

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成26年11月27日(2014.11.27)

【公表番号】特表2014-504258(P2014-504258A)

【公表日】平成26年2月20日(2014.2.20)

【年通号数】公開・登録公報2014-009

【出願番号】特願2013-533912(P2013-533912)

【国際特許分類】

C 07 D 487/04 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 31/519 (2006.01)

【F I】

C 07 D 487/04 140

C 07 D 487/04 C S P

A 61 P 35/00

A 61 P 43/00 111

A 61 K 31/519

【手続補正書】

【提出日】平成26年10月9日(2014.10.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

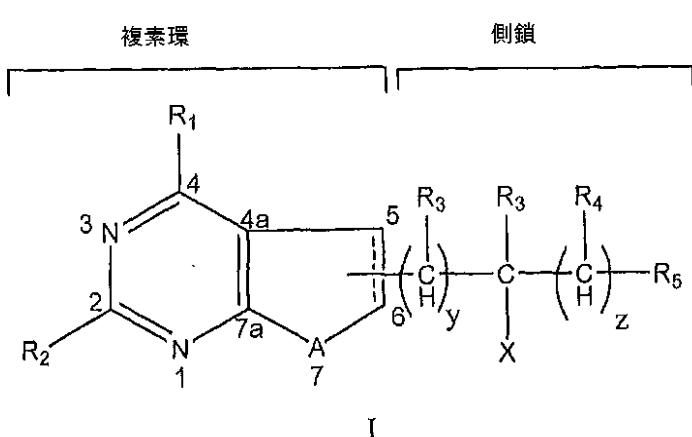
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化33】



を含む化合物であって、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；

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；

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、

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1に記載の化合物。

【請求項3】

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1に記載の化合物。

【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 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。

【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。

【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。

【請求項 8】

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。

【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。

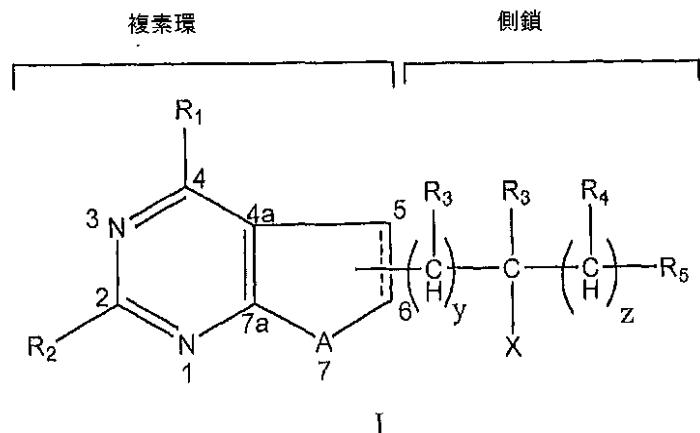
【請求項 11】

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】



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) $CR'R''$ 、(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;

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、

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 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单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 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

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单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 5】

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单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 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

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单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。

【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。

【請求項19】

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20】

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。

【請求項21】

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22】

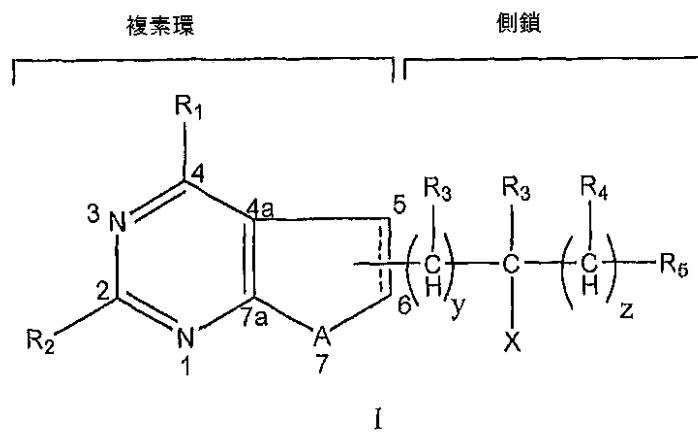
請求項1~2に記載の医薬組成物であって、薬学的に許容されるその塩、プロドッグ、溶媒和物または水和物を含む、医薬組成物。

【請求項23】

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】



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；

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) 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 GARTase を阻害する、ステップとを含む、方法。

【請求項 2 4】

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し、そして場合によっては、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 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 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 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 2_3 に記載の方法。

【請求項 27】

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 28】

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 29】

前記ヘテロシクロアルキル-カルボニル-L-グルタメート基がジヒドロチオフェン-カルボニル-L-グルタメート基、テトラヒドロチオフェン-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロフラン-カルボニル-L-グルタメート基、テトラヒドロフラン-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロピロール-カルボニル-L-グルタメート基、テトラヒドロピロール-カルボニル-L-グルタメート基、モノヒドロピリジル-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロピリジル-カルボニル-L-グルタメート基およびピペリジル-カルボニル-L-グルタメート基ならびにその立体異性体からなる群より選択される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 30】

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2_3に記載の方法。

【請求項 31】

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2_3に記載の方法。

【請求項 32】

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3_1に記載の方法。

【請求項 33】

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2_3に記載の方法。

【請求項 34】

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2_3～3_3に記載の方法。

【請求項 35】

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

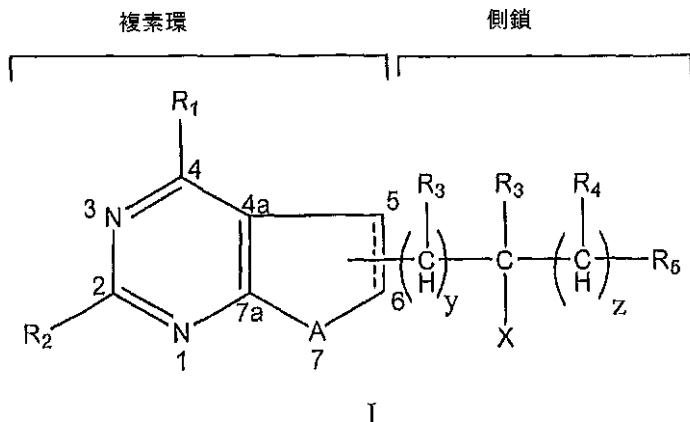
からなる群より選択されるがん性細胞を標的とすることを包含する、請求項2_3に記載の方法。

【請求項 3_6】

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 3_7】



の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) N H R (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) N H R (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；

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) 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。

【請求項 3 7】

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3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

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3 6 に記載の方法。

【請求項 3 9】

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3 6 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 6 に記載の方法。

【請求項 4 1】

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 6 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基がジヒドロチオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロチオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、モノヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基およびピペリジル - カルボニル - L - グルタメート基ならびにその立体異性体からなる群より選択される前記化合物を含むことを包含する、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 3】

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36に記載の方法。

【請求項 4 4】

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、 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前記化合物を含むことを包含する、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 5】

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 4-4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

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 3-6 に記載の方法。

【請求項 4 7】

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3.6～4.6に記載の方法。

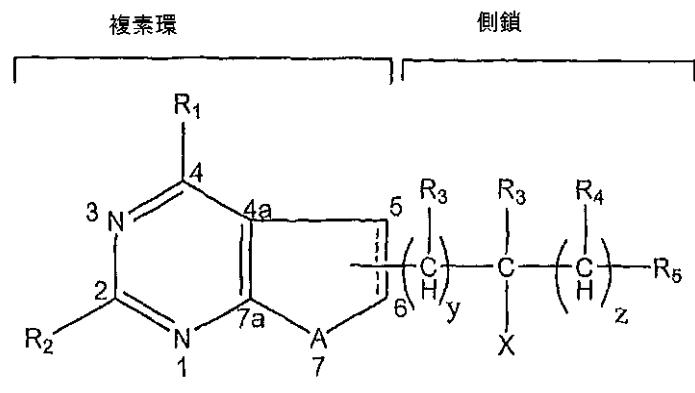
【請求項 4 8】

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 3 8】

複素環



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) NH₂ (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) C H₃ 、 (c) O H および (d) N H R (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) C R' R" 、 (b) N R' (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) C R' 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 ;

