

【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21年6月18日(2009.6.18)

【公表番号】特表2003-521509(P2003-521509A)

【公表日】平成15年7月15日(2003.7.15)

【出願番号】特願2001-556244(P2001-556244)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/138 (2006.01)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 D 401/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/138
A 6 1 K 31/4709
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 401/06

【手続補正書】

【提出日】平成21年4月24日(2009.4.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

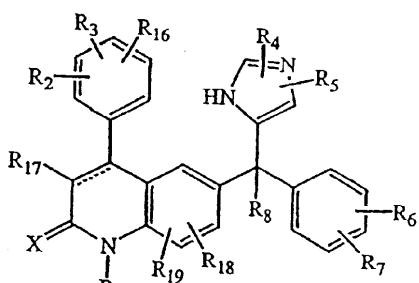
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

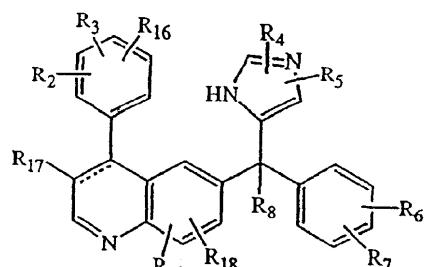
【請求項1】 進行した乳ガンを治療するための製剤学的組成物の調製のためのファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の使用。

【請求項2】 該ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、下記の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)および(X)の化合物：

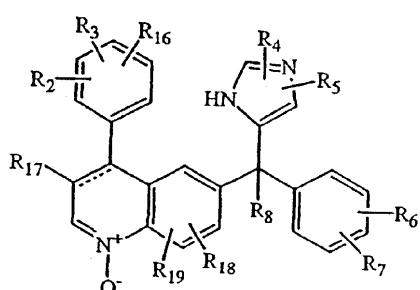
【化1】



(I)



(II)



(III)

これらの立体異性体形、製剤学的に許容できるこれらの酸または塩基付加塩〔式中、点線は任意の結合を表し；

X は酸素または硫黄であり；

R¹ は、水素、C₁₋₁₂アルキル、Ar¹、Ar²C₁₋₆アルキル、キノリニルC₁₋₆アルキル、ピリジルC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、モノ-もしくはジ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、アミノC₁₋₆アルキル、

または式 - Alk¹ - C(=O) - R⁹、- Alk¹ - S(O) - R⁹ もしくは - Alk¹ - S(O)₂ - R⁹ の基であり

(式中 Alk¹ は C₁₋₆ アルカンジイルであり；

R⁹ はヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、アミノ、C₁₋₈アルキルアミノまたはC₁₋₆アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₈アルキルアミノである)；

R²、R³ および R¹⁶ は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルオキシ、アミノC₁₋₆アルキルオキシ、モノ-もしくはジ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキルオキシ、Ar¹、Ar²C₁₋₆アルキル、Ar²オキシ、Ar²C₁₋₆アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C₂₋₆アルケニル、4,4-ジメチルオキサゾリルであり；または

隣接する位置にある場合に、R² および R³ は一緒になって式

- O - CH₂ - O - (a-1)、

- O - CH₂ - CH₂ - O - (a-2)、

- O - CH = CH - (a-3)、

- O - CH₂ - CH₂ - (a-4)、

- O - CH₂ - CH₂ - CH₂ - (a-5)、もしくは

- CH = CH - CH = CH - (a-6)

の二価基を形成してもよく；

R⁴ および R⁵ はそれぞれ独立して水素、ハロ、Ar¹、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆ア

ルキルチオ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル S (O) C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキル S (O)₂ C_{1-6} アルキルであり；

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、Ar² オキシ、トリハロメチル、 C_{1-6} アルキルチオ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノであるか、または隣接する位置にある場合に、 R^6 および R^7 は一緒になって式

- O - CH₂ - O - (c-1)、もしくは

- CH = CH - CH = CH - (c-2)

の二価基を形成してもよく；

R^8 は水素、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、イミダゾリル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、または式

- O - R¹⁰ (b-1)、

- S - R¹⁰ (b-2)、

- N - R¹¹ R¹² (b-3)

