

【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

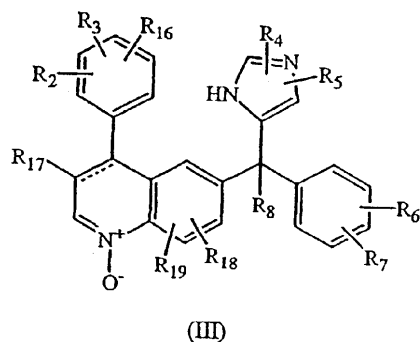
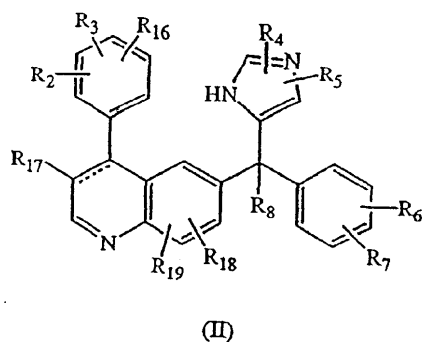
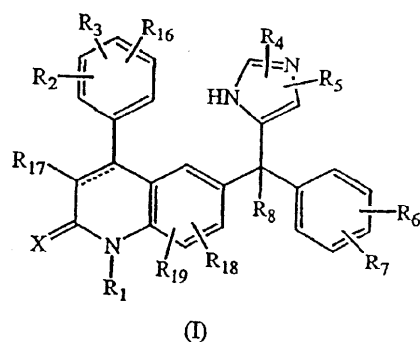
【補正の内容】

【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 (IX) の化合物：

【化 1】



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；

$R^1$  は、水素、 $C_{1-12}$ アルキル、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$   $C_{1-6}$ アルキル、キノリニル  $C_{1-6}$ アルキル、ピリジル  $C_{1-6}$ 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、モノ - もしくはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ  $C_{1-6}$ アルキル、アミノ  $C_{1-6}$ アルキル、

または式  $-Alk^1 - C(=O) - R^9$ 、 $-Alk^1 - S(O) - R^9$  もしくは  $-Alk^1 - S(O)_2 - R^9$  の基であり

(式中  $Alk^1$  は  $C_{1-6}$ アルカンジイルであり；

$R^9$  はヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシ、アミノ、 $C_{1-8}$ アルキルアミノまたは  $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニルで置換された  $C_{1-8}$ アルキルアミノである)

；  
 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^{16}$  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、 $C_{1-6}$ 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、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、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$   $C_{1-6}$ アルキル、 $Ar^2$  オキシ、 $Ar^2$   $C_{1-6}$ アルキルオキシ、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、トリハロメチル、トリハロメトキシ、 $C_{2-6}$ 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、 $R^2$  および  $R^3$  は一緒になって式

- O -  $CH_2$  - O - (a - 1)、
- O -  $CH_2$  -  $CH_2$  - O - (a - 2)、
- O -  $CH = CH$  - (a - 3)、
- O -  $CH_2$  -  $CH_2$  - (a - 4)、
- O -  $CH_2$  -  $CH_2$  -  $CH_2$  - (a - 5)、もしくは
- $CH = CH$  -  $CH = CH$  - (a - 6)

の二価基を形成してもよく；

$R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して水素、ハロ、 $Ar^1$ 、 $C_{1-6}$ 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、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  $S(O)_2C_{1-6}$  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、 $Ar^2$  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

-  $O-CH_2-O-$  (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

-  $O-R^{10}$  (b-1)、

-  $S-R^{10}$  (b-2)、

-  $N-R^{11}R^{12}$  (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、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$   $C_{1-6}$  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 -  $Alk^2-OR^{13}$  もしくは -  $Alk^2-NR^{14}R^{15}$  の基であり；

