

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6769976号
(P6769976)

(45) 発行日 令和2年10月14日 (2020. 10. 14)

(24) 登録日 令和2年9月28日 (2020. 9. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/49	(2006. 01)	C O 7 D 239/49	C S P
A 6 1 P 37/04	(2006. 01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 K 31/505	(2006. 01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 P 43/00	(2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 39/39	(2006. 01)	A 6 1 K 39/39	

請求項の数 27 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-544216 (P2017-544216)
 (86) (22) 出願日 平成28年10月6日 (2016. 10. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2016/079756
 (87) 国際公開番号 W02017/061532
 (87) 国際公開日 平成29年4月13日 (2017. 4. 13)
 審査請求日 令和1年10月1日 (2019. 10. 1)
 (31) 優先権主張番号 特願2015-199750 (P2015-199750)
 (32) 優先日 平成27年10月7日 (2015. 10. 7)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002912
 大日本住友製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
 (74) 代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康
 (72) 発明者 木村 英憲
 東京都中央区京橋1丁目17番10号 大
 日本住友製薬株式会社内
 (72) 発明者 坂 仁志
 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番9
 8号 大日本住友製薬株式会社内

最終頁に続く

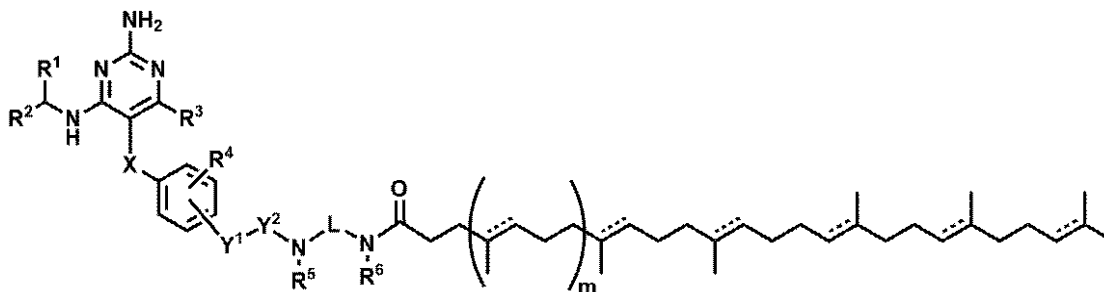
(54) 【発明の名称】 ピリミジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1) :

【化 1】



(1)

[Xは、メチレン、酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂又はNR⁷ (R⁷は水素原子又は炭素数1～3のアルキル基を表す)を表し、

R¹及びR²は、独立して、水素原子又は置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基を表し、前記アルキル基が置換されている場合には、以下の群：

ヒドロキシ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、

から選択される同一もしくは異なる1～4個の置換基で置換されていてもよく、

R³は、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基又は炭素数1～6のアル

10

20

キルチオ基を表し、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基又はシアノ基を表し、

Y^1 は、単結合、 $-(CR^9R^{10})_p-$ 、 $-CH=CH-(CR^9R^{10})_q-$ 、

【化 2】



、又は、 $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^9R^{10})_r-$ 、 $-(R^9, R^{10}, R^9 \text{ 及び } R^{10})$ は独立して水素原子又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す)を表し、

Y^2 は、単結合又は $-C(O)-$ を表し、

Lは、置換もしくは無置換の炭素数 2 ~ 6 の直鎖アルキレン又は 4 ~ 8 員のシクロアルカンの二価基を表し、

前記直鎖アルキレン又はシクロアルカンが置換されている場合には、以下の群：炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

L中の直鎖アルキレンにおける任意の 1 つのメチレン基はカルボニル基で置き換えられてもよく、

R^5 及び R^6 は、独立して水素原子、置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表すか、あるいは、 R^5 もしくは R^6 のどちらか一方が、L中の任意の炭素原子と結合して 4 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環を形成しているか、又は、 R^5 及び R^6 が一緒になって置換もしくは無置換の 5 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよく、

前記アルキル基が置換される場合、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

前記 4 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環又は前記 5 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環が置換される場合、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

mは 0 又は 1 を表し、

pは 1 ~ 6 の整数を表し、

q及びq'は独立して、0 ~ 4 の整数を表し、

rは 0 ~ 5 の整数を表し、r'は 1 ~ 5 の整数を表し、r及びr'の和が 5 以下であり、 Y^2 が単結合の場合、r'は 2 ~ 5 の整数を表し、

【化 3】

は、独立して、単結合又は二重結合を表す。]

で示される、化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 2】

Xは、メチレン、酸素原子又は NR^7 (R^7 は水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表す)を表し、

R^1 及び R^2 は、独立して、水素原子又は置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表し、

前記アルキル基が置換されている場合には、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

R^3 は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表し、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ基を表す、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 3】

【化 4】

10

20

30

40

50

が全て単結合であるか、又は全て二重結合である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 4】

Y^1 は、単結合、 $-(CR^9R^{10})_p-$ (R^9 及び R^{10} は独立して水素原子又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す) を表し、 Y^2 は単結合又は $-C(O)-$ を表す、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 5】

Y^1 は、単結合を表し、 Y^2 は $-C(O)-$ を表す、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 6】

Y^1 は、 $-(CR^9R^{10})_p-$ (R^9 及び R^{10} は独立して水素原子又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す) を表し、 p は 1 ~ 3 の整数を表し、 Y^2 は単結合を表す、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 7】

Y^1 は、 $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^9R^{10'})_{r'}$ 、 $-$ を表し (R^9 、 R^{10} 、 R^9' 及び $R^{10'}$ は独立して水素原子又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す)、 r は 0 又は 1 を表し、 r' は 1 又は 2 を表す、請求項 3 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 8】

L が、炭素数 2 又は 3 の直鎖アルキレンを表す、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 9】

X は、メチレンを表し、
 R^1 は水素原子、又はヒドロキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、
 R^2 は、水素原子、又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表し、
 R^3 は、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、
 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ基を表し、
 Y^1 は、単結合又はメチレンを表し、
 Y^2 は、単結合又は $-C(O)-$ を表し、
 L は、炭素数 2 又は 3 の直鎖アルキレンを表し、
 R^5 及び R^6 は、独立して水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表すか、あるいは、 R^5 は、 R^6 と一緒になって置換もしくは無置換の 5 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよく、前記 5 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環が置換されている場合、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、
 m は 0 又は 1 を表し、

【化 5】



は、全て二重結合を表す、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 10】

以下からなる群：

(4E, 8E, 12E, 16E, 20E)-N-{2-[4-[(2-アミノ-4-[(3S)-1-ヒドロキシヘキサノ-3-イル]アミノ]-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]ベンジル}(メチル)アミノ]エチル}-4, 8, 12, 17, 21, 25-ヘキサメチルヘキサコサ-4, 8, 12, 16, 20, 24-ヘキサエンアミド；

(4E, 8E, 12E, 16E, 20E)-1-(4-{4-[(2-アミノ-4-[(2S)-1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ]-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-3-メトキシベンジル}ピペラジン-1-イル)-4, 8, 12, 17, 21, 25-ヘキサメチルヘキサコサ-4, 8, 12, 16, 20, 24-ヘキサエン-1-オン；

(4E, 8E, 12E, 16E, 20E)-1-(4-{4-[(2-アミノ-4-[(2S)-1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ]-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-3-メトキシベンゾイル}ピペラジン-1-イル)-

4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエン-1-オン；

4-[(2-アミノ-4-[(2S)-1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-N-(2-[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエノイル]アミノ}エチル)-3-メトキシベンズアミド；および

4-[(2-アミノ-4-[(2S)-1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-N-(2-[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエノイル](メチル)アミノ}エチル)-3-メトキシベンズアミドから選択される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 1 1】

(4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[4-[(2-アミノ-4-[(3S)-1-ヒドロキシヘキサン-3-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]ベンジル}(メチル)アミノ}エチル}-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエンアミドである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

10

【請求項 1 2】

4-[(2-アミノ-4-[(2S)-1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-N-(2-[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエノイル]アミノ}エチル)-3-メトキシベンズアミドである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を含む医薬組成物。

20

【請求項 1 4】

更に、抗原を含む請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

抗原が、病原体由来抗原又は腫瘍抗原である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

抗原が、ペプチド又はタンパク質である、請求項 1 4 又は 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を含む、ワクチンアジュバント。

30

【請求項 1 8】

ワクチンアジュバントとして使用するための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を含む組成物。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を含む、哺乳動物における抗原特異的免疫反応の増強剤。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を含む、哺乳動物の免疫応答能の向上剤。

【請求項 2 1】

40

請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩の、ワクチンアジュバントの製造のための使用。

【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含む、抗原と併用するための、ワクチンアジュバント。

【請求項 2 3】

抗原が病原体由来抗原または腫瘍抗原である、請求項 2 2 に記載のワクチンアジュバント。

【請求項 2 4】

抗原がペプチドまたはタンパク質である、請求項 2 2 または 2 3 に記載のワクチンアジ

50

ュバント。

【請求項 2 5】

抗原が癌免疫療法のための腫瘍抗原タンパク質または腫瘍抗原ペプチドである、請求項 2 2 または 2 3 に記載のワクチンアジュバント。

【請求項 2 6】

抗原が感染症の治療用または予防用ワクチンの有効成分である、請求項 2 2 または 2 3 に記載のワクチンアジュバント。

【請求項 2 7】

以下の (a) および (b) を含むワクチン用キット：

a) 請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容し得る塩；および

10

b) 抗原。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ワクチンアジュバントとして有用な化合物、その製造方法、当該化合物を含む医薬組成物、および当該化合物のワクチンアジュバントとしての使用に関するものである。

【背景技術】

【0 0 0 2】

微生物が産生するタンパク質由来のタンパク質もしくはその部分ペプチドからなるワクチンは、化学合成又は遺伝子組換え技術により製造できることから、ワクチンの安全性及び製造方法の面で優れている。しかし、一方で、部分ペプチド（エピトープ）からなるサブユニットワクチンは、生ワクチンや不活化ワクチンに比べて免疫賦活の効能が低い傾向がある。このことから、エピトープの免疫原性を強化し、ワクチンの免疫賦活活性を向上させるために、アジュバントと抗原を併用する予防もしくは治療方法が検討されている。

20

アジュバントは、抗原に対する液性免疫応答及び/又は細胞性免疫応答を高める添加剤であり、アラム（Alum）、サポニン（saponin）等がワクチンアジュバントとして用いられている。

最近になって、Toll様受容体（Toll-like Receptor；TLR）が微生物に対する生体の防御機構の一つである、自然免疫の賦活に重要な役割を果たしており、モノホスホリルピッドA（MPL）、CPG ODN等が、TLRを介して免疫賦活作用を示していることが判明した。

30

ヒトで特定されている既知の13のTLRのうち、5つは細菌の構成成分の認識に関連し（TLR1, 2, 4, 5, 6）、他の4つ（TLR3, 7, 8, 9）は細胞質区画に拘束され、ウイルスRNA（TLR3, 7, 8）と非メチル化DNA（TLR9）の認識にも関与すると言われる（非特許文献1を参照）。

TLR7及びTLR8の場合、その作動薬（Activator）として、天然リガンドであるウイルスの一本鎖RNAを模倣した低分子が知られている。例えば、ピリミジン化合物（特許文献1及び2を参照）及びイミダゾキノリン化合物（特許文献3を参照）等の合成化合物が報告されている。

【0 0 0 3】

40

TLR7及び/又はTLR8がその作動薬で活性化されることにより、TLR/MyD88依存性のシグナル伝達経路を介してTh1細胞が誘導され、樹状細胞（DC）が活性化される。その結果、T細胞共刺激分子群co-stimulatory molecules（CD80, CD86, CD40）の発現増強やI型インターフェロン（特にIFN α ）、TNF α 、IL-6又はIL-12を含む炎症性サイトカインが産生される。

また、TLR7及び/又はTLR8作動薬（Activator）は、DC活性化に加えて、B細胞を活性化し、さらにNK細胞を刺激してIFN γ 産生を促すなどの活性が知られており、ワクチンアジュバント活性を有することが期待される。実際に、Resiquimod又はImiquimodなどのTLR7/TLR8作動薬のアジュバント活性が報告されている（非特許文献2を参照）

以上のことから、TLR7及び/又はTLR8を活性化する、新たなワクチンアジュバントの開

50

発が求められている。

一方、スクワレンは、水中油型もしくは油中水型エマルジョン製剤における油成分として用いられている油状物質であり、スクワレンを含有するアジュバントとして、MF59が挙げられ、インフルエンザワクチンのアジュバントとして用いられている（非特許文献3、4及び5を参照）。

TLR7/8作動薬と他の物質との複合体としては、脂肪酸とイミダゾキノリン化合物を共有結合で連結させたワクチンアジュバント（特許文献4、5、6及び非特許文献6を参照）や、脂肪酸グリセリドとイミダゾキノリン化合物の複合体（特許文献7を参照）、脂肪酸グリセリドとアデニン化合物の複合体（特許文献8を参照）、リン脂質とアデニン化合物の複合体（特許文献9を参照）が知られている。また、脂肪酸グリセリドとアデニン化合物のポリエチレングリコールを介した複合体（特許文献10を参照）も知られている。

10

しかしながら、TLR7/8作動薬とスクワレン類の複合体は全く知られていなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開第00/12487号

【特許文献2】国際公開第2009/067081号

【特許文献3】米国特許公報第4689338号

【特許文献4】国際公開第2005/001022号

【特許文献5】国際公開第2005/018555号

20

【特許文献6】国際公開第2012/024284号

【特許文献7】国際公開第2010/048520号

【特許文献8】国際公開第2011/017611号

【特許文献9】国際公開第2011/139348号

【特許文献10】国際公開第2010/093436号

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Iwasaki, A., Nat. Immunol. 2004, 5, 987

