용성 수용체 또는 다른 수용체 길항제에 대한 항체(예: 헤르셉틴); 프로테아좀 억제제, 예컨대 Velcade; IKK 억제제 또는 기타 NF-kB 억제제; 또는 방사선으로도 치료할 수 있다. 배합제의 각 성분은 그것을 단독으로 사용하는 경우와 같이 투여할 수 있다. 그러나, 경우에 따라서는 1종 이상의 성분의 용량을 감소시킬 수 있고, 그와 같이 하는 것이 다른 약물의 작용과 조화를 이루는데 유리할 수 있다.

<180> 또한, 본 발명의 화합물은 재발협착 또는 환자의 체내에 이식편, 스텐트(stent) 또는 다른 기구를 도입한 후의 다른 후유증을 예방하는데 사용할 수 있다. 이에 관해서는, 문헌 [수사 등, Marx and Marks, 2001, Circulation 104: 852-855]를 참조할 수 있다. 따라서, 본 발명의 라파로그는 스텐트, 이식편, 문합 또는 기타 장치 또는 골격(예를 들면, 심장 맥박 조정기 리드 또는 리드 선단부, 심장 탈섬유연축기 리드 또는 리드 선단부, 심장 판막, 맥박 조정기, 정형외과용 장치 등)에 사용하여, 환자에게 이식하기 위한 약물 용출성 장치를 제공할 수 있다. 통상 스텐트 및 상기 장치들은 환자의 혈관계(예: 정맥, 동맥, 대동맥등, 관상 및 말초 동맥 포함)내로 삽입되지만, 다른 여러 가지 장기, 분비 장기, 맥관 등에도 사용될 수 있다.

<181> 스텐트는 팽창가능한 튜브, 통상은 팽창 가능한 와이어 메쉬 튜브로서, 혈관내로 삽입되기에 충분한 작은 크기를 갖는다. 스텐트는 통상 혈관성형술과 같은 절차 이후에 혈관의 유착을 예방하기 위해 사용된다. 점점 더 많은 스텐트 디자인과 형태가 이용되고 있는데, 그 예로서는, 니티놀(니켈-티탄 합금), 백금 코어상의 코발트 합금, 백금-이리듐 및 기타 금속 또는 비금속으로 제조되고, 꼬인 와이어, 나선형 코일, 슬롯형 튜브(지그재그 디자인, 회전 연결부를 가진 나선형 메쉬, S자형 슬롯, 셸 메쉬, 나선형 망상체 등), 와이어 메쉬, S자형 단일 와이어 코일, 단일 나선형 코일, 어류 골격형, 가요성 코일, 연결된 지그재그 와이어, 링 결합체, 셸 결합체 등의 디자인을 갖는 스텐트를 들 수 있다. 스텐트 사용에 따라 자주 발생하는 합병증은 스텐트 삽입후 혈관의 재협착(재발협착)이다. 재발협착의 주요 원인중 하나는 스텐트 영역에서 혈관 세포가 급속하게 증식하여(신생내막 증식) 결과적으로 혈관을 차단하는 것으로 생각된다. 재발협착의 발생 빈도를 줄이기 위한 한가지 방법으로서 라파마이신 용출성 스텐트를 사용한 바 있다. 그밖의 라파마이신 용출성 스텐트의 장점은 문헌을 통해 잘 알려져 있다.

<182> 재발협착을 일으킬 가능성이 낮은 스텐트(또는 기타 이식 가능한 장치)를 제공하기 위해서, 본 발명의 화합물은 장치를 수용자에게 이식한 후에 그 장치로부터 방출(용출)될 수 있도록 라파마이신 또는 다른 약물 대신에 상기 장치상에 또는 장치내에 배치될 수 있다. 약물 용출성 스텐트는 일반적으로 스텐트의 적어도 일부분을 약물을 함유하는 담체 물질(통상 중합체)로 피복하거나, 스텐트 내부 또는 스텐트 표면상의 하나 이상의 채널을 약물 또는 그 약물을 함유하는 조성물로 충전시킴으로써 제조된다. 피복층은 1층 이상으로 도포될 수 있는데, 그중 일부는 약물을 함유하지 않을 수 있다. 경우에 따라서는, 약물 함유층 또는 저장층 상부에 추가의 코팅을 제공하여, 약물이 수용자 조직으로 서서히 방출될 수 있도록 한다.

<183> 약물을 스텐트에 적용하기 위해서, 그리고 그와 같은 스텐트를 사용하기 위해서 여러 가지 방법과 재료를 이용할 수 있으며, 본 발명의 화합물에도 이들을 적용할 수 있다. 예를 들면, 이식가능한 장치 및 기타 장치로부터 약물을 방출하기 위한 방법 및 재료가 미국 특허 제 6,471,980호; 6,096,070호. 5,824,049호, 5,624,411호, 5,609,629호, 5,569,463호, 5,447,724호 및 5,464,650호와 W002066092호에 개시되어 있다. 혈관계 내부에서 약물 전달을 위해 스텐트를 사용하는 방법이 PCT 공보 WO 01/01957호와 미국 특허 제 6,099,561호; 6,071,305호; 6,063,101호; 5,997,468호; 5,980,551호; 5,980,566호; 5,972,027호; 5,968,092호; 5,951,586호; 5,893,840호; 5,891,108호, 5,851,231호; 5,843,172호; 5,837,008호; 5,769,883호; 5,735,811호; 5,700,286호; 5,679,400호; 5,649,977호; 5,637,113호; 5,591,227호; 5,551,954호; 5,545,208호; 5,500,013호; 5,464,450호; 5,419,760호; 5,411,550호; 5,342,348호; 5,286,254호; 및 5,163,952호에 개시되어 있다. 생분해성 재료는 미국 특허 제 6,051,276호; 5,879,808호; 5,876,452호; 5,656,297호; 5,543,158호; 5,484,584호; 5,176,907호; 4,894,231호; 4,897,268호; 4,883,666호; 4,832,686호 및 3,976,071호에 개시되어 있다. 속도 제한 방벽으로서 히드록시시클로실록산을 사용하는 방법이 미국 특허 제 5,463,010호에 개시되어 있다. 스텐트를 피복하는 방법은 미국 특허 제 5,356,433호에 개시되어 있다. 이식가능한 장치의 생체 적합성을 증가시키기 위한 코팅이 미국 특허 제 5,463,010호; 5,112,457호 및 5,067,491호에 개시되어 있다. 에너지 의존형 장치가 미국 특허 제 6,031,375호; 5,928,145호; 5,735,811호; 5,728,062호; 5,725,494호; 5,409,000호; 5,368,557호; 5,000,185호 및 4,936,281호에 개시되어 있다. 약물 전달 시스템에 일부 사용되고 있는 자기 처리 방법이 미국 특허 제 5,427,767호; 5,225,282호; 5,206,159호; 5,069,216호; 4,904,479호; 4,871,716호; 4,501,726호; 4,357,259호, 4,345,588호 및 4,335,094호에 개시되어 있다. 다양한 임의 선택 층, 차단제 조성물, 및 구성을 사용한, 장치 표면상의 또는 장치내의 하나 이상의 개구부에 1종 이상의 약물을 함유하는 창 가능한 의료 장치가 웨인리 등의 미국 특허 출원 제 2002/0082680호에 개시되어 있다. 또한, 미국 특허

6,4741,979호에는, 본 발명의 화합물에 적용될 수 있는 스텐트를 장치하는 방법과 재료가 개시되어 있다. 개시된 코팅층의 예로서는, 포스포릴콜린, 폴리우레탄, 세그먼트형 폴리우레탄, 폴리-L-락트산, 셀룰로오스 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리포스페이트 에스테르, 또한 천연의 부형제 또는 담체, 예컨대 콜라겐, 라미넨, 헤파린, 피브린 및 기타 셀룰로오스를 흡수하는 천연 물질을 들 수 있다. 이와 같은 코팅을 사용하는 것은, 화합물을 장치로부터 서서히 방출시킬 수 있다는 점에서 유리하다. 약물 용출 지연은 신체의 환부가 화합물의 효과적인 효능을 받을 때까지 연장된다. 이러한 코팅층이 장치 재료와 상호작용하는 방식 및 코팅층의 고유한 구조에 의해 확산 방벽이 제공되므로, 포획된 화합물(들)의 방출을 제어할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물을 스텐트 또는 전달 장치에 장입하는데 사용된 기질 또는 코팅은 화합물의 느리거나 빠른 전달을 제어할 수 있다.

<184> 다른 방법으로서, 포스포릴콜린계 코팅, 예를 들면 생체 적합성 (LO)PC 중합체를 주성분으로 하는 코팅을 사용한다. 상기 코팅은 초기 접착 및 스테인레스 스틸 스텐트 기관상의 중합체 필름 형성을 도모하는 소수성 성분을 함유하지만, 다른 기질은 중합체 내부에서, 그리고 스텐트 표면과 가교되어 단단한 고착을 달성할 수 있도록 되어 있다. 따라서, 코팅은 스텐트에 단단히 접착되어 손상없이 풍선처럼 팽창할 수 있다. 코팅은 다양한 크기와 물리적 특성을 갖는 각종 분자들을 PC 코팅내로 흡수할 수 있으며, 그 분자들을 제어된 방식으로 방출시킬 수 있다. PC 코팅은 두께가 약 0.1 $\mu$ m 정도로 얇지만, 그보다 두꺼운 층을 사용할 수 있다. LO 기질로 피복된 스텐트는 수 분 정도의 짧은 시간동안 화합물을 유기 용매에 용해시킨 용액에 침지시킬 수 있다. 장입 농도는 화합물 용액의 농도에 의해 조절할 수 있다. 용액으로부터 제거한 후에, 코팅을 건조시키면, 바로 사용할 수 있다. 이에 관해서는 WO 01/00109호, 01/01957호, 01/52915호, 02/55121호 및 02/55122호 공보를 참조할 수 있다.

<185> 본 발명의 라파로그를 스텐트와 함께 사용하는 방법은, 예컨대 그와 같은 장치를 사용하여 기타 약물, 특히 라파마이신을 전달하는데 사용한 방법과 재료를 개조하여 수행할 수 있다. 이에 관해서는 미국 특허 제 5,516,781호; 6,153,252호; 5,665,728호; 5,646,160호 및 5,516,781호와 또한, 국제 특허 출원 공보 WO 01/01957호, 01/49338호, 01/87263호, 01/87342호, 01/87372호, 01/87373호, 01/87374호, 01/87375호 및 01/87376호 공보를 참조할 수 있다. 본 발명의 라파로그는 광범위한 스텐트 디자인과 코팅, 부착, 층 형성 또는 이들에 약물을 장입하기 위한 방법과 재료에 걸쳐 사용할 수 있다. 이러한 의료 장치들에 본 발명의 라파로그를 장입시키는 것, 본 발명의 라파로그가 장입된 의료 장치 및 이와 같은 라파로그가 장입도니 장치를 수용자의 혈관 또는 다른 내강에 삽입하는 것, 예를 들면 각종 기질, 중합체, 방벽 및 기타 실행자에 의해 이용 가능한 임의의 선택 사항도 모두 본 발명의 범위내에 포함된다. 실제로, 재료(예: 용매, 중합체, 방벽층, 기질 등) 및 정확한 방법의 선택은, 화합물의 선택에 따라서 통상의 실험을 통해 최적화시킬 수 있다. 다시 말해서, 스텐트 디자인 또는 조성, 용매, 조용매, 중합체, 공중합체, 코팅, 방벽, 약물 장입 절차, 농도, 시간 또는 온도 범위 등의 바람직한 최적의 선택은 주어진 경우에 따라서 통상의 실험을 통해 파악될 것이다.

<186> 이하에서는, 약제학적 용도, 제형화, 용량 및 투여에 관하여 더 상세히 설명하고자 한다.

<187> 본 명세서에서, 특별한 언급이 없는한 다음과 같은 정보와 용어의 정의를 적용한다. 또한, 특별한 언급이 없는한, 모든 작용기는 독립적으로 선택되며, 경우에 따라 슬래시 또는 프라임 표시를 사용한 것은 2개의 작용기가 동일하거나 상이할 수 있다는 것을 간단히 나타내기 위한 것임을 알아야 한다(예를 들면 R과 R'). 화학 구조식 내의 원자들 또는 화학 구조식과 관련된 번호 매김은 화학식 I에 도시된 시스템을 참조하면 된다. 또한, 이하의 설명에 추가되는 용어의 정의 및 배향에 관한 정보에 대해서는 WO 01/14387호 공보의 제 15-18면을 참조하면 된다.

<188> 본 명세서에 사용한 "지방족"이라는 용어는, 포화 및 불포화(비방향족), 선형(즉, 비분지형), 분지형, 시클릭 또는 폴리시클릭 비방향족 탄화수소 부분을 언급한 것으로서, 이들은 비치환되거나 하나 이상의 작용기에 의해 치환된다. 특별한 언급이 없는한, 알킬, 기타 지방족 알콕시 및 아실기는 바람직하게는 인접한 지방족 탄소 원자를 1-8개, 대개는 1-6개 함유한다. 구체적인 지방족 기의 예로서는, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, -CH<sub>2</sub>-시클로프로필, 알릴, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 시클로부틸, -CH<sub>2</sub>-시클로부틸, n-펜틸, sec-펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 시클로펜틸, -CH<sub>2</sub>-시클로펜틸, n-헥실, sec-헥실, 시클로헥실, -CH<sub>2</sub>-시클로헥실, tert-펜틸 등을 들 수 있으며, 이들도 마찬가지로 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다.

<189> 따라서, "지방족"이라는 용어는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 및 시클로알키닐 부분을 모두 포함하는 것이다.

<190> 본 명세서에서, "알킬"이라는 용어는 선형, 분지형 및 시클릭 알킬기를 모두 포함한다. "알케닐", "알키닐" 등과 같은 유사 용어에 대해서도 비슷한 방식이 적용된다. 또한, "알킬", "알케닐", "알키닐"등의 용어는 치환된

기 및 비치환된 기들을 모두 포함하는 의미이다.

- <191> "알킬"이라는 용어는 통상 탄소 원자수가 1-8개, 바람직하게는 1-6개인 기를 언급한 것이다. 예컨대, "알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 시클로부틸, 펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 시클로펜틸, 헥실, 이소헥실, 시클로헥실 등을 언급한 것이다. 적합한 치환된 알킬기로서는, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 3-플루오로프로필, 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 벤질, 치환된 벤질 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.
- <192> "알케닐"이라는 용어는 통상 탄소 원자 수가 2-8개, 바람직하게는 2-6개인 기를 언급한 것이다. 예를 들면, "알케닐"은 프로프-2-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 2-메틸프로프-2-에닐, 헥스-2-에닐, 헥스-5-에닐, 2,3,-디메틸부트-2-에닐 등을 언급한 것이다. "알키닐"이라는 용어는 탄소 원자 수가 2-8개, 바람직하게는 2-6개인 기를 언급한 것으로서, 그 예로는 프로프-2-이닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐, 펜트-2-이닐, 3-메틸펜트-4-이닐, 헥스-2-이닐, 헥스-5-이닐 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.
- <193> 본 명세서에 사용한 "시클로알킬"이라는 용어는 탄소 원자 수가 3-7개, 바람직하게는 3-10개인 기를 언급한 것이다. 적합한 시클로알킬의 예로서는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니며, 이들은 다른 지방족, 헤테로지방족 또는 헤테로시클릭 부분과 마찬가지로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- <194> 용어 "헤테로지방족"은 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 원자를, 예를 들면 탄소 원자 대신에 함유하는 지방족 부분을 언급한 것이다. 헤테로지방족 부분은 분지형, 비분지형 및 시클릭인 것일 수 있으며, 그 예로서는 모르폴리노, 피롤리디닐 등과 같은 헤테로사이클을 들 수 있다.
- <195> 본 명세서에 사용한 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 구성 원자 수가 5-14개, 바람직하게는 5-10개이고, 그중 하나 이상의 고리 탄소 원자, 바람직하게는 1-4개의 고리 탄소 원자가 각각 N, O 또는 S와 같은 헤테로 원자로 치환되어 있는 비방향족 고리 시스템을 언급한 것이다. 그 예로서는, 헤테로시클릭 고리, 예컨대 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, (1-치환)-2-옥소-벤즈이미다졸-3-일, 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로티오펜일, 3-테트라히드로티오펜일, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 4-모르폴리닐, 2-티오모르폴리닐, 3-티오모르폴리닐, 4-티오모르폴리닐, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 4-티아졸리디닐, 디아졸로닐, N-치환 디아졸로닐, 1-프탈이미디닐, 벤즈옥사닐, 벤조피롤리디닐, 벤조피페리디닐, 벤조옥솔라닐, 벤조티올라닐 및 벤조티아닐을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다. 또한, "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"이라는 용어에는, 비방향족 헤테로 원자 함유 고리가 하나 이상의 방향족 또는 비방향족 고리에 융합된 기, 예를 들면 인돌리닐, 크로마닐, 페난트리디닐 또는 테트라히드로퀴놀리닐도 포함되며, 이때 부착 라디칼 또는 지점은 비방향족 헤테로 원자 함유 고리상에 존재한다. "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"이라는 용어는 포화된 것이든 부분적으로 불포화된 것이든, 치환되거나 치환되지 않은 기를 언급한 것이다.
- <196> 단독으로 또는 보다 더 큰 부분, 예컨대 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"의 일부로서 사용한 용어 "아릴"은 고리구성 원자수가 5-14개인 방향족 고리 기를 언급한 것으로서, 그 예로는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 및 2-안트라실을 들 수 있다. 또한, 용어 "아릴"은 치환되거나 치환되지 않은 고리를 언급한 것이다. 용어 "아릴"은 "아릴 고리"라는 용어와 호환적으로 사용할 수 있다. 또한, "아릴"에는, 하나의 방향족 고리가 하나 이상의 고리에 융합되어 있는, 융합된 폴리시클릭 방향족 고리 시스템도 포함된다. 아릴 고리의 유용한 예로서는, 페닐, 할로페닐, 알콕시페닐, 디알콕시페닐, 트리알콕시페닐, 알킬렌디옥시페닐, 나프틸, 페난트릴, 안트릴, 페난트릴 등과, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 및 2-안트라실을 들 수 있으나, 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 명세서에 사용된 "아릴"이라는 용어의 범주에는 방향족 고리가 하나 이상의 비방향족 고리에 융합되어 있는 기, 예를 들면 인다닐, 페난트리디닐 또는 테트라히드로나프틸도 포함되며, 이때 부착 라디칼 또는 지점은 방향족 고리상에 존재한다.
- <197> 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 탄소 원자 수가 3-14개, 대개는 5-14개인 안정한 헤테로시클릭 및 폴리헤테로시클릭 방향족 부분을 언급한 것으로서, 이 부분들은 치환되거나 치환되지 않고, 하나 이상의 고리를 포함할 수 있다. 치환기로서는 전술한 바와 같은 치환기를 들 수 있다. 대표적인 헤테로아릴 고리로는 5원 모노시클릭 고리 기, 예를 들면 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 푸릴, 이소티아졸릴, 푸라자닐, 이소옥사졸릴, 티아졸릴 등; 6원 모노시클릭 기, 예를 들면 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐 등; 및 폴리시클릭 헤테로시클릭 고리 기, 예를 들면 벤조 [b]티에닐, 나프토[2,3-b]티에닐, 티안트레닐, 이소벤조푸라닐, 크로메틸, 크산테닐, 페녹사티에닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 이소퀴놀릴,

퀴놀린, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 벤조티아졸, 벤즈이미다졸, 테트라히드로퀴놀린 신놀리닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 베타-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 이소티아졸릴, 페노티아지닐, 페녹사지닐 등을 들 수 있다(카트리츠키, Handbook of heterocyclic Chemistry 참조). 그밖의 구체적인 헤테로아릴기의 예로서는, 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴, 5-이소옥사졸릴, 2-옥사디아졸릴, 5-옥사디아졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 3-피리다지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 5-테트라졸릴, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 아크리디닐 또는 벤조이소옥사졸릴을 들 수 있다. 헤테로아릴기에는 하나의 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 방향족 또는 비방향족 고리에 융합되고 부착 라디칼 또는 지점은 헤테로방향족 고리상에 존재하는 것인 기가 더 포함된다. 그 예로는, 테트라히드로퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 및 피리도[3,4-d]피리미디닐이 있다. 또한, 용어 "헤테로아릴"은 경우에 따라 치환된 고리도 언급한 것이다. "헤테로아릴"이라는 용어는 "헤테로아릴 고리" 또는 "헤테로방향족"과도 호환적으로 사용할 수 있다.

<198> 아릴기(아르알킬, 아르알콕시 또는 아릴옥시알킬 부분 등의 아릴 부분 포함) 또는 헤테로아릴기(헤테로알킬 또는 헤테로아릴알콕시 등의 헤테로아릴 부분 포함)은 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다. 아릴 또는 헤테로아릴기의 불포화 탄소 원자상의 적합한 치환기의 예로서는, 할로젠,  $-YR^2$ (즉,  $[-R^2, -OR^2, -SR^2$  및  $-NR^2R^5$  포함),  $-Y-C(=O)R^2$ ,  $-Y-C(=O)OR^2$ ,  $-Y-C(=O)NR^2R^5$ ,  $-Y-C(=NR^2)NR^2R^5$ ,  $-COCOR^2$ ,  $-COMCOR^2$ , J,  $-CN$ ,  $-S(=O)R^2$ ,  $-SO_2R^2$ ,  $-SO_2NR^2R^5$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^5SO_2R^2$  및  $-NR^5SO_2NR^2R^5$ 를 들 수 있다. 더 상세히 설명하면, Y가  $NR^2$ 인 치환기에는 구체적으로  $-NR^2C(=O)R^5$ ,  $-NR^2C(=O)NR^5$ ,  $-NR^2C(=O)OR^5$  및  $-NR^2C(=NH)NR^5$ 가 포함된다.  $R^2$ 와  $R^5$  치환기 자체는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.  $R^5$  부분의 예로서는, 알킬할로, 예컨대 클로로메틸 또는 트리클로로메틸; 알콕시알킬, 예컨대 메톡시에틸; 모노알콕시페닐, 디알콕시페닐 및 트리알콕시페닐; 메틸렌디옥시페놀 또는 에틸렌디옥시페놀; 할로페닐 및 알킬아미노를 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다. 또 다른 구체적인 예로서는, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, 보호된 OH(예: 아실옥시), 페닐, 치환된 페닐,  $-O$ -페닐,  $-O$ (치환된)페닐, 벤질, 치환된 벤질,  $-O$ -페네틸(즉,  $-OCH_2CH_2C_6H_5$ ),  $-O$ (치환된)페네틸,  $-C(O)CH_2C(O)R^2$ ,  $-CO_2R^2$ ,  $-C(=O)R^2$ (즉,  $R^2$ 가 지방족인 경우에는 아실,  $R^2$ 가 아릴인 경우에는 아로일, 그리고  $R^2$ 가 헤테로아릴인 경우에는 헤테로아로일),  $-C(=O)NR^2R^5$ ,  $-OC(=O)NR^2R^5$ ,  $-C(=NH)NR^2R^5$ , 및  $-OC(=NH)NR^2R^5$ 를 들 수 있다. 치환기의 또 다른 예로서는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐, 할로젠, 알킬, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐옥시, 디알킬아미노카르보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐, 히드록실, 할로알콕시 및 할로알킬기를 들 수 있다.

