

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-504258

(P2014-504258A)

(43) 公表日 平成26年2月20日 (2014. 2. 20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 O	4 C O 5 O
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	A 6 1 K 31/519	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 97 頁)		

(21) 出願番号 特願2013-533912 (P2013-533912)
 (86) (22) 出願日 平成23年10月10日 (2011. 10. 10)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年5月17日 (2013. 5. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/055584
 (87) 国際公開番号 W02012/051105
 (87) 国際公開日 平成24年4月19日 (2012. 4. 19)
 (31) 優先権主張番号 12/902, 310
 (32) 優先日 平成22年10月12日 (2010. 10. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

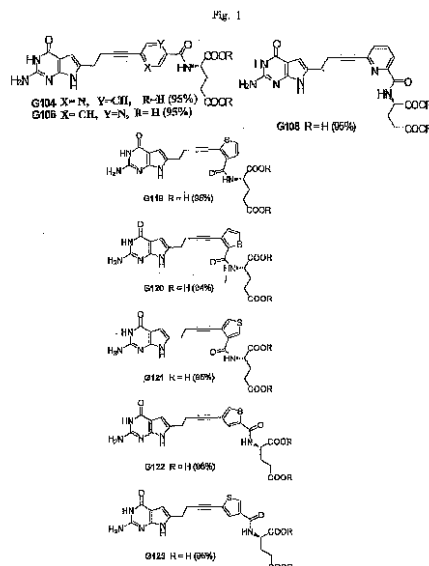
(71) 出願人 511082090
 デュケイン ユニバーシティー オブ ザ
 ホリー スピリット
 アメリカ合衆国 ペンシルバニア 152
 82, ピッツバーグ, フォーブス ア
 ベニュー 600
 (71) 出願人 508020591
 ウェイン ステート ユニバーシティー
 アメリカ合衆国 ミシガン 48202,
 デトロイト, ウッドワード 5057
 , スイート 6306
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 選択的プロトン共役葉酸輸送体および葉酸受容体ならびに G A R F T a s e および／または他の葉酸代謝酵素のインヒビター化合物、ならびにその使用方法

(57) 【要約】

本発明は、その互変異性体ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物および水和物を包含する、縮合環式ピリミジン化合物を有する、選択的プロトン共役葉酸輸送体および葉酸受容体ならびにグリシンアミドリボヌクレオチドホルミル転移酵素および／または他の葉酸代謝酵素のインヒビターを提供する。これらの化合物は、がんを処置する方法、プロトン共役葉酸輸送体、葉酸受容体アルファおよび／または葉酸受容体ベータ経路を介してがん性細胞を選択的に標的とする方法、がん性細胞中の G A R F T a s e および／または他の葉酸代謝酵素を阻害する方法、ならびに関節リウマチなどの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とする方法において有用である。

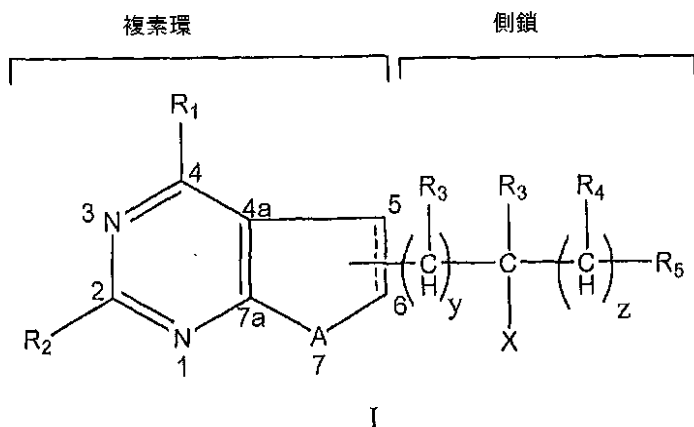


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 3 3】



10

を含む化合物であって、式中、

R_1 は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH_3 および (d) NHR (ここで、R は、H または 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) ならびに該 (b) および該 (d) の互変異性体のうちの 1 つであり；

20

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH および (d) NHR (ここで、R は、H または 1 から 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 つであり；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、H または 1 から 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) 硫黄 (S) および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つであり；

5～6 位の結合は、単結合または二重結合のいずれであってもよく；

5 員環の 5、6 または 7 位に側鎖が結合しており、該側鎖の結合が 7 位にある場合、A は、(a) CR' および (b) N のうちの 1 つであり、場合によって、5 および 6 位の炭素原子に独立に、(a) 炭素原子 5 と 6 との間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは炭素原子 5 と 6 との間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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 との間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、ならびにそれらの組合せが結合していることを包含し；

30

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 つであり；

40

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 が水素である場合、 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-グルタメート基である場合、 R_4 は水素または結合であり；

R_5 は、 R_5 が結合ではないこと以外は R_3 と同じであり；

y は 0 から 7 以下の範囲の整数であり；

z は、0 から 7 以下の範囲の整数であり、ここで、整数 y および z の合計は 7 以下であ

50

る、
化合物。

【請求項 2】

前記側鎖の結合が炭素原子 6 位にあり、A が前記 C R ' R " であることを含み、前記 5 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合していることをさらに含む、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

前記側鎖の結合が炭素原子 6 位にあり、A が N R ' (ここで、R ' は水素原子または 1 から 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、前記 5 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合していることを含む、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 4】

前記側鎖の結合が炭素原子 5 位にあり、A が前記 C R ' R " であることを含み、前記 6 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合していることをさらに含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記側鎖の結合が炭素原子 5 位にあり、A が N R ' (ここで、R ' は水素原子または 1 から 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、前記 6 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合していることを含む、請求項 1 に記載の化合物。

30

【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れらの立体異性体からなる群より選択されることを含む、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 7】

1 個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を (C)_y および (C)_z の炭素原子の間に有する前記側鎖を含む、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 8】

A が NR' であり、 R' が水素原子であり、 y が 1 から 6 個の炭素原子であり、 z が 0 であり、 R_3 および R_5 がそれぞれ水素原子であり、 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ことを含む、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ことを含む、請求項 1 に記載の化合物。

10

【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 0 個または 1 個もしくはは複数含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

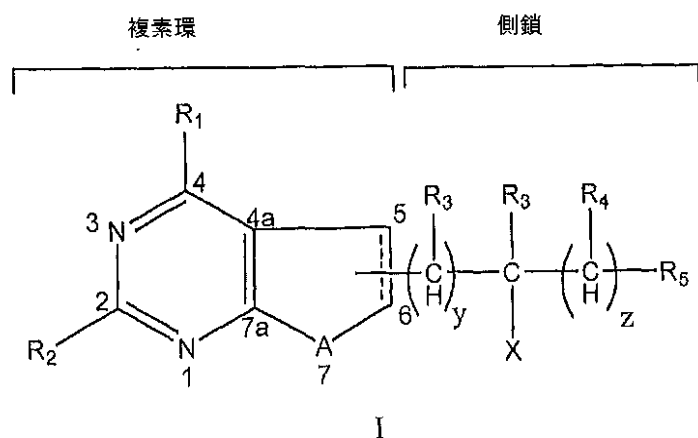
請求項 1 に記載の化合物であって、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を含む、化合物。

【請求項 12】

治療有効量の式 I :

【化 34】

20



30

を含む化合物を含む医薬組成物であって、式中、

R_1 は、(a) 水素 (H)、(b) OH 、(c) CH_3 および (d) NHR (ここで、 R は、 H または 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) ならびに該 (b) および該 (d) の互変異性体のうちの 1 つであり；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH および (d) NHR (ここで、 R は、 H または 1 から 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 つであり；

A は、(a) $\text{CR}'\text{R}''$ 、(b) NR' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、 H または 1 から 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) 硫黄 (S) および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つであり；

40

5 ~ 6 位の結合は、単結合または二重結合のいずれであってもよく；

5 員環の 5、6 または 7 位に側鎖が結合しており、該側鎖の結合が 7 位にある場合、 A は、(a) CR' および (b) N のうちの 1 つであり、場合によって、5 および 6 位の炭素原子に独立に、(a) 炭素原子 5 と 6 との間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは炭素原子 5 と 6 との間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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 との間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、ならびにそれら

50

の組合せが結合していることを包含し；

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つであり；

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が水素である場合、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-グルタメート基である場合、R₄は水素または結合であり；

R₅は、R₅が結合ではないこと以外はR₃と同じであり；

yは0から7以下の範囲の整数であり；

zは、0から7以下の範囲の整数であり、ここで、整数yおよびzの合計は7以下である、
医薬組成物。

【請求項13】

前記側鎖の結合が炭素原子6位にあり、Aが前記CR'R''であることを含み、前記5位の炭素原子に独立に、(a)5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または(b)5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合していることをさらに含む、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記側鎖の結合が炭素原子6位にあり、AがNR'(ここで、R'は水素原子または1から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、前記5位の炭素原子に独立に、(a)5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または(b)5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合していることを含む、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記側鎖の結合が炭素原子5位にあり、Aが前記CR'R''であることを含み、前記6位の炭素原子に独立に、(a)5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または(b)5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合していることをさらに含む、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記側鎖の結合が炭素原子5位にあり、AがNR'(ここで、R'は水素原子または1から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、前記6位の炭素原子に独立に、(a)5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水

素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合していることを含む、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 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
 ピペリジル-カルボニル-L-グルタメート基ならびにそれら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ことを含む、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 8】

1 個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を $(C)_y$ および $(C)_z$ の炭素原子の間に有する前記側鎖を含む、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 9】

A が NR' であり、 R' が水素原子であり、 y が 1 から 6 個の炭素原子であり、 z が 0 であり、 R_3 および R_5 がそれぞれ水素原子であり、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ことを含む、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

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ことを含む、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 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 0 個または 1 個もしくは複数含む、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

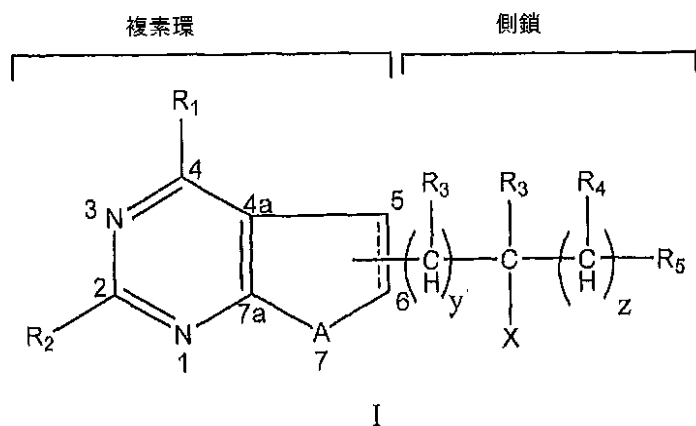
【請求項 2 2】

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

【請求項 2 3】

がんと診断された患者を処置する方法であって、該患者に、治療有効量の式 I :

【化 3 5】



10

の化合物を投与するステップを含み、式中、

R_1 は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH_3 および (d) NHR (ここで、 R は、H または 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) ならびに該 (b) および該 (d) の互変異性体のうちの 1 つであり；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH および (d) NHR (ここで、 R は、H または 1 から 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 つであり；

20

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、H または 1 から 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) 硫黄 (S) および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つであり；

5～6 位の結合は、単結合または二重結合のいずれであってもよく；

5 員環の 5、6 または 7 位に側鎖が結合しており、該側鎖の結合が 7 位にある場合、 A は、(a) CR' および (b) N のうちの 1 つを含み、場合によって、5 および 6 位の炭素原子に独立に、(a) 炭素原子 5 と 6 との間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは炭素原子 5 と 6 との間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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 との間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、ならびにそれらの組合せが結合していることを包含し；

30

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 つであり；

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 が水素である場合、 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-グルタメート基である場合、 R_4 は水素または結合であり；

40

R_5 は、 R_5 が結合ではないこと以外は R_3 と同じであり；

y は 0 から 7 以下の範囲の整数であり；

z は、0 から 7 以下の範囲の整数であり、ここで、整数 y および z の合計は 7 以下である、

方法。

【請求項 2 4】

50

前記側鎖の結合が炭素原子 6 位にあり、A が前記 C R ' R " であり、前記 5 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合していることをさらに含む前記化合物を含むことを包含する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記側鎖の結合が炭素原子 6 位にあり、A が N R ' (ここで、R ' は水素原子または 1 から 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、前記 5 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合している前記化合物を含むことを包含する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記側鎖の結合が炭素原子 5 位にあり、A が前記 C R ' R " であり、前記 6 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合していることをさらに含む前記化合物を含むことを包含する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記側鎖の結合が炭素原子 5 位にあり、A が N R ' (ここで、R ' は水素原子または 1 から 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、前記 6 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合している前記化合物を含むことを包含する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 8】

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、モノヒドロピリジール-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロピリジール-カルボニル-L-グルタメート基およびピペリジール-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ことを含むことを包含する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記側鎖が 1 個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を (C) _y および (C) _z の炭素原子の間に有する前記化合物を含むことを包含する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 0】

AがNR'であり、R'が水素原子であり、yが1から6個の炭素原子であり、zが0であり、R₃およびR₅がそれぞれ水素原子であり、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前記化合物を含むことを包含する、請求項23に記載の方法。

【請求項31】

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前記化合物を含むことを包含する、請求項30に記載の方法。

10

【請求項32】

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0個または1個もしくは複数含む前記化合物を含むことを包含する、請求項23に記載の方法。

【請求項33】

前記化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を含むことを包含する、請求項23に記載の方法。

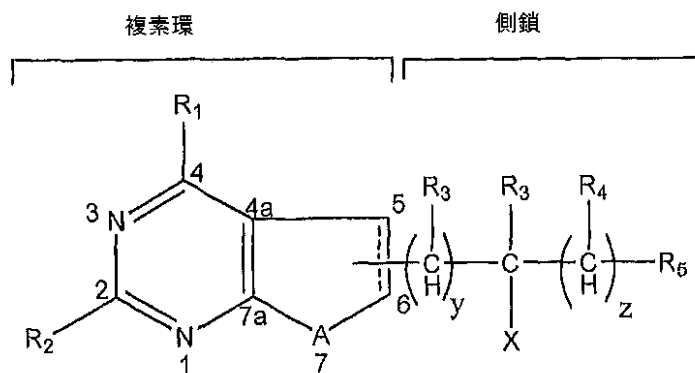
【請求項34】

プロトン共役葉酸輸送体経路を介してがん性細胞を標的とするための方法であって、

(a) 式I：

【化36】

20



I

30

を含む化合物を得るステップであって、式中、

R₁は、(a) 水素(H)、(b) OH、(c) CH₃および(d) NHR(ここで、Rは、Hまたは1から6個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである)ならびに該(b)および該(d)の互変異性体のうちの1つであり；

R₂は、(a) 水素(H)、(b) CH₃、(c) OHおよび(d) NHR(ここで、Rは、Hまたは1から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つであり；

Aは、(a) CR'R''、(b) NR'(ここで、R'およびR''は同じであるかまたは異なり、Hまたは1から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) 硫黄(S)および(d) 酸素(O)のうちの1つであり；

40

5～6位の結合は、単結合または二重結合のいずれであってもよく；

5員環の5、6または7位に側鎖が結合しており、該側鎖の結合が7位にある場合、Aは、(a) CR'および(b) Nのうちの1つを含み、場合によって、5および6位の炭素原子に独立に、(a) 炭素原子5と6との間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは炭素原子5と6との間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または(b) 5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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との間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、ならびにそれら

50

の組合せが結合していることを包含し；

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つであり；

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が水素である場合、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-グルタメート基である場合、R₄は水素または結合であり；

R₅は、R₅が結合ではないこと以外はR₃と同じであり；

yは0から7以下の範囲の整数であり；

zは、0から7以下の範囲の整数であり、ここで、整数yおよびzの合計は7以下である、
ステップと；

(b) ヒトプロトン共役葉酸輸送体(PCFT)を発現するがん性細胞を該式Iの化合物に供するステップと；

(c) 該式Iの化合物と該ヒトPCFTとの選択的結合を確立するステップと；

(d) 該ヒトPCFTに結合している該式Iの化合物の、標的がん性細胞に対する選択的輸送を生じさせるステップであって、該式Iの化合物が、該標的がん性細胞の増殖インヒビターとして作用し、該標的がん性細胞内でGARFTaseを阻害する、ステップとを含む、方法。

【請求項35】

前記式Iの化合物が、発現しているがん性細胞に関連しているFRアルファの受容体およびヒトPCFTについて選択的であることを包含する、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記式Iの化合物が、還元葉酸キャリアシステムを使用して、組織または細胞によって有意に取り込まれないことを包含する、請求項34に記載の方法。

【請求項37】

前記側鎖の結合が炭素原子6位にあり、Aが前記CR'R''であり、前記5位の炭素原子に独立に、(a)5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または(b)5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合していることをさらに含む前記化合物を含むことを包含する、請求項34に記載の方法。

【請求項38】

前記側鎖の結合が炭素原子6位にあり、AがNR'(ここで、R'は水素原子または1から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、前記5位の炭素原子に独立に、(a)5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または(b)5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合している前記化合物を含むことを包含する、請求項34に記載の方法。

【請求項39】

前記側鎖の結合が炭素原子 5 位にあり、A が前記 C R ' R " であり、前記 6 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合していることをさらに含む前記化合物を含むことを包含する、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記側鎖の結合が炭素原子 5 位にあり、A が N R ' (ここで、R ' は水素原子または 1 から 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、前記 6 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合している前記化合物を含むことを包含する、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 1】

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ニ-カルボニル-L-グルタメート基、テトラヒドロチオフエニ-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、モノヒドロピリジール-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロピリジール-カルボニル-L-グルタメート基およびピペリジール-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前記化合物を含むことを包含する、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記側鎖が 1 個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を (C)_y および (C)_z の炭素原子の間に有する前記化合物を包含することを含む、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 3】

A が N R ' であり、R ' が水素原子であり、y が 1 から 6 個の炭素原子であり、z が 0 であり、R₃ および R₅ がそれぞれ水素原子であり、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前記化合物を含むことを包含する、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 4】

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エニ-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ことを含むことを包含する、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

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 0 個または 1 個もしくは複数含む前記化合物を含むことを包含する、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を含むことを包含する、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記化合物が、卵巣の腫瘍、乳房の腫瘍、子宮頸部の腫瘍、腎臓の腫瘍および脳の腫瘍からなる群より選択されるがん性細胞を標的とすることを包含する、請求項 3 4 に記載の

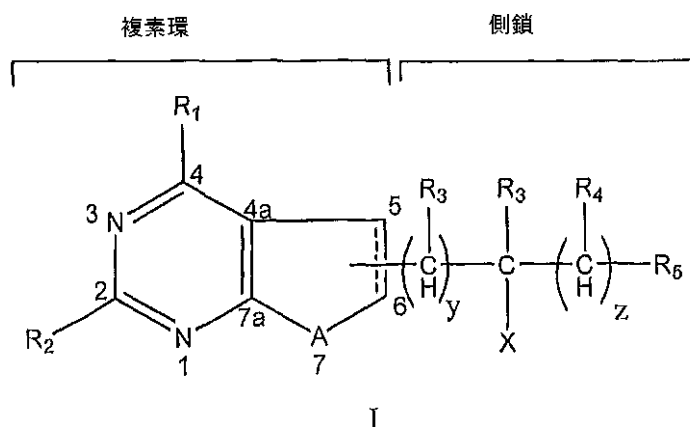
方法。

【請求項 48】

がん性細胞中の G A R F T a s e を阻害するための方法であって、

(a) 細胞毒性効果を有する式 I :

【化 37】



10

の化合物を得るステップであって、式中、

R_1 は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH_3 および (d) NHR (ここで、R は、H または 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) ならびに該 (b) および該 (d) の互変異性体のうちの 1 つであり；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH および (d) NHR (ここで、R は、H または 1 から 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 つであり；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、H または 1 から 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) 硫黄 (S) および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つであり；

5 ~ 6 位の結合は、単結合または二重結合のいずれであってもよく；

5 員環の 5、6 または 7 位に側鎖が結合しており、該側鎖の結合が 7 位にある場合、A は、(a) CR' および (b) N のうちの 1 つを含み、場合によって、5 および 6 位の炭素原子に独立に、(a) 炭素原子 5 と 6 との間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは炭素原子 5 と 6 との間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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 との間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、ならびにそれらの組合せが結合していることを包含し；

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 つであり；

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 が水素である場合、 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-グルタメート基である場合、 R_4 は水素または結合であり；

R_5 は、 R_5 が結合ではないこと以外は R_3 と同じであり；

y は 0 から 7 以下の範囲の整数であり；

20

30

40

50

z は、0 から 7 以下の範囲の整数であり、ここで、整数 y および z の合計は 7 以下である、
ステップと；

(b) 該化合物を該がん性細胞に選択的に送達するステップと；

(c) 該がん性細胞中への該化合物の進入を生じさせるステップと；

(d) 該化合物と G A R F T a s e 酵素との結合を生じさせるのに十分な時間、該化合物を該がん性細胞内に保持するステップと；

(e) 該化合物と該 G A R F T a s e 酵素との結合および該がん性細胞の D N A 複製の阻害を介して、該がん性細胞を溶解するステップと
を含む、方法。

10

【請求項 49】

前記化合物が、発現しているがん性細胞に関連している F R アルファの受容体について選択的であることを含むことを包含する、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記側鎖の結合が炭素原子 6 位にあり、A が前記 C R ' R " であり、前記 5 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合していることをさらに含む前記化合物を含むことを包含する、請求項 48 に記載の方法。

20

【請求項 51】

前記側鎖の結合が炭素原子 6 位にあり、A が N R ' (ここで、R ' は水素原子または 1 から 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、前記 5 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合している前記化合物を含むことを包含する、請求項 48 に記載の方法。

30

【請求項 52】

前記側鎖の結合が炭素原子 5 位にあり、A が前記 C R ' R " であり、前記 6 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合していることをさらに含む前記化合物を含むことを包含する、請求項 48 に記載の方法。

40

【請求項 53】

前記側鎖の結合が炭素原子 5 位にあり、A が N R ' (ここで、R ' は水素原子または 1 から 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、前記 6 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合している前記化合物を含むことを包含する、請求項 4

50

8に記載の方法。

【請求項54】

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、モノヒドロピリジール-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロピリジール-カルボニル-L-グルタメート基およびピペリジール-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前記化合物を含むことを包含する、請求項48に記載の方法。

10

【請求項55】

前記側鎖が1個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を(C)_yおよび(C)_zの炭素原子の間に有する前記化合物を含むことを包含する、請求項48に記載の方法。

【請求項56】

AがNR'であり、R'が水素原子であり、yが1から6個の炭素原子であり、zが0であり、R₃およびR₅がそれぞれ水素原子であり、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前記化合物を含むことを包含する、請求項48に記載の方法。

20

【請求項57】

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前記化合物を含むことを包含する、請求項56に記載の方法。

【請求項58】

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0個または1個もしくはは複数含む前記化合物を含むことを包含する、請求項48に記載の方法。

【請求項59】

前記化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を含むことを包含する、請求項48に記載の方法。

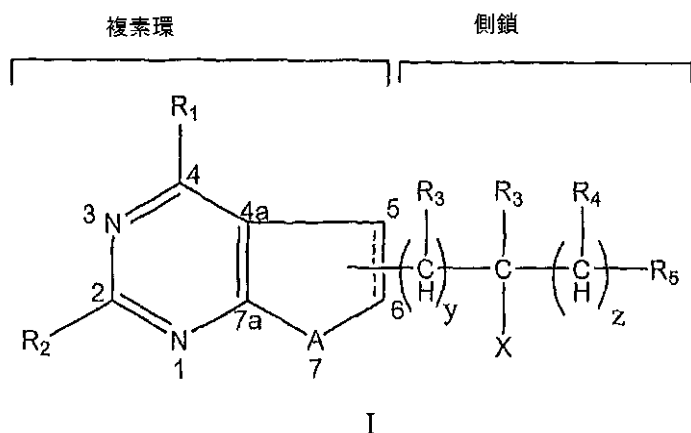
30

【請求項60】

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とするための方法であって、

(a) 式I：

【化38】



40

を含む化合物を得るステップであって、式中、

R₁は、(a) 水素(H)、(b) OH、(c) CH₃および(d) NHR (ここで、Rは、Hまたは1から6個の炭素原子を有するアルキル基のいずれかである) ならびに該

50

(b) および該 (d) の互変異性体のうちの 1 つであり；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH および (d) NHR (ここで、R は、H または 1 から 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 つであり；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、H または 1 から 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) 硫黄 (S) および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つであり；

5～6 位の結合は、単結合または二重結合のいずれであってもよく；

5 員環の 5、6 または 7 位に側鎖が結合しており、該側鎖の結合が 7 位にある場合、A は、(a) CR' および (b) N のうちの 1 つを含み、場合によって、5 および 6 位の炭素原子に独立に、(a) 炭素原子 5 と 6 との間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは炭素原子 5 と 6 との間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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 との間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、ならびにそれらの組合せが結合していることを包含し；

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 つであり；

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 が水素である場合、 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-グルタメート基である場合、 R_4 は水素または結合であり；

R_5 は、 R_5 が結合ではないこと以外は R_3 と同じであり；

y は 0 から 7 以下の範囲の整数であり；

z は、0 から 7 以下の範囲の整数であり、ここで、整数 y および z の合計は 7 以下である、

ステップと；

(b) 葉酸受容体 (FR) を発現する活性化マクロファージを該式 I の化合物に供するステップと；

(c) 該式 I の化合物と該 FR との選択的結合を確立するステップと；

(d) 該 FR に結合している該式 I の化合物の、該自己免疫疾患の標的活性化マクロファージに対する選択的輸送を生じさせるステップであって、該式 I の化合物が、該活性化マクロファージによる破壊性炎症性メディエータ放出のインヒビターとして作用する、ステップと

を含む、方法。

【請求項 61】

前記式 I の化合物が、発現しているマクロファージ細胞に関連している FR アルファの受容体およびヒトプロトン共役葉酸輸送体について選択的であることを包含する、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 62】

前記 FR を発現する前記活性化マクロファージ細胞を有する前記自己免疫疾患が関節リウマチであることを包含する、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 63】

前記側鎖の結合が炭素原子 6 位にあり、A が前記 $CR'R''$ であり、前記 5 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の

10

20

30

40

50

水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または(b)5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合していることをさらに含む前記化合物を含むことを包含する、請求項60に記載の方法。

【請求項64】

前記側鎖の結合が炭素原子6位にあり、AがNR' (ここで、R'は水素原子または1から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、前記5位の炭素原子に独立に、(a)5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または(b)5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合している前記化合物を含むことを包含する、請求項60に記載の方法。

10

【請求項65】

前記側鎖の結合が炭素原子5位にあり、Aが前記CR'R''であり、前記6位の炭素原子に独立に、(a)5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または(b)5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合していることをさらに含む前記化合物を含むことを包含する、請求項60に記載の方法。

20

【請求項66】

前記側鎖の結合が炭素原子5位にあり、AがNR' (ここで、R'は水素原子または1から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、前記6位の炭素原子に独立に、(a)5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または(b)5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合している前記化合物を含むことを包含する、請求項60に記載の方法。

30

【請求項67】

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、ジヒドロチオフエナーカルボニル-L-グルタメート基、テトラヒドロチオフエナーカルボニル-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、モノヒドロピリジール-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロピリジール-カルボニル-L-グルタメート基およびピペリジール-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前記化合物を含むことを包含する、請求項60に記載の方法。

40

【請求項68】

前記側鎖が1個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を(C)_yおよび(C)_zの炭素原子の間に有する前記化合物を包含することを含む、請求項60に記載の方法。

【請求項69】

AがNR'であり、R'が水素原子であり、yが1から6個の炭素原子であり、zが0であり、R₃およびR₅がそれぞれ水素原子であり、Xがヘテロシクロアルキル-カルボ

50

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前記化合物を含むことを包含する、請求項60に記載の方法。

【請求項70】

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ことを含むことを包含する、請求項60に記載の方法。

【請求項71】

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0個または1個もしくはは複数含む前記化合物を含むことを包含する、請求項60に記載の方法。

10

【請求項72】

前記式Iの化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を含むことを包含する、請求項60に記載の方法。

【請求項73】

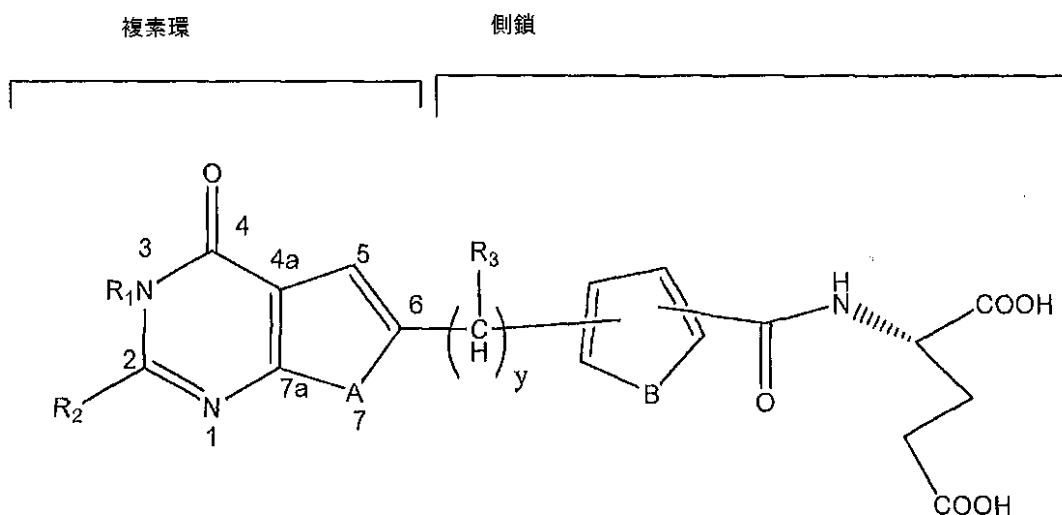
前記式Iの化合物または該式Iの化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物を、患者の関節または滑液内への注射によって送達するステップを包含する、請求項60に記載の方法。

【請求項74】

式II：

20

【化39】



30

(II)

を含む化合物であって、式中、

40

R_1 は、水素 (H) または 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のうちの 1 つであり；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH および (d) NHR (ここで、 R は、H または 1 から 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 つであり；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、H または 1 から 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) 硫黄 (S) および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つであり；

5～6 位の結合は二重結合であり；

式IIの複素環の5員環の6位に側鎖が結合しており、場合によって、5位および6位

50

の炭素原子に独立に、(a) 1 個の水素原子、または (b) 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、およびその組合せが結合していることを包含し；

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 つであり；

B は、(a) 硫黄 (S) 原子、(b) 酸素 (O) 原子、(c) CH_2 または (d) NR のうちの 1 つであり；

y は、0 から 8 以下の範囲の整数であり、

10

式 I I の該側鎖の $(CH)_y$ は、式 I I の該側鎖の 5 員環に式 I I の該側鎖の該 5 員環の 2、3、4 および 5 位 (式 I I の該側鎖の該 5 員環の元素 B を 1 位として時計回りに番号付け) のうちのいずれか 1 つで結合しており、式 I I の該側鎖のカルボニル- α -グルタメート置換基は、式 I I の該側鎖の該 5 員環に、該 2、3、4 および 5 位のいずれか 1 つで結合しているが、但し、該 $(CH)_y$ および該カルボニル- α -グルタメートは、式 I I の該側鎖の該 5 員環の異なる位置で結合している、化合物。

【請求項 75】

前記側鎖が、1 個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を $(C)_{y-1 \sim 8}$ の炭素原子の間に有することを含む、請求項 74 に記載の化合物。

20

【請求項 76】

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 0 個または 1 個もしくはは複数含む、請求項 74 に記載の化合物。

【請求項 77】

請求項 74 に記載の化合物であって、薬学的に許容されるその塩、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。

【請求項 78】

式 I I の前記複素環の互変異性体を包含する、請求項 74 に記載の化合物。

【請求項 79】

前記互変異性体が、ケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態のものである、請求項 78 に記載の化合物。

30

【請求項 80】

前記式 I I の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体を包含する、請求項 74 に記載の化合物。

【請求項 81】

治療有効量の請求項 74 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 82】

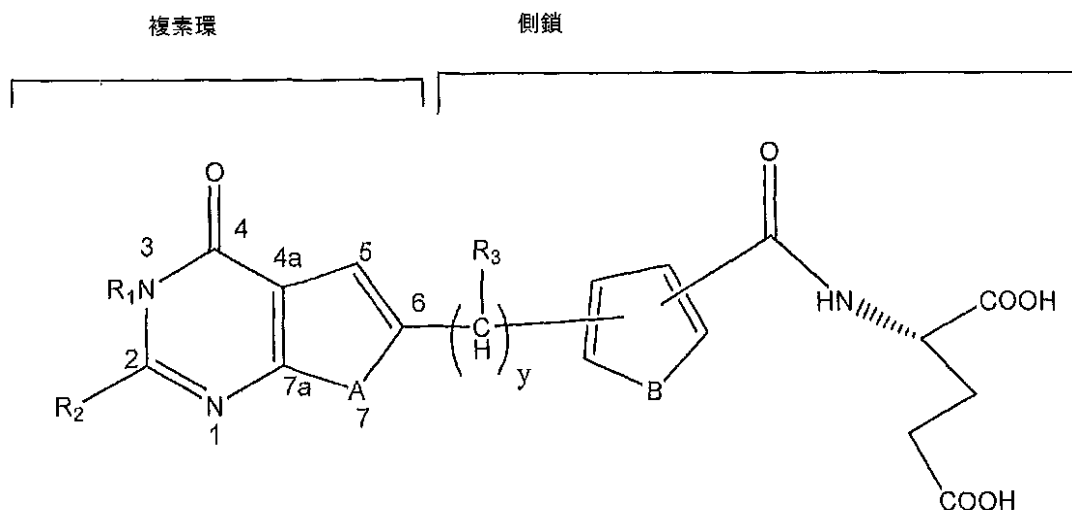
A が硫黄原子である式 I の前記化合物を与えることによって、AICARFTase を阻害するステップを包含する、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 83】

