

五、發明說明 ()

發明領域：

本發明係關於藥學領域。更特別的是關於一免疫佐藥化合物，組合物及其使用方法。

發明背景：

已知疫苗是可預防傳染性疾病的一種有效、且被高度接受的方法。其不僅具經濟效益，且不像抗生素一樣會導致標的病原菌產生抗藥性，而影響到宿主細胞內一般正常存在的細菌或病毒。在許多情況下，例如當疫苗中含有可抗病毒之免疫性時，該疫苗可防止目前尚無法被有效治療或減輕其所致病情之疾病被傳染到一動物體身上。

疫苗的功用係能誘發一免疫系統對一物、或一抗原（一般係指一被引入一未被傳染或非病原菌形式存在之動物體內之具傳染性的有機體或病原菌或其之一部分）之免疫反應。一旦免疫系統被「誘發(primed)」或對該有機體敏感(sensitized)後，未來當免疫系統被曝露於該可作為病原菌之有機體時，可於該病原菌被大量複製並感染宿主細胞引起疾病徵兆前，於動物體內引發一快速、強烈可殺死該病原菌的免疫反應。

用來誘發(primed)免疫系統之物、或抗原可以是處於較不具傳染狀態之整個有機體本身，一般稱「滅活有機體」，或是在某些情況下，諸如碳水化合物、蛋白質、或胜肽這類可代表該有機體部分結構之組成物質，或是可

五、發明說明 ()

編碼產生該有機體組成物質之核苷酸。

在許多狀況下，必須提高疫苗對抗原的免疫反應，以刺激免疫系統達到足夠使該疫苗有效的程度，亦即，確保免疫的程度。許多蛋白質及大部分的胜肽和碳水化合物抗原，在單獨施用時，並無法引發足夠的抗體反應來確保免疫。這類抗原需能被免疫系統認為係屬於外來物質，才能誘發免疫反應。為此，設計了一些添加物(佐劑)以提高其免疫反應。

已知最佳的佐劑，弗德氏完全佐劑(Freund's complete adjuvant)，係由內含一分枝桿菌於油/水乳劑所組成的混合物。弗德氏佐劑的作用方式共有兩種：第一，提高以細胞及體液為媒介的免疫性；第二，抑制抗原之快速分散性(亦即所謂的「沉澱效應(depot effect)」)。但是，由於此物質常引發生理上的毒性反應及免疫反應，因此，弗德氏佐劑並不能被用於人類身上。

另一種已被證實具免疫刺激性或佐劑活性的分子則是內毒素，亦稱脂多醣(lipopolysaccharide, LPS)。LPS係藉由啟動「天然的(innate)」免疫反應(一種無需事先被曝露於該有機體的情況下，涉及可使一有機體能認得內毒素(及入侵細菌)的反應)來刺激免疫系統。雖然LPS因本身毒性太高，以致無法作為一有效的佐劑，但分子結構與內毒素類似的其他分子，例如單磷脂A(monophosphoryl lipid A, MPL)，則已於臨床試驗中測試其作為佐劑的可能性。但是，目前唯一被FDA核准可

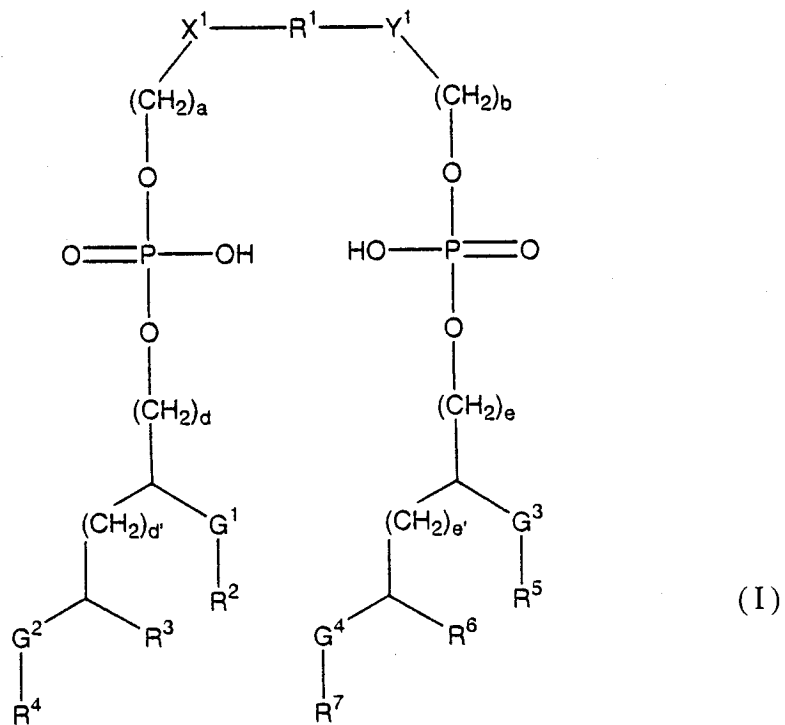
五、發明說明 ()

用於人類身上的佐劑是鋁鹽(Alum)，其係可將抗原沉澱。
Alum 亦可用來刺激對抗原的免疫反應。

因此，亟需一種能與抗原一同被施用至動物體身上，以刺激免疫系統對所施用抗原產生更強烈反應的化合物，該反應係指當抗原被單獨施用或與 Alum 一起施用時，所可見到的反應。

發明目的及概述

本發明目的之一係提供一新穎的化合物，當其被施用至動物體身上時係能提高一免疫反應。在本發明一實施例中，當本發明化合物與一抗原(包括可作為疫苗的物質，該疫苗係可對任何疾病或任何可為該疫苗治療的病況)一同被施用至動物體身上時，本發明化合物的功能係可作為一免疫佐劑。本發明之新穎的佐劑化合物係具有下列式 I 之化合物：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明()

其中：

R¹ 係選自下列族群：

(a) -C(O)-；

(b) -C(O)-C₁₋₁₄ 亞烷基 -C(O)- 或 -C(O)-C₁₋₁₄ 亞烯基 -C(O)-，其中該 C₁₋₁₄ 亞烷基或該 C₁₋₁₄ 亞烯基係可選擇性地含羥基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 亞烯基二氧基、羧基、C₁₋₆ 烷氧羰基、C₁₋₆ 胺基甲醯基、C₁₋₆ 醯基氨、C₁₋₆ 烷基氨、或(芳香基)C₁₋₆ 烷基之取代基，其中該(芳香基)C₁₋₆ 烷基中的芳香基係可選擇性地含 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨、(C₁₋₆ 烷氧基)C₁₋₆ 烷基氨、(C₁₋₆ 烷基氨) C₁₋₆ 烷氧基、-O-C₁₋₆ 亞烷基 -NH-C₁₋₆ 亞烷基 -O-C₁₋₆ 亞烷基、-O-C₁₋₆ 亞烷基 -NH-C(O)-C₁₋₆ 亞烷基 -C(O)OH、-O-C₁₋₆ 亞烷基 -NH-C(O)-C₁₋₆ 亞烷基 -C(O)-C₁₋₆ 亞烷基之取代基；

(c) C₂ 至 C₁₅ 直鏈或支鏈烷基，其係可選擇性地含羥基或烷氧基之取代基；及

(d) -C(O)-C₆₋₁₂ 亞芳香基 -C(O)-，其中該亞芳香基係可選擇性地含 C₁₋₆ 烷基、羥基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵素、硝基或氨基之取代基；

a 和 b 分別為自 0 至 4 之整數；

d 和 e 分別為自 1 至 6 之整數；

d' 和 e' 分別為自 0 至 2 之整數；

X¹ 及 Y¹ 分別係選自無取代基(null)、氧、-NH-、-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

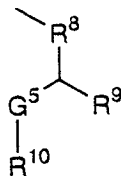
五、發明說明 ()

$N(C(O)C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 之族群中；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 分別係選自氧、亞甲基、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、 $-N[C(O)-C_{1-4} \text{ 烷基}]-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-NH-$ 、 $-O-C(O)-O-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、及 $-S(O)_n-$ ，其中 n 是 0、1、或 2；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及 R^7 分別係選自下列族群：

- (a) C_1 至 C_{20} 直鏈或支鏈烷基，其中該烷基係可選擇性地含鹵素、酮、羥基或烷氧基之取代基；
- (b) C_2 至 C_{20} 直鏈或支鏈烯基、炔基或二烯基，其係可選擇性地含鹵素、酮、羥基或烷氧基之取代基；及
- (c)



其中

R^8 是 C_{1-6} 直鏈或支鏈烷基或 C_{2-6} 直鏈或支鏈烯基、炔基或二烯基；

G^5 是選自氧、亞甲基、亞芳香基、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、 $-N(C(O)-C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-NH-$ 、

五、發明說明 ()

O-C(O)-O-、-NH-C(O)-NH-、及-S(O)_n-，其中 n 是 0、1、或 2；

R⁹ 及 R¹⁰ 分別是選自下列族群：

- (i) C₁ 至 C₂₀ 直鏈或支鏈烷基，其中該烷基係可選擇性地含鹵素、酮、羥基或烷氧基之取代基；
- (ii) C₂ 至 C₂₀ 直鏈或支鏈烯基、炔基或二烯基，其係可選擇性地含鹵素、酮、羥基或烷氧基之取代基；

或是 G¹R²、G²R⁴、G³R⁵、及 G⁴R⁷ 之任一或二個可一起為一氫原子或羥基；

或其之藥學上可接受的鹽類。

本發明之第二目的係關於一新穎之免疫配方，其係包含至少一本發明之佐劑化合物。

本發明之第三目的係關於一新穎之免疫組合物，其係包含一抗原及至少一本發明之佐劑化合物。

本發明之另一目的係關於一提高一動物體內免疫反應的方法，其係包含施用一本發明化合物至該動物體身上。

發明詳細說明：

本發明提供一種新穎的化合物，其係可於施用後，促進一動物體內之免疫反應。在某些較佳實施例中，本發明化合物係可於單獨施用時，產生一免疫效應。在某些較佳實施例中，本發明化合物係作為共同施用之抗原的

五、發明說明()

免疫佐劑，其中之抗原包含可作為疫苗的物質，該疫苗係可對任何疾病或任何可為該疫苗治療的病況。本發明亦提供一內含本發明新穎化合物之免疫組合物，及以該免疫組合物來使人類或非人類之動物免疫的方法。

本說明書所引述的專利案及文獻為此領域前技之證明，其全文在此以參考文獻方式併入本文中。任何參考文獻中引述之資料若與本發明有所衝突時，以本發明所述為準。

本發明使用之名詞定義如下：

定義

「免疫組合物(immunological composition)」一詞在此係包含能於動物體之免疫系統中造成反應的組合物，包括但不限於，一免疫預防性、一免疫治療性、一免疫促進性、或一免疫抑制性之反應。

「動物(animal)」一詞在此係包含人類患者及非-人類之動物。非-人類之動物包含任一能對一疫苗產生免疫反應的動物。

「羰基(carbonyl)」或「酮(oxo)」一詞在此係指一(C=O)基團。一羰基團亦可以-C(O)-來表示。

「二羰基(dicarbonyl)」一詞在此係指具-C(O)-亞烷基-C(O)-或-C(O)-亞芳香基-C(O)-結構的基團；其係藉由兩端羰基團上的碳原子結合至另一分子上。

「烷酯(alkyl ester)」一詞在此係指具-O-C(O)-烷基結構的基團，其係藉由該酯類基團上氧之單鍵而與其他分

五、發明說明 ()

子結合。「烷氧羰基(alkoxycarbonyl)」一詞在此係指具-C(O)-O-烷基結構的基團，其係藉由羰基團上的碳原子結合至另一分子上。

「烯酯(alkenyl ester)」一詞在此係指具-O-C(O)-碳鏈結構的基團，其中之碳鏈包含一碳-碳雙鍵，其中該酯類基團係藉由基團上氧之單鍵而與其他分子結合。

「亞烷基(alkylene)」係指一雙價之直鏈或支鏈烷基碳氫化物基團。

「亞烯基(alkenylene)」係指至少具一個碳-碳雙鍵之一雙價之直鏈或支鏈烷基碳氫化物基團。

「二亞烯基(dialkenylene)」係指至少具兩個碳-碳雙鍵之一雙價之直鏈或支鏈烷基碳氫化物基團。

「亞芳香基(arylene)」係指一二價之芳香基團。

「亞烷基(alkylene)」、「亞烯基(alkenylene)」或「二亞烯基(dialkenylene)」之名詞中同時亦包括了對碳數及該等數目之碳原子排列的描述，例如，C₁₋₄亞烷基，碳原子的數目係指連接兩化學基團間之碳鏈中的碳原子數目，亦即該亞烷基的位置。當「亞芳香基(arylene)」之名詞中同時亦包括了對碳數或該等碳數之碳原子排列的描述時，碳數係指其芳香環中碳原子的數目。亞烷基、亞烯基、二亞烯基、或亞芳香基之任一碳原子可如下列被選擇性地取代，且該取代基可含額外的碳原子。

「烷基(alkyl)」在此係指一碳數介於 1 至 20 間之直鏈或支鏈脂肪性基團，其可選擇性地含 1、2、或 3 個取

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

代基。

「芳香基(aryl)」係指包含 1 至 3 個芳香環之 C_{6-14} 芳香基團，且其可有或無取代基。「芳香基(aryl)」亦包括內含 5 至 14 個環原子之雜環基團，較佳是含 5、6、9、或 10 個環原子；具 6、10、或 14 個環狀共享之 π 電子；且除碳原子外，由選自 N、O 及 S 之雜原子形成雜環。

「芳烷基(aralkyl)」或「芳香基烷基(arylalkyl)」一詞包含一如上定義之芳香基，其係與一有或無取代基之烷基團共價相接。

「鹵素(halogen)」或「鹵(halo)」一詞在此係指氟、溴、氯或碘。

「醯基氨基(acylamino)」係指一連接於氮原子上的醯胺基團。「胺基甲醯基(carbamoyl)」係指一與羰基團之碳原子相接的醯胺基團。一醯基氨基或胺基甲醯取代基之氮原子還可含其他取代基。

除非另作定義，否則「氨基(amino)」一詞包含 NH_2 、烷基氨基、二烷基氨基、芳香基氨基、芳烷基氨基、及環氨基團。

在此所指之「醯基(acyl)」係指一烷基羰基團或芳香基羰基取代基。

簡寫「(Boc)」在此係指三級-丁基氧基羰基。

「無取代基(null)」一詞在此係與一特定取代基一起使用，意指該取代基不存在，且在該取代基所應存在位置之間的化學基團係以一共價鍵彼此直接相接。

「第 1 類(type 1)」一詞在此係指相當於上述式 I 化合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

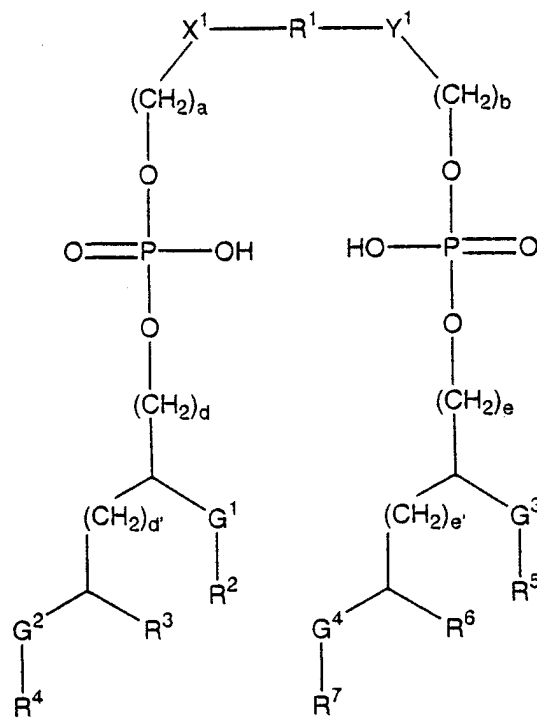
五、發明說明 ()

物之本發明化合物與組合物，其中 a 及 b 相同，d 和 e 相同，d' 和 e' 相同，X¹ 及 Y¹ 相同，G¹ 和 G³ 相同，G² 和 G⁴ 相同，R² 和 R⁵ 相同，R³ 和 R⁶ 相同，R⁴ 和 R⁷ 相同。

「第 2 類 (type 2)」係指相當於式 I 化合物之本發明化合物與組合物中符合下列一或多項條件者：其中 a 及 b 不同，d 和 e 不同，d' 和 e' 不同，X¹ 及 Y¹ 不同，G¹ 和 G³ 不同，G² 和 G⁴ 不同，R² 和 R⁵ 不同，R³ 和 R⁶ 不同，R⁴ 和 R⁷ 不同。

化合物

本發明第一目的係提供一種新穎之式 I 化合物：



(I)

五、發明說明()

其中

R^1 係選自下列族群：

(a) $-C(O)-$ ；

(b) $-C(O)-C_{1-14}$ 亞烷基 $-C(O)-$ 或 $-C(O)-C_{1-14}$ 亞烯基 $-C(O)-$ ，其中該 C_{1-14} 亞烷基或該 C_{1-14} 亞烯基係可選擇性地含羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 亞烯基二氧基、羧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 胺基甲鹽基、 C_{1-6} 鹽基氮、 C_{1-6} 烷基氮、或(芳香基) C_{1-6} 烷基之取代基，其中該(芳香基) C_{1-6} 烷基中的芳香基係可選擇性地含 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氮、(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基氮、(C_{1-6} 烷基氮) C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{1-6}$ 亞烷基 $-NH-C_{1-6}$ 亞烷基 $-O-C_{1-6}$ 亞烷基、 $-O-C_{1-6}$ 亞烷基 $-NH-C(O)-C_{1-6}$ 亞烷基 $-C(O)OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 亞烷基 $-NH-C(O)-C_{1-6}$ 亞烷基 $-C(O)-C_{1-6}$ 亞烷基之取代基；

(c) C_2 至 C_{15} 直鏈或支鏈烷基，其係可選擇性地含羥基或烷氧基之取代基；及

(d) $-C(O)-C_{6-12}$ 亞芳香基 $-C(O)-$ ，其中該亞芳香基係可選擇性地含 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、硝基或氨基之取代基；

a 和 b 分別為自 0 至 4 之整數；

d 和 e 分別為自 1 至 6 之整數；

d' 和 e' 分別為自 0 至 2 之整數；

X^1 及 Y^1 分別係選自無取代基(null)、氧、 $-NH-$ 、-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

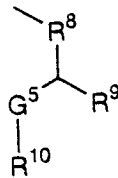
五、發明說明()

$N(C(O)C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 之族群中；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 分別係選自氧、亞甲基、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、 $-N[C(O)-C_{1-4} \text{ 烷基}]-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-NH-$ 、 $-O-C(O)-O-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、及 $-S(O)_n-$ ，其中 n 是 0、1、或 2；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及 R^7 分別係選自下列族群：

- (a) C_1 至 C_{20} 直鏈或支鏈烷基，其中該烷基係可選擇性地含鹵素、酮、羥基或烷氧基之取代基；
- (b) C_2 至 C_{20} 直鏈或支鏈烯基、炔基或二烯基，其係可選擇性地含鹵素、酮、羥基或烷氧基之取代基；及
- (c)



其中

R^8 是 C_{1-6} 直鏈或支鏈烷基或 C_{2-6} 直鏈或支鏈烯基、炔基或二烯基；

G^5 是選自氧、亞甲基、亞芳香基、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、 $-N(C(O)-C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-NH-$ 、

五、發明說明 ()

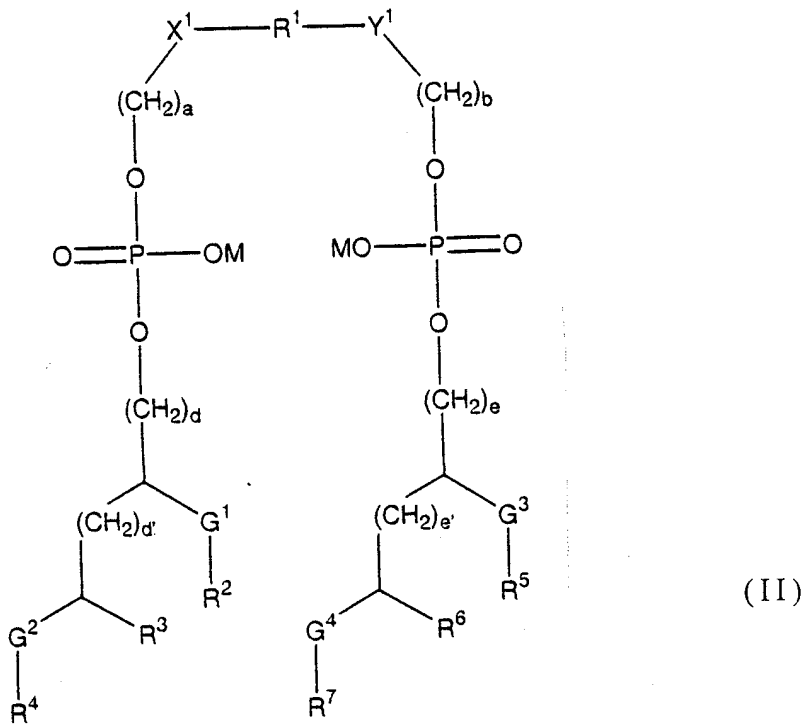
O-C(O)-O-、-NH-C(O)-NH-、及-S(O)_n-，其中 n 是 0、1、或 2；

R⁹ 及 R¹⁰ 分別是選自下列族群：

- (i) C₁ 至 C₂₀ 直鏈或支鏈烷基，其中該烷基係可選擇性地含鹵素、酮、羥基或烷氧基之取代基；
- (ii) C₂ 至 C₂₀ 直鏈或支鏈烯基、炔基或二烯基，其係可選擇性地含鹵素、酮、羥基或烷氧基之取代基；

或是 G¹R²、G²R⁴、G³R⁵、及 G⁴R⁷ 之任一或二個可一起為一氫原子或羥基；或其之藥學上可接受的鹽類。

本發明化合物為酸性，且典型係自其鹽類中分離而得。因此，本發明範疇中較明確的是式 II 之化合物：



五、發明說明 ()

其中 M 是一藥學上可接受的陽離子，且其它變數之定義係如上述式 I 化合物。對二價陽離子而言，該陽離子係佔據上述式 II 化合物中兩個 M 之位置。藥學上可接受的陽離子乃是此領域中習知的。

