

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7177082号
(P7177082)

(45)発行日 令和4年11月22日(2022.11.22)

(24)登録日 令和4年11月14日(2022.11.14)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	39/39 (2006.01)	F I	A 6 1 K	39/39
A 6 1 P	37/04 (2006.01)		A 6 1 P	37/04
A 6 1 P	31/16 (2006.01)		A 6 1 P	31/16
A 6 1 K	39/145 (2006.01)		A 6 1 K	39/145
C 0 7 J	63/00 (2006.01)		C 0 7 J	63/00

請求項の数 3 (全98頁)

(21)出願番号	特願2019-557833(P2019-557833)
(86)(22)出願日	平成30年4月25日(2018.4.25)
(65)公表番号	特表2020-517686(P2020-517686)
	A)
(43)公表日	令和2年6月18日(2020.6.18)
(86)国際出願番号	PCT/US2018/029333
(87)国際公開番号	WO2018/200656
(87)国際公開日	平成30年11月1日(2018.11.1)
審査請求日	令和3年2月4日(2021.2.4)
(31)優先権主張番号	62/489,572
(32)優先日	平成29年4月25日(2017.4.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関	
	米国(US)
(31)優先権主張番号	62/492,608
(32)優先日	平成29年5月1日(2017.5.1)
	最終頁に続く

(73)特許権者	518153542 アジュバンス・テクノロジーズ・インコ ーポレーテッド アメリカ合衆国、ネブラスカ州 685 08、リンカーン、エル・ストリート、 1225、スイート・600
(74)代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(74)代理人	100111486 弁理士 鍛冶澤 實
(74)代理人	100139527 弁理士 上西 克礼
(74)代理人	100164781 弁理士 虎山 一郎
(72)発明者	ガードナー・ジェフリー 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 トリテルペンサポニン類似物

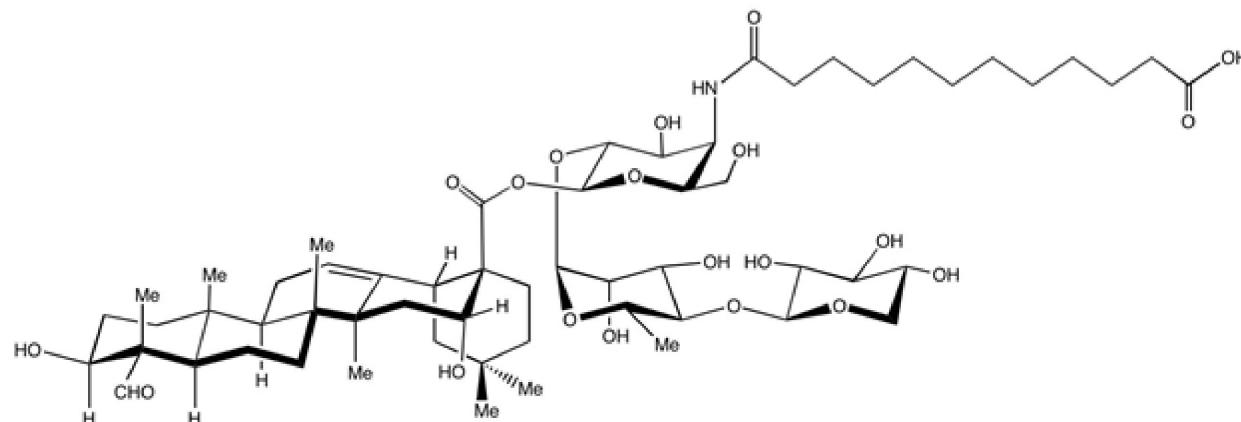
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下を含む医薬組成物：

式

【化1】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、ならびに、
インフルエンザウイルスに関連する免疫学的有効量の抗原。

【請求項2】

請求項 1 に記載の医薬組成物であって、前記医薬組成物を哺乳動物に投与することを含む
—免疫応答を増強する方法に使用するための、前記医薬組成物。

【請求項 3】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、トリテルペングリコシドサポニン誘導アジュバント、その合成法、及びそれの中間物に関する。本出願は、また、本発明の化合物を含む医薬組成物、及び感染症の治療に上記化合物または組成物を使用する方法も提供する。

10

【0002】

[関連特許出願の参照による組み入れ]

本願は、2017年4月25日に出願された米国仮出願シリアル番号 62/489,572、及び2017年5月1日に出願された米国仮特許出願シリアル番号 62/492,608に基づき、米国特許法第119(e)条の下でこれらの仮出願の優先権を主張するものである。これらの出願明細書の内容は全て、本願明細書中に掲載されたものとする。

【0003】

【政府支援】

本出願に記載の発明の幾つかの態様は、国立衛生研究所によって授与された補助金 R44 A I 114030-02 および HHSN272201700066C の下に米国政府の支援で開発された。米国政府は、本出願の発明に一定の権利を有する。

20

【背景技術】

【0004】

感染症に対するワクチンは、世界中の公衆衛生を改善し続けている。病原性病原体及び必要な免疫反応の知識が高まることで、定義または標的化されたワクチンが続々と登場している。インフルエンザ、B型肝炎、DTaP、HPV、肺炎球菌及び他の広く使用されているワクチンは、免疫学的アジュバントであるミョウバンの使用を必要とする。しかし、80年前以上も前に導入されたミョウバンは、これらのワクチンの一部の効力を制限し、そして他のモノのより多量の投与量を必要とする貧弱なアジュバントである。ミョウバンよりも遙かに強力なアジュバントとしての有力な候補の一つは、天然サポニンアジュバント QS-21 であり、これは、三つの主な欠点、すなわち投与量を制限する毒性、不十分な安定性及び高品質製品の制限された入手可能性にもかかわらず広く使用されている。

30

【0005】

サポニンは、ステロイド及びトリテルペンの2次代謝産物として製造されるグリコシド系化合物である。これらは、植物種中に及び幾つかの海洋無脊椎動物中に広く分布している。サポニンの化学的構造は、何らかの強力で有効な免疫学的活性を初めとした広い範囲の薬理学的及び生物学的活性を与える。南米産キラヤ・サボナリア・モリナ・ツリー (Quillaja saponaria Molina tree) (キラヤサポニン) の樹皮からの半精製されたサポニン抽出物は、顕著な免疫アジュバント活性を示す。キラヤサポニンは、少なくとも 100 種の構造的に類似したサポニングリコシドの混合物として見出されるため、これらの分離及び単離は、ひどく高額でなければ、しばしば困難である。QS-21 と称されるこれらの抽出物の最も活性の高い画分は、二つの主要な異性体トリテルペングリコシドサポニンの混合物を含むことが分かった。これらのサポニンは、それぞれ、複合オリゴ糖及び立体化学的にリッチなグリコシル化脂肪アシル鎖が両側に配置されているキラ酸トリテルペンコアを組み入れている。

40

【0006】

何十例もの最近の及び進行中のワクチン臨床試験 (メラノーマ、乳癌、小細胞肺癌、前立腺癌、HIV-1、マラリア) における QS-21 の効力及びその好ましい毒性プロファイルの故に、QS-21 は、免疫応答増強及び投与量の節約のための有望な新たなアジュバントとして確立している。しかし、癌患者における QS-21 の耐性用量は 100

50

~150 μgを超えると、それを超えると、かなりの局所的及び全身性副作用が起こる。健康な(非癌の)成人及び小児レシピエントでの最大の実際の耐性用量は、25~50mcgであり、免疫学的に最適量以下の投与量である。その結果、非癌ワクチンの臨床的成功は、より耐容性の高い新規の強力なアジュバントの同定及び入手になおも決定的に依存している。

【0007】

他の強力なキラヤサポニンの入手は、キラヤサポニン抽出物から純粋な種を得るのが困難なことから妨げられてきた。更に、多くのキラヤサポニンの構造の同定は、未だに仮定されたものに過ぎない。強力なアジュバント活性及び低い毒性を持つ新規のキラヤサポニン及び関連する類似物の発見は、化学合成及び医薬品の分野での課題である。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【文献】米国特許第8,283,456号

【非特許文献】

【0009】

【文献】J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19

Soltysik, S. ; Wu, J. Y. ; Recchia, J. ; Wheeler, D. A. ; Newman, M. J. ; Coughlin, R. T. ; Kensil, C. R. Vaccine 1995, 13, 1403-1410

20

Kensil, C. R. Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys 1996, 13, 1-55

Kensil, C. R. ; Patel, U. ; Lennick, M. ; Marcianni, D. J. Immunol. 1991, 146, 431-437

Livingston, P. O. ; Ragupathi, G. Hum. Vaccines 2006, 2, 137-143

Kim, S. K. ; Ragupathi, G. ; Musselli, C. ; Choi, S. J. ; Park, Y. S. ; Livingston, P. O. Vaccine 2000, 18, 597-603

30

Sasaki, S. ; Sumino, K. ; Hamajima, K. ; Fukushima, J. ; Ishii, N. ; Kawamoto, S. ; Mohri, H. ; Kensil, C. R. ; Okuda, K. J. Virol. 1998, 72, 4931-4939

Evans, T. G. , et al. Vaccine 2001, 19, 2080-2091

Kashala, O. , et al. Vaccine 2002, 20, 2263-2277

Carcaboso, A. M. ; Hernandez, R. M. ; Igartua, M. ; Rosas, J. E. ; Patarroyo, M. E. ; Pedraz, J. L. V accine 2004, 22, 1423-1432

Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999

40

March's Advanced Organic Chemistry, 5th Ed. , Ed. : Smith, M. B. and March, J. , John Wiley & Sons, New York: 2001

van Setten, D. C. ; Vandewerken, G. ; Zomer, G. ; Kersten, G. F. A. Rapid Commun. Mass Spectrom. 1995, 9, 660-666

【発明の概要】

【0010】

本発明は、アジュバントとしてのQS-21の臨床的使用は、高投与量での毒性の故に制限され、及び関連するキラヤサポニンであるQS-7は、純粋な形で単離するのが困難

50

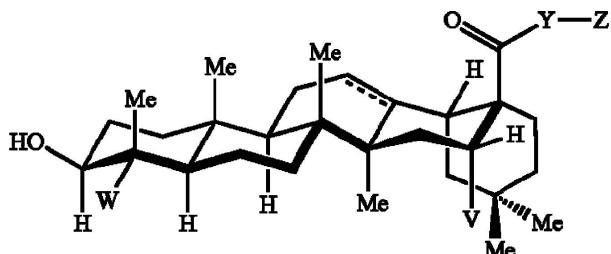
であるという認識を含むものである。更に、QS-21、QS-7及び他のトリテルペングリコシドサポニンの合成的入手は、それらの構造的な複雑さによって妨げられる。本発明は、QS-21及びQS-7の類似物である化合物を提供する。

【0011】

一つの観点では、本発明は、式I：

【0012】

【化1】



(I)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

式中、

【0013】

【化2】

---は単結合または二重結合であり；

Wは、-CH₂Oであり；

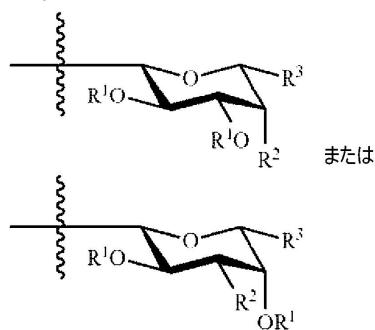
Vは、水素またはOR^Xであり；

Yは、CH₂、-O-、-NR-または-NH-であり；

Zは、水素；アシル、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、アリール、アリールアルキル、ヘテロアシル及びヘテロアリールからなる群から選択される環式もしくは非環式の任意選択的に置換された部分；または次の構造を持つ炭水化物ドメインであり；

【0014】

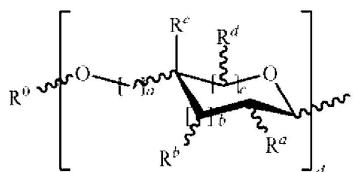
【化3】



ここで、R¹の各々の出現は、R^Xまたは次の構造を持つ炭水化物ドメインであり、

【0015】

【化4】



式中、

a、b及びcの各々の出現は、独立して0、1または2であり；

dは、1～5の整数であり、ここで各々のd括弧付き構造は同一かもしくは異なっていて

10

20

30

40

50

よく；但し、該 d 括弧付き構造はフラノースまたはピラノース部分を表し、そして b と c の合計は 1 または 2 であり；

R⁰ は、水素；アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基；アシル、C_{1～10} 脂肪族基、C_{1～6} ヘテロ脂肪族基、6～10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員のヘテロサイクリルからなる群から選択される任意選択的に置換された部分であり；

R^a、R^b、R^c 及び R^d の各々の出現は、独立して、水素、ハロゲン、OH、OR、OR^X、NR₂、NHCOR であるか、またはアシル、C_{1～10} 脂肪族基、C_{1～6} ヘテロ脂肪族基、6～10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

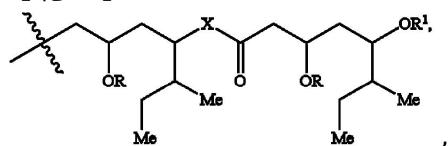
R² は、水素、ハロゲン、OH、OR、OC(O)R⁴、OC(O)OR⁴、OC(O)NRH⁴、OC(O)NRR⁴、OC(O)SR⁴、NHC(O)R⁴、NRC(O)R⁴、NHC(O)OR⁴、NHC(O)NHR⁴、NHC(O)NRR⁴、NHR⁴、N(R⁴)₂、NHR⁴、NRR⁴、N₃ であるか、または C_{1～10} 脂肪族基、C_{1～6} ヘテロ脂肪族基、6～10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R³ は、水素、ハロゲン、CH₂OR¹ であるか、またはアシル、C_{1～10} 脂肪族基、C_{1～6} ヘテロ脂肪族基、6～10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり、

R⁴ は、-T-R^Z、-C(O)-T-R^Z、-NH-T-R^Z、-O-T-R^Z、-S-T-R^Z、-C(O)NH-T-O-T-R^Z、C(O)O-T-R^Z、C(O)S-T-R^Z、C(O)NH-T-O-T-R^Z、-O-T-R^Z、-T-O-T-R^Z、-T-S-T-R^Z、または

【0016】

【化5】



であり、

式中、

X は、-O-、-NR-、または T-R^Z であり；

T は、共有結合、または二価の C_{1～26} 飽和もしくは不飽和で線状もしくは分岐状の脂肪族もしくはヘテロ脂肪族鎖であり；そして

R^Z は、水素、ハロゲン、-OR、-OR^X、-OR¹、-SR、NR₂、-C(O)OR、-C(O)R、-NHC(O)R、-NHC(O)OR、NC(O)OR であるか、またはアシル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、C_{1～6} 脂肪族基、6～10 員のアリール、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される

10

20

30

40

50

1～2個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R^X の各々の出現は、独立して、水素であるか、またはアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基であり；

Rの各々の出現は、独立して、水素；アシル、アリールアルキル、6～10員のアリール、C₁～6脂肪族基、または窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有するC₁～6ヘテロ脂肪族基からなる群から選択される任意選択的に置換された基であり、または；

同じ窒素原子上の二つの R は、窒素原子と一緒にになって、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロ環式環を形成する。

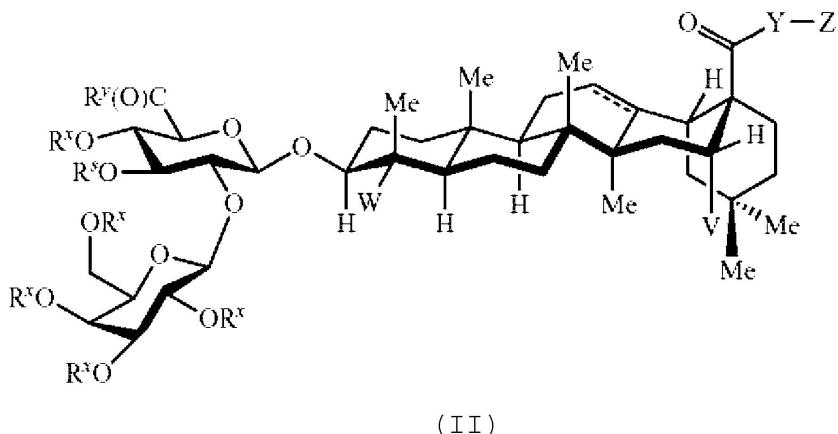
10

(0 0 1 7)

一つの観点では、本出願は、次式 I I

〔 0 0 1 8 〕

【化 6】



20

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

式中、

30

〔 0 0 1 9 〕

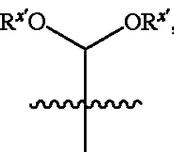
【化 7】

—は単結合または二重結合であり；

Wは、Me、-CHO、または

【 0 0 2 0 】

【化 8】



40

であり；

\vee は、水素または $O\ R^X$ であり；

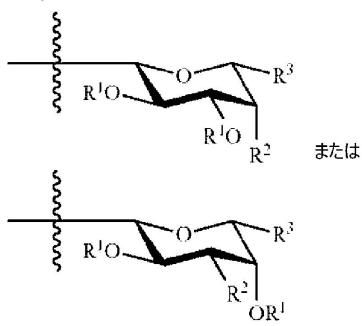
Yは、CH₂、-O-、-NR-または-NH-であり；

Zは、水素；アシル、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、アリール、アリールアルキル、ヘテロアシル及びヘテロアリールからなる群から選択される環式もしくは非環式で任意選択的に置換された部分；または次の構造を持つ炭水化物ドメインであり：

[0 0 2 1]

50

【化9】

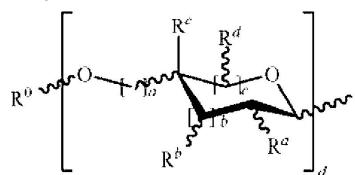


10

ここで、 R^1 の各々の出現は、 R^X または次の構造を持つ炭水化物ドメインであり、

【0022】

【化10】



式中、

a 、 b 及び c の各々の出現は、独立して 0、1 または 2 であり；

20

d は、1 ~ 5 の整数であり、ここで各々の d 括弧付き構造は同一かもしくは異なってよく；但し、該 d 括弧付き構造はフラノースまたはピラノース部分を表し、そして b と c の合計は 1 または 2 であり；

R^0 は、水素；アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基；またはアシル、C_{1~10}脂肪族基、C_{1~6}ヘテロ脂肪族基、6~10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~10 員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する 4~7 員のヘテロサイクリルからなる群から選択される任意選択的に置換された部分であり；

30

R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d の各々の出現は、独立して、水素、ハロゲン、OH、OR、OR^X、NR₂、NHCOR であるか、またはアシル、C_{1~10}脂肪族基、C_{1~6}ヘテロ脂肪族基、6~10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~10 員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する 4~7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、OH、OR、OC(O)R⁴、OC(O)OR⁴、OC(O)NHR⁴、OC(O)NRR⁴、OC(O)SR⁴、NHC(O)R⁴、NRC(O)R⁴、NHC(O)OR⁴、NHC(O)NHR⁴、NHC(O)NRR⁴、NHR⁴、N(R⁴)₂、NHR⁴、NRR⁴、N₃ であるか、または C_{1~10}脂肪族基、C_{1~6}ヘテロ脂肪族基、6~10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~10 員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する 4~7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

40

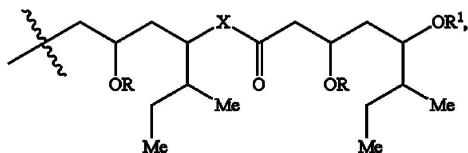
R^3 は、水素、ハロゲン、CH₂OR¹ であるか、またはアシル、C_{1~10}脂肪族基、C_{1~6}ヘテロ脂肪族基、6~10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~10 員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する 4~7 員のヘテロサイクリルからなる群から選択される任意選択的に置換された基であり、

50

R^4 は、 $-T-R^Z$ 、 $-C(O)-T-R^Z$ 、 $-NH-T-R^Z$ 、 $-O-T-R^Z$ 、 $-S-T-R^Z$ 、 $-C(O)NH-T-R^Z$ 、 $C(O)O-T-R^Z$ 、 $C(O)S-T-R^Z$ 、 $C(O)NH-T-O-T-R^Z$ 、 $-O-T-R^Z$ 、 $-T-O-T-R^Z$ 、 $-T-S-T-R^Z$ 、または

【0023】

【化11】



10

であり；

式中、

X は、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、または $T-R^Z$ であり；

T は、共有結合、または二価の C_{1-26} 飽和もしくは不飽和で線状もしくは分岐状の脂肪族もしくはヘテロ脂肪族鎖であり；そして

R^Z は、水素、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OR^X$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR$ 、 NR_2 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-NHC(O)R$ 、 $-NHC(O)OR$ 、 $NC(O)OR$ であるか、またはアシル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 C_{1-6} 脂肪族基、6~10員のアリール、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

20

R^X の各々の出現は、独立して、水素であるか、またはアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基であり；

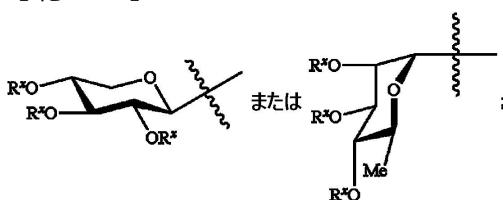
R^Y は、 $-OH$ 、 $-OR$ であるか、またはエステル、アミド及びヒドラジドからなる群から選択されるカルボキシル保護基であり、

R^S は、

【0024】

30

【化12】



であり；

R^X の各々の出現は、独立して、6~10員のアリール、 C_{1-6} 脂肪族基、または窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する C_{1-6} ヘテロ脂肪族基から選択される任意選択的に置換された基であり、または：

40

二つの R^X は一緒になって、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する5~7員のヘテロ環式環を形成し；

R の各々の出現は、独立して、水素；アシル、アリールアルキル、6~10員のアリール、 C_{1-6} 脂肪族基、または窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する C_{1-6} ヘテロ脂肪族基から選択される任意選択的に置換された基であり、または；

同じ窒素原子上の二つの R は、窒素原子と一緒にになって、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロ環式環を形成する。

50

【0025】

本発明の化合物には、必ずしも限定されるものではないが、ここに記載の部類に含まれる化合物も包含されることは当業者には明らかである。本願に包含される化合物に、各々の部類内の全ての個々の種を包含する、明細書全体中に開示される全ての化合物を少なくとも含む。

【0026】

他の観点では、本発明は、QS-7、QS-21及び関連する類似物を合成するための新規の半合成方法であって、トリテルペン化合物を、サッカライトを含む化合物とカップリングして式IIIの化合物を形成することを含む方法を提供する。一部の態様では、該方法は、次のステップ(a)～(c)を含む：

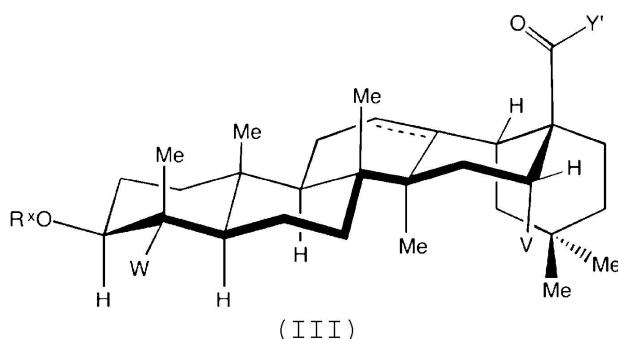
10

【0027】

(a) 次式IIIの化合物を提供するステップ：

【0028】

【化13】



20

式中、

【0029】

【化14】

—は単結合または二重結合であり；

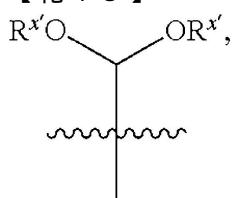
Y'は、水素、ハロゲン、アルキル、アリール、OR、OR'、OH、NR₂、NR₃⁺、NHR、NH₂、SR、またはNRORであり；

30

Wは、Me、-CHO、-CH₂OR^X、-C(O)RY、または

【0030】

【化15】



であり；

40

Vは、水素または-OR^Xであり；

RYは、-OHであるか、またはエステル、アミド及びヒドラジドからなる群から選択されるカルボキシル保護基であり；

R^Xの各々の出現は、独立して、6～10員のアリール、C₁～6脂肪族基、または窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有するC₁～6ヘテロ脂肪族基から選択される任意選択的に置換された基であり、または：

二つのR^Xは一緒にになって、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～7員のヘテロ環式環を形成し；

Rの各々の出現は、独立して、水素；アシル、アリールアルキル、6～10員のアリール、C₁～12脂肪族基、または窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～

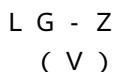
50

2個のヘテロ原子を有するC₁～C₁₂ヘテロ脂肪族基から選択される任意選択的に置換された基であり；

R^Xの各々の出現は、独立して、水素であるか、またはアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基である；

【0031】

(b) 式IIIの上記化合物を、適当な条件下に次式Vの化合物で処理するステップ：

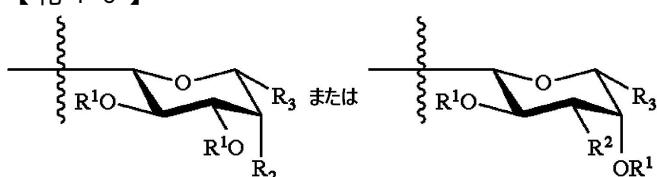


式中、

Zは、水素；アシル、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、アリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される環式もしくは非環式で任意選択的に置換された部分；または次の構造を持つ炭水化物ドメインであり；

【0032】

【化16】



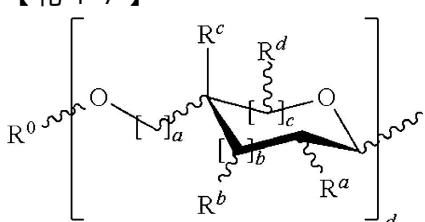
10

式中、

R¹の各々の出現は、R^Xまたは次の構造を持つ炭水化物ドメインであり、

【0033】

【化17】



20

式中、

a、b及びcの各々の出現は、独立して0、1または2であり；

dは、1～5の整数であり、ここで各々のd括弧付き構造は同一かもしくは異なってよく；但し、該d括弧付き構造はフラノースまたはピラノース部分を表し、そしてbとcの合計は1または2であり；

R⁰は、水素；アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基；アシル、C₁～C₁₀脂肪族基、C₁～C₆ヘテロ脂肪族基、6～10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロサイクリルからなる群から選択される任意選択的に置換された部分であり；

R^a、R^b、R^c及びR^dの各々の出現は、独立して、水素、ハロゲン、OH、OR、OR^X、NR₂、NHCORであるか、またはアシル、C₁～C₁₀脂肪族基、C₁～C₆ヘテロ脂肪族基、6～10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R²は、水素、ハロゲン、OH、OR、OC(O)R⁴、OC(O)OR⁴、OC(O)N

30

40

50

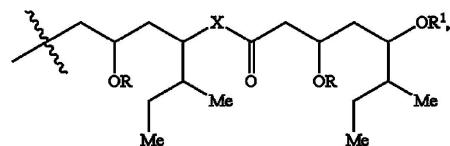
H R^4 、 O C(O)NRR^4 、 O C(O)SR^4 、 NHC(O)R^4 、 NRC(O)R^4 、 NHC(O)OR^4 、 NHC(O)NHR^4 、 NHC(O)NRR^4 、 NHR^4 、 $\text{N(R}^4\text{)}_2$ 、 NHR^4 、 NRR^4 、 N_3 であるか、または $\text{C}_{1~10}$ 脂肪族基、 $\text{C}_{1~6}$ ヘテロ脂肪族基、6~10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R^3 は、水素、ハロゲン、 CH_2OR^1 であるか、またはアシル、 $\text{C}_{1~10}$ 脂肪族基、 $\text{C}_{1~6}$ ヘテロ脂肪族基、6~10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルからなる群から選択される任意選択的に置換された基であり。

R^4 は、 $-\text{T-R}^Z$ 、 $-\text{C(O)-T-R}^Z$ 、 $-\text{NH-T-R}^Z$ 、 $-\text{O-T-R}^Z$ 、 $-\text{S-T-R}^Z$ 、 $-\text{C(O)NH-T-R}^Z$ 、 C(O)O-T-R^Z 、 C(O)S-T-R^Z 、 C(O)NH-T-O-T-R^Z 、 $-\text{O-T-R}^Z$ 、 $-\text{T-O-T-R}^Z$ 、 $-\text{T-S-T-R}^Z$ 、または

【0034】

【化18】



10

20

であり；

式中、

X は、 $-\text{O-}$ 、 $-\text{NR-}$ 、または T-R^Z であり；

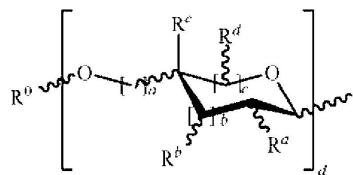
T は、共有結合、または二価の $\text{C}_{1~26}$ 飽和もしくは不飽和で線状もしくは分岐状の脂肪族もしくはヘテロ脂肪族鎖であり；そして

R^Z は、水素、ハロゲン、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{OR}^X$ 、 $-\text{OR}^{1'}$ 、 $-\text{SR}$ 、 NR_2 、 $-\text{C(O)OR}$ 、 $-\text{C(O)R}$ 、 $-\text{NHC(O)R}$ 、 $-\text{NHC(O)OR}$ 、 NC(O)OR であるか、またはアシル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $\text{C}_{1~6}$ 脂肪族基、6~10員のアリール、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

$\text{R}^{1'}$ は、 R^X または次の構造を持つ炭水化物ドメインであり：

【0035】

【化19】



30

40

式中、

a、b及びcの各々の出現は、独立して0、1または2であり；

dは、1~5の整数であり、ここで各々のd括弧付き構造は同一もしくは異なっていてよく；但し、該d括弧付き構造はフラノースまたはピラノース部分を表し、そしてbとcの合計は1または2であり；

R^0 は、水素；アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケ

50

タル、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基；アシル、C₁～C₁₀脂肪族基、C₁～6ヘテロ脂肪族基、6～10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロサイクリルからなる群から選択される任意選択的に置換された部分であり；

R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d の各々の出現は、独立して、水素、ハロゲン、OH、OR、OR X 、NR₂、NHCORであるか、またはアシル、C_{1~10}脂肪族基、C_{1~6}ヘテロ脂肪族基、6~10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R^X の各々の出現は、式 III の化合物について定義した通りであり；及び

L G は、ハロゲン、イミデート、アルコキシ、スルホニルオキシ、任意選択的に置換されたアルキルスルホニル、任意選択的に置換されたアルケニルスルホニル、任意選択的に置換されたアリールスルホニル、及びジアゾニウム部分からなる群から選択される適當な脱離基である；

(0 0 3 6)

(c) そして、本明細書に記載の式 I の化合物を与えるステップ。

【 0 0 3 7 】

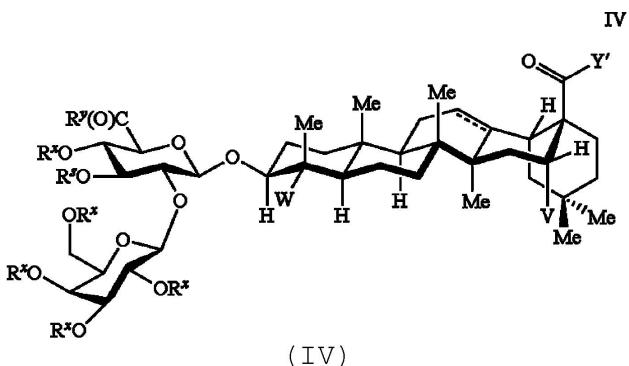
一部の態様では、該方法は、次のステップ(a)～(c)を含む：

【 0 0 3 8 】

(a) 次式 I V の化合物を提供するステップ:

【 0 0 3 9 】

【化 2 0】



式中、

(0 0 4 0)

【化 2 1】

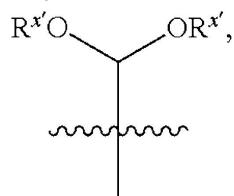
—は単結合または二重結合であり；

Y' は、水素、ハロゲン、アルキル、アリール、OR、OR'、OH、NR₂、NR₃⁺、NHR、NH₂、SR、またはNRORであり；

Wは、Me、-CHO、-CH₂OR^X、-C(O)R^Y、または

【 0 0 4 1 】

【化 2 2】



であり；

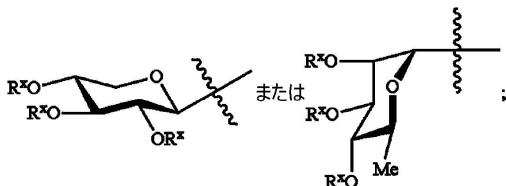
Vは、水素または $-OR^X$ であり；

R γ は、-OHであるか、またはエステル、アミド及びヒドラジドからなる群から選択されるカルボキシル保護基であり；

R S は、

【0042】

【化23】



10

であり；

R^X の各々の出現は、独立して、6～10員のアリール、C₁～6脂肪族基、または窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有するC₁～6ヘテロ脂肪族基から選択される任意選択的に置換された基であり、または：

二つの R^X は一緒にになって、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～7員のヘテロ環式環を形成し；

R の各々の出現は、独立して、水素；アシル、アリールアルキル、6～10員のアリール、C₁～12脂肪族基、または窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有するC₁～12ヘテロ脂肪族基から選択される任意選択的に置換された基であり；

R^X の各々の出現は、独立して、水素であるか、またはアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基である；

【0043】

(b) 式I Vの上記化合物を、適当な条件下に次式Vの化合物で処理するステップ：

L G - Z

(V)

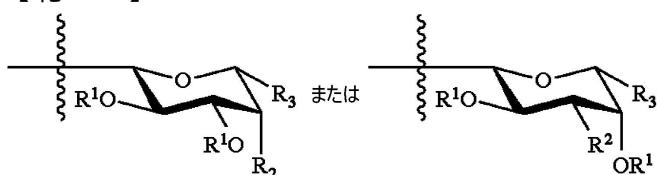
30

式中、

Zは、水素；アシル、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、アリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される環式もしくは非環式で任意選択的に置換された部分；または次の構造を持つ炭水化物ドメインであり；

【0044】

【化24】



40

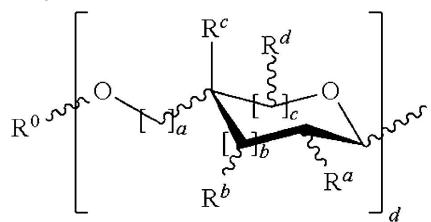
式中、

R^1 の各々の出現は、 R^X または次の構造を持つ炭水化物ドメインであり：

【0045】

50

【化25】



式中、

a、b 及び c の各々の出現は、独立して 0、1 または 2 であり；

d は、1～5 の整数であり、ここで各々の d 括弧付き構造は同一かもしくは異なっていてよく；但し、該 d 括弧付き構造はフラノースまたはピラノース部分を表し、そして b と c の合計は 1 または 2 であり；

R⁰ は、水素；アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基；アシル、C_{1～10} 脂肪族基、C_{1～6} ヘテロ脂肪族基、6～10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員のヘテロサイクリルからなる群から選択される任意選択的に置換された部分であり；

R^a、R^b、R^c 及び R^d の各々の出現は、独立して、水素、ハロゲン、OH、OR、OR_X、NR₂、NHCOR であるか、またはアシル、C_{1～10} 脂肪族基、C_{1～6} ヘテロ脂肪族基、6～10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

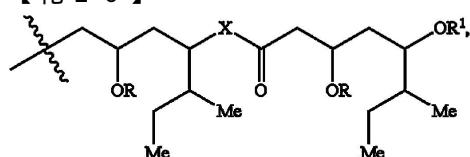
R² は、水素、ハロゲン、OH、OR、OC(O)R⁴、OC(O)OR⁴、OC(O)NHR⁴、OC(O)NRR⁴、OC(O)SR⁴、NHC(O)R⁴、NRC(O)R⁴、NHC(O)OR⁴、NHC(O)NHR⁴、NHC(O)NRR⁴、NHR⁴、N(R⁴)₂、NHR⁴、NRR⁴、N₃ であるか、または C_{1～10} 脂肪族基、C_{1～6} ヘテロ脂肪族基、6～10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R³ は、水素、ハロゲン、CH₂OR¹ であるか、またはアシル、C_{1～10} 脂肪族基、C_{1～6} ヘテロ脂肪族基、6～10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり、

R⁴ は、-T-R^Z、-C(O)-T-R^Z、-NH-T-R^Z、-O-T-R^Z、-S-T-R^Z、-C(O)NH-T-O-T-R^Z、C(O)O-T-R^Z、C(O)S-T-R^Z、C(O)NH-T-O-T-R^Z、-O-T-R^Z、-T-O-T-R^Z、-T-S-T-R^Z、または

【0046】

【化26】



10

20

30

40

50

であり；

式中、

X は、 - O - 、 - N R - 、または T - R Z であり；

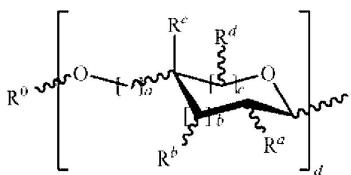
T は、共有結合、または二価の C 1 ~ 2 6 飽和もしくは不飽和で線状もしくは分岐状の脂肪族もしくはヘテロ脂肪族鎖であり；そして

R Z は、水素、ハロゲン、 - OR 、 - OR X 、 - OR¹ 、 - SR 、 NR₂ 、 - C(O)O R 、 - C(O)R 、 - NH C(O)R 、 - NH C(O)OR 、 NC(O)OR であるか、またはアシル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、C 1 ~ 6 脂肪族基、6 ~ 1 0 員のアリール、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 1 0 員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R¹ は、R X または次の構造を持つ炭水化物ドメインであり：

【0047】

【化27】



10

式中、

a 、 b 及び c の各々の出現は、独立して 0 、 1 または 2 であり；

d は、 1 ~ 5 の整数であり、ここで各々の d 括弧付き構造は同一かもしくは異なっていてよく；但し、該 d 括弧付き構造はフラノースまたはピラノース部分を表し、そして b と c の合計は 1 または 2 であり；

R⁰ は、水素；アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基；またはアシル、C 1 ~ 1 0 脂肪族基、C 1 ~ 6 ヘテロ脂肪族基、6 ~ 1 0 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 1 0 員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロサイクリルからなる群から選択される任意選択的に置換された部分であり；

R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d の各々の出現は、独立して、水素、ハロゲン、OH 、 OR 、 OR X 、 NR₂ 、 NH C O R であるか、またはアシル、C 1 ~ 1 0 脂肪族基、C 1 ~ 6 ヘテロ脂肪族基、6 ~ 1 0 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 1 0 員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R X の各々の出現は、式 I V の化合物について定義した通りであり；及び

L G は、ハロゲン、イミデート、アルコキシ、スルホニルオキシ、任意選択的に置換されたアルキルスルホニル、任意選択的に置換されたアルケニルスルホニル、任意選択的に置換されたアリールスルホニル、及びジアゾニウム部分からなる群から選択される適当な脱離基である；

【0048】

(c) そうして、本明細書に記載の式 I I の化合物を与えるステップ。

【0049】

本発明の他の観点の一つによれば、本願に開示される化合物は、アジュvantとして有用であることが判明した。他の観点の一つでは、本願は、本願の該態様による化合物を製造する方法を提供する。他の態様の一つでは、本発明は、抗原に対する免疫応答を増強する方法であって、上記抗原に対し対象の免疫応答を増強するための有効量で、提供された

20

30

40

50

ワクチンを上記対象に投与することを含む方法を提供する。

【0050】

他の観点の一つでは、本発明は、対象にワクチン接種する方法であって、提供されたワクチンを上記対象に投与することを含む方法を提供する。一部の態様では、上記対象はヒトである。一部の態様では、上記ワクチンは、注射物質として投与される。

【0051】

他の観点の一つでは、本発明は、本発明の化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。或る態様では、該医薬組成物は、抗原と本発明によるアジュバントとを含むワクチンである。

【0052】

他の観点の一つでは、本発明は、本発明による化合物の医薬組成物を含むキットを提供する。一部の態様では、該キットは、処方情報を含む。一部の態様では、このようなキットは、本発明によるアジュバント化合物と、他の免疫治療薬との組み合わせを含む。これらの剤は、別々にまたは一緒に包装してよい。該キットは、任意選択的に、薬剤の処方のための指示を含む。一部の態様では、該キットは、各々の剤の複数回の投与量を含む。該キットは、一週間、二週間、三週間、四週間または数ヶ月間、対象を治療するために十分な量の各成分を含んでいてよい。或る態様では、該キットは、免疫治療の一サイクル分を含む。或る態様では、該キットは、抗原に対して対象に長期間免疫性を与えるのに十分な量の医薬組成物を含む。

