

【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】令和 3 年 10 月 21 日 (2021.10.21)

【公表番号】特表 2020-533386 (P2020-533386A)

【公表日】令和 2 年 11 月 19 日 (2020.11.19)

【年通号数】公開・登録公報 2020-047

【出願番号】特願 2020-515184 (P2020-515184)

【国際特許分類】

C 07 D 231/12 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

C 07 D 249/08 (2006.01)

A 61 K 31/4196 (2006.01)

C 07 D 233/60 (2006.01)

A 61 K 31/4164 (2006.01)

C 07 D 277/24 (2006.01)

A 61 K 31/426 (2006.01)

C 07 D 401/12 (2006.01)

A 61 K 31/4439 (2006.01)

A 61 K 31/415 (2006.01)

C 07 D 261/08 (2006.01)

A 61 K 31/42 (2006.01)

C 07 D 401/04 (2006.01)

C 07 D 401/14 (2006.01)

A 61 K 31/444 (2006.01)

C 07 D 403/12 (2006.01)

A 61 K 31/501 (2006.01)

【F I】

C 07 D 231/12 C

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

A 61 P 43/00 1 2 1

A 61 K 45/00

C 07 D 249/08 5 1 3

A 61 K 31/4196

A 61 P 43/00 1 0 5

C 07 D 233/60 1 0 1

A 61 K 31/4164

C 07 D 277/24 C S P

A 61 K 31/426

C 07 D 401/12

A 61 K 31/4439

A 61 K 31/415

C 07 D 261/08

A 61 K 31/42

C 07 D 401/04

C O 7 D 401/14
 A 6 1 K 31/444
 C O 7 D 403/12
 A 6 1 K 31/501

【手続補正書】

【提出日】 令和3年9月9日 (2021.9.9)

【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

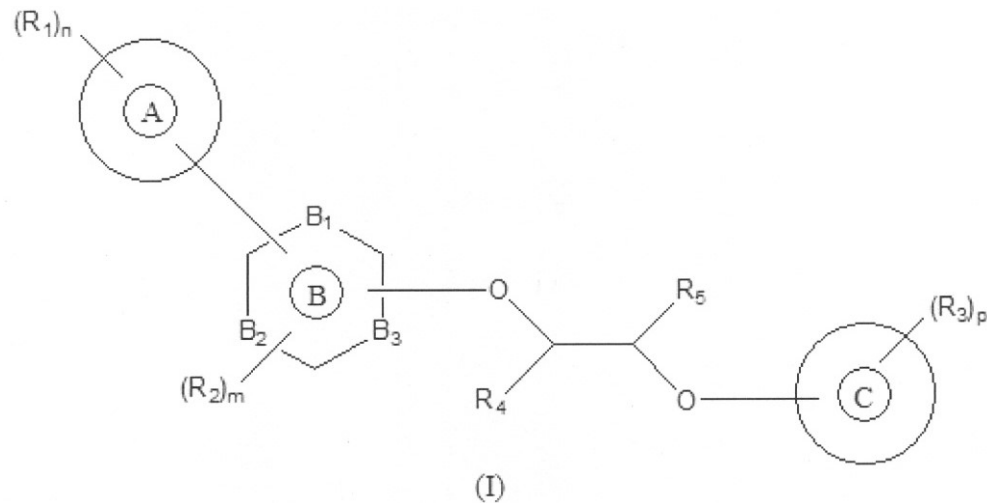
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) :

【化 1】



(式中、

【化 2】



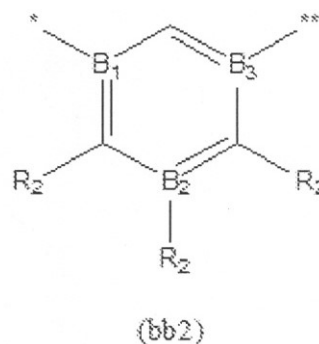
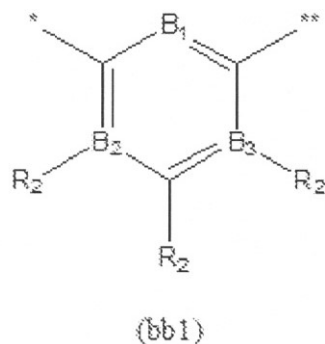
は芳香環系を表し；