$R^{11}$  は水素、 $C_{1-12}$  アルキル、 $Ar^1$  または  $Ar^2$   $C_{1-6}$  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、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$   $C_{1-6}$  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、 $Ar^1$  カルボニル、 $Ar^2$   $C_{1-6}$  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 -  $Alk^2-OR^{13}$  もしくは -  $Alk^2-NR^{14}R^{15}$  の基であり；ここで、 $Alk^2$  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、 $Ar^1$  または  $Ar^2$   $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^{14}$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $Ar^1$  または  $Ar^2$   $C_{1-6}$  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、 $Ar^1$  または  $Ar^2$   $C_{1-6}$  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、 $Ar^1$  であり；

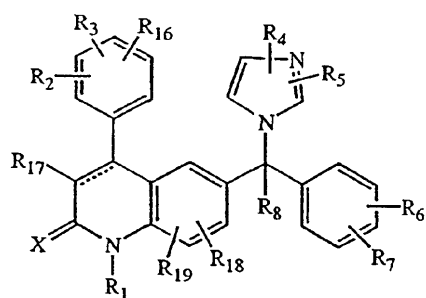
$R^{18}$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシまたはハロであり；

$R^{19}$  は水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり；

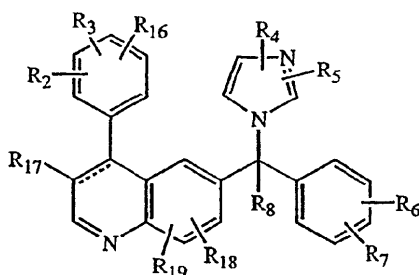
$Ar^1$  はフェニルまたは  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシもしくはハロで置換されたフェニルであり；そして

$Ar^2$  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)；

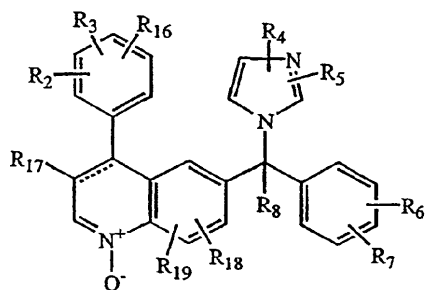
【化2】



(IV)



(V)



(VI)

これらの薬剂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；

R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1-12</sub>アルキル、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>アルキル、キノリニルC<sub>1-6</sub>アルキル、ピリジルC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル、モノ-もしくはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、

または式 - Alk<sup>1</sup> - C(=O) - R<sup>9</sup>、- Alk<sup>1</sup> - S(O) - R<sup>9</sup> もしくは - Alk<sup>1</sup> - S(O)<sub>2</sub> - R<sup>9</sup> の基であり

(式中 Alk<sup>1</sup> はC<sub>1-6</sub>アルカンジイルであり；

R<sup>9</sup> はヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、アミノ、C<sub>1-8</sub>アルキルアミノまたはC<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニルで置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルアミノである)

R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、モノ-もしくはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>アルキル、Ar<sup>2</sup>オキシ、Ar<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>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、C<sub>2-6</sub>アルケニルであり；または

隣接する位置にある場合に、R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> は一緒になって式

- O - CH<sub>2</sub> - O - (a - 1)、
- O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - O - (a - 2)、
- O - CH = CH - (a - 3)、
- O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - (a - 4)、
- O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - (a - 5)、もしくは
- CH = CH - CH = CH - (a - 6)

の二価基を形成してもよく；

R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> はそれぞれ独立して水素、Ar<sup>1</sup>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルS(O)C<sub>1-6</sub>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  $Ar^2$  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、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、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、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$   $C_{1-6}$  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；

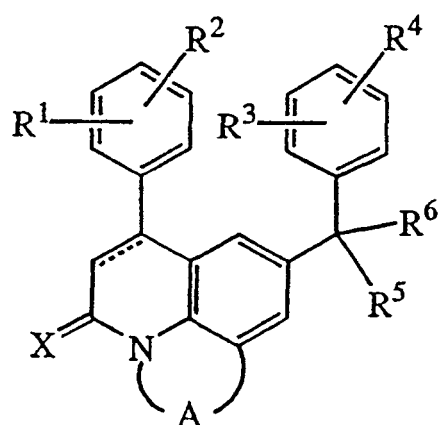
$R^{10}$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシまたはハロであり；