の基であり

(式中、 R^{10} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、Ar¹、Ar² C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、式 - Alk² - OR¹³ もしくは - Alk² - NR¹⁴ R¹⁵ の基であり；

R^{11} は水素、 C_{1-12} アルキル、Ar¹ または Ar² C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-16} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、Ar¹、Ar² C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、天然アミノ酸、Ar¹ カルボニル、Ar² C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、または式 - Alk² - OR¹³ もしくは - Alk² - NR¹⁴ R¹⁵ の基であり；ここで、Alk² は C_{1-6} アルカンジイルであり；

R^{13} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、Ar¹ または Ar² C_{1-6} アルキルであり；

R^{14} は水素、 C_{1-6} アルキル、Ar¹ または Ar² C_{1-6} アルキルであり；

R^{15} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、Ar¹ または Ar² C_{1-6} アルキルである)；

R^{17} は水素、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、Ar¹ であり；

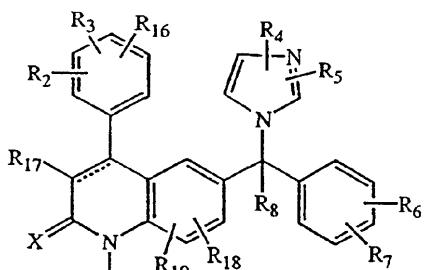
R^{18} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシまたはハロであり；

R^{19} は水素または C_{1-6} アルキルであり；

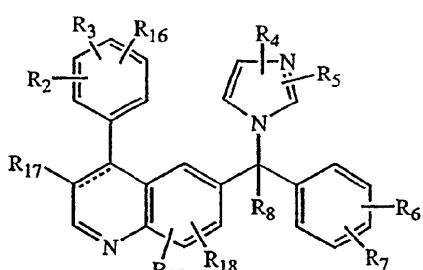
Ar¹ はフェニルまたは C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルであり；そして

Ar² はフェニルまたは C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルである)；

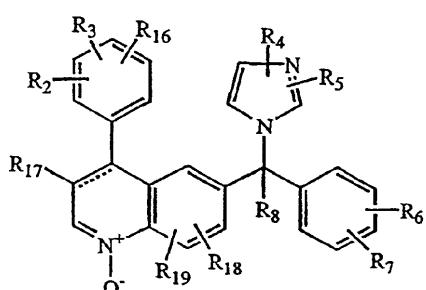
【化2】



(IV)



(V)



(VI)

これらの薬剤的に許容できる酸または塩基付加塩および立体化学的異性体形〔式中、点線は任意の結合を表し；

Xは酸素または硫黄であり；

R¹は、水素、C₁₋₁₂アルキル、Ar¹、Ar²C₁₋₆アルキル、キノリニルC₁₋₆アルキル、ピリジルC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、モノ-もしくはジ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、アミノC₁₋₆アルキル、

または-A1k¹-C(=O)-R⁹、-A1k¹-S(O)-R⁹もしくは-A1k¹-S(O)₂-R⁹の基であり

(式中A1k¹はC₁₋₆アルカンジイルであり；

R⁹はヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、アミノ、C₁₋₈アルキルアミノまたはC₁₋₆アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₈アルキルアミノである)；

R²およびR³は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルオキシ、アミノC₁₋₆アルキルオキシ、モノ-もしくはジ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキルオキシ、Ar¹、Ar²C₁₋₆アルキル、Ar²オキシ、Ar²C₁₋₆アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C₂₋₆アルケニルであり；または

隣接する位置にある場合に、R²およびR³は一緒になって式

-O-CH₂-O- (a-1)、

-O-CH₂-CH₂-O- (a-2)、

-O-CH=CH- (a-3)、

-O-CH₂-CH₂- (a-4)、

-O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-5)、もしくは

-CH=CH-CH=CH- (a-6)

の二価基を形成してもよく；

R⁴およびR⁵はそれぞれ独立して水素、Ar¹、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆アルキルS(O)C₁₋₆アルキルま

たは C_{1-6} アルキル $S(O)_2$ C_{1-6} アルキルであり；

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシまたは A^{r^2} オキシであり；

R^8 は水素、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、 A^{r^1} 、 A^{r^2} C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキルであり；

