

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成24年11月15日 (2012.11.15)

【公表番号】特表2012-504631(P2012-504631A)

【公表日】平成24年2月23日 (2012.2.23)

【年通号数】公開・登録公報2012-008

【出願番号】特願2011-530162(P2011-530162)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 487/04 1 4 0

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成24年9月27日 (2012.9.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

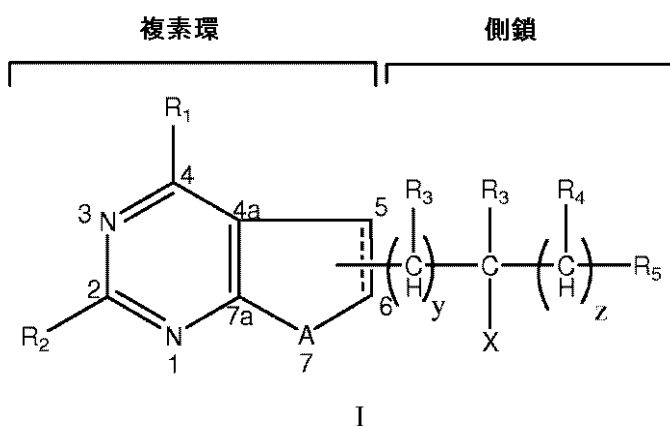
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 4 4】



(式中、 R_1 は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH_3 、および (d) NHR (式中、 R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、ならびに前記 (b) の互変異性体および前記 (d) の互変異性体のうちの 1 つを含み；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH、および (d) NHR (式中、 R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) のうちの 1 つを含み；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (式中、 R' および R'' は、同じであるかまた

は異なっており、Hまたは1～6個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、
(c)イオウ(S)、および(d)酸素(O)のうちの1つを含み;

5位と6位間の結合は単結合または二重結合のいずれかであり得;

5員環の5、6または7位には側鎖が結合されており、前記側鎖の結合点が7位である場合、Aは、(a)CR'と(b)Nのうちの1つを含み、任意選択で、5位と6位の炭素原子に、独立して、

(a)炭素原子5と6間の結合が単結合のときは2つの水素原子、もしくは炭素原子5と6間の結合が二重結合のときは1つの水素原子、または

(b)5位と6位の炭素原子間の結合が単結合のときは1～6個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子、もしくは炭素原子5と6間の結合が二重結合のときは1～6個の炭素原子を有するアルキル基

のいずれかが結合されており、

R₃は、(a)水素(H)、(b)CH₃、(c)トリフルオロメチル、(d)ジフルオロメチル、(e)モノフルオロメチル、(f)メチルケトン、(g)トリフルオロメチルケトン、(h)ジフルオロメチルケトン、(i)モノフルオロメチルケトン、(j)ホルミル、(k)メチルアルコール、(l)メチルアミン、または(m)結合のうちの1つを含み;

Xは、ヘテロシクロアルキル-カルボニル-L-グルタメート基、ヘテロシクロアリール-カルボニル-L-グルタメート基、または水素(H)のいずれかであり、ここで、Xが水素のとき、R₄は、ヘテロシクロアルキル-カルボニル-L-グルタメート基またはヘテロシクロアリール-カルボニル-L-グルタメート基であり、Xが、ヘテロシクロアルキル-カルボニル-L-グルタメート基またはヘテロシクロアリール-カルボニル-L-グルタメート基のとき、R₄は水素または結合であり;

R₅は、R₅が結合でないこと以外はR₃と同じであり;

yは、ゼロから6以下の範囲の整数であり;

zは、ゼロから7以下の範囲の整数であり、ここで、整数yとzの総和は7以下である)

を含む化合物。

【請求項2】

前記側鎖の結合点が6位の炭素原子であり、Aが前記CR'R''であり、5位の炭素原子に、独立して、

(a)5位と6位の炭素原子間の結合が単結合のときは2つの水素原子、もしくは5位と6位の炭素原子間の結合が二重結合のときは1つの水素原子、または

(b)5位と6位の炭素原子間の結合が二重結合のときは1～6個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは5位と6位の炭素原子間の結合が単結合のときは1～6個の炭素原子を有するアルキル基および水素原子

のいずれかが結合されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記側鎖の結合点が6位の炭素原子であり、AがNR' (式中、R'は水素原子または1～6個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)であり、5位の炭素原子に、独立して、

(a)5位と6位の炭素原子間の結合が単結合のときは2つの水素原子、もしくは5位と6位の炭素原子間の結合が二重結合のときは1つの水素原子、または

(b)5位と6位の炭素原子間の結合が二重結合のときは1～6個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは5位と6位の炭素原子間の結合が単結合のときは1～6個の炭素原子を有するアルキル基および水素原子

のいずれかが結合されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

前記側鎖の結合点が5位の炭素原子であり、Aが前記CR'R''であり、6位の炭素原子に、独立して、

(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または

(b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基および水素原子

のいずれかが結合されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記側鎖の結合点が 5 位の炭素原子であり、A が NR' (式中、 R' は水素原子または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) であり、6 位の炭素原子に、独立して、

(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または

(b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基および水素原子

のいずれかが結合されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基が、ジヒドロチオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロチオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、モノヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、およびピペリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ならびにその立体異性体からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

(C)_y および (C)_z の炭素原子間に 1 つ以上の炭素 - 炭素二重結合または三重結合を有する前記側鎖を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

A が NR' であり、 R' が水素原子であり、y が 1 ~ 6 個の炭素原子であり、z がゼロであり、 R_3 と R_5 が各々、水素原子であり、X が、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基およびヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記ヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基が、チオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、フラン - カルボニル - L - グルタメート基、ピロール - カルボニル - L - グルタメート基、およびピリジン - カルボニル - L - グルタメート基からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

式 I の前記側鎖が、E - 異性体および Z - 異性体を構成する二重結合をゼロ個または 1 個以上含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記化合物は、その薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

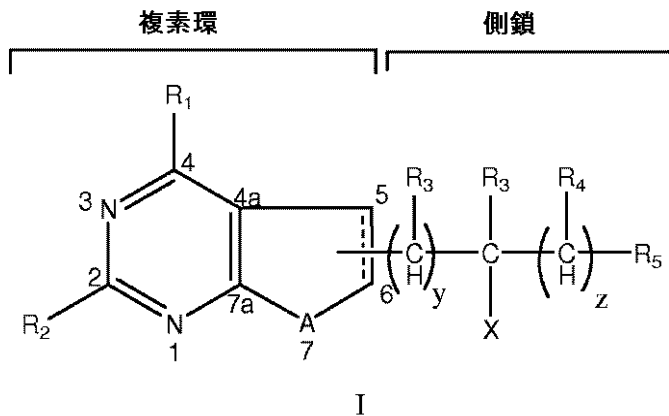
治療有効量の請求項 1 ~ 11 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 13】