40

式 I I I :

【化 4 0】



10

(III)

20

を含む化合物であって、式中、

R_1 は、水素 (H) または 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のうちの 1 つであり；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH および (d) NHR (ここで、 R は、H または 1 から 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 つであり；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、H または 1 から 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) 硫黄 (S) および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つであり；

5 ~ 6 位の結合は二重結合であり；

式 III の複素環の 5 員環の 6 位に側鎖が結合しており、場合によって、5 位および 6 位の炭素原子に独立に、(a) 1 個の水素原子、または (b) 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、およびその組合せが結合していることを包含し；

30

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 つであり；

B は、(a) 硫黄 (S) 原子、(b) 酸素 (O) 原子、(c) CH_2 または (d) NR' のうちの 1 つであり；

y は、0 から 8 以下の範囲の整数であり、

40

式 III の該側鎖の $(CH)_y$ は、式 III の該側鎖の 5 員環に式 III の該側鎖の該 5 員環の 2、3、4 および 5 位 (式 III の該側鎖の該 5 員環の元素 B を 1 位として時計回りに番号付け) のうちのいずれか 1 つで結合しており、式 III の該側鎖のカルボニル- α -グルタメート置換基は、式 III の該側鎖の該 5 員環に、該 2、3、4 および 5 位のいずれか 1 つで結合しているが、但し、該 $(CH)_y$ および該カルボニル- α -グルタメートは、式 III の該側鎖の該 5 員環の異なる位置で結合している、化合物。

【請求項 8 4】

前記側鎖が、1 個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を $(C)_{y-1 \sim 8}$ の炭素原子の間に有することを含む、請求項 8 3 に記載の化合物。

50

【請求項 85】

式 I 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 0 個または 1 個もしくは複数含む、請求項 83 に記載の化合物。

【請求項 86】

請求項 83 に記載の化合物であって、薬学的に許容されるその塩、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。

【請求項 87】

式 I I I の前記複素環の互変異性体を包含する、請求項 83 に記載の化合物。

【請求項 88】

前記互変異性体が、ケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態のものである、請求項 87 に記載の化合物。

【請求項 89】

前記式 I I I の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体を包含する、請求項 83 に記載の化合物。

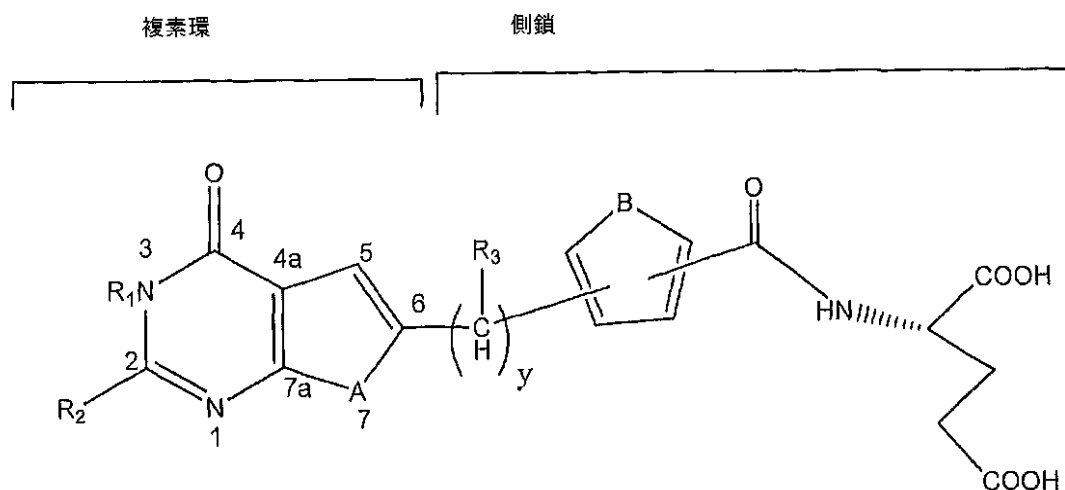
【請求項 90】

治療有効量の請求項 83 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 91】

式 I V :

【化 41】



(IV)

を含む化合物であって、式中、

R_1 は、水素 (H) または 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のうちの 1 つであり；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH および (d) NHR (ここで、 R は、H または 1 から 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 つであり；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、H または 1 から 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) 硫黄 (S) および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つであり；

5 ~ 6 位の結合は二重結合であり；

式 I V の複素環の 5 員環の 6 位に側鎖が結合しており、場合によって、5 位および 6 位の炭素原子に独立に、(a) 1 個の水素原子、または (b) 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、およびその組合せが結合していることを包含し；

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 つであり；

B は、(a) 硫黄 (S) 原子、(b) 酸素 (O) 原子、(c) CH_2 または (d) NR' のうちの 1 つであり；

y は、0 から 8 以下の範囲の整数であり、

式 I V の該側鎖の $(CH)_y$ は、式 I V の該側鎖の 5 員環に式 I V の該側鎖の該 5 員環の 2、3、4 および 5 位 (式 I V の該側鎖の該 5 員環の元素 B を 1 位として時計回りに番号付け) のうちのいずれか 1 つで結合しており、式 I V の該側鎖のカルボニル- L -グルタメート置換基は、式 I V の該側鎖の該 5 員環に、該 2、3、4 および 5 位のいずれか 1 つで結合しているが、但し、該 $(CH)_y$ および該カルボニル- L -グルタメートは、式 I V の該側鎖の該 5 員環の異なる位置で結合している、化合物。

10

【請求項 9 2】

前記側鎖が、1 個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を $(C)_{y-1 \sim 8}$ の炭素原子の間に有することを含む、請求項 9 1 に記載の化合物。

【請求項 9 3】

式 I V 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 0 個または 1 個もしくはは複数含む、請求項 9 1 に記載の化合物。

20

【請求項 9 4】

請求項 9 1 に記載の化合物であって、薬学的に許容されるその塩、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。

【請求項 9 5】

式 I V の前記複素環の互変異性体を包含する、請求項 9 1 に記載の化合物。

【請求項 9 6】

前記互変異性体が、ケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態のものである、請求項 9 5 に記載の化合物。

【請求項 9 7】

前記式 I V の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体を包含する、請求項 9 1 に記載の化合物。

30

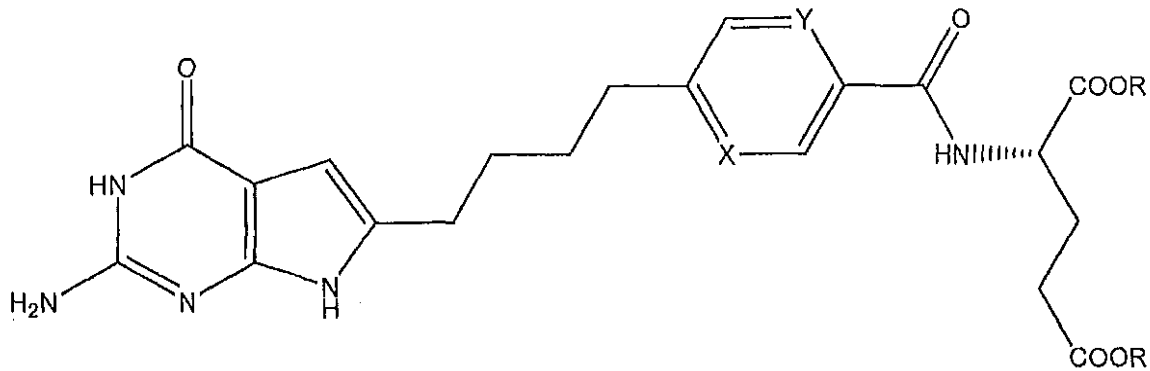
【請求項 9 8】

治療有効量の請求項 9 1 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 9 9】

式 V：

【化 4 2】



10

(V)

を含む化合物であって、式中、

XはNまたはCHであり；

XがCHである場合は、YはNであるか、またはXがNである場合は、YはCHであり；

20

RはHである、

化合物。

【請求項100】

請求項99に記載の化合物であって、薬学的に許容されるその塩、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。

【請求項101】

式Vの前記複素環の互変異性体を包含する、請求項99に記載の化合物。

【請求項102】

前記互変異性体がケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態のものである、請求項101に記載の化合物。

30

【請求項103】

前記式Vの位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体を包含する、請求項99に記載の化合物。

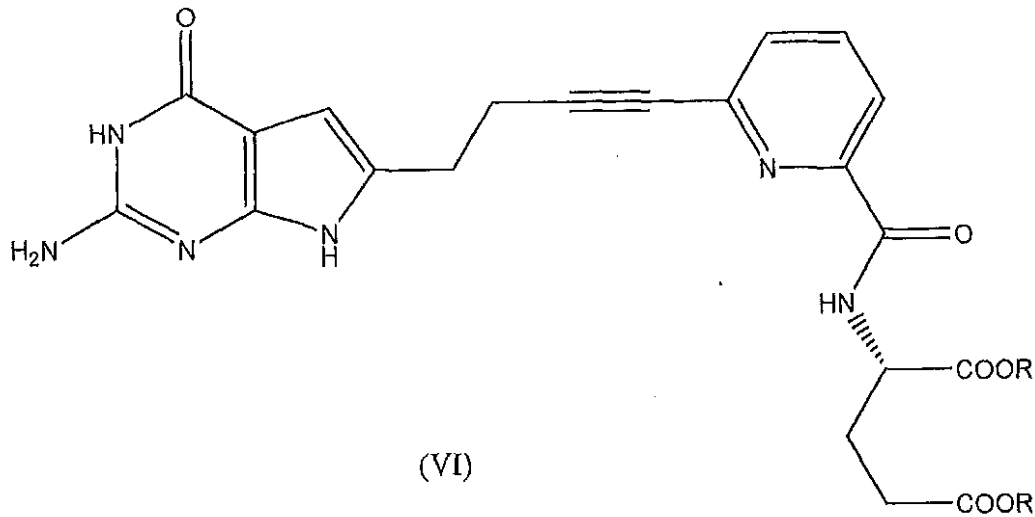
【請求項104】

治療有効量の請求項99に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項105】

式VI：

【化 4 3】



10

を含む化合物であって、式中、

R はHである、

化合物。

【請求項 106】

20

請求項 105 に記載の化合物であって、薬学的に許容されるその塩、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。

【請求項 107】

式 V I の前記複素環の互変異性体を包含する、請求項 105 に記載の化合物。

【請求項 108】

前記互変異性体がケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態のものである、請求項 107 に記載の化合物。

【請求項 109】

前記式 V I の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体を包含する、請求項 105 に記載の化合物。

30

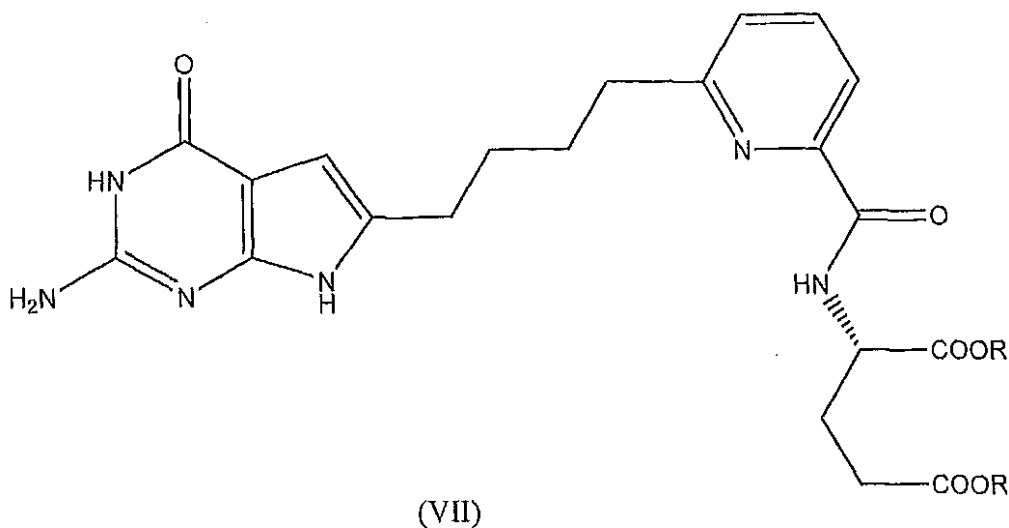
【請求項 110】

治療有効量の請求項 105 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 111】

式 V I I :

【化 4 4】



40

50

を含む化合物であって、式中、

RはHである、

化合物。

【請求項 1 1 2】

請求項 1 1 1 に記載の化合物であって、薬学的に許容されるその塩、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。

【請求項 1 1 3】

式 V I I の前記複素環の互変異性体を包含する、請求項 1 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1 4】

前記互変異性体がケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態のものである、請求項 1 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 1 5】

前記式 V I I の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体を包含する、請求項 1 1 1 に記載の化合物。

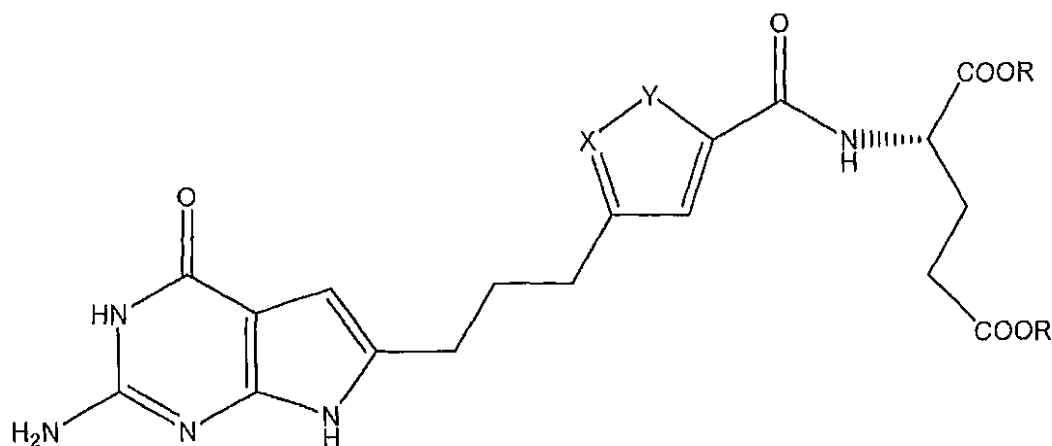
【請求項 1 1 6】

治療有効量の請求項 1 1 1 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 1 1 7】

式 V I I I :

【化 4 5】



(VIII)

を含む化合物であって、式中、

XはCHまたはSであり；

XがCHである場合は、YはSであり、XがSである場合は、YはCHであり；

RはHである、

化合物。

【請求項 1 1 8】

請求項 1 1 7 に記載の化合物であって、薬学的に許容されるその塩、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。

【請求項 1 1 9】

式 V I I I の前記複素環の互変異性体を包含する、請求項 1 1 7 に記載の化合物。

【請求項 1 2 0】

前記互変異性体がケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態のものである、請

求項 1 1 9 に記載の化合物。

【請求項 1 2 1】

前記式 V I I I の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体を包含する、請求項 1 1 7 に記載の化合物。

【請求項 1 2 2】

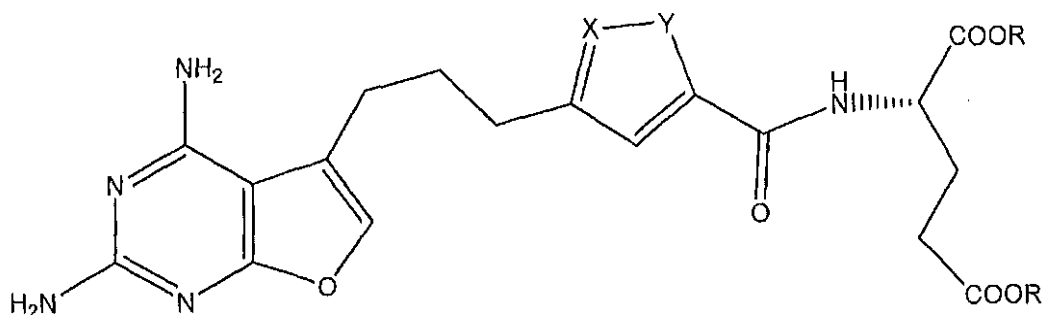
治療有効量の請求項 1 1 7 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 1 2 3】

式 I X :

【化 4 6】

10



20

(IX)

を含む化合物であって、式中、

X は C H または S であり；

X が C H である場合は、Y は S であり、X が S である場合は、Y は C H であり；

R は H である、

化合物。

【請求項 1 2 4】

30

請求項 1 2 3 に記載の化合物であって、薬学的に許容されるその塩、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。

【請求項 1 2 5】

式 I X の前記複素環の互変異性体を包含する、請求項 1 2 3 に記載の化合物。

【請求項 1 2 6】

前記互変異性体がケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態のものである、請求項 1 2 5 に記載の化合物。

【請求項 1 2 7】

前記式 I X の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体を包含する、請求項 1 2 3 に記載の化合物。

40

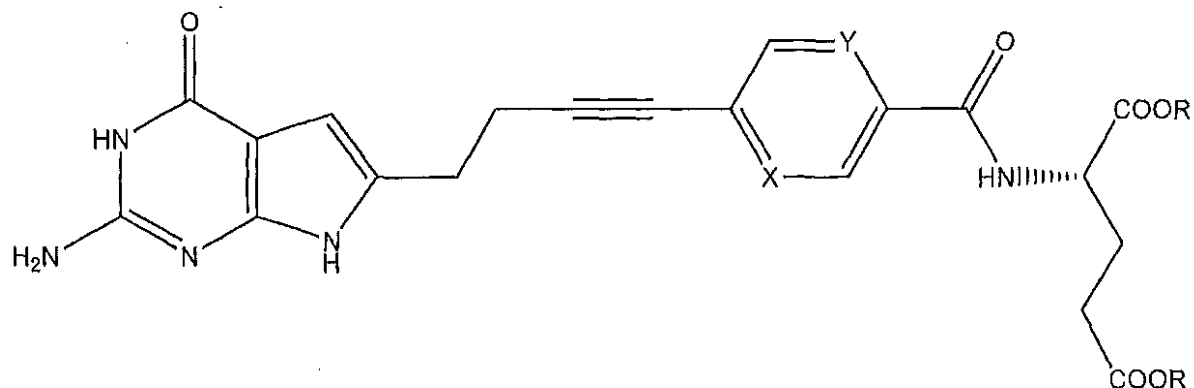
【請求項 1 2 8】

治療有効量の請求項 1 2 3 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 1 2 9】

式 X :

【化 4 7】



10

(X)

を含む化合物であって、式中、

XはCHまたはNであり；

XがNである場合は、YはCHであり、XがCHである場合は、YはNであり；

RはHである、

化合物。

20

【請求項 1 3 0】

請求項 1 2 9 に記載の化合物であって、薬学的に許容されるその塩、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。

【請求項 1 3 1】

式 X の前記複素環の互変異性体を包含する、請求項 1 2 9 に記載の化合物。

【請求項 1 3 2】

前記互変異性体がケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態のものである、請求項 1 2 9 に記載の化合物。

【請求項 1 3 3】

前記式 X の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体を包含する、請求項 1 2 9 に記載の化合物。

30

【請求項 1 3 4】

治療有効量の請求項 1 2 9 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願への相互参照

この実用特許出願は、2008 年 10 月 1 日に提出された米国特許出願番号第 12 / 242, 988 号の一部継続特許出願であり、米国特許出願番号第 12 / 242, 988 号への優先権の利益を主張する。米国特許出願番号第 12 / 242, 988 号の全容は、本明細書に参考として援用される。

40

【0 0 0 2】

政府の権利

本発明は、契約番号 R01 CA125153 のもとで、米国保健社会福祉省・国立衛生研究所によって一部支援された。政府は本発明において一定の権利を有する場合がある。

【0 0 0 3】

発明の分野

本発明は、選択的プロトン共役葉酸輸送体 (PCFT) およびアルファ葉酸受容体 (FR アルファ)、ベータ葉酸受容体 (FR ベータ) ならびにグリシンアミドリボヌクレオチ

50

ドホルミル転移酵素 (GARFTase) 酵素のインヒビター化合物と、それらの使用方法とに関する。好ましくは、これらの化合物は、ヘテロシクロアルキル-カルボニル-L-グルタメート置換基またはヘテロシクロアリール-カルボニル-L-グルタメート置換基を有する。経口活性な選択的抗腫瘍薬を提供するために、本発明の化合物を水溶性の塩にすることができる。

【背景技術】

【0004】

公知のがん化学療法薬は、正常細胞およびがん性腫瘍細胞の両方を標的とする。腫瘍細胞についてのこの選択性の欠如が、正常細胞に対して細胞毒性をもたらし、がん治療における化学療法の失敗の主な原因の1つである。さらに、進行段階の腫瘍および化学療法薬に耐性のある腫瘍は、例えばこれらに限られないが、カルボプラチンまたはパクリタキセル (ドシタキセル (docitaxel)) などの公知の化学療法薬を用いて治療することが困難なことがある。

10

【0005】

葉酸は、ヌクレオチド前駆体、セリンおよびメチオニンを1炭素移動反応で合成するための補因子であるビタミンB群のメンバーである。哺乳動物は、葉酸をデノボ合成することができないので、これらの誘導体の細胞内取り込みは、細胞増殖および組織再生に不可欠である。その親水性陰イオン性の性質を反映して、葉酸は、拡散だけでは生体膜を通過することはない。したがって、哺乳動物細胞では、葉酸の蓄積を促進するための精巧な膜輸送系が進化した。

20

【0006】

遍在的に発現される還元葉酸キャリア (RFC) は、哺乳動物細胞における葉酸のための主な輸送系であり、葉酸基質の集中的な取り込みを媒介する。RFCは、輸送体の主なファシリテータースーパーファミリーのメンバーであり、その生理学的基質である5-メチルテトラヒドロフォレートについてマイクロモル親和性を有する内在性膜貫通タンパク質である。重要なことに、RFCはまた、メトトレキサート (MTX)、ラルチトレキセド (ZD1694、Tomudex) (RTX) およびペメトレキセド (LY231514、Alimta) (PMX) を包含する、がんで使用される臨床関連抗葉酸薬の主な輸送体でもある。RFCレベルまたは機能の低下は、抗葉酸耐性の共通する様式である。以前には認知されていなかったプロトン共役葉酸輸送体 (PCFT) が、十二指腸での葉酸吸収に寄与することが最近報告されたが、その組織特異性および葉酸ホメオスターシスにおける全体的な役割はまだ明確ではない。

30

【0007】

葉酸受容体 (FR) のファミリーは、哺乳動物細胞内への葉酸取り込みについてさらに他の様式を示す。FRは、第11染色体のq13.3~q13.5に位置決定されており、FRアルファ、FRベータおよびFRガンマと称される3種の別個の遺伝子によってコードされる高親和性葉酸結合タンパク質である。RFCおよびPCFTとは対照的に、FRアルファおよびFRベータは、グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカーによって形質膜にアンカーされている。FRガンマはGPIアンカーを含有せず、分泌される。FRアルファおよびFRベータは、受容体媒介性細胞内取り込み作用によって低い (ナノモル) 濃度で葉酸の細胞内蓄積を媒介する (FRガンマは媒介しない) のに対して、これらの相同タンパク質は、還元葉酸基質についての結合親和性において差違を示す。

40

【0008】

その限局的組織発現パターンおよび機能から、高親和性FRは、有望な選択的腫瘍標的化手段を提示する。例えば、FRアルファは、腎臓、胎盤および脈絡叢などの正常組織の頂端膜表面で発現される一方で、FRベータは、胎盤、脾臓および胸腺で発現される。重要なことに、FRアルファは、卵巣がんのうちの90%までを包含するいくつかのがん腫において過剰発現される。FRアルファ発現レベルと、卵巣腫瘍の悪性度および分化状態との間には、緊密な関連性が報告された。正常組織では (腫瘍とは異なり)、FRアルフ

50

ァは循環には到達し得ないことが報告されている。F R ベータは、広範な骨髄性白血病細胞で発現される。正常造血 (h e m a t o p o e t i c) 細胞内の F R ベータは、葉酸リガンドに結合できないことにおいて白血病細胞内の F R ベータとは異なる。

【0009】

葉酸コンジュゲートされている細胞毒素、リボソームもしくは放射性核種または細胞毒性抗葉酸は全て、F R を標的とするために使用されている。残念なことに、古典的抗葉酸 (R T X、P M X およびロメテレキソール (L M X) を包含) などのほとんどの葉酸ベースの治療薬では、腫瘍選択性が失われている。それというのも、F R と遍在的に発現される R F C との間で基質が共有されているためである。実際にこのことによって、L M X を用いてのフェーズ 1 試験において遭遇する重度の骨髄機能抑制が説明され得る。

10

【0010】

F R 標的化リガンド自体が、R F C 活性を有することなく細胞毒性であるとしたら、選択的腫瘍標的化が起こるであろう。C B 3 7 1 7、さらに最近では、シクロペンタ [g] キナゾリン抗葉酸 B G C 6 3 8 および B G C 9 4 5 を包含する、R F C よりも F R を選択的に標的とする抗葉酸が記載されており、それらは全て、細胞内でチミジル酸シンターゼ (T S) を強力に阻害する。B G C 9 4 5 をマウスで試験したところ、体重減少に反映されるとおり、正常組織に対しては毒性が存在せず、また、主な臓器に対する毒性の肉眼的徴候も何ら存在せず、このことは、F R 標的化が高度に選択的であるという仮定と一致した。

【0011】

当業者に公知であるとおり、F R アルファおよび F R ベータなどの F R は、いくつかの種類のがん性腫瘍のかなりな量の特定の表面で過剰発現される。F R アルファは、卵巣、子宮内膜、腎臓、肺、中皮腫、乳房および脳の腫瘍において過剰発現されることが公知である。F R ベータは、急性骨髄性白血病において過剰発現されることが公知である。

20

【0012】

ほとんどの正常細胞には、F R は存在しない。ほとんどの正常細胞では、葉酸は還元葉酸キャリア (R F C) 系によって取り込まれない。組織および腫瘍による葉酸および抗葉酸の取り込みは主に、遍在的に発現される R F C 系による。葉酸の特異性を考慮して、毒素、リボソーム、画像診断薬および細胞毒性薬を F R 発現腫瘍に選択的に送達するために、葉酸のコンジュゲートが使用されている。葉酸コンジュゲートの主な限界は、例えば細胞毒性薬を放出するためには、それらが葉酸部分から切断されることが必要とされることである。葉酸コンジュゲートからの細胞毒性薬部分の切断は多くの場合に、達成が困難であり、細胞毒性薬を放出することができないこと、またはその低い放出能の結果として、抗腫瘍活性は妨害されるか、または存在しない。葉酸コンジュゲートの他の限界は、輸送中およびがん性腫瘍に達する前に、細胞毒性薬が早期放出されることを必然的に伴うことである。したがってその早期放出によって、正常細胞に望ましくない毒性がもたらされる。

30

【0013】

F R アルファおよびベータは、他の様式の葉酸取り込みを示し、当業者によって選択的腫瘍取り込みのための有望な化学療法標的であるとみなされている。2008年2月21日に公開された特許文献1 (A l e e m G a n g j e e) は、がん腫瘍を治療するための化合物を記載しており、そこでは、縮合環式ピリミジンを使用して、F R アルファおよび F R ベータを発現しており、グリシンアミドリボヌクレオチドホルミル転移酵素 (G A R F T a s e) 酵素を阻害しているがん性腫瘍の F R を選択的に標的とする。その化合物は、R F C 系を使用して、細胞または組織によって有意に取り込まれない。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】米国特許出願公開第2008/0045710号明細書

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

がん性細胞のFRアルファおよびFRベータを選択的に標的化し、がん性細胞中のGARFTaseを阻害し、RFCについては無視できるほどの基質活性を有する強力な抗腫瘍活性を有する単独の化合物が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0016】

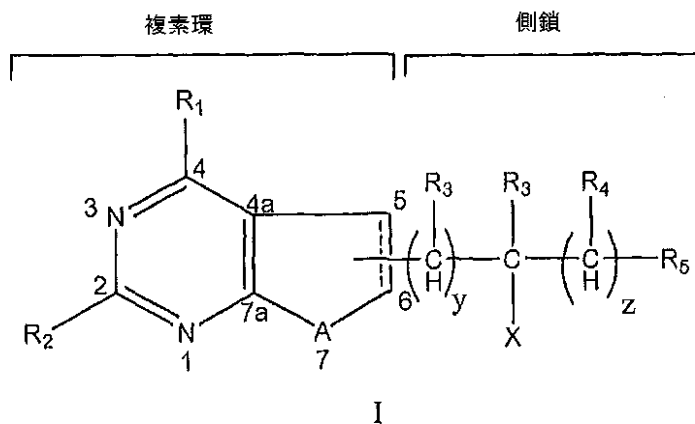
本発明は、選択的プロトン共役葉酸輸送体（PCFT）ならびにアルファおよびベータFR、ならびにGARFTase酵素および／または他の葉酸代謝酵素のインヒビター化合物を提供することによって上記の必要性を満たすものである。他の葉酸代謝酵素は、例えばこれらに限られないが、チミジル酸シンターゼ（TS）、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）およびAICARFTase（5-アミノ-4-イミダゾールカルボキサミドリボヌクレオチドホルミル転移酵素）などである。

【0017】

本発明は、式Iを含む化合物を提供する：

【0018】

【化1】



〔式中、 R_1 は、(a) 水素(H)、(b) OH、(c) CH_3 および (d) NHR (ここで、 R は、Hまたは1から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 (b) および (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 (ここで、 R は、Hまたは1から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' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、Hまたは1から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) 硫黄(S) および (d) 酸素(O) のうちの1つを含み；5～6位の結合は、単結合または二重結合のいずれであってもよく；5員環の5、6または7位に側鎖が結合しており、前記側鎖の結合が7位にある場合、 A は、(a) CR' および (b) Nのうちの1つを含み、場合によって、5および6位の炭素原子に独立に、(a) 炭素原子5と6との間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは炭素原子5と6との間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または (b) 5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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との間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、ならびにそれらの組合せが結合していることを包含し； 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

、(1) 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が水素である場合、 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-グルタメート基である場合、 R_4 は水素または結合であり； R_5 は、 R_5 が結合ではないこと以外は R_3 と同じであり；yは0から7以下の範囲の整数であり；zは、0から7以下の範囲の整数であり、ここで、整数yおよびzの合計は7以下である」。

【0019】

本発明の他の実施形態は、側鎖の結合が炭素原子6位に位置し、Aが $CR'R''$ であり、5位の炭素原子に独立に、(a) 5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または(b) 5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合している、本明細書に記載されているとおりの式Iの化合物を含む。

【0020】

本発明の他の実施形態では、側鎖の結合が炭素原子6位にあり、Aが NR' （ここで、 R' は、水素原子または1から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に、(a) 5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または(b) 5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合していることを含む、本明細書に記載されているとおりの式Iの化合物を提供する。

【0021】

本発明のさらに他の実施形態では、前記側鎖の結合が炭素原子5位にあり、Aが $CR'R''$ であり、6位の炭素原子に独立に、(a) 5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または(b) 5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合していることを含む、本明細書に記載されているとおりの式Iの化合物を提供する。

【0022】

本発明の他の実施形態は、側鎖の結合が炭素原子5位にあり、Aが NR' （ここで、 R' は、水素原子または1から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に、(a) 5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または(b) 5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合していることを含む、本明細書に記載されているとおりの式Iの化合物を提供する。

【0023】

本発明の他の実施形態では、本明細書に記載されているとおりの式Iの化合物は、1個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を $(C)_y$ および $(C)_z$ の炭素原子の間に

有する側鎖を含む。

【0024】

本発明の好ましい実施形態では、AがNR'であり、R'が水素原子であり、yが1から6個の炭素原子であり、zが0であり、R₃およびR₅がそれぞれ、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ことを含む、本明細書に記載されているとおりの式Iの化合物を提供する。ヘテロシクロアルキル-カルボニル-L-グルタメート基は、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、モノヒドロピリジール-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロピリジール-カルボニル-L-グルタメート基およびピペリジール-カルボニル-L-グルタメート基ならびにそれらの立体異性体からなる群より選択される。ヘテロシクロアリール-カルボニル-L-グルタメート基は、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。

10

【0025】

本発明の他の実施形態では、式Iの側鎖が、E異性体およびZ異性体を構成する二重結合を0個または1個もしくは複数含む、本明細書に記載されているとおりの式Iの化合物を提供する。