R₃ は、 (a) 水素 (H) 、 (b) C H₃ 、 (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) 葉酸受容体 (F R) 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 F R との選択的結合を確立するステップと ;

(d) 該 F R 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イ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 4 9】

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 F R 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 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記 F R 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 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 1】

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4_8に記載の方法。

【請求項5_2】

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4_8に記載の方法。

【請求項5_3】

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4_8に記載の方法。

【請求項5_4】

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_8に記載の方法。

【請求項5_5】

前記ヘテロシクロアルキル-カルボニル-L-グルタメート基が、ジヒドロチオフェン-カルボニル-L-グルタメート基、テトラヒドロチオフェン-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロフラン-カルボニル-L-グルタメート基、テトラヒドロフラン-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロピロール-カルボニル-L-グルタメート基、テトラヒドロピロール-カルボニル-L-グルタメート基、モノヒドロピリジル-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロピリジル-カルボニル-L-グルタメート基およびピペリジル-カルボニル-L-グルタメート基ならびにその立体異性体からなる群より選択される前記化合物を含むことを包含する、請求項4_8に記載の方法。

【請求項5_6】

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含む、請求項4_8に記載の方法。

【請求項5_7】

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4_8に記載の方法。

【請求項5_8】

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4_8に記載の方法。

【請求項5_9】

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4_8に記載の方法。

【請求項6_0】

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4_8に記載の方法。

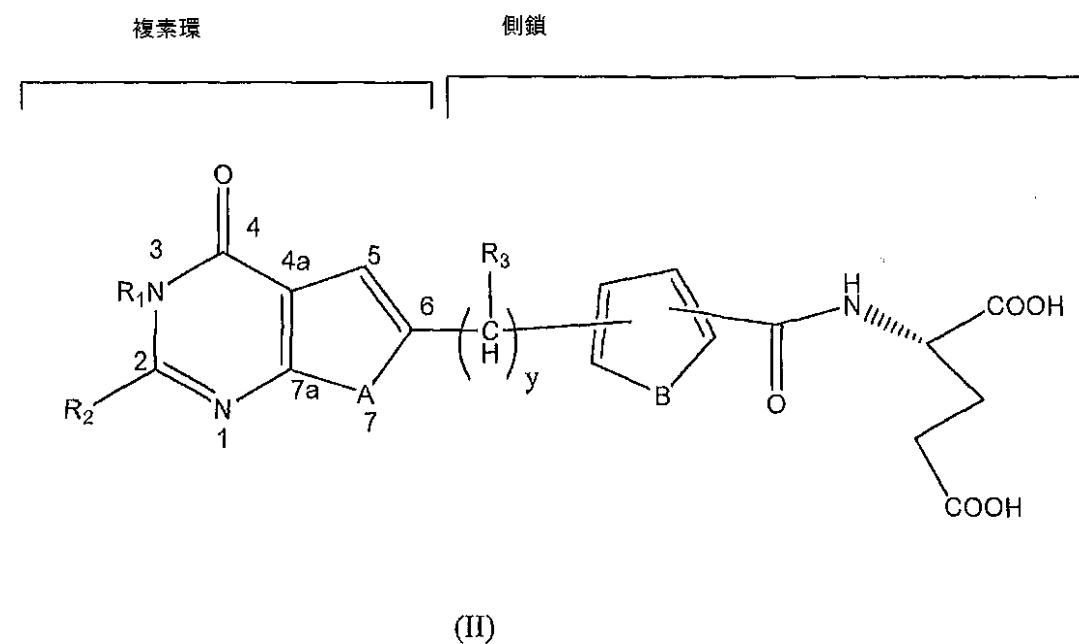
【請求項6_1】

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4_8～6_0に記載の方法。

【請求項6_2】

式I I :

【化3_9】



を含む化合物であって、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；

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 - L - 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 - L - 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 6 3】

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 6 2 に記載の化合物。

【請求項 6 4】

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 個もしくは複数含む、請求項 6 2 に記載の化合物。

【請求項 6 5】

請求項 6 2 ~ 6 4 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 6 6】

式 I I の前記複素環の互変異性体を包含する、請求項 6 2 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

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 6 6 に記載の化合物。

【請求項 6 8】

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 6 2 に記載の化合物。

【請求項 6 9】

治療有効量の請求項 6 2 に記載の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

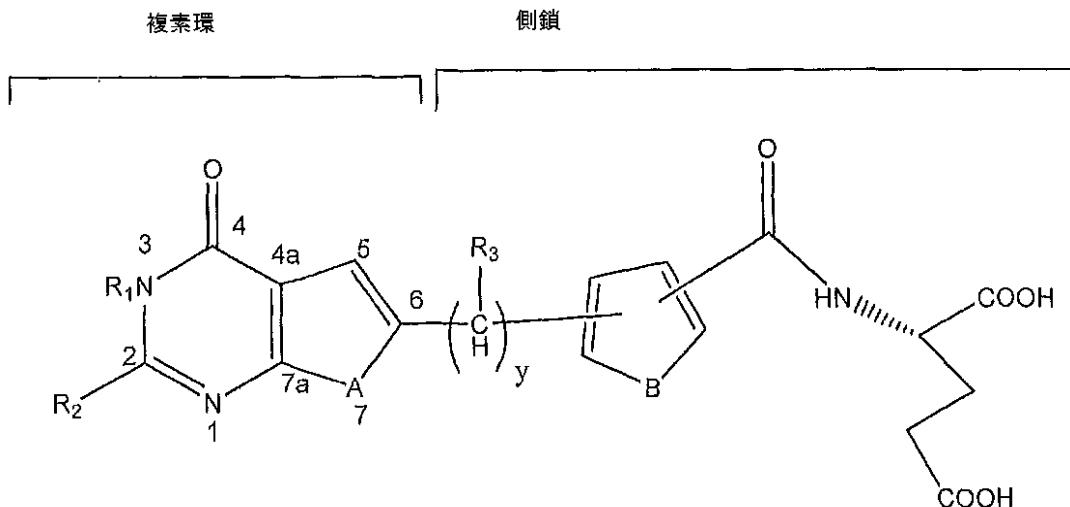
【請求項 7 0】

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、A I C A R F T a s e を阻害するステップを包含する、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 7 1】

式 I I I :

【化 4 0】



(III)

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 つあります；

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 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) 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 の該側鎖の (CH)_y は、式 I I I の該側鎖の 5 員環に式 I I I の該側鎖の該 5 員環の 2、3、4 および 5 位（式 I 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 I の該側鎖のカルボニル - L - グルタメート置換基は、式 I 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 - L - グルタメートは、式 I 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 7 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_{1~8}の炭素原子の間に有することを含む、請求項71に記載の化合物。