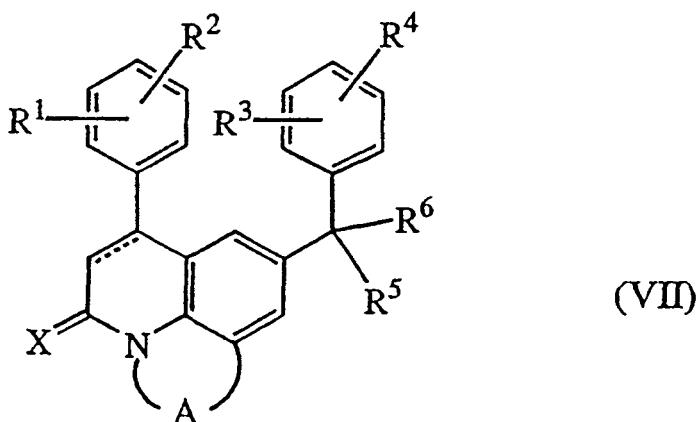
R^{10} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシまたはハロであり；

R^{11} は水素または C_{1-6} アルキルであり；

A^{r^1} はフェニルまたは C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルであり；

A^{r^2} はフェニルまたは C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルである]；

【化3】



これらの薬剤的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体形〔式中、点線は任意の結合を表し；

X は酸素または硫黄であり；

- A - は式

- C H = C H - (a - 1)、
- C H₂ - C H₂ - (a - 2)、
- C H₂ - C H₂ - C H₂ - (a - 3)、
- C H₂ - O - (a - 4)、
- C H₂ - C H₂ - O - (a - 5)、
- C H₂ - S - (a - 6)、
- C H₂ - C H₂ - S - (a - 7)、
- C H = N - (a - 8)、
- N = N - (a - 9)、または
- C O - N H - (a - 10)

の二価基であり、ここで場合により 1 個の水素原子は C_{1-4} アルキルまたは A^{r^1} により置換されてもよく；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アミノ C_{1-6} アルキルオキシ、モノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキ

ル) アミノ C_{1-6} アルキルオキシ、 $A r^2$ 、 $A r^2 - C_{1-6}$ アルキル、 $A r^2 -$ オキシ、 $A r^2 - C_{1-6}$ アルキルオキシであり；または隣接する位置にある場合に、 R^1 および R^2 は一緒になって式

- O - C H₂ - O - (b-1)、
- O - C H₂ - C H₂ - O - (b-2)、
- O - C H = C H - (b-3)、
- O - C H₂ - C H₂ - (b-4)、
- O - C H₂ - C H₂ - C H₂ - (b-5)、もしくは
- C H = C H - C H = C H - (b-6)

の二価基を形成してもよく；

R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 $A r^3 -$ オキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、トリハロメチル、トリハロメトキシであり、または隣接する位置にある場合に、 R^3 および R^4 は一緒になって式

- O - C H₂ - O - (c-1)、
- O - C H₂ - C H₂ - O - (c-2)、もしくは
- C H = C H - C H = C H - (c-3)

の二価基を形成してもよく；

R^5 は式

【化4】



の基であり(式中、 R^{13} は、水素、ハロ、 $A r^4$ 、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、アミノ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル S(O) C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキル S(O)₂ C_{1-6} アルキルであり；

R^{14} は水素、 C_{1-6} アルキルまたはジ(C_{1-4} アルキル)アミノスルホニルである)；
 R^6 は水素、ヒドロキシ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、モノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、 $A r^5$ 、 $A r^5 - C_{1-6}$ アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；または式

- O - R⁷ (e-1)、
- S - R⁷ (e-2)、
- N - R⁸ R⁹ (e-3)

の基であり(式中、 R^7 は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 $A r^6$ 、 $A r^6 - C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、または式 - Alk - OR¹⁰もしくは - Alk - NR¹¹R¹²の基であり；

R^8 は水素、 C_{1-6} アルキル、 $A r^7$ または $A r^7 - C_{1-6}$ アルキルであり；

R^9 は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、 $A r^8$ 、 $A r^8 - C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、 $A r^8 -$ カルボニル、 $A r^8 - C_{1-6}$ アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6}