【0053】

ここで使用する場合、他に記載がなければ以下の定義が適用される。

【0054】

本明細書で使用する場合、「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、それぞれ分子残部に対し一つの結合点を有する、完全に飽和しているかもしくは一つ以上の不飽和単位を含む、直鎖状（すなわち非分岐状）もしくは分岐状で、置換されたもしくは置換されていない炭化水素鎖、または完全に飽和しているかもしくは一つ以上の不飽和単位を含むが、芳香族ではない单環式炭化水素もしくは二環式炭化水素（本明細書では「カルボサイクル」、「環状脂肪族」もしくは「シクロアルキル」とも称する）を意味する。他に記載がなければ、脂肪族基は1～12個の脂肪族炭素原子を含む。一部の態様では、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含む。一部の態様では、脂肪族基は、1～5個の脂肪族炭素原子を含む。他の態様では、脂肪族基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含む。更に別の態様では、脂肪族基は1～3個の脂肪族炭素原子を含み、そして更に別の態様では、脂肪族基は1～2個の脂肪族炭素原子を含む。一部の態様では、「環状脂肪族」（または「カルボサイクル」または「シクロアルキル」）とは、分子残部に一つの結合点を有し、及び完全に飽和しているかもしくは一つ以上の不飽和単位を含むが、芳香族ではない、单環式C₃～C₆炭化水素を指す。適当な脂肪族基には、限定はされないが、線状もしくは分岐状で、置換されたもしくは置換されていないアルキル、アルケニル、アルキニル基及びこれらのハイブリッド、例えば（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルなどが含まれる。

【0055】

「低級アルキル」という用語は、C₁～4線状または分岐状アルキル基を指す。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、及びtert-ブチルである。

【0056】

「低級ハロアルキル」という用語は、一つ以上のハロゲン原子で置換されたC₁～4線状または分岐状アルキル基を指す。

【0057】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素の一つ以上（窒素、硫黄、リンまたはケイ素の任意の酸化された形；任意の塩基性窒素の四級化された形、または；ヘテロ環式環の置換可能な窒素、例えば（3，4-ジヒドロ-2H-ピロリル

10

20

30

40

50

におけるような) N、(ピロリジニルにおけるような) NHまたは(N-置換ピロリジニルにおけるような) NR+を包含する)を意味する。

【0058】

本明細書で使用する「不飽和」という用語は、部分が、一つ以上の不飽和単位を有することを意味する。

【0059】

本明細書で使用する場合、「二価のC_{1~12}(またはC_{1~26}、C_{1~16}、C_{1~8})または飽和もしくは不飽和で線状もしくは分岐状の炭化水素鎖」という用語は、ここで定義するように線状または分岐状の、二価のアルキレン、アルケニレン及びアルキニレンを指す。

10

【0060】

「アルキレン」という用語は、二価のアルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち-(CH₂)_n-であり、ここでnは整数、好ましくは1~30、1~28、1~26、1~24、1~22、1~20、1~18、1~16、1~14、1~12、1~10、1~8、1~6、1~4、1~3、1~2、または2~3の整数である。置換されたアルキレン鎖は、一つ以上のメチレン水素原子が置換基で置き換えられたポリメチレン基である。適当な置換基には、置換された脂肪族基について以下に記載するものなどが挙げられる。

【0061】

「アルケニレン」という用語は、二価のアルケニル基を指す。置換されたアルケニレン鎖は、一つ以上の水素原子が置換基で置き換えられた、少なくとも一つの二重結合を含むポリメチレン基である。適当な置換基には、置換された脂肪族基について以下に記載するものなどが挙げられる。

20

【0062】

「アルキニレン」という用語は、二価のアルキニル基を指す。置換されたアルキニレン鎖は、一つ以上の水素原子が置換基で置き換えられた、少なくとも一つの二重結合を含むポリメチレン基である。適当な置換基には、置換された脂肪族基について以下に記載するものなどが挙げられる。

【0063】

単独でまたはより大きな部分の一部として使用される「アシル」という用語は、カルボン酸からヒドロキシリル基を除くことによって形成される基を指す。

30

【0064】

「ハロゲン」という用語は、F、Cl、BrまたはIを意味する。

【0065】

「アラルキル」及び「アリールアルキル」という用語は相互互換的に使用され、そして一つの水素原子が一つのアリール基で置き換えられたアルキル基を指す。このような基には、限定はされないが、ベンジル、シンナミル及びジヒドロシンナミルなどが挙げられる。

【0066】

単独で使用されるかまたは「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリールオキシアルキル」のようにより大きな部分の一部として使用される「アリール」という用語は、合計で5員乃至14員の環員を有する单環式または二環式環系を指し、ここで該系中の少なくとも一つの環は芳香族であり、及び該系中の各々の環は3~7の環員を含む。「アリール」という用語は、「アリール環」と相互互換的に使用し得る。

40

【0067】

本発明の或る態様では、「アリール」とは、芳香族環系を指し、限定はされないが、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシル及び類似物などが挙げられ、一つ以上の置換基を有していてもよい。本明細書に使用される場合、芳香族環が、一つ以上の非芳香族環に縮合している基も「アリール」という用語の範囲に包含され、例えばインダニル、フタルイミジル、ナフチミジル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロナフチル、及び類似物などが挙げられる。

50

【0068】

単独でまたはより大きな部分の一部として使用される「ヘテロアリール」及び「ヘテロアラ(heteroar)-」という用語、例えば「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」は、5~10個の環原子、好ましくは5、6もしくは9個の環原子を有し；環状の配列において共有された6、10もしくは14個の電子を有し；及び炭素原子の他に、1個乃至5個のヘテロ原子を有する、基を指す。「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素または硫黄を指し、そして窒素または硫黄の任意の酸化された形、及び塩基性窒素の任意の四級化された形を包含する。ヘテロアリール基には、限定はされないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、ブリニル、ナフチリジニル及びブテリジニルなどが挙げられる。本明細書に使用される「ヘテロアリール」または「ヘテロアラ-」という用語には、ヘテロ芳香族環が、一つ以上のアリール、環状脂肪族またはヘテロサイクリル環に縮合しており、ラジカルまたは結合点がヘテロ芳香族環上にある基も包含される。非限定的な例には、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンなどが挙げられる。ヘテロアリール基は単環式もしくは二環式であることができる。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」または「ヘテロ芳香族」と相互互換的に使用し得、これらの用語のいずれも、任意選択的に置換された環も包含する。「ヘテロアラルキル」及び「ヘテロアリールアルキル」という用語は、ヘテロアリール部分によって置換されたアルキル基を指し、この場合、アルキル及びヘテロアリール部分は、独立して、任意選択的に置換されている。

【0069】

ここで使用する場合、「ヘテロ脂肪族」という用語は、一つまたは二つの炭素原子が、独立して、一つまたは複数の酸素、硫黄、窒素またはリンによって置き換えられている脂肪族基を意味する。ヘテロ脂肪族基は、置換されていてももしくは置換されていなくともよく、分岐状でも非分岐状でもよく、環式または非環式でもよく、そして「ヘテロサイクル」、「ヘテロサイクリル」、「ヘテロ環式脂肪族」または「ヘテロ環式」基を包含する。

【0070】

ここで使用する場合、「ヘテロサイクル」、「ヘテロサイクリル」、「ヘテロ環式基」及び「ヘテロ環式環」という用語は相互互換的に使用され、そして先に定義したように、安定した5~7員の単環式もしくは7~10員の二環式のヘテロ環式部分を指し、これは、飽和または部分的に不飽和のいずれかであり、そして炭素原子の他に、1個以上、好ましくは1個乃至4個のヘテロ原子を有する。ヘテロサイクルの環原子に関連して使用する場合、「窒素」という用語には、置換された窒素も含まれる。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有する飽和または部分的に不飽和の環において、その窒素は、(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような)N、(ピロリジニルにおけるような)NHまたは(N-置換ピロリジニルにおけるような)+NRであることができる。

【0071】

ヘテロ環式環は、安定した構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子のところでその側基に結合することができ、そして前記の環原子の任意の原子が任意選択的に置換されていることができる。このような飽和または部分的に不飽和のヘテロ環式残基の例には、限定はされないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサンイル、ジオキソラニ

10

20

30

40

50

ル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル及びキヌクリジニルなどが挙げられる。「ヘテロサイクル」、「ヘテロサイクリル」、「ヘテロサイクリル環」、「ヘテロ環式基」、「ヘテロ環式部分」及び「ヘテロ環式残基」は、ここでは相互互換的に使用され、そしてヘテロサイクリル環が、一つまたは複数のアリール、ヘテロアリールまたは環状脂肪族環に縮合している基、例えばインドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニルも包含し、ここでそのラジカルまたは結合点は、上記ヘテロサイクリル環上にある。ヘテロサイクリル基は単環式もしくは二環式であることができる。「ヘテロサイクリルアルキル」という用語は、ヘテロサイクリルによって置換されたアルキル基を指し、ここで前記アルキル及びヘテロサイクリル部分は独立して任意選択的に置換されている。

10

【0072】

ここで使用する場合、「部分的に不飽和」という用語は、少なくとも一つの二重結合または三重結合を含む環部分を指す。「部分的に不飽和」という用語は、複数の不飽和部位を有する環を包含することが意図されるが、ここで定義されるようにアリールまたはヘテロアリール部分を含むことは意図されていない。

【0073】

他の観点の一つでは、本発明は、一種または複数の薬学的に許容可能なキャリア（添加剤）及び／または希釈剤と一緒に調合された、本明細書に記載の化合物の一一種または複数の治療有効量で含む、「薬学的に許容可能な」組成物を提供する。詳細に記載されるように、本発明の医薬組成物は、注射による投与のために特異的に調合することができる。

20

【0074】

「薬学的に許容可能な」とのフレーズは、本明細書では、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症無く、妥当なリスク・ベネフィット比と釣り合つて、健全な医学的判断の範囲内でヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適した化合物、材料、組成物及び／または投与形態を指すために使用される。

【0075】

本明細書中で使用する場合、「薬学的に許容可能なキャリア」というフレーズは、対象化合物を一つの器官または身体の部分から他の器官または身体の部分に運ぶまたは輸送することに関与する、薬学的に許容可能な材料、組成物またはビヒクル、例えば液状または固体状フィラー、希釈剤、賦形剤、または溶剤封入材料を意味する。各々のキャリアは、調合物の他の成分と相溶性であることかつ患者に対して有害でないという意味で「許容可能」である必要がある。薬学的に許容可能なキャリアとして働き得る材料の一部の例には：糖類、例えばラクトース、グルコース及びスクロース；デンプン、例えばコーンスターチ及びポテトスターーチ；セルロース及びその誘導体、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース及びセルロースアセテート；粉末化したトラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばココアバター及び座薬用ワックス；油、例えばピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及びダイズ油；グリコール類、例えばプロピレングリコール；ポリオール類、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール；エステル類、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；アガー；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；脱パイロジエン水；等張食塩水；リンガー液；エチルアルコール；pH緩衝した溶液；ポリエステル、ポリカーボネット及び／またはポリ無水物；及び医薬調合物中に使用される他の非毒性相溶性物質などが挙げられる。

30

【0076】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容可能な塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応など無くヒト及び下等動物の組織と接触させるのに適しており、かつ妥当なリスク・ベネフィット比に相応した塩のことを指す。薬学的に許容可能な塩は当技術分野において周知である。例えば、S. M. Berge et al. は、薬学的に許容可能な塩を、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1 - 19 (非特許文献1) に詳しく記載している。この文献

40

50

の内容は本明細書中に掲載されたものとする。本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩には、適当な無機及び有機酸及び塩基から誘導されるものなどが挙げられる。薬学的に許容可能な非毒性の酸付加塩の例は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸とまたは有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸と形成されたアミノ基の塩、あるいはイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法で形成されたアミノ基の塩である。他の薬学的に許容可能な塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ラクトビオニン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩、及び類似物などが挙げられる。

【 0 0 7 7 】

他のケースでは、本発明の化合物は、一つまたは複数の酸性官能性基を含んでいてよく、それ故、薬学的に許容可能な塩基と薬学的に許容可能な塩を形成することができる。これらの場合において「薬学的に許容可能な塩」という用語は、本発明の化合物の比較的非毒性の無機及び有機塩基付加塩を指す。これらの塩も同様に、投与ビヒクル中でまたは投与形態製造プロセス中でインサイチュー (in situ) で、あるいは別途、遊離の酸の形の精製された化合物を適當な塩基、例えば薬学的に許容可能な金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩と、アンモニアと、または薬学的に許容可能な有機系の第一級、第二級、第三級または第四級アミンと反応させることによって製造できる。適當な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム及び N^+ ($C_1 \sim 4$ アルキル) 4 塩などが挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。更に別の薬学的に許容可能な塩には、適當であれば、対イオン、例えばハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオン及びアリールスルホン酸イオンを用いて形成された非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム及びアミンカチオンなどが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる。（例えば、Berge et al., 上記参照）。

【 0 0 7 8 】

他に記載がなければ、ここに記載の構造は、その構造の全ての異性体（例えばエナンチオマー、ジアステレオマー及びジオメトリー（または立体配座））形態を包含することも意図されており；例えば、各々の立体中心について R 及び S 配置、Z 及び E 二重結合異性体、並びに Z 及び E 立体配座異性体などが意図される。それ故、本発明の化合物の単一の立体学的異性体、並びにエナンチオマー、ジアステレオマー及びジオメトリー（または立体配座）混合物は、本発明の範囲内である。他に記載がなければ、本発明の化合物の全ての互変異性型も、本発明の範囲内である。

【 0 0 7 9 】

提供された化合物は、一つまたは複数のサッカライド部分を含んでよい。他に記載がなければ、D - 配置及び L - 配置の両方、並びにこれらの混合物も、本発明の範囲内である。他に記載がなければ、- 及び - 結合態様の両方、並びにこれらの混合物も、本発明によって意図されている。

【 0 0 8 0 】

10

20

30

40

50

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが望ましい場合には、これは、不斉合成、キラルクロマトグラフィによって、または不斉補助剤を用いた誘導体化によって製造でき、この際、生じるジアステレオマー混合物は分離され、そして補助基は解裂されて、純粋な所望のエナンチオマーを与える。その代わりに、分子が、塩基性官能基、例えばアミノを、または酸性官能基、例えばカルボキシルを含む場合には、ジアステレオマー塩を、適当な光活性酸または塩基を用いて形成し、その後、こうして生じたジアステレオマーを、当技術分野には周知の分別結晶化またはクロマトグラフィ手段によって分解し、次いで純粋なエナンチオマーを回収する。

【 0 0 8 1 】

追加的に、他に記載がなければ、ここに記載の構造は、一つまたは複数の同位体が富化された原子の存在のみが異なる化合物も意図される。例えば、重水素または三重水素による水素の置換を、または¹³C - もしくは¹⁴C - 富化炭素による炭素の置換を含む本構造を有する化合物も、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的検定法におけるプローブとして、または本発明に従う治療薬として有用である。

【 0 0 8 2 】

当技術分野の通常の知識を有する者にとっては、ここに記載のような合成法は、様々な保護基を利用することは明らかである。本発明で使用する場合、「保護基」という用語によつては、特定の官能性部分、例えばO、SまたはNがマスクまたはブロックされて、そして望ましい場合には、反応を多官能性化合物中の他の反応性部位で選択的に反応を行うことを可能にすることが意味される。好ましい態様の一つでは、保護基は良好な收率で選択的に反応して、計画された反応に対して安定した保護された基質を与え；該保護基は、好ましくは、容易に入手可能な、好ましくは非毒性の、他の官能基を攻撃しない試薬によって選択的に除去することができ；該保護基は、（より好ましくは、新しい立体中心の生成なしに）分離可能な誘導体を形成し；及び該保護基は、好ましくは、更なる反応部位を避けるために最小の追加的な官能性を有する。本明細書で詳述するように、酸素、硫黄、窒素及び炭素保護基を利用し得る。非限定的な例として、ヒドロキシ保護基には、メチル、メトキシルメチル（MOM）、メチルチオメチル（MTM）、t - ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（SMOM）、ベンジルオキシメチル（BOM）、p - メトキシベンジルオキシメチル（PMBM）、（4 - メトキシフェノキシ）メチル（p - AOM）、グアイアコールメチル（GUM）、t - ブトキシメチル、4 - ペンテニルオキシメチル（POM）、シロキシメチル、2 - メトキシエトキシメチル（MEM）、2 , 2 , 2 - トリクロロエトキシメチル、ビス（2 - クロロエトキシ）メチル、2 - （トリメチルシリル）エトキシメチル（SEMOR）、テトラヒドロピラニル（THP）、3 - ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1 - メトキシシクロヘキシル、4 - メトキシテトラヒドロピラニル（MTHP）、4 - メトキシテトラヒドロチオピラニル、4 - メトキシテトラヒドロチオピラニルS , S - ジオキシド、1 - [(2 - クロロ - 4 - メチル) フェニル] - 4 - メトキシペリジン - 4 - イル（CTMP）、1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2 , 3 , 3a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7a - オクタヒドロ - 7 , 8 , 8 - トリメチル - 4 , 7 - メタノベンゾフラン - 2 - イル、1 - エトキシエチル、1 - (2 - クロロエトキシ)エチル、1 - メチル - 1 - メトキシエチル、1 - メチル - 1 - ベンジルオキシエチル、1 - メチル - 1 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロエチル、2 , 2 , 2 - トリクロロエチル、2 - トリメチルシリルエチル、2 - (フェニルセレニル)エチル、t - ブチル、アリル、p - クロロフェニル、p - メトキシフェニル、2 , 4 - ジニトロフェニル、ベンジル、p - メトキシベンジル、3 , 4 - ジメトキシベンジル、o - ニトロベンジル、p - ニトロベンジル、p - ハロベンジル、2 , 6 - ジクロロベンジル、p - シアノベンジル、p - フェニルベンジル、2 - ピコリル、4 - ピコリル、3 - メチル - 2 - ピコリルN - オキシド、ジフェニルメチル、p , p ' - ジニトロベンズヒドリル、5 - ジベンゾスペリル、トリフェニルメチル、- ナフチルジフェニルメチル、p - メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ (p

10

20

30

40

50

- メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(p - メトキシフェニル)メチル、4 - (4' - ブロモフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4 , 4' , 4'' - トリス(4 , 5 - ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4 , 4' , 4'' - トリス(レブリノイルオキシフェニル)メチル、4 , 4' , 4'' - トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3 - (イミダゾール - 1 - イル)ビス(4' , 4'' - ジメトキシフェニル)メチル、1 , 1 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1' - ピレニルメチル、9 - アントリル、9 - (9 - フェニル)キサンテニル、9 - (9 - フェニル - 10 - オキソ)アントリル、1 , 3 - ベンゾジチオラン - 2 - イル、ベンズイソチアゾリル S , S - ジオキシド、トリメチルシリル(TM S)、トリエチルシリル(T E S)、トリイソプロピルシリル(T I P S)、ジメチルイソプロピルシリル(I P D M S)、ジエチルイソプロピルシリル(D E I P S)、ジメチルテキシルシリル、t - プチルジメチルシリル(T B D M S)、t - プチルジフェニルシリル(T B D P S)、トリベンジルシリル、トリ - p - キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル(D P M S)、t - プチルメトキシフェニルシリル(T B M P S)、ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、p - クロロフェノキシアセテート、3 - フェニルプロピオネート、4 - オキソペンタノエート(レブリネート)、4 , 4 - (エチレンジチオ)ペンタノエート(レブリノイルジチオアセタール)、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、4 - メトキシクロトネート、ベンゾエート、p - フェニルベンゾエート、2 , 4 , 6 - トリメチルベンゾエート(メシトエート)、アルキルメチルカーボネート、9 - フルオレニルメチルカーボネート(F m o c)、アルキルエチルカーボネート、アルキル 2 , 2 , 2 - トリクロロエチルカーボネート(T r o c)、2 - (トリメチルシリル)エチルカーボネート(T M S E C)、2 - (フェニルスルホニル)エチルカーボネート(P s e c)、2 - (トリフェニルホスホニオ)エチルカーボネート(P e o c)、アルキルイソブチルカーボネート、アルキルビニルカーボネートアルキルアリルカーボネート、アルキル p - ニトロフェニルカーボネート、アルキルベンジルカーボネート、アルキル p - メトキシベンジルカーボネート、アルキル 3 , 4 - ジメトキシベンジルカーボネート、アルキル o - ニトロベンジルカーボネート、アルキル p - ニトロベンジルカーボネート、アルキル S - ベンジルチオカーボネート、4 - エトキシ - 1 - ナフチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、2 - ヨードベンゾエート、4 - アジドブチレート、4 - ニトロ - 4 - メチルペンタノエート、o - (ジブロモメチル)ベンゾエート、2 - ホルミルベンゼンスルホネート、2 - (メチルチオメトキシ)エチル、4 - (メチルチオメトキシ)ブチレート、2 - (メチルチオメトキシメチル)ベンゾエート、2 , 6 - ジクロロ - 4 - メチルフェノキシアセテート、2 , 6 - ジクロロ - 4 - (1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルブチル)フェノキシアセテート、2 , 4 - ビス(1 , 1 - ジメチルプロピル)フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、(E) - 2 - メチル - 2 - ブテノエート、o - (メトキシカルボニル)ベンゾエート、 - ナフトエート、ニトレート、アルキル N , N , N' , N' - テトラメチルホスホジアミデート、アルキル N - フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル 2 , 4 - ジニトロフェニルスルフェネート、スルフェート、メタンスルホネート(メシラート)、ベンジルスルホネート、及びトシラート(T s)などが挙げられる。1 , 2 - または 1 , 3 - ジオールを保護するためには、保護基には、メチレンアセタール、メチリデンアセタール、1 - t - プチルエチリデンケタール、1 - フェニルエチリデンケタール、(4 - メトキシフェニル)エチリデンアセタール、2 , 2 , 2 - トリクロロエチリデンアセタール、アセトニド、シクロヘンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリデンケタール、ベンジリデンアセタール、p - メトキシベンジリデンアセタール、2 , 4 - ジメトキシベンジリデンケタール、3 , 4 - ジメトキシベンジリデンアセタール、2 - ニトロベンジリデンアセタール、メトキシメチレンアセタール、エトキシメチレンアセタール、ジメトキシメチレンオルトエステル、1 - メトキシエチリデンオルトエステル、1 - エトキシエチリジンオルトエステル、1 , 2

10

20

30

40

50

-ジメトキシエチリデンオルトエステル、 -メトキシベンジリデンオルトエステル、 1 - (N, N -ジメチルアミノ)エチリデン誘導体、 - (N, N' -ジメチルアミノ)ベンジリデン誘導体、 2 - オキサシクロペンチリデンオルトエステル、ジ - t - ブチルシリレン基 (D T B S)、 1 , 3 - (1 , 1 , 3 , 3 - テトライソプロピルジシロキサンリデン)誘導体 (T I P D S)、 テトラ - t - ブトキシジシロキサン - 1 , 3 - ジイリデン誘導体 (T B D S)、 環状カーボネート、 環状ボロネート、 エチルボロネート、 及びフェニルボロネートなどが挙げられる。

【0083】

アミノ保護基には、メチルカルバメート、エチルカルバメート、9 - フルオレニルメチルカルバメート (F m o c)、9 - (2 - スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9 - (2 , 7 - ジブロモ)フルオレニルメチルカルバメート、2 , 7 - ジ - t - ブチル - [9 - (10 , 10 - ジオキソ - 10 , 10 , 10 , 10 - テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバメート (D B D - T m o c)、4 - メトキシフェナシルカルバメート (P h e n o c)、2 , 2 , 2 - トリクロロエチルカルバメート (T r o c)、2 - トリメチルシリルエチルカルバメート (T e o c)、2 - フェニルエチルカルバメート (h Z)、1 - (1 - アダマンチル) - 1 - メチルエチルカルバメート (A d p o c)、1 , 1 - ジメチル - 2 - ハロエチルカルバメート、1 , 1 - ジメチル - 2 , 2 - ジブロモエチルカルバメート (D B - t - B O C)、1 , 1 - ジメチル - 2 , 2 , 2 - トリクロロエチルカルバメート (T C B O C)、1 - メチル - 1 - (4 - ビフェニルリル)エチルカルバメート (B p o c)、1 - (3 , 5 - ジ - t - ブチルフェニル) - 1 - メチルエチルカルバメート (t - B u m e o c)、2 - (2 ' - 及び4 ' - ピリジル)エチルカルバメート (P y o c)、2 - (N, N - ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバメート、t - ブチルカルバメート (B O C)、1 - アダマンチルカルバメート (A d o c)、ビニルカルバメート (V o c)、アリルカルバメート (A l l o c)、1 - イソプロピルアリルカルバメート (I p a o c)、シンナミルカルバメート (C o c)、4 - ニトロシンナミルカルバメート (N o c)、8 - キノリルカルバメート、N - ヒドロキシペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート (C b z)、p - メトキシベンジルカルバメート (M o z)、p - ニトロベンジルカルバメート、p - ブロモベンジルカルバメート、p - クロロベンジルカルバメート、2 , 4 - ジクロロベンジルカルバメート、4 - メチルスルフィニルベンジルカルバメート (M s z)、9 - アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2 - メチルチオエチルカルバメート、2 - メチルスルホニルエチルカルバメート、2 - (p - トルエンスルホニル)エチルカルバメート、[2 - (1 , 3 - ジチアニル)]メチルカルバメート (D m o c)、4 - メチルチオフェニルカルバメート (M t p c)、2 , 4 - ジメチルチオフェニルカルバメート (B m p c)、2 - ホスホニオエチルカルバメート (P e o c)、2 - トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート (P p o c)、1 , 1 - ジメチル - 2 - シアノエチルカルバメート、m - クロロ - p - アシルオキシベンジルカルバメート、p - (ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバメート、5 - ベンズイソキサゾリルメチルカルバメート、2 - (トリフルオロメチル) - 6 - クロモニルメチルカルバメート (T c r o c)、m - ニトロフェニルカルバメート、3 , 5 - ジメトキシベンジルカルバメート、o - ニトロベンジルカルバメート、3 , 4 - ジメトキシ - 6 - ニトロベンジルカルバメート、フェニル (o - ニトロフェニル)メチルカルバメート、フェノチアジニル - (10) - カルボニル誘導体、N' - p - トルエンスルホニルアミノカルボニル誘導体、N' - フェニルアミノチオカルボニル誘導体、t - アミルカルバメート、S - ベンジルチオカルバメート、p - シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、p - デシルオキシベンジルカルバメート、2 , 2 - ジメトキシカルボニルビニルカルバメート、o - (N, N - ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1 , 1 - ジメチル - 3 - (N, N - ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1 , 1 - ジメチルプロピニルカルバメート、ジ (2 - ピリジル)メチルカルバメート、2 - フラニルメチルカルバメート、2 - ヨードエチル

10

20

30

40

50

カルバメート、イソボリニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、p - (p ' - メトキシフェニルアゾ) ベンジルカルバメート、1 - メチルシクロブチルカルバメート、1 - メチルシクロヘキシルカルバメート、1 - メチル - 1 - シクロプロビルメチルカルバメート、1 - メチル - 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) エチルカルバメート、1 - メチル - 1 - (p - フェニルアゾフェニル) エチルカルバメート、1 - メチル - 1 - フェニルエチルカルバメート、1 - メチル - 1 - (4 - ピリジル) エチルカルバメート、フェニルカルバメート、p - (フェニルアゾ) ベンジルカルバメート、
2 , 4 , 6 - トリ - t - ブチルフェニルカルバメート、4 - (トリメチルアンモニウム) 10
ベンジルカルバメート、2 , 4 , 6 - トリメチルベンジルカルバメート、ホルムアミド、
アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3 - フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3 - ピリジルカルボキサミド、N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p - フェニルベンズアミド、o - ニトフェニルアセトアミド、o - ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセタミド、(N ' - ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ) アセタミド、3 - (p - ヒドロキシフェニル) プロパンアミド、3 - (o - ニトロフェニル) プロパンアミド、2 - メチル - 2 - (o - フェニルアゾフェノキシ) プロパンアミド、2 - クロロブタンアミド、3 - メチル - 3 - ニトロブタンアミド、o - ニトロシンナミド、N - アセチルメチオニン誘導体、o - ニトロベンズアミド、o - (ベンゾイルオキシメチル) ベンズアミド、4 , 5 - ジフェニル - 3 - オキサゾリン - 2 - オン、N - フタルイミド、N - ジチアスクシンイミド (D t s) 20
、N - 2 , 3 - ジフェニルマレイミド、N - 2 , 5 - ジメチルピロール、N - 1 , 1 , 4 , 4 - テトラメチルジシルアザシクロペンタン付加物 (S T A B A S E) 、5 - 置換 1 , 3 - ジメチル - 1 , 3 , 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、5 - 置換 1 , 3 - ジベンジル - 1 , 3 , 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、1 - 置換 3 , 5 - ジニトロ - 4 - ピリドン、N - メチルアミン、N - アリルアミン、N - [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチルアミン (S E M) 、N - 3 - アセトキシプロピルアミン、N - (1 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 2 - オキソ - 3 - ピロオリン - 3 - イル) - アミン、第四級アソニウム塩、N - ベンジルアミン、N - ジ (4 - メトキシフェニル) メチルアミン、N - 5 - ジベンゾスペリルアミン、N - トリフェニルメチルアミン (T r) 、N - [(4 - メトキシフェニル) ジフェニルメチル] アミン (M M T r) 、N - 9 - フェニルフルオレニルアミン (P h F) 、N - 2 , 7 - ジクロロ - 9 - フルオレニルメチレンアミン、N - フェロセニルメチルアミノ (F c m) 、N - 2 - ピコリルアミノ N ' - オキシド、N - 1 , 1 - ジメチルチオメチレンアミン、N - ベンジリデンアミン、N - p - メトキシベンジリデンアミン、N - ジフェニルメチレンアミン、N - [(2 - ピリジル) メシチル] メチレンアミン、N - (N ' , N ' - ジメチルアミノメチレン) アミン、N ' , N ' - イソプロピリデンジアミン、N - p - ニトロベンジリデンアミン、N - サリチリデンアミン、N - 5 - クロロサリチリデンアミン、N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) フェニルメチレンアミン、N - シクロヘキシリデンアミン、N - (5 , 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 - シクロヘキセニル) アミン、N - ボラン誘導体、N - ジフェニルボリン酸誘導体、N - [フェニル (ペンタカルボニルクロム - もしくはタングステン) カルボニル] アミン、N - 銅キレート、N - 亜鉛キレート、N - ニトロアミン、N - ニトロソアミン、アミン N - オキシド、ジフェニルホスフィニアミド (D p p) 、ジメチルチオホスフィニアミド (M p t) 、ジフェニルチオホスフィニアミド (P p t) 、ジアルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、o - ニトロベンゼンスルフェンアミド (N p s) 、2 , 4 - ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ベンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2 - ニトロ - 4 - メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、3 - ニトロビリジンスルフェンアミド (N p y s) 、p - トルエンスルホニアミド (T s) 、ベンゼンスルホニアミド、2 , 3 , 6 , - トリメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホニアミド (M t r) 、2 , 4 , 6 - トリメトキシベンゼンスルホニアミド (M t b) 、2 , 6 - ジメチル - 4 - メ 40
10
20
30
40
50

トキシベンゼンスルホンアミド (P m e) 、 2 , 3 , 5 , 6 - テトラメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (M t e) 、 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (M b s) 、 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホンアミド (M t s) 、 2 , 6 - ジメトキシ - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド (i M d s) 、 2 , 2 , 5 , 7 , 8 - ペンタメチルクロマン - 6 - スルホンアミド (P m c) 、 メタンスルホンアミド (M s) 、 - トリメチルシリルエタンスルホンアミド (S E S) 、 9 - アントラセンスルホンアミド、 4 - (4' , 8' - ジメトキシナフチルメチル) ベンゼンスルホンアミド (D N M B S) 、 ベンジルスルホンアミド、 トリフルオロメチルスルホンアミド、 及びフェナシルスルホンアミドなどが挙げられる。例示的な保護基をここに詳述したが、本発明は、これらの保護基に限定されることを意図するものではなく；むしろ、様々な追加的な等価の保護基を上記の基準を用いて簡単に確認でき、そして本発明の方法に利用し得ることは明らかである。加えて、様々な保護基が G r e e n e 及び W u t s (上記参照) によって記載されている。

【0084】

本明細書に記載のように、本発明の化合物は、「任意選択的に置換された」部分を含んでよい。一般的に、「置換された」という用語は、「任意選択的に」という用語が先に付こうとも付かずとも、指定の部分の一つまたは複数の水素が、適当な置換基で置き換えられていることを意味する。他に記載がなければ、「任意選択的に置換された」基は、基の置換可能な位置で適当な置換を有してよく、そして所定の構造中の 1 超の位置が特定の基から選択される 1 超の置換基で置換されてよい場合は、その置換基は、全ての位置で同一または異なっていてよい。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定なまたは化学的に可能な化合物の形成をもたらすものである。本発明で使用する場合、「安定した」という用語は、それらの製造、検出及び或る態様ではそれらの回収、精製、及び本明細書に開示される目的の一つまたは複数のための使用を可能にする条件に付された時に、実質的に変化しない化合物を指す。

【0085】

「任意選択的に置換された」基の置換可能な炭素原子上の適当な一価置換基は、独立して、ハロゲン ; - (C H₂)₀ - 4 R ; - (C H₂)₀ - 4 O R ; - O (C H₂)₀ - 4 R 、 - O - (C H₂)₀ - 4 C (O) O R ; - (C H₂)₀ - 4 C H (O R)₂ ; - (C H₂)₀ - 4 S R ; R で置換されていてよい - (C H₂)₀ - 4 P h ; R で置換されていてよい - (C H₂)₀ - 4 O (C H₂)₀ - 1 P h ; R で置換されていてよい - C H = C H P h ; R で置換されていてよい - (C H₂)₀ - 4 O (C H₂)₀ - 1 - ピリジル ; - N O₂ ; - C N ; - N₃ ; - (C H₂)₀ - 4 N (R)₂ ; - (C H₂)₀ - 4 N (R) C (O) R ; - N (R) C (S) R ; - (C H₂)₀ - 4 N (R) C (O) N R₂ ; - N (R) C (S) N R₂ ; - (C H₂)₀ - 4 N (R) C (O) O R ; - N (R) N (R) C (O) R ; - N (R) N (R) C (O) O R ; - (C H₂)₀ - 4 C (O) O R ; - (C H₂)₀ - 4 C (O) S R ; - (C H₂)₀ - 4 C (O) O S i R₃ ; - (C H₂)₀ - 4 O C (O) R ; - O C (O) (C H₂)₀ - 4 S R 、 - S C (S) S R ; - (C H₂)₀ - 4 S C (O) R ; - (C H₂)₀ - 4 C (O) N R₂ ; - C (S) N R₂ ; - C (S) S R ; - S C (S) S R 、 - (C H₂)₀ - 4 O C (O) N R₂ ; - C (O) N (O R) R ; - C (O) C (O) R ; - C (O) C H₂ C (O) R ; - C (N O R) R ; - (C H₂)₀ - 4 S S R ; - (C H₂)₀ - 4 S (O) 2 R ; - (C H₂)₀ - 4 S (O) 2 O R ; - (C H₂)₀ - 4 O S (O) 2 R ; - S (O) 2 N R₂ ; - (C H₂)₀ - 4 S (O) R ; - N (R) S (O) 2 N R₂ ; - N (R) S (O) 2 R ; - N (O R) R ; - C (N H) N R₂ ; - P (O) 2 R ; - P (O) R₂ ; - O P (O) R₂ ; - O P (O) (O R)₂ ; S i R₃ ; - (C₁ - 4 直鎖もしくは分岐状) アルキレン) O - N (R)₂ ; または - (C₁ - 4 直鎖もしくは分岐状) アルキレン) C (O) O - N (R)₂ であり、各 R は以下に定義するように置換されていてよく、そして独立して水素、C₁ ~ 6 脂肪族基、- C H₂ P h 、 - O (C H₂)₀ - 1 P h 、 - C H₂ - (5 ~ 6 員のヘテロアリール環) 、ま

たは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和、部分不飽和またはアリール環、または上記の定義に妨げられることなく、R₀の二つの独立した出現は、それらの介在する原子（複数可）と一緒に、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～12員の飽和、部分不飽和またはアリール单環式もしくは二環式環を形成し、これらは以下に定義するように置換されていてよい。

【0086】

R₀（またはRの二つの独立した出現が、それらの介在する原子とともに形成する環）上の適当な一価置換基は、独立してハロゲン、-(CH₂)_{0～2}R₀、-(ハロR)、-(CH₂)_{0～2}OH、-(CH₂)_{0～2}OR、-(CH₂)_{0～2}CH(OR)₂；-O(ハロR)、-CN、-N₃、-(CH₂)_{0～2}C(O)R、-(CH₂)_{0～2}C(O)OH、-(CH₂)_{0～2}C(O)OR、-(CH₂)_{0～2}SR、-(CH₂)_{0～2}SH、-(CH₂)_{0～2}NH₂、-(CH₂)_{0～2}NHR、-(CH₂)_{0～2}NR₂、-NO₂、-SiR₃、-OSiR₃、-C(O)SR、-(C_{1～4}直鎖状もしくは分岐状アルキレン)C(O)OR₀、または-SSRであり、ここで各R₀は置換されていないか、または「ハロ」が先行する場合には、一つまたは複数のハロゲンのみで置換されており、そして独立して、C_{1～4}脂肪族基、-CH₂Ph、-O(CH₂)_{0～1}Ph、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択された0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和、部分不飽和またはアリール環から独立して選択される。R₀の飽和炭素原子上の適当な二価の置換基には=O及び=Sなどが挙げられる。

【0087】

「任意選択的に置換された」基の飽和炭素原子上の適当な二価の置換基には以下のものなどが挙げられる：=O、=S、=NNR^{*}₂、=NNHC(O)R^{*}、=NNHC(O)OR^{*}、=NNHS(O)₂R^{*}、=NR^{*}、=NOR^{*}、-O(C(R^{*})₂)_{2～3}O-、または-S(C(R^{*})₂)_{2～3}S-、ここで、R^{*}の各々の独立した出現は、水素、以下に定義するように置換されていてよいC_{1～6}脂肪族基、または置換されておらず、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択された0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和、部分不飽和またはアリール環から選択される。「任意選択的に置換された」基の近接した置換可能な炭素に結合した適当な二価の置換基には次ものなどが挙げられる：-O(CR^{*})₂_{2～3}O-、ここでR^{*}の各々の独立した出現は、水素、以下に定義するように置換されていてよいC_{1～6}脂肪族基、または置換されておらず、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択された0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和、部分不飽和またはアリール環から選択される。

【0088】

R^{*}の脂肪族基上の適当な置換基には、ハロゲン、-R₀、-(ハロR)、-OH、-OR₀、-O(ハロR)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR₀、-NH₂、-NHR₀、-NR₂、または-NO₂などが挙げられ、ここで各R₀は置換されていないか、または「ハロ」が先行している場合には、一つまたは複数のハロゲンのみで置換されており、そして独立してC_{1～4}脂肪族基、-CH₂Ph、-O(CH₂)_{0～1}Ph、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和、部分不飽和またはアリール環である。

【0089】

「任意選択的に置換された」基の置換可能な窒素上の適当な置換基には、-R[†]、-NR[†]₂、-C(O)R[†]、-C(O)OR[†]、-C(O)C(O)R[†]、-C(O)CH₂C(O)R[†]、-S(O)₂R[†]、-S(O)₂NR[†]₂、-C(S)NR[†]₂、-C(NH)NR[†]₂、または-N(R[†])S(O)₂R[†]などが挙げられ；ここで各々のR[†]は、独立して、水素、以下に定義するように置換されていてよいC_{1～6}脂肪族、置換されていない-OPh、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、置換されていない5～6員の飽和、部分不飽和もしくはアリール環であるか、あるいは上記の定義にかかわらず、R[†]の二つの独立した出現は、それらの介在す

10

20

30

40

50

る原子（複数可）と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択された0～4個のヘテロ原子を有する、置換されていない3～12員の飽和、部分不飽和またはアリール単環式もしくは二環式環を形成する。R[†]の前記脂肪族基上の適当な置換基は、独立して、ハロゲン、-R、-(ハロR)、-OH、-OR、-O(ハロR)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR、-NH₂、-NHR、-NR₂、または-NO₂であり、ここで、各々のRは、置換されていないか、または「ハロ」が先行している場合には、一つまたは複数のハロゲンのみによって置換されており、そして独立して、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、5～6員の飽和、部分不飽和またはアリール環である。

【0090】

10

本明細書で使用する場合、「非経口投与」及び「非経口的投与」というフレーズは、腸内及び局所投与以外の、通常は注射による投与方式を意味し、そして限定はされないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、囊内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管内、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内及び胸骨内注射及び点滴などが挙げられる。

【0091】

本明細書で使用する場合、「全身投与」、「全身的に投与」、「抹消投与」及び「抹消的に投与」というフレーズは、中枢神経系中に直接投与する以外で、化合物、薬または他の材料が患者の身体に入り、そして代謝及び他の類似のプロセスに付される投与、例えば皮下投与を意味する。

