



(21)申請案號：105132335

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07D239/49 (2006.01)

C07D403/10 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K39/39 (2006.01)

(30)優先權：2015/10/07 日本

特願 2015-199750

(71)申請人：大日本住友製藥股份有限公司(日本) SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.

(JP)

日本

(72)發明人：木村英憲 KIMURA, HIDENORI (JP)；坂仁志 BAN, HITOSHI (JP)；磯部義明 ISOBE, YOSHIKI (JP)；渡辺仁 WATANABE, HITOSHI (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：5 共 72 頁

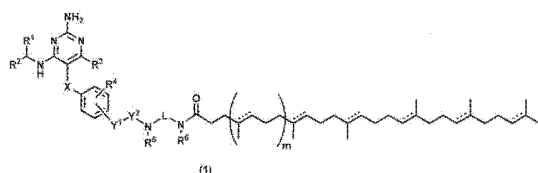
(54)名稱

嘧啶化合物

PYRIMIDINE COMPOUNDS

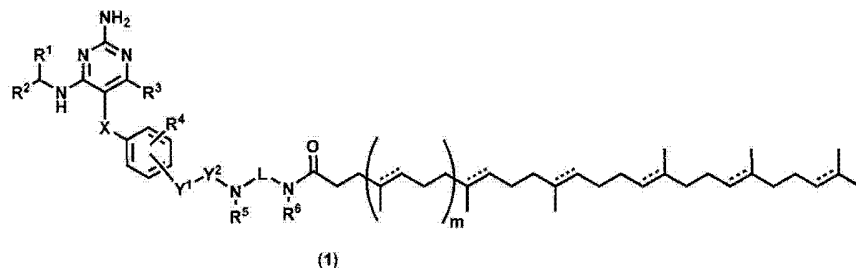
(57)摘要

本發明提供一種作為疫苗佐劑有用之式(1)：



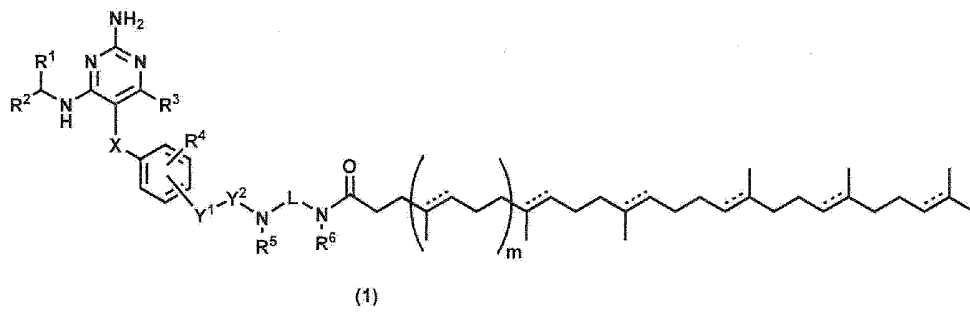
(式中，X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y¹、Y²、L 及 m 如說明書中所定義)所表示之化合物及其製藥上所容許之鹽。

The invention provides pyrimidine compounds represented by the formula (1) and their pharmaceutically acceptable salts:



wherein X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y¹, Y², L and m are as defined herein, useful as a vaccine adjuvant.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

嘧啶化合物

【英文發明名稱】

PYRIMIDINE COMPOUNDS

【技術領域】

本發明係關於一種作為疫苗佐劑有用之化合物、其製造方法、包含該化合物之醫藥組合物、及該化合物之作為疫苗佐劑之用途。

【先前技術】

包含源自微生物所產生之蛋白質之蛋白質或其部分肽的疫苗由於可藉由化學合成或基因重組技術而製造，故而於疫苗之安全性及製造方法之方面優異。但另一方面，包含部分肽(抗原決定基)之次單位疫苗有與活疫苗或不活化疫苗相比而免疫活化之效能較低之傾向。因此，為了強化抗原決定基之免疫原性並提昇疫苗之免疫活化活性，研究出將佐劑與抗原併用之預防或治療方法。

佐劑係提高針對抗原之液性免疫應答及/或細胞性免疫應答之添加劑，使用明礬(Alum)、皂苷(saponin)等作為疫苗佐劑。

最近，業界判明Toll樣受體(Toll-like Receptor, TLR)對於作為生物體針對微生物之防禦機構之一的自然免疫之活化發揮出重要作用，單磷酸脂質A(MPL)、CPG ODN(CpG oligodeoxynucleotide, CpG寡聚脫氧核苷酸)等經由TLR而顯示出免疫活化作用。

據稱，人體內所特定之已知之13個TLR中有5個與細菌之構成成分之識別相關(TLR1、2、4、5、6)，其他4個(TLR3、7、8、9)被約束於細胞

質隔室內，與病毒RNA(TLR3、7、8)與非甲基化DNA(TLR9)之識別相關(參照非專利文獻1)。

於TLR7及TLR8之情形時，作為其促效劑(Activator)，已知有模仿作為天然配位子之病毒之單鏈RNA的低分子。例如報告有嘧啶化合物(參照專利文獻1及2)及咪唑并喹啉化合物(參照專利文獻3)等合成化合物。

使TLR7及/或TLR8利用其促效劑而活化，藉此經由TLR/MyD88依存性之訊號傳遞路徑而誘導Th1細胞，使樹狀細胞(DC)活化。其結果為，產生T細胞共刺激分子群co-stimulatory molecules(CD80、CD86、CD40)之表現增強或包含I型干擾素(尤其是IFN α)、TNF α 、IL-6或IL-12之炎症性細胞激素。

又，關於TLR7及/或TLR8促效劑(Activator)，已知除DC活化以外，亦使B細胞活化，進而刺激NK(Natural Killer，自然殺手)細胞而促進IFN γ (Interferon γ ，干擾素 γ)產生等活性，期待具有疫苗佐劑活性。實際上報告有雷西莫特(Resiquimod)或咪喹莫特(Imiquimod)等TLR7/TLR8促效劑之佐劑活性(參照非專利文獻2)。

根據以上情況，業界謀求開發出將TLR7及/或TLR8進行活化之新疫苗佐劑。

另一方面，角鯊烯係用作水中油型或油中水型乳液製劑中之油成分之油狀物質，作為含有角鯊烯之佐劑，可列舉MF59，用作流行性感疫苗之佐劑(參照非專利文獻3、4及5)。

作為TLR7/8促效劑與其他物質之複合物，已知有以共價鍵將脂肪酸與咪唑并喹啉化合物連結而成之疫苗佐劑(參照專利文獻4、5、6及非專利文獻6)或脂肪酸甘油酯與咪唑并喹啉化合物之複合物(參照專利文獻7)、脂肪

酸甘油酯與腺嘌呤化合物之複合物(參照專利文獻8)、磷脂質與腺嘌呤化合物之複合物(參照專利文獻9)。又，亦已知有脂肪酸甘油酯與腺嘌呤化合物經由聚乙二醇而成之複合物(參照專利文獻10)。

然而，TLR7/8促效劑與角鯊烯類之複合物完全未知。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]國際公開第00/12487號

[專利文獻2]國際公開第2009/067081號

[專利文獻3]美國專利公報第4689338號

[專利文獻4]國際公開第2005/001022號

[專利文獻5]國際公開第2005/018555號

[專利文獻6]國際公開第2012/024284號

[專利文獻7]國際公開第2010/048520號

[專利文獻8]國際公開第2011/017611號

[專利文獻9]國際公開第2011/139348號

[專利文獻10]國際公開第2010/093436號

[非專利文獻]

[非專利文獻1]Iwasaki, A., Nat. Immunol. 2004, 5, 987

[非專利文獻2]Vaccine 2011, 29, 3341 • M. A. Tomai et al, Exp. Rev. Vaccine, 6, 835

[非專利文獻3]G. Ott et al. Methods in Molecular Medicine, 2000, 42, 211-228

[非專利文獻4]D. T. O'Hagan et al. Vaccine 2012, 4341-4348

[非專利文獻5]C.B. Fox, molecules 2009, 14, 3286

[非專利文獻6]Vaccine 2011, 29, 5434

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明提供一種作為疫苗佐劑有用之化合物、其製造方法、包含該化合物之組合物。

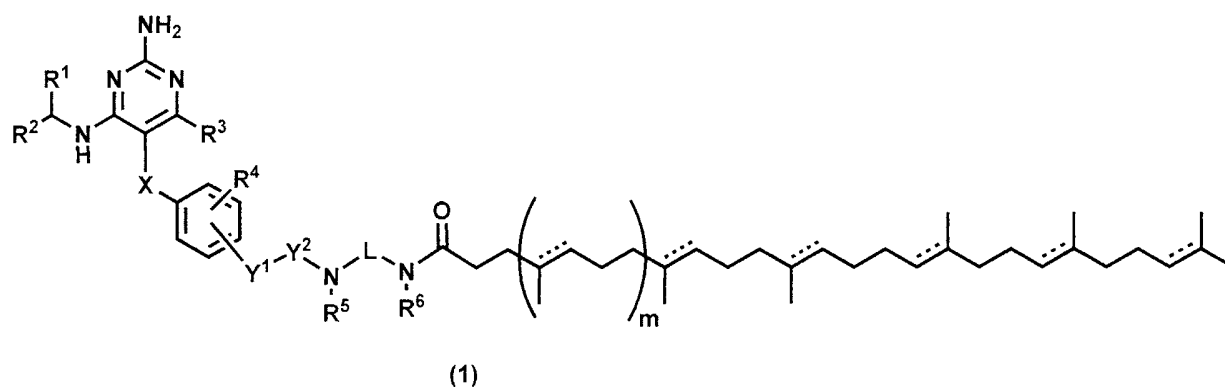
[解決問題之技術手段]

發明者等人經過努力研究，結果發現，經由間隔基使促進Toll樣受體7(TLR7)之生理活性(功能)之嘧啶化合物與油狀物質化學鍵結而成之共軛化合物具有較該嘧啶化合物或油狀物質各者更優異之佐劑活性，從而完成本發明。

即，本發明係下述所揭示者：

[1]一種化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其以式(1)表示，

[化1]



[X表示亞甲基、氧原子、硫原子、SO、SO₂或NR⁷(R⁷表示氫原子或碳數1~3之烷基)，

R^1 及 R^2 獨立地表示氫原子或經取代或未經取代之碳數1~6之烷基，於上述烷基經取代之情形時，可經選自以下之群：

羥基、鹵素原子、碳數1至6之烷氧基、

中之相同或不同之1~4個取代基取代，

R^3 表示碳數1~6之烷基、碳數1~6之烷氧基或碳數1~6之烷硫基，

R^4 表示氫原子、鹵素原子、羥基、碳數1~6之烷基或碳數1~6之烷氧基或氰基，

Y^1 表示單鍵、 $-(CR^9R^{10})_p-$ 、 $-CH=CH-(CR^9R^{10})_q-$ 、

[化2]

$-C\equiv C-(CR^9R^{10})_q-$ 、

或 $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^{9'}R^{10'})_{r'}-(R^9、R^{10}、R^{9'}及R^{10'})$ 獨立地表示氫原子或碳數1~4之烷基)，

Y^2 表示單鍵或 $-C(O)-$ ，

L表示經取代或未經取代之碳數2~6之直鏈伸烷基或4~8員之環烷烴之二價基，

於上述直鏈伸烷基或環烷烴經取代之情形時，可經選自以下之群：

碳數1~5之烷基、羥基及鹵素原子中之相同或不同之1~4個取代基取代，

L中之直鏈伸烷基之任意1個亞甲基亦可被取代為羰基，

R^5 及 R^6 獨立地表示氫原子、經取代或未經取代之碳數1~6之烷基，或者 R^5 或 R^6 之任一者亦可與L中之任意碳原子鍵結而形成4~8員之含氮飽和

雜環，或者 R^5 及 R^6 亦可一併形成經取代或未經取代之5～8員之含氮飽和雜環，

於上述烷基經取代之情形時，可經選自羥基、鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基取代，

於上述4～8員之含氮飽和雜環或上述5～8員之含氮飽和雜環經取代之情形時，可經選自甲基、乙基、丙基、羥基甲基、羥基乙基、羰基、羥基及鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基取代，

m 表示0或1，

p 表示1～6之整數，

q 及 q' 獨立地表示0～4之整數，

r 表示0～5之整數， r' 表示1～5之整數， r 及 r' 之和為5以下， Y^2 為單鍵之情形時， r' 表示2以上之整數，

[化3]

獨立地表示單鍵或雙鍵]；

[2]如[1]所記載之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中 X 表示亞甲基、氧原子或 NR^7 (R^7 表示氫原子或碳數1～3之烷基)，

R^1 及 R^2 獨立地表示氫原子或經取代或未經取代之碳數1～6之烷基，

於上述烷基經取代之情形時，可經選自羥基及鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基取代，

R^3 表示碳數1～6之烷基，

R^4 表示氫原子、鹵素原子、羥基、碳數1~3之烷基或碳數1~3之烷氧基；

[3]如[1]或[2]所記載之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中
[化4]

全部為單鍵或全部為雙鍵；

[4]如[1]至[3]中任一項所記載之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中 Y^1 表示單鍵、 $-(CR^9R^{10})_p-$ (R^9 及 R^{10} 獨立地表示氫原子或碳數1~4之烷基)， Y^2 表示單鍵或 $-C(O)-$ ；

[5]如[4]所記載之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中 Y^1 表示單鍵， Y^2 表示 $-C(O)-$ ；

[6]如[4]所記載之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中 Y^1 表示 $-(CR^9R^{10})_p-$ (R^9 及 R^{10} 獨立地表示氫原子或碳數1~4之烷基)， p 表示1~3之整數， Y^2 表示單鍵；

[7]如[3]所記載之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中 Y^1 表示 $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^{9'}R^{10'})_{r'}-$ (R^9 、 R^{10} 、 $R^{9'}$ 及 $R^{10'}$ 獨立地表示氫原子或碳數1~4之烷基)， r 及 r' 獨立地表示0、1或2；

[8]如[1]至[7]中任一項所記載之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中 L 表示碳數2或3之直鏈伸烷基；

[9]如[1]所記載之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中
 X 表示亞甲基，

R^1 表示氫原子或可經羥基取代之碳數1～3之烷基，

R^2 表示氫原子或碳數1～6之烷基，

R^3 表示碳數1～3之烷基，

R^4 表示氫原子、鹵素原子、羥基、碳數1～3之烷基或碳數1～3之烷氧基，

Y^1 表示單鍵或亞甲基，

Y^2 表示單鍵或-C(O)-，

L表示碳數2或3之直鏈伸烷基，

R^5 及 R^6 獨立地表示氫原子或碳數1～3之烷基，或者 R^5 亦可與 R^6 一併形成經取代或未經取代之5～8員之含氮飽和雜環，於上述5～8員之含氮飽和雜環經取代之情形時，可經選自羥基及鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基取代，

m表示0或1，

[化5]