C_6 アルキルカルボニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、

または式 - Alk - OR¹⁰ もしくは - Alk - NR¹¹R¹² の基であり；

ここで Alk は C_{1-6} アルカンジイルであり；

R¹⁰ は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、Ar⁹ または Ar⁹ - C_{1-6} アルキルであり；

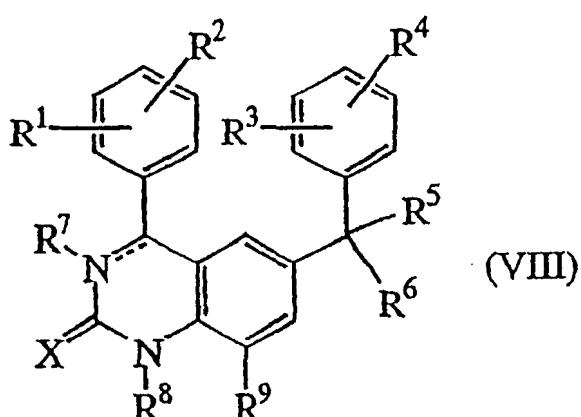
R¹¹ は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、Ar¹⁰ または Ar¹⁰ - C_{1-6} アルキルであり；

R¹² は水素、 C_{1-6} アルキル、Ar¹¹ または Ar¹¹ - C_{1-6} アルキルである)；

そして

Ar¹ ないし Ar¹¹ はそれぞれ独立してフェニル；またはハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルで置換されたフェニルより選ばれる]；

【化 5】



それらの製剤学的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体形〔式中、点線は任意の結合を表し；

X は酸素または硫黄であり；

R¹ および R² は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アミノ C_{1-6} アルキルオキシ、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキルオキシ、Ar¹、Ar¹ - C_{1-6} アルキル、Ar¹ オキシまたは Ar¹ - C_{1-6} アルキルオキシであり；

R³ および R⁴ はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、Ar¹ オキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、トリハロメチルまたはトリハロメトキシであり；

R⁵ は水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、Ar¹、Ar¹ - C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；または式

- O - R¹⁰ (a - 1)、

- S - R¹⁰ (a - 2)、

- N - R¹¹R¹² (a - 3)

の基であり

(式中、R¹⁰ は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、Ar¹、Ar¹ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、または式 - Alk - OR

¹³もしくは - A l k - N R ¹⁴ R ¹⁵ の基であり；

R ¹¹ は水素、 C ₁₋₆ アルキル、 A r ¹ または A r ¹ C ₁₋₆ アルキルであり；

R ¹² は水素、 C ₁₋₆ アルキル、 C ₁₋₆ アルキルカルボニル、 C ₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、 C ₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、 A r ¹ 、 A r ¹ C ₁₋₆ アルキル、 C ₁₋₆ アルキルカルボニル C ₁₋₆ アルキル、 A r ¹ カルボニル、 A r ¹ C ₁₋₆ アルキルカルボニル、 アミノカルボニルカルボニル、 C ₁₋₆ アルキルオキシ C ₁₋₆ アルキルカルボニル、 ヒドロキシ、 C ₁₋₆ アルキルオキシ、 アミノカルボニル、 ジ(C ₁₋₆ アルキル)アミノ C ₁₋₆ アルキルカルボニル、 アミノ、 C ₁₋₆ アルキルアミノ、 C ₁₋₆ アルキルカルボニルアミノ、 または式 - A l k - O R ¹³ もしくは - A l k - N R ¹⁴ R ¹⁵ の基であり；

ここで A l k は C ₁₋₆ アルカンジイルであり；

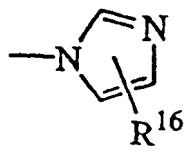
R ¹³ は水素、 C ₁₋₆ アルキル、 C ₁₋₆ アルキルカルボニル、 ヒドロキシ C ₁₋₆ アルキル、 A r ¹ または A r ¹ C ₁₋₆ アルキルであり；

R ¹⁴ は水素、 C ₁₋₆ アルキル、 A r ¹ または A r ¹ C ₁₋₆ アルキルであり；

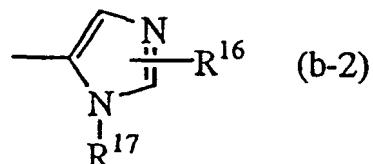
R ¹⁵ は水素、 C ₁₋₆ アルキル、 C ₁₋₆ アルキルカルボニル、 A r ¹ または A r ¹ C ₁₋₆ アルキルである；