【請求項 7 3】

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 7 1 に記載の化合物。

【請求項 7 4】

請求項 7 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 7 5】

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

【請求項 7 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 7 5 に記載の化合物。

【請求項 7 7】

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 7 1 に記載の化合物。

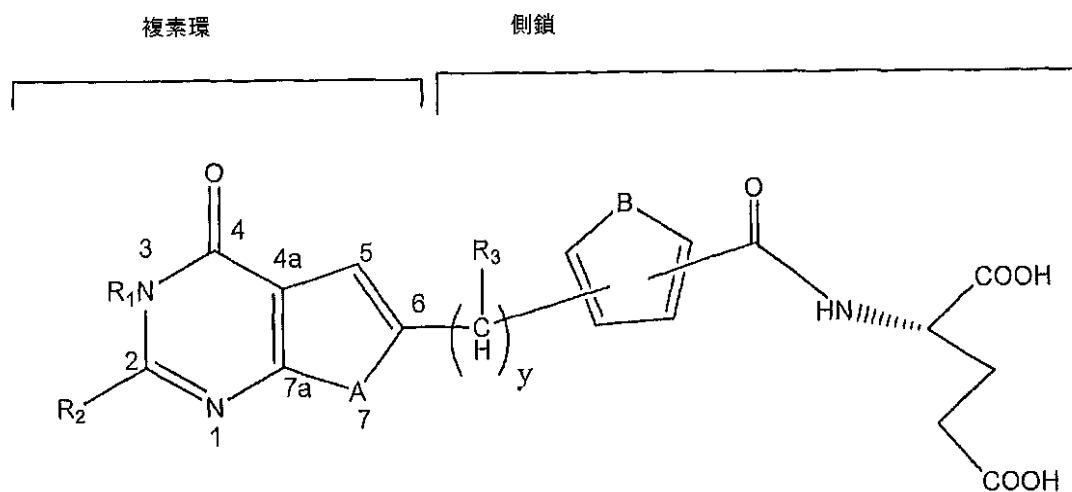
【請求項 7 8】

治療有効量の請求項 7 1 に記載の化合物および薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物。

【請求項 7 9】

式 I V :

【化 4 1】



(IV)

を含む化合物であって、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) C H₃ 、(c) O H および (d) N H R (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) C R' R'' 、(b) N R' (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。

【請求項 8 0】

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7 9 に記載の化合物。

【請求項 8 1】

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個もしくは複数含む、請求項7 9 に記載の化合物。

【請求項 8 2】

請求項7 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 8 3】

式 I V の前記複素環の互変異性体を包含する、請求項7 9 に記載の化合物。

【請求項 8 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8 3 に記載の化合物。

【請求項 8 5】

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7 9 に記載の化合物。

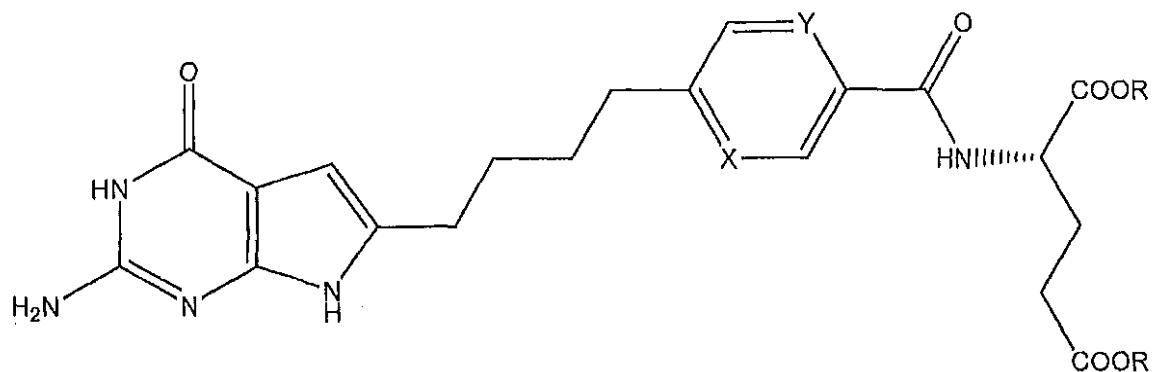
【請求項 8 6】

治療有効量の請求項7 9 に記載の化合物および薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物。

【請求項 8 7】

式 V :

【化42】



(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；

RはHである、

化合物。

【請求項88】

請求項87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89】

式Vの前記複素環の互変異性体を包含する、請求項87に記載の化合物。

【請求項90】

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89に記載の化合物。

【請求項91】

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87に記載の化合物。

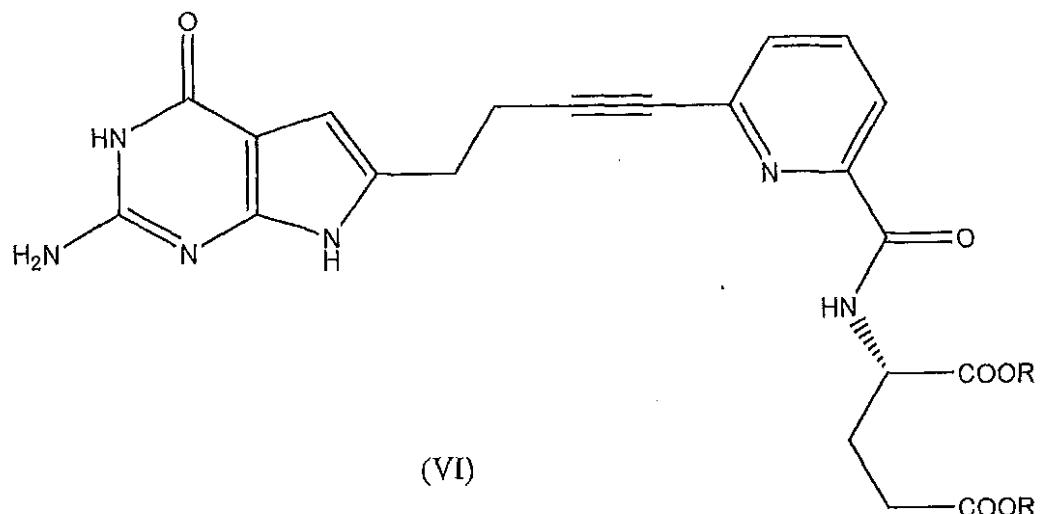
【請求項92】

治療有効量の請求項87に記載の化合物および薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物。

【請求項93】

式V I :

【化43】



を含む化合物であって、式中、

RはHである、

化合物。

【請求項94】

請求項93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95】

式V I の前記複素環の互変異性体を包含する、請求項93に記載の化合物。

【請求項96】

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95に記載の化合物。

【請求項97】

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93に記載の化合物。

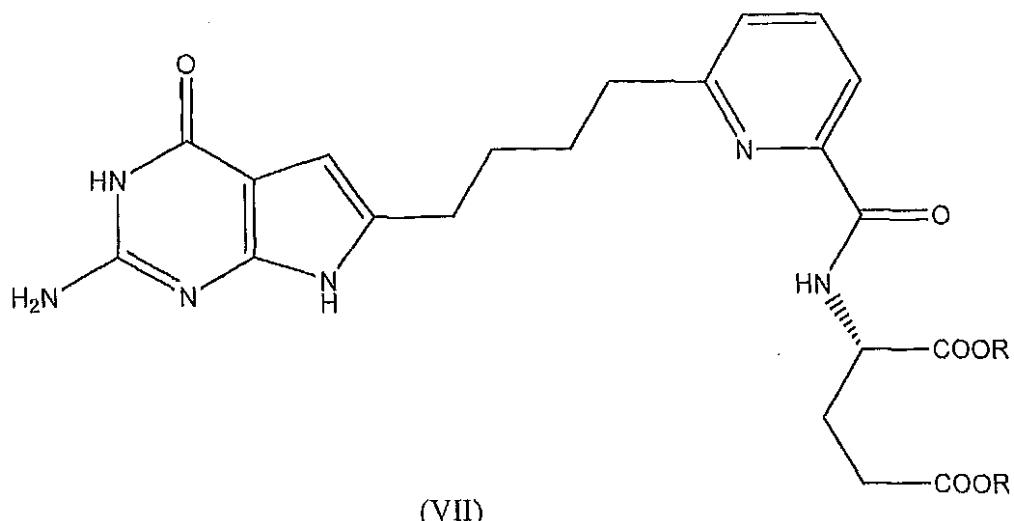
【請求項98】

治療有効量の請求項93に記載の化合物および薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物。

【請求項99】

式V I I :