プロトン共役葉酸トランスポーター経路により癌性細胞を標的化し、そして GARFT アーゼを阻害するためか、または自己免疫疾患を有する患者において活性化マクロファージを選択的に標的化するための組成物であって、

式 I :

【化 4 7】



(式中、 R_1 は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH_3 、および (d) NHR (式中、 R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、ならびに前記 (b) の互変異性体および前記 (d) の互変異性体のうちの 1 つを含み；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH、および (d) NHR (式中、 R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) のうちの 1 つを含み；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (式中、 R' および R'' は、同じであるかまたは異なっており、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、(c) イオウ (S)、および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つを含み；

5 位と 6 位間の結合は単結合または二重結合のいずれかであり得；

5 員環の 5、6 または 7 位には側鎖が結合されており、前記側鎖の結合点が 7 位である場合、 A は、(a) CR' と (b) N のうちの 1 つを含み、任意選択で、5 位と 6 位の炭素原子に、独立して、(a) 炭素原子 5 と 6 間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは炭素原子 5 と 6 間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基および水素原子、もしくは炭素原子 5 と 6 間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかが結合されており、

R_3 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) トリフルオロメチル、(d) ジフルオロメチル、(e) モノフルオロメチル、(f) メチルケトン、(g) トリフルオロメチルケトン、(h) ジフルオロメチルケトン、(i) モノフルオロメチルケトン、(j) ホルミル、(k) メチルアルコール、(l) メチルアミン、または (m) 結合のうちの 1 つを含み；

X は、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基、ヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基、または水素 (H) のいずれかであり、ここで、 X が水素のとき、 R_4 は、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基またはヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基であり、 X が、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基またはヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基のとき、 R_4 は水素または結合であり；

R_5 は、 R_5 が結合でないこと以外は R_3 と同じであり；

y は、ゼロから 6 以下の範囲の整数であり；

z は、ゼロから 7 以下の範囲の整数であり、ここで、整数 y と z の総和は 7 以下である)

を含む化合物を含み；前記組成物は、

(a) 前記ヒトプロトン共役葉酸トランスポーター (PCFT) を発現している癌性細胞を、前記式 I の化合物に供するか；または前記癌性細胞内への前記式 I の化合物の侵入を行なわせるか；または葉酸受容体 (FR) を発現している活性化マクロファージを前記

式 I の化合物に供する方法；

(b) 前記ヒト P C F T または前記 F R に対する前記式 I の化合物の選択的結合を確立するか；または前記式 I の化合物と G A R F T アーゼ酵素との結合をもたらすために、前記癌性細胞内に前記化合物を保持する方法；ならびに

(c) 前記式 I の化合物の選択的輸送を行なう方法であって、前記式 I の化合物は、

(i) 標的癌性細胞に対する前記ヒト P C F T であって、前記式 I の化合物は、前記標的癌性細胞の増殖インヒビターとしての機能を果たし、前記標的癌性細胞内の G A R F T アーゼを阻害する、前記ヒト P C F T、もしくは

(i i) 自己免疫疾患の標的である活性化マクロファージに対する前記 F R であって、前記式 I の化合物は、崩壊的炎症メディエーターの前記活性化マクロファージの放出のインヒビターとしての機能を果たす、前記 F R

のいずれかに結合する、方法、または

前記式 I の化合物と前記 G A R F T アーゼ酵素との前記結合によって前記癌性細胞を溶解させ、前記癌性細胞の D N A 複製を阻害する方法における使用のためのものである、組成物。

【請求項 1 4】

前記式 I の化合物が、

(i) 癌性細胞の発現と関連している F R およびヒト P C F T、または

(i i) マクロファージ細胞の発現と関連している F R およびヒトプロトン共役葉酸トランスポーター

のうちのいずれかの受容体に対して選択的である、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記 F R を発現している前記活性化マクロファージ細胞を有する自己免疫疾患が関節リウマチである、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記化合物は、請求項 2 ~ 1 2 に記載の式 I の化合物である、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

請求項 2 ~ 1 2 に記載の前記式 I の化合物が、(i) 卵巣、乳房、頸部、腎臓、および脳の腫瘍からなる群より選択される癌性細胞、または (i) 関節リウマチを標的化する、請求項 1 3 に記載の組成物。

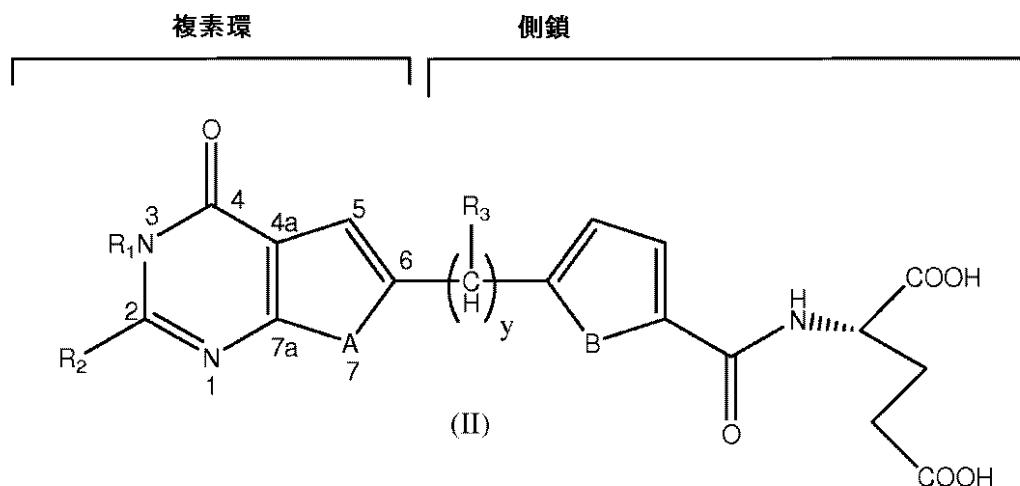
【請求項 1 8】

A が式 I の化合物においてイオウ原子である場合、A I C A R F T アーゼが阻害されることを特徴とする、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

式 I I :