$R^{11}$  は水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$Ar^1$  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；

$Ar^2$  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】



(VII)

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

-  $CH=CH-$  (a - 1)、

-  $CH_2-CH_2-$  (a - 2)、

-  $CH_2-CH_2-CH_2-$  (a - 3)、

-  $CH_2-O-$  (a - 4)、

-  $CH_2-CH_2-O-$  (a - 5)、

-  $CH_2-S-$  (a - 6)、

-  $CH_2-CH_2-S-$  (a - 7)、

-  $CH=N-$  (a - 8)、

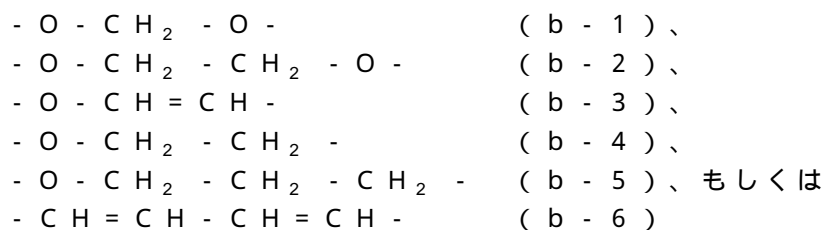
-  $N=N-$  (a - 9)、または

-  $CO-NH-$  (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  $Ar^1$  により置換されてもよく；

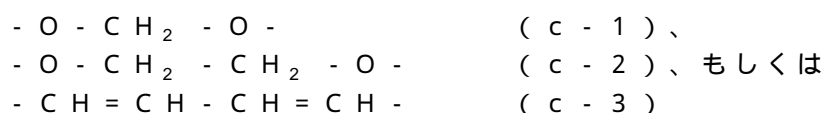
$R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、モノ - もしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル

ル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $Ar^2$ 、 $Ar^2 - C_{1-6}$  アルキル、 $Ar^2 -$  オキシ、 $Ar^2 - C_{1-6}$  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



の二価基を形成してもよく；

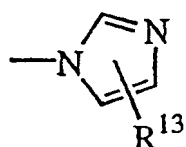
$R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $Ar^3 -$  オキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、トリハロメチル、トリハロメトキシであり、または隣接する位置にある場合に、 $R^3$  および  $R^4$  は一緒になって式



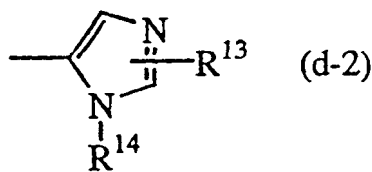
の二価基を形成してもよく；

$R^5$  は式

【化 4】



(d-1),

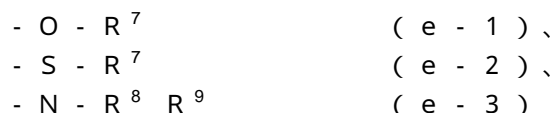


(d-2)

の基であり（式中、 $R^{13}$ は、水素、ハロ、 $Ar^4$ 、 $C_{1-6}$  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  $S(O)_2C_{1-6}$  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、 $Ar^5$ 、 $Ar^5 - C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル；または式



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、 $Ar^6$ 、 $Ar^6 - C_{1-6}$  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 -  $Alk - OR^{10}$  もしくは -  $Alk - NR^{11}R^{12}$  の基であり；

$R^8$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $Ar^7$  または  $Ar^7 - C_{1-6}$  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、 $Ar^8$ 、 $Ar^8 - C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル  $C_{1-6}$  アルキル、 $Ar^8 -$  カルボニル、 $Ar^8 - C_{1-6}$  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  $C_{1-6}$

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 - OR<sup>10</sup>もしくは - Alk - NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>の基であり；