【0092】

20

本明細書で使用する場合、「富化」という用語は、一つまたは複数の種の高められた割合を有する混合物を指す。一部の態様では、この混合物は、混合物中の一つまたは複数の望ましい種の割合を高めるプロセスの後に「富化」される。一部の態様では、望ましい種（複数可）は、この混合物の10%超を占める。一部の態様では、望ましい種（複数可）は、この混合物の25%超を占める。一部の態様では、望ましい種（複数可）は、この混合物の40%超を占める。一部の態様では、望ましい種（複数可）は、この混合物の60%超を占める。一部の態様では、望ましい種（複数可）は、この混合物の75%超を占める。一部の態様では、望ましい種（複数可）は、この混合物の85%超を占める。一部の態様では、望ましい種（複数可）は、この混合物の90%超を占める。一部の態様では、望ましい種（複数可）は、この混合物の95%超を占める。このような割合は、あらゆる方法により、例えばモル比、体積：体積、または重量：重量で測定できる。

【0093】

30

「純粹」という用語は、関連する目的外の構造の化合物または化学前駆体（化学合成する場合）を実質的に含まない化合物を指す。この品質は、「純度」として測定または表記できる。一部の態様では、目的の化合物は、目的外の構造または化学前駆体を、約30%、20%、10%、5%、2%、1%、0.5%、及び0.1%未満の割合で有する。一部の態様では、本発明の純粹な化合物は、ただ一種のプロサポゲニン化合物である（すなわち、他のプロサポゲニン類からの目的のプロサポゲニンの分離）。

【0094】

40

「炭水化物」という用語は、糖類または糖類のポリマーを指す。「サッカライド」、「ポリサッカライド」、「炭水化物」及び「オリゴサッカライド」という用語は、相互互換的に使用し得る。殆どの炭水化物は、沢山のヒドロキシル基、通常は分子の各々の炭素原子上に一つのヒドロキシル基を有するアルデヒドまたはケトンである。炭水化物は、一般的に分子式C_nH_{2n}O_nを有する。炭水化物は、モノサッカライド、ジサッカライド、トリサッカライド、オリゴサッカライドまたはポリサッカライドであってよい。最も基本的な炭水化物は、グルコース、スクロース、ガラクトース、マンノース、リボース、アラビノース、キシロース及びフルクトースなどのモノサッカライドである。ジサッカライドは、二つの結合したモノサッカライドである。例示的なジサッカライドには、スクロース、マルトース、セロビオース及びラクトースなどが挙げられる。典型的には、オリゴサッカライドは、3個と6個の間のモノサッカライド単位を含み（例えば、ラフィノース、スタ

50

キオース)、そしてポリサッカライドは、6個以上のモノサッカライド単位を含む。例示的なポリサッカライドには、デンプン、グリコゲン及びセルロースなどが挙げられる。炭化水素は、変性サッカライド単位、例えば一つのヒドロキシル基が除去された2'-デオキシリボース、一つのヒドロキシル基がフッ素で置き換えられている2'-フルオロリボース、またはグルコースの窒素含有形態であるN-アセチルグルコサミンを含んでよい。(例えば、2'-フルオロリボース、デオキシリボース、及びヘキソース)。炭水化物は、多くの様々な形で存在し得、例えば配座異性体、環状形態、非環状形態、立体異性体、互変異体、アノマー及び異性体の形で存在し得る。

【0095】

本発明の更なる課題、特徴及び利点は、以下に記載の説明を添付の図面と共に考慮した場合に明らかとなろう。

10

【図面の簡単な説明】

【0096】

【図1】図1は、QS-21-Api及びQS-21-Xylの化学構造を示す。百分率は、QS-21の単離された抽出物中の各々の異性体の天然存在度に相当する。

【図2】図2は、高用量もしくは低用量ブレベナー-13の、または合成QS-21(SQS-21)または化合物I-4(TriterQuil-1-0-5-5/TQL-1055)と組み合わせたLymp2-CRM197結合体の抗原性を示すデータを表す。

【図3】図3は、Adacel単独の、または化合物I-4(TriterQuil-1-5-5/TQL-1055)もしくはQS-21(Pharm/tox study)と組み合わせたAdacelの抗原性を示すデータを表す。

20

【図4】図4は、Engerix-B単独の、または10、30、100もしくは300mcgの化合物I-4(TriterQuil-1-0-5-5/TQL-1055)と組み合わせたEngerix-Bの抗原性を示すデータを表す。

【図5】図5は、2uM、5uM及び20uMのQS-21、及び20uM、100uM、及び200uMの化合物I-4(TriterQuil-1-0-5-5/TQL-1055)の溶血活性を示すデータを表す。溶血活性度%は、Triton-X100/SDS溶解コントロールの百分率として報告する。

【図6】図6は、化合物I-4(TriterQuil-1-0-5-5/TQL-1055)の全合成に使用する中間物を得るために一つの合成経路を示す。

30

【図7】図7は、化合物I-4(TriterQuil-1-0-5-5/TQL-1055)の全合成に使用する中間物を得るために一つの合成経路を示す。

【図8】図8は、化合物I-4(TriterQuil-1-0-5-5/TQL-1055)を得るために全合成を示す。この図において、「半精製樹皮抽出物」は、キラヤサボナリアからの半精製抽出物(Quill-A(ニューヨーク、ウェストベリー在のAccurate Chemical and Scientific Corporation)として商業的に入手可能)である。

【図9】図9は、酵素免疫測定(ELISA)技術を用いて得られたマウスIgG-抗HAに関するエンドポイント逆数力価データ(reciprocal titer data)を表す。当該データは、3つの試験群に関する免疫後21日目での全IgGの力価を示しており、これは、化合物I-4が抗HA IgGを増強させ、HA濃度に関して用量節約効果を与えることを示している。

40

【図10】図10は、図9で参照された同一実験における各実験群での個々のマウスに関する405nmでの光学密度対希釈を示す、希釈曲線を表す。

【図11】図11は、図9で参照された同一実験における各群全体に関して、405nmでの光学密度対希釈を示す、エラーバー付きの希釈曲線を表す。

【発明を実施するための形態】

【0097】

制癌性、抗ウイルス性及び抗菌性ワクチンの臨床的成功は、弱化された毒性の新規の強力なアジュvantの同定及び入手に決定的に依存する。これに関連して、キラヤサボナリ

50

ア (Q S) の樹皮の抽出物からの特定の画分は、免疫治療法に極めてパワフルなアジュバントであることが判明した。従前は、複合トリテルペングリコシドサポニンの異性体形態 (S o l t y s i k , S . ; W u , J . Y . ; R e c c h i a , J . ; W h e e l e r , D . A . ; N e w m a n , M . J . ; C o u g h l i n , R . T . ; K e n s i l , C . R . V a c c i n e 1 9 9 5 , 1 3 , 1 4 0 3 - 1 4 1 0 (非特許文献 2) ; K e n s i l , C . R . C r i t . R e v . T h e r . D r u g C a r r i e r S y s t . 1 9 9 6 , 1 3 , 1 - 5 5 (非特許文献 3)) を含む Q S - 2 1 画分 (K e n s i l , C . R . ; P a t e l , U . ; L e n n i c k , M . ; M a r c i a n i , D . J . I m m u n o l . 1 9 9 1 , 1 4 6 , 4 3 1 - 4 3 7 (非特許文献 4)) が、いくつかの腫瘍性 (黒色腫、前胸部、小細胞肺がん、前立腺) (L i v i n g s t o n , P . O . ; R a g u p a t h i , G . H u m . V a c c i n e s 2 0 0 6 , 2 , 1 3 7 - 1 4 3 (非特許文献 5)) 及び感染症 (H I V 、マラリア) ワクチン治療において最も有望な免疫強化物質 (K i m , S . K . ; R a g u p a t h i , G . ; M u s s e l l i , C . ; C h o i , S . J . ; P a r k , Y . S . ; L i v i n g s t o n , P . O . V a c c i n e 2 0 0 0 , 1 8 , 5 9 7 - 6 0 3 (非特許文献 6)) として考えられていた (S a s a k i , S . ; S u m i n o , K . ; H a m a j i m a , K . ; F u k u s h i m a , J . ; I s h i i , N . ; K a w a m o t o , S . ; M o h r i , H . ; K e n s i l , C . R . ; O k u d a , K . J . V i r o l . 1 9 9 8 , 7 2 , 4 9 3 1 - 4 9 3 9 (非特許文献 7) ; E v a n s , T . G . , e t a l . V a c c i n e 2 0 0 1 , 1 9 , 2 0 8 0 - 2 0 9 1 (非特許文献 8) ; K a s h a l a , O . , e t a l . V a c c i n e 2 0 0 2 , 2 0 , 2 2 6 3 - 2 2 7 7 (非特許文献 9) ; C a r c a b o s o , A . M . ; H e r n a n d e z , R . M . ; I g a r t u a , M . ; R o s a s , J . E . ; P a t a r r o y o , M . E . ; P e d r a z , J . L . V a c c i n e 2 0 0 4 , 2 2 , 1 4 2 3 - 1 4 3 2 (非特許文献 1 0)) 。 10

【 0 0 9 8 】

しかし、癌患者の Q S - 2 1 の耐性用量は典型的には 1 0 0 ~ 1 5 0 μ g を超えず、この値を超えると、顕著な局所紅斑及び全身性インフルエンザ様症状が生じる。 Q S - 2 1 の固有の不安定性は、その破壊に伴う毒性を招く虞がある。また、 Q S - 2 1 が溶血性であることも知られており、そしてこの溶血活性は、従前は、 Q S - 2 1 のアジュバント活性の少なくとも一部が、その溶血特性に関連するものと仮定されていた。 Q S - 2 1 の様々な欠点の一部は、部分的に、エマルション (G l a x o S m i t h K l i n e (G S K)) による A S 0 2 またはリポゾーム (A S 0 1 、 G S K)) を用いた調合物によって対処してきたが、これらの解決策は次善の策であり、そして高い程度の耐用性及び / または低められた副作用を維持しつつ、良好なアジュバント特性を示す改善されたアジュバントへの強い要望がなおもある。 20

【 0 0 9 9 】

驚くべきことに、本発明の発明者は、一部の態様では Q S - 2 1 及び Q S - 7 などの他の Q S 抽出画分の合成類似物である本願の化合物が、有意なスタンドアローンのアジュバント活性、並びに高程度の耐用性及び / または低められた副作用を有することを見出した。これらの新規のアジュバント化合物は、天然の Q S - 2 1 と比べるとその製造の費用効果が高く、予防的及び治療的ワクチン接種プログラムでの使用でより安定しており、より効能が高くかつより毒性が低い。幾つかの態様は、予測される 1 0 0 0 m c g ヒト用投与量に近似する投与量でのマウスにおける薬理学及び毒学的研究において検出可能な毒性を持たない。幾つかの態様では、驚くべきことに、それらのアジュバント特性をなおも維持しながら完全に非溶血性である。これは一部は驚くべきことである。なぜならば、最初は、 Q S - 2 1 毒性及び効力は、溶血現象と Q S - 2 1 に伴う他の細胞毒性とに関連すると考えられていたからである。本願の幾つかの態様は、 Q S - 2 1 中のアシル鎖の不安定なエステル結合を非常に安定したアミド結合に置き換えて、その結果、 Q S - 2 1 のアジュバント活性類似物となることによって、より大きな安定性及び小さな溶血活性を發揮する。幾つかの態様は、また、 Q S - 2 1 と比べて簡素化された構造を有することで、 30

合成QS-21と比べてより高い合成収率及び大きく減少した合成ステップ及び製造コストをしつつも、アジュバント活性も保持する。

【0100】

また、本願は、本願の化合物を合成するための効率が良く、この強力な部類のアジュバントを得るために必要な合成ステップの数を大きく減らす半合成方法も提供する。

【0101】

本願は、本願の化合物を、細菌もしくはウイルスに関連する抗原の免疫学的有効量と一緒に含む医薬組成物も包含する。本願発明に含まれる細菌またはウイルスは、インフルエンザ、B型肝炎、肺炎球菌、ジフテリア、破傷風、百日咳、またはライム病に関連する細菌またはウイルス、例えばボレリア属の密接に関連するスピロヘータ、例えばB.ブルグドルフェリ、B.ガリニ、B.アフゼリ、及びB.ジャポニカからなる。

10

【0102】

本願は、本願の医薬組成物または化合物の免疫学的有効量を投与することを含む、ヒトの患者にワクチン摂取する方法も含む。本願は、本願の医薬組成物または化合物の免疫学的有効量を投与することを含む、ワクチンに対する免疫応答を高めるための方法も含む。

【0103】

化合物

本発明の化合物は、先に一般的に記載したものを包含し、そしてここに開示する部類、下位部類及び種によって更に例示される。幾つかの態様では、提供される化合物は、天然に発生するトリテルペンゲリコシドサポニンの類似物及びそれの中間体である。本発明の目的においては、化学元素は、原子周期律表、CASバージョン、ハンドブック・オブ・ケミストリー・アンド・フィジクス、75版に従って特定される。加えて、有機化学品の一般原則は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999(非特許文献11)、及びMarch's Advanced Organic Chemistry, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001(非特許文献12)に記載されている。これらの文献の内容は全て本明細書中に掲載されたものとする。

20

【0104】

例示化合物の説明

30

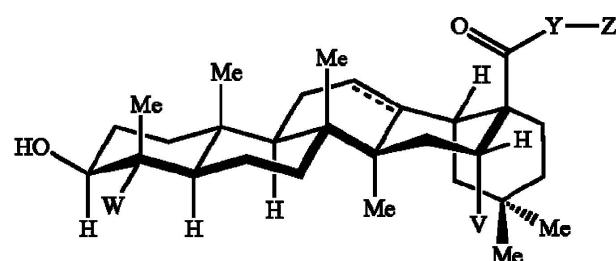
幾つかの態様では、提供される化合物は、キラヤサポニンの類似物である。幾つかの態様では、提供される化合物は、プロサポゲニン類である。或る態様では、提供される化合物は、QS-7及びQS-21の類似物であり、強力なアジュバント活性を有する。

【0105】

一つの観点では、本発明は、式I:

【0106】

【化28】



40

(I)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0107】

【化29】

式中、—は単結合または二重結合であり；

50

Wは、-C₁₋₆H_{2n+1}Oであり；

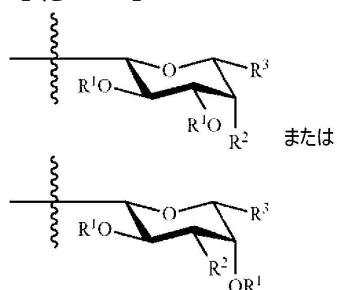
Vは、水素またはOR^Xであり；

Yは、CH₂、-O-、-NR-または-NH-であり；

Zは、水素；アシル、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、アリール、アリールアルキル、ヘテロアシル及びヘテロアリールからなる群から選択される環式もしくは非環式の任意選択的に置換された部分；または次の構造を持つ炭水化物ドメインであり；

【0108】

【化30】

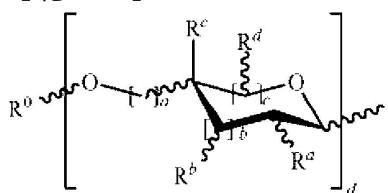


10

ここで、R¹の各々の出現は、R^Xまたは次の構造を持つ炭水化物ドメインであり、

【0109】

【化31】



20

式中、

a、b及びcの各々の出現は、独立して0、1または2であり；

dは、1～5の整数であり、ここで各々のd括弧付き構造は同一かもしくは異なっていてよく；但し、該d括弧付き構造はフラノースまたはピラノース部分を表し、そしてbとcの合計は1または2であり；

R⁰は、水素；アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基；アシル、C_{1～10}脂肪族基、C_{1～6}ヘテロ脂肪族基、6～10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロサイクリルからなる群から選択される任意選択的に置換された部分であり；

R^a、R^b、R^c及びR^dの各々の出現は、独立して、水素、ハロゲン、OH、OR、OR^X、NR₂、NHCORであるか、またはアシル、C_{1～10}脂肪族基、C_{1～6}ヘテロ脂肪族基、6～10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R²は、水素、ハロゲン、OH、OR、OC(O)R⁴、OC(O)OR⁴、OC(O)NR⁴、OC(O)NRR⁴、OC(O)SR⁴、NHC(O)R⁴、NRC(O)R⁴、NHC(O)OR⁴、NHC(O)NHR⁴、NHC(O)NRR⁴、

NHR⁴、N(R⁴)₂、NHR⁴、NRR⁴、N₃であるか、またはC_{1～10}脂肪族基、C_{1～6}ヘテロ脂肪族基、6～10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子

30

40

50

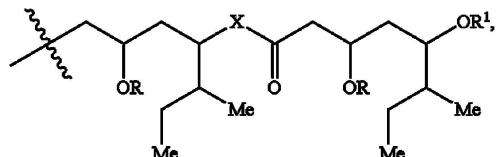
50

を有する4～7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；
R³は、水素、ハロゲン、C₂H₂OR¹であるか、またはアシル、C_{1～10}脂肪族基、C_{1～6}ヘテロ脂肪族基、6～10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロサイクリルからなる群から選択される任意選択的に置換された基であり、

R⁴は、-T-R^Z、-C(O)-T-R^Z、-NH-T-R^Z、-O-T-R^Z、-S-T-R^Z、-C(O)NH-T-R^Z、C(O)O-T-R^Z、C(O)S-T-R^Z、C(O)NH-T-O-T-R^Z、-O-T-R^Z、-T-O-T-R^Z、-T-S-T-R^Z、または
10

【0110】

【化32】



であり、

式中、

Xは、-O-、-NR-、またはT-R^Zであり；

Tは、共有結合、または二価のC_{1～26}飽和もしくは不飽和で線状もしくは分岐状の脂肪族もしくはヘテロ脂肪族鎖であり；そして

R^Zは、水素、ハロゲン、-OR、-OR^X、-OR¹、-SR、NR₂、-C(O)OR、-C(O)R、-NHC(O)R、-NHC(O)OR、NC(O)ORであるか、またはアシル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、C_{1～6}脂肪族基、6～10員のアリール、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R^Xの各々の出現は、独立して、水素であるか、またはアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基であり；

Rの各々の出現は、独立して、水素；アシル、アリールアルキル、6～10員のアリール、C_{1～6}脂肪族基、または窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有するC_{1～6}ヘテロ脂肪族基から選択される任意選択的に置換された基であり、または；

同じ窒素原子上の二つのRは、窒素原子と一緒にになって、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロ環式環を形成する。

【0111】

一つの観点では、本出願は、次式II

【0112】

10

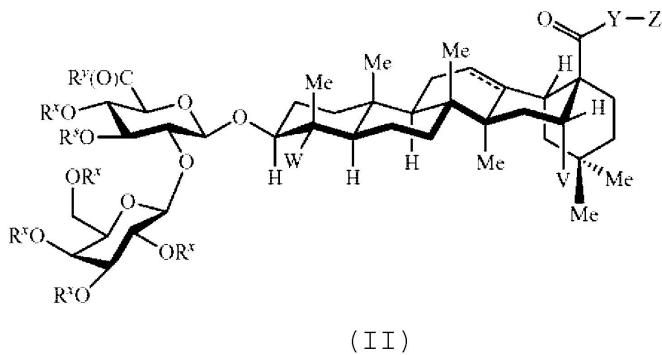
20

30

40

50

【化33】



10

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0113】

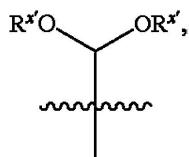
【化34】

式中、—は単結合または二重結合であり；

Wは、Me、-CHO、または

【0114】

【化35】



20

であり；

Vは、水素またはOR^Xであり；

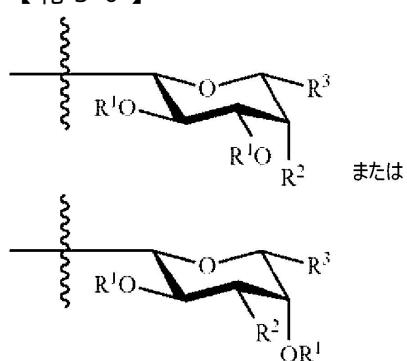
Yは、CH₂、-O-、-NR-または-NH-であり；

Zは、水素；アシル、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、アリール、アリールアルキル、ヘテロアシル及びヘテロアリールからなる群から選択される環式もしくは非環式の任意選択的に置換された部分；または次の構造を持つ炭水化物ドメインであり；

30

【0115】

【化36】

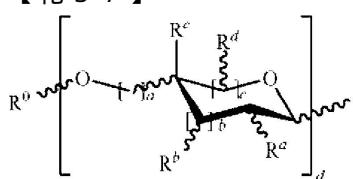


40

ここで、R¹の各々の出現は、R^Xまたは次の構造を持つ炭水化物ドメインであり、

【0116】

【化37】



50

式中、

a、b 及び c の各々の出現は、独立して 0、1 または 2 であり；

d は、1 ~ 5 の整数であり、ここで各々の d 括弧付き構造は同一かもしくは異なっていてよく；但し、該 d 括弧付き構造はフラノースまたはピラノース部分を表し、そして b と c の合計は 1 または 2 であり；

R⁰ は、水素；アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基；アシル、C_{1~10} 脂肪族基、C_{1~6} ヘテロ脂肪族基、6 ~ 10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロサイクリルからなる群から選択される任意選択的に置換された部分であり；

R^a、R^b、R^c 及び R^d の各々の出現は、独立して、水素、ハロゲン、OH、OR、OR^X、NR₂、NHCOR であるか、またはアシル、C_{1~10} 脂肪族基、C_{1~6} ヘテロ脂肪族基、6 ~ 10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

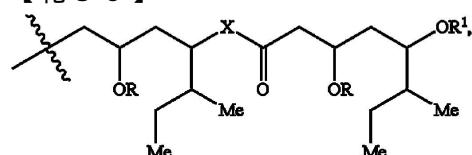
R² は、水素、ハロゲン、OH、OR、OC(O)R⁴、OC(O)OR⁴、OC(O)NHR⁴、OC(O)NRR⁴、OC(O)SR⁴、NHC(O)R⁴、NRC(O)R⁴、NHC(O)OR⁴、NHC(O)NHR⁴、NHC(O)NRR⁴、NHR⁴、N(R⁴)₂、NHR⁴、NRR⁴、N₃ であるか、または C_{1~10} 脂肪族基、C_{1~6} ヘテロ脂肪族基、6 ~ 10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R³ は、水素、ハロゲン、CH₂OR¹ であるか、またはアシル、C_{1~10} 脂肪族基、C_{1~6} ヘテロ脂肪族基、6 ~ 10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R⁴ は、-T-R^Z、-C(O)-T-R^Z、-NH-T-R^Z、-O-T-R^Z、-S-T-R^Z、-C(O)NH-T-O-T-R^Z、C(O)O-T-R^Z、C(O)S-T-R^Z、C(O)NH-T-O-T-R^Z、-O-T-R^Z、-T-O-T-R^Z、-T-S-T-R^Z、または

【0117】

【化38】



であり、

式中、

X は、-O-、-NR-、または T-R^Z であり；

T は、共有結合、または二価の C_{1~26} 飽和もしくは不飽和で線状もしくは分岐状の脂肪族もしくはヘテロ脂肪族鎖であり；そして

R^Z は、水素、ハロゲン、-OR、-OR^X、-OR¹、-SR、NR₂、-C(O)OR、-C(O)R、-NHC(O)R、-NHC(O)OR、NC(O)OR であるか、ま

10

20

30

40

50

たはアシル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、C₁～6脂肪族基、6～10員のアリール、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

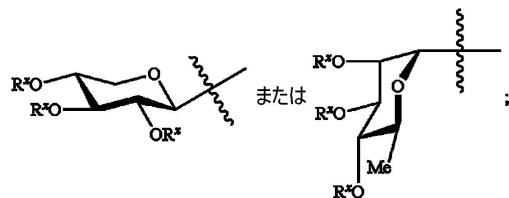
R^Xの各々の出現は、独立して、水素であるか、またはアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基であり；

R^Yは、-OH、-ORであるか、またはエステル、アミド及びヒドラジドからなる群から選択されるカルボキシル保護基であり、

R^Sは、

【0118】

【化39】



であり；

R^Xの各々の出現は、独立して、6～10員のアリール、C₁～6脂肪族基、または窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有するC₁～6ヘテロ脂肪族基から選択される任意選択的に置換された基であり、または：

二つのR^Xは一緒になって、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～7員のヘテロ環式環を形成し；

Rの各々の出現は、独立して、水素；アシル、アリールアルキル、6～10員のアリール、C₁～6脂肪族基、または窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有するC₁～6ヘテロ脂肪族基から選択される任意選択的に置換された基であり、または；

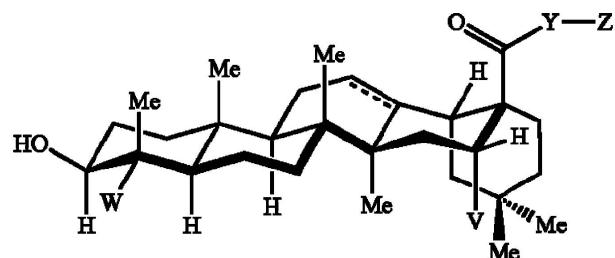
同じ窒素原子上の二つのRは、窒素原子と一緒にになって、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロ環式環を形成する。

【0119】

一つの観点では、本願は、式I：

【0120】

【化40】



(I)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0121】

【化41】

式中、—は単結合または二重結合であり；

10

20

30

40

50

Wは、-CHOであり；

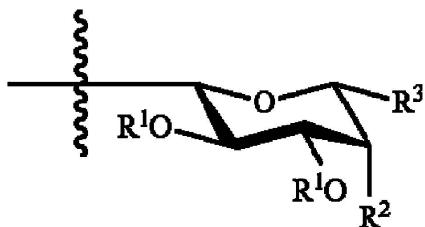
Vは、-OHであり；

Yは、-O-であり；

ここで、Zは、次の構造を有する炭水化物ドメインであり；

【0122】

【化42】



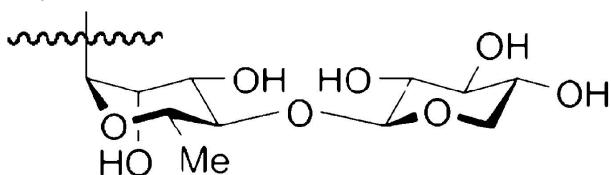
10

式中、

R¹は、独立してHまたは

【0123】

【化43】



20

であり；

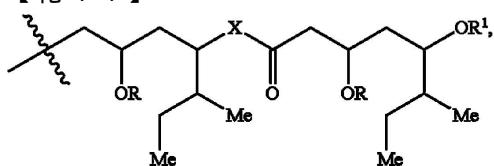
R²は、NHR⁴であり；

R³は、CH₂OHであり；そして

R⁴は、-T-R^Z、-C(O)-T-R^Z、-NH-T-R^Z、-O-T-R^Z、-S-T-R^Z、-C(O)NH-T-R^Z、C(O)O-T-R^Z、C(O)S-T-R^Z、C(O)NH-T-O-T-R^Z、-O-T-R^Z、-T-O-T-R^Z、-T-S-T-R^Z、または

【0124】

【化44】



30

であり、

式中、

Xは、-O-、-NR-、またはT-R^Zであり；

Tは、共有結合、または二価のC_{1~26}飽和もしくは不飽和で線状もしくは分岐状の脂肪族もしくはヘテロ脂肪族鎖であり；そして

40

R^Zは、水素、ハロゲン、-OR、-OR^X、-OR¹、-SR、NR₂、-C(O)OR、-C(O)R、-NHC(O)R、-NHC(O)OR、NC(O)ORであるか、またはアシル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、C_{1~6}脂肪族基、6~10員のアリール、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基である。

【0125】

本願の化合物が、必ずしも限定はされないが、本セクションの一部として記載した一般

50

的な定義に含まれる化合物を包含することは当技術分野において通常の知識を有する者によって当然に理解されることである。本願に包含される化合物は、各々の部類内の全ての個々の種を包含する、明細書全体中に開示される全ての化合物を少なくとも含む。

【0126】

或る態様では、VはOR^Xである。或る態様では、VはOHである。或る態様では、VはHである。

【0127】

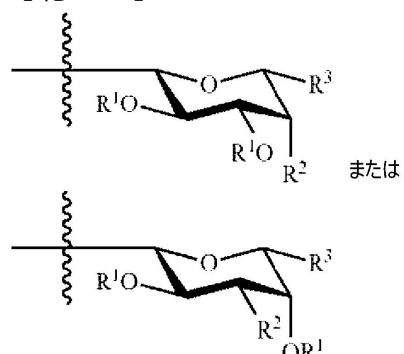
或る態様では、Yは-O-である。或る態様では、Yは-NH-である。或る態様では、Yは-NR-である。或る態様では、Y是CH₂である。

【0128】

或る態様では、Zは水素である。或る態様では、Zは環状もしくは非環式の場合によつては置換された部分である。或る態様では、Zはアシルである。或る態様では、Zは脂肪族である。或る態様では、Zはヘテロ脂肪族基である。或る態様では、Zはアリールである。或る態様では、Zはアリールアルキルである。或る態様では、Zはヘテロアシルである。或る態様では、Zはヘテロアリールである。或る態様では、Zは、次の構造を有する炭水化物ドメインである：

【0129】

【化45】



10

20

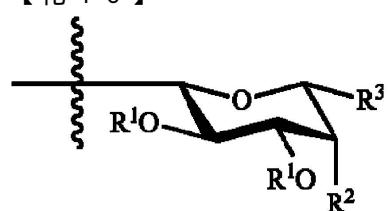
【0130】

幾つかの態様では、Zは、次の構造を有する炭水化物ドメインであり：

30

【0131】

【化46】



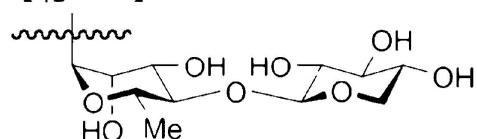
式中、

R¹は、独立してHまたは

40

【0132】

【化47】



であり、

R²は、NHR⁴であり；

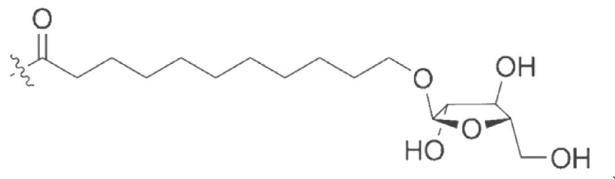
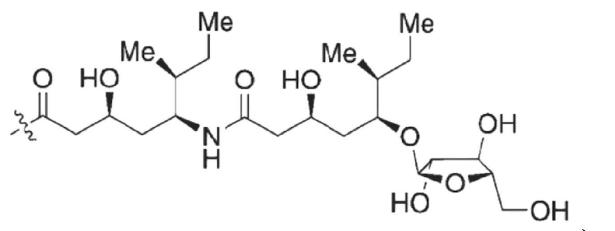
R³は、CH₂OHであり；そして

R⁴は、次から選択される：

50

【 0 1 3 3 】

【 化 4 8 】



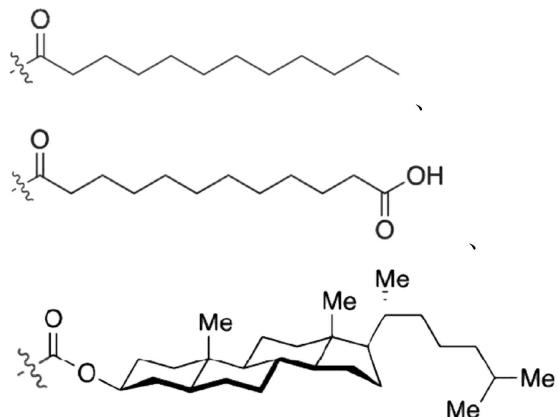
10

20

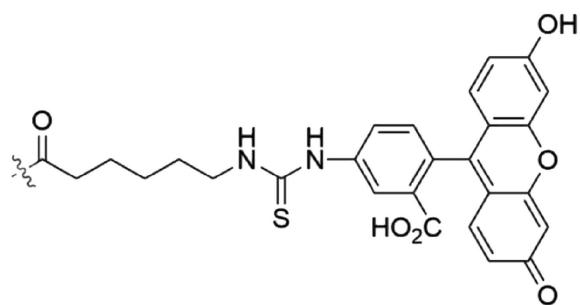
30

40

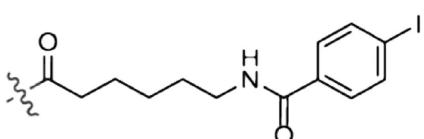
50



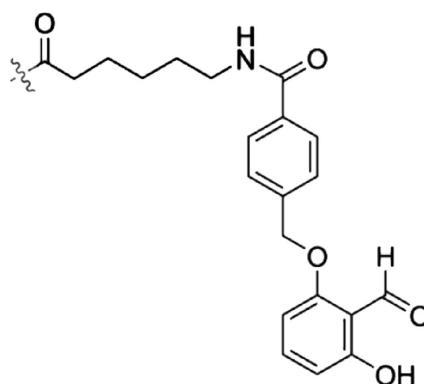
10



20



30



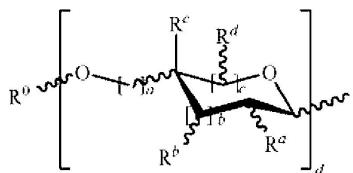
40

【0134】

幾つかの態様では、 R^1 は R^X である。他の態様では、 R^1 は、次の構造を有する炭水化物ドメインである：

【0135】

【化49】



【0136】

幾つかの態様では、a、b及びcの各々の出現は、独立して0、1または2である。幾つかの態様では、dは1～5の整数である。幾つかの態様では、各々のd括弧付き構造は同じであってよい。幾つかの態様では、各々のd括弧付き構造は異なっていてよい。幾つかの態様では、d括弧付き構造は、フラノースまたはピラノース部分を表す。幾つかの態様では、b及びcの合計は1または2である。

10

【0137】

幾つかの態様では、R⁰は水素である。幾つかの態様では、R⁰は、該群から選択された酸素保護基である。幾つかの態様では、R⁰はアルキルエーテルである。幾つかの態様では、R⁰はベンジルエーテルである。幾つかの態様では、R⁰はシリルエーテルである。幾つかの態様では、R⁰はアセタールである。幾つかの態様では、R⁰はケタールである。幾つかの態様では、R⁰はエステルである。幾つかの態様では、R⁰はカルバメートである。幾つかの態様では、R⁰はカーボネートである。幾つかの態様では、R⁰は任意選択的に置換された部分である。幾つかの態様では、R⁰はアシルである。幾つかの態様では、R⁰はC₁～₁₀脂肪族基である。幾つかの態様では、R⁰はC₁～₆ヘテロ脂肪族基である。幾つかの態様では、R⁰は6～10員のアリールである。幾つかの態様では、R⁰はアリールアルキルである。幾つかの態様では、R⁰は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールである。幾つかの態様では、R⁰は、窒素、酸素または硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロサイクリルである。

20

【0138】

幾つかの態様では、R^aは水素である。幾つかの態様では、R^aはハロゲンである。幾つかの態様では、R^aはOHである。幾つかの態様では、R^aはORである。幾つかの態様では、R^aはOR^Xである。幾つかの態様では、R^aはNR₂である。幾つかの態様では、R^aはNHCORである。幾つかの態様では、R^aはアシルである。幾つかの態様では、R^aはC₁～₁₀脂肪族基である。幾つかの態様では、R^aはC₁～₆ヘテロ脂肪族基である。幾つかの態様では、R^aは6～10員のアリールである。幾つかの態様では、R^aはアリールアルキルである。幾つかの態様では、R^aは、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールである。幾つかの態様では、R^aは、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロサイクリルである。

30

【0139】

幾つかの態様では、R^bは水素である。幾つかの態様では、R^bはハロゲンである。幾つかの態様では、R^bはOHである。幾つかの態様では、R^bはORである。幾つかの態様では、R^bはOR^Xである。幾つかの態様では、R^bはNR₂である。幾つかの態様では、R^bはNHCORである。幾つかの態様では、R^bはアシルである。幾つかの態様では、R^bはC₁～₁₀脂肪族基である。幾つかの態様では、R^bはC₁～₆ヘテロ脂肪族基である。幾つかの態様では、R^bは6～10員のアリールである。幾つかの態様では、R^bはアリールアルキルである。幾つかの態様では、R^bは、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールである。幾つかの態様では、R^bは、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロサイクリルである。

40

【0140】

幾つかの態様では、R^bは水素である。幾つかの態様では、R^bはハロゲンである。幾

50

つかの態様では、 R^b はOHである。幾つかの態様では、 R^b はORである。幾つかの態様では、 R^b は OR^X である。幾つかの態様では、 R^b は NR_2 である。幾つかの態様では、 R^b は $NHCOR$ である。幾つかの態様では、 R^b はアシルである。幾つかの態様では、 R^b は C_{1-10} 脂肪族基である。幾つかの態様では、 R^b は C_{1-6} ヘテロ脂肪族基である。幾つかの態様では、 R^b は6~10員のアリールである。幾つかの態様では、 R^b はアリールアルキルである。幾つかの態様では、 R^b は、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリールである。幾つかの態様では、 R^b は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルである。

【0141】

10

幾つかの態様では、 R^c は水素である。幾つかの態様では、 R^c はハロゲンである。幾つかの態様では、 R^c はOHである。幾つかの態様では、 R^c はORである。幾つかの態様では、 R^c は OR^X である。幾つかの態様では、 R^c は NR_2 である。幾つかの態様では、 R^c は $NHCOR$ である。幾つかの態様では、 R^c はアシルである。幾つかの態様では、 R^c は C_{1-10} 脂肪族基である。幾つかの態様では、 R^c は C_{1-6} ヘテロ脂肪族基である。幾つかの態様では、 R^c は6~10員のアリールである。幾つかの態様では、 R^c はアリールアルキルである。幾つかの態様では、 R^c は、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリールである。幾つかの態様では、 R^c は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルである。

【0142】

20

幾つかの態様では、 R^d は水素である。幾つかの態様では、 R^d はハロゲンである。幾つかの態様では、 R^d はOHである。幾つかの態様では、 R^d はORである。幾つかの態様では、 R^d は OR^X である。幾つかの態様では、 R^d は NR_2 である。幾つかの態様では、 R^d は $NHCOR$ である。幾つかの態様では、 R^d はアシルである。幾つかの態様では、 R^d は C_{1-10} 脂肪族基である。幾つかの態様では、 R^d は C_{1-6} ヘテロ脂肪族基である。幾つかの態様では、 R^d は6~10員のアリールである。幾つかの態様では、 R^d はアリールアルキルである。幾つかの態様では、 R^d は、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリールである。幾つかの態様では、 R^d は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルである。

【0143】

30

幾つかの態様では、 R^2 は水素である。幾つかの態様では、 R^2 はハロゲンである。幾つかの態様では、 R^2 はOHである。幾つかの態様では、 R^2 はORである。幾つかの態様では、 R^2 は $OC(O)R^4$ である。幾つかの態様では、 R^2 は $OC(O)OR^4$ である。幾つかの態様では、 R^2 は $OC(O)NHR^4$ である。幾つかの態様では、 R^2 は $OC(O)NRR^4$ である。幾つかの態様では、 R^2 は $OC(O)SR^4$ である。幾つかの態様では、 R^2 は $NHC(O)R^4$ である。幾つかの態様では、 R^2 は $NRC(O)R^4$ である。幾つかの態様では、 R^2 は $NHC(O)OR^4$ である。幾つかの態様では、 R^2 は $NHC(O)NRR^4$ である。幾つかの態様では、 R^2 は NHR^4 である。幾つかの態様では、 R^2 は $N(R^4)_2$ である。幾つかの態様では、 R^2 は NHR^4 である。幾つかの態様では、 R^2 は NRR^4 である。幾つかの態様では、 R^2 は N^3 である。幾つかの態様では、 R^2 は C_{1-10} 脂肪族基である。幾つかの態様では、 R^2 は C_{1-6} ヘテロ脂肪族基である。幾つかの態様では、 R^2 は6~10員のアリールである。幾つかの態様では、 R^2 はアリールアルキルである。幾つかの態様では、 R^2 は、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリールである。幾つかの態様では、 R^2 は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルである。

【0144】

40

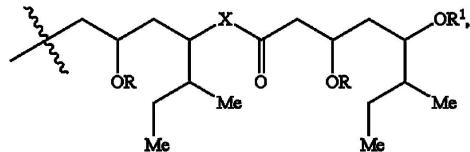
幾つかの態様では、 R^3 は水素である。幾つかの態様では、 R^3 はハロゲンである。幾つかの態様では、 R^3 は CH_2OR^1 である。幾つかの態様では、 R^3 はアシルである。幾つかの態様では、 R^3 は $C_{1~10}$ 脂肪族基である。幾つかの態様では、 R^3 は $C_{1~6}$ ヘテロ脂肪族基である。幾つかの態様では、 R^3 は6~10員のアリールである。幾つかの態様では、 R^3 はアリールアルキルである。幾つかの態様では、 R^3 は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリールである。幾つかの態様では、 R^3 は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルである。

