

【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 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 487/04 1 4 0

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 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

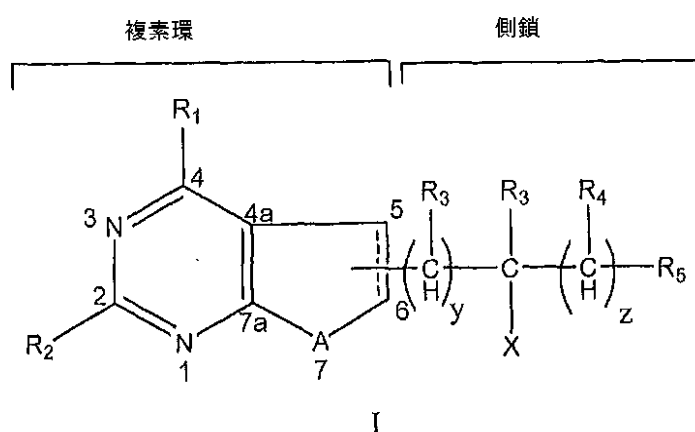
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 3 3】



を含む化合物であって、式中、

R<sub>1</sub> は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH<sub>3</sub> 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<sub>2</sub> は、(a) 水素 (H)、(b) CH<sub>3</sub>、(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、ヘテロシクロアリアル - 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アル - 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アル - 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、  
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  $\text{NR}'$  (ここで、 $\text{R}'$  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  $(\text{C})_y$  および  $(\text{C})_z$  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  $\text{NR}'$  であり、 $\text{R}'$  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、 $\text{R}_3$  および  $\text{R}_5$  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アル - カルボニル - L - グルタメート基が、チオフェン - カルボニル - L - グルタメート基、フラン - カルボニル - L - グルタメート基、ピロール - カルボニル - L - グルタメート基およびピリジン - カルボニル - L - グルタメート基からなる群より選択されることを含む、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。

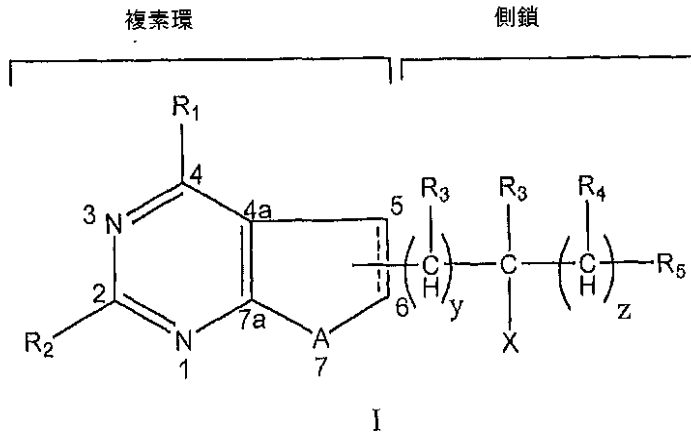
【請求項 11】

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 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；

$R_2$  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 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 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 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、ジヒドロチオフエン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロチオフエン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、モノヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基およびピベリジル - 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、ジヒドロチオフエン - L - グルタメート基、テトラヒドロチオフエン - 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12に記載の医薬組成物。

【請求項19】

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<sub>3</sub>およびR<sub>5</sub>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12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12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12に記載の医薬組成物。

【請求項22】

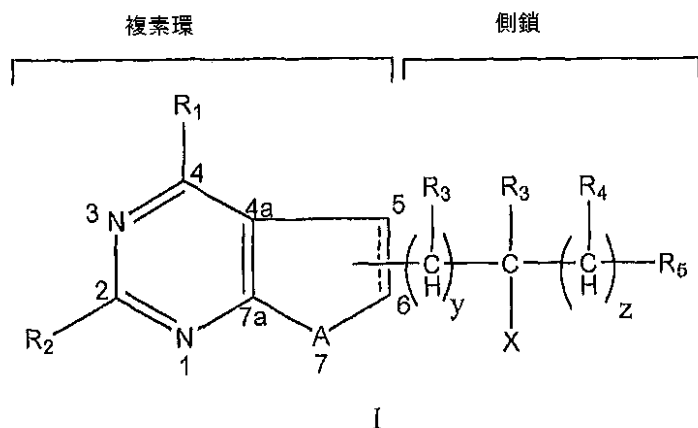
請求項12~21に記載の医薬組成物であって、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を含む、医薬組成物。

【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、

R<sub>1</sub>は、(a)水素(H)、(b)OH、(c)CH<sub>3</sub>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<sub>2</sub>は、(a)水素(H)、(b)CH<sub>3</sub>、(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、ヘテロシクロアリアル - 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アル - 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アル - 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 GARFase を阻害する、ステップを含む、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 23 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 23 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エン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロチオフエン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、モノヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基およびピペリジル - カルボニル - L - グルタメート基ならびにその立体異性体からなる群より選択される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 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 ) <sub>y</sub> および ( C ) <sub>z</sub> の炭素原子の間に有する前記化合物を包含することを、請求項 23 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、R <sub>3</sub> および R <sub>5</sub> 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 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エン - カルボニル - L - グルタメート基、フラン - カルボニル - L - グルタメート基、ピロール - カルボニル - L - グルタメート基およびピリジン - カルボニル - L - グルタメート基からなる群より選択されることを含むことを包含する、請求項 31 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 23 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 23 ~ 33 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



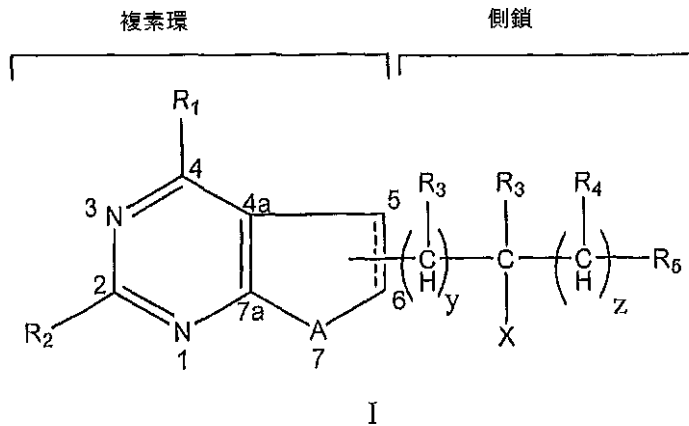
からなる群より選択されるがん性細胞を標的とすることを包含する、請求項 2 3 に記載の方法。

【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、

$R_1$  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) 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 37】

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 36 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 36 に記載の方法。

【請求項 39】

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 36 に記載の方法。

【請求項 40】

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 36 に記載の方法。

【請求項 41】

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)<sub>y</sub> および (C)<sub>z</sub> 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3 6に記載の方法。