【非特許文献2】Vaccine 2011, 29, 3341・M. A. Tomai et al, Exp. Rev. Vaccine, 6, 835

30

【非特許文献3】G. Ott et al. Methods in Molecular Medicine, 2000, 42, 211-228

【非特許文献4】D. T. O'Hagan et al. Vaccine 2012, 4341-4348

【非特許文献5】C.B. Fox, molecules 2009, 14, 3286

【非特許文献6】Vaccine 2011, 29, 5434

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、ワクチンアジュバントとして有用な化合物、その製造方法、当該化合物を含む組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

40

【0007】

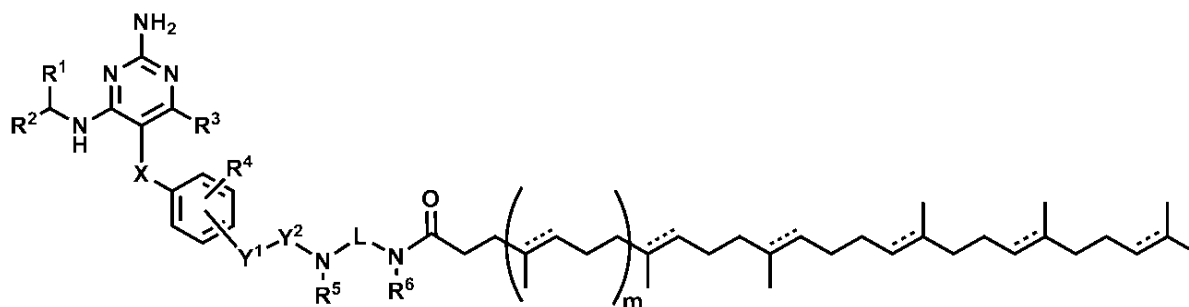
発明者らは鋭意検討を行った結果、Toll-like Receptor7 (TLR7) の生理活性（機能）を亢進するピリミジン化合物と油状物質とをスパーサーを介して化学的に結合させたコンジュゲート化合物は、当該ピリミジン化合物又は油状物質各々よりも優れたアジュバント活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】

すなわち本発明は下記に掲げるものである：

〔1〕 式（1）：

【化 1】



(1)

10

[Xは、メチレン、酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂又はNR⁷ (R⁷は水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表す)を表し、

R¹及びR²は、独立して、水素原子又は置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表し、前記アルキル基が置換されている場合には、以下の群：

ヒドロキシ基、ハロゲン原子、炭素数1から 6 のアルコキシ基、

から選択される同一もしくは異なる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

R³は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基又は炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基を表し、

R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基又はシアノ基を表し、

Y¹は、単結合、- (CR⁹R¹⁰)_p -、- CH=CH - (CR⁹R¹⁰)_q -、

20

【化 2】



、又は、- (CR⁹R¹⁰)_r - O - (CR⁹ ' R¹⁰ ')_r - (R⁹、R¹⁰、R⁹ ' 及びR¹⁰ ' は独立して水素原子又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す)を表し、

Y²は、単結合又は - C(O) - を表し、

Lは、置換もしくは無置換の炭素数 2 ~ 6 の直鎖アルキレン又は 4 ~ 8 員のシクロアルカンの二価基を表し、

30

前記直鎖アルキレン又はシクロアルカンが置換されている場合には、以下の群：

炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

L中の直鎖アルキレンにおける任意の 1 つのメチレン基はカルボニル基で置き換えられてもよく、

R⁵及びR⁶は、独立して水素原子、置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表すか、あるいは、R⁵もしくはR⁶のどちらか一方が、L中の任意の炭素原子と結合して 4 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環を形成しているか、又は、R⁵及びR⁶が一緒になって置換もしくは無置換の 5 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよく、

前記アルキル基が置換される場合、ヒドロキシ基、ハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

40

前記 4 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環又は前記 5 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環が置換される場合、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、カルボニル基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

mは 0 又は 1 を表し、

pは 1 ~ 6 の整数を表し、

q及びq ' は独立して、0 ~ 4 の整数を表し、

rは 0 ~ 5 の整数を表し、r ' は 1 ~ 5 の整数を表し、r及びr ' の和が 5 以下であり、Y²が単結合の場合、r ' は 2 以上の整数を表し、

50

【化 3】

は、独立して、単結合又は二重結合を表す。]

で示される、化合物又はその薬学上許容される塩；

〔 2 〕Xは、メチレン、酸素原子又は NR^7 (R^7 は水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表す)を表し、

R^1 及び R^2 は、独立して、水素原子又は置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表し、

前記アルキル基が置換されている場合には、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

R^3 は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表し、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ基を表す、〔 1 〕に記載の化合物又はその薬学上許容される塩；

〔 3 〕

【化 4】

が全て単結合であるか、又は全て二重結合である、〔 1 〕又は〔 2 〕に記載の化合物又はその薬学上許容される塩；

〔 4 〕 Y^1 は、単結合、 $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_p-$ (R^9 及び R^{10} は独立して水素原子又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す)を表し、 Y^2 は単結合又は $-\text{C}(\text{O})-$ を表す、〔 1 〕 ~ 〔 3 〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩；

〔 5 〕 Y^1 は、単結合を表し、 Y^2 は $-\text{C}(\text{O})-$ を表す、〔 4 〕に記載の化合物又はその薬学上許容される塩；

〔 6 〕 Y^1 は、 $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_p-$ (R^9 及び R^{10} は独立して水素原子又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す)を表し、 p は 1 ~ 3 の整数を表し、 Y^2 は単結合を表す、〔 4 〕に記載の化合物又はその薬学上許容される塩；

〔 7 〕 Y^1 は、 $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_r-\text{O}-(\text{CR}^{9'}\text{R}^{10'})_{r'}-$ を表し (R^9 、 R^{10} 、 $\text{R}^{9'}$ 及び $\text{R}^{10'}$ は独立して水素原子又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す)、 r 及び r' は独立して、0、1 又は 2 を表す、〔 3 〕に記載の化合物又はその薬学上許容される塩；

〔 8 〕Lは、炭素数 2 又は 3 の直鎖アルキレンを表す、〔 1 〕 ~ 〔 7 〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩；

〔 9 〕Xは、メチレンを表し、

R^1 は水素原子、又はヒドロキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

R^2 は、水素原子、又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表し、

R^3 は、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ基を表し、

Y^1 は、単結合又はメチレンを表し、

Y^2 は、単結合又は $-\text{C}(\text{O})-$ を表し、

Lは、炭素数 2 又は 3 の直鎖アルキレンを表し、

R^5 及び R^6 は、独立して水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表すか、あるいは、 R^5 は、 R^6 と一緒に置換もしくは無置換の 5 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよく、前記 5 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環が置換されている場合、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

m は 0 又は 1 を表し、

【化 5】

は、全て二重結合を表す、〔 1 〕に記載の化合物又はその薬学上許容される塩；

〔 10 〕〔 1 〕 ~ 〔 9 〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を含む医

10

20

30

40

50

薬組成物；

〔 1 1 〕 更に、抗原を含む〔 1 0 〕に記載の医薬組成物；

〔 1 2 〕 抗原が、病原体由来抗原又は腫瘍抗原である、〔 1 1 〕に記載の医薬組成物；

〔 1 3 〕 抗原が、ペプチド又はタンパク質である、〔 1 1 〕又は〔 1 2 〕に記載の医薬組成物；

〔 1 4 〕 〔 1 〕～〔 9 〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を含む、ワクチンアジュバント；

〔 1 5 〕 ワクチンアジュバントとして用いられる、〔 1 〕～〔 9 〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩；

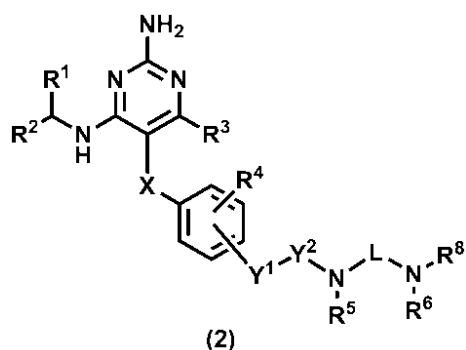
〔 1 6 〕 〔 1 〕～〔 9 〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における抗原特異的免疫反応を増強させる方法；

〔 1 7 〕 〔 1 〕～〔 9 〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物の免疫応答能を向上させる方法；

〔 1 8 〕 〔 1 〕～〔 9 〕のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩の、ワクチンアジュバントの製造のための使用；

〔 1 9 〕 式 (2) ；

【化 6】



〔 Xは、メチレン、酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂又はNR⁷ (R⁷は水素原子又は炭素数 1 ～ 3 のアルキル基を表す) を表し、

R¹及びR²は、独立して、水素原子又は置換もしくは無置換の炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を表し、前記アルキル基が置換されている場合には、以下の群：

ヒドロキシ基、ハロゲン原子及び炭素数1から 6 のアルコキシ基、

から選択される同一もしくは異なる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

R³は、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基又は炭素数 1 ～ 6 のアルキルチオ基を表し、

R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、又はシアノ基、を表し、

Y¹は、単結合、 - (CR⁹R¹⁰)_p - 、 - CH=CH - (CR⁹R¹⁰)_q - 、

【化 7】



、又は、 - (CR⁹R¹⁰)_r - O - (CR^{9'}R^{10'})_r - (R⁹、R¹⁰、R^{9'}及びR^{10'}は独立して水素原子又は炭素数 1 ～ 4 のアルキル基を表す) を表し、

Y²は、単結合又は - C(O) - を表し、

Lは、置換もしくは無置換の炭素数 2 ～ 6 の直鎖アルキレン又は 4 ～ 8 員のシクロアルカンの二価基を表し、

前記直鎖アルキレン又はシクロアルカンが置換されている場合には、以下の群：

炭素数 1 ～ 5 のアルキル基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

L中の直鎖アルキレンにおける任意の 1 つのメチレン基はカルボニル基で置き換えられてもよく、

R^5 及び R^6 は、独立して水素原子、置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基を表すか、あるいは、 R^5 もしくは R^6 のどちらか一方が、L中の任意の炭素原子と結合して4～8員の含窒素飽和ヘテロ環を形成しているか、又は、 R^5 及び R^6 が一緒になって置換もしくは無置換の5～8員の含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよく、

前記アルキル基が置換される場合、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる1～4個の置換基で置換されていてもよく、

前記4～8員の含窒素飽和ヘテロ環又は前記5～8員の含窒素飽和ヘテロ環が置換される場合、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、カルボニル基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる1～4個の置換基で置換されていてもよく、

10

pは1～6の整数を表し、

q及びq'は独立して、0～4の整数を表し、

rは0～5の整数を表し、r'は1～5の整数を表し、r及びr'の和が5以下であり、 Y^2 が単結合の場合、r'は2以上の整数を表し、

R^8 は、水素原子又はアミノ基の保護基を表す。]

で示される、化合物又はその薬学上許容される塩；及び

〔20〕式(2)において、Xはメチレンを表し、

R^1 は、水素原子又はヒドロキシ基で置換されていてもよい炭素数1～3のアルキル基を表し、

R^2 は、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を表し、

20

R^3 は、炭素数1～3のアルキル基を表し、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のアルコキシ基を表し、

Y^1 は、単結合又はメチレンを表し、

Y^2 は、単結合又は-C(O)-を表し、

Lは、炭素数2又は3の直鎖アルキレンを表し、

R^5 及び R^6 は、独立して、水素原子、炭素数1～3のアルキル基を表すか、あるいは、 R^5 は、 R^6 と一緒に置換もしくは無置換の5～8員の含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよく、前記5～8員の含窒素飽和ヘテロ環が置換されている場合、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる1～4個の置換基で置換されていてもよい、〔19〕に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

30

【発明の効果】

【0009】

本発明により、ワクチンとして有用な抗原に対する特異的免疫反応を増強するアジュバントを提供することが可能となった。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】実施例1～5の化合物を筋肉内投与したマウスにおいて、OVAで免疫した場合のOVA特異的IgGの産生量を示すグラフである。

【図2】実施例1及び実施例4の化合物を筋肉内投与したマウスにおける、免疫マウス血漿中のOVA特異的IgG1およびIgG2cをELISAにて定量した結果を示すグラフである。縦軸は、血漿中OVA特異的IgG2c/IgG1比を表す。

40

【図3】実施例1及び実施例4の化合物を筋肉内投与したマウスの脾臓細胞における、OVA特異的多機能性CD4陽性Tリンパ球の割合を示すグラフである。

【図4】実施例1及び実施例4の化合物を筋肉内投与したマウスの脾臓細胞における、MHC拘束性OVA特異的CD8陽性Tリンパ球の割合を示すグラフである。

【図5】実施例1及び実施例4の化合物を筋肉内投与したマウスの脾臓細胞における、CD8陽性エフェクターメモリーTリンパ球の割合を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0011】

50

上で定義した式(1)の化合物が、1又はそれ以上の不斉炭素原子を有し、光学活性体として又はラセミ体として存在する場合、本発明の概念には、後述の生理活性を有する任意の光学活性体又はラセミ体が包含される。光学活性体の合成は、当分野でよく知られた有機化学の標準的な技術(例えば光学活性な出発物質からの合成又はラセミ体の分割)によって行うことができる。当該生理活性は、以下に記載する標準的な実験技術を用いて評価することができる。

【0012】

上記式(1)で示される化合物は、溶媒和されていない形態でも溶媒和された形態(例えば水和物)であってもよい。

また、式(1)で表される化合物のいずれか1つ又は2つ以上の ^1H を ^2H (D)に変換した重水素変換体も式(1)で表される化合物に包含される。

10

【0013】

また、式(1)で示される化合物の形態に特に限定はなく、不定形であっても特定の結晶として存在していてもよい。結晶として得られる式(1)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩は、結晶多型が存在する場合があります、本発明化合物には、あらゆる結晶形のものが含まれる。

【0014】

本明細書において、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられ、好ましくは、フッ素原子又は塩素原子が挙げられる。