在某些較佳實施例中，有一或多個如下的限制：a 和 b 為 2；X¹ 及 Y¹ 為 NH；d 和 e 為 1 或 2；且 d' 和 e' 為 0、1 或 2。在某些較佳實施例中，d 和 e 為 1 且 d' 和 e' 為 1 或 2。

在某些較佳實施例中，R¹ 是 -C(O)- 或 -C(O)-C₁₋₁₄ 亞烷基 -C(O)-，其中該 C₁₋₁₄ 亞烷基選擇性地具一或兩個擇自下列的取代基，包括羥基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 亞烯基二氧基、C₁₋₆ 烷基氧、或(芳香基)C₁₋₆ 烷基之取代基，其中該(芳香基)C₁₋₆ 烷基中的芳香基係可選擇性地含 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氧、(C₁₋₆ 烷氧基)C₁₋₆ 烷基氧、(C₁₋₆ 烷基氧)C₁₋₆ 烷氧基、-O-C₁₋₆ 亞烷基 -NH-C₁₋₆ 亞烷基 -O-C₁₋₆ 亞烷基、-O-C₁₋₆ 亞烷基 -NH-C(O)-C₁₋₆ 亞烷基 -C(O)OH、或 -O-C₁₋₆ 亞烷基 -NH-C(O)-C₁₋₆ 亞烷基 -C(O)-C₁₋₆ 亞烷基之取代基。

在某些較佳實施例中，G¹、G²、G³ 及 G⁴ 分別係選自 -NH-C(O)- 及 -C(O)-O-。

在某些較佳實施例中，R²-R⁷、R⁹ 及 R¹⁰ 中至少二個為 C₆₋₂₀ 直鏈或支鏈烷基、烯基、炔基、或二烯基，且這些基團之任一基團可選擇性地取代一或兩個擇自下列之取代基，包括鹵素、酮、羥基及烷氧基。在某些較佳實施

五、發明說明 ()

例中， R^2-R^7 、 R^9 及 R^{10} 中至少二個為 C_{8-15} 直鏈或支鏈烷基、烯基、炔基、或二烯基，且這些基團之任一基團可選擇性地取代一或兩個擇自下列之取代基，包括鹵素、酮、羥基及烷氧基。

在某些較佳實施例中， R^2-R^7 、 R^9 及 R^{10} 中至少四個為 C_{6-20} 直鏈或支鏈烷基、烯基、炔基、或二烯基，且這些基團之任一基團可選擇性地取代一或兩個擇自下列之取代基，包括鹵素、酮、羥基及烷氧基。在某些較佳實施例中， R^2-R^7 、 R^9 及 R^{10} 中至少四個為 C_{8-15} 直鏈或支鏈烷基、烯基、炔基、或二烯基，且這些基團之任一基團可選擇性地取代一或兩個擇自下列之取代基，包括鹵素、酮、羥基及烷氧基。

在某些較佳實施例中， R^2-R^7 、 R^9 及 R^{10} 中至少六個為 C_{6-20} 直鏈或支鏈烷基、烯基、炔基、或二烯基，且這些基團之任一基團可選擇性地取代一或兩個擇自下列之取代基，包括鹵素、酮、羥基及烷氧基。在某些較佳實施例中， R^2-R^7 、 R^9 及 R^{10} 中至少六個為 C_{8-15} 直鏈或支鏈烷基、烯基、炔基、或二烯基，且這些基團之任一基團可選擇性地取代一或兩個擇自下列之取代基，包括鹵素、酮、羥基及烷氧基。

合成方法

第 1 類化合物

第 1 類化合物是式 I 化合物，其中 d 和 e 分別為 1，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明()

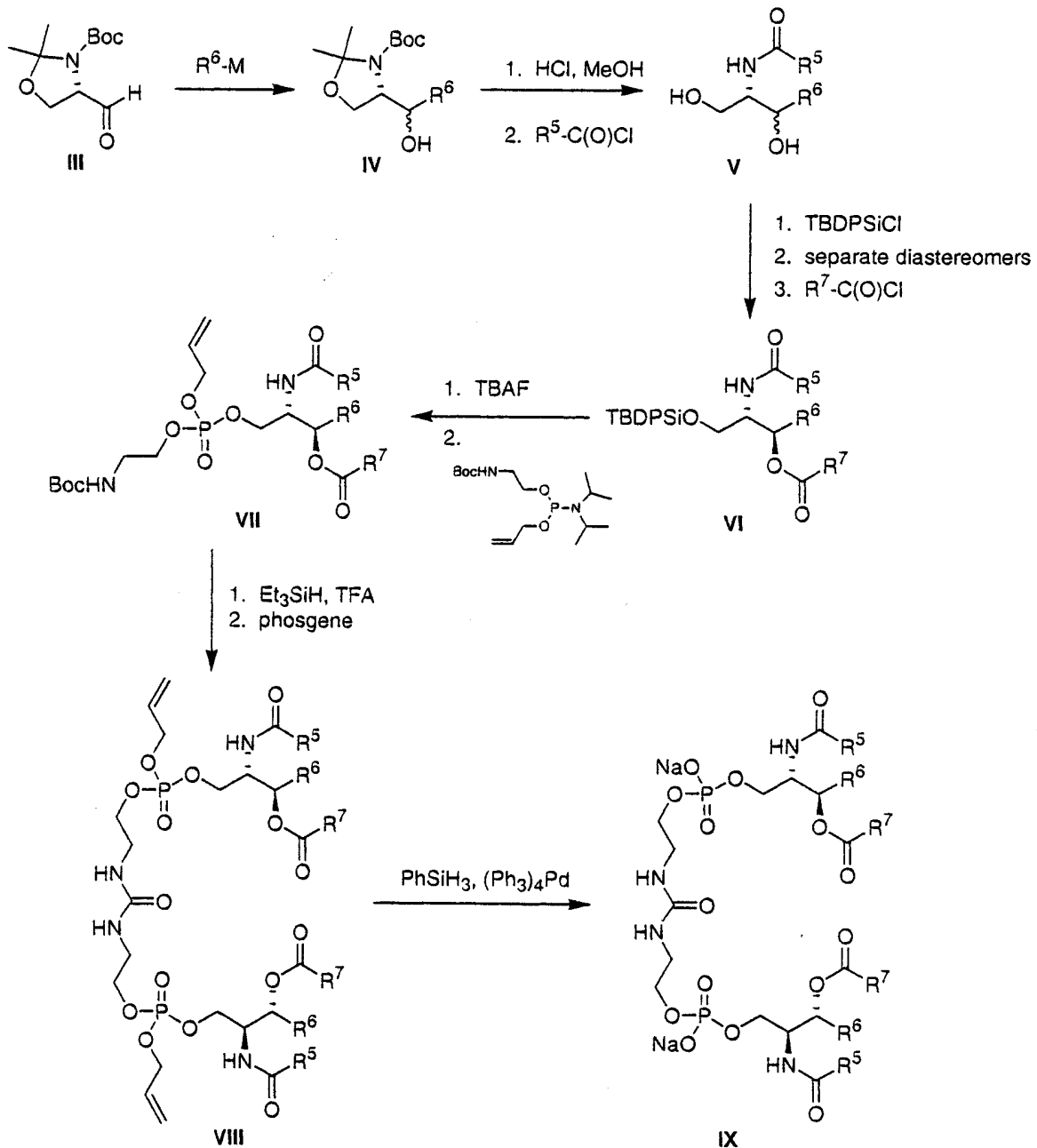
且 d' 和 e' 分別為 0，且較佳係依下列流程 1 之方法進行合成。因此，以諸如蓋那式劑 (Grignard reagent) 之有機金屬試劑來處理依文獻所述方法自 L-蘇胺酸而得之醛 III，可得醇 IV。將 IV 施以酸處理，例如在甲醇中以無水氯化氫氣體處理，可得在氮原子上加上醯基之氨基二醇之化合物 V。將一級醇加上保護基，接著在二級醇上加上醯基可得化合物 VI。去除一級醇上的保護基，並依所述實驗步驟與磷酸化試劑反應，可得化合物 VII。以三乙基矽烷及三氟乙酸處理，可有效去除該 Boc 保護基團，再施以光氣，可得對稱二聚物 VIII。最後，以苯基矽烷及四(三苯基磷)化鈹(0)可有效地去除丙烯基團而得化合物 IX。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 ()

流程 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

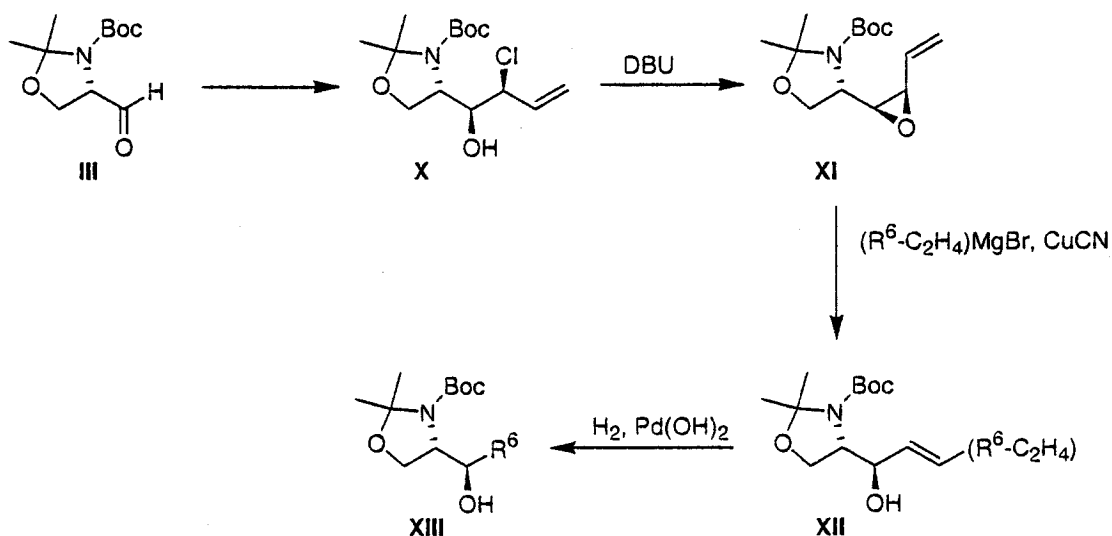
裝

訂

線

五、發明說明()

或者，中間物 IV 可被製備成一單一的非鏡像立體異構物，較好是依流程 2 所述方法製備。

流程 2

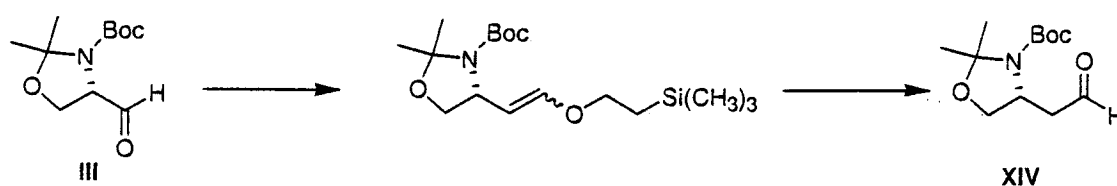
因此，醛 III 係與丙烯氯及 (+)-B-甲氧基二異松炭苯基硼反應可得 X 之單一非鏡像立體異構物。環氧環之環化反應係先藉由 DBU 處理，再接著以有機銅進行 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 開環反應，可得化合物 XII。氫化後可得化合物 XIII，之後再如上述化合物 IV 一樣，被轉變為化合物 IX。

式 I 之第 1 類化合物，其中 d 和 e 分別為 1，且 d' 及 e' 分別為 1，且較好係以上述流程 1 及 2 所述之方法進行製備，唯一不同的是起始物改由醛 XIV 來替代醛 III。醛

五、發明說明 ()

XIV 較好是如流程 3 所述，由 III 之同聚反應製備而得。因此，醛 III 係以 [2-(三甲基矽基)乙氧基甲基]三苯基膦氯及正-丁基鋰處理，可得烯醇醚，其再經乙酸處理，可化合物 XIV。

流程 3



式 I 化合物之第 1 類化合物中，具不同 d 及 e 值及 / 或不同 d' 及 e' 值之化合物，較佳係以類似上述之方法製備而成，將詳述於實施例中。習知技藝者將可了解上述之合成方法可用來合成式 I 化合物，其中 G³ 及 / 或 G⁴ 係除 -O-C(O)- 或 -NH-C(O)- 外之基團，藉由在上述醜化步驟中執行其他標準官能基來取代該醜基而得。

第 2 類化合物

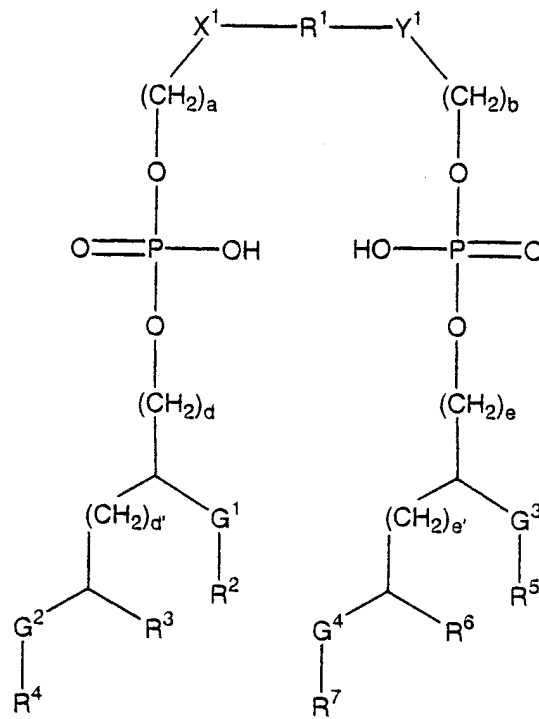
式 I 化合物之第 2 類化合物較佳係以類似上述第 1 類化合物之合成方法進行製備，但只進行到從磷酸酯化合物之一級胺上去除保護基的步驟。至此，該磷酸酯化合物係以一具兩官能基，但只其中一官能基具保護基團之化合物 (例如，二羧酸化合物) 加以處理。將所得化合物

五、發明說明 ()

之保護基去除，並使其與第二磷酸酯化合物反應。之後，再如上述第 1 類化合物一樣，去除其最後之磷酸保護基團。

佐劑及疫苗配方及施用

本發明第二目的係提供一種免疫組合物，其係包含式 I 之化合物：



(I)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

其中

R^1 係選自下列族群：

(a) $-C(O)-$ ；

(b) $-C(O)-C_{1-14}$ 亞烷基 $-C(O)-$ 或 $-C(O)-C_{1-14}$ 亞烯基 $-C(O)-$ ，其中該 C_{1-14} 亞烷基或該 C_{1-14} 亞烯基係可選擇性地含羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 亞烯基二氧基、羧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 胺基甲醯基、 C_{1-6} 醯基氮、 C_{1-6} 烷基氮、或(芳香基) C_{1-6} 烷基之取代基，其中該(芳香基) C_{1-6} 烷基中的芳香基係可選擇性地含 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氮、(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基氮、(C_{1-6} 烷基氮) C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{1-6}$ 亞烷基 $-NH-C_{1-6}$ 亞烷基 $-O-C_{1-6}$ 亞烷基、 $-O-C_{1-6}$ 亞烷基 $-NH-C(O)-C_{1-6}$ 亞烷基 $-C(O)OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 亞烷基 $-NH-C(O)-C_{1-6}$ 亞烷基 $-C(O)-C_{1-6}$ 亞烷基之取代基；

(c) C_2 至 C_{15} 直鏈或支鏈烷基，其係可選擇性地含羥基或烷氧基之取代基；及

(d) $-C(O)-C_{6-12}$ 亞芳香基 $-C(O)-$ ，其中該亞芳香基係可選擇性地含 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、硝基或氨基之取代基；

a 和 b 分別為自 0 至 4 之整數；

d 和 e 分別為自 1 至 6 之整數；

d' 和 e' 分別為自 0 至 2 之整數；

X^1 及 Y^1 分別係選自無取代基(null)、氧、 $-NH-$ 、-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

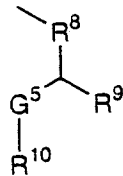
五、發明說明 ()

$N(C(O)C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 之族群中；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 分別係選自氧、亞甲基、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、 $-N[C(O)-C_{1-4} \text{ 烷基}]-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-NH-$ 、 $-O-C(O)-O-$ 、 $-NH-C(O)-NH$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、及 $-S(O)_n-$ ，其中 n 是 0、1、或 2；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及 R^7 分別係選自下列族群：

- (a) C_1 至 C_{20} 直鏈或支鏈烷基，其中該烷基係可選擇性地含鹵素、酮、羥基或烷氧基之取代基；
- (b) C_2 至 C_{20} 直鏈或支鏈烯基、炔基或二烯基，其係可選擇性地含鹵素、酮、羥基或烷氧基之取代基；及
- (c)



其中

R^8 是 C_{1-6} 直鏈或支鏈烷基或 C_{2-6} 直鏈或支鏈烯基、炔基或二烯基；

G^5 是選自氧、亞甲基、亞芳香基、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、 $-N(C(O)-C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-NH-$ 、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

O-C(O)-O-、-NH-C(O)-NH-、及-S(O)_n-，其中 n 是 0、1、或 2；

R⁹ 及 R¹⁰ 分別是選自下列族群：

- (i) C₁ 至 C₂₀ 直鏈或支鏈烷基，其中該烷基係可選擇性地含鹵素、酮、羥基或烷氧基之取代基；
- (ii) C₂ 至 C₂₀ 直鏈或支鏈烯基、炔基或二烯基，其係可選擇性地含鹵素、酮、羥基或烷氧基之取代基；

或是 G¹R²、G²R⁴、G³R⁵、及 G⁴R⁷ 之任一或二個可一起為一氫原子或羥基；

或其之藥學上可接受的鹽類；及

一藥學上可接受的載體、稀釋物、或輔劑。

依據此目的之較佳實施例係詳述於上述第一目的中。

本發明也係關於一新穎的免疫組合物，其係包含如上述之式 I 化合物、一抗原、及一藥學上可接受的載體、稀釋物、或輔劑。

免疫組合物可使用任何適當的抗原或疫苗組成，加上一本發明之佐劑化合物。在一較詳細的實施例中，這類免疫組合物可恰當地包含一滅活有機體，或一有機體之部分組成，例如一碳水化合物、蛋白質、或胜肽、或可編碼產生該組成之核苷酸。

一般來說，一抗原係與本發明之佐劑化合物一同被用

五、發明說明()

於一混合物中。在某些其他特定實施例中，使用共價結合在本發明佐劑化合物之一氨基酸、羧基、羥基、和或磷酸基團上的抗原，對某些應用而言，可能很有用。因此，本發明一治療有效組合物之明確配方，可以任何恰當可使該佐劑具生物可利用性，且對受測者安全、有效的方式來實施。

這類免疫組合物可包含至少一種可使用該疫苗之任何疾病或狀況之可作為疫苗的抗原性物質，但不限於下列：

- (A) 人類及動物之傳染性疾病，包括那些由細菌、病毒、寄生蟲(即，黴漿菌、黴菌、原生動物)及朊蛋白(prions)所引起的疾病；
- (B) 免疫反應對該疾病或病原菌之一自體因子有益，這些疾病或病原菌包括但不限於，阿茲海默症，其對澱粉樣蛋白 $\beta 42$ (amyloid $\beta 42$)免疫可能是有益的；胃逆流病，其對胃激素免疫可能是有益的；癌症，包括但不限於，黑色素瘤、前列腺及直腸癌，其對癌抗原免疫可能是有益的；及自體免疫異常，包括但不限於，糖尿病，其對胰島素免疫可能會降低或將針對胰島素分泌細胞之發炎反應導往別處；及
- (C) 非-病理情況，其中一免疫反應可能帶來欲求的功能變化或生理變化，例如，但不限於，因對hCG免疫所致之避孕效果。

一更深入的例子，本發明之免疫組合物可包含抗原或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

疫苗組成，其係對諸如天花、黃熱病、犬瘟熱、霍亂、禽痘、腥紅熱、白喉、破傷風、百日咳、流行性感冒、狂犬病、腮腺炎、HIV、水痘、風疹、麻疹、口蹄疫、及脊髓灰白質炎等疾病或狀況具藥學活性。

在所得的疫苗配方中，包含(i)一抗原，及(ii)至少一本發明之佐劑化合物，當該疫苗配方被免疫施用至宿主動物體、胚胎、或卵時，該抗原與本發明之佐劑化合物的量，都係能有效引發一免疫反應。

在一更深入的例子，本發明化合物可被共價鍵結至一疫苗抗原上，例如藉由一氨基、硫、羧基、羥基或磷酸基團。習知技藝人士在閱讀過本發明揭露內容後，將可輕易瞭解連接本發明佐劑組合物至疫苗抗原上的方法。該佐劑組合物可藉由下方法連接，包括 P. Hoffman et al., *Biol. Chem. Hopper-Sayler*, 1989, 370:575-582 ; K.-H. Wiesmuller et al., *Vaccine*, 1989, 7:29-33 ; K.-H. Wiesmuller et al., *Int. J. Peptide Protein Res.*, 1992, 40:255-260 ; J.-P. Defourt et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992, 89:3879-3883 ; T. Tohokuni et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116:395-396 ; F. Reichel, *Chem. Commun.*, 1997, 2087-2088 ; H. Kamitakahara, *Angrew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37:1524-1528 ; W. Dullenkopf et al., *Chem. Eur. J.*, 1999, 5:2432-2438 ; 其所有內容在此以參考文獻方式併入本文中。

所得包括(i)一抗原；及(ii)一佐劑化合物之疫苗配方，

五、發明說明()

經常被用來在動物體中誘發一免疫反應，藉由施用一有效量足以於該動物體內引發一抗體反應之該疫苗配方至該動物體內。

施用方式可包括使用適當手段和/或方法來傳送該佐劑、內含佐劑之疫苗、或佐劑和/或抗原，至宿主動物身體上之一或多個位置(corporeal loci)，這些佐劑和抗原在這些位置係具免疫刺激性。傳送模式可包括，但不限於，非經腸胃道的施用方式，例如皮下注射、經皮注射(transcutaneous)、鼻內施用(intranasal)、眼睛、經皮膚(transdermal)、皮內、腹膜內、陰道內、肺部、及經直腸施用，以及非注射方式，例如口服方式施用。