【化44】



を含む化合物であって、式中、

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VII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。

【請求項103】

前記式VII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。

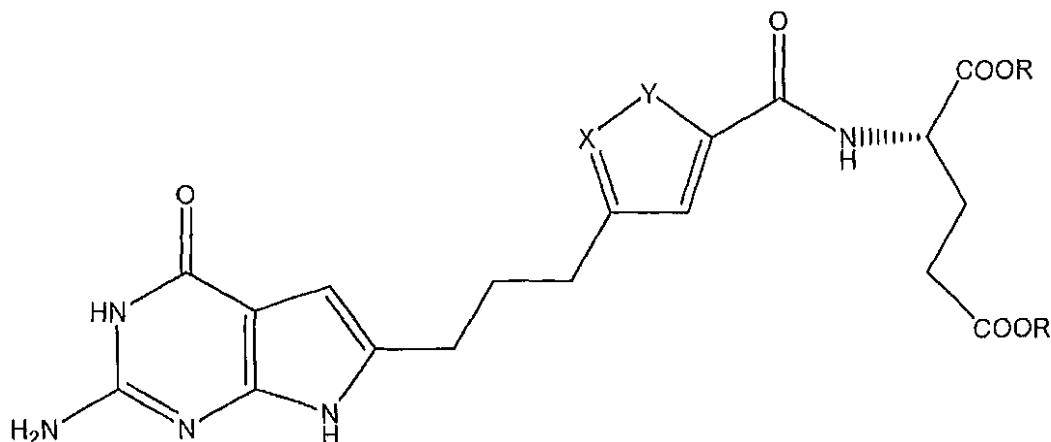
【請求項104】

治療有効量の請求項99に記載の化合物および薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物。

【請求項105】

式VIII：

【化45】



(VIII)

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 106】

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 I 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 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 105 に記載の化合物。

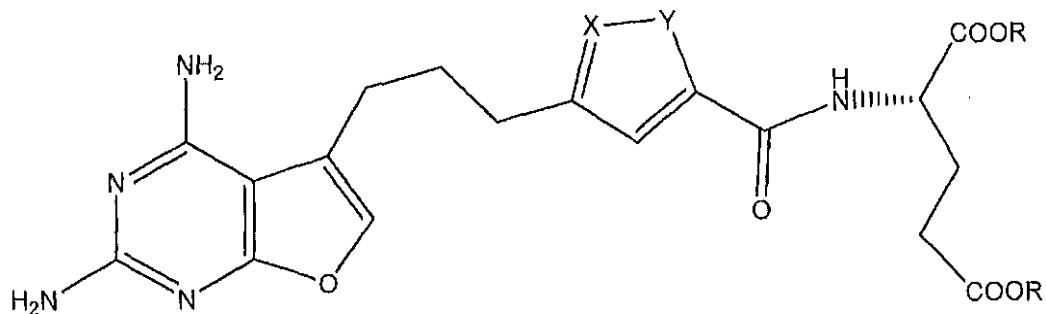
【請求項 110】

治療有効量の請求項 105 に記載の化合物および薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物。

【請求項 111】

式 I X :

【化46】



(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112】

請求項111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113】

式IXの前記複素環の互変異性体を包含する、請求項111に記載の化合物。

【請求項114】

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113に記載の化合物。

【請求項115】

前記式IX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111に記載の化合物。

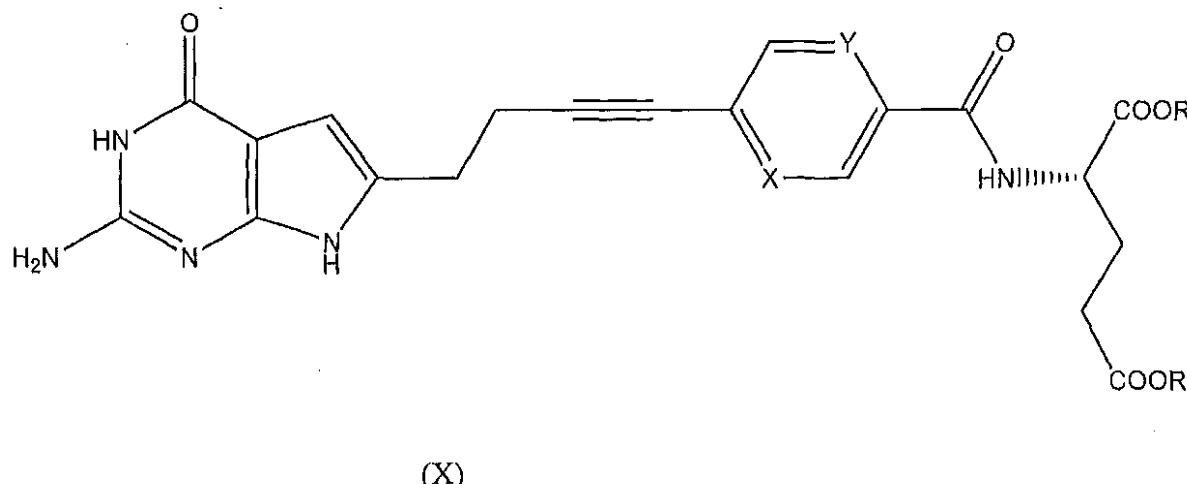
【請求項116】

治療有効量の請求項111に記載の化合物および薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物。

【請求項117】

式X：

【化47】



を含む化合物であって、式中、

X は C H または N であり；

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

R は H である、

化合物。

【請求項118】

請求項117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119】

式Xの前記複素環の互変異性体を包含する、請求項117に記載の化合物。

【請求項120】

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117に記載の化合物。

【請求項121】

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117に記載の化合物。

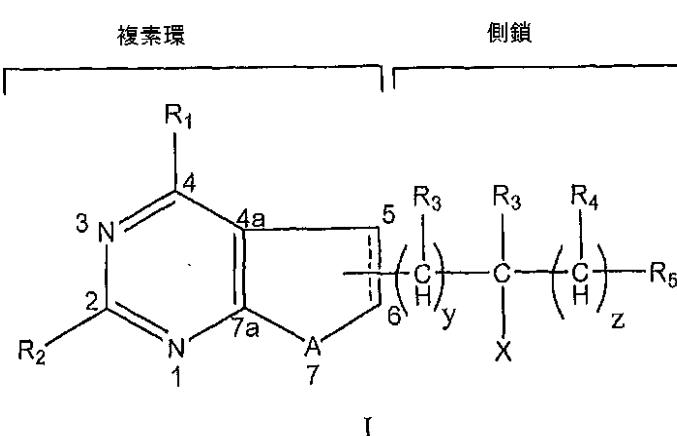
【請求項122】

治療有効量の請求項117に記載の化合物および薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物。

【請求項123】

式I：

【化33】



の化合物であって、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、NR' (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である) 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、N 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 がヘテロシクロアリール - 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、該側鎖の結合が 5 位にある場合、整数 y および z の合計は 7 以下であり、