20

【0026】

本発明の他の実施形態は、環系の二重結合が切れている場合の本発明の複素環式化合物のRおよびS光学異性体を提供する。

【0027】

本発明の他の実施形態は、治療有効量の、本明細書に記載されているとおりの式Iを含む化合物および式Iを含む化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を有する医薬組成物を提供する。

【0028】

本発明のさらなる実施形態は、がんを治療する方法、プロトン共役葉酸輸送体経路を介してがん性細胞を標的とする方法、がん性細胞中のGARFTaseを阻害する方法および関節リウマチなどの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とする方法を提供する。

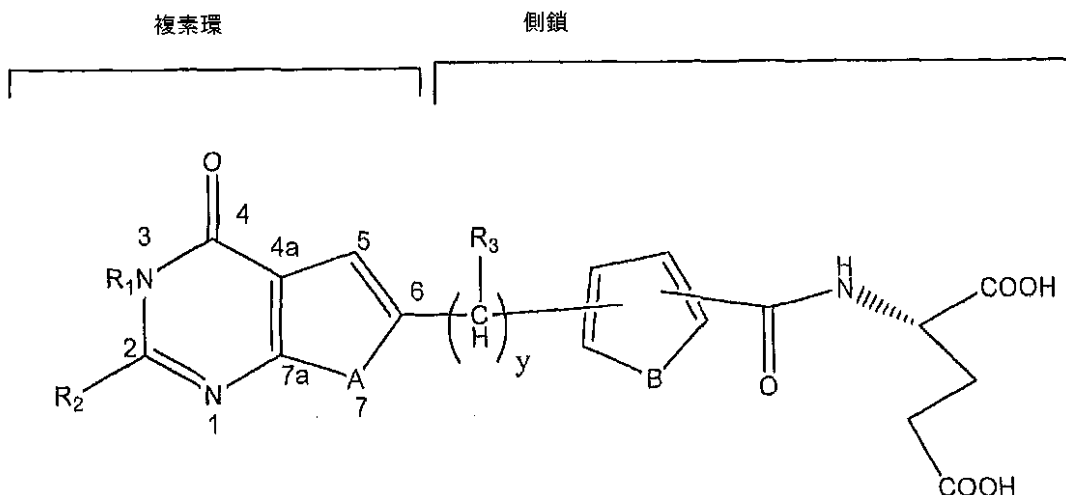
30

【0029】

本発明の好ましい実施形態は、式IIを含む化合物を提供する：

【0030】

【化 2】



10

(II)

〔式中、 R_1 は、水素 (H) または 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のうちの 1 つであり；

20

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH および (d) NHR (ここで、 R は、H または 1 から 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 つであり；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、H または 1 から 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) 硫黄 (S) および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つであり；

5 ～ 6 位の結合は二重結合であり；

式 I I の複素環の 5 員環の 6 位に側鎖が結合しており、場合によって、5 位および 6 位の炭素原子に独立に、(a) 1 個の水素原子、または (b) 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、およびその組合せが結合していることを包含し；

30

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 つであり；

B は、(a) 硫黄 (S) 原子、(b) 酸素 (O) 原子、(c) CH_2 または (d) NR' のうちの 1 つであり；

y は、0 から 8 以下の範囲の整数であり、

式 I I の側鎖の $(CH)_y$ は、式 I I の側鎖の 5 員環に式 I I の側鎖の 5 員環の 2、3、4 および 5 位 (式 I I の側鎖の 5 員環の元素 B を 1 位として時計回りに番号付けして) のうちのいずれか 1 つで結合しており、式 I I の側鎖のカルボニル- α -グルタメート置換基は、式 I I の側鎖の 5 員環に 2、3、4 および 5 位のうちのいずれか 1 つで結合しているが、但し、 $(CH)_y$ およびカルボニル- α -グルタメートは、式 I I の側鎖の 5 員環の異なる位置で結合している (即ち、 CH_y 基およびカルボニル- α -グルタメート置換基は、どのような所定の組合せにおいても同じ位置を占めることは決してない) 〕。

40

【0031】

本発明の他の実施形態では、本明細書に記載されているとおりの式 I I の化合物は、式 I I の側鎖が 1 つまたは複数の炭素-炭素二重結合または三重結合を $(C)_{y-1 \sim 8}$ の炭素原子の間に有することを包含する。

50

【0032】

本発明の他の実施形態は、式 I I の側鎖が E 異性体および Z 異性体を構成する二重結合を 0 個または 1 個もしくは複数含む場合を包含する式 I I の化合物を提供する。

【0033】

本発明のさらに他の実施形態は、式 I I の化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を提供する。

【0034】

本発明の他の実施形態は、式 I I の複素環の互変異性体を包含する式 I I の化合物を提供する。これらの互変異性体には、例えば化合物のケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態などが包含される。

【0035】

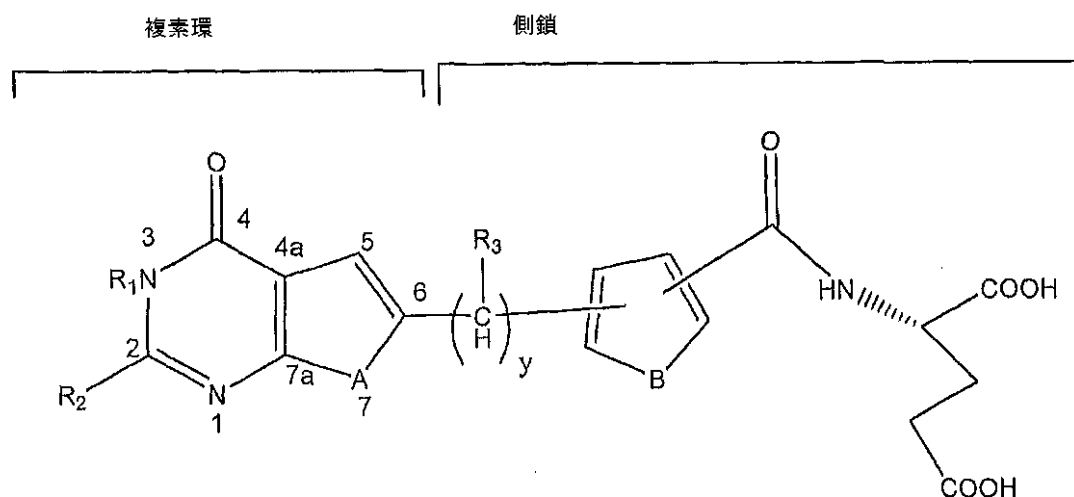
本発明の他の実施形態は、式 I I の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体を包含する式 I I の化合物を提供する。

【0036】

本発明の他の実施形態は、式 I I I を含む化合物を包含する：

【0037】

【化 3】



(III)

〔式中、R₁は、水素(H)または1から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；R₂は、(a)水素(H)、(b)CH₃、(c)OHおよび(d)NHR(ここで、Rは、Hまたは1から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'(ここで、R'およびR''は同じであるかまたは異なり、Hまたは1から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)硫黄(S)および(d)酸素(O)のうちの1つを含み；5~6位の結合は二重結合であり；式 I I I の複素環の 5 員環の 6 位に側鎖が結合しており、場合によって、5 位および 6 位の炭素原子に独立に、(a) 1 個の水素原子、または (b) 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、およびその組合せが結合していることを包含し；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；Bは、(a)硫黄(S)原子、(b)酸素(O)原子、(c)CH₂または(d)NR'のうちの1つであり；yは、0から8以下の範囲の整数であり、式 I I I

の側鎖の $(CH)_y$ は、式 I I I の側鎖の 5 員環に式 I I I の側鎖の 5 員環の 2、3、4 および 5 位（式 I I I の側鎖の 5 員環の元素 B を 1 位として時計回りに番号付けして）のうちのいずれか 1 つで結合しており、式 I I I の側鎖のカルボニル－L－グルタメート置換基は、式 I I I の側鎖の 5 員環に前記 2、3、4 および 5 位のうちのいずれか 1 つで結合しているが、但し、 $(CH)_y$ およびカルボニル－L－グルタメートは、式 I I I の側鎖の 5 員環の異なる位置で結合している（即ち、 CH_y 基およびカルボニル－L－グルタメート置換基は、どのような所定の組合せにおいても同じ位置を占めることは決してない）。

【0038】

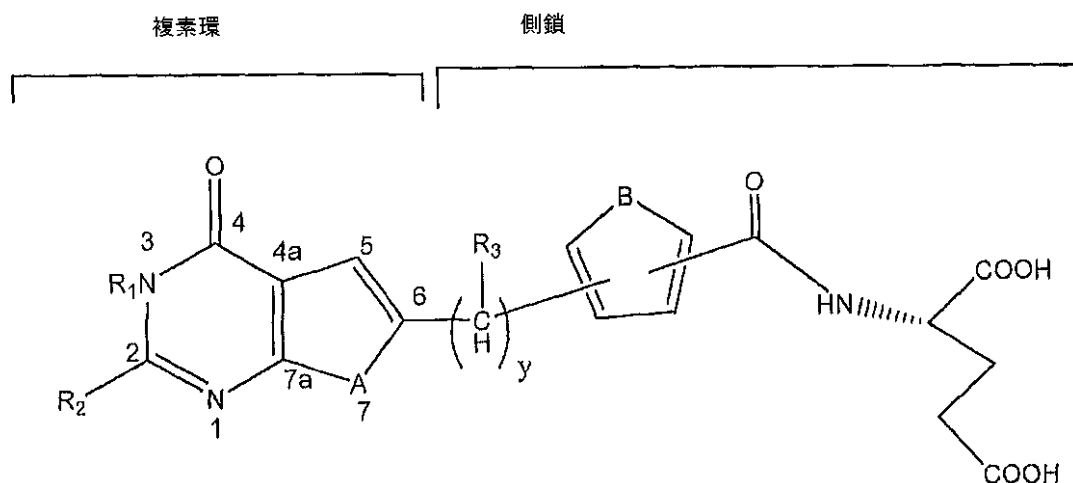
本発明の他の実施形態は、側鎖が 1 個または複数の炭素－炭素二重または三重結合を $(C)_{y1 \sim 8}$ の炭素原子の間に有し；式 I I I の側鎖が、E 異性体および Z 異性体を構成する二重結合を 0 個または 1 個もしくは複数含む式 I I I の化合物を提供し；ここで、式 I I I の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を提供し；例えばこれらに限られないが、式 I I I のケト－エノール形態またはラクタム－ラクチム形態を包含する式 I I I の複素環の互変異性体を提供し；式 I I I の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体を提供し；治療有効量の式 I I I の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0039】

本発明の別の実施形態は、式 I V を含む化合物を提供する：

【0040】

【化 4】



(IV)

〔式中、 R_1 は、水素 (H) または 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のうちの 1 つであり； R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH および (d) NHR (ここで、 R は、H または 1 から 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' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、H または 1 から 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) 硫黄 (S) および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つであり；5～6 位の結合は二重結合であり；

式 I V の複素環の 5 員環の 6 位に側鎖が結合しており、場合によって、5 位および 6 位の炭素原子に独立に、(a) 1 個の水素原子、または (b) 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、およびその組合せが結合していることを包含し； 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つであり；Bは、(a) 硫黄(S)原子、(b) 酸素(O)原子、(c) CH_2 または(d) NR' のうちの1つであり；yは、0から8以下の範囲の整数であり、式IVの側鎖の $(\text{CH})_y$ は、式IVの側鎖の5員環に式IVの側鎖の5員環の2、3、4および5位(式IVの側鎖の5員環の元素Bを1位として時計回りに番号付けして)のうちのいずれか1つで結合しており、式IVの側鎖のカルボニル-L-グルタメート置換基は、式IVの側鎖の5員環に前記2、3、4および5位のうちのいずれか1つで結合しているが、但し、前記 $(\text{CH})_y$ およびカルボニル-L-グルタメートは、式IVの側鎖の5員環の異なる位置で結合している(即ち、 CH_y 基およびカルボニル-L-グルタメート置換基は、どのような所定の組合せにおいても同じ位置を占めることは決してない)。

10

【0041】

本発明の他の実施形態は、側鎖が1個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を $(\text{C})_{y1 \sim 8}$ の炭素原子の間に有し；式IVの側鎖が、E異性体およびZ異性体を構成する二重結合を0個または1個もしくは複数有することを包含する式IVの化合物を提供し；式IVの化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物のうちの1つを提供し；例えば式IVの化合物のケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態などを包含する式IVの化合物の複素環の互変異性体を提供し；式IVの化合物の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体を提供し；治療有効量の式IVの化合物を含む医薬組成物を提供する。

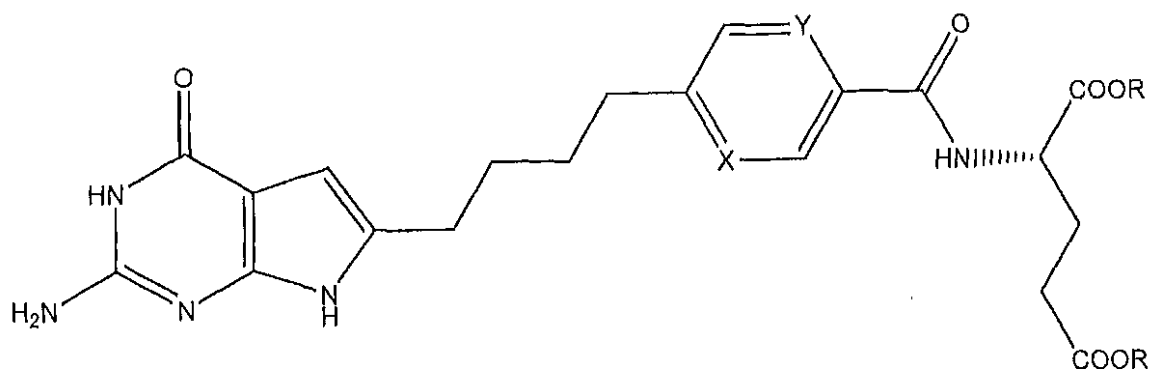
20

【0042】

本発明のさらに他の実施形態では、式Vを含む化合物を提供する：

【0043】

【化5】



30

(V)

40

[式中、XはNまたはCHであり；XがCHである場合、YはNであり、XがNである場合、YはCHであり；RはHである]。他の実施形態は、式Vの化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物；例えばこれらに限られないが、ケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態の互変異性体などを包含する式Vの化合物の複素環の互変異性体；式Vの化合物の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体；ならびに治療有効量の式Vの化合物を含む医薬組成物を提供する。

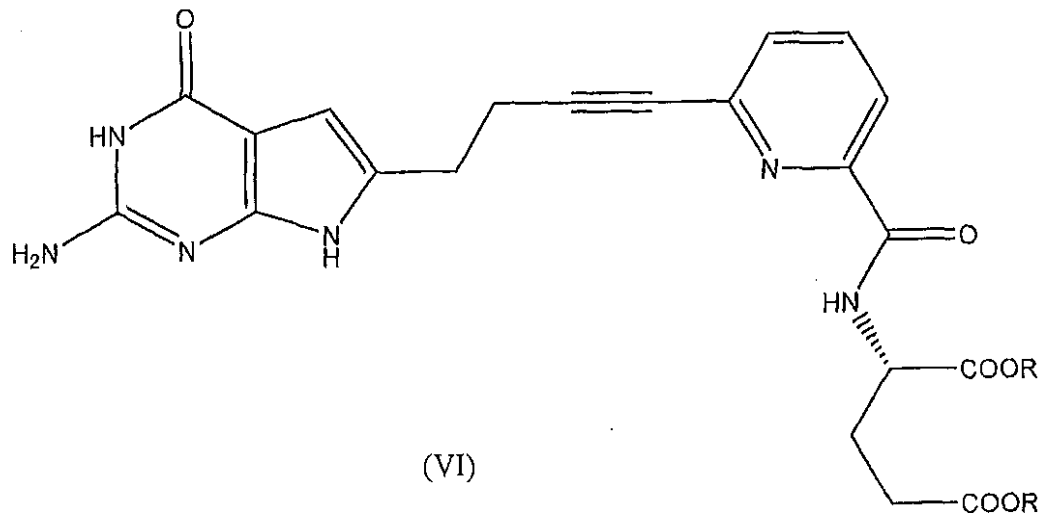
【0044】

他の実施形態は、式VIを含む化合物を提供する：

50

【0045】

【化6】



(VI)

10

〔式中、RはHである〕。他の実施形態は、式Vの化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物；例えばこれらに限られないが、ケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態の互変異性体などを包含する式V Iの複素環の互変異性体；

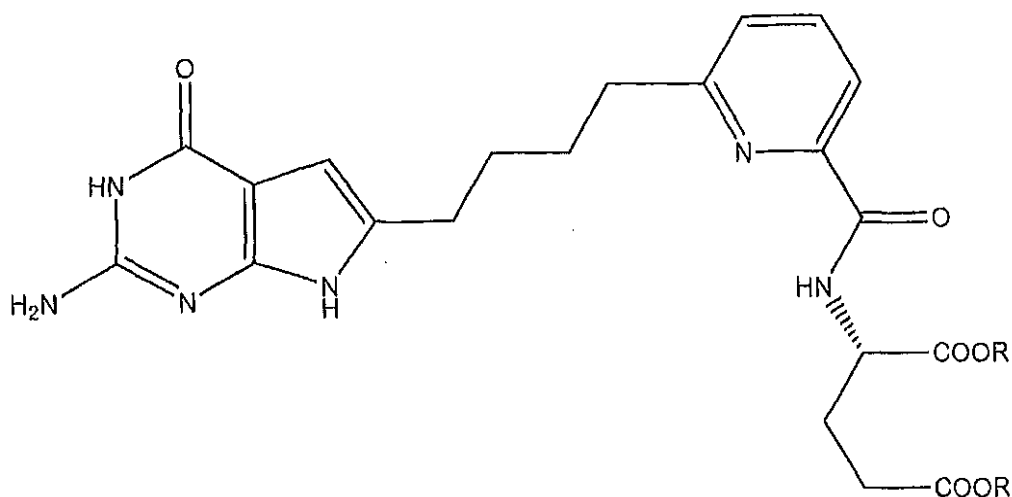
20

【0046】

他の実施形態は、式V I Iを含む化合物を提供する：

【0047】

【化7】



(VII)

30

〔式中、RはHである〕。他の実施形態は、式V I Iの化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物；例えばこれらに限られないが、ケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態の互変異性体などを包含する式V I Iの化合物の複素環の互変異性体；式V I Iの化合物の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体；ならびに治療有効量の式V I Iの化合物を含む医薬組成物を提供する。

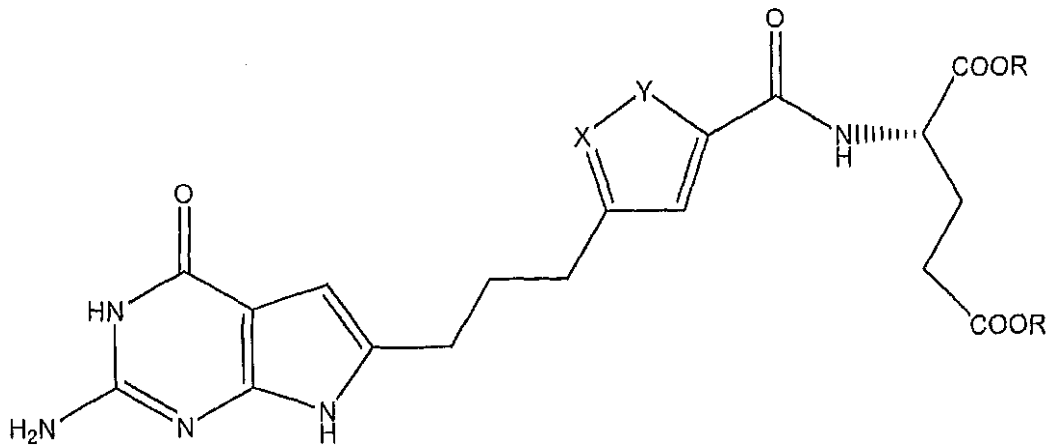
【0048】

本発明のさらに他の実施形態では、式V I I Iを含む化合物を提供する：

【0049】

40

【化 8】



10

(VIII)

〔式中、XはCHまたはSであり；XがCHである場合、YはSであり、XがSである場合、YはCHであり；RはHである〕。他の実施形態には、式V I I Iの化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物；例えばこれらに限られないが、ケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態などを包含する式V I I Iの化合物の複素環の互変異性体；式V I I Iの化合物の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体；ならびに治療有効量の式V I I Iの化合物を含む医薬組成物が包含される。

20

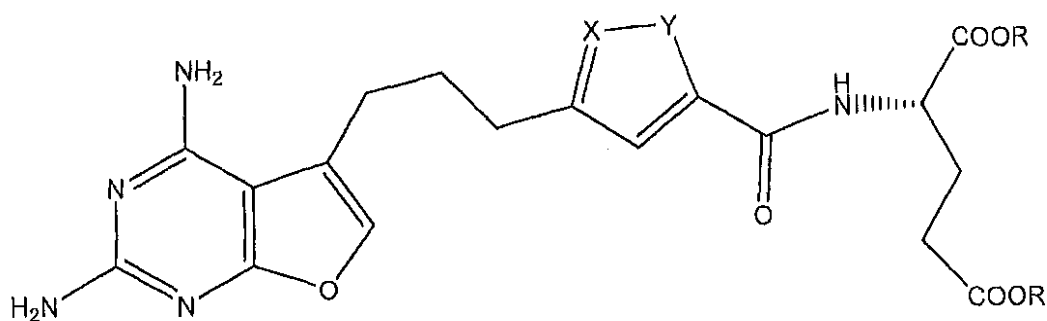
【0050】

他の実施形態は、式I Xを含む化合物を提供する：

【0051】

【化 9】

30



40

(IX)

〔式中、XはCHまたはSであり；XがCHである場合、YはSであり、XがSである場合、YはCHであり；RはHである〕。他の実施形態は、式I Xの化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物；例えばこれらに限られないが、ケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態の互変異性体などを包含する式I Xの化合物

50

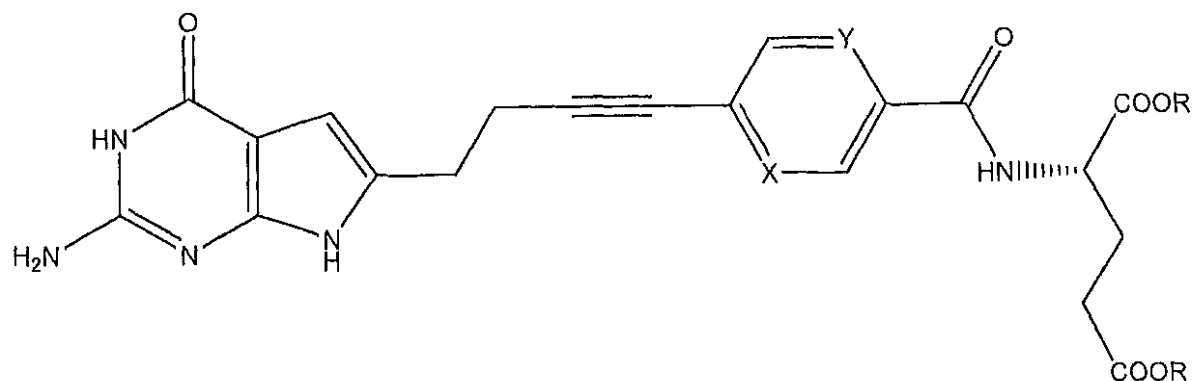
の複素環の互変異性体；式 I X の化合物の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体；ならびに治療有効量の式 I X の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0052】

本発明の他の実施形態は、式 X を含む化合物を提供する：

【0053】

【化10】



(X)

〔式中、XはNまたはCHであり；XがNである場合、YはCHであり、XがCHである場合、YはNであり；RはHである〕。他の実施形態は、式 X の化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物；例えばこれらに限られないが、ケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態の互変異性体などを包含する式 X の化合物の複素環の互変異性体；式 X の化合物の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体；ならびに治療有効量の式 X の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0054】

下記の好ましい実施形態の記載を添付の図面と併せ読むことで、本発明を完全に理解することができる。

【図面の簡単な説明】

【0055】

【図1】図1は、本発明の化合物例、即ち、試料 I D G 1 0 4、G 1 0 6、G 1 0 8、G 1 1 9、G 1 2 0、G 1 2 1、G 1 2 2 および G 1 2 3 の化学構造を示している。

【図2】図2は、本発明の化合物例、即ち、試料 I D G 1 0 5、G 1 0 7、G 1 0 9、G 1 1 4、G 1 1 5、G 1 1 6、G 1 1 7 および G 1 1 8 の化学構造を示している。

【図3】図3は、本発明の化合物例、即ち、試料 I D G 1 5 0 および G 1 5 4 の化学構造を示している。

【図4】図4は、本発明の化合物例、即ち、試料 I D G 1 5 2 および G 1 5 5 の化学構造を示している。

【図5】図5は、h R F C、h P C F T および F R 発現細胞系に対する本発明の化合物 G 1 0 4 ~ G 1 0 9 の生物学的効果を示している。

【図6】図6は、h R F C、h P C F T および F R 発現細胞系に対する本発明の化合物 G 1 1 4 ~ G 1 2 3 の生物学的効果を示している。

【図7】図7は、h R F C、h P C F T および F R 発現細胞系に対する本発明の化合物 G 1 5 0、G 1 5 2、G 1 5 4 および G 1 5 5 の生物学的効果を示している。

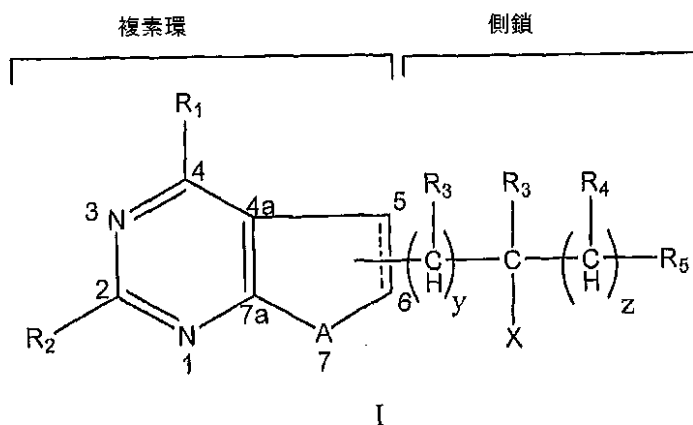
【発明を実施するための形態】

【0056】

本発明は、式 I を含む化合物を提供する：

【0057】

【化 1 1】



10

20

30

40

〔式中、 R_1 は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH_3 および (d) NHR (ここで、 R は、H または 1 から 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 (b) および (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 (ここで、 R は、H または 1 から 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' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、H または 1 から 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) 硫黄 (S) および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つを含み；5～6 位の結合は、単結合または二重結合のいずれであってもよく；5 員環の 5、6 または 7 位に側鎖が結合しており、前記側鎖の結合が 7 位にある場合、 A は、(a) CR' および (b) N のうちの 1 つを含み、場合によって、5 および 6 位の炭素原子に独立に、(a) 炭素原子 5 と 6 との間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは炭素原子 5 と 6 との間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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 との間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、ならびにそれらの組合せが結合していることを包含し； 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 が水素である場合、 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-グルタメート基である場合、 R_4 は水素または結合であり； R_5 は、 R_5 が結合ではないこと以外は R_3 と同じであり； y は 0 から 7 以下の範囲の整数であり； z は、0 から 7 以下の範囲の整数であり、ここで、整数 y および z の合計は 7 以下である〕。

【0058】

本発明の他の実施形態は、側鎖の結合が炭素原子 6 位に位置し、 A が $CR'R''$ であり、5 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基および

50

水素原子のいずれか、ならびにそれらの組合せが結合している、本明細書に記載されているとおりの式 I の化合物を含む。

【0059】

本発明の他の実施形態では、側鎖の結合が炭素原子 6 位にあり、A が NR' （ここで、 R' は、水素原子または 1 から 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に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合していることを含む、本明細書に記載されているとおりの式 I の化合物を提供する。

10

【0060】

本発明のさらに他の実施形態では、前記側鎖の結合が炭素原子 5 位にあり、A が $\text{CR}'\text{R}''$ であり、6 位の炭素原子に独立に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合していることを含む、本明細書に記載されているとおりの式 I の化合物を提供する。

20

【0061】

本発明の他の実施形態は、側鎖の結合が炭素原子 5 位にあり、A が NR' （ここで、 R' は、水素原子または 1 から 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に、(a) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基もしくは 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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、ならびにそれらの組合せが結合していることを含む、本明細書に記載されているとおりの式 I の化合物を提供する。

30

【0062】

ヘテロシクロアルキル-カルボニル-L-グルタメート基は、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、モノヒドロピリジール-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロピリジール-カルボニル-L-グルタメート基およびピペリジール-カルボニル-L-グルタメート基ならびにそれらの立体異性体からなる群より選択される。

40

【0063】

ヘテロシクロアリール-カルボニル-L-グルタメート基は、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。

【0064】

本発明の他の実施形態では、本明細書に記載されているとおりの式 I の化合物は、1 個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を $(\text{C})_y$ および $(\text{C})_z$ の炭素原子の間に有する側鎖を含む。

【0065】

50

本発明の好ましい実施形態では、AがNR'であり、R'が水素原子であり、yが1から7個の炭素原子であり、zが0であり、R₃およびR₅がそれぞれ、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ことを含む、本明細書に記載されているとおりの式Iの化合物を提供する。

【0066】

本発明の他の実施形態では、式Iの側鎖が、E異性体およびZ異性体を構成する二重結合を0個または1個もしくは複数含む、本明細書に記載されているとおりの式Iの化合物を提供する。

【0067】

10

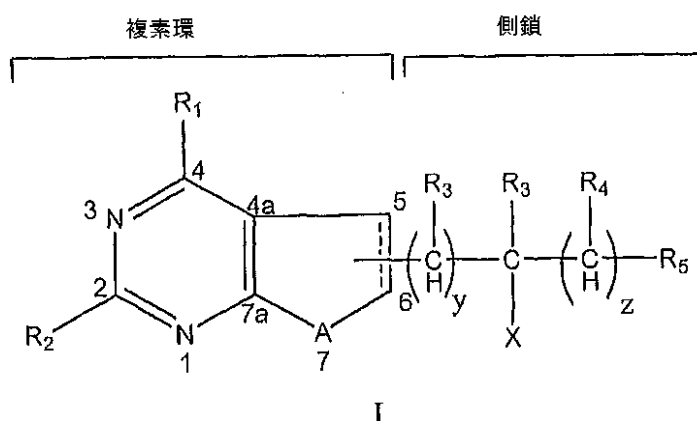
本発明の他の実施形態は、本明細書に記載されているとおりの式Iの化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を提供する。

【0068】

本発明のさらに他の実施形態では、治療有効量の式Iを含む化合物を含む医薬組成物を提供する：

【0069】

【化12】



20

30

〔式中、R₁は、(a) 水素(H)、(b) OH、(c) CH₃および(d) NHR (ここで、Rは、Hまたは1から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(b) および(d) の互変異性体のうちの1つであり；R₂は、(a) 水素(H)、(b) CH₃、(c) OHおよび(d) NHR (ここで、Rは、Hまたは1から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つであり；Aは、(a) CR'R''、(b) NR' (ここで、R'およびR''は同じであるかまたは異なり、Hまたは1から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) 硫黄(S) および(d) 酸素(O) のうちの1つであり；5～6位の結合は、単結合または二重結合のいずれであってもよく；5員環の5、6または7位に側鎖が結合しており、前記側鎖の結合が7位にある場合、Aは、(a) CR' および(b) Nのうちの1つであり、場合によって、5および6位の炭素原子に独立に、(a) 炭素原子5と6との間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは炭素原子5と6との間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または(b) 5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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との間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、ならびにそれらの組合せが結合していることを包含し；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

40

50

、（１）メチルアミンまたは（m）結合のうちの１つであり；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-グルタメート基または水素（H）のいずれかであり、ここで、Xが水素である場合、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-グルタメート基である場合、R₄は水素または結合であり；R₅は、R₅が結合ではないこと以外はR₃と同じであり；yは0から7以下の範囲の整数であり；zは、0から7以下の範囲の整数であり、ここで、整数yおよびzの合計は7以下である」。

【0070】

10

本発明の他の実施形態では、医薬組成物は、側鎖の結合が炭素原子6位にあり、AがCR'R''であることを含み、5位の炭素原子に独立に、（a）5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または（b）5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合していることをさらに含む。

【0071】

20

本発明の他の実施形態では、式Iの医薬組成物は、側鎖の結合が炭素原子6位にあり、AがNR'（ここで、R'は水素原子または1から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に、（a）5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または（b）5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合していることを含む。

【0072】

30

本発明の他の実施形態は、側鎖の結合が炭素原子5位にあり、AがCR'R''であることを含み、6位の炭素原子に独立に、（a）5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または（b）5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合していることをさらに含む、式Iの医薬組成物を提供する。

【0073】

40

本発明のさらなる実施形態は、側鎖の結合が炭素原子5位にあり、AがNR'（ここで、R'は水素原子または1から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に、（a）5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または（b）5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合していることを含む、式Iの医薬組成物を提供する。

【0074】

50

本発明の他の実施形態は、1個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を（C）_yおよび（C）_zの炭素原子の間に有する側鎖を含む、式Iの医薬組成物を提供する。