「直鎖アルキレン」としては、炭素数1~6の直鎖アルキレンが挙げられる。直鎖アルキレンとして具体的には、メチレン、エチレン、n-プロピレン又はn-ブチレンが挙げられるがこれらに限定されない。

20

「アルキル基」としては、炭素数1~6の直鎖もしくは分枝のアルキル基が挙げられる。アルキル基として具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又はtert-ブチルが挙げられるがこれらに限定されない。

「シクロアルカン」としては、4~8員のシクロアルカンが挙げられる。具体的には、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン又はシクロオクタンが挙げられ、好ましくは、シクロペンタン、シクロヘキサン又はシクロヘプタンが挙げられる。

「シクロアルカンの二価基」としては特に限定は無いが、具体的には、前記シクロアルカンの異なる炭素原子上で隣接する原子と結合可能な二価基を挙げることができる。

30

【0015】

「アルコキシ基」としては、炭素数1~6の直鎖もしくは分枝のアルコキシ基が挙げられる。アルコキシ基として具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ又はイソペントキシが挙げられるがこれらに限定されない。

【0016】

「4~8員の含窒素飽和ヘテロ環」としては、2もしくは3個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子及び0もしくは1個の硫黄原子から選択される少なくとも2個の窒素原子を含む1~3個のヘテロ原子を環内に含む、4~8員の含窒素飽和ヘテロ環が挙げられる。具体的には、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、パーヒドロアゼピン、イミダゾリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン又はパーヒドロ-1,4-ジアゼピン等が挙げられる。

40

「5~8員の含窒素飽和ヘテロ環」としては、上記4~8員の含窒素飽和ヘテロ環のうち、5~8員のものを挙げることができる。

当該含窒素飽和ヘテロ環が置換される場合の置換基として、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、カルボニル基、ヒドロキシ基又はハロゲン原子、更に好ましくはヒドロキシ基又はハロゲン原子が挙げられ、同一もしくは異なる1~4個の置換基で置換されていてもよい。

【0017】

50

式(1)において、Xは、メチレン、酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂又はNR⁷(R⁷は水素原子又は炭素数1~3のアルキル基を表す)を表す。R⁷は、好ましくは、水素原子又はメチル基を表す。Xは好ましくは、メチレンを表す。

式(1)において、R¹は、好ましくは、水素原子又は炭素数1~4のアルキル基を表す。具体的なR¹としては、メチル基、エチル基、プロピル基又はブチル基が挙げられる。

式(1)において、R²は、水素原子、又は置換もしくは無置換の炭素数1~4のアルキル基を表す。ここで前記アルキル基が置換されている場合の置換基として具体的にはヒドロキシ基が挙げられる。具体的なR²として、好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基又はヒドロキシエチル基等が挙げられる。

10

式(1)において、R³は、好ましくは、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基又は炭素数1~4のアルキルチオ基を表し、更に好ましくは、炭素数1~3のアルキル基又は炭素数1~3のアルコキシ基を表す。具体的なR³として、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基又はブチル基、更に好ましくはメチル基が挙げられる。

【0018】

式(1)において、R⁴として、好ましくは、水素原子、炭素数1~3のアルキル基、炭素数1~3のアルコキシ基、ヒドロキシ基又はハロゲン原子等が挙げられ、更に好ましくは水素原子又はメトキシ基等が挙げられる。

式(1)において、Y¹は、好ましくは、単結合、-(CR⁹R¹⁰)_p-、又は-(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹'R¹⁰')_r'-(R⁹、R¹⁰、R⁹'及びR¹⁰'は独立して水素原子又は炭素数1~4のアルキル基を表す)を表す。ここでR⁹、R¹⁰、R⁹'及びR¹⁰'は好ましくは独立して水素原子又はメチル基を表し、更に好ましくは水素原子を表す。Y¹は、更に好ましくは、単結合又は-(CR⁹R¹⁰)_p-を表す。

20

式(1)において、Y¹が-(CR⁹R¹⁰)_p-を表す場合、pは、好ましくは1~4の整数を表し、更に好ましくは、1、2又は3を表す。

式(1)において、Y¹が-CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q-、又は

【0019】

【化8】



30

を表す場合、q及びq'は、好ましくは、独立して0~3の整数を表し、更に好ましくは、0又は1を表す。

式(1)において、Y¹が-(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹'R¹⁰')_r'-を表す場合、rは、好ましくは0~3の整数を表し、r'は好ましくは1~4の整数を表す。ここでr及びr'の和は5以下であり、更に好ましくはrは0又は1を表し、r'は1又は2を表す。

【0020】

式(1)において、Y¹が単結合又は-(CR⁹R¹⁰)_p-を表す場合、Y²は単結合又は-C(O)-(カルボニル)を表す。

好ましい態様として、Y¹が単結合を表し、Y²が-C(O)-を表す態様が挙げられる。

好ましい態様として、Y¹が-(CR⁹R¹⁰)_p-を表し、Y²が単結合を表す態様が挙げられる。ここでR⁹及びR¹⁰は好ましくは独立して水素原子又はメチル基を表し、更に好ましくは水素原子を表す。また、pは好ましくは1~4の整数を表し、更に好ましくは、1、2又は3を表す。

40

【0021】

本発明の一態様において、式(1)におけるLは、具体的には、炭素数2~4の直鎖アルキレン、更に好ましくは炭素数2もしくは3の直鎖アルキレンを表し、更に好ましくはエチレンを表す。

【0022】

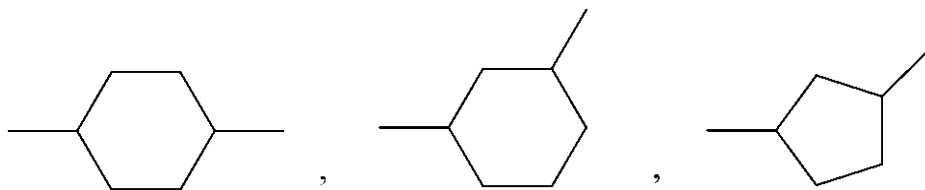
本発明の一態様において、式(1)におけるLは、4~8員のシクロアルカンの二価基を表し、更に好ましくは5もしくは6員のシクロアルカンの二価基を表す。当該二価基と

50

して、具体的には、以下の二価基を例示することができる。

【 0 0 2 3 】

【 化 9 】



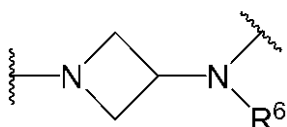
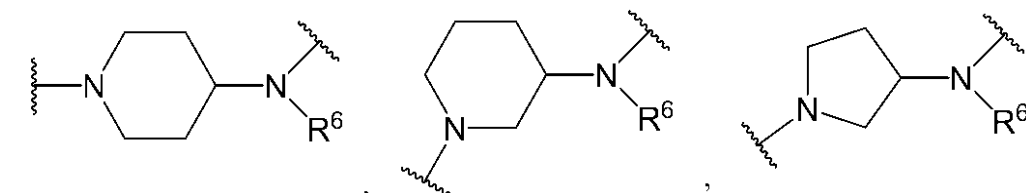
本発明の一態様において、式(1)における R^5 及び R^6 は具体的には、水素原子又は置換もしくは無置換の炭素数1～3のアルキル基を表し、好ましくは、独立して水素原子又は炭素数1～3のアルキル基を表し、更に好ましくは、独立して水素原子又はメチル基を表し、更に好ましくは水素原子を表す。当該アルキル基が置換される場合、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる1～4個の置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 2 4 】

本発明の一態様において、式(1)における R^5 及び R^6 は、どちらか一方が、L中の任意の炭素原子と結合して4～8員の含窒素飽和ヘテロ環を形成していてもよく、好ましくは4～6員の含窒素飽和ヘテロ環を形成していてもよい。 R^5 が、L中の任意の炭素原子と結合して形成する4～8員の含窒素飽和ヘテロ環として、具体的には以下のものを例示することができる。

【 0 0 2 5 】

【 化 1 0 】



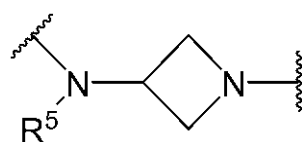
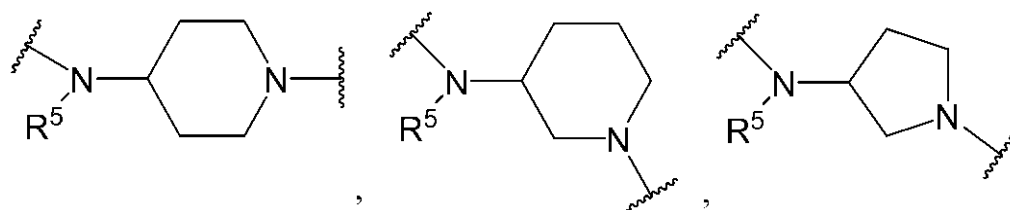
[R^6 は水素原子又は置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基を表す。]

【 0 0 2 6 】

R^6 が、L中の任意の炭素原子と結合して形成する4～8員の含窒素飽和ヘテロ環として、具体的には以下のものを例示することができる。

【 0 0 2 7 】

【 化 1 1 】



[R^5 は水素原子又は置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基を表す。]

【 0 0 2 8 】

10

20

30

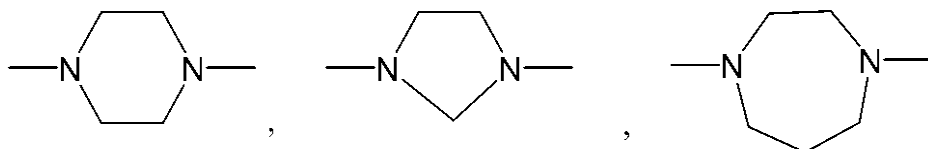
40

50

本発明の一態様において、式(1)における R^5 及び R^6 は、一緒になって置換もしくは無置換の5～8員の含窒素飽和ヘテロ環を形成していてもよく、好ましくは5もしくは6員の含窒素飽和ヘテロ環を形成していてもよい。当該含窒素飽和ヘテロ環として、具体的には以下の式：

【0029】

【化12】



10

で表される含窒素飽和ヘテロ環が挙げられる。

R^5 及び R^6 は、どちらか一方が、L中の任意の炭素原子と結合して形成する4～8員の含窒素飽和ヘテロ環、又は R^5 及び R^6 が一緒になって形成する5～8員の含窒素飽和ヘテロ環が置換されている場合の置換基として、好ましくは、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる1～4個の置換基が挙げられる。

【0030】

式(1)において、mは好ましくは1を表す。

式(1)において、

【0031】

【化13】

20

で表される結合は、独立して単結合又は二重結合を表し、好ましくは、全て単結合であるか又は全て二重結合を表し、更に好ましくは全て二重結合を表す。

【0032】

式(1)で表される化合物の好ましい態様として、式(1)において
Xは、メチレンを表し、

R^1 は炭素数1～4のアルキル基を表し、

R^2 は、水素原子、炭素数1～3のアルキル基、又は、ヒドロキシ基で置換された炭素数1～3のアルキル基を表し、

R^3 は、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のアルコキシ基を表し、

30

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルキル基又は炭素数1～6のアルコキシ基を表し、

Y^1 は、単結合又は $-(CR^9R^{10})_p-$ を表し、

Y^2 は、 $-C(O)-$ を表し、

Lは、炭素数2～6の直鎖アルキレンを表し、

R^5 及び R^6 は、独立して水素原子又は炭素数1～3のアルキル基を表すか、あるいは、 R^5 もしくは R^6 は、どちらか一方が、L中の任意の炭素原子と結合して4～8員の含窒素飽和ヘテロ環を形成するか、又は R^5 は、 R^6 と一緒に置換もしくは無置換の4～8員の含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよく、

mは0又は1、好ましくは1を表し、

40

【0033】

【化14】

は、全て単結合を表すか、又は全て二重結合を表す化合物又はその薬学上許容される塩が挙げられる。

【0034】

式(1)で表される化合物の好ましい態様として、式(1)において

Xは、メチレンを表し、

R^1 は炭素数1～4のアルキル基を表し、

50

R^2 は、水素原子、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、又はヒドロキシ基で置換された炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

R^3 は、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、又は炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ基を表し、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基を表し、

Y^1 は、 $-(CR^9R^{10})_p-$ を表し、

Y^2 は、単結合を表し、

L は、炭素数 2 ~ 6 の直鎖アルキレンを表し、

R^5 及び R^6 は、独立して水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表すか、あるいは、 R^5 もしくは R^6 は、どちらか一方が、 L 中の任意の炭素原子と結合して 4 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環を形成しているか、又は R^5 は、 R^6 と一緒に置換もしくは無置換の 4 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよく、

m は 0 又は 1、好ましくは 1 を表し、

【 0 0 3 5 】

【 化 1 5 】

は、全て単結合を表すか、又は全て二重結合を表す化合物又はその薬学上許容される塩が挙げられる。

【 0 0 3 6 】

式 (1) で表される化合物の好ましい態様として、式 (1) において

X は、メチレンを表し、

R^1 は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表し、

R^2 は、水素原子、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、又は、ヒドロキシ基で置換された炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

R^3 は、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ基を表し、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基を表し、

Y^1 が単結合を表し Y^2 が $-C(O)-$ を表すか、又は Y^1 が $-(CR^9R^{10})_p-$ を表し Y^2 が単結合を表し、

L は、炭素数 2 ~ 6 の直鎖アルキレンを表し、

R^5 及び R^6 は、独立して水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

m は 0 又は 1、好ましくは 1 を表し、

【 0 0 3 7 】

【 化 1 6 】

は、全て単結合を表すか、又は全て二重結合を表す化合物、又はその薬学上許容される塩が挙げられる。

【 0 0 3 8 】

本発明の好適な化合物として、以下の化合物又はその薬学上許容される塩が挙げられる：

(4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[4-[(2-アミノ-4-{[1-ヒドロキシヘキサン-3-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]ベンジル}(メチル)アミノ]エチル}-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエンアミド；