【請求項 4 4】

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<sub>3</sub> および R<sub>5</sub> 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】

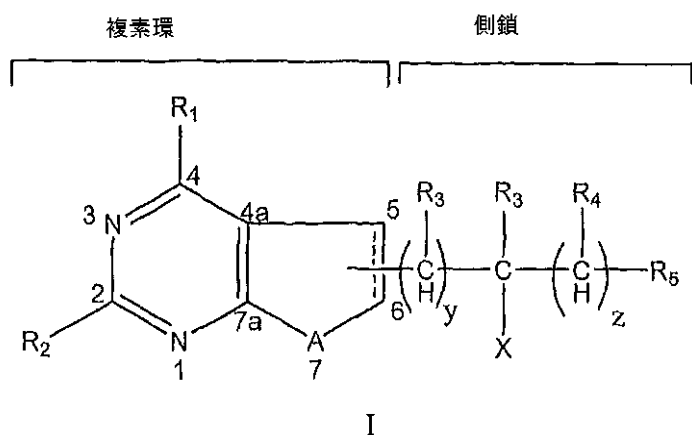
前記化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を含むことを包含する、請求項3 6 ~ 4 6に記載の方法。

【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】



を含む化合物を得るステップであって、式中、

R<sub>1</sub> は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH<sub>3</sub> 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 ) 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 49】

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 48 に記載の方法。

#### 【請求項 50】

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 48 に記載の方法。

#### 【請求項 51】

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 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  $\text{NR}'$  (ここで、 $\text{R}'$  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  $\text{CR}'\text{R}''$  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  $\text{NR}'$  (ここで、 $\text{R}'$  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、ジヒドロチオフエン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロチオフエン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロフラン - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、テトラヒドロピロール - カルボニル - L - グルタメート基、モノヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基、ジヒドロピリジル - カルボニル - L - グルタメート基およびピペリジル - カルボニル - L - グルタメート基ならびにその立体異性体からなる群より選択される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  $(\text{C})_y$  および  $(\text{C})_z$  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 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 7】

A が  $\text{NR}'$  であり、 $\text{R}'$  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 48 に記載の方法。

【請求項 58】

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 48 に記載の方法。

【請求項 59】

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 48 に記載の方法。

【請求項 60】

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 48 に記載の方法。

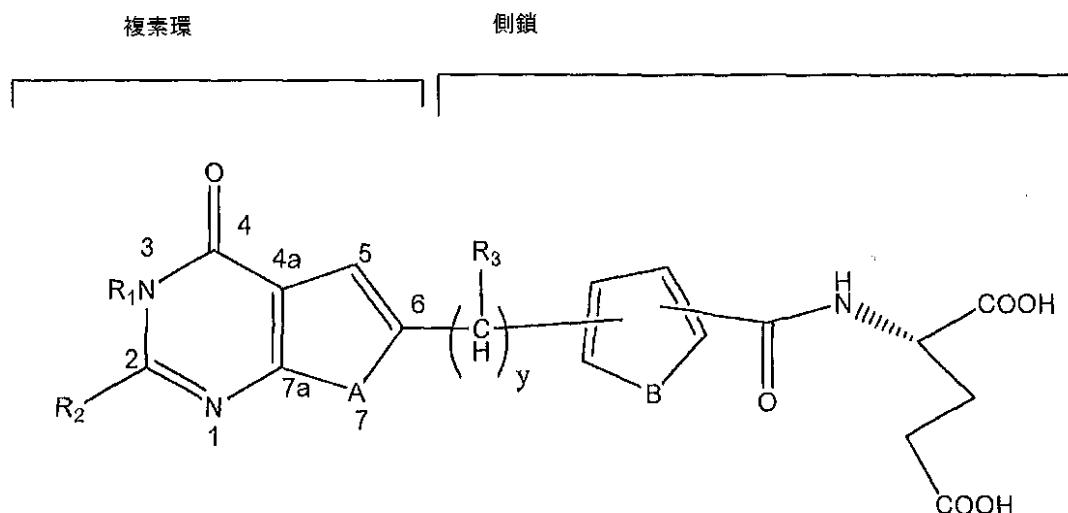
【請求項 61】

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 48 ~ 60 に記載の方法。

【請求項 62】

式 II :

【化 39】



(II)

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 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<sub>3</sub> は、( a ) 水素 ( H )、( b ) C H<sub>3</sub>、( 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 ) C H<sub>2</sub> 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 の該側鎖の ( C H )<sub>y</sub> 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 ( C H )<sub>y</sub> 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 )<sub>y-1-8</sub> 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。

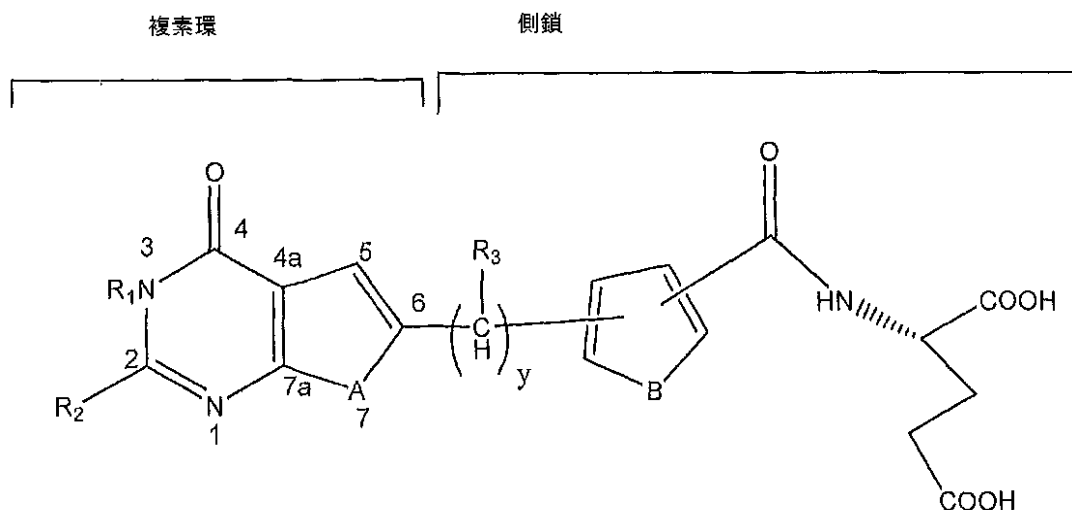
【請求項 7 0】

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；

$R_3$  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 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 - L - 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 - L - 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 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 7 1 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。