該側鎖の結合が 6 位または 7 位にある場合、(i) X = H であるときには、整数 y および z の合計は 5、6、または 7 であり、(ii) R₅ が H であるときには、整数 y および z の合計は 0 に等しいか、(iii) R₅ が H であってかつ X が H ではないときには、y は 5 または 6 に等しく、かつ z は 0 に等しいか、あるいは(iv) X が H であり、かつ R₅ が H ではないときには、z は 5、6 または 7 に等しく、かつ y は 0 に等しい、化合物。

【請求項 1 2 4】

治療有効量の請求項 1 2 3 に記載の化合物および薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

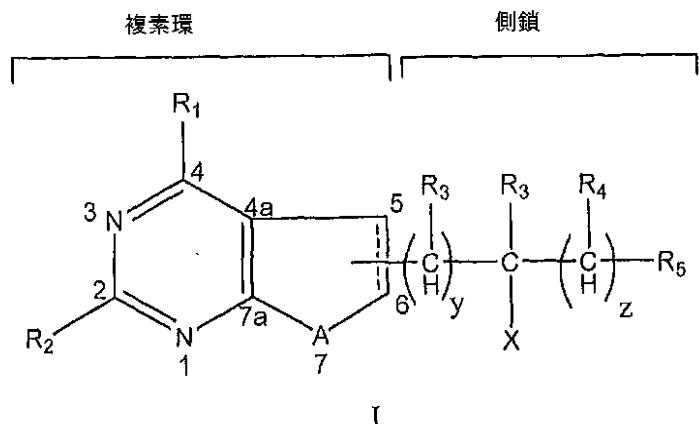
【0 0 5 4】

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

式 I :

【化33】



を含む化合物であって、式中、

R₁ は、(a) 水素(H)、(b) OH、(c) CH₃ および(d) NH R (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) NH R (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；

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 がヘテロシクロアリール - 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、

化合物。

(項目2)

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、項目1に記載の化合物。

(項目3)

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、項目1に記載の化合物。

(項目4)

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、項目1に記載の化合物。

(項目5)

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、項目1に記載の化合物。

(項目6)

前記ヘテロシクロアルキル-カルボニル-L-グルタメート基が、ジヒドロチオフェン-カルボニル-L-グルタメート基、テトラヒドロチオフェン-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロフラン-カルボニル-L-グルタメート基、テトラヒドロフラン-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロピロール-カルボニル-L-グルタメート基、テトラヒドロピロール-カルボニル-L-グルタメート基、モノヒドロピリジル-カルボニル-L-グルタメート基、ジヒドロピリジル-カルボニル-L-グルタメート基およびピペリジル-カルボニル-L-グルタメート基ならびにそ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、項目1に記載の化合物。

(項目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、項目1に記載の化合物。

(項目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、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、項目1に記載の化合物。

(項目9)

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

(項 目 1 0)

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、項目 1 に記載の化合物。

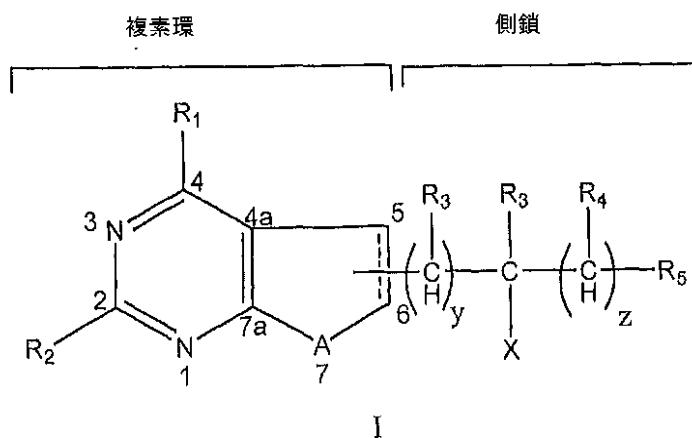
(項 目 1 1)

項目 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。

(項目 1 2)

治療有効量の式 I :

【化 3 4】



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;

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；

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、

医薬組成物。

(項目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、項目12に記載の医薬組成物。

(項目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、項目12に記載の医薬組成物。

(項目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、項目12に記載の医薬組成物。

(項目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、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 17)

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、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 18)

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、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 19)

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、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 20)

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、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 21)

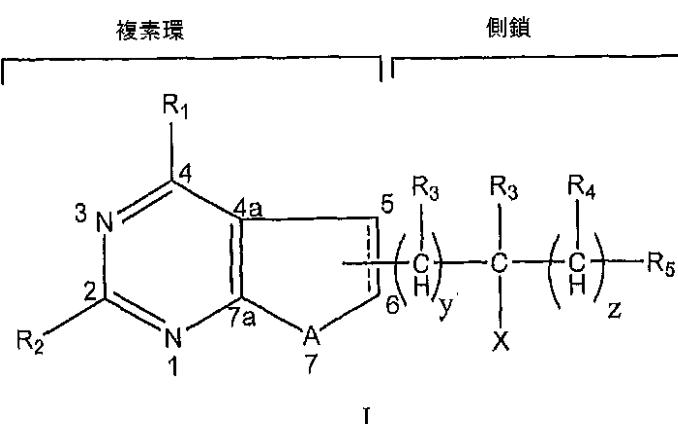
式 I の前記側鎖が、E 異性体および Z 異性体を構成する二重結合を 0 個または 1 個もしくは複数含む、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 22)

項目 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。

(項目 23)

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 35】



の化合物を投与するステップを含み、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;

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;

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がヘテロシクロアリール-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、

方法。

(項目24)

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、項目23に記載の方法。

(項目25)

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、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 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、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 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、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 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、モノヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基およびピペリジル - カルボニル - L - グルタメート基ならびにその立体異性体からなる群より選択されることを含むことを包含する、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 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、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 3 0)

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、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前記化合物を含むことを包含する、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 3 1)

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、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

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、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 3 3)

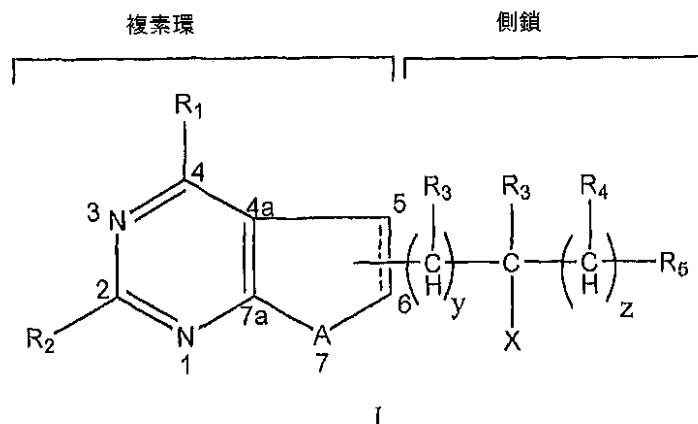
前記化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を含むことを包含する、項目 2 3 に記載の方法。

(項目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】



を含む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;

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(P C F T)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P C F Tとの選択的結合を確立するステップと；

(d) 該ヒトP C F T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G A R F T a s eを阻害する、ステップとを含む、方法。

(項目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F Rアルファの受容体およびヒトP C F Tについて選択的であることを包含する、項目34に記載の方法。

(項目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、項目34に記載の方法。

(項目37)

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、項目34に記載の方法。

(項目38)

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、項目34に記載の方法。

(項目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、項目34に記載の方法。

(項目40)