【0075】

本発明の好ましい実施形態では、式 I の医薬組成物は、A が NR' であり、 R' が水素原子であり、 y が 1 から 7 個の炭素原子であり、 z が 0 であり、 R_3 および R_5 がそれぞれ水素原子であり、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ことを含む。

【0076】

本発明の他の実施形態では、式 I の医薬組成物は、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 0 個または 1 個もしくは複数含むことを含む。

【0077】

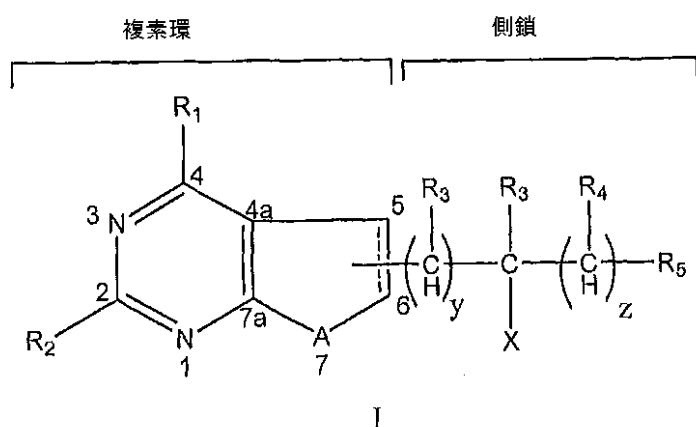
本発明は、本明細書に記載されているとおり、式 I の医薬組成物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を提供する。

【0078】

本発明では、がんと診断された患者を治療する方法であって、患者に、治療有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する

【0079】

【化 13】



〔式中、 R_1 は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH_3 および (d) NHR (ここで、 R は、H または 1 から 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 (b) および (d) の互変異性体のうちの 1 つであり； R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH および (d) NHR (ここで、 R は、H または 1 から 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 つであり；A は、(a) $\text{CR}'\text{R}''$ 、(b) NR' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、H または 1 から 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) 硫黄 (S) および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つであり；5～6 位の結合は、単結合または二重結合のいずれであってもよく；5 員環の 5、6 または 7 位に側鎖が結合しており、前記側鎖の結合が 7 位にある場合、A は、(a) CR' および (b) N のうちの 1 つであり、場合によって、5 および 6 位の炭素原子に独立に、(a) 炭素原子 5 と 6 との間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは炭素原子 5 と 6 との間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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 との間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、ならびにそれらの組合せが結合していることを包含し； 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

、（１）メチルアミンまたは（m）結合のうちの１つであり；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が水素である場合、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-グルタメート基である場合、R₄は水素または結合であり；R₅は、R₅が結合ではないこと以外はR₃と同じであり；yは0から7以下の範囲の整数であり；zは、0から7以下の範囲の整数であり、ここで、整数yおよびzの合計は7以下である】。

【0080】

本発明の他の実施形態では、がんを有する患者を治療する方法は、本明細書に記載されているとおり、側鎖の結合が炭素原子6位にあり、AがC R' R''であることを含み、5位の炭素原子に独立に、（a）5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または（b）5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合していることをさらに含む式Iの化合物を患者に投与することを包含する。

【0081】

本発明の他の実施形態は、本明細書に記載されているとおり、がんを有する患者を治療する方法を提供し、その方法は、側鎖の結合が炭素原子6位にあり、AがN R'（ここで、R'は水素原子または1から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に、（a）5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または（b）5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合していることを含む式Iの化合物を患者に投与することを包含する。

【0082】

本発明の他の実施形態では、本明細書に記載されているとおり、がんを有する患者を治療する方法は、側鎖の結合が炭素原子5位にあり、AがC R' R''であり、6位の炭素原子に独立に、（a）5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または（b）5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合していることをさらに含む、式Iの化合物を患者に投与することを包含する。

【0083】

本発明の他の実施形態では、本明細書に記載されているとおり、がんを有する患者を治療する方法は、側鎖の結合が炭素原子5位にあり、AがN R'（ここで、R'は水素原子または1から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に、（a）5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または（b）5位および6位の炭素原子の間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基もしくは5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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、ならびにそれらの組合せが結合している式Iの化合物を患者に投与することを包

含する。

【0084】

本明細書に記載されているとおり、がんを有する患者を治療する方法は、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れらの立体異性体からなる群より選択されること、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ことを包含する。

10

【0085】

本明細書に記載されているとおり、がんを有する患者を治療する方法は、側鎖が1個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を $(C)_y$ および $(C)_z$ の炭素原子の間に有する式Iの化合物を有効量で、患者に投与することを包含する。

【0086】

好ましくは、本明細書に記載されているとおり、がんを有する患者を治療する方法は、本明細書に記載されているとおり、Aが NR' であり、 R' が水素原子であり、 y が1から7個の炭素原子であり、 z が0であり、 R_3 および R_5 がそれぞれ水素原子であり、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-グルタメート基からなる群より選択される式Iの化合物を有効量で患者に投与することを包含する。本明細書に記載されているとおり、がんを有する患者を治療する方法は、式Iの側鎖がE異性体およびZ異性体を構成する二重結合を0個または1個もしくは複数含む式Iの化合物を有効量で患者に投与することを包含する。

20

【0087】

本明細書に記載されているとおり、がんを有する患者を治療する方法は全て、本明細書に記載されているとおりの式Iの化合物または本明細書に記載されているとおりの式Iの化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物を有効量で患者に投与することを包含する。

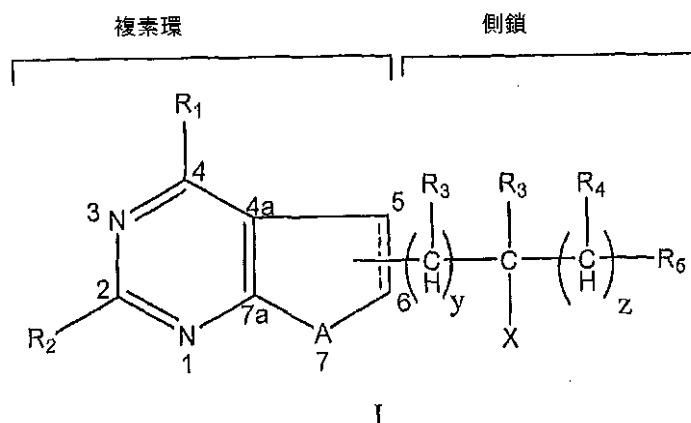
30

【0088】

プロトン共役葉酸輸送体経路を介してがん性細胞を標的とする方法であって、
(a) 式Iを含む化合物を得るステップと、

【0089】

【化 1 4】



10

[式中、 R_1 は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH_3 および (d) NHR (ここで、 R は、H または 1 から 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 (b) および (d) の互変異性体のうちの 1 つであり；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH および (d) NHR (ここで、 R は、H または 1 から 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 つであり；

20

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、H または 1 から 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) 硫黄 (S) および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つであり；

5～6 位の結合は、単結合または二重結合のいずれであってもよく；

5 員環の 5、6 または 7 位に側鎖が結合しており、前記側鎖の結合が 7 位にある場合、 A は、(a) CR' および (b) N のうちの 1 つであり、場合によって、5 および 6 位の炭素原子に独立に、(a) 炭素原子 5 と 6 との間の結合が単結合であるときには 2 個の水素原子もしくは炭素原子 5 と 6 との間の結合が二重結合であるときには 1 個の水素原子、または (b) 5 位および 6 位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには 1 から 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 との間の結合が二重結合であるときには 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、ならびにそれらの組合せが結合していることを包含し；

30

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 つであり；

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 が水素である場合、 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-グルタメート基である場合、 R_4 は水素または結合であり；

40

R_5 は、 R_5 が結合ではないこと以外は R_3 と同じであり；

y は 0 から 7 以下の範囲の整数であり；

z は、0 から 7 以下の範囲の整数であり、ここで、整数 y および z の合計は 7 以下である]；

(b) ヒトプロトン共役葉酸輸送体 (PCFT) を発現するがん性細胞を前記式 I の化合物に供するステップと；

50

(c) 前記式 I の化合物と前記ヒト PCFT との選択的結合を確立するステップと；
 (d) 前記ヒト PCFT に結合している前記式 I の化合物の、標的がん性細胞に対する選択的輸送を生じさせるステップであって、前記式 I の化合物が、前記標的がん性細胞の増殖インヒビターとして作用し、前記標的がん性細胞内で GARFase を阻害する、ステップとを含む方法を提供する。

【0090】

本明細書に記載されているとおり、本発明のがん性細胞を標的とするこの方法の他の実施形態は、式 I の化合物が、発現しているがん性細胞に関連している FR アルファ の受容体およびヒト PCFT について選択的であることを包含する。がん性細胞を標的とするこの方法では、式 I の化合物は、還元葉酸キャリア (RFC) システムを使用して、組織または細胞によって有意に取り込まれない。

【0091】

がん性細胞を標的とするこの方法の他の実施形態は、本明細書に記載されているとおりの様々な式 I の化合物または式 I の化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物のうちの任意のものを使用することを含み、したがって、本明細書に記載されているとおり、いずれの位置での側鎖の結合も、本発明の実施形態であることは、当業者であれば理解するであろう。がん細胞を標的とするこれらの方法は、その化合物が、卵巣、乳房、子宮頸部および腎臓、脳腫瘍からなる群より選択されるがん性細胞を標的とすることを包含する。

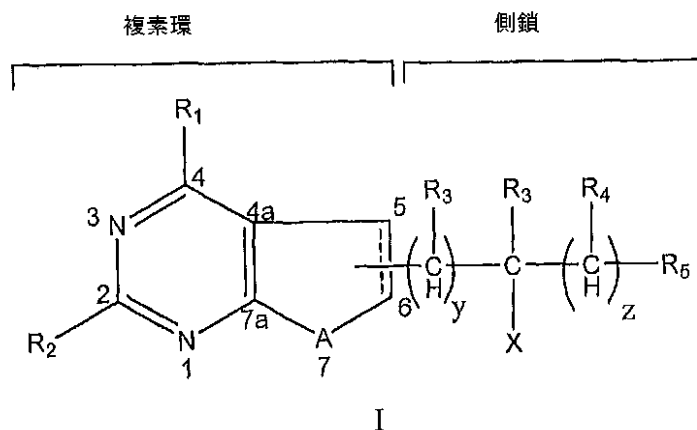
【0092】

がん性細胞中の GARFase を阻害する方法であって、

(a) 細胞毒性効果を有する式 I の化合物を得るステップと、

【0093】

【化 15】



[式中、 R_1 は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH_3 および (d) NHR (ここで、 R は、H または 1 から 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 (b) および (d) の互変異性体のうちの 1 つであり；

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH および (d) NHR (ここで、 R は、H または 1 から 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 つであり；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、H または 1 から 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) 硫黄 (S) および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つであり；

5～6 位の結合は、単結合または二重結合のいずれであってもよく；

5 員環の 5、6 または 7 位に側鎖が結合しており、前記側鎖の結合が 7 位にある場合、

Aは、(a) CR' および (b) Nのうちの1つであり、場合によって、5および6位の炭素原子に独立に、(a) 炭素原子5と6との間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは炭素原子5と6との間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または(b) 5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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との間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、ならびにそれらの組合せが結合していることを包含し；

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つであり；

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が水素である場合、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-グルタメート基である場合、R₄は水素または結合であり；

R₅は、R₅が結合ではないこと以外はR₃と同じであり；

yは0から7以下の範囲の整数であり；

zは、0から7以下の範囲の整数であり、ここで、整数yおよびzの合計は7以下である]；

(b) 前記化合物を前記がん性細胞に選択的に送達するステップと；

(c) 前記がん性細胞中への前記化合物の進入を生じさせるステップと；

(d) 前記化合物とGARFTase酵素との結合を生じさせるのに十分な時間、前記化合物を前記がん性細胞内に保持するステップと；

(e) 前記化合物と前記GARFTase酵素との前記結合および前記がん性細胞のDNA複製の阻害を介して、前記がん性細胞を溶解するステップとを含む方法を提供する。

【0094】

好ましくは、本明細書に記載されているとおり、GARFTaseを阻害する本発明の方法は、式Iの化合物または式Iの化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物が、発現しているがん性細胞に関連しているFRアルファの受容体について選択的であることを含む。

【0095】

本明細書に記載されているとおり、GARTaseを阻害する本発明の他の実施形態は、本明細書に記載されているとおり、側鎖の結合を5、6または7位の様々な位置に含むことを包含する、本明細書に記載されているとおりの式Iの化合物の様々な実施形態または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物のうちのいずれか1種を使用することを包含する。

【0096】

本発明の他の実施形態は、式Iの化合物においてAが硫黄原子に等しい場合には、AICARFTaseの阻害を提供する。

【0097】

関節リウマチは、世界中で数百万人の患者の生活の質に影響を及ぼしている自己免疫疾患である。関節リウマチは、患者の関節の炎症ならびに患者の軟骨および骨の破壊によって特徴付けられる。関節リウマチの病理は複雑であるが、患者の罹患関節の滑膜内への破壊性炎症性メディエータの放出と共に、免疫細胞の浸潤および活性化を伴うことが公知である。Paulos, Crystal M. ら、「Folate receptor-mediated targeting of therapeutic and i

10

20

30

40

50

maging agents to activated macrophages in rheumatoid arthritis」、Advanced Drug Delivery Reviews、56巻、1205～1217頁（2004年）は、自然に関節リウマチを生じている患者モデル（ヒトおよび動物）における活性化マクロファージ細胞上での葉酸受容体発現の発見を記載しており、特にセクション3、1208頁およびセクション5、1212～1214頁が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0098】

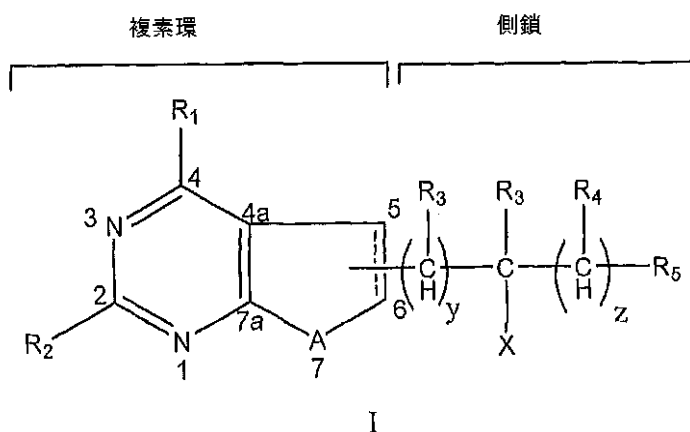
本発明は、自己免疫疾患を有する患者において活性化マクロファージを選択的に標的とする方法であって、

(a) 式Iを含む化合物を得るステップと、

10

【0099】

【化16】



20

〔式中、 R_1 は、(a) 水素(H)、(b) OH、(c) CH_3 および (d) NHR (ここで、 R は、Hまたは1から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 (b) および (d) の互変異性体のうちの1つであり；

R_2 は、(a) 水素(H)、(b) CH_3 、(c) OH および (d) NHR (ここで、 R は、Hまたは1から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つであり；

30

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、Hまたは1から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) 硫黄(S) および (d) 酸素(O) のうちの1つであり；

5～6位の結合は、単結合または二重結合のいずれであってもよく；

5員環の5、6または7位に側鎖が結合しており、前記側鎖の結合が7位にある場合、 A は、(a) CR' および (b) Nのうちの1つであり、場合によって、5および6位の炭素原子に独立に、(a) 炭素原子5と6との間の結合が単結合であるときには2個の水素原子もしくは炭素原子5と6との間の結合が二重結合であるときには1個の水素原子、または (b) 5位および6位の炭素原子の間の結合が単結合であるときには1から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との間の結合が二重結合であるときには1から6個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、ならびにそれらの組合せが結合していることを包含し；

40

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つであり；

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

50

ルーカルボニル-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 が水素である場合、R₄ は、ヘテロシクロアルキル-ルーカルボニル-L-グルタメート基またはヘテロシクロアリール-ルーカルボニル-L-グルタメート基であり、X がヘテロシクロアルキル-ルーカルボニル-L-グルタメート基またはヘテロシクロアリール-ルーカルボニル-L-グルタメート基である場合、R₄ は水素または結合であり；

R₅ は、R₅ が結合ではないこと以外は R₃ と同じであり；

y は 0 から 7 以下の範囲の整数であり；

z は、0 から 7 以下の範囲の整数であり、ここで、整数 y および z の合計は 7 以下である]；

(b) 葉酸受容体 (FR) を発現する活性化マクロファージを前記式 I の化合物に供するステップと；

(c) 前記式 I の化合物と前記 FR との選択的結合を確立するステップと；

(d) 前記 FR に結合している前記式 I の化合物の、前記自己免疫疾患の標的活性化マクロファージに対する選択的輸送を生じさせるステップであって、前記式 I の化合物が、前記活性化マクロファージによる破壊性炎症性メディエータ放出のインヒビターとして作用する、ステップと

を含む方法を提供する。

【0100】

活性化マクロファージを選択的に標的とする本発明の方法は、式 I の化合物が、発現しているマクロファージ細胞に関連している FR アルファおよびヒトプロトン共役葉酸輸送体 (PCFT) の受容体について選択的であることを包含する。

【0101】

好ましくは、本明細書に記載されているとおり、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とする方法は、FR を発現する活性化マクロファージ細胞が関節リウマチであることを包含する。

【0102】

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細胞を標的とする方法の他の実施形態は、式 I の化合物または式 I の化合物の薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物が、本明細書に記載されているとおりに、5、6 または 7 位のいずれかに側鎖の結合を包含する本明細書に記載されているとおりの式 I の化合物の様々な実施形態のいずれかを包含することを包含する。

【0103】

好ましくは、関節リウマチである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とする方法は、式 I の化合物または式 I の化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物を、患者の関節または滑液への注射によって送達することを包含する。

【0104】

本発明の好ましい実施形態は、式 II を含む化合物を提供する：

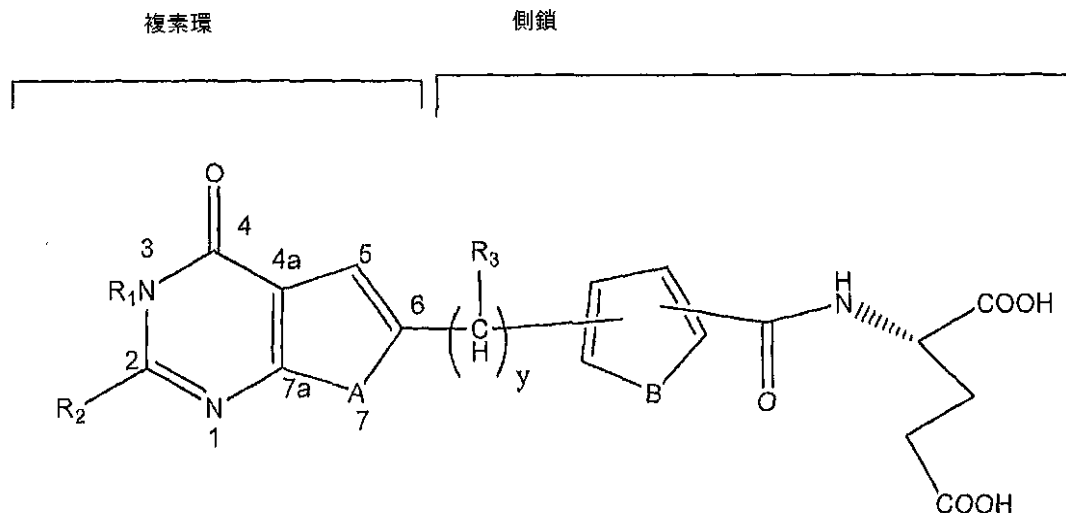
【0105】

10

20

30

【化 17】



10

(II)

〔式中、 R_1 は、水素 (H) または 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のうちの 1 つであり；

20

R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH および (d) NHR (ここで、 R は、H または 1 から 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 つであり；

A は、(a) $CR'R''$ 、(b) NR' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、H または 1 から 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) 硫黄 (S) および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つであり；

5 ～ 6 位の結合は二重結合であり；

複素環の 5 員環は、6 位に結合している側鎖を有し、場合によって、5 位および 6 位の炭素原子に独立に、(a) 1 個の水素原子、または (b) 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基ならびにその組合せが結合していることを包含し；

30

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 つであり；

B は、(a) 硫黄 (S) 原子、(b) 酸素 (O) 原子、(c) CH_2 または (d) NR' のうちの 1 つであり；

y は、0 から 8 以下の範囲の整数であり、

式 I I の側鎖の $(CH)_y$ は、式 I I の側鎖の 5 員環に式 I I の側鎖の 5 員環の 2、3、4 および 5 位 (式 I I の側鎖の 5 員環の元素 B を 1 位として時計回りに番号付け) のうちのいずれか 1 つで結合しており、式 I I の側鎖のカルボニル- α -グルタメート置換基は、式 I I の側鎖の 5 員環に 2、3、4 および 5 位のうちのいずれか 1 つで結合しているが、但し、 $(CH)_y$ およびカルボニル- α -グルタメートは、式 I I の側鎖の 5 員環の異なる位置で結合している (即ち、側鎖の 5 員環に結合している CH_y 基の炭素原子およびカルボニル- α -グルタメート置換基の炭素原子は、どのような所定の組合せにおいても 5 員環上の同じ位置でそれぞれ結合していることは決してない)。式 I I は、側鎖の 5 員環の置換基結合は、例えばこれらに限られないが、2 および 5 位で (「B」を 1 位として時計回りに番号付け)、2 および 3 位で、2 および 4 位で、3 および 4 位で、3 および 5 位で、ならびに 4 および 5 位でなど、多くの可能な位置的組合せにあることを示してい

40

50

る]。

【0106】

本発明の他の実施形態は、側鎖が1個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を(C)_y 1~8の炭素原子の間に有することを含む式I Iの化合物を提供する。本発明の他の実施形態では、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0個または1個もしくは複数含むことを含む。他の実施形態は、薬学的に許容されるその塩、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。治療有効量の式I Iの化合物を含む医薬組成物もまた提供する。本発明の他の好ましい実施形態は、式I Iの化合物を、式Iの化合物によって得られる好ましい互変異性体として使用して、本明細書に記載されているとおりのがんを治療する方法、プロトン共役葉酸輸送体、葉酸受容体アルファおよび/または葉酸受容体ベータ経路を介してがん性細胞を選択的に標的とする方法、がん性細胞中のGARFTaseを阻害する方法ならびに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とする方法を提供する。

10

【0107】

本発明の他の実施形態は、式I Iの複素環の互変異性体を包含する式I Iの化合物を提供する。これらの互変異性体には、例えば化合物のケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態などが包含される。

【0108】

本発明の他の実施形態は、式I Iの位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体を包含する式I Iの化合物を提供する。

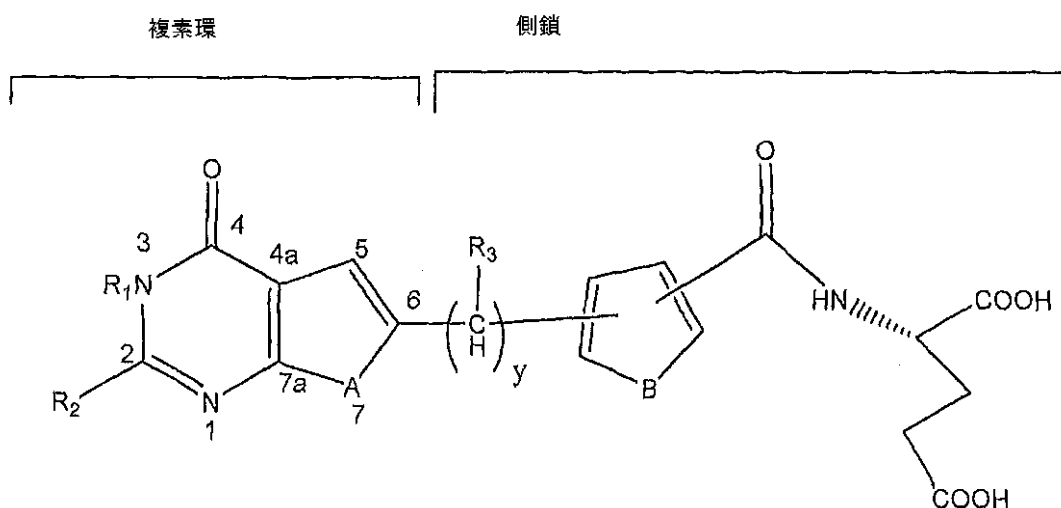
20

【0109】

本発明の他の実施形態は、式I I Iを含む化合物を包含する：

【0110】

【化18】



30

(III)

[式中、R₁は、水素(H)または1から6個の炭素原子を有するアルキル基のうちの1つであり；

R₂は、(a)水素(H)、(b)CH₃、(c)OHおよび(d)NHR(ここで、Rは、Hまたは1から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つであり；Aは、(a)CR'R''、(b)NR'(ここで、R'およびR''は同じであるかまたは異なり、Hまたは1から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)硫黄(S)および(d)酸素(O)のうちの1つであり；5~6位の結合は二

50

重結合であり；

式 I I I の複素環の 5 員環の 6 位に側鎖が結合しており、場合によって、5 位および 6 位の炭素原子に独立に、(a) 1 個の水素原子、または (b) 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のいずれか、およびその組合せが結合していることを包含し； 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 つであり；B は、(a) 硫黄 (S) 原子、(b) 酸素 (O) 原子、(c) CH_2 または (d) NR' のうちの 1 つであり；y は、0 から 8 以下の範囲の整数であり、式 I I I の側鎖の $(CH)_y$ は、式 I I I の側鎖の 5 員環に式 I I I の側鎖の 5 員環の 2、3、4 および 5 位（式 I I I の側鎖の 5 員環の元素 B を 1 位として時計回りに番号付けして）のうちのいずれか 1 つで結合しており、式 I I I の側鎖のカルボニル- L -グルタメート置換基は、式 I I I の側鎖の 5 員環に前記 2、3、4 および 5 位のうちのいずれか 1 つで結合しているが、但し、 $(CH)_y$ およびカルボニル- L -グルタメートは、式 I I I の側鎖の 5 員環の異なる位置で結合している（即ち、側鎖の 5 員環に結合している CH_y 基の炭素原子およびカルボニル- L -グルタメート置換基の炭素原子は、どのような所定の組合せにおいても 5 員環の同じ位置でそれぞれ結合していることは決してない）。式 I I I は、側鎖の 5 員環の置換基結合は、例えばこれらに限られないが、2 および 5 位で（「B」を 1 位として時計回りに番号付け）、2 および 3 位で、2 および 4 位で、3 および 4 位で、3 および 5 位で、

【0111】

本発明の他の実施形態は、側鎖が 1 個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を $(C)_{y1 \sim 8}$ の炭素原子の間に有し；式 I I I の側鎖が、E 異性体および Z 異性体を構成する二重結合を 0 個または 1 個もしくは複数含む式 I I I の化合物を提供し；ここで、式 I I I の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を提供し；例えばこれらに限られないが、式 I I I のケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態を包含する式 I I I の複素環の互変異性体を提供し；式 I I I の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体を提供し；治療有効量の式 I I I の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0112】

本発明の他の実施形態は、式 (I V) を含む化合物を提供する：

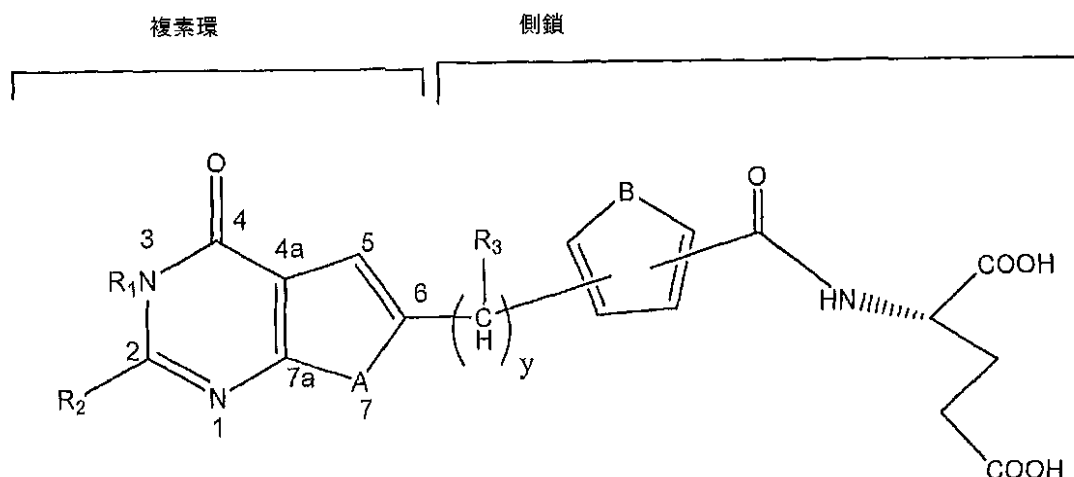
【0113】

10

20

30

【化 19】



10

(IV)

〔式中、 R_1 は、水素 (H) または 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基のうちの 1 つであり； R_2 は、(a) 水素 (H)、(b) CH_3 、(c) OH および (d) NHR (ここで、 R は、H または 1 から 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' (ここで、 R' および R'' は同じであるかまたは異なり、H または 1 から 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) 硫黄 (S) および (d) 酸素 (O) のうちの 1 つであり；5～6 位の結合は二重結合であり；

20

式 IV の複素環の 5 員環は、6 位に結合している側鎖を有し、場合によって、5 位および 6 位の炭素原子に独立に、(a) 1 個の水素原子、または (b) 1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基ならびにその組合せが結合していることを包含し； 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 つであり； B は、(a) 硫黄 (S) 原子、(b) 酸素 (O) 原子、(c) CH_2 または (d) NR' のうちの 1 つであり； y は、0 から 8 以下の範囲の整数であり、式 IV の側鎖の $(CH)_y$ は、式 IV の側鎖の 5 員環に式 IV の側鎖の 5 員環の 2、3、4 および 5 位 (式 IV の側鎖の 5 員環の元素 B を 1 位として時計回りに番号付け) のうちのいずれか 1 つで結合しており、式 IV の側鎖のカルボニル- α -グルタメート置換基は、式 IV の側鎖の 5 員環に前記 2、3、4 および 5 位のうちのいずれか 1 つで結合しているが、但し、 $(CH)_y$ およびカルボニル- α -グルタメートは、式 IV の側鎖の 5 員環の異なる位置で結合している (即ち、側鎖の 5 員環に結合している CH_y 基の炭素原子およびカルボニル- α -グルタメート置換基の炭素原子は、どのような所定の組合せにおいても 5 員環上の同じ位置でそれぞれ結合していることは決してない)。式 IV は、側鎖の 5 員環の置換基結合は、例えばこれらに限られないが、2 および 5 位で (「 B 」を 1 位として時計回りに番号付け)、2 および 3 位で、2 および 4 位で、3 および 4 位で、3 および 5 位で、ならびに 4 および 5 位でなど、多くの可能な位置的組合せにあることを示している〕。

30

40

【0114】

本発明の他の実施形態は、側鎖が 1 個または複数の炭素-炭素二重または三重結合を (C)_{y-1~8} の炭素原子の間に有し；式 IV の側鎖が、E 異性体および Z 異性体を構成する二重結合を 0 個または 1 個もしくは複数有することを包含する式 IV の化合物を提供し

50

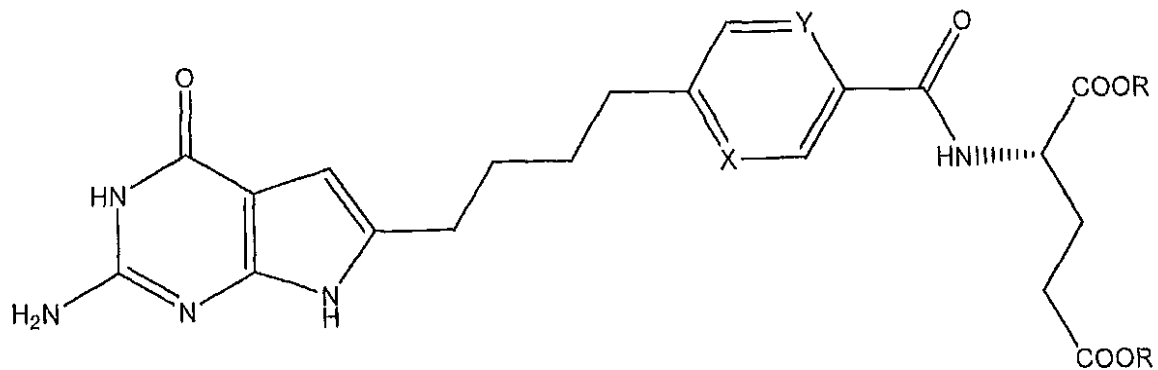
；式 I V の化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物のうちの 1 つを提供し；例えば式 I V の化合物のケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態などを包含する式 I V の化合物の複素環の互変異性体を提供し；式 I V の化合物の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体を提供し；治療有効量の式 I V の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0115】

本発明のさらに他の実施形態では、式 V を含む化合物を提供する：

【0116】

【化20】



(V)