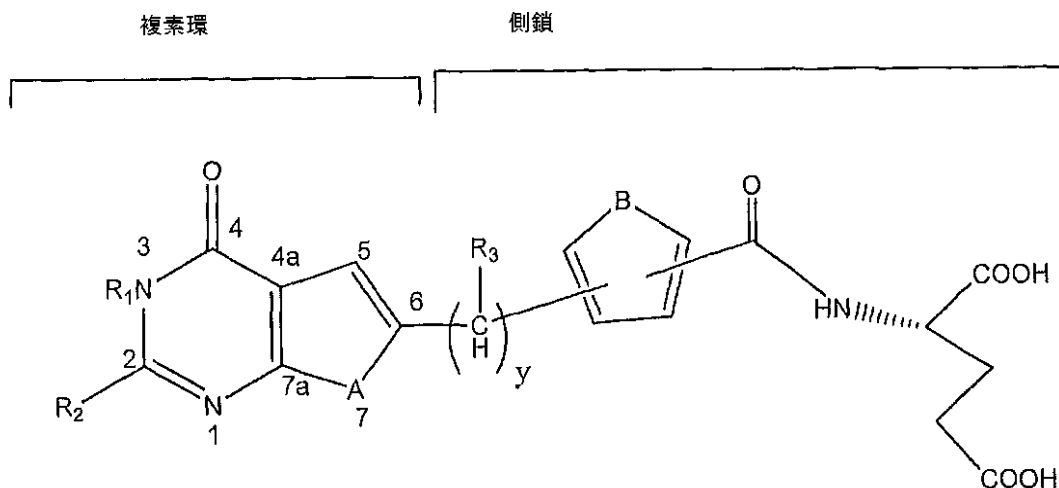
## 【請求項 7 8】

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、

$R_1$  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。

【請求項 80】

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 79 に記載の化合物。

【請求項 81】

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 79 に記載の化合物。

【請求項 82】

請求項 79 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 83】

式 I V の前記複素環の互変異性体を包含する、請求項 79 に記載の化合物。

【請求項 84】

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 83 に記載の化合物。

【請求項 85】

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 79 に記載の化合物。

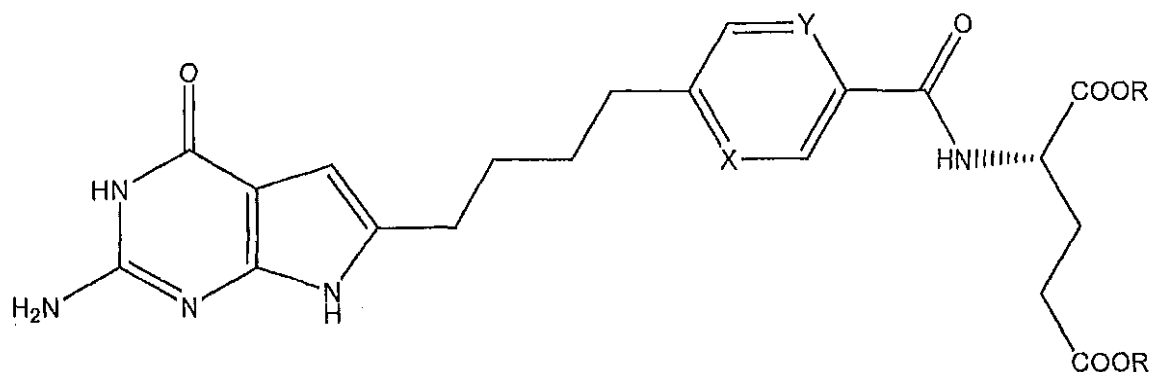
【請求項 86】

治療有効量の請求項 79 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 87】

式 V：

【化 4 2】



(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。

【請求項 8 8】

請求項 8 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 8 9】

式 V の前記複素環の互変異性体を包含する、請求項 8 7 に記載の化合物。

【請求項 9 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 8 9 に記載の化合物。

【請求項 9 1】

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 8 7 に記載の化合物。

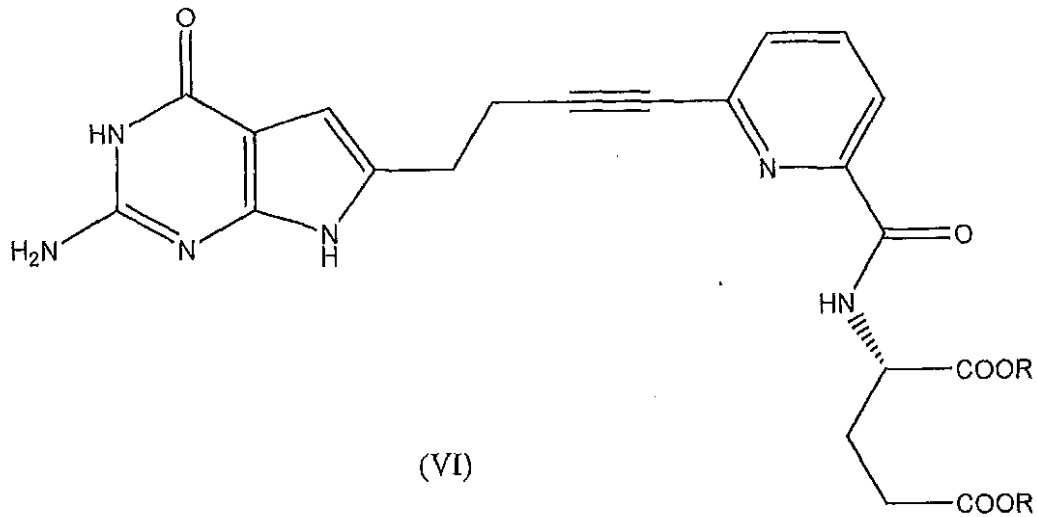
【請求項 9 2】

治療有効量の請求項 8 7 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 9 3】

式 V I：

【化 4 3】



を含む化合物であって、式中、

R は H である、

化合物。

【請求項 9 4】

請求項 9 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 9 5】

式 V I の前記複素環の互変異性体を包含する、請求項 9 3 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 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 9 3 に記載の化合物。