【0145】

幾つかの態様では、 R^4 は $-T-R^Z$ である。幾つかの態様では、 R^4 は $-C(O)-T-R^Z$ である。幾つかの態様では、 R^4 は $-NH-T-R^Z$ である。幾つかの態様では、 R^4 は $-O-T-R^Z$ である。幾つかの態様では、 R^4 は $-S-T-R^Z$ である。幾つかの態様では、 R^4 は $-C(O)NH-T-R^Z$ である。幾つかの態様では、 R^4 は $C(O)O-T-R^Z$ である。幾つかの態様では、 R^4 は $C(O)S-T-R^Z$ である。幾つかの態様では、 R^4 は $C(O)NH-T-O-T-R^Z$ である。幾つかの態様では、 R^4 は $-O-T-R^Z$ である。幾つかの態様では、 R^4 は $-T-O-T-R^Z$ である。幾つかの態様では、 R^4 は $-T-S-T-R^Z$ である。幾つかの態様では、 R^4 は、

【0146】

【化50】



10

20

である。

【0147】

或る態様では、 X は $-O-$ である。或る態様では、 X は $-NR-$ である。幾つかの態様では、 X は $T-R^Z$ である。

【0148】

幾つかの態様では、 T は、共有結合、または二価の $C_{1~26}$ 飽和もしくは不飽和で線状もしくは分岐状の脂肪族もしくはヘテロ脂肪族鎖である。

30

【0149】

幾つかの態様では、 R^Z は水素である。幾つかの態様では、 R^Z はハロゲンである。幾つかの態様では、 R^Z は $-OR$ である。幾つかの態様では、 R^Z は $-OR^X$ である。幾つかの態様では、 R^Z は $-OR^1$ である。幾つかの態様では、 R^Z は $-OR^{1'}$ である。幾つかの態様では、 R^Z は $-SR$ である。幾つかの態様では、 R^Z は NR_2 である。幾つかの態様では、 R^Z は $-C(O)OR$ である。幾つかの態様では、 R^Z は $-C(O)R$ である。幾つかの態様では、 R^Z は $-NHC(O)R$ である。幾つかの態様では、 R^Z は $-NHC(O)OR$ である。幾つかの態様では、 R^Z は $NC(O)OR$ である。幾つかの態様では、 R^Z はアシルである。幾つかの態様では、 R^Z はアリールアルキルである。幾つかの態様では、 R^Z はヘテロアリールアルキルである。幾つかの態様では、 R^Z は $C_{1~6}$ 脂肪族基である。幾つかの態様では、 R^Z は6~10員のアリールである。幾つかの態様では、 R^Z は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリールである。幾つかの態様では、 R^Z は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルである。

40

【0150】

幾つかの態様では、 R^X は水素である。幾つかの態様では、 R^X は酸素保護基である。幾つかの態様では、 R^X はアルキルエーテルである。幾つかの態様では、 R^X はベンジルエーテルである。幾つかの態様では、 R^X はシリルエーテルである。幾つかの態様では、

50

R^X はアセタールである。幾つかの態様では、 R^X はケタールである。幾つかの態様では、 R^X はエステルである。幾つかの態様では、 R^X はカルバメートである。幾つかの態様では、 R^X はカーボネートである。

【0151】

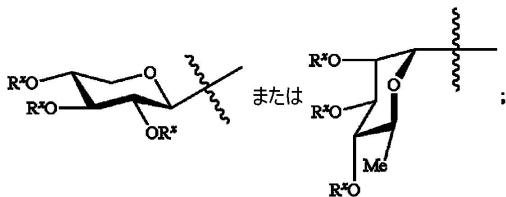
幾つかの態様では、 R^Y は -OH である。幾つかの態様では、 R^Y は -OR である。幾つかの態様では、 R^Y はカルボキシル保護基である。幾つかの態様では、 R^Y はエステルである。幾つかの態様では、 R^Y はアミドである。幾つかの態様では、 R^Y はヒドラジドである。

【0152】

幾つかの態様では、 R^S は、

【0153】

【化51】



である。

【0154】

幾つかの態様では、 R^X は、任意選択的に置換された 6 ~ 10 員のアリールである。幾つかの態様では、 R^X は、任意選択的に置換された C₁ ~ 6 脂肪族基である。幾つかの態様では、 R^X は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換されたまたは C₁ ~ 6 ヘテロ脂肪族基である。幾つかの態様では、二つの R^X は一緒になって、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員のヘテロ環式環を形成する。

【0155】

幾つかの態様では、R は水素である。幾つかの態様では、R はアシルである。幾つかの態様では、R はアリールアルキルである。幾つかの態様では、R は 6 ~ 10 員のアリールである。幾つかの態様では、R は C₁ ~ 6 脂肪族基である。幾つかの態様では、R は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ 6 ヘテロ脂肪族基である。幾つかの態様では、同じ窒素原子上の二つの R は、窒素原子と一緒にになって、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロ環式環を形成する。

【0156】

幾つかの態様では、 R^1 は、 R^1 と同じ態様を有する。

【0157】

式 I の例示的な化合物を以下の表 1 に記載する：

【0158】

10

20

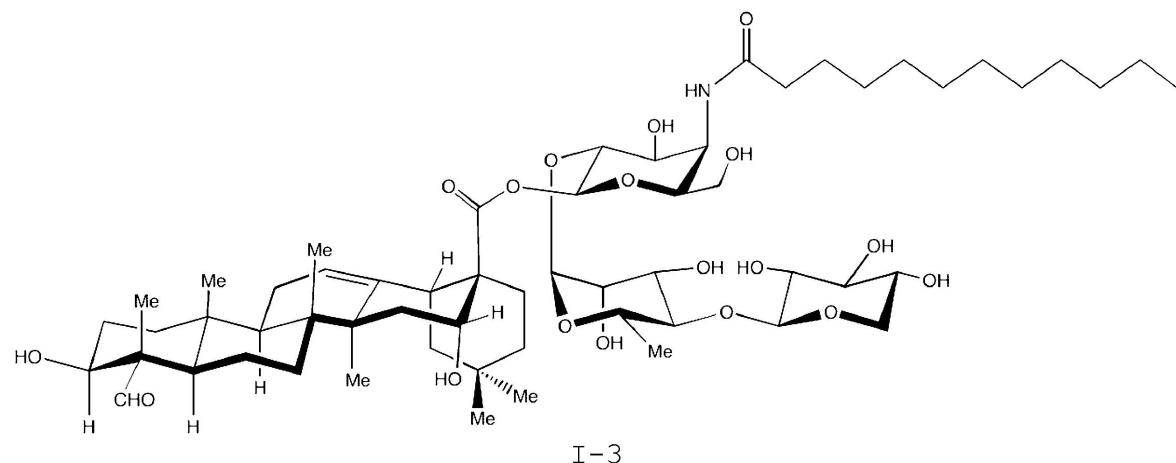
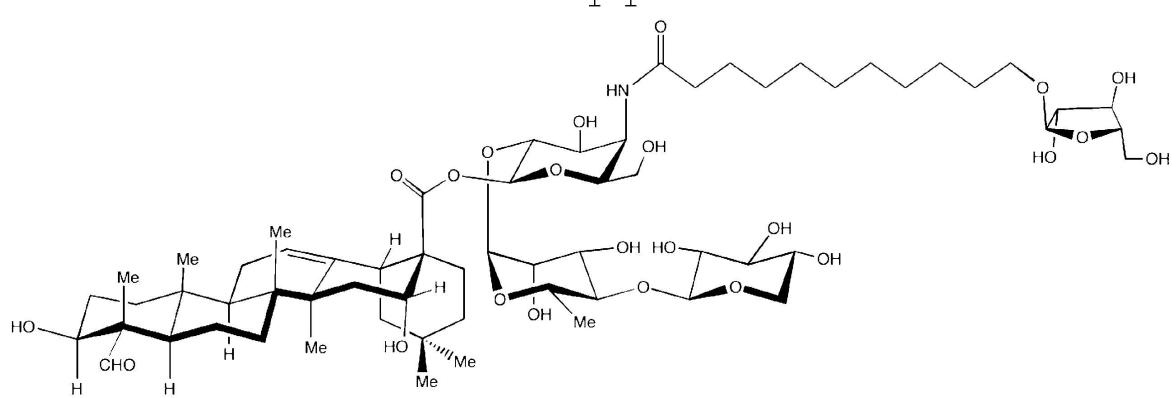
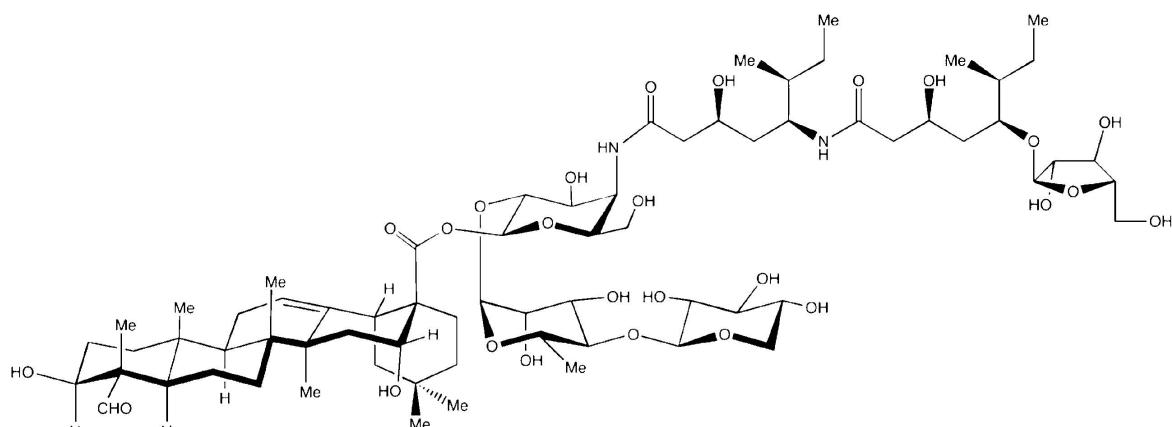
30

40

50

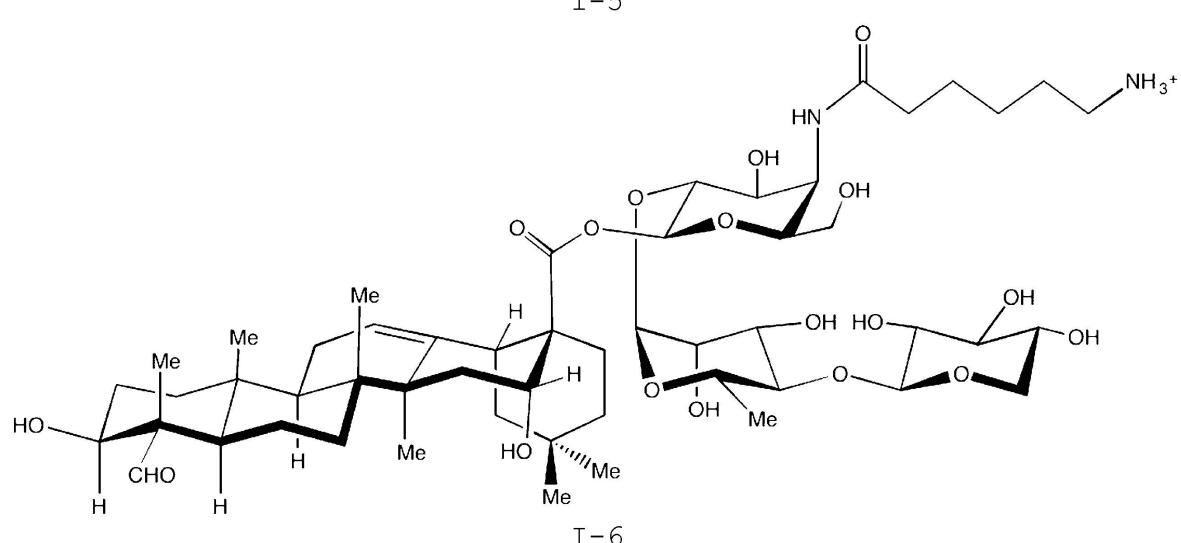
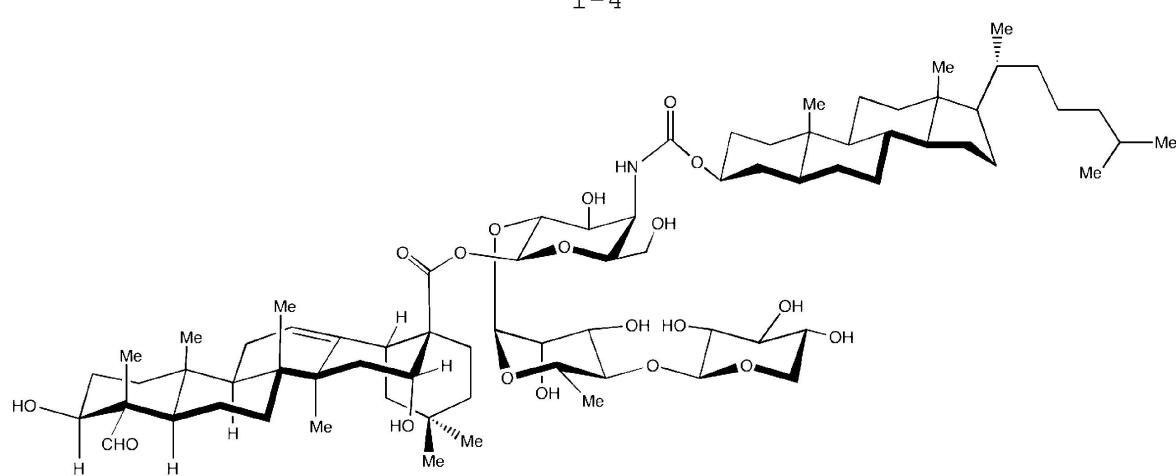
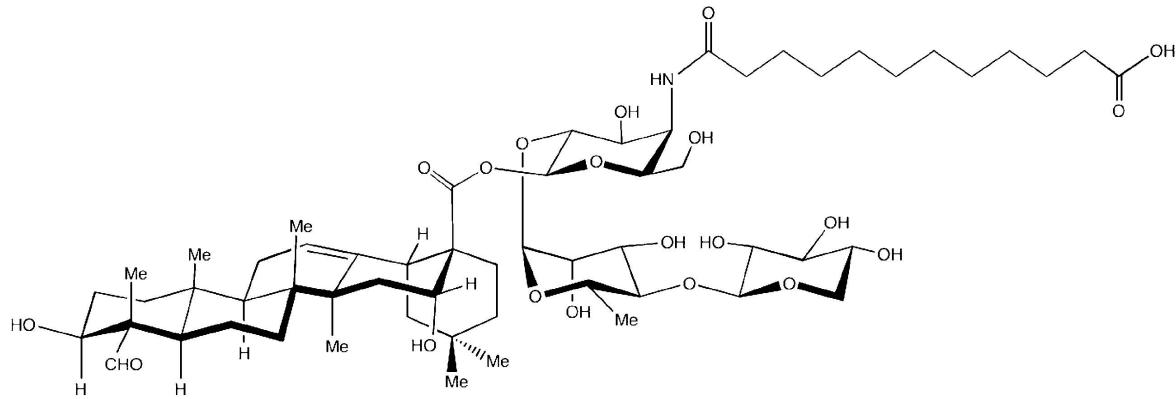
【化 5 2】

表 1 式 I の例示的化合物



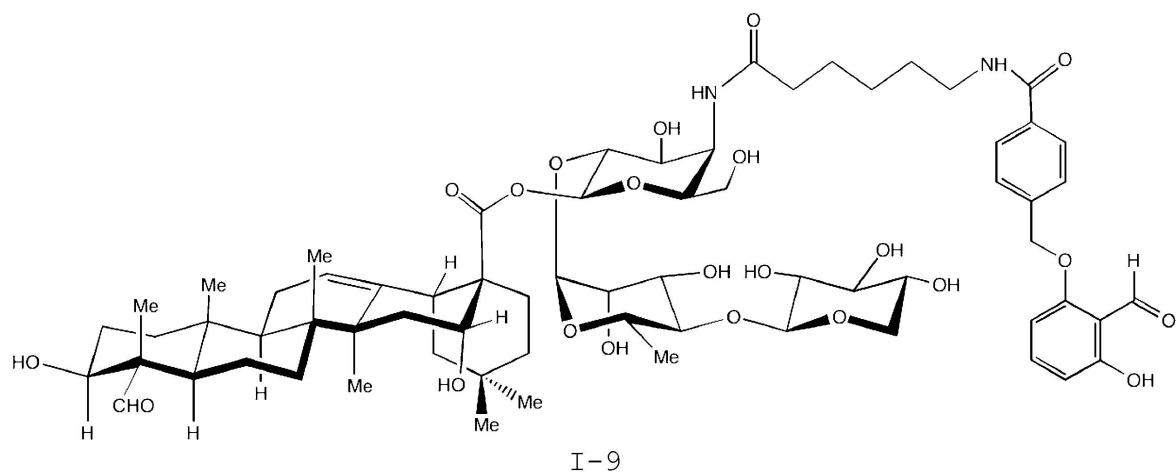
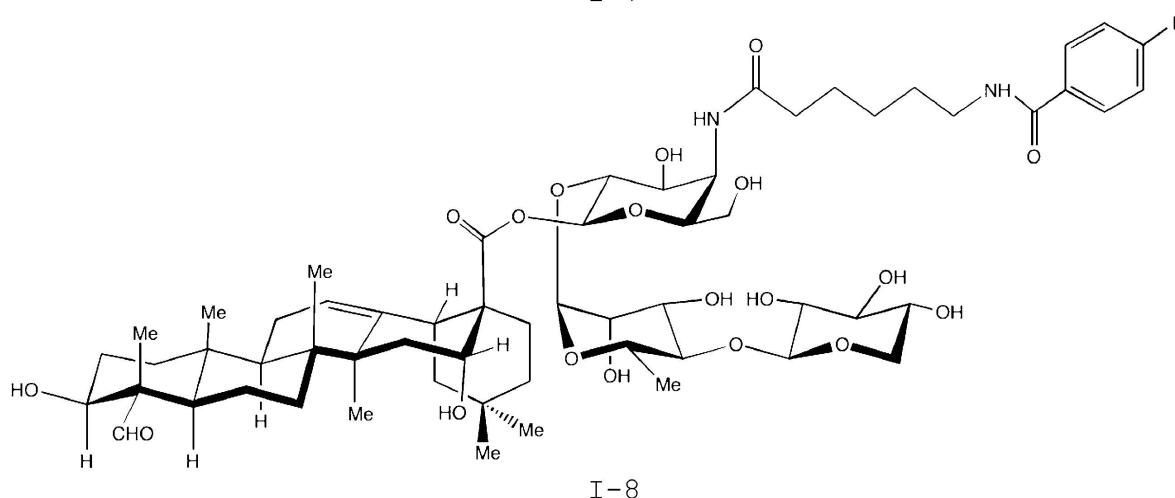
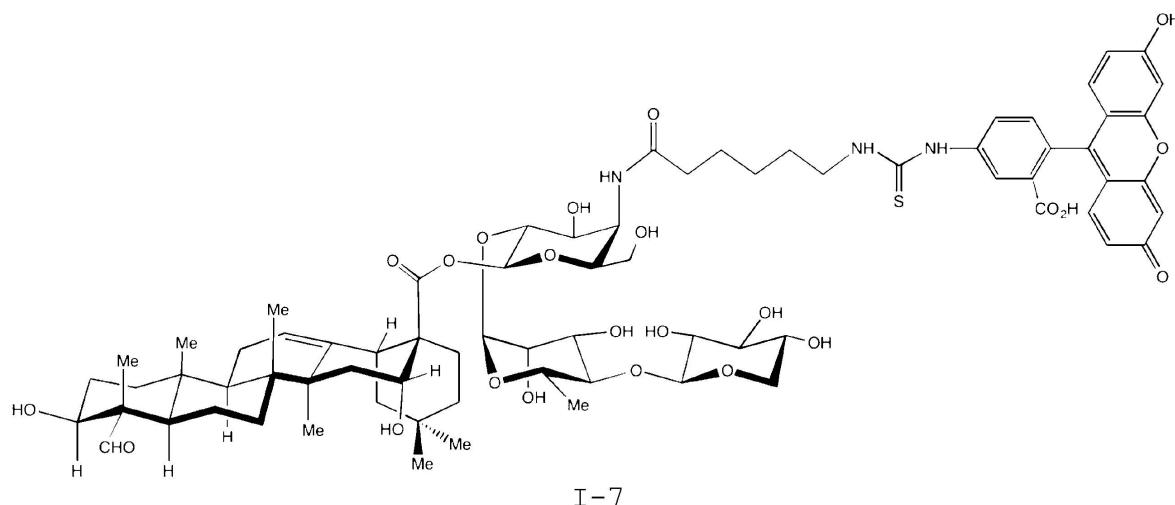
40

50



40

50



【0159】

天然に生じるプロサポゲニンまたはサポニンについての単離または分解研究の結果である従来技術に開示される化合物を特許請求することは本発明の課題ではないことは当然に理解されることである。

【0160】

化合物の合成

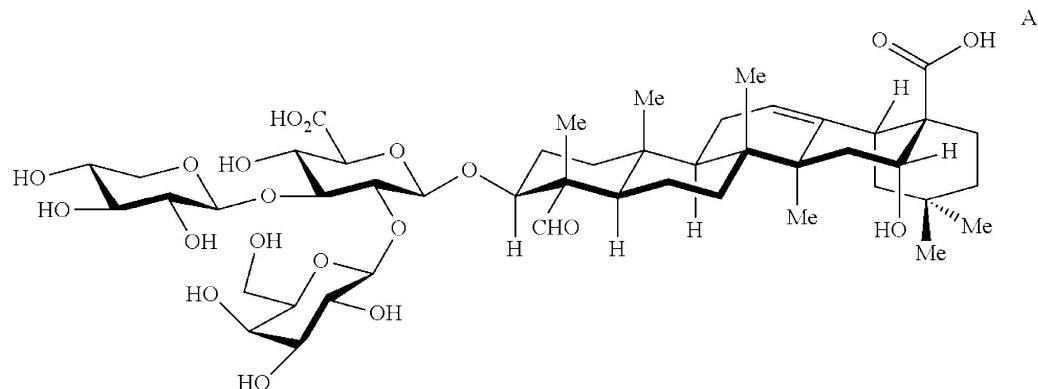
米国特許第8,283,456号（特許文献1）（及びその親／子米国出願及び公開明細書）として発行された米国シリアル番号12/420,803号に記載されるように、Q S - 21、並びにその類似物の少なくとも一部の合成は、少なくとも50の別個の

サポニン種の混合物を含む (van Setten, D. C.; Vandewerken, G.; Zomer, G.; Kersten, G. F. A. Rapid Commun. Mass Spectrom. 1995, 9, 660 - 666 (非特許文献 13))、キラヤサポナリア (Quill-A (Accurate Chemical and Scientific Corporation, Westbury, NY) から商業的に入手可能) から半精製抽出物を得ることによってその一部を行うことができる。上記のサポニン種の多くは、QS-21 及び QS-7 などの免疫学的活性キラヤサポニン中に見出されるようなトリテルペン・トリサッカライド副構造を含む。これらのサポニン種を塩基性加水分解に曝すと、プロサポゲニン A、B 及び C で富化された混合物を与える (下記参照)。

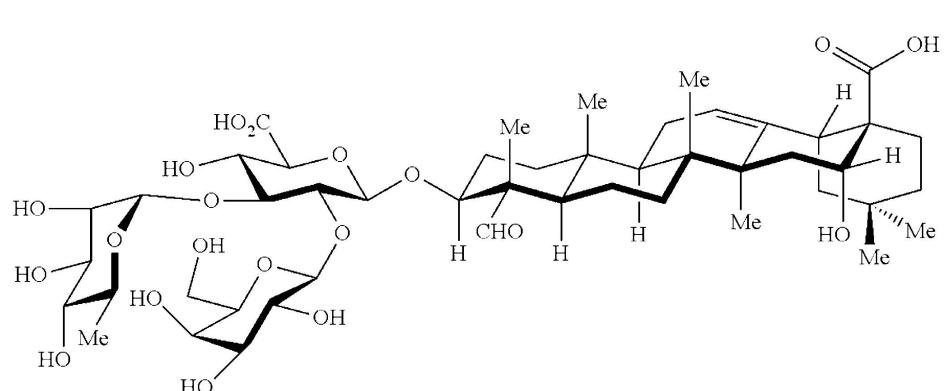
【0161】

10

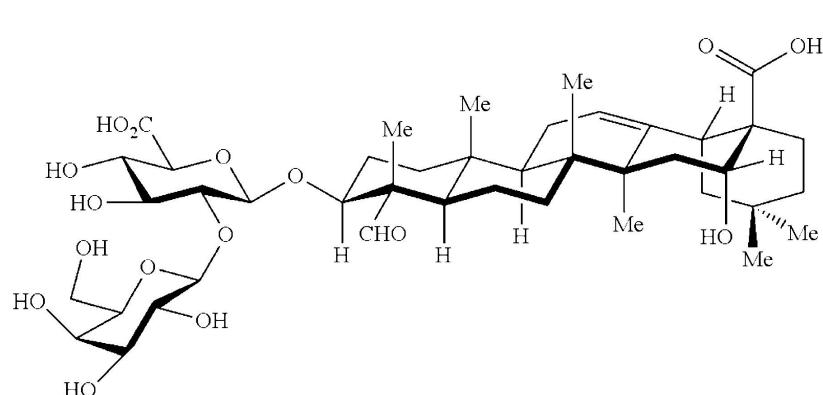
【化 53】



20



30



40

米国特許第 8,283,456 号 (特許文献 1) (及びその親 / 子米国出願及び公開明細書) として発行された米国シリアル番号 12/420,803 号は、シリカゲルクロマトグラフィを介した、誘導体化したプロサポゲニン A、B 及び C の簡単な分離を可能とする方策を提供している。本願の一部の態様は、米国特許第 8,283,456 号 (特許

50

文献 1) (及びその親 / 子米国出願及び公開明細書) として発行された米国シリアル番号 12 / 420 , 803 号に記載される方法、特に誘導体化プロサポゲニン A 、 B 及び C の簡単な分離に関する方法を用いて、一部合成し得ることは当然に理解されることである。一つの観点では、分離された誘導体化プロサポゲニン A 、 B 及び / C は、次いで、本明細書に記載の方法を用いて QS - 21 またはその類似物を合成するために使用し得る。

【 0162 】

一つの態様では、本願は、 QS - 7 、 QS - 21 及び関連の類似物を製造するための半合成方法であって、トリテルペン化合物を、サッカライトを含む化合物とカップリングさせて、式 I または式 II の化合物を形成することを含む前記方法を提供する。一部の態様では、該方法は、次のステップ (a) ~ (c) を含む：

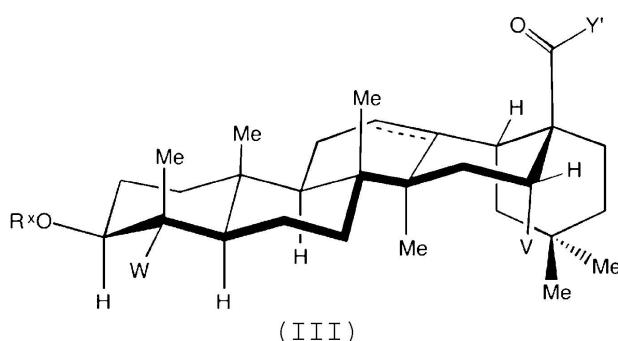
10

【 0163 】

(a) 式 III の化合物を提供するステップ：

【 0164 】

【 化 54 】



20

式中、

【 0165 】

【 化 55 】

—は単結合または二重結合であり；

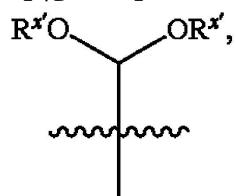
Y' は、水素、ハロゲン、アルキル、アリール、OR、OR'、OH、NR₂、NR₃⁺、NHR、NH₂、SR、またはNROR であり；

30

W は、Me、-CHO、-CH₂OR^x、-C(O)RY、または

【 0166 】

【 化 56 】



であり；

40

V は、水素または-OR^X であり；

RY は、-OH であるか、またはエステル、アミド及びヒドラジドからなる群から選択されるカルボキシル保護基であり；

R^X の各々の出現は、独立して、6 ~ 10 員のアリール、C_{1 ~ 6} 脂肪族基、または窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する C_{1 ~ 6} ヘテロ脂肪族基から選択される任意選択的に置換された基であり、または：

二つの R^X は一緒にになって、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員のヘテロ環式環を形成し；

R の各々の出現は、独立して、水素；アシル、アリールアルキル、6 ~ 10 員のアリール、C_{1 ~ 12} 脂肪族基、または窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~

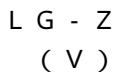
50

2 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ C₁₂ ヘテロ脂肪族基から選択される任意選択的に置換された基であり；

R^X の各々の出現は、独立して、水素であるか、またはアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基である；

【0167】

(b) 式 I I I の上記化合物を、適切な条件下に式 V の化合物で処理するステップ：

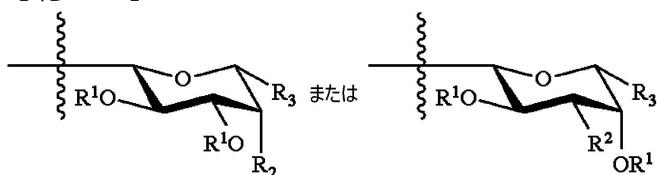


式中、

Z は、水素；アシル、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、アリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される環式もしくは非環式の任意選択的に置換された部分；または次の構造を持つ炭水化物ドメインであり：

【0168】

【化57】



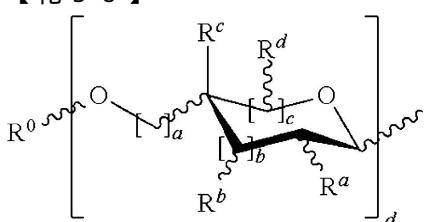
10

式中、

R¹ の各々の出現は、R^X または次の構造を持つ炭水化物ドメインであり：

【0169】

【化58】



20

式中、

a、b 及び c の各々の出現は、独立して 0、1 または 2 であり；

d は、1 ~ 5 の整数であり、ここで各々の d 括弧付き構造は同一かもしくは異なっていてよく；但し、該 d 括弧付き構造はフラノースまたはピラノース部分を表し、そして b と c の合計は 1 または 2 であり；

R⁰ は、水素；アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基；アシル、C₁ ~ C₁₀ 脂肪族基、C₁ ~ C₆ ヘテロ脂肪族基、6 ~ 10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロサイクリルからなる群から選択される任意選択的に置換された部分であり；

R^a、R^b、R^c 及び R^d の各々の出現は、独立して、水素、ハロゲン、OH、OR、OR^X、NR₂、NHCOR であるか、またはアシル、C₁ ~ C₁₀ 脂肪族基、C₁ ~ C₆ ヘテロ脂肪族基、6 ~ 10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R² は、水素、ハロゲン、OH、OR、OC(O)R⁴、OC(O)OR⁴、OC(O)N

30

40

50

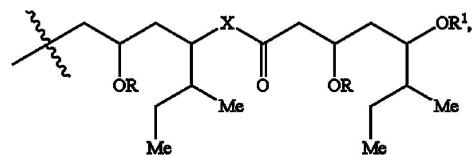
H R^4 、 O C(O)N R R^4 、 O C(O)S R^4 、 NHC(O)R^4 、 NRC(O)R^4 、 NHC(O)OR^4 、 NHC(O)NHR^4 、 NHC(O)NRR^4 、 NHR^4 、 $\text{N(R}^4\text{)}_2$ 、 NHR^4 、 NRR^4 、 N_3 であるか、または $\text{C}_{1\sim 10}$ 脂肪族基、 $\text{C}_{1\sim 6}$ ヘテロ脂肪族基、6~10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R^3 は、水素、ハロゲン、 CH_2OR^1 であるか、またはアシル、 $\text{C}_{1\sim 10}$ 脂肪族基、 $\text{C}_{1\sim 6}$ ヘテロ脂肪族基、6~10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルからなる群から選択される任意選択的に置換された基であり、

R^4 は、 $-\text{T-R}^Z$ 、 $-\text{C(O)-T-R}^Z$ 、 $-\text{NH-T-R}^Z$ 、 $-\text{O-T-R}^Z$ 、 $-\text{S-T-R}^Z$ 、 $-\text{C(O)NH-T-R}^Z$ 、 C(O)O-T-R^Z 、 C(O)S-T-R^Z 、 C(O)NH-T-O-T-R^Z 、 $-\text{O-T-R}^Z$ 、 $-\text{T-O-T-R}^Z$ 、 $-\text{T-S-T-R}^Z$ 、または

【0170】

【化59】



であり；

式中、

X は、 $-\text{O-}$ 、 $-\text{NR-}$ 、または T-R^Z であり；

T は、共有結合、または二価の $\text{C}_{1\sim 26}$ 飽和もしくは不飽和で線状もしくは分岐状の脂肪族もしくはヘテロ脂肪族鎖であり；そして

R^Z は、水素、ハロゲン、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{OR}^X$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SR}$ 、 NR_2 、 $-\text{C(O)OR}$ 、 $-\text{C(O)R}$ 、 $-\text{NHC(O)R}$ 、 $-\text{NHC(O)OR}$ 、 NC(O)OR であるか、またはアシル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族基、6~10員のアリール、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R^X の各出現は、式IIIの化合物について定義した通りであり；及び

LG は、ハロゲン、イミデート、アルコキシ、スルホニルオキシ、任意選択的に置換されたアルキルスルホニル、任意選択的に置換されたアルケニルスルホニル、任意選択的に置換されたアリールスルホニル、及びジアゾニウム部分からなる群から選択される適当な脱離基である；

【0171】

(b) そうして、本明細書に記載の式Iの化合物を得るステップ。

【0172】

一部の態様では、該方法は、次のステップ(a)~(c)を含む：

【0173】

(a) 式IVの化合物を提供するステップ：

【0174】

10

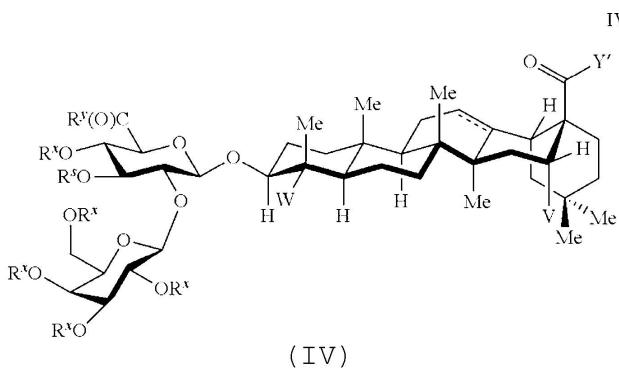
20

30

40

50

【化60】



10

式中、

【0175】

【化61】

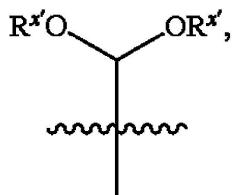
—は単結合または二重結合であり；

Y'は、水素、ハロゲン、アルキル、アリール、OR、OR'、OH、NR₂、NR₃⁺、NHR、NH₂、SR、またはNRORであり；

Wは、Me、-CHO、-CH₂OR^x、-C(O)RY、または

【0176】

【化62】



20

であり；

Vは、水素または-OR^Xであり；

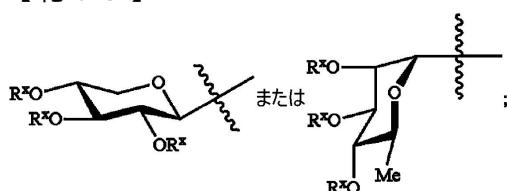
RYは、-OHであるか、またはエステル、アミド及びヒドラジドからなる群から選択されるカルボキシル保護基であり；

30

R^Sは、

【0177】

【化63】



40

であり；

R^Xの各々の出現は、独立して、6～10員のアリール、C₁～6脂肪族基、または窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有するC₁～6ヘテロ脂肪族基から選択される任意選択的に置換された基であり、または：

二つのR^Xは一緒にになって、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～7員のヘテロ環式環を形成し；

Rの各々の出現は、独立して、水素；アシル、アリールアルキル、6～10員のアリール、C₁～12脂肪族基、または窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有するC₁～12ヘテロ脂肪族基から選択される任意選択的に置換された基であり；

50

R^X の各々の出現は、独立して、水素であるか、またはアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基である；

【0178】

(b) 式 I V の上記化合物を、適切な条件下に式 V の化合物で処理するステップ：

L G - Z

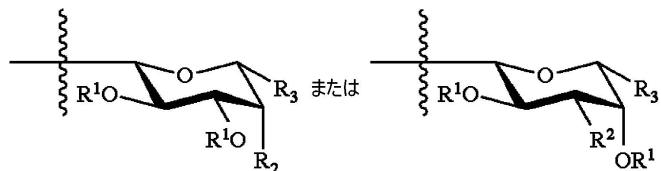
(V)

式中、

Z は、水素；アシル、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、アリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される環式もしくは非環式で任意選択的に置換された部分；または次の構造を持つ炭水化物ドメインであり；

【0179】

【化64】

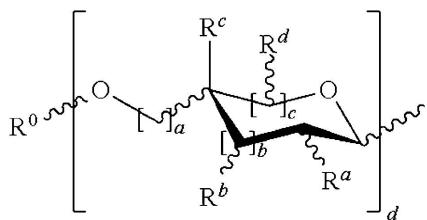


式中、

R^1 の各々の出現は、 R^X または次の構造を持つ炭水化物ドメインであり：

【0180】

【化65】



式中、

a、b 及び c の各々の出現は、独立して 0、1 または 2 であり；

d は、1 ~ 5 の整数であり、ここで各々の d 括弧付き構造は同一もしくは異なっていてよく；該 d 括弧付き構造はフラノースまたはピラノース部分を表し、そして b と c の合計は 1 または 2 であり；

R^0 は、水素；アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基；またはアシル、C_{1~10} 脂肪族基、C_{1~6} ヘテロ脂肪族基、6 ~ 10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロサイクリルからなる群から選択される任意選択的に置換された部分であり；

R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d の各々の出現は、独立して、水素、ハロゲン、OH、OR、OR_X、NR₂、NHCOR であるか、またはアシル、C_{1~10} 脂肪族基、C_{1~6} ヘテロ脂肪族基、6 ~ 10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、OH、OR、OC(O)R⁴、OC(O)OR⁴、OC(O)NHR⁴、OC(O)NRR⁴、OC(O)SR⁴、NHC(O)R⁴、NRC(O)R⁴、NHC(O)OR⁴、NHC(O)NRR⁴、NHR⁴、N(R)⁴

10

20

30

40

50

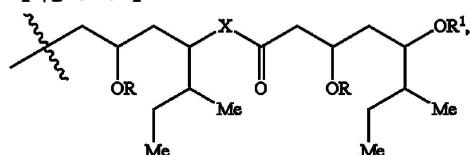
)₂、NHR⁴、NRR⁴、N₃であるか、またはC_{1~10}脂肪族基、C_{1~6}ヘテロ脂肪族基、6~10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R³は、水素、ハロゲン、CH₂OR¹であるか、またはアシル、C_{1~10}脂肪族基、C_{1~6}ヘテロ脂肪族基、6~10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換されている基であり。
10

R⁴は、-T-R^Z、-C(O)-T-R^Z、-NH-T-R^Z、-O-T-R^Z、-S-T-R^Z、-C(O)NH-T-R^Z、C(O)O-T-R^Z、C(O)S-T-R^Z、C(O)NH-T-O-T-R^Z、-O-T-R^Z、-T-O-T-R^Z、-T-S-T-R^Z、または

【0181】

【化66】



20

であり；

式中、

Xは、-O-、-NR-、またはT-R^Zであり；

Tは、共有結合、または二価のC_{1~26}飽和もしくは不飽和で線状もしくは分岐状の脂肪族もしくはヘテロ脂肪族鎖であり；そして

R^Zは、水素、ハロゲン、-OR、-OR^X、-OR¹、-SR、NR₂、-C(O)OR、-C(O)R、-NHC(O)R、-NHC(O)OR、NC(O)ORであるか、またはアシル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、C_{1~6}脂肪族基、6~10員のアリール、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

30

R^Xの各々の出現は、式IVの化合物について定義した通りであり；及び

LGは、ハロゲン、イミデート、アルコキシ、スルホニルオキシ、任意選択的に置換されたアルキルスルホニル、任意選択的に置換されたアルケニルスルホニル、任意選択的に置換されたアリールスルホニル、及びジアゾニウム部分からなる群から選択される適当な脱離基である；