<199> 지방족, 헤테로지방족 또는 비방향족 헤테로시클릭기는 하나 이상의 치환기를 더 함유할 수 있다. 이와 같은 것들에 대한 적합한 치환기의 예로서는, 앞에서 아릴 또는 헤테로아릴기의 탄소 원자에 대하여 열거한 것들, 그리고 포화된 탄소 원자에 대해서는  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NR^2$ ,  $=NNR^2R^5$ ,  $=NNHC(O)R^2$ ,  $=NNHCO_2R^2$ , 또는  $=NNHSO_2R^2$ 를 들 수 있다. 지방족, 헤테로지방족 또는 헤테로시클릭 기에 대한 치환기의 구체적인 예로서는, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐, 할로젠, 알킬, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐옥시, 디알킬아미노카르보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐, 히드록실, 할로알콕시 또는 할로알킬기를 들 수 있다.

<200> 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릭 고리의 질소 원자상의 구체적인 치환기로서는,  $-R^2$ ,  $-NR^2R^5$ ,  $-C(=O)R^2$ ,  $-C(=O)OR^2$ ,  $-C(=O)NR^2R^5$ ,  $-C(=NR^2)NR^2R^5$ ,  $-COCOR^2$ ,  $-COMCOR^2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^5SO_2R^2$  및  $-NR^5SO_2NR^2R^5$ 를 들 수 있다.

<201> 지방족 기 또는 페닐 고리상의 치환기의 예로는, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐, 할로젠, 알킬, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐옥시, 디알킬아미노카르보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐, 히드록실, 할로알콕시 또는 할로알킬을 들 수 있다.

- <202> 치환기 또는 가변부의 배합은, 그러한 배합이 안정하거나 화학적으로 가능성있는 화합물을 형성할 경우에만 가능하다. 안정하거나 화학적으로 가능성있는 화합물은 40°C 이하의 온도에서, 수분 또는 기타 화학적 반응성 조건의 부재하에 1주 이상동안 방치하였을대 실질적으로 변화가 없는 화합물을 말한다.
- <203> 본 발명의 특정한 화합물은 토오토머(tautomer) 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 특별한 언급이 없는한 당해 화합물들의 토오토머 형태도 모두 포함한다.
- <204> 특별한 언급이 없는한, 본 명세서에 도시된 화학 구조는 그 구조의 모든 입체 화학적 형태, 예를 들면 각각의 비대칭 탄소에 대하여 R 형상과 S 형상을 모두 포함하는 것이다. 따라서, 본 발명 화합물의 단일의 입체 화학적 이성질체 뿐만 아니라 에난티오머 및 부분 입체 이성질체 혼합물도 본 발명의 범위내에 포함된다. 그러므로, 본 발명은 다른 이성질체가 거의 없는 (>90%, 바람직하게는 >95%, 몰 농도 기준으로 다른 입체 이성질체가 거의 없음) 각각의 부분 입체 이성질체 또는 에난티오머 뿐만 아니라 그러한 이성질체들의 혼합물도 모두 포함한다. (화학 구조식에서, 과상선, 예를 들면 화학식 I의 43번과 28번 위치의 과상선은 R 또는 S 배향중 어느 하나를 나타낸다).
- <205> 특별한 언급이 없는한, 본 명세서에 도시된 화학 구조식은 하나 이상의 동위원소가 농축된 원자들이 존재한다는 점에서만 구별되는 화합물들도 포함한다. 예를 들면, 수소 원자가 중수소나 삼중수소로 치환되거나, 탄소 원자가 <sup>13</sup>C 또는 <sup>14</sup>C가 농축한 탄소 원자로 치환된 것을 제외하고는, 본 발명의 화학 구조식과 동일한 화학식을 갖는 화합물들도 본 발명의 범위에 포함된다.
- <206> 전술한 바와 같은, JQA-함유 라파로그(즉, 43-JQA 함유 라파로그)는 43번 이외의 다른 위치의 0,1,2,3,4,5,6 또는 7개(또는 그 이상)의 치환기 부분 또는 작용기들에 비추어볼때 상응하는 라파마이신의 43-JQA-함유 유도체와 구별될 수 있다. 본 발명의 한 부류의 라파로그는 라파마이신에 비하여 다른 추가의 변형이 없는, 즉, 43번 위치에서의 JQA에 의한 변형 이외에는 다른 변형이 없는 JQA-함유 라파로그를 포함한다. 다른 부류는 C7, C13, C14, C24, C28 및 C30 위치중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 전부의 위치에서 추가의 변형(들)을 갖는 JQA-함유 라파로그를 포함한다. 라파로그 구조의 변형은 종래 공지된 다수의 라파로그에 대하여 이미 알려져 있으며(WO 99/36553호 공보의 표 III 및 리벌스 등, 1997, Proc Natl Acad Sci USA 94: 7825-7830 참조), 본 발명에도 이를 쉽게 적용할 수 있다. 또한, 본 명세서에 참고 인용한 W001/14387호, 특히 제 24-30면에는 JQA-함유 라파로그의 구성에 사용될 수 있는 라파마이신에 대해 공지된 변형 방법들을 수정 및 조합한 예가 개시되어 있다.
- <207> 본 발명의 방법을 실시하는데 특히 바람직한 JQA-함유 라파로그의 한 하위 집단은 R<sup>7a</sup>가 OMe 이외의 것인 화합물(또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염)이다. 이러한 하위 집단("C7 JQA-함유 라파로그")은 R<sup>7a</sup>와 R<sup>7b</sup>중 하나가 H이고 다른 하나가 -R<sup>A</sup>, -Z-R<sup>A</sup>, -Z-(CO)R<sup>A</sup>, -Z(CO)Z-R<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, 및 -NSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>이며, 각각의 Z는 독립적으로 O, S 또는 NR<sup>A</sup>인 화합물을 포함한다. 이와 같은 하위 집단을 더 구체적으로 설명하면, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 에테르, 헤테로아릴 에테르 또는 벤질 에테르, 및 -NH(CO)OR<sup>A</sup>, -NH(CO)R<sup>A</sup>, -NH(SO<sub>2</sub>)R<sup>A</sup> 또는 -NH(SO<sub>2</sub>)NHR<sup>A</sup>(식중, R<sup>A</sup>는 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 이소프로필, 부틸, 벤질등이거나, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 예컨대 p-톨릴임)로 이루어진 군중에서 선택된 C7 치환기를 함유하는 JQA-함유 라파로그이다. 상기 하위 집단에 속하는 특정한 화합물의 구체예에 있어서, R<sup>7a</sup>와 R<sup>7b</sup>는 독립적으로 H; 치환되거나 치환되지 않은 C2-C8 선형, 분지형 또는 시클릭 알케닐, 알콕시 또는 알킬머캡토; 및 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시, 아릴머캡토 또는 헤테로아릴머캡토로 이루어진 군중에서 선택된다. 상기 하위 집단에 속하는 화합물로서는, R<sup>7a</sup>가 H; (R<sup>7a</sup>와 함께) =O; 알콕시; 알킬머캡토; 아미노(1차, 2차, 3차 또는 4차); 아미도; 카르바메이트; 아릴 또는 치환된 아릴; 페닐 또는 치환된 페닐; 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 예를 들면 치환되거나 치환되지 않은 티오펜, 푸릴, 인돌릴 등; 또는 벤질옥시 또는 치환된벤질옥시인 화합물들을 들 수 있다. 본 발명의 방법을 실시하는데 사용할 수 있는 그밖의 구체적인 C7 JQA-함유 라파로그에는, R<sup>7a</sup>와 R<sup>7b</sup>중 하나가 H이고, 다른 하나는 -OEt, -O-프로필, -O-부틸, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH, -O-벤질, -O-치환된 벤질(예를 들면, 3-니트로-, 4-클로로-, 3-요오도-4-디아조, 3,4-디메톡시 및 2-메톡시), -S-Me, -S-페닐, -O(CO)Me, 알릴, -CH<sub>2</sub>C(Me)=CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>-CCH, -OCH<sub>2</sub>-CC-Me, -OCH<sub>2</sub>-CC-Et, -OCH<sub>2</sub>-CC-CH<sub>2</sub>OH 또는 2,4-디메톡시페닐, 2,4,6,-트리메톡시페닐, 푸라닐, 티오펜, 메틸티오펜, 피롤릴 및 인돌릴로부터 선택되는 것인 화합물들이 포함된다. 특히 바람직한 C7-변형된 JQA-함유 라파로그는 C7에서 치환되거나 치환되지 않은 방향족 에

테르, 치환되거나 치환되지 않은 벤질 에테르 또는 카르바메이트 부분을 가진 것들이다. C7-변형된 화합물의 구체예에 있어서, C43 위치의 치환기는 어느 한 입체 화학적 배향으로(또는 이성질체들의 혼합물로서) 존재할 수 있다. C7 JQA-함유 라파로그는 이외에도 1,2,3,4,5 또는 그 이상의 수의 다른 위치에서 상응하는 C7-변형된 라파마이신과 또 다른 차이점을 가질 수 있다.

<208> 43 JQA-라파마이신과 C7 JQA-함유 라파로그가 특히 관심을 끈다.

<209> 본 발명의 방법을 실시하는데 특히 바람직한 JQA-함유 라파로그의 또 다른 하위 집단은 C24와 C30 위치의 치환기가 둘 모두 (=O)이외의 것인 화합물들이다. 그중에서도, C30과 C24 치환기가 WO 99/36553호에 개시된 것인 화합물들이 바람직하다. 이러한 하위 집단에는, R<sup>C30</sup> 및 R<sup>C24</sup>가 모두 OH이고, R<sup>C7a</sup>와 R<sup>C7b</sup>중 하나는 해당 위치에 앞에서 설명한 바와 같은 치환기들, 예를 들면 WO 01/14387호에 개시된 C7 치환기들을 포함하는 화합물들이 포함된다. 특히, R<sup>C7a</sup>와 R<sup>C7b</sup>중 하나는 치환되거나 치환되지 않은, 시클릭 지방족, 아릴, 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴인 화합물들이 바람직하다. 이러한 하위 집단에 속하는 다른 화합물로서는, 1,2,3,4 또는 5개의 히드록실기에 에피머화, 플루오르화, 알킬화, 아실화 또는 기타 에스테르, 카르바메이트, 카르보네이트 또는 우레아 형성 반응을 통해 변형된 것인 화합물을 들 수 있다. 구체적인 예를 들면, C28과 C30 위치의 히드록실기가 알킬화, 아실화 또는 카르보네이트 형성 반응을 통해 연결된 것인 JQA-함유 라파로그가 있다.

<210> 또 다른 바람직한 JQA-함유 라파로그의 하위 집단은, WO99/36553호에 개시된 바와 같이, C13과 C28위치중 하나 또는 둘 모두에 F를 함유하며 JQA-함유 라파로그 분자의 다른 위치에 추가의 변화가 존재하거나 존재하지 않는 모노플루오로 및 디플루오로-JQA-함유 라파로그이다.

<211> 또 다른 바람직한 JQA-함유 라파로그의 하위 집단은, =O를 제외한 R<sup>C24</sup>를 가지며, 마찬가지로 라파마이신과 비교하여 다른 위치에 하나 이상의 변화가 존재하거나 존재하지 않는 화합물이다.

<212> 그밖의 바람직한 JQA-함유 라파로그로는, R<sup>C14</sup>가 OH인 화합물이 있다.

<213> 또한, 본 발명은 라파마이신의 1,2,3,4 또는 5,6 위치에서 탄소간 이중 결합중 하나 이상이 포화되고, 또한 분자내의 다른 위치에, 예를 들면 C7, C13, C24, C28 및/또는 C30중 하나 이상에 변화가 존재하거나 존재하지 않는 JQA-함유 라파로그도 포함한다. 본 명세서에 개시된 화합물에서는, 당업자에게 알려진 통상의 방법에 의해, C3, C4 이중 결합은 에폭시화될 수 있고; C6 메틸기는 -CH<sub>2</sub>OH 또는 -CH<sub>2</sub>OMe로 치환될 수 있으며; C42 메톡시 부분은 탈메틸화될 수 있음을 알아야 한다.

<214> **합성 방법**

<215> 발효에 의해서, 그리고 전부 합성에 의해서 라파마이신을 제조하는 방법은 잘 알려져 있다. 발효 생성물로서 여러가지 라파로그를 제조하는 방법도 알려져 있다. 이러한 라파로그에는, 라파마이신의 특징적인 시클로헥실 고리 또는 피페콜레이트 고리 대신에 다른 부분을 함유하는 다른 라파로그, 뿐만 아니라 C7-탈메틸 라파마이신, C29-탈메틸-라파마이신 및 C29-탈메톡시 라파마이신이 포함된다.

<216> 라파마이신 및 구조적으로 관련된 매크롤라이드를 다양하게 화학적으로 변형시키기 위한 방법과 재료가 당분야에 잘 알려져 있다. 이러한 라파마이신 및 각종 라파로그에 대한 화학적 변형 방법이 WO/014387호의 표 I에 기재된 특허 공보에 개시되어 있으며, 이는 본 발명을 실시하는데 적용될 수 있는 기술 수준과 화학 합성 기술 분야의 지식, 생성물 회수, 정제 및 제제화를 설명하는데 도움이 된다. 소정의 라파로그를 제조하는데 사용할 수 있는 몇가지 대표적인 변형 방법 및/또는 참고 문헌을 이하에 간략히 설명하였다.

변형된 고리 위치	참고 문헌
C7	루엔고 등, J Org Chem 59, 6512(1995); Chem & Biol 2(7), 471-481 (1995)
C14	슈베르트 등, Angew Chemie Int Ed Engl 23, 167(1984)
C20	넬슨, 미국 특허 제 5,387,680호
C24	미국 특허 제 5,373,014호와 제 5,378,836호; 레인 등, Synthesis 1975, p.136
C30	루엔고 등, Tet Lett 35, 6469 (1994)

<218> 또한, 라파마이신의 플루오르화 에스테르, 아마이드 에스테르, 카르바메이트, 아미노에스테르, 설로네이트 및 설파메이트, 그리고 설포닐카르바메이트와 관련된 재료 및 방법에 관해서는, 미국 특허 제 5,100,883호,

5,118,677호, 5,118,678호, 5,130,307호, 5,177,203호 및 5,194,447호를 참조할 수 있다.

<219> 또한, 라파마이신을 28-에피라파마이신으로 전환시키는 방법은 WO/014387호에 개시된 바와 같이 용이하게 수행할 수 있다. 상기 국제 특허 공보에는 라파마이신에 대한 여러가지 다른 공지의 화학적 변형을 수행하기 위한 재료와 방법도 개시되어 있다. 또한, 상기 국제 특허 공보에 인용된 자료와 미국 특허 출원 2001/0010920호도 참조할 수 있다. 본 발명을 실시함에 있어서, 28-에피 라파마이신을 라파마이신 대신 사용하여, 본 발명에 따라 43 위치에서 변형된 23-에피 라파로그를 얻을 수 있다.

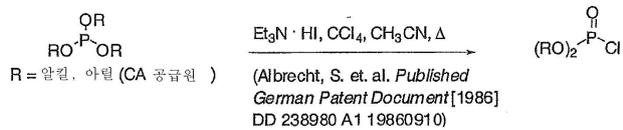
<220> 유사하게, 24번과 30번중 어느 하나 또는 둘 모두의 위치에서의 케톤의 환원 반응은 공지의 방법을 사용하여, 예를 들면 라파마이신 자체로 종래 사용되었으나 현재는 C-43 라파로그에 적용되는 방법을 사용하여, 본 발명에 따라서 43번 위치에서 변형된 상응하는 24-히드록실-, 30-히드록실- 또는 24,30-테트라히드로-라파로그를 얻을 수 있다.

<221> 또한, 43-JQA-라파로그를 제조하는데 중간체로서 유용한 라파로그는 직접적인 생합성에 의해, 예를 들면 카즈등의 WO 93/13663호 및 W097/02358호에 개시된 바와 같이 제조할 수 있다. 또한, 이외의 생물학적 방법에 관해서는 문헌 [코우 등, 1988, J. Bacteriology 180 (4):809-814]을 참조할 수 있다.

<222> 본 발명의 라파로그는 당분야에 알려진 방법과 재료를 사용하여 본 명세서에 안내된 합성 절차에 따라 당업자에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 본 발명에 참고 인용한 자료에 설명되거나 언급된 공지의 방법들로부터 적당한 방법과 재료를 채택할 수 있다. 본 명세서에서는 구체적인 합성 방법을 안내하고 그 실시예를 개시하였다. 당업자라면, 이러한 방법과 재료를 개조하여, 예를 들면 합성중에 민감한 부분에는 적절한 보호기를 부가한 후에 더이상 불필요할 경우에는 그 보호기를 제거하는 등의 방식으로 개조하여, 실시할 수 있으며, 다른 합성 방법을 용이하게 결정할 수 있다는 것을 잘 알것이다.

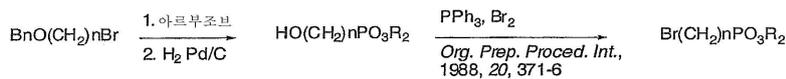
<223> 바람직한 변형 방법을 이하에 도시하였다. 하기 반응식에는 전술한 C-43 인 함유 라파로그를 제조하기 위한 시약의 제조 절차가 포함된다:

<224> 디아킬/디아릴 클로로포스페이트의 제조



<225>

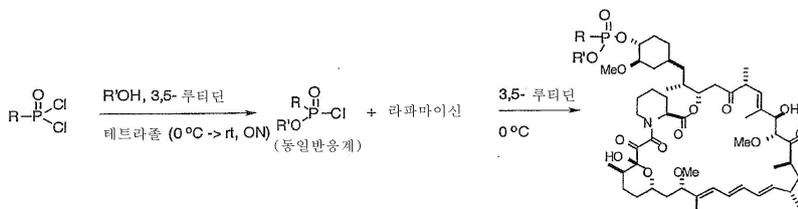
<226> 알킬 할라이드 포스포네이트의 제조



<227>

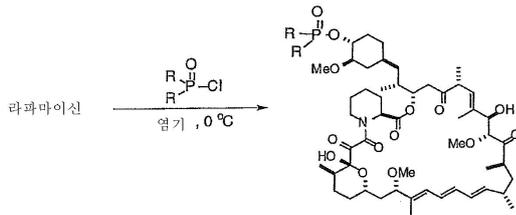
<228> 전술한 바와 같은 종류의 시약을 사용하여 본 발명의 특정한 라파로그를 제조하기 위한 합성 경로를 하기 반응식 I 과 II에 나타내었다.

<229> 경로 I(2 단계, 하나의 포트(pot))



<230>

<231> 경로 II(1 단계)



<232>

<233> 본 발명의 화합물의 합성은 종종, 상기 반응식에 나타낸 바와 같이 소정의 부분 "J", 예를 들면 포스포릴 클로라이드를 활성화된 형태(예를 들면 (R)(RO)P-Cl 또는 RR'P(=O)-Cl 등)로 제조하고, 그 반응 물질을 소정의 생성물을 얻을 수 있는 조건하에 라파마이신(또는 적절한 라파로그)와 반응시킨 후에, 잔류하는 반응 물질과 불필요한 부생성물로부터 소정의 생성물을 회수하는 단계를 포함한다. 통상의 방법과 재료를 사용해서 보호기를 선택하여 부가한 후에 적절한 때에 제거할 수 있다.

<234> 본 발명의 화합물의 정제

<235> 라파마이신 및 각종 라파로그를 정제하기 위한 여러 가지 재료와 방법이 과학 문헌과 특허 공보에 기재되어 있으며, 이들을 사용하여 본 발명의 화합물을 정제할 수 있다. BIOTAGE 사전 충전형 카트리지 시스템을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피가 특히 효과적이다. 대표적인 절차를 하기 실시예에 설명하였다.

<236> 본 발명의 화합물의 물리화학적 특성규명

<237> 라파로그의 실제, 순도 및 화학적/물리학적 특성은 HPLC, 질량 스펙트럼 분석, X선 결정 분석 및 NMR 분광분석을 비롯한 공지의 방법과 재료를 사용하여 결정 또는 확인할 수 있다. 역상 HPLC 분석(분석 컬럼, 입자 크기 3 마이크론, 소공 크기 120Å, 50°C 항온 조건 및 이동상 50% 아세토니트릴, 5% 메탄올 및 45% 물(부피 기준), 예를 들면 등비 용출 시스템에서 생성물과 불순물 피이크를 용출한 후에 280 nm에서 UV 검출), 통상 3초의 이완 지연 시간을 사용하는 고분해능 1D <sup>1</sup>H 및 <sup>31</sup>P NMR 스펙트럼이 유용한 것으로 밝혀졌다. 또한, 잔류하는 라파마이신 또는 라파로그 부생성물의 농도를 평가하는 데는 특히 정상 HPLC를 사용할 수 있다. 잔류하는 용매, 중금속, 수분 및 생물학적 물질은 통상의 방법을 사용하여 분석할 수 있다.

<238> 본 발명의 화합물의 생물학적 특성규명

<239> 라파로그의 생물학적 특성은 공지의 방법과 재료, 예를 들면 FKBP-12에 대한 결합, T 세포 증식의 억제, 항진균 활성, 시험관내 또는 생체내 항종양 활성(예를 들면 시험관내 및/또는 생체내에서 1종 이상의 암 세포주에 저항하는 활성), 면역억제 활성 및 FKBP- 및 FRAP-함유 융합 단백질에 의존하는 3-하이브리드 분석에 있어서의 활성을 측정하는 분석법을 사용하여 확인할 수 있다. 여러가지 분석법의 예가 본 명세서에 참고 인용한 문헌 [소버라 등, Drugs of the Future 2002, 27(1): 7-13]에 개시되어 있다.

<240> 다음과 같은 분석법이 FKBP12에 대한 라파로그의 결합에 관한 특성규명에 있어서는 특히 바람직하다.

<241> 결합 특성, 검정법

<242> 라파마이신은 인체 단백질 FKBP-12에 결합하여, 효모 단백질 TOR1 및 TOR2에 대한 인체의 상대 단백질인 hFKBP12 및 FRAP와 함께 3부 착물을 형성하는 것으로 알려져 있다. 라파로그는 인체 FKBP12에 결합하는 능력 및/또는 인체 FKBP12 및 인체 FRAP(또는 융합 단백질 또는 FRB 도메인을 함유하는 분절)와 3부 착물을 형성하는 능력에 관하여 라파마이신과 비교하고 특성 규명할 수 있다. 이에 관해서는 WO 96/41865호(클렉슨 등)를 참조할 수 있다. 상기 국제 출원 공보에는 화합물이 FKBP 12에 결합하는 능력 또는 인체 FKBP12 및 인체 FRAP의 FRB 도메인을 각각 포함하는 단백질과 3부 착물을 형성하는(즉, 헤테로이합체화하는) 능력을 정량하는데 사용할 수 있는 각종 재료와 방법이 개시되어 있다. 기타 유용한 분석법으로는, 세포를 이용한 전자 분석법이 있으며, 여기서는 라파로그가 3부 착물을 형성하는 능력을 당해 화합물의 존재하에 작제된 포유류 세포에 의해 생성된 리포터 유전자의 농도 관찰치와의 상관 관계에 의해서 간접적으로 측정한다. 이에 상당하는 세포를 이용한 분석법을 작제된 효모 세포에서도 수행할 수 있다. 이에 관해서는 WO 95/33052호를 참조할 수 있다.