R ⁶ は式

【化 6】



(b-1),



(b-2)

の基であり

(式中、 R ¹⁶ は水素、 ハロ、 A r ¹ 、 C ₁₋₆ アルキル、 ヒドロキシ C ₁₋₆ アルキル、 C ₁₋₆ アルキルオキシ C ₁₋₆ アルキル、 C ₁₋₆ アルキルオキシ、 C ₁₋₆ アルキルチオ、 アミノ、 C ₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、 C ₁₋₆ アルキルチオ C ₁₋₆ アルキル、 C ₁₋₆ アルキル S (O) C ₁₋₆ アルキルまたは C ₁₋₆ アルキル S (O) ₂ C ₁₋₆ アルキルであり；

R ¹⁷ は水素、 C ₁₋₆ アルキルまたはジ(C ₁₋₄ アルキル)アミノスルホニルである)；

R ⁷ は点線が結合を表さない場合には水素または C ₁₋₆ アルキルであり；

R ⁸ は水素、 C ₁₋₆ アルキルまたは A r ² C H ₂ または H e t ¹ C H ₂ であり；

R ⁹ は水素、 C ₁₋₆ アルキル、 C ₁₋₆ アルキルオキシまたはハロであり； または

R ⁸ および R ⁹ は一緒になって式

- C H = C H - (c-1) 、

- C H ₂ - C H ₂ - (c-2) 、

- C H ₂ - C H ₂ - C H ₂ - (c-3) 、

- C H ₂ - O - (c-4) 、 または

- C H ₂ - C H ₂ - O - (c-5) 、

の二価基を形成し、

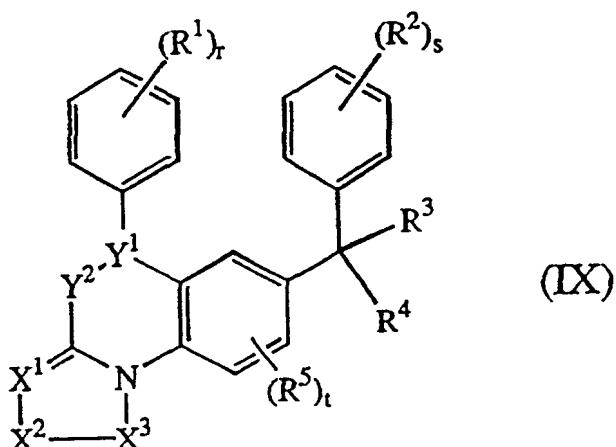
A r ¹ はフェニル； またはそれぞれ独立してハロ、 C ₁₋₆ アルキル、 C ₁₋₆ アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルより選ばれた 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されたフェニルであり；

A r ² はフェニル； またはそれぞれ独立してハロ、 C ₁₋₆ アルキル、 C ₁₋₆ アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルより選ばれた 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されたフェニルであり； そして

H e t ¹ はピリジニル； それぞれ独立してハロ、 C ₁₋₆ アルキル、 C ₁₋₆ アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルより選ばれた 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されたピリジニルである)；

および

【化 7】



またはこれらの薬剤的に許容できる酸付加塩および立体化学的異性体形〔式中、

= X¹ - X² - X³ - は式

= N - C R⁶ = C R⁷ - (x-1)、

= N - N = C R⁶ - (x-2)、

= N - N H - C (= O) - (x-3)、

= N - N = N - (x-4)、

= N - C R⁶ = N - (x-5)、

= C R⁶ - C R⁷ = C R⁸ - (x-6)、

= C R⁶ - N = C R⁷ - (x-7)、

= C R⁶ - N H - C (= O) - (x-8)、または

= C R⁶ - N = N - (x-9)

の三価基であり

(式中、それぞれの R⁶、R⁷ および R⁸ は独立して水素、C₁₋₄ アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルキルオキシ、アリールオキシ、C₁₋₄ アルキルオキシカルボニル、ヒドロキシ C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルオキシ C₁₋₄ アルキル、モノ - もしくはジ (C₁₋₄ アルキル) アミノ C₁₋₄ アルキル、シアノ、アミノ、チオ、C₁₋₄ アルキルチオ、アリールチオまたはアリールである)；