【化 5 0】



(式中、 R_1 は、水素 (H) または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のうちの 1 つを含み；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH、および (d) NHR (式中、 R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) のうちの 1 つを含み；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (式中、 R' および R'' は、同じであるかまたは異なっており、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、(c) イオウ (S)、および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つを含み；

5 位と 6 位間の結合は二重結合であり；

5 員環の 6 位に側鎖が結合されており、任意選択で、5 位と 6 位の炭素原子に、独立して、(a) 1 つの水素原子、または (b) 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかが結合されており、

R_3 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) トリフルオロメチル、(d) ジフルオロメチル、(e) モノフルオロメチル、(f) メチルケトン、(g) トリフルオロメチルケトン、(h) ジフルオロメチルケトン、(i) モノフルオロメチルケトン、(j) ホルミル、(k) メチルアルコール、(l) メチルアミン、または (m) 結合のうちの 1 つを含み；

B は、(a) イオウ (S) 原子、(b) 酸素 (O) 原子、または (c) 窒素 (N) 原子のうちの 1 つであり；

y は、ゼロから 7 以下の範囲の整数である)

を含む化合物。

【請求項 2 0】

前記側鎖が、 $(C)_{y-1-7}$ の炭素原子間に 1 つ以上の炭素 - 炭素二重結合または三重結合を有する、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

式 I I の前記側鎖が、E - 異性体および Z - 異性体を構成する二重結合をゼロ個または 1 個以上含む、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

前記化合物は、その薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物である、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

治療有効量の請求項 1 9 ~ 2 2 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 2 4】

癌と診断された患者を処置するための組成物であって、治療有効量の請求項 1 ~ 1 2 に記載の式 I に記載の化合物を含む、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

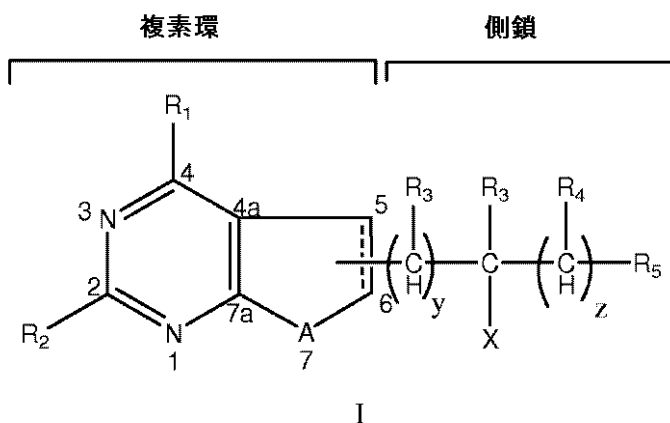
本発明の別の実施形態は、側鎖が $(C)_{y-1-7}$ の炭素原子間に 1 つ以上の炭素 - 炭素二重結合または三重結合を有する場合を含む式 I I の化合物を提供する。本発明の別の実施形態では、式 I I の化合物は、側鎖が、E - 異性体および Z - 異性体を構成する二重結合をゼロ個または 1 個以上含む場合を含む。別の実施形態は、その薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物のうちの 1 つを含む式 I I の化合物を提供する。また、治療有効量の式 I I の化合物を含む医薬組成物も提供する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 I :

【化 4 4】



(式中、 R_1 は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH_3 、および (d) NHR (式中、 R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、ならびに前記 (b) および前記 (d) の互変異性体のうちの 1 つを含み；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH、および (d) NHR (式中、 R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) のうちの 1 つを含み；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (式中、 R' および R'' は、同じであるかまたは異なっており、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、(c) イオウ (S)、および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つを含み；

5 位と 6 位間の結合は単結合または二重結合のいずれかであり得；

5 員環の 5、6 または 7 位には側鎖が結合されており、前記側鎖の結合点が 7 位である場合、A は、(a) CR' と (b) N のうちの 1 つを含み、任意選択で、5 位と 6 位の炭素原子に、独立して、

(a) 炭素原子 5 と 6 間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは炭素原子 5 と 6 間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または

(b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子、もしくは炭素原子 5 と 6 間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基

のいずれかが結合されている、およびその組合せを含み、

R_3 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) トリフルオロメチル、(d) ジフル

オロメチル、(e) モノフルオロメチル、(f) メチルケトン、(g) トリフルオロメチルケトン、(h) ジフルオロメチルケトン、(i) モノフルオロメチルケトン、(j) ホルミル、(k) メチルアルコール、(l) メチルアミン、または(m) 結合のうちの 1 つを含み；

X は、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基、ヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基、または水素(H) のいずれかであり、ここで、X が水素のとき、 R_4 は、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基またはヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基であり、X が、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基またはヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基のとき、 R_4 は水素または結合であり；

R_5 は、 R_5 が結合でないこと以外は R_3 と同じであり；

y は、ゼロから 6 以下の範囲の整数であり；

z は、ゼロから 7 以下の範囲の整数であり、ここで、整数 y と z の総和は 7 以下である

)

を含む化合物。

(項目 2)

前記側鎖の結合点が 6 位の炭素原子であり、A が前記 $CR'R''$ であり、さらに、5 位の炭素原子に、独立して、

(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または

(b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている場合、およびその組合せを含む、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

前記側鎖の結合点が 6 位の炭素原子であり、A が NR' (式中、 R' は水素原子または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) であり、5 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

前記側鎖の結合点が 5 位の炭素原子であり、A が前記 $CR'R''$ であり、さらに、6 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

前記側鎖の結合点が 5 位の炭素原子であり、A が NR' (式中、 R' は水素原子または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) であり、6 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

前記ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基が、ジヒドロチオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロチオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、モノヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、およびピペリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ならびにその立体異性体からなる群より選択される、含む、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

(C)_y と (C)_z の炭素原子間に 1 つ以上の炭素 - 炭素二重結合または三重結合を有する前記側鎖を含む、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

A が N R' であり、R' が水素原子であり、y が 1 ~ 6 個の炭素原子であり、z がゼロであり、R₃ と R₅ が各々、水素原子であり、X が、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基およびヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基からなる群より選択される、含む、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9)

前記ヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基が、チオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、フラン - カルボニル - L - グルタメート基、ピロール - カルボニル - L - グルタメート基、およびピリジン - カルボニル - L - グルタメート基からなる群より選択される、含む、項目 1 に記載の化合物。

(項目 10)