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、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 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ェン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロチオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、モノヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基およびピペリジル - カルボニル - L - グルタメート基ならびにその立体異性体からなる群より選択される前記化合物を含むことを包含する、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 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、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 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、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記ヘテロシクロアリール - カルボニル - L - グルタメート基がチオフェン - 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、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 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、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記化合物の薬学的に許容される塩、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、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 7)

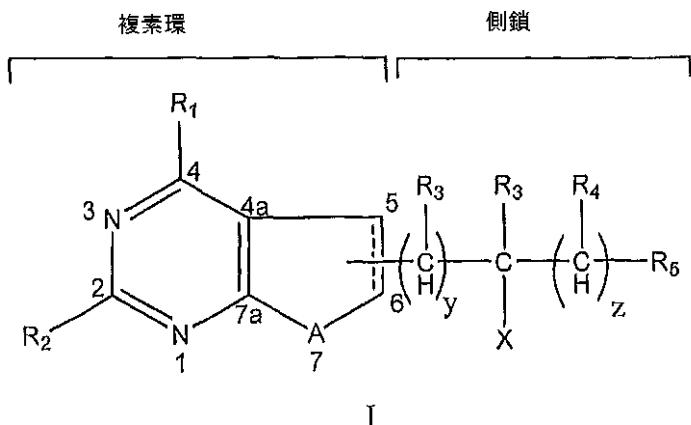
前記化合物が、卵巣の腫瘍、乳房の腫瘍、子宮頸部の腫瘍、腎臓の腫瘍および脳の腫瘍からなる群より選択されるがん性細胞を標的とすることを包含する、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 8)

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】



の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) NH R (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) NH R (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；

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 がヘテロシクロアリール - 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) 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。

(項目 4 9)

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、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

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、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 1)

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、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 2)

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、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 3)

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、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記ヘテロシクロアルキル - カルボニル - L - グルタメート基がジヒドロチオフェン -

カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロチオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、モノヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基およびピペリジル - カルボニル - L - グルタメート基ならびにその立体異性体からなる群より選択される前記化合物を含むことを包含する、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 5)

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、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 6)

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、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 7)

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、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 5 8)

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、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 9)

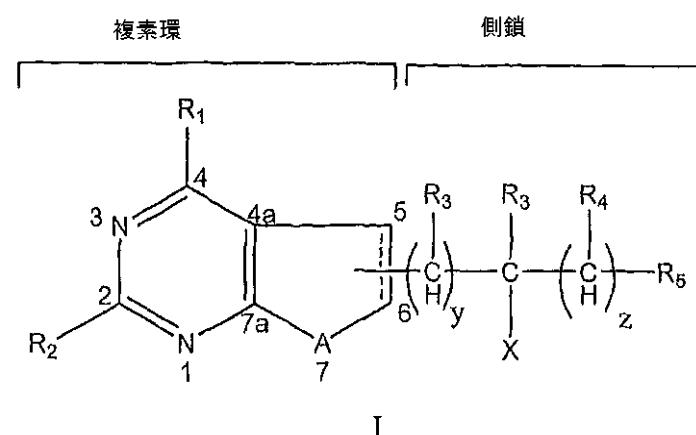
前記化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を含むことを包含する、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 6 0)

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 3 8 】



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) NH R (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) NH R (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；

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がヘテロシクロアリール-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)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イ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。

(項目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、項目60に記載の方法。

(項目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、項目60に記載の方法。

(項目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、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 4)

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、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 5)

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、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 6)

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、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 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、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 8)

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、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 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前記化合物を含むことを包含する、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 7 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ことを包含する、項目 60 に記載の方法。

(項目 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 個もしくは複数含む前記化合物を含むことを包含する、項目 60 に記載の方法。

(項目 72)

前記式 I の化合物の薬学的に許容される塩、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、項目 60 に記載の方法。

(項目 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、項目 60 に記載の方法。

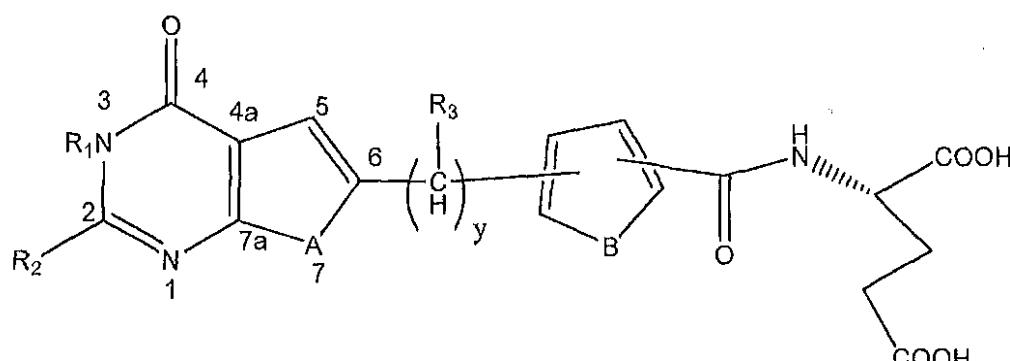
(項目 74)

式 I I :

【化 39】

複素環

側鎖



(II)

を含む化合物であって、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) NH R (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；

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；

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IIの該側鎖の(CH)_yは、式IIの該側鎖の5員環に式IIの該側鎖の該5員環の2、3、4および5位(式II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IIの該側鎖のカルボニル-L-グルタメート置換基は、式II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II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。

(項目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)_{y1~8}の炭素原子の間に有することを含む、項目74に記載の化合物。

(項目76)

式II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、項目74に記載の化合物。

(項目77)

項目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。

(項目78)

式IIの前記複素環の互変異性体を包含する、項目74に記載の化合物。

(項目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、項目78に記載の化合物。

(項目80)

前記式II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、項目74に記載の化合物。

(項目81)

治療有効量の項目74に記載の化合物を含む、医薬組成物。

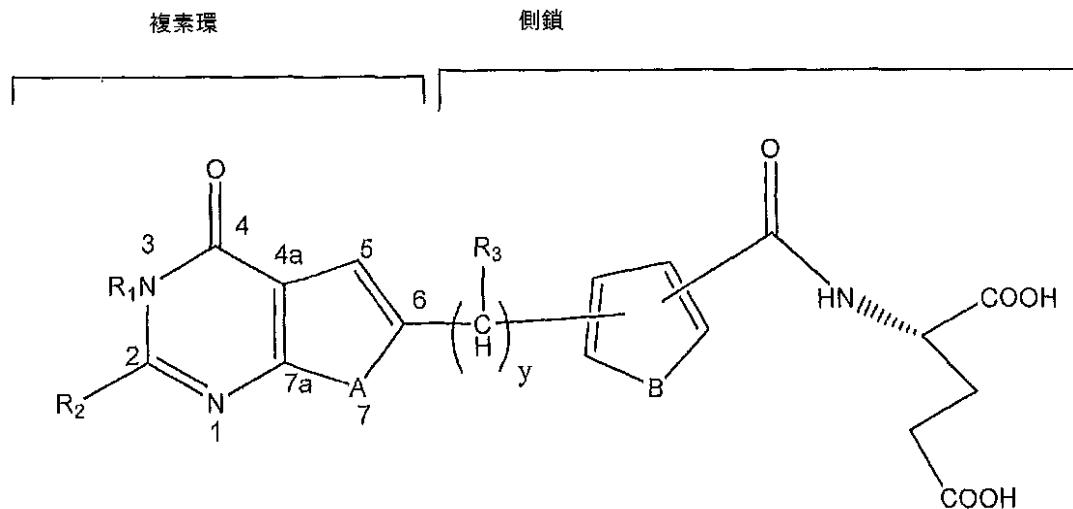
(項目82)