【0182】

40

(c) そうして、本明細書に記載の式IIの化合物を得るステップ。

【0183】

一つの観点では、本出願は、

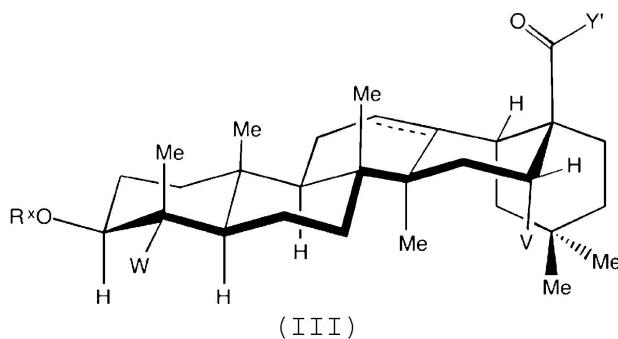
【0184】

(a) 次式IIIの化合物を提供し：

【0185】

50

【化67】



10

式中、

【0186】

【化68】

—は単結合または二重結合であり；

Y'は、水素、ハロゲン、アルキル、アリール、OR、OR'、OH、NR₂、NR₃⁺、NHR、NH₂、SR、またはNRORであり；

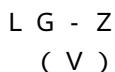
Wは、-CHOであり；

Vは、-OR^Xであり；

R^Xは、独立して、水素であるか、またはアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基である；

【0187】

(b) 式IIIの上記化合物を、適切な条件下に式Vの化合物で処理し：



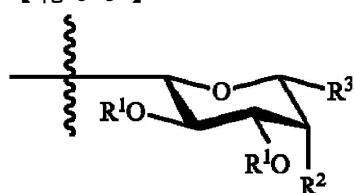
式中、

Zは、次の構造を有する炭水化物ドメインであり：

【0188】

30

【化69】



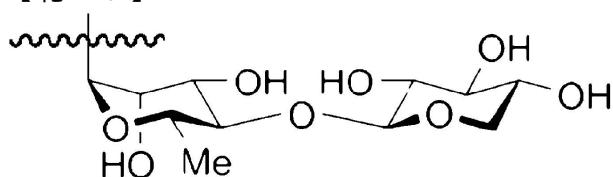
式中、

R¹は、独立してHまたは

【0189】

40

【化70】



であり；

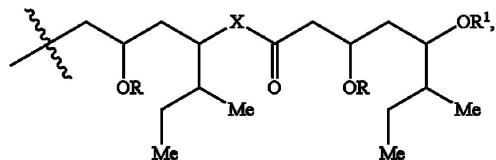
R²は、NHR⁴であり；R³は、CH₂OHであり；そしてR⁴は、-T-R²、-C(O)-T-R²、-NH-T-R²、-O-T-R²、-S-

50

T - R^z、- C(O) NH - T - R^z、C(O) O - T - R^z、C(O) S - T - R^z、C(O) NH - T - O - T - R^z、- O - T - R^z、- T - O - T - R^z、- T - S - T - R^z、または

【 0 1 9 0 】

【化 7 1】



であり、

武中

X は、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、または $T-R^Z$ であり：

Tは、共有結合、または二価のC₁～₂₆飽和もしくは不飽和で線状もしくは分岐状の脂肪族もしくはヘテロ脂肪族鎖であり；そして

R^Zは、水素、ハロゲン、-OR、-OR^X、-OR¹、-SR、NR₂、-C(O)OR、-C(O)R、-NHC(O)R、-NHC(O)OR、NC(O)ORであるか、またはアシル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、C₁~6脂肪族基、6~10員のアリール、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基である：

〔 0 1 9 1 〕

(c) そして、本明細書に記載の式 I の化合物を得る、

ことを含む合成方法を提供する。

[0 1 9 2]

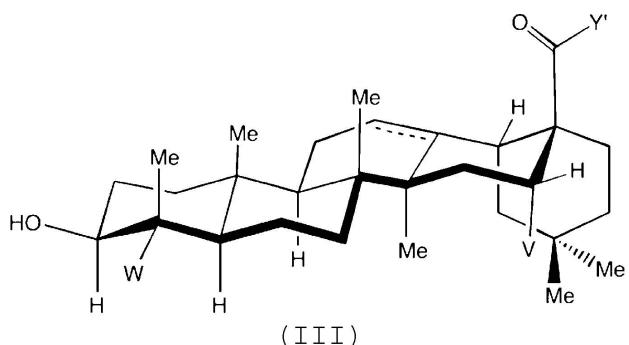
他の観点では、本願は、式 I の化合物またはそれの中間体を合成するための方法であつて、次の (a) ~ (c) のステップを含む前記方法を提供する：

[0 1 9 3]

(a) 次式 I I I の化合物を提供するステップ:

[0 1 9 4]

【化 7-2】



式中、

【 0 1 9 5 】

【化 7 3】

—は単結合または二重結合であり；

Y' は、水素、ハロゲン、アルキル、アリール、OR、OR'、OH、NR₂、NR₃⁺、NHR、NH₂、SR、またはNRORであり；

Wは、-CHOであり；

10

20

30

40

50

Vは、-OHであり；

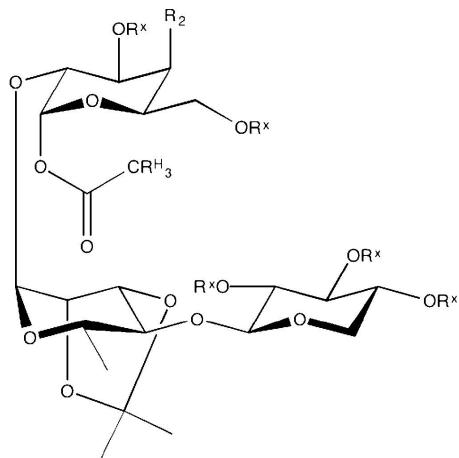
ここで式I I Iの化合物の一つまたは複数の置換基は任意選択的に保護されている；

【0196】

(b) 式I I Iの化合物を式Xの化合物と反応させるステップ；

【0197】

【化74】



(X)

10

20

式中、

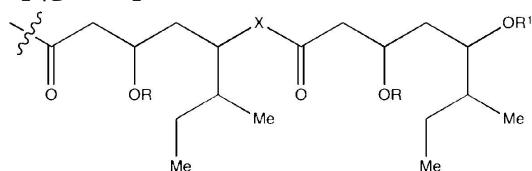
R^Hはハロゲンであり；

R²は、水素、N₃、NH₂、ハロゲン、OH、OR、OC(O)R⁴、OC(O)OR⁴、OC(O)NHR⁴、OC(O)NRR⁴、OC(O)SR⁴、NHC(O)R⁴、NR²C(O)R⁴、NHC(O)OR⁴、NHC(O)NHR⁴、NHC(O)NRR⁴、NR⁴、N(R⁴)₂、NHR⁴、NRR⁴、N₃であるか、またはC₁～10脂肪族基、C₁～6ヘテロ脂肪族基、6～10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R⁴は、-T-R^Z、-C(O)-T-R^Z、-NH-T-R^Z、-O-T-R^Z、-S-T-R^Z、-C(O)NH-T-R^Z、C(O)O-T-R^Z、C(O)S-T-R^Z、C(O)NH-T-O-T-R^Z、-O-T-R^Z、-T-O-T-R^Z、-T-S-T-R^Z、または

【0198】

【化75】



30

40

であり、

式中、

Xは、-O-、-NR-、またはT-R^Zであり；

Tは、共有結合、または二価のC₁～26飽和もしくは不飽和で線状もしくは分岐状の脂肪族もしくはヘテロ脂肪族鎖であり；

R^Zは、水素、ハロゲン、-OR、-OR^X、-OR¹、-SR、NR₂、-C(O)OR、-C(O)R、-NHC(O)R、-NHC(O)OR、NC(O)ORであるか、またはアシル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、C₁～6脂肪族基、6～10員のアリール、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有

50

する 5 ~ 10 員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R^X は、独立して、水素であるか、またはアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基であり；及び

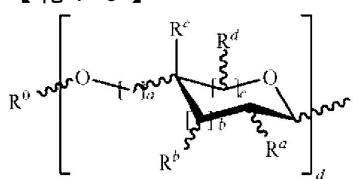
R は、独立して、水素であるか、またはアシル、アリールアルキル、6 ~ 10 員のアリール、 $C_{1~6}$ 脂肪族基、または窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する $C_{1~6}$ ヘテロ脂肪族基から選択される任意選択的に置換された基であり、または；

同じ窒素原子上の二つの R は、窒素原子と一緒にになって、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロ環式環を形成し；

R^1 は、 R^X または次の構造を持つ炭水化物ドメインであり：

【0199】

【化76】



式中、

a 、 b 及び c の各々の出現は、独立して 0、1 または 2 であり；

d は、1 ~ 5 の整数であり、ここで各々の d 括弧付き構造は同一かもしくは異なっていてよく；但し、該 d 括弧付き構造はフラノースまたはピラノース部分を表し、そして b と c の合計は 1 または 2 であり；

R^0 は、水素；アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基；アシル、 $C_{1~10}$ 脂肪族基、 $C_{1~6}$ ヘテロ脂肪族基、6 ~ 10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される任意選択的に置換された部分であり；

R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d の各々の出現は、独立して、水素、ハロゲン、OH、OR、OR X 、NR₂、NHCOR であるか、またはアシル、 $C_{1~10}$ 脂肪族基、 $C_{1~6}$ ヘテロ脂肪族基、6 ~ 10 員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員のヘテロアリール；窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基である。

【0200】

一つの態様では、式 X の化合物は、

【0201】

10

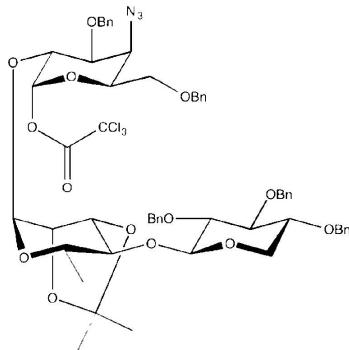
20

30

40

50

【化77】



10

である。

【0202】

一つの態様では、該方法は、ステップ(b)の生成物または更に下流の生成物をR₄-OHと反応させることを含む。一つの態様では、該方法は、ステップ(b)の生成物をまたはステップ(b)の生成物を変性した後に得られた化合物をR₄-OHと反応させることを含む。一つの態様では、該方法は、ステップ(b)の生成物をまたはステップ(b)の生成物を変性した後に得られた化合物をR₄-OHと反応させることを含む。一つの態様では、該方法は、ステップ(b)の生成物または中間体をR₄-OHと反応させることを含む。一つの態様では、R⁴-OHはHO-C(O)-(CH₂)₁₀-C(O)-OR^Xである。一つの態様では、R^XはHである。一つの態様では、R^XはBnである。

20

【0203】

他の観点では、本願は、式Iの化合物またはそれの中間体を合成するための方法であつて、次のステップの少なくとも一つを含む方法を提供する：

【0204】

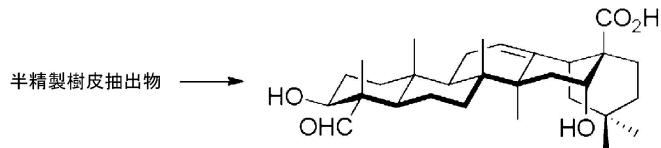
30

40

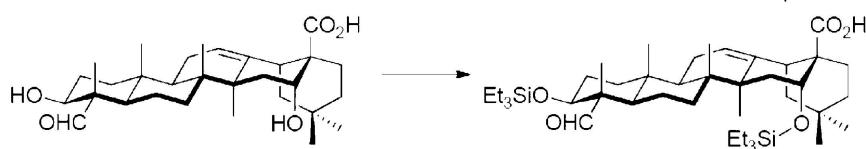
50

【化 7 8】

(a)

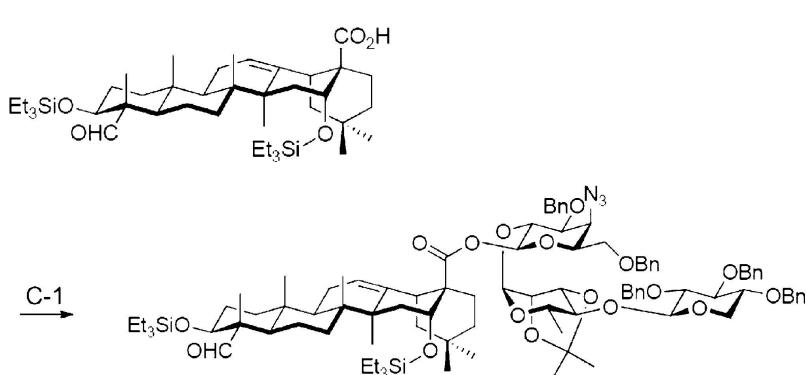


(b)



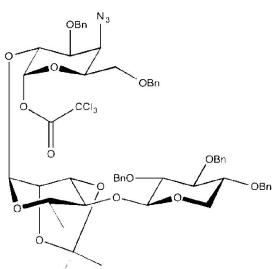
10

(c)



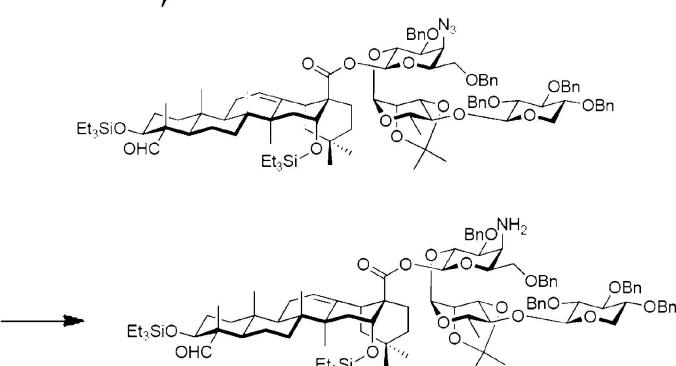
20

式中、C-1は次のものである：



30

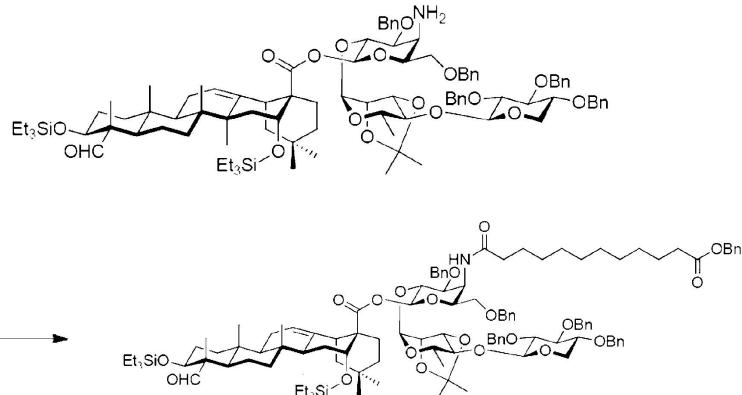
(d)



40

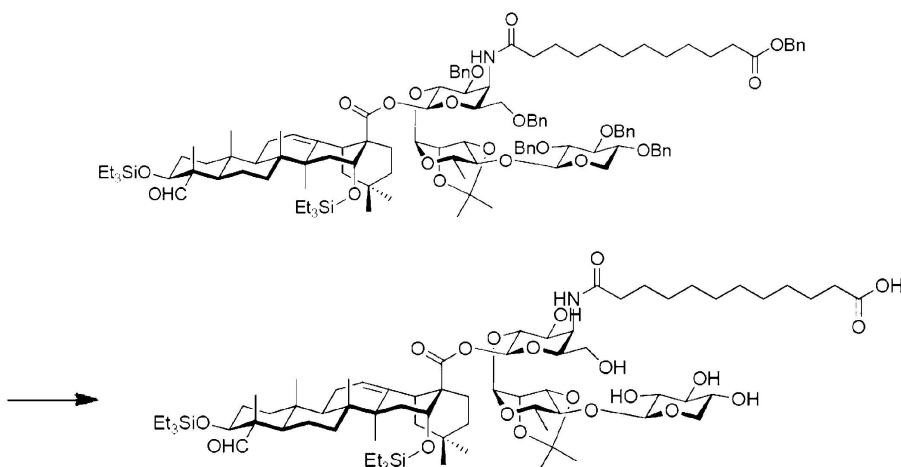
50

(e)

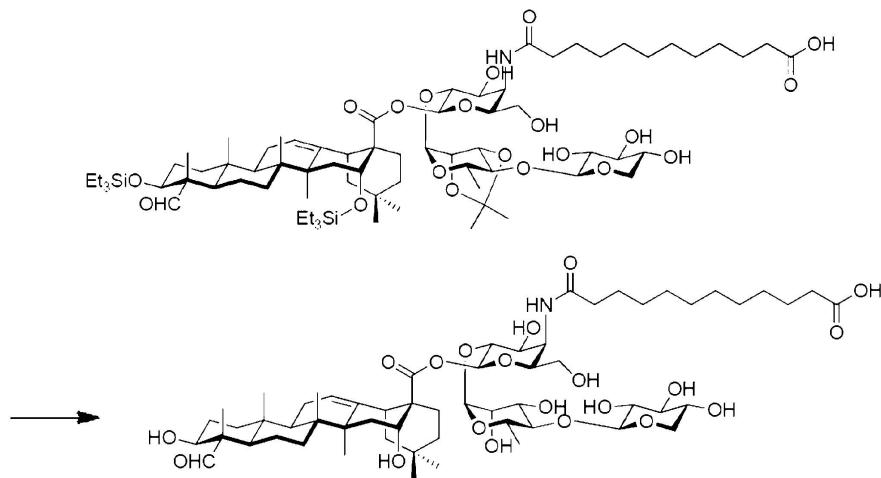


式中、C-2はOH-C(O)-(CH₂)₁₀-C(O)-OBnである、

(f)



(g)



【 0 2 0 5 】

他の観点では、本願は、例えば図6～8に示すように、化合物I-4(TQL-1055/TriterQuil-1-0-5-5)のための合成経路を開示する。これらの図面に記載の化合物I-4及びそれの中間体の合成は、他の分子を得るために、当技術分野の通常の知識を有する者の知識に従って改変または適合し得ることは、当技術分野の通常の知識を有する者によって理解される。これらの図面に記載の化合物I-4及びそれの中間体の合成は、化合物I-4(TQL-1055/TriterQuil-1-0-5-5)への経路を変えるために、当技術分野の通常の知識を有する者の知識に従って改変または適合し得ることは、当技術分野の通常の知識を有する者によって理解される。

【 0 2 0 6 】

本発明の他の観点では、QS-21、QS-7の合成及び／またはこれらの化合物の類似物の合成は、本願に記載の、例1～10を含む実施例に開示の方法の一つまたは複数を用いて行うことができる。幾つかの化合物の合成をこれらの例に開示したが、当技術分野の通常の知識を有する者は、これらの方法を、他の分子を得るために、当技術分野の通常の知識を有する者の知識に従って改変または適合し得ることは理解するものである。

【 0 2 0 7 】

他の観点では、本願は、本願による化合物及び第二の物質を提供し、次いで、前記第二の物質の少なくとも一部を除去することによって、前記本願の化合物を精製することを含む、本願による化合物を得るための方法も含む。

10

【 0 2 0 8 】**アジュバント**

殆どのタンパク質及び糖タンパク質抗原は、単独で投与された場合には、免疫性が弱いかまたは非免疫性である。このような抗原に対する強い適応免疫応答は、しばしばアジュバントの使用を必要とする。免疫アジュバントとは、対象に投与された場合に、抗原に対する免疫応答を高めるかまたは免疫系からの細胞の或る種の活性を増強する物質である。アジュバントは、対象における有用な免疫応答を達成するために、より少ない抗原の投与量の使用も可能にし得る。

【 0 2 0 9 】

通常のアジュバントには、ミョウバン、フロイントアジュバント（死抗酸菌を含む水中油型エマルション）、MPDを含むフロイントアジュバント（抗酸菌の一成分であるムラミルジペプチドMDPを含む水中油型エマルション）、ミョウバン・プラス・ボルデテラバーツシス（Borderella Pertussis）（B.バーツシスを含む水酸化アルミニウムゲル）などが挙げられる。このようなアジュバントは、抗原の放出を遅らせ及びマクロファージによる取り込みを増強することによって作用すると考えられる。免疫刺激複合体（ISCOM）は、コレステロール、脂質、免疫原、及びQuil-A（キラヤサポニン抽出物）などのサポニンから構成されている、典型的には直径が約40nmの開放型のケージ様複合体である。ISCOMは、抗原を細胞質ゾルに送達し、そして、様々な実験用モデル動物において、抗体応答及びヘルパーT細胞の誘発並びに細胞毒性Tリンパ球応答を促進することが実証されている。

20

【 0 2 1 0 】

天然のサポニンアジュバントQS-21は、ミョウバンなどの現在使用されているアジュバントよりもかなり強力である。前臨床モデルでの試験における20超の他のアジュバント及び臨床で使用されている7つの他のアジュバントに対するQS-21の優位性が実証されている。それ故、QS-21は、その三つの主要な不利益（投与量を制限する毒性、低い安定性、及び高品質の製品の入手可能性が限られていること）にもかかわらず広く使用してきた。

30

【 0 2 1 1 】

アジュバントとしてのQS-21の使用には、顕著な不利な生物効果が伴ってきた。ヒトでは、QS-21は、局所的及び全身的毒性の両方を示した。癌患者のための最大投与量は100～150μgであり、健康な患者のための最大投与量は典型的には50μg（免疫学的最適量以下の投与量）である。その結果、非癌ワクチンの臨床的成功は、より耐用性の高い新規の強力なアジュバントの同定に依存している。

40

【 0 2 1 2 】

本願は、QS-21及び関連するキラヤサポニンの合成入手経路及びそれらの構造的改変は、高いアジュバント効力及び低い毒性を持ち、並びにより高い安定性を有しつつより費用効果のより高い化合物を与えるという知見を包含する。

【 0 2 1 3 】**ワクチン**

本願における組成物は、対象中の抗原に対する能動免疫を誘発するためのワクチンとし

50

て有用である。本願の組成物の有益な効果を受け得る任意の動物は、処理できる対象の範囲内である。幾つかの態様では、該対象は哺乳動物である。幾つかの態様では、該対象はヒトである。

【0214】

本出願のワクチンは、受動的免疫化または能動的免疫化のいずれかによって感染に対する耐性を与えるために使用してよい。本願のワクチンを、能動的免疫化を介して耐性を与えるために使用する場合には、本願のワクチンは、増殖性疾患または感染症を予防または弱化する防御免疫応答を引き出すために動物に投与される。本願のワクチンが、受動的免疫化を介して感染に対する耐性を与えるために使用される場合には、該ワクチンは、宿主動物（例えばヒト、イヌまたはマウス）に提供され、そしてこのワクチンによって引き出された抗血清が回収され、そして感染もしくは疾病が疑われるかまたは病原体に曝されたことが疑われるレシピエントに直接提供される。

10

【0215】

それ故、本願は、本願のワクチンに含まれる免疫原性抗原に対する応答で生成される抗血清によって認識及び結合される抗原を有する生物から生じる増殖性疾患を予防または弱化するための手段に関し、及びこのような手段を提供する。本明細書で使用する場合、ワクチンとは、動物へのその投与が、疾患の徴候もしくは状態の完全なもしくは部分的な弱化（すなわち抑制）または疾患に対する動物の完全なもしくは部分的な免疫性のいずれかの結果となる場合に、疾患を予防または弱化することを言う。

20

【0216】

該ワクチン（またはそれが引き出した抗血清）の投与は、「予防」目的または「治療」目的のいずれかのためであってよい。予防的に提供される場合には、該ワクチン（複数可）は、増殖性疾患の任意の徴候に先だって提供される。該ワクチン（複数可）の予防的な投与は、疾患のその後の如何なる発現を予防または弱化するために役立つ。治療的に提供される場合には、該ワクチン（複数可）は、動物が病原体で感染されたかもしれないことを示す徴候を検出した時または検出した後に提供される。該ワクチン（複数可）の治療的投与は、如何なる実際の疾患の発現を弱化するために役立つ。それ故、該ワクチンは、疾患増殖の開始の前（予期された感染を予防または弱化するため）、または実際の増殖の開始の後のいずれかに提供してよい。

30

【0217】

それ故、一つの観点では、本願は、インフルエンザ、水痘帯状疱疹、マラリア、B型肝炎、肺炎球菌、ジフテリア、破傷風、百日咳、またはライム病（例えば、ボレリア属の密接に関連するスピロヘータ、例えばB.ブルグドルフェリ、B.ガリニ、B.アフゼリ、及びB.ジャポニカを含む）に関連する抗原を含むワクチンを提供する。特に、本願は、インフルエンザ、水痘帯状疱疹およびマラリアに関連する抗原を、化合物I-4を含むアジュバントとともに含むワクチンを提供する。

40

【0218】

当技術分野における通常の知識を有する者には、該ワクチンが、任意選択的に、薬学的に許容可能な賦形剤またはキャリアを含んでよいことは理解することである。それ故、他の観点によれば、提供されるワクチンは、薬学的に許容可能な賦形剤またはキャリアに任意選択的に結合した一種または複数の抗原を含んでよい。幾つかの態様では、上記の一種または複数の抗原は、薬学的に許容可能な賦形剤に共有結合により結合される。他の態様では、上記の一種または複数の抗原は、薬学的に許容可能な賦形剤と非共有結合的に会合している。

【0219】

上述の通り、アジュバントは、抗原に対する免疫応答を高めるために使用し得る。本願によれば、提供されるワクチンは、対象に投与する時に免疫応答を起こすために使用し得る。或る態様では、抗原に対する免疫応答は、上記の抗原に対する上記対象の免疫応答を高めるための有効量で、提供されたワクチンを対象に投与することによって高め得る。

【0220】

50

調合物

本願の化合物は、医薬組成物を形成するために、薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わせてよい。或る態様では、本願の調合物には、注射可能な調合物が含まれる。或る態様では、該医薬組成物は、薬学的に許容可能な量の本願の化合物を含む。或る態様では、本願の化合物と抗原が、有効な成分を形成する。或る態様では、本願の化合物が単独で、有効成分を形成する。単回投与形態を製造するためにキャリア材料と組み合わせることができる有効成分（複数可）の量は、治療されるホスト及び特定の投与方式に依存して変わる。単回投与形態を製造するためにキャリア材料と組み合わせができる有効成分（複数可）の量は、一般的に、治療効果を生じさせる化合物の量である。一般的に、この量は、約1%～約99%の有効成分、好ましくは約5%～約70%、最も好ましくは約10%～約30%、または約1%～99%、好ましくは10%～90%、20%～80%、30%～70%、40%～60%、45%～55%の有効成分の範囲、または約50%の有効成分である。

【0221】

湿潤剤、乳化剤及び滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、並びに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、風味剤及び芳香剤、防腐剤、及び酸化防止剤も該組成物中に存在し得る。

【0222】

薬学的に許容可能な酸化防止剤の非限定的な例には、水溶性酸化防止剤、例えばアスコルビン酸、システィン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム及び類似物；油溶性酸化防止剤、例えばパルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ-トコフェロール及び類似物；及び金属キレート剤、例えばクエン酸、エチレンジアミン、テトラ酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸、及び類似物などが挙げられる。

【0223】

懸濁液は、活性化合物の他に、懸濁剤、例えばエトキシリ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天及びトラガカント、及びこれらの混合物を含んでよい。

【0224】

本願の医薬組成物中に使用してよい適当な水性及び非水性キャリアの非限定的な例には、水、アルコール（限定はされないがメタノール、エタノール、ブタノールなど）、ポリオール（限定はされないがグリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びこれらの適当な混合物、植物油、例えばオリーブ油、及び注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルなどが挙げられる。適切な流動性は、例えばコーティング材、例えばレシチンの使用によって、分散物の場合には要求される粒度を維持することによって、及び界面活性剤の使用によって維持できる。

【0225】

これらの組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤などの添加剤も含んでよい。目的化合物に対する微生物の作用の阻止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸、及び類似物を含むことによって保証し得る。等張剤、例えば糖類、塩化ナトリウム及び類似物を該組成物に含ませることも望ましくあり得る。加えて、吸収を遅らせる剤、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを含めることによって、注射可能な薬学的形態の長められた吸収をもたらすことができる。

【0226】

幾つかの場合には、調合物の効果を長めるためには、皮下注射または筋肉内注射からの薬剤の吸収を遅くすることが望ましい。これは、低水溶性の結晶性または非晶質材料の液状懸濁液の使用によって達成し得る。この際、薬剤の吸収速度は、その溶解速度に依存し、この溶解速度は、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。

10

20

30

40

50

【 0 2 2 7 】

選択された投与経路に関係なく、適當な水和された形で使用し得る本願の化合物、及び／または本願の医薬組成物は、当業者には既知の慣用の方法によって、薬学的に許容可能な投与形態に調合される。

【 0 2 2 8 】

本願の医薬組成物中の有効成分の実際の投与レベルは、患者に毒性でないように、特定の患者、組成、及び投与方式のための所望の治療応答を達成するのに有効な有効成分の量を得るように変えることができる。

【 0 2 2 9 】

選択された投与レベルは、使用する本願の特定の化合物またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用している特定の化合物の排出または代謝速度、治療の期間、他の薬剤、使用する特定の化合物と組み合わせて使用される化合物及び／または材料、治療する患者の年齢、性別、体重、状態、全般的な健康及び従前の医療歴、及び医術で周知の類似の要因などを含む様々な要因に依存する。

10

【 0 2 3 0 】

当技術分野で通常の知識を有する医師または獣医師は、必要な医薬組成物の有効量を簡単に決定及び処方できる。例えば、医師または獣医師は、医薬組成物中に使用される本願の化合物の投与量を、所望の治療効果を達成するために必要なレベルよりも低いレベルで開始し、次いで所望の効果が達成されるまで徐々に投与量を増やしていくことができる。

20

【 0 2 3 1 】

幾つかの態様では、本願の化合物または医薬組成物は、対象に慢性的に提供される。慢性治療は、長期間の反復投与の任意の形態、例えば一ヶ月以上、一ヶ月から一年間の間、一年以上、またはそれより長い期間の反復投与を含む。多くの態様では、長期間治療には、本願の化合物または医薬組成物を、対象の寿命にわたって繰り返して投与することを含む。好ましい慢性治療は、例えば一日に一度以上、一週間に一度以上、または一ヶ月に一度以上の定期的な投与を含む。一般的に、適當な投与量、例えば本願の化合物の一日量は、治療効果を生むために有効な最小投与量である量の当該化合物である。このような有効投与量は、一般的に、上記の要因に依存する。

【 0 2 3 2 】

一般的に、上記で示した効果のために使用された場合の、患者のための本願の化合物の投与量は、一日当たり体重 1 kg 当たりで約 0 . 0 0 0 1 ~ 約 1 0 0 m g の範囲である。好ましくは、一日量は、体重 1 kg 当たり 0 . 0 0 1 ~ 5 0 m g の化合物、より好ましくは体重 1 kg 当たり 0 . 0 1 ~ 1 0 m g の化合物である。しかし、より少ないまたはより多い投与量を使用することができる。幾つかの態様では、対象に投与される投与量は、対象の生理機能が年齢、疾患進行、体重または他の要因の故に変化するために修正することができる。

30

【 0 2 3 3 】

幾つかの態様では、本願の提供されたアジュバント化合物は、医薬組成物またはワクチンとして投与される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は 1 ~ 2 0 0 0 μ g であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は 1 ~ 1 0 0 0 μ g であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は 1 ~ 5 0 0 μ g であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は 1 ~ 2 5 0 μ g であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は 1 0 0 ~ 1 0 0 0 μ g であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は 1 0 0 ~ 5 0 0 μ g であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は 1 0 0 ~ 2 0 0 μ g であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は 2 5 0 ~ 5 0 0 μ g であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は 1 0 ~ 1 0 0 0 μ g であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は 5 0 0 ~ 1 0 0 0 μ g であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は 5 0 0 ~ 1 0 0 μ g であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は

40

50

50～250 μg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は50～500 μg であることが意図される。

【0234】

幾つかの態様では、本願の提供されたアジュバント化合物は、医薬組成物またはワクチンとして投与される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は1～2000 mg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は1～1000 mg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は1～500 mg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は1～250 mg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は100～1000 mg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は100～500 mg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は100～200 mg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は250～500 mg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は10～1000 mg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は500～1000 mg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は50～250 mg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は50～500 mg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量が0.01～215.4 mg であることが意図される。

10

【0235】

或る態様では、投与されるアジュバントの量は1000～5000 μg / kg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は1000～4000 μg / kg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は1000～3000 μg / kg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は1000～2000 μg / kg であることが意図される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は2000～5000 μg / kg であることが意団される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は2000～4000 μg / kg であることが意団される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は2000～3000 μg / kg であることが意団される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は3000～5000 μg / kg であることが意団される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は3000～4000 μg / kg であることが意団される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は4000～5000 μg / kg であることが意団される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は1～500 μg / kg であることが意団される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は500～1000 μg / kg であることが意団される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は1000～1500 μg / kg であることが意団される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は1 mg / kg であることが意団される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は2 mg / kg であることが意団される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は3 mg / kg であることが意団される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は4 mg / kg であることが意団される。或る態様では、投与されるアジュバントの量は5 mg / kg であることが意団される。或る態様では、投与されるアジュバント化合物の量は0.0029～5 mg / kg であることが意団される。或る態様では、女性(雌)におけるアジュバント投与量は、男性(雄)におけるアジュバント投与量よりも少ない。或る態様では、幼児(幼仔)へのアジュバント投与量は、成人(成体)へのアジュバント投与量よりも少ない。或る態様では、小児(小仔)レシピエントへのアジュバントの投与量は、成人(成体)へのアジュバントの投与量よりも少ない。或る態様では、免疫障害を持つレシピエントへのアジュバントの投与量は、健康なレシピエントへのアジュバントの投与量よりも多い。或る態様では、高齢のレシピエントへのアジュバントの投与量は、非高齢のレシピエントへのアジュバントの投与量よりも多い。

20

【0236】

30

40

50

望ましい場合には、活性化合物の有効投与量を、場合により単位剤形で、一日かけて適切な間隔を開けて別々に投与される二つ、三つ、四つ、五つ、六つまたはそれ以上の小分量として投与してよい。

【0237】

本願の化合物は単独で投与できる一方で、或る態様では、該化合物は、上述のように医薬調合物または組成物として投与される。

【0238】

本願による化合物は、人間医学または獣医学で使用するための任意の簡便な方法で、他の医薬品と同様にして、投与のために調合し得る。

【0239】

本願は、本願の化合物の医薬調合物または組成物を含むキットを提供する。或る態様では、このようなキットは、式I及び/またはIIの化合物と抗原との組み合わせを含む。これらの剤は、別々にまたは一緒に包装してよい。該キットは、任意選択的に、薬剤の処方のための指示を含む。或る態様では、該キットは、各々の剤の複数回の服用量を含む。該キットは、一週間、二週間、三週間、四週間または数ヶ月にわたって、一人(一体)または複数の対象を治療するために十分な量で各々の成分を含んでよい。該キットは、免疫治療の全サイクル分を含んでよい。幾つかの態様では、該キットは、一つまたは複数の細菌性またはウイルス関連抗原と一つまたは複数の提供化合物とを含むワクチンを含む。

【実施例】

【0240】

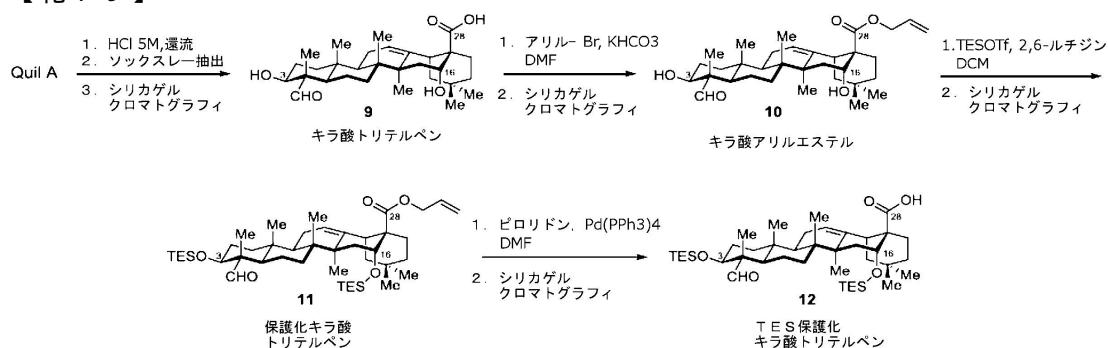
例1～9で化合物に添えた番号は、図面、請求項または例10を含む本願明細書の他の部分に記載の他の式の番号または化合物の番号に対応することを意図していない。

【0241】

例1：キラ酸トリテルペンの単離及び選択的保護

【0242】

【化79】



【0243】

パートA：Quil-Aからのキラ酸トリテルペン9の単離

1. 還流冷却器を備えた250mL容積の丸底フラスコ中で、Quil-A(5g)を蒸留水(25mL)中に懸濁し、そして濃塩酸HCl(17mL)を加える。

2. この混合物をゆっくりと加熱して7時間還流し(加熱は、還流に達した時の「フォームオーバー(foam-over)」を避けるためにゆっくりと行うべきである)、次いで熱を除去し、そして濾紙に通して濾過する。暗褐色の固体を、熱い(約65℃)蒸留水(2×50mL)で洗浄し、集め、そして高真空中に一晩乾燥する。

3. この乾燥固体を、ソックスレーシンブルに入れ、そして24時間のジエチルエーテル(200mL)を用いた連続抽出に付す。

4. このエーテル溶液を濃縮し、そして残留物をMeOH(20mL)中に溶解し、そして活性炭(約5g)を加える。この混合物をセライトに通して濾過し、固体をMeOH(50mL)で洗浄し、そして溶剤を回転蒸発によって除去する。

5. 生じた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィ(CHCl₃/MeOH、30:1)

10

20

30

40

50

~ 2 0 : 1 ~ 1 0 : 1) で精製して、キラ酸トリテルペン 9 を与える (約 0 . 5 g 、約 1 0 質量 % 収率) (キラ酸トリテルペン生成物は約 8 0 % 純度である。高純度は、アリル化反応の後に達成される) 。

【 0 2 4 4 】

パート B : キラ酸の C 2 8 カルボン酸のアリル化によるキラ酸アリルエステル 1 0 の合成
1 . 5 0 mL 容積の丸底フラスコ中で、キラ酸トリテルペン 9 (1 0 0 mg 、 0 . 2 0 mmol 、 1 . 0 当量) を D M F (5 mL) 中に溶解し、そしてこの溶液を 0 に冷却する。

2 . 重炭酸カリウム (2 0 5 mg 、 2 . 0 5 mmol 、 1 0 当量) 及び臭化アリル (2 3 μ L 、 0 . 2 7 mmol 、 1 . 3 当量) を加え、そしてこの混合物を攪拌し、そして一晩放置して室温 (r t) まで温度上昇させる。
10

3 . この反応を水 (2 5 mL) で希釈し、そしてヘキサン類 / E t O A c (1 : 1) (3 \times 1 5 mL) で抽出する。それらの有機抽出物を一緒にし、ブライン (1 5 mL) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮する。

4 . シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン類 / E t O A c 、 8 : 1 ~ 2 : 1) により精製して、キラ酸アリルエステル 1 0 (7 7 mg 、 7 1 %) を白色の固体として与える。

【 0 2 4 5 】

パート C : キラ酸アルキルエステル 1 0 の C 3 及び C 1 6 ヒドロキシル基のシリル化による保護化キラ酸トリテルペン 1 1 の合成

1 . 2 5 mL 容積の改造シュレンクフラスコ中で、キラ酸アリルエステル 1 0 (7 7 mg 、 0 . 1 5 mmol 、 1 . 0 当量) を D C M (5 mL) 中に溶解し、そしてこの溶液を 0 に冷却する。 2 , 6 - ルチジン (0 . 1 7 mL 、 1 . 4 6 mmol 、 1 0 当量) を加え、その後、気密シリングにより T E S O T f (0 . 1 7 mL 、 0 . 7 3 mmol 、 5 . 0 当量) を加え、そしてこの混合物を、氷浴を溶融させつつ攪拌する。
20

2 . 反応の進行を溶離液として C H C l 3 / M e O H (1 0 : 1) を用いて T L C により監視する。 3 時間後にこの反応が完了していない場合は、更なる T E S O T f (3 3 μ L 、 0 . 1 5 mmol 、 1 . 0 当量) を加え、そしてこの混合物を反応が完了するまで攪拌する。

3 . この反応混合物を水 (1 0 mL) で希釈し、そしてその水性相を E t O A c (1 0 mL \times 3) で抽出する。一緒にした有機相を乾燥し (無水 N a 2 S O 4) 、濾過し、そして濃縮する。
30

4 . シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン類 / アセトン、 1 : 0 ~ 1 0 : 1) により精製して、 T E S 保護化キラ酸アリルエステル 1 1 (9 3 mg 、 8 4 %) を白色の固体として与える。