習知技藝者可於無需太多實驗的情況下，視與佐劑合用之特定抗原或藥劑、欲求療效及欲求生物活性期間而定，以傳統決定抗體效價及生物可利用性/生物相容性的技術，輕易地定出本發明佐劑及疫苗組合物之施用劑量速率及適當的施用劑量類型。

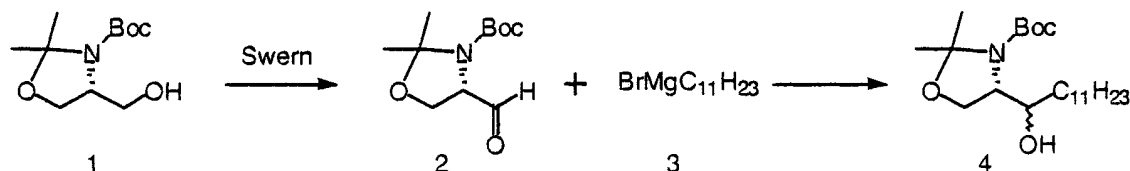
本發明佐劑可能可和其他恰當的藥學活性物或生理活性物(例如，抗原性物和/或其他具生物活性的物質)一起被施用至宿主動物體內。

本發明配方可包括其他額外的組成分，例如生理食鹽水、油、蠟烯、油-水分散液、脂肪微粒、及其他諸如 QS-21、胞壁胜肽(muramyl peptides)、弗德氏不完全佐劑(Freund's incomplete adjuvant)等等之佐劑。

五、發明說明 ()

合成實施例

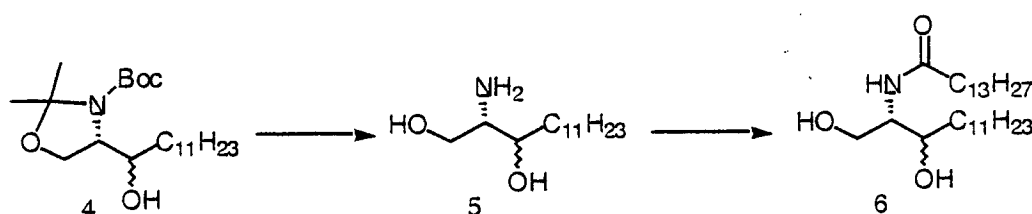
所有反應產物的 NMR 光譜及矽膠薄層色層分析 (TLC, silica gel thin layer chromatography) 結果，都很令人滿意。所有色層分析都係於矽膠上進行，並以 TLC 監測。所有已完成的反應也都經過 TLC 分析。且所有反應，除非另作說明，都是在室溫、氮氣下的環境中進行。所有的反應溶劑，除非另作說明，都是無水狀態。一般常規操作步驟 (work-up) 包括水溶液清洗、有機溶劑萃取、無水硫酸鈉乾燥及減壓去除溶劑。

實施例 1：製備 ER-805028

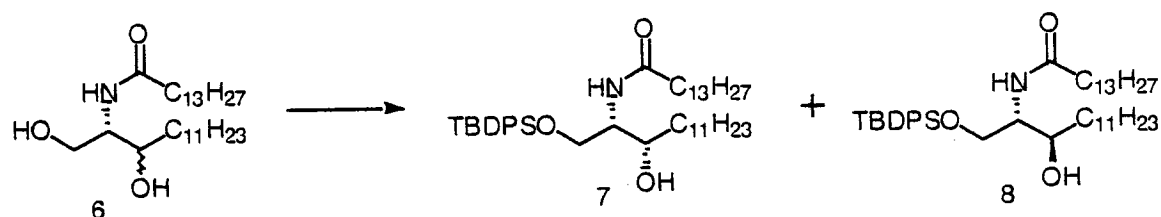
於 -78°C 、草醯氯 (0.65 毫升) 之二氯甲烷攪拌溶液中一滴滴加入 DMSO (1.1 毫升)，接著繼續攪拌 30 分鐘。一滴滴加入不對稱醇類 I (908 毫克 - 以文獻中已知的方法從 L-絲胺酸製備而成) 之二氯甲烷溶液 (5 毫升)，在 -40°C 至 -60°C 間攪拌 1 小時，之後再一滴滴加入三甲胺 (3.48 毫升)，在 1 小時內讓反應緩緩回溫至室溫。經一般常規操作步驟後，可得溶於 THF (20 毫升) 之粗產物醛 2，在 -20°C 下將其一滴滴地加入至先前所生成的十一烷基溴化鎂

五、發明說明 ()

3(鎂帶(132 毫克)及溶於 THF(4 毫升)之十一烷基溴(1.054 克)在 50°C、碘結晶催化劑下反應 3 小時而得)中。讓格那氏反應(Grignard reaction)回溫至室溫並攪拌 2 小時。經一般常規操作步驟及矽膠薄層色層分析後，可純化出產物 4(1.42 克)。



0°C 下，在產物 4(1.42 克)之甲醇(100 毫升)攪拌溶液中加入無水氯化氫氣體 10 分鐘，之後再將反應回溫至室溫。在混合物被濃縮至乾燥後，以 1N 的氫氧化鈉將粗產物之酸鹼值調成鹼性，再以乙酸乙酯萃取可得粗產物 5(509 毫克)。將粗產物 5(509 毫克)溶於 THF(4 毫升)後，加入飽和的碳酸氫鈉(8 毫升)，之後再於 0°C 下一滴滴加入十四烷醯氯(8 毫升)，然後劇烈攪拌 1 小時。經一般常規操作步驟及矽膠薄層色層分析後，可得產物 6(466 毫克)。

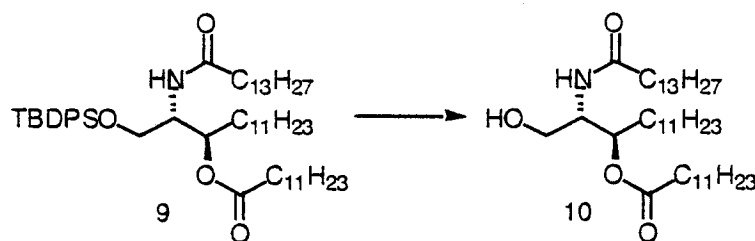


五、發明說明 ()

於產物 6(466 毫克)之二氯甲烷之攪拌溶液(10 毫升)中加入咪唑(105 毫克)，接著加入氯化叔-丁基二苯矽(302 毫克)。在室溫下攪拌 48 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得彼此可分開來的異構物 7(293 毫克)及異構物 8(235 毫克)。注意：藉由直接比對($^1\text{H-NMR}$ 等)由 17(詳述於下)所產生的非對稱異構物可定出此兩化合物之立體化學結構。

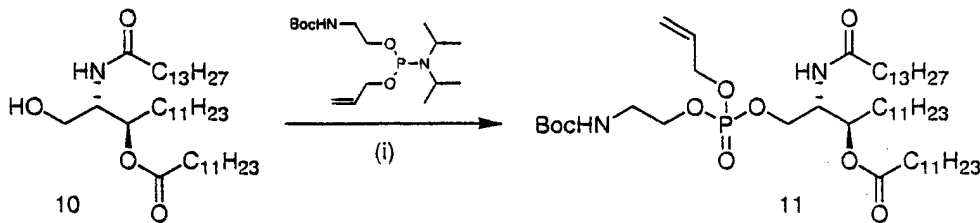


於化合物 8(154 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.5 毫升)中加入月桂酸(59 毫克)、1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基羰二醯亞胺氯化氫(EDC, 70 毫克)、N,N-4-二甲基氨基吡啶(DMAP, 3 毫克)。攪拌 16 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 9(197 毫克)。

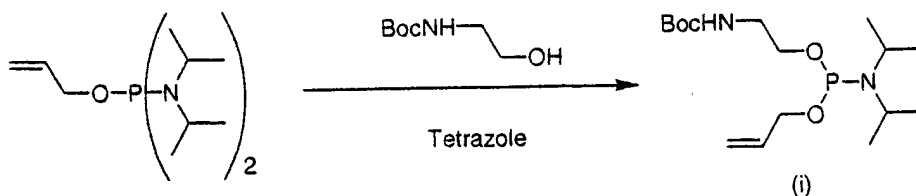


五、發明說明 ()

於化合物 9(197 毫克)之 THF(1.0 毫升)攪拌溶液中加入醋酸(20 毫克),接著在室溫下加入四-正-丁基氟化銨(88 毫克)。攪拌 16 小時後,將反應混合物淬熄並以矽膠色層分析法純化後,可得化合物 10(134 毫克)。



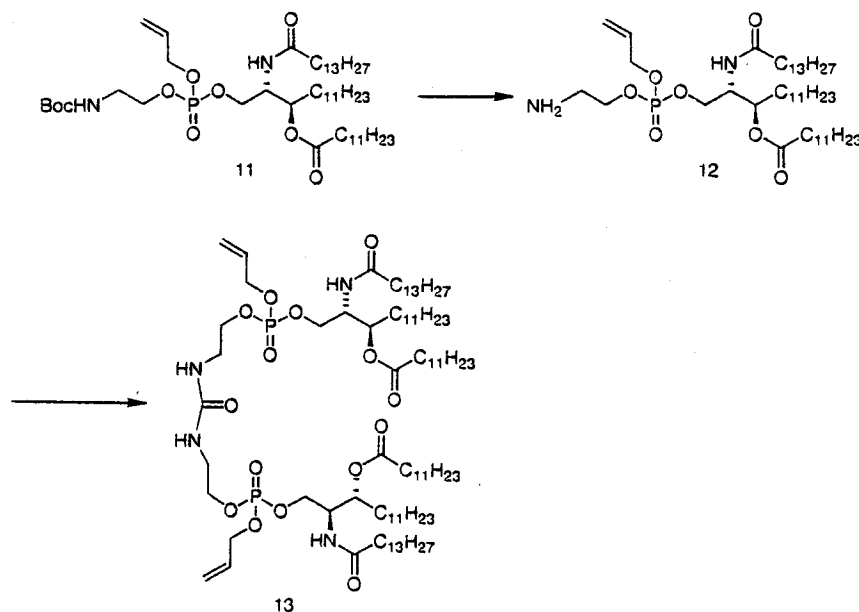
於化合物 10(134 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.8 毫升)中加入四唑(45 毫克),接著在 0°C 下加入磷酸化藥劑(i)(106 毫克)。攪拌 1 小時後,將反應混合物倒入一內含溶於 THF(1.0 毫升)及水(1.0 毫升)之發氧方(oxone)(204 毫克)的攪拌懸浮液中。在 0°C 下攪拌 1 小時後,經一般常規操作步驟及矽膠純化後,可得化合物 11(140 毫克)。



磷酸化藥劑(i)之製備如下,於室溫下,在一蒸餾之二異丙胺之二氯甲烷溶液(9.0 毫升)中加入四唑(4.51 克),

五、發明說明()

接著攪拌 1.5 小時。以每小時 6.5 毫升的速率一滴滴加入丙烯磷酸二醯胺(20.5 毫升)，接著繼續攪拌 3 小時。以每小時 8.4 毫升的速率在上述反應混合物中一滴滴加入加入 N-Boc-2-氨基乙醇(10.36 克)，接著繼續攪拌 18 小時。以矽賽土 545 過濾該白色懸浮液，並以 20 毫升二氯甲烷溶液進行沖洗。將濾液濃縮，接著以己烷(200 毫升)懸浮並過濾其中的殘餘物。將所得己烷濾液濃縮至乾並以兩分 10 毫升的甲苯溶液共沸可得油狀的粗產物(i)(21.54 克)。



於化合物 11(58 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.16 毫升)中加入三乙基矽烷(0.16 毫升)，接著在室溫下加入三氟醋酸(1.0 毫升)。攪拌 2 小時後，將溶劑濃縮並以甲苯溶液共沸至乾。將粗產物胺 12 溶於二氯甲烷(0.6 毫升)，加入飽和碳酸氫鈉(0.6 毫升)後，再於 0°C 下一滴滴地加入光氣(0.018 毫升溶於 1.93M 之甲苯溶液)。在室溫下攪

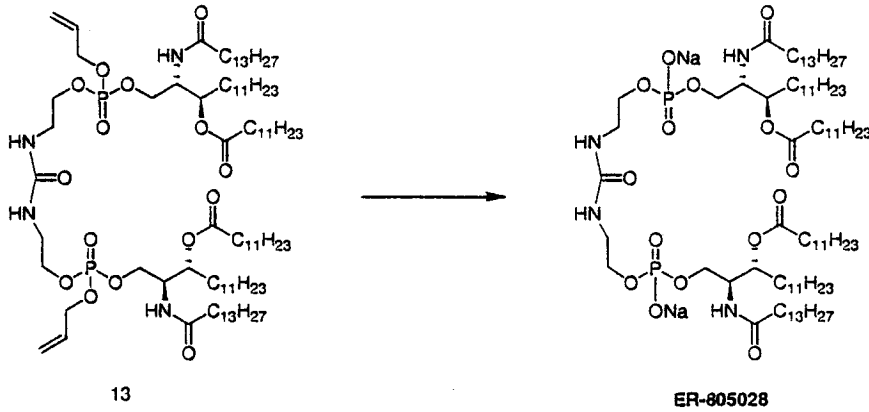
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

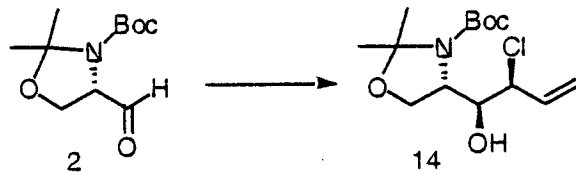
五、發明說明 ()

拌 2 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 15(55 毫克)。



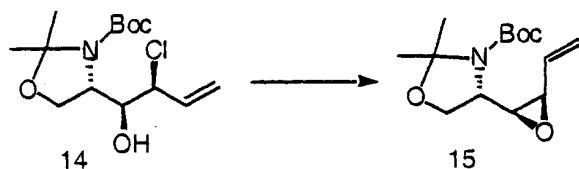
0°C 下，於化合物 13(55 毫克)之氯仿攪拌溶液(3 毫升)中加入苯基矽烷(56 毫克)及四(三苯基膦)化鈣(0)(54 毫克)。室溫下攪拌 1 小時後，以比例為 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液稀釋反應混合物，並繼續攪拌 30 分鐘。將混合物倒在 DEAE-纖維素上(20 毫升)，以溶於 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液(100 毫升)中逐漸升高濃度的醋酸銨洗出。經 HPLC(矽膠，以己烷：異丙醇：水之梯度溶液為沖洗液)純化後可得欲求產物 ER-805028(2.2 毫克)。

實施例 2：以專一非對稱法製備化合物 8

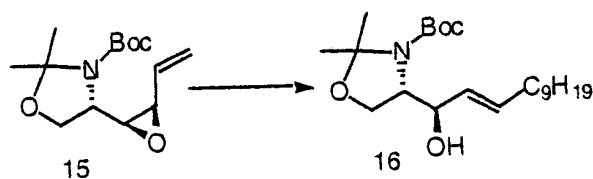


五、發明說明()

0°C 下，於二環己胺(634 毫克)之 THF 溶液中(5 毫升)加入正-丁基鋰(1.6M、2.19 毫升)。室溫下攪拌 1 小時後，在反應混合物中一滴滴加入丙烯氯及(+)-B-甲氧基二異松炭苯基硼(824 毫克)之乙醚溶液(10 毫升)並冷卻至 -95°C。反應混合物在 -95°C 下攪拌 1 小時後，加入三氟化硼乙醚鹽(827 毫克)。在 -95°C 下繼續攪拌 20 分鐘後，加入溶於乙醚(2 毫升)之醛 2(570 毫克)。讓最終反應物緩緩回溫至室溫，攪拌 12 小時後，以過氧化氫(9 毫升)及碳酸氫鈉(0.9 克)之甲醇溶液(4.5 毫升)及飽和的碳酸氫鈉溶液(2.5 毫升)將反應淬熄。經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 14(1.30 克)。



0°C 下，於化合物 14(1.30 克)之攪拌溶液中，加入 1,8-二咪唑雙環[5.4.0]十一-7-烯(1.77 克)的二氯甲烷(46 毫升)溶液。室溫下攪拌 72 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 15(300 毫克)。

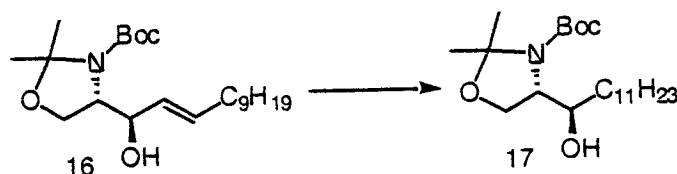


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

-78°C 下，於氰化銅(105 毫克)之 THF(30 毫升)攪拌溶液中，一滴滴加入辛基溴化鎂(2.0M, 0.74 毫升)，接著攪拌 15 分鐘，並繼續在室溫下攪拌 2 小時。將反應物溫度回到 -78°C 後，一滴滴加入化合物 15(198 毫克)之 THF(2 毫升)，繼續在 -78°C 下攪拌 1 小時，接著在 0°C 下攪拌 1 小時。經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 16(168 毫克)。



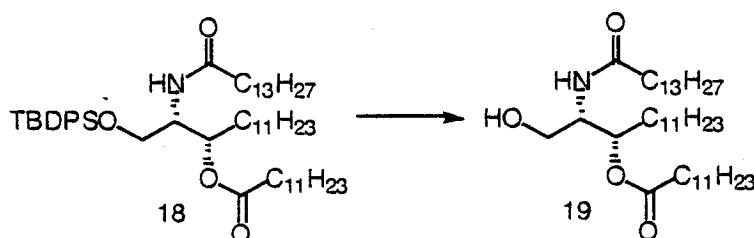
於化合物 16(168 毫克)之乙酸乙酯(50 毫升)中加入 10% 鈀/碳(10 毫克)，之後將反應混合物置於氫氣(60 psi)的環境下，並於室溫下搖盪 16 小時。過濾、濃縮並以矽膠純化可得化合物 17(30 毫克)。

以上述化合物 4 所使用的步驟將化合物 17 轉變成化合物 8 後，再定出異構物 7 及 8 之立體化學結構。

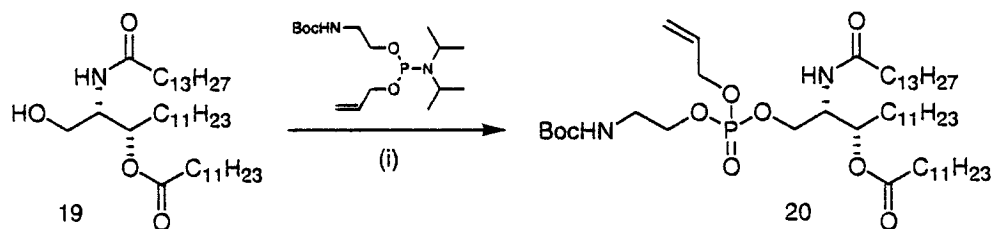
實施例 3：製備 ER-804874

五、發明說明 ()

於化合物 7(196 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.5 毫升)中加入月桂酸(73.5 毫克)、1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基羰二醯亞胺氯化氫(EDC, 87 毫克)及 N,N-4-二甲基氨基吡啶(DMAP, 3.5 毫克)。攪拌 16 小時後,經一般常規操作步驟及矽膠純化後,可得化合物 18(242 毫克)。

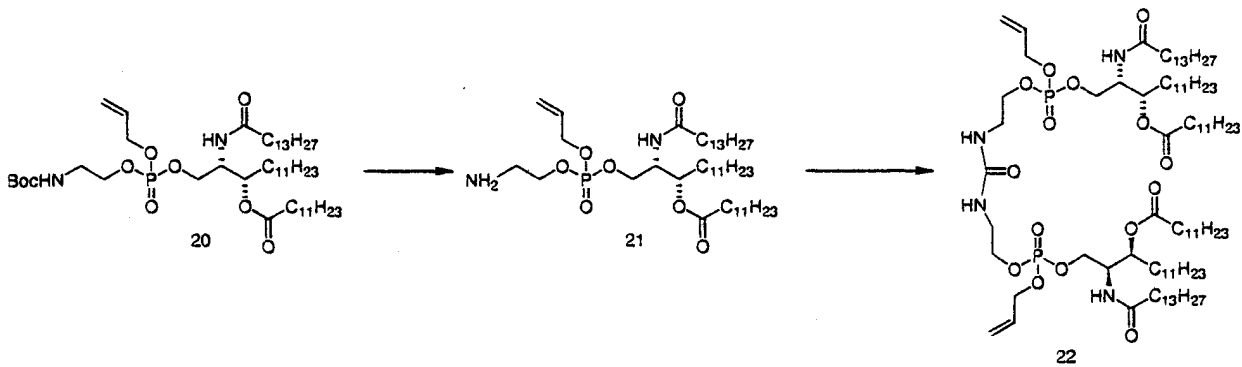


於化合物 18(242 毫克)之 THF(1.0 毫升)攪拌溶液中加入醋酸(25 毫克),接著在室溫下加入四-正-丁基氟化銨(109 毫克)。攪拌 16 小時後,將反應混合物淬熄並以矽膠色層分析法純化後,可得化合物 19(144 毫克)。



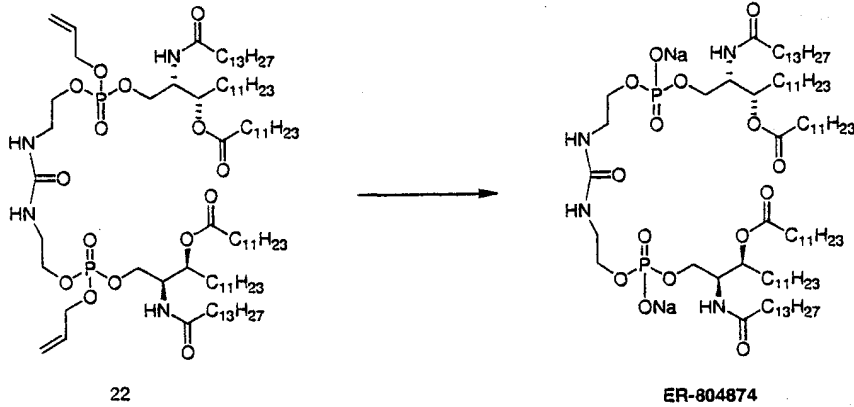
五、發明說明 ()