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-アミノ-4-{[1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-3-メトキシベンジル}ピペラジン-1-イル)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエン-1-オン；

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-アミノ-4-{[1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-3-メトキシベンゾイル}ピペラジン-1-イル)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエン-1-オン；

4-[(2-アミノ-4-{[1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)

10

20

30

40

50

メチル]-N-(2-{[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエノイル]アミノ}エチル)-3-メトキシベンズアミド；及び
 4-[(2-アミノ-4-{[1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-N-(2-{[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエノイル](メチル)アミノ}エチル)-3-メトキシベンズアミド。

又は、

(4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[4-[(2-アミノ-4-{[(3S)-1-ヒドロキシヘキサン-3-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]ベンジル}(メチル)アミノ]エチル}-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエンアミド；

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-アミノ-4-{[(2S)-1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-3-メトキシベンジル}ピペラジン-1-イル)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエン-1-オン；

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-アミノ-4-{[(2S)-1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-3-メトキシベンゾイル}ピペラジン-1-イル)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエン-1-オン；

4-[(2-アミノ-4-{[(2S)-1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-N-(2-{[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエノイル]アミノ}エチル)-3-メトキシベンズアミド；及び

4-[(2-アミノ-4-{[(2S)-1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-N-(2-{[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエノイル](メチル)アミノ}エチル)-3-メトキシベンズアミド。

【 0 0 3 9 】

本発明には、上記化合物を複数組み合わせた組成物も包含される。

【 0 0 4 0 】

本明細書において式(1)で示される化合物の薬学上許容される塩としては、例えば、式(1)で示される化合物の酸付加塩又は塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば無機又は有機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸又はマレイン酸等)との酸付加塩等が挙げられる。塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩もしくはカリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

【 0 0 4 1 】

式(1)で表される化合物は、公知化合物を原料として、以下の製造方法で製造することができる。

原料化合物として用いられる化合物は、それぞれ塩として用いてもよい。尚、これらの製造方法は単なる例示であり、有機合成に習熟している者の知識に基づき、適宜、他の方法で製造することができる。

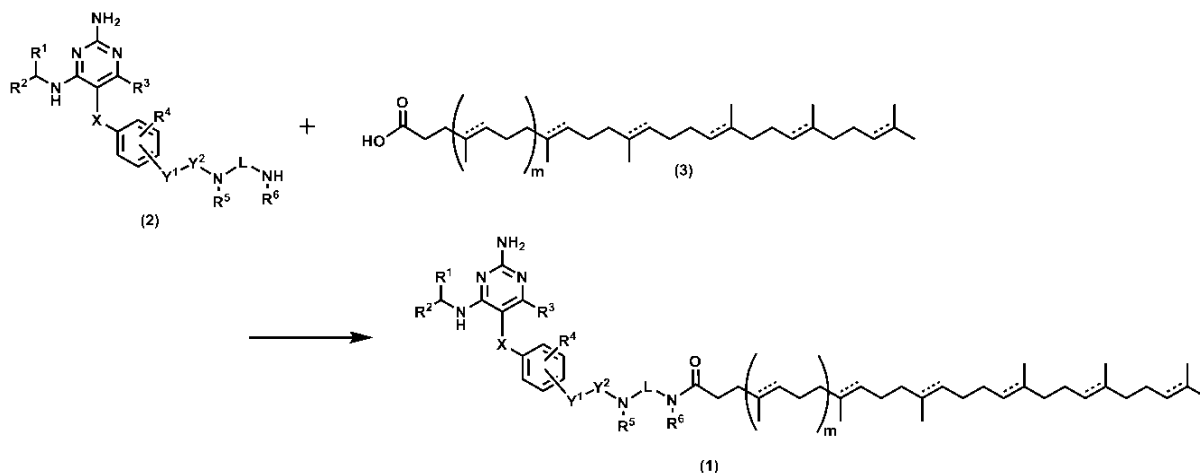
【 0 0 4 2 】

〔化合物(1)の製造方法1〕

式(1)で表される化合物又はその塩は、例えば下記に示す方法によって製造される。

【 0 0 4 3 】

【化 17】



10

化合物(3)を不活性溶媒中、縮合剤を用いて、必要に応じて塩基の存在下に、化合物(2)と反応させることにより、化合物(1)を製造することができる。

塩基としては、有機化学反応において塩基として当業者が使用するものであれば特に限定されないが、例えば、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン等の有機塩基；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(3)に対して通常0.1~100当量用いることができるが、好ましくは、1~5当量である。

20

縮合剤としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善)22巻に記載されているもの等が挙げられる。例えば、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジド等のリン酸エステル類；1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(WSC・HCl)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等のカルボジイミド類；2,2'-ジピリジルジスルフィド等のジスルフィド類とトリフェニルホスフィンのようなホスフィン類の組み合わせ；N,N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド(BOPCl)等のリンハライド類；アゾジカルボン酸ジエチル等のアゾジカルボン酸ジエステルとトリフェニルホスフィン等のホスフィンの組み合わせ；2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨーダイド等の2-ハロ-1-低級アルキルピリジニウムハライド類；1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)；ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)；ジエチルホスホリルシアニド(DEPC)；2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムテトラフルオロボレート(CIB)等のテトラフルオロボレート類；2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PYBOP)、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)等のホスフェート類等が挙げられる。

30

40

不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；ヘキサン、ヘプタン、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；アセトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、N,N'-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられ、これらの混合物であってもよい。反応温度は、特に限定されないが、好ましくは約-70~100の範囲から選択され、さらに好ましくは0~40である。

50

また、化合物(3)を、ハロゲン化試薬(例えば、1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロペニルアミン、オキシ塩化リン、三塩化リン、塩化チオニル、五塩化リン等が挙げられる。)を用いて、酸ハライドに導いた後、不活性溶媒中、必要に応じて塩基の存在下、化合物(2)と反応させることにより、化合物(1)を製造することもできる。

不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；ヘキサン、ヘプタン、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；メチルエチルケトン、アセトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、N,N'-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド等の非プロトン性溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン等の有機塩基が挙げられる。ハロゲン化試薬は、化合物(3)に対して、0.1~100当量用いることができるが、好ましくは、0.8~3当量用いることができる。反応温度は、特に限定されないが、好ましくは約-30~60の範囲から選択される。

化合物(3)は、当業者に周知の方法(Org. Biomol. Chem. 2011, 9, 4367を参照)に従って製造することができる。

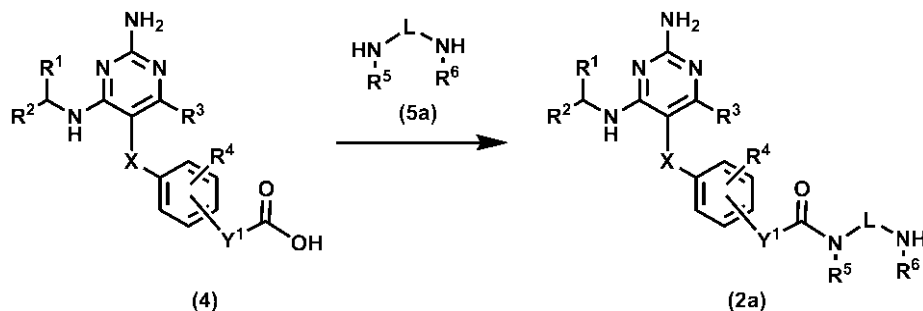
【0044】

〔化合物(2)の製造方法1〕

化合物(2)においてY²が-C(=O)-を表す化合物(2a)又はその塩は、下記に示す方法で製造することができる。

【0045】

【化18】



[式中、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y¹及びLは、前記と同義である。]

化合物(2a)は、化合物(4)と化合物(5a)から、化合物(1)の製造方法に記載の方法に従って、合成することができる。

化合物(4)は、当業者に周知の方法(例えば、国際公開パンフレット第W02009/067081号、同第W02010/133885号に記載の方法)に従い製造することができる。

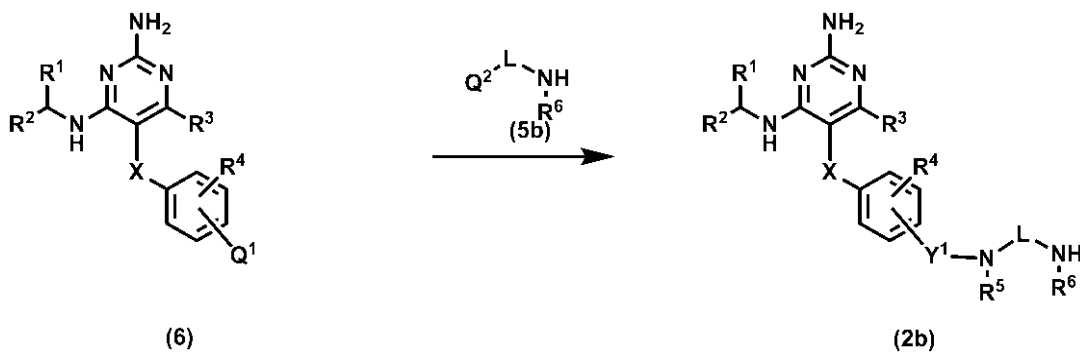
【0046】

〔化合物(2)の製造方法2〕

化合物(2)においてY²が単結合を表す化合物(2b)は、例えば以下の式で表される製造方法により、製造することができる。

【0047】

【化 19】

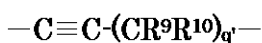


10

[式中、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びLは、前記と同義であり、 Y^1 は、 $-(CR^9R^{10})_p-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(CR^9R^{10})_q-$ 、又は、

【0048】

【化 20】



(p 、 q 及び q' は前記と同義である)を表し、 Q^1 及び Q^2 は、(1) Q^1 が $-\text{Y}^1\text{NHR}^5$ を表し Q^2 が CHO を表すか、(2) Q^1 が $-\text{Y}^{1'}-\text{CHO}$ (ここで、 $Y^{1'}$ は存在しないかあるいはアルキレンを表し、 $-\text{Y}^{1'}-(\text{CR}^9\text{R}^{10})-$ が、 $-\text{Y}^1-$ に相当する)を表し Q^2 が $-\text{CH}_2\text{NHR}^5$ を表す。]

化合物(2b)は、化合物(6)と化合物(5b)を、当業者に周知されている還元的アミノ化反応の条件によって縮合することにより製造することができる。具体的には、溶媒中、アルデヒド化合物及びアミン化合物を酢酸等の酸存在下又は非存在下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤と反応させることにより、化合物(2b)を製造することができる。

20

化合物(6)は、当業者に周知の方法(例えば、国際公開パンフレット第W02010/133885号、同第W02012/066335号、同第W02012/066336号に記載の方法)に従い製造することができる。

【0049】

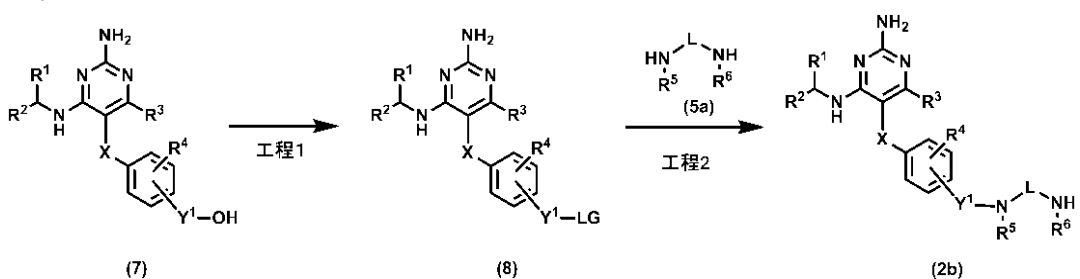
〔化合物(2)の製造方法3〕

化合物(2b)又はその塩は、下記に示す方法でも製造することができる。

30

【0050】

【化 21】



40

[式中、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びLは、前記と同義であり、 Y^1 は、 $-(CR^9R^{10})_p-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(CR^9R^{10})_q-$ 、

【0051】

【化 22】



、又は $-(CR^9R^{10})_r-\text{O}-(\text{CR}^{9'}R^{10'})_{r'}$ 、 $-(R^9, R^{10}, R^{9'}, R^{10'}, p, q, q', r$ 及び r' は前記と同義である)を表し、LGは脱離基を表す]

【0052】

工程 1

50

化合物(7)は、当業者に周知の方法(国際公開パンフレット第W02010/133885号、同第W02012/066336号等を参照)に従い製造することができる。化合物(8)の脱離基LGは、当業者に周知されている脱離基であれば特に限定はなく、ハロゲン原子又はアルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基等を適宜用いることができる。化合物(8)は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下に、化合物(7)を塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル等と反応させることにより、製造することができる。反応温度は、特に限定されないが、好ましくは約0 ~ 120 の範囲から選択される。

【0053】

10

工程2

化合物(2b)は、化合物(8)を不活性溶媒中、塩基存在下で化合物(5a)と反応させることにより製造することができる。

塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(8)に対して通常0.1 ~ 100当量用いることができるが、好ましくは、1 ~ 3当量用いることができる。

20

不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；ヘキサン、ヘプタン、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒；アセトニトリル、N,N'-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒が挙げられ、これらの混合物であってもよい。反応温度は、特に限定されないが、好ましくは約0 ~ 120 の範囲から選択される。

【0054】

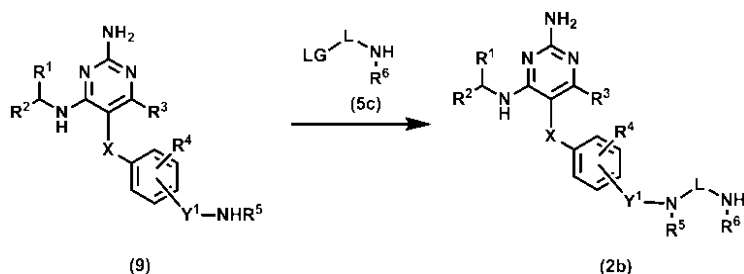
〔化合物(2)の製造方法4〕

化合物(2b)又はその塩は、下記に示す方法でも製造することができる。

30

【0055】

【化23】



40

[式中、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は前記と同義であり、Lは、置換もしくは無置換の炭素数2 ~ 6のアルキレンを表し、Y¹は、単結合、-(CR⁹R¹⁰)_q-、-CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q-、