式 I の前記側鎖が、E - 異性体および Z - 異性体を構成する二重結合をゼロ個または 1 個以上含む、項目 1 に記載の化合物。

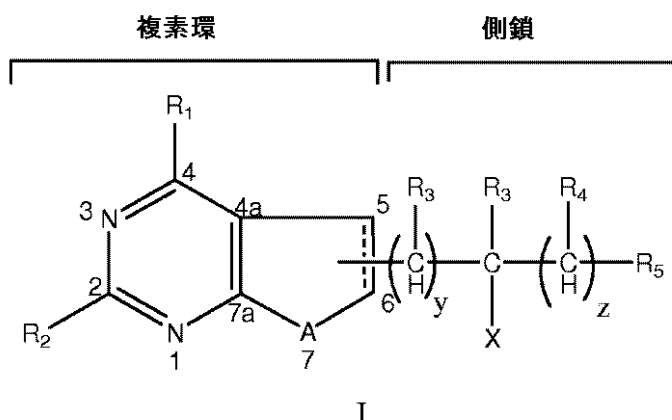
(項目 11)

その薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を含む、項目 1 に記載の化合物。

(項目 12)

治療有効量の式 I :

【化 45】



(式中、R₁ は、(a) 水素 (H) 、(b) OH、(c) CH₃、および (d) NHR (式中、R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、ならびに前記 (b) および前記 (d) の互変異性体のうちの 1 つを含み；

R₂ は、(a) 水素 (H) 、(b) CH₃、(c) OH、および (d) NHR (式中、R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) のうちの 1 つを含み；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (式中、 R' および R'' は、同じであるかまたは異なっており、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、(c) イオウ (S)、および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つを含み；

5 位と 6 位間の結合は単結合または二重結合のいずれかであり得；

5 員環の 5、6 または 7 位には側鎖が結合されており、前記側鎖の結合点が 7 位である場合、A は、(a) CR' と (b) N のうちの 1 つを含み、任意選択で、5 位と 6 位の炭素原子に、独立して、(a) 炭素原子 5 と 6 間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは炭素原子 5 と 6 間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子、もしくは炭素原子 5 と 6 間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかが結合されている、およびその組合せを含み

R_3 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) トリフルオロメチル、(d) ジフルオロメチル、(e) モノフルオロメチル、(f) メチルケトン、(g) トリフルオロメチルケトン、(h) ジフルオロメチルケトン、(i) モノフルオロメチルケトン、(j) ホルミル、(k) メチルアルコール、(l) メチルアミン、または (m) 結合のうちの 1 つを含み；

X は、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基、ヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基、または水素 (H) のいずれかであり、ここで、X が水素のとき、 R_4 は、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基またはヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基であり、X が、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基またはヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基のとき、 R_4 は水素または結合であり；

R_5 は、 R_5 が結合でないこと以外は R_3 と同じであり；

y は、ゼロから 6 以下の範囲の整数であり；

z は、ゼロから 7 以下の範囲の整数であり、ここで、整数 y と z の総和は 7 以下である)

を含む化合物を含む医薬組成物。

(項目 1 3)

前記側鎖の結合点が 6 位の炭素原子であり、A が前記 $CR'R''$ であり、さらに、5 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 1 4)

前記側鎖の結合点が 6 位の炭素原子であり、A が NR' (式中、 R' は水素原子または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) であり、5 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている場合、およびその組合せを含む、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 1 5)

前記側鎖の結合点が 5 位の炭素原子であり、A が前記 $CR'R''$ である場合を含み、さらに、6 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~

6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている場合、およびその組合せを含む、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 1 6)

前記側鎖の結合点が 5 位の炭素原子であり、A が NR' (式中、 R' は水素原子または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) であり、6 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている場合、およびその組合せを含む、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 1 7)

前記ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基が、ジヒドロチオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロチオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、モノヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、およびピベリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ならびにその立体異性体からなる群、ジヒドロチオフェン - L - グルタメート基、テトラヒドロチオフェン - L - グルタメート基、ジヒドロフラン - L - グルタメート基、テトラヒドロフラン - L - グルタメート基、ジヒドロピロール - L - グルタメート基、およびテトラヒドロピロール - L - グルタメート基からなる群より選択される、含む、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 1 8)

(C)_y と (C)_z の炭素原子間に 1 つ以上の炭素 - 炭素二重結合または三重結合を有する前記側鎖を含む、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 1 9)

A が NR' であり、 R' が水素原子であり、y が 1 ~ 6 個の炭素原子であり、z がゼロであり、 R_3 と R_5 が各々、水素原子であり、X が、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基およびヘテロシクロアリアル - カルボニル - L - グルタメート基からなる群より選択される、含む、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 2 0)

前記ヘテロシクロアリアル - カルボニル - L - グルタメート基が、チオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、フラン - カルボニル - L - グルタメート基、ピロール - カルボニル - L - グルタメート基、およびピリジン - カルボニル - L - グルタメート基からなる群より選択される、含む、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 2 1)

式 I の前記側鎖が、E - 異性体および Z - 異性体を構成する二重結合をゼロ個または 1 個以上含む、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

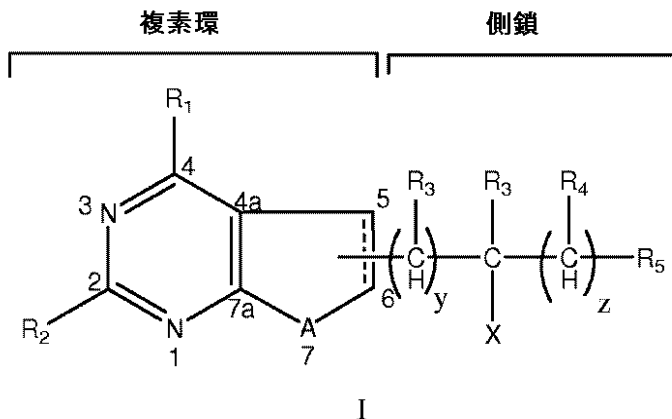
(項目 2 2)

項目 1 2 に記載の医薬組成物であって、その薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を含む、医薬組成物。

(項目 2 3)

患者に、治療有効量の式 I :

【化 4 6】



(式中、 R_1 は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH_3 、および (d) NHR (式中、 R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、ならびに前記 (b) および前記 (d) の互変異性体のうちの 1 つを含み；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH、および (d) NHR (式中、 R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) のうちの 1 つを含み；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (式中、 R' および R'' は、同じであるかまたは異なっており、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、(c) イオウ (S)、および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つを含み；