於化合物 19(108 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.8 毫升)中加入四唑(36 毫克)，接著在 0°C 下加入磷酸化藥劑(36 毫克)。攪拌 1 小時後，將反應混合物倒入一內含溶於 THF(1.0 毫升)及水(1.0 毫升)之發氧方(204 毫克)的攪拌懸浮液中。在 0°C 下攪拌 1 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 20(128 毫克)。



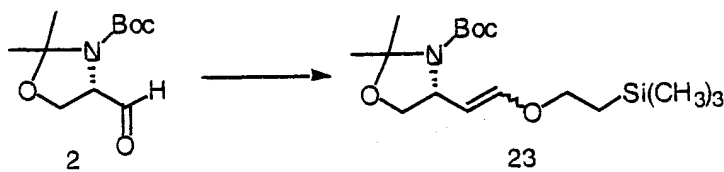
於化合物 20(40 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.16 毫升)中加入三乙基矽烷(0.11 毫升)，接著在室溫下加入三氟醋酸(1.0 毫升)。攪拌 2 小時後，將溶劑濃縮並以甲苯溶液共沸至乾。將粗產物胺 21 溶於二氯甲烷(0.5 毫升)，加入飽和的碳酸氫鈉(0.5 毫升)後，再於 0°C 下一滴滴地加入光氣(0.012 毫升、1.93M 之甲苯溶液)。在室溫下攪拌 2 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 22(31 毫克)。

五、發明說明 ()



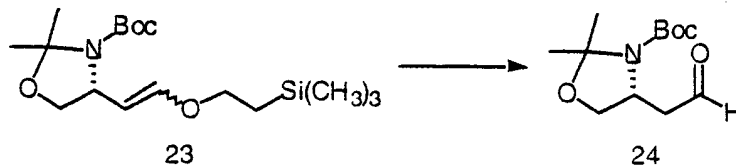
0°C 下，於化合物 22(31 毫克)之氯仿攪拌溶液(2 毫升)中加入苯基矽烷(12 μ l)及四(三苯基膦)化鈹(0)(32 毫克)。室溫下攪拌 1 小時後，以比例為 2:3:1 之氯仿：甲醇：水之溶液(5 毫升)稀釋反應混合物，並繼續攪拌 30 分鐘。將混合物倒在 DEAE-纖維素上(20 毫升)，以濃度(0.0 - 0.05M)逐漸升高且溶於 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液(100 毫升)的醋酸銨洗出。經 HPLC(矽膠，以己烷：異丙醇：水之梯度溶液為沖洗液)純化後，可得欲求產物 ER-804874(6.0 毫克)。

實施例 4：製備 ER-804666

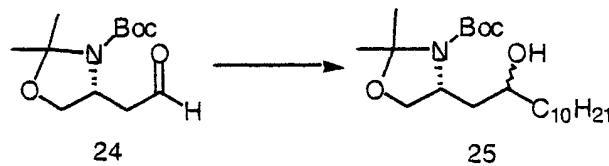


五、發明說明 ()

0°C 下，於氯化 [2-(三甲基矽基)乙氧甲基]三苯基膦 (1.54 克) 之 THF 攪拌溶液中 (10 毫升) 加入正-丁基鋰 (1.6M、2.19 毫升)，接著一滴滴加入化合物 2 (694 毫克) 之 THF 溶液 (5 毫升)。室溫下攪拌 1 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 23 (371 毫克)。

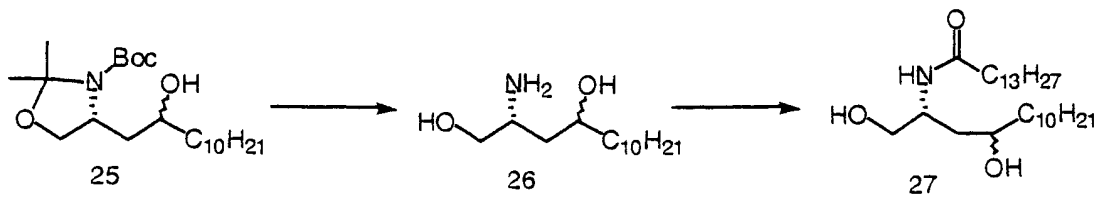


室溫下，將化合物 23 (400 毫克) 溶於醋酸 (5 毫升) 及水 (1 毫升) 之混合物中，並攪拌 4 小時。經濃縮及矽膠純化後，可得化合物 24 (112 毫克)。



0°C 下，於化合物 24 (112 毫克) 之 THF 攪拌溶液 (2 毫升) 中，加入溴化正-十一烷基鎂 (1.0M THF、0.6 毫升)。室溫下攪拌 2 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化可得化合物 25 (148 毫克)。

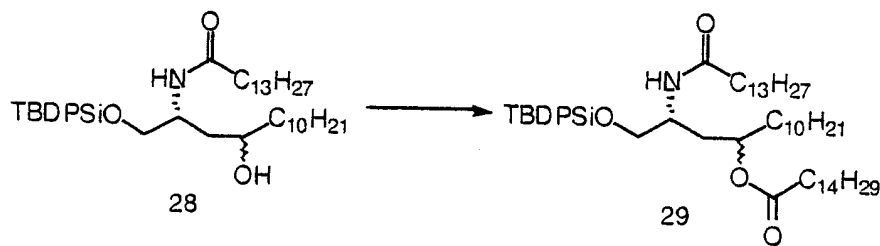
五、發明說明 ()



6°C 下，於化合物 25(148 毫克)之攪拌的甲醇溶液中(10 毫升)，加入無水氯化氫氣體 15 分鐘。於室溫下攪拌混合物 16 小時後，濃縮至乾可得粗產物 26(124 毫克)。將粗產物 26(124 毫克)溶於 0°C 之溶液中，接著加入飽和碳酸氫鈉(2 毫升)及十四烷醯氯(99 毫克)。室溫下攪拌 1 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化可得化合物 27(69 毫克)。



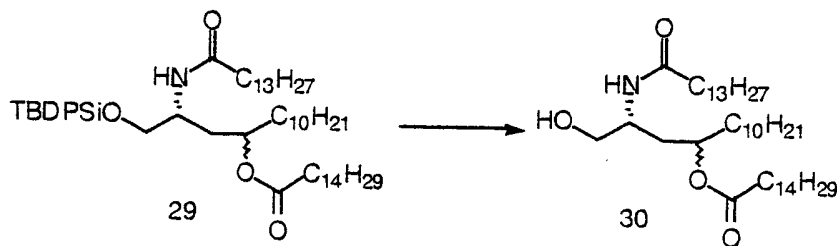
於化合物 27(69 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(10 毫升)中，加入咪唑(15.4 毫克)及氯化叔丁基二苯基矽(39 μl)。室溫下攪拌 48 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 28(95 毫克)。



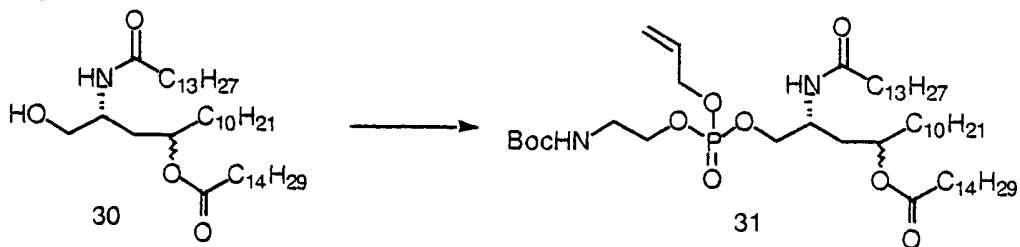
於化合物 28(95 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.5 毫升)

五、發明說明()

中，加入十五烷酸(95 毫克)、EDC(40 毫克)及 DMAP(2 毫克)。接著攪拌 16 小時。經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 29(121 毫克)。



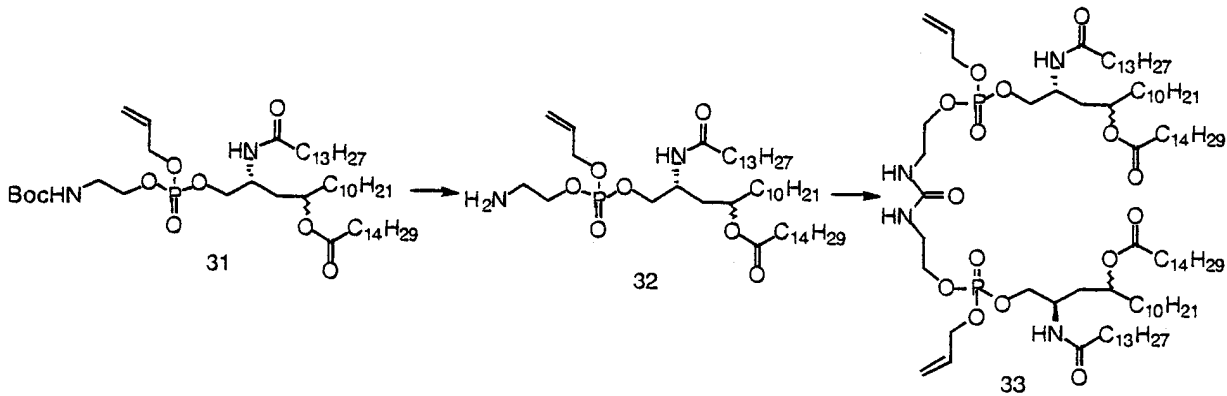
室溫下，於化合物 29(121 毫克)之 THF(1.0 毫升)中加入醋酸(18 毫克)及氟化四-正-丁基銨(73 毫克)。攪拌 16 小時，將反應混合物淬熄，經矽膠純化後可得化合物 30(81 毫克)。



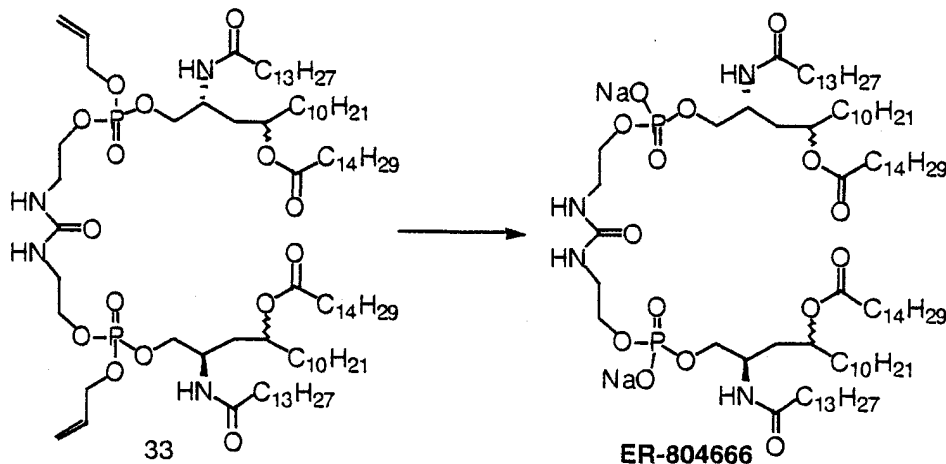
於化合物 30(134 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.6 毫升)中，加入四唑，接著再於 0°C 下加入磷酸化劑(60 毫克)。攪拌 1 小時後，將反應混合物倒入內含發氧方(148 毫克)之 THF(1.0 毫升)及水(1.0 毫升)的懸浮攪拌液中。0°C 下攪拌 1 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可

五、發明說明 ()

得化合物 31(100 毫克)。



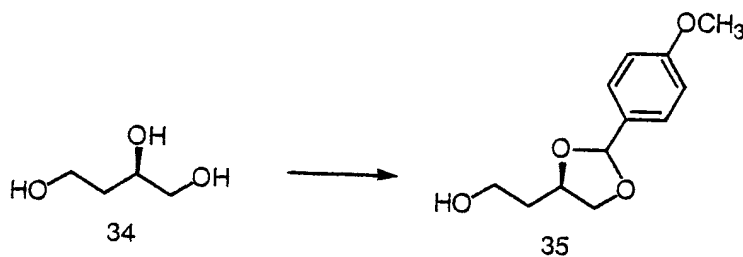
於化合物 31(100 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.1 毫升)中加入三乙基矽烷(0.1 毫升)，接著在室溫下加入三氟醋酸(1.0 毫升)。攪拌 2 小時後，將溶劑濃縮並以甲苯溶液共沸至乾。將粗產物胺 32 溶於二氯甲烷(0.5 毫升)，加入飽和的碳酸氫鈉(0.5 毫升)後，再於 0°C 下一滴滴地加入光氣(0.013 毫升溶於 1.93M 之甲苯溶液)。在室溫下攪拌 2 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 33(46 毫克)。



五、發明說明 ()

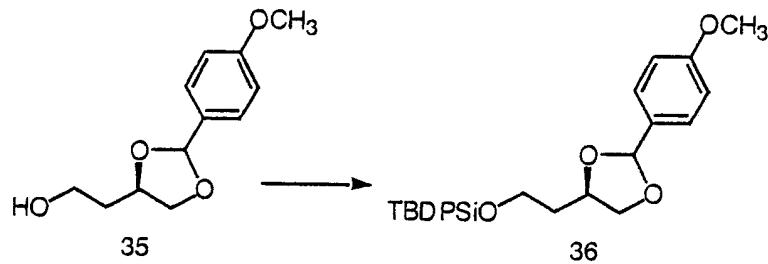
於化合物 33(46 毫克)之氯仿攪拌溶液(2 毫升)中加入苯基矽烷(16 微升)及四(三苯基膦)化鈹(0)(42 毫克)。室溫下攪拌 1 小時後，以比例為 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液(5 毫升)稀釋反應混合物，並繼續攪拌 30 分鐘。將混合物倒在 DEAE-纖維素上(20 毫升)，以溶於 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液(100 毫升)中逐漸升高濃度的醋酸銨(0.0-0.05M)洗出。經 HPLC(矽膠，以己烷：異丙醇：水之梯度溶液為沖洗液)純化後可得欲求產物 ER-804666(21.2 毫克)。

實施例 5：製備 ER-805274

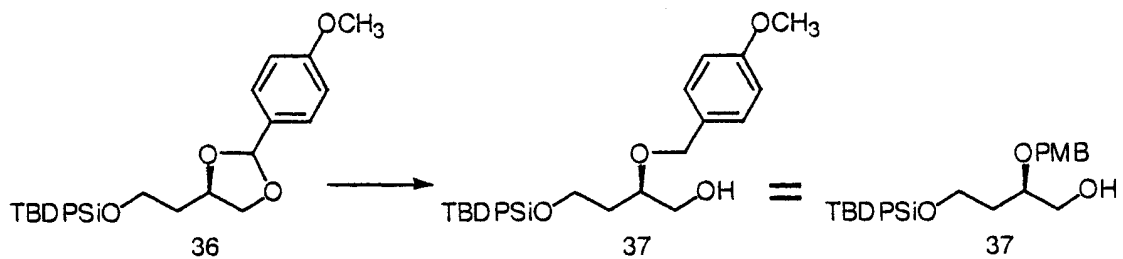


於市售之非對稱化合物 34(2.69 克)的二甲基甲醯胺(DMF-5 毫升)溶液中，加入 4-甲氧苯甲醛二甲基縮醛(6.19 克)及對-甲苯磺酸(0.65 克)。接著在室溫下攪拌 16 小時。經高真濃縮、一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 35(3.39 克)。

五、發明說明 ()

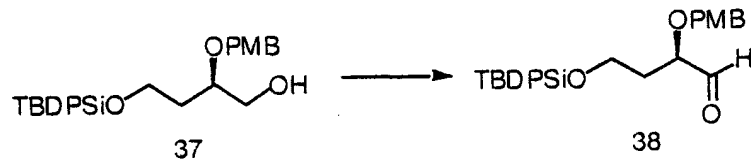


於化合物 35(1.78 克)之二氯甲烷攪拌溶液(25 毫升)中，加入咪唑(0.81 克)及氯化叔丁基二苯基矽(2.41 克)。室溫下攪拌 16 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 36(3.55 克)。

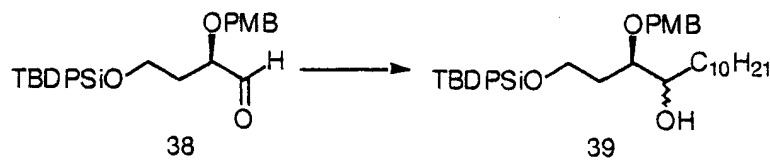


於化合物 36(3.55 克)之二氯甲烷攪拌溶液(35 毫升)中，於 -78°C 下，一滴滴加入氫化二異丁胺(DIBAL-1.0 M、31 毫升之己烷溶液)。 -78°C 下攪拌 2 小時後，以甲醇：水之溶液及接羅氏鹽(Rochell's salt)將反應淬熄。經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 37(725 毫克)。

五、發明說明()

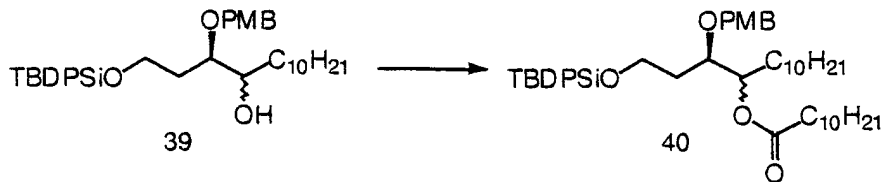


-78°C 下，於草酰氯(0.11 毫升)之二氯甲烷(8 毫升)溶液中，一滴滴加入 DMSO(0.17 毫升)，攪拌 30 分鐘。之後一滴滴加入化合物 37(378 毫克)之二氯甲烷(2 毫升)溶液，之後於 -40°C 及 -60°C 間攪拌 1 小時，一滴滴加入三乙胺(0.57 毫升)，讓反應溫度於 1 小時內回溫至室溫。經一般矽膠純化後可得化合物 38(332 毫克)。

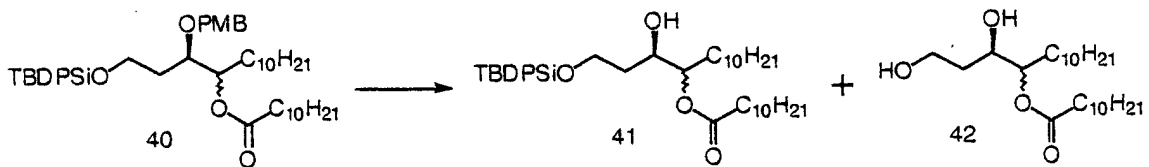


於 0°C、化合物 38(332 毫克)之 THF 攪拌溶液(5 毫升)中，一滴滴加入壬基溴化鎂(1.0M 之乙醚溶液-1.44 毫升)。室溫下攪拌 16 小時後，加入壬基溴化鎂(1.0M 之乙醚溶液-1.44 毫升)，並繼續攪拌 1 小時。經一般常規操作步驟及矽膠純化後可得化合物 39(238 毫克)。

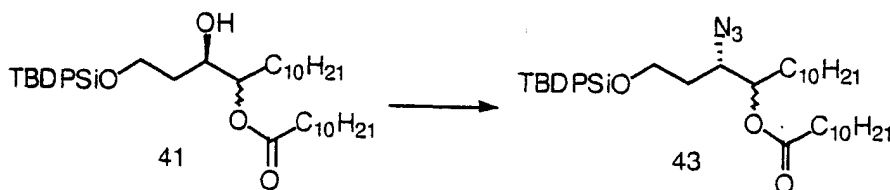
五、發明說明 ()



於化合物 39(238 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(4 毫升)中，加入十一烷酸(98 毫克)、EDC(125 毫克)、及 DMAP(4.4 毫克)。攪拌 16 小時後，再加入十一烷酸(75 毫克)、EDC(94 毫克)、及 DMAP(9 毫克)，並繼續攪拌 24 小時。經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 40(314 毫克)。

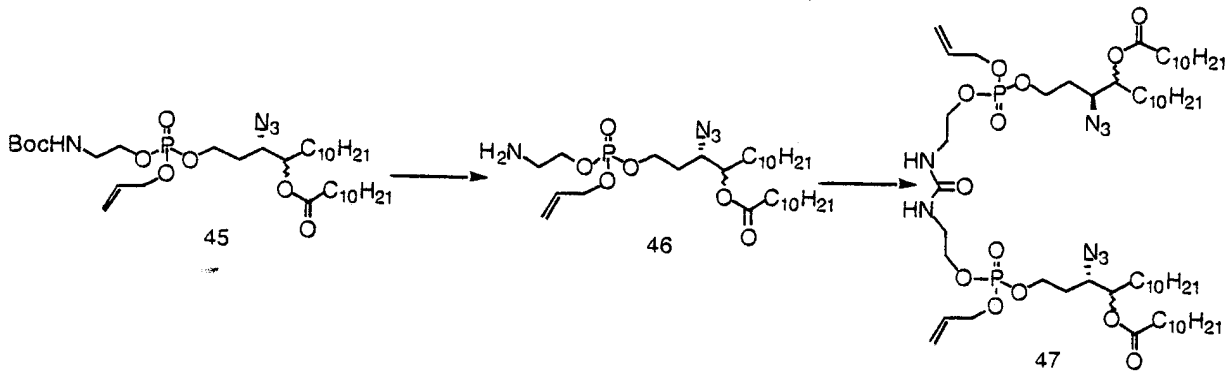


0°C 下，於化合物 40(577 毫克)之乙腈：水等於 5：1 之攪拌溶液(75 毫升)中，加入硝酸高銻銨(CAN, 1.23 克)。接著在室溫下攪拌反應混合物 72 小時，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 41(228 毫克)及 42(224 毫克)。