<243> 본 발명의 라파로그는 생리학적으로 허용 가능한 것(즉, 라파로그를 사용하고자 하는 대상인 세포 또는 유기체에 대하여 부당한 독성이 없고, 동물에게 경구 또는 비경구 투여될 수 있고/있거나 특정한 경우에 필요에 따라

서는 세포막 및 기타 막을 교차할 수 있는 것이 바람직한 경우가 많다.

- <244> 경우에 따라서는, 예를 들면 항진균 용도에 사용하거나 유전학적으로 작제된 생물학적 스위치를 개시하고자 하는 경우에는, 변이체 또는 진균 결합 단백질에 대한 결합 능력이 인체의 상대 결합 단백질보다 더 큰 라파로그가 바람직하다. 변이체 결합 단백질의 예로서는, 인체 FKBP가 있는데, 여기서 Phe36은 다른 아미노산, 바람직하게는 발린 또는 알라닌과 같은 용적이 작은 아미노산으로 치환되어 있다. 예를 들면, 상기 화합물은 인체 FKBP12에 결합하는 것보다 적어도 1차 이상의 범위로 변이 FKBP에 더 우세하게 결합할 수 있으며, 경우에 따라서는, 인체 FKBP12에 결합하는 것보다 2차 이상 또는 3차 이상의 크기로 변이 FKBP에 우세하게 결합할 수 있는데, 이러한 사실은 과학적으로 유효한 또는 당분야에서 허용되는 분석 방법을 사용하여 확인할 수 있다.
- <245> 본 발명의 다양한 라파로그의 인체 KKB12, 이의 변형체 또는 기타 면역필린 단백질에 대한 결합 친화도는 FKBP의 경우에 사용되는 공지의 방법을 이용하여 측정할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물이 당해 단백질의 공지 리간드의 결합과 경쟁하는 능력을 측정할 수 있다. 이에 관해서는, 문헌 [시에르키에르카 등, 1989, Nature 341, 755-757]을 참조할 수 있다(시험 화합물은 FKBP에 대한 표지화된 FK506 유도체의 결합과 경쟁한다).
- <246> 본 발명의 특정한 라파로그는 인체 FKBP12에, 진술한 바와 같은 이것의 변이체에, 또는 상기 FKBP 도메인을 함유하는 용합 단백질에 결합하는데, 이때 Kd 값은 직접 결합 측정법(예: 형광 켄칭법), 경쟁 결합 측정법(예: FK506과 경쟁), FKBP 효소 활성(로타마제)의 억제 분석법 또는 기타 평가 방법에 의해 측정하였을 때, 약 200 nM 이하, 더욱 바람직하게는 약 50 nM 이하, 보다 더 바람직하게는 약 10 nM 이하, 가장 바람직하게는 약 1 nM 이하이다.
- <247> 공지의 경쟁적 결합 FP 분석법이 W099/36553호 및 W096/41865호에 개시되어 있다. 이러한 분석법에 의하면, 주어진 화합물에 대한 IC50 값을 시험관내에서 측정할 수 있는데, 이 값은 당해 화합물이 표지화된 FKBP 리간드, 예를 들면 FK506과 경쟁하여 FKBP 단백질에 결합하는 능력을 시사한다.
- <248> 본 발명의 화합물의 한 바람직한 부류는 경쟁적 결합 FP 분석(예를 들면 형광 처리된 FK506 표준 물질 사용)에서, 주어진 FKBP 도메인과 리간드 쌍, 예를 들면 인체 FKBP12 또는 10개 이하의 아미노산 치환, 바람직하게는 1-5개의 아미노산 치환에 의한 이것의 변이체에 대하여, IC50 값이 1000 nM 이상, 바람직하게는 300 nM 이상, 더욱 바람직하게는 100 nM 이상, 가장 바람직하게는 10 nM 이상이다.
- <249> 라파로그가 키메라 단백질을 다합체화하는 능력은, 이와 같은 다합체화에 의해 개시되는 사건의 발생 여부를 확인함으로써 세포 의존 분석법으로 측정할 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 FKBP 도메인과 하나 이상의 이펙터(effector) 도메인을 함유하는 제 1 키메라 단백질을 암호화하는 DNA, 뿐만 아니라 FRB 도메인과 하나 이상의 이펙터 도메인을 함유하며 다합체화될 경우 생물학적 반응을 활성화시킬 수 있는 제 2의 키메라 단백질을 암호화하는 DNA를 포함하고 그러한 DNA를 발현할 수 있는 세포를 사용할 수 있다. 또한, 키메라 단백질의 다합체화에 대하여 반응성이 있는 조절 요소(즉, 프로모터)의 전사 제어하에 리포터 유전자를 더 함유하는 세포를 사용하는 것이 더욱 바람직하다. 이와 같이 작제된 세포에 있어서 구체적인 성분 및 그 용도에 관해서는, W099/36553호와 W096/41865호 및 본 명세서에 참고 인용한 다른 국제 특허 출원 공보를 참조할 수 있다. (또한, 당해 라파로그에 대하여 반응성이 있는 세포 및 동물을 제공하도록 핵산을 설계, 조립 및 전달하는 방법 및 이와 같은 시스템의 사용에 관한 추가의 정보에 대해서는 W099/10510호를 참조할 수 있다. 세포는 증식된 것 또는 배지에 유지시킨 것일 수 있다. 라파로그를 배지에 참가하고, 적당한 항은 배양 기간(유전자 발현 및 분비가 가능한 기간, 예를 들면 수 시간 또는 밤새)이 경과한 후에, 리포터 유전자 생성물의 존재를 측정한다. 양성 결과, 즉, 다합체화는 리포터 유전자 생성물의 출현을 통해 관찰하였을 때 리포터 유전자의 전사와 상관 관계를 갖는다. 리포터 유전자 생성물은 검출이 용이한 단백질(예를 들면, ELISA에 의해 검출)이거나, 검출이 용이한 생성물을 생성시키는데 촉매 작용을 할 수 있는(예를 들면 착색된) 것이다. 이와 같은 분석을 수행하는데 적절한 세포주를 생성하기 위한 재료와 방법은 본 명세서에 개시한 바와 같은 국제 특허 출원 공보들에 기재되어 있다. 통상 사용되는 표적 유전자로서는, 예컨대 SEAP, hGH, 베타-갈락토시다제, 녹색 형광 단백질 및 루시페라제를 들 수 있으며, 이들로 인해서 용이한 분석이 가능하다.
- <250> 진술한 바와 같은 분석 방법에 의하면, 소정의 IC50 값 및/또는 결합 특성을 갖는 라파로그를 선택할 수 있다. 경쟁적 결합 FP 분석법에 의하면, 소정의 IC50 값 및/또는 대조군인 FK506에 비하여 변이 FKBP 또는 야생형 FKBP에 우선적으로 결합하는 특성을 갖는 라파로그를 선택할 수 있다.
- <251> **용도**
- <252> 본 발명의 라파로그는 W094/18317호, W095/02684호, W096/20951호, W095/41865호, W099/36553호 및 W001/14387

호에 개시된 바와 같이, 예를 들면 소정의 유전자의 전사를 제어 가능한 방식으로 활성화시키거나, 표적 유전자를 삭제하거나, 세포괴사를 활성화시키거나, 유전자 요법을 비롯한 배지에서 증식하는 작제된 세포 또는 유기체 전체에 있어서 다른 생물학적 사건을 개시하는데 사용할 수 있다. 또한, 본 발명의 특정한 화합물은 면역억제 및/또는 항암 및/또는 항염증 활성 및/또는 항증식 및/또는 항진균 활성, 및/또는 시험관내에서 흉선 세포 증식을 억제하는 활성을 가지며, 이러한 활성은 통상의 분석 방법을 통해서 정량 및 비교될 수 있다. 그러므로, 본 발명의 화합물은, 장기 또는 조직 이식 거부 반응; 자가면역 질병, 예를 들면 루푸스, 류마티스성 관절염, 당뇨병 및 다발성 경화증; 진균 감염증, 염증성 질환(예를 들면 건선, 아토피 피부염, 지루증, 염증성 장 질환 및 폐렴, 예전대 천식, 만성 폐색성 질환, 기종, 기관지염 등; 과증식성 혈관 질환(예를 들면 혈관 스텐트 삽입후의 재발협착)(수사 등, Circulation, 2001, 103: 192-195 참조). 결절성 경화증(키아트코브스키 등, Human Molecular Genetics, 2002, vol 11, No. 5, pp 525-534 참조) 및 특정암(예유방, 전립선, 난소, 폐, 췌장, 결장, 머리와 목, 교모세포종 또는 뇌의 다른 암, 흑색종 및 경부암), 특히 PTEN-결핍 종양과 같은 증후군(네샷 등, PNAS 98(18): 10314-10319; 팟시패니아 등, PNAS 98(18) 01320-10325; 밀스 등 PNAS 98(18): 10031-10033; 히달고 등, Oncogene (2000) 19, 6680-6686 참조)을 치료 또는 억제하는데 유용하다. 본 발명의 특정한 화합물은 과골세포 기능을 억제하는 능력을 갖는 바람직한 화합물로서, 골다공증, 특히 폐경 증상 부근 및 이후와 관련된 골다공증과 같은 허약 골 질환에 걸린 환자를 치료하는데 유용할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 과제트 병, 고갈습혈증 관련 골수종 및 기타 유형의 골다공 증상 및 관련 질환, 예를 들면 퇴행기 골다공증, 유형 I 또는 폐경후 골다공증, 유형 II 또는 고령 골다공증, 발육기 골다공증, 특발성 골다공증, 내분비 이상, 갑상선 기능항진증, 성기능부전, 난소 이상 또는 터너 증후군, 부신피질 기능항진증 또는 쿠싱(Cushing) 증후군, 부갑상선 기능항진증, 골수 이상, 다발성 골수종 및 관련 증상, 전신성 형질세포증, 과중성 종양, 고셔병, 연결조직 이상, 골형성 부전증, 호모시스틴요증, 엘러스-단로스(Ehlers-Danos) 증후군, 마판(Marfan) 증후군, 멩크(Menke) 증후군, 부동화 또는 무중력 상태, 수텍(Sudeck) 아트로피, 만성 폐색성 폐 질환, 만성 헤파린 투여 및 만성 항정간제 약물 섭취 증상을 갖거나, 그러한 위험이 있는 환자를 치료하는데 투여하는 것도 고려할 수 있다.

<253> 이와 같은 용도의 몇가지를 이하에 더 상세히 설명하였다.

<254> **1. 조절된 유전자 요법**

<255> 많은 경우에, 치료학적 유전자를 뜻대로 스위치 온 또는 오프하거나, 그 발현 수준을 적정할 수 있는 가능성은 치료학적 효능면에서 중요하다. 본 발명은 인체 유전자 요법의 맥락에서 치료학적 표적 유전자의 발현 조절을 달성하는데 적합하다. 일례를 들면, 한쌍의 융합 단백질(하나는 FRAP 단백질의 하나 이상의 FKBP:라파아미신 결합 도메인(즉, "FRB" 도메인)을 함유하고, 다른 하나는 하나 이상의 FKBP 도메인을 함유함), 융합된 단백질을 이합체화할 수 있는 본 발명의 라파로그 및 표적 유전자 작제물을 사용한다. 융합 단백질중 하나는 DNA-결합 도메인, 바람직하게는 상기 포머란츠 등의 문헌에 이중 이펙터 도메인으로서 기재되어 있는 복합 DNA-결합 도메인을 포함한다. 제 2의 융합 단백질은 상기 이중 이펙터 도메인에 관한 전사 활성화 도메인을 포함한다. 따라서, 2가지 융합 단백질을 모두 결합할 수 있는 라파로그는 이들을 효과적으로 가교시킨다. 이러한 키메라 단백질을 암호화하고 그 발현을 유도할 수 있는 DNA 분자를 작제하고자 하는 세포내로 도입시킨다. 또한, DNA-결합 도메인이 결합할 수 있는 DNA 서열에 연결된 표적 유전자를 세포내로 도입시킨다. 작제된 세포 또는 그들과 라파로그의 자손(상기 세포를 동물 또는 환자에게 투여함으로써 얻어짐)은 전사 인자 복합체의 조합을 유도하므로, 표적 유전자를 발현시킨다. 유사한 성분들의 구성 및 용도가 PCT/US93/01617호 및 W096/41865호(클락슨 등)에 개시되어 있다. 실제로, 표적 유전자 발현 수준은 키메라 전사 인자 복합체의 수 또는 농도의 함수이어야 하며, 이러한 수나 농도는 라파로그 농도의 함수이다. (라파로그의) 용량 반응성 유전자 발현이 통상적으로 관찰된다.

<256> 라파로그를 필요에 따라 수용자에게 투여하여 표적 유전자의 전사를 활성화시킬 수 있다. 라파로그의 결합 친화도, 소정의 반응, 투여 방식, 라파로그 및/또는 표적 유전자 mRNA의 생물학적 반감기, 존재하는 작제 세포의 수에 따라서 다양한 프로토콜을 사용할 수 있다. 라파로그는 다양한 경로를 통해, 예를 들면 비경구 또는 경구 투여될 수 있다. 투여 회수는 전술한 바와 같은 인자들에 좌우될 것이다. 라파로그는 환약, 분말, 또는 분산액으로서 경구 투여되거나; 흡입; 설하; 흡입; 또는 혈관내, 복강내, 근육내, 피하 또는 동맥내 주사에 의해 투여될 수 있다. 라파로그 (및 단량체 형태의 길항 화합물)는 다양한 투여 경로에 대하여 당업자에게 잘 알려진 통상의 방법과 재료를 사용하여 제제화할 수 있다. 정확한 투여 용량과 방법은 전술한 인자들에 좌우되며, 담당 의사 또는 인체 또는 동물 보호 관리자 의해 결정될 것이다. 대부분의 경우에, 투여 방식은 실험적으로 결정될 것이다.

<257> 라파로그에 의한 전사 활성화가 반전 또는 종료될 경우에, 라파로그의 투여를 종료한다. 또한, 필요에 따라서, 라파로그와 경쟁할 수 있는 단량체 화합물을 투여할 수 있다. 따라서, 부작용이 있거나 치료 효과를 중지하고자 하는 경우, 신속한 역전이 필요하다면, 이합체화에 대한 길항물질을 임의의 편리한 방식으로, 구체적으로 혈관 내로 투여할 수 있다. 다른 방법으로, 활성화 도메인(또는 전사 사일런서(silencer))에 리간드 결합 도메인을 제공할 수 있다.

<258> 또 다른 방법으로서, 전술한 바와 같은 FRB 및 FKBP 도메인을 함유하되 DNA 결합 도메인 또는 전사 활성화 도메인 대신에 세포 신호화 도메인을 함유하는 한쌍의 키메라 단백질을 발현하도록 세포를 작제한다. 이와 같은 신호화 도메인은 그것의 응집화, 이합체화, 올리고머화, 개시 세포 사멸, 증식 또는 분화에 관하여 잘 알려져 있다. 이러한 방법에 의하면, 본 발명의 라파로그의 용도에 참조할 만한 문헌에 개시되어 있는 바와 같이, 유전학적으로 작제된 세포 또는 그들이 존재하는 유기체에서 라파로그에 의해 매개되는 방식으로 세포 신호화를 조절할 수 있다. 이에 대해서는, 국제 특허 출원 PCT/US94/01617호 및 PCT/US94/08008호를 참조할 수 있다.

<259> 임의의 용도에 있어서 라파로그의 구체적인 투여 용량은 치료 용량 모니터링에 사용되는 절차에 따라서 결정할 수 있으며, 용량 모니터링시에는 특정한 발현도가 장시간에 걸쳐, 예를 들면 약 2 주 이상 지속될 필요가 있으며, 개인을 반복적으로 치료하거나 단시간에 걸쳐 라파로그를 긴 간격을 두고, 예를 들면 2 주 이상의 간격으로 반복 투여한다. 소정 범위내의 라파로그 투여량이 반응 여부에 따라 주어지고 모니터링으로써, 시간-발현도 관계를 얻을 수 있으며, 치료학적 반응도 관찰할 수 있다. 그 기간동안 관찰된 수준과 치료 반응에 따라서, 다음 차례에는 보다 많거나 작은 용량을 제공할 수 있다. 이러한 과정은 치료 범위내의 용량을 얻을 때까지 반복된다. 라파로그를 장기적으로 투여할 경우, 라파로그의 지속 투여량이 일단 결정된 후에, 연장된 시간 간격으로 분석을 행하여 세포계가 적절한 반응과 발현 생성물의 농도를 제공하고 있는지를 확인한다.

<260> 세포계는 여러 가지 변수에 좌우되며, 그러한 변수로서는 라파로그에 대한 세포 반응, 발현의 효율 및 경우에 따라서는 분비 농도, 발현 생성물의 활성, 시간과 상황에 따라 달라지는 환자의 특별한 요구, 각각의 세포의 손실 또는 발현 활성의 결과인 세포 활성의 손실 속도 등을 들 수 있다.

<261> **2. 재조합 단백질과 바이러스의 생성**

<262> 상업 및 연구용 재조합 치료용 단백질의 생성은, 그 단백질을 높은 정도로 발현하도록 작제된 포유류 세포주를 사용함으로써 달성되는 경우가 많다. 박테리아나 효모가 아닌 포유류 세포를 사용하는 방법은 단백질의 적절한 기능이 이종 세포에 의해 통상 수행되는 것이 아닌 전사후 수정을 필요로 할 경우에 처방된다. 이러한 방식으로 상업상 생성되는 단백질의 예로서는, 에리스로포에틴, 조직 플라스미노겐 활성화제, 혈액 응고 인자, 예컨대 인자 VIII:c, 항체 등을 들 수 있다. 이와 같은 방식으로 단백질을 생성하는 비용은 작제된 세포에서 달성되는 발현의 정도와 직접 관련이 있다. 상기 단백질의 생성에 따르는 제2의 제한은 숙주 세포에 대한 독성이다. 단백질 발현은 세포가 고밀도로 성장하는 것을 방지하므로, 생산도를 급감시킨다. 그러므로, 앞서 유전자 조절 요법에 서도 설명한 바와 같이, 단백질 발현을 면밀하게 조절하는 능력에 의하면, 세포가 단백질 생성의 부재하에서도 고밀도로 성장할 수 있다. 최적의 세포 밀도를 얻은 후에만, 유전자의 발현이 활성화되고 단백질 생성물을 수확하게 된다.

<263> 유사한 문제를 상업용(예: 유전자 요법) 및 실험용 재조합 바이러스를 생성하기 위한 "패키징 라인"의 작제와 사용에 있어서도 당면하게 된다. 이러한 세포주는 불완전한 재조합 게놈이 존재하는 감염성 바이러스 입자를 조합하는데 필요한 바이러스 단백질을 생성하도록 작제된다. 이와 같은 패키징 라인에 의존하는 바이러스 벡터에는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 및 아데노관련 바이러스가 포함된다. 후자의 경우에, 패키징 라인으로부터 얻어지는 바이러스 원료의 역가는 바이러스 rep 및 cap 단백질의 생성 농도와 직접 관련이 있다. 그러나, 이러한 단백질은 숙주 세포에 대한 독성이 높다. 그러므로, 고역가 재조합 AAV 바이러스를 제조하기는 곤란한 것으로 밝혀졌다. 본 발명은 이러한 문제점에 대한 해결 수단을 제공하며, 그 해결 수단은 rep 및 코어 유전자를 전술한 바와 같은 구성에 따른 조절 가능한 전사 인자의 제어하에 배치하여 패키징 라인을 작제할 수 있도록 하는 것이다. 패키징 세포주는 고밀도로 성장하고, 헬퍼 바이러스로 감염되고, 재조합 바이러스 게놈으로 형질감염될 수 있다. 이어서, 이합체화 작용제를 첨가하여 패키징 세포에 의해 암호화된 바이러스 단백질의 발현을 유발시켜서 고역가의 바이러스를 생성할 수 있다.

<264> **3. 생물학적 연구**

<265> 본 발명은 표적 유전자의 발현에 대한 정밀한 제어가 요구되는 광범위한 생물학적 실험에 적용할 수 있다. 이러한 것들로는 구체적으로 다음을 들 수 있다: (1) 생화학적으로 정제하고자 하는 단백질 또는 RNA의 발현; (2)

조직 배양 세포에서(또는 공학처리된 세포를 통해 생체내에서) 단백질 또는 RNA의 발현 조절; (3) 생물학적 기능을 평가하기 위해 유전자이식 동물에서의 관심있는 단백질 또는 RNA의 발현 조절; 및 (4) 유전자의 생물학적 기능을 평가하기 위해, 내인성 유전자에 대해 작용하는 또 다른 조절 단백질, 리보자임 또는 안티센스 분자를 암호화하는 유전자의 발현 조절. 유전자이식 동물 모델 및 기타 용도에 대해서는 PCT/US95/10591호의 내용을 참조할 수 있다.

<266> 또한, 본 발명은 전술한 바와 같은 용도에 유용한 키트를 제공한다. 이러한 키트는 본 발명의 키메라 단백질의 발현을 암호화하고 유도할 수 있는 DNA 작제물을 함유하고, 유전자 전사 조절과 관련된 용도에 있어서는, 키메라 단백질의 다합체화에 의해 활성화된 하나 이상의 전사 조절 요소에 연결된 표적 유전자를 함유하는 표적 유전자 작제물을 함유한다. 다른 경우에, 상기 표적 유전자 작제물은 실시자에 의해 소정의 표적 유전자를 삽입하기 위한 클로닝 부위를 함유할 수 있다. 또한, 이와 같은 키트는 2종의 재조합 단백질을 이합체화하고 표적 유전자의 전사를 활성화시킬 수 있는 이합체화 샘플을 함유할 수 있다. 또한, 키트는 세포 또는 유기체의 유전공학처리를 목적으로 제공되어, 본 발명의 라파로그를 사용한 약물-조절 세포 신호화(예를 들면 세포 증식, 분화 또는 사멸을 유도함)를 가능하게 할 수 있다.