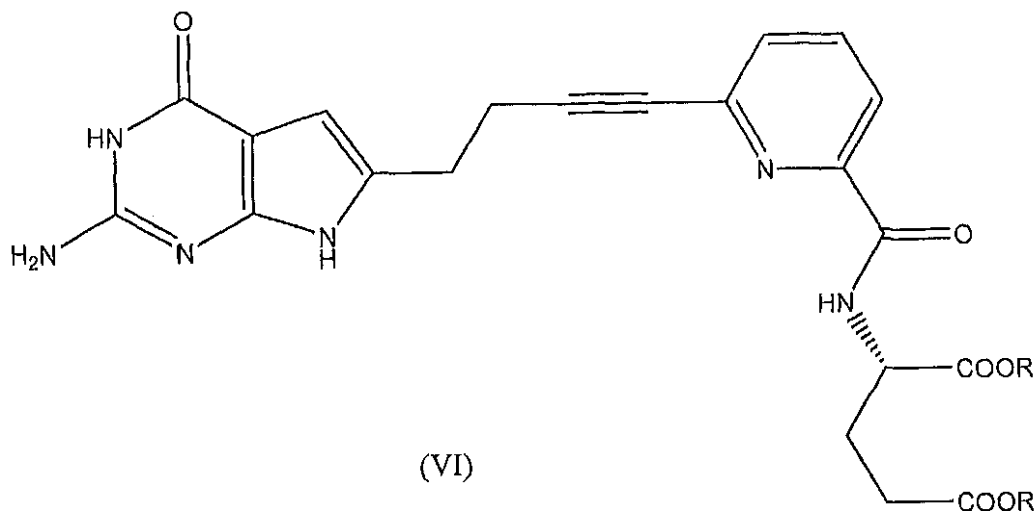
〔式中、XはNまたはCHであり；XがCHである場合、YはNであり、XがNである場合、YはCHであり；RはHである〕。他の実施形態は、式 V の化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物；例えばこれらに限られないが、ケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態の互変異性体などを包含する式 V の化合物の複素環の互変異性体；式 V の化合物の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体；ならびに治療有効量の式 V の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0117】

他の実施形態は、式 V I を含む化合物を提供する：

【0118】

【化21】



(VI)

〔式中、RはHである〕。他の実施形態は、式 V の化合物の薬学的に許容される塩、プロ

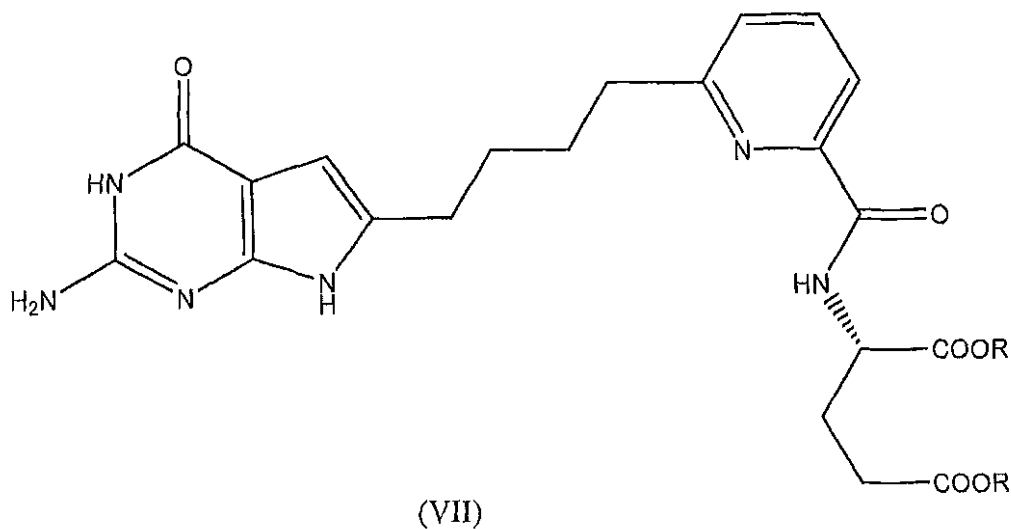
ドラッグ、溶媒和物または水和物；例えばこれらに限られないが、ケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態の互変異性体などを包含する式 V I の複素環の互変異性体；式 V I の化合物の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体；ならびに治療有効量の式 V I の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0119】

他の実施形態は、式 V I I を含む化合物を提供する：

【0120】

【化22】



10

20

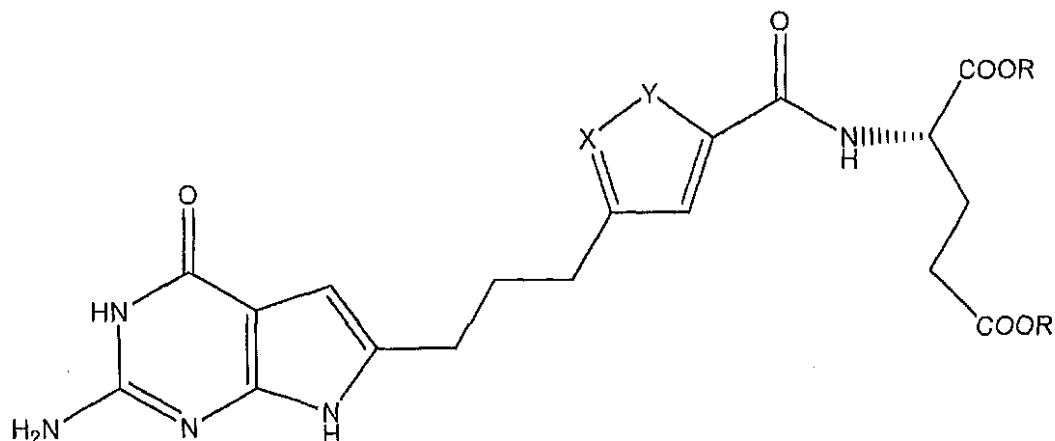
〔式中、RはHである〕。他の実施形態は、式 V I I の化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物；例えばこれらに限られないが、ケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態の互変異性体などを包含する式 V I I の化合物の複素環の互変異性体；式 V I I の化合物の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体；ならびに治療有効量の式 V I I の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0121】

本発明のさらに他の実施形態では、式 V I I I を含む化合物を提供する：

【0122】

【化23】



40

〔式中、XはCHまたはSであり；XがCHである場合、YはSであり、XがSである場

50

合、YはCHであり；RはHである」。他の実施形態には、式VIIの化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物；例えばこれらに限られないが、ケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態などを包含する式VIIの化合物の複素環の互変異性体；式VIIの化合物の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体；ならびに治療有効量の式VIIの化合物を含む医薬組成物が包含される。

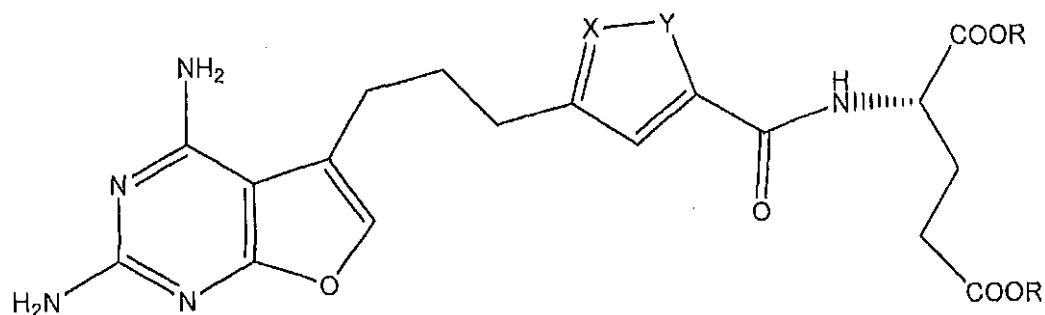
【0123】

他の実施形態は、式IXを含む化合物を提供する：

【0124】

【化24】

10



20

(IX)

「式中、XはCHまたはSであり；XがCHである場合、YはSであり、XがSである場合、YはCHであり；RはHである」。他の実施形態は、式IXの化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物；例えばこれらに限られないが、ケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態の互変異性体などを包含する式IXの化合物の複素環の互変異性体；式IXの化合物の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体；ならびに治療有効量の式IXの化合物を含む医薬組成物を提供する。

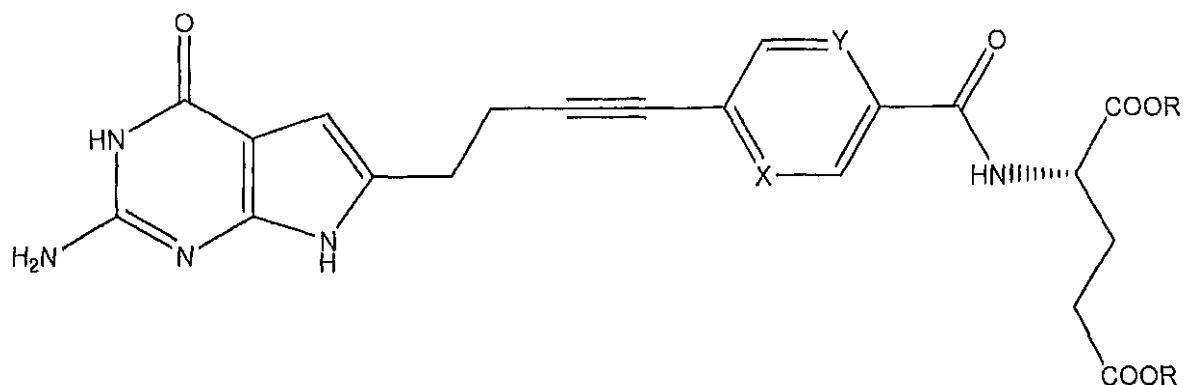
30

【0125】

他の実施形態は、式Xを含む化合物を提供する：

【0126】

【化25】



40

(X)

50

〔式中、XはNまたはCHであり；XがNである場合、YはCHであり、XがCHである場合、YはNであり；RはHである〕。他の実施形態は、式Xの化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物；例えばこれらに限られないが、ケト-エノール形態またはラクタム-ラクチム形態の互変異性体などを包含する式Xの化合物の複素環の互変異性体；式IXの化合物の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体；ならびに治療有効量の式Xの化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0127】

本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、これに限られないが、ヒトを包含する動物界のメンバーを意味する。本明細書で使用される場合、「がんを有する」という用語の意味は、その患者ががんと診断されていることを意味する。

10

【0128】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、患者において所望の効果をもたらすのに必要な本化合物のいずれかの量を指す。所望の効果は、治療される疾病に応じて変わるはずである。例えば、所望の効果は、腫瘍サイズの縮小、がん性細胞の破壊、および／または転移の予防であってもよく、それらのうちのいずれか1つが、所望の治療的応答であってもよい。その最も基本的なレベルでは、治療有効量は、がん性細胞の有糸分裂を阻害するのに必要な量である。

【0129】

式IからIXおよび薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物に及ぶ本発明の化合物はまた、1種または複数の追加の治療剤、即ち、化学療法薬と共に投与することができる。追加の化学療法薬に適した候補には、例えばこれらに限られないが、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンカルカロイド、コルヒチン、コルセミド、シスプラチンおよびノカダゾール (nocadazole) が包含される。

20

【0130】

本明細書で使用される場合、「低級アルキル」基という用語は、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチルまたはシクロブチルメチル基などの1から約10個までの炭素原子を有する低級アルキル基を指す。共通して1から約6個の炭素原子を有するアルキル基が好ましい。これらの低級アルキル基は、直鎖、分岐鎖または環式（脂環式炭化水素）の配置である。これらの直鎖、分岐鎖または環式配置されたアルキル基の炭素原子は、炭素原子に結合している水素の代わりに1個または複数の置換基を有してもよい。

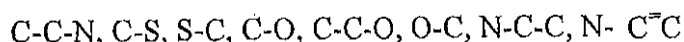
30

【0131】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」という用語は、炭素のうちの1個または複数が窒素、酸素または硫黄で置き換えられている1から約3個の原子のアルキル鎖を指す。したがって、当業者には明らかであるとおり、「ヘテロアルキル」基には例えば、

【0132】

【数1】



40

および他の様々な組合せが包含される。上記のリストは、排他的であることを意味するものではなく、多くの組合せが本発明の範囲内で企図される。

【0133】

「アリール」基という用語は、本明細書で使用される場合、ベンゼンの6炭素環などの芳香環構造か、または他の芳香族誘導体の縮合6炭素環などの縮合もしくは非縮合のいずれかの多環をその分子が有する化合物を指す。「アリール」という用語にはまた、それぞれ2個、3個またはそれ以上の環を有するであろうジアリール、トリアリールおよびポリアリール基も包含されると定義される。したがって、適切なアリール基には例えば、フェニル、ピフェニル、ナフチル、フェナントレン、アントラセン基およびアリールオキシアリール基が包含されるであろう。このリストは、排他的であることを意味するものではな

50

く、これらの用語が上記で定義され、当技術分野で一般的に認められるとおり、任意のアリール基が、本発明の範囲内である。

【0134】

「ヘテロアリール」という用語は、酸素、窒素または硫黄などの、炭素ではない少なくとも1個の原子を環中に有する芳香環構造を指す。他にも「ヘテロアリール」は本明細書で使用される場合、縮合でも非縮合でもよく、環のうちの1個は上記のとおりである2員または3員環系などのより大きな環構造の一部である芳香環構造も指す。したがって、「ヘテロアリール」は、1個または複数の環はヘテロ原子を含有し、1個または複数の環はヘテロ原子を含有しない環系を指す。このリストは、排他的であることを意味するものではなく、これらの用語が上記で定義され、当技術分野で一般的に認められるとおり、任意のヘテロアリール基が本発明の範囲内であることは理解されるであろう。ヘテロアリール環系は、縮合環系または非縮合環系であってよい。ヘテロアリール環系の例には例えばこれらに限られないが、ピリジン、キノリン、イソキノロイン(isoquinoline)、ピロール、チオフェン、フラン、イミダゾールなど、さらに、ベンゾフラン、インドール、プリンなどの種々のサイズの環を有する縮合環構造などが包含される。

10

【0135】

他にも、その用語が当技術分野で理解されたとおりの脂環式基および複素環式基が、本発明の範囲内に包含される。本明細書で使用される場合、「複素環式基」という用語は、1個または複数の環員が、炭素ではなく、例えば酸素、硫黄または窒素である非芳香族環式置換基を指す。

20

【0136】

「アルキルアリール」（または「アルカリアル」）または「アルキルヘテロアリール」という用語は本明細書で使用される場合、アリールまたはヘテロアリール環に結合しているアルキル部分を有する基を指す。アルキル部分は好ましくは、1から約6個の炭素原子を有する直鎖、分岐または環式アルキル基である。このアルキル部分はまた、酸素、窒素または硫黄も含有してよく、したがって、アルコキシ基であることもある。アルキルアリール基のアリールまたはヘテロアリール部分は、これらの用語が上記で定義されているとおり、置換または非置換アリールまたはヘテロアリール基である。本明細書で使用される場合、「アルキルアリール」または「アルキルヘテロアリール」という用語はまた、それらの用語が当技術分野で理解されたとおり、アリールアルキル基またはヘテロアリールアルキル基を指すためにも使用され、その基のアルキルまたはアリール部分のいずれかにそのような置換基が結合していることを示している。したがって、例えばベンジル基は、「アルキルアリール」という用語に内包されるであろう。

30

【0137】

アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、脂環式または複素環式基などの上記の環式置換基はいずれも、上記で列挙されているとおりの1個または複数の置換基で場合によって置換されていてもよい。1個超の置換基の場合には、置換基は独立に選択される。「アルコキシ基」および「アルキル基」には、約10員までを有する直鎖または分岐鎖が包含される。「ハロゲン」は、塩素、臭素、ヨウ素およびフッ素を指す。「アリールおよびヘテロアリール基」は上記のとおりである。カルボン酸が置換基である場合、その部分は安息香酸などの酸を表すことは理解されるであろう。本明細書で使用される場合、それらの用語が当業者によって理解されたとおり、ヘテロシクロアリール-カルボニル- L -グルタメート基という用語は例えば、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 -グルタメート基を包含することができ、ヘテロシクロアルキル-カルボニル- L -グルタメート基という用語は例えば、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、モノヒ

40

50

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を包含することができる。

【0138】

本明細書で使用される場合、p-アロイル-L-グルタメートという用語の範囲内で使用される場合など、「アロイル」または「ヘテロアロイル」という用語は、それらの用語が当業者によって理解されたとおり、ベンゾイル、ナフトイル、チオフェノイル、フロフェノイル、ピロイルおよび任意の他の「アロイル」または「ヘテロアロイル」を指す。「アロイル」および「ヘテロアロイル」は一般に当技術分野では、カルボニル部分を有する芳香族またはヘテロ芳香族化合物として定義される。本明細書で使用される場合、「グルタメート」という用語は、エステル形態（グルタミン酸エステル）および酸形態（グルタミン酸）の両方を表すと理解されるであろう。

10

【0139】

当業者であれば、式 I I の化学構造は、本発明の好ましい一例であり、式 I I は、式 I の化合物の実施形態の互変異性体であることを理解するはずである。当業者であれば、化学構造は多くの場合に、他はさしおいて1つの互変異性形態として図示されていることを理解する。本発明は、式 I から X の記載によってカバーされたとおりの数種の互変異性形態を提供する。本発明の式 I から X によって教示される互変異性形態は、当業者によって認められるであろういくつかの構造的実施形態を提供する。

【0140】

本発明の方法によって治療することができる増殖性疾患および／または障害には、限定ではないが、卵巣がん、子宮内膜および子宮頸のがん、腎臓がん、および乳がんならびに例えば関節リウマチなどの自己免疫疾患が包含される。

20

【0141】

投与の容易さおよび投薬量の均一性のために、非経口組成物を投薬単位形態で製剤化することは、特に有利である。投薬単位形態は、本明細書で使用される場合、治療される患者にとっての単位投薬量として適した物理的に別個の単位を指し、その際、それぞれの単位は、所望の効果を生ずるために予め決定された量または有効量の本発明の化合物を医薬担体と共に含有する。本発明の投薬単位形態の特定は、具体的な化合物および達成されることが望ましい具体的な効果または治療的応答によって規定され、それらに直接的に依存する。

30

【0142】

式 I から X の化合物または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物は、非経口、経口または腹腔内を包含する様々な経路を介して患者（動物またはヒト）に投与することができる。非経口投与には、胃腸管（消化管）外；静脈内；筋肉内；組織間腔、動脈内；皮下；眼内；頭蓋内；脳室内；滑液包内；経皮、吸入を介しての肺、眼、舌下および頬側を包含する経上皮；皮膚、眼、直腸または吸入もしくは噴霧を介しての経鼻吸入を包含する局所である経路が包含される。具体的な投与様式は、適応症に左右されるはずである。具体的な投与経路および用量レジームの選択は、臨床家が、臨床家に公知の方法に従って、最適な臨床応答が得られるように調節または用量設定すべきである。投与される化合物の量は、治療上有効な量である。患者に投与される投薬量は、例えばこれらに限られないが、患者の年齢、体重、健康状態を包含する治療される患者の特徴ならびに、もし存在するならば、任意の他の化学療法薬（複数可）の同時治療の種類および頻度に左右されるはずであり、それらは全て、臨床家が当業者として決定する。

40

【0143】

経口投与される式 I から X の化合物または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物は、硬質または軟質シェルゼラチンカプセルに封入するか、または圧縮して錠剤にすることができる。化合物はまた、添加剤と混合して、経口摂取可能な錠剤、バッカル錠、トローチ剤、カプセル剤、サシェ剤、ロゼンジ剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウェハ剤などの形態で使用することができる。式 I から X の化合物は、

50

散剤もしくは顆粒剤、水性液体もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁剤の形態で、または水中油型乳剤であり得る。

【0144】

錠剤、トロッチ剤、丸剤、カプセル剤などは他にも、例えば、ゴムトラガカント、アラビアゴム、コーンスターチなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどのゲル化賦形剤；コーンスターチ、バレイショデンプン、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；スクロース、ラクトースまたはサッカリンなどの甘味剤；または香味剤を含有することができる。投薬単位形態がカプセル剤である場合、これは、上記の物質に加えて、液体担体を含有することができる。様々な他の物質が、コーティングとして、または別段に、投薬単位の物理的形態を調整するために存在することができる。例えば、錠剤、丸剤またはカプセル剤を、シュラック、糖またはその両方でコーティングすることができる。シロップ剤またはエリキシル剤は、活性化合物、甘味剤としてのスクロース、保存剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、染料ならびに香味剤を含有することができる。任意の投薬単位形態を調製する際に使用される物質はいずれも、薬学的に純粋で、実質的に非毒性であるべきである。加えて、式 I ~ X の化合物または式 I から X の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を、持続放出調製物および製剤に組み込むことができる。

10

【0145】

式 I から X の化合物または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物を、中枢神経系、非経口または腹腔内に投与することができる。遊離塩基または薬学的に許容される塩としての化合物の溶液は、ヒドロキシプロピルセルロースなどの適切な界面活性剤と混合された水中で調製することができる。分散剤はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびそれらの混合物中で、オイル中で調製することができる。通常の貯蔵および使用条件下では、微生物の増殖または化学的変性を防ぐために、これらの調製物は、保存剤および／または抗酸化剤を含有することができる。

20

【0146】

注射用途に適した医薬形態には、限定ではないが、滅菌水性液剤または分散剤および滅菌注射用液剤または分散剤を即時調製するための滅菌散剤が包含される。全ての場合において、形態は、滅菌されているべきであり、易注射可能性が存在する程度には流動性であるべきである。これは、製造および貯蔵条件下で安定的であり得、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保護されていないなければならない。

30

【0147】

本発明の化合物は、特定の望ましい投与経路に従って患者に投与するために適した（許容される）医薬担体の中に含有されても、それと混合されても、またはそれに結合させてもよい。適切な、または許容される医薬担体は、本発明の化合物を溶解し、不相容性の問題を起こさない任意の医薬担体を指し、それには、任意および全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張化剤、吸収遅延剤などが包含される。そのような適切か、または許容される医薬担体の使用は、当業者には周知である。好ましい担体には、滅菌水、生理食塩水および水中 5 パーセントのデキストロースが包含される。他の適切か、または許容される医薬担体の例には、これらに限られないが、エタノール、ポリオール（プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなど）、その適切な混合物または植物油が包含される。例えば、レシチンなどのコーティングを使用することによって、必要な粒径を維持することによって（分散剤の場合において）、界面活性剤を使用することによって、適正な流動性を維持することができる。様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによって、微生物の作用を予防することができる。多くの場合に、等張化剤、例えば、糖または塩化ナトリウムを包含することが好ましい。

40

【0148】

必要な量の式 I ~ X の化合物を適切な溶媒中で、必要とされる上記で列挙された様々な他の成分と混合し、続いて滅菌濾過することによって、滅菌注射用液剤を調製する。一般

50

に、式 I ～ X のいずれかの滅菌された化合物を、塩基性分散媒体および上記で列挙されたものからの任意の他の成分を含有する滅菌ビヒクルに混合することによって、分散剤を調製する。滅菌注射用液剤を調製するための滅菌散剤の場合には、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥である。

【0149】

鼻腔および口腔に投与するのに適した医薬組成物には、限定ではないが、エアロゾール、アトマイザーおよびネブライザーなどの自己噴射製剤および噴霧製剤が包含される。

【0150】

本明細書に記載されているとおりの治療用の式 I から X の化合物は患者に、単独で、または薬学的に許容される担体と組み合わせて、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物として投与することができ、その割合は、化合物の溶解性および化学的性質、患者への投与に選択された経路ならびに標準的な医薬実施によって決定される。

【0151】

本発明を次の非限定的実施例でより詳細に記載するが、これは、その実施例における多数の変更形態および変形形態が当業者には明らかなおと、実例としてのみ意図されたものである。

【実施例】

【0152】

図 5、6 および 7 は、様々な本発明の化合物、即ち、試料：G 1 0 5、G 1 0 7、G 1 0 9、G 1 0 4、G 1 0 6、G 1 0 8、G 1 1 4 ～ G 1 2 3 および G 1 5 0、G 1 5 2、G 1 5 4 および G 1 5 5 の生物学的効果を示している。これらの化合物を一揃いの細胞系、即ち、FR および R F C、P C 4 3 - 1 0 を発現する K B ヒト腫瘍細胞ならびに R F C を発現するチャイニーズハムスター卵巢 (C H O) および FR は発現するが R F C は発現しない R T 1 6 チャイニーズハムスター卵巢細胞に対する細胞毒性について評価した。図 5、6 および 7 は、それぞれのがん細胞系に対する本発明の化合物試料それぞれの IC_{50} を示している。 IC_{50} は、細胞増殖の 50 パーセント阻害を実行するのに必要なインヒビター濃度である。

【0153】

ヒト還元葉酸キャリア (h R F C) による輸送が低レベルである FR 標的化治療薬を同定するための、抗葉酸である M T X、P M X、R T X、L M T X G W 1 8 4 3 U 8 9 (G l a x o W e l l c o m e) および P T 5 2 3 の発明者による当初研究の後に (D e n g ら、2 0 0 8 年)、本発明の化合物、即ち、実施例化合物 G 1 0 4 ～ G 1 0 9、G 1 1 4 ～ G 1 2 3 および G 1 5 0、G 1 5 2、G 1 5 4 および G 1 5 5 を K B ヒト腫瘍細胞で試験した (図 5、6 および 7 を参照されたい)。蛍光ベース (「C e l l T i t e r - b l u e」) の細胞毒性スクリー (s c r e e) を使用して、FR アルファおよび h R F C は発現するが、ヒトプロトン共役葉酸輸送体 (h P C F T) は非有意なレベルでしか発現しない K B ヒト腫瘍細胞に対するその増殖阻害効果について、化合物を初めに試験した。K B 細胞では、化合物 G 1 0 7、G 1 1 7、G 1 1 8 および G 1 5 0 から、0. 6 8、0. 1 4、0. 1 3 および 0. 3 1 n M の IC_{50} が測定された。これらの予期せぬ結果は、本発明の化合物が、M T X、R T X、P M X および L M T X などの臨床実施で現在使用されている化合物の IC_{50} に対して 10 から 20 倍の上昇、一部の場合には 100 倍の上昇を有することを示している。葉酸 (200 n M) と同時処理することによって、FR 標的化活性を確認したが、その葉酸は、これらの薬剤の増殖阻害を完全に逆転させた。化合物を他にも、ヒト FR - (R T 1 6) または h R F C (P C 4 3 - 1 0) を発現するように操作されている同質遺伝子型のチャイニーズハムスター卵巢 (C H O) 亜系統で試験した。P C 4 3 - 1 0 では、結果を、それらが由来する h R F C - および FR - ヌル R 2 C H O 細胞についての結果と比較する一方で、R T 1 6 細胞での結果を、K B 細胞と同様に、高濃度の葉酸の存在下で並行してインキュベーションした場合の結果と比較した。図 5 ～ 7 に示されているデータは、2 ～ 10 の実験についての平均値である (括弧内にプラス/マイナス S E M)。結果は、薬物 (抗葉酸化合物) を伴わずにインキュベート

された細胞に対して増殖を50%阻害する濃度に対応するIC50値として表されている。増殖阻害アッセイを、輸送体ヌル[R2、R2(VC)]CHO細胞と比較するために、hRFC(PC43-10)、FR(RT16、D4)またはhPCFT(R2/hPCFT4)を発現するように操作されたCHO亜系統で、KBおよびIGROV1(卵巣)腫瘍亜系統(hRFC、FRRおよびhPCFTを発現)で行った。FR実験では、増殖阻害アッセイを、200nMの葉酸(FA)の存在および不在下で行った。

【0154】

図5

図5は、化合物G104~G109(G108以外)は、ヒトFR α (葉酸受容体 α)を葉酸/抗葉酸の唯一の輸送体として含有する細胞(RT16)を選択的に輸送および阻害することを示している。1. 25~215nMの範囲の値および化合物G105、G106およびG107は、公知の臨床化合物MTX、PMXなどよりもかなり良好なインヒビターである。化合物G107は、KB腫瘍細胞において評定される最も効力のある類似体であり、PMX(ペメトレキセド)よりも100倍効力がある。加えて、LMTXを除いて、G105およびG107は両方とも、KB腫瘍細胞に対して、MTX、PMX、RTX、GW1843U89およびPT523よりも良好である。これらの化合物は、RFCのみを含有するPC43-10細胞によっては輸送されず、したがって、G104~G109(G108以外)は、葉酸受容体 α および β を発現する腫瘍細胞を選択的に阻害すると期待される。

【0155】

図6

図6は、化合物G114~G123が、葉酸/抗葉酸輸送体を含有するPC43-10(RFC)に対しては活性ではないが、G116~G118およびG122~G123が、FR α (RT16)を含有する細胞に対しては有意に効力があり、G117およびG118もまた、PCFT発現細胞に対して効力があることを示している。したがってG116~G118およびG122~G123は、葉酸/抗葉酸輸送体を発現する腫瘍に対して選択的である。標準的な化合物MTX、PMX、RTXは、hRFCを発現する細胞(PC43-10細胞)に対して活性であるので、選択的ではない。化合物G116~G118、特にG117およびG118は、標準と比較してKB腫瘍細胞および卵巣がん細胞(IGROV1)に対して有意により効力がある。したがってG117~G118は、RFCを発現する正常細胞には非毒性であり、MTX、PMXおよびRTXは、この選択性を持たない。

【0156】

図7

図7は、化合物G150が、標準化合物MTX、PMX、RTXなどよりもかなり効力のあるKB細胞のインヒビターであることを示している。これはまた、hRFC(PC43-10)よりもhFR α (RT16)について約100倍選択的である。化合物は、PCFTを介しての輸送も有する。

【0157】

マウスでの本発明の化合物の先行(1週)インビボ研究評価によって、対照(化合物投与なし)と比較して、本発明の化合物が腫瘍増殖を抑制すること、および本発明の化合物が腫瘍増殖に対して阻害効果を有することが裏付けられる。したがって、マウスに本発明の化合物を投与して最初の1週間後には、有意な抗腫瘍活性が検出された。

【0158】

hPCFTによって選択的に輸送される本発明の式IからXの化合物などの新規な小分子細胞毒素の開発は、充実性腫瘍標的化について刺激的で新規な治療適用を提供する。このことは、本発明の細胞毒性化合物を選択的に送達するために、充実性腫瘍に必須の生物学的特徴、即ちその酸性微細環境を有効に「ハイジャック」という考えに基づく。

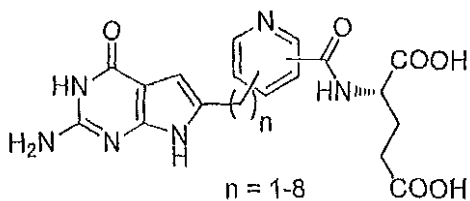
【0159】

化合物の合成

化学

【0160】

【化26】

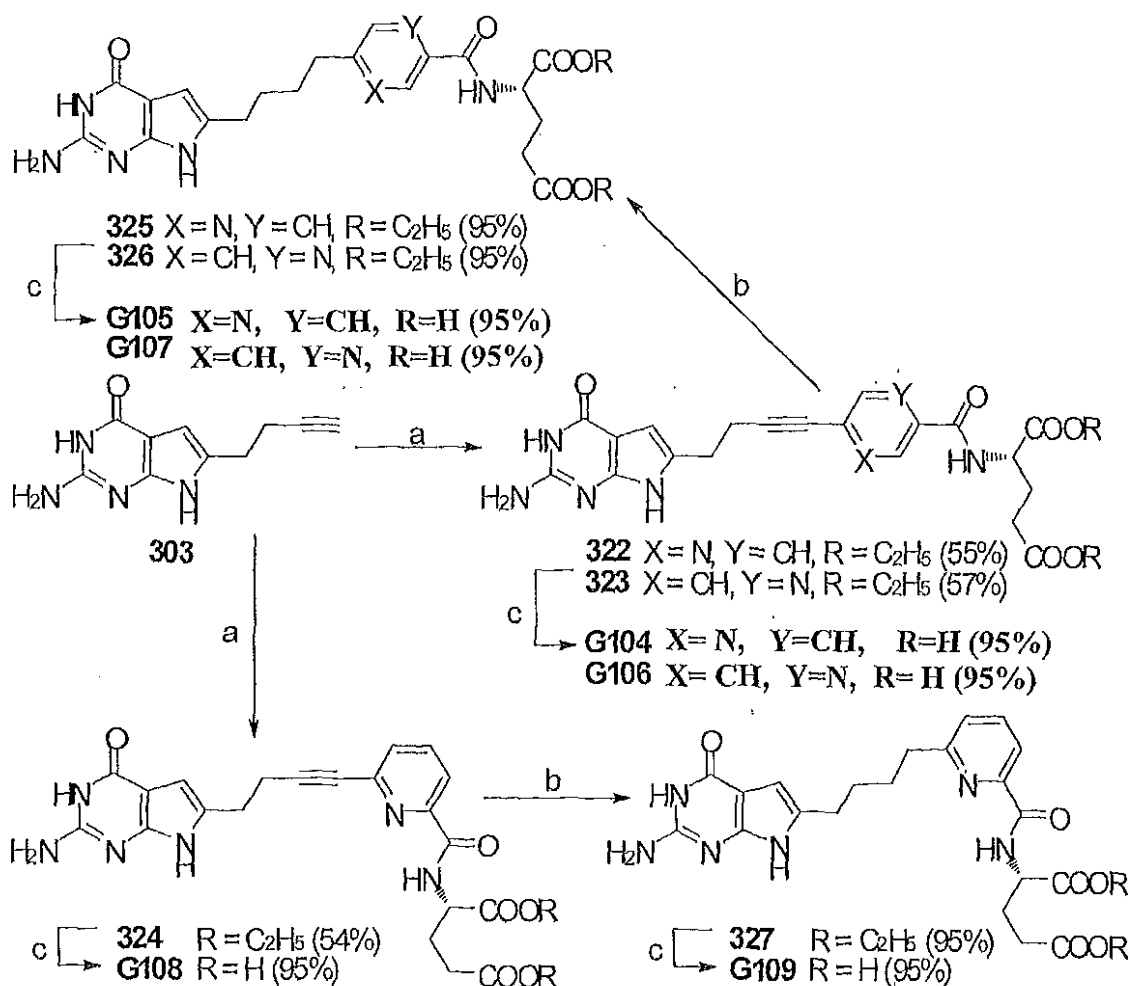


10

1. ピリドイル側鎖（4炭素橋）を有する2-アミノ-4-オキソ-ピロロ[2,3-d]ピリミジンの合成

【0161】

【化27】



20

30

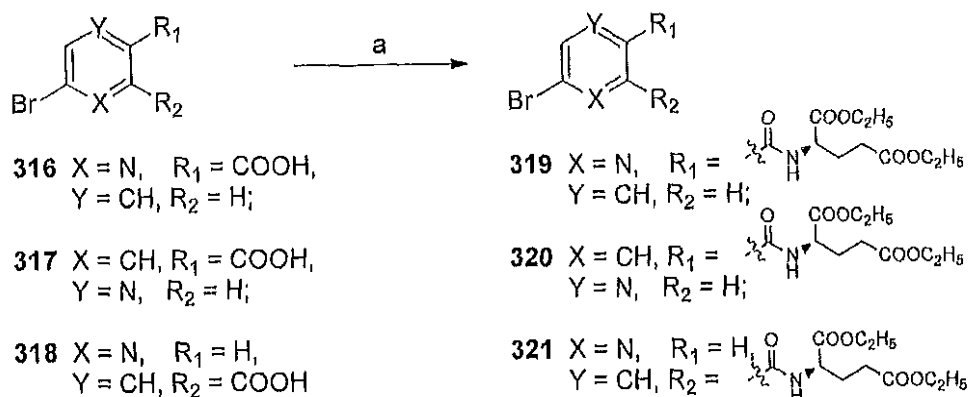
40

スキーム1^a 古典的2-アミノ-4-オキソ-6-置換-ピロロ[2,3-d]ピリミジンG104~G109の合成

^a 条件: (a) 319~321、CuI、Pd(0)(PPh₃)₄、Et₃N、DMF、室温、12時間; (b) 10% Pd/C、H₂、55 psi、2時間; (c) i. 1NのNaOH、室温、6時間; ii. 1NのHCl。