【0056】

【化24】



、又は-(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹'R¹⁰')_r-、-(R⁹、R¹⁰、R⁹'、R¹⁰'、q、q'、r及びr'は前記と同義である)を表し、LGは脱離基を表す]

化合物(2b)は、化合物(9)と化合物(5c)を用い、化合物(2)の製造方法3

50

に記載されている工程 2 と同様の方法によって、製造することができる。

化合物 (9) は、当業者に周知の方法 (国際公開パンフレット第 WO2010 / 133885 号、同第 WO2012 / 066336 号等を参照) に従い製造することができる。

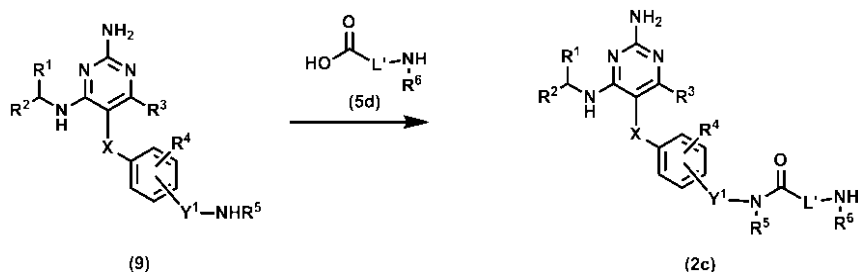
【 0 0 5 7 】

〔化合物 (2) の製造方法 5 〕

化合物 (2 c) 又はその塩は、例えば下記に示す方法で製造することができる。

【 0 0 5 8 】

【 化 2 5 】



10

[式中、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は前記と同義であり、L' は、置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 5 のアルキレン基を表し、Y¹は、単結合、- (CR⁹R¹⁰)_p -、- CH=CH - (CR⁹R¹⁰)_q -、

【 0 0 5 9 】

【 化 2 6 】



、又は、- (CR⁹R¹⁰)_r - O - (CR^{9'}R^{10'})_{r'} - (R⁹、R¹⁰、R^{9'}、R^{10'}、p、q、r 及び r' は前記と同義である) を表す]

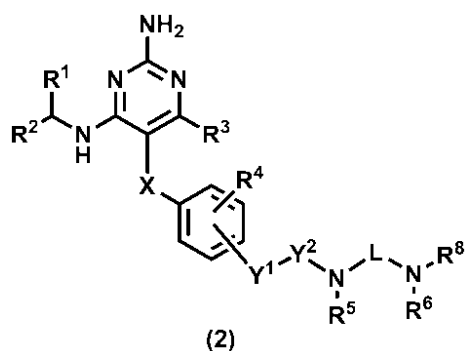
化合物 (2 c) は、化合物 (9) と化合物 (5 d) を用い、化合物 (1) の製造方法に記載されている方法によって、製造することができる。

【 0 0 6 0 】

本発明は、上記製造方法における製造中間体を包含する。具体的には、式 (2) :

【 0 0 6 1 】

【 化 2 7 】



40

[Xは、メチレン、酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂ 又は NR⁷ (R⁷ は水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表す) を表し、

R¹ 及び R² は、独立して、水素原子又は置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表し、前記アルキル基が置換されている場合には、以下の群:

ヒドロキシ基、ハロゲン原子及び炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、

から選択される同一もしくは異なる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてよく、

R³ は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基又は炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基を表し、

R⁴ は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基又はシアノ基を表し、

50

Y^1 は、単結合、 $-(CR^9R^{10})_p-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(CR^9R^{10})_q-$ 、

【 0 0 6 2 】

【 化 2 8 】

$-\text{C}\equiv\text{C}-(CR^9R^{10})_q-$

、又は、 $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^9R^{10})_r-$ 、 $-(R^9, R^{10}, R^9 \text{ 及び } R^{10})$ は独立して水素原子又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す)を表し、

Y^2 は、単結合又は $-\text{C}(\text{O})-$ を表し、

Lは、置換もしくは無置換の炭素数 2 ~ 6 の直鎖アルキレン又は 4 ~ 8 員のシクロアルカンの二価基を表し、

10

前記直鎖アルキレン、又はシクロアルカンが置換されている場合には、以下の群：炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

L中の直鎖アルキレンにおける任意の 1 つのメチレン基はカルボニル基で置き換えられてもよく、

R^5 及び R^6 は、独立して水素原子、置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表すか、あるいは、 R^5 もしくは R^6 のどちらか一方が、L中の任意の炭素原子と結合して 4 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環を形成しているか、又は、 R^5 及び R^6 が一緒になって置換もしくは無置換の 5 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよく、

前記アルキル基が置換される場合、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

20

前記 4 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環又は前記 5 ~ 8 員の含窒素飽和ヘテロ環が置換される場合、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、カルボニル基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子から選択される同一もしくは異なる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、

pは 1 ~ 6 の整数を表し、

q及びq'は独立して、0 ~ 4 の整数を表し、

rは 0 ~ 5 の整数を表し、r'は 1 ~ 5 の整数を表し、r及びr'の和が 5 以下であり、 Y^2 が単結合の場合、r'は 2 以上の整数を表し、

30

R^8 は、水素原子又はアミノ基の保護基を表す。]

で示される、化合物又はその塩が挙げられる。

式(2)中 R^8 における保護基としては、特に限定はなく、アミノ基の保護基として汎用される基が挙げられる。具体的には、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基等のカーバメート類、ベンジル基、ノシル基等のスルホン類、フタルイミド等のイミド類等を例示することができる。

本発明の任意の製造工程において、反応試薬における特定の官能基(ヒドロキシ基又はアミノ基等)を保護基で保護する必要がある場合は、適宜当業者に周知の方法で、適当な段階で、1又はそれ以上の保護基による保護・脱保護を行うことができる。

【 0 0 6 3 】

40

官能基の保護と脱保護は、「Protective Groups in Organic Chemistry」(J.W.F. McO mie編, Plenum Press (1973))、「Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition」(T.W. Greene及びP.G.M. Wuts著, Wiley-Interscience (1999))に記載されている。

【 0 0 6 4 】

本発明は、製薬的に許容し得る希釈剤又は担体を組み合わせて、上に定義した式(1)で示される化合物又はその薬学上許容される塩を含有する医薬組成物を提供する。

当該医薬組成物は、免疫賦活活性を有する有効成分の免疫賦活活性を維持もしくは増強するためのアジュバントとして用いることができる。

すなわち、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、抗原特異的抗体、詳しくは

50

抗原特異的IgG、さらに詳しくはTh1型抗原特異的IgG（例えばIgG2c）を誘導又は亢進する活性を有する。

また、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、CD4陽性（すなわち、MHC class 2拘束性）及び/又はCD8陽性（すなわち、MHC Class 1拘束性）Tリンパ球を誘導又は亢進する活性を有する。

また、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、MHC拘束性抗原特異的なTリンパ球を誘導又は亢進する活性を有する。

また、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、メモリーTリンパ球、詳しくはCD8陽性エフェクターメモリーTリンパ球を誘導又は亢進する活性を有する。

また、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、哺乳動物に投与された場合、全身性炎症性メディエーター誘導、すなわち血中のインターフェロン- α 、インターフェロン- γ 、IL-6又はIP-10等の濃度を上昇させる作用が、同投与量のスクワレン構造を含まない化合物よりも低いという特徴を有する。

当該医薬組成物は抗原を含有し得る。当該抗原としては、腫瘍抗原タンパク質、又は当該腫瘍抗原タンパク質由来の腫瘍抗原ペプチド（例えばNY-ESO-1、MAGE-3、WT1又はHer2/neu）、抗体の超可変領域、病原体由来抗原、例えばウイルスもしくは細菌等の病原体由来のタンパク質又はその部分ペプチド等が挙げられ、さらにこれらの抗原と担体との複合体等も本明細書における抗原の範疇に含まれる。このような複合体としては、抗原（タンパク質、ペプチド）が挙げられるがこれらに限定されない）が担体となるタンパク質と当業者に周知のリンカーを介して化学的に架橋されたもの、抗原がウイルス様粒子（Virus-like Particle; VLP）に含まれるもの等が挙げられる。従って、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、前記抗原と組合せて用いることで、癌又はウイルスもしくは細菌等の感染症の治療又は予防のための薬剤として有用である。

【0065】

また、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、他の免疫学的あるいは免疫反応を誘導する治療方法において免疫賦活作用を補助するためのアジュバントとして用いることができる。具体的な治療方法として、例えば、患者の腫瘍細胞の免疫原性を増大させるためのex vivoおよびin vivoアプローチ（例えばインターロイキン2、インターロイキン4又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子等のサイトカインでのトランスフェクション）、T細胞アネルギーを低下させるためのアプローチ、トランスフェクト免疫細胞（例えばサイトカイントランスフェクト樹状細胞）を使用したアプローチ、サイトカイントランスフェクト腫瘍細胞株を使用したアプローチ、免疫抑制細胞（例えば、制御性T細胞、骨髄由来抑制細胞又はIDO（インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ）発現樹状細胞）の機能を減少させるためのアプローチ、免疫反応を誘導する放射線療法等が挙げられる。

【0066】

当該医薬組成物の投与経路としては、例えば非経口投与、具体的には、血管内（例えば静脈内）、皮下、皮内、筋肉内、経鼻、経皮投与が挙げられる。

【0067】

一態様において、本発明の医薬組成物は、式（1）で表される化合物又はその薬学上許容される塩及び薬学上許容される希釈剤もしくは担体を含有し得る。

【0068】

本発明の医薬組成物の形態としては、注射用又は点鼻用の液剤、又は前記液剤を凍結乾燥して調製される凍結乾燥製剤等が挙げられる。

注射用液剤としては、例えば水性の溶液及び油状組成物を含むエマルション、リポソーム製剤、有効成分及び/又は式（1）で表される化合物又はその薬学上許容される塩を水に溶解又は分散させた水性溶液製剤もしくは水性懸濁液剤、又は有効成分及び/又は式（1）で表される化合物又はその薬学上許容される塩を油に溶解又は分散させた油性溶液製剤もしくは油性懸濁液剤等が挙げられる。

点鼻用液剤としては、例えば水性の溶液及び油状組成物を含むエマルション、リポソーム製剤、又は有効成分及び/又は式（1）で表される化合物又はその薬学上許容される塩

10

20

30

40

50

を水に溶解又は分散させた水性溶液製剤もしくは水性懸濁液剤等が挙げられる。

ここで水性の溶液、水性溶液製剤もしくは水性懸濁液剤としては、注射用蒸留水、適宜緩衝剤、pH調節剤、安定化剤、等張化剤又は乳化剤を含む水溶液もしくは水性懸濁液等が挙げられる。

油状組成物、油性溶液製剤もしくは油性懸濁液剤としては、植物性油脂、動物性油脂、炭化水素類、脂肪酸エステル類等を含む組成物が挙げられ、更に具体的にはスクワレン、スクワラン等を含む組成物が挙げられる。

エマルションとしては、水中油型エマルション、又は、油中水型エマルションを用いることができる。水中油型エマルションに用いられる油としては、式(1)で示される化合物(又はその薬学上許容される塩)を、溶解又は均一に分散できる成分であれば特に限定はされないが、植物性油脂、動物性油脂、炭化水素類、脂肪酸エステル類等が挙げられ、好ましくはスクワレン、スクワラン等が挙げられる。油中水型エマルションに用いられる油としては、式(1)で示される化合物(又はその薬学上許容される塩)を、溶解又は均一に分散できる成分であれば特に限定はされないが、植物性油脂、動物性油脂、炭化水素類、脂肪酸エステル類等が挙げられる。

10

具体的には、0.1~10重量%のスクワレンを含む水中油型エマルションが挙げられる。一態様として、0.001~1重量%の式(1)で表される化合物又はその薬学上許容される塩、及び1~10重量%のスクワレンを含む水中油型エマルションが挙げられる。当該水中油型エマルションは更に1又は複数の界面活性剤又は緩衝剤を含んでいてもよい。当該界面活性剤としては、ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、多価アルコール脂肪酸エステル類、脂肪酸エステル類等が挙げられ、均一な乳化状態を維持するのに適切な成分、配合比率であれば特に限定はされないが、例えば、0.1~5重量%のポリソルベート80、0.1~5重量%のトリオレイン酸ソルビタン(例えばSpan 85(登録商標))等が挙げられる。また、緩衝剤としてはリン酸塩、有機酸塩等が挙げられる。

20

【0069】

凍結乾燥製剤を調製する場合、適宜、賦形剤を添加することができる。当該賦形剤としては、糖類、糖アルコール類、アミノ酸類、塩化ナトリウム等が挙げられ、良好な凍結乾燥ケーキ又は凍結乾燥粉末を形成するのに適切な成分、配合比率であれば特に限定はされないが、例えば、0.1~20%のマニトール等が挙げられる。

30

【0070】

本発明の医薬組成物は、他の添加剤を更に含んでいてもよく、当該添加剤としては、例えば、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤、無痛化剤等が挙げられる。

【0071】

式(1)の化合物又はその薬学上許容される塩は、抗原物質(免疫原)と同時又は時間差で投与することができ、その投与量は、温血動物に対し、通常5~5000mg/m²(体表面積)、即ち、約0.1ng/kg~100mg/kg、の範囲の単位用量にて投与し、これは通常、予防もしくは治療上有効な用量をもたらす。注射剤、錠剤又はカプセルのような単位投与形態は、通常、例えば1ng~250mgの活性成分を含有する。好ましくは、1日あたり1ng~50mg/kgの範囲の投与量で用いられる。但し、この1日あたりの用量は、処置を受ける宿主、具体的な投与経路および処置される疾患の重症度によって変更する必要もある。したがって、至適用量は、個別の患者もしくは温血動物を処置する施術者が決定することもできる。