ここで Alk は  $C_{1-6}$  アルカンジイルであり；

R<sup>10</sup> 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、Ar<sup>9</sup> または Ar<sup>9</sup> -  $C_{1-6}$  アルキルであり；

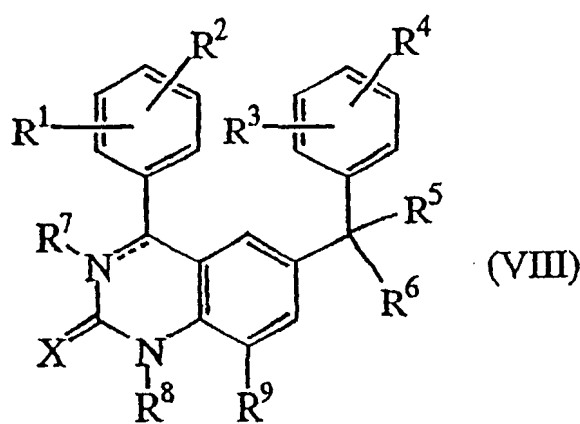
R<sup>11</sup> は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、Ar<sup>10</sup> または Ar<sup>10</sup> -  $C_{1-6}$  アルキルであり；

R<sup>12</sup> は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、Ar<sup>11</sup> または Ar<sup>11</sup> -  $C_{1-6}$  アルキルである）；

そして

Ar<sup>1</sup> ないし Ar<sup>11</sup> 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；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> 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、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>1</sup>  $C_{1-6}$  アルキル、Ar<sup>1</sup> オキシまたは Ar<sup>1</sup>  $C_{1-6}$  アルキルオキシであり；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> 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、Ar<sup>1</sup> 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；

R<sup>5</sup> 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、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>1</sup>  $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル；または式

- O - R<sup>10</sup> ( a - 1 )、

- S - R<sup>10</sup> ( a - 2 )、

- N - R<sup>11</sup>R<sup>12</sup> ( a - 3 )

の基であり

( 式中、R<sup>10</sup> は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>1</sup>  $C_{1-6}$  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

<sup>13</sup>もしくは - A l k - N R <sup>14</sup> R <sup>15</sup>の基であり；

R <sup>11</sup>は水素、C <sub>1-6</sub> アルキル、A r <sup>1</sup> またはA r <sup>1</sup> C <sub>1-6</sub> アルキルであり；

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

ここでA l kはC <sub>1-6</sub> アルカンジイルであり；

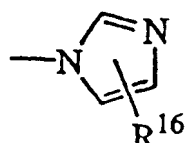
R <sup>13</sup>は水素、C <sub>1-6</sub> アルキル、C <sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、ヒドロキシC <sub>1-6</sub> アルキル、A r <sup>1</sup> またはA r <sup>1</sup> C <sub>1-6</sub> アルキルであり；

R <sup>14</sup>は水素、C <sub>1-6</sub> アルキル、A r <sup>1</sup> またはA r <sup>1</sup> C <sub>1-6</sub> アルキルであり；

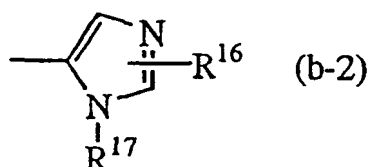
R <sup>15</sup>は水素、C <sub>1-6</sub> アルキル、C <sub>1-6</sub> アルキルカルボニル、A r <sup>1</sup> またはA r <sup>1</sup> C <sub>1-6</sub> アルキルである)；

R <sup>6</sup> は式

【化6】



(b-1),



(b-2)

の基であり

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

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

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

R <sup>8</sup> は水素、C <sub>1-6</sub> アルキルまたはA r <sup>2</sup> C H <sub>2</sub> またはH e t <sup>1</sup> C H <sub>2</sub> であり；