5 位と 6 位間の結合は単結合または二重結合のいずれかであり得；

5 員環の 5、6 または 7 位には側鎖が結合されており、前記側鎖の結合点が 7 位である場合、A は、(a) CR' と (b) N のうちの 1 つを含み、任意選択で、5 位と 6 位の炭素原子に、独立して、(a) 炭素原子 5 と 6 間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは炭素原子 5 と 6 間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子、もしくは炭素原子 5 と 6 間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかが結合されている、およびその組合せを含み、

R_3 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) トリフルオロメチル、(d) ジフルオロメチル、(e) モノフルオロメチル、(f) メチルケトン、(g) トリフルオロメチルケトン、(h) ジフルオロメチルケトン、(i) モノフルオロメチルケトン、(j) ホルミル、(k) メチルアルコール、(l) メチルアミン、または (m) 結合のうちの 1 つを含み；

X は、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基、ヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基、または水素 (H) のいずれかであり、ここで、X が水素のとき、 R_4 は、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基またはヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基であり、X が、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基またはヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基のとき、 R_4 は水素または結合であり；

R_5 は、 R_5 が結合でないこと以外は R_3 と同じであり；

y は、ゼロから 6 以下の範囲の整数であり；

z は、ゼロから 7 以下の範囲の整数であり、ここで、整数 y と z の総和は 7 以下である

)

の化合物を投与することを含む、癌と診断された患者の処置方法。

(項目 2 4)

前記化合物において、前記側鎖の結合点が 6 位の炭素原子であり、A が前記 $CR'R''$ であり、さらに、5 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単

結合のときは2つの水素原子、もしくは5位と6位の炭素原子間の結合が二重結合のときは1つの水素原子、または(b)5位と6位の炭素原子間の結合が二重結合のときは1～6個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは5位と6位の炭素原子間の結合が単結合のときは1～6個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目23に記載の方法。

(項目25)

前記化合物において、前記側鎖の結合点が6位の炭素原子であり、AがNR' (式中、R'は水素原子または1～6個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)であり、5位の炭素原子に、独立して、(a)5位と6位の炭素原子間の結合が単結合のときは2つの水素原子、もしくは5位と6位の炭素原子間の結合が二重結合のときは1つの水素原子、または(b)5位と6位の炭素原子間の結合が二重結合のときは1～6個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは5位と6位の炭素原子間の結合が単結合のときは1～6個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目23に記載の方法。

(項目26)

前記化合物において、前記側鎖の結合点が5位の炭素原子であり、Aが前記CR'R''であり、さらに、6位の炭素原子に、独立して、(a)5位と6位の炭素原子間の結合が単結合のときは2つの水素原子、もしくは5位と6位の炭素原子間の結合が二重結合のときは1つの水素原子、または(b)5位と6位の炭素原子間の結合が二重結合のときは1～6個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは5位と6位の炭素原子間の結合が単結合のときは1～6個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目23に記載の方法。

(項目27)

前記化合物において、前記側鎖の結合点が5位の炭素原子であり、AがNR' (式中、R'は水素原子または1～6個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)であり、6位の炭素原子に、独立して、(a)5位と6位の炭素原子間の結合が単結合のときは2つの水素原子、もしくは5位と6位の炭素原子間の結合が二重結合のときは1つの水素原子、または(b)5位と6位の炭素原子間の結合が二重結合のときは1～6個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは5位と6位の炭素原子間の結合が単結合のときは1～6個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目23に記載の方法。

(項目28)

前記ヘテロシクロアルキル-カルボニル-L-グルタメート基が、ジヒドロチオフエン-カルボニル-L-グルタメート基、テトラヒドロチオフエン-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロフラン-カルボニル-L-グルタメート基、テトラヒドロフラン-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロピロール-カルボニル-L-グルタメート基、テトラヒドロピロール-カルボニル-L-グルタメート基、モノヒドロピリジル-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロピリジル-カルボニル-L-グルタメート基、およびピペリジル-カルボニル-L-グルタメート基、ならびにその立体異性体からなる群より選択される、含む、項目23に記載の方法。

(項目29)

前記化合物において、前記側鎖が、(C)_yと(C)_zの炭素原子間に1つ以上の炭素-炭素二重結合または三重結合を有する、含む、項目23に記載の方法。

(項目30)

前記化合物において、AがNR'であり、R'が水素原子であり、yが1～6個の炭素原子であり、zがゼロであり、R₃とR₅が各々、水素原子であり、Xが、ヘテロシクロアルキル-カルボニル-L-グルタメート基およびヘテロシクロアリアル-カルボニル-L-グルタメート基からなる群より選択される、含む、項目23に記載の方法。

(項目31)

前記化合物において、前記ヘテロシクロアリアル-カルボニル-L-グルタメート基が、

チオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、フラン - カルボニル - L - グルタメート基、ピロール - カルボニル - L - グルタメート基、およびピリジン - カルボニル - L - グルタメート基からなる群より選択される、含む、項目 30 に記載の方法。

(項目 32)

前記化合物において、式 I の前記側鎖が、E - 異性体および Z - 異性体を構成する二重結合をゼロ個または 1 個以上含む、含む、項目 23 に記載の方法。

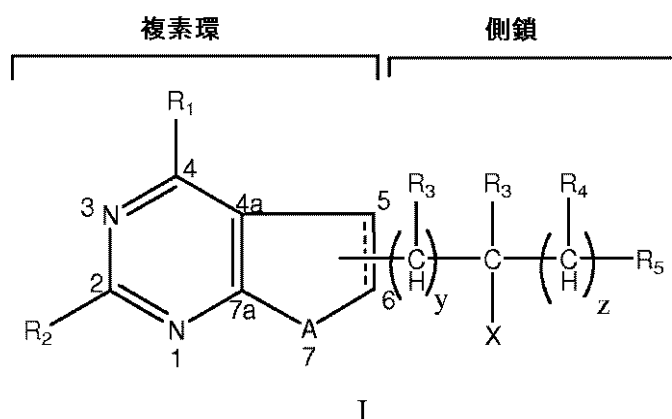
(項目 33)

前記化合物の薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を含む、項目 23 に記載の方法。

(項目 34)

(a) 式 I :

【化 47】



(式中、 R_1 は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH_3 、および (d) NHR (式中、 R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、ならびに前記 (b) および前記 (d) の互変異性体のうちの 1 つを含み；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH、および (d) NHR (式中、 R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) のうちの 1 つを含み；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (式中、 R' および R'' は、同じであるかまたは異なっており、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、(c) イオウ (S)、および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つを含み；