全部表示雙鍵；

[10]一種醫藥組合物，其包含如[1]至[9]中任一項所記載之化合物或其醫藥學上所容許之鹽；

[11]如[10]所記載之醫藥組合物，其進而包含抗原；

[12]如[11]所記載之醫藥組合物，其中抗原為源自病原體之抗原或腫瘤抗原；

[13]如[11]或[12]所記載之醫藥組合物，其中抗原為肽或蛋白質；

[14]一種疫苗佐劑，其包含如[1]至[9]中任一項所記載之化合物或其醫藥學上所容許之鹽；

[15]如[1]至[9]中任一項所記載之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其係用作疫苗佐劑；

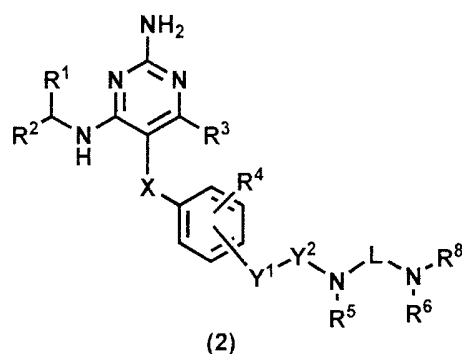
[16]一種增強哺乳動物之抗原特異性免疫反應之方法，其包括將如[1]至[9]中任一項所記載之化合物或其醫藥學上所容許之鹽投予至哺乳動物之步驟；

[17]一種提昇哺乳動物之免疫應答能力之方法，其包括將如[1]至[9]中任一項所記載之化合物或其醫藥學上所容許之鹽投予至哺乳動物之步驟；

[18]一種如[1]至[9]中任一項所記載之化合物或其醫藥學上所容許之鹽之用途，其係用於製造疫苗佐劑；

[19]一種化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其以式(2)表示：

[化6]



[X表示亞甲基、氧原子、硫原子、SO、SO₂或NR⁷(R⁷表示氫原子或碳數1~3之烷基)，

R^1 及 R^2 獨立地表示氫原子或經取代或未經取代之碳數1～6之烷基，於上述烷基經取代之情形時，可經選自以下之群：

羥基、鹵素原子及碳數1至6之烷氧基、

中之相同或不同之1～4個取代基取代，

R^3 表示碳數1～6之烷基、碳數1～6之烷氧基或碳數1～6之烷硫基，

R^4 表示氫原子、鹵素原子、羥基、碳數1～6之烷基、碳數1～6之烷氧基或氰基，

Y^1 表示單鍵、 $-(CR^9R^{10})_p-$ 、 $-CH=CH-(CR^9R^{10})_q-$ 、

[化7]

$-C\equiv C-(CR^9R^{10})_q-$ 、

或 $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^{9'}R^{10'})_r-(R^9、R^{10}、R^{9'}及R^{10'})$ 獨立地表示氫原子或碳數1～4之烷基)，

Y^2 表示單鍵或 $-C(O)-$ ，

L表示經取代或未經取代之碳數2～6之直鏈伸烷基或4～8員之環烷烴之二價基，

於上述直鏈伸烷基或環烷烴經取代之情形時，可經選自以下之群：

碳數1～5之烷基、羥基及鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基取代，

L中之直鏈伸烷基之任意1個亞甲基亦可被取代為羰基，

R^5 及 R^6 獨立地表示氫原子、經取代或未經取代之碳數1～6之烷基，或者 R^5 或 R^6 之任一者亦可與L中之任意碳原子鍵結而形成4～8員之含氮飽和

雜環，或者 R^5 及 R^6 亦可一併形成經取代或未經取代之5～8員之含氮飽和雜環，

於上述烷基經取代之情形時，可經選自羥基及鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基取代，

於上述4～8員之含氮飽和雜環或上述5～8員之含氮飽和雜環經取代之情形時，可經選自甲基、乙基、丙基、羥基甲基、羥基乙基、羰基、羥基及鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基取代，

p 表示1～6之整數，

q 及 q' 獨立地表示0～4之整數，

r 表示0～5之整數， r' 表示1～5之整數， r 及 r' 之和為5以下， Y^2 為單鍵之情形時， r' 表示2以上之整數，

R^8 表示氫原子或胺基之保護基]；

及

[20]如[19]所記載之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中式(2)中， X 表示亞甲基，

R^1 表示氫原子或可經羥基取代之碳數1～3之烷基，

R^2 表示氫原子或碳數1～6之烷基，

R^3 表示碳數1～3之烷基，

R^4 表示氫原子、鹵素原子、羥基、碳數1～3之烷基或碳數1～3之烷氧基，

Y^1 表示單鍵或亞甲基，

Y^2 表示單鍵或 $-C(O)-$ ，

L 表示碳數2或3之直鏈伸烷基，

R^5 及 R^6 獨立地表示氫原子、碳數1~3之烷基，或者 R^5 亦可與 R^6 一併形成經取代或未經取代之5~8員之含氮飽和雜環，於上述5~8員之含氮飽和雜環經取代之情形時，可經選自羥基及鹵素原子中之相同或不同之1~4個取代基取代。

[發明之效果]

根據本發明，可提供一種增強針對作為疫苗有用之抗原的特異性免疫反應之佐劑。

【圖式簡單說明】

圖1係表示肌肉內投予了實施例1~5之化合物之小鼠體內，利用OVA進行免疫之情形時之OVA特異性IgG之產生量的圖表。

圖2係表示對實施例1及實施例4之化合物進行肌肉內投予之小鼠體內之利用ELISA對免疫小鼠血漿中之OVA特異性IgG1及IgG2c進行定量之結果的圖表。縱軸表示血漿中OVA特異性IgG2c/IgG1比。

圖3係表示對實施例1及實施例4之化合物進行肌肉內投予之小鼠之脾臟細胞中之OVA特異性多功能性CD4陽性T淋巴球之比率的圖表。

圖4係表示對實施例1及實施例4之化合物進行肌肉內投予之小鼠之脾臟細胞中之MHC限制性OVA特異性CD8陽性T淋巴球之比率的圖表。

圖5係表示對實施例1及實施例4之化合物進行肌肉內投予之小鼠之脾臟細胞中之CD8陽性效應記憶體T淋巴球之比率的圖表。

【實施方式】

於以上所定義之式(1)之化合物具有1個或其以上之不對稱碳原子而以光學活性體或外消旋體之形式存在之情形時，本發明之概念包含具有下述生理活性之任意之光學活性體或外消旋體。光學活性體之合成可藉由該領

域中熟知之有機化學之標準技術(例如由光學活性初始物質之合成或外消旋體之分割)而進行。該生理活性可使用以下所記載之標準實驗技術進行評價。

上述式(1)所表示之化合物可為未形成溶劑合物之形態，亦可為形成溶劑合物之形態(例如水合物)。

又，將式(1)所表示之化合物中之任意1個或2個以上之 ^1H 轉換成 $^2\text{H(D)}$ 之氘轉換體亦包括在式(1)所表示之化合物中。

又，並不限定於式(1)所表示之化合物之形態，可為不定形，亦可以特定之晶體之形式存在。以晶體之形式獲得之式(1)所表示之化合物或其製藥學上所容許之鹽有時存在晶體多型，本發明化合物包括所有晶體形。

於本說明書中，作為「鹵素原子」，可列舉氟原子、氯原子、溴原子或碘原子，較佳可列舉氟原子或氯原子。

作為「直鏈伸烷基」，可列舉碳數1~6之直鏈伸烷基。作為直鏈伸烷基，具體而言可列舉亞甲基、伸乙基、正伸丙基或正伸丁基，但並不限定於該等。

作為「烷基」，可列舉碳數1~6之直鏈或支鏈之烷基。作為烷基，具體而言可列舉甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基或第三丁基，但並不限定於該等。

作為「環烷烴」，可列舉4~8員之環烷烴。具體而言，可列舉環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷或環辛烷，較佳可列舉環戊烷、環己烷或環庚烷。

作為「環烷烴之二價基」，並無特別限定，具體而言可列舉：能夠與上述環烷烴之不同碳原子上鄰接之原子進行鍵結之二價基。

作為「烷氧基」，可列舉碳數1~6之直鏈或支鏈之烷氧基。作為烷氧

基，具體而言可列舉：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基或異戊氧基，但並不限定於該等。

作為「4～8員之含氮飽和雜環」，可列舉：於環內包含選自2或3個氮原子、0或1個氧原子及0或1個硫原子中之含有至少2個氮原子之1～3個雜原子的4～8員之含氮飽和雜環。具體而言，可列舉：吡啶、吡咯、哌啶、全氫氮呋、咪唑啉、哌嗪、嗎啉、硫代嗎啉或全氫-1,4-二氮呋等。

作為「5～8員之含氮飽和雜環」，可列舉上述4～8員之含氮飽和雜環中之5～8員者。

作為該含氮飽和雜環經取代之情形時之取代基，較佳可列舉甲基、乙基、丙基、羥甲基、羥乙基、羰基、羧基或鹵素原子，更佳可列舉羧基或鹵素原子，亦可經相同或不同之1～4個取代基取代。

式(1)中，X表示亞甲基、氧原子、硫原子、SO、SO₂或NR⁷(R⁷表示氫原子或碳數1～3之烷基)。R⁷較佳為表示氫原子或甲基。X較佳為表示亞甲基。

式(1)中，R¹較佳為表示氫原子或碳數1～4之烷基。作為具體之R¹，可列舉甲基、乙基、丙基或丁基。

式(1)中，R²表示氫原子或經取代或未經取代之碳數1～4之烷基。此處，作為上述烷基經取代之情形時之取代基，具體而言可列舉羧基。作為具體之R²，較佳可列舉氫原子、甲基、乙基、丙基、羥甲基或羥乙基等。

式(1)中，R³較佳為表示碳數1～4之烷基、碳數1～4之烷氧基或碳數1～4之烷硫基，更佳為表示碳數1～3之烷基或碳數1～3之烷氧基。作為具體之R³，較佳可列舉甲基、乙基、丙基或丁基，更佳為可列舉甲基。

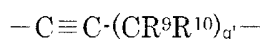
式(1)中，作為R⁴，較佳可列舉氫原子、碳數1～3之烷基、碳數1～3

之烷氧基、羥基或鹵素原子等，更佳為可列舉氫原子或甲氧基等。

式(1)中， Y^1 較佳為表示單鍵、 $-(CR^9R^{10})_p-$ 或 $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^{9'}R^{10'})_{r'}-(R^9、R^{10}、R^{9'}及R^{10'})$ 獨立地表示氫原子或碳數1~4之烷基)。此處， $R^9、R^{10}、R^{9'}及R^{10'}$ 較佳為獨立地表示氫原子或甲基，更佳為表示氫原子。 Y^1 更佳為表示單鍵或 $-(CR^9R^{10})_p-$ 。

於式(1)中， Y^1 表示 $-(CR^9R^{10})_p-$ 之情形時， p 較佳為表示1~4之整數，更佳為表示1、2或3。

於式(1)中， Y^1 表示 $-CH=CH-(CR^9R^{10})_q-$ 、或
[化8]



之情形時， q 及 q' 較佳為獨立地表示0~3之整數，更佳為表示0或1。

於式(1)中， Y^1 表示 $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^{9'}R^{10'})_{r'}-$ 之情形時， r 較佳為表示0~3之整數， r' 較佳為表示1~4之整數。此處， r 及 r' 之和為5以下，更佳為 r 表示0或1， r' 表示1或2。

於式(1)中， Y^1 表示單鍵或 $-(CR^9R^{10})_p-$ 之情形時， Y^2 表示單鍵或 $-C(O)-$ (羰基)。

作為較佳之態樣，可列舉 Y^1 表示單鍵， Y^2 表示 $-C(O)-$ 之態樣。

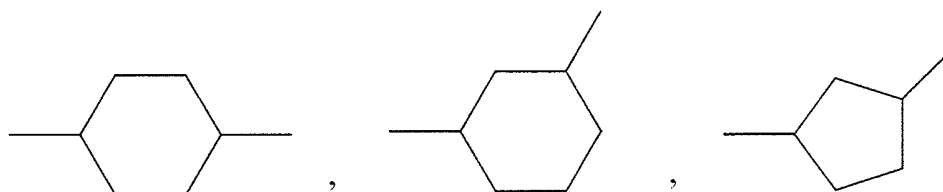
作為較佳之態樣，可列舉 Y^1 表示 $-(CR^9R^{10})_p-$ ， Y^2 表示單鍵之態樣。此處， $R^9及R^{10}$ 較佳為獨立地表示氫原子或甲基，更佳為表示氫原子。又， p 較佳為表示1~4之整數，更佳為表示1、2或3。

於本發明之一態樣中，式(1)中之 L 具體而言表示碳數2~4之直鏈伸烷

基，更佳為表示碳數2或3之直鏈伸烷基，更佳為表示伸乙基。

於本發明之一態樣中，式(1)中之L表示4～8員之環烷烴之二價基，更佳為表示5或6員之環烷烴之二價基。作為該二價基，具體而言可例示以下之二價基。

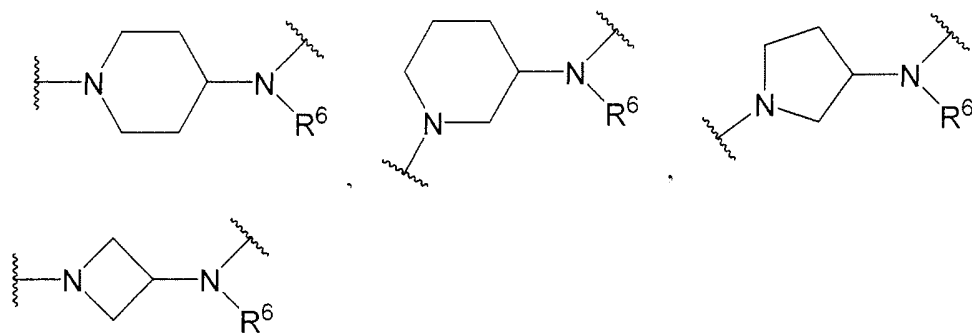
[化9]



於本發明之一態樣中，式(1)中之 R^5 及 R^6 具體而言表示氫原子或經取代或未經取代之碳數1～3之烷基，較佳為獨立地表示氫原子或碳數1～3之烷基，更佳為獨立地表示氫原子或甲基，更佳為表示氫原子。於該烷基經取代之情形時，可經選自羥基及鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基取代。

於本發明之一態樣中，式(1)中之 R^5 及 R^6 之任一者亦可與L中之任意碳原子鍵結而形成4～8員之含氮飽和雜環，較佳為亦可形成4～6員之含氮飽和雜環。作為 R^5 與L中之任意碳原子鍵結而形成之4～8員之含氮飽和雜環，具體而言可例示以下者。