【0162】

【化 2 8】



10

スキーム 2^a 中間体 319～321 の合成

^a 条件：(a) N-メチルモルホリン、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン、L-グルタメートジエチルエステルヒドロクロリド、DMF、室温、12時間。

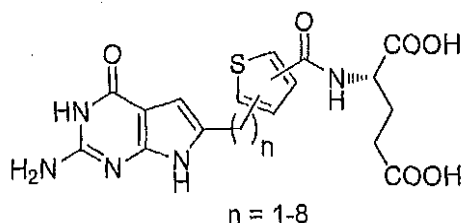
【0163】

目的化合物 G104～G109 (スキーム 1) の合成を、報告されている中間体 303¹ から開始した。303 を 319～321 と菌頭カップリングさせて、322～324 を収率 54～57% で得た。続いて 322～324 を水素化およびけん化して、それぞれ目的化合物 G105、G107 および G109 を得た。中間体 322～324 を直接加水分解して、G104、G106 および G108 を収率 95% で得た。市販のプロモ-置換ピリド-カルボン酸 316～318 を L-グルタメートジエチルエステルヒドロクロリドとペプチドカップリングさせることによって、化合物 319～321 (スキーム 2) を合成した。

20

【0164】

【化 2 9】

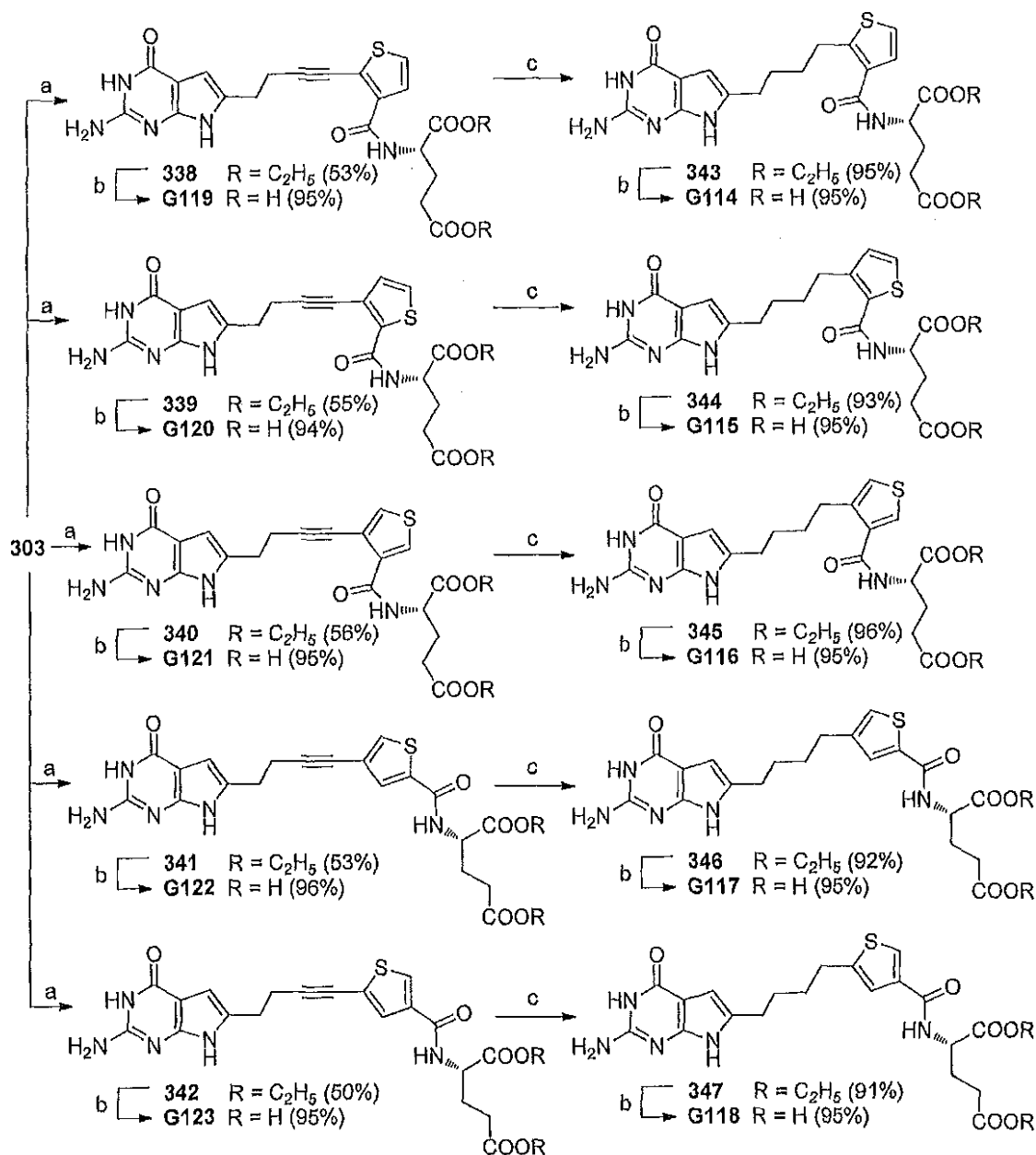


30

2. チエノイル側鎖 (4 炭素橋) を有する 2-アミノ-4-オキソ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジンの合成

【0165】

【化 30】



10

20

30

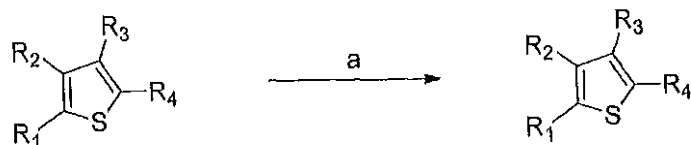
40

スキーム 3^a 古典的 2-アミノ-4-オキソ-6-置換-ピロロ[2,3-d]ピリミジン G114~G123 の合成

^a 条件: (a) 333~337、CuI、Pd(0) (PPh₃)₄、Et₃N、DMF、室温、12 時間; (b) 10% Pd/C、H₂、55 psi、2 時間; (c) i. 1 N の NaOH、室温、6 時間; ii. 1 N の HCl。

【0166】

【化 3 1】



328 $R_1 = \text{Br}, R_2 = \text{COOH},$
 $R_3 = \text{H}, R_4 = \text{H};$

329 $R_2 = \text{Br}, R_1 = \text{COOH},$
 $R_3 = \text{H}, R_4 = \text{H};$

330 $R_2 = \text{Br}, R_3 = \text{COOH},$
 $R_1 = \text{H}, R_4 = \text{H};$

331 $R_3 = \text{Br}, R_1 = \text{COOH},$
 $R_2 = \text{Br}, R_4 = \text{H};$

332 $R_1 = \text{Br}, R_3 = \text{COOH},$
 $R_2 = \text{H}, R_4 = \text{H};$

333 $R_1 = \text{Br}, R_2 =$
 $R_3 = \text{H}, R_4 = \text{H};$

334 $R_2 = \text{Br}, R_1 =$
 $R_3 = \text{H}, R_4 = \text{H};$

335 $R_2 = \text{Br}, R_3 =$
 $R_1 = \text{H}, R_4 = \text{H};$

336 $R_3 = \text{Br}, R_1 =$
 $R_2 = \text{Br}, R_4 = \text{H};$

337 $R_1 = \text{Br}, R_3 =$
 $R_2 = \text{H}, R_4 = \text{H};$

スキーム 4^a 中間体 333～337 の合成

^a 条件：(a) N-メチルモルホリン、2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン、L-グルタメートジエチルエステルヒドロクロリド、DMF、室温、12時間。

【0167】

目的化合物 G114～G123 (スキーム 3) の合成を、報告されている中間体 303¹ から開始した。303 を 333～337 と菌頭カップリングさせて、338～342 を収率 50～56% で得た。続いて 338～342 を水素化およびけん化して、目的化合物 G114～G118 を得た。中間体 338～342 を直接加水分解して、G119～G123 を収率 95% で得た。市販のプロモ-置換チオフエーカルボン酸 328～332 を L-グルタメートジエチルエステルヒドロクロリドとペプチドカップリングさせることによって、化合物 333～337 (スキーム 4) を合成した。

【0168】

3. チエノイル側鎖 (3 炭素橋) を有する 2-アミノ-4-オキソ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジンの合成

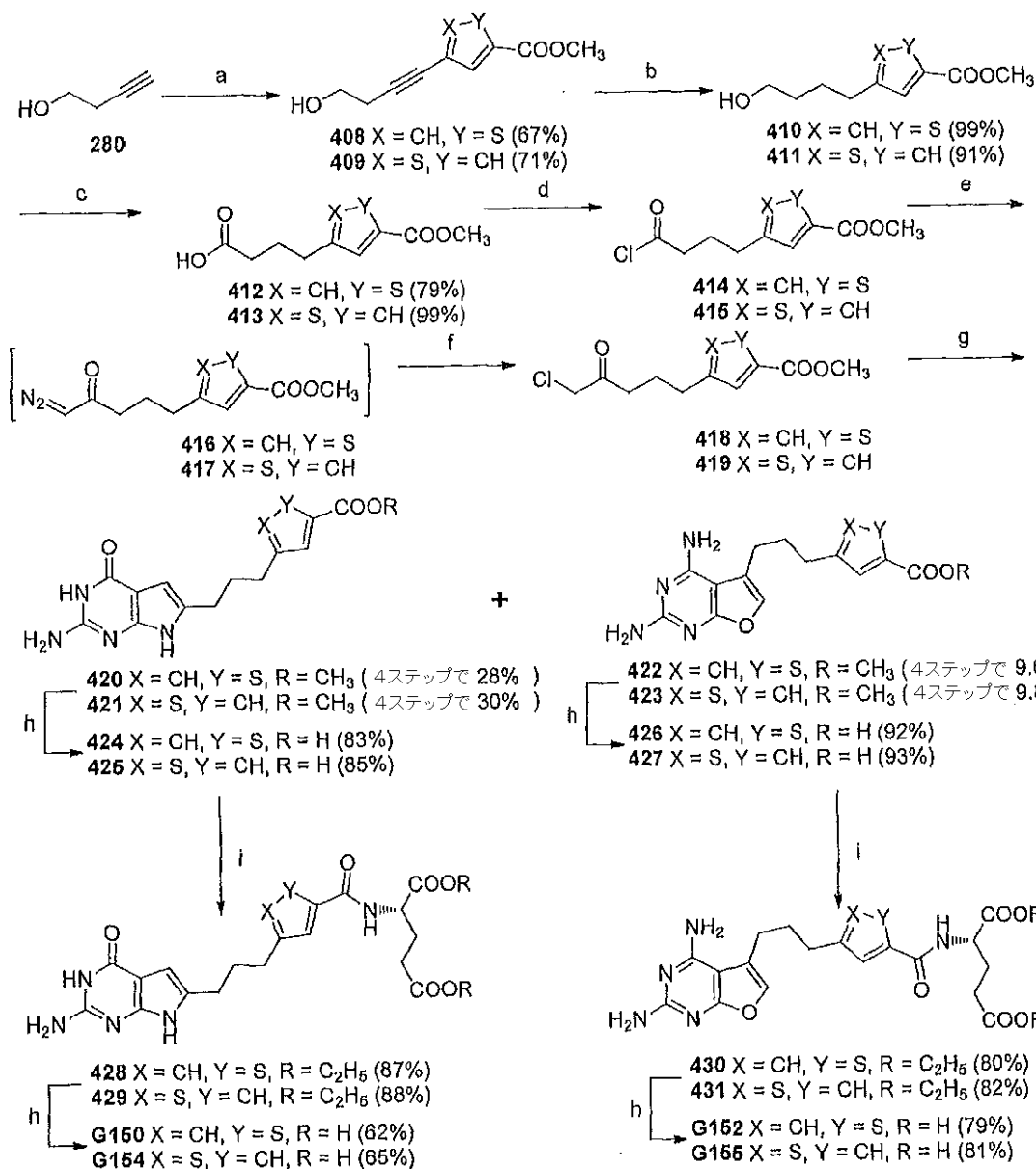
【0169】

10

20

30

【化 3 2】



10

20

30

40

50

スキーム 5^a 古典的な 2-アミノ-4-オキソ-6-置換-ピロロ[2,3-d]ピリミジン G150 および G154 および 2,4-ジアミノ-5-置換-フロ[2,3-d]ピリミジン G152 および G155 の合成

^a 条件: (a) 4-プロモ-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルまたは 5-プロモ-チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル、CuI、PdCl₂、PPh₃、Et₃N、CH₃CN、100℃、6時間; (b) 10% Pd/C、H₂、55 psi、MeOH、4時間; (c) 2.2当量の H₅IO₆、2mol% の PCC、CH₃CN、0℃、1時間; (d) 塩化オキサリル、CH₂Cl₂、還流、1時間; (e) ジアゾメタン、Et₂O、室温、1時間; f. 濃 HCl、還流、1.5時間; g. 24、DMF、60℃、3日間; (h) i. 1N の NaOH、室温、12時間; ii. 1N の HCl; (i) N-メチルモルホリン、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン、L-グルタメートジエチルエステルヒドロクロリド、DMF、室温、12時間。

【0170】

目的化合物の合成をスキーム 5 に示した。4-プロモ-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルまたは 5-プロモ-チオフェン-3-カルボン酸メチルエステルをブター 3-イン-1-オール、280 とパラジウム触媒菌頭カップリングさせて、チオフェンブチ

ニルアルコール408～409を得、これを接触水素化させて、飽和アルコール410～411を得た。続いて、過ヨウ素酸 (periodic acid) およびPCCを酸化剤として使用して410～411を酸化させて、カルボン酸412～413を得、これを酸塩化物414～415に変換し、ジアゾメタンと、続いて濃HClと直ちに反応させて、所望の α -クロロメチルケトン418～419を得た。2, 6-ジアミノ-3H-ピリミジン-4-オン、24を418～419と60℃で3日間縮合させて、2-アミノ-4-オキソ-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン420～421および2, 4-ジアミノ-フロ[2, 3-d]ピリミジン422～423をそれぞれ得た。420～421および422～423を加水分解して、対応する遊離酸424～425および426～427を得た。続いて、2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジンを活性化剤として使用して、L-グルタメートジエチルエステルとカップリングさせて、ジエステル428～429および430～431を得た。ジエステルを最後にけん化して、目的化合物G150、G152、G154およびG155を得た。

10

【0171】

実験

全ての蒸発を、真空中で回転蒸発器を用いて実施した。分析試料をCHEM-DRY乾燥装置内、 P_2O_5 上、60℃で真空乾燥(0.2 mmHg)させた。FLUKE 51 K/J電子温度計を備えたMEL-TEMP II融点装置で、融点を決定し、補正していない。プロトンについての核磁気共鳴スペクトル(^1H NMR)をBruker Avance II 400(400 MHz)および500(500 MHz)分光計で記録した。化学シフト値は内部標準としてのテトラメチルシランに対するppm(百万分率)で表されている:s、一重項;d、二重項;t、三重項;q、四重項;m、多重項;br、ブロードの一重項。薄層クロマトグラフィー(TLC)をWhatman Sil G/UV254シリカゲルプレート上で蛍光インジケーターを用いて行い、スポットを254および366 nmの照明下で可視化した。TLCで使用する溶媒の割合は体積による。カラムクロマトグラフィーを230～400メッシュシリカゲル(Fisher, Somerville, NJ)カラムで行った。カラムクロマトグラフィーでのシリカゲルの量(重量)は、分離される粗製化合物の量(重量)の50～100倍の範囲であった。別段に規定されていない限り、カラムをドライバックした。元素分析はAtlantic Microlab, Inc.、Norcross, GAが行った。元素組成は、算出値の $\pm 0.4\%$ の範囲内である。抗葉酸の一部の分析試料において多くの場合に見出される水または有機溶媒のモル分率は、24～48時間の真空乾燥にもかかわらず防ぐことができず、可能な場合には、 ^1H NMRスペクトルにおけるその存在によって確認された。高分解能質量分析法(HRMS)は、Waters Q-TOF(API-US)で、Department of Chemistry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PAが行った。全ての溶媒および化学薬品をAldrich Chemical Co. およびFisher Scientificから購入し、受け取ったままで使用した。

20

30

【0172】

化合物322～324を合成する一般的手順

40

電磁式攪拌機およびガス入口を備えた250 mL丸底フラスコに、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(370 mg、0.32 mmol)、トリエチルアミン(2.02 g、20 mmol)、319、320または321(1.13 g、3 mmol)および無水DMF(20 mL)の混合物を加えた。攪拌混合物に N_2 下で、ヨウ化銅(I)(61 mg、0.32 mmol)および303(404 mg、2 mmol)を加えた。次いで、反応混合物を室温で一晩(17～18時間)攪拌した。反応熟成物にシリカゲル(1 g)を加え、溶媒を減圧蒸発させた。生じたプラグをシリカゲルカラム(2×12 cm)に載せ、 $CHCl_3$ で、続いて $CHCl_3$ 中3%のMeOH、次いで $CHCl_3$ 中5%のMeOHで溶離した。所望の R_f (TLC)を有するフラクションを貯留し、蒸発させて、322～324を得た。

50

【0173】

(S)-2-({6-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブター-1-イニル]-ピリジン-3-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル(322): 322を調製するために記載された一般的な方法を使用して、303(404mg、2mmol)および(S)-2-[(6-ブロモ-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル、319(1.16g、3mmol)から、化合物322を調製して、559mg(55%)の322を茶色の粉末として得た。融点81~82℃; TLC R_f 0.53(CHCl₃/MeOH 5:1); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.15-1.18 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.97-2.10 (m, 2H, β-CH₂), 2.42-2.46 (m, 2H, γ-CH₂), 2.80 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.01-4.13 (m, 4H, COOCH₂CH₃), 4.44 (m, 1H, α-CH), 6.01 (s, 3H, C5-CH, 2-NH₂, 交換性), 7.53-7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 8.16-8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CONH, 交換性), 8.93-8.97 (m, 2H, Ar), 10.16 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.90 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

10

【0174】

(S)-2-({5-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブター-1-イニル]-ピリジン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル(323): 322~324を調製するために記載された一般的な方法を使用して、303(404mg、2mmol)および(S)-2-[(5-ブロモ-ピリジン-2-カルボニル)-アミノ]-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル、320(1.16g、3mmol)から、化合物323を調製して、579mg(57%)の323を茶色の粉末として得た。融点79~80℃; TLC R_f 0.53(CHCl₃/MeOH 5:1); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.12-1.18 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 2.03-2.17 (m, 2H, β-CH₂), 2.33-2.38 (m, 2H, γ-CH₂), 2.79 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.97-4.13 (m, 4H, COOCH₂CH₃), 4.46-4.52 (m, 1H, α-CH), 6.01 (s, 3H, C5-CH, 2-NH₂, 交換性), 7.96 (s, 2H, Ar), 8.62 (s, 1H, Ar), 8.98-9.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.15 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.89 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

20

30

【0175】

(S)-2-({6-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブター-1-イニル]-ピリジン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル(324): 322~324を調製するために記載された一般的な方法を使用して、303(404mg、2mmol)および(S)-2-[(6-ブロモ-ピリジン-2-カルボニル)-アミノ]-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル、321(1.16g、3mmol)から、化合物24を調製して、548mg(54%)の324を茶色の粉末として得た。融点80~81℃; TLC R_f 0.52(CHCl₃/MeOH 5:1); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.14-1.21 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 2.07-2.22 (m, 2H, β-CH₂), 2.36-2.39 (t, J = 8.0 Hz, 2H, γ-CH₂), 2.80-2.85 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.00-4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.10-4.16 (m, 2H, COOCH₂CH₃),

40

50

4.52-4.56 (m, 1H, α -CH), 6.01 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 6.04 (s, 1H, C5-CH), 7.65-7.67 (m, 1H, Ar), 7.95-8.0 (m, 2H, Ar), 8.83-8.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.16 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.91 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

【0176】

化合物325～327を合成するための一般的手順

Parrrフラスコに、322、323または324 (200mg、0.39mmol)、活性炭上10%のパラジウム (100mg) およびMeOH (50mL) を加えた。水素化をH₂ 55psiで4時間実施した。反応混合物をセライトで濾過し、MeOH (100mL) で洗浄し、減圧下で濃縮して、325～327を得た。

【0177】

(S)-2-({6-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブチル]-ピリジン-3-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル325): 325～327を調製するために記載された一般的方法を使用して、322 (200mg、0.40mmol) から化合物325を調製して、G115mg (95%) の325を薄黄色の粉末として得た。融点81～82℃; TLC R_f 0.54 (CHCl₃/MeOH 5:1); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.17-1.20 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.60 (m, 2H, CH₂), 1.71 (m, 2H, CH₂), 2.01-2.11 (m, β -CH₂), 2.44-2.47 (m, 2H, γ -CH₂), 2.53 (m, 2H, CH₂), 2.86-2.89 (m, 2H, CH₂), 4.03-4.13 (m, 4H, COOCH₂CH₃), 4.46 (m, 1H, α -CH), 5.91 (s, 1H, C5-CH), 6.46 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CONH, 交換性), 8.99 (m, 2H, Ar), 10.57 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 11.07 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

【0178】

(S)-2-({5-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブチル]-ピリジン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル (326): 325～327を調製するために記載された一般的方法を使用して、323 (200mg、0.40mmol) から化合物326を調製して、G115mg (95%) の326を薄黄色の粉末として得た。融点77～78℃; TLC R_f 0.53 (CHCl₃/MeOH 5:1); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.10-1.19 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.60 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.03-2.17 (m, 2H, β -CH₂), 2.34-2.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H, γ -CH₂), 2.52-2.54 (m, 2H, CH₂), 2.69-2.72 (m, 2H, CH₂), 3.97-4.13 (m, 4H, COOCH₂CH₃), 4.48-4.53 (m, 1H, α -CH), 5.92 (s, 1H, C5-CH), 6.53 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.81-7.83 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₁ = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.92-7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 8.51 (s, 1H, Ar), 8.88-8.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.61 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 11.09 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

【0179】

10

20

30

40

50

(S)-2-({6-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブチル]-ピリジン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル(327): 325~327を調製するために記載された一般的方法を使用して、324(200mg、0.40mmol)から化合物327を調製して、G115mg(95%)の327を薄黄色の粉末として得た。融点80~81℃; TLC R_f 0.54 (CHCl₃/MeOH 5:1); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.11-1.14 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.62-1.79 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.05-2.22 (m, 2H, β-CH₂), 2.37-2.40 (t, J = 8.0 Hz, 2H, γ-CH₂), 2.53-2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 2.84-2.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.99-4.03 (q, J = 7.0 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.10-4.17 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 4.52-4.57 (m, 1H, α-CH), 5.87 (s, 1H, C5-CH), 5.99 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.49-7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ar), 8.83-7.92 (m, 2H, Ar), 8.77-8.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.14 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.81 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

10

20

【0180】

化合物G104~G109を合成するための一般的手順

322~327(100mg、0.19mmol)のMeOH(10mL)中の溶液に、1NのNaOH(5mL)を加え、混合物をN₂下、室温で16時間攪拌した。TLCは、出発物質の消失(R_f 0.54、CHCl₃/MeOH 5:1)および起点に1つの大きなスポットを示した。反応混合物を減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を水(10mL)に溶かし、生じた溶液を氷浴中で冷却し、1NのHClを滴加することで、pHを3~4に調節した。生じた懸濁液をドライアイス-アセトン浴中で凍結させ、冷蔵庫中で4~5℃まで解凍し、濾過した。残渣を少量の冷水で洗浄し、P₂O₅を使用して真空中で乾燥させて、G104~G109を得た。

30

【0181】

(S)-2-({6-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブチル]-ピリジン-3-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸(G105): G104~G109を調製するために記載された一般的方法を使用して、325(100mg、0.19mmol)から化合物G105を調製して、82mg(95%)のG105を薄黄色の粉末として得た。融点177~178℃; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.54-1.71 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.90-2.12 (m, 2H, β-CH₂), 2.33-2.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H, γ-CH₂), 2.51 (m, 2H, CH₂), 2.77-2.81 (m, 2H, CH₂), 4.37-4.42 (m, 1H, α-CH), 5.83 (s, 1H, C5-CH), 5.95 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.34-7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar), 8.10-8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar), 8.72-8.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H, CONH, 交換性), 8.91 (s, 1H, Ar), 10.11 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.78 (s, 1H, 7-NH, 交換性), 12.44 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析: (C₂₁H₂₄N₆O₆ · 0.7H₂O)についての計算値: C、53.77; H、5.46; N、17.92; 実測値: C、53.81; H、5.50; N、17.82。

40

【0182】

50

(S)-2-({5-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブチル]-ピリジン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸 (G107): G104~G109を調製するために記載された一般的方法を使用して、326 (100mg、0.19mmol) から化合物G107を調製して、82mg (95%) のG107を薄黄色の粉末として得た。融点178~179℃; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.56 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.97-2.14 (m, 2H, $\beta\text{-CH}_2$), 2.25-2.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\gamma\text{-CH}_2$), 2.51 (m, 2H, CH_2), 2.68-2.71 (m, 2H, CH_2), 4.41-4.46 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 5.85 (s, 1H, C5-CH), 5.95 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.34-7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar), 7.80-7.82 (m, 1H, Ar), 8.49 (s, 1H, Ar), 8.75-8.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.12 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.78 (s, 1H, 7-NH, 交換性), 12.59 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析: ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_6 \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$) についての計算値: C、52.76; H、5.57; N、17.58; 実測値: C、52.90; H、5.43; N、17.43。

10

【0183】

(S)-2-({6-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブチル]-ピリジン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸 (G109): G104~G109を調製するために記載された一般的方法を使用して、327 (100mg、0.19mmol) から化合物G109を調製して、82mg (95%) のG109を薄黄色の粉末として得た。融点175~176℃; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.62-1.79 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.99-2.20 (m, 2H, $\beta\text{-CH}_2$), 2.29-2.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\gamma\text{-CH}_2$), 2.53-2.56 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H, CH_2), 2.84-2.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 4.48-4.53 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 5.88 (s, 1H, C5-CH), 5.96 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.48-7.50 (dd, $J_1 = 1.0$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 7.84-7.92 (m, 2H, Ar), 8.71-8.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.14 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.80 (s, 1H, 7-NH, 交換性), 12.51 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析: ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_6 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$) についての計算値: C、53.16; H、5.52; N、17.71; 実測値: C、53.14; H、5.46; N、17.65。

20

30

【0184】

(S)-2-({6-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブター-1-イニル]-ピリジン-3-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸 (G104): G104~G109を調製するために記載された一般的方法を使用して、322 (100mg、0.20mmol) から化合物G104を調製して、84mg (95%) のG104を薄黄色の粉末として得た。融点178~179℃; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.94-2.07 (m, 2H, $\beta\text{-CH}_2$), 2.33-2.37 (m, 2H, $\gamma\text{-CH}_2$), 2.66 (m, 2H, CH_2), 2.94 (m, 2H, CH_2), 4.40 (m, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 6.00 (s, 3H, C5-CH, 2-NH₂, 交換性), 7.52-7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 8.16-8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C

40

50

ONH, 交換性), 8.94-9.02 (m, 2H, Ar), 10.16 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.89 (s, 1H, 7-NH, 交換性), 12.55 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析: ($C_{21}H_{20}N_6O_6 \cdot 0.8H_2O$) についての計算値: C、54.03; H、4.66; N、18.00; 実測値: C、53.99; H、4.60; N、18.10。

【0185】

(S)-2-({5-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブター-1-イニル]-ピリジン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸 (G106): G104~G109を調製するために記載された一般的方法を使用して、323 (100mg、0.20mmol) から化合物G106を調製して、84mg (95%) のG106を薄黄色の粉末として得た。融点181~182℃; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.02-2.11 (m, 2H, β -CH₂), 2.27 (m, 2H, γ -CH₂), 2.80 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.44 (m, 1H, α -CH), 6.01 (s, 3H, C5-CH, 2-NH₂, 交換性), 7.97 (s, 2H, Ar), 8.62 (s, 1H, Ar), 8.84 (s, 1H, CONH, 交換性), 10.16 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.89 (s, 1H, 7-NH, 交換性), 12.57 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析: ($C_{21}H_{20}N_6O_6 \cdot 0.2CHCl_3$) についての計算値: C、53.46; H、4.27; N、17.64; 実測値: C、53.62; H、4.60; N、17.29。

【0186】

(S)-2-({6-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブター-1-イニル]-ピリジン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸 (G108): G104~G109を調製するために記載された一般的方法を使用して、324 (100mg、0.20mmol) から化合物G108を調製して、84mg (95%) のG108を薄黄色の粉末として得た。融点180~181℃; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.94-2.20 (m, 2H, β -CH₂), 2.28-2.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H, γ -CH₂), 2.79-2.86 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.40 (m, 1H, α -CH), 6.00 (s, 1H, C5-CH), 6.04 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.64-7.66 (dd, J₁ = 2.5 Hz, J₂ = 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.96-8.00 (m, 2H, Ar), 8.70-8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.17 (s, 1H, 7-NH, 交換性), 10.91 (s, 1H, 7-NH, 交換性), 12.53 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析: ($C_{21}H_{20}N_6O_6 \cdot 1.5H_2O$) についての計算値: C、52.61; H、4.84; N、17.53; 実測値: C、52.50; H、4.79; N、17.43。

【0187】

化合物338~342を合成するための一般の手順

電磁式攪拌機およびガス入口を備えた250mL丸底フラスコに、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (277mg、0.24mmol)、トリエチルアミン (1.52g、15mmol)、333~337 (882mg、2.25mmol) および無水DMF (20mL) の混合物を加えた。攪拌混合物にN₂下で、ヨウ化銅(I) (46mg、0.24mmol) および303 (303mg、1.5mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩 (17~18時間) 攪拌した。次いで、シリカゲル (0.5g) を加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。生じたプラグをシリカゲルカラム (1.5×12cm) 上に載せ、CHCl₃で、続いてCHCl₃中3%のMeOHで、次いでCHCl₃中5%のMeOHで溶離した。所望のR_f (TLC) を有するフラクションを貯留し、

蒸発させて、338～342を得た。

【0188】

(S)-2-({2-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブター-1-イニル]-チオフェン-3-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル(338): 338～342を調製するために記載された一般的な方法を使用して、303(303mg、1.5mmol)および(S)-2-[(2-ブロモ-チオフェン-3-カルボニル)-アミノ]-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル、333(882mg、2.25mmol)から、化合物338を調製して、412mg(53%)の338を茶色の粉末として得た。融点81～82℃; TLC R_f 0.53 (CHCl₃/MeOH 5:1); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.16–1.22 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.92–2.14 (m, 2H, β-CH₂), 2.43–2.46 (t, J = 8 Hz, 2H, γ-CH₂), 2.80 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.01–4.52 (q, J = 7 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.10–4.16 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 4.43–4.48 (m, 1H, α-CH), 5.99 (s, 1H, C5-CH), 6.01 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.35–7.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H, Ar), 7.53–7.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H, Ar), 8.34–8.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.16 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.88 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