【 0 2 4 6 】

パート D : 保護されたキラ酸の脱アリル化による T E S 保護化キラ酸トリテルペン 1 2 の合成

1 . 1 0 mL 容積の丸底フラスコ中に、完全に保護されたキラ酸 1 1 (9 3 mg 、 0 . 1 2 mmol 、 1 . 0 当量) を D C M (2 mL) 中に溶解し、ピロリジン (5 1 μ L 、 0 . 6 1 mmol 、 5 . 0 当量) を加え、その後、 P d (P P H 3) 4 (7 . 0 mg 、 0 . 0 0 6 mmol 、 0 . 0 5 当量) を加える。
40

2 . この反応混合物を 1 5 分間攪拌し、次いでシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン類 / E t O A c 、 2 : 1) による精製に直接付して、 T E S 保護化キラ酸 1 2 (8 8 mg 、 > 9 9 %) を白色の固体として与える。

【 0 2 4 7 】

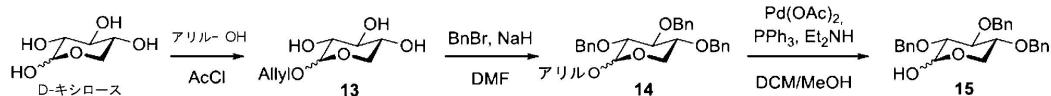
例 2 : 切断 (T r u n c a t e d) 線形オリゴサッカライドドメインの合成

【 0 2 4 8 】

パート A : D - キシロースからの選択的保護されたモノサッカライド前駆体 2 , 3 , 4 - トリ - O - ベンジル - D - キシロースの合成

【 0 2 4 9 】

【化 8 0】



1. ステップA : D - キシロースの選択的アリル化による 1 - O - アリル - D - キシロース 13 の合成。500 mL 容積の丸底フラスコ中に、アリルアルコール (50 mL、0.74 mol、9.0 当量) 及び AcCl (12.7 mL、0.17 mol、2.1 当量) を含む溶液を -10℃ に冷却し、次いで固体の D - キシロース (12.3 g、0.08 mol、1.0 当量) を加える。

2. 全てのキシロースを加え終わったら、冷却浴を取り外し、そして反応混合物を室温で 19 時間攪拌する。

3. 固体の NaHCO₃ (25 g) を加え、この混合物をセライトパッドに通して濾過し、そして揮発性の材料を回転蒸発によって除去する。

4. その残留物を、DCM / MeOH (9 : 1) で溶離したシリカゲルのプラグに通し、そして溶離液を濃縮して、アノマー性アリルキシロース 13 (11.5 g) を与え、これを、更に精製することなく次のステップに使用する。

5. ステップB : 1 - O - アリル - D - キシロース 13 のベンジル化による 1 - O - アリル - 2 , 3 , 4 - トリ - O - ベンジル - D - キシロース 14 の合成。500 mL 容積の丸底フラスコ中に、アリルキシロース 13 (11.5 g、60.5 mmol、1.0 当量) を DMF (200 mL) 中に溶解し、次いでこの溶液を 0℃ に冷却する。水素化ナトリウム (油中 60% 分散液、15.7 g、0.39 mol、6.5 当量) (注意：水素化ナトリウムは水と激しく反応する) を加え、そしてこの反応混合物を 10 分間加熱する。

6. 臭化ベンジル (47 mL、0.39 mol、6.5 当量) を 0℃ で滴下し、そして生じた懸濁液を 16 時間室温で攪拌する。

7. この反応混合物を 0℃ に冷却し、そして MeOH (150 mL) をゆっくりと加え、その後に水 (600 mL) を加えることによってクエンチングする。この混合物を、ヘキサン類 / EtOAc (1 : 1) (3 × 250 mL) で抽出し、そして一緒にした有機相を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮する。

8. シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン類 / EtOAc、9 : 1) により精製して、完全に保護されたキシロース 14 (2.3 g、83%) を与える。

9. ステップC : 1 - O - アリル - 2 , 3 , 4 - トリ - O - ベンジル - D - キシロース 14 の脱アリル化による選択的保護化 2 , 3 , 4 - トリ - O - ベンジル - D - キシロース 15 の合成。アルミニウム箔中に包んだ 100 mL 容積の丸底フラスコ中で、PPh₃ (3.4 g、13 mmol、1.2 当量) 及び Pd(OAc)₂ (0.45 g、2.2 mmol、0.2 当量) を、DCM / MeOH (1 : 1) (20 mL) 中に溶解し、次いで Et₂NH (15.8 mL、0.15 mol、14.0 当量) を加える。

10. DCM (100 mL) 中の完全保護化キシロース 14 (5.0 g、10.9 mmol、1.0 当量) の溶液を、カニューレ移送によって加え、そしてこの反応混合物を 18 時間 30℃ で攪拌する。

11. この溶液を、ヘキサン類 / EtOAc (1 : 1) で溶離したシリカゲルのプラグに通し、そしてその溶離液を濃縮する。

12. シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン類 / EtOAc、8 : 2 ~ 7 : 3) により精製して、2 , 3 , 4 - トリ - O - ベンジルキシロース 15 (4.1 g、90%) をアノマーの混合物 (1 : 1, 2 : 1) として与える。

【0250】

パートB : L - ラムノースからの選択的保護化モノサッカライド前駆体 1 - O - アリル - 2 , 3 - O - イソプロピリデン - L - ラムノース 16 の合成

【0251】

10

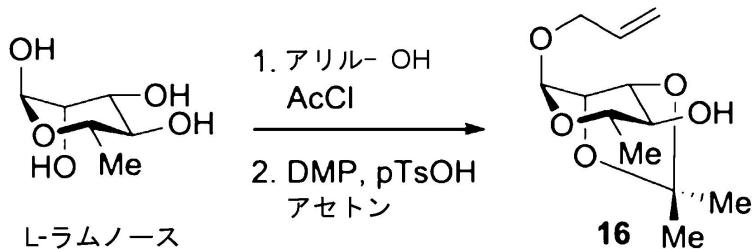
20

30

40

50

【化 8 1】



1. 250 mL 容積の丸底フラスコ中に、アリルアルコール (34 mL、0.50 mol) 1、9.0 当量) 及び AcCl (8.1 mL、0.12 mol、2.1 当量) を含む溶液を -10℃ に冷却し、次いで L-ラムノース-水和物 (10 g、0.055 mol、1.0 当量) を加える。

2. この混合物を室温で 20 時間攪拌し、Et₃N で中和し、そして濃縮する。

3. その残留物を、トルエン中に溶解し、そしてこの溶液を濃縮してアリルアルコールを除去し；このプロセスを更に二度繰り返す。

4. その残留したシロップを無水アセトン (75 mL) 中に溶解し、そして DMP (27 mL、0.22 mol、4.0 当量) 及び pTsOH-水和物 (95 mg、0.5 mmol、0.01 当量) を加える。

5. この反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで Et₃N を加える。

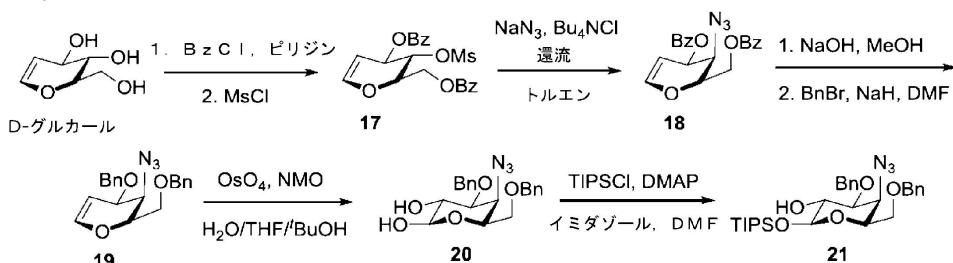
6. この反応混合物を濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン類 / EtOAc、8 : 2）により精製して、1-O-アリル-2,3-O-イソプロピリデン-L-ラムノース (16) (8.9 g、66%) を無色の油状物として与える。

【0252】

パート C : D-グルカールからの選択的保護化モノサッカライド前駆体 4-アジド-4-デオキシ-3,6-ジ-O-ベンゾイル-1-Oトリイソプロピルシリル-D-ガラクトース 21 の合成

【0253】

【化 8 2】



1. ステップ A : D-グルカールの選択的保護による 3,6-ジ-O-ベンゾイル-4-O-メシリル-D-グルカール 17 の合成。500 mL 容積の丸底フラスコ中に、D-グルカール (10.0 g、67.1 mmol、1.0 当量) をピリジン (165 mL) 中に溶解し、そしてこの溶液を 0℃ に冷却し、次いで BzCl (17 mL、0.15 mol、2.2 当量) を滴下する。

2. この反応混合物を 1.5 時間 0℃ で攪拌し、次いで MsCl (10.3 mL、0.13 mol、2.0 当量) を加える。この反応混合物を、氷浴を室温まで温度上昇させつつ 0.5 時間攪拌し、次いで MeOH (20 mL) を 0℃ でゆっくりと添加することによってクエンチングする（注意：発熱反応）。

3. この混合物を濃縮し、そしてその残留物を EtOAc (200 mL) と水 (200 mL) との間に分割する。有機相を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮する。

4. シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン類 / EtOAc、8 : 2）による精製は、3,6-ジ-O-ベンゾイル-4-O-メシリル-D-グルカール (17) (19.4 g、

10

20

30

40

50

67%）をシロップとして与える。

5. ステップB：メシレート17のアジド置換による4-アジド-4-デオキシ-3,6-ジ-O-ベンゾイル-D-ガラクタール18の合成。250mL容積の丸底フラスコ中に、メシリル-グルカール17（5.1g、11.8mmol、1.0当量）をトルエン（55mL）中に溶解し、次いでアジ化ナトリウム（2.8g、43.3mmol、2.2当量）を加え（注意：アジ化ナトリウムは、毒性で爆発性のアジ化水素酸（HN₃）を避けるために酸化するべきでない毒性の危険物質である。この反応は、アジ化ナトリウムがその分解温度（300）近くまで加熱された時のその爆発のリスクのためにプラスチックシールドの後ろで行うべきである。）、その後、Bu₄NCl（7.1g、25.6mmol、2.2当量）を加え、そしてフラスコに還流冷却器を装備する。
10

6. この反応混合物を加熱して20時間還流する（110）。生じた褐色の懸濁液を水（2×100mL）で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濾過しそして濃縮して橙色の油状物を与える。

7. シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン類/EtOAc、19:1~8:2）による精製は、4-アジド-4-デオキシ-3,6-ジ-O-ベンゾイル-D-ガラクタール（18）（2.9g、66%）を淡黄色の油状物として提供する。

8. ステップC：ジベンゾエート18のケン化及びベンジル化による4-アジド-4-デオキシ-3,6-ジ-O-ベンジル-D-ガラクタール19の合成。250mL容積の丸底フラスコ中で、ベンゾイル保護化アジドガラクトール18（2.9g、8.1mmol、1.0当量）をMeOH（40mL）中に溶解し、そしてこの溶液を0に冷却する。
20

9. 水酸化ナトリウム（0.12g、2.9mmol、0.36当量）を加え、そしてこの反応混合物を室温で14時間攪拌する。

10. この反応混合物を濃縮して粘着性のある黄褐色の固体物を与える、次いで再びトルエン（7mL）から蒸発させて痕跡量の溶剤を除去する。

11. DMF（40mL）を残留物に加え、そして生じた褐色の懸濁液を0に冷却する。水素化ナトリウム（鉛油中60%懸濁液、0.98g、24.4mmol、3.0当量）（注意：水素化ナトリウムは水と激しく反応する）を加え、その後に臭素化ベンジル（4.8mL、40.3mmol、5.0当量）を加え、そしてこの混合物を3時間0で攪拌する。

12. 生じた橙色の懸濁液を室温で更に16時間攪拌し、そしてこの反応をMeOH（20mL）でクエンチングし、DCM（100mL）で希釈し、そして水（100mL）で洗浄する。
30

13. この水性層をDCM（80mL）で抽出し、そして一緒にした有機層を水（100mL）で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮する。

14. シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン類/EtOAc、9:1~4:1）による精製は、4-アジド-4-デオキシ-3,6-ジ-O-ベンジル-D-ガラクタール（19）（2.2g、78%）を黄色の油状物として与える。

15. ステップD：ガラクタール19のジヒドロキシリ化による4-アジド-4-デオキシ-3,6-ジ-O-ベンジル-D-ガラクトース20の合成。ベンジル保護化アジドガラクタール19（5.8g、16.5mmol、1.0当量）を、水/THF/tBuOHの混合物（1:3:7）（400mL）中に溶解し、次いでOsO₄（tBuOHH中2.5重量%）（5.1mL、0.4mmol、0.025当量）を加える。NMO（水中50%）（10.2mL、44.5mmol、3.0当量）を8時間かけて三回にわけて（それぞれ1.0当量）加える。
40

16. この反応混合物を一晩、室温で攪拌し、次いで飽和Na₂SO₃水溶液（30mL）及びEtOAc（200mL）でクエンチングする。

17. 5分後、各相を分離し、そして水性相をEtOAc（2×75mL）及びDCM（2×50mL）で抽出する。一緒にした有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮する。

18. シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン類/EtOAc、4:1~1:1）によ
50

る精製は、4 - アジド - 4 - デオキシ - 3 , 6 - ジ - O - ベンジル - D - ガラクトース (20) (5 . 5 g、88%) を無色の油状物として与える。

19. ステップE：ジオール20の選択的シリル化による4 - アジド - 4 - デオキシ - 3 , 6 - ジ - O - ベンジル - 1 - O - トリイソプロピルシリル - D - ガラクトース21の合成。10 mL容積の改造シュレンクフラスコ中で、ガラクトースジオール20 (0 . 96 g、2 . 5 mmol、1 . 0当量) をDMF (2 . 5 mL) 中に溶解し、次いでイミダゾール (0 . 41 g、6 . 0 mmol、2 . 4当量) 及びD MAP (29 mg、0 . 24 mmol、0 . 1当量) を加える。

20. TIPSCL (0 . 63 mL、3 . 0 mmol、1 . 2当量) を加え、そして反応混合物を室温で19時間攪拌する。

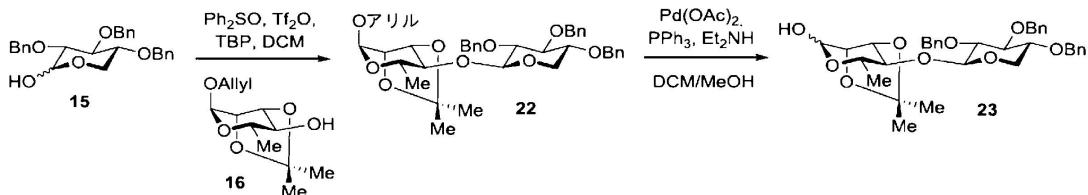
21. その黄色の溶液を濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン類 / EtOAc、19 : 1 ~ 9 : 1）により精製して、4 - アジド - 4 - デオキシ - 3 , 6 - ジ - O - ベンジル - 1 - O - トリイソプロピルシリル - D - ガラクトース (21) (0 . 8 g、59%) を無色の油状物として与える。

【0254】

パートD：保護化D - キシロース15及び保護化L - ラムノース16からの保護化キシロース - ラムノースジサッカライドヘミアセタール23 ([2 , 3 , 4 - トリ - O - ベンジル - - D - キシロピラノシリル - (1 - 4)]2 , 3 - ジ - O - イソプロピリデン - L - ラムノピラノース) の合成

【0255】

【化83】



1. ステップA：保護化キシロール15 (22) を用いた保護化ラムノース16の脱水グリコシリ化：25 mL容積の改造シュレンクフラスコ中で、共沸蒸留して乾燥した2 , 3 , 4 - トリ - O - ベンジルキシロース (15) (52 mg、0 . 12 mmol、1 . 7当量) 、Ph₂SO (69 mg、0 . 34 mmol、4 . 9当量) 、及びTBP (85 mg、0 . 34 mmol、4 . 9当量) を、DCM (2 mL) 中に溶解し、ガラスシリンジにより注入する。

2. この溶液を-78℃に冷却し、Tf₂O (29 μL、0 . 17 mmol、2 . 4当量) を気密シリンジにより加え、そしてこの反応混合物を-78℃で2時間攪拌する。

3. 次いで、トルエン (1 mL) 中の保護化ラムノース16 (17 mg、70 μmol、1 . 0当量) の予め冷却した溶液を、火炎で乾燥した10 mL容積の改造シュレンクフラスコからカニューレ移送し、次いで追加的なトルエン (1 mL) を加えてソースフラスコをすすぎ、そして反応フラスコに移す。

4. この反応混合物を-60℃で12時間、-42℃で30分間、最後に0℃で2分間攪拌する。

5. この反応を、-42℃でEt₃N (0 . 1 mL) でクエンチングし、DCM (90 mL) で希釈し、そして分液漏斗に移送する。その有機相を飽和NaHCO₃水溶液 (30 mL) で洗浄し、そして水性相はDCM (2 × 80 mL) で抽出する。有機相を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、粗製生成物を黄褐色の油状物 (160 mg) として与える。

6. シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン類 / EtOAc、50 : 1 ~ 25 : 1）による精製は、O - アリル [2 , 3 , 4 - トリ - O - ベンジル - - D - キシロピラノシリル - (1 - 4)] - 2 , 3 - O - イソプロピリデン - L - ラムノピラノシド (22) を透明な油状物として与える (32 . 1 mg、71%収率)。

10

20

30

40

50

7. ステップB：保護化キシロース-ラムノースジサッカライド(23)のアノマー脱アリル化：三角柱型スターラーバーを備えた5mL容積の梨型シュレンクフラスコ中に、 PPh_3 (13mg、51 μmol 、1.2当量)及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.4mg、11 μmol 、0.25当量)を入れる。DCM/MeOH(1:1)(0.2mL)の溶液をシリングにより加え、その後、 Et_2NH (62 μL 、0.6mmol、14.0当量)を加えると、透明な黄橙色の溶液が明るい黄色の溶液に変化する。

8. DCM(0.4mL)中に溶解したアリル保護化ジサッカライド22(29mg、43 μmol 、1.0当量)を前記反応シュレンクフラスコにカニューレ移送し、そしてソースフラスコを追加のDCM(0.2mL)ですすぎ、そしてその洗浄液を反応フラスコに移送する。

9. 三回の凍結融解ポンプサイクルを行ってこの溶液を脱気し(この脱気技術は、液状窒素中の溶剤の凍結、4~5分間の上部空間の排気、及び静的真空下での溶剤の融解を含み、それにより溶剤中に捕らわれた全てのガスバブルをフラスコの上部空間に逃がす。最後のサイクルの後に、このフラスコにアルゴンを再充填する)、次いで30で18時間攪拌し、その時点で、濁った溶液が透明な暗黄色に変化する。

10. この反応混合物を、ヘキサン類/ EtOAc (2:1、50mL)で溶離したシリカゲルのプラグに通し、そしてその溶離液を濃縮して、粗製生物を明るい黄色の油状物(29mg)として与える。

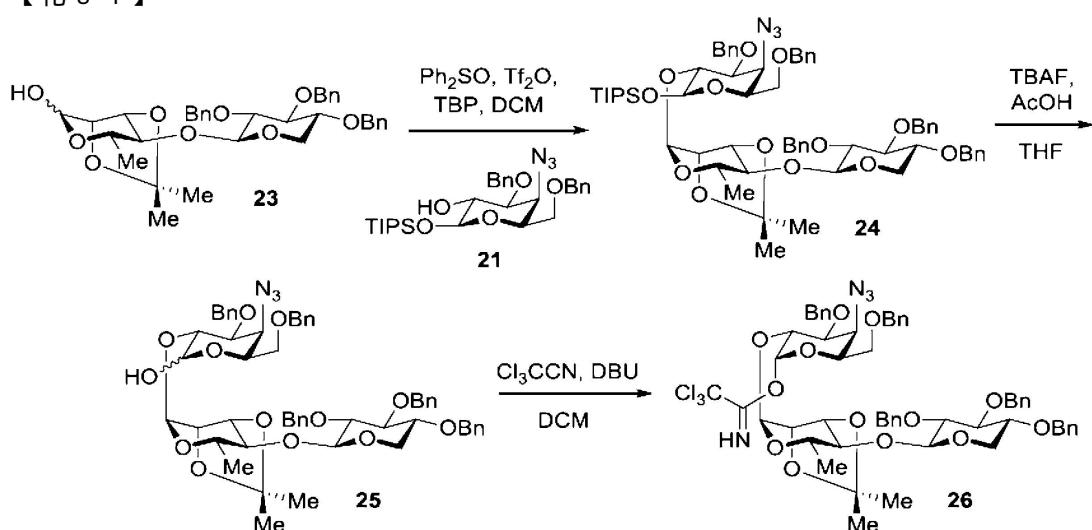
11. シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン類/ EtOAc 、2:1)による精製は、ジサッカライドヘミアセタール(23)を、透明な油状物(25.9mg、>99%)の形でアノマーの分離不能な混合物(1:1、9:1)として与える。

【0256】

ステップE：保護化キシロース-ラムノース-アジドガラクトーストリサッカライドイミデート26(0-トリクロロアセトイミドイル{[2,3,4-トリ-O-ベンジル-D-キシロピラノシリル-(1-4)]-2,3-O-イソプロピリデン-L-ラムノピラノシリル-(1-2)}-4-アジド-4-デオキシ-3,6-O-ベンジル-D-ガラクトピラノシド)の合成

【0257】

【化84】



1. ステップA：保護化キシロース-ラムノースジサッカライド23を用いた保護化4-アジド-4-デオキシガラクトース21の脱水グリコシル化による保護化キシロース-ラムノース-アジドガラクトーストリサッカライド24の合成(24)：25mL容積の改造シュレンクフラスコ中で、 Ph_2SO (171mg、0.85mmol、3.2当量)をDCM(3.2mL)中に溶解する。この無色透明な溶液に、 Tf_2O (76 μL 、0.45mmol、1.7当量)を気密シリングを介して-78で注入する。10秒間後、この溶液はピンクに、次いで紫色に変化し、そして直ぐに分散して無色透明な溶液に

10

20

30

40

50

戻る。

2 . D C M (1 m L) 中の共沸蒸留して乾燥したジサッカライドヘミアセタール 2 3 (1 8 5 m g 、 0 . 3 0 m m o l 、 1 . 1 当量) の予め冷却した溶液を、火炎で乾燥した 5 m L 容積の梨型シュレンクフラスコからカニューレを介して - 4 2 で前記反応混合物に加え；次いで追加の D C M (1 m L) を加えてソースフラスコをすすぎ、そして反応フラスコに移送する。

3 . この反応混合物を - 4 2 で 1 5 分間攪拌し、次いで T B P (1 9 0 m g 、 0 . 7 7 m m o l 、 3 . 0 当量) を加え、そしてこの混合物を、 - 4 2 で 1 時間更に攪拌する。

4 . D C M (1 m L) 中の保護化 4 - アジド - 4 - デオキシガラクトース 2 1 (1 4 1 m g 、 0 . 2 6 m m o l 、 1 . 0 当量) の予め冷却した溶液を、火炎で乾燥した 5 m L 容積の梨型シュレンクフラスコからカニューレを介して前記反応混合物に加えると、この時点で白色の煙が発生する。追加の D C M (1 m L) を加えてソースフラスコをすすぎ、そして反応フラスコに移送する。

5 . この反応混合物を - 4 2 で 1 6 . 5 時間及び 0 で 1 時間攪拌し、次いで濃縮する。

6 . シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン類 / E t O A c 、 9 9 : 1 ~ 5 0 : 1 ~ 6 : 1 ）による精製は、モノサッカライド原料（ 2 1 ）とトリサッカライド生成物（ 2 4 ）との混合物を黄色の油状物（ 4 6 0 m g ）として与える。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン類 / E t O A c 、 1 0 : 1 ~ 6 : 1 ）によるこの混合物の追加的な精製は、保護化トリサッカライド 2 4 (2 3 1 m g 、 7 9 %) を透明な油状物として提供する。

7 . ステップ B : 保護化キシロース - ラムノース - アジドガラクトーストリサッカライド 2 4 のアノマー脱シリル化によるトリサッカライドヘミアセタール 2 5 の合成。 2 5 0 m L 容積の改造シュレンクフラスコ中で、保護化トリサッカライド 2 4 (5 7 5 m g 、 0 . 5 1 m m o l 、 1 . 0 当量) を T H F (5 0 m L) 中に溶解し、そしてこの溶液を 0 に冷却する。

8 . T H F (5 0 m L) 中の商業的に入手可能な T B A F (T H F 中 1 M) (0 . 7 6 m L 、 0 . 7 6 m m o l 、 1 . 5 当量) 及び A c O H (3 5 μ L 、 0 . 6 1 m m o l 、 1 . 2 当量) の予め冷却した (0) 溶液を、 5 0 分間かけて 0 で前記反応フラスコにカニューレを介して滴下する。

9 . この反応混合物を更に 5 分間 0 で攪拌し、次いで飽和 N a H C O 3 水溶液 (2 0 m L) を添加してクエンチングする。

1 0 . その内容物を分液漏斗に移送し、 E t O A c (1 2 5 m L) 及びブライン (5 0 m L) を加え、そしてその有機相を分離する。水性相は、 E t O A c (2 × 2 0 0 m L) で抽出し、そして一緒にした有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮する。

1 1 . 生じた油状物を、 E t O A c で溶離したシリカゲルのプラグに通し、そして溶離液を濃縮して、トリサッカライドヘミアセタール 2 5 (4 0 2 m g 、 8 2 %) を白色の発泡体として与え、これを、更に精製することなく次のステップに直接取る。

1 2 . ステップ C : 保護化キシロース - ラムノース - アジドガラクトーストリサッカライド 2 5 の活性化による保護化キシロース - ラムノース - アジドガラクトーストリサッカライドトリクロロアセトイミデート 2 6 の合成。 1 0 0 m L 容積の丸底フラスコ中で、ヘミアセタール 2 5 (2 0 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l 、 1 . 0 当量) を D C M (3 2 m L) 中に溶解し、そしてこの溶液を 0 に冷却する。

1 3 . C l 3 C C N (0 . 3 2 m L 、 3 . 2 m m o l 、 1 . 6 当量) を加え、その後、 D B U (0 . 1 m L 、 0 . 6 7 m m o l 、 3 . 3 当量) を加え、そして反応を放置して室温まで温度上昇させる。

1 4 . 1 3 . 5 時間攪拌した後、この混合物を濃縮して油状物を与える。

1 5 . シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン類 / E t O A c 、 6 : 1 、 E t 3 N 0 . 5 体積%含）による精製（ E t 3 N が存在しないと、グリコシルトリクロロアセトイミデートを精製する時のシリカゲル上での長められたクロマトグラフィが、生成物の進行性の

10

20

30

40

50

加水分解を招く)は、線形トリサッカライドイミデート26(230mg、>99%)を黄色の発泡体として与える。

【0258】

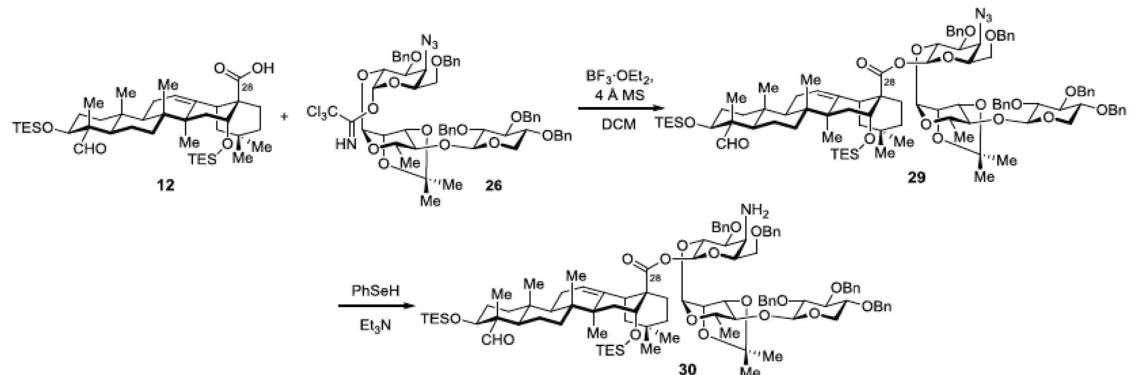
例3：サポニンドメインフラグメントのモジュール式コンバージェントアセンブリ

【0259】

パートA：保護化アミノガラクトースサポニンの合成

【0260】

【化85】



1. ステップA：保護化キシロース - ラムノース - アジドガラクトース線形トリサッカライド26を用いた保護化キラ酸12のグリコシリ化による保護化アジドガラクトースサポニン29の合成。25mL容積の改造シュレンクフラスコ中に、選択的保護化キラ酸トリテルペン12(38mg、49 μmol 、1.05当量)及びトリサッカライドイミデート26(52mg、47 μmol 、1.0当量)を、高真空下にトルエン($3 \times 1\text{mL}$)から共沸蒸留し、次いでDCM(7mL)中に溶解し、そして粉末化した4MS(80mg)を前記溶液に加える。

2. この混合物を30分間室温で攪拌し、次いで-42℃に冷却する。新たに蒸留した $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (1.2 μL 、9.0 μmol 、0.2当量)を気密シリングを介して注入し、そしてこの反応混合物を更に30分間、-42℃で攪拌する。

3. この反応を、 Et_3N (0.2mL)を添加してクエンチングし、そしてこの混合物を回転蒸発によって濃縮する。

4. シリカゲルクロマトグラフィによる精製(0.5体積% Et_3N 含ベンゼン乃至ベンゼン/ EtOAc 、97:3)は、トリテルペン-線形トリサッカライド結合体29(56mg、72%)を白色の固体物として与える。

5. ステップB：保護化アジドガラクトースサポニン29の還元による保護化アミノガラクトースサポニン30の合成。50mL容積の改造シュレンクフラスコ中で、 PhSeH (187mg、0.6mmol、1.0当量)をTHF(6mL)中に溶解し、そして H_3PO_2 (水中50%)(0.72mL、6.6mmol、11当量)をシリングを介して加える。

6. この黄色の溶液を、それが無色に変わるまで40℃で1時間加熱する。

7. この反応混合物から熱を除去し、ベンゼン(6mL)及び蒸留水(6mL)で希釈し、そしてアルゴン下に5分間激しく攪拌する。生じた二相懸濁液の下の方の水性相をガラスピペットで取り除き、そして残った有機相を攪拌しながら無水硫酸ナトリウムで乾燥する。

8. この新たに調製した PhSeH (約1.1モル、30当量)の溶液を、次いでアルゴン下に、 Et_3N (28mL)中の共沸蒸留して乾燥したサポニンアジド29(62mg、37 μmol 、1.0当量)の溶液を含む100mL容積反応シュレンクフラスコにカニューレ移送する。添加したら、白色の析出物が形成し、そしてこの溶液は明るい黄色となる。

9. この反応混合物を8時間、38℃で攪拌し、次いで濃縮して、黄白色の固体物を与

10

20

30

40

50

える。

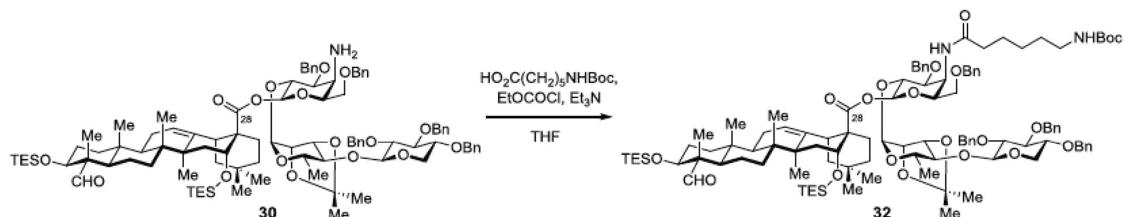
10. シリカゲルクロマトグラフィ（ベンゼン / EtOAc、90 : 10 ~ 85 : 15）による精製は、切断サポニンアミン 30（49 mg、80%）をガラス様固体として与える。

【0261】

パートB：保護化アミノアシルサポニン 32 の合成

【0262】

【化86】



10

1. 10 mL 容積の梨型シュレンクフラスコ中で、6-(Boc-アミノ)ヘキサン酸（45.0 mg、0.20 mmol、11.5当量）をTHF（2.5 mL）中に溶解し、次いでEt₃N（213 μL、1.53 mmol、90当量）を加える。0 のこの無色透明な溶液に、EtOCOCl（16 μL、0.17 mmol、10当量）を気密シリジを介して注入する。

20

2. 生じた白濁混合物を2.5時間、0 で攪拌し、次いで、共沸蒸留して乾燥した（3 × 1 mL トルエン）サポニンアミン 30（28 mg、17.0 μmol、1.0当量）のニートフィルム（neat film）を含む10 mL 容積のシュレンクフラスコ中に0 でカニューレ移送する。

3. この白濁反応混合物を1.5時間、0 で攪拌し、次いで水（0.2 mL）でクエンチングして、無色透明な溶液を与える。

4. この混合物を、飽和NaHCO₃水溶液（30 mL）で希釈し、そして水性相はDCM（3 × 25 mL）で抽出する。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮する（反応を水でクエンチングした後、この混合物を、上記の水性仕上げを行う必要なく回転蒸発によって直接濃縮することもできる）。

30

5. シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン類 / EtOAc、2 : 1、0.5体積% Et₃N含）による精製（9 : 1 ~ 5 : 1 ベンゼン / EtOAc（0.5体積% Et₃N）を用いた溶離も、シリカゲルクロマトグラフィ精製のために使用できる）は、切断完全保護化アミノアシルサポニン 32（28 mg、88%）を白色のガラス様固体として与える。

【0263】

例4：保護化アミノアシル化サポニンの包括的（global）脱保護化

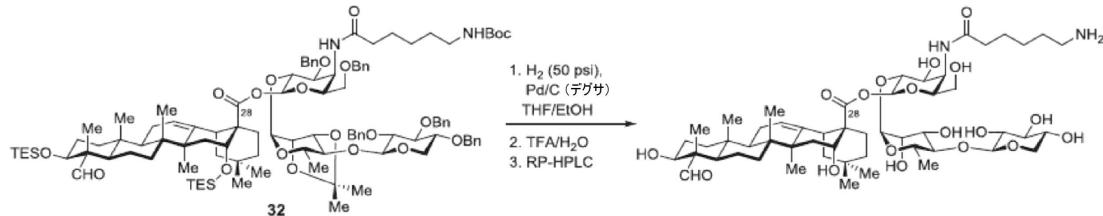
【0264】

パートA：保護化アミノアシルサポニン 32 の水素化分解及び酸加水分解によるアミノアシルサポニン 34（化合物I-6）の合成

40

【0265】

【化87】



1. 50 mL 容積の丸底フラスコ中に、完全に保護した切断サポニン 32（68 mg、

50

36.6 μmol、1.0当量)を、THF/EtOH(1:1)(20mL)中に溶解し、次いで10%(乾燥ベース)のPdC、ウェットデグサタイプE101NE/W(390mg、0.18mmol、5.0当量)を加える。

2. この反応混合物を、H₂(50psi)の雰囲気下に24時間、室温で、高圧ポンプ反応器を用いて攪拌する(分岐状トリサッカライドドメインが欠けた類似のサポニントリテルペン変体では、対応する脱ベンジル化生成物を提供するのには、12時間のバルーン圧下の水素雰囲気下での水素化分解で十分である)。

3. この懸濁液を、0.45μmナイロンシリンジフィルタに通し、MeOH(3×30mL)で洗浄し、そして濃縮する。成功裏の脱ベンジル化は、メタノール-d₄中の¹H NMRによる芳香族共鳴の消失によって評価される。
10

4. 25mL容積の丸底フラスコ中に、生じた粗製混合物を、TFA/水(3:1)(8mL)の予め冷却(0°)した溶液中に溶解する。

5. この反応混合物を2時間、0°で攪拌し、次いで高真空中に0°で濃縮して、白色の固体残留物を与える。

6. この粗製生成物を水/MeCN(4:1)(20mL)中に溶解し、そして水中30% MeCN(0.05体積% TFA)の線形勾配を用いて15分間かけてRP-HPLCによって精製する。この完全に脱保護化された切断サポニン34は、メインのシングルピークとして溶離し、そして凍結乾燥後に綿毛状の白色の固体物(28mg、74%)として得られる。

【0266】

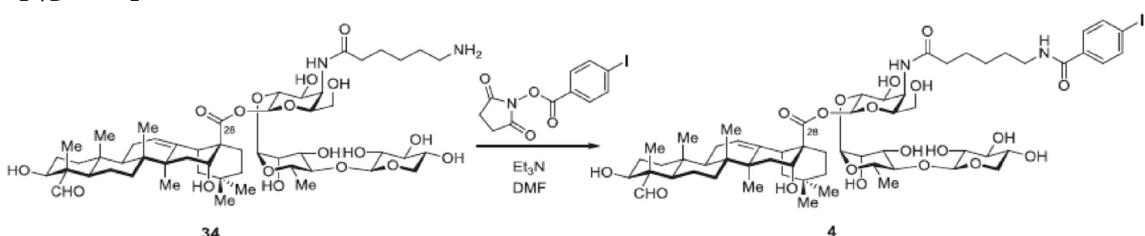
例5：完全体サポニン4(化合物I-8)を形成するアシリル鎖ドメインアミンの後期アシリ化
20

【0267】

ステップA：アミノアシリルサポニン34中の遊離アミンの選択的4-ヨウ素ベンゾイル化による、分岐状トリサッカライドドメインが欠けた完全体サポニン4(化合物I-8)の合成

【0268】

【化88】



1. アルゴンインレットニードルを備えたゴム隔壁を装備した5mL容積の梨型フラスコ中で、アミン末端切断サポニン34(2.1mg、2.0μmol、1.0当量)をDMF(0.4mL)中に溶解する。Et₃N(11μL、0.08mmol、40当量)を注入し、その後、DMF(0.2mL)中のN-スクシンイミジル4-ヨードベンゾエート(4.0mg、10μmol、5.8当量)の溶液を気密シリンジを介してアルゴン下に滴下する。
30

2. この反応混合物を、2時間、室温で攪拌し、次いで30% MeCN/水(2.3mL)で希釈し、そして水(0.05体積% TFA)中で30% 70% MeCNの線形勾配を用いて、15分間かけてRP HPLCにより直接精製する。

3. 完全体切断サポニン4(化合物I-8)(1.7mg、67%)が、凍結乾燥後に白色の粉末として得られる。

【0269】

例6：分岐状トリサッカライド-トリテルペンプロサポゲニンの単離及び選択的保護

【0270】

10

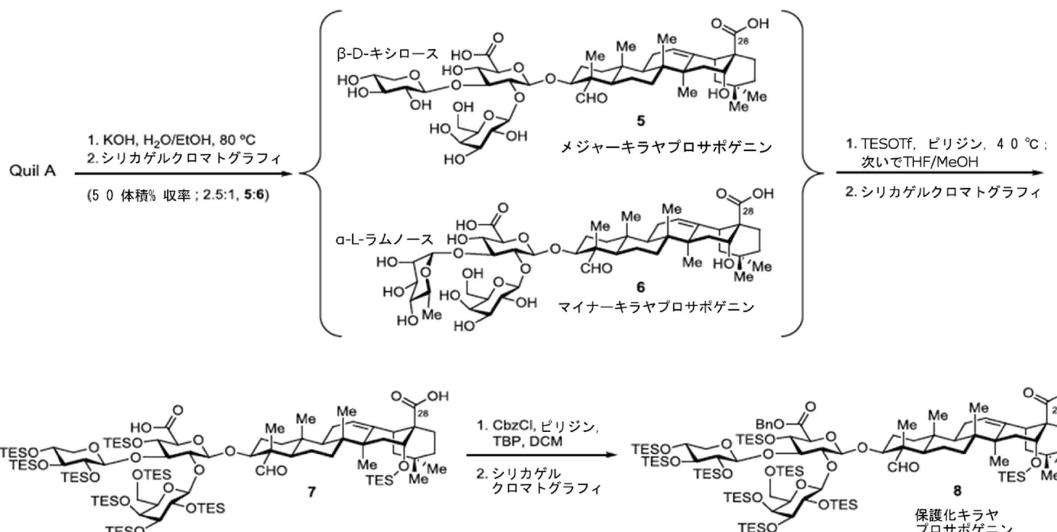
20

30

40

50

【化 8 9】



【0271】

パートA : Quill - Aからの分岐状トリサッカライド - トリテルペンプロサポゲニン類の単離

1. 還流冷却器を備えた 250 mL 容積の丸底フラスコ中で、Quill A (1.15 g) 及び水酸化カリウム (0.97 g, 17 mmol) を、EtOH / 水 (1:1) (50 mL) 中に懸濁し、次いでこの混合物を 80 °C に 7 時間加熱する。

2. この反応を 0 °C に冷却し、1.0 N HCl で中和し、そしておおよそ半分の体積まで濃縮する（過剰の発泡及び突沸を避けるように注意をする必要がある；水浴は 35 °C に維持すべきであり、圧力はゆっくりと低下する）。