40

【0072】

本明細書において用いられる「治療」は、疾患の症状のいずれか、幾つか又はすべてを全体的に又は部分的に緩和すること、又は病態の進行を阻止もしくは遅延させることを含む意味で用いられる。

【0073】

本明細書において用いられる「予防」は、疾患の一次予防(疾患の発症を防ぐ)又は二次予防(疾患の発症後、症状が緩和された患者又は病気が治癒した患者に対して再発を防

50

ぐ、再発防止)を含む意味で用いられる。

【0074】

本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、in vitroもしくはin vivoで免疫アジュバント活性を有するため、ワクチンアジュバントとして、抗原の免疫原性 (immunogenicity) を維持もしくは増強させるために有用である。

【0075】

本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、疾患の治療薬もしくは予防剤である免疫賦活物質 (免疫刺激物質)、すなわち抗原特異的免疫反応を誘導する物質の作用を維持もしくは向上させるために用いることができる。

本発明の化合物もしくはその薬学上許容される塩、及び抗原特異的免疫反応を増強させる物質 (抗原ともいう) を含む医薬組成物も、本発明の一態様である。当該抗原としては、特に限定はないが、抗原タンパク質又は該抗原タンパク質に由来する抗原ペプチド (部分ペプチド)、さらにこれらと担体との複合体が挙げられる。

【0076】

本発明の特定の実施形態では、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、癌免疫療法のための腫瘍抗原タンパク質又は腫瘍抗原ペプチドと組合せて投与することにより、癌を治療もしくは予防することができる。癌としては、例えば、膀胱癌、頭頸部癌、前立腺癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、腸および大腸癌、胃癌、皮膚癌および脳腫瘍などの一般的な癌、骨髄 (白血病を含む) およびリンパ増殖系に影響を及ぼす悪性疾患 (ホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫等) 等が挙げられる。ここで癌の治療もしくは予防には、転移性疾患および腫瘍再発防止、並びに腫瘍随伴症候群の予防および治療が含まれる) 。

【0077】

抗原としては、特に限定はないが、例えばMAGE (Science, 254:p1643 (1991))、gp100 (J.Exp.Med., 179:p1005(1994))、MART-1(Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 91:p3515 (1994))、チロシナーゼ (J.Exp.Med., 178:p489 (1993))、MAGE関連タンパク質群 (J.Exp.Med., 179:p921 (1994))、 β -カテニン (J.Exp.Med., 183:p1185(1996))、CDK4 (Science, 269 :p1281(1995))、HER2/neu(J.Exp.Med., 181:p2109(1995))、変異型p53 (Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 93:p14704(1996))、CEA (J.Natl.Cancer.Inst., 87:p982(1995))、PSA (J.Natl.Cancer.Inst., 89:p293(1997))、WT1(Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 101:p13885(2004))、HPV由来抗原 (J.Immunol., 154:p5934(1995))、EBV由来抗原 (Int.Immunol., 7:p653(1995)) 等が挙げられる。

癌抗原に由来する腫瘍抗原ペプチドとしては、特に限定はないが、例えば、MAGEA3ペプチド168-176 (Coulie PG et al., Immunol. Rev. 188:33(2002))、gp100ペプチド209-217 (Rosenberg SA et al., Nat. Med. 4:321(1998))、gp100ペプチド280-288 (Phan GQ et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:8372(2003))、Melan-Aペプチド27-35 (Cormier JN et al., Cancer J. Sci. Am. 3:37(1997))、Melan-Aペプチド26-35、Tyrosinaseペプチド1-9、Tyrosinaseペプチド368-376、gp100ペプチド280-288、gp100ペプチド457-466 (Jager E et al., Int. J. Cancer 67:54(1996))、HER-2ペプチド369-384、HER-2ペプチド688-703、HER-2ペプチド971-984 (Knutson KL et al., J. Clin. Invest. 107:477(2001))、MAGE-A12ペプチド170-178 (Bettinotti MP et al., Int. J. Cancer 105:210(2003)) 等が挙げられる。

【0078】

また、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、感染症予防ワクチンの有効成分と組合せて投与することにより、種々の感染症、例えば、生殖器疣、尋常性疣贅、足底疣贅、B型肝炎、C型肝炎、単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属腫、天然痘、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、ヒトパピローマウイルス (HPV)、RSウイルス、ノロウイルス、サイトメガロウイルス (CMV)、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)、ライノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザ、パラインフルエンザなどのウイルス疾患；結核、マイコバクテリウムアビウム、ハンセン病などの細菌性疾患；真菌症、ク

ラミジア、カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス髄膜炎、ニューモシスチス・カリニ、クリプトスポリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、マラリア、トリパノソーム感染およびリーシュマニア症等の感染を予防することができる。感染症予防ワクチンの有効成分としては、特に限定はないが、感染症の原因となる細菌、真菌、原虫、ウイルス等の微生物・病原体由来の物質が挙げられ、例えば、抗原タンパク質、当該タンパク質由来の抗原ペプチド（部分ペプチド）、多糖、脂質、及びそれらの組合せ等、又は前記微生物・病原体由来の物質及び担体の組合せが挙げられる。

【 0 0 7 9 】

ウイルス抗原に由来するウイルス抗原ペプチドとしては、特に限定はないが、例えば、インフルエンザマトリックスプロテインペプチド58-66 (Jager E et al., Int. J. Cancer 67:54(1996))、HPV16 E7ペプチド86-93 (van Driel WJ et al., Eur. J. Cancer 35:946(1999))、HPV E7ペプチド12-20 (Scheibenbogen C et al., J. Immunother 23:275(2000))、HPV16 E7ペプチド11-20 (Smith JW 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)) 等が挙げられる。

【 0 0 8 0 】

本発明において用いられる担体とは、抗原タンパク質もしくは抗原ペプチドを化学的及び/又は物理的に結合させる物質であり、タンパク質や脂質等が挙げられ、特に限定はないが、例えば、CRM197 (Vaccine. 2013 Oct 1;31(42):4827-33)、KLH (Cancer Immunol Immunother. 2003 Oct;52(10):608-16)、ウイルス様粒子 (PLoS ONE 5(3): e9809) やリポソーム (J Liposome Res. 2004;14(3-4):175-89) が挙げられる。

【 0 0 8 1 】

抗原タンパク質は、Molecular Cloning 2nd Edt., Cold Spring Harbor Laboratory Press(1989)等の基本書に従って、抗原タンパク質をコードするcDNAをクローニングし宿主細胞で発現させることにより調製することができる。

【 0 0 8 2 】

抗原ペプチドの合成については、通常のペプチド化学において用いられる方法に準じて行うことができる。該合成方法としては、文献（ペプタイド・シンセシス (Peptide Synthesis), Interscience, New York, 1966; ザ・プロテインズ (The Proteins), Vol. 2, Academic Press Inc., New York, 1976) などに記載されている方法が挙げられる。

【 0 0 8 3 】

本発明は、更に、以下を含んでいるキットを提供する：

- a) 式 (1) で示される化合物、又はその薬学上許容し得る塩；
- b) 抗原；および
- c) 前記 a) 及び b) の単位投与形態を合わせて又は独立して入れるための容器もしくはデバイス。

ここで、抗原としては、ワクチンの有効成分として用いられ得る抗原であれば特に限定はないが、上述の抗原タンパク質又は該抗原タンパク質に由来する抗原ペプチド（部分ペプチド）等、さらにこれらと担体との複合体等が挙げられる。

【 0 0 8 4 】

本発明の一態様として、ワクチンアジュバントの製造のための式 (1) で示される化合物、又はその薬学上許容し得る塩の使用を提供する。

また、本発明の一態様として、疾患又は状態の処置のためのワクチンの製造における、ワクチンアジュバントとしての、上で定義した式 (I) で示される化合物、又はその薬学上許容し得る塩の使用を提供する。

【 0 0 8 5 】

さらに、本発明の一態様として、上で定義した式 (I) で示される化合物、又はその薬学上許容し得る塩を、抗原とともに患者に投与する工程を含む、疾患の治療、進行防止又

10

20

30

40

50

は予防方法を提供する。

【 0 0 8 6 】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。

【実施例】

【 0 0 8 7 】

THF：テトラヒドロフラン

EtOAc：酢酸エチル

NMP：N-メチルピロリジノン

TEA：トリエチルアミン

10

【 0 0 8 8 】

高速液体クロマト質量分析 (L C M S) の測定条件は、以下の通りであり、観察された質量分析の値 [M S (m / z)] を M + H で示す。

M S 検出器： L C M S - I T - T O F

H P L C： Shimadzu Nexera X2 LC 30AD

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

流速： 1.2 ml / min

測定波長： 254 nm

移動層： A 液； 0.1 % ギ酸水溶液

20

B 液；アセトニトリル

タイムプログラム：

ステップ 時間 (分)

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

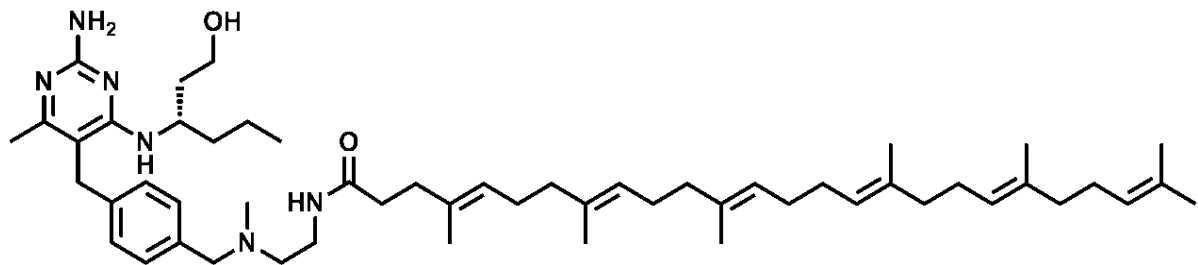
【 0 0 8 9 】

(実施例 1)

(4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[[4-[(2-アミノ-4-[(3S)-1-ヒドロキシヘキサン-3-イル]アミノ]-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]ベンジル}(メチル)アミノ]エチル}-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエンアミド

30

【化 2 9】

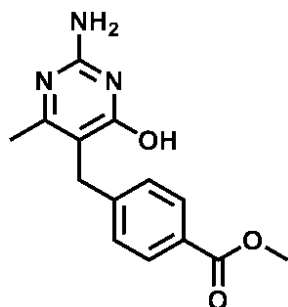


【 0 0 9 0 】

40

工程 1

【化 3 0】



50

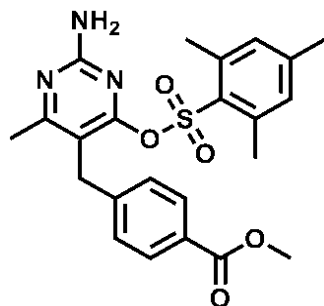
公知化合物であるメチル 4-(2-(エトキシカルボニル)-3-オキソブチル)ベンゾエート(3.56g, 12.8mmol)とグアニジンカルボネート(4.61 g, 25.6 mmol)をメタノール(23 ml)に溶解し、加熱還流下7時間撹拌した。反応溶液を放冷した後、水30 ml、酢酸(0.660 ml, 11.5 mmol)を加え、析出した固体をろ取した。得られた固体をTHFに懸濁させて加熱還流下1時間撹拌し、反応溶液を放冷した後ろ取した。この固体をTHF洗浄し、乾燥させることで、目的物(1.62 g, 46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) δ 2.00 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.35(1H, br), 7.31 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

【0091】

工程 2

【化31】



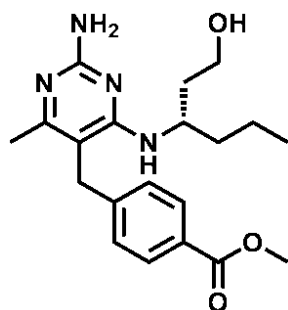
工程1で得た化合物(1.62 g, 5.93 mmol)とN,N,N',N'-テトラメチル-1,3-プロパンジアミン(1.41 ml, 8.89 mmol)をTHF(24 ml)に懸濁させ、2-メシチレンスルホニルクロリド(1.94 g, 8.89 mmol)を加えて、室温で20時間撹拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた固体をエーテル、ヘキサンで洗浄し、乾燥させることで目的物(2.69 g, 99.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

【0092】

工程 3

【化32】



メチル 4-((2-アミノ-4-((メシチルスルホニル)オキシ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)ベンゾエート(3.6 g, 8.0 mmol)をプロピオニトリル(80 ml)に溶解し、(S)-(+)-3-アミノ-1-ヘキサノール(5.6 g, 48 mmol)、トリフルオロ酢酸(1.2 ml, 16 mmol)を加え110に加熱した。36時間撹拌後室温に戻し、減圧濃縮後残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル:メタノール=20:1 ~ 5:1)で精製し、目的物(2.1 g, 71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

【0093】

工程 4

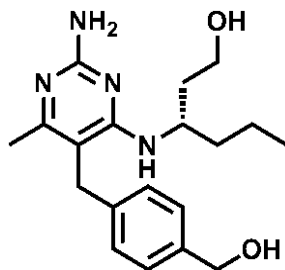
10

20

30

40

【化 3 3】



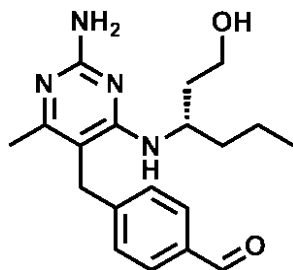
(S)-メチル 4-((2-アミノ-4-((1-ヒドロキシヘキサン-3-イル)アミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)ベンゾエート] (2.1 g, 5.6 mmol) をテトラヒドロフラン (56 mL) / メタノール (5.6 mL) に溶解し水素化ホウ素リチウム (3M テトラヒドロフラン溶液) (5.6 mL, 17 mmol) を加え 60 に加熱した。2時間攪拌後、水素化ホウ素リチウム (3M テトラヒドロフラン溶液) (5.6 mL, 17 mmol) を追加し、さらに 60 で 2時間攪拌した。0 に冷却後、4 N 塩酸 (30 mL) を加え室温で 1時間攪拌し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより粗目的物 (1.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H).