10

20

【0189】

(S)-2-({3-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブター-1-イニル]-チオフェン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル(339): 338～342を調製するために記載された一般的な方法を使用して、303(303mg、1.5mmol)および(S)-2-[(3-ブロモ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル、334(882mg、2.25mmol)から、化合物339を調製して、423mg(55%)の339を茶色の粉末として得た。融点77～78℃; TLC R_f 0.52 (CHCl₃/MeOH 5:1); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.16–1.22 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.92–2.18 (m, 2H, β-CH₂), 2.39–2.43 (m, 2H, γ-CH₂), 2.84 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.99–4.03 (q, J = 7 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.14–4.18 (q, J = 7 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.53–4.57 (m, 1H, α-CH), 6.00 (s, 1H, C5-CH), 6.01 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.16–7.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar), 7.81–7.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar), 8.19–8.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.16 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.91 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

30

40

【0190】

(S)-2-({4-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブター-1-イニル]-チオフェン-3-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル(340): 338～342を調製するために記載された一般的な方法を使用して、303(303mg、1.5mmol)および(S)-2-[(4-ブロモ-チオフェン-3-カルボニル)-アミノ]-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル、335(882mg、2.25mmol)から、化合物340を調製して、433mg(56%)の340を茶色の粉末として得た。融点80～81℃; TLC R_f 0.53 (CHCl₃/MeOH 5:1); ¹H

50

NMR (DMSO- d_6): δ 1.16–1.22 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.92–2.14 (m, 2H, β -CH₂), 2.42–2.46 (m, 2H, γ -CH₂), 2.69–2.78 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.01–4.05 (q, J = 7 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.11–4.16 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 4.45–4.50 (m, 1H, α -CH), 5.99 (s, 1H, C5-CH), 6.00 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.16–7.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H, Ar), 8.08–8.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H, Ar), 8.40–8.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.16 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.88 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

10

【0191】

(S)-2-({4-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブター1-イニル]-チオフェン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル(341): 338~342を調製するために記載された一般的な方法を使用して、303(303mg、1.5mmol)および(S)-2-[(4-ブロモ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル、336(882mg、2.25mmol)から、化合物341を調製して、406mg(53%)の341を茶色の粉末として得た。融点79~80℃; TLC R_f 0.53 (CHCl₃/MeOH 5:1); ¹H NMR (DMSO- d_6): δ 1.16–1.22 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.92–2.12 (m, 2H, β -CH₂), 2.42–2.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H, γ -CH₂), 2.71–2.78 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.03–4.07 (q, J = 7 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.09–4.13 (q, J = 6.5 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.36–4.40 (m, 1H, α -CH), 6.00 (s, 1H, C5-CH), 6.02 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.87–7.88 (m, 2H, Ar), 8.76–8.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.17 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.90 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

20

30

【0192】

(S)-2-({5-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブター1-イニル]-チオフェン-3-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル(342): 338~342を調製するために記載された一般的な方法を使用して、303(303mg、1.5mmol)および(S)-2-[(5-ブロモ-チオフェン-3-カルボニル)-アミノ]-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル、337(882mg、2.25mmol)から、化合物342を調製して、387mg(50%)の342を茶色の粉末として得た。融点81~82℃; TLC R_f 0.53 (CHCl₃/MeOH 5:1); ¹H NMR (DMSO- d_6): δ 1.16–1.22 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.92–2.12 (m, 2H, β -CH₂), 2.41–2.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H, γ -CH₂), 2.78 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.03–4.07 (q, J = 7 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.09–4.13 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 4.36–4.41 (m, 1H, α -CH), 6.00 (s, 1H, C5-CH), 6.01 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.58–7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar), 8.12–8.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar), 8.56–8.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.16 (s, 1H,

40

50

3-NH, 交換性), 10.88 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

【0193】

化合物343~347を合成するための一般的手順

Parrrフラスコに、338~342 (200mg、0.39mmol)、活性炭上10%のパラジウム (100mg) およびMeOH (50mL) を加えた。水素化をH₂ 55psiで4時間実施した。反応混合物をセライトで濾過し、MeOH (100mL) で洗浄し、減圧下で濃縮して、343~347を得た。

【0194】

(S)-2-({2-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブチル]-チオフェン-3-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル (343): 343~347を調製するために記載された一般的方法を使用して、338 (200mg、0.39mmol) から化合物343を調製して、191mg (95%) の343を薄黄色の粉末として得た。融点81~82℃; TLC R_f 0.54 (CHCl₃/MeOH 5:1); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.15-1.17 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.61 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.91-2.12 (m, 2H, β-CH₂), 2.41-2.44 (t, J = 7.0 Hz, 2H, γ-CH₂), 2.51-2.53 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.03-4.07 (q, J = 7 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.08-4.13 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 4.35-4.40 (m, 1H, α-CH), 5.96 (s, 3H, C5-CH, 2-NH₂, 交換性), 7.35 (s, 2H, Ar), 8.40-8.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.99 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 11.35 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

【0195】

(S)-2-({3-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブチル]-チオフェン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル (344): 343~347を調製するために記載された一般的方法を使用して、339 (200mg、0.39mmol) から化合物344を調製して、187mg (93%) の344を薄黄色の粉末として得た。融点80~81℃; TLC R_f 0.53 (CHCl₃/MeOH 5:1); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.15-1.20 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.57 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.93-2.12 (m, 2H, β-CH₂), 2.40-2.43 (t, J = 8.0 Hz, 2H, γ-CH₂), 2.51 (m, 2H, CH₂), 2.87 (m, 2H, CH₂), 4.03-4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.08-4.14 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 4.34-4.39 (m, 1H, α-CH), 5.96 (m, 3H, C5-CH, 2-NH₂, 交換性), 7.02-7.03 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar), 7.59-7.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar), 8.39-8.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CONH, 交換性), 11.09 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 11.41 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

【0196】

(S)-2-({4-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブチル]-チオフェン-3-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル (345): 343~347を調製するために記載された一般的方法を使用して、340 (200mg、0.39mmol) から化合物345を調製して、193mg (96%) の345を薄黄色の粉末として得た。融点79~80℃; TLC R_f 0.54 (CHCl₃/MeOH 5:1); ¹H

NMR (DMSO- d_6): δ 1.17–1.18 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.56 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.91–2.11 (m, 2H, β -CH₂), 2.43–2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H, γ -CH₂), 2.46–2.49 (m, 2H, CH₂), 2.75–2.77 (m, 2H, CH₂), 4.03–4.08 (q, J = 7.0 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.08–4.13 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 4.35–4.39 (m, 1H, α -CH), 5.83 (s, 1H, C5-CH), 5.98 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.20–7.21 (d, J = 3.5 Hz, 1H, Ar), 7.92–7.93 (d, J = 3.5 Hz, 1H, Ar), 8.53–8.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.13 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.78 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

10

【0197】

(S)-2-({4-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブチル]-チオフェン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル(346): 343~347を調製するために記載された一般的方法を使用して、341(200mg、0.39mmol)から化合物346を調製して、185mg(92%)の346を薄黄色の粉末として得た。融点81~82℃; TLC R_f 0.55 (CHCl₃/MeOH 5:1); ¹H NMR (DMSO- d_6): δ 1.17–1.19 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.62 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.95–2.12 (m, 2H, β -CH₂), 2.41–2.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H, γ -CH₂), 2.54–2.62 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.03–4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.09–4.13 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 4.36–4.40 (m, 1H, α -CH), 5.99 (s, 3H, C5-CH, 2-NH₂, 交換性), 7.41 (s, 1H, Ar), 7.76 (s, 1H, Ar), 8.67–8.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CONH, 交換性), 11.00 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 11.39 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

20

30

【0198】

(S)-2-({5-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブチル]-チオフェン-3-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル(347): 343~347を調製するために記載された一般的方法を使用して、342(200mg、0.39mmol)から化合物347を調製して、183mg(91%)の347を薄黄色の粉末として得た。融点82~83℃; TLC R_f 0.54 (CHCl₃/MeOH 5:1); ¹H NMR (DMSO- d_6): δ 1.15–1.18 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.64 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.93–2.12 (m, 2H, β -CH₂), 2.41–2.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H, γ -CH₂), 2.55 (m, 2H, CH₂), 2.81 (m, 2H, CH₂), 4.03–4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.08–4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.36–4.40 (m, 1H, α -CH), 5.96 (s, 3H, C5-CH, 2-NH₂, 交換性), 7.26 (s, 1H, Ar), 7.98 (s, 1H, Ar), 8.46–8.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.76 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 11.22 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

40

50

【0199】

化合物 G 1 1 4 ~ G 1 2 3 を合成するための一般的手順

3 3 8 ~ 3 4 7 (1 0 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) の M e O H (1 0 m L) 中の溶液に、1 N の N a O H (5 m L) を加え、混合物を N₂ 下、室温で 1 6 時間攪拌した。T L C は、出発物質の消失 (R_f 0 . 5 4 、 C H C l₃ / M e O H 5 : 1) および起点に 1 つの大きなスポットを示した。反応混合物を減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を水 (1 0 m L) に溶かし、生じた溶液を氷浴中で冷却し、1 N の H C l を滴加することで、p H を 3 ~ 4 に調節した。生じた懸濁液をドライアイス-アセトン浴中で凍結させ、冷蔵庫中で 4 ~ 5 °C まで解凍し、濾過した。残渣を少量の冷水で洗浄し、P₂O₅ を使用して真空中で乾燥させて、G 1 1 4 ~ G 1 2 3 を得た。

10

【0200】

(S) - 2 - ({ 2 - [4 - (2 - アミノ - 4 - オキソ - 4 , 7 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - ブチル] - チオフェン - 3 - カルボニル } - アミノ) - ペンタンジオイック酸 (G 1 1 4) : G 1 1 4 ~ G 1 2 3 を調製するために記載された一般的方法を使用して、3 4 3 (1 0 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) から化合物 G 1 1 4 を調製して、8 3 m g (9 5 %) の G 1 1 4 を薄黄色の粉末として得た。融点 1 8 1 ~ 1 8 2 °C ; ¹ H N M R (D M S O - d₆) : δ 1 . 6 1 (m , 4 H , C H₂ C H₂) , 1 . 8 7 - 2 . 1 0 (m , 2 H , β - C H₂) , 2 . 3 4 - 2 . 3 7 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H , γ - C H₂) , 2 . 4 7 (m , 2 H , C H₂) , 3 . 0 9 - 3 . 1 1 (m , 2 H , C H₂) , 4 . 3 2 - 4 . 3 7 (m , 1 H , α - C H) , 5 . 8 6 (s , 1 H , C 5 - C H) , 5 . 9 8 (s , 2 H , 2 - N H₂ , 交換性) , 7 . 3 3 - 7 . 3 4 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H , A r) , 7 . 3 5 - 7 . 3 6 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H , A r) , 8 . 2 8 - 8 . 2 9 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H , C O N H , 交換性) , 1 0 . 1 6 (s , 1 H , 3 - N H , 交換性) , 1 0 . 8 0 (s , 1 H , 7 - N H , 交換性) , 1 2 . 3 6 (b r , 2 H , C O O H , 交換性) 。分析 : (C₂₀ H₂₃ N₅ O₆ S · 1 . 8 5 H₂ O) についての計算値 : C 、 4 8 . 5 5 ; H 、 5 . 4 4 ; N 、 1 4 . 1 5 ; S 、 6 . 4 8 ; 実測値 : C 、 4 8 . 6 0 ; H 、 5 . 0 9 ; N 、 1 3 . 9 0 ; S 、 6 . 2 3 。

20

【0201】

(S) - 2 - ({ 3 - [4 - (2 - アミノ - 4 - オキソ - 4 , 7 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - ブチル] - チオフェン - 2 - カルボニル } - アミノ) - ペンタンジオイック酸 (G 1 1 5) : G 1 1 4 ~ G 1 2 3 を調製するために記載された一般的方法を使用して、3 4 4 (1 0 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) から化合物 G 1 1 5 を調製して、8 3 m g (9 5 %) の G 1 1 5 を薄黄色の粉末として得た。融点 1 8 0 ~ 1 8 1 °C ; ¹ H N M R (D M S O - d₆) : δ 1 . 5 6 (m , 4 H , C H₂ C H₂) , 1 . 8 8 - 2 . 1 1 (m , 2 H , β - C H₂) , 2 . 3 3 - 2 . 3 6 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H , γ - C H₂) , 2 . 4 8 (m , 2 H , C H₂) , 2 . 8 6 - 2 . 8 8 (m , 2 H , C H₂) , 4 . 3 1 - 4 . 3 6 (m , 1 H , α - C H) , 5 . 8 5 (s , 1 H , C 5 - C H) , 5 . 9 8 (s , 2 H , 2 - N H₂ , 交換性) , 7 . 0 1 - 7 . 0 2 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H , A r) , 7 . 5 8 - 7 . 5 9 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H , A r) , 8 . 2 4 - 8 . 2 6 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H , C O N H , 交換性) , 1 0 . 1 6 (s , 1 H , 3 - N H , 交換性) , 1 0 . 7 9 (s , 1 H , 7 - N H , 交換性) , 1 2 . 3 8 (b r , 2 H , C O O H , 交換性) 。分析 : (C₂₀ H₂₃ N₅ O₆ S · 1 . 0 H₂ O) についての計算値 : C 、 5 0 . 1 0 ; H 、 5 . 2 6 ; N 、 1 4 . 6 1 ; S 、 6 . 6 9 ; 実測値 : C 、 5 0 . 1 2 ; H 、 5 . 1 8 ; N 、 1 4 . 4 1 ; S 、 6 . 4 3 。

30

40

【0202】

(S) - 2 - ({ 4 - [4 - (2 - アミノ - 4 - オキソ - 4 , 7 - ジヒドロ - 3 H - ピ

50

ロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-ブチル]-チオフェン-3-カルボニル}-
 アミノ)-ペンタンジオイック酸 (G116): G114~G123を調製するために
 記載された一般的方法を使用して、345 (100mg、0.19mmol) から化合物
 G116を調製して、83mg (95%) のG116を薄黄色の粉末として得た。融点1
 79~180℃; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.56 (m, 4H,
 CH₂CH₂), 1.87-2.10 (m, 2H, β-CH₂), 2.35-
 2.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H, γ-CH₂), 2.47-2.
 48 (m, 2H, CH₂), 2.75-2.81 (m, 2H, CH₂),
 4.32-4.36 (m, 1H, α-CH), 5.85 (s, 1H, C
 5-CH), 5.96 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.19-7.
 20 (d, J = 3.0 Hz, 1H, Ar), 7.92-7.93 (d
 , J = 3.0 Hz, 1H, Ar), 8.40-8.41 (d, J =
 8.0 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.14 (s, 1H, 3
 -NH, 交換性), 10.78 (s, 1H, 7-NH, 交換性), 12.
 31 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析: (C₂₀H₂₃N₅O₆S·0
 .4CHCl₃) についての計算値: C、48.11; H、4.63; N、13.75;
 S、6.30; 実測値: C、48.15; H、4.79; N、13.66; S、5.95
 。

【0203】

(S)-2-({4-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4, 7-ジヒドロ-3H-ピ
 ロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-ブチル]-チオフェン-2-カルボニル}
 -アミノ)-ペンタンジオイック酸 (G117): G114~G123を調製するために
 記載された一般的方法を使用して、346 (100mg、0.19mmol) から化合物
 G117を調製して、83mg (95%) のG117を薄黄色の粉末として得た。融点1
 81~182℃; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.61 (m, 4H,
 CH₂CH₂), 1.88-2.11 (m, 2H, β-CH₂), 2.33-
 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H, γ-CH₂), 2.56 (m
 , 4H, CH₂CH₂), 4.32-4.37 (m, 1H, α-CH),
 5.88 (s, 1H, C5-CH), 5.96 (s, 2H, 2-NH₂,
 交換性), 7.39 (s, 1H, Ar), 7.75 (s, 1H, Ar
), 8.54-8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CONH, 交
 換性), 10.13 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.81 (s,
 1H, 7-NH, 交換性), 12.45 (br, 2H, COOH, 交換
 性)。分析: (C₂₀H₂₃N₅O₆S·0.31CHCl₃) についての計算値: C、
 48.93; H、4.71; N、14.04; S、6.43; 実測値: C、49.01;
 H、5.04; N、13.64; S、6.31。

【0204】

(S)-2-({5-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4, 7-ジヒドロ-3H-ピ
 ロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-ブチル]-チオフェン-3-カルボニル}
 -アミノ)-ペンタンジオイック酸 (G118): G114~G123を調製するために
 記載された一般的方法を使用して、347 (100mg、0.19mmol) から化合物
 G118を調製して、83mg (95%) のG118を薄黄色の粉末として得た。融点1
 77~178℃; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.64 (m, 4H,
 CH₂CH₂), 1.87-2.10 (m, 2H, β-CH₂), 2.32-
 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H, γ-CH₂), 2.55 (m
 , 2H, CH₂), 2.80-2.82 (m, 2H, CH₂), 4.33
 -4.37 (m, 1H, α-CH), 5.88 (s, 1H, C5-CH)
 , 5.96 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.27 (s, 1H,
 Ar), 7.96 (s, 1H, Ar), 8.31-8.33 (d, J
 = 8.0 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.12 (s, 1H,
 3-NH, 交換性), 10.81 (s, 1H, 7-NH, 交換性), 12.45 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析: (C₂₀H₂₃N₅O₆S·0.31CHCl₃) についての計算値: C、
 48.93; H、4.71; N、14.04; S、6.43; 実測値: C、49.01;
 H、5.04; N、13.64; S、6.31。

3-NH, 交換性), 10.80 (s, 1H, 7-NH, 交換性), 12.43 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析: ($C_{20}H_{23}N_5O_6S \cdot 1.5H_2O$) についての計算値: C、49.17; H、5.36; N、14.34; S、6.56; 実測値: C、48.85; H、4.96; N、14.00; S、6.49。

【0205】

(S)-2-({2-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブター-1-イニル]-チオフェン-3-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸 (G119): G114~G123を調製するために記載された一般的方法を使用して、338 (100mg、0.19mmol) から化合物 G119を調製して、84mg (95%) の G119を薄黄色の粉末として得た。融点 175~176°C; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.91-2.13 (m, 2H, β -CH₂), 2.34-2.37 (t, J = 7 Hz, 2H, γ -CH₂), 2.81 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.41-4.45 (m, 1H, α -CH), 6.01 (s, 3H, C5-CH, 2-NH₂, 交換性), 7.37-7.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H, Ar), 7.53-7.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H, Ar), 8.25-8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.19 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.88 (s, 1H, 7-NH, 交換性), 12.47 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析: ($C_{20}H_{19}N_5O_6S \cdot 1.0CH_3COOH$) についての計算値: C、51.06; H、4.48; N、13.53; S、6.20; 実測値: C、50.66; H、4.22; N、13.57; S、6.25。

【0206】

(S)-2-({3-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブター-1-イニル]-チオフェン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸 (G120): G114~G123を調製するために記載された一般的方法を使用して、339 (100mg、0.19mmol) から化合物 G120を調製して、83mg (94%) の G120を薄黄色の粉末として得た。融点 177~178°C; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.96-2.18 (m, 2H, β -CH₂), 2.31-2.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H, γ -CH₂), 2.84 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.41-4.53 (m, 1H, α -CH), 6.01 (s, 3H, C5-CH, 2-NH₂, 交換性), 7.16-7.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar), 7.80-7.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar), 8.22-8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.20 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.89 (s, 1H, 7-NH, 交換性), 12.30 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析: ($C_{20}H_{19}N_5O_6S \cdot 0.3CHCl_3$) についての計算値: C、49.43; H、3.94; N、14.20; S、6.50; 実測値: C、49.71; H、4.30; N、14.01; S、6.31。

【0207】

(S)-2-({4-[4-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-ブター-1-イニル]-チオフェン-3-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸 (G121): G114~G123を調製するために記載された一般的方法を使用して、340 (100mg、0.19mmol) から化合物 G121を調製して、84mg (95%) の G121を薄黄色の粉末として得た。融点 181~182°C; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.92-2.14 (m, 2H, β -CH₂), 2.33-2.37 (t, J = 8.0 Hz, 2H, γ -CH₂), 2.70-2.80 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.45-4.50 (m, 1H, α -CH), 6.00 (s, 3H, 50

C 5 - CH, 2 - NH₂, 交換性), 7.74 - 7.75 (d, J = 3.0 Hz, 1H, Ar), 8.10 - 8.11 (d, J = 3.0 Hz, 1H, Ar), 8.30 - 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.17 (s, 1H, 3 - NH, 交換性), 10.86 (s, 1H, 7 - NH, 交換性), 12.44 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析: (C₂₀H₁₉N₅O₆S · 0.3CHCl₃) についての計算値: C、49.43; H、3.94; N、14.20; S、6.50; 実測値: C、49.80; H、4.14; N、13.95; S、6.15。

【0208】

(S) - 2 - ({ 4 - [4 - (2 - アミノ - 4 - オキソ - 4, 7 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - ブター - 1 - イニル] - チオフェン - 2 - カルボニル } - アミノ) - ペンタンジオイック酸 (G122) : G114 ~ G123 を調製するために記載された一般的方法を使用して、341 (100mg、0.19mmol) から化合物 G122 を調製して、85mg (96%) の G122 を薄黄色の粉末として得た。融点 178 ~ 179 °C; ¹H NMR (DMSO - d₆) : δ 1.91 - 2.11 (m, 2H, β - CH₂), 2.34 - 2.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H, γ - CH₂), 2.71 - 2.79 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.32 - 4.36 (m, 1H, α - CH), 6.01 (s, 3H, C5 - CH, 2 - NH₂, 交換性), 7.86 - 7.88 (m, 2H, Ar), 8.64 - 8.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.16 (s, 1H, 3 - NH, 交換性), 10.88 (s, 1H, 7 - NH, 交換性), 12.46 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析: (C₂₀H₁₉N₅O₆S · 0.37CH₂Cl₂) についての計算値: C、50.04; H、4.07; N、14.33; S、6.56; 実測値: C、50.40; H、4.13; N、13.95; S、6.53。

【0209】

(S) - 2 - ({ 5 - [4 - (2 - アミノ - 4 - オキソ - 4, 7 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - ブター - 1 - イニル] - チオフェン - 3 - カルボニル } - アミノ) - ペンタンジオイック酸 (G123) : G114 ~ G123 を調製するために記載された一般的方法を使用して、342 (100mg、0.19mmol) から化合物 G123 を調製して、84mg (95%) の G123 を薄黄色の粉末として得た。融点 176 ~ 177 °C; ¹H NMR (DMSO - d₆) : δ 1.92 - 2.14 (m, 2H, β - CH₂), 2.33 - 2.37 (t, J = 8.0 Hz, 2H, γ - CH₂), 2.70 - 2.80 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.45 - 4.50 (m, 1H, α - CH), 6.00 (s, 3H, C5 - CH, 2 - NH₂, 交換性), 7.74 - 7.75 (d, J = 3.0 Hz, 1H, Ar), 8.10 - 8.11 (d, J = 3.0 Hz, 1H, Ar), 8.30 - 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.17 (s, 1H, 3 - NH, 交換性), 10.86 (s, 1H, 7 - NH, 交換性), 12.44 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析: (C₂₀H₁₉N₅O₆S · 0.41CH₂Cl₂) についての計算値: C、49.80; H、4.06; N、14.23; S、6.51; 実測値: C、50.02; H、4.21; N、13.83; S、6.41。

【0210】

4 - (4 - ヒドロキシ - ブター - 1 - イニル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (408) : 4 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (4.42g、20mmol) の無水アセトニトリル (20mL) 中の溶液に、塩化パラジウム (142mg、0.8mmol)、トリフェニルホスフィン (261mg、0.8mmol)、ヨウ化銅 (608mg、3.2mmol)、トリエチルアミン (20.2g、0.2mol) およびブター - 3 - イン - 1 - オール、280 (2.1g、30mmol) を加えた。

反応混合物を100℃に6時間加熱した。次いで、シリカゲル(10g)を加え、溶媒を蒸発させて、減圧下でプラグを得た。生じたプラグをシリカゲルカラム(3.5×12cm)に載せ、ヘキサンで、続いてヘキサン中50%のEtOAcで溶離した。所望のフラクション(TLC)を貯留し、蒸発させて、2.8g(67%)の408を薄黄色のオイルとして得た。TLC R_f 0.33 (ヘキサン/EtOAc 1:1); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.52–2.55 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 3.56–3.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 3.83 (s, 3H, COOCH_3), 7.73 (s, 1H, Ar), 8.03 (s, 1H, Ar)。

【0211】

5-(4-ヒドロキシブター1-イニル)-チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル(409): 5-ブロモチオフェン-3-カルボン酸メチルエステル(4.42g、20mmol)の無水アセトニトリル(20mL)中の溶液に、塩化パラジウム(142mg、0.8mmol)、トリフェニルホスフィン(261mg、0.8mmol)、ヨウ化銅(608mg、3.2mmol)、トリエチルアミン(20.2g、0.2mol)およびブター3-イン-1-オール、280(2.1g、30mmol)を加えた。反応混合物を100℃に6時間加熱した。次いで、シリカゲル(10g)を加え、溶媒を蒸発させて、減圧下でプラグを得た。生じたプラグをシリカゲルカラム(3.5×12cm)に載せ、ヘキサンで、続いてヘキサン中50%のEtOAcで溶離した。所望のフラクション(TLC)を貯留し、蒸発させて、2.96g(71%)の409を薄黄色のオイルとして得た。TLC R_f 0.33 (ヘキサン/EtOAc 1:1); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.58–2.61 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH_2), 3.56–3.59 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH_2), 3.80 (s, 3H, COOCH_3), 4.93–4.95 (t, J = 5.5 Hz, 1H, OH, 交換性), 7.47 (s, J = 1.5 Hz, 1H, Ar), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar)。

【0212】

4-(4-ヒドロキシブチル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(410): Parrフラスコに、408(2.8g、13mmol)、活性炭上10%のパラジウム(1.4g)およびMeOH(50mL)を加えた。水素化を H_2 55psiで4時間実施した。反応混合物をセライトで濾過し、MeOH/ CHCl_3 (1:1)(100mL)で洗浄し、短いシリカゲルカラム(3×5cm)に通し、減圧下で濃縮して、2.78g(99%)の410を黄色のオイルとして得た。TLC R_f 0.34 (ヘキサン/EtOAc 1:1); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.38–1.45 (m, 2H, CH_2), 1.56–1.64 (m, 2H, CH_2), 2.58–2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 3.39–3.42 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 3.81 (s, 3H, COOCH_3), 7.57 (s, 1H, Ar), 7.67 (s, 1H, Ar)。

【0213】

5-(4-ヒドロキシブチル)-チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル(411): Parrフラスコに、409(2.96g、13.7mmol)、活性炭上10%のパラジウム(1.5g)およびMeOH(50mL)を加えた。水素化を H_2 55psiで4時間実施した。反応混合物をセライトで濾過し、MeOH/ CHCl_3 (1:1)(100mL)で洗浄し、短いシリカゲルカラム(3×5cm)に通し、減圧下で濃縮して、2.78g(91%)の411を黄色のオイルとして得た。TLC R_f 0.34 (ヘキサン/EtOAc 1:1); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.43–1.49 (m, 2H, CH_2), 1.60–1.68 (m, 2H, CH_2), 2.79–2.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 3

10

20

30

40

50

. 40-3.42 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, COOCH₃), 4.41 (s, 1H, OH, 交換性), 7.18 (s, 1H, Ar), 8.13 (s, 1H, Ar)。

【0214】

4-(3-カルボキシプロピル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(412): アセトニトリル(40 mL)に過ヨウ素酸(6.52 g、28.6 mmol)を加え、混合物を15分間激しく攪拌した。化合物410(2.78 g、13 mmol)を加え(氷-水浴中)、続いてPCC(56 mg、0.26 mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、残渣を得た。次いで、生じた残渣をEtOAc(100 mL)で希釈し、ビネ(bine)-水、飽和NaHSO₃水溶液およびブラインでそれぞれ洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、2.34 g(79%)の412を薄黄色のオイルとして得た。TLC R_f 0.58(ヘキサン/EtOAc 1:1); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.78-1.84 (m, 2H, CH₂), 2.20-2.23 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 2.60-2.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, COOCH₃), 7.59 (s, 1H, Ar), 7.68 (s, 1H, Ar), 12.07 (br, 1H, COOH, 交換性)。

10

【0215】

5-(3-カルボキシプロピル)-チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル(413): アセトニトリル(40 mL)に過ヨウ素酸(6.52 g、28.6 mmol)を加え、混合物を15分間激しく攪拌した。化合物411(2.78 g、13 mmol)を加え(氷-水浴中)、続いてPCC(56 mg、0.26 mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、残渣を得た。次いで、生じた残渣をEtOAc(100 mL)で希釈し、ビネ-水、飽和NaHSO₃水溶液およびブラインでそれぞれ洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、3.01 g(99%)の413を薄黄色のオイルとして得た。TLC R_f 0.58(ヘキサン/EtOAc 1:1); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.80-1.87 (m, 2H, CH₂), 2.25-2.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 2.81-2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, COOCH₃), 7.20 (s, 1H, Ar), 8.15 (s, 1H, Ar), 12.15 (br, 1H, COOH, 交換性)。

20

30

【0216】

4-[3-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-プロピル]-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(420): 100 mLフラスコ中の412(2.28 g、10 mmol)に、塩化オキサリル(7.6 g、60 mmol)および無水CH₂Cl₂(20 mL)を加えた。生じた溶液を1時間還流させ、次いで室温に冷却した。溶媒を減圧下で蒸発させた後に、残渣をEt₂O 20 mLに溶かした。生じた溶液を、氷浴中の氷冷ジアゾメタン(Aldrich Mini Diazald Apparatusを使用することによって、ジアザルド(diazald) 10 gからその場で生じさせた)に10分かけて滴加した。生じた混合物を30分間放置し、次いで、さらに1時間攪拌した。この溶液に、濃HCl(20 mL)を加えた。生じた混合物を1.5時間還流させた。室温に冷却した後に、有機層を分離し、水性層をEt₂O(50 mL×2)で抽出した。合わせた有機層およびEt₂O抽出物を、2ポーションの10% Na₂CO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、薄黄色の残渣を得た。無水DMF(15 mL)中のこの残渣に、2,6-ジアミノ-3H-ピリミジン-4-オン、24(1.26 g、10 mmol)を加えた。生じた混合物をN₂下、50~60℃で3日間攪拌した。次いで、シリカゲル(2 g)を加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。生じたプラグをシリカゲルカラム(2.5×

40

50

12 cm) に載せ、CHCl₃ で、続いてCHCl₃ 中2%のMeOHで、次いでCHCl₃ 中4%のMeOHで溶離した。R_f 0.17 (CHCl₃/MeOH 10:1) を有するフラクションを貯留し、蒸発させて、920 mg (28%) の420を薄黄色の粉末として得た。融点182~183℃; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.87-1.94 (m, 2H, CH₂), 2.49-2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.60-2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, COOCH₃), 5.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C5-CH), 6.43 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Ar), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Ar), 10.55 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 11.08 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

【0217】

4-[3-(2,4-ジアミノ-フロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-プロピル]-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(422): R_f 0.25 (CHCl₃/MeOH 10:1) を有するフラクションを貯留し、蒸発させて、320 mg (9.6%) の422を薄黄色の粉末として得た。融点156~157℃; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.81-1.88 (m, 2H, CH₂), 2.63-2.69 (m, 4H, CH₂, CH₂), 3.81 (s, 3H, COOCH₃), 5.97 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 6.41 (s, 2H, 4-NH₂, 交換性), 7.14 (s, 1H, C6-CH), 7.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar)。

【0218】

5-[3-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-プロピル]-チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル(421): 100 mL フラスコ中の413 (2.28 g, 10 mmol) に、塩化オキサリル (7.6 g, 60 mmol) および無水CH₂Cl₂ (20 mL) を加えた。生じた溶液を1時間還流させ、次いで室温に冷却した。溶媒を減圧下で蒸発させた後に、残渣をEt₂O 20 mL に溶かした。生じた溶液を、氷浴中の氷冷ジアゾメタン (Aldrich Mini Diazald Apparatus を使用することによって、ジアザルド10 g からその場で生じさせた) に10分かけて滴加した。生じた混合物を30分間放置し、次いで、さらに1時間攪拌した。この溶液に、濃HCl (20 mL) を加えた。生じた混合物を1.5時間還流させた。室温に冷却した後に、有機層を分離し、水性層をEt₂O (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層およびEt₂O抽出物を、2ポーションの10% Na₂CO₃ 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、薄黄色の残渣を得た。無水DMF (15 mL) 中のこの残渣に、2,6-ジアミノ-3H-ピリミジン-4-オン、24 (1.26 g, 10 mmol) を加えた。生じた混合物をN₂ 下、50~60℃で3日間攪拌した。次いで、シリカゲル (2 g) を加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。生じたプラグをシリカゲルカラム (2.5 × 12 cm) に載せ、CHCl₃ で、続いてCHCl₃ 中2%のMeOHで、次いでCHCl₃ 中4%のMeOHで溶離した。R_f 0.17 (CHCl₃/MeOH 10:1) を有するフラクションを貯留し、蒸発させて、986 mg (30%) の421を薄黄色の粉末として得た。融点182~183℃; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.90-1.97 (m, 2H, CH₂), 2.51-2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 2.80-2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, COOCH₃), 5.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H, C5-CH), 5.98 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.21 (s, 1H, Ar), 8.14 (s, 1H, Ar), 10.15 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.84 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