環 A は、任意に 1～4 の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい 5 又は 6 員炭素環系であり；

B₁、B₂ 及び B₃ は、独立して C、CH 又は N から選択され（ここで、B₁、B₂ 又は B₃ の 1 つが N である場合、残りの B₁、B₂ 又は B₃ は C 又は CH である）；

環 B は、式 (bb1) 又は式 (bb2)：

【化 3】



(式中、

* は環 A への結合位置を表し；

* * は式 (I) の $-O(CHR_4)-$ 部分への結合位置を表す)

であり；

環 C は、任意に 1 ～ 3 の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい 5 又は 6 員炭素環系であり；

R_1 は、存在しないか、又は、H、OH、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、若しくは場合により置換されたヘテロアリールから選択され；

R_2 は、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール、若しくは場合により置換されたヘテロアリールから選択され；

R_3 は、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、若しくは場合により置換されたアリールから選択され；

R_4 及び R_5 は、独立して、H 又は脂肪族から選択され；

n は 0 から 5 までの整数であり（ここで、 n が 1 以上である場合、環 A の各 R_1 は同じであっても異なってもよい）；

m は 0 から 4 までの整数であり（ここで、 m が 1 以上である場合、環 B の各 R_2 は同じであっても異なってもよく、かつ、 R_2 がハロゲンである場合、 m は 1 である）；

p は 0 から 5 までの整数である（ここで、 p が 1 以上である場合、環 C の各 R_3 は同じであっても異なってもよい）

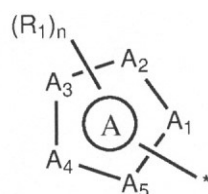
を有する化合物、及び／又は、その互変異性体、鏡像異性体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記環 A が、式 (aa)、(ab)、(ac)、(a1) ～ (a8)、(a1') ～ (a8') 及び (a1') ～ (a10'')、

式 (aa)：

【化 4】



(aa)

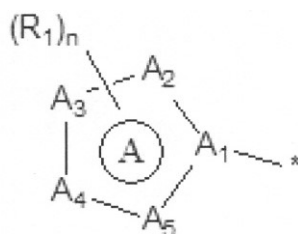
(式中、

* は環 B への結合位置を表し；

A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、独立して、C、CH、N、O 又は S から選択され；
 R_1 及び n は、請求項 1 で定義されているとおりである)

式 (ab)：

【化 5】



(ab)

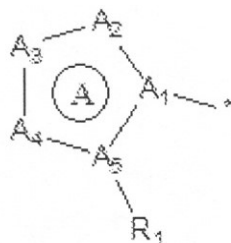
(式中、

* は環 B への結合位置を表し；

 A_1 は N 又は C であり； A_2 は N、S、CH 又は C であり； A_3 は C、CH、N 又は O であり； A_4 は N であり； A_5 は C、CH、O 又は N であり； R_1 及び n は、請求項 1 で定義されているとおりである）

式 (ac)：

【化 6】



(ac)

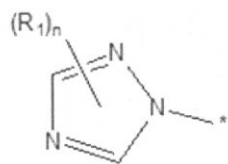
(式中、

* は環 B への結合位置を表し；

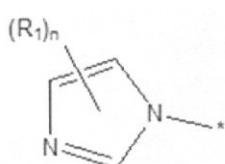
 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、独立して、C、CH、N、O 又は S から選択され； R_1 は請求項 1 で定義されているとおりである）

式 (a1) ~ (a8)：

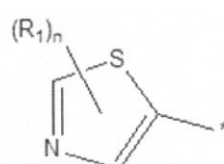
【化 7】



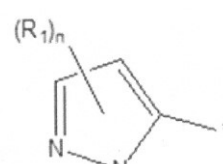
(a1)