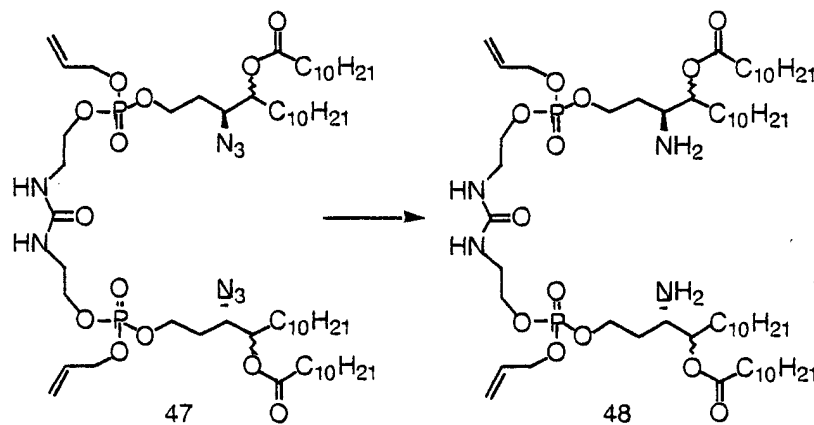


五、發明說明 ()

THF(1 毫升)及水(1 毫升)之攪拌懸浮液。0°C 下攪拌 1 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 45(73 毫克)。

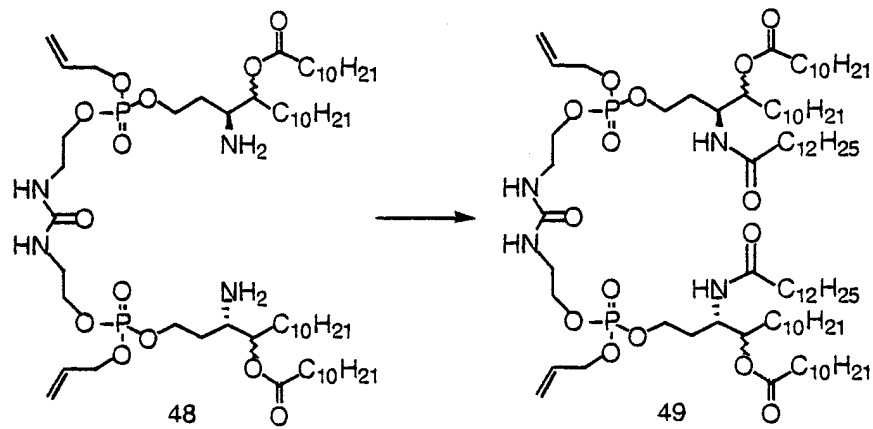


室溫下，於化合物 45(37 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.1 毫升)中，加入三乙基矽烷(0.09 毫升)及三氟醋酸(1 毫升)。攪拌 2 小時後，將溶劑濃縮並以甲苯溶液共沸至乾。將粗產物胺 46(33 毫克)溶於二氯甲烷(0.5 毫升)，加入飽和的碳酸氫鈉(0.5 毫升)後，再於 0°C 下一滴滴地加入光氣(0.013 毫升溶於 1.93M 之甲苯溶液)。在室溫下攪拌 2 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 47(35 毫克)。

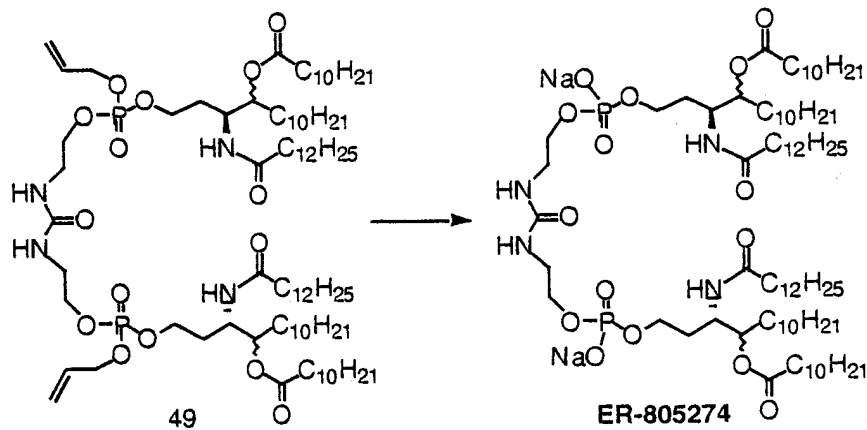


五、發明說明 ()

室溫下，於化合物 47(35 毫克)之攪拌溶液中，加入 $(\text{PhS})_3\text{SnH} \cdot \text{Et}_3\text{N}$ (0.5M, 0.34 毫升) 錯化物之二氯甲烷溶液。攪拌 1 小時後，以矽膠純化可得可立即用於下一步驟之化合物 48(29 毫克)。



於化合物 48(29 毫克)之二氯甲烷溶液(0.5 毫升)中加入十四烷酸(36 毫克)及 EDC(44 毫克)。攪拌 48 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 49(21 毫克)。



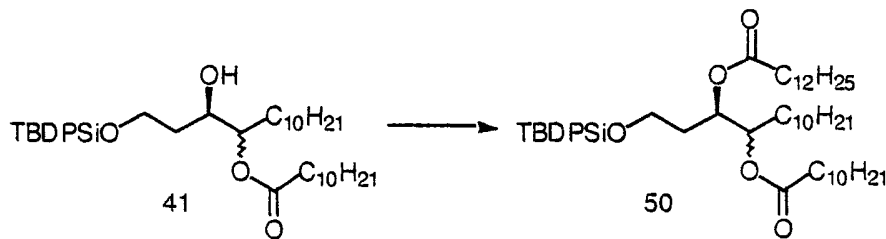
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

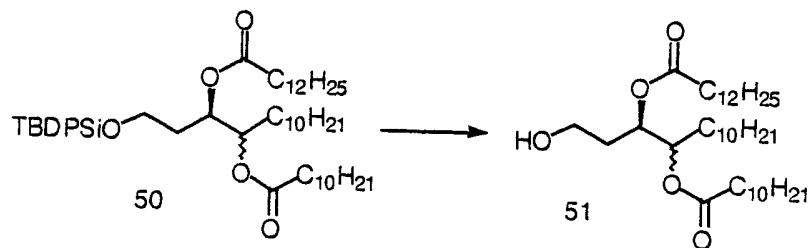
訂

五、發明說明 ()

0°C 下，於化合物 49(21 毫克)之氯仿溶液中(1.5 毫升)加入苯基矽烷(16 微升)及四(三苯基膦)化鈰(0)(18 毫克)。0°C 下攪拌 10 分鐘後，以比例為 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液(5 毫升)稀釋反應混合物，並繼續攪拌 30 分鐘。將混合物倒在 DEAE-纖維素上(20 毫升)，以溶於 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液(100 毫升)中逐漸升高濃度的醋酸銨(0.0-0.05M)洗出。經 HPLC(矽膠，以己烷：異丙醇：水之梯度溶液為沖洗液)純化後可得欲求產物 ER-805274(8.9 毫克)。

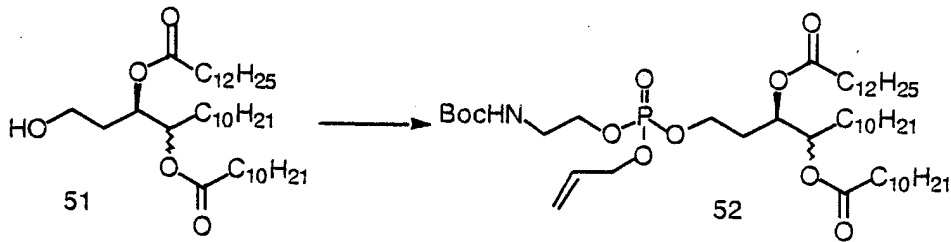
實施例 6：製備 ER-805271

於化合物 41(128 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(2 毫升)中，加入十四烷酸(83 毫克)、EDC(113 毫克)、及 DMAP(5 毫克)。攪拌 72 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 50(136 毫克)。

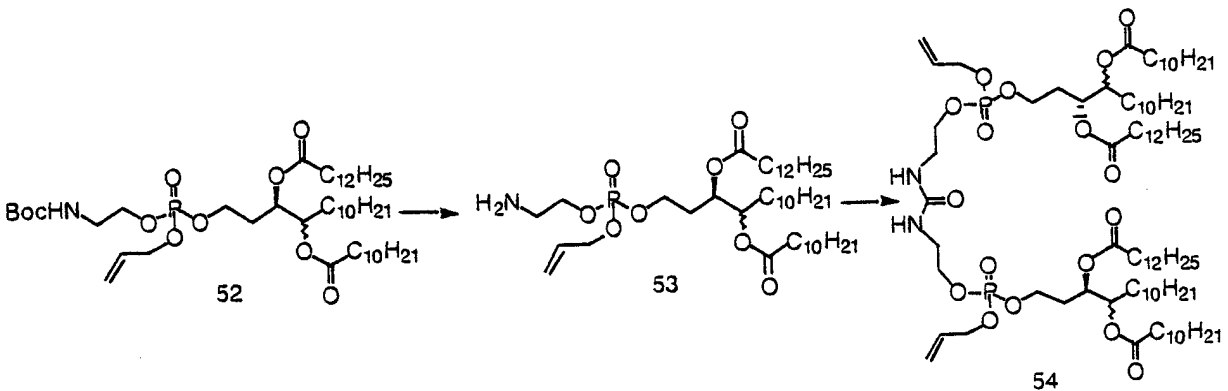


五、發明說明 ()

室溫下，於化合物 50(136 毫克)之 THF 溶液中，加入醋酸(14 毫克)及氟化四-正-丁基胺(63 毫克)。攪拌 16 小時後，將反應混合物淬熄後，以矽膠純化後可得化合物 51(82 毫克)。



0°C 下，於化合物 51(82 毫克)之二氯甲烷溶液中，加入四唑(37 毫克)及磷酸化劑(89 毫克)。攪拌 2 小時，將反應混合物倒入內含發氧方(330 毫克)之 THF(1 毫升)及水(1 毫升)之攪拌懸浮液。0°C 下攪拌 2 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 52(70 毫克)。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

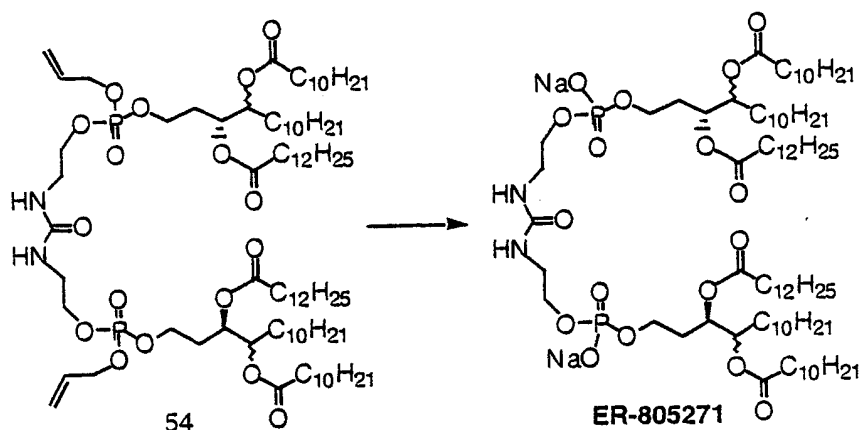
裝

訂

線

五、發明說明()

室溫下，於化合物 52(70 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.1 毫升)中，加入三乙基矽烷(0.13 毫升)及三氟醋酸(1 毫升)。攪拌 2 小時後，將溶劑濃縮並以甲苯溶液共沸至乾。將粗產物胺 53(40 毫克)溶於二氯甲烷(0.5 毫升)，加入飽和的碳酸氫鈉(0.5 毫升)後，再於 0°C 下一滴滴地加入光氣(0.013 毫升溶於 1.93M 之甲苯溶液)。在室溫下攪拌 2 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 54(24 毫克)。



0°C 下，於化合物 54(24 毫克)之氯仿(1.5 毫升)溶液中，加入苯基矽烷(17 毫克)及四(三苯基磷)化鈹(0)(18 毫克)。0°C 下攪拌 10 分鐘後，以比例為 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液(5 毫升)稀釋反應混合物，並繼續攪拌 30 分鐘。將混合物倒在 DEAE-纖維素上(20 毫升)，以溶於 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液(100 毫升)中逐漸升高濃度的醋酸銨(0.0-0.05M)洗出。經 HPLC(矽膠，以己烷：異丙醇：

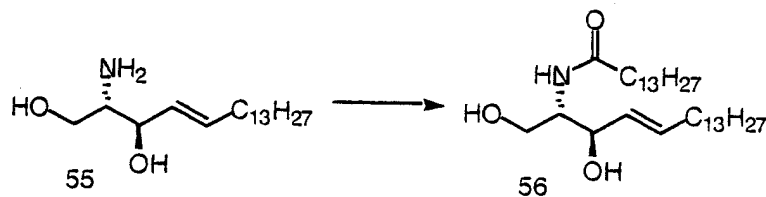
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

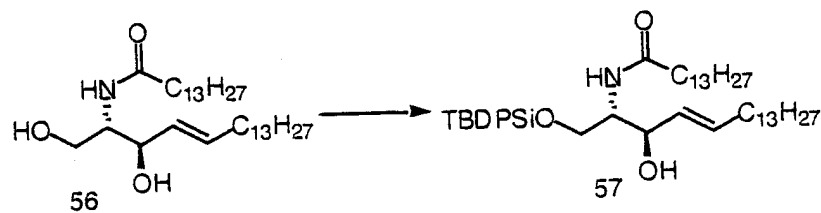
訂

五、發明說明 ()

水之梯度溶液為沖洗液)純化後可得欲求產物 ER-805271(3.3 毫克)。

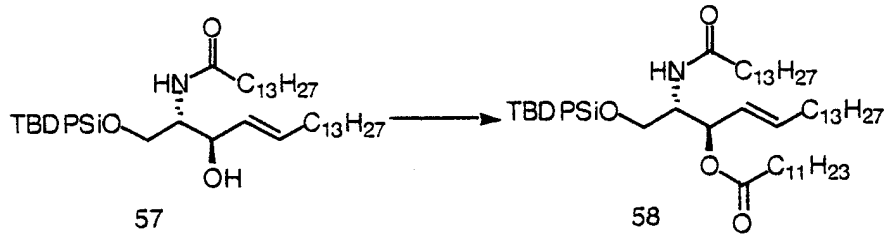
實施例 7：製備 ER-805270

0°C 下，於一般市售之 D-神經氨醇硫酸鹽 55(120 毫克)之二氯甲烷攪拌懸浮液(5 毫升)中，一滴滴加入碳酸氫鈉(2.5 毫升)及十四烷醯氯(99 毫克)。室溫下攪拌 16 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 56(183 毫克)。

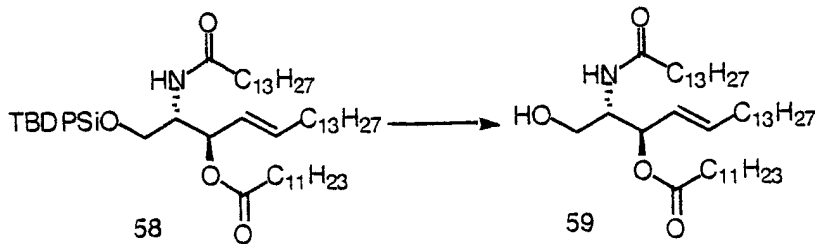


於化合物 56(183 毫克)之二氯甲烷攪拌液(3.6 毫升)中，加入咪唑及氯化叔-丁二苯矽(109 毫克)。在室溫下攪拌反應混合物 16 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 57(193 毫克)。

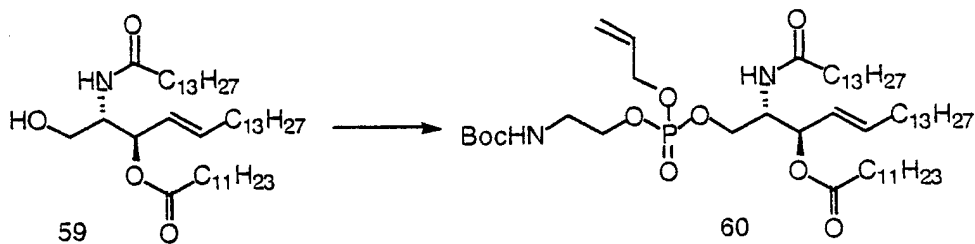
五、發明說明 ()



於化合物 57(193 毫克)之二氯甲烷攪拌液(0.5 毫升)中，加入十二烷酸(74 毫克)、EDC(70 毫克)、及 DMAP(4 毫克)。攪拌反應混合物 16 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠色層層析法純化後，可得化合物 58(219 毫克)。



室溫下，於化合物 58(219 毫克)之 THF(1 毫升)攪拌液中，加入醋酸及氟化四-正-丁基銨(93 毫克)。攪拌 48 小時後，將反應混合物淬熄並以矽膠色層層析法純化後，可得化合物 59(140 毫克)。



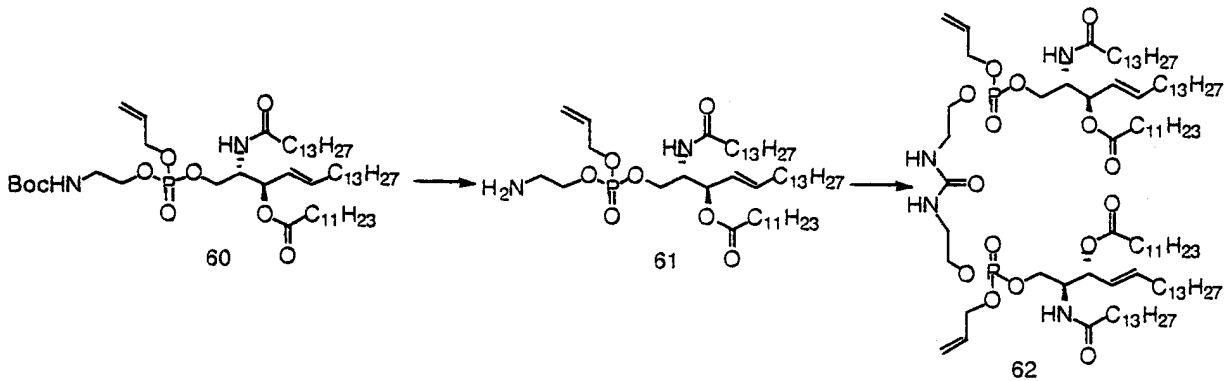
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

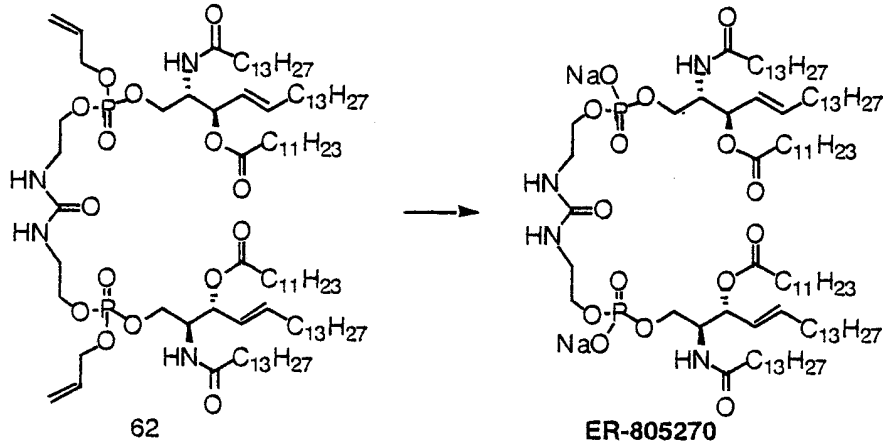
五、發明說明 ()

0°C 下，於化合物 59(140 毫克)之二氯甲烷攪拌液(1 毫升)中，加入四唑(42 毫克)及磷酸化劑(100 毫克)。攪拌 2 小時，將反應混合物倒入內含發氧方(369 毫克)之 THF(1 毫升)及水(1 毫升)之攪拌懸浮液。室溫下繼續攪拌 16 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 60(152 毫克)。



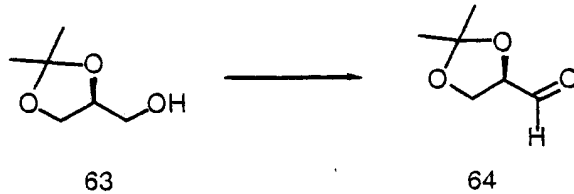
室溫下，於化合物 60(152 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.2 毫升)中，加入三乙基矽烷(0.12 毫升)及三氟醋酸(1 毫升)。攪拌 1 小時後，將溶劑濃縮並以甲苯溶液共沸至乾。將粗產物胺 61 溶於二氯甲烷(0.6 毫升)，加入飽和的碳酸氫鈉(0.6 毫升)後，再於 0°C 下一滴滴地加入光氣(0.014 毫升溶於 1.93M 之甲苯溶液)。在室溫下攪拌 2 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 62(44 毫克)。

說明 ()



0°C 下，於化合物 62(44 毫克)之氯仿(2 毫升)溶液中，加入苯基矽烷(40 微升)及四(三苯基膦)化鈣(0)(23 毫克)。攪拌 1 小時後，以比例為 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液(5 毫升)稀釋反應混合物，並繼續攪拌 30 分鐘。將混合物倒在 DEAE-纖維素上(20 毫升)，以溶於 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液(100 毫升)中逐漸升高濃度的醋酸銨(0.0-0.05M)洗出。經 HPLC(矽膠，以己烷：異丙醇：水之梯度溶液為沖洗液)純化後可得欲求產物 ER-805270(7.1 毫克)。

實施例 8：製備 ER-805328



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

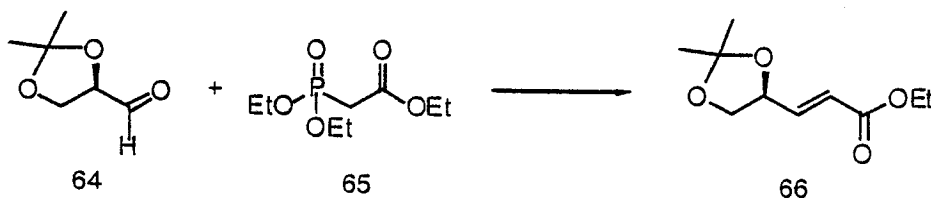
裝

訂

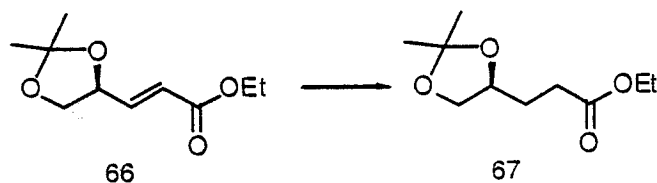
線

五、發明說明()