<267> **4. 기타 약제학적 용도**

<268> 다양한 암 세포주에 대한 활성에 대해 시험된 본 발명의 화합물은 암 세포 성장을 억제하는 것으로 밝혀졌으므로, 항신생물제로서 유용하다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 다른 약물 및/또는 방사선 요법과 함께 각종 암의 성장을 치료 또는 억제하는데 사용할 수 있으며, 그와 같은 암으로서는, 백혈병과 악성 종양, 예컨대 육종과 악성 종양, 구체적으로 성상세포종, 전립선암, 유방암, 소세포 폐암 및 난소암을 들 수 있다. 이 용도는, 예를 들면 문헌 [소베라 등, "CCI-779" Drugs of the Future 2002, 27(1):7-13], WO 02/4000호 및 WO 02/13802 호에 개시되어 있는 바와 같이 라파마이신 또는 CCI779의 용도와 유사하다. 암 환자를 치료하기 위해서 본 발명의 화합물과 함께(즉, 본 발명 화합물 투여의 이전, 도중 또는 이후) 사용될 수 있는 다른 약물의 예로서는, 질로프림, 알렙터즈맵, 알트레타민, 아미포스틴, 나스트로졸, 전립선 특이성 막 항원에 대한 항체(예를 들면, MLN-591, MLN 591RL 및 MLN2704), 삼산화비소, Avastin®(또는 기타 항-VEGF 항체), 백사로텐, 블레오마이신, 부셀판, 카페시타빈, 카르보플라틴, 글리아텔 웨이퍼, 셀레코시브, 클로람부실, 시스플라틴, 시스플라틴-에피네프린 겔, 클라드리빈, 시타라빈 리포소말, 다우노루비신 리포소말, 다우노리비신, 다우노마이신, 텍스라죽산, 도세탁셀, 독소루비신, 엘리웃 B 용액, 에피루비신, 에스트라무스틴, 에토포시드 포스페이트, 에토포시드, VP-16, 엑스메스탄, 플루다라빈, 5-FU, 플베스트란트, 켈시타빈, 켈터즈맵-오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히드록시우레아, 이다루비신, 이다마이신, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 이리노테칸(또는 기타 토포이소머라제 억제제, 예를 들면 MLN576(XR11576)과 같은 항체), 레트로졸, 류코보린, 류코보린 레바미솔, 리포소말 다우노루비신, 멜파퀸, L-PAM, 메스나, 메토크렉세이트, 메톡살렌, 미토마이신 C, 미토크산트론, MLN518 또는 MLN 608(또는 flt-3 수용체 티로신 키나제, PDGF-R 또는 c-kit의 기타 억제제), 이토크산트론, 파클리탁셀, 페가드메이즈, 펜토스타틴, 포르피머 나트륨, 리툭시맵(RITUXAN®), 탈크, 타목시펜, 테모졸아미드, 테니포시드, VM-26, 토포테감, 토레미페논, 트라티즈맵(Herceptin®또는 기타 항-Her2 항체), 2C4(또는 HER-2 매개 신호화 작용을 간섭하는 기타 항체), 트레티노인, ATRA, 발루비신, 비노렐빈 또는 파미드 로네이트, 졸드로네이트 또는 다른 비스포스포네이트를 들 수 있다.

<269> 또한, 본 발명의 화합물은 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 척장(도세포), 각막, 소장 및 피부 동종 이식 및 심장 판막 이종 이식을 비롯한 이식된 조직의 거부 반응을 치료 또는 억제하는 데; 이식편-숙주 반응 질환을 치료 또는 억제하는데, 루푸스, 류마티스성 관절염, 당뇨병, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 건선, 피부염, 습진, 지루증, 염증성 장 질환, 폐렴(천식, 만성 폐색성 폐질환, 폐기종, 급성 호흡기 통증 증후군, 기관지염 등), 안구 포도막염; 성인 T-세포 백혈병/림프증; 진균 감염증; 재발협착을 포함하는 과다증식성 혈관 질환; 이식편 혈관 동맥경화증; 심장혈관 질환, 뇌 혈관 질환, 말초 혈관 질환, 예컨대 관상 동맥 질환, 뇌 혈관 질환, 동맥경화증, 죽상 동맥경화증, 비죽상 동맥경화증 또는 면역 매개 혈관 손상을 유발하는 세포 이상에 의한 혈관벽 손상, 줄종, 또는 다발성 경색성 치매와 같은 자가 면역 질환을 치료 또는 억제하는데 사용할 수 있다. 이와 같은 용도에 본 발명의 라파로그를 사용하기 위한 방법 및 재료에 관해서는 라파마이신, CCI779 또는 RAD 001에 사용하는 것들을 참조할 수 있다.

<270> 본 발명의 라파로그를 면역억제제 또는 항염증제로 사용하는 경우에, 본 발명의 라파로그는 1종 이상의 다른 면역조절제와 함께 투여할 수 있다. 이와 같은 면역조절제로서는, 아자티오프린, 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손 및 메틸프레드니솔론, 시클로포스파미드, 라파마이신, 시클로스포린 A, FK-506, OKT-3, 미코페놀레이트 및 ATG를 들 수 있으나, 이들에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 화합물을 이와 같이 면역억제 또는 염증성

증상을 치료하기 위한 약물 또는 약제와 배합시킴으로써, 소정의 효과를 달성하는데 필요한 각 약제의 양이 감소될 수 있다. 이러한 배합 요법의 근본 원리는 스텝코프스키에 의해 확인되었으며, 그 결과 라파마이신과 시클로스포린 A를 각각 치료학적 유효량 이하의 양으로 배합하여 사용할 경우에, 현저하게 연장된 심장 동종이식 생존 시간이 얻어지는 것으로 밝혀졌다. 이에 관해서는 문헌 [Transplantation Proc. 23:507 (1991)]을 참조할 수 있다. 본 발명의 라파로그는 심장 염증 질환을 치료하는데에도, 예를 들면 미국 특허 제 5,496,832호에 개시된 방법과 재료를 적합시킴으로써, 이용될 수 있고; 눈의 염증을 치료하는 데에도, 예를 들면 미국 특허 제 5,387,589호에 개시된 방법과 재료를 적합시킴으로써, 이용될 수 있으며; 염증성 장 질환과 기타 면역염증성 질환을 치료하는데에도, 예를 들면 미국 특허 제 5,286,731호 및 제 5,286,730호에 개시된 바와 같은 방법과 재료를 적합시킴으로써 이용될 수 있다.

<271> 또한, 본 발명의 라파로그는 관상 동맥 질환, 뇌혈관 질환, 동맥경화증, 죽상 동맥경화증, 비죽상 동맥경화증 또는 면역 매개 혈관 손상을 유발하는 세포 이상에 의한 혈관벽 손상, 줄종, 및 다발성 경색성 치매를 비롯한 혈관 질환을 치료 또는 억제하는 데에도 사용하여 단일 활성 성분으로서 심장 혈관, 뇌 또는 말초 혈관에 유용한 약제를 제공하거나; 심장 혈관, 뇌 혈관 또는 말초 혈관에 유리한 효과를 제공하는 다른 약제와 함께 투여될 수 있다. 이러한 약제의 예로서는, 퀴나프릴, 페린도프릴, 라미프릴, 캅토프릴, 트랜도라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴 및 에날라프릴; 안지오텐신 II 수용체 길항 물질(예를 들면 칸데사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 발사르탄 및 텔미사르탄); 피브르산 유도체(예를 들면 클로피브레이트 및 첼피브로질); HMG Co-A 환원효소 억제제(예를 들면, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴 또는 심바스타틴); 베타 아드레날린성 차단제(예를 들면, 소탈롤, 티몰롤, 에스몰롤, 카르테올롤, 프로프라놀롤, 베타솔롤, 펜부톨롤, 나돌롤, 아세부톨롤, 아테놀롤, 메토프롤롤 및 비소프롤롤); 칼슘 채널 차단제(예를 들면, 니페디핀, 베라파밀, 니카르디핀, 딜티아젠프, 니모디핀, 암로디핀, 펠로디핀, 니솔디핀 및 베프리딜); 항산화제; 항응고제(예를 들면, 와르파린, 달테파린, 헤파린, 에녹사파린 및 다나파로이드); 또는 에스트로겐을 함유하는 호르몬 치환 요법에 유용한 약제(예를 들면 결합 에스트로겐, 에티닐 에스트라디올, 17-베타-에스트라디올, 에스트라디올 및 에스트로피페이트)를 들 수 있다. 위와 같은 과증식성 및 기타 혈관 질환을 비롯한 여러가지 질환을 치료하기 위해 본 발명의 라파로그를 사용하는데 이용할 수 있는 방법과 재료에 관해서는 미국 특허 제 5,288,711호 및 WO 01/97809호를 참조할 수 있다.

<272> 또한, 본 발명의 화합물은 향신경 약물로서 사용될 수 있으며, 특히 신경 재생과 기능 회복을 촉진하는데, 그리고 신경돌기의 생장을 촉진하는데 유용하므로, 여러가지 신경병리학적 상태, 예를 들면 물리적 손상(예: 척수 손상 및 외상, 좌골 또는 안면 신경 병변 또는 손상), 질병(예: 당뇨병성 신경증), 압 화학요법(예: 빈카 알칼로이드 및 독소루비신에 의한), 줄종 및 줄종 관련 허혈과 관련된 뇌 손상, 및 신경 퇴화와 관련된 각종 말초 신경병 및 신경학적 장애, 예컨대 삼차신경통, 설인신경통, 벨의 마비증(Bell's palsy), 중증 근무력증, 근 이영양증, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 근 이영양증, 진행성 연수 유전성 근 이영양증, 헤르니아, 탈장 또는 탈출된 척추 디스크 증추군, 경추증, 신경총 장애, 흉곽 출구 증후군, 말초 신경병증, 예를 들면 납, 아크릴아미드, 감마-디케톤(글루-스티파 신경병), 이황화탄소, 땀손, 틱, 포르피린증, 굴랭-바르(Gullain-Barre) 증후군, 치매, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅톤 무도병에 의해 유발된 각종 말초신경계 및 중추신경계에 대한 손상을 치료하는 데에도 유용하다.

<273> **5. 재발협착을 예방하기 위한 용도; 스텐트 또는 기타 장치에 사용하는 용도**

<274> 본 발명의 라파로그는 그 자체로 또는 마이코페놀산과 함께, 예를 들면 미국 특허 제 5,665,728호에 개시된 재료와 방법을 사용함으로써, 포유류에서 특히 생물학적 또는 기계적으로 매개된 혈관손상 이후에 발생하거나 포유류가 이러한 혈관손상에 걸리기 쉽게 하는 조건하에서 발생하는 내막 평활근세포 과증식, 재발협착, 및 혈관 폐색을 치료하거나 그 위험 또는 정도를 감소시키는 데에도 사용할 수 있다. 생물학적으로 매개된 혈관 손상으로서는, 감염성 질환, 예를 들면 내독소 및 시토크갈로바이러스와 같은 헤르페스에 기인한 손상; 죽상 동맥 경화증과 같은 대사 장애; 및 체온저하증 및 방사선으로부터 유발된 혈관 손상을 들 수 있다. 기계적으로 매개된 혈관 손상으로서는, 카테테르 삽입 절차 또는 혈관 천공 절차, 예컨대 피하 경관 관상 혈관 성형술에 의해 유발된 혈관 손상; 혈관 수술; 이식 수술; 레이저 치료; 및 기타 혈관 또는 내피세포 자체의 구조적 보전성을 손상시키는 공격적인 절차에 의해 유발된 혈관 손상을 들 수 있다. 따라서, 단독 성분으로 또는 마이코페놀산과 병용하는 성분으로서, 본 발명의 라파로그는 혈관 내피세포 라이닝을 손상시키는 공격적인 절차, 예를 들면 피하 경관 관상 혈관 성형술, 혈관 카테테르 삽입, 혈관 천공, 혈관 수술 또는 레이저 치료 절차 이후의 재발 협착을 예방하는데 사용될 수 있다.

<275> 본 발명의 라파로그의 특히 관심있는 용도중 하나로서는, 혈관성형술 이후에 환자의 일부분에서 발생하는 것과

같은 재발협착 가능성을 감소시키거나 이를 치료하는 것이 있다. 이러한 방법에 사용될 경우, 본 발명의 화합물은 혈관성형 절차 이전에, 절차 도중에, 절차 이후에, 또는 이러한 순서를 임의로 조합한 시기에, 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물의 바람직한 사용 방법중 하나로서, 장치의 도입 이후에 발생할 재발협착 가능성을 감소시키기 위해서, 투여하거나 스텐트(또는 기타 삽입 또는 이식 장치)에 제공하는 것이 있다. 본 발명의 라파로그를 스텐트와 함께 사용하는 방법은, 다른 약물, 예를 들면 상기 장치를 사용하여 라파마이신을 전달하는데 이용되는 방법과 재료를 채택함으로써, 예를 들면 미국 특허 제 5,516,781호, 6,153,252호, 5,665,728호, 5,646,160호, 5,563,146호 및 5,516,781호, 그리고 국제 특허 출원 공보 WO 01/01957, 01/49338, 01/87263, 01/87342, 01/87372, 01/87373, 01/87375 및 01/87376호와 기타 스텐트 및 다른 약물 함유 장치와 관련된 문헌에 개시된 바와 같이 수행할 수 있다. 본 발명의 라파로그는 광범위한 스텐트 디자인 및 스텐트를 약물로 피복하거나 로딩하기 위한 방법 및 재료에 대하여 적합하게 사용할 수 있다. 이와 같은 의료 장치를 본 발명의 라파로그로 로딩하는것, 본 발명의 라파로그가 로딩된 의료 장치 및 그와 같은 라파로그로 로딩된 장치를 삽입하는 것도 모두 본 발명의 범위내에 포함된다.

<276> 일반적으로, 본 발명의 라파로그 함유 장치는 체강 내부에 삽입할 수 있는 팽창성 구조물 및 본발명의 화합물을 상기 구조물상에 또는 구조물 내부에, 경우에 따라서는 예정된 속도로 방출시키기 위한 수단을 포함한다. 화합물의 방출 속도는 5  $\mu\text{g}/\text{일}$  내지 200  $\mu\text{g}/\text{일}$  범위, 바람직하게는 10  $\mu\text{g}/\text{일}$  범위 내지 60  $\mu\text{g}/\text{일}$  범위이다. 경우에 따라서 방출된 화합물의 총량은 100  $\mu\text{g}$  내지 10 mg 범위, 바람직하게는 300  $\mu\text{g}$  내지 2 mg 범위, 더욱 바람직하게는 500  $\mu\text{g}$  내지 1.5 mg 범위이다.

<277> 상기 팽창성 구조물은 체내강의 개방성을 더 유지시키는 스텐트의 형태이거나, 체강벽의 강도를 더 보호하거나 증가시키는 이식편의 형태로 존재할 수 있다. 상기 팽창성 구조물은 쉽게 팽창되고/되거나 자체 팽창성인 것일 수 있으며, 체내강 내부에 배치하는데 적합한 것이 바람직하다. 삽입 부위는 환자의 혈관 조직내의 임의의 혈관, 예를 들면 정맥, 동맥, 대동맥, 특히 관상 및 말초 동맥뿐만 아니라, 전술한 바와 같이 삽입된 이식편, 문합, 누관 등, 또는 다른 체내강, 예를 들면 담도 또는 기타 장기, 예컨대 장기, 신경, 선, 도 등일 수 있다. 본 발명에 유용한 시판되는 스텐트의 일례로서 듀라플렉스 코로나리 스텐트(Duraflex Cornary Stent) (아반텍)가 있다.

<278> "방사상으로 팽창할 수 있는"이라는 말은 장치 또는 그 일부분이 직경이 작은 형상으로부터 방사상으로 팽창된, 대개는 원통형의 형상으로 전환될 수 있고, 이러한 전환이 소정의 표적 부위에 장치를 삽입할 경우에 달성되는 것을 의미한다. 장치는, 최소한의 탄성을 갖는 것이, 예를 들면 가단성을 갖는 것이, 그것을 팽창시켜서 표적 부위에 설치하기 위해 내부에서 힘을 가할 수 있기 때문에 바람직하다. 통상, 이러한 팽창력은 풍선, 예를 들면 혈관 처치 절차에 사용되는 혈관성형 카테테르의 풍선에 의해 제공될 수 있다. 상기 장치는 연속되는 단위 부분들 사이에 S자형 연결부를 구비하는 것이 스텐트의 가요성과 주름형성 가능성을 증가시키는데 특히 유용하다.

<279> 다른 방법으로서, 상기 장치는 자체 팽창할 수 있다. 이러한 자발 팽창 구조물은 단련된 스테인레스 스틸 또는 초고탄성 합금, 예를 들면 Nitinol<sup>TM</sup> 합금과 같은 탄성 재료를 사용하고, 신체 일부가 외장의 반경 방향 구속력으로부터 풀리는, 즉 해방되는 경우에 바람직한 반경 방향으로 연장된 직경을 가질 수 있도록 형성함으로써 제공된다. 상기 장치를 체내강에 고정된 상태로 유지시키기 위해서, 장치는 체강에 의해 부분적으로 구속된 상태로 유지될 것이다. 상기 자체 팽창성 장치는 그것의 반경 방향으로 한정된 형상을 따라서, 예를 들면 장치를 전달용 외장 또는 튜브에 매치하고 그 외장을 표적 부위에서 제거함으로써, 이동되고 전달될 것이다.

<280> 장치의 치수는 목적하는 용도에 좌우될 것이다. 통상적으로, 장치의 길이는 혈관용인 경우에 약 5 mm 내지 100 mm 범위, 대개는 약 8 mm 내지 50 mm 범위이다. 원통형 장치의 작은(반경 방향으로 접힌) 직경은, 혈관용인 경우에, 통상 약 0.5 mm 내지 10 mm 범위, 대개는 0.8 mm 내지 8 mm 범위이다. 팽창된 직경은, 혈관용인 경우에, 통상 약 1.0 mm 내지 100 mm 범위, 바람직하게는 약 2.0 mm 내지 30 mm 범위이다. 상기 장치의 두께는 0.025 mm 내지 2.0 mm 범위, 바람직하게는 0.05 mm 내지 0.5 mm 범위이다.

<281> 장치의 부분들은 체강 스텐트 및 이식편에 사용되는 통상의 재료, 대개는 가단성 금속, 예를 들면 300 시리즈 스테인레스 스틸 또는 탄성 재료, 예를 들면 초고탄성 및 형상 기억 합금, 예를 들면 Nitinol<sup>TM</sup> 합금, 스프링 스테인레스 스틸 등으로 만들어진 재료로 이루어질 수 있다. 몸체 부분은 이러한 재료들의 혼합물, 또는 이러한 유형의 재료와 비금속 재료의 혼합물로 형성할 수 있다. 본 발명의 몸체 또는 단위 부분들에 대한 구조에 관해서는, 본 명세서에 참고 인용한 미국 특허 제 5,195,417호, 5,102,417호 및 4,776,337호를 참조할 수 있다. 스텐트의 예 및 예정된 속도하의 방출을 비롯한 약물의 지연 또는 단계적 방출에 관해서는, 본 명세서에 참고 인

용한 미국 특허 제 6,471,980호를 참조할 수 있다.

- <282> 구체적인 예로서, 화합물을 방출시키기 위한 수단은 구조물의 적어도 일부분에 걸쳐 형성된 매트릭스를 포함한다. 이러한 매트릭스는 분해가능하거나, 부분적으로 분해 가능하거나, 분해 불가능한 중합체 합성 또는 천연 재료로 이루어질 수 있다. 화합물은 매트릭스 내부 또는 그 부근에 소정의 방출 속도를 제공하는 방식으로 배치할 수 있다. 다른 방법으로, 화합물은 매트릭스에 인접한 팽창성 구조물상부에 또는 내부에 소정의 방출 속도를 제공하는 방식으로 배치할 수 있다. 적합한 생분해성 또는 생부식성 매트릭스 재료로서는, 당해 용도에 사용되는 여러가지 중합체 기질중에서도 특히 폴리무수물, 폴리오르토에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리비닐 아세테이트, 폴리히드록시부티레이트-폴리히드록시발레레이트, 폴리글리콜산, 폴리락트산/폴리글리콜산 공중합체 및 기타 지방족 폴리에스테르를 들 수 있다. 바람직한 생분해성 매트릭스 물질은 폴리-L-락트산과 폴리-D-카프로락톤의 공중합체이다. 적합한 비분해성 매트릭스 물질로서는, 폴리우레탄, 폴리에틸렌 이민, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 에틸렌 비닐 알코올 공중합체 등을 들 수 있다.
- <283> 중합체 매트릭스는 벌크 분해(즉, 매트릭스 전체적으로 분해) 또는 표면 분해(즉, 벌크 보전성을 유지하면서 경시적으로 매트릭스 표면이 분해)에 의해서 분해될 수 있다. 소수성 매트릭스는 소정의 방출 속도로 화합물을 방출하는 경향이 있기 때문에 바람직하다. 이와는 달리, 비분해성 매트릭스는 확산에 의해서 물질을 방출시키는데 사용할 수 있다.
- <284> 경우에 따라서, 매트릭스는 동일하거나 상이한 매트릭스 재료로 된 여러개의 인접한 층들로 이루어질 수 있으며, 이때 하나 이상의 층은 화합물은 함유하고 다른 하나의 층은 화합물이나 화합물 이외의 1종 이상의 물질을 함유하거나 어떠한 물질도 함유하지 않는다. 예를 들면, 매트릭스의 상단 분해층에 배치된 화합물은 상단 매트릭스 층이 분해될 때 방출되며, 인접한 비분해성 매트릭스 층 내부에 배치된 제 2의 물질은 주로 확산에 의해서 방출된다. 경우에 따라서, 단일의 매트릭스 층 내부에 여러개의 물질을 배치할 수 있다. 본 발명의 화합물 이외에 임의 선택되는 물질은 미국 특허 제 6,471,980호에 열거된 것들로부터 선택될 수 있다.
- <285> 또한, 속도 제한 방벽(barrier)을 구조물 및/또는 매트릭스 가까이 형성할 수 있다. 이러한 속도 제한 방벽은 부식불가능하거나 분해 불가능한 것, 예컨대 실리콘, 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE), 파릴렌 및 PARALYST™일 수 있으며, 이러한 속도 제한 방벽은 그것을 통과하는 방출 유속을 제어한다. 이러한 경우에, 화합물은 속도 제한 방벽을 통해 확산에 의해 방출될 수 있다. 또한, 생체 적합성 또는 혈액 적합성 층, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜(PEG)를 매트릭스 또는 속도 제한 방벽상에 형성하여 약물 전달에 더욱 큰 생체적합성을 부여할 수 있다.
- <286> 다른 구체예에서, 화합물을 방출시키기 위한 수단은 구조물의 적어도 일부분에 걸쳐 형성된 속도 제한 방벽을 포함할 수 있다. 화합물은 그 방벽 또는 방벽 부근에 배치될 수 있다. 속도 제한 방벽은 화합물의 소정의 방출 속도를 제공하도록 충분한 두께를 가질 수 있다. 소정의 방출 속도로 화합물을 방출시키기 위해서, 속도 제한 방벽은 대개 총 두께가 0.01 미크론 내지 100 미크론 범위, 바람직하게는 0.1 미크론 내지 10 미크론 범위이다. 속도 제한 방벽은 대개 부식 불가능한 재료, 예를 들면 실리콘, PTFE, PARYLAST™, 폴리우레탄, 파릴렌 또는 이들의 혼합물로 이루어지며, 이와 같은 속도 제한 방벽을 통한 화합물의 방출은 통상 확산에 의해서 이루어진다. 경우에 따라서, 속도 제한 방벽은 동일하거나 상이한 방벽 재료로 된 여러개의 인접한 층들로 이루어질 수 있으며, 이때 하나 이상의 층은 화합물은 함유하고 다른 하나의 층은 화합물이나 화합물 이외의 1종 이상의 물질을 함유하거나 어떠한 물질도 함유하지 않는다. 단일의 방벽층 내부에 여러 가지 물질을 포함시킬 수 있다.
- <287> 또 다른 구체예에서, 물질을 방출시키기 위한 수단은 화합물을 함유하는 구조물 상부 또는 구조물 내부의 저장소 및 그 저장소 상부의 커버를 포함한다. 상기 커버는 소정의 화합물 방출 속도를 제공하도록 예정된 기간에 걸쳐 분해 가능하거나 부분적으로 분해 가능한 것일 수 있다. 상기 커버는 전술한 바와 같은, 저장소 내부에 화합물을 함유하는 중합체 매트릭스를 포함할 수 있다. 속도 제한 방벽, 예를 들면 실리콘을 저장소 및/또는 커버 부근에 더 형성하여, 화합물을 속도 제한 방벽을 통해서 확산에 의해 방출시킬 수 있다. 다른 방법으로, 상기 커버는 분해 불가능한 매트릭스 또는 속도 제한 방벽일 수 있다.
- <288> 본 발명의 또 다른 장치는 체강 내부에 삽입 가능한 팽창성 구조물과 화합물을 예정된 속도로, 예를 들면 평활근 세포 증식을 억제하도록 선택된 속도로 방출시킬 수 있는 상기 구조물상의 속도 제한 방벽을 포함한다. 이러한 방벽은 여러개의 층을 포함하는데, 각각의 층은 PARYLAST™ 또는 파릴렌으로 이루어지며, 두께는 50 nm 내지 10 미크론 범위이다. 하나 이상의 층은 화합물을 함유하고, 다른 층은 화합물 또는 화합물 이외의 1종 이상의 물질을 함유하거나, 어떠한 물질도 함유하지 않는다.