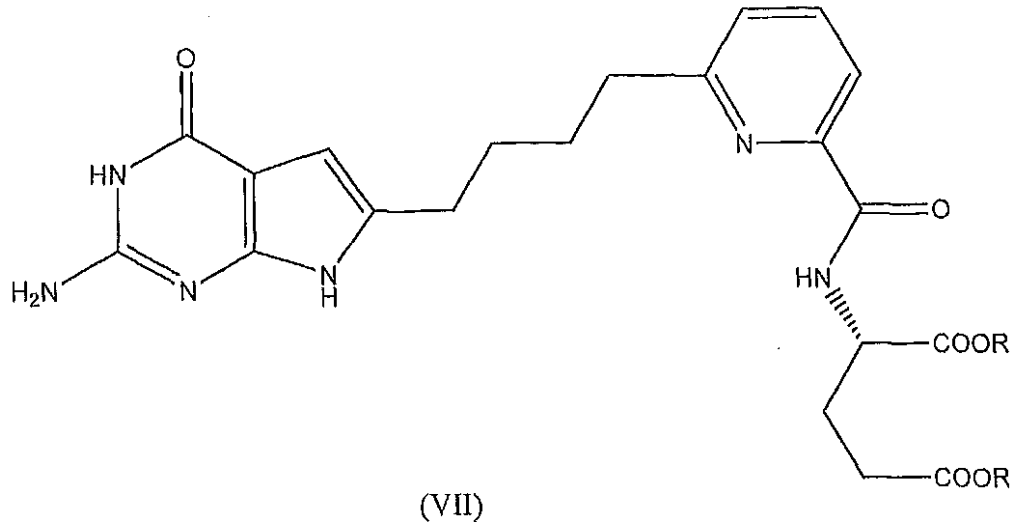
【請求項 9 8】

治療有効量の請求項 9 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。

【請求項 9 9】

式 V I I :

【化 4 4】



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。

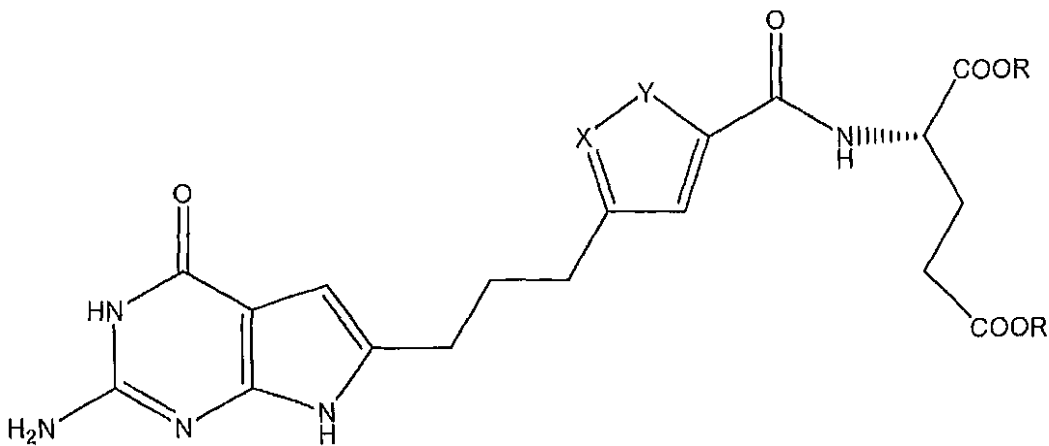
【請求項 104】

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 VII I :

【化 4 5】



(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 1 0 6】

請求項 1 0 5 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 0 7】

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 0 5 に記載の化合物。

【請求項 1 0 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、請求項 1 0 7 に記載の化合物。

【請求項 1 0 9】

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 0 5 に記載の化合物。

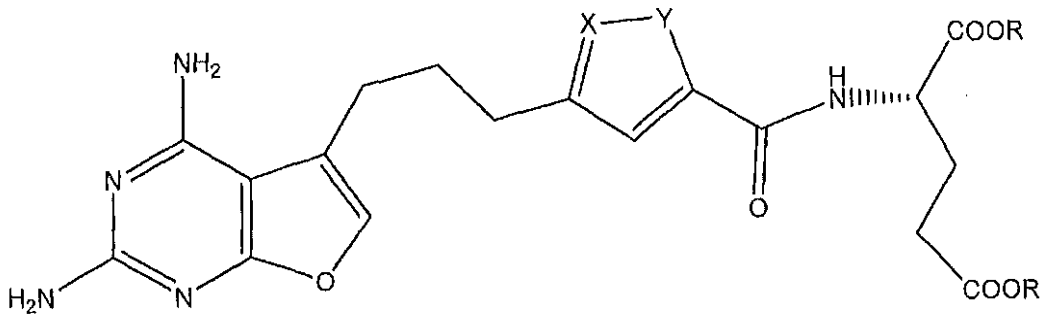
【請求項 1 1 0】

治療有効量の請求項 1 0 5 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 1 1 1】

式 I X：

## 【化 4 6】



(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 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 I X 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】

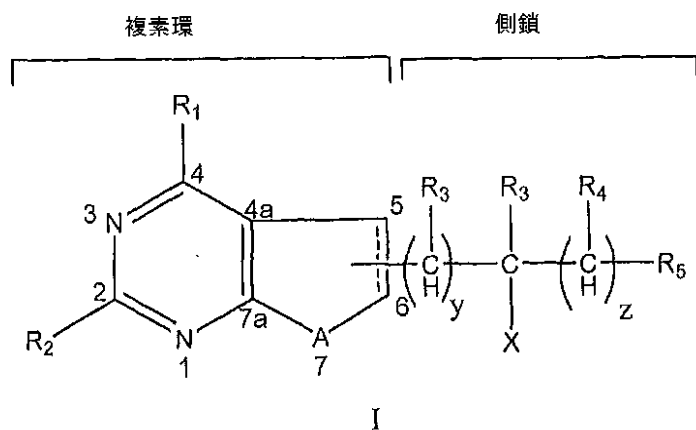
前記式 I X の位置による位置異性体、幾何異性体、光学異性体および配座異性体を包含する、請求項 1 1 1 に記載の化合物。

## 【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 1 1 7】

式 X：

Nc1nc2c(c1)c[nH]2CC#CC3=CC=C(X)C(=C3)C(=O)N[C@@H](CCCC(=O)OR)C(=O)OR



の化合物であって、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；

$R_2$  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、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；

$R_3$  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、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)  $R_5$  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)  $R_5$  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  $R_5$  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 124】

治療有効量の請求項 123 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】0054

【補正方法】変更

【補正の内容】

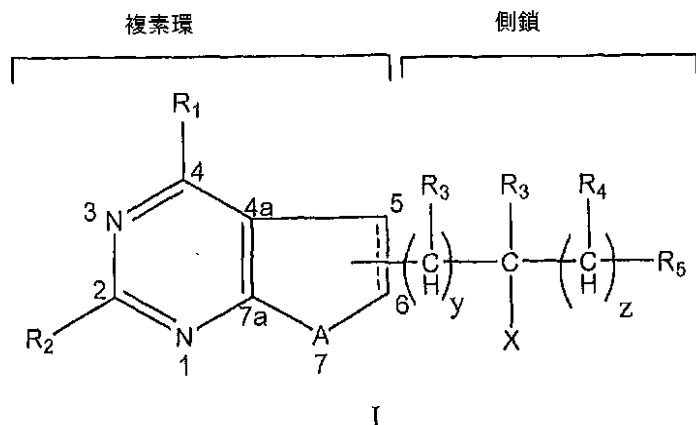
【0054】

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 3 3】



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；

$R_2$  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、  
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 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、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 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、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 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、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 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、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 )<sub>y</sub> および ( C )<sub>z</sub> 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 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 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、項目 1 に記載の化合物。