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、項目48に記載の方法。

(項目83)

式III：

【化40】



(III)

を含む化合物であって、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つであり；Bは、(a)硫黄(S)原子、(b)酸素(O)原子、(c)CH₂または(d)N R'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の該側鎖の(C H)_yは、式I I Iの該側鎖の5員環に式I I Iの該側鎖の該5員環の2、3、4および5位(式I 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 Iの該側鎖のカルボニル-L-グルタメート置換基は、式I 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(C H)_yおよび該カルボニル-L-グルタメートは、式I 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。(項目84)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 H)_y_{1~8}の炭素

原子の間に有することを含む、項目 8 3 に記載の化合物。

(項目 8 5)

式 I II 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、項目 8 3 に記載の化合物。

(項目 8 6)

項目 8 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。

(項目 8 7)

式 I II の前記複素環の互変異性体を包含する、項目 8 3 に記載の化合物。

(項目 8 8)

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、項目 8 7 に記載の化合物。

(項目 8 9)

前記式 I II 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、項目 8 3 に記載の化合物。

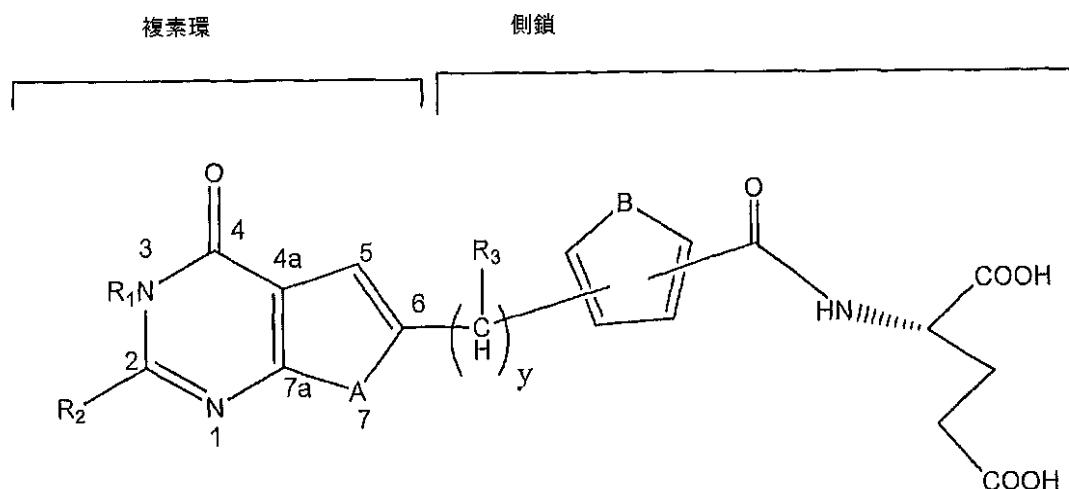
(項目 9 0)

治療有効量の項目 8 3 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

(項目 9 1)

式 I V :

【化 4 1】



(IV)

を含む化合物であって、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) C₁H₃、(c) OH および (d) NH R (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；

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；

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 V の該側鎖の(C H)_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(C H)_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。

(項目 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)_{y1 ~ 8} の炭素原子の間に有することを含む、項目 9 1 に記載の化合物。

(項目 9 3)

式 I V の前記側鎖が、E 异性体およびZ 异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、項目 9 1 に記載の化合物。

(項目 9 4)

項目 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。

(項目 9 5)

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

(項目 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、項目 9 5 に記載の化合物。

(項目 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、項目 9 1 に記載の化合物。

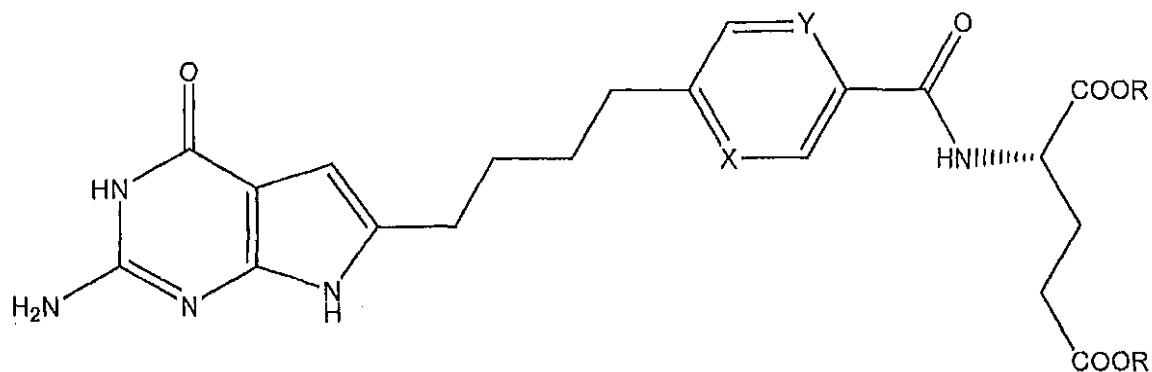
(項目 9 8)

治療有効量の項目 9 1 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

(項目 9 9)

式 V :