【0094】

工程 5

【化 3 4】



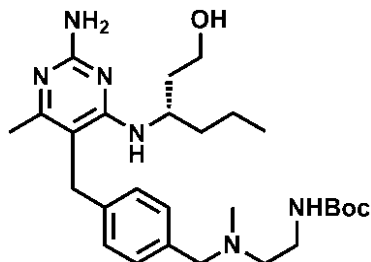
(S)-3-((2-アミノ-5-(4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-6-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)ヘキサン-1-オール (1.2g, 3.5 mmol) をクロロホルム (35 mL) / メタノール (3.5 mL) に溶解し、二酸化マンガン (3.1 g, 35 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール = 99:1 ~ 4:1) で精製し、目的物 (0.72 g, 37 % (2工程)) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

【0095】

工程 6

【化 3 5】



(S)-4-((2-アミノ-4-((1-ヒドロキシヘキサン-3-イル)アミノ)-6-メチルピリミジン-5-

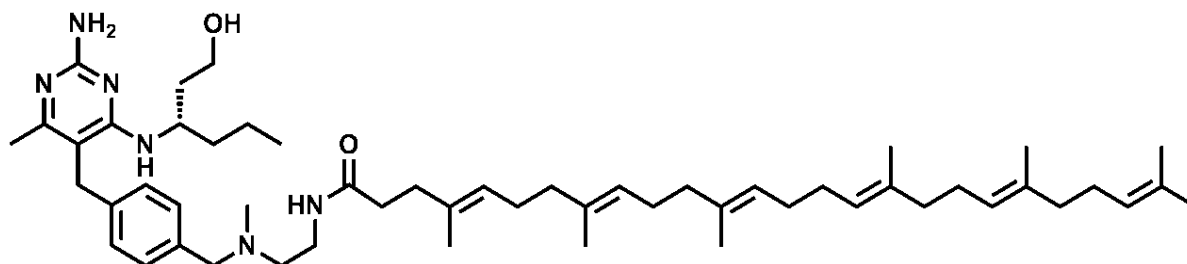
イル)メチル)ベンズアルデヒド (0.28 g, 0.82 mmol)をクロロホルム (8 mL)に溶解し、*t*-ブチル (2-(メチルアミノ)エチル)カルバメート (0.29 g, 1.6 mmol)、酢酸 (0.23 mL, 4.1 mmol)及びトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(0.52 g, 2.5 mmol)を加えた。室温で一晩撹拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し残渣をアミノシリカゲルカラム (酢酸エチル：メタノール = 99:1 ~ 95:5) で精製し、粗目的物 (0.23 g, 56 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

【 0 0 9 6 】

工程 7

【 化 3 6 】



(S)-*t*-ブチル (2-((4-((2-アミノ-4-((1-ヒドロキシヘキサン-3-イル)アミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)ベンジル)(メチル)アミノ)エチル)カルバメート(0.150 g, 0.29 mmol)をクロロホルム (4 mL)に溶解し、塩化水素 (4Mシクロペンチルメチルエーテル溶液(2.2 ml, 8.80 mmol))を加えた。室温で1時間撹拌させた後、減圧濃縮した。(4E, 8E, 12E, 16E, 20E)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエン酸(123 mg, 0.262 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-*b*]ピリジン-1-イウム3-オキシド・ヘキサフルオロホスファート(150 mg, 0.393 mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.137 ml, 0.787 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (3 ml)に溶解し5分撹拌させた後、粗生成物をN,N-ジメチルホルムアミド (3 ml)で溶解させた溶液を加えた。室温で一晩撹拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し残渣をアミノシリカゲルカラム (クロロホルム：メタノール = 99:1 ~ 90:10) で精製し、目的物 (80 mg, 32 %) を得た。

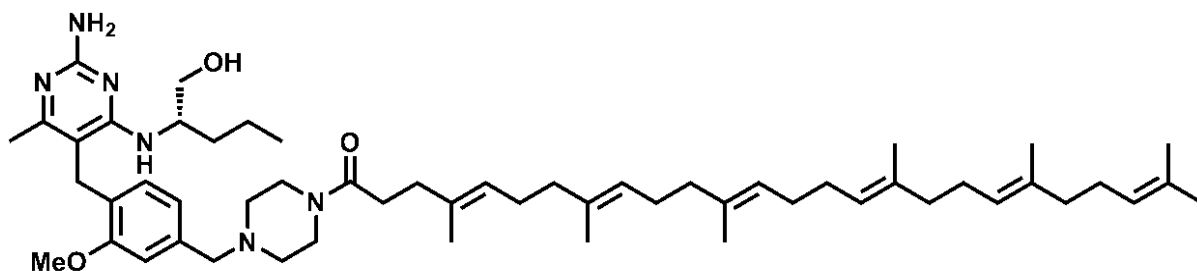
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.71 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 0.92-1.83 (m, 27H), 1.95-2.08 (m, 20H), 2.18-2.32 (m, 10H), 2.46 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2H), 3.28-3.43 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.64-3.81 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.48-4.58 (br, 2H), 5.06-5.17 (m, 6H), 5.94-6.04 (br, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0\text{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

【 0 0 9 7 】

(実施例 2)

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-アミノ-4-[(2S)-1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-3-メトキシベンジル}ピペラジン-1-イル)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエン-1-オン

【化 3 7】



10

公知化合物である(S)-4-((2-アミノ-4-((1-ヒドロキシペンタン-2-イル)アミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンズアルデヒド(0.10 g, 0.28 mmol)、t-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート(0.13 g, 0.71 mmol)及び(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエン酸(72 mg, 0.15 mmol)から実施例 1 工程 6 および 7 と同様の方法により目的物(96 mg, 23 %(2工程))を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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

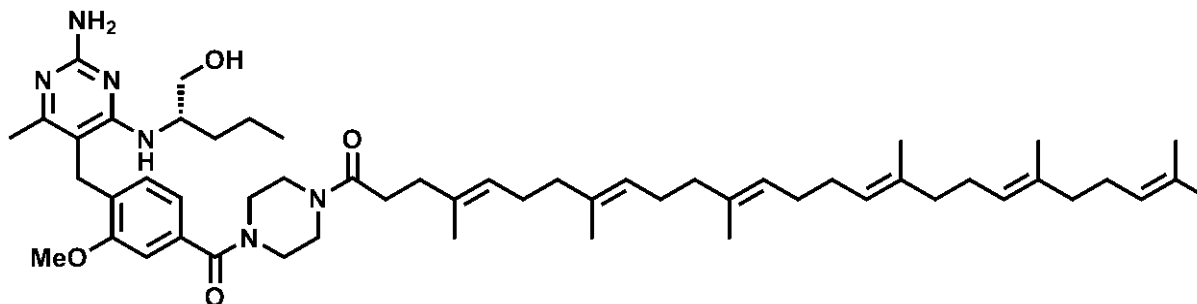
20

【 0 0 9 8】

(実施例 3)

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-アミノ-4-[(2S)-1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-3-メトキシベンゾイル}ピペラジン-1-イル)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエン-1-オン

【化 3 8】

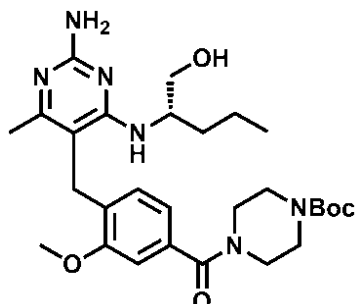


30

【 0 0 9 9】

工程 1

【化 3 9】



40

国際公開パンフレットW02012/066336記載された方法で製造した (S)-4-((2-アミノ-4-((1-ヒドロキシペンタン-2-イル)アミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸 (190 mg, 0.507 mmol)と1-BOC-ピペラジン (142 mg, 0.761 mmol)をN,N-ジメチルホルミアミド(5 ml)に溶解し、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリア

50

ゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスファート (289 mg, 0.761 mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(197 mg, 1.52 mmol)を加えて、室温で10時間撹拌した。反応溶液に水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール = 20/1 - 5/1)で精製することにより、目的の化合物(202 mg, 73%)を無色アモルファスとして得た。

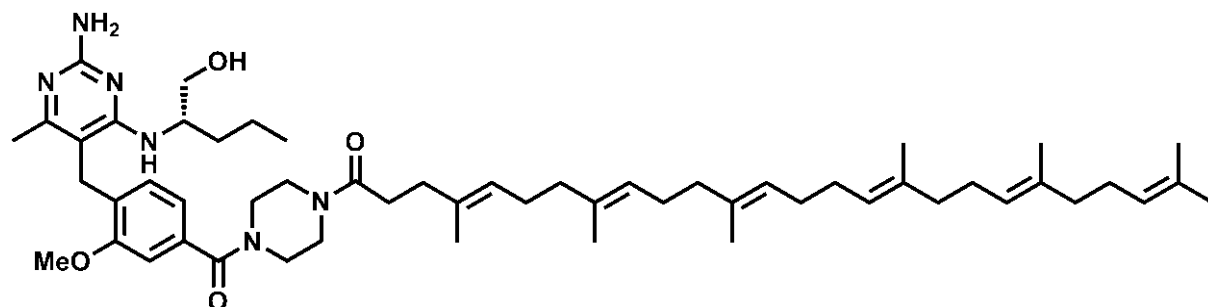
MS (ESI+): $[M+H]^+$ 543.4

【0100】

工程 2

【化40】

10



(S)-tert-ブチル 4-(4-((2-アミノ-4-((1-ヒドロキシペンタン-2-イル)アミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート (200 mg, 0.369 mmol)をクロロホルム(3.0 ml)に溶解し、4 M塩酸-シクロペンチルメチルエーテル溶液 (3 ml, 12.0 mmol)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応溶液にトルエンを加えて減圧濃縮した。得られた残渣を、(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエン酸(166 mg, 0.355 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスファート(202 mg, 0.532 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.185 ml, 1.065 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に加えて、室温で6時間撹拌した。反応溶液に水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム/メタノール20/1)で精製することにより、表題の化合物(159 mg, 50%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (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+): $[M+H]^+$ 893.6

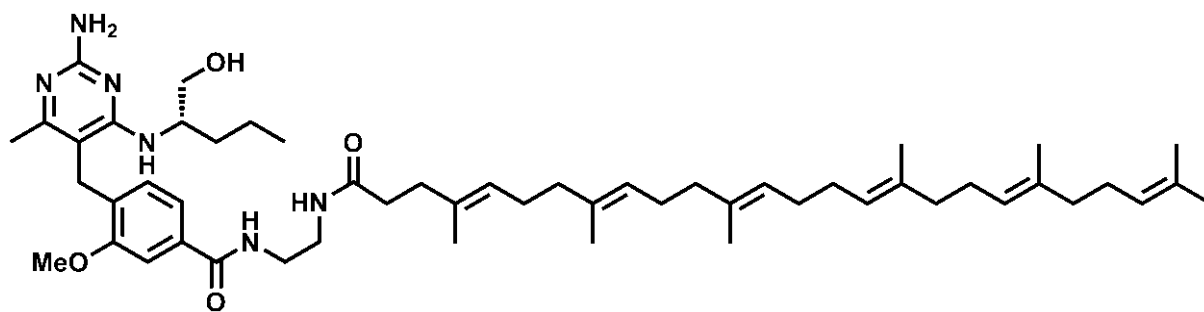
【0101】

(実施例4)

4-[(2-アミノ-4-{[(2S)-1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ}-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-N-(2-{[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエノイル]アミノ}エチル)-3-メトキシベンズアミド

40

【化 4 1】

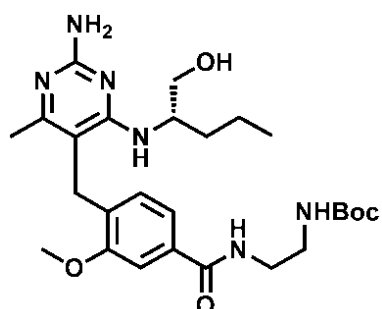


【 0 1 0 2 】

10

工程 1

【化 4 2】



20

国際公開パンフレットW02012/066336号に記載された方法で製造した (S)-4-((2-アミノ-4-((1-ヒドロキシペンタン-2-イル)アミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸(0.14 g, 0.41 mmol)およびtert-ブチル(2-アミノエチル)カルバメート(137 mg, 0.855 mmol)から、実施例 3 工程 1 と同様の方法により表題の化合物 (216 mg, 78 %) を得た。

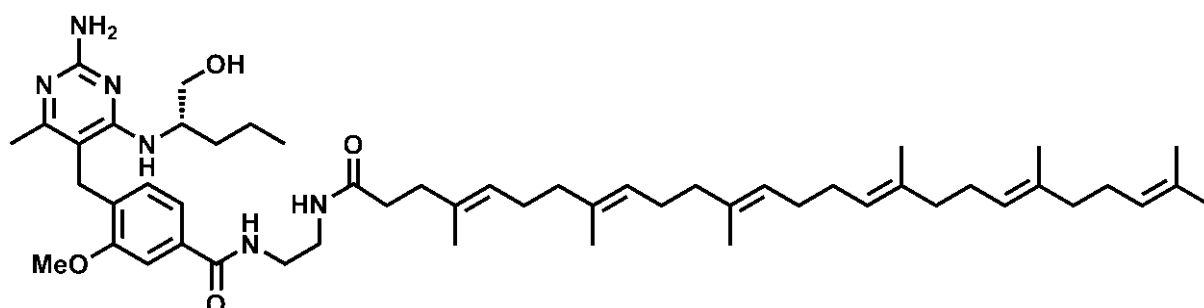
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.81 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.07-1.40 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 3.37-3.45 (m, 3H), 3.52-3.57 (m, 2H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.58 (br, 2H), 4.75-4.77 (br, 1H), 4.97-4.99 (br, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.22-7.23 (m,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

30

【 0 1 0 3 】

工程 2

【化 4 3】



40

実施例 3 工程 2 と同様の方法により、工程 1 で得た化合物(205 mg, 0.397 mmol)から表題の化合物 (84.0 mg, 24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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.