R <sup>9</sup> は水素、C <sub>1-6</sub> アルキル、C <sub>1-6</sub> アルキルオキシまたはハロであり；または

R <sup>8</sup> およびR <sup>9</sup> は一緒になって式

- C H = C H - ( c - 1 )、
- C H <sub>2</sub> - C H <sub>2</sub> - ( c - 2 )、
- C H <sub>2</sub> - C H <sub>2</sub> - C H <sub>2</sub> - ( c - 3 )、
- C H <sub>2</sub> - O - ( c - 4 )、または
- C H <sub>2</sub> - C H <sub>2</sub> - O - ( c - 5 )

の二価基を形成し、

A r <sup>1</sup> はフェニル；またはそれぞれ独立してハロ、C <sub>1-6</sub> アルキル、C <sub>1-6</sub> 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；

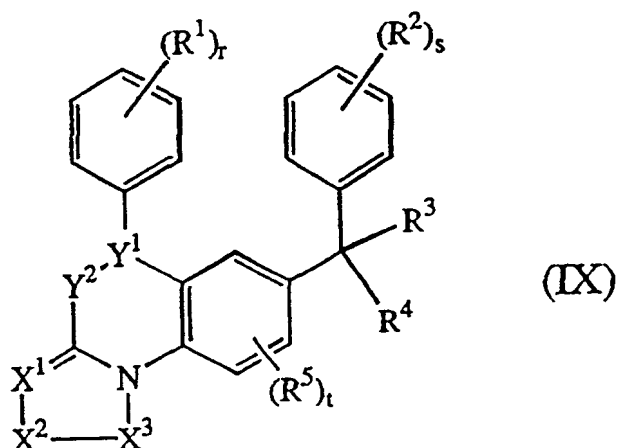
A r <sup>2</sup> はフェニル；またはそれぞれ独立してハロ、C <sub>1-6</sub> アルキル、C <sub>1-6</sub> アルキルオキシもしくはトリフルオロメチルより選ばれた1個もしくは2個の置換基で置換されたフェニルであり；そして

H e t <sup>1</sup> はピリジニル；それぞれ独立してハロ、C <sub>1-6</sub> アルキル、C <sub>1-6</sub> 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】





またはこれらの薬剂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、

$= X^1 - X^2 - X^3$  - は式

$= N - CR^6 = CR^7$  - (x - 1)、

$= N - N = CR^6$  - (x - 2)、

$= N - NH - C(=O)$  - (x - 3)、

$= N - N = N$  - (x - 4)、

$= N - CR^6 = N$  - (x - 5)、

$= CR^6 - CR^7 = CR^8$  - (x - 6)、

$= CR^6 - N = CR^7$  - (x - 7)、

$= CR^6 - NH - C(=O)$  - (x - 8)、または

$= CR^6 - N = N$  - (x - 9)

の三価基であり

(式中、それぞれの  $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は独立して水素、 $C_{1-4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ、アリーールオキシ、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル、ヒドロキシ  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ  $C_{1-4}$  アルキル、モノ - もしくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノ  $C_{1-4}$  アルキル、シアノ、アミノ、チオ、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、アリーールチオまたはアリーールである) ;

$> Y^1 - Y^2$  - は式

$> CH - CHR^9$  - (y - 1)、

$> C = N$  - (y - 2)、

$> CH - NR^9$  - (y - 3)、または

$> C = CR^9$  - (y - 4)

の三価基であり

(式中、それぞれの  $R^9$  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  $C_{1-4}$  アルキル、シアノ、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル、モノ - もしくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノ、モノ - もしくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノ  $C_{1-4}$  アルキル、アリーールである) ;

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  $R^1$  および  $R^2$  は独立してヒドロキシ、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、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  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、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、アリーール、アリーール  $C_{1-6}$  アルキル、アリーールオキシまたはアリーール  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、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、アミノカルボニル

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  $R^1$  または  $R^2$  置換基は一緒になって式

- O - CH<sub>2</sub> - O - ( a - 1 )、
- O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - O - ( a - 2 )、
- O = CH = CH - ( a - 3 )、
- O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - ( a - 4 )、
- O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - ( a - 5 )、もしくは
- CH = CH - CH = CH - ( a - 6 )

の二価基を独立して形成してもよく ;