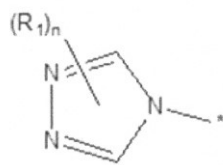
(a2)



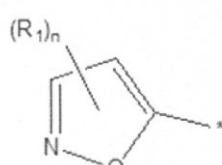
(a3)



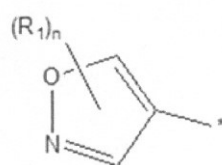
(a4)



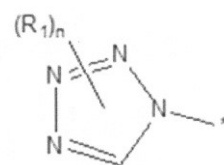
(a5)



(a6)



(a7)



(a8)

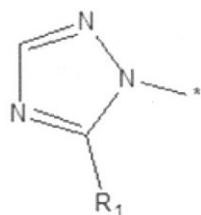
(式中、

* は環 B への結合位置を表し；

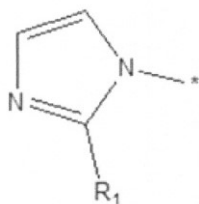
R₁ 及び n は、請求項 1 で定義されているとおりである

式 (a1') ~ (a8') :

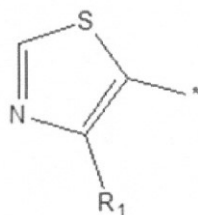
【化 8】



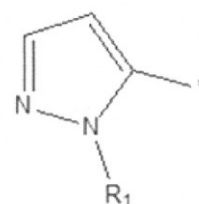
(a1')



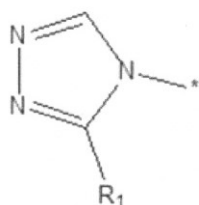
(a2')



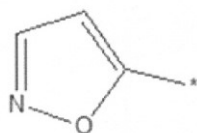
(a3')



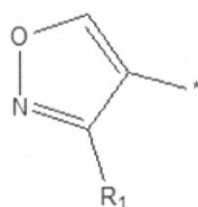
(a4')



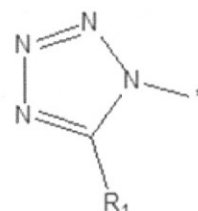
(a5')



(a6')



(a7')



(a8')

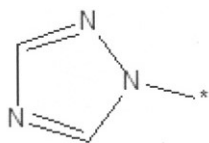
(式中、

* は環 B への結合位置を表し；

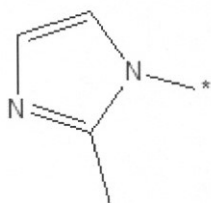
R₁ は請求項 1 で定義されているとおりである

式 (a1'') ~ (a10'') :

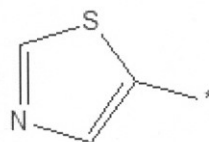
【化 9】



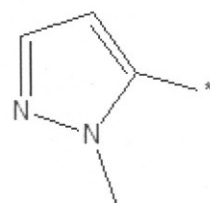
(a1'')



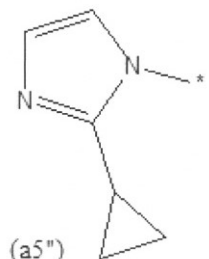
(a2'')



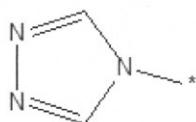
(a3'')



(a4'')



(a5'')



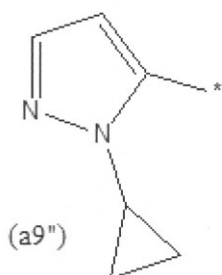
(a6'')



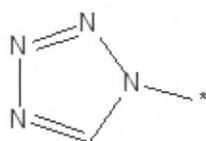
(a7'')



(a8'')



(a9'')



(a10'')

(式中、* は環 B への結合位置を表す)