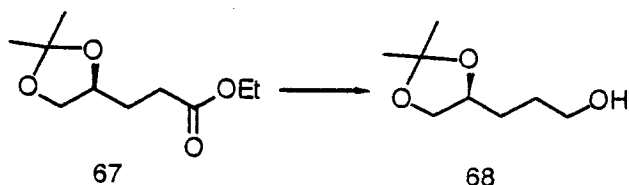
-78°C 下，於草醯氯(0.66 毫升)之二氯甲烷攪拌懸浮液(20 毫升)中，一滴滴加入 DMSO(1.06 毫升)。攪拌 15 分鐘後，一滴滴加入市售具保護基之甘油 63(0.62 克)的二氯甲烷溶液(5 毫升)，之後繼續攪拌 30 分鐘。一滴滴加入三乙胺(3.5 毫升)，接著讓反應混合物慢慢回溫至室溫，並以稀釋的 HCl 溶液進行一般常規操作步驟。可得能用於下一製備步驟之粗產物醛 64。



0°C 下，於氫化鈉(0.144 克)之甲苯溶液中(30 毫升)，一滴滴加入磷酸酯 65(1.2 毫升)，在室溫下攪拌 15 分鐘。冷卻至 0°C 後，一滴滴加入粗產物醛 64(0.62 克)之甲苯溶液(5 毫升)，並繼續在室溫下攪拌 2 小時。經一般常規操作步驟後，經矽膠純化後，可得化合物 67(4 克)。

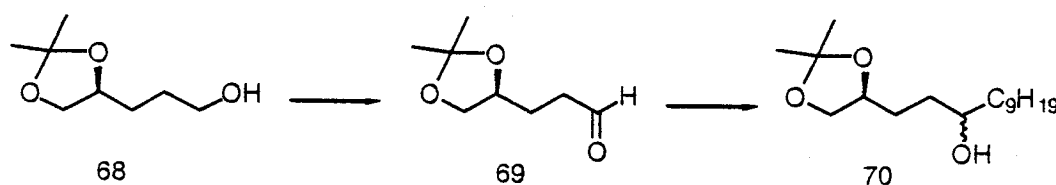


室溫下，於化合物 66(3.80 克)之乙酸乙酯溶液中(100 毫升)中加入 10%碳化鉑(100 毫克)，之後將混合物置於氫氣下並搖晃小時。過濾、濃縮後可得粗產品 67(4 克)。

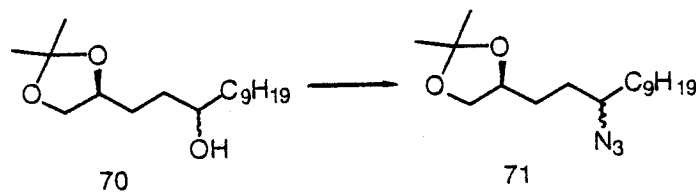


五、發明說明()

0°C 下，於化合物 67(4 克)之己烷溶液(100 毫升)中，一滴滴加入 DIBAL(1.0M 之己烷溶液，40 毫升)。於 0°C 下攪拌 20 分鐘後，以甲醇：水之溶液及按羅氏鹽(Rochell's salt)將反應淬熄。經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 68(2.66 克)。

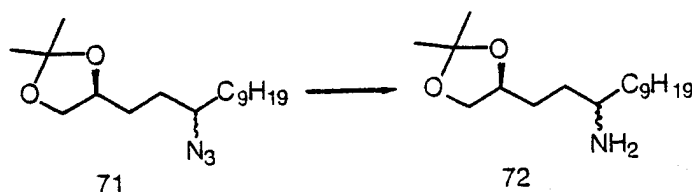


-78°C 下，於草酸氯(2.46 毫升)之二氯甲烷(100 毫升)溶液中，一滴滴加入 DMSO(4 毫升)，攪拌 30 分鐘。之後一滴滴加入化合物 68(2.828 克)之二氯甲烷(10 毫升)溶液，之後於 -40°C 及 -60°C 間攪拌 1 小時，再一滴滴加入三乙胺(13.2 毫升)，讓反應溫度於 1 小時內回溫至室溫。經一般常規操作步驟及矽膠純化後可得粗產物醛 69(3.02 克)，將其溶於 THF(20 毫升)中，並於室溫下將其一滴滴加入至壬基溴化鎂(4.14 克)之 THF 溶液中(3.82 毫升)。繼續攪拌 1 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後可得產物 70(2.27 克)。

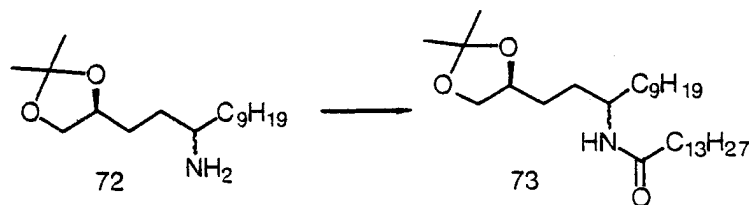


五、發明說明 ()

室溫下，於化合物 70(1.13 克)之 THF(40 毫升)攪拌溶液中，加入三苯基膦(1.55 克)、疊氮二苯基膦(1.63 克)、及偶氮二羧二乙酯(DEAE, 1.03 克)。攪拌 15 分鐘後，加入三苯基膦(1.04 克)、疊氮二苯基膦(1.09 克)、及偶氮二羧二乙酯(DEAE, 0.69 克)至混合物中，將最終混合物攪拌 20 分鐘，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得粗產物 71(1.83 克)。



室溫下，於化合物 71(1.83 克)之攪拌溶液中，加入 $(\text{PhS})_3\text{SnH} \cdot \text{Et}_3\text{N}$ (0.5M, 20 毫升)錯化物之二氯甲烷溶液。攪拌 20 分鐘後，以矽膠純化可得可立即用於下一步驟之化合物 72(2.01 克)。



0°C 下，於化合物 72(2.01 克)之 THF 攪拌溶液(15 毫升)中，加入飽和碳酸氫鈉(30 毫升)，並一滴滴加入十四

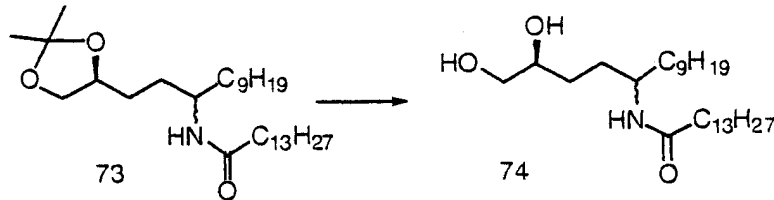
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

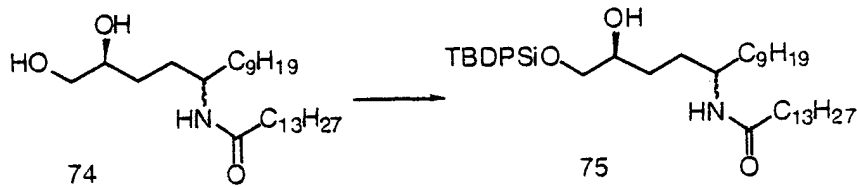
訂

五、發明說明()

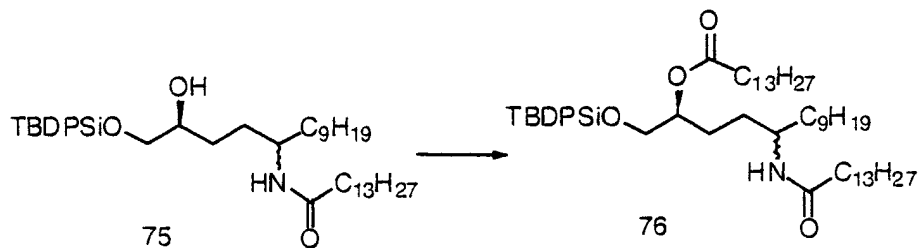
烷醯氯(1.74 克)。室溫下攪拌 30 分鐘後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得粗產物 73(1.58 克)。



室溫下，於化合物 73(785 毫克)之 THF 攪拌溶液(8 毫升)中，加入 HCl(2.4N, 10 毫升)。攪拌 2 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得粗產物 74 (667 毫克)。



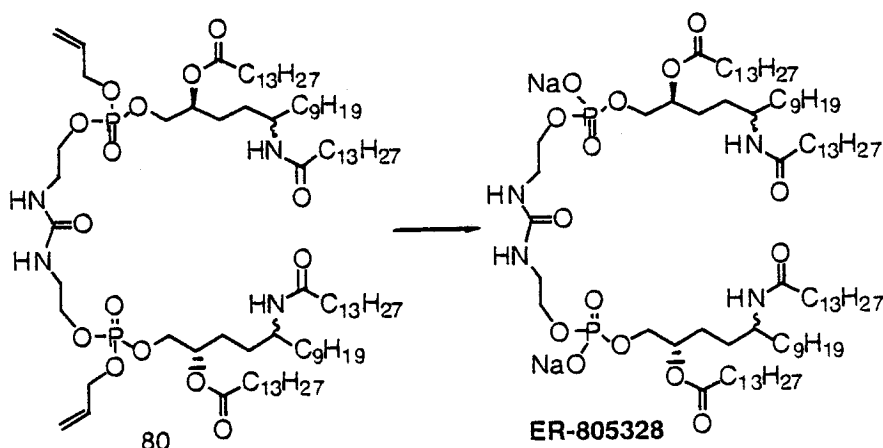
室溫下，於化合物 71(667 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(16 毫升)中，加入咪唑(161 毫克)，接著加入氯化叔-丁基二苯矽(435 毫克)。在室溫下攪拌 48 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 72(850 毫克)。



室溫下，於化合物 72(106 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.5 毫升)中，加入十四烷酸(42 毫克)及 EDC(4 毫克)。攪拌 16 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 73(132 毫克)。

五、發明說明()

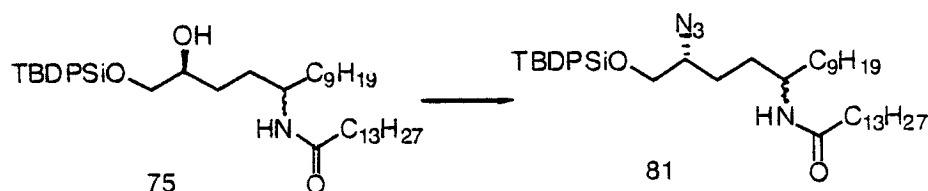
室溫下，於化合物 75(65 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.1 毫升)中，加入三乙基矽烷(82 毫克)及三氟醋酸(1 毫升)。攪拌 2 小時後，將溶劑濃縮並以甲苯溶液共沸至乾。將粗產物胺 76 溶於二氯甲烷(0.7 毫升)，加入飽和的碳酸氫鈉(0.7 毫升)後，再於 0°C 下一滴滴地加入光氣(0.019 毫升溶於 1.93M 之甲苯溶液)。在室溫下攪拌 2 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 77(50 毫克)。



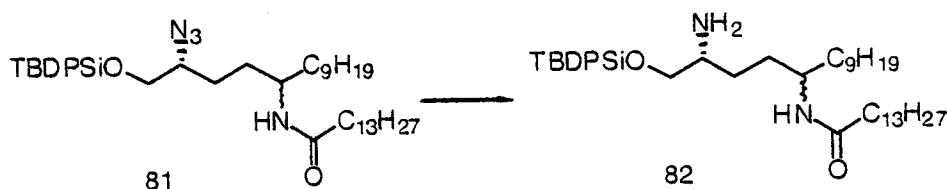
0°C 下，於化合物 77(50 毫克)之氯仿溶液(3 毫升)中加入苯基矽烷(32 毫克)及四(三苯基膦)化鈹(0)(26 毫克)。室溫下攪拌 1 小時後，以比例為 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液(5 毫升)稀釋反應混合物，並繼續攪拌 30 分鐘。將混合物倒在 DEAE-纖維素上(20 毫升)，以溶於 2:3:1

五、發明說明 ()

之氣仿：甲醇：水溶液(100 毫升)中逐漸升高濃度的醋酸銨(0.0-0.05M)洗出。經 HPLC(矽膠，以己烷：異丙醇：水之梯度溶液為沖洗液)純化後可得欲求產物 ER-805328(38 毫克)。

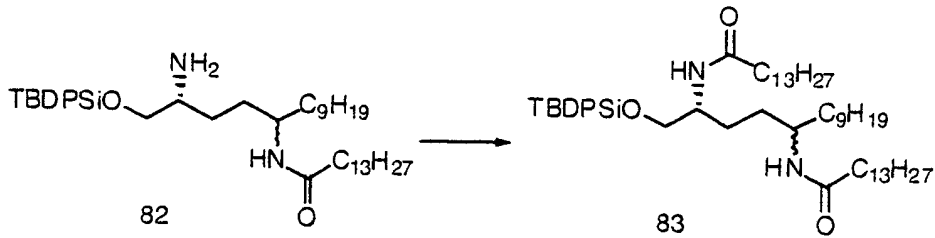
實施例 9：製備 ER-805329

室溫下，於化合物 75(0.14 克)之 THF 攪拌溶液(3 毫升)中，加入三苯基膦(0.159 克)、疊氮二苯基膦(0.167 克)、及偶氮二羧二乙酯(DEAE, 0.105 克)。攪拌 1 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得可立即用於下一步驟之粗產物 81(0.14 克)。

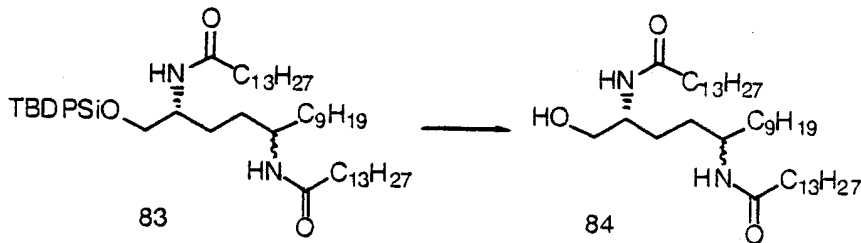


室溫下，於化合物 81(0.14 克)中加入 $(\text{PhS})_3\text{SnH} \cdot \text{Et}_3\text{N}$ (0.5M, 5 毫升)錯化物之二氯甲烷溶液。攪拌 20 分鐘後，以矽膠純化可得可立即用於下一步驟之化合物 82(0.14 克)。

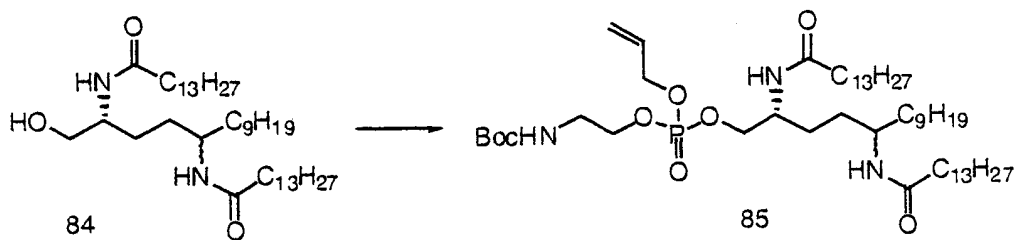
五、發明說明 ()



室溫下，於化合物 82(0.14 克)之二氯甲烷攪拌溶液(2 毫升)中，加入十四烷酸(92 毫克)及 EDC(116 毫克)。攪拌 16 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 83(190 毫克)。

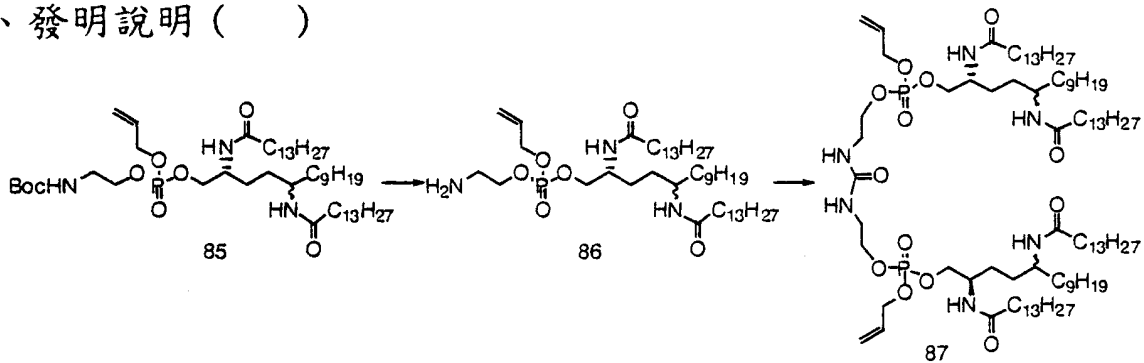


室溫下，於化合物 83(190 毫克)之 THF(2 毫升)溶液中，加入醋酸(20 毫克)及氟化四-正-丁基胺(89 毫克)。攪拌 16 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 84(104 毫克)。

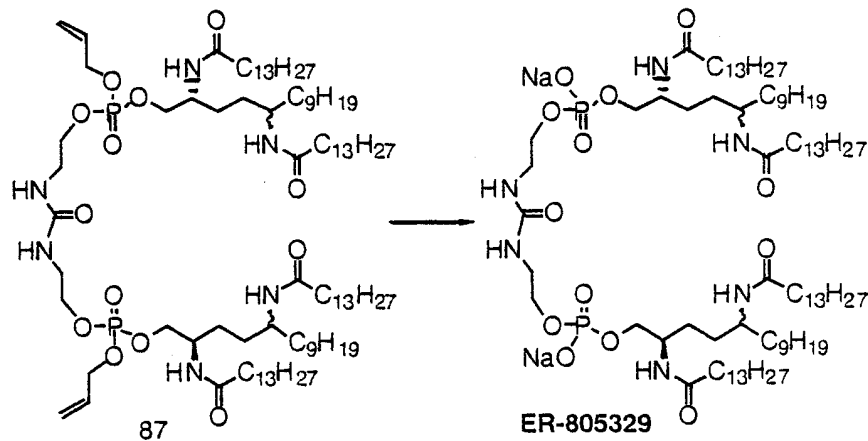


0°C 下，於化合物 84(104 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.8 毫升)中，加入四唑(42 毫克)及磷酸化劑(100 毫克)。攪拌 1 小時，將反應混合物倒入內含發氧方(615 毫克)之 THF(2 毫升)及水(2 毫升)之攪拌懸浮液。0°C 下攪拌 1 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 85(82 毫克)。

五、發明說明 ()



室溫下，於化合物 85(82 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.1 毫升)中，加入三乙基矽烷(103 毫克)及三氟醋酸(1 毫升)。攪拌 2 小時後，將溶劑濃縮並以甲苯溶液共沸至乾。將粗產物胺 86 溶於二氯甲烷(0.8 毫升)，加入飽和的碳酸氫鈉(0.8 毫升)後，再於 0°C 下一滴滴地加入光氣(0.023 毫升溶於 1.93M 之甲苯溶液)。在室溫下攪拌 2 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 87(63 毫克)。



0°C 下，於化合物 87(63 毫克)之氯仿溶液(3 毫升)中加入苯基矽烷(40 毫克)及四(三苯基膦)化鈹(0)(33 毫克)。室溫下攪拌 1 小時後，以比例為 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液(5 毫升)稀釋反應混合物，並繼續攪拌 30 分鐘。將混合物倒在 DEAE-纖維素上(20 毫升)，以溶於 2:3:1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

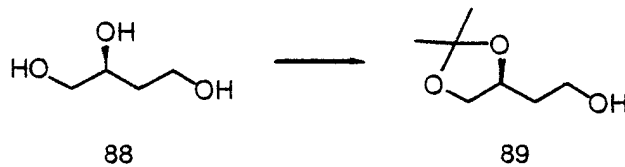
裝

訂

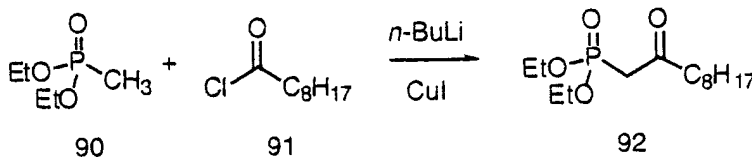
五、發明說明 ()

之氯仿：甲醇：水溶液(100 毫升)中逐漸升高濃度的醋酸銨(0.0-0.05M)洗出。經 HPLC(矽膠，以己烷：異丙醇：水之梯度溶液為沖洗液)純化後可得欲求產物 ER-805329(5.1 毫克)。

實施例 10：製備 ER-805517



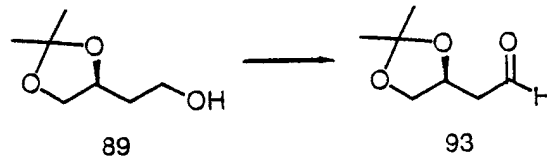
室溫下，於市售之非對稱化合物 88(3.18 克)的丙酮(100 毫升)溶液中，加入 2,2-二甲氧丙烷(4.05 毫升)及對-甲苯磺酸(0.57 克)，接著在室溫下攪拌 72 小時。經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 89(3.67 克)。



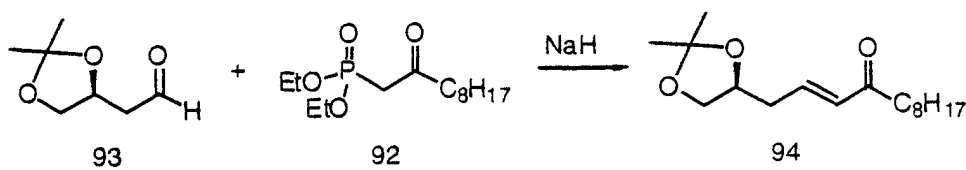
-78°C 下，於磷酸甲酯 90(4.56 克)之 THF 攪拌溶液(100 毫升)中，一滴滴加入正-丁基鋰(1.6M 之己烷溶液，18.8 毫升)。攪拌 5 分鐘後，加入碘化銅(I)(5.7 克)，並繼續在 -5°C 下攪拌 2 小時。一滴滴加入酸之氯化物 91(5.31 克)

五、發明說明 ()

至澄清的黃色混合物中，之後於室溫下繼續攪拌 1 小時。
經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 92(7.28 克)。