> Y¹ - Y² - は式

> C H - C H R⁹ - (y-1)、

> C = N - (y-2)、

> C H - N R⁹ - (y-3)、または

> C = C R⁹ - (y-4)

の三価基であり

(式中、それぞれの R⁹ は独立して水素、ハロ、ハロカルボニル、アミノカルボニル、ヒドロキシ C₁₋₄ アルキル、シアノ、カルボキシル、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルオキシ、C₁₋₄ アルキルオキシ C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルオキシカルボニル、モノ - もしくはジ (C₁₋₄ アルキル) アミノ、モノ - もしくはジ (C₁₋₄ アルキル) アミノ C₁₋₄ アルキル、アリールである)；

r および s はそれぞれ独立して 0、1、2、3、4 または 5 であり；

t は 0、1、2 または 3 であり；

それぞれの R¹ および R² は独立してヒドロキシ、ハロ、シアノ、C₁₋₆ アルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルキルオキシ、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルチオ、C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、アミノ C₁₋₆ アルキルオキシ、モノ - もしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ、モノ - もしくはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキルオキシ、アリール、アリール C₁₋₆ アルキル、アリールオキシまたはアリール C₁₋₆ アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニ

ル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル、モノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキルであり；またはフェニル環上で互いに隣接する2個のR¹またはR²置換基は一緒になって式

- O - C H₂ - O - (a-1)、
- O - C H₂ - C H₂ - O - (a-2)、
- O = C H = C H - (a-3)、
- O - C H₂ - C H₂ - (a-4)、
- O - C H₂ - C H₂ - C H₂ - (a-5)、もしくは
- C H = C H - C H = C H - (a-6)

の二価基を独立して形成してもよく；

R³は水素、八口、 C_{1-6} アルキル、シアノ、八口 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アリール、アリール C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、モノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキルであり；

または式

- O - R¹⁰ (b-1)、
- S - R¹⁰ (b-2)、
- N R¹¹ R¹² (b-3)

の基であり

(式中、R¹⁰は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、または式-A1k-O R¹³もしくは-A1k-N R¹⁴ R¹⁵の基であり；

R¹¹は水素、 C_{1-6} アルキル、アリールまたはアリール C_{1-6} アルキルであり；

R¹²は水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、アリール C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、モノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アリールカルボニル、八口 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリール C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルカルボニル、モノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル(ここで、アルキル部分は場合によりアリールまたは C_{1-3} アルキルオキシカルボニルより独立して選ばれた1個もしくはそれ以上の置換により置換されてもよい)、アミノカルボニルカルボニル、モノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキルカルボニルまたは式-A1k-O R¹³もしくは-A1k-N R¹⁴ R¹⁵の基であり；

ここでA1kは C_{1-6} アルカンジイルであり；

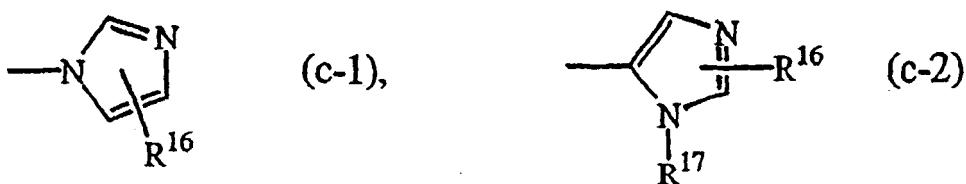
R¹³は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アリールまたはアリール C_{1-6} アルキルであり；

R¹⁴は水素、 C_{1-6} アルキル、アリールまたはアリール C_{1-6} アルキルであり；

R¹⁵は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリールまたはアリール C_{1-6} アルキルである)；

R⁴は式

【化8】



の基であり

(式中、R¹⁶は水素、ハロ、アリール、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、アミノ、モノ-もしくはジ(C₁₋₄アルキル)アミノ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルS(O)C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルキルS(O)₂C₁₋₆アルキルであり；