- <289> 본 발명의 또 다른 장치는 혈관 보철삽입물로서, 이것은 팽창성 구조물, 상기 구조물 상부 또는 내부의 화합물 제공원, 및 경우에 따라서 상기 구조물 상부 또는 내부의 상기 화합물 이외의 1종 이상의 다른 물질의 제공원을 포함한다. 화합물은 팽창성 구조물을 혈관에 이식하였을 때 상기 제공원으로부터 방출된다. 임의 선택되는 추가의 물질도 상기 팽창성 구조물을 혈관내로 삽입하였을 때 그 제공원으로부터 방출된다. 각각의 제공원은 매트릭스, 속도 제한 방벽, 저장소 또는 기타 속도 제어 수단을 포함할 수 있다. 임의 선택되는 추가의 물질의 예로서는 면역억제 물질(예: 마이코페놀산 또는 그 유사체), 항혈소판제, 항혈전제 또는 미국 특허 제 6,471,980호에 개시된 바와 같은 IIb/IIIa 작용제를 들 수 있다.
- <290> 따라서, 본 발명은 혈관의 재소통 이후에 재발협착을 억제하는 방법을 제공한다. 예를 들면 한가지 방법은 본 발명의 화합물을 함유하는 혈관 보철삽입물을 체강, 예를 들면 관상 또는 말초 혈관내에 이식하여, 예를 들면 혈관의 재유착을 방지하는 방법을 포함한다. 이식후에 화합물은 경우에 따라서는 평활근 세포 증식을 억제하도록 선택된 속도로 방출된다. 화합물의 방출은 스텐트의 도입 또는 팽창 직후에 일어나거나, 또는 방출이 지연될 수 있다. 따라서, 경우에 따라서는, 보철 삽입물을 이식한 이후에 적어도 1시간 동안 화합물의 실질적인 방출을 지연시킬 수 있다. 저장소로부터 지연된 방출은 1 시간 이상에 걸쳐 혈관 환경에서 적어도 부분적으로 분해하는 물질을 사용하여 제공할 수 있다. 경우에 따라서, 방출은 1 시간 이상에 걸쳐 혈관 환경에서 적어도 부분적으로 분해하는 매트릭스를 사용하여 지연시킬 수 있다. 다른 예로서, 1 시간 이상 경과한 후에 비분해성 매트릭스 또는 방벽을 통해 화합물을 확산시킬 수 있는 비분해성 매트릭스 또는 속도 제한 방벽에 의해 방출을 지연시킬 수 있다. 화합물의 방출 속도는 5  $\mu\text{g}/\text{일}$  내지 200 $\mu\text{g}/\text{일}$  범위, 바람직하게는 10  $\mu\text{g}/\text{일}$  내지 60  $\mu\text{g}/\text{일}$  범위이다. 통상, 화합물은 1일 내지 45일의 기간에 걸쳐 혈관 환경에서 방출되며, 혈관 환경에서 7일 내지 21일의 기간동안 방출되는 것이 바람직하다.
- <291> 상기 장치는 분무, 침지, 증착 또는 도장법에 의해 매트릭스 또는 방벽으로 피복될 수 있다. 이러한 피복층은 불균일할 수 있다. 예를 들면 피복층을 삽입 보철물의 어느 한 면에만 도포하거나, 피복층은 그 한 면이 더 두꺼울 수 있다. 마찬가지로, 장치에는 화합물을 장치의 전면 또는 일부 표면에 피복, 분무, 침지, 증착, 화학 결합 또는 도장함으로써 화합물을 혼입시킬 수 있다.
- <292> 장치가 화합물 이외에 1종 이상의 추가의 물질을 함유할 경우에, 화합물은 1일 내지 45일의 기간동안 방출될 수 있고, 상기 추가의 물질(들)은 2일 내지 3개월의 기간동안 방출될 수 있다. 따라서, 화합물과 추가의 물질(들)의 방출은 동시에 또는 순차적으로 이루어질 수 있다.
- <293> 화합물의 방출 총량은 혈관 손상의 정도와 양에 좌우된다. 경우에 따라서, 방출 속도는 100  $\mu\text{g}$  내지 10 mg 범위, 바람직하게는 300  $\mu\text{g}$  내지 2 mg 범위, 더욱 바람직하게는 500 $\mu\text{g}$  내지 1.5 mg 범위이다. 초기 단계에서 방출 속도는 0 $\mu\text{g}/\text{일}$  내지 50 $\mu\text{g}/\text{일}$  범위, 대개는 5  $\mu\text{g}/\text{일}$  내지 30 $\mu\text{g}/\text{일}$  범위인 것이 바람직한 경우가 많다. 후속 단계에서 화합물 방출 속도는 그보다 더 높아서, 대개 5  $\mu\text{g}/\text{일}$  내지 200  $\mu\text{g}/\text{일}$  범위, 통상은 10  $\mu\text{g}/\text{일}$  내지 100  $\mu\text{g}/\text{일}$  범위이다. 따라서, 초기 방출 속도는 대개 후속 방출 속도의 0% 내지 99%, 통상 0% 내지 90%, 바람직하게는 0% 내지 75%이다. 초기 단계에서 화합물의 포유류 조직내 농도는 대개 조직 중량을 기준으로 하여 0  $\mu\text{g}/\text{mg}$  내지 100  $\mu\text{g}/\text{mg}$  범위, 바람직하게는 0  $\mu\text{g}/\text{mg}$  내지 10  $\mu\text{g}/\text{mg}$  범위이다. 추가의 물질의 포유류 조직 농도는 통상 조직 중량을 기준으로 하여 1 pg/mg 내지 100  $\mu\text{g}/\text{mg}$  범위, 바람직하게는 1 ng/mg 내지 10  $\mu\text{g}/\text{mg}$  범위이다.
- <294> 초기 단계, 후속 단계 및 기타 임의의 추가 단계들의 지속 기간은 다양할 수 있다. 통상, 초기 단계는 적어도 일부분의 스텐트의 초기 세포화 또는 내피화가 이루어지는데 충분한 기간으로서, 대개는 12주 미만, 더욱 일반적으로는 1 시간 내지 8주, 더욱 바람직하게는 12 시간 내지 2주, 가장 바람직하게는 1일 내지 1주 범위이다. 후속 단계들의 지속 기간도 다양한데, 대개는 혈관 환경에서 4 시간 내지 24주, 더욱 일반적으로는 1일 내지 12주, 더욱 바람직하게는 2일 내지 8주, 가장 바람직하게는 3일 내지 50일 범위이다.
- <295> 경우에 따라서, 시간에 따른 화합물의 방출 양상은 초기 단계에서 방출 속도를 더 높게, 대개는 40 $\mu\text{g}/\text{일}$  내지 300  $\mu\text{g}/\text{일}$  범위, 일반적으로 40  $\mu\text{g}/\text{일}$  내지 200  $\mu\text{g}/\text{일}$  범위로 만드는 형태일 수 있다. 경우에 따라서, 후속 단계들의 화합물 방출은 그 속도가 더 낮을 수 있는데, 대개는 1  $\mu\text{g}/\text{일}$  내지 100  $\mu\text{g}/\text{일}$  범위, 일반적으로 10  $\mu\text{g}/\text{일}$  내지 40  $\mu\text{g}/\text{일}$  범위이다. 높은 방출 속도에 대한 초기 단계의 지속 기간은 1일 내지 7일 범위이고, 낮은 방출 속도에 대한 후속 단계의 지속 기간은 2일 내지 45일 범위이다. 초기 단계 1-7일동안의 물질의 포유류 조직 농도는 조직 중량을 기준으로 하여 10 ng/mg 내지 100  $\mu\text{g}/\text{mg}$  범위이다. 후속 단계 2-45일 동안의 물질의 포유류 조직 농도는 조직 중량을 기준으로 하여 0.1 ng/mg 내지 10  $\mu\text{g}/\text{mg}$  범위이다. 다른 경우에, 화합물의 방출 속도는 1일 내지 45일의 지속 기간동안 5 $\mu\text{g}/\text{일}$  내지 200  $\mu\text{g}/\text{일}$  범위로 일정하게 유지될 수 있다. 이러한 1-45일의 기간동안 포유류 조직 농도는 조직 중량을 기준으로 하여 대개 1 ng/mg 내지 10  $\mu\text{g}/\text{mg}$  범위이다.

- <296> 한 구체예에서, 화합물을 방출시키기 위한 수단은 장치의 적어도 일부분에 걸쳐 형성된 매트릭스 또는 코트를 포함하며, 이때 매트릭스는 분해를 일으키는 물질로 구성된다. 화합물은 소정의 방출 속도를 제공하는 형태로 매트릭스 내부에 배치된다. 다른 예로서, 화합물은 소정의 방출 속도를 제공하도록 매트릭스 하부에서 장치 상부 또는 내부에 배치될 수 있다.
- <297> 장치는 전달 매트릭스에 대한 기계적인 지지체로서 작용하므로, 전달 매트릭스로서 광범위한 재료가 사용될 수 있게 한다는 것이 인식될 것이다. 적합한 생분해성 또는 생부식성 매트릭스 재료로서는, 이러한 목적에 사용되는 각종 합성 또는 천연 중합체 물질 중에서 특히 폴리무수물, 폴리오르토에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리비닐 아세테이트, 폴리히드록시부티레이트-폴리히드록시발레에이트, 폴리글리콜산, 폴리락트산/폴리글리콜산 공중합체 및 기타 지방족 폴리에스테르를 들 수 있다.
- <298> 본 발명을 실시하는데 유용한 생분해성 매트릭스 재료의 예로서는 폴리-L-락트산의 공중합체(평균 분자량 약 200,000 돌턴) 및 폴리-e-카프로락톤(평균 분자량 약 30,000 돌턴)을 들 수 있다. 폴리-e-카프로락톤(PCL)은 용점이 59°C 내지 64°C이고 분해 시간이 약 2년인 반결정질 중합체이다. 따라서, 폴리-L-락트산(PLLA)를 PCL과 배합하여 소정의 방출 속도를 나타내는 매트릭스를 생성할 수 있다. PCCA:PCL의 바람직한 비율은 75:25 (PLLA:PCL)이다. 본 명세서에 참고 인용한 문헌 [ASAIO Journal, 40, pp. M584-589(1994)]에 개시된 바와 같이, 75:25 PLLA/PCL 공중합체 배합물은 스키펀드상에 PLLA/OLA 매트릭스를 용이하게 코팅하는데 충분한 강도와 인장 특성을 나타낸다. 또한, 75:25 PLLA/PCL 공중합체 매트릭스에 의하면, 예정된 기간동안 제어된 약물 용출이 가능한데, PCL 함량이 낮아서 공중합체 배합물의 소수성이 작아지고 PLLA 함량이 높아서 벌크 다공성이 감소되기 때문이다.
- <299> 중합체 매트릭스는 벌크 분해(중합체가 전체적으로 분해됨), 또는 바람직하게는 표면 분해(매트릭스의 표면만이 경시적으로 분해되고 벌크 보존성은 유지됨)에 의해서 분해될 수 있다. 다른 경우에, 매트릭스는 확산에 의해 화합물을 방출하는 비분해성 재료로 이루어질 수 있다. 적합한 비분해성 매트릭스 재료로서는, 폴리우레탄, 폴리에틸렌이민, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 에틸렌 비닐 알코올 공중합체 등을 들 수 있다.
- <300> 매트릭스는 여러개의 층을 포함할 수 있고, 이때 각 층은 화합물 또는 다른 물질을 함유하거나, 어떠한 물질도 함유하지 않을 수 있다. 최상층은 물질을 전혀 함유하지 않을 수 있고, 최하층은 화합물을 함유한다. 최상층이 분해됨에 따라, 화합물 전달 속도는 증가한다. 또한, 본 발명에서는 장치와 매트릭스 사이에 형성되고 경우에 따라서는 매트릭스 상부에 형성될 수 있는 속도 제한 방법을 이용할 수 있다. 이와 같은 속도 제한 방법은 비부식성인 것일 수 있으며, 방법을 통한 화합물의 확산 방출 유속을 조절한다. 적합한 비부식성 속도 제한 방법으로서, 실리콘, PTFE, PARYLAST™ 등을 들 수 있다. 또한, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 등과 같은 층을 매트릭스상에 형성하여 전달 장치가 보다 생체 적합성이 되게 할 수 있다.
- <301> 또 다른 구체예에서, 화합물을 방출시키기 위한 수단은 화합물을 함유하는 장치 상부 또는 내부의 저장소와 그 저장소 상부의 커버를 포함한다. 상기 커버는 예정된 기간동안 분해 가능한 것으로서, 실질적으로 소정의 기간이 경과한 후에 저장소로부터 화합물이 방출되도록 한다. 이러한 구체예에서, 커버는 진술한 바와 같은 중합체 매트릭스로 이루어질 수 있으며, 여기서 매트릭스는 저장소 내부에 화합물을 함유함으로써, 매트릭스는 저장소 내부의 화합물에 의해 재충전될 수 있다. 상기 저장소와 커버 사이에, 또는 커버의 상단위에 속도 제한 방법을 추가로 형성하여, 화합물이 속도 제한 방법을 통해 확산에 의해서 방출될 수 있도록 할 수 있다.
- <302> 실제로, 화합물을 전달하기 위한 방법은 화합물을 혼입 또는 함유하는 강내 삽입 보철물(prosthesis)을 제공하는 단계를 포함한다. 상기 삽입 보철물은 혈관 환경에서 분해를 일으키는 매트릭스로 피복된다. 삽입 보철물은 체강내에 삽입됨으로써, 매트릭스의 적어도 일부가 소정의 기간에 걸쳐 분해되고, 화합물의 실질적인 방출은 그 부분이 분해된 후에 비로소 시작된다. 경우에 따라서, 삽입 보철물은 속도 제한 방법 또는 비분해성 매트릭스로 피복될 수 있는데, 이러한 방법 또는 매트릭스는 그것을 통해 화합물을 확산시키는데 충분한 두께를 갖는다. 상기 삽입 보철물을 체강내에 이식하면, 방법 또는 비분해성 매트릭스로부터 화합물이, 바람직하게는 소정의 기간이 경과한 후에, 실질적으로 상기 방법 또는 비분해성 매트릭스로부터 방출되기 시작한다. 통상 재발협착의 증식 효과는 수주 내지 수 개월 이내에 일어나므로, 몇가지 구체예에서 화합물의 실질적인 방출은 혈관 환경에서 4 시간 또는 24주의 기간 이내에, 바람직하게는 혈관 환경에서 1일 내지 12주의 기간 이내에, 더욱 바람직하게는 혈관 환경에서 2일 내지 8주의 기간 이내에, 가장 바람직하게는 혈관 환경에서 3일 내지 50일의 기간 이내에 시작될 것이다.
- <303> 본 발명의 화합물은 장치 내부 또는 상부에서 저장소에 혼입시킬 수 있다. 이러한 구성에 있어서, 상기 저장소

는 매트릭스로 포장됨으로써, 화합물의 방출은 실질적으로 매트릭스가 저장소를 드러내는데 충분한 정도로 분해된 이후에 개시된다. 다른 예로서, 화합물은 장치에 피복된 매트릭스에 배치할 수 있다. 이러한 구성에 있어서는, 매트릭스의 외층에는 실질적으로 화합물이 존재하지 않으므로, 화합물은 상기 외층이 분해되었을 때 비로소 실질적으로 방출되기 시작할 것이다. 경우에 따라서, 본 발명의 화합물은 매트릭스에 의해 피복된 장치의 일부 상에 또는 그 안에 배치될 수 있다.

<304> 본 발명의 화합물을 삽입 보철물상에 피복, 분무, 침지, 증착 또는 삽입함으로써, 삽입 보철물에 혼입시킬 수 있다. 통상, 화합물은 용매에 용해시켜서 용액으로 만든다. 적합한 용매로는, 수성 용매(예: pH 완충제, pH 조정제, 유기 염류 및 무기 염류를 함유하는 물), 알코올(예: 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 헥산올 및 글리콜), 니트릴(예: 아세토니트릴, 벤조니트릴 및 부티로니트릴), 아마이드(예: 포름아미드 및 N,N-디메틸포름아미드), 케톤, 에스테르, 에테르, DMSO, 기체류(예: 이산화탄소) 등을 들 수 있다. 예를 들면, 삽입 보철물에 상기 용액을 분무하거나, 삽입 보철물을 상기 용액중에 침지시킨 후에, 건조시켜서 화합물 결정이 삽입 보철물의 표면에 남아 있도록 한다. 다른 방법으로서, 삽입 보철물은 중합체 용액을 삽입 보철물상에 분무, 침지, 증착 또는 도장하는 방법에 의해서 매트릭스 용액으로 피복될 수 있다. 통상, 중합체는 삽입 보철물을 맨드릴상에서 회전시키는 동안에 삽입 보철물상에 미세하게 분무된다. 매트릭스 피복층의 두께는 분무 기간 및 맨드릴의 회전 속도에 의해서 조절할 수 있다. 매트릭스 피복층의 두께는 통상 0.01 미크론 내지 100 미크론 범위, 바람직하게는 0.1 미크론 내지 10 미크론 범위이다. 일단 삽입 보철물을 화합물/매트릭스로 피복한 후에, 스텐트를 진공 또는 오븐에 방치하여 용매를 완전히 증발시킬 수 있다.

<305> 예를 들면, 치수가 3.0 mm\_14mm인 스테인레스 스틸 Duraflex™ 스텐트에 100% 에탄올, 메탄올, 아세톤, 에틸 아세테이트, 메틸렌 클로라이드 또는 기타 용매중에 화합물 25 mg/ml를 용해시킨 용액을 분무한다. 스텐트를 건조시키고, 용매를 증발시켜서 화합물을 스텐트 표면에 남게 한다. 75:25 PLLA/PCL 공중합체(폴리사이언스에서 시판함)을 1,4-디옥산(알드리티 케미칼에서 시판함)중에서 조제한다. 화합물이 함유된 스텐트를 200 rpm으로 회전하는 맨드릴상에 장착시키고, 분무층(브링스 매뉴팩처어링에서 시판함)을 사용하여 상기 공중합체 용액을 미세 분무 입자의 형태로 화합물이 함유된 스텐트를 10-30초의 기간동안 회전시키면서 그 스텐트에 투여한다. 이어서, 스텐트를 25-35℃의 오븐에 24 시간 이하의 시간동안 방치하여 용매를 완전히 증발시킨다.

<306> 다른 구체예에서는, 본 발명의 라파로그를 함유하는 스텐트를 문헌 [수사 등, Circulation, 2001; 103:192], [수사 등, Circulation, 2001; 104:2007] 및 [모리스 등, N Engl J Med 2002; 346(23): 1773-1780]에 개시된 방법과 비슷하게, 단, 시롤리무스 대신에 라파로그를 사용하여, 제조하고 사용할 수 있다. 따라서, 선천적인 관상 동맥 질환 및 협심증에 걸린 환자를 단일의 라파로그 방출형 Bx VELOCITY 스텐트를 사용하여 치료할 수 있다.

<307> 이러한 구체예에서, 라파로그는 비부식성 중합체들의 혼합물에 배합되며(문헌 [킨트-라슨 등, J Appl Biomater. 1995; 6:75-83; Revell 등, Biomaterials. 1998; 19:1579-1586] 참조), 두께가 5 μm인 라파로그-중합체 매트릭스를 레이저 절삭된 316L 스테인레스 스틸 풍선에 의해 팽창 가능한 스텐트인 Bc VELOCITY(Cordis) 스텐트의 표면에 도포한다. 이를 이하에서는 신속-방출형[FR] 제제로 언급하였다.

<308> 약물은 FR 제제를 이식한지 15일 경과후에 거의 완전히 방출될 것이다.

<309> 서방형[SR] 제제를 제조하기 위해서는, 다른 약물 무함유 층을 약물-중합체 매트릭스의 상단위에 도포하여 확산 방벽을 도입시켜서 약물 용출을 28일 이상동안 연장시킨다. 라파로그의 약 80%가 약 30일내에 SR 제제로부터 방출되어야 한다.

<310> 이러한 구체예에서, 스텐트에는 그 코팅 구성에 상관없이, 금속 표면 단위 면적당 일정한 양의 약물이 함유된다 (140 μg 약물/cm<sup>2</sup>).

<311> 시롤리무스를 사용한 실험에 근거하여, 혈액중의 약물 농도는 이식후 1 시간이 경과한 시점에서 최고치가 되며 (약 2-3 ng/mL, FR; 약 1 ng/mL, SR), 약 72시간까지는 정량분석의 하한치 이하로 떨어진다. 신장 이식 환자가 라파마이신의 장기적인 혈중 농도 8 내지 17 ng/mL를 유지한다는 사실을 고려해볼때, 위와 같은 종류의 라파로그 방출형 스텐트의 이식후 최고 혈중 농도는 무시할만한 것이다.

<312> 라파로그를 함유하는 Bx VELOCITY 스텐트를 표준 시행규칙에 따라서 이식하는데, 풍선을 미리 팽창시킨 후에 고압(>12 기압)의 풍선을 이용한다. 이러한 구체예에서 스텐트는 길이가 18 mm이고 직경이 3 내지 3.5 mm이다. 헤파린을 투여하여 활성화된 응결 시간이 300초를 초과하도록 할 수 있다. 또한, 환자는 그 절차를 수행하기 이전

적어도 12 시간부터 아스피린(325 mg/d, 임의적)을 수용하고, 스텐트 이식직후에는 75mg/d의 비율로 60일동안 300 mg 로딩 용량의 클로피도그렐을 수용할 수 있다.