5 位と 6 位間の結合は単結合または二重結合のいずれかであり得；

5 員環の 5、6 または 7 位には側鎖が結合されており、前記側鎖の結合点が 7 位である場合、A は、(a) CR' と (b) N のうちの 1 つを含み、任意選択で、5 位と 6 位の炭素原子に、独立して、(a) 炭素原子 5 と 6 間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは炭素原子 5 と 6 間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子、もしくは炭素原子 5 と 6 間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかが結合されている、およびその組合せを含み、

R_3 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) トリフルオロメチル、(d) ジフルオロメチル、(e) モノフルオロメチル、(f) メチルケトン、(g) トリフルオロメチルケトン、(h) ジフルオロメチルケトン、(i) モノフルオロメチルケトン、(j) ホルミル、(k) メチルアルコール、(l) メチルアミン、または (m) 結合のうちの 1 つを含み；

X は、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基、ヘテロシクロアリー - カルボニル - L - グルタメート基、または水素 (H) のいずれかであり、ここで、X が水素のとき、 R_4 は、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基または

ヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基であり、X が、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基またはヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基のとき、 R_4 は水素または結合であり；

R_5 は、 R_5 が結合でないこと以外は R_3 と同じであり；

y は、ゼロから 6 以下の範囲の整数であり；

z は、ゼロから 7 以下の範囲の整数であり、ここで、整数 y と z の総和は 7 以下である

)

を含む化合物を準備すること；

(b) ヒトプロトン共役葉酸トランスポーター (PCFT) を発現している癌性細胞を、前記式 I の化合物に供すること；

(c) 前記ヒト PCFT に対する前記式 I の化合物の選択的結合を確立すること；ならびに

(d) 標的癌性細胞に対する前記ヒト PCFT に結合させた前記式 I の化合物の選択的輸送を行なうこと、ここで、前記式 I の化合物は、前記標的癌性細胞の増殖インヒビターとしての機能を果たし、前記標的癌性細胞内の GARFTアーゼを阻害する、を含む、プロトン共役葉酸トランスポーター経路による癌性細胞の標的化方法。

(項目 35)

前記式 I の化合物が、該発現癌性細胞と関連している FR およびヒト PCFT の受容体に選択的である、含む、項目 34 に記載の方法。

(項目 36)

還元型葉酸担体系を用いて、前記式 I の化合物が組織または細胞によって有意に取り込まれない、含む、項目 34 に記載の方法。

(項目 37)

前記化合物において、前記側鎖の結合点が 6 位の炭素原子であり、A が前記 $CR'R''$ であり、さらに、5 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目 34 に記載の方法。

(項目 38)

前記化合物において、前記側鎖の結合点が 6 位の炭素原子であり、A が NR' (式中、 R' は水素原子または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) であり、5 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目 34 に記載の方法。

(項目 39)

該化合物において、前記側鎖の結合点が 5 位の炭素原子であり、A が前記 $CR'R''$ であり、さらに、6 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目 34 に記載の方法。

(項目 40)

前記化合物において、前記側鎖の結合点が 5 位の炭素原子であり、A が NR' (式中、 R' は水素原子または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) であり、

6 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記化合物において、前記ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基が、ジヒドロチオフエン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロチオフエン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、モノヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、およびピペリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ならびにその立体異性体からなる群より選択される、含む、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記化合物において、前記側鎖が、(C)_y と (C)_z の炭素原子間に 1 つ以上の炭素 - 炭素二重結合または三重結合を有する、含む、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記化合物において、A が NR' であり、R' が水素原子であり、y が 1 ~ 6 個の炭素原子であり、z がゼロであり、R₃ と R₅ が各々、水素原子であり、X が、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基およびヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基からなる群より選択される、含む、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記ヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基が、チオフエン - カルボニル - L - グルタメート基、フラン - カルボニル - L - グルタメート基、ピロール - カルボニル - L - グルタメート基、およびピリジン - カルボニル - L - グルタメート基からなる群より選択される、含む、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記化合物において、式 I の前記側鎖が、E - 異性体および Z - 異性体を構成する二重結合をゼロ個または 1 個以上含む、含む、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記化合物の薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を含む、項目 3 4 に記載の方法。

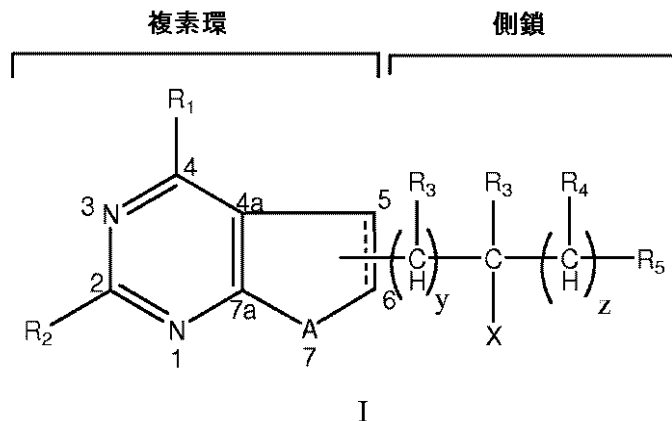
(項目 4 7)

前記化合物が、卵巣、乳房、頸部、および腎臓 脳の腫瘍からなる群より選択される癌性細胞を標的化する、含む、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 8)

(a) 細胞傷害性の影響を有する式 I :

【化 4 8】



(式中、 R_1 は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH_3 、および (d) NHR (式中、 R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、ならびに前記 (b) および前記 (d) の互変異性体のうちの 1 つを含み；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH、および (d) NHR (式中、 R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) のうちの 1 つを含み；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (式中、 R' および R'' は、同じであるかまたは異なっており、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、(c) イオウ (S)、および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つを含み；

5 位と 6 位間の結合は単結合または二重結合のいずれかであり得；

5 員環の 5、6 または 7 位には側鎖が結合されており、前記側鎖の結合点が 7 位である場合、 A は、(a) CR' と (b) N のうちの 1 つを含み、任意選択で、5 位と 6 位の炭素原子に、独立して、(a) 炭素原子 5 と 6 間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは炭素原子 5 と 6 間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子、もしくは炭素原子 5 と 6 間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかが結合されている、およびその組合せを含み、