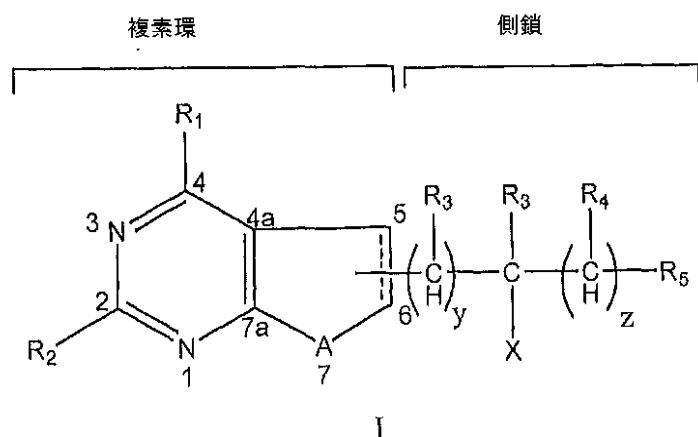
(項目 11)

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 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。

(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 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、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 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、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 1 9)

A が  $NR'$  であり、 $R'$  が水素原子であり、 $y$  が 1 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、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

(項目 2 0)

前記ヘテロシクロアリール - 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 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 個もしくはは複数含む、項目 1 2 に記載の医薬組成物。

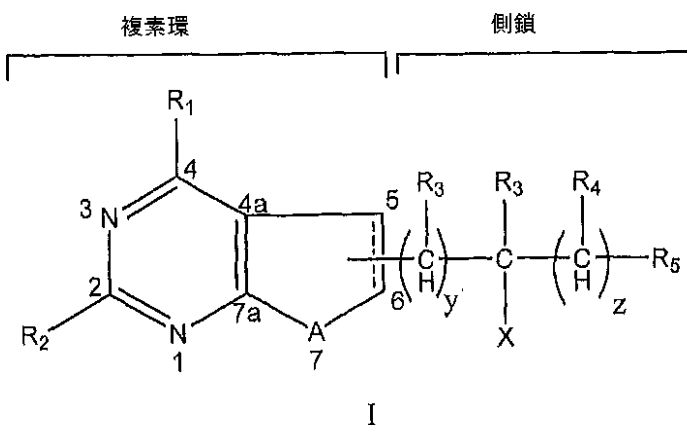
(項目 2 2)

項目 1 2 に記載の医薬組成物であって、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 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】



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；

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、  
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 )<sub>y</sub> および ( C )<sub>z</sub> 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<sub>3</sub> および R<sub>5</sub> 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。

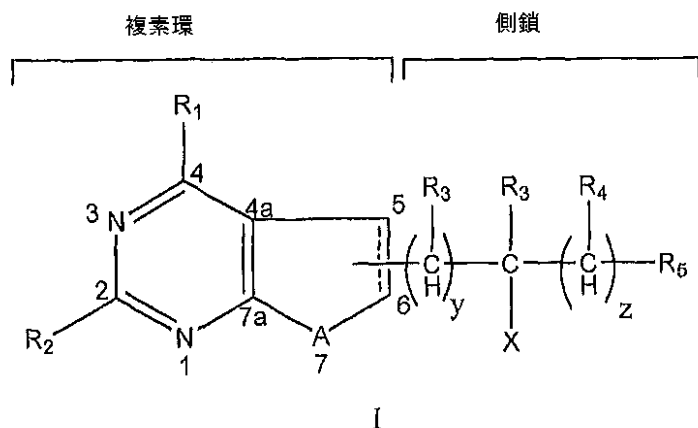


## (項目 3 4)

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 3 6】



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 (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 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、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 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 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 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 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 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 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 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 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  $NR'$  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 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)

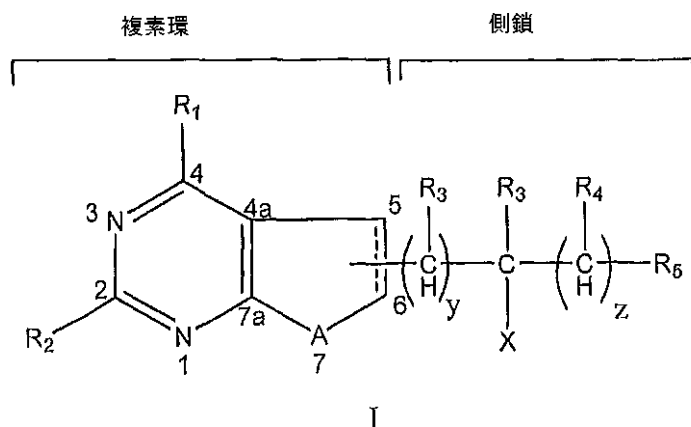
前記化合物が、卵巣の腫瘍、乳房の腫瘍、子宮頸部の腫瘍、腎臓の腫瘍および脳の腫瘍からなる群より選択されるがん性細胞を標的とすることを包含する、項目 3 4 に記載の方法。

(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 3 7】



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；

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 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、項目 48 に記載の方法。

(項目 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、項目 48 に記載の方法。

(項目 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、項目 48 に記載の方法。

(項目 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、項目 48 に記載の方法。

(項目 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、項目 48 に記載の方法。

(項目 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エン -

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 48 に記載の方法。

(項目 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)<sub>y</sub> および (C)<sub>z</sub> 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 48 に記載の方法。

(項目 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、R<sub>3</sub> および R<sub>5</sub> 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 48 に記載の方法。

(項目 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、項目 56 に記載の方法。

(項目 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、項目 48 に記載の方法。

(項目 59)

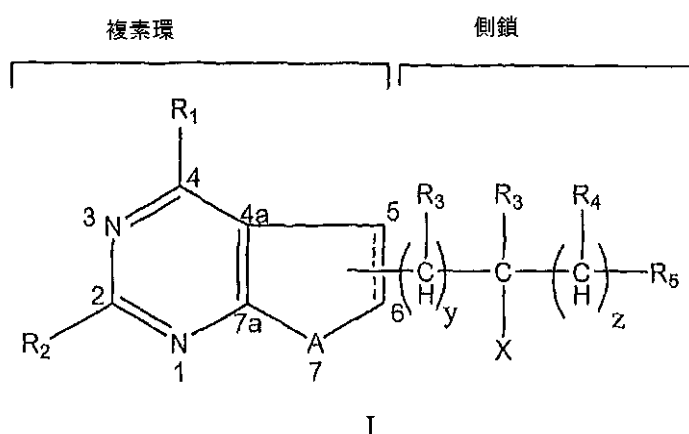
前記化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物を含むことを包含する、項目 48 に記載の方法。