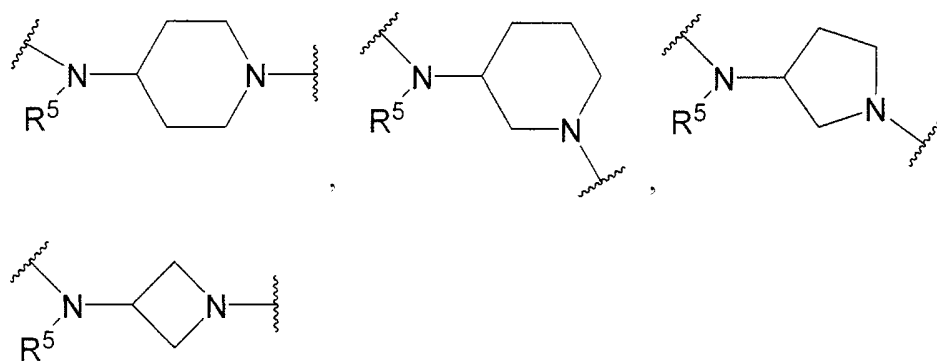
[化10]



[R^6 表示氫原子或經取代或未經取代之碳數1~6之烷基]

作為 R^6 與L中之任意碳原子鍵結而形成之4~8員之含氮飽和雜環，具體而言可例示以下者。

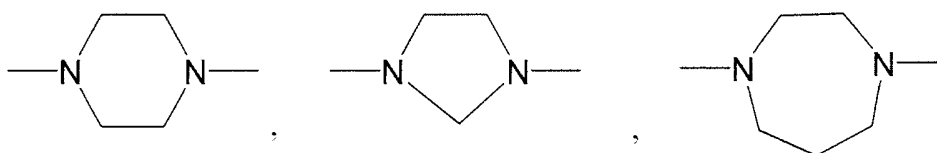
[化11]



[R^5 表示氫原子或經取代或未經取代之碳數1~6之烷基]

於本發明之一態樣中，式(1)中之 R^5 及 R^6 亦可一併形成經取代或未經取代之5~8員之含氮飽和雜環，較佳為亦可形成5或6員之含氮飽和雜環。作為該含氮飽和雜環，具體而言可列舉以下之式：

[化12]



所表示之含氮飽和雜環。

作為 R^5 及 R^6 之任一者與L中之任意碳原子鍵結而形成之4～8員之含氮飽和雜環、或 R^5 及 R^6 一併形成之5～8員之含氮飽和雜環經取代之情形時之取代基，較佳可列舉選自羥基及鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基。

式(1)中，m較佳為表示1。

式(1)中，

[化13]

所表示之鍵獨立地表示單鍵或雙鍵，較佳為全部表示單鍵或全部表示雙鍵，更佳為全部表示雙鍵。

作為式(1)所表示之化合物之較佳之態樣，可列舉：式(1)中，

X表示亞甲基，

R^1 表示碳數1～4之烷基，

R^2 表示氫原子、碳數1～3之烷基、或經羥基取代之碳數1～3之烷基，

R^3 表示碳數1～3之烷基或碳數1～3之烷氧基，

R^4 表示氫原子、鹵素原子、羥基、碳數1～6之烷基或碳數1～6之烷氧基，

Y^1 表示單鍵或 $-(CR^9R^{10})_p-$ ，

Y^2 表示 $-C(O)-$ ，

L表示碳數2～6之直鏈伸烷基，

R^5 及 R^6 獨立地表示氫原子或碳數1～3之烷基，或者 R^5 或 R^6 之任一者亦可與L中之任意碳原子鍵結而形成4～8員之含氮飽和雜環，或者 R^5 可與 R^6 一併形成經取代或未經取代之4～8員之含氮飽和雜環，

m表示0或1，較佳為表示1，

[化14]

全部表示單鍵或全部表示雙鍵之化合物或其醫藥學上所容許之鹽。

作為式(1)所表示之化合物之較佳之態樣，可列舉：式(1)中，

X表示亞甲基，

R^1 表示碳數1～4之烷基，

R^2 表示氫原子、碳數1～3之烷基、或經羥基取代之碳數1～3之烷基，

R^3 表示碳數1～3之烷基、或碳數1～3之烷氧基，

R^4 表示氫原子、鹵素原子、羥基、碳數1～6之烷基或碳數1～6之烷氧基，

Y^1 表示 $-(CR^9R^{10})_p-$ ，

Y^2 表示單鍵，

L表示碳數2～6之直鏈伸烷基，

R^5 及 R^6 獨立地表示氫原子或碳數1～3之烷基，或者 R^5 或 R^6 之任一者亦可與L中之任意碳原子鍵結而形成4～8員之含氮飽和雜環，或者 R^5 亦可與 R^6 一併形成經取代或未經取代之4～8員之含氮飽和雜環，

m表示0或1，較佳為表示1，

[化15]

全部表示單鍵或全部表示雙鍵之化合物或其醫藥學上所容許之鹽。

作為式(1)所表示之化合物之較佳之態樣，可列舉：式(1)中，

X表示亞甲基，

R^1 表示碳數1～4之烷基，

R^2 表示氫原子、碳數1～3之烷基、或經羥基取代之碳數1～3之烷基，

R^3 表示碳數1～3之烷基或碳數1～3之烷氧基，

R^4 表示氫原子、鹵素原子、羥基、碳數1～6之烷基或碳數1～6之烷氧基，

Y^1 表示單鍵， Y^2 表示-C(O)-，或者 Y^1 表示-(CR^9R^{10})_p-， Y^2 表示單鍵，

L表示碳數2～6之直鏈伸烷基，

R^5 及 R^6 獨立地表示氫原子或碳數1～3之烷基，

m表示0或1、較佳為表示1，

[化16]

全部表示單鍵或全部表示雙鍵之化合物或其醫藥學上所容許之鹽。

作為本發明之適宜之化合物，可列舉以下之化合物或其醫藥學上所容許之鹽：

(4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[{4-[(2-胺基-4-{[1-羥基己烷-3-基]胺

基}-6-甲基嘧啶-5-基)甲基]苄基}(甲基)胺基]乙基}-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯醯胺；

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-胺基-4-{[1-羥基戊烷-2-基]胺基}-6-甲基嘧啶-5-基)甲基]-3-甲氧基苄基}哌啶-1-基)-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯-1-酮；

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-胺基-4-{[1-羥基戊烷-2-基]胺基}-6-甲基嘧啶-5-基)甲基]-3-甲氧基苯甲醯基}哌啶-1-基)-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯-1-酮；

4-[(2-胺基-4-{[1-羥基戊烷-2-基]胺基}-6-甲基嘧啶-5-基)甲基]-N-(2-{[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯基]胺基}乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺；及

4-[(2-胺基-4-{[1-羥基戊烷-2-基]胺基}-6-甲基嘧啶-5-基)甲基]-N-(2-{[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯基](甲基)胺基}乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺；或者

(4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[4-[(2-胺基-4-{[(3S)-1-羥基己烷-3-基]胺基}-6-甲基嘧啶-5-基)甲基]苄基}(甲基)胺基]乙基}-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯醯胺；

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-胺基-4-{[(2S)-1-羥基戊烷-2-基]胺基}-6-甲基嘧啶-5-基)甲基]-3-甲氧基苄基}哌啶-1-基)-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯-1-酮；

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-胺基-4-{[(2S)-1-羥基戊烷-2-基]胺基}-6-甲基嘧啶-5-基)甲基]-3-甲氧基苯甲醯基}哌啶-1-基)-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯-1-酮；

4-[(2-胺基-4-[(2S)-1-羥基戊烷-2-基]胺基)-6-甲基嘧啶-5-基)甲基]-N-(2-[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯基]胺基)乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺；及

4-[(2-胺基-4-[(2S)-1-羥基戊烷-2-基]胺基)-6-甲基嘧啶-5-基)甲基]-N-(2-[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯基](甲基)胺基)乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺。

於本發明中，亦包含將複數種上述化合物組合而成之組合物。

於本說明書中，作為式(1)所表示之化合物之藥學上所容許之鹽，例如可列舉式(1)所表示之化合物之酸加成鹽或鹼加成鹽。作為酸加成鹽，例如可列舉與無機或有機酸(鹽酸、氫溴酸、硫酸、三氟乙酸、檸檬酸或順丁烯二酸等)之酸加成鹽等。作為鹼加成鹽，例如可列舉鈉鹽或鉀鹽等鹼金屬鹽、鈣鹽等鹼土金屬鹽、銨鹽等。

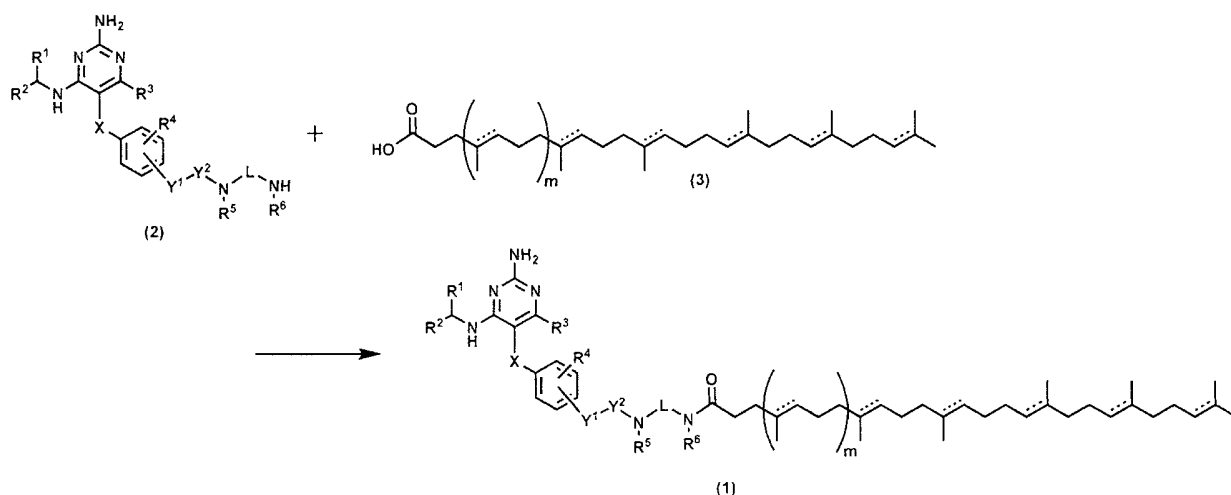
式(1)所表示之化合物可將公知化合物作為原料並藉由以下之製造方法而製造。

用作原料化合物之化合物亦可分別以鹽之形式使用。再者，該等製造方法僅為例示，可基於熟悉有機合成者之知識，藉由適當之其他方法進行製造。

[化合物(1)之製造方法1]

式(1)所表示之化合物或其鹽例如藉由下述所示之方法而製造。

[化17]



於惰性溶劑中，使用縮合劑，於視需要之鹼之存在下，使化合物(3)與化合物(2)反應，藉此可製造化合物(1)。

作為鹼，只要為業者於有機化學反應中作為鹼使用者，則無特別限定，例如可列舉：N-甲基嗎啉、三乙胺、二異丙基乙基胺、三丁胺、1,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、二甲基胺基吡啶、甲基吡啶等有機鹼；碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀等無機鹼等。作為鹼之使用量，相對於化合物(3)通常可使用0.1~100當量，較佳為1~5當量。

作為縮合劑，可列舉實驗化學講座(日本化學會編、丸善)22卷中所記載者等。例如可列舉：氰基磷酸二乙酯、疊氮磷酸二苯酯等磷酸酯類；1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳二醯亞胺鹽酸鹽(WSC-HCl)、二環己基碳二醯亞胺(DCC)等碳二醯亞胺類；2,2'-二吡啶基二硫醚等二硫醚類與如三苯基磷之磷類之組合；N,N'-雙(2-側氧基-3-呋唑啶基)磷醯氯(BOPCl)等磷醯鹵類；偶氮二羧酸二乙酯等偶氮二羧酸二酯與三苯基磷等磷之組合；2-氯-1-甲基吡啶鎢碘化物等2-鹵代-1-低級烷基吡啶鎢鹵化物類；1,1'-羰基二咪唑(CDI)；疊氮磷酸二苯酯(DPPA)；氰基磷酸二乙酯(DEPC)；2-(1H-苯并

三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎘四氟硼酸鹽(TBTU)、2-氯-1,3-二甲基咪唑鎘四氟硼酸鹽(CIB)等四氟硼酸鹽類；2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽(HBTU)、苯并三唑-1-氧基三(二甲基胺基)鎘六氟磷酸鹽(BOP)、苯并三唑-1-氧基三(吡咯啉酮)鎘六氟磷酸鹽(PYBOP)、2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽(HATU)等磷酸鹽類等。

作為惰性溶劑，例如可列舉：四氫呋喃、二乙醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚系溶劑；己烷、庚烷、甲苯、苯、二甲苯等烴系溶劑；二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷等鹵化烴系溶劑；丙酮等酮系溶劑；乙腈、N,N'-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、六甲基磷醯胺等非質子性溶劑等；亦可為該等之混合物。反應溫度並無特別限定，較佳為選自約-70℃～100℃之範圍，進而較佳為0℃～40℃。

又，亦可藉由使用鹵化試劑(例如可列舉1-氯-N,N,2-三甲基丙烷基胺、氧氯化磷、三氯化磷、亞硫醯氯、五氯化磷等)將化合物(3)導入至酸鹵化物中後，於惰性溶劑中，視需要於鹼之存在下，與化合物(2)進行反應，而製造化合物(1)。

作為惰性溶劑，例如可列舉：四氫呋喃、二乙醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚系溶劑；己烷、庚烷、甲苯、苯、二甲苯等烴系溶劑；二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷等鹵化烴系溶劑；乙酸乙酯、乙酸異丙酯等酯系溶劑；甲基乙基酮、丙酮等酮系溶劑；乙腈、N,N'-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、六甲基磷醯胺等非質子性溶劑。作為鹼，例如可列舉：N-甲基嗎啉、三乙胺、二異丙基乙基胺、三丁基胺、1,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、二甲基胺基吡啶、甲基吡啶等