3. この混合物を凍結及び真空乾燥し、そして生じた乾燥固体を、シリカゲルクロマトグラフィ (CHCl₃ / MeOH / 水 / AcOH, 15:9:2:1) によって精製する。TLC によって観察されたメインスポットに対応する主たる生成物は、目的の画分を濃縮することによって単離する。

4. 生じた固体を、トルエン (2 × 20 mL) を用いた溶剤の共沸蒸留によって乾燥し、そして MeCN / 水 (1:1) (3 × 15 mL) 中で凍結乾燥して、プロサポゲニン類の混合物 (5:6, 2.5:1) を淡黄褐色の発泡体 (約 0.55 g, 50 質量% 収率) を供する。これらのキシロース - 及びラムノース - 含有プロサポゲニン類 5 及び 6 はそれぞれ、QS サポニン類に見つかる二つの最も豊富なトリサッカライド - トリテルペンフラグメントに相当し、そして更に精製することなく、次の保護ステップに送られる。

【0272】

パートB : プロサポゲニンヒドロキシル基の選択的保護によるトリエチルシリル (TES) 保護化プロサポゲニンの合成

1. 25 mL 容積の改造シュレンクフラスコ中で、プロサポゲニン類 5 及び 6 の固体混合物 (約 0.55 g) を、ピリジン (5 mL) から共沸蒸留し、次いで追加のピリジン (8 mL) を加え、その後、TESOTf (2.0 mL, 8.8 mmol) を加える。

2. この反応混合物を 2.75 日間攪拌し、次いで TESOTf (0.3 mL, 1.3 mmol) を加え、次いでそれからそれぞれ 24 時間後と 48 時間後に、更に二回 (それぞれ 0.1 mL、それぞれ 0.44 mL) 加える (TESOTf の最後の追加の添加は状況に依存し、そして最初の 4 日間後でも反応が未だ完了していない場合にのみ必要である)。

3. 合計で 5 日間後に、前記混合物を濃縮し、そしてヘキサン類 / EtOAc (4:1 ~ 2:1) で溶離したシリカゲルのショートプラグに通す。その溶離液を濃縮し、生じた黄色の油状物を MeOH / THF (1:1) (20 mL) 中に溶解し、そしてこの溶液を 3.5 日間攪拌して、加溶媒分解によってシリルエステルを除去する。

20

30

40

50

4. この反応混合物を濃縮し、そしてキシロース - 及びラムノース - 含有 (T E S) 9 保護化プロサポゲニン二酸の生じた混合物をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン類 / E t O A c、4 : 1 ~ 2 : 1) により分離して、精製されたキシロース含有保護化プロサポゲニン 7 (約 0.25 g、約 22 % 収率) を白色の固体として与える。

【0273】

パート C : 保護化プロサポゲニン 7 中のグルクロン酸カルボン酸の選択的エステル化による保護化キラヤプロサポゲニン 8 の合成

1. 10 mL 容積の改造シュレンクフラスコ中で、プロサポゲニン二酸 7 (81 mg、41 μmol、1.0 当量) を D C M (0.7 mL) 中に溶解し、そしてピリジン (30 μL、0.37 mmol、9.0 当量) 及び T B P (102 mg、0.41 mmol、1.0 当量) を加え、その後、ベンジルクロロホルメート (15 μL、0.11 mmol、2.6 当量) を加える。

2. この反応を 6 時間攪拌し、追加的なベンジルクロロホルメート (3.0 μL、2.1 μmol、0.51 当量) を加え (最初の 6 時間後の C b z C 1 の追加的な添加は、各々の特定のケースにおける反応の進行に依存し；シリカゲルクロマトグラフィによって精製する場合には、ベンゼン / E t O A c (100 : 0 ~ 24 : 1) での溶離も考慮し得る)、そして反応を更に 20 時間攪拌する。

3. この混合物を濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン類 / E t O A c、20 : 1 ~ 7 : 1) によって精製して、選択的にグルクロナネート保護化されたプロサポゲニン 8 (58 mg、68 %) を白色の固体として与える。

【0274】

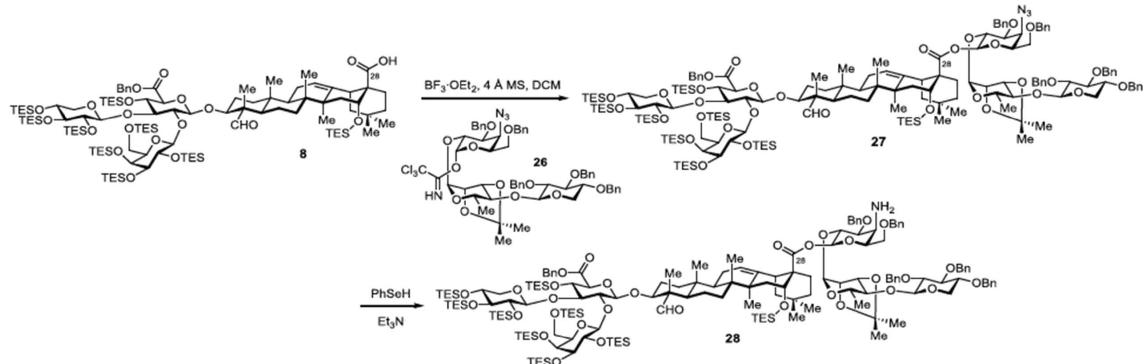
例 7 : サポニンドメインフラグメントのモジュール式コンバージェントアセンブリ

【0275】

パート A : 保護化アミノガラクトースサポニン 28 の合成

【0276】

【化90】



1. ステップ A : 保護化キシロース - ラムノース - アジドガラクトース線形トリサッカライド 26 を用いた分岐状トリサッカライド - トリテルペンプロサポゲニン 8 のグリコシル化による保護化アジドガラクトースサポニン 27 の合成。50 mL 容積の改造シュレンクフラスコ中に、選択的保護化プロサポゲニン 8 (653 mg、0.32 mmol、1.5 当量) 及びトリサッカライドイミデート 26 (230 mg、0.21 mmol、1.0 当量) をトルエン (3 × 3 mL) から高真空下に共沸蒸留して乾燥し、次いで D C M (10 mL) 中に溶解する。

2. 粉末化した 4 MS (1 g) を加え、そしてこの懸濁液を 2 時間、室温で攪拌する。次いで、この不透明な白色混合物を -78 に冷却し、そして新たに蒸留した B F 3 · O E t 2 (15 μL、0.23 mmol、1.1 当量) を気密シリングを介して注入する。

3. この反応混合物を -78 で、6 時間攪拌し、シリカゲルのプラグに通し、そして濾液を濃縮する。

4. シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン類 / E t O A c、9 : 1 ~ 4 : 1) による精製は、プロサポゲニン - 線形トリサッカライド結合体 27 (322 mg、73 %) をガ

10

20

30

40

50

ラス様固体物として与える。

5 . ステップB : 保護化アジドガラクトースサポニン27の還元による保護化アミノガラクトースサポニン28の合成。50mL改造シュレンクフラスコ中で、PhSeSePh(313mg、1.0mmol、1.0当量)（注意：セレン化合物は毒性が高く、不快な臭いを持つ。フェニルセレノール自体が極めて有毒である。ジフェニルジセレン化物の還元によるフェニルセレノール溶液のインサイチュー(in situ)の調製は、フェニルセレノールを直接扱うことを回避するが、反応フラスコに添加されるセレン化合物含有溶液を扱う必要がある。セレン試薬を扱う際は注意が必要であり、ジフェニルジセレン化物原料の秤量も含めて全ての取り扱いは、保護グローブ及び安全めがねを装着してドラフトチャンバ内で行うのがよい。残留する痕跡量のセレン化合物を酸化するために、予め漂白溶液を調製して全ての使用したガラス機器を及び場合により初期塔画分をも処理するのがよい。漂白溶液は、回転式蒸発器の溶剤トラップ中にも入れるべきであり、これは使用後に徹底的に洗浄しそして理想的にはドラフトチャンバ内に収容しておくのがよい）をTHF(8mL)中に溶解し、次いでH₃PO₂(水中50%)(1.2mL、11.0mmol、11当量)をシリソジを介して添加する。

6 . この黄色の溶液を、それが無色に変わるまで40°で1時間加熱する。

7 . この反応混合物から熱を除去し、ベンゼン(8mL)及び蒸留水(8mL)で希釈し、そしてアルゴン下に5分間激しく攪拌する。生じた二相系懸濁液の下の方の水性相を、アルゴンの正圧下にシリソジ(またはガラスピペット)により除去し、そして無水硫酸ナトリウムを攪拌しながら当該シュレンクフラスコに加えて、残った有機層を乾燥する。

8 . 次いで、この新たに調製したPhSeH(約1.9mmol)の溶液を、Et₃N(50mL)中の共沸蒸留して乾燥したサポニンアジド27(322mg、0.11mmol、1.0当量)の溶液を含む250mL容積の反応シュレンクフラスコに、アルゴン下にカニューレ移送により加える。添加したら、白色の析出物が形成し、そしてこの溶液は明るい黄色となる。

9 . この反応混合物を3時間、40°で攪拌し、次いで濃縮して、黄白色の固体物を与える。

10 . シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン類/EtOAc、4:1乃至0.5体積%Et₃N含EtOAc)による精製は、サポニンアミン28(256mg、87%)をガラス様固体物として与える(対応するサポニンアミンを与えるこのアジド還元ステップを行うための他の代替的な実験手順は、次の通りの、硫化水素(ガス)を用いたEt₃N中での原料の処理である：スチール製シリンドラから過剰の硫化水素を、カニューレ(長いスチールニードル)を介して、ピリジン/Et₃N(3.5:1)(4.5mL)中のサポニンアジド(約45mg、約0.015mmol、1.0当量)の氷冷した溶液に通して2分間バーリングする。ベントニードル及びカニューレを、テフロンテープ及びパラフィルムでシールした隔壁から取り除き、そしてこの反応混合物を室温で一晩攪拌する。次いで、この暗緑色の溶液から、窒素流を用いて過剰の硫化水素を除き、そして生じた淡橙色の溶液を回転蒸発によって濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン類/EtOAc、1.0体積%Et₃N)による残留物の精製は、目的のサポニンアミン生成物(約40mg、80~90%収率)を生じる。

【0277】

パートB : 保護アミノアシルサポニン31の合成

【0278】

10

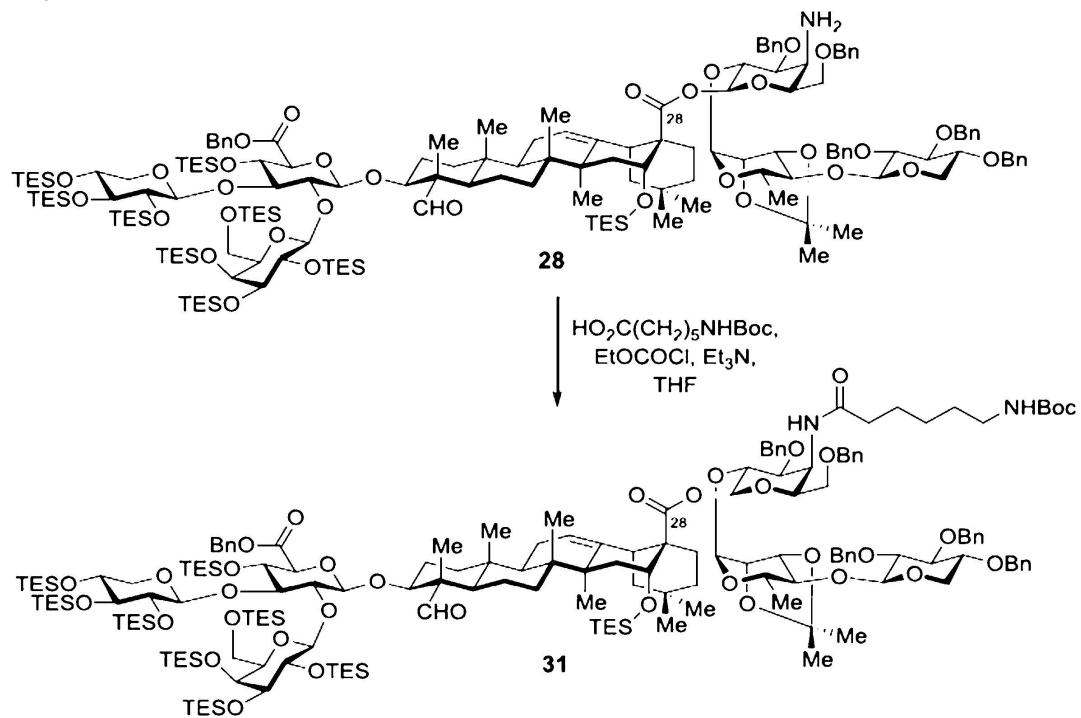
20

30

40

50

【化91】



1. 5 mL 容積の梨型シュレンクフラスコ中で、商業的に入手可能な 6 - (Boc - アミノ) ヘキサン酸 ($\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_5\text{NHBOc}$) (19.9 mg, 86 μmol , 10 当量) を THF (0.9 mL) 中に溶解し、次いで Et_3N (0.11 mL, 0.77 mmol, 90 当量) を加える。0 のこの無色透明な溶液に、 EtOCOCl (7.3 μL , 77 μmol , 9.0 当量) を気密シリングを介して注入する。

2. この白濁混合物を 3 時間、0 で攪拌する。次いで、プロサポゲニン - 線形トリサッカライドサポニニアミン 28 (26 mg, 8.6 μmol , 1.0 当量) を加え、そしてこの反応を 1.5 時間、室温で攪拌する。

3. 水 (0.1 mL) を加えて反応をクエンチングし、この時点で、この溶液は、白濁から透明な黄色へと変わる。更なる水 (0.1 mL) を加えた後、生じた不混和性混合物を濃縮する。

4. シリカゲルクロマトグラフィ (トルエン / EtOAc , 20 : 1 ~ 11 : 1) による精製は、アミノアシル分岐状トリサッカライド含有サポニン 31 (22 mg, 81%) を白色のガラス状固体として与える。

【0279】

例8：保護化アミノアシル化サポニンの包括的脱保護化

【0280】

パート A：保護化アミノアシルサポニン 31 の水素化分解及び酸加水分解によるアミノアシルサポニン 33 の合成

【0281】

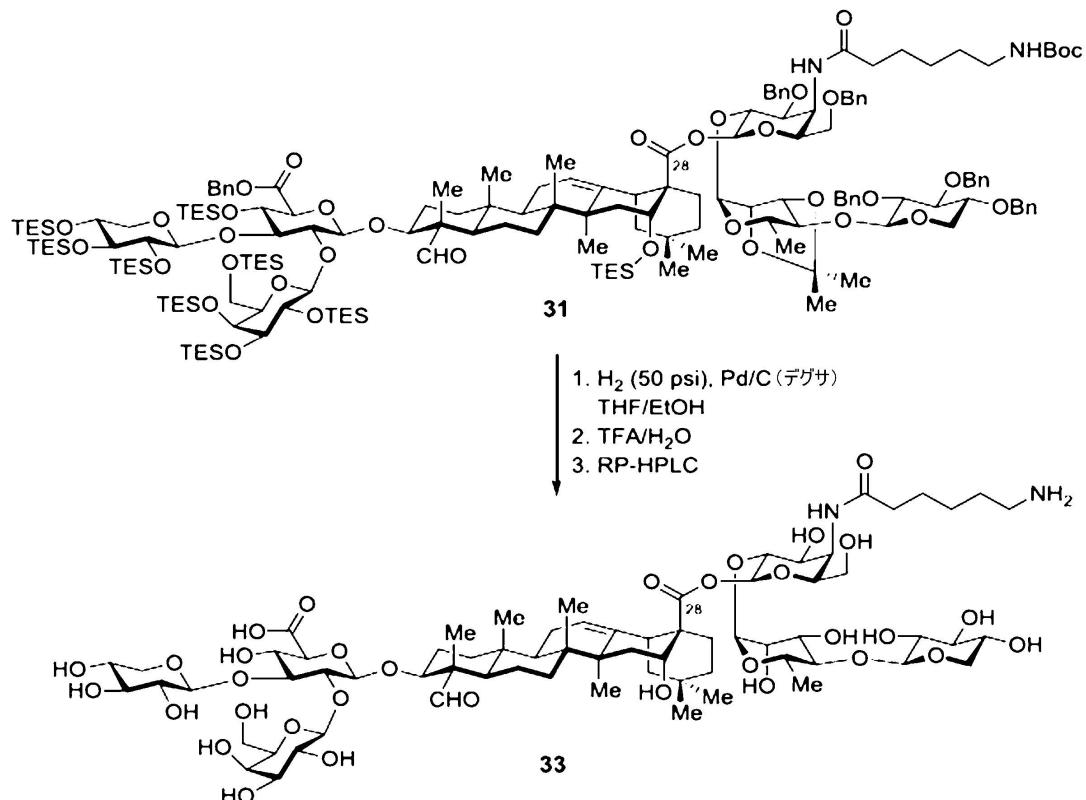
20

30

40

50

【化92】



1. 100 mL 容積の丸底フラスコ中で、完全保護化分岐状トリサッカライド含有サポニン 31 (240 mg、75 μmol、1.0 当量) を THF / EtOH (1 : 1) (20 mL) 中に溶解し、次いで 10% (乾燥ベース) Pd / C、ウェット、デグサタイプ E 101 NE / W (140 mg、66 μmol、0.9 当量) を加える (注意：水素化分解反応は、かなりの火災危険を持つ。可燃性の炭素上パラジウム並びに (爆発の危険を高める) 水素ガスを扱う際には注意が必要である。)。

2. この反応混合物を、高圧ポンプ反応器を用いて、H₂ 雰囲気 (50 psi) 下に 24 時間、室温で攪拌し、そしてこの懸濁液を 0.45 μm ナイロンシリングフィルタに通して濾過する。

3. パラジウムは、MeOH (3 × 100 mL) で徹底的に洗浄し、そして透明な濾液を濃縮する。首尾のよい脱ベンジル化は、メタノール - d₄ 中での ¹H NMR による芳香族共鳴の消失によって評価される。

4. 50 mL 容積の丸底フラスコ中で、部分的に脱シリル化された生成物の生じた粗製混合物を、TFA / 水 (4 : 1) (10 mL) の予め冷却 (0) した溶液中に溶解する。

5. この反応混合物を 3 時間、0 で攪拌し、次いで高真空中に 0 で濃縮して、白色の固体の残留物 (140 mg) を与える。

6. この粗製生成物を、水 / MeCN (4 : 1) の溶液中に溶解し、そして水 (0.05 体積 % TFA) 中の 20 35% MeCN の線形勾配を用いて 10 分間かけて RP - HPLC によって精製する。主要なシングルピークを含む画分を集めそして凍結乾固して、完全に保護化された遊離アミン含有サポニン 33 (88 mg、78%) を綿毛状の白色固体として与える。

【0282】

例 9：完全体サポニン 3 を形成するアシル鎖ドメインアミンの後期アシル化

【0283】

パート A：アミノアシルサポニン 33 における遊離アミンの選択的 4 - ヨウ素ベンゾイリ化による完全体サポニン 3 の合成

【0284】

10

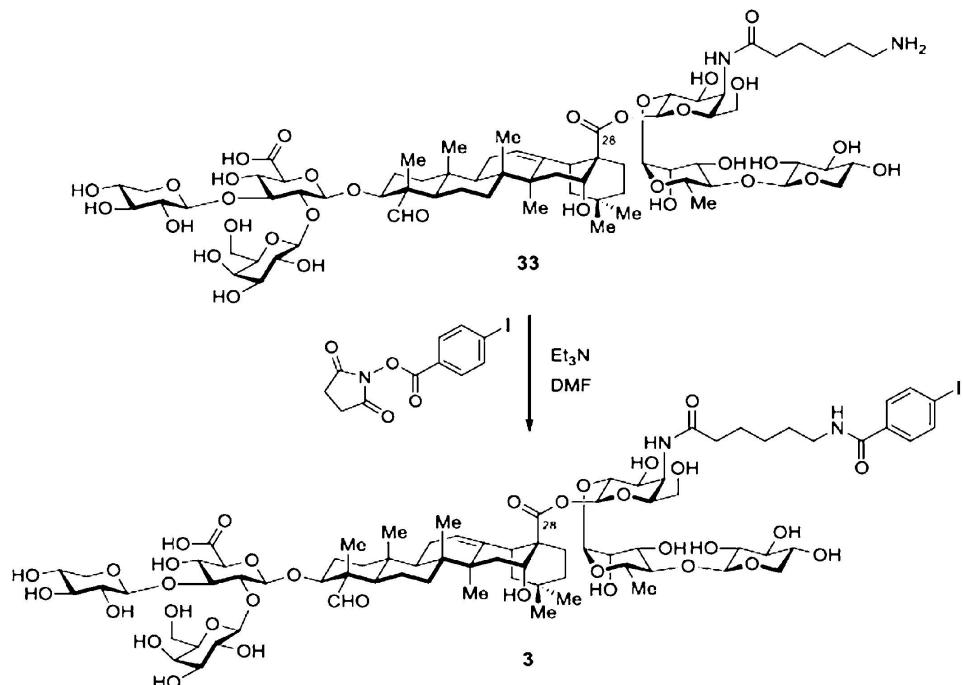
20

30

40

50

【化93】



10

20

30

1. アルゴンインレットニードルを備えたゴム隔壁を装備した10mL容積の丸底フラスコ中で、アミン末端サポニン33(9.0mg、6.0μmol、1.0当量)をDMF(2.0mL)中に溶解し、そしてEt₃N(50μL、0.36mmol、60当量)を気密シリジンを介して注入する。

2. この混合物を50分間、室温で攪拌し、次いでアルゴン下にDMF(0.6mL)溶解した商業的に入手可能なN-スクシンイミジル4-ヨードベンゾエート(20mg、60μmol、10当量)を、ゴム隔壁を装備した5mL容積の梨型フラスコからシリジンを介して滴下する。

3. この反応混合物を1時間、室温で攪拌し、水/MeCN(4:1)(10mL)で希釈し、そして水中で20~70%MeCNの線形勾配を用いて30分間かけてRP-HPLCにより直接精製する。

4. 質量分析法により評価して目的の生成物を含むピークに対応する画分を集め、そして凍結乾固して、完全体サポニン3(5.4mg、52%)を白色粉末として与える。

【0285】

例10：化合物I-4(TQL-1055)の全合成

化合物I-4(TriterQui1-1-0-5-5/TQL-1055)の全合成を、本願の図6~8に示す。この例において化合物に添えた番号は、他の図面、請求項または例1~9を含む本願明細書の他の部分に記載の他の式の番号または化合物の番号に対応することを意図していない。

【0286】

例11：合成サポニンで補助(アジュバント)したプレベナー-13-CMR197結合ワクチン

FDAにより承認されたヒト肺炎球菌-CMR197結合ワクチンによって誘発した抗体力値に対する合成QS-21及びTQL-1055(化合物I-4)の影響を試験した。二つの異なるプレベナー投与レベル(0.04mcg及び0.2mcg)で、合成サポニンアジュバントの存在下または不在下にマウスをプレベナー-13で免疫付与した。マウスを、0日で一度免疫付与し、そして血清分析のために21日で血液採取した。本願の図2は、高用量もしくは低用量プレベナー-13の、または合成QS-21(SQS-21)またはTQL-1055(化合物I-4)と組み合わせたLy�2-CRM197結合体の抗原性を示す、この検証で得られたデータを報告するものである。

40

50

【0287】

例12：TdapワクチンであるAdacel免疫原性に対するTQL-1055（化合物I-4）及びQS-21の影響

マウス一匹当たり1、0.3及び0.1mcgの百日咳毒素を含むAdacel投与量を、4週間開けて2度のワクチン接種を用いて、皮下投与し（SC、免疫学的アジュvant無し）、その結果、二度目のワクチン接種から2週間後に抜いた血清1ml当たりで抗百日咳抗体が平均でそれぞれ1,618mcg、898mcg及び107mcgとなった。0.1mcg投与量は、未ワクチン接種コントロール（96mcg/ml）から区別できなかった。0.5mcgのAdacel投与量は、薬理学的/毒学的（pharm/tox）検証のために選択した。この検証のための血清学的結果を、本願の図3に纏める。二度目の皮下免疫付与から2週間後の5匹のマウスのグループにおける抗体レベルは、Adacel単体での免疫付与の場合と比べて、TiterQuil-1055（TQL-1055/化合物I-4）で70倍に増強され（726から52,344）（2週間後には更に向上）及びQS-21で10倍に増強された。50mcgのTiterQuil-1055を受けたマウスでは体重の減少は検出されず、20mcg QS-21を注射したマウスは、それらの体重の8~9%を失った。

10

【0288】

例13：B型肝炎ワクチンEngerix-B免疫原性に対するTiterQuil-1-0-5-5及びQS-21の影響

10匹のマウスのグループにEngerix-B（HBV成人用ワクチン）を用いて実験を行った。先ず、マウス当たり3mcg、1mcg、0.3mcg、0.1mcg及び0.03mcgのEngerix-B投与量を試験した。平均して生じた抗HBsAg抗体レベルは、それぞれ92,512mcg/ml、64,255mcg/ml、24,847mcg/ml、3,682mcg/ml及び910mcg/mlであり、この際、0.03投与量はコントロール（821mcg/ml）と区別できなかった。Engerix-Bの0.3mcg投与量は更なる検証のために選択され、そしてこの投与量は、様々な投与量のTiterQuil-1055（TQL-1055/化合物I-4）と混合して使用した。生じた幾何平均抗体濃度を、本願の図4に纏める。10mcgのTiterQuil-1055は、血清学的效果を持たないようである一方で、30及び100mcgのTiterQuil-1055とEngerix-Bとの混合物は、Engerix-B単体と比べた場合に、それぞれ>6倍及び5倍の抗体レベルの上昇をもたらした。マウス一匹当たり50mcg超のTiterQuil-1055投与量での抗体上昇または減少応答の欠如は、一貫した知見であった。30mcgのTiterQuil-1055投与量では体重の減少は認められず、100及び300mcg投与量では僅か4%及び5%であった。

20

【0289】

例14：Adacel QS-21及びTiterQuil-1055を用いたパイロット薬理学的/毒学的結果

pharm/tox検証を5匹のマウスの7つのグループで行った：1) PBS単独、2) 50mcg TiterQuil-1055、3) 20mcg QS-21、4) Adacel 2.5mcg百日咳毒素（ヒト用当量の1/5）、5) Adacel+QS-21（20mcg QS-21）、6) Adacel+TiterQuil-1055（50mcg）、7) Adacel+TiterQuil-1055（50mcg）。マウスを、1日目及び15日目に皮下ワクチン接種し、毎日体重を計量し、そして（29日目に殺したグループ7は除いて）22日目に採血及び殺した。血液の化学的または血液学的結果にはどのグループにも変化は確認されなかった。グループ3及び5の全てのマウスで7~9%の体重減少が観察され（QS-21の従前の結果に一致する）、他のマウスには確認されなかった。33つの異なる組織の組織病理学試験を全てのマウスで行った。検出された異常は肝臓に限られた。多少のまたは厳しい肝細胞性細胞質空胞変性が、グループ4~6の全てのマウスに観察され（この投与量では完全に百日咳ワクチンに起因し、グル

30

30

40

50

ープ5及び6は、グループ4と同じ程度でしかない)、しかし、グループ1または2のマウスには無かった。この異常は短命であり、グループ1~6の一週間後に殺されたグループ7では検出されなかった。マイルドな空胞変化がグループ3(QS-21単独)の全てのマウスで観察された。グループ1及び2(PBS及びTiterQuill-1055)では変化は全く観察されなかった。

【0290】

例15：化合物I-4(TQL-1055/TiterQuill-1-0-5-5)の安定性及び溶血活性

天然及び合成QS-21(SQSS-21またはSAPONEX(登録商標))及び様々な類似物を溶血活性について試験した。このデータは、QS-21は溶血活性が高く、他方、幾つかの構造的類似物、特に化合物I-4(TiterQuill-1-0-5-5/TQL-1055)は、向上した安定性の他にかなりより低いまたは検出不能な溶血活性を示したことを明確に表している。図5は、TiterQuill-1055を用いて行った溶血分析の結果を示す。免疫付与から三日後の伴毒性検証では、20mcgのQS-21を接種した動物は、それらの体重を平均して8~10%失い、他方でPBS、TiterQuill-101及びTiterQuill-1055レシピエントは、平均して5%増える(若年マウスで通常の重量増加)。次の説明に拘束されるものではないが、溶血活性は、生理学的条件下でのQS-21の分解の直接の結果であり得、そしてTiterQuill-1055において溶血活性が欠如していることは、向上した安定性の結果であり得る。37で二週間後、QS-21の20%が分解し、他方で、TiterQuill-1055は、検出可能な分解無くなおも完全な状態であった。

【0291】

例16：化合物I-4(TQL-1055/TiterQuill-1-0-5-5)は、抗HA IgGを増強させ、HA濃度に関して用量節約効果を与える

10匹の雌BL/6マウスの群において、化合物I-4(TQL-1055/TiterQuill-1-0-5-5)をHAタンパク質を用いて試験した。インフルエンザヘマグルチニン(HA)は、インフルエンザウイルスの表面に見出される糖タンパク質である。理論に拘束はされないが、HAは、インフルエンザウイルスが細胞、例えば上気道中の細胞または赤血球に、細胞膜上のシアル酸を用いて結合することを担っていると考えられる。インフルエンザワクチンと化合物I-4の免疫原性を調べるために、実験群に、(1)9μg/ml HAタンパク質、(2)9μg/ml HAタンパク質および50μg化合物I-4、または(3)3μg/ml HAタンパク質および50μg化合物I-4のいずれかを与えた。免疫後0、14および21日目に、これらの群から採血した。被覆抗原としてH3N2ウイルスからのHAを用いて、21日目の血清で酵素免疫測定(ELISA)解析を行った。得られた免疫後21日目の全IgGのエンドポイント力値を、本願の図9にまとめる。各群からの血清サンプルの種々の希釈を用いて希釈曲線を作成した。同一実験における各実験群での個々のマウスに関する405nmでの光学密度対希釈を示す希釈曲線を、図10に示す。エラーバーを付した、各群全体に関する405nmでの光学密度対希釈の統計的結果を示す希釈曲線を、図11に示す。疑いを回避するために、図11のY軸は、405nmでの光学密度を示す。この実験の結果は、マウスにおいて、化合物I-4(TQL-1055/TiterQuill-1-0-5-5)が、抗HA IgGを増強させ、HA濃度に関して用量節約効果を与えることを実証している。当業者は、ヒトを含む他の哺乳動物において同一の効果が実証されると予期するであろう。結果として、化合物I-4は、インフルエンザワクチンと組み合わせて投与された場合にアジュバント効果を付与すると予期される。

なお、本願は、特許請求の範囲に記載の発明に関するものであるが、他の熊様として以下も包含し得る。

1. 以下を含む医薬組成物：

式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩

10

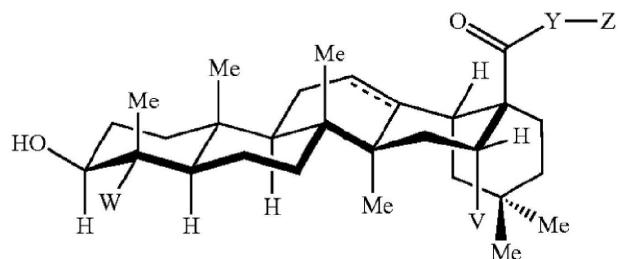
20

30

40

50

【化94】



(I)

10

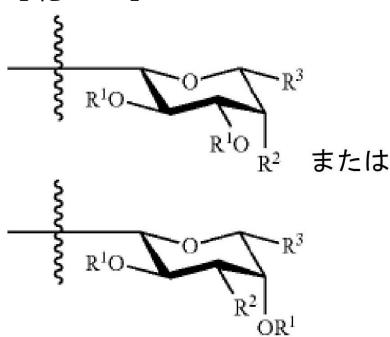
〔式中、

【化95】

-- は、単結合または二重結合であり；Wは、-CH₂Oであり；Vは、水素またはOR^Xであり；Yは、CH₂、-O-、-NR-または-NH-であり；Zは、水素；アシル、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、アリール、アリールアルキル、ヘテロアシル及びヘテロアリールからなる群から選択される環式もしくは非環式の任意選択的に置換された部分；または次の構造を持つ炭水化物ドメインであり；

20

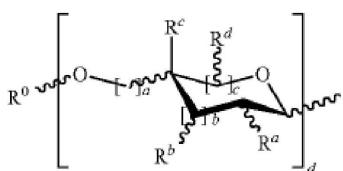
【化96】



30

ここで、R¹の各々の出現は、R^Xまたは次の構造を持つ炭水化物ドメインであり、

【化97】



40

〔式中、

a、b及びcの各々の出現は、独立して0、1または2であり；dは、1～5の整数であり、ここで各々のd括弧付き構造は同一かもしくは異なっていてよく；但し、該d括弧付き構造はフラノースまたはピラノース部分を表し、そしてbとcの合計は1または2であり；R⁰は、水素；アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基；アシル、C_{1～10}脂肪族基、C_{1～6}ヘテロ脂肪族基、6～10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択さ

50

れる1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルからなる群から選択される任意選択的に置換された部分であり；

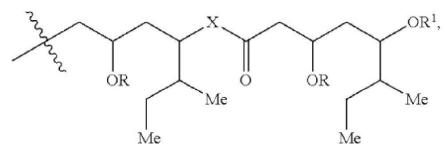
R^a、R^b、R^c及びR^dの各々の出現は、独立して、水素、ハロゲン、OH、OR、O R^X、NR₂、NHCORであるか、またはアシル、C_{1~10}脂肪族基、C_{1~6}ヘテロ脂肪族基、6~10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素、硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール； 窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基である。）

R²は、水素、ハロゲン、OH、OR、OC(O)R⁴、OC(O)OR⁴、OC(O)NHR⁴、OC(O)NRR⁴、OC(O)SR⁴、NHC(O)R⁴、NRC(O)R⁴、NHC(O)OR⁴、NHC(O)NHR⁴、NHC(O)NRR⁴、NHR⁴、N(R⁴)₂、NHR⁴、NRR⁴、N₃であるか、またはC_{1~10}脂肪族基、C_{1~6}ヘテロ脂肪族基、6~10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R³は、水素、ハロゲン、CH₂OR¹であるか、またはアシル、C_{1~10}脂肪族基、C_{1~6}ヘテロ脂肪族基、6~10員のアリール、アリールアルキル、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり、

R⁴は、-T-R^Z、-C(O)-T-R^Z、-NH-T-R^Z、-O-T-R^Z、-S-T-R^Z、-C(O)NH-T-O-T-R^Z、C(O)O-T-R^Z、C(O)S-T-R^Z、C(O)NH-T-O-T-R^Z、-O-T-R^Z、-T-O-T-R^Z、-T-S-T-R^Z、または

【化98】



であり、

ここで、Xは、-O-、-NR-またはT-R^Zであり；

Tは、共有結合、または二価のC_{1~26}飽和もしくは不飽和で線状もしくは分岐状の脂肪族もしくはヘテロ脂肪族鎖であり； そして

R^Zは、水素、ハロゲン、-OR、-OR^X、-OR¹、-SR、NR₂、-C(O)OR、-C(O)R、-NHC(O)R、-NHC(O)OR、NC(O)ORであるか、またはアシル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、C_{1~6}脂肪族基、6~10員のアリール、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~7員のヘテロサイクリルから選択される任意選択的に置換された基であり；

R^Xの各々の出現は、独立して、水素であるか、またはアルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、アセタール、ケタール、エステル、カルバメート及びカーボネートからなる群から選択される酸素保護基であり；

Rの各々の出現は、独立して、水素； アシル、アリールアルキル、6~10員のアリール、C_{1~6}脂肪族基、または窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有するC_{1~6}ヘテロ脂肪族基から選択される任意選択的に置換された基であり、または；

10

20

30

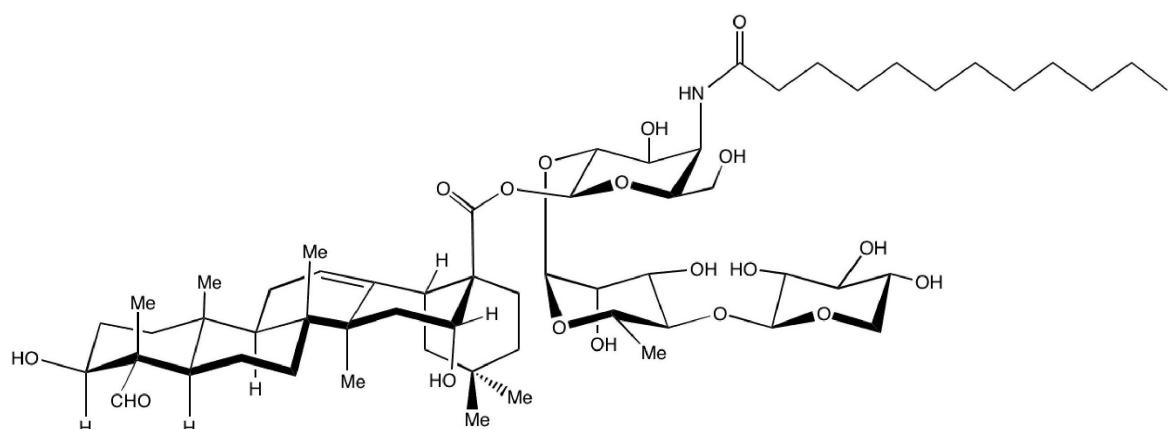
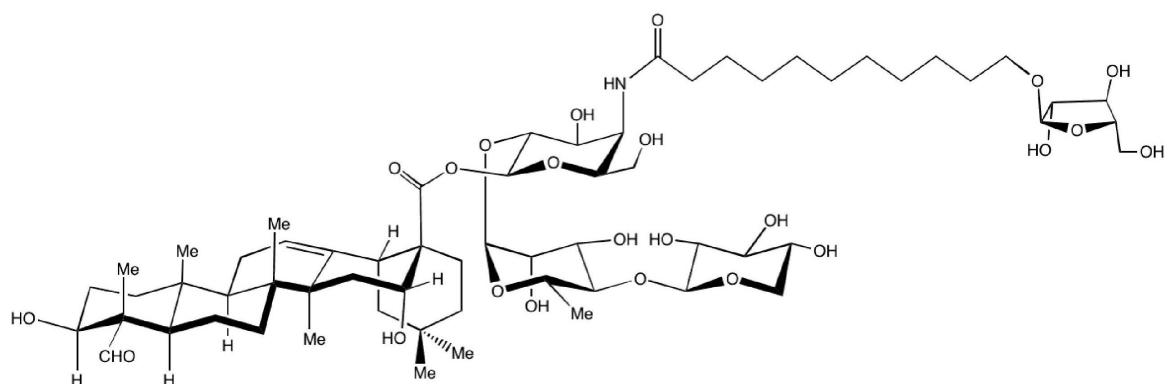
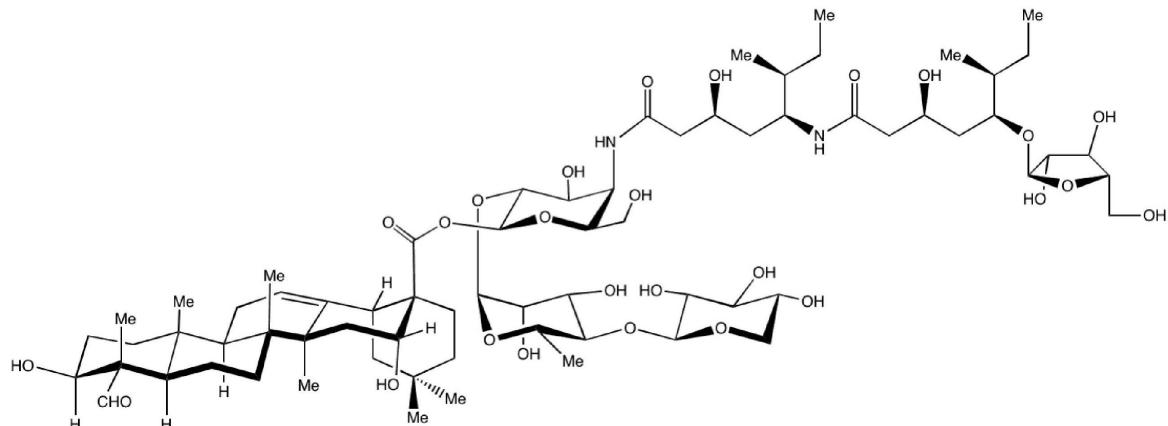
40

50

同じ窒素原子上の二つのRは、窒素原子と一緒にになって、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロ環式環を形成する。】、