$R^3$  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、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 -  $R^{10}$  ( b - 1 )、
- S -  $R^{10}$  ( b - 2 )、
- N  $R^{11}$   $R^{12}$  ( 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、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 - Alk - OR<sup>13</sup> もしくは - Alk - NR<sup>14</sup>  $R^{15}$  の基であり ;

$R^{11}$  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 ;

$R^{12}$  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、ハロ  $C_{1-6}$  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 - Alk - OR<sup>13</sup> もしくは - Alk - NR<sup>14</sup>  $R^{15}$  の基であり ;

ここで Alk は  $C_{1-6}$  アルカンジイルであり ;

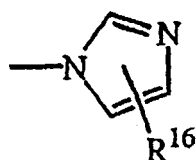
$R^{13}$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、アリールまたはアリール  $C_{1-6}$  アルキルであり ;

$R^{14}$  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 ;

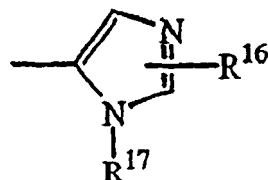
$R^{15}$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、アリールまたはアリール  $C_{1-6}$  アルキルである ) ;

$R^4$  は式

【化 8】



(c-1),



(c-2)

の基であり

(式中、 $R^{16}$ は水素、ハロ、アリール、 $C_{1-6}$ 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、モノ-もしくはジ( $C_{1-4}$ アルキル)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 $S(O)_2C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^{16}$ 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 $R^{16}$ の意味は、水素、アリール、 $C_{1-6}$ 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、 $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル $S(O)C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{1-6}$ アルキル $S(O)_2C_{1-6}$ アルキルに限定され；

$R^{17}$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシ $C_{1-6}$ アルキル、アリール $C_{1-6}$ アルキル、トリフルオロメチルまたはジ( $C_{1-4}$ アルキル)アミノスルホニルである)；

$R^5$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシまたはハロであり；

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、 $C_{1-6}$ 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】 該ファルネシル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】 該ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、 $R^1$ が水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシ $C_{1-6}$ アルキルまたはモノ-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、 $R^3$ が水素でありそして $R^2$ がハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシ、トリハロメトキシまたはヒドロキシ $C_{1-6}$ 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】 該ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、 $R^8$ が水素、ヒドロキシ、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、 $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル、イミダゾリル、または式 $NR^{11}R^{12}$ の基(式中 $R^{11}$ が水素または $C_{1-12}$ アルキルでありそして $R^{12}$ が水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルオキシ $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、ヒドロキシ、または式 $Alk^2-OR^{13}$ の基であり、ここで $R^{13}$ は水素または $C_{1-6}$ 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・一塩酸塩一水和物、  
 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} - 4 - ( 3 - エトキシフェニル ) - 1 - メチル - 2 ( 1 H ) - キノリノン、および  
 6 - アミノ ( 4 - クロロフェニル ) ( 1 - メチル - 1 H - 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 ( 1 H ) - 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剂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 - 1 H - 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 ( 1 H ) - キノリノン ;  
 またはこの薬剂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】 ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤が、 $=X^1 - X^2$   
 $- X^3$  が式 ( x - 2 )、( x - 3 ) または ( x - 4 ) の三価基であり、 $>Y^1 - Y^2$  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、 $R^1$  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  $R^1$  が  $C_{1-4}$  アルキル、好ましくは 3 - メチルであり、 $R^2$  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、 $R^3$  が式 ( b - 1 ) または ( b - 3 ) の基で  
 あり、 $R^4$  が式 ( c - 2 ) の基であり、 $R^6$  が  $C_{1-4}$  アルキルであり、 $R^9$  が水素であり  
 $R^{10}$  および  $R^{11}$  が水素でありそして  $R^{12}$  が水素またはヒドロキシである式 ( I X ) の化  
 合物である、請求項 1 記載の使用。

【請求項 9】 ファルネシル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 - 1 H - 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剂的  
 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】 ファルネシル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】 ファルネシル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。