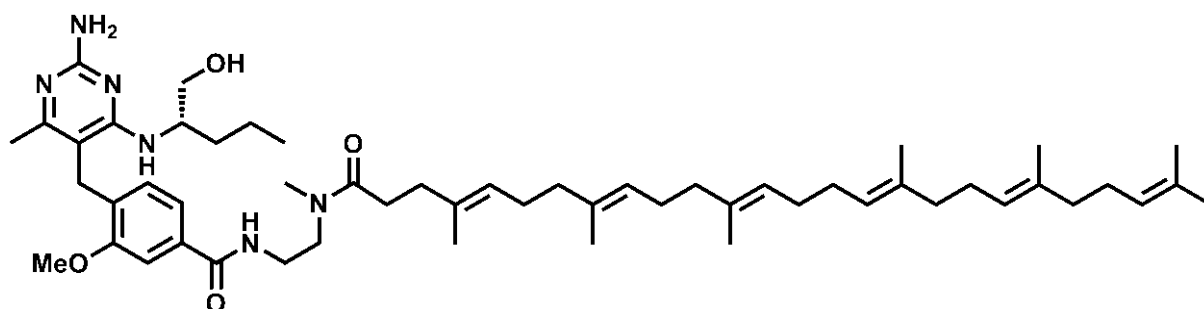
【 0 1 0 4 】

50

(実施例5)

4-[(2-アミノ-4-[[[(2S)-1-ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ]-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-N-(2-[[[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-ヘキサメチルヘキサコサ-4,8,12,16,20,24-ヘキサエノイル](メチル)アミノ]エチル)-3-メトキシベンズアミド

【化44】

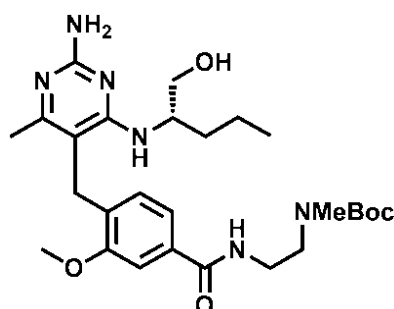


10

【0105】

工程1

【化45】



20

国際公開パンフレットWO2012/066336号に記載された方法で製造した (S)-4-((2-アミノ-4-((1-ヒドロキシペンタン-2-イル)アミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸 (0.14 g, 0.41 mmol)、及びN-(2-アミノエチル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル(98 mg, 0.561 mmol)から、実施例3工程1と同様の方法により表題の化合物 (242 mg, 81%) を得た。

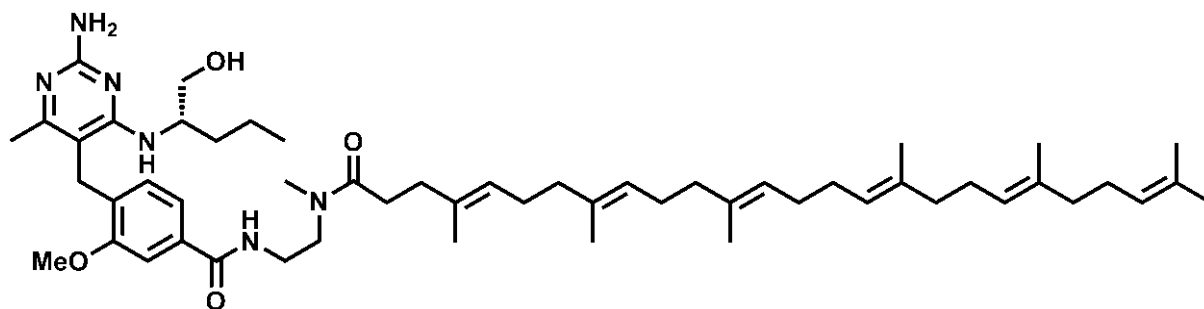
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.84 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.07-1.41 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.97-4.02 (m, 1H), 4.55-4.59 (br, 2H), 4.74-4.78 (br, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H),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

30

【0106】

工程2

【化46】



40

実施例3工程2と同様の方法により、工程1で得た化合物(236 mg, 0.445 mmol)から表題の化合物 (149 mg, 38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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

50

.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 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53-7.55 (br, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 881.6

【0107】

(試験例1)

C57BL/6マウスにオボアルブミン (OVA) (1mg/mL) と上記実施例の化合物 (0.1mg/mL) の等量混合液 (100 μ L/マウス) を腓腹筋に筋肉内投与し初回免疫とした。さらに2週間後に等量の同混合液を腓腹筋に筋肉内投与し追加免疫とした。追加免疫から1週間後、イソフルラン吸入麻酔維持下において心臓採血を行い遠心分離により血漿を回収し、血漿中のOVA特異的IgG値をマウス抗オボアルブミンIgG ELISAキット (Alpha Diagnostic) を用いてELISAにて定量した (図1を参照)。

10

また、上記免疫マウス血漿中のOVA特異的IgG1およびIgG2c値をELISA法によって定量した。すなわち、96ウェルプレートにOVA溶液 (SIGMA) を添加した後、1% スキムミルク (和光純薬工業) にてブロッキングを行い、リン酸緩衝液を用いて希釈した血漿サンプルを添加後、2次抗体であるヤギ抗マウスIgG1 (Jackson) もしくはIgG2c (Southern Bio) を添加し、SureBlueTM TMBマイクロウェルペルオキシダーゼ基質 (KPL) 添加後、酵素反応の生成物をマイクロプレートリーダーにて測定した (図2を参照)。

実施例1~5の全ての化合物は、陰性対照群と比較してより強くOVA特異的IgGを誘導した。特に実施例1と実施例4の化合物は、陰性対照群に対する有意なOVA特異的IgG産生を誘導した。さらに、実施例1と実施例4の化合物は、OVA特異的抗体の中でもTh1型IgGの一つであるIgG2cのTh2型IgGの一つであるIgG1に対する比率を、陰性対照群と比較して有意に増加させた。

20

【0108】

(試験例2)

試験例1のマウスの脾臓細胞を調製し、OVAとブレフェルジンA (eBioscience) を添加後一晩培養した。細胞を回収し、APC標識抗マウスCD3e抗体、FITC標識抗マウスCD4抗体、およびFixable Viability Dye eFluor (登録商標) 450 (eBioscience) で染色後、Fixation/Permeabilization buffer (eBioscience) で固定した。細胞をPermeabilization buffer (eBioscience) 処置後、抗体カクテルPerCP-Cy5.5標識抗IFN- γ 抗体、PE-Cy7標識抗IL-2抗体、およびPE標識TNF- α (eBioscience) で染色した。FACS Cant II (BD Biosciences) およびFLOWJO ソフトウェア (TreeStar) を用いてデータ取り込みおよび解析を行った。結果を図3に示した。

30

また、上記脾臓細胞を、eFluor450標識抗マウスCD3e抗体、Alexa Fluor (登録商標) 647標識抗マウスCD8抗体、PE標識H-2K^b OVA Tetramer -SIINFEKL (MBL) およびFixable Viability Dye eFluor520 (eBioscience) で染色した。FACS Cant II (BD Biosciences) およびFLOWJOソフトウェア (TreeStar) を用いてデータ取り込みおよび解析を行った。結果を図4に示した。

更に、上記脾臓細胞を、抗体カクテルeFluor450標識抗マウスCD3e抗体、Alexa Fluor647標識抗マウスCD8抗体、PE-Cy7標識抗マウスCD44抗体、PerCP-Cy5.5標識抗マウスCD62L抗体およびFixable Viability Dye520 (eBioscience) で染色した。FACS Cant II (BD Biosciences) およびFLOWJO ソフトウェア (TreeStar) を用いてデータ取り込みおよび解析を行った。結果を図5に示した。

40

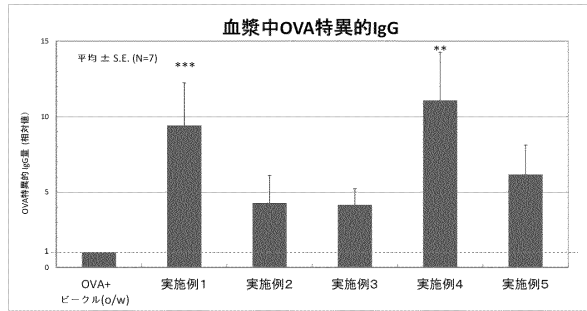
実施例1と実施例4の化合物は、OVA特異的多機能性のCD4陽性Tリンパ球の割合、MHC拘束性OVA特異的CD8陽性Tリンパ球の割合、およびCD8陽性エフェクターメモリーTリンパ球の割合を陰性対照群と比較して有意に増加させた。

【産業上の利用可能性】

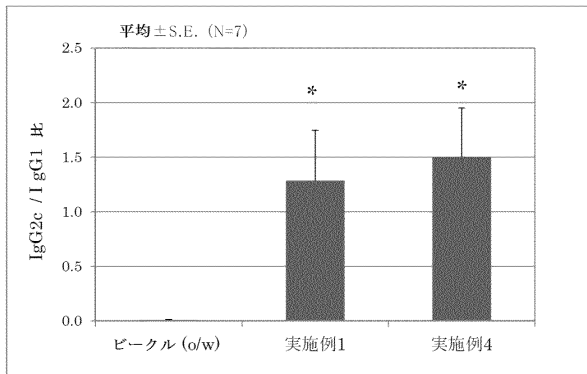
【0109】

本発明の化合物は、ワクチン製剤に添加して用いられる、免疫賦活化作用を増強させるアジュバントとして有用である。

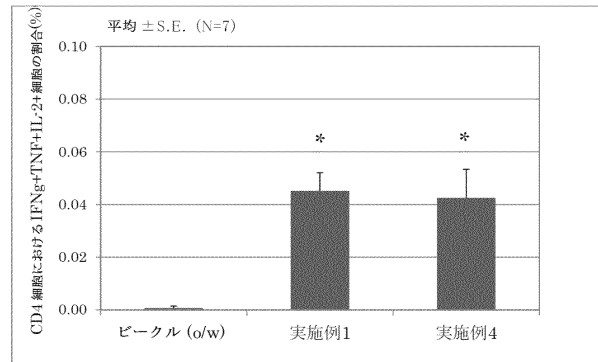
【図 1】



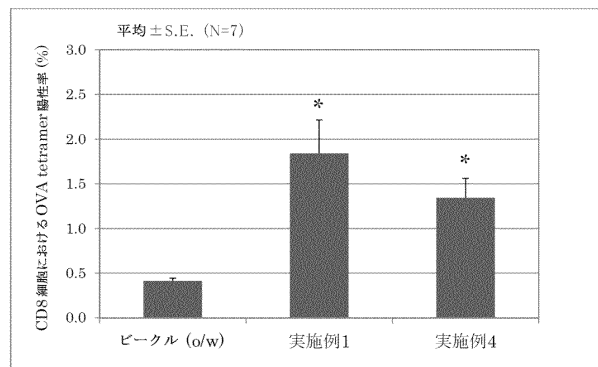
【図 2】



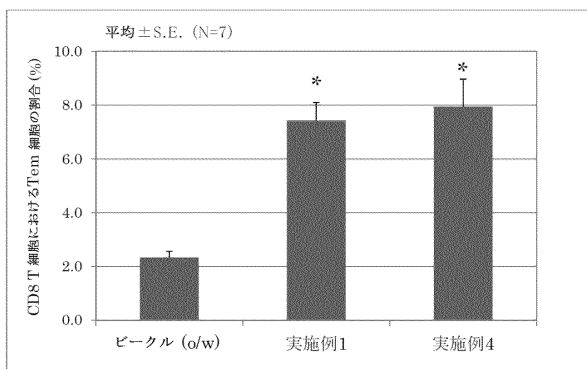
【図 3】



【図 4】



【図 5】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 K 39/00 (2006.01) A 6 1 K 39/00 G
 A 6 1 K 39/00 H

(72)発明者 磯部 義明
 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内
 (72)発明者 渡辺 仁
 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 国際公開第2012/066335(WO,A1)
 国際公開第2012/066336(WO,A1)
 特表2013-542916(JP,A)
 国際公開第2012/067269(WO,A1)
 特表2012-527443(JP,A)
 特表2011-504497(JP,A)
 特表2013-534248(JP,A)
 特表2015-520729(JP,A)
 特表2012-507502(JP,A)
 特表2011-506276(JP,A)
 Jose L. Arias, et al., Squalene Based Nanocomposites: A New Platform for the Design of Multifunctional Pharmaceutical Theragnostics, ACS Nano, 2011年, 5(2), pp. 1513-1521
 Sabrina Valetti, et al., Peptide Conjugation: Before or After Nanoparticle Formation?, Bioconjugate Chemistry, 2014年, 25(11), pp. 1971-1983
 Peter H. Goff, et al., Synthetic Toll-Like Receptor 4 (TLR4) and TLR7 Ligands as Influenza Virus Vaccine Adjuvants Induce Rapid, Sustained, and Broadly Protective Responses, Journal of Virology, 2015年 3月, 89(6), pp. 3221-3235

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D 2 3 9 / 4 9
 A 6 1 K 3 1 / 5 0 5
 A 6 1 K 3 9 / 0 0
 A 6 1 K 3 9 / 3 9
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)