<313> 다른 구체예에서, 화합물을 방출시키기 위한 수단은 화합물을 함유하는 스케폴드 상부 또는 내부의 저장소 및 이식후에 에너지를 삽입 보철물에 가하여 화합물을 방출을 수행하기 위한 외부 에너지를 포함한다. 매트릭스를 저장소 상부에 형성하여 화합물을 저장소 내부에 함유시킬 수 있다. 다른 예로서, 화합물을 방출시키기 위한 수단은 스케폴드의 적어도 일부분에 걸쳐 형성된 매트릭스 및 이식후에 에너지를 삽입 보철물에 가하여 화합물을 방출을 수행하기 위한 외부 에너지를 포함하며, 이 경우에, 화합물은 매트릭스 하부 또는 내부에 배치된다. 적합한 외부 에너지원으로서는 초음파, 자기 공명 영상, 자기장, 고주파, 온도 변화, 전자기, X선, 방사선, 열, 감마선 및 마이크로파를 들 수 있다.

<314> 예를 들면 초음파 외부 에너지원은 주파수 범위 20 kHz 내지 100 MHz, 바람직하게는 0.1 MHz 내지 20 MHz 범위, 그리고 강도 0.05 W/cm<sup>2</sup> 내지 2-10 W/cm<sup>2</sup>, 바람직하게는 0.5 W/cm<sup>2</sup> 내지 2-5 W/cm<sup>2</sup> 범위로 사용할 수 있다. 초음파 에너지는 1 mm 내지 30 cm, 바람직하게는 1 cm 내지 20 cm 거리를 두고 삽입 보철물에 조사되어야 한다. 초음파는 5초 내지 30분 범위의 기간, 바람직하게는 1분 내지 15분의 기간동안 연속적으로 가하거나 펄스화되어야 한다. 이 기간동안에 전달 삽입 보철물의 온도는 37℃ 내지 48℃ 범위일 것이다. 초음파를 사용하면 삽입 보철물의 다공성이 증가하므로, 삽입 보철물로부터 화합물을 방출시킬 수 있다.

<315> 한 구체예에서, 화합물을 방출시키기 위한 수단은 화합물에 결합된 자기 입자 및 이식후에 자기장을 삽입 보철물에 가하여 화합물을 방출을 수행하기 위한 자기 공급원을 포함한다. 경우에 따라서, 화합물을 방출하기 위한 수단은 장치상에 형성된 매트릭스에 결합된 자기 입자 및 이식후에 자기장을 삽입 보철물에 가하여 화합물을 방출을 수행하기 위한 자기 공급원을 포함한다. 화합물은 매트릭스 하부 또는 내부에 배치될 수 있다. 자기 입자는 자기 비이드로 이루어질 수 있으며, 통상 크기는 1 nm 내지 100 nm 범위이다. 자기 공급원은 삽입 보철물을 그 자기장에, 통상 0.01 T 내지 2T 범위의 강도로 노출시키며, 이로써 자기 입자들이 활성화되어 삽입 보철물로부터 화합물을 방출시킬 수 있다.

<316> 따라서, 본 발명은 전술한 바와 같은 화합물을 동맥으로 전달하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 삽입 보철물을 동맥에 삽입하고, 그 삽입 보철물이 화합물을 방출하는 유형의 방법이다. 이 방법은 바람직하게는 하나 이상의 세포층이 삽입 보철물의 일부분상에서 성장한 후에 화합물의 실질적인 방출이 시작되도록 프로그래밍된 삽입 보철물을 이식하는 단계를 포함한다. 상기 세포는 통상 재발협착의 개시를 시사하는 염증 세포, 평활근 세포 또는 내피 세포를 포함할 것이다.

<317> 전달 삽입 보철물을 체강에 배치하여 그 내부의 화합물을 전달하는 방법도 제공된다. 한 구체예에서, 대개는 풍선 팽창 카테테르를 사용하여 삽입 보철물을 혈관내의 협착 영역에 전달한다. 상기 삽입 보철물은 초기에는 풍선 카테테르의 팽창된 풍선상에서 반경방향으로 접힌 직경을 갖는 형상으로 운반된다. 통상, 풍선 카테테르는 플루오로 광학 수단의 안내하에 가이드선상으로 도입된다. 카테테르와 가이드선은 혈관계에 대한 통상의 접근 부위를 통해, 예를 들면 관상 동맥에 접근하기 위해서는 대퇴 동맥, 또는 상박 동맥 또는 요골 동맥을 통해 도입시킬 수 있다. 전달 삽입 보철물을 적절하게 협착 영역 내부에 배치한 후에, 풍선을 팽창시켜서 협착 영역에서 삽입 보철물을 반경 방향으로 확장시킨다. 이어서 풍선을 수축시키고, 카테테르를 가이드선상에서 회수한다. 가이드선을 제거한 후에, 확장된 삽입 보철물은 적소에 남아서 전술한 바와 같이 화합물을 체강 내부로 전달하여 재발협착을 억제하는 효과를 제공할 수 있다.

<318> 일반적으로, 전술한 다양한 삽입 보철물과 치료 방법의 구성 요소들을 조합할 수 있다. 예를 들면 화합물을 방출시키기 위한 저장소 수단을 구비한 삽입 보철물은 속도 제한 방법을 더 구비할 수 있다. 또한, 본 발명의 방법은 풍선 혈관성형술 및/또는 기타 중재적 치료법과 조합하여 협착 부위를 전술한 바와 같은 체강내 화합물 전달 요법으로 소산시킬 수 있다.

<319> **제형화, 약제학적 조성물, 용량 및 투여**

<320> 본 발명의 라파로그는 유리된 형태로, 또는 적절한 경우에는 염 형태로 존재할 수 있다. 여러가지 유형의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들의 제조 방법이 당업자에게 잘 알려져 있다. 약제학적으로 허용되는 염으로는, 상기 화합물과 무기산 또는 유기 산 또는 염기에 의해 형성된 4차 암모늄염을 비롯한 통상의 비독성 염들을 들 수 있다.

<321> 본 발명의 화합물은 수화물 또는 용매화물을 형성할 수 있다. 당업자에게는 하전을 띤 화합물들이 물과 동결건조될 때 수화된 화학종을 형성하거나, 적절한 유기 용매 함유 용액에 농축될 경우에는 용매화된 화학종을 형성

한다는 사실이 잘 알려져 있다.

- <322> 본 발명의 범위에는 치료학적(또는 예방학적)으로 유효한 양의 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 포함된다. 담체로서는, 예컨대 염수, 완충 염수, 텍스트로즈, 물, 글리세롤, 에탄올 및 이들의 혼합물을 들 수 있으며, 이에 관해서는 이하에 더 상세히 설명하였다. 조성물은 필요에 따라서 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 더 함유할 수 있다. 조성물은 액상 용액, 현탁액, 에멀전, 정제, 환약, 캡슐, 서방형 제제 또는 분말일 수 있다. 조성물은 통상의 결합제와 담체, 예를 들면 트리글리세라이드를 사용하여 좌약으로 제형화할 수 있다. 경구 제제는 통상의 담체, 예를 들면 약제 등급의 만니톨, 락토오스, 전분, 스테아르산마그네슘, 나트륨 사카린, 셀룰로오스, 탄산 마그네슘 등을 포함할 수 있다. 제제화 방법은 소정의 제제에 적절한 성분들을 혼합, 과립화 및 압착 또는 용해시키는 단계를 포함할 수 있다. 다른 예로서, 조성물은 나노입자로 제형화할 수 있다.
- <323> 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체는 예컨대 고체 또는 액체일 수 있다.
- <324> 구체적인 고체 담체로서는, 락토오스, 백토, 수크로오스, 탈크, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 등을 들 수 있다. 고체 담체로서는 방향제, 윤활제, 가용화제, 현탁제, 충전제, 유동화제, 압착조제, 결합제 또는 정제 방해제로서도 작용할 수 있는 1종 이상의 물질을 들 수 있으며, 이것은 캡슐화 물질일 수 있다. 분말의 경우에, 담체는 미분된 고체로서, 미분된 활성 성분과의 혼합물로 존재한다. 정제의 경우에, 활성 성분은 필수적인 압착성을 갖는 담체와 적당한 비율로 혼합된 후에, 소정의 형태와 크기로 압축된다. 분말과 정제는 활성 성분을 99%까지 함유하는 것이 바람직하다. 적합한 고체 담체의 예로서는, 인산칼슘, 스테아르산 마그네슘, 탈크, 당, 락토오스, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 저융점 왁스 및 이온 교환 수지를 들 수 있다.
- <325> 구체적인 액체 담체로서는 시럽, 낙화생유, 올리브유, 물 등을 들 수 있다. 액체 담체는 용액, 현탁액, 에멀전, 시럽, 엘릭시르 및 가압형 조성물을 제조하는데 사용된다. 활성 성분을 약제학적으로 허용되는 액체 담체, 예를 들면 물, 유기 용매, 이들의 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 유지류에 용해 또는 현탁시킬 수 있다. 액체 담체는, 적합한 약제학적으로 허용되는 첨가제, 예를 들면 가용화제, 유화제, 완충제, 방부제, 감미제, 방향제, 현탁제, 증점제, 착색제, 점도 조절제, 안정화제 또는 삼투압 조절제를 더 함유할 수 있다. 경구 및 비경구 투여용으로 적합한 액체 담체의 예로서는, 물(전술한 바와 같은 첨가제, 예컨대 셀룰로오스 유도체를 일부 함유함, 바람직하게는 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스 용액), 알코올(1가 알코올 및 다가 알코올, 예컨대 글리콜 포함) 및 이들의 유도체, 및 오일(분류된 코코넛유 및 낙화생유)을 들 수 있다. 비경구 투여의 경우, 담체는 유상 에스테르, 예를 들면 에틸 올레이트 및 이소프로필 미리스테이트가 될 수 있다. 멸균 액체 담체는 비경구 투여용 멸균 액체 제형의 조성물에 유용하다. 가압형 조성물의 액체 담체는 할로겐화 탄화수소 또는 기타 약제학적으로 허용되는 추진제일 수 있다. 멸균 용액 또는 현탁액인 액상의 약학 조성물은 예를 들면 정맥내, 근육내, 복강내 또는 피하 주사에 의해 투여될 수 있다. 주사는 한번 주입하는 방식으로, 또는 서서히, 예를 들면 30분의 정맥내 주입과 같이 주입하는 방식으로 수행할 수 있다. 화합물은 액체 또는 고체 조성물의 형태로 경구 투여할 수 있다.
- <326> 담체 또는 부형제는 시간 지연 물질을 포함할 수 있으며, 그 예들이 당업자에게 잘 알려져 있고, 구체적으로는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 있으며, 왁스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸 메타크릴레이트 등을 더 포함할 수 있다. 경구 투여용으로 제형화하는 경우, PHOSPAL PG-50(1,2-프로필렌글리콜을 사용한 인지질 농축물, Nattermann % Cie. GMBH)중의 0.01% Tween 80이 다른 화합물들에 대해서 허용되는 경구 투여 제제를 제공하는 것으로 밝혀진 바 있으며, 이를 본 발명의 각종 화합물에 대한 제제화에도 사용할 수 있다.
- <327> 따라서, 본 발명의 화합물을 투여하기 위해서 여러 가지 약제학적 제형을 사용할 수 있다. 고체 담체를 사용할 경우, 제제는 정제로 타정되거나, 분말 또는 펠렛 형태로 경질 젤라틴 캡슐속에 봉입되거나, 트로키 또는 마름모형 정제로 만들어질 수 있다. 고체 담체의 양은 광범위하게 달라지지만, 바람직하게는 약 25 mg 내지 약 1 g 범위이다. 액체 담체를 사용할 경우, 제제는 시럽, 에멀전, 연질 젤라틴 캡슐, 앰플이나 바이알내의 멸균 주사 용액 또는 현탁액 또는 비수성 액체 현탁액일 것이다.
- <328> 안정한 수용성 투여 제형을 얻기 위해서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 숙신산 또는 시트르산의 0.3M 용액과 같은 유기산 또는 무기산의 수용액에 용해시킬 수 있다. 다른 예로서, 산 유도체를 적당한 염기성 용액에 용해시킬 수 있다. 가용성 제형을 이용할 수 없을 경우에, 본 발명의 화합물을 적합한 보조용매 또는 이들의 혼합물에 용해시킬 수 있다. 이와 같이 적합한 보조용매의 예로서는, 알코올, 프로필렌 글리

콜, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리소르베이트 80, 글리세린, 폴리에톡시화 지방산, 지방족 알코올 또는 글리세린 히드록시 지방산 에스테르 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니며, 조용매의 농도는 총 부피의 0-60% 범위이다.

<329> 다양한 전달 시스템이 알려져 있으며, 이들을 본 발명의 화합물 또는 이들의 각종 제제, 예컨대 정제, 캡슐, 주사 용액, 리포솜 캡슐화 제제, 마이크로입자, 마이크로캡슐 등을 투여하는데에도 사용할 수 있다. 주입 방법으로서, 피부, 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비내, 폐, 경막외, 안내 및 경구 경로(바람직함)를 이용하는 방법을 들 수 있다. 본 발명의 화합물은 임의의 용이하거나 적절한 경로를 통해서, 예를 들면 주입 또는 환과 주입에 의해서, 상피 또는 점막피부 라이닝(예: 구강 점막, 직장 점막 및 내장 점막 등)을 통한 흡수에 의해서, 또는 약물 함유 스텐트를 통해서 투여할 수 있으며, 다른 생물학적 활성 약제와 함께 투여할 수 있다. 전신 또는 국소 투여가 가능하다. 코, 기관지 또는 폐 증상의 치료 또는 예방을 위해서 바람직한 투여 경로는, 경구, 비내 또는 기관지용 에어로졸 또는 의료용 분무기를 통한 투여이다.

<330> 특별한 경우에, 본 발명의 화합물을 치료를 필요로 하는 영역에 국소적으로 투여하는 것이 바람직할 수 있으며, 이러한 투여는 예컨대 수술 도중의 국소 주입, 국소 도포, 주사, 카테테르, 좌약 또는 피부 패취나 스텐트 또는 기타 임플란트에 의해서 이루어질 수 있다. 여기서 상기 임플란트는 통상 다공성, 비다공성 또는 젤라틴성 물질로서, 시알라스틱(sialastic) 막과 같은 막 또는 섬유를 포함한다.

<331> 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물은 인체에 정맥내 투여하기 위한 약학 조성물로서 통상의 방법에 의해 제형화된다. 통상적으로, 정맥내 투여 조성물은 멸균 등장 완충수중의 용액이다. 필요에 따라서, 조성물은 가용화제 및 주사 부위에서의 통증을 저하시키기 위한 국소 마취제를 더 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분들은 별도로 공급되거나, 단위 투여 제형으로서, 예를 들면 활성 성분의 양을 표시한 앰플 또는 작은 용기와 같은 기밀 밀봉된 용기내의 친액성화 분말 또는 무수 농축물로서 함께 혼합된다. 조성물을 주입에 의해 투여하고자 하는 경우, 멸균된 약제 등급의 물 또는 염수를 함유하는 주입병을 사용하여 분배될 수 있다. 조성물을 주사에 의해 투여하고자 하는 경우, 주사용 멸균수 또는 염수를 함유한 앰플을 제공하여, 성분들을 투여하기 전에 혼합시킬 수 있다.

<332> 예를 들면, 본 발명의 라파로그를 함유하는 주사 용액은 0.5-4%의 에탄올, 예를 들면 1.5%-2.5%의 에탄올을 함유하는 폴리소르베이트 80과 Phosal 50PG(포스파티딜콜린, 프로필렌 글리콜, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 에탄올, 대두 지방산 및 아스코르빌 팔미테이트)를 함유한 희석제 용액중에 라파로그를 0.1 내지 10 mg/ml, 예를 들면 1-3 mg/ml로 함유할 수 있다. 다른 예로서, 희석제는 주사용수중에 프로필렌 글리콜(미국약전)과 폴리소르베이트 80을 각각 2-8%, 예를 들면 5-6% 함유할 수 있다. 경우에 따라서 상기 2가지 성분이 각각 5.2%로 함유되는 것이 유리한 것으로 밝혀졌다. 통상, 용액은 예를 들면 1회 이상의 멸균 여과 처리를 포함하는 통상의 방법과 재료를 사용하여 처리한다.

<333> 본 발명의 화합물을 함유하는 경구 제제는 임의의 통상적으로 사용되는 경구 제형, 예를 들면 정제, 캡슐, 협착 투여 제제, 트로키, 마름모형 정제 및 경구 투여 액체, 현탁액 또는 용액으로 이루어질 수 있다. 캡슐은 활성 성분(들)과 불활성 충전제 및/또는 희석제, 예를 들면 약제학적으로 허용되는 전분(예: 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 당, 인공 감미제, 셀룰로오스 분말, 예컨대 결정질 및 미소결정질 셀룰로오스, 밀가루, 젤라틴, 검 등과의 혼합물을 함유할 수 있다. 유용한 정제 제제는 통상의 압착 방법, 습식 과립화 또는 건식 과립화 방법에 의해 제조할 수 있으며, 약제학적으로 허용되는 희석제, 결합제, 윤활제, 봉해제, 표면 개질제(계면활성제 포함), 현탁제 또는 안정화제, 예를 들면 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 탈크, 나트륨 라우릴 설페이트, 미소 결정질 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 알긴산, 아카시아검, 크산탄 검, 시트르산 나트륨, 복합 규산염, 탄산칼슘, 글리신, 수크로오스, 소르비톨, 인산이칼슘, 황산칼슘, 락토오스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 탈크, 건조 전분 및 당 분말을 사용한다. 적합한 표면 개질제로서는 비이온성 및 음이온성 표면 개질제를 들 수 있다. 표면 개질제의 대표적인 예로서는, 폴록사머 188, 벤즈알코늄 클로라이드, 스테아르산칼슘, 세토스테아릴 알코올, 세토마크로롤 유화제 왁스, 소르비탄 에스테르, 콜로이드질 이산화실리콘, 인산염, 나트륨 도데실설페이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트 및 트리에탄올아민을 들 수 있으나, 이들에 제한되는 것은 아니다. 경구 투여용 제제에는 표준 시간 지연 또는 서방형 제제를 사용하여 활성 화합물(들)의 흡수율을 변경시킬 수 있다. 또한, 경구 투여용 제제는 필요에 따라서 적절한 가용화제 또는 유화제를 함유하는 물 또는 과즙중에 함유된 활성 성분을 투여하는 것으로 이루어질 수 있다. 본 발명의 라파로그에 사용하는데 적합한 경구 제제가 본 명세서에 참고 인용한 미국 특허 제 5,559,121호, 5,536,591호, 5,985,325호, 5,145,684호(나노입자), 6,197,781호 및 WO 98/56358호에 개시되어 있다. 본 발명의 라파로그를 함유하는 정제는 통상의 비활성 성분, 예를 들면 수크로오스, 락토오스, 폴리에틸렌 글리콜 8000, 황산 칼슘,

미소결정질 셀룰로오스, 약제 등급 유약, 탈크, 이산화티탄, 스테아르산 마그네슘, 포비돈, 폴록사머 188, 폴리 에틸렌 글리콜 20,000, 글리세릴 모노올레이트, 카르누바 왁스 및 기타 성분들을 함유할 수 있다. 경구 투여 용으로 나노크기 조성물을 사용할 수 있다. 이 경우에, 나노입자들은 (중량/중량 기준) 1-20%의 라파로그, 70-95%의 벤질코늄 클로라이드 및 0-1%의 계면활성제, 예컨대 Tween 80을 함유하는 조성물로부터 제조된다. 상기 조성물의 구체적인 예는, 라파로그 약 15%, 수크로오스 81%, 폴리비닐 피롤리돈 2%, 벤즈알코늄 클로라이드 2% 및 Tween 1%를 함유한다.

- <334> 경우에 따라서, 화합물을 에어로졸의 형태로 기류를 타고 직접 투여하는 것이 바람직할 수 있다.
- <335> 개개인에게 본 발명의 화합물을 유효량으로 투여하는 것은, 화합물(들)을 직접 개 개인의 피부의 환부에 투여함으로써 국소적으로 이루어질 수 있다. 이러한 목적으로, 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 국소 투여 담체, 예를 들면 겔, 연고, 로션 또는 크림을 비롯한 조성물의 형태로 투여 또는 도포되는데, 이러한 조성물은 그와 같은 담체로서, 예컨대 물, 글리세롤, 알코올, 프로필렌 글리콜, 지방족 알코올, 트리글리세라이드, 지방산 에스테르 또는 미네랄 오일을 포함할 수 있다.
- <336> 기타 국소 담체로서는 액상 석유, 이소프로필 팔미테이트, 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올(95%), 수중의 폴리옥시에틸렌 모노라우레이트(5%) 또는 수중의 나트륨 라우릴 설페이트(5%)를 들 수 있다. 피하 침투 증강제, 예를 들면 아존(Azone)도 포함될 수 있다.
- <337> 또한, 특정한 경우에, 본 발명의 화합물은 피부상에 또는 피부 아래에 부착되는 경피 장치로 처방될 수 있다. 이와 같은 장치에는, 화합물을 수동 또는 능동 방출 메카니즘에 의해 피부내로 방출시키는 패취, 임플란트 및 주사제가 포함된다. 이러한 목적으로 실시되는 경피 투여는 신체의 표면 및 신체 통로의 내부 라이닝, 예를 들면 상피 및 점막 조직을 교차하는 모든 투여 방법을 포함한다. 경피 투여는 본 발명의 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여, 로션, 크림, 포움, 패취, 현탁액, 용액 및 좌약(직장 및 질)의 형태로 수행할 수 있다.
- <338> 경피 투여는 활성 화합물 및 그 활성 화합물에 대하여 불활성이고 피부에 무독성이며 약제를 피부를 통해 혈류내로 전신 흡수시킬 수 있는 담체를 함유하는 경피 패취를 통해서 수행할 수 있다. 담체는 여러가지 형태, 예를 들면 크림과 연고, 페이스트, 겔 및 흡장성 장치와 같은 형태를 취할 수 있다. 크림과 연고는 점성 액체 또는 수중유형 또는 유중수형중 하나인 반고형 에멀전일 수 있다. 활성 성분을 함유하는 석유 또는 친수성 석유에 분산된 흡수성 분말로 이루어진 페이스트도 적합하다. 광범위한 흡장성 장치를 사용하여 활성 성분을 혈류내로 방출시킬 수 있는데, 그 예로서는 담체 존재 또는 부재하에 활성 성분을 함유하는 저장소를 커버하는 반투과막, 또는 활성 성분을 함유하는 매트릭스를 들 수 있다. 기타 흡장성 장치는 문헌을 통해 잘 알려져 있다.
- <339> 좌약 제제는 통상의 물질, 예를 들면 코코아 버터에 좌약의 용점을 변화시키기 위한 왁스를 첨가하거나 첨가하지 않은 것, 그리고 글리세린을 포함하는 통상의 물질로부터 제조할 수 있다. 수용성 좌약 기재, 예를 들면 다양한 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜도 사용할 수 있다.
- <340> 다양한 제제를 제조하기 위한 방법과 재료가 당분야에 잘 알려져 있으며, 본 발명을 실시하는 데에도 적용할 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 제 5,182,293호 및 4,837,311호(정맥, 캡슐 및 기타 경구 투여 제제, 그리고 정맥내 투여 제제) 및 유럽 특허 출원 공개 제 0 649 659호(1995.4.26 공개, 정맥내 투여의 구체적인 제제예) 및 제 0 648 494호(1995.4.19 공개, 경구 투여의 구체적인 제제예)를 참조할 수 있다. 또한, 미국 특허 제 5,145,684호(나노입자) 및 5,989,591호(고체 투여 제형) 및 WO 98/56358호와 문헌[유, K. 등, Endocrine-related Cancer(2001), 8, 249-258] 및 [게오르게 등, Cancer Res. (2001) 61 1527-1532]를 참조할 수 있다.
- <341> 화합물의 유효 전신 투여 용량은 포유류 체중당 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 범위, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 mg/kg 범위로서, 1회 또는 다회 용량으로 투여된다. 일반적으로, 화합물을 치료를 필요로 하는 환자에게 환자 1인당 1일 용량 약 1 내지 약 2000 mg 범위로 투여될 수 있다. 투여는 매일, 매주(또는 다른 수 일 간격) 1회 또는 여러번 하거나, 간헐적인 스케줄에 따라 이루어질 수 있다. 예를 들면, 화합물은 예를 들면 수주, 4-10주의 기간동안 매주 단위(예: 매주 월요일)로 1일 1회 이상 투여될 수 있다. 다른 예로서, 화합물은 수일, 예를 들면 2-10일동안 매일 투여하고, 그 후에는 화합물을 투여하지 않고 수일, 예를 들면 1-30일이 경과한 후에, 이러한 사이클을 주어진 회수, 예를 들면 4-10회의 사이클만큼 반복할 수 있다. 일례로서, 본 발명의 항암 화합물은 4일동안 매일 투여하고, 9일동안 중지한 후에, 다시 5일동안 더 투여하고, 9일동안 중지하는 등의 방식으로 통 4-10회의 사이클을 반복하여 투여할 수 있다.
- <342> 특정한 장애 또는 증상을 치료 또는 예방하는데 유용한 본 발명의 화합물의 양은 약물의 용량에 영향을 미치는

것으로 알려진 인자들에 따라서 달라질 것이며, 유전자 요법 및 세포 요법의 경우에는, 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있는, 다합체화하고자 하는 융합 단백질의 특성, 유전학적으로 작제된 세포의 특성과 위치 및 장애 또는 증상의 특성에도 좌우될 것이다. 또한, 경우에 따라 생체내 또는 시험관내 분석법을 사용하여 최적 용량 범위를 결정할 수 있다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 테스트 시스템으로부터 유도된 용량-반응 곡선으로부터 외삽법에 의해 결정할 수 있다. 정확한 용량 수준은 담당 전문의 또는 기타 건강 관리 감독자에 의해 결정되어야 하며, 투여 경로, 환자의 연령, 체중, 성별 및 전반적인 건강 상태, 질병의 특성, 정도 및 임상학적 단계, 병행 요법의 사용 여부; 및 환자에 있어서 세포의 유전학적 작제의 특성 및 정도를 비롯한 공지의 인자들에 좌우될 것이다.