R_3 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) トリフルオロメチル、(d) ジフルオロメチル、(e) モノフルオロメチル、(f) メチルケトン、(g) トリフルオロメチルケトン、(h) ジフルオロメチルケトン、(i) モノフルオロメチルケトン、(j) ホルミル、(k) メチルアルコール、(l) メチルアミン、または (m) 結合のうちの 1 つを含み；

X は、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基、ヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基、または水素 (H) のいずれかであり、ここで、 X が水素のとき、 R_4 は、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基またはヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基であり、 X が、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基またはヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基のとき、 R_4 は水素または結合であり；

R_5 は、 R_5 が結合でないこと以外は R_3 と同じであり；

y は、ゼロから 6 以下の範囲の整数であり；

z は、ゼロから 7 以下の範囲の整数であり、ここで、整数 y と z の総和は 7 以下である

)
の化合物を準備する工程；

(b) 前記化合物を前記癌性細胞に選択的に送達する工程；

(c) 前記癌性細胞内への前記化合物の侵入を行なわせる工程；

(d) 前記癌性細胞内に前記化合物を、前記化合物と GARFTアーゼ酵素との結合が

行なわれるのに十分な時間量保持する工程；ならびに

(e) 前記化合物と前記 G A R F T アーゼ酵素との前記結合によって前記癌性細胞を溶解させ、前記癌性細胞の D N A 複製を阻害する工程を含む、癌性細胞において G A R F T アーゼを阻害するための方法。

(項目 4 9)

前記化合物が、該発現癌性細胞と関連している F R の受容体に選択的である、含む、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記化合物において、前記側鎖の結合点が 6 位の炭素原子であり、A が前記 C R ' R " であり、さらに、5 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記化合物において、前記側鎖の結合点が 6 位の炭素原子であり、A が N R ' (式中、R ' は水素原子または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) であり、5 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記化合物において、前記側鎖の結合点が 5 位の炭素原子であり、A が前記 C R ' R " であり、さらに、6 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記化合物において、前記側鎖の結合点が 5 位の炭素原子であり、A が N R ' (式中、R ' は水素原子または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) であり、6 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記化合物において、前記ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基が、ジヒドロチオフエン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロチオフエン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、モノヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、およびピペリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ならびにその立体異性体からなる群より選択される、含む、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記化合物において、前記側鎖が、 $(C)_y$ と $(C)_z$ の炭素原子間に 1 つ以上の炭素 - 炭素二重結合または三重結合を有する、含む、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記化合物において、A が NR' であり、 R' が水素原子であり、 y が 1 ~ 6 個の炭素原子であり、 z がゼロであり、 R_3 と R_5 が各々、水素原子であり、X が、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基およびヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基からなる群より選択される、含む、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記化合物において、前記ヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基が、チオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、フラン - カルボニル - L - グルタメート基、ピロール - カルボニル - L - グルタメート基、およびピリジン - カルボニル - L - グルタメート基からなる群より選択される、含む、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記化合物において、式 I の前記側鎖が、E - 異性体および Z - 異性体を構成する二重結合をゼロ個または 1 個以上含む、項目 4 7 に記載の方法。

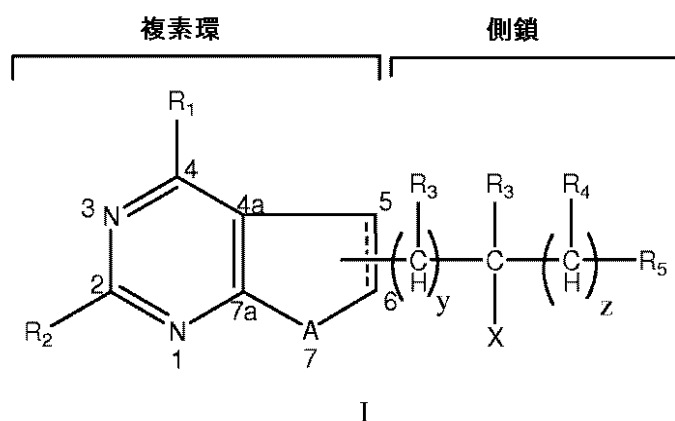
(項目 5 9)

前記化合物の薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を含む、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 6 0)

(a) 式 I :

【化 4 9】



(式中、 R_1 は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH_3 、および (d) NHR (式中、 R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、ならびに前記 (b) および前記 (d) の互変異性体のうちの 1 つを含み；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH、および (d) NHR (式中、 R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) のうちの 1 つを含み；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (式中、 R' および R'' は、同じであるかまたは異なっており、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、(c) イオウ (S)、および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つを含み；

5 位と 6 位間の結合は単結合または二重結合のいずれかであり得；

5 員環の 5、6 または 7 位には側鎖が結合されており、前記側鎖の結合点が 7 位である場合、A は、(a) CR' と (b) N のうちの 1 つを含み、任意選択で、5 位と 6 位の炭素原子に、独立して、(a) 炭素原子 5 と 6 間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは炭素原子 5 と 6 間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水

素原子、もしくは炭素原子 5 と 6 間の結合が二重結合のときは 1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、およびその組合せのいずれかが結合されている、ならびにその組合せを含み、

R_3 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) トリフルオロメチル、(d) ジフルオロメチル、(e) モノフルオロメチル、(f) メチルケトン、(g) トリフルオロメチルケトン、(h) ジフルオロメチルケトン、(i) モノフルオロメチルケトン、(j) ホルミル、(k) メチルアルコール、(l) メチルアミン、または (m) 結合のうちの 1 つを含み；

X は、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基、ヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基、または水素 (H) のいずれかであり、ここで、X が水素のとき、 R_4 は、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基またはヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基であり、X が、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基またはヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基のとき、 R_4 は水素または結合であり；

R_5 は、 R_5 が結合でないこと以外は R_3 と同じであり；

y は、ゼロから 6 以下の範囲の整数であり；

z は、ゼロから 7 以下の範囲の整数であり、ここで、整数 y と z の総和は 7 以下である)

を含む化合物を準備する工程；

(b) 葉酸受容体 (FR) を発現している活性化マクロファージを前記式 I の化合物に供する工程；

(c) 前記 FR に対する前記式 I の化合物の選択的結合を確立する工程；ならびに

(d) 自己免疫疾患の標的である活性化マクロファージに対して、前記 FR に結合された前記式 I の化合物の選択的輸送を行なう工程であって、ここで、前記式 I の化合物は、崩壊的炎症メディエーターの前記活性化マクロファージの放出のインヒビターとしての機能を果たす工程、

を含む、自己免疫疾患を有する患者において活性化マクロファージを選択的に標的化するための方法。

(項目 6 1)