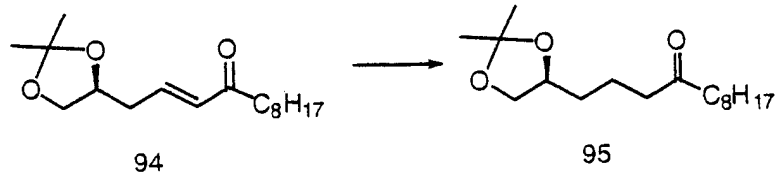
於 -78°C 、草酰氯(2.54 克)之二氯甲烷攪拌溶液(65 毫升)中，一滴滴加入 DMSO(2.83 毫升)，接著繼續攪拌 30 分鐘。一滴滴加入化合物 89(1.90 克)之二氯甲烷溶液(5 毫升)，在 -40°C 至 -60°C 間攪拌 1 小時，之後再一滴滴加入三甲胺(9.04 毫升)，在 1 小時內讓反應緩緩回溫至室溫。經一般常規操作步驟後，可得無需進一步純化即能用於下一製備步驟之粗產物醛 93(3.02 克)。



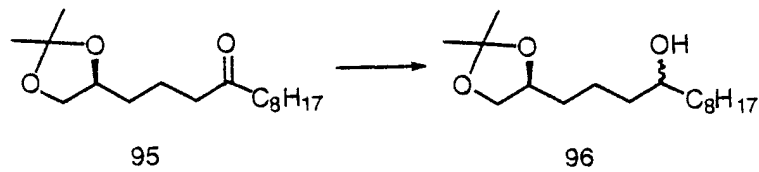
0°C 下，於氫化鈉(79 毫克)之甲苯溶液中(30 毫升)，一滴滴加入磷酸酯 92(0.88 克)，在室溫下攪拌 30 分鐘。冷卻至 -15°C 後，一滴滴加入粗產物醛 93(0.43 克)，並繼續在室溫下攪拌 30 分鐘。經一般常規操作步驟及矽膠純

五、發明說明 ()

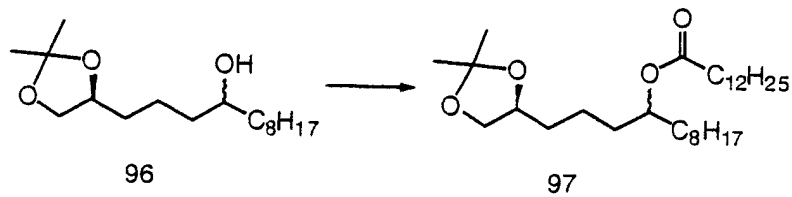
化後，可得化合物 94(1.06 克)。



室溫下，於化合物 94(0.726 克)之乙酸乙酯(25 毫升)攪拌溶液中，加入 20%之氫氧化鉍(100 毫克)，之後將反應混合物置於氫氣(60 psi)下，搖盪 16 小時。濃縮過濾後，可得無需進一步純化之化合物 95(0.72 克)。

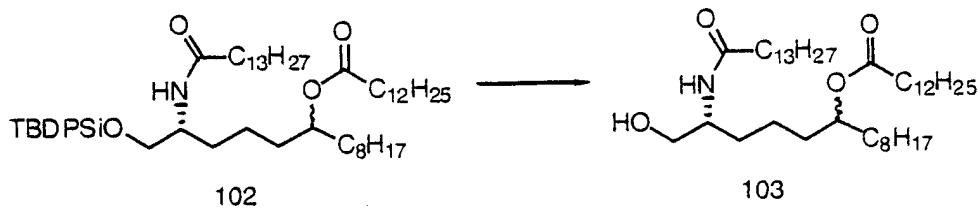


室溫下，於化合物 95(0.72 克)之甲醇(20 毫升)攪拌液中，加入 0°C 之硼氫化鈉(150 毫克)，繼續攪拌 1.5 小時。經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 96(0.67 克)。

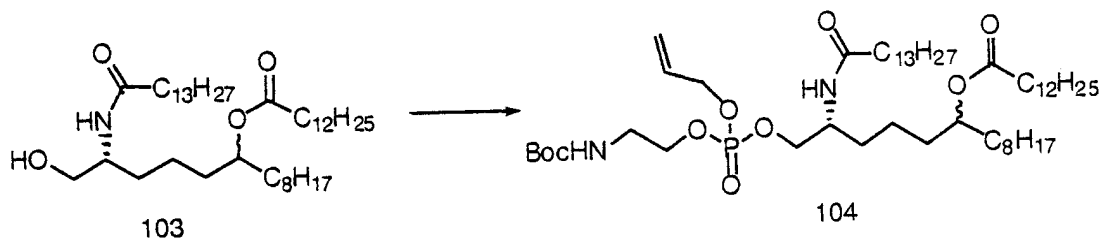


五、發明說明 ()

室溫下，於化合物 101(434 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.8 毫升)中，加入飽和的碳酸氫鈉(6.0 毫升)及十四烷醯氯(156 毫克)。攪拌 15 分鐘後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 102(422 毫克)。



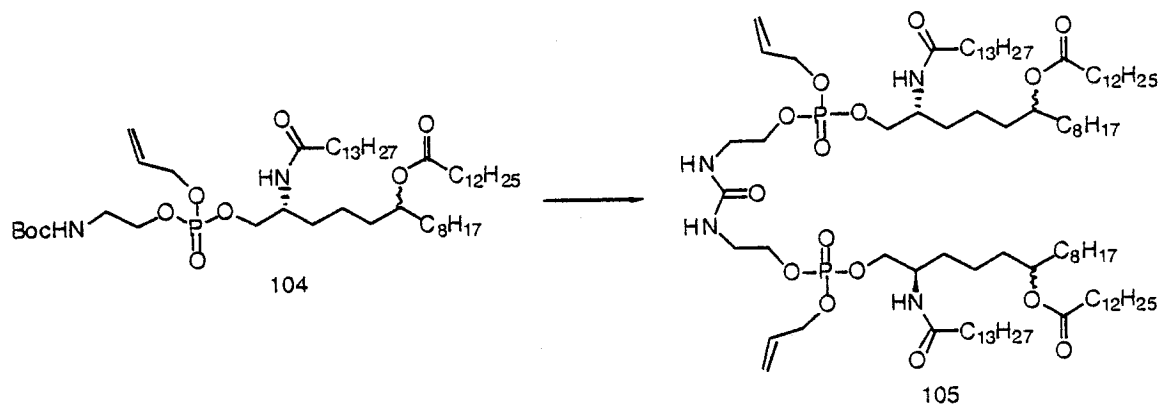
室溫下，於化合物 102(422 毫克)之 THF(2 毫升)溶液中，加入醋酸(43 毫克)及氟化四-正-丁基胺(189 毫克)。攪拌 16 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 103(258 毫克)。



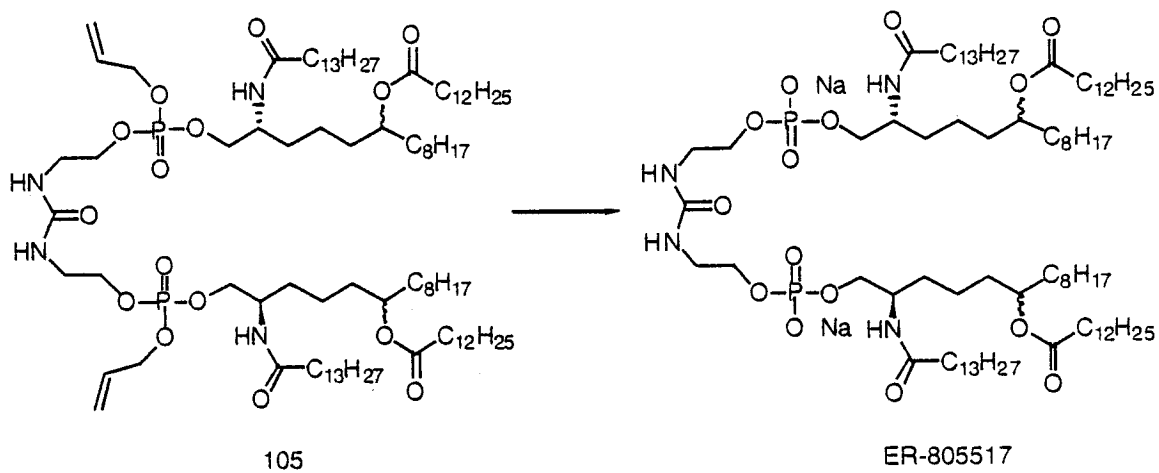
0°C 下，於化合物 103(258 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(2 毫升)中，加入四唑(112 毫克)及磷酸化劑(266 毫克)。室溫下攪拌 2 小時後，將反應混合物倒入 0°C 下內含發氧方(1.48 克)之 THF(2 毫升)及水(2 毫升)之攪拌懸浮液。0°C 下攪拌 1 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，

五、發明說明 ()

可得化合物 104(325 毫克)。



室溫下，於化合物 104(313 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液 (0.1 毫升)中，加入三乙基矽烷(0.64 微升)及三氟醋酸(4 毫升)。攪拌 2 小時後，將溶劑濃縮並以甲苯溶液共沸至乾。將粗產物胺 76 溶於二氯甲烷(3.4 毫升)，加入飽和的碳酸氫鈉(3.4 毫升)後，再於 0°C 下一滴滴地加入光氣(0.094 毫升溶於 1.93M 之甲苯溶液)。在室溫下攪拌 3 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 105(143 毫克)。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

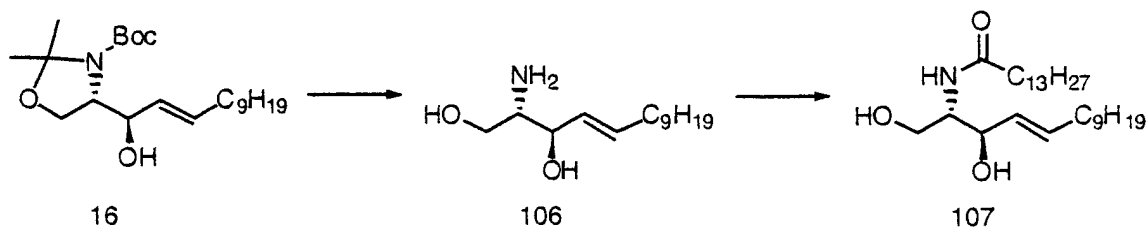
裝

訂

五、發明說明 ()

0°C 下，於化合物 105(143 毫克)之氯仿溶液(8 毫升)中加入苯基矽烷(94 毫克)及四(三苯基膦)化鈾(0)(75 毫克)。室溫下攪拌 0.5 小時後，以比例為 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液(5 毫升)稀釋反應混合物，並繼續攪拌 30 分鐘。將混合物倒在 DEAE-纖維素上(20 毫升)，以溶於 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液(100 毫升)中逐漸升高濃度的醋酸銨(0.0-0.05M)洗出。經 HPLC(矽膠，以己烷：異丙醇：水之梯度溶液為沖洗液)純化後可得欲求產物 ER-805517(84 毫克)。

實施例 11：製備 ER-805518 及 ER-805519



0°C 下，於化合物 16(0.427 克)的甲醇(20 毫升)溶液中，通入無水氯化氫氣體 10 分鐘，之後讓混合物於室溫下攪拌 2 小時。將混合物濃縮至乾後，將粗產物經親液化處理並冷凍乾燥後，可得粗產物 106(307 毫克)。0°C 下，將粗產物 106(307 毫克)溶於 THF(2 毫升)溶液中，並加入飽和的碳酸氫鈉(4 毫升)，再一滴一滴加入十四烷醯氯(0.31 毫升)，於室溫下劇烈攪拌 30 分鐘。經一般常規操

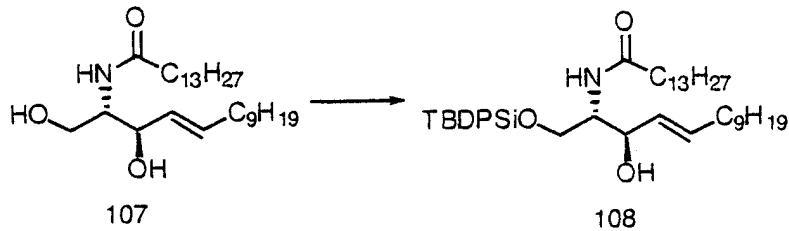
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

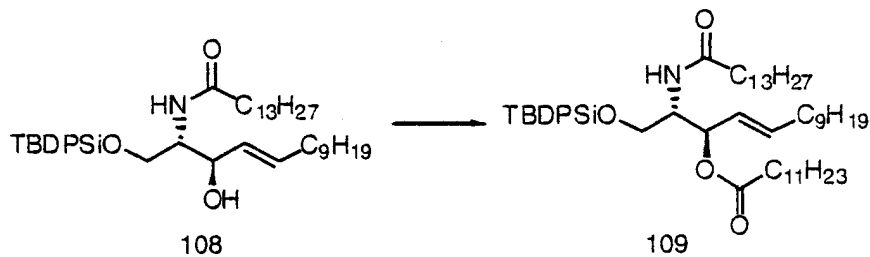
訂

五、發明說明 ()

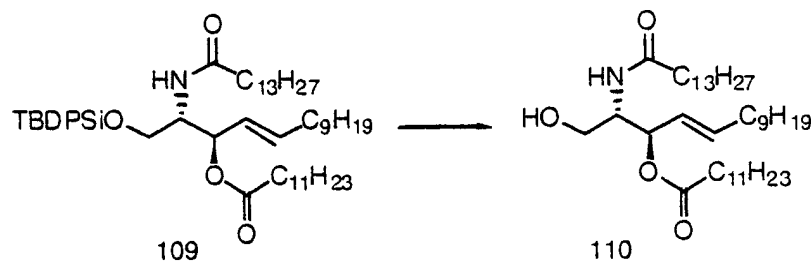
作步驟及矽膠純化後，可得化合物 107(266 毫克)。



室溫下，於化合物 107(266 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液 (5 毫升)中，加入咪唑(60 毫克)，接著加入氯化叔-丁基二苯矽(170 毫克)。在室溫下攪拌 20 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 108(277 毫克)。

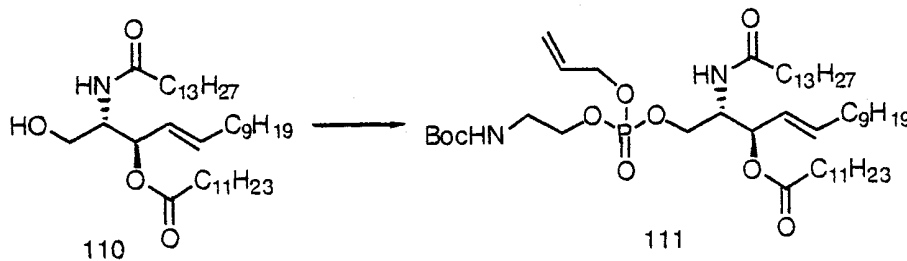


室溫下，於化合物 108(154 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液 (5 毫升)中，加入月桂酸(104 毫克)、EDC(123 毫克)、DMAP(5 毫克)。攪拌 16 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 109(361 毫克)。

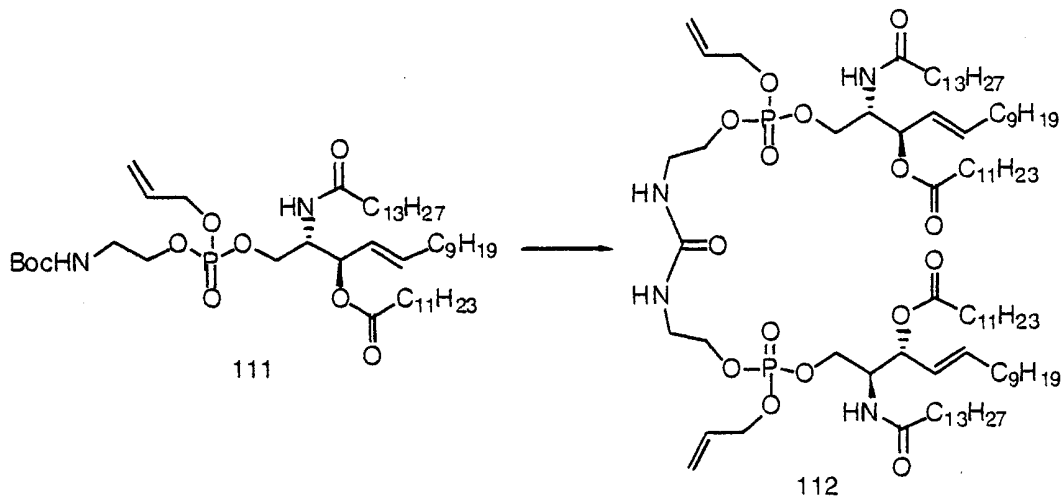


五、發明說明()

室溫下，於化合物 109(361 毫克)之 THF 攪拌溶液(2 毫升)中，加入醋酸(36 毫克)及氟化四-正-丁基胺(157 毫克)。攪拌 72 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 110(134 毫克)。



0°C 下，於化合物 110(134 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(1.66 毫升)中，加入四唑(93 毫克)及磷酸化劑(221 毫克)。室溫下攪拌 2 小時後，將反應混合物倒入 0°C 下內含發氧方(1.48 克)之 THF(2 毫升)及水(2 毫升)之攪拌懸浮液。0°C 下攪拌 1 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 111(174 毫克)。



室溫下，於化合物 111(174 毫克)之二氯甲烷攪拌溶液(0.1 毫升)中，加入三乙基矽烷(0.31 毫升)及三氟醋酸(2

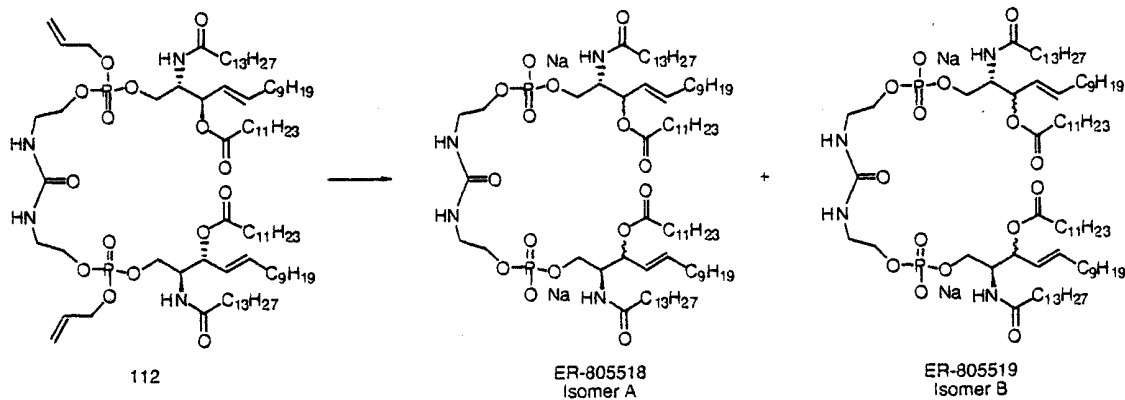
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

毫升)。攪拌 2 小時後，將溶劑濃縮並以甲苯溶液共沸至乾。將粗產物胺 112 溶於二氯甲烷(2 毫升)，加入飽和的碳酸氫鈉(2 毫升)後，再於 0°C 下一滴滴地加入光氣(0.053 毫升溶於 1.93M 之甲苯溶液)。在室溫下攪拌 2 小時後，經一般常規操作步驟及矽膠純化後，可得化合物 113(124 毫克)。



0°C 下，於化合物 111(124 毫克)之氯仿溶液(7 毫升)中加入苯基矽烷(825 毫克)及四(三苯基磷)化鈹(0)(66 毫克)。室溫下攪拌 1 小時後，以比例為 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液(5 毫升)稀釋反應混合物，並繼續攪拌 30 分鐘。將混合物倒在 DEAE-纖維素上(20 毫升)，以溶於 2:3:1 之氯仿：甲醇：水溶液(100 毫升)中逐漸升高濃度的醋酸銨(0.0-0.05M)洗出。經 HPLC(矽膠，以己烷：異丙醇：水之梯度溶液為沖洗液)純化後可得兩種異構物，異構物 A: ER-805518(84 毫克)及異構物 B: ER-805519(28 毫克)。

五、發明說明()

生物實施例

實施例 12：誘發細胞素(體外試驗)

免疫佐劑分子的一項必要特性是必須能夠誘發巨噬細胞內的刺激性反應。因此，測試一化合物誘發免疫細胞釋放 TNF- α 及其他細胞素的能力，可作為該化合物刺激一細胞產生免疫反應，及其可能具佐劑活性的指標。

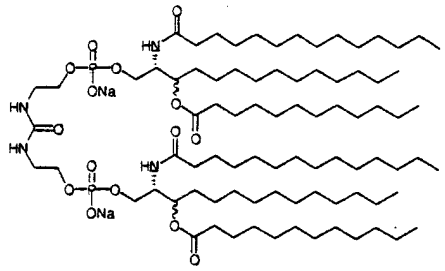
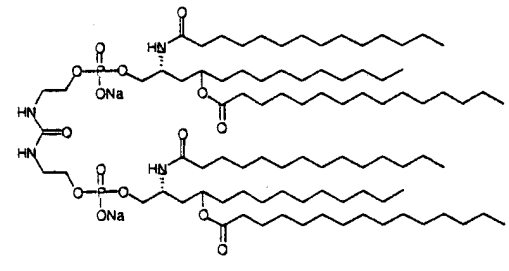
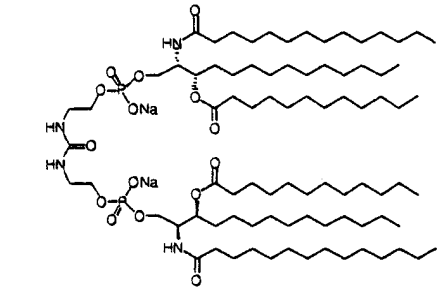
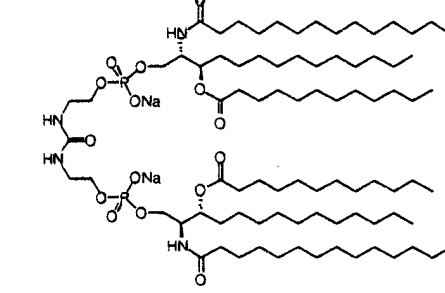
最常用來測試化合物活性的人類細胞模型系統為全血中的單核細胞/巨噬細胞。將 50 μ l 各種濃度之本發明化合物(溶於 5%葡萄糖之 10 倍濃縮液)、50 μ l 之 5%葡萄糖溶液、及 400 μ l 來自志願者之經肝素處理過的全血，加入至塑膠分析盤的培養孔中，每個培養孔之總體積為 500 μ l(全血之終濃度為 80%)。該 10 倍濃縮液係藉由將化合物溶解於水中成 1 mM 溶液，並以超音波於冰浴中震盪 2 分鐘所製備而成的。之後以 5%葡萄糖溶液將化合物濃度調成 10 倍。37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 下，經 3 小時培育及緩和的搖盪後，將分析盤以 1000 x g 的速度在 4 $^{\circ}$ C 下離心 10 分鐘，將血漿吸出並冷凍於 -80 $^{\circ}$ C 下。以 ELISA (R & D system, Minneapolis, MN) 分析 TNF- α 。每一分析並重複 3 次。