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

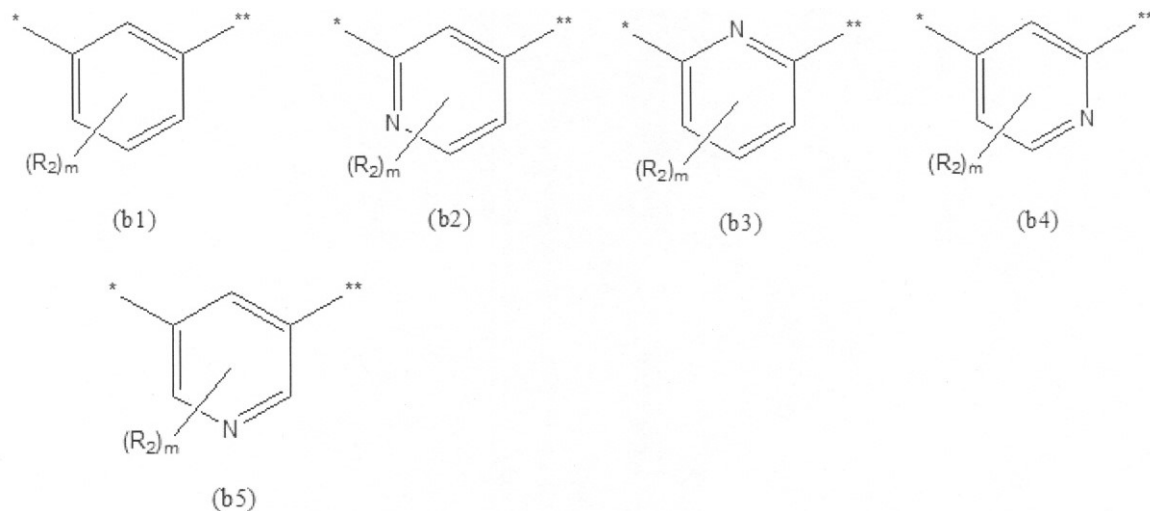
【請求項 3】

R₁ がアルキル又はシクロアルキル、好ましくは、メチル又はシクロプロピルである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

環 B が、式 (b 1) ~ (b 5) 及び (b 1') ~ (b 9')、式 (b 1) ~ (b 5) :