<343> 특정한 질병 상태 또는 장애를 치료 또는 억제하기 위해서 투여할 경우, 본 발명의 라파로그의 유효 용량은, 사용된 특성의 화합물, 투여 방식, 치료하고자 하는 질병의 상태 및 정도뿐만 아니라 치료받는 개인과 관련된 다양한 신체적 인자들에 따라 달라질 수 있다. 많은 경우에, 라파로그를 1회 용량으로서 약 0.01 mg/kg 내지 100 mg/kg 범위, 바람직하게는 0.01-25 mg/kg 범위, 더욱 바람직하게는 0.01-5 mg/kg 범위로 투여할 경우에 만족할 만한 결과를 얻을 수 있다. 1일 투여를 위해 계획되는 용량은 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 따라서, 비경구 투여의 경우에는 대개 경구 투여되는 용량의 10% 내지 20% 정도인 경우가 많다.

<344> 라파로그를 병행 요법의 일부분으로 사용할 경우에, 병용되는 각 성분의 용량을 소정의 치료 기간동안 투여한다. 병용되는 성분들은 동시에, 두 성분을 모두 함유하는 단일 투여 제형으로서, 또는 별도의 투여 제형으로서 투여될 수 있으며, 또한, 병용되는 성분들은 일정한 치료 기간동안 다른 시기에 투여하거나 한 성분을 다른 성분에 대한 사전 치료제로서 투여할 수 있다.

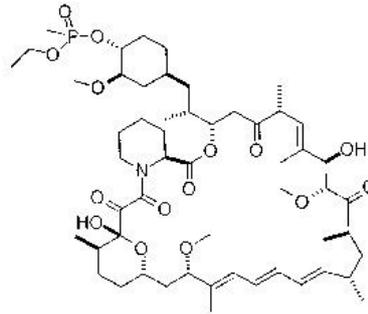
<345> 또한, 본 발명은 1종 이상의 본 발명의 약학 조성물의 성분을 함유하는 하나 이상의 용기를 포함하는 의약 팩 또는 키트를 제공한다. 이러한 용기(들)과 함께 약품 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 관리하는 관청에 의해 처방된 서식의 통지서를 경우에 따라 첨부할 수 있으며, 이러한 통지서는 인체 투여용으로 제조, 사용 또는 판매하도록 해당 관청의 허가를 받았음을 승인하는 표시가 된다. 이러한 통지서 또는 패키지 삽입물에는 본 명세서에 개시된 내용과 양립하는 본 발명의 라파로그의 사용에 관한 지침을 포함시킬 수 있다.

**발명의 실시를 위한 구체적인 내용**

<346> 이하에서는, 다양한 실시예에 의거하여 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있는 중요한 부가 정보, 구체에 및 지침을 설명하고자 한다. 후술하는 실시예는 예시적인 것일 뿐 본 발명의 보호 범위를 한정하는 것은 아니다. 당업자라면 본 발명의 다양한 개조예와 변경예를 잘 알 수 있을 것이다. 이와 같은 개조예와 변경예, 예를 들면 본 발명의 라파로그를 선택, 제조, 제형화 및 투여하는데 있어서의 선택적인 구성; 스텐트 디자인, 재료 및 방법, 그리고 라파로그를 스텐트에 함유시키기 위한 방법과 재료 및 약물 용출성 스텐트를 전달하기 위한 방법과 재료 등에 대한 개조예와 변경예도 첨부된 청구의 범위에 의하여 정해지는 본 발명의 보호 범위에 포함되는 것이다.

<347> 기재된 모든 참고 문헌, 특허 공보 및 공개된 특허 출원의 내용을 실시예에서도 참고 인용하였다. 특별한 언급이 없는한, 본 발명을 실시하는데는 당분야에 속하는 합성 유기 화학, 예를 들면 생성물 회수, 정제 및 제형화, 그리고 세포 생물학, 세포 배양, 분자 생물학, 유전자도입 생물학, 미생물학, 재조합 DNA, 및 면역학에 관한 통상의 기법들을 사용하였다. 이와 같은 기법은 특허 공보 및 과학 문헌에 충분히 설명되어 있다. 예를 들면 생물학적 기법에 관해서는, 문헌 [Molecular Cloning UA Laboratory Manual, 제2판, 샘브룩 편집, 프리취 엔드 마니아티스(콜드 스프링 하버 레보러토리 프레스, 1989); [DNA Cloning 제 I 및 II권 (D.N. 글로버 편집, 1985)]; [Oligonucleotide Synthesis (M.J. 가이트 편집, 1984)]; 윌리스 등의 미국 특허 제 4,683,185호; [Nucleic Acid Hybridization (B.D. 하메스 및 S.J. 히긴스 편집, 1984)]; [Transcription and Translation (B.D. 하메스 및 S.J. 히긴스 편집, 1984)]; [Culture Of Animal Cells (R.I. 프레쉬니, 앨런 R. 리스, 인코오 포레이티드, 1987)]; [Immobilized Cells And Enzymes (IRL 프레스, 1986)]; [B. 퍼발, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984)]; [The Treatise, Methods In Enzymology(아카데미 프레스, 인코오포레이티드, 뉴욕)]; [Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J.H. 밀러 및 M.P. 말로스 편집, 1987, 콜드 스프링 하버 레보러토리)]; [Methods In Enzymology, 제154권 및 155권 (우 등 편집), Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (메이ер 및 위커 편집, 아카데미 프레스, 런던, 1987)]; [Handbook Of Experimental Immunology, 제 I-IV권 (D.M. 웨어 및 C.C. 블랙웰 편집, 1986)]; [Manipulating the Mouse Embryo (콜드 스프링 하버 레보러토리 프레스, 콜드 스프링 하버, 뉴욕, 1986)]을 참조할 수 있다.

<348> **실시예 1:** 메틸포스포산 에틸 에스테르 C-43 라파마이신 에스테르



<349>

<350> 에틸 메틸포스포노클로리테이트

<351> 벤젠(30 mL)중의 디에틸 메틸포스포네이트(15.2 g, 0.1 몰)의 냉각된(0°C) 용액에, PCl<sub>5</sub>(20.8 g, 0.1 몰)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간동안 교반시킨 후에, 용매와 부생성물인 POCl<sub>3</sub>를 고진공하에 제거하였다. 생성물을 증류하여 무색 유상물질 12.7 g을 얻었다. b.p. 52-54°C/1 mmHg; <sup>31</sup>P-NMR(121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 40.7.

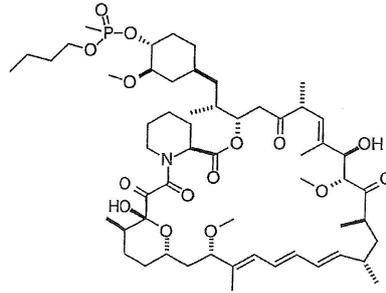
<352> 메틸포스포산 에틸 에스테르 C-43 라파마이신 에스테르

<353> 디클로로메탄 1.5 mL중의 라파마이신(0.1 g, 0.109 mmol)의 냉각된(0°C) 용액에, 디클로로메탄 0.25 mL 중의 3,5-루티딘(0.088 g, 0.82 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 분위기하에서 첨가하고, 그 직후에 디클로로메탄 0.25 mL중의 메틸포스포노클로리테이트 (0.078 g, 0.547 mmol)의 용액을 첨가하였다. 무색의 반응 용액을 0°C에서 3시간동안 교반시켰다(반응을 MS로 모니터하였으며, 반응 샘플을 분석하기 전에 직접 50:50 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, DMSO 1방울로 희석하였다). 저온의(0°C) 반응 용액을 약 20 mL의 EtOAc로 희석한 후에, EtOAc(150 mL)와 포화 NaHCO<sub>3</sub>(100 mL)를 함유하는 분별 깔대기로 옮겼다. 수성 층을 제거하고, 유기 층을 빙냉된 1N HCl(100 mL 1회), 포화 NaHCO<sub>3</sub>(100 mL 1회) 및 염수(100 mL 1회)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여(0.5:10:3:3의 MeOH/DCM/EtOAc/헥산으로 용출함), 백색 고형물 0.024 g을 얻었다(대략 2:1의 부분입체이성질체 혼합물): <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 4.19(m, 1Ha, 1Hb), 4.15-4.01(m, 3Ha, 3Hb), 1.56-1.27(m, 6Ha, 6Hb); <sup>31</sup>P NMR(121MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 32.1, 29.9; 1043 m/z(M+Na).

<354> **실시예 1. 또 다른 합성법**

<355> 라파마이신과 디클로로메탄을 질소로 세정된(purged) 반응 플라스크에 넣었다. 교반된 용액을 약 0°C로 냉각시켰다(반응 전 기간에 걸쳐 외부 온도를 -5±5°C로 유지시켰다). 이어서, 디클로로메탄중의 에틸 메틸포스포노클로리테이트 용액을 약 8-13분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 그 직후에, 디클로로메탄중의 3,5-루티딘의 용액을 약 15-20분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 2차례 첨가하는 동안에, 반응 내부 온도는 0°C 이하로 유지시켰다. 냉각된 반응 용액을 3시간동안 교반시키고, 그동안에 반응의 진행을 TLC(1:10:3:3 MeOH/DCM/EtOAc/헥산) 및 역상 HPLC 분석법으로 모니터하였다. 적절한 시점에서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 전술한 바와 같이 처리하였다.

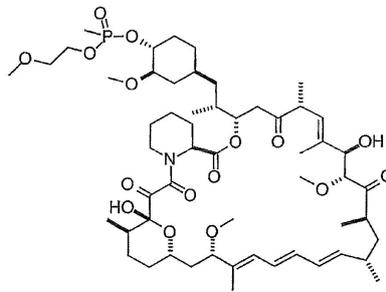
<356> **실시예 2:** 메틸-포스폰산 n-부틸 에스테르 C-43 라파마이신 에스테르



<357>

<358> 1H-테트라졸(약 0.002 g, 0.028 mmol)을 함유하는 플라스크에, DCM 0.33 mL중의 n-부탄올(0.041 g, 0.55 mmol)의 용액을 첨가한 후에, DCM 0.33 mL중의 3,5-루티딘(0.090 g, 0.84 mmol)의 용액을 첨가하였다. 형성된 투명한 용액을 0°C로 냉각시킨 후에, N<sub>2</sub> 분위기하에서 DCM 0.33 mL중의 메틸포스폰산 디클로라이드(0.073 g, 0.55 mmol) 용액을 첨가하였다. 형성된 백색 현탁액을 주위 온도에서 밤새 교반시켰다. DCM 0.5 mL중의 라파마이신(0.1 g, 0.11 mmol)의 냉각된(0°C) 용액에, DCM 0.5 mL중의 3,5-루티딘(0.090 g, 0.84 mmol) 용액을 첨가하고, 그 직후에 포스포릴화 시약(백색 침전이 있는 황색 용액)을 첨가하고, DCM 1.0 mL로 세척하였다. 형성된 황색 용액을 0°C에서 1 시간동안 교반시켰다(이어서 MS 분석). 저온의(0°C) 반응 용액을 약 20 mL의 EtOAc로 희석한 후에, EtOAc(120 mL)와 포화 NaHCO<sub>3</sub>(100 mL)를 함유하는 분별 깔대기로 옮겼다. 수성 층을 제거하고, 유기 층을 빙냉된 1N HCl(100 mL 1회), 포화 NaHCO<sub>3</sub>(100 mL 3회) 및 염수(100 mL 1회)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(MeOH/DCM/EtOAc/헥산을 0.25:10:3:3에 이어서 0.5:10:3:3으로 하여 용출함)에 이어서 역상 HPLC(85% MeOH/H<sub>2</sub>O)로 정제하여, 백색 고형물 0.063 g을 얻었다(대략 2:1의 부분입체 이성질체 혼합물): <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 4.15(m, 1Ha, 1Hb), 4.11-3.89(m, 3Ha, 3Hb), 3.04(m, 1Ha, 1Hb); <sup>31</sup>P NMR(121MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 32.1, 29.9; 1071 m/z(M+Na).

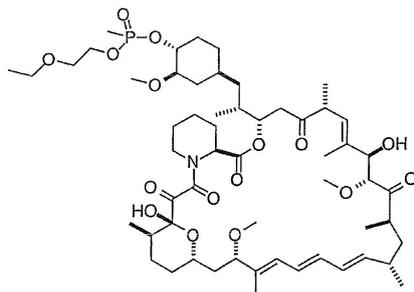
<359> **실시예 3:** 메틸-포스폰산 2-메톡시-에틸 에스테르 C-43 라파마이신 에스테르



<360>

<361> 상기 화합물을 실시예 2에 기술된 것과 유사한 방식으로 합성하였다. 생성물은 백색 고형물 형태로 얻었다(약 2:1의 부분입체 이성질체 혼합물): <sup>31</sup>P NMR(121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 33.0, 30.8; 1073 m/z (M+Na).

<362> **실시예 4:** 메틸-포스폰산 2-에톡시-에틸 에스테르 C-43 라파마이신 에스테르

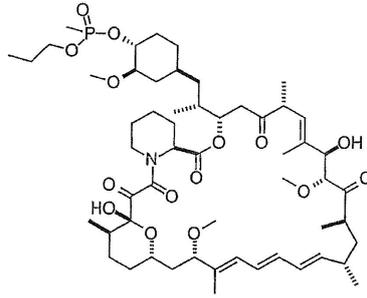


<363>

<364> 상기 화합물을 실시예 2에 기술된 것과 유사한 방식으로 합성하였다. 생성물은 백색 고형물 형태로 얻었다(약

2:1의 부분입체 이성질체 혼합물):  $^{31}\text{P}$  NMR(121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 32.8, 30.8; 1087 m/z (M+Na).

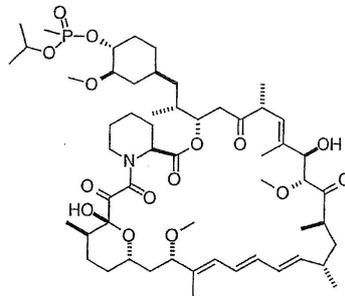
<365> **실시예 5:** 메틸-포스폰산 n-프로필 에스테르 C-43 라파마이신 에스테르



<366>

<367> 상기 화합물을 실시예 2에 기술된 것과 유사한 방식으로 합성하였다. 생성물은 백색 고형물 형태로 얻었다(약 2:1의 부분입체 이성질체 혼합물):  $^{31}\text{P}$  NMR(121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 32.1, 29.9; 1057 m/z (M+Na).

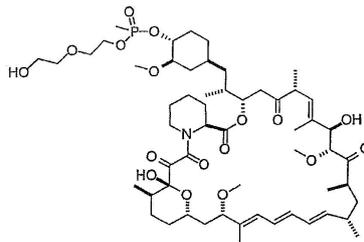
<368> **실시예 6:** 메틸-포스폰산 이소프로필 에스테르 C-43 라파마이신 에스테르



<369>

<370> 상기 화합물을 실시예 2에 기술된 것과 유사한 방식으로 합성하였다. 생성물은 백색 고형물 형태로 얻었다(약 2:1의 부분입체 이성질체 혼합물):  $^{31}\text{P}$  NMR(121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 31.3, 28.8; 1057 m/z (M+Na).

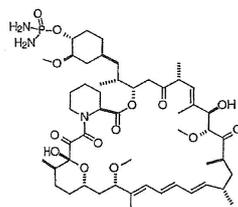
<371> **실시예 7:** 메틸 포스폰산 2-(2-히드록시-에톡시)-에틸 에스테르 C-43 라파마이신 에스테르



<372>

<373> 상기 화합물을 실시예 2에 기술된 것과 유사한 방식으로 합성하였다. 생성물은 백색 고형물 형태로 얻었다(약 2:1의 부분입체 이성질체 혼합물):  $^{31}\text{P}$  NMR(121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 32.7, 30.9; 1103 m/z (M+Na).

<374> **실시예 8:** 디아미노-포스핀산 C-43 라파마이신 에스테르

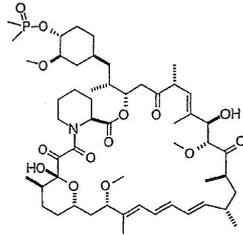


<375>

<376> *디아미노-포스핀산 C-43 라파마이신 에스테르*

<377> DCM 5.0 mL중에 라파마이신(0.109 g, 0.12 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(0.072 g, 0.59 mmol)을 함유하는 교반된 용액(0°C)에, 옥시염화인(0.050 mL, 0.54 mmol)을 적가하였다. 15분 경과후에, 혼합물을 추가의 DCM 5.0 mL로 희석하고, -78°C로 냉각시켰다. 이어서 반응 혼합물을 통해 2분동안 암모니아를 버블링시켜서 고점도의 백색 침전물을 생성시켰다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc 75 mL와 5% 수성 HCl 25 mL의 2상 혼합물 사이에 분배시켰다. 유기 부분을 물 25 mL와 염수 25 mL로 연속해서 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후에, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여(9:1 디클로로메탄/메탄올로 용출함), 목적 생성물 0.029 g을 얻었다. <sup>31</sup>P NMR(121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 16.4; 1014 m/z(M+Na).

<378> **실시예 9: 디메틸-포스핀산 C-43 라파마이신 에스테르**



<379>

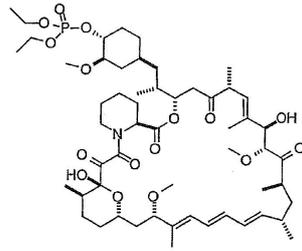
<380> *디메틸-포스핀산 C-43 라파마이신 에스테르*

<381> 디클로로메탄 1.8 mL중의 라파마이신(0.1 g, 0.109 mmol)의 냉각된(0°C) 용액에, 2,6-디-*t*-부틸-4-메틸 피리딘 0.168 g(0.82 mmol)을 N<sub>2</sub> 기류하에서 첨가하고, 그 직후에 디클로로메탄 0.2 mL중의 디메틸포스폰산 클로라이드(0.062 g, 0.547 mmol)의 용액을 첨가하였다. 담황색 반응 용액을 0°C에서 N<sub>2</sub> 분위기하에 3.5 시간동안 교반시켰다(반응을 TLC에 의해 모니터링하였다). 저온의(0°C) 반응 용액을 약 20 mL의 EtOAc로 희석한 후에, EtOAc(150 mL)와 포화 NaHCO<sub>3</sub>(100 mL)를 함유하는 분별 깔대기로 옮겼다. 수성 층을 제거하고, 유기 층을 빙냉된 1N HCl(100 mL 1회), 포화 NaHCO<sub>3</sub>(100 mL 1회) 및 염수(100 mL 1회)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(1:10:3:3의 MeOH/DCM/EtOAc/헥산으로 용출함)로 정제하여, 백색 고형물 0.092 g을 얻었다: <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 4.18(m,1H), 4.10(m,1H), 3.05(m,1H), 1.51(m,6H); <sup>31</sup>P NMR(121MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 53.6; 1013 m/z(M+Na).

<382> **실시예 9. 또 다른 합성법**

<383> 라파마이신과 디클로로메탄을 질소로 세정된 반응 플라스크에 넣었다, 교반된 용액을 약 0°C로 냉각시켰다(반응 전 기간에 걸쳐 외부 온도를 -5±5°C로 유지시켰다). 이어서 디클로로메탄중의 디메틸포스핀산 클로라이드(2.0 몰당량)의 용액을 약 8-13분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 그 직후에, 디클로로메탄중의 3,5-루티딘(2.2 몰당량)의 용액을 약 15-20분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 2차래 첨가하는 동안에, 반응 내부 온도는 0°C 이하로 유지시켰다. 냉각된 반응 용액을 1시간 동안 교반시킨 후에, 냉각된 상태를 유지하면서, 포화 수성 NaHCO와 메틸-*t*-부틸 에테르(MTBE), 에틸 아세테이트 또는 디에틸 에테르를 함유하는 추출기로 옮겼다. 처리중의 샘플을 30분 및 60분이 되는 시점에 제거하였다. 샘플은 반응 처리 부분에서 설명한 것과 유사한 방식으로 제조하였다. 반응의 진행을 TLC(1:10:3:3 MeOH/DCM/EtOAc/헥산) 및 역상 HPLC 분석법으로 모니터링하였다. 분리된 유기층을 빙냉된 1N HCl, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2회), 포화 수성 NaCl로 연속해서 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과하고 용매를 제거한 후에, 잔류물을 아세톤으로 용매 교환시키고, 이어서 진공중에서 농축시켜 미정제 생성물을 얻었다. 그 생성물을 정상 및 역상 HPLC에 의해 순도에 대하여 분석할 수 있다.