如表 1，本發明代表性化合物可刺激血液細胞釋放 TNF- α ，且其刺激值從 0.08 μ M 至 10 μ M 以上。該刺激值係為可使 TNF- α 釋出值等於以 10 ng/ml 之 LPS 刺激全血所得釋出量之一半時之所需化合物濃度。

五、發明說明 ()

表 1

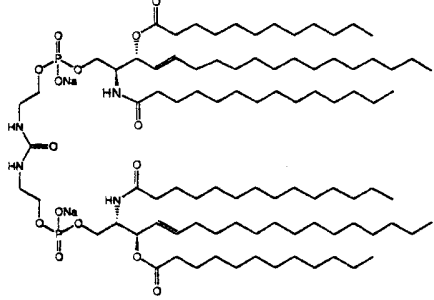
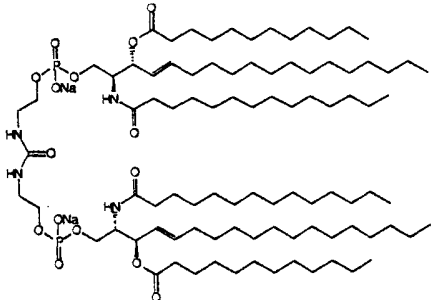
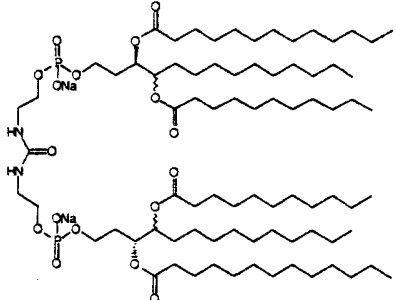
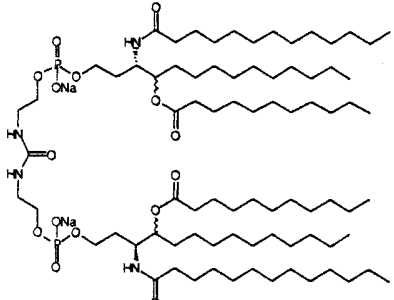
體外試驗中，化合物所能刺激釋出之細胞素量

ER#	結構	TNF- α 刺激值 (μ M)
804638		0.008
804666		0.027
804874		0.009
805028		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂

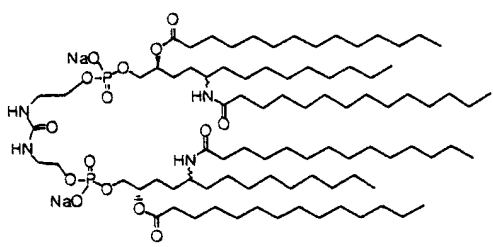
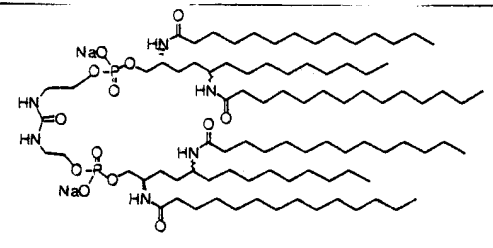
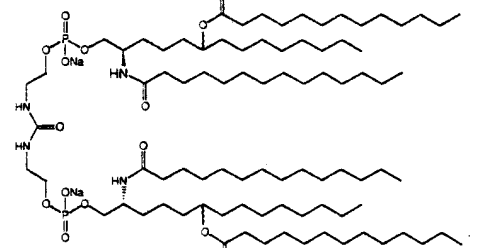
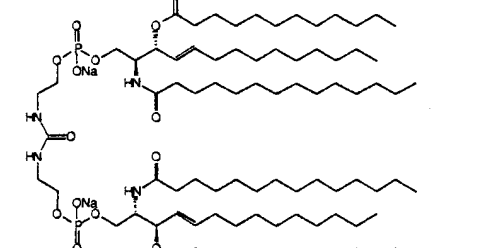
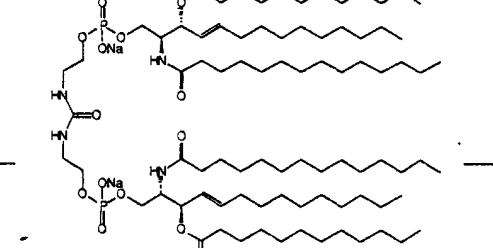
五、發明說明 ()

<p>805520 異構物 A</p>		<p>>10</p>
<p>805270 異構物 B</p>		<p>>10</p>
<p>805271</p>		<p>1.60</p>
<p>805274</p>		<p>0.014</p>

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 裝

五、發明說明()

<p>805328</p>		<p>0.205</p>
<p>805329</p>		<p>0.004</p>
<p>805517</p>		<p>0.07</p>
<p>805518 異構物 A</p>		<p>0.004</p>
<p>805519 異構物 B</p>		<p>>10</p>

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

實施例 13：體內誘發抗體反應

佐劑活性試驗中最重要的是決定所添加至抗體製備中的化合物，是否能藉由提高可對抗抗原之抗體量而達到促進動物體內免疫反應的效果。

為研究本發明化合物對體內抗體製造試驗的效果，在 Balb/c 小鼠體內注入一測試化合物及諸如破傷風類毒素之類的蛋白質。該 0.25 μ g 之破傷風類毒素係作為免疫原。在 Balb/c 雌鼠(購自 Charles River Laboratories, 6-8 週大，重約 18-25 克)體內每隔 3 週注入 200 μ l 溶於 PBS 之由抗原及佐劑組成的混合物，總計注射 3 次。控制組動物則注入 Alum 或 PBS。所有的注射均由頸部背後之皮下進行注射。在第 2 次及第 3 次注射後，即將老鼠放血兩週。由尾部靜脈收集血液，將所收集血液置於 Becton Dickinson 牌的血清分離管(microtainer serum separator tubes)中。離心將血清與紅血球分開，並藉由 ELISA 試驗測試抗原專一之 IgG 抗體含量。

對胜肽之免疫反應可由酶標免疫吸附分析(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)來進行測試，其係可定量吸附於 ELISA 分析試驗盤中與破傷風類毒素結合之血清抗體含量。

在第二次免疫注射後的兩週，測試該血清抗體。如表 2 所示，相較於只注射破傷風類毒素抗原之老鼠而言，注射了本發明化合物與破傷風類毒素抗原之老鼠顯示出較高的免疫反應(抗體量較高)。

五、發明說明 ()

破傷風類毒素係購自 Accurate 化學公司 (cat# sstettox)，並作為免疫抗原，純的破傷風毒素則係購自 List Biologicals (cat# 191)，並作為 ELISA 試驗中的抗原標的物。

抗原/佐劑混合物之製備如下述：將經過冷凍乾燥處理之測試化合物，以 2 mg/ml 的濃度，重新溶於磷酸緩衝液中 (PBS: cat# P-3818; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)，並於冷水浴中震盪 2 分鐘。Imjet® Alum 係購自 Pierce Immunochemical，依製造商的指示使用，並構成至少 15% 之注射總體積。抗原以 PBS 稀釋後與測試化合物、或 Alum 混合，使化合物之總濃度在 200 μ l 的注射體積中佔 30 μ g。注射前，混合物需先在室溫下至少培育 40 分鐘。

以直接式 ELISA 試驗監測抗原專一之 IgG 量，其中抗原係被被動式地塗覆於 96 孔的 Costa EIA/RIA 培養盤中。該培養盤之培養孔係以每孔 50 μ l 的量，塗覆了溶於碳酸氫鈉緩衝液之 3 μ g/ml 的破傷風類毒素；在 4°C 下培育隔夜後，以內含 0.05% Tween 20 之 PBS (PBS-t) 溶液於自動清洗機中清洗該培養盤 3 次。之後在每個培養孔中加入 200 μ l，0.5% 溶於 PBS 之明膠，於室溫下培育 1 小時後，以 PBS-t 溶液清洗 3 次。將老鼠血清以內含 1.0% BSA 之 PBS-t 溶液稀釋，並將 100 μ l 之各稀釋液加入至已塗覆了抗原的培養孔中，在室溫下培育 1 小時後，以 PBS-t 溶液清洗 3 次。標示了生物素之大鼠抗-小鼠 IgG (Zyned,

五、發明說明()

south San Francisco, CA)以 PBS-t 溶液稀釋成 50 ng/ml，並在每個培養孔中加入 100 μ l。室溫下培育 1 小時後，以 PBS-t 溶液清洗 3 次，接著加入 40 ng/ml 溶於 PBS-t 溶液之鏈黴菌抗生物素-山葵過氧化酶共軛物(Southern Biotechnology Associates Inc., Birmingham, AL)。室溫下培育 30 分鐘後，以 PBS-t 溶液清洗 3 次。之後將培養孔培育在 100 μ l 之 TMB 受質 (Kirkegaard and Perry labs) 中 5 分鐘。添加 1M 磷酸中止呈色反應，並以配置了 Deltasoft 軟體的 Titertek Multiscan Plate Reader 於 450 nm 下讀取各培養孔的吸光值。

抗原專一之 IgG 量的測定，係藉由和標準物曲線比較而得。由已知量之直接吸附的純的 IgG(購自 southern Biotech)作出 IgG 標準物曲線，與破傷風類毒素之直接 ELISA 試驗結果互相比較。可測出與相同抗原結合之抗體。用來偵測與破傷風類毒素結合之抗體的同樣試劑，亦即先標示了生物素之抗-IgG，接著再結合了山葵過氧化酶-鏈黴菌抗生物素，被同時加到總 IgG 定量分析及專一性抗原分析中。因此，來自純 IgG 校正曲線之訊號與由破傷風類毒素分析所產生之等量結合的抗-IgG 訊號相當。血清中破傷風類毒素專一性抗體再以 4-參數之曲線法(4-parameter curve fit)由純 IgG 校正曲線中內插而得(DeltaSoft 3 software package)。

五、發明說明()

表 2

化合物在體內之佐劑活性

與破傷風類毒素一同施用之物質	破傷風類毒素專一 IgG 之平均濃度 (6 隻老鼠/組)($\mu\text{g/ml}$)	標準偏差
ER-804629	2813	549
ER-804666	2158	375
ER-804874	5640	2001
ER-805028	1322	179
ER-805270	1995	731
ER-805271	2010	262
ER-805274	3218	439
PBS	423	351
Alum	2119	175

前述僅為本發明之詳細說明，需知本發明可有各種變化，這些變化應仍視為屬於本發明之範疇。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

免疫佐藥化合物，組合物及其使用方法

本發明提供一新穎的化合物，當其與包括可作為任何可為疫苗減輕其疾病或病症之疫苗抗原在內之抗原一起施用時，其係可作為一種佐劑化合物。本發明亦提供一包含本發明新穎化合物在內之佐劑配方；及一可使人類或非人類動物免疫的方法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

英文發明摘要(發明之名稱:)

IMMUNOLOGICAL ADJUVANT COMPOUNDS, COMPOSITIONS, AND
METHODS OF USE THEREOF

The present invention provides novel compounds that function as immunological adjuvants when co-administered with antigens, including, antigens used as vaccines for any disease or condition amenable to vaccination. The invention also provides adjuvant formulations comprising the novel compounds of the invention and methods for immunizing humans and non-human animals.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：90118694

※ 申請日期：90年7月31日

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

免疫佐藥化合物，組合物及其使用方法

IMMUNOLOGICAL ADJUVANT COMPOUNDS, COMPOSITIONS
AND METHODS OF USE THEREOF

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商·艾塞研究及發展管理股份有限公司

Eisai R&D Management Co., Ltd.

代表人：(中文/英文)

吉松健太郎

YOSHIMATSU, KENTARO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都文京區小石川4丁目

Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-8088 Japan

國籍：(中文/英文)

日本/Japan

三、發明人：(共5人)

姓名：(中文/英文)

1.琳 D.霍金斯/Lynn D. Hawkins

2.莎利 T.伊希拉卡/Sally T. Ishizaka

3.麥克路易斯/Michael Lewis

4.潘蜜拉馬格金尼斯/Pamela McGuinness

5.傑佛利羅絲/Jeffrey Rose

國籍：(中文/英文)

- 1.美國/USA
- 2.美國/USA
- 3.美國/USA
- 4.美國/USA
- 5.美國/USA

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；2000年7月31日；60/221,752

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

國 籍：(中文/英文)

- 1.美國/USA
- 2.美國/USA
- 3.美國/USA
- 4.美國/USA
- 5.美國/USA

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；2000年7月31日；60/221,752

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

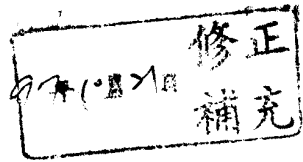
須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

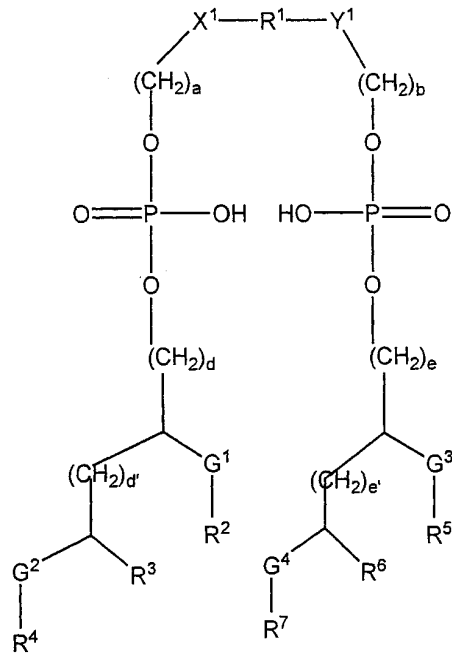
不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。



第 90118694 號專利案 97 年 10 月修正

1. 一種化合物，其係具下列式 I 之結構：



(I)

其中

R^1 係 $-C(O)-$

a 和 b 為 2；

d 和 e 分別為自 1 至 2 之整數；

d' 和 e' 分別為自 0 至 3 之整數；

X^1 及 Y^1 分別係 $-NH-$ ；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 分別係選自 $-NH-C(O)-$ 及 $-O-C(O)-$

所組成的群組中；

每一 R^2 及 R^5 分別係 C_1 至 C_{20} 直鏈或支鏈烷基；

每一 R^3 及 R^6 分別係選自

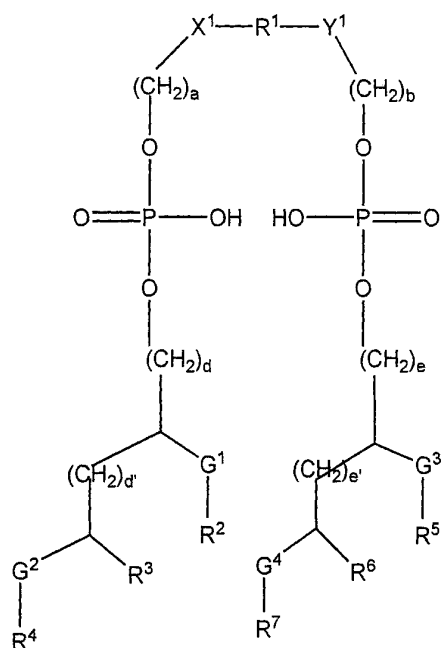
(a) C_1 至 C_{20} 直鏈或支鏈烷基；及

(b) C₂ 至 C₂₀ 直鏈或支鏈烯基；

每一 R⁴ 及 R⁷ 分別為 C₁ 至 C₂₀ 直鏈或支鏈烷基，
並可選擇性地含有羰基(oxo)之取代基；
或其之藥學上可接受的鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中每一 d' 及 e' 是 0、1、或 2。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中每一 d 及 e 是 1，且每一 d' 及 e' 是 0。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中每一 d 及 e 是 1，且每一 d' 及 e' 是 1 或 2。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R² 至 R⁷ 中至少有兩個是 C₆₋₂₀ 直鏈或支鏈烷基或烯基，其中該烷基或烯基之任一基團係可選擇性地含有羰基(oxo)之取代基。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R² 至 R⁷ 中至少有二個是 C₈₋₁₅ 直鏈或支鏈烷基或烯基，其中該烷基或烯基之任一基團係可選擇性地含有羰基(oxo)之取代基。

7. 一種免疫佐劑配方，其至少包含式 I 之化合物：



(I)

其中

R^1 係 $-C(O)-$ ；

a 和 b 分別為 2；

d 和 e 分別為自 1 至 2 之整數；

d' 和 e' 分別為自 0 至 3 之整數；

X^1 及 Y^1 分別為 $-NH-$ ；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 分別係選自 $-NH-C(O)-$ 及 $-O-C(O)-$

所組成之群組中；

每一 R^2 及 R^5 分別係 C_1 至 C_{20} 直鏈或支鏈烷基；每一 R^3

及 R^6 係選自

(a) C_1 至 C_{20} 直鏈或支鏈烷基；及

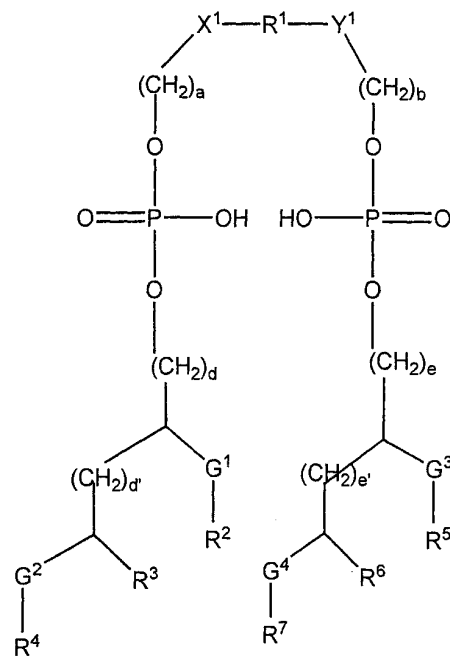
(b) C_2 至 C_{20} 直鏈或支鏈烯基

每一 R^4 及 R^7 分別是 C_1 至 C_{20} 直鏈或支鏈烷基，
中該烷基係可選擇性地含有羰基(oxo)之取代基；

或其之藥學上可接受的鹽類；及

一藥學上可接受的載體、稀釋物、或賦形劑(excipient)。

8. 一種疫苗組合物，其至少包含一抗原及一式 I 之佐劑
化合物：



(I)

其中

R^1 係 $-C(O)-$ ；

a 和 b 分別為 2 ；

d 和 e 分別為自 1 至 2 之整數 ；

d' 和 e' 分別為自 0 至 3 之整數 ；

X^1 及 Y^1 分別為 $-NH-$ ；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 分別係選自由 $-NH-C(O)-$ 及 $-O-C(O)-$ 所組成的群組中 ；

每一 R^2 及 R^5 分別係 C_1 至 C_{20} 直鏈或支鏈烷基 ；

每一 R^3 及 R^6 分別係選自下列

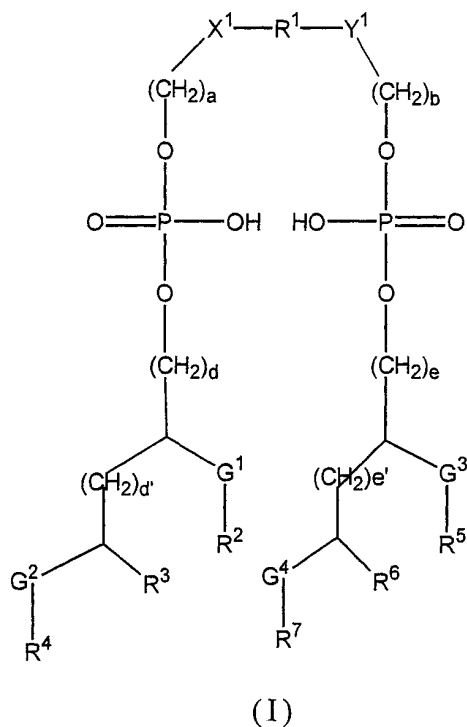
(a) C_1 至 C_{20} 直鏈或支鏈烷基 ； 及

(b) C_2 至 C_{20} 直鏈或支鏈烯基 ； 每一 R^4 及 R^7 分別是 C_1 至 C_{20} 直鏈或支鏈烷基，其中該烷基係可選擇性地含有羰基(oxo)之取代基 ；

或其之藥學上可接受的鹽類 ； 及

一藥學上可接受的載體、稀釋物、或賦形劑。

9. 一種具有式 I 結構之化合物之用途，其係可用來製備一種可於亟需治療之一患者體內刺激一抗原之免疫反應的藥物：



其中

R^1 係 $-C(O)-$ ；

a 和 b 分別為 2；

d 和 e 分別為自 1 至 2 之整數；

d' 和 e' 分別為自 0 至 3 之整數；

X^1 及 Y^1 分別係 $-NH-$ ；

G^1 、 G^2 、 G^3 及 G^4 分別係選自由 $-NH-C(O)-$ 及 $-O-C(O)-$ 所組成之群組中；

每一 R^2 及 R^5 分別係 C_1 至 C_{20} 直鏈或支鏈烷基；每

一 R^3 及 R^6 分別係選自

(a) C_1 至 C_{20} 直鏈或支鏈烷基；及

(b) C_2 至 C_{20} 直鏈或支鏈烯基；

每一 R^4 及 R^7 分別是 C_1 至 C_{20} 直鏈或支鏈烷基，

其中該烷基係可選擇性地含有羰基(oxo)之取代基。