前記式 I の化合物が、該発現マクロファージ細胞と関連している FR およびヒトプロトン共役葉酸トランスポーターの受容体に選択的である、含む、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記 FR を発現している前記活性化マクロファージ細胞を有する自己免疫疾患が関節リウマチである、含む、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記化合物において、前記側鎖の結合点が 6 位の炭素原子であり、A が前記 $CR'R''$ であり、さらに、5 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは、1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 4)

前記化合物において、前記側鎖の結合点が 6 位の炭素原子であり、A が NR' (式中、 R' は水素原子または 1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) であり、5 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合

せを含む、項目 60 に記載の方法。

(項目 65)

該化合物において、前記側鎖の結合点が 5 位の炭素原子であり、A が前記 C R ' R " であり、さらに、6 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目 60 に記載の方法。

(項目 66)

前記化合物において、前記側鎖の結合点が 5 位の炭素原子であり、A が N R ' (式中、R ' は水素原子または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) であり、6 位の炭素原子に、独立して、(a) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 2 つの水素原子、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 つの水素原子、または (b) 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が二重結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、もしくは 5 位と 6 位の炭素原子間の結合が単結合のときは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基と水素原子のいずれかが結合されている、およびその組合せを含む、項目 60 に記載の方法。

(項目 67)

前記化合物において、前記ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基が、ジヒドロチオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロチオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、モノヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、およびピベリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ならびにその立体異性体からなる群より選択される、含む、項目 60 に記載の方法。

(項目 68)

前記化合物において、前記側鎖が、(C)_y と (C)_z の炭素原子間に 1 つ以上の炭素 - 炭素二重結合または三重結合を有する、含む、項目 60 に記載の方法。

(項目 69)

前記化合物において、A が N R ' であり、R ' が水素原子であり、y が 1 ~ 6 個の炭素原子であり、z がゼロであり、R₃ と R₅ が各々、水素原子であり、X が、ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基およびヘテロシクロアリアル - カルボニル - L - グルタメート基からなる群より選択される、含む、項目 60 に記載の方法。

(項目 70)

前記ヘテロシクロアリアル - カルボニル - L - グルタメート基が、チオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、フラン - カルボニル - L - グルタメート基、ピロール - カルボニル - L - グルタメート基、およびピリジン - カルボニル - L - グルタメート基からなる群より選択される、含む、項目 60 に記載の方法。

(項目 71)

前記化合物において、式 I の前記側鎖が、E - 異性体および Z - 異性体を構成する二重結合をゼロ個または 1 個以上含む、項目 60 に記載の方法。

(項目 72)

前記式 I の化合物の薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を含む、項目 60 に記載の方法。

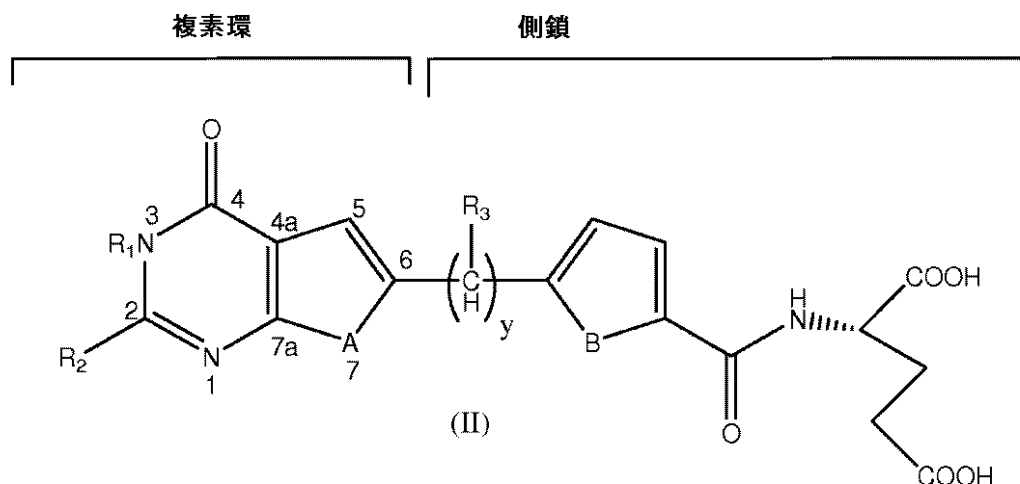
(項目 73)

患者の関節または滑液内への注射によって、前記式 I の化合物または前記式 I の化合物の薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を送達する工程を含む、項目 60 に記載の方法。

(項目 7 4)

式 I I :

【化 5 0】



(式中、 R_1 は、水素 (H) または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のうちの 1 つを含み；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH、および (d) NHR (式中、 R は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) のうちの 1 つを含み；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (式中、 R' および R'' は、同じであるかまたは異なっており、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)、(c) イオウ (S)、および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つを含み；

5 位と 6 位間の結合は二重結合であり；

5 員環の 6 位に側鎖が結合されており、任意選択で、5 位と 6 位の炭素原子に、独立して、(a) 1 つの水素原子、または (b) 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかが結合されている、およびその組合せを含み、

R_3 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) トリフルオロメチル、(d) ジフルオロメチル、(e) モノフルオロメチル、(f) メチルケトン、(g) トリフルオロメチルケトン、(h) ジフルオロメチルケトン、(i) モノフルオロメチルケトン、(j) ホルミル、(k) メチルアルコール、(l) メチルアミン、または (m) 結合のうちの 1 つを含み；

B は、(a) イオウ (S) 原子、(b) 酸素 (O) 原子、または (c) 窒素 (N) 原子のうちの 1 つであり；

y は、ゼロから 7 以下の範囲の整数である)
を含む化合物。

(項目 7 5)

前記側鎖が、(C)_{y-1 ~ 7} の炭素原子間に 1 つ以上の炭素 - 炭素二重結合または三重結合を有する、含む、項目 7 4 に記載の化合物。

(項目 7 6)

式 I I の前記側鎖が、E - 異性体および Z - 異性体を構成する二重結合をゼロ個または 1 個以上含む、項目 7 4 に記載の化合物。

(項目 7 7)

項目 7 4 に記載の化合物であって、その薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物のうちの 1 つを含む、化合物。

(項目 7 8)

治療有効量の項目 7 4 に記載の化合物を含む医薬組成物。

(項目 7 9)

A がイオウ原子である式 I の化合物を提供することにより A I C A R F T アーゼを阻害する工程を含む、項目 4 7 に記載の方法。