(項目 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】



を含む化合物を得るステップであって、式中、

R<sub>1</sub> は、(a) 水素 (H)、(b) OH、(c) CH<sub>3</sub> 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<sub>2</sub> は、(a) 水素 (H)、(b) CH<sub>3</sub>、(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 ) 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；

R<sub>3</sub> は、( a ) 水素 ( H )、( b ) C H<sub>3</sub>、( 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<sub>4</sub> 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<sub>4</sub> は水素または結合であり；

R<sub>5</sub> は、R<sub>5</sub> が結合ではないこと以外は R<sub>3</sub> 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。

( 項目 6 1 )

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、項目 6 0 に記載の方法。

( 項目 6 2 )

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、項目 6 0 に記載の方法。

( 項目 6 3 )

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 60 に記載の方法。

(項目 64)

前記側鎖の結合が炭素原子 6 位にあり、A が  $\text{NR}'$  (ここで、 $\text{R}'$  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 60 に記載の方法。

(項目 65)

前記側鎖の結合が炭素原子 5 位にあり、A が前記  $\text{CR}'\text{R}''$  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 60 に記載の方法。

(項目 66)

前記側鎖の結合が炭素原子 5 位にあり、A が  $\text{NR}'$  (ここで、 $\text{R}'$  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 60 に記載の方法。

(項目 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 60 に記載の方法。

(項目 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  $(\text{C})_y$  および  $(\text{C})_z$  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 60 に記載の方法。

(項目 69)

A が  $\text{NR}'$  であり、 $\text{R}'$  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、 $\text{R}_3$  および  $\text{R}_5$  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、項目 60 に記載の方法。

(項目 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、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。

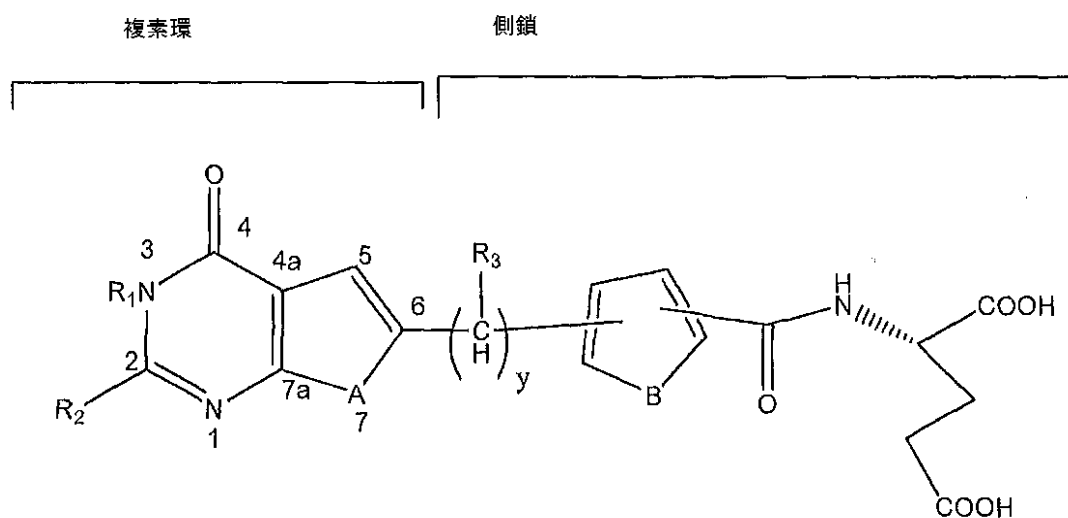
(項目73)

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II:

【化39】



(II)

を含む化合物であって、式中、

R<sub>1</sub>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<sub>2</sub>は、(a)水素(H)、(b)CH<sub>3</sub>、(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<sub>3</sub>は、(a)水素(H)、(b)CH<sub>3</sub>、(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 )  $\text{CH}_2$  または ( d )  $\text{NR}$  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  $(\text{CH})_y$  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  $(\text{CH})_y$  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。

( 項目 7 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  $(\text{C})_{y-1-8}$  の炭素原子の間に有することを含む、項目 7 4 に記載の化合物。

( 項目 7 6 )

式 I I の前記側鎖が、E 異性体および Z 異性体を構成する二重結合を 0 個または 1 個もしくはは複数含む、項目 7 4 に記載の化合物。

( 項目 7 7 )

項目 7 4 に記載の化合物であって、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 7 8 )

式 I I の前記複素環の互変異性体を包含する、項目 7 4 に記載の化合物。

( 項目 7 9 )

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 7 8 に記載の化合物。

( 項目 8 0 )

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、項目 7 4 に記載の化合物。

( 項目 8 1 )

治療有効量の項目 7 4 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

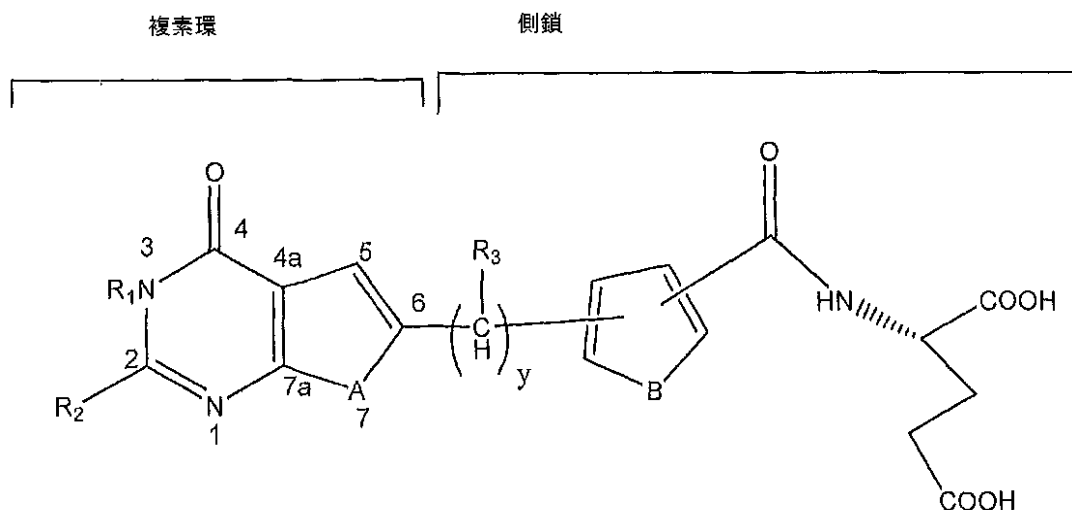
( 項目 8 2 )