R¹⁶は式(c-1)または(c-2)のイミダゾール環内の窒素原子の1個に結合してもよく、この場合に、窒素と結合した場合のR¹⁶の意味は、水素、アリール、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆アルキルS(O)C₁₋₆アルキルもしくはC₁₋₆アルキルS(O)₂C₁₋₆アルキルに限定され；

R¹⁷は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、アリールC₁₋₆アルキル、トリフルオロメチルまたはジ(C₁₋₄アルキル)アミノスルホニルである)；

R⁵はC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシまたはハロであり；

アリールはフェニル、ナフタレニルまたはそれぞれ独立してハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルから選ばれた1個もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニルである】

より選択される、請求項1記載の使用。

【請求項3】該ファルネシリタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、Xが酸素でありそして点線が結合を表す式(I)の化合物である、請求項2記載の使用。

【請求項4】該ファルネシリタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、R¹が水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルまたはモノ-もしくはジ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキルであり、R³が水素でありそしてR²がハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキルオキシ、トリハロメトキシまたはヒドロキシC₁₋₆アルキルオキシである式(I)の化合物である、請求項2または3記載の使用。

【請求項5】該ファルネシリタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、R⁸が水素、ヒドロキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニルC₁₋₆アルキル、イミダゾリル、または式N R¹¹R¹²の基(式中R¹¹が水素またはC₁₋₁₂アルキルでありそしてR¹²が水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシ、または式A1 k²-OR¹³の基であり、ここでR¹³は水素またはC₁₋₆アルキルである)である式(I)の化合物である、請求項2から4までのいずれか記載の使用。

【請求項6】化合物が

4-(3-クロロフェニル)-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン、
6-[(アミノ(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イルメチル)-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、
6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチル]-4-(3-エトキシフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン、
6-[(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-エトキシフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン・一塩酸塩-水和物、
6-[(アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]

チル] - 4 - (3 - エトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 (1H) - キノリノン、および
6 - アミノ (4 - クロロフェニル) (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 1 - メチル - 4 - (3 - プロピルフェニル) - 2 (1H) - キノリノン；これらの
立体化学的異性体形またはこれらの薬剤的に許容できる酸または塩基付加塩
である、請求項 2 記載の使用。

【請求項 7】 化合物が

(+) - 6 - [アミノ (4 - クロロフェニル) (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 -
イル) メチル] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 (1H) - キノリノン；
またはこの薬剤的に許容できる酸付加塩
である、請求項 2 記載の使用。

【請求項 8】 ファルネシリタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、=X¹ - X²
- X³ が式 (x - 2)、(x - 3) または (x - 4) の三価基であり、>Y¹ - Y² が
(y - 2)、(y - 3) または (y - 4) の三価基であり、r および s が 1 であり、t が 0
であり、R¹ がハロ、好ましくはクロロ、そして最も好ましくは 3 - クロロであるかまた
は R¹ が C₁₋₄ アルキル、好ましくは 3 - メチルであり、R² がハロ、好ましくはクロロ
、そして特に好ましくは 4 - クロロであり、R³ が式 (b - 1) または (b - 3) の基で
あり、R⁴ が式 (c - 2) の基であり、R⁶ が C₁₋₄ アルキルであり、R⁹ が水素であり
、R¹⁰ および R¹¹ が水素でありそして R¹² が水素またはヒドロキシである式 (IX) の化
合物である、請求項 1 記載の使用。

【請求項 9】 ファルネシリタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、5 - (3 - ク
ロロフェニル) - - (4 - クロロフェニル) - - (1 - メチル - 1H - イミダゾール
- 5 - イル) テトラゾロ [1, 5 - a] キナゾリン - 7 - メタンアミンまたはこの薬剤的
に許容できる酸付加塩である、請求項 1 記載の使用。

【請求項 10】 薬剤組成物の治療的に有効な量が経口または非経口で投与される、
前記請求項のいずれか記載の使用。

【請求項 11】 ファルネシリタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が別の抗ガン剤
と組み合わせて投与される、前記請求項のいずれか記載の使用。

【請求項 12】 ファルネシリタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の治療的に有効
な量を哺乳動物に投与する段階を含んでなる、該哺乳動物内の進行した乳ガンを治療する
ための方法。