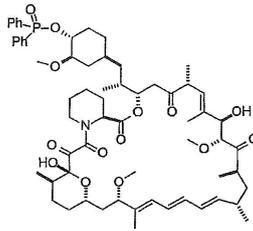
<384> **실시예 10: 인산 디에틸 에스테르 C-43 라파마이신 에스테르**



<385>

<386> 상기 화합물을, 실시예 9에 기재된 것과 유사한 방식으로 합성하였다. 생성물은 백색 고형물의 형태로 얻었다.  $^{31}\text{P}$  NMR(121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d -1.2; 1073 m/z(M+Na).

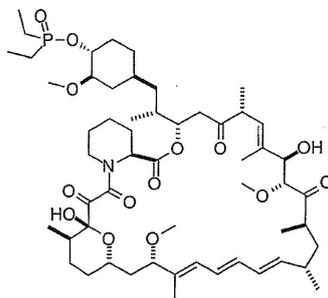
<387> **실시예 11:** 디페닐-포스핀산 C-43 라파마이신 에스테르



<388>

<389> 상기 화합물을, 실시예 9에 기재된 것과 유사한 방식으로 합성하였다. 생성물은 백색 고형물의 형태로 얻었다.  $^{31}\text{P}$  NMR(121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 31.3; 1137 m/z(M+Na).

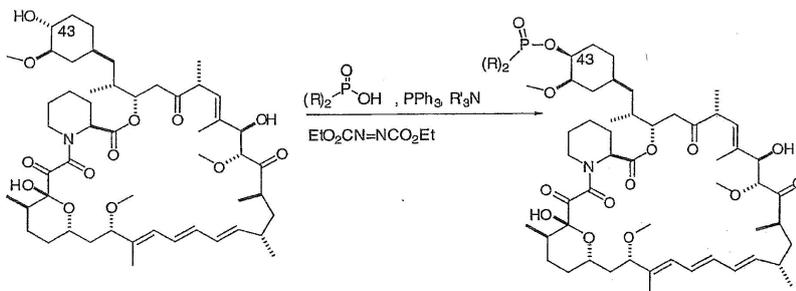
<390> **실시예 12:** 디에틸-포스핀산 C-43 라파마이신 에스테르



<391>

<392> 상기 화합물을, 실시예 9에 기재된 것과 유사한 방식으로 합성하였다. 생성물은 백색 고형물의 형태로 얻었다.  $^{31}\text{P}$  NMR(121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 61.3; 1041 m/z(M+Na).

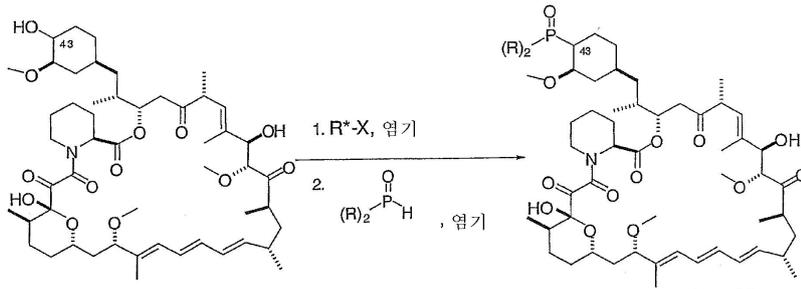
<393> **실시예 13:** 인 함유 에피 C-43 라파마이신 에스테르 유도체의 제조



<394>

<395> 상기 유형의 43-에피 화합물들은 문헌 [케이, P.B. 등, J Chem Soc, Perkin Trans. 1, 1987 [8], 1813-1815]에 기재된 방법에 따라서, 위에 도시된 반응 시약들을 사용함으로써 제조할 수 있다. 여기서, R 및 각각의 R'는 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 지방족-O-, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시 등의 부분이다.

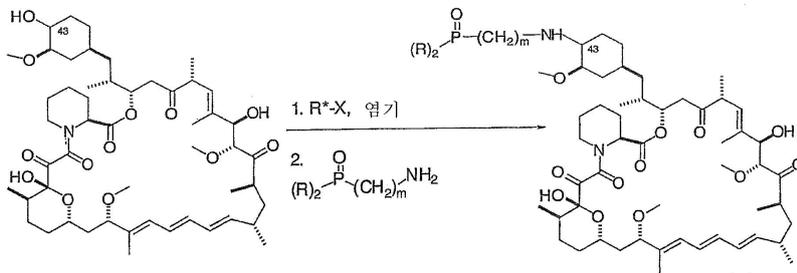
<396> **실시예 14:** 인-연결된 C-43 라파마이신 유도체의 제조



<397>

<398> 상기 유형의 인-연결된 화합물들은 문헌 [야마시타, M. 등, Bull Chem Soc Japan, 1983, 56, 1871-1872]에 기재된 방법에 따라서, 위에 도시된 반응 시약들을 사용함으로써 제조할 수 있다. 여기서, X는 할로젠 또는 무수물로서, 예를 들면 R<sup>\*</sup>X는 이탈기로서 작용하는 C-43 R<sup>\*</sup>O 부분을 생성하며, R은 각각 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 지방족-0-, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시 등의 부분이다.

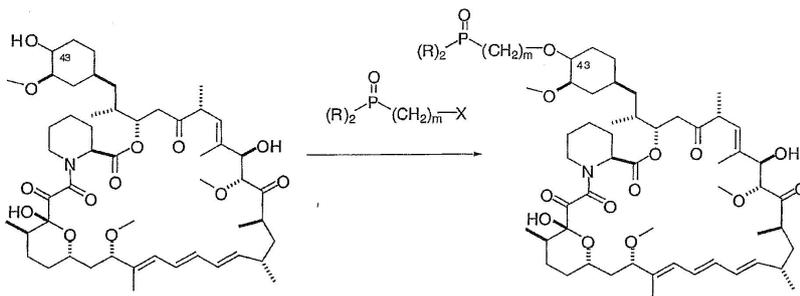
<399> **실시예 15:** 인 함유 C-43 라파마이신 알킬 아민-연결된 유도체의 제조



<400>

<401> 상기 유형의 아민-연결된 화합물들은 문헌 [카발라, E. 등, Tet. Lett., 1983, 24, 295-298]과 그린필드, A. 등의 W098/09972호 및 Or, Y.S. 등의 미국 특허 제 5,583,139호에 개시된 방법에 따라서, 위에 도시된 반응 시약들을 사용함으로써 제조할 수 있다. 여기서, X는 할로젠 또는 무수물로서, 예를 들면 R<sup>\*</sup>X는 이탈기로서 작용하는 C-43 R<sup>\*</sup>O 부분을 생성하며, m은 1 내지 10의 수이고, R은 각각 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 지방족-0-, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시 등의 부분이다.

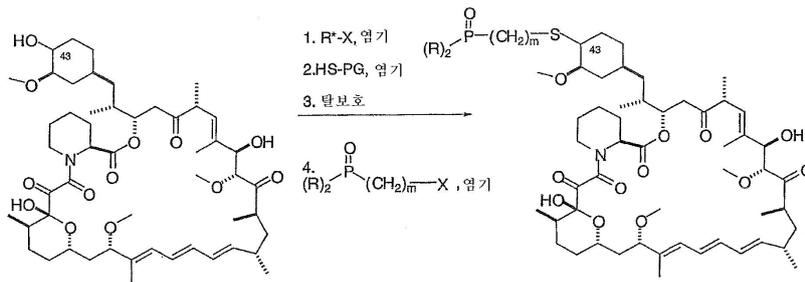
<402> **실시예 16:** 인 함유 C-43 라파마이신 에테르-연결된 유도체의 제조



<403>

<404> 상기 유형의 에테르는 코튼스, S 등의 PCT 국제 출원 공개 번호 W094/09010호 및 쉐, D. 등의 W098/09970호에 기재된 방법에 따라서, 위에 도시된 반응 시약(및 염기)를 사용함으로써 제조할 수 있다. 여기서, X는 이탈기이고, m은 1 내지 10의 수이며, R은 각각 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 지방족-0-, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시 등의 부분이다.

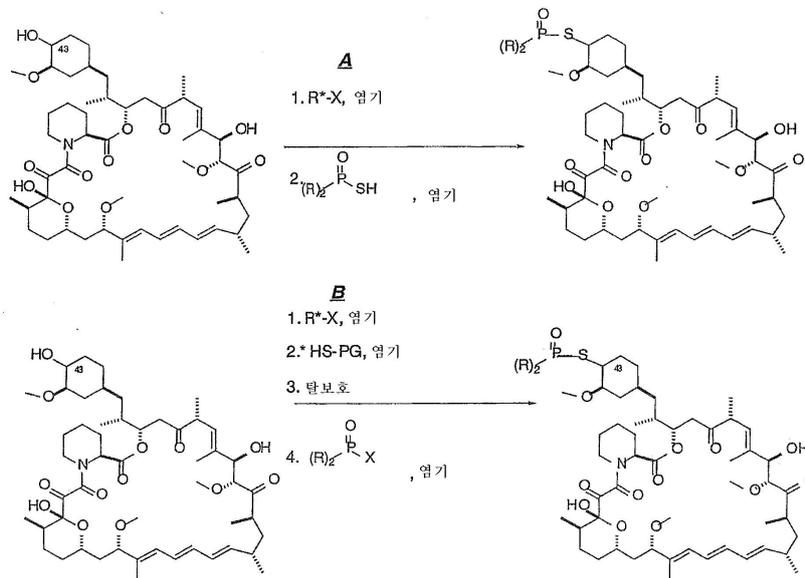
<405> **실시예 17:** 인 함유 C-43 라파마이신 알킬티오-연결된 유도체의 제조



<406>

<407> 상기 유형의 티오-에테르는 그린필드 등의 PCT 국제 특허 출원 공개 번호 WO 98/09972호에 기재된 방법에 따라서, 위에 도시된 반응 시약들을 사용함으로써 제조할 수 있다. 여기서, X는 할로젠 또는 무수물로서, 예를 들면 R<sup>\*</sup>X는 이탈기로서 작용하는 C-43 R<sup>\*</sup>-O 부분을 생성하며, m은 1 내지 10의 수이고, PG는 티올 보호기이며, R은 각각 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 지방족-O-, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시 등의 부분이다.

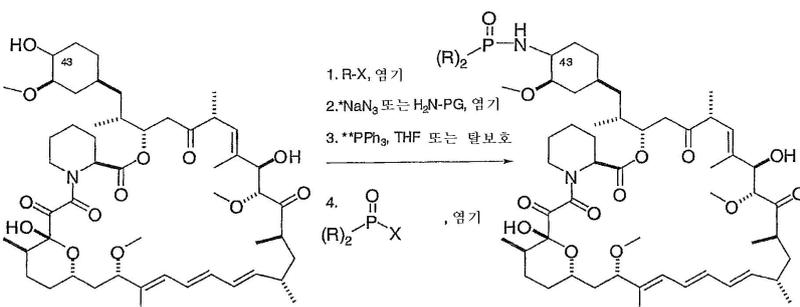
<408> **실시예 18:** 추가의 인 함유 C-43 라파마이신 티오-연결된 유도체의 제조



<409>

<410> 상기 유형의 티오 화합물은 문헌 [유안 등, Synthesis, 1989, 1,48-50] (경로 A) 또는 그린필드 등의 PCT 국제 출원 공개 번호 WO 98/09972호 및 문헌 [매슨 등, Bull Soc Chim Fr, 1996, 133, 951-964](경로 B)에 기재된 방법에 따라서, 위에 도시된 반응 시약들을 사용함으로써 제조할 수 있다. 여기서, X는 할로젠 또는 무수물로서, 예를 들면 R<sup>\*</sup>X는 이탈기로서 작용하는 C-43 R<sup>\*</sup>-O 부분을 생성하며, m은 1 내지 10의 수이고, R은 각각 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 지방족-O-, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시 등의 부분이다.

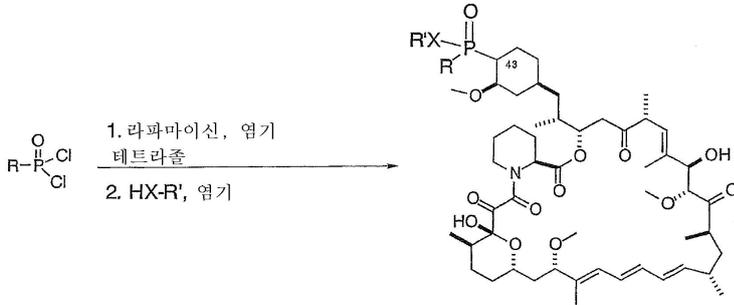
<411> **실시예 19:** 인 함유 C43 라파마이신 아미노-연결된 유도체의 제조



<412>

<413> 상기 유형의 화합물들은 그린필드 등의 PCT 국제 특허 출원 공개 번호 W09/09972호 및 문헌 [브라보, F. 등, Tetrahedron: Assymetry, 2001, 12, 1635-1643] 및 [왕 M. 등, J. Org. Chem., 1995, 60, 7364-7365]에 기재된 방법에 따라서, 위에 도시된 반응 시약들을 사용함으로써 제조할 수 있다. 여기서, X는 할로젠 또는 무수물로서, 예를 들면 R<sup>\*</sup>X는 이탈기로서 작용하는 C-43 R<sup>\*</sup>-O 부분을 생성하며, m은 1 내지 10의 수이고, PG는 보호기이며, R은 각각 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 지방족-O-, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시 등의 부분이다.

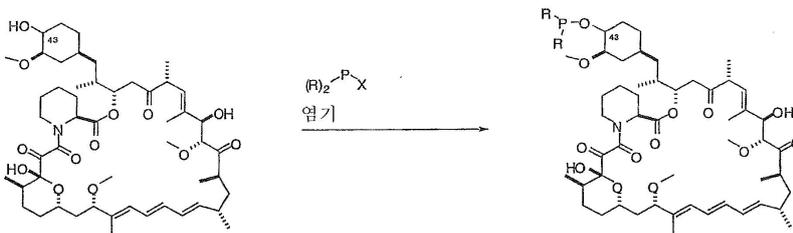
<414> **실시예 20:** 인 함유 C-43 라파마이신 혼합 에스테르 유도체의 제조



<415>

<416> 상기 유형의 화합물들은 문헌 [자오, K. 등, Tetrahedron, 1993, 49, 363-368]에 기재된 방법에 따라서 위에 도시된 반응 시약들을 사용함으로써 제조할 수 있다. 여기서, X는 NH, O 또는 S이고, R과 R'는 각각 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 부분이다(또는 X가 NH일 경우에, R'는 H일수 있다).

<417> **실시예 21:** 추가의 O-P-연결된 화합물

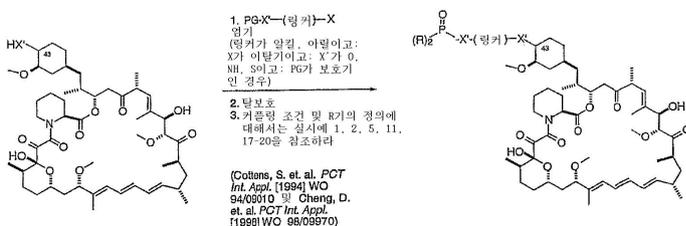


<418>

<419> 상기 유형의 화합물들은 문헌 [맥칼럼, J.S. 등, Synthesis, 1993, 8, 819-823] 및 [니판티에프, E.E. 등, J. Organomet. Chem., 19987, 529, 171-176]에 기재된 방법에 따라서, 위에 도시된 반응 시약들을 사용함으로써 제조할 수 있다. 여기서, X는 이탈기이다.

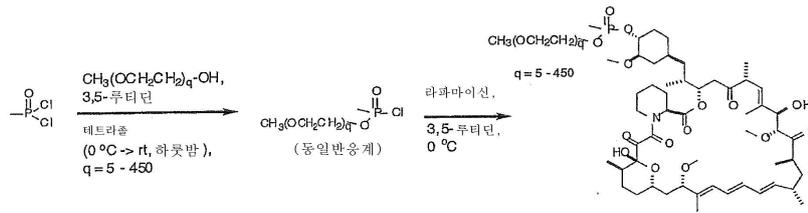
<420> **실시예 22:** 추가의 화합물

<421> 인 함유 C-43 라파마이신 에테르-연결된 유도체의 제조(커플링 반응 조건 및 R기의 정의에 대해서는 실시예 1, 2, 5, 11 및 17-20 참조)



<422>

<423> **실시예 23:** 인-연결된 C-43 라파마이신 PEG 에스테르의 제조



<424>

<425> **실시예 24:** 정제

<426> 전술한 구체적인 실시예들의 화합물은 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제함으로써 불순물들, 예를 들면 잔류하는 반응물질(잔류하는 라파마이신 또는 라파로그 출발 물질 포함) 및 불필요한 부산물들을 제거할 수 있다. 적합한 플래쉬 크로마토그래피 시스템으로서는, 시판되는 사전 충전형 카트리지가 시스템, 예를 들면 BIOTAGE, Inc. (버이지니아 22906-8006, 샬럿빌, 사서함 8006)에서 시판하는 제품을 들 수 있다. 카트리는 입자 크기가 약 30-70  $\mu\text{M}$ 이고 소공 크기가 60Å인 실리카를 포함시켜 얻을 수 있다. 이하에 본 발명의 화합물을 정제하기 위한 플래쉬 크로마토그래피의 대표적인 절차를 설명하였다.

<427> 미정제 생성물을 최소량의 적절한 용매(예: 디클로로메탄, DCM)에 용해시키고 FLASH Biotage 카트리지에 하중하였다. 비극성 불순물들을 DCM으로 용출시킨 후에, 생성물은 0.5:10:3:3의 MeOH/DCM/EtOAc/헥산과 같은 용매 시스템으로 용출하였다. 컬럼을 최종적으로, 예를 들면 1:10:3:3의 MeOH/DCM/EtOAc/헥산 용매 시스템을 사용해서 세척하였다. 수집된 분획들을 TLC, 정상 HPLC 및 역상 HPLC로 분석할 수 있다. 2회 이상의 용출 작업에서 얻은 순수한 생성물 분획을 정상 HPLC로 확인한 후에 합쳐서 진공중에서 농축시켰다. 정제된 생성물의 최종 수율을 증가시키기 위해서, 불순한 분획들을 별도의 FLASH Biotage 시스템에서 동일한 용출 용매 및 순수한 생성물과 합칠 수 있는 순도 요건을 사용하여 재차 정제할 수 있다. 여러번 정제된 생성물의 집합을 별도로 여러 차례(통상 4-6회) 용매 교환에 의해, 예를 들면 아세톤과의 용매 교환에 의해 처리한 후에, 동일한 용매(예: 아세톤)를 전이 용매로 사용하여 합쳤다. 합치기 전에, 생성물의 집합을 순도 허용 여부를 확인하기 위해 분석할 수 있다. 동일한 용매(이 경우에는 아세톤)를 사용하여 합쳐진 생성물 처리분에 대하여 추가의 용매 교환(통상 2회)를 수행하고, 이어서 생성물을 진공 중에서 주위 온도하에 일정한 중량까지 건조시켜 정제된 생성물을 얻을 수 있으며, 필요에 따라서는 품질 관리 분석용으로 그 샘플을 채취할 수 있다.

<428> **실시예 25:** 혈관 스텐트상에 로딩된 화합물

<429> 치수가 3.0 mm×14 mm인 스테인레스 스틸 Duraflex™ 스텐트에 100% 에탄올, 아세톤 또는 에틸 아세테이트 용매 중에 실시예 1-12중 어느 하나에서 얻은 화합물을 25 mg/ml로 함유하는 용액을 분무하였다. 이어서, 스텐트를 건조시키고, 용매를 증발시켜서 스텐트 표면에 화합물이 남게 하였다. 75:25 PLLA/PCL 공중합체(폴리사이언스에서 시판함)을 1,4-디옥산(알드리치 케미칼에서 시판함)중에서 제조하였다. 화합물이 로딩된 스텐트를 200 rpm으로 회전하는 맨드릴상에 장착시키고, 분무총(브링스 매뉴팩처어링에서 시판함)을 사용해서, 상기 화합물 함유 스텐트를 10-30초동안 회전시키면서 공중합체 용액을 미세한 분무 입자의 형태로 상기 화합물 함유 스텐트에 분무하였다. 이어서, 스텐트를 25-35°C의 오븐에 24시간 이하의 기간동안 방치하여 용매를 완전히 증발시켰다.

<430> **실시예 26:** 혈관 스텐트상의 화합물의 로딩 증가

<431> 스테인레스 스틸 Duraflex 스텐트(3.0×13 mm)를 SS 튜브로부터 레이저 절삭하였다. 스텐트의 표면 거칠기를 증가시키므로써 약물을 함유시킬 표면적을 증가시켰다. 스텐트의 표면적과 부피는 스텐트의 연결부를 따라서 나비 10 mm 길이 5 mm인 홈들을 형성시킴으로써 더욱 증가시킬 수 있다. 이 홈들은 팽창하는 동안에 응력을 작게 받는 영역에 형성함으로써 스텐트의 반경 방향 강도를 손실하지 않도록 하였다. 이어서, 실시예 1-12중 어느 하나에서 얻은 화합물을, 디클로로메탄, 이소프로필 알코올, 아세톤, 에틸 아세테이트, 에탄올 또는 메탄올과 같은 표면 장력이 낮은 용매에 그 화합물을 용해시킨 용액 형태로 스텐트상에 침지 또는 분무함으로써, 상기 스텐트상에, 그리고 홈 내부에 함유시켰다. 이어서, 스텐트를 건조시켜 화합물이 스텐트 표면과 홈 내부에 남게 하였다. 이것이 약물의 저장소로서 작용하게 된다. 이어서, 파틸렌을 스텐트에 증착시켜서 속도 제한 방법으로 작용하도록 하였다. 화합물은 1일 내지 45일의 기간에 걸쳐 스텐트로부터 용출되었다.

<432> **실시예 27**

<433> 실시예 1-12중 어느 하나에서 얻은 화합물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후에, 스텐트상에 분무하고, 건조시키고 용매를 증발시켜서 화합물이 스텐트 표면에 남게 하였다. 매트릭스 또는 방벽(실리콘, 폴리테트라플루오로에틸렌, PARYLAST™, 파릴렌)을 스텐트상에 분무하거나 증착시켜서 화합물을 캡슐화하였다. 화합물의 양은 100  $\mu$ g 내지 2 mg 범위이고, 그 방출 속도는 1일 내지 45일 범위이었다.

<434> **실시예 28**

<435> 스텐트에 피복된 화합물을 사용하여 실시예 25에 기재된 바와 같이 매트릭스를 제조하고, 이어서 속도 제한 방벽(및/또는 약물을 함유하지 않고 속도 제한 방벽으로서 작용하는 매트릭스)으로 이루어진 상도층(top coat)을 피복 또는 분무하였다. 다른 방법으로서, 화합물을 속도 제한 방벽을 경유하여 스텐트상에 피복한 후에, 상도층(또 다른 방벽 또는 매트릭스)으로 피복할 수 있다. 상도층을 사용하는 방법에 의하면, 방출 속도를 더 제어할 수 있고, 생체적합성을 향상시킬 수 있으며/있거나, 스텐트 전달 또는 팽창시에 스크래치와 균열에 대한 저항성을 제공할 수 있다.