7-NH, 交換性)。

【0219】

5-[3-(2,4-ジアミノ-フロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-プロピル]-チオフエン-3-カルボン酸メチルエステル(423): R_f 0.25 (CHCl₃/MeOH 10:1)を有するフラクションを貯留し、蒸発させて、327mg (9.8%)の423を薄黄色の粉末として得た。融点156~157℃; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.83-1.92 (m, 2H, CH₂), 2.66-2.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.86-2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, COOCH₃), 5.99 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 6.44 (s, 2H, 4-NH₂, 交換性), 7.15 (s, 1H, C6-CH), 7.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar)。

10

【0220】

4-[3-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-プロピル]-チオフエン-2-カルボン酸(424): 420 (460mg、1.4mmol)のMeOH (10mL)中の溶液に、1NのNaOH (10mL)を加え、混合物をN₂下、40℃で16時間攪拌した。TLCは、出発物質の消失 (R_f 0.16) および起点に1つの大きなスポットを示した (CHCl₃/MeOH 10:1)。反応混合物を減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を水 (10mL) に溶かし、生じた溶液を氷浴中で冷却し、1NのHClを滴加することで、pHを3~4に調節した。生じた懸濁液をドライアイス-アセトン浴中で凍結させ、冷蔵庫中で4~5℃まで解凍し、濾過した。残渣を少量の冷水で洗浄し、P₂O₅を使用して真空中で乾燥させて、367mg (83%)の424を黄色の粉末として得た。融点181~182℃; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.86-1.93 (m, 2H, CH₂), 2.48-2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.59-2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 5.90 (s, 1H, C5-CH), 6.01 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.53 (s, 1H, Ar), 7.62 (s, 1H, Ar), 10.17 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.84 (s, 1H, 7-NH, 交換性), 12.98 (br, 1H, COOH, 交換性)。

20

30

【0221】

5-[3-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-プロピル]-チオフエン-3-カルボン酸(425): 421 (460mg、1.4mmol)のMeOH (10mL)中の溶液に、1NのNaOH (10mL)を加え、混合物をN₂下、40℃で16時間攪拌した。TLCは、出発物質の消失 (R_f 0.16) および起点に1つの大きなスポットを示した (CHCl₃/MeOH 10:1)。反応混合物を減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を水 (10mL) に溶かし、生じた溶液を氷浴中で冷却し、1NのHClを滴加することで、pHを3~4に調節した。生じた懸濁液をドライアイス-アセトン浴中で凍結させ、冷蔵庫中で4~5℃まで解凍し、濾過した。残渣を少量の冷水で洗浄し、P₂O₅を使用して真空中で乾燥させて、376mg (85%)の425を黄色の粉末として得た。融点181~182℃; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.89-1.97 (m, 2H, CH₂), 2.51-2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.78-2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 5.90 (s, 1H, C5-CH), 6.00 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.17 (s, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 8.05 (s, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 10.17 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.85 (s, 1H, 7-NH, 交換性), 12.62 (br, 1H, COOH, 交換性)。

40

50

【0222】

4-[3-(2,4-ジアミノフロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-プロピル]-チオフェン-2-カルボン酸(426):422(320mg、0.96mmol)のMeOH(10mL)中の溶液に、1NのNaOH(10mL)を加え、混合物をN₂下、40℃で16時間攪拌した。TLCは、出発物質の消失(R_f0.25)および起点に1つの大きなスポットを示した(CHCl₃/MeOH 10:1)。反応混合物を減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を水(10mL)に溶かし、生じた溶液を氷浴中で冷却し、1NのHClを滴加することで、pHを3~4に調節した。生じた懸濁液をドライアイス-アセトン浴中で凍結させ、冷蔵庫中で4~5℃まで解凍し、濾過した。残渣を少量の冷水で洗浄し、P₂O₅を使用して真空中で乾燥させて、280mg(92%)の426を薄黄色の粉末として得た。融点156~157℃; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.80-1.88 (m, 2H, CH₂), 2.63-2.68 (m, 4H, CH₂, CH₂), 5.97 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 6.41 (s, 2H, 4-NH₂, 交換性), 7.14 (s, 1H, C6-CH), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Ar), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Ar), 12.99 (br, 1H, COOH, 交換性)。

10

【0223】

4-[3-(2,4-ジアミノフロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-プロピル]-チオフェン-2-カルボン酸(427):423(320mg、0.96mmol)のMeOH(10mL)中の溶液に、1NのNaOH(10mL)を加え、混合物をN₂下、40℃で16時間攪拌した。TLCは、出発物質の消失(R_f0.25)および起点に1つの大きなスポットを示した(CHCl₃/MeOH 10:1)。反応混合物を減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を水(10mL)に溶かし、生じた溶液を氷浴中で冷却し、1NのHClを滴加することで、pHを3~4に調節した。生じた懸濁液をドライアイス-アセトン浴中で凍結させ、冷蔵庫中で4~5℃まで解凍し、濾過した。残渣を少量の冷水で洗浄し、P₂O₅を使用して真空中で乾燥させて、283mg(93%)の427を薄黄色の粉末として得た。融点156~157℃; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.81-1.91 (m, 2H, CH₂), 2.66-2.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.85-2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 5.98 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 6.44 (s, 2H, 4-NH₂, 交換性), 7.15 (s, 1H, C6-CH), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Ar), 8.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 12.63 (br, 1H, COOH, 交換性)。

20

30

【0224】

(S)-2-({4-[3-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-プロピル]-チオフェン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル(428):424(159mg、0.5mmol)の無水DMF(10mL)中の溶液に、N-メチルモルホリン(91mg、0.9mmol)および2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン(158mg、0.9mmol)を加えた。生じた混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物に、N-メチルモルホリン(91mg、0.9mmol)およびL-グルタメートジエチルエステルヒドロクロリド(180mg、0.75mmol)を加えた。反応混合物を室温でさらに4時間攪拌し、次いで、減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を最小量のCHCl₃/MeOH(4:1)に溶かし、シリカゲルカラム(1.5×15cm)上で、MeOH中5%のCHCl₃を溶離剤として用いてクロマトグラフィー処理した。所望のスポット(TLC)を示したフラクションを貯留し、溶媒を乾燥するまで蒸発させて、220mg(87%)の428を黄色の粉末として得た。融点81~82℃; TLC R_f0.13(CHCl₃/MeOH 10:1); ¹H NMR (DMSO-d

40

50

₆) : δ 1.15–1.21 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.87–2.14 (m, 4H, β -CH₂, CH₂), 2.41–2.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H, γ -CH₂), 2.51–2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.59–2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 4.02–4.14 (m, 4H, COOCH₂CH₃), 4.36–4.41 (m, 1H, α -CH), 5.92–5.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C5-CH), 6.14 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 8.68–8.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.28 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.90 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

10

【0225】

(S)-2-({5-[3-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-プロピル]-チオフェン-3-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル(429): 425 (159 mg、0.5 mmol) の無水DMF (10 mL) 中の溶液に、N-メチルモルホリン (91 mg、0.9 mmol) および2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン (158 mg、0.9 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物に、N-メチルモルホリン (91 mg、0.9 mmol) およびL-グルタマートジエチルエステルヒドロクロリド (180 mg、0.75 mmol) を加えた。反応混合物を室温でさらに4時間攪拌し、次いで、減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を最小量のCHCl₃/MeOH (4:1) に溶かし、シリカゲルカラム (1.5×15 cm) 上で、MeOH中5%のCHCl₃を溶離剤として用いてクロマトグラフィー処理した。所望のスポット (TLC) を示したフラクションを貯留し、溶媒を乾燥するまで蒸発させて、223 mg (88%) の429を黄色の粉末として得た。融点81~82℃; TLC R_f 0.13 (CHCl₃/MeOH 10:1); ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.15–1.21 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.87–2.11 (m, 4H, β -CH₂, CH₂), 2.41–2.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H, γ -CH₂), 2.54–2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.78–2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 4.02–4.13 (m, 4H, COOCH₂CH₃), 4.36–4.41 (m, 1H, α -CH), 5.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C5-CH), 6.34 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 8.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 8.49–8.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.46 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 1.18 (s, 1H, 7-NH, 交換性)。

20

30

【0226】

(S)-2-({4-[3-(2,4-ジアミノ-フロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-プロピル]-チオフェン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル(430): 426 (159 mg、0.5 mmol) の無水DMF (10 mL) 中の溶液に、N-メチルモルホリン (91 mg、0.9 mmol) および2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン (158 mg、0.9 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物に、N-メチルモルホリン (91 mg、0.9 mmol) およびL-グルタマートジエチルエステルヒドロクロリド (180 mg、0.75 mmol) を加えた。反応混合物を室温でさらに4時間攪拌し、次いで、減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を最小量のCHCl₃/MeOH (4:1) に溶かし、シリカゲルカラム (1.5×15 cm) 上で、MeOH中2%のCHCl₃

40

50

3を溶離剤として用いてクロマトグラフィー処理した。所望のスポット(TLC)を示したフラクションを貯留し、溶媒を乾燥するまで蒸発させて、200mg(80%)の430を黄色の粉末として得た。融点79~80℃; TLC R_f 0.26 (CHCl₃/MeOH 10:1); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.15-1.21 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.82-2.12 (m, 4H, β-CH₂, CH₂), 2.41-2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H, γ-CH₂), 2.64-2.70 (m, 4H, CH₂, CH₂), 4.02-4.14 (m, 4H, COOCH₂CH₃), 4.36-4.42 (m, 1H, α-CH), 5.97 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 6.41 (s, 2H, 4-NH₂, 交換性), 7.16 (s, 1H, C6-CH), 7.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 8.65-8.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CONH, 交換性)。

10

【0227】

(S)-2-({5-[3-(2,4-ジアミノフロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-プロピル]-チオフェン-3-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸ジエチルエステル(431): 427(159mg、0.5mmol)の無水DMF(10mL)中の溶液に、N-メチルモルホリン(91mg、0.9mmol)および2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン(158mg、0.9mmol)を加えた。生じた混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物に、N-メチルモルホリン(91mg、0.9mmol)およびL-グルタメートジエチルエステルヒドロクロリド(180mg、0.75mmol)を加えた。反応混合物を室温でさらに4時間攪拌し、次いで、減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を最小量のCHCl₃/MeOH(4:1)に溶かし、シリカゲルカラム(1.5×15cm)上で、MeOH中2%のCHCl₃を溶離剤として用いてクロマトグラフィー処理した。所望のスポット(TLC)を示したフラクションを貯留し、溶媒を乾燥するまで蒸発させて、205mg(80%)の431を黄色の粉末として得た。融点79~80℃; TLC R_f 0.26 (CHCl₃/MeOH 10:1); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.15-1.21 (m, 6H, COOCH₂CH₃), 1.82-2.13 (m, 4H, β-CH₂, CH₂), 2.40-2.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H, γ-CH₂), 2.68-2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 2.84-2.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 4.02-4.13 (m, 4H, COOCH₂CH₃), 4.36-4.41 (m, 1H, α-CH), 5.99 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 6.45 (s, 2H, 4-NH₂, 交換性), 7.16 (s, 1H, C6-CH), 7.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 8.65-8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CONH, 交換性)。

20

30

【0228】

(S)-2-({4-[3-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-プロピル]-チオフェン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸(G150): 428(220mg、0.45mmol)のMeOH(10mL)中の溶液に、1NのNaOH(10mL)を加え、混合物をN₂下、室温で16時間攪拌した。TLCは、出発物質の消失(R_f 0.13)および起点に1つの大きなスポットを示した(CHCl₃/MeOH 10:1)。反応混合物を減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を水(10mL)に溶かし、生じた溶液を氷浴中で冷却し、1NのHClを滴加することで、pHを3~4に調節した。生じた懸濁液をドライアイス-アセトン浴中で凍結させ、冷蔵庫中で4~5℃まで解凍し、濾過した。残渣を少量の冷水で洗浄し、P₂O₅を使用して真空中で乾燥させて、125mg(62%)のG150を黄色の粉末として得た。融点191~192℃; ¹H NMR (DMS

40

50

O-d₆) : δ 1.87-2.12 (m, 4H, β-CH₂, CH₂), 2.33-2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H, γ-CH₂), 2.51-2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 2.59-2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 4.32-4.37 (m, 1H, α-CH), 5.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C5-CH), 5.98 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 8.55-8.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.14 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.84 (s, 1H, 7-NH, 交換性) 12.45 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析：(C₁₉H₂₁N₅O₆S・1.7H₂O) についての計算値：C、47.73；H、5.14；N、14.65；S、6.71；実測値：C、47.75；H、4.95；N、14.38；S、6.59。

10

【0229】

(S)-2-({5-[3-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-プロピル]-チオフェン-3-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸 (G154) : 429 (220mg、0.45mmol) の MeOH (10mL) 中の溶液に、1N の NaOH (10mL) を加え、混合物を N₂ 下、室温で 16 時間攪拌した。TLC は、出発物質の消失 (R_f 0.13) および起点に 1 つの大きなスポットを示した (CHCl₃/MeOH 10:1)。反応混合物を減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を水 (10mL) に溶かし、生じた溶液を氷浴中で冷却し、1N の HCl を滴加することで、pH を 3~4 に調節した。生じた懸濁液をドライアイス-アセトン浴中で凍結させ、冷蔵庫中で 4~5℃ まで解凍し、濾過した。残渣を少量の冷水で洗浄し、P₂O₅ を使用して真空中で乾燥させて、131mg (65%) の G154 を黄色の粉末として得た。融点 191~192℃；¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.87-2.10 (m, 4H, β-CH₂, CH₂), 2.33-2.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H, γ-CH₂), 2.55-2.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 2.79-2.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 4.35 (m, 1H, α-CH), 5.92 (s, 1H, C5-CH), 6.03 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 7.30 (s, 1H, Ar), 7.99 (s, 1H, Ar), 8.35-8.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H, CONH, 交換性), 10.19 (s, 1H, 3-NH, 交換性), 10.87 (s, 1H, 7-NH, 交換性) 12.41 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析：(C₁₉H₂₁N₅O₆S・1.4H₂O) についての計算値：C、48.28；H、5.08；N、14.82；S、6.78；実測値：C、48.23；H、4.90；N、14.74；S、6.73。

20

30

【0230】

(S)-2-({4-[3-(2,4-ジアミノ-フロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-プロピル]-チオフェン-2-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸 (G152) : 430 (200mg、0.41mmol) の MeOH (10mL) 中の溶液に、1N の NaOH (10mL) を加え、混合物を N₂ 下、室温で 16 時間攪拌した。TLC は、出発物質の消失 (R_f 0.26) および起点に 1 つの大きなスポットを示した (CHCl₃/MeOH 10:1)。反応混合物を減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を水 (10mL) に溶かし、生じた溶液を氷浴中で冷却し、1N の HCl を滴加することで、pH を 3~4 に調節した。生じた懸濁液をドライアイス-アセトン浴中で凍結させ、冷蔵庫中で 4~5℃ まで解凍し、濾過した。残渣を少量の冷水で洗浄し、P₂O₅ を使用して真空中で乾燥させて、145mg (79%) の G152 を薄黄色の粉末として得た。融点 148~149℃；¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.82-2.12 (m, 4H, β-CH₂, CH₂), 2.33-2.37 (t, J

40

50

= 7.6 Hz, 2H, γ -CH₂), 2.64-2.70 (m, 4H, CH₂, CH₂), 4.32-4.37 (m, 1H, α -CH), 6.01 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 6.45 (s, 2H, 4-NH₂, 交換性), 7.17 (s, 1H, C6-CH), 7.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 8.54-8.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CONH, 交換性), 12.44 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析: (C₁₉H₂₁N₅O₆S · 1.2HCOOH) についての計算値: C、48.26; H、4.69; N、13.93; S、6.39; 実測値: C、48.33; H、4.83; N、13.55; S、6.82。C₁₉H₂₁N₅O₆S (M+H)⁺ についてのHRM S 計算値: 448.1285; 実測値: 448.1280。

10

【0231】

(S)-2-({5-[3-(2,4-ジアミノフロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-プロピル]-チオフエン-3-カルボニル}-アミノ)-ペンタンジオイック酸 (G155): 431 (200mg、0.41mmol) の MeOH (10mL) 中の溶液に、1N の NaOH (10mL) を加え、混合物を N₂ 下、室温で16時間攪拌した。TLC は、出発物質の消失 (R_f 0.26) および起点に1つの大きなスポットを示した (CHCl₃/MeOH 10:1)。反応混合物を減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を水 (10mL) に溶かし、生じた溶液を氷浴中で冷却し、1N の HCl を滴加することで、pH を3~4に調節した。生じた懸濁液をドライアイス-アセトン浴中で凍結させ、冷蔵庫中で4~5℃まで解凍し、濾過した。残渣を少量の冷水で洗浄し、P₂O₅ を使用して真空中で乾燥させて、149mg (81%) の G155 を薄黄色の粉末として得た。融点 148~149℃; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.82-2.11 (m, 4H, β -CH₂, CH₂), 2.32-2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H, γ -CH₂), 2.68-2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.84-2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 4.32-4.38 (m, 1H, α -CH), 5.99 (s, 2H, 2-NH₂, 交換性), 6.44 (s, 2H, 4-NH₂, 交換性), 7.16 (s, 1H, C6-CH), 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar), 8.34-8.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CONH, 交換性), 12.42 (br, 2H, COOH, 交換性)。分析: (C₁₉H₂₁N₅O₆S · 0.3CHCl₃) についての計算値: C、47.97; H、4.44; N、14.49; S、6.64; 実測値: C、48.36; H、4.58; N、14.25; S、6.45。

20

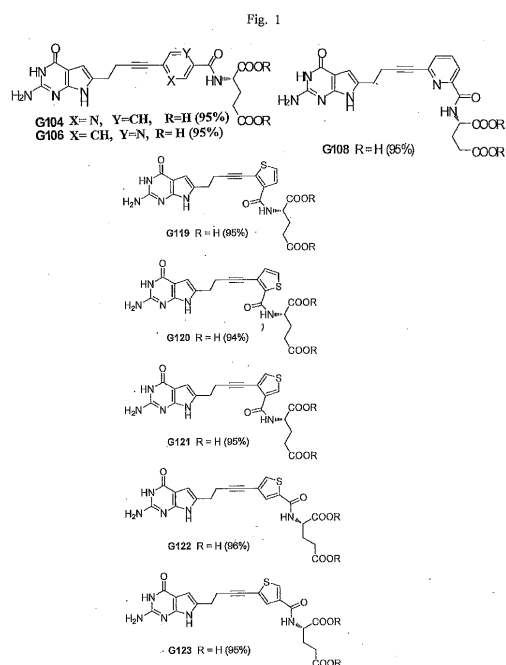
30

【0232】

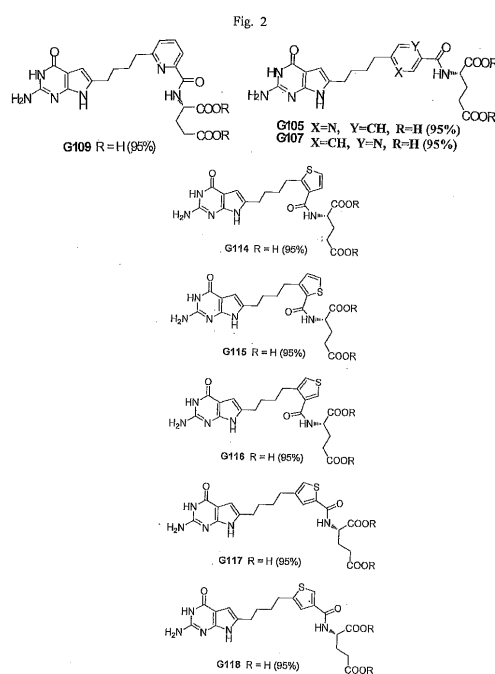
当業者であれば、本発明の広い概念から逸脱することなく、上記の実施形態を変化させることができるであろうことを認めるであろう。したがって、本発明は開示されている特定の実施形態に限定されず、添付の特許請求の範囲によって定義されたとおりの本発明の意図および範囲内の変更形態に及ぶことが意図されていることは理解される。

40

【 図 1 】

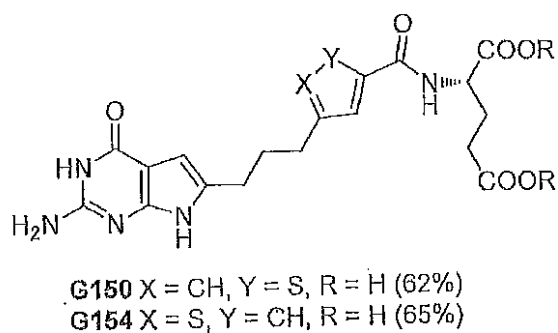


【 図 2 】



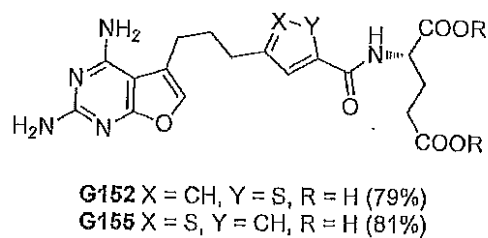
【 図 3 】

Fig. 3



【 図 4 】

Fig. 4



【図 5】

hRFC、hPCFTおよびFR発現細胞系における6-置換ピロロ[2,3-d]ピリミジン抗葉酸G104~G109および古典的抗葉酸でのIC₅₀(nM)

抗葉酸	hRFC		hFRα		hFRβ		hPCFT		hRFC/FRα/hPCFT		hRFC/FRα/hPCFT	
	PC43-10	R2	RT16	RT16 (+FA)	D4	D4 (+FA)	R2/hPCFT4	R2/VC	KB	KB (+FA)	IGROV1	IGROV1 (+FA)
G105	>1000	>1000	8.5	δ	δ	δ	>1000	δ	2.5	δ	δ	δ
G107	>1000	>1000	1.27	δ	δ	δ	66.8	δ	0.68	δ	δ	δ
G109	>1000	>1000	215	δ	δ	δ	>1000	δ	500	δ	δ	δ
G104	>1000	>1000	92.5	δ	δ	δ	>1000	δ	c	δ	δ	δ
G106	>1000	>1000	1.25	δ	δ	δ	>1000	δ	c	δ	δ	δ
G108	>1000	>1000	c	δ	δ	δ	>1000	δ	c	δ	δ	δ
MTX	121(1.1)	216(8.7)	114(31)	461(62)	106(11)	211(43)	120.5(16.8)	>1000	6.0(0.6)	20(2.4)	21(3.4)	22(2.1)
PWX	138(13)	894(93)	42(9)	388(68)	60(8)	254(78)	13.2(2.4)	974.0(18.1)	68(12)	327(103)	102(25)	200(18)
RTX	6.1(0.3)	>1000	15(5)	>1000	22(10)	746(138)	99.5(11.4)	>1000	5.9(2.2)	22(5)	12.6(3.3)	20(4.3)
LMTX	12(2.3)	>1000	12(8)	188(41)	2.6(1.0)	275(101)	38.0(5.3)	>1000	1.2(0.6)	31(7)	3.1(0.9)	16(6)
GW1843U89	11(3.3)	>1000	27(81)	>1000	52(12)	>1000	>1000	>1000	5.8(3.5)	32(15)	5.2(1.7)	6.9(1.6)
PT523	1.28(0.18)	>1000	429(51)	864(39)	δ	δ	>1000	>1000	5.26(1.07)	2.90(0.16)	3.47(0.48)	2.47(0.38)

δ 決定せず

c 活性でない

Fig. 5

【図 6】

hRFC、hPCFTおよびFR発現細胞系における6-置換ピロロ[2,3-d]ピリミジン抗葉酸G114~G123および古典的抗葉酸でのIC₅₀(nM)

抗葉酸	hRFC			hFRα		hFRβ		hPCFT		hRFC/FRα/hPCFT		hRFC/FRα/hPCFT	
	PC43-10	R2	RT16	RT16 (+FA)	D4	D4 (+FA)	R2/hPCFT4	R2/VC	KB	KB (+FA)	IGROV1	IGROV1 (+FA)	
G114	>1000	>1000	>1000	δ	δ	δ	>1000	171	>1000	δ	δ	δ	
G115	>1000	>1000	>1000	δ	δ	δ	>1000	267	>1000	δ	δ	δ	
G116	>1000	>1000	147	δ	δ	δ	>1000	25.4	>1000	111	δ	δ	
G117	900	>1000	2.53	δ	δ	δ	34.61	>1000	0.14	>1000	0.5	δ	
G118	>1000	>1000	2.6	δ	δ	δ	63.82	>1000	0.13	>1000	0.9	δ	
G119	>1000	>1000	>1000	δ	δ	δ	>1000	c	δ	δ	δ	δ	
G120	>1000	>1000	>1000	δ	δ	δ	>1000	c	δ	δ	δ	δ	
G121	>1000	>1000	713	δ	δ	δ	>1000	δ	δ	δ	δ	δ	
G122	>1000	>1000	12.47	δ	δ	δ	>1000	δ	>1000	δ	δ	δ	
G123	>1000	>1000	8.3	δ	δ	δ	>1000	20.4	>1000	δ	δ	δ	
MTX	121(1.1)	216(8.7)	114(31)	461(62)	106(11)	211(43)	120.5(16.8)	>1000	6.0(0.6)	20(2.4)	21(3.4)	22(2.1)	
PWX	138(13)	894(93)	42(9)	388(68)	60(8)	254(78)	13.2(2.4)	974.0(18.1)	68(12)	327(103)	102(25)	200(18)	
RTX	6.1(1.3)	>1000	15(5)	>1000	22(10)	746(138)	99.5(11.4)	>1000	5.9(2.2)	22(5)	12.6(3.3)	20(4.3)	
LMTX	12(2.3)	>1000	12(8)	188(41)	2.6(1.0)	275(101)	38.0(5.3)	>1000	1.2(0.6)	31(7)	3.1(0.9)	16(6)	
GW1843U89	11(3.3)	>1000	27(81)	>1000	52(12)	>1000	>1000	>1000	5.8(3.5)	32(15)	5.2(1.7)	6.9(1.6)	
PT523	1.28(0.18)	>1000	409(51)	864(39)	δ	δ	>1000	>1000	5.26(1.07)	2.90(0.16)	3.47(0.48)	2.47(0.38)	

δ 決定せず

c 活性でない

Fig. 6

【図 7】

hRFC、hPCFTおよびFR発現細胞系における6-置換ピロロ[2,3-d]ピリミジン抗葉酸G150、G152、G154およびG155ならびに古典的抗葉酸でのIC₅₀(nM)

抗葉酸	hRFC		hFRα		hFRβ		hPCFT		hRFC/FRα/hPCFT		hRFC/FRα/hPCFT	
	PC43-10	R2	RT16	RT16 (+FA)	D4	D4 (+FA)	R2/hPCFT4	R2/VC	KB	KB (+FA)	IGROV1	IGROV1 (+FA)
G150	50.7	834	0.39	δ	δ	δ	4.75	δ	0.31	δ	δ	δ
G152	54	>1000	153	δ	δ	δ	>1000	δ	21	δ	δ	δ
G154	δ	δ	δ	δ	δ	δ	δ	δ	δ	δ	δ	δ
G155	δ	δ	δ	δ	δ	δ	δ	δ	δ	δ	δ	δ
MTX	121(1.1)	216(8.7)	114(31)	461(62)	106(11)	211(43)	120.5(16.8)	>1000	6.0(0.6)	20(2.4)	21(3.4)	22(2.1)
PWX	138(13)	894(93)	42(9)	388(68)	60(8)	254(78)	13.2(2.4)	974.0(18.1)	68(12)	327(103)	102(25)	200(18)
RTX	6.3(1.3)	>1000	15(5)	>1000	22(10)	746(138)	99.5(11.4)	>1000	5.9(2.2)	22(5)	12.6(3.3)	20(4.3)
LMTX	12(2.3)	>1000	12(8)	188(41)	2.6(1.0)	275(101)	38.0(5.3)	>1000	1.2(0.6)	31(7)	3.1(0.9)	16(6)
GW1843U89	11(3.3)	>1000	27(81)	>1000	52(12)	>1000	>1000	>1000	5.8(3.5)	32(15)	5.2(1.7)	6.9(1.6)
PT523	1.28(0.18)	>1000	409(51)	864(39)	δ	δ	>1000	>1000	5.26(1.07)	2.90(0.16)	3.47(0.48)	2.47(0.38)

δ 決定せず

c 活性でない

Fig. 7

【国際調査報告】

61300580729



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application no.

PCT/US 11/55584

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 43/54, 43/90; A61K 31/517 (2012.01)
USPC - 514/258.1

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC: 514/258.1Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 514/252.19, 256-257 (see search terms below)Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Electronic Database Searched: PUBWEST (PGPUB, EPAB, JPAB, USPT), Google. Search Terms Used heterocycloalkyl-carbonyl-L-glutamate, prodrug, solvate, hydrate, carbonyl-L-glutamate, fused pyrimidine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/0081676 A1 (Gangjee et al.) 01 April 2010 (01.04.2010) entire document, especially para [0015]-[0036], [0154]	1-22, 74-81 and 83-98
X ~ Y	US 5,354,754 A (Akimoto et al.) 11 October 1994 (11.10.1994) entire document, especially col 2	1-22 74-81 and 83-98

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 February 2012 (09.02.2012)

Date of mailing of the international search report

02 MAY 2012

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-272-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

15.11.2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/55584

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
see extra sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-22, 74-81, 83-90 and 91-98
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/55584

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: claims 1-22, drawn to compounds of Formula I, and related pharmaceutical compositions, etc.

Group II: claims 23-33, drawn to methods of treating a patient diagnosed with cancer comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, etc.

Group III: claims 34-47, drawn to methods for targeting cancerous cells via the proton coupled folate transporter pathway comprising: (a) providing a compound comprising Formula I, etc.

Group IV: claims 48-59 and 82, drawn to methods for inhibiting GARFTase in cancerous cells comprising: (a) providing a compound of Formula I having a cytotoxic effect, etc.

Group V: claims 60-73, drawn to methods for selectively targeting activated macrophages in a patient having an autoimmune disease comprising: (a) providing a compound comprising Formula I, etc.

Group VI: claims 74-81, drawn to compounds comprising Formula II, etc.

Group VII: claims 83-90, drawn to compounds comprising Formula III, etc.

Group VIII: claims 91-98, drawn to compounds comprising Formula IV, etc.

Group IX: claims 99-104, drawn to compounds comprising Formula V, etc.

Group X: claims 105-110, drawn to compounds comprising Formula VI, etc.

Group XI: claims 111-116, drawn to compounds comprising Formula VII, etc.

Group XII: claims 117-122, drawn to compounds comprising Formula VIII, etc.

Group XIII: claims 123-128, drawn to compounds comprising Formula IX, etc.

Group XIV: claims 129-134, drawn to compounds comprising Formula X, etc.

The inventions listed as Groups I-XIV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The claims of the various groups I-XIV as defined above do not share any special technical feature that is an advance over the prior art. US 5,354,754 to Akimoto et al. (Oct. 11, 1994) discloses the compound of formula I (claim 1), wherein R1 is NHR, R is hydrogen, R2 is NHR, R is hydrogen; A is NR', R' is hydrogen; bond position at 5-6 is single bond; wherein the five membered ring has a side chain attached at positions 5, 6 or 7; R3 is hydrogen; X is heterocycloaryl-carbonyl-L-glutamate group; R4 is hydrogen; y and z = 0-7 (see abstract; compound of formula I when X is amino; A is pyrrole, Z is a straight chain C2-4 divalent group; B is a divalent heterocyclic group; Y is hydrogen).

Thus, the inventions listed as Groups I-XIV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical feature that is an advance over the prior art. According to PCT Rule 13.2, unity of invention exists only when the same or corresponding technical feature is shared by all claimed inventions. In this case, the shared special technical feature was known in the art.

In this case that will be searched without additional fees is Group I represented by claims 1-22.

NOTE: Claim 82 was erroneously included in Group VI in the ISA/206. As dependent on claim 48, claim 82 is included in Group IV herein. Since Group IV was not elected by the applicant, claim 82 was not searched.

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(74)代理人 100181674
弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641
弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策

(72)発明者 ガンジー, アレーム
アメリカ合衆国 ペンシルバニア 1 5 1 0 1, アリソン パーク, オークブルック コート
3 8 5 5

(72)発明者 マザーリー, ラリー エイチ.
アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 3 3 6, ファーミントン ヒルズ, リンキャッスル ストリート
2 5 1 2 7

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF10 GG03 GG04 HH03 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 MA66 NA14 ZB26 ZC20