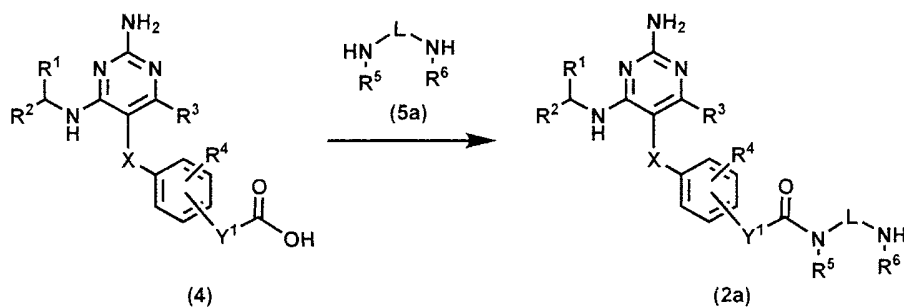
有機鹼。鹵化試劑相對於化合物(3)可使用0.1~100當量，較佳為可使用0.8~3當量。反應溫度並無特別限定，較佳為選自約-30℃~60℃之範圍。

化合物(3)可藉由業者周知之方法(參照Org. Biomol. Chem. 2011, 9, 4367)而製造。

[化合物(2)之製造方法1]

於化合物(2)中，Y²表示-C(O)-之化合物(2a)或其鹽可藉由下述所示之方法而製造。

[化18]



[式中，X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y¹及L與上述含義相同]

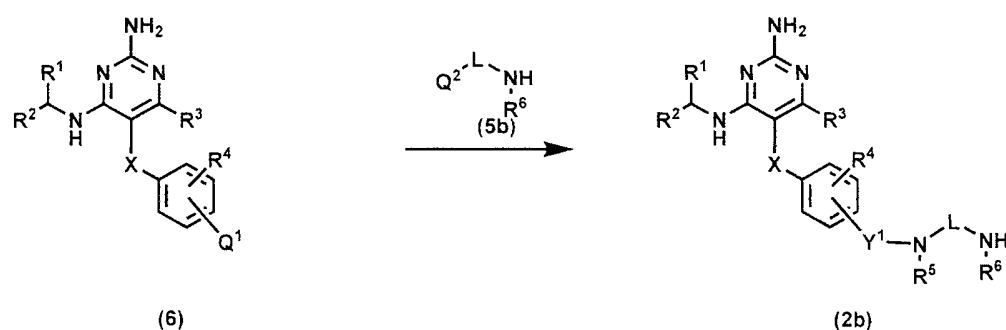
化合物(2a)可依據化合物(1)之製造方法中所記載之方法而由化合物(4)與化合物(5a)進行合成。

化合物(4)可依據業者周知之方法(例如國際公開說明書第WO2009/067081號、國際公開說明書第WO2010/133885號中所記載之方法)而製造。

[化合物(2)之製造方法2]

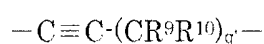
於化合物(2)中Y²表示單鍵之化合物(2b)例如可藉由以下之式所表示之製造方法而製造。

[化19]



[式中，X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及L與上述含義相同，Y¹表示
-(CR⁹R¹⁰)_p-、-CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q-、或

[化20]



(p、q及q'與上述含義相同)，Q¹及Q²係(1)Q¹表示-Y¹NHR⁵，Q²表示
CHO，或者(2)Q¹表示-Y^{1'}-CHO(此處，Y^{1'}不存在或者表示伸烷基，
-Y^{1'}-(CR⁹R¹⁰)-相當於-Y¹-)，Q²表示-CH₂NHR⁵]

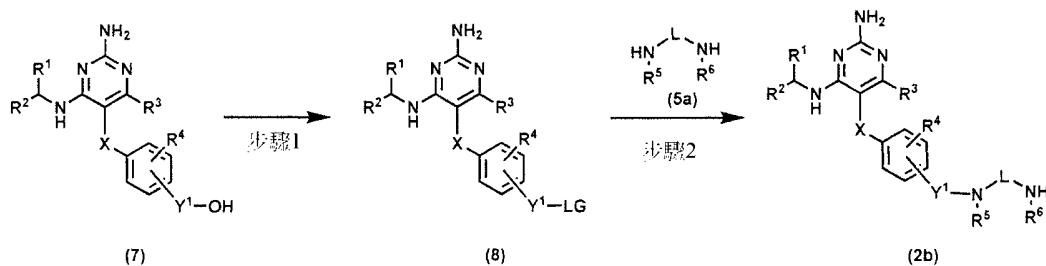
化合物(2b)可藉由按照業者周知之還原胺基化反應之條件使化合物
(6)與化合物(5b)縮合而製造。具體而言，可藉由在溶劑中，於乙酸等酸存
在下或非存在下，使醛化合物及胺化合物與三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼
氫化鈉等還原劑進行反應，而製造化合物(2b)。

化合物(6)可依據業者周知之方法(例如國際公開說明書第
WO2010/133885號、國際公開說明書第WO2012/066335號、國際公開說
明書第WO2012/066336號中所記載之方法)而製造。

[化合物(2)之製造方法3]

化合物(2b)或其鹽亦可藉由下述所示之方法而製造。

[化21]



[式中，X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及L與上述含義相同， Y^1 表示
 $-(CR^9R^{10})_p-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(CR^9R^{10})_q-$ 、

[化22]



或 $-(CR^9R^{10})_r-\text{O}-(CR^{9'}R^{10'})_{r'}-(R^9、R^{10}、R^{9'}、R^{10'}、p、q、q'、r$ 及 r' 與
 上述含義相同)，LG表示脫離基]

步驟1

化合物(7)可依據業者周知之方法(參照國際公開說明書第WO2010/133885號、國際公開說明書第WO2012/066336號等)而製造。化合物(8)之脫離基LG只要為業者周知之脫離基，則無特別限定，能夠適當使用鹵素原子或烷基磺醯氧基、芳基磺醯氧基等。化合物(8)例如可藉由在三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、二甲基胺基吡啶、碳酸鈉、碳酸鉀等鹼存在下，使化合物(7)與甲磺醯氯、對甲苯磺醯氯等反應而製造。反應溫度並無特別限定，較佳為選自約 0°C ～ 120°C 之範圍。

步驟2

化合物(2b)可藉由在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(8)與化合物(5a)反應而製造。

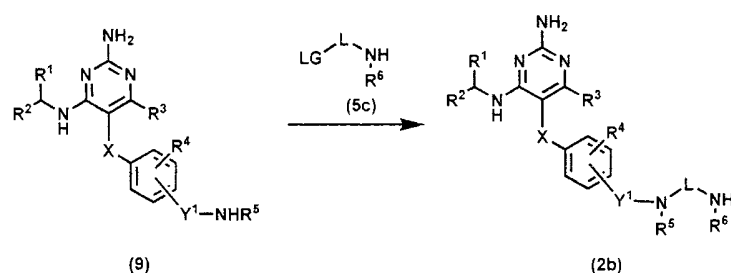
作為鹼，只要為於通常之反應中作為鹼使用者，則無特別限定，例如可列舉：N-甲基嗎啉、三乙胺、二異丙基乙基胺、三丁胺、1,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、二甲基胺基吡啶等有機鹼；碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫氧化鈉、氫化鈉等無機鹼等。作為鹼之使用量，相對於化合物(8)通常可使用0.1～100當量，較佳為使用1～3當量。

作為惰性溶劑，例如可列舉：四氫呋喃、二乙醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚系溶劑；己烷、庚烷、甲苯、苯、二甲苯等烴系溶劑；乙腈、N,N'-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷等非質子性溶劑；亦可為該等之混合物。反應溫度並無特別限定，較佳為選自約0℃～120℃之範圍。

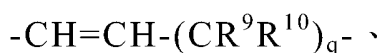
[化合物(2)之製造方法4]

化合物(2b)或其鹽亦可藉由下述所示之方法而製造。

[化23]



[式中，X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及R⁶與上述含義相同，L表示經取代或未經取代之碳數2～6之伸烷基，Y¹表示單鍵、-(CR⁹R¹⁰)_q-、



[化24]



或 $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_r-\text{O}-(\text{CR}^{9'}\text{R}^{10'})_{r'}-(\text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{9'}, \text{R}^{10'}, q, q', r$ 及 r' 與上述含義相同)，LG表示脫離基]

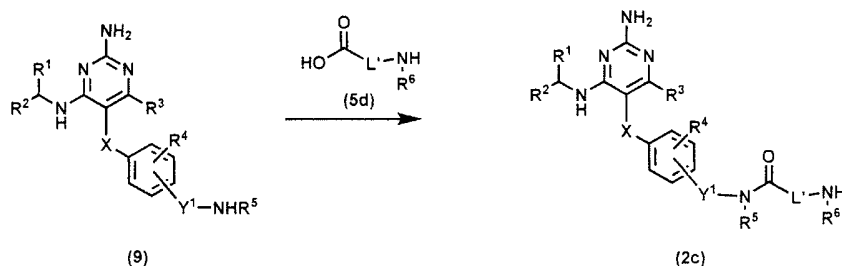
化合物(2b)可使用化合物(9)及化合物(5c)並藉由與化合物(2)之製造方法3中所記載之步驟2相同之方法而製造。

化合物(9)可依據業者周知之方法(參照國際公開說明書第WO2010/133885號、國際公開說明書第WO2012/066336號等)而製造。

[化合物(2)之製造方法5]

化合物(2c)或其鹽例如可藉由下述所示之方法而製造。

[化25]



[式中，X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 與上述含義相同， L' 表示經取代或未經取代之碳數1～5之伸烷基， Y^1 表示單鍵、 $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_p-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_q-$ 、

[化26]

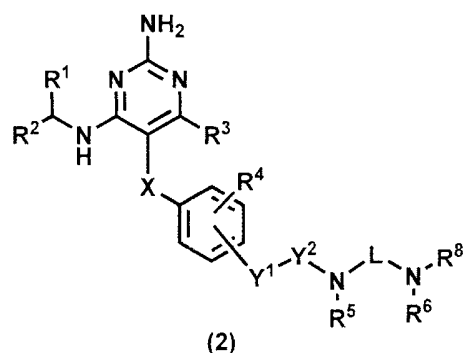


或 $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^{9'}R^{10'})_{r'}-(R^9、R^{10}、R^{9'}、R^{10'}、p、q、r$ 及 r' 與上述含義相同)]

化合物(2c)可使用化合物(9)及化合物(5d)並藉由化合物(1)之製造方法中所記載之方法而製造。

本發明包括上述製造方法中之製造中間物。具體而言，可列舉式(2)所表示之化合物或其鹽，

[化27]



[X表示亞甲基、氧原子、硫原子、SO、SO₂或NR⁷(R⁷表示氫原子或碳數1~3之烷基)，

R¹及R²獨立地表示氫原子或經取代或未經取代之碳數1~6之烷基，於上述烷基經取代之情形時，可經選自以下之群：

羥基、鹵素原子及碳數1至6之烷氧基，

中之相同或不同之1~4個取代基取代，

R³表示碳數1~6之烷基、碳數1~6之烷氧基或碳數1~6之烷硫基，

R^4 表示氫原子、鹵素原子、羥基、碳數1～6之烷基或碳數1～6之烷氧基或氰基，

Y^1 表示單鍵、 $-(CR^9R^{10})_p-$ 、 $-CH=CH-(CR^9R^{10})_q-$ 、

[化28]

$-C\equiv C-(CR^9R^{10})_q-$ 、

或 $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^{9'}R^{10'})_{r'}-(R^9、R^{10}、R^{9'}及R^{10'})$ 獨立地表示氫原子或碳數1～4之烷基)，

Y^2 表示單鍵或 $-C(O)-$ ，

L表示經取代或未經取代之碳數2～6之直鏈伸烷基或4～8員之環烷烴之二價基，

於上述直鏈伸烷基或環烷烴經取代之情形時，可經選自以下之群：

碳數1～5之烷基、羥基及鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基取代，

L中之直鏈伸烷基之任意1個亞甲基亦可被取代為羰基，

R^5 及 R^6 獨立地表示氫原子、經取代或未經取代之碳數1～6之烷基，或者 R^5 或 R^6 之任一者亦可與L中之任意碳原子鍵結而形成4～8員之含氮飽和雜環，或者 R^5 及 R^6 亦可一併形成經取代或未經取代之5～8員之含氮飽和雜環，

於上述烷基經取代之情形時，可經選自羥基及鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基取代，

於上述4～8員之含氮飽和雜環或上述5～8員之含氮飽和雜環經取代之情形時，可經選自甲基、乙基、丙基、羥基甲基、羥基乙基、羰基、羥

基及鹵素原子中之相同或不同之1~4個取代基取代，

p表示1~6之整數，

q及q'獨立地表示0~4之整數，

r表示0~5之整數，r'表示1~5之整數，r及r'之和為5以下，Y²為單鍵之情形時，r'表示2以上之整數，

R⁸表示氫原子或胺基之保護基]。

作為式(2)中R⁸中之保護基，並無特別限定，可列舉作為胺基之保護基而通用之基。具體而言，可例示：第三丁氧基羰基、苄氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基等之胺基甲酸酯類；苄基、糖基等醚類；鄰苯二甲醯亞胺等醯亞胺類等。

於本發明之任意之製造步驟中，若需要利用保護基而保護反應試劑中之特定官能基(羥基或胺基等)，則可藉由適當之業者周知之方法，於適當之階段進行利用1個或其以上之保護基的保護、脫保護。

官能基之保護與脫保護係記載於「Protective Groups in Organic Chemistry」(J.W.F. McOmie編，Plenum Press (1973))、「Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition」(T.W. Greene及P.G.M. Wuts著，Wiley-Interscience (1999))中。

本發明提供一種將製藥上所容許之稀釋劑或載體組合，並且含有以上所定義之式(1)所表示之化合物或其醫藥學上所容許之鹽的醫藥組合物。

該醫藥組合物可用作用以維持或增強具有免疫活化活性之有效成分之免疫活化活性的佐劑。

即，本發明之化合物或其醫藥學上所容許之鹽具有誘導或促進抗原特異性抗體、詳細而言為抗原特異性IgG、更詳細而言為Th1型抗原特異性

IgG(例如IgG2c)之活性。

又，本發明之化合物或其醫藥學上所容許之鹽具有誘導或促進CD4陽性(即MHC 2類限制性)及/或CD8陽性(即MHC 1類限制性)T淋巴球之活性。

又，本發明之化合物或其醫藥學上所容許之鹽具有誘導或促進MHC限制性抗原特異性T淋巴球之活性。

又，本發明之化合物或其醫藥學上所容許之鹽具有誘導或促進記憶體T淋巴球、詳細而言為CD8陽性效應記憶體T淋巴球之活性。

又，本發明之化合物或其醫藥學上所容許之鹽具有如下特徵：於投予至哺乳動物之情形時，全身性炎症性介質誘導、即使血中之干擾素- α 、干擾素- γ 、IL-6或IP-10等之濃度上升之作用低於不含相同投予量之角鯊烯構造的化合物。