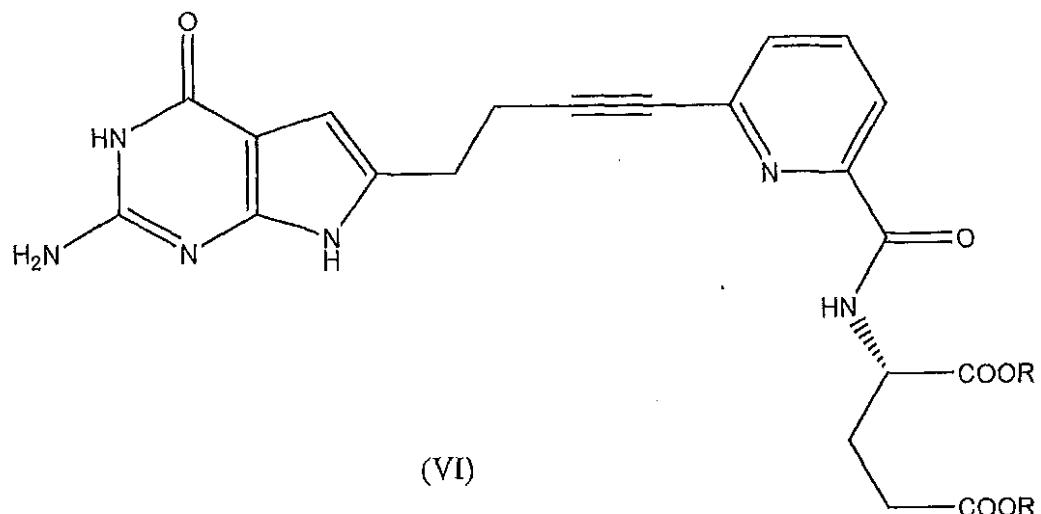
【化42】



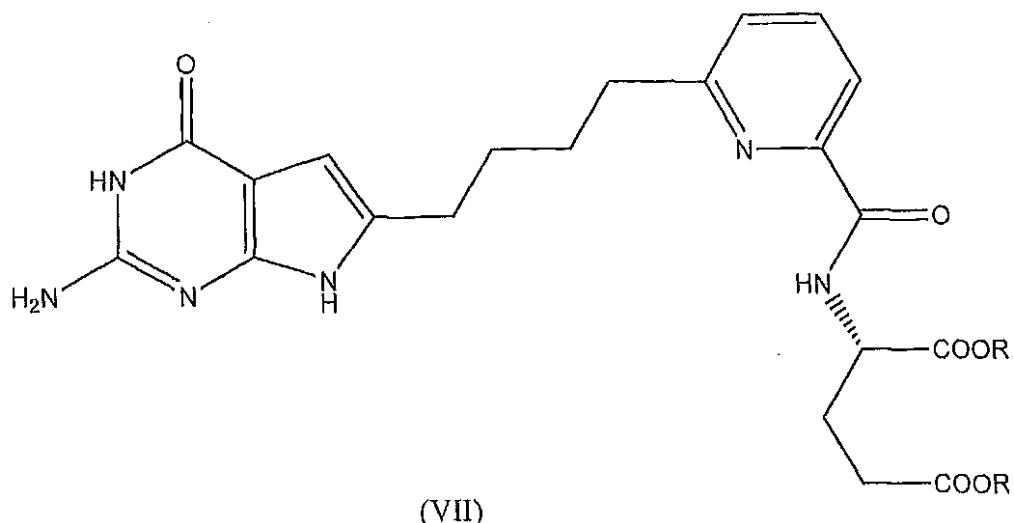
(V)

を含む化合物であって、式中、 X は N または C H であり； X が C H 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 C H であり； R は H である、化合物。(項目100)項目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。(項目101)式Vの前記複素環の互変異性体を包含する、項目99に記載の化合物。(項目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、項目101に記載の化合物。(項目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、項目99に記載の化合物。(項目104)治療有効量の項目99に記載の化合物を含む、医薬組成物。(項目105)式V I :

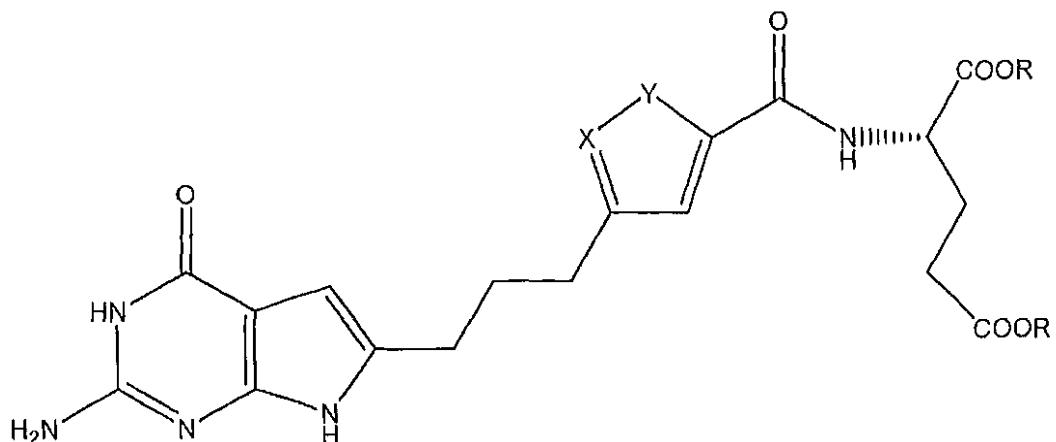
【化43】

を含む化合物であって、式中、RはHである、化合物。(項目106)項目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。(項目107)式V I の前記複素環の互変異性体を包含する、項目105に記載の化合物。(項目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、項目107に記載の化合物。(項目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、項目105に記載の化合物。(項目110)治療有効量の項目105に記載の化合物を含む、医薬組成物。(項目111)式V I I :

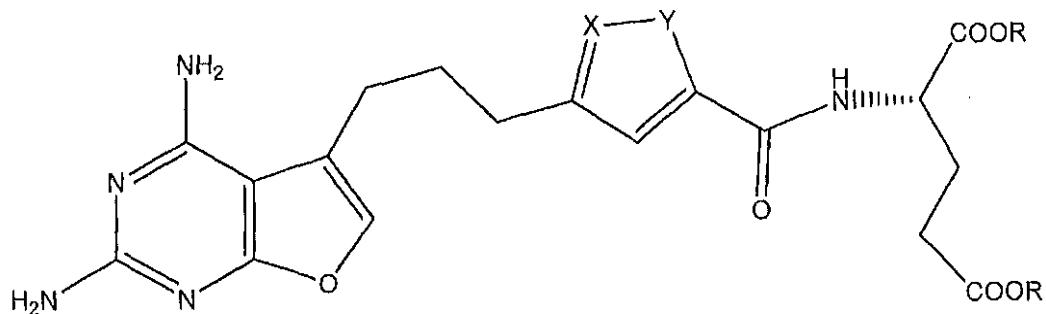
【化44】

を含む化合物であって、式中、RはHである、化合物。(項目112)項目111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。(項目113)式VIIの前記複素環の互変異性体を包含する、項目111に記載の化合物。(項目114)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、項目113に記載の化合物。(項目115)前記式VII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、項目111に記載の化合物。(項目116)治療有効量の項目111に記載の化合物を含む、医薬組成物。(項目117)式VIII：

【化45】

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。(項目118)項目117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。(項目119)式VIIの前記複素環の互変異性体を包含する、項目117に記載の化合物。(項目120)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、項目119に記載の化合物。(項目121)前記式VII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、項目117に記載の化合物。(項目122)治療有効量の項目117に記載の化合物を含む、医薬組成物。(項目123)式IX：

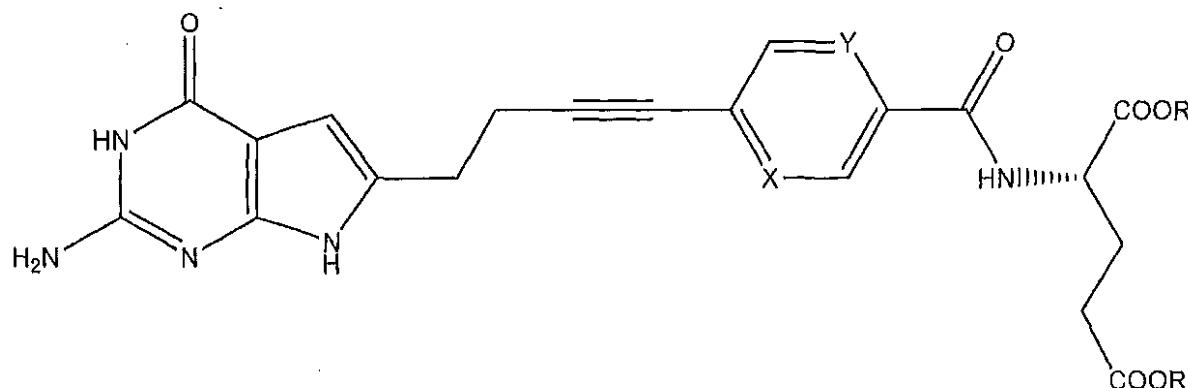
【化46】



(IX)

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。(項目124)項目123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。(項目125)式IXの前記複素環の互変異性体を包含する、項目123に記載の化合物。(項目126)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、項目125に記載の化合物。(項目127)前記式IX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、項目123に記載の化合物。(項目128)治療有効量の項目123に記載の化合物を含む、医薬組成物。(項目129)式X：

【化47】

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。(項目130)項目129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。(項目131)式Xの前記複素環の互変異性体を包含する、項目129に記載の化合物。(項目132)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、項目129に記載の化合物。(項目133)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、項目129に記載の化合物。(項目134)治療有効量の項目129に記載の化合物を含む、医薬組成物。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。