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、項目 4 8 に記載の方法。

( 項目 8 3 )

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；

$R_3$  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 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 - L - 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 - L - 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。

(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  $(C)_{y-1-8}$  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 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、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 I I 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 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、項目 8 3 に記載の化合物。

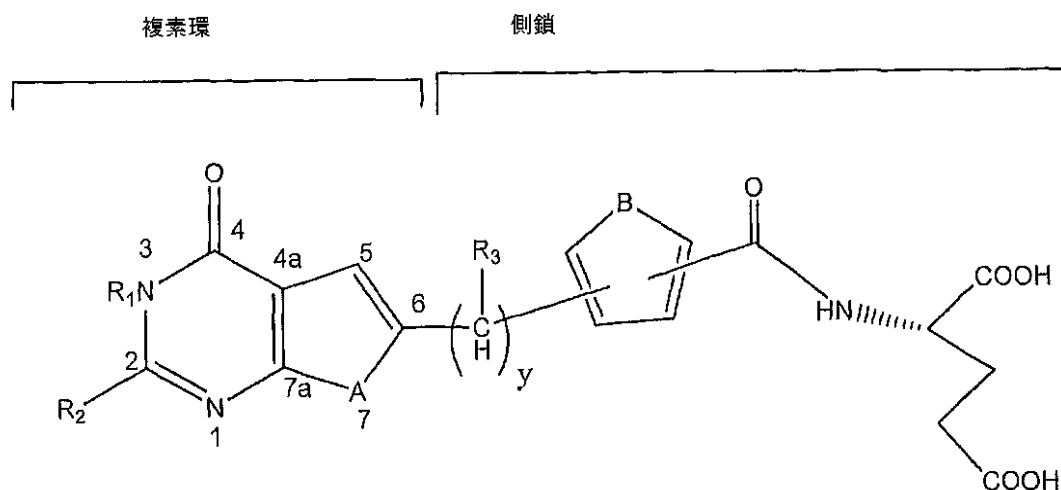
(項目 9 0)

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、

$R_1$  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<sub>3</sub> は、(a) 水素 (H)、(b) CH<sub>3</sub>、(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<sub>2</sub> 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)<sub>y</sub> 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)<sub>y</sub> 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)<sub>y-1-8</sub> 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 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、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。

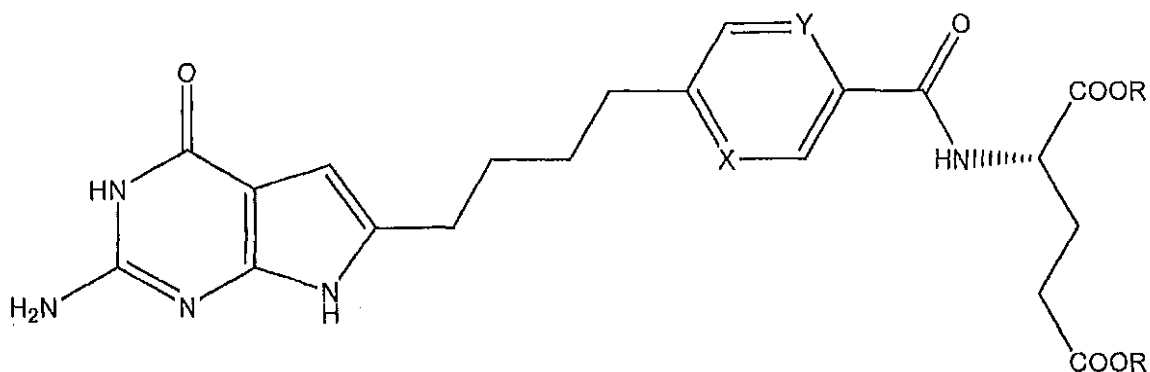
(項目 9 8)

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 4 2】



(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 1 0 0)

項目 9 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。

(項目 1 0 1)

式 V の前記複素環の互変異性体を包含する、項目 9 9 に記載の化合物。

(項目 1 0 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、項目 1 0 1 に記載の化合物。

(項目 1 0 3)

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 9 9 に記載の化合物。

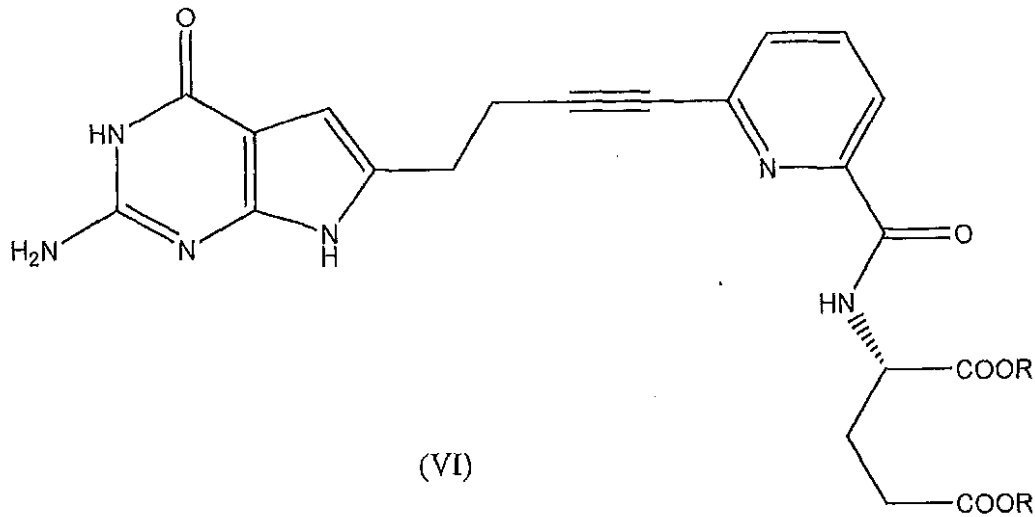
(項目 1 0 4)

治療有効量の項目 9 9 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

(項目 1 0 5)

式 V I：

## 【化 4 3】



を含む化合物であって、式中、

R は H である、

化合物。

(項目 1 0 6)

項目 1 0 5 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 1 0 7)

式 V I の前記複素環の互変異性体を包含する、項目 1 0 5 に記載の化合物。

(項目 1 0 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 1 0 7 に記載の化合物。

(項目 1 0 9)