該醫藥組合物可含有抗原。作為該抗原，可列舉腫瘤抗原蛋白質或源自該腫瘤抗原蛋白質之腫瘤抗原肽(例如NY-ESO-1、MAGE-3、WT1或Her2/neu)、抗體之超可變區域、源自病原體之抗原、例如源自病毒或細菌等病原體之蛋白質或其部分肽等，進而該等抗原與載體之複合物等亦包含於本說明書之抗原之範疇。作為此種複合物，可列舉：抗原(可列舉蛋白質、肽，但並不限定於該等)經由業者周知之連接子而與成為載體之蛋白質化學交聯者、於病毒樣粒子(Virus-like Particle；VLP)中包含抗原者等。因此，本發明之化合物或其醫藥學上所容許之鹽藉由與上述抗原組合使用，而作為用以治療或預防癌或病毒或細菌等之感染症之藥劑有用。

又，本發明之化合物或其醫藥學上所容許之鹽可用作於其他之免疫學或誘導免疫反應之治療方法中用以輔助免疫活化作用之佐劑。作為具體之治療方法，例如可列舉：用以增大患者之腫瘤細胞之免疫原性之活體外及

活體內方法(例如利用介白素2、介白素4或顆粒細胞巨噬細胞菌落刺激因子等細胞激素之轉染)、用以降低T細胞過敏之方法、使用轉染免疫細胞(例如細胞激素轉染樹狀細胞)之方法、使用細胞激素轉染腫瘤細胞株之方法、用以減少免疫抑制細胞(例如控制性T細胞、源自骨髓之抑制細胞或IDO(吡咯胺2,3-二加氧酶)表現樹狀細胞)之功能的方法、誘導免疫反應之放射線療法

等。

作為該醫藥組合物之投予路徑，例如可列舉非經口投予，具體而言可列舉血管內(例如靜脈內)、皮下、皮內、肌肉內、經鼻、經皮投予。

於一態樣中，本發明之醫藥組合物可含有式(1)所表示之化合物或其醫藥學上所容許之鹽及藥學上所容許之稀釋劑或載體。

作為本發明之醫藥組合物之形態，可列舉注射用或點鼻用液劑或對上述液劑進行冷凍乾燥而製備之冷凍乾燥製劑等。

作為注射用液劑，例如可列舉：包含水性溶液及油狀組合物之乳液、脂質體製劑、使有效成分及/或式(1)所表示之化合物或其醫藥學上所容許之鹽溶解或分散於水中之水性溶液製劑或水性懸浮液劑、或使有效成分及/或式(1)所表示之化合物或其醫藥學上所容許之鹽溶解或分散至油中之油性溶液製劑或油性懸浮液劑等。

作為點鼻用液劑，例如可列舉：包含水性溶液及油狀組合物之乳液、脂質體製劑、或使有效成分及/或式(1)所表示之化合物或其醫藥學上所容許之鹽溶解或分散至水中之水性溶液製劑或水性懸浮液劑等。

此處，作為水性溶液、水性溶液製劑或水性懸浮液劑，可列舉：包含注射用蒸餾水、適宜之緩衝劑、pH值調節劑、穩定化劑、等張化劑或乳化劑之水溶液或水性懸浮液等。

作為油狀組合物、油性溶液製劑或油性懸浮液劑，可列舉包含植物性油脂、動物性油脂、烴類、脂肪酸酯類等之組合物，更具體而言可列舉包含角鯊烯、角鯊烷等之組合物。

作為乳液，可使用水中油型乳液或油中水型乳液。作為水中油型乳液中所使用之油，只要為能夠使式(1)所表示之化合物(或其醫藥學上所容許之鹽)溶解或均勻地分散之成分，則無特別限定，可列舉植物性油脂、動物性油脂、烴類、脂肪酸酯類等，較佳可列舉角鯊烯、角鯊烷等。作為油中水型乳液中所使用之油，只要為能夠使式(1)所表示之化合物(或其醫藥學上所容許之鹽)溶解或均勻地分散之成分，則無特別限定，可列舉：植物性油脂、動物性油脂、烴類、脂肪酸酯類等。

具體而言，可列舉：包含0.1～10重量%之角鯊烯之水中油型乳液。作為一態樣，可列舉：包含0.001～1重量%之式(1)所表示之化合物或其醫藥學上所容許之鹽、及1～10重量%之角鯊烯之水中油型乳液。該水中油型乳液亦可進而包含1種或複數種界面活性劑或緩衝劑。作為該界面活性劑，可列舉聚山梨糖醇酯類、聚氧乙烯硬化蓖麻油類、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇類、多元醇脂肪酸酯類、脂肪酸酯類等，只要為對於維持均勻之乳化狀態而言恰當之成分、調配比率，則無特別限定，例如可列舉：0.1～5重量%之聚山梨糖醇酯80、0.1～5重量%之山梨糖醇酐三油酸酯(例如Span 85(註冊商標))等。又，作為緩衝劑，可列舉磷酸鹽、有機酸鹽等。

於製備冷凍乾燥製劑之情形時，可適當添加賦形劑。作為該賦形劑，可列舉糖類、糖醇類、胺基酸類、氯化鈉等，只要為對於形成良好之冷凍乾燥濾餅或冷凍乾燥粉末而言恰當之成分、調配比率，則無特別限定，例如可列舉0.1～20%之甘露糖醇等。

本發明之醫藥組合物亦可進而包含其他添加劑，作為該添加劑，例如可列舉：界面活性劑、抗氧化劑、保存劑、鎮痛劑等。

式(1)之化合物或其醫藥學上所容許之鹽可以與抗原物質(免疫原)同時或時間差之方式進行投予，其投予量對於恆溫動物而言通常以5～5000 mg/m²(體表面積)、即約0.1 ng/kg～100 mg/kg之範圍之單位用量進行投予，此通常帶來預防或治療上有效之用量。注射劑、錠劑或膠囊之類的單位投予形態通常含有例如1 ng～250 mg之活性成分。較佳為以每天1 ng～50 mg/kg之範圍之投予量而使用。但是，該每天之用量亦需要根據受處置之宿主、具體之投予路徑及所處置之疾病之重症度而變更。因此，最佳用量亦可由處置個別患者或恆溫動物之施術者進行決定。

本說明書中所使用之「治療」係以包括如下情況之含義使用，即全面地或部分地緩和疾病之症狀之任一個、若干個或全部；或者阻止或延遲病態之發展。

本說明書中所使用之「預防」係以包括如下情況之含義使用，即疾病之一次預防(防止疾病之發病)或二次預防(疾病之發病後，針對症狀緩和之患者或疾病治癒之患者防止復發之復發防止)。

本發明之化合物或其醫藥學上所容許之鹽於活體外或活體內具有免疫佐劑活性，因此作為疫苗佐劑對於維持或增強抗原之免疫原性(Immunogenicity)有用。

本發明之化合物或其醫藥學上所容許之鹽可用於維持或提昇作為疾病之治療藥或預防劑的免疫活化物質(免疫刺激物質)、即誘導抗原特異性免疫反應之物質之作用。

包含本發明之化合物或其醫藥學上所容許之鹽及使抗原特異性免疫

反應增強之物質(亦稱為抗原)的醫藥組合物亦為本發明之一態樣。作為該抗原，並無特別限定，可列舉：抗原蛋白質或源自該抗原蛋白質之抗原肽(部分肽)、進而該等與載體之複合物。

於本發明之特定之實施形態中，本發明之化合物或其醫藥學上所容許之鹽可藉由與用於癌免疫療法之腫瘤抗原蛋白質或腫瘤抗原肽組合投予而治療或預防癌。作為癌，例如可列舉：膀胱癌、頭頸部癌、攝護腺癌、乳癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、腸及大腸癌、胃癌、皮膚癌及腦腫瘤等一般之癌、對骨髓(包括白血病)及淋巴增殖系統產生影響之惡性疾病(霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤等)等。此處，癌之治療或預防包括轉移性疾病及腫瘤復發之防止、及伴腫瘤症候群之預防及治療)。

作為抗原，並無特別限定，例如可列舉：MAGE(Science, 254 : p1643 (1991))、gp100 (J. Exp. Med., 179 : p1005(1994))、MART-1 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91 : p3515 (1994))、酪胺酸酶(J. Exp. Med., 178 : p489 (1993))、MAGE相關蛋白質群(J. Exp. Med., 179 : p921 (1994))、 β -連環蛋白(J. Exp. Med., 183 : p1185(1996))、CDK(Cyclin-Dependent Kinase, 週期蛋白依賴性激酶)4 (Science, 269 : p1281(1995))、HER2/neu (J. Exp. Med., 181 : p2109(1995))、變異型p53(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 : p14704(1996))、CEA(Carcino-Embryonic Antigen, 癌胚抗原)(J. Natl. Cancer. Inst., 87 : p982(1995))、PSA(Prostate Specific Antigen, 攝護腺特異性抗原)(J. Natl. Cancer. Inst., 89 : p293(1997))、WT1(Wilms' tumor 1, 腎母細胞瘤蛋白1)(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101 : p13885(2004))、源自HPV之抗原(J. Immunol., 154 : p5934(1995))、源自EBV之抗原(Int. Immunol., 7 : p653(1995))等。

作為源自癌抗原之腫瘤抗原肽，並無特別限定，例如可列舉：MAGEA3 肽168-176(Coulie PG et al., Immunol. Rev. 188 : 33(2002))、gp100 肽209-217(Rosenberg SA et al., Nat. Med. 4 : 321(1998))、gp100 肽280-288(Phan GQ et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100 : 8372(2003))、Melan-A 肽27-35(Cormier JN et al., Cancer J. Sci. Am. 3 : 37(1997))、Melan-A 肽26-35、酪胺酸酶肽1-9、酪胺酸酶肽368-376、gp100 肽280-288、gp100 肽457-466(Jager E et al., Int. J. Cancer 67 : 54(1996))、HER-2 肽369-384、HER-2 肽688-703、HER-2 肽971-984(Knutson KL et al., J. Clin. Invest. 107 : 477(2001))、MAGE-A12 肽170-178(Bettinotti MP et al., Int. J. Cancer 105 : 210(2003))等。

又，本發明之化合物或其醫藥學上所容許之鹽可藉由與感染症預防疫苗之有效成分組合投予而預防各種感染症、例如生殖器疣、尋常贅疣、足底贅疣、B型肝炎、C型肝炎、單純疱疹病毒、傳染性軟屬瘤、天然痘、人免疫不全病毒(HIV)、人乳突病毒(HPV)、RS病毒、諾羅病毒(Norovirus)、巨細胞病毒(CMV)、水痘帶狀疱疹病毒(VZV)、鼻病毒、腺病毒、冠狀病毒、流行性感冒、副流行性感冒等病毒疾病；結核、鳥支鏈桿菌、麻瘋病等細菌性疾病；真菌症、披衣菌、念珠菌、麴菌、隱球酵母屬髓膜炎、肺炎肺囊蟲、隱孢子蟲屬症、組織胞漿菌症、弓形蟲症、瘧疾、錐體蟲感染及利什曼原蟲症等之感染。作為感染症預防疫苗之有效成分，並無特別限定，可列舉源自成為感染症之原因之細菌、真菌、原蟲、病毒等微生物、病原體之物質，例如可列舉：抗原蛋白質、源自該蛋白質之抗原肽(部分肽)、多糖、脂質及該等之組合等或源自上述微生物、病原體之物質及載體之組合。

作為源自病毒抗原之病毒抗原肽，並無特別限定，例如可列舉：流行性感感冒受質蛋白肽58-66(Jager E et al., Int. J. Cancer 67 : 54(1996))、HPV16 E7肽86-93(van Driel WJ et al., Eur. J. Cancer 35 : 946(1999))、HPV E7肽12-20(Scheibenbogen C et al., J. Immunother 23 : 275(2000))、HPV16 E7肽11-20(Smith JWI et al., J. Clin. Oncol. 21 : 1562(2003))、HSV2 gD(Berman PW et al., Science 227 : 1490(1985))、CMV gB(Frey SE et al., Infect Dis. 180:1700(1999)、Gonczol E. et al., Exp. Opin. Biol. Ther. 1 : 401(2001))、CMV pp65(Rosa CL et al., Blood 100 : 3681(2002)、Gonczol E. et al., Exp. Opin. Biol. Ther. 1 : 401(2001))等。

本發明中所使用之所謂載體係指使抗原蛋白質或抗原肽化學及/或物理地進行結合而成之物質，可列舉蛋白質或脂質等，並無特別限定，例如可列舉：CRM(Cross-reacting material，交叉反應物質)197(Vaccine. 2013 Oct 1;31(42) : 4827-33)、KLH(Keyhole Limpet Hemocyanin，鑰孔蟲血藍蛋白)(Cancer Immunol Immunother. 2003 Oct;52(10) : 608-16)、病毒樣粒子(PLoS ONE 5(3) : e9809)或脂質體(J Liposome Res. 2004;14(3-4) : 175-89)。

抗原蛋白質可藉由如下方式製備：依據Molecular Cloning 2nd Edt., Cold Spring Harbor Laboratoy Press(1989)等基礎書，選殖編碼抗原蛋白質之cDNA，並使其於宿主細胞中進行表現。

關於抗原肽之合成，可依據通常之肽化學中所使用之方法而進行。作為該合成方法，可列舉：文獻(Peptide Synthesis, Interscience, New York, 1966 ; The Proteins, Vol. 2, Academic Press Inc., New York, 1976)等中所記載之方法。

本發明進而提供一種包含如下者之套組：

a)式(1)所表示之化合物或其藥學上可容許之鹽；

b)抗原；及

c)用於組合上述a)及b)之單位投予形態或獨立加入之容器或裝置。

此處，作為抗原，只要為可用作疫苗之有效成分之抗原，則無特別限定，可列舉上述抗原蛋白質或源自該抗原蛋白質之抗原肽(部分肽)等、進而該等與載體之複合物等。

作為本發明之一態樣，提供一種式(1)所表示之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係用於製造疫苗佐劑。

又，作為本發明之一態樣，提供一種以上所定義之式(I)所表示之化合物或其藥學上可容許之鹽之用途，其係作為用以處置疾病或狀態之疫苗之製造中之疫苗佐劑。

進而，作為本發明之一態樣，提供一種疾病之治療、發展防止或預防方法，其包括將以上所定義之式(I)所表示之化合物或其藥學上可容許之鹽與抗原一併投予至患者之步驟。

以下，藉由實施例而具體地說明本發明，但本發明並不受該等實施例之任何限定。

[實施例]

THF：四氫呋喃

EtOAc：乙酸乙酯

NMP：N-甲基吡咯啉酮

TEA：三乙胺

高效液相層析質譜分析(LCMS)之測定條件如下，將所觀察到之質譜

分析之值[MS(m/z)]以M+H表示。

MS檢測器：LCMS-IT-TOF

HPLC：Shimadzu Nexera X2 LC 30AD

管柱：Kinetex 1.7u C18 100A New column 50×2.1 mm

流速：1.2 ml/min

測定波長：254 nm

流動層：A液：0.1%甲酸水溶液

B液：乙腈

時間程式：

步驟 時間(分鐘)