ならびに、細菌またはウイルスに関連する免疫学的有効量の抗原。

2. 式Iの化合物が、次のものからなる群から選択される、上記1に記載の医薬組成物：
【化99】



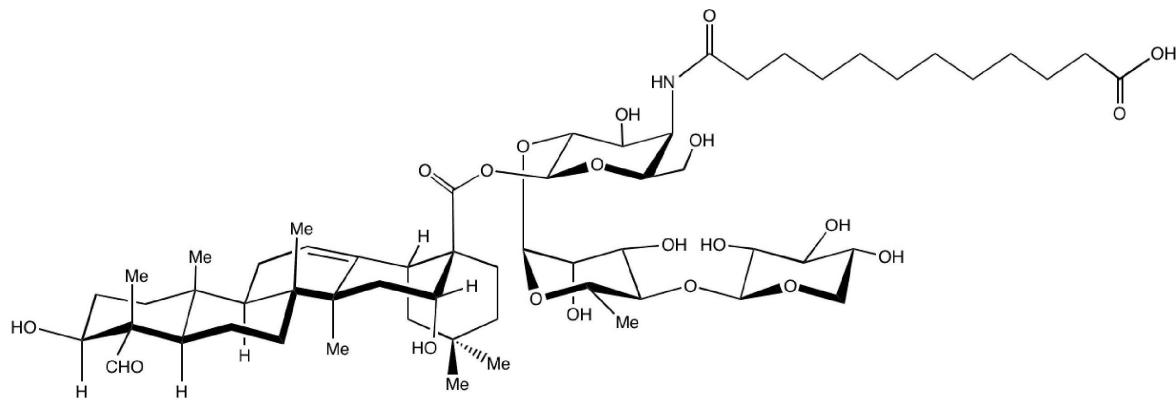
10

20

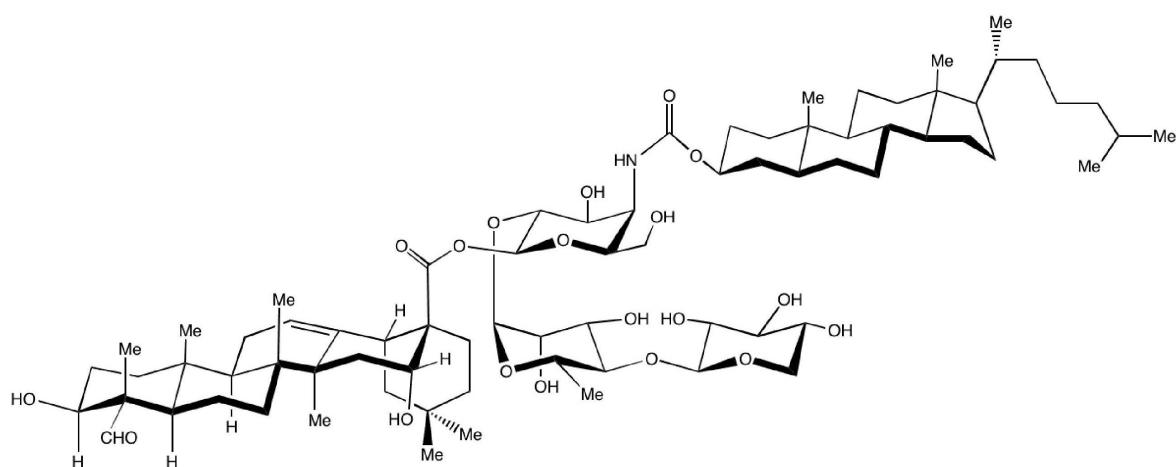
30

40

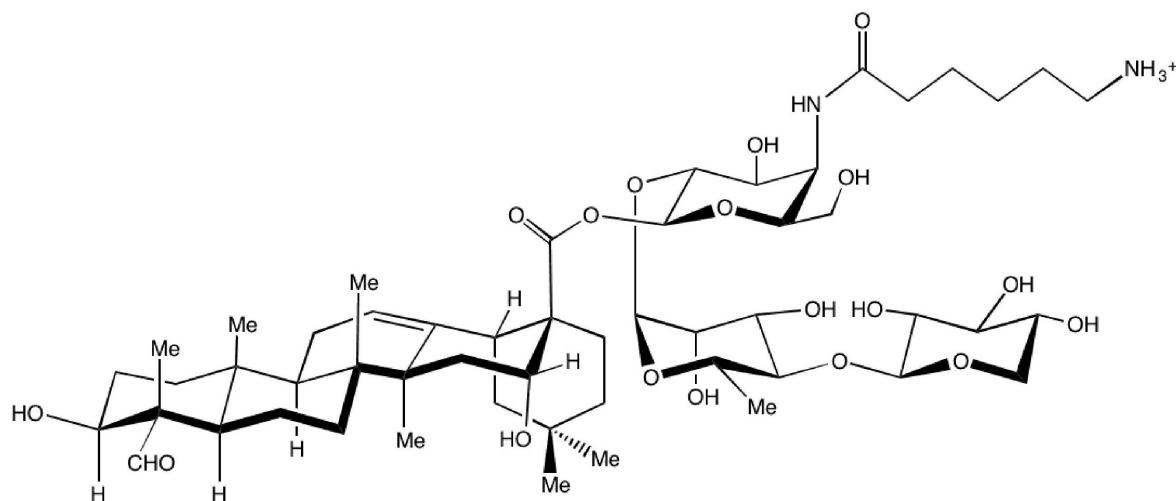
50



10



20

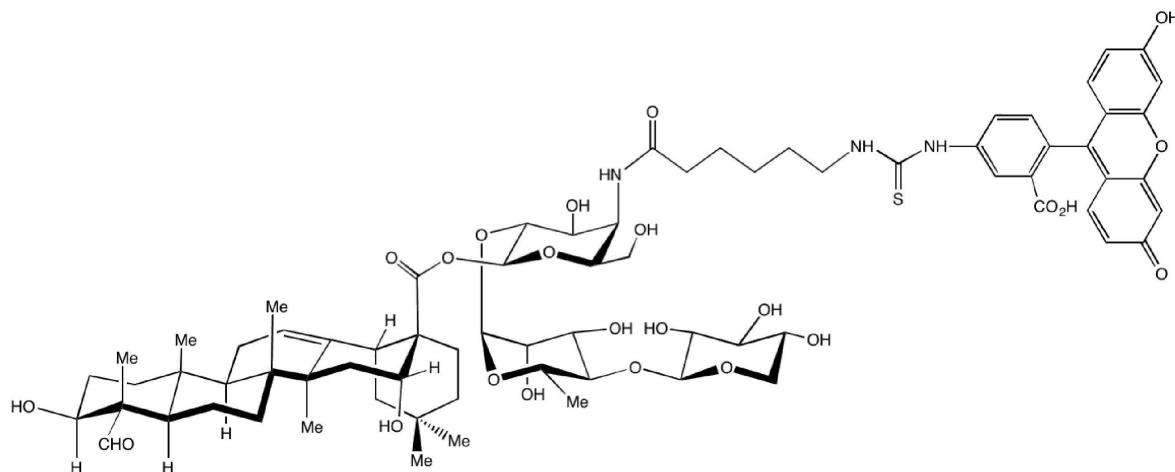


30

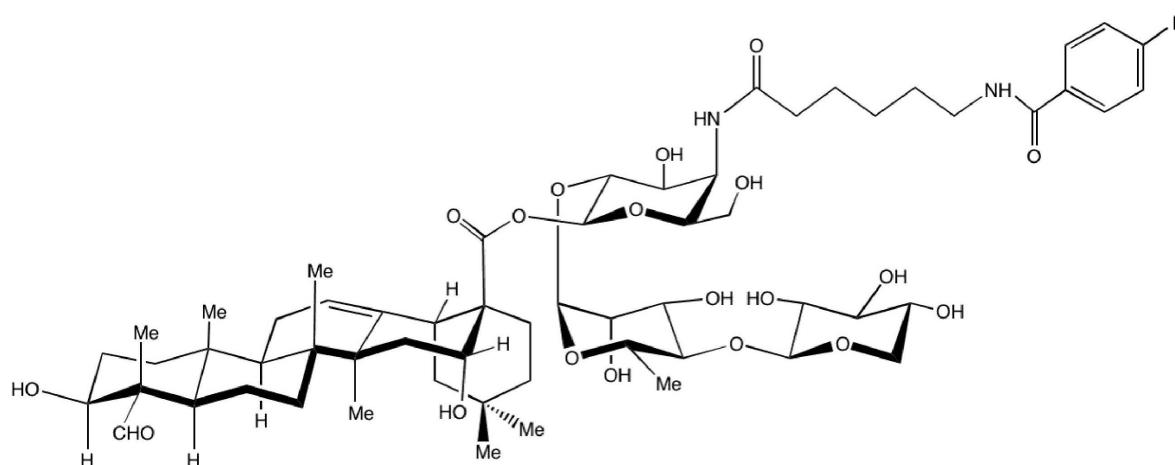


40

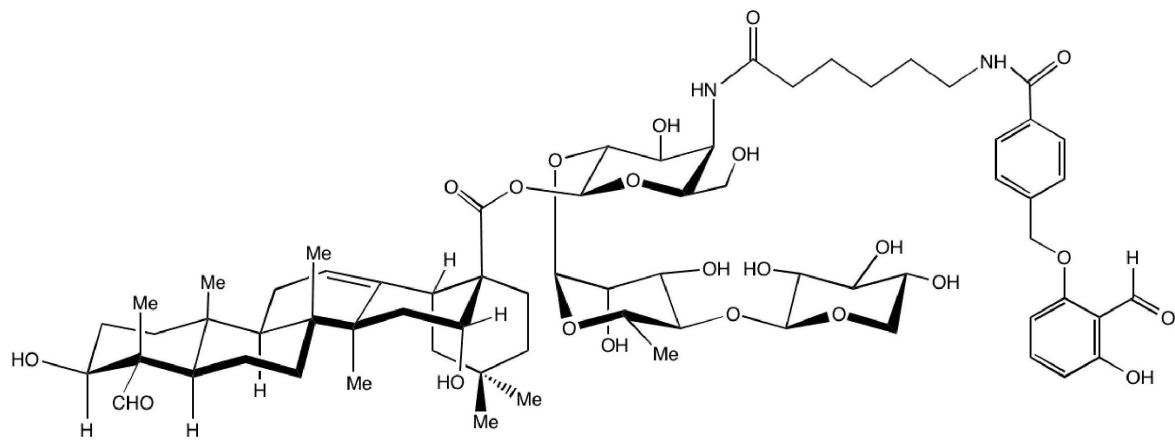
50



10



20



30

3. 前記抗原が、インフルエンザ、水痘帯状疱疹およびマラリアからなる群から選択される疾患を引き起こす細菌またはウイルスに関連する、上記1に記載の医薬組成物。

4. 前記抗原が、インフルエンザウイルスに関連する、上記1に記載の医薬組成物。

5. 前記抗原が、水痘帯状疱疹に関連する、上記1に記載の医薬組成物。

6. 前記抗原が、hマラリアに関連する、上記1に記載の医薬組成物。

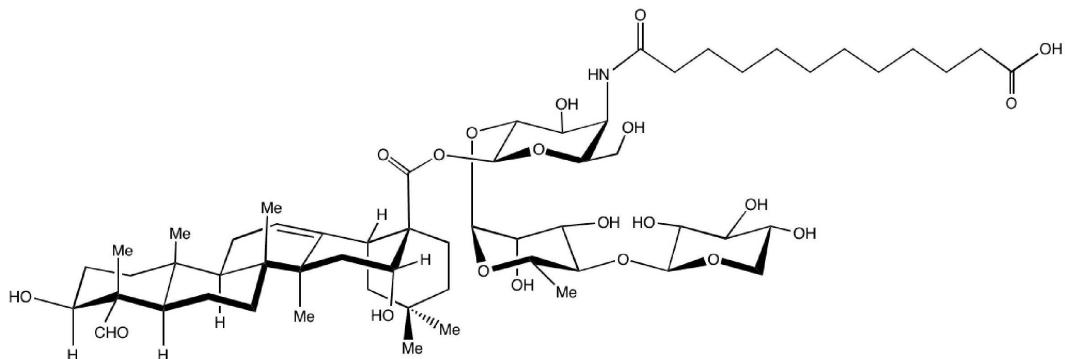
7. 以下を含む医薬組成物：

以下の構造の化合物、

40

50

【化100】



10

および、細菌またはウイルスに関連する免疫学的有効量の抗原。

8．前記抗原が、インフルエンザ、水痘帯状疱疹およびマラリアからなる群から選択される疾患を引き起こす細菌またはウイルスに関連する、上記7に記載の医薬組成物。

9．前記抗原が、インフルエンザウイルスに関連する、上記7に記載の医薬組成物。

10．前記抗原が、水痘帯状疱疹に関連する、上記7に記載の医薬組成物。

11．前記抗原が、マラリアに関連する、上記7に記載の医薬組成物。

12．上記1に記載の医薬組成物を哺乳動物に投与することを含む、免疫応答を増強する方法。

13．式Iの化合物が、次のものからなる群から選択される、上記12に記載の方法：

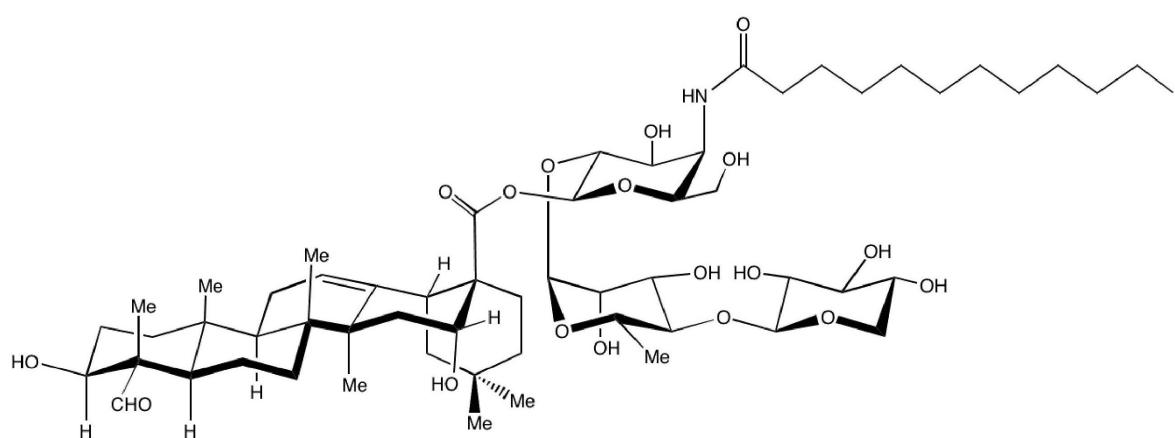
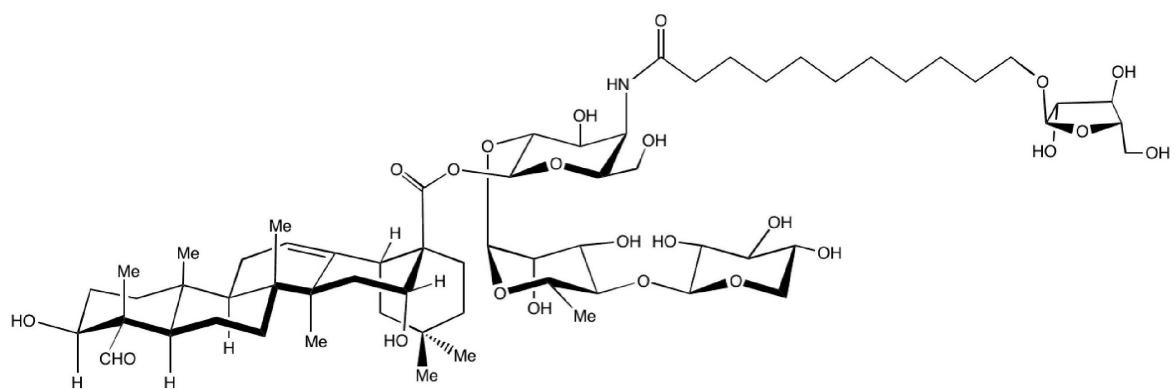
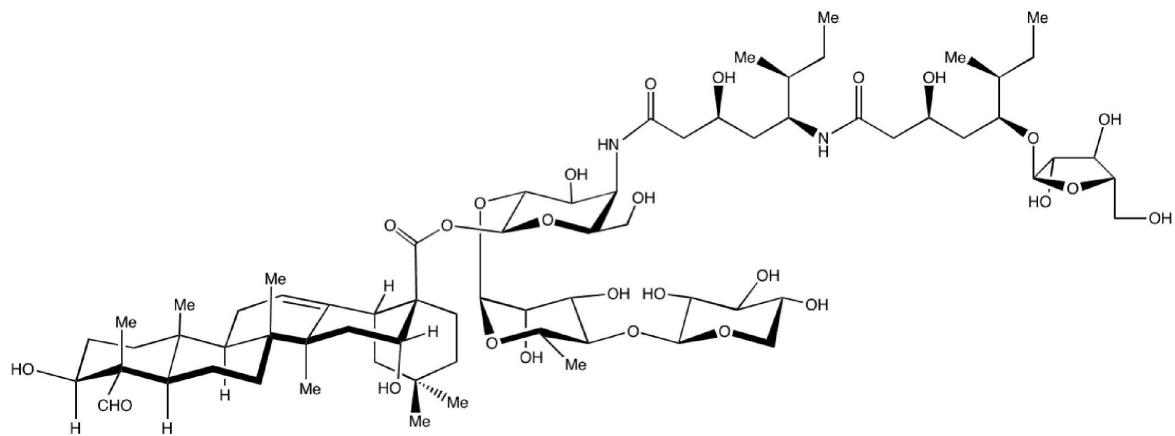
20

30

40

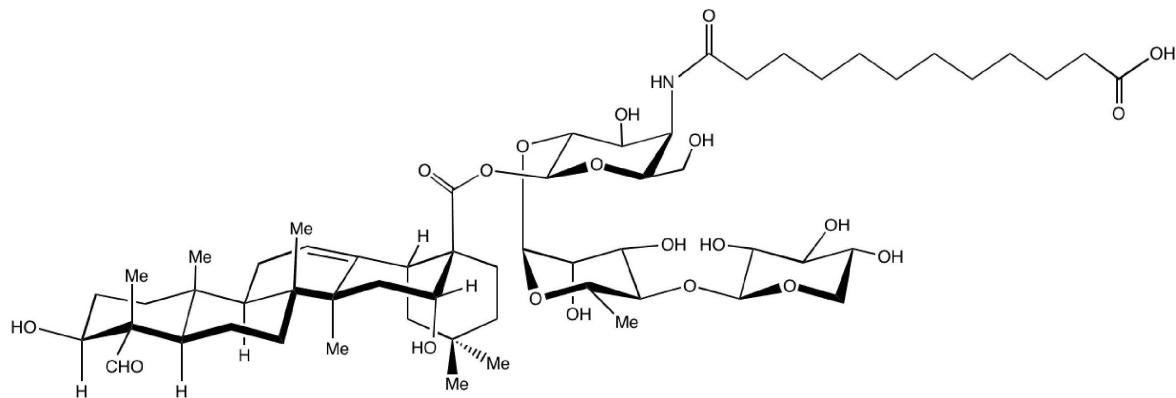
50

【化 1 0 1】

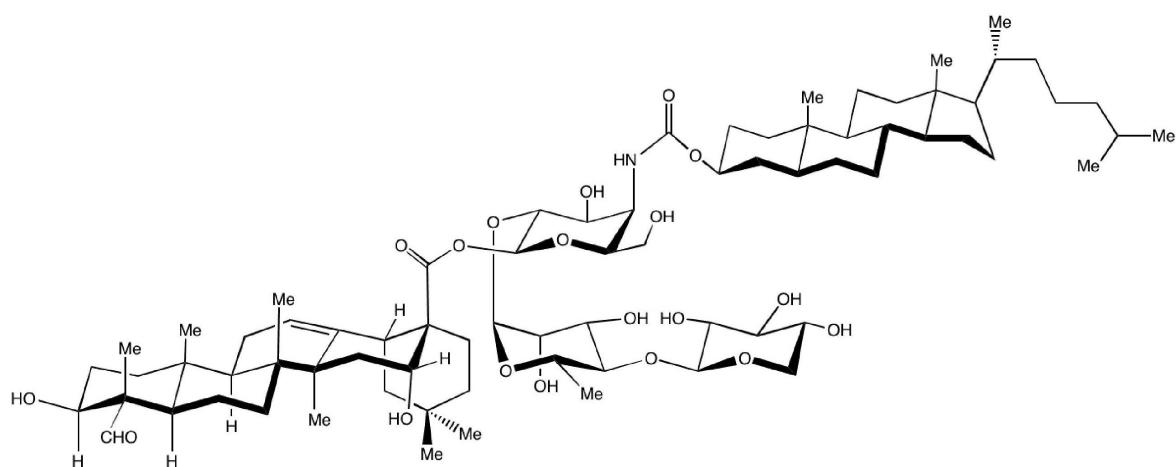


40

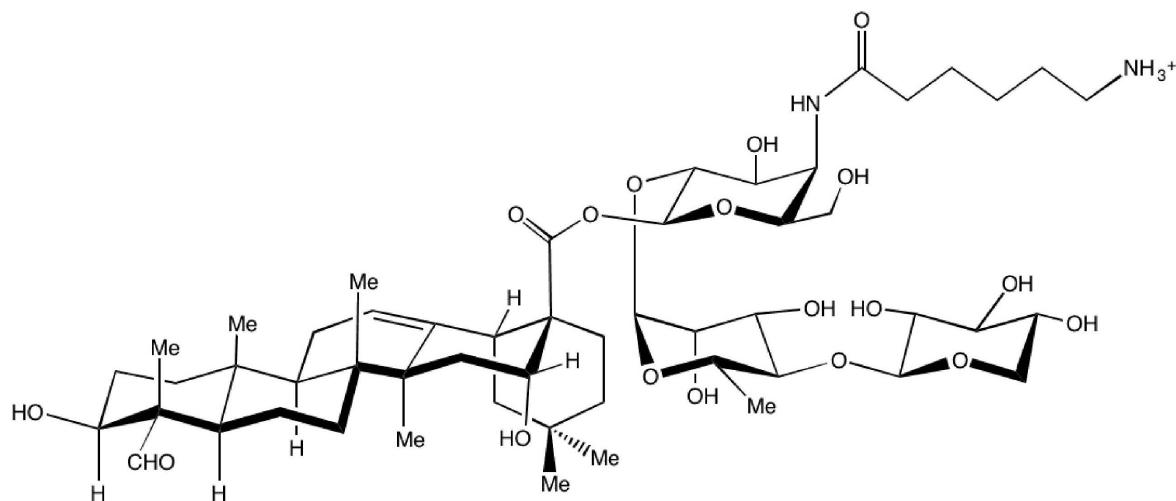
50



10



20

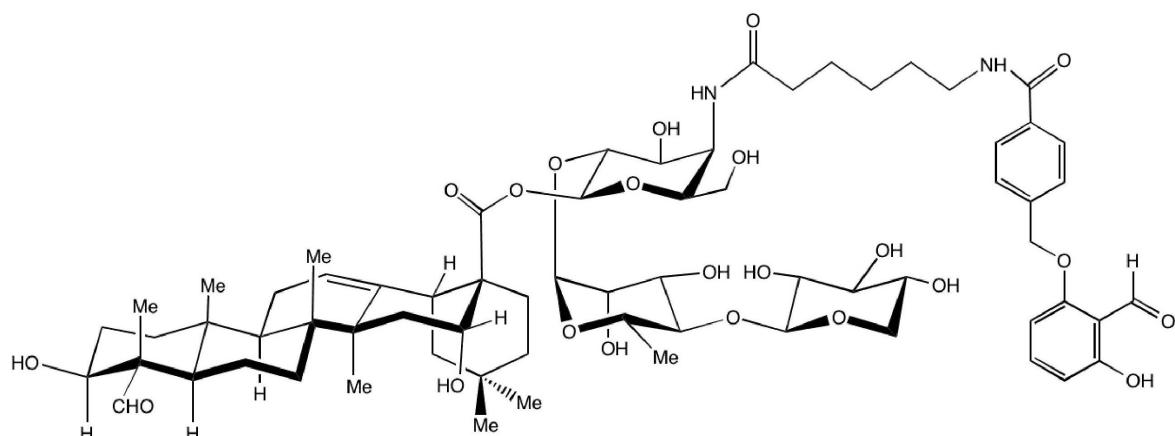
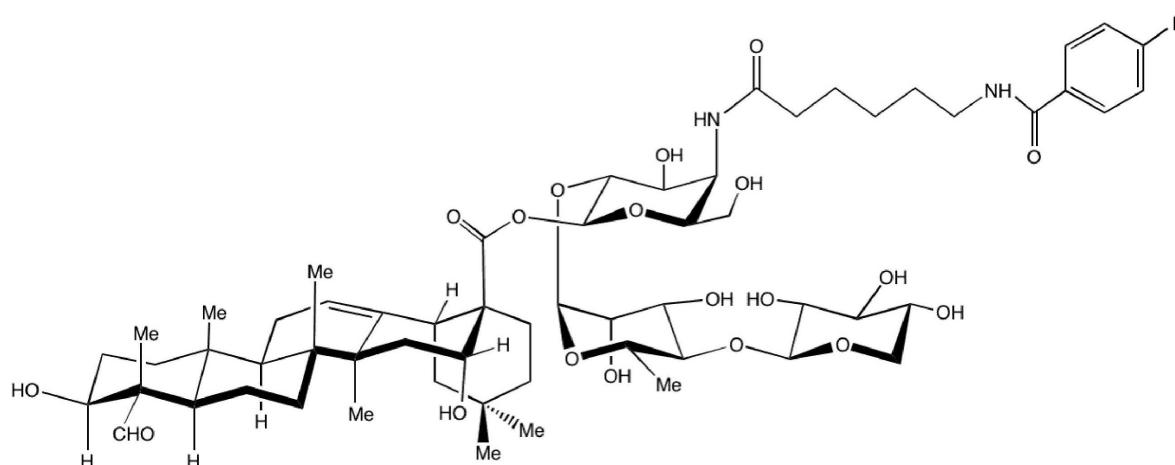
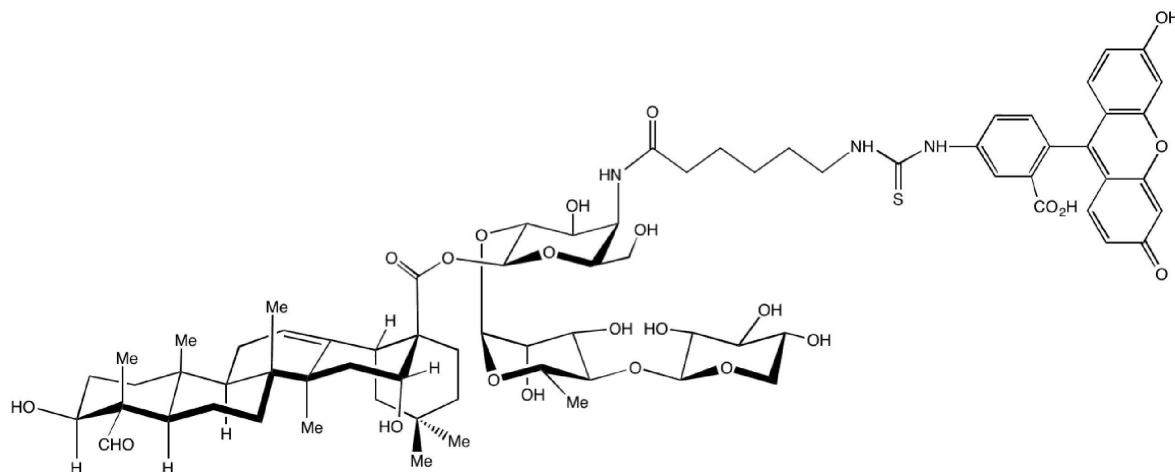


30



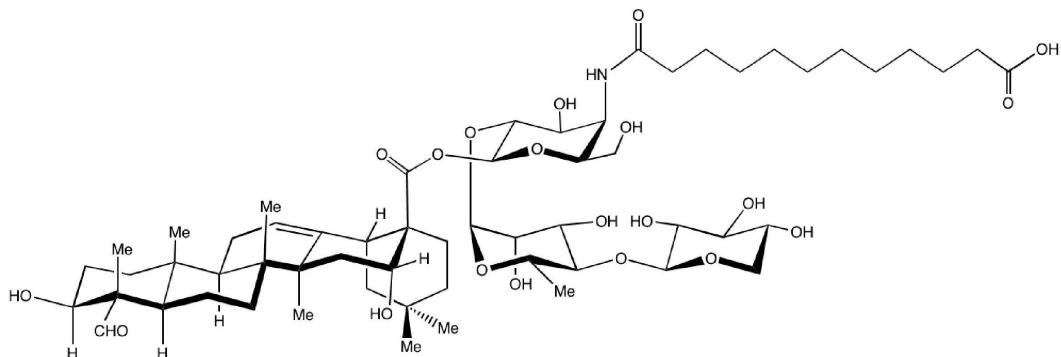
40

50



14. 式 I の化合物が次のものである、上記 13 に記載の方法：

【化 1 0 2】



1 5 . 抗原単独に対する免疫応答と比較して、細菌またはウイルスに関連する抗原に対する增加した免疫応答を誘導する、上記 1 2 に記載の方法。

1 6 . 前記抗原が、インフルエンザ、水痘帯状疱疹およびマラリアからなる群から選択される疾患を引き起こす細菌またはウイルスに関連する、上記 1 5 に記載の方法。

1 7 . 前記抗原が、インフルエンザウイルスに関連する、上記 1 6 に記載の方法。

1 8 . 前記抗原が、水痘帯状疱疹に関連する、上記 1 6 に記載の医薬組成物。

1 9 . 前記抗原が、マラリアに関連する、上記 1 6 に記載の医薬組成物。

2 0 . 前記哺乳動物がヒトである、上記 1 2 に記載の方法。

20

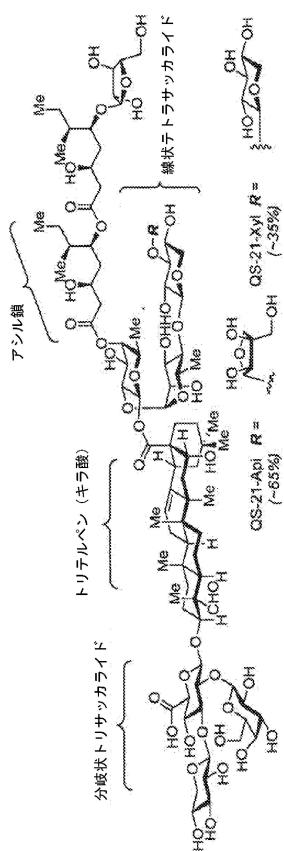
30

40

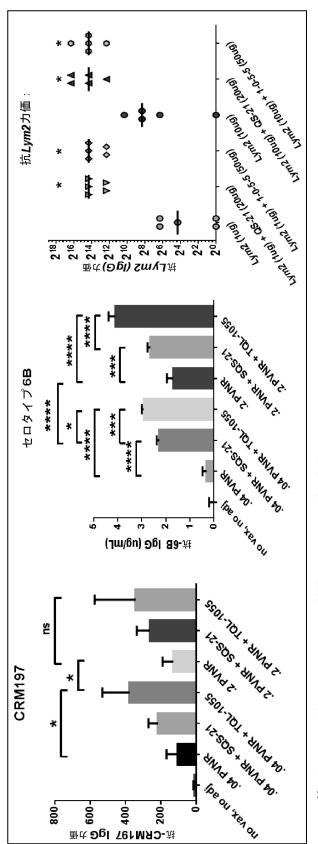
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



P値 : * < 0.05, ** < 0.002, and *** < 0.0001, NS = 有意でない
no vox. no adj. = ワックス無し、アジュバント無し

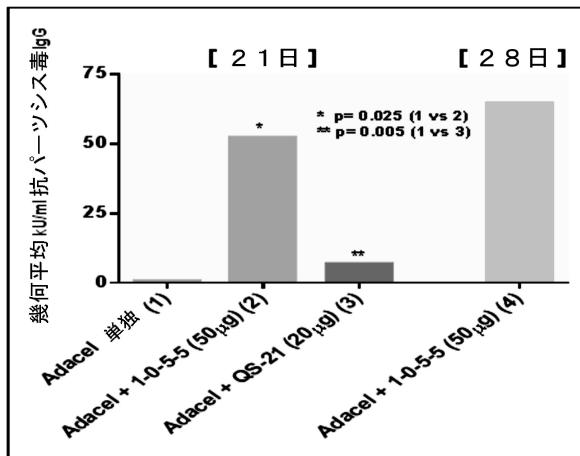
10

20

30

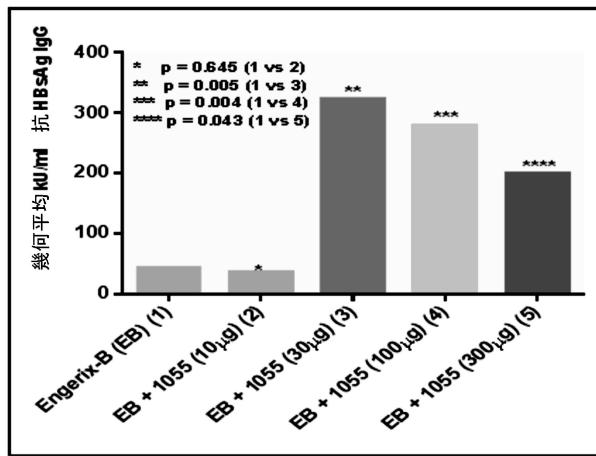
40

【図 3】



統計：アンペアード・マンー・ホイットニー試験

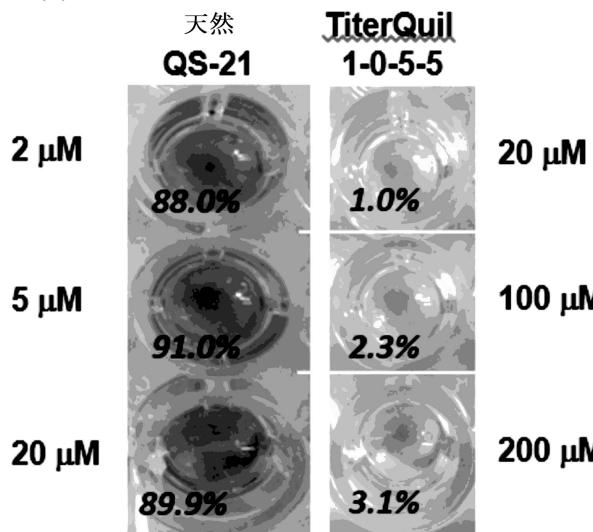
【図 4】



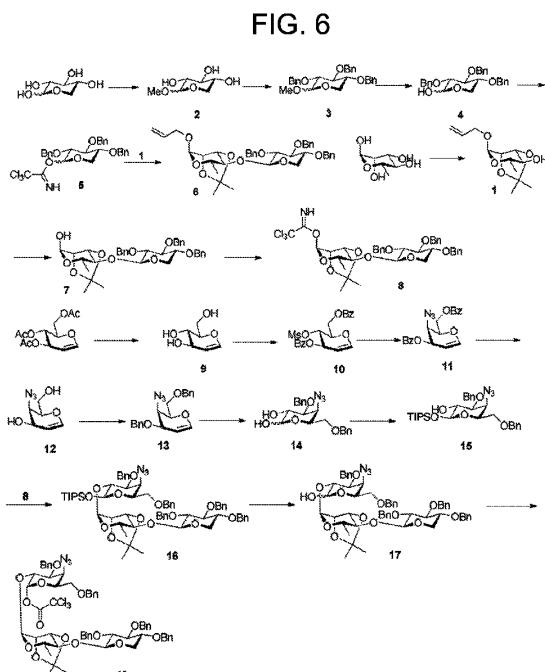
統計：アンペアード・マンー・ホイットニー試験

50

【図 5】



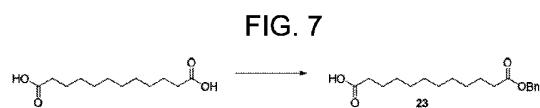
【図 6】



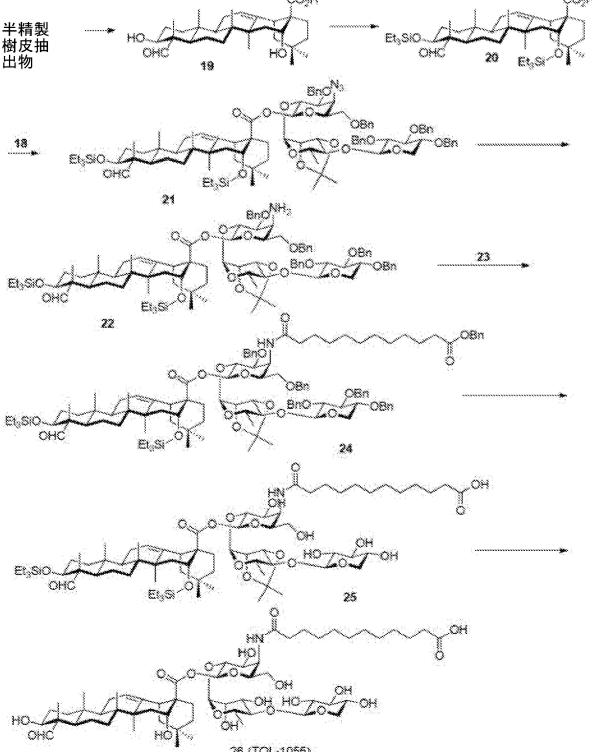
10

20

【図 7】



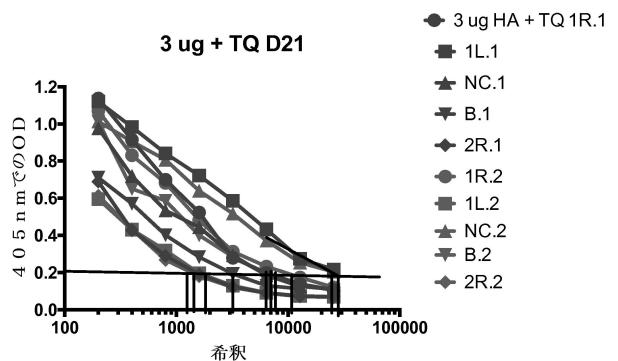
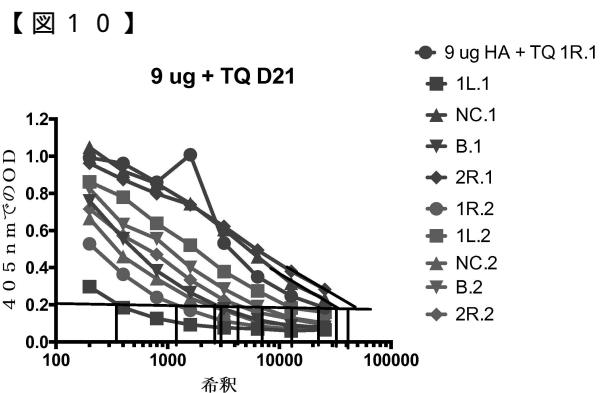
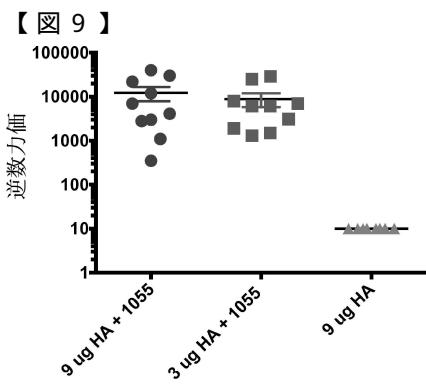
【図 8】



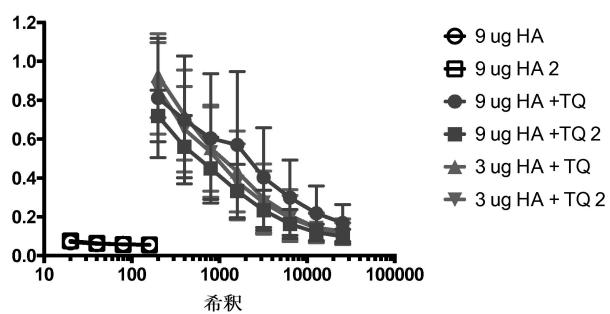
30

40

50



【図 11】
D 21 データ



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33) 優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 10011、ニューヨーク、ダブリュー・トゥエンティセカンド・ストリート、116、アパートメント、1

(72) 発明者 リヴィングストン・フィリップ

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 10075、ニューヨーク、イースト・セブンティナインス・ストリート、156、アパートメント、6シー

(72) 発明者 マーティン・ジェイ・タイラー

アメリカ合衆国、ネブラスカ州 68430、オマハ、クワリー・レッジ・ロード、5200

審査官 大島 彰公

(56) 参考文献 国際公開第2015/184451 (WO, A1)

国際公開第2017/079582 (WO, A1)

特許第6900385 (JP, B2)

特開2021-152043 (JP, A)

ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH, 2016年08月28日, vol. 49, no. 9, p. 1741-1756
, DOI: 10.1021/acs.accounts.6b00242

(58) 調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 61 K、A 61 P、C 07 J

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)