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 1 0 5 に記載の化合物。

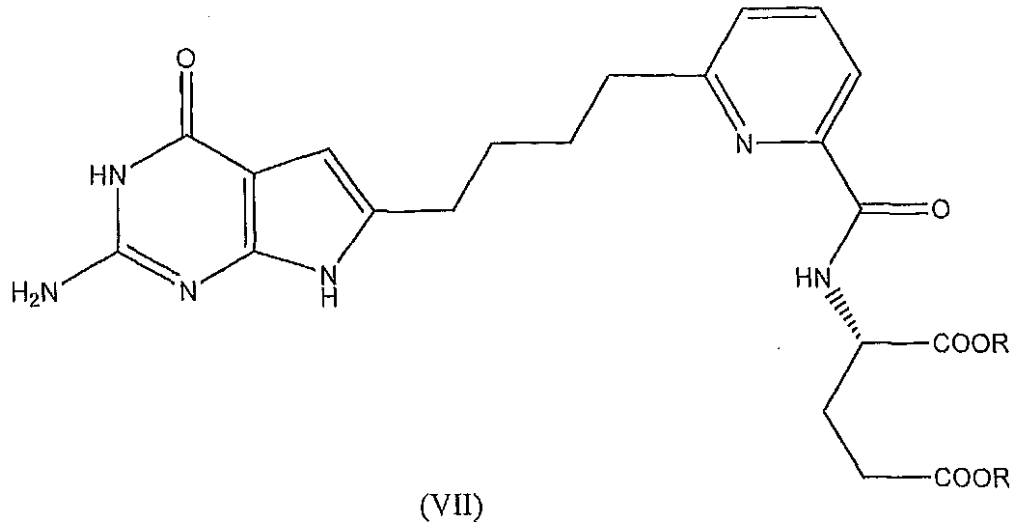
(項目 1 1 0)

治療有効量の項目 1 0 5 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

(項目 1 1 1)

式 V I I :

【化 4 4】



を含む化合物であって、式中、

R は H である、

化合物。

( 項目 1 1 2 )

項目 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。

( 項目 1 1 3 )

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

( 項目 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、項目 1 1 3 に記載の化合物。

( 項目 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、項目 1 1 1 に記載の化合物。

( 項目 1 1 6 )

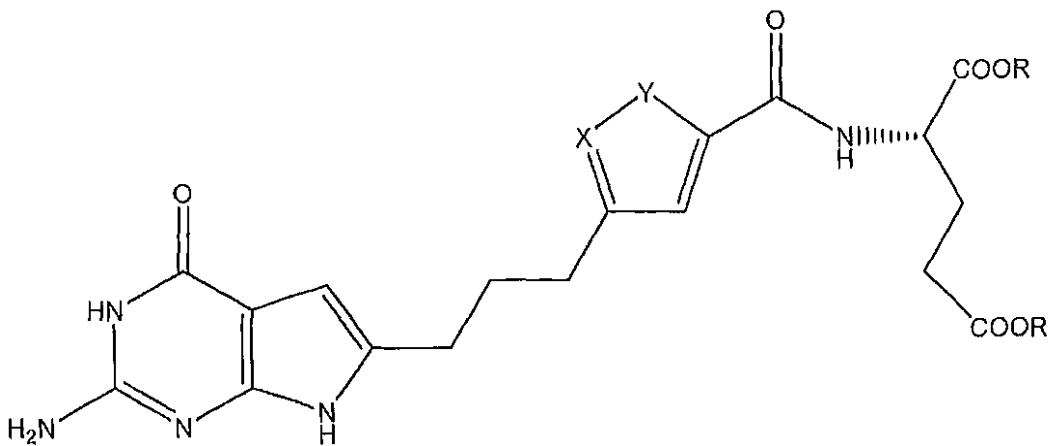
治療有効量の項目 1 1 1 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

( 項目 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 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。

( 項目 1 1 8 )

項目 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。

( 項目 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、項目 1 1 7 に記載の化合物。

( 項目 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、項目 1 1 9 に記載の化合物。

( 項目 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、項目 1 1 7 に記載の化合物。

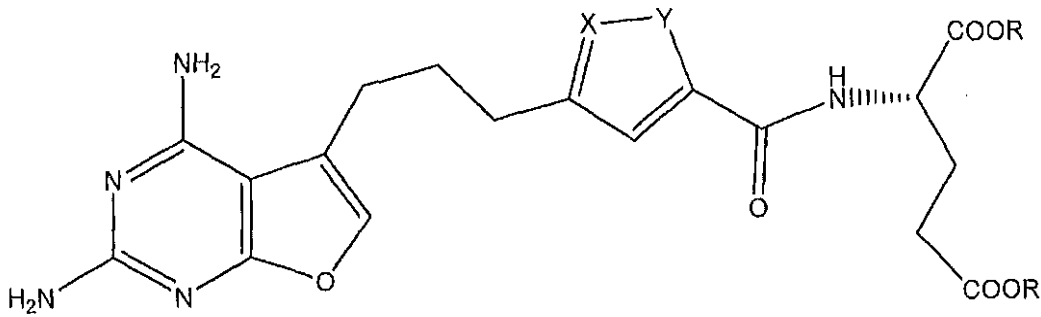
( 項目 1 2 2 )

治療有効量の項目 1 1 7 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

( 項目 1 2 3 )

式 I X：

## 【化 4 6】



(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。

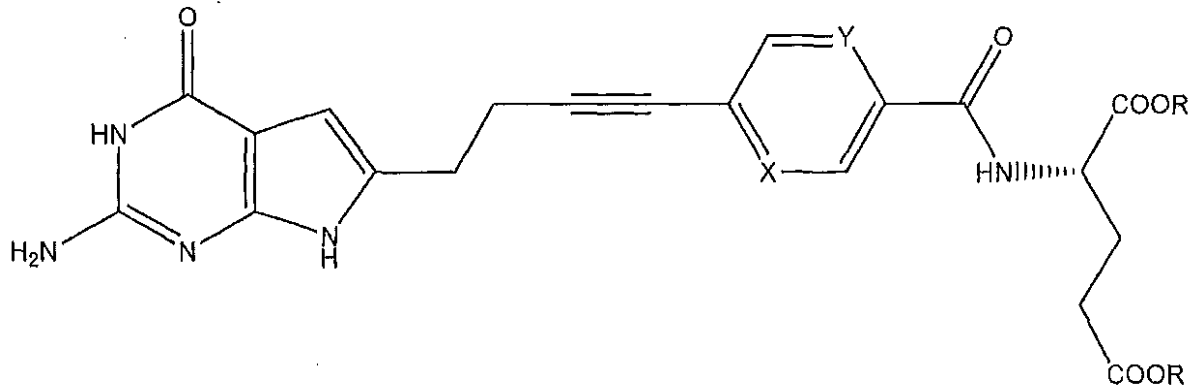
(項目128)

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 4 7】



(X)

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。

( 項目 1 3 0 )

項目 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。

( 項目 1 3 1 )

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

( 項目 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、項目 1 2 9 に記載の化合物。

( 項目 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、項目 1 2 9 に記載の化合物。

( 項目 1 3 4 )

治療有効量の項目 1 2 9 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。