1 0.01～1.40 A液：B液＝90：10～5：95

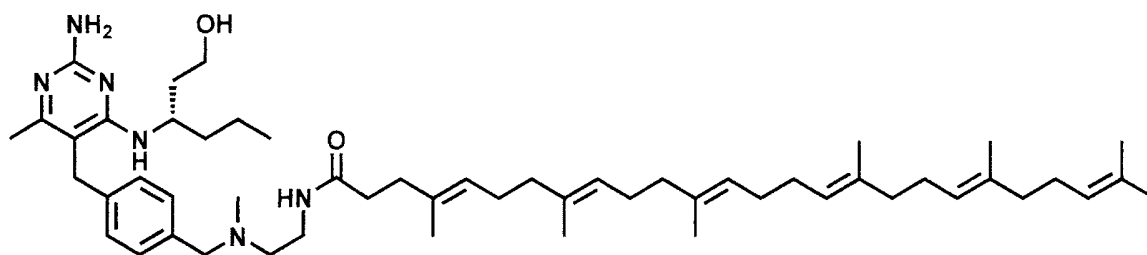
2 1.40～1.60 A液：B液＝5：95

3 1.61～2.00 A液：B液＝99：1

(實施例1)

(4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[{4-[(2-胺基-4-{[(3S)-1-羥基己烷-3-基]胺基}-6-甲基嘓啶-5-基)甲基]苳基}(甲基)胺基]乙基}-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯醯胺

[化29]

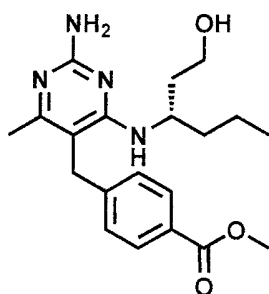


使步驟1中所獲得之化合物(1.62 g, 5.93 mmol)與N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺(1.41 ml, 8.89 mmol)懸浮於THF(24 ml)中，添加2-均三甲苯磺醯氯(1.94 g, 8.89 mmol)並於室溫下攪拌20小時。向反應溶液中添加水並利用乙酸乙酯進行萃取，使用飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥、過濾後，進行減壓濃縮。藉由使用醚、己烷將所獲得之固體洗淨，並使之乾燥，而獲得目標物(2.69 g, 99.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.20 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.48 (6H, s), 3.84 (3H, s), 3.88 (2H, s), 6.35 (1H, br), 7.08 (2H, s), 7.19 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

步驟3

[化32]



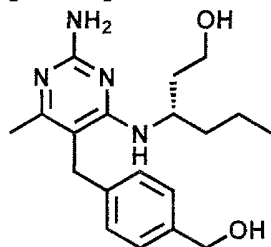
將4-((2-胺基-4-((三甲苯磺醯基)氧基)-6-甲基嘧啶-5-基)甲基)苯甲酸甲酯(3.6 g, 8.0 mmol)溶解至丙腈(80 ml)中，添加(S)-(+)-3-胺基-1-己醇(5.6 g, 48 mmol)、三氟乙酸(1.2 ml, 16 mmol)並加熱至110°C。攪拌36小時後恢復至室溫，利用矽膠管柱(乙酸乙酯：甲醇=20：1 ~ 5：1)對減壓濃縮後殘渣進行精製而獲得目標物(2.1 g, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.73 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 0.90-1.76 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 3.49-3.61 (m, 2H), 3.69-3.87 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.24 (m, 1H),

7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

步驟4

[化33]

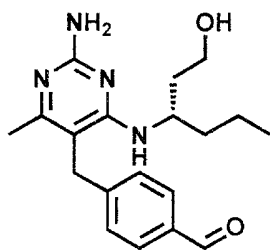


將(S)-4-((2-胺基-4-((1-羥基己烷-3-基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-基)甲基)苯甲酸甲酯](2.1 g, 5.6 mmol)溶解至四氫呋喃(56 mL)/甲醇(5.6 mL)中，添加硼氫化鋰(3 M之四氫呋喃溶液)(5.6 mL, 17 mmol)並加熱至60℃。攪拌2小時後，追加硼氫化鋰(3 M之四氫呋喃溶液)(5.6 mL, 17 mmol)，進而於60℃下攪拌2小時。冷卻至0℃後，添加4 N之鹽酸(30 mL)並於室溫下攪拌1小時，添加碳酸氫鈉水溶液進行中和後，利用乙酸乙酯進行進行萃取。使用飽和食鹽水將有機層洗淨並利用硫酸鎂進行乾燥後，進行減壓濃縮，藉此獲得粗目標物(1.2 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 0.78 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.03-1.76 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.41-3.48 (m, 2H), 3.76-3.88 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

步驟5

[化34]

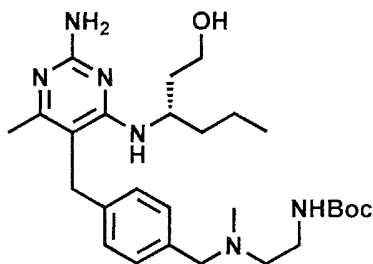


將(S)-3-((2-胺基-5-(4-(羥基甲基)苄基)-6-甲基嘧啶-4-基)胺基)己烷-1-醇 (1.2 g, 3.5 mmol)溶解至氯仿(35 ml)/甲醇(3.5 mL)中，添加二氧化錳(3.1 g, 35 mmol)。攪拌一晚後，對反應液進行矽藻土過濾，對濾液進行減壓濃縮。使用矽膠管柱(氯仿：甲醇＝99：1～4：1)對殘渣進行精製，獲得目標物(0.72 g、37 %(2步驟))。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 0.70 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.77 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 3.42-3.50 (m, 2H), 3.90-4.03 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.84 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 9.93 (s, 1H).

步驟6

[化35]



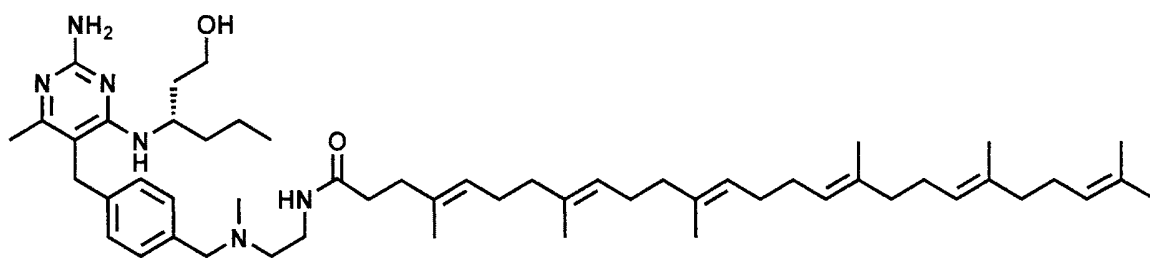
將(S)-4-((2-胺基-4-((1-羥基己烷-3-基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-基)甲基)苯甲醛(0.28 g, 0.82 mmol)溶解至氯仿(8 mL)中，添加(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.29 g, 1.6 mmol)、乙酸(0.23 mL, 4.1 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.52 g, 2.5 mmol)。於室溫下攪拌一晚後，添加水並利用

乙酸乙酯進行萃取。使用飽和食鹽水將有機層洗淨並利用硫酸鎂進行乾燥後，進行減壓濃縮，利用胺基矽膠管柱(乙酸乙酯：甲醇＝99：1～95：5)對殘渣進行精製，獲得粗目標物(0.23 g，56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.66 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 0.91-1.77 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.39-2.44 (m, 2H), 3.15-3.46 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.61-3.86 (m, 2H), 4.05(m, 1H), 4.67-4.77 (br, 2H), 4.91-5.01 (br, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H).

步驟7

[化36]



將(S)-(2-((4-((2-胺基-4-((1-羥基己烷-3-基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-基)甲基)苄基)(甲基)胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.150 g，0.29 mmol)溶解至氯仿(4 mL)中，添加氯化氫(4 M之環戊基甲基醚溶液(2.2 ml，8.80 mmol))。於室溫下攪拌1小時後，進行減壓濃縮。將(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯酸(123 mg，0.262 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎢3-氧化物六氟磷酸鹽(150 mg，0.393 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(0.137 ml，0.787 mmol)溶解至N,N-二甲基甲醯胺(3 ml)中並攪拌5分鐘後，添加將粗產物溶解至N,N-二甲基甲醯胺(3 ml)中而成之溶

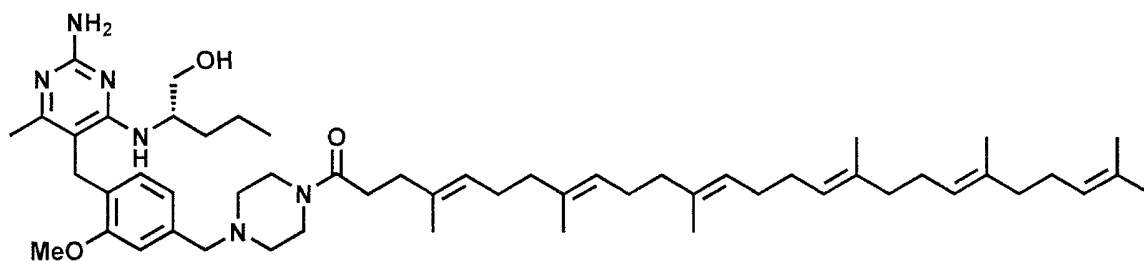
液。於室溫下攪拌一晚後，添加水並利用乙酸乙酯進行萃取。使用飽和食鹽水將有機層洗淨並利用硫酸鎂進行乾燥後，進行減壓濃縮，使用胺基矽膠管柱(氯仿：甲醇＝99：1～90：10)對殘渣進行精製，獲得目標物(80 mg，32 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.71 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 0.92-1.83 (m, 27H), 1.95-2.08 (m, 20H), 2.18-2.32 (m, 10H), 2.46 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2H), 3.28-3.43 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.64-3.81 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.48-4.58 (br, 2H), 5.06-5.17 (m, 6H), 5.94-6.04 (br, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H). ESI : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 852.6

(實施例2)

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-胺基-4-{[(2S)-1-羥基戊烷-2-基]胺基}-6-甲基嘧啶-5-基)甲基]-3-甲氧基苄基}哌啶-1-基)-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯-1-酮

[化37]



藉由與實施例1步驟6及7相同之方法，由作為公知化合物之(S)-4-((2-胺基-4-((1-羥基戊烷-2-基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-基)甲基)-3-甲氧基苯甲醛(0.10 g，0.28 mmol)、哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.13 g，0.71 mmol)及(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-

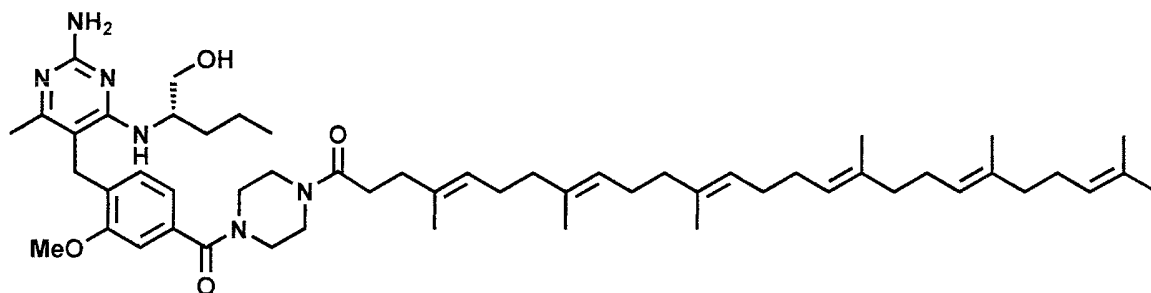
六烯酸(72 mg, 0.15 mmol)而獲得目標物(96 mg, 23%(2步驟))。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.77 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.00-1.44 (m, 4H), 1.57-1.65 (m, 21H), 1.88-2.04 (m, 20H), 2.23-2.38 (m, 11H), 3.38-3.74 (m, 6H), 3.44 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.77-4.87 (br, 2H), 5.03-5.11 (m, 6H), 6.79 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 879.6

(實施例3)

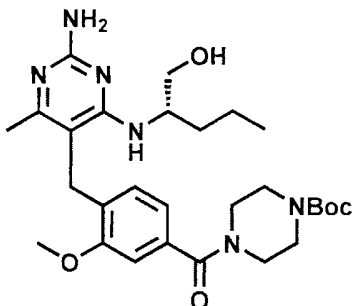
(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-胺基-4-{[(2S)-1-羥基戊烷-2-基]胺基}-6-甲基嘧啶-5-基)甲基]-3-甲氧基苯甲醯基}哌啶-1-基)-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯-1-酮

[化38]



步驟1

[化39]

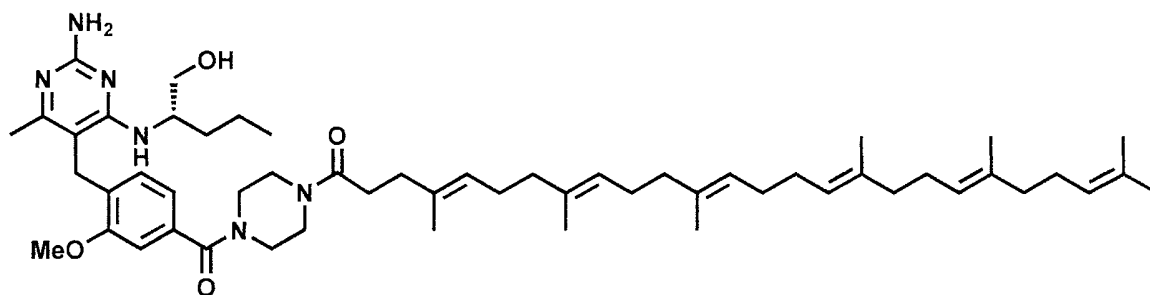


將由國際公開說明書 WO2012/066336 中所記載之方法所製造之 (S)-4-((2-胺基-4-((1-羥基戊烷-2-基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酸(190 mg, 0.507 mmol)及1-BOC(Tert-butoxy-carbonyl, 第三丁氧基-羰基)-哌啶(142 mg, 0.761 mmol)溶解至N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)中, 添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽(289 mg, 0.761 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(197 mg, 1.52 mmol)並於室溫下攪拌10小時。向反應溶液中添加水並利用氯仿進行萃取, 使用無水硫酸鈉對有機層進行乾燥, 過濾後進行減壓濃縮。使用矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇=20/1-5/1)對所獲得之殘渣進行精製, 藉此獲得作為無色非晶質之目標化合物(202 mg, 73%)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 543.4

步驟2

[化40]



將(S)-4-(4-((2-胺基-4-((1-羥基戊烷-2-基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-基)甲基)-3-甲氧基苯甲醯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg, 0.369 mmol)溶解至氯仿(3.0 ml)中, 添加4 M之鹽酸-環戊基甲基醚溶液(3 ml, 12.0 mmol)並於室溫下攪拌1小時。向反應溶液中添加甲苯, 並進行減壓濃縮。將所獲得

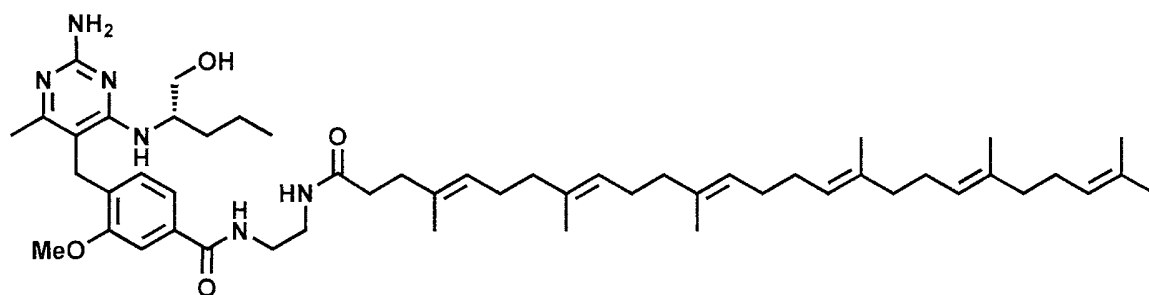
之殘渣添加至(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯酸(166 mg, 0.355 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎢3-氧化物六氟磷酸鹽(202 mg, 0.532 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(0.185 ml, 1.065 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)溶液中，於室溫下攪拌6小時。向反應溶液中添加水並使用氯仿進行萃取，利用飽和食鹽水將有機層洗淨後，使用無水硫酸鈉進行乾燥、過濾，進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇20/1)對所獲得之殘渣進行精製，藉此獲得標題之化合物(159 mg, 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.83 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.15-1.48 (m, 4H), 1.58-1.68 (m, 21H), 1.94-2.15 (m, 20H), 2.25-2.32 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.40-2.48 (m, 2H), 3.37-3.80 (m, 12H), 3.93 (s, 3H), 3.99-4.05 (m, 1H), 4.65 (brs, 2H), 4.80 (br, 1H), 5.07-5.18 (m, 6H), 6.86 (dd, $J = 7.8, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 6.97-7.00 (m, 2H). MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 893.6

(實施例4)

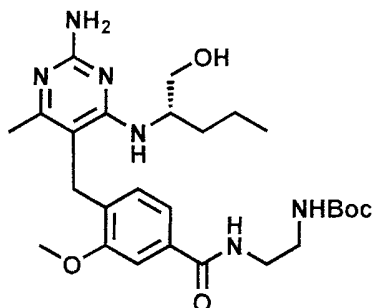
4-[(2-胺基-4-[(2S)-1-羥基戊烷-2-基]胺基}-6-甲基嘧啶-5-基)甲基]-N-(2-[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯基]胺基}乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺

[化41]



步驟1

[化42]

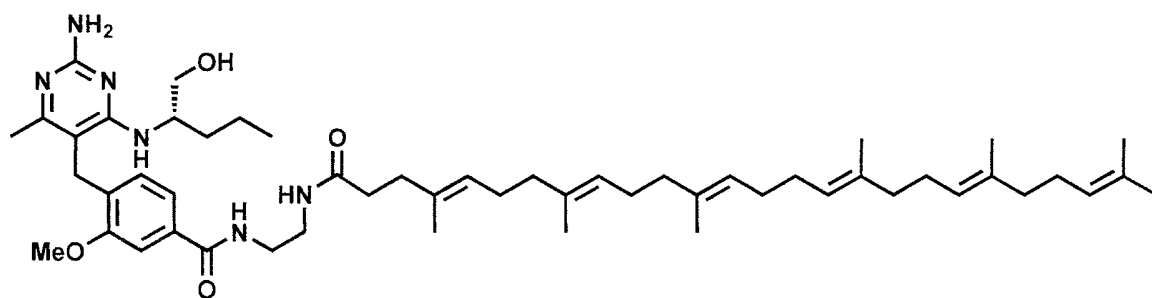


藉由與實施例3步驟1相同之方法，由國際公開說明書WO2012/066336號中所記載之方法所製造之(S)-4-((2-胺基-4-((1-羥基戊烷-2-基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酸(0.14 g, 0.41 mmol)及(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(137 mg, 0.855 mmol)獲得標題之化合物(216 mg, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.81 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.07-1.40 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 3.37-3.45 (m, 3H), 3.52-3.57 (m, 2H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.58 (br, 2H), 4.75-4.77 (br, 1H), 4.97-4.99 (br, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.22-7.23 (m, 1H), 7.27-7.31 (br, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H).

步驟2

[化43]



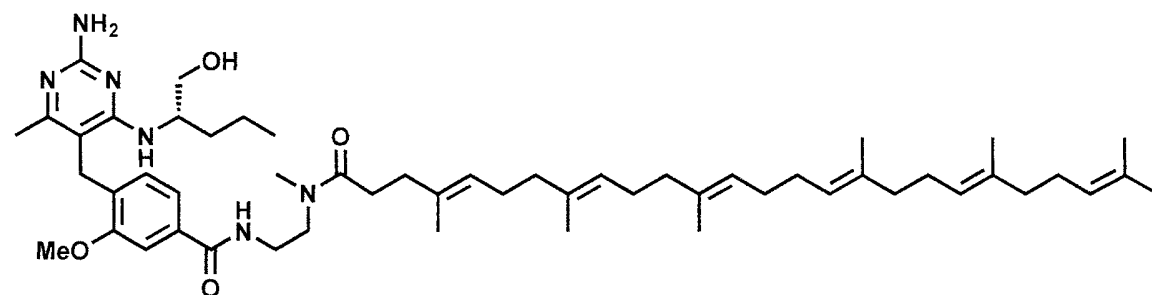
藉由與實施例3步驟2相同之方法，由步驟1中所獲得之化合物(205 mg，0.397 mmol)獲得標題之化合物(84.0 mg，24%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.81 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.07-1.46 (m, 4H), 1.55-1.70 (m, 21H), 1.90-2.10 (m, 20H), 2.26-2.30 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.46-3.58 (m, 4H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.54-4.57 (br, 2H), 4.76-4.79 (br, 1H), 5.06-5.15 (m, 6H), 6.10-6.14 (br, 1H), 7.00 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.0, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.38-7.41 (br, 1H), 7.45 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H). MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 867.6.

(實施例5)

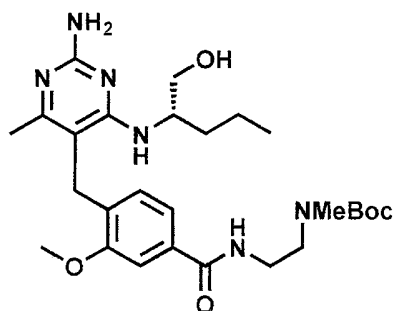
4-[(2-胺基-4-{[(2S)-1-羥基戊烷-2-基]胺基}-6-甲基嘧啶-5-基)甲基]-N-(2-{[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-六甲基二十六碳-4,8,12,16,20,24-六烯基](甲基)胺基}乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺

[化44]



步驟1

[化45]

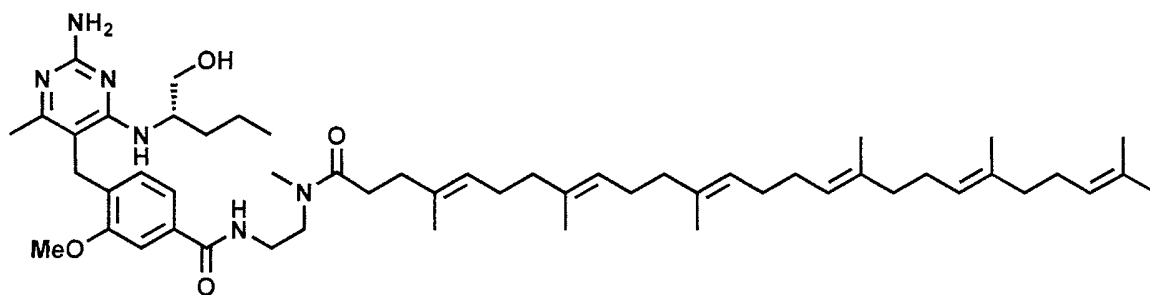


藉由與實施例3步驟1相同之方法，由國際公開說明書WO2012/066336號中所記載之方法所製造之(S)-4-((2-胺基-4-((1-羥基戊烷-2-基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酸(0.14 g, 0.41 mmol)及N-(2-胺基乙基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(98 mg, 0.561 mmol)獲得標題之化合物(242 mg, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.84 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.07-1.41 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.97-4.02 (m, 1H), 4.55-4.59 (br, 2H), 4.74-4.78 (br, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H).

步驟2

[化46]



藉由與實施例3步驟2相同之方法，由步驟1中所獲得之化合物(236 mg，0.445 mmol)獲得標題之化合物(149 mg，38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.80 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.06-1.45 (m, 4H), 1.56-1.68 (m, 21H), 1.90-2.09 (m, 20H), 2.21-2.31 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.37-2.43 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.55-3.69 (m, 5H), 3.73 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.55-4.58 (br, 2H), 4.77-4.80 (br, 1H), 5.06-5.14 (m, 6H), 7.00 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.0, 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.53-7.55 (br, 1H). MS (ESI $^{+}$): $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 881.6

(試驗例1)

對於C57BL/6小鼠，以卵白蛋白(OVA)(1 mg/mL)及上述實施例之化合物(0.1 mg/mL)之等量混合溶液(100 μL /小鼠)對腓腸肌進行肌肉內投予作為初次免疫。進而，2週後以等量之該混合溶液對腓腸肌進行肌肉內投予作為追加免疫。自追加免疫起1週後，於異氟醚吸入麻醉維持下進行心臟採血，藉由離心分離而回收血漿，使用小鼠抗卵白蛋白IgG ELISA套組(Alpha Diagnostic)並藉由ELISA對血漿中之OVA特異性IgG值進行定量(參照圖1)。

又，藉由ELISA法而對上述免疫小鼠血漿中之OVA特異性IgG1及IgG2c值進行定量。即，於96孔板上添加OVA溶液(SIGMA)後，使用1%脫

脂乳(和光純藥工業)進行分區，添加利用磷酸緩衝液稀釋之血漿樣品後，添加作為2次抗體之山羊抗小鼠IgG1(Jackson)或IgG2c(Southern Bio)，添加SureBlue™ TMB微孔過氧化酶受質(KPL)後，利用微盤讀取器對酵素反應之產物進行測定(參照圖2)。

實施例1～5之全部之化合物與陰性對照群相比更強地誘導OVA特異性IgG。尤其是實施例1與實施例4之化合物誘導針對陰性對照群之有意義之OVA特異性IgG產生。進而，實施例1與實施例4之化合物使OVA特異性抗體中作為Th1型IgG之一的IgG2c相對於作為Th2型IgG之一的IgG1之比率較陰性對照群有意義地增加。

(試驗例2)

製備試驗例1之小鼠之脾臟細胞，添加OVA及佈雷非德菌素A(eBioscience)後培養一晚。回收細胞，以APC標記抗小鼠CD3e抗體、FITC標記抗小鼠CD4抗體、及固定細胞活力染料(Fixable Viability Dye)eFluor(註冊商標)450(eBioscience)進行染色後，以固定/破膜緩衝液(Fixation/Permeabilization buffer)(eBioscience)進行固定。對細胞進行破膜緩衝液(Permeabilization buffer)(eBioscience)處置後，以抗體混合物PerCP-Cy5.5標記抗IFN- γ 抗體、PE-Cy7標記抗IL-2抗體及PE標記TNF- α (eBioscience)進行染色。使用FACS Cant II(BD Biosciences)及FLOWJO軟體(TreeStar)進行資料讀取及解析。將結果示於圖3。

又，以eFluor450標記抗小鼠CD3e抗體、Alexa Fluor(註冊商標)647標記抗小鼠CD8抗體、PE標記H-2K^b OVA四聚物-SIINFEKL(MBL)及固定細胞活力染料(Fixable Viability Dye)eFluor520(eBioscience)對上述脾臟細胞進行染色。使用FACS Cant II(BD Biosciences)及FLOWJO軟體

(TreeStar)進行資料讀取及解析。將結果示於圖4。

進而，以抗體混合物eFluor450標記抗小鼠CD3e抗體、Alexa Fluor647標記抗小鼠CD8抗體、PE-Cy7標記抗小鼠CD44抗體、PerCP-Cy5.5標記抗小鼠CD62L抗體及固定細胞活力染料 (Fixable Viability Dye)520(eBioscience)對上述脾臟細胞進行染色。使用FACS Cant II(BD Biosciences)及FLOWJO 軟體 (TreeStar)進行資料讀取及解析。將結果示於圖5。

實施例1與實施例4之化合物係使OVA特異性多功能性之CD4陽性T淋巴球之比率、MHC限制性OVA特異性CD8陽性T淋巴球之比率及CD8陽性效應記憶體T淋巴球之比率較陰性對照群有意義地增加。

[產業上之可利用性]

本發明之化合物作為添加至疫苗製劑中而使用之增強免疫活化作用之佐劑有用。



201718518

201718518

申請日: 105/10/06

IPC分類: **C07D 239/49** (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

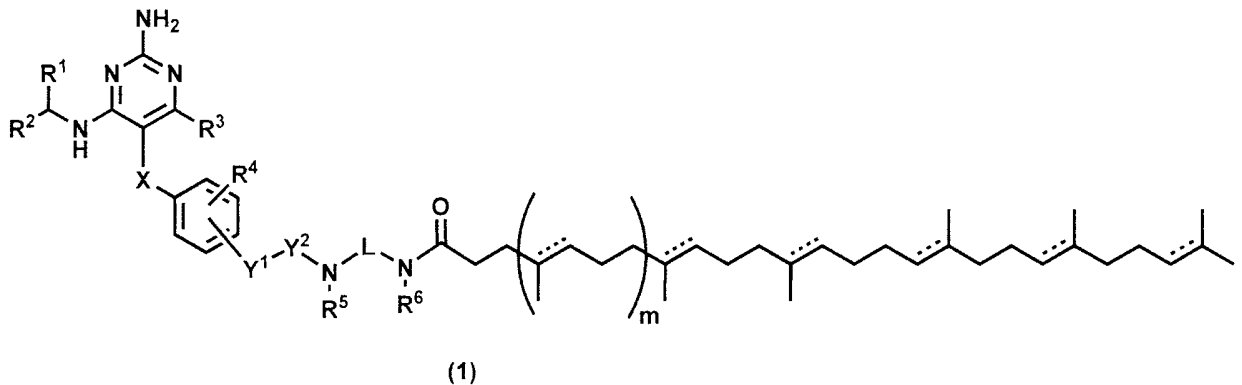
嘧啶化合物

【英文發明名稱】

PYRIMIDINE COMPOUNDS

【中文】

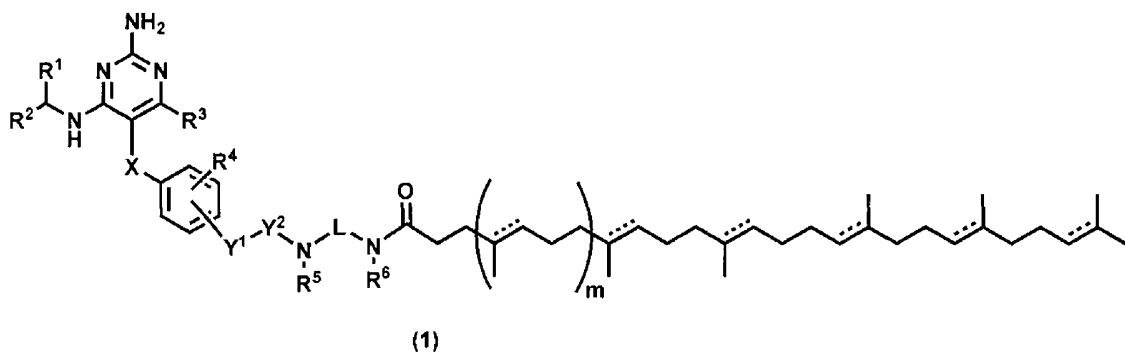
本發明提供一種作為疫苗佐劑有用之式(1)：



(式中，X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y¹、Y²、L及m如說明書中所定義)所表示之化合物及其製藥上所容許之鹽。

【英文】

The invention provides pyrimidine compounds represented by the formula (1) and their pharmaceutically acceptable salts:



wherein X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y¹, Y², L and m are as defined herein, useful as a vaccine adjuvant.

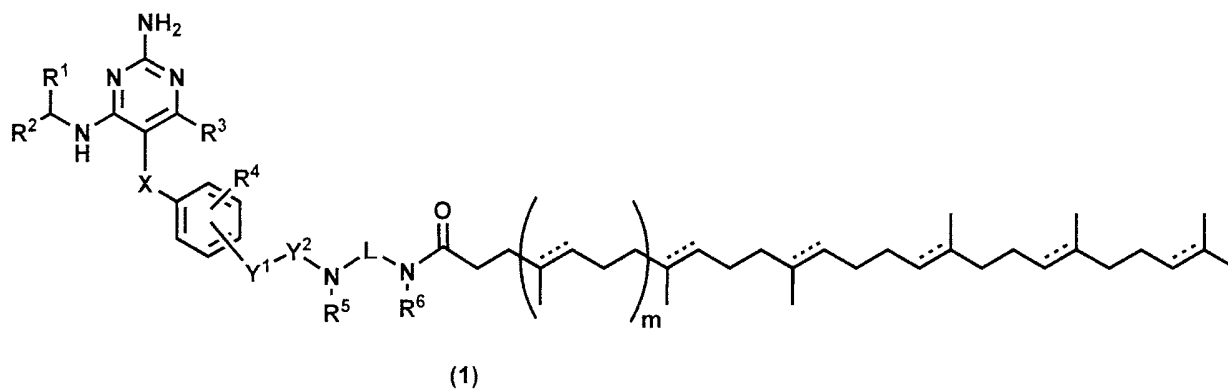
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

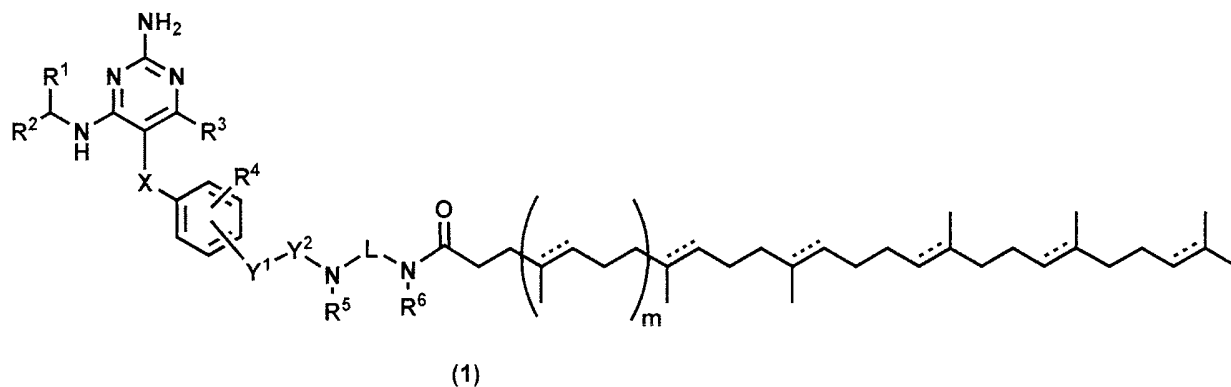


【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種化合物或其醫藥學上所容許之鹽，該化合物以式(1)表示，

[化1]



[X表示亞甲基、氧原子、硫原子、SO、SO₂或NR⁷(R⁷表示氫原子或碳數1~3之烷基)，

R¹及R²獨立地表示氫原子或經取代或未經取代之碳數1~6之烷基，於上述烷基經取代之情形時，可經選自以下之群：

羥基、鹵素原子、碳數1至6之烷氧基中之相同或不同之1~4個取代基取代，

R³表示碳數1~6之烷基、碳數1~6之烷氧基或碳數1~6之烷硫基，

R⁴表示氫原子、鹵素原子、羥基、碳數1~6之烷基或碳數1~6之烷氧基或氰基，

Y¹表示單鍵、-(CR⁹R¹⁰)_p-、-CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q-、

[化2]



或 $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_r-\text{O}-(\text{CR}^{9'}\text{R}^{10'})_{r'}-(\text{R}^9、\text{R}^{10}、\text{R}^{9'}\text{及}\text{R}^{10'})$ 獨立地表示氫原子或碳數1～4之烷基)，

Y^2 表示單鍵或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，

L 表示經取代或未經取代之碳數2～6之直鏈伸烷基或4～8員之環烷烴之二價基，

於上述直鏈伸烷基或環烷烴經取代之情形時，可經選自以下之群：

碳數1～5之烷基、羥基及鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基取代，

L 中之直鏈伸烷基之任意1個亞甲基亦可被取代為羰基，

R^5 及 R^6 獨立地表示氫原子、經取代或未經取代之碳數1～6之烷基，或者 R^5 或 R^6 之任一者亦可與 L 中之任意碳原子鍵結而形成4～8員之含氮飽和雜環，或者 R^5 及 R^6 亦可一併形成經取代或未經取代之5～8員之含氮飽和雜環，

於上述烷基經取代之情形時，可經選自羥基及鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基取代，

於上述4～8員之含氮飽和雜環或上述5～8員之含氮飽和雜環經取代之情形時，可經選自甲基、乙基、丙基、羥基甲基、羥基乙基、羰基、羥基及鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基取代，

m 表示0或1，

p 表示1～6之整數，

q 及 q' 獨立地表示0～4之整數，

r 表示0～5之整數， r' 表示1～5之整數， r 及 r' 之和為5以下， Y^2 為單鍵之情形時， r' 表示2以上之整數，

[化3]

獨立地表示單鍵或雙鍵]。

【第2項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中X表示亞甲基、氧原子或 NR^7 (R^7 表示氫原子或碳數1～3之烷基)，

R^1 及 R^2 獨立地表示氫原子或經取代或未經取代之碳數1～6之烷基，

於上述烷基經取代之情形時，可經選自羥基及鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基取代，

R^3 表示碳數1～6之烷基，

R^4 表示氫原子、鹵素原子、羥基、碳數1～3之烷基或碳數1～3之烷氧基。

【第3項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中

[化4]

全部為單鍵或全部為雙鍵。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中 Y^1 表示單鍵、 $-(CR^9R^{10})_p-$ (R^9 及 R^{10} 獨立地表示氫原子或碳數1~4之烷基)， Y^2 表示單鍵或 $-C(O)-$ 。

【第5項】

如請求項4之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中 Y^1 表示單鍵， Y^2 表示 $-C(O)-$ 。

【第6項】

如請求項4之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中 Y^1 表示 $-(CR^9R^{10})_p-$ (R^9 及 R^{10} 獨立地表示氫原子或碳數1~4之烷基)， p 表示1~3之整數， Y^2 表示單鍵。

【第7項】

如請求項3之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中 Y^1 表示 $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^{9'}R^{10'})_{r'}-$ (R^9 、 R^{10} 、 $R^{9'}$ 及 $R^{10'}$ 獨立地表示氫原子或碳數1~4之烷基)， r 及 r' 獨立地表示0、1或2。

【第8項】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中 L 表示碳數2或3之直鏈伸烷基。

【第9項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中

X 表示亞甲基，

R^1 表示氫原子或可經經基取代之碳數1~3之烷基，

R^2 表示氫原子或碳數1~6之烷基，

R^3 表示碳數1～3之烷基，

R^4 表示氫原子、鹵素原子、羥基、碳數1～3之烷基或碳數1～3之烷氧基，

Y^1 表示單鍵或亞甲基，

Y^2 表示單鍵或-C(O)-，

L表示碳數2或3之直鏈伸烷基，

R^5 及 R^6 獨立地表示氫原子或碳數1～3之烷基，或者 R^5 亦可與 R^6 一併形成經取代或未經取代之5～8員之含氮飽和雜環，於上述5～8員之含氮飽和雜環經取代之情形時，可經選自羥基及鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基取代，

m表示0或1，

[化5]

全部表示雙鍵。

【第10項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上所容許之鹽。

【第11項】

如請求項10之醫藥組合物，其進而包含抗原。

【第12項】

如請求項11之醫藥組合物，其中抗原為源自病原體之抗原或腫瘤抗

原。

【第13項】

如請求項11或12之醫藥組合物，其中抗原為肽或蛋白質。

【第14項】

一種疫苗佐劑，其包含如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上所容許之鹽。

【第15項】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其係用作疫苗佐劑。

【第16項】

一種增強哺乳動物之抗原特異性免疫反應之方法，其包括將如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上所容許之鹽投予至哺乳動物之步驟。

【第17項】

一種提昇哺乳動物之免疫應答能力之方法，其包括：將如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上所容許之鹽投予至哺乳動物之步驟。

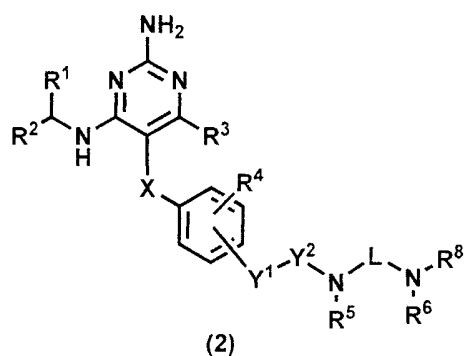
【第18項】

一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上所容許之鹽之用途，其係用於製造疫苗佐劑。

【第19項】

一種化合物或其醫藥學上所容許之鹽，該化合物以式(2)表示，

[化6]



[X表示亞甲基、氧原子、硫原子、SO、SO₂或NR⁷(R⁷表示氫原子或碳數1~3之烷基)，

R¹及R²獨立地表示氫原子或經取代或未經取代之碳數1~6之烷基，於上述烷基經取代之情形時，可經選自以下之群：

羥基、鹵素原子及碳數1至6之烷氧基中之相同或不同之1~4個取代基取代，

R³表示碳數1~6之烷基、碳數1~6之烷氧基或碳數1~6之烷硫基，

R⁴表示氫原子、鹵素原子、羥基、碳數1~6之烷基或碳數1~6之烷氧基、氰基，

Y¹表示單鍵、-(CR⁹R¹⁰)_p-、-CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q-、

[化7]

-C≡C-(CR⁹R¹⁰)_q-、

或-(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR^{9'}R^{10'})_r-(R⁹、R¹⁰、R^{9'}及R^{10'}獨立地表示氫原子或碳數1~4之烷基)，

Y²表示單鍵或-C(O)-，

L表示經取代或未經取代之碳數2~6之直鏈伸烷基或4~8員之環烷烴

之二價基，

於上述直鏈伸烷基或環烷烴經取代之情形時，可經選自以下之群：

碳數1~5之烷基、羥基及鹵素原子中之相同或不同之1~4個取代基取代，

L中之直鏈伸烷基之任意1個亞甲基亦可被取代為羰基，

R^5 及 R^6 獨立地表示氫原子、經取代或未經取代之碳數1~6之烷基，或者 R^5 或 R^6 之任一者亦可與L中之任意碳原子鍵結而形成4~8員之含氮飽和雜環，或者 R^5 及 R^6 亦可一併形成經取代或未經取代之5~8員之含氮飽和雜環，

於上述烷基經取代之情形時，可經選自羥基及鹵素原子中之相同或不同之1~4個取代基取代，

於上述4~8員之含氮飽和雜環或上述5~8員之含氮飽和雜環經取代之情形時，可經選自甲基、乙基、丙基、羥基甲基、羥基乙基、羰基、羥基及鹵素原子中之相同或不同之1~4個取代基取代，

p表示1~6之整數，

q及q'獨立地表示0~4之整數，

r表示0~5之整數，r'表示1~5之整數，r及r'之和為5以下， Y^2 為單鍵之情形時，r'表示2以上之整數，

R^8 表示氫原子或胺基之保護基]。

【第20項】

如請求項19之化合物或其醫藥學上所容許之鹽，其中

X表示亞甲基，

R^1 表示氫原子或可經羥基取代之碳數1~3之烷基，

R^2 表示氫原子或碳數1～6之烷基，

R^3 表示碳數1～3之烷基，

R^4 表示氫原子、鹵素原子、羥基、碳數1～3之烷基或碳數1～3之烷氧基，

Y^1 表示單鍵或亞甲基，

Y^2 表示單鍵或-C(O)-，

L表示碳數2或3之直鏈伸烷基，

R^5 及 R^6 獨立地表示氫原子、碳數1～3之烷基，或者 R^5 亦可與 R^6 一併形成經取代或未經取代之5～8員之含氮飽和雜環，於上述5～8員之含氮飽和雜環經取代之情形時，可經選自羥基及鹵素原子中之相同或不同之1～4個取代基取代。