【化 10】



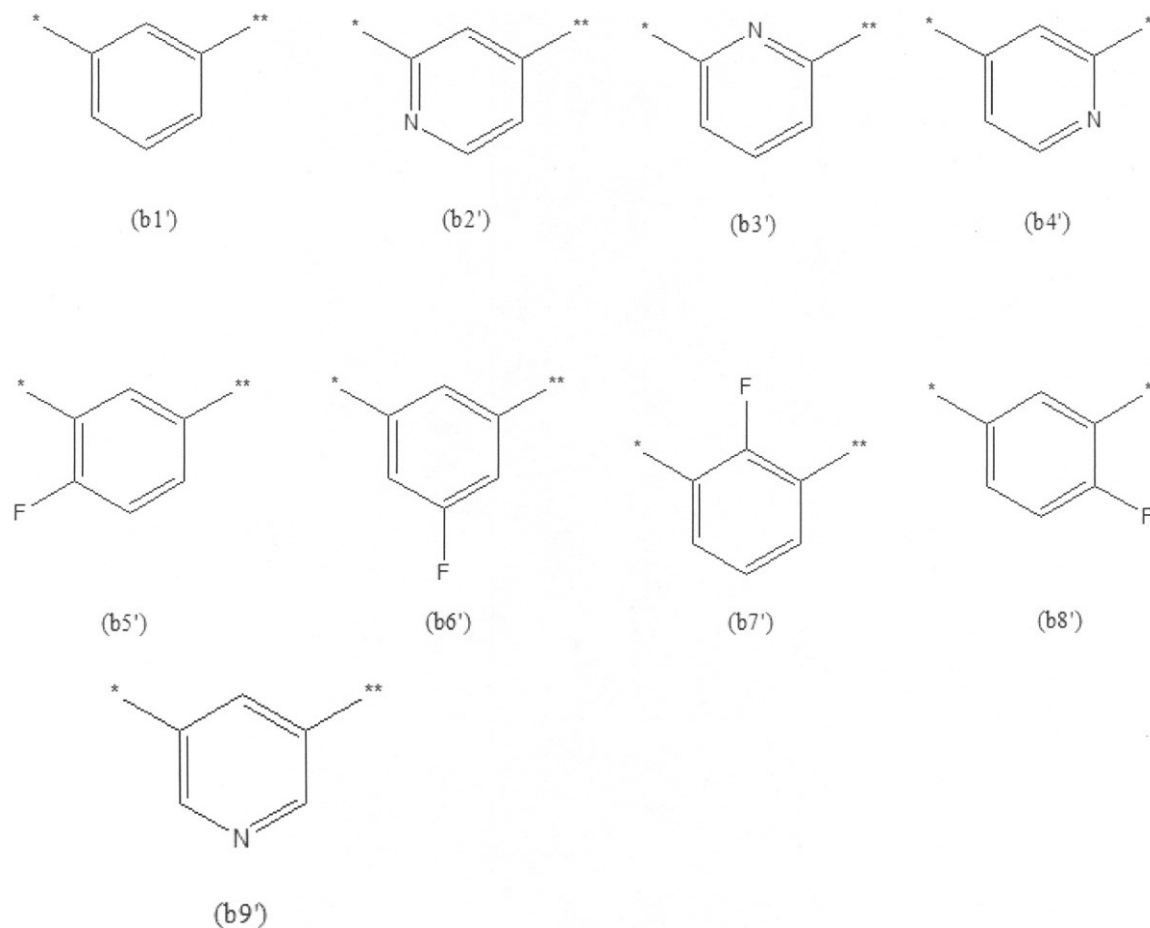
(式中、

* は環 A への結合位置を表し；

* * は式 (I) の $-O(CHR_4)-$ 部分への結合位置を表し； R_2 及び m は、請求項 1 で定義されているとおりである)

式 (b1') ~ (b9')：

【化 11】



(式中、

* は環 A への結合位置を表し；

* * は式 (I) の $-O(CHR_4)-$ 部分への結合位置を表す)

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

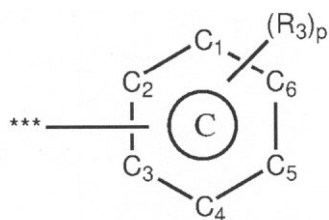
R_2 が H 又は F である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

環 C が、式 (c a)、(c b)、(c c)、(c 1) ～ (c 4)、(c 1') ～ (c 6')

式 (c a) :

【化 1 2】



(ca)

(式中、

【化 1 3】



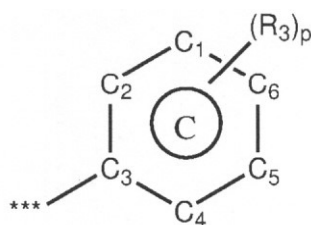
は芳香環系を表し；

*** は式 (I) の $-O(CHR_5)-$ 部分への結合位置を表し；

C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 及び C_6 は、独立して、C、CH 又は N から選択され；
 R_3 及び p は、請求項 1 で定義されているとおりである)

式 (c b) :

【化 1 4】



(cb)

(式中、

【化 1 5】



は芳香環系を表し；

*** は式 (I) の $-O(CHR_5)-$ 部分への結合位置を表し；

C_1 及び C_2 は、独立して、C、CH 又は N であり；

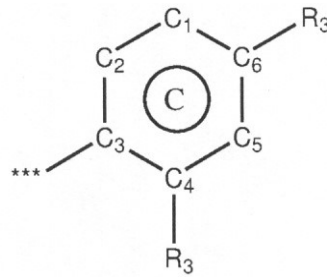
C_4 、 C_5 及び C_6 は、C 又は CH であり；

C_3 は C であり；

R_3 及び p は、請求項 1 で定義されているとおりである)

式 (c c) :

【化 1 6】



(cc)

(式中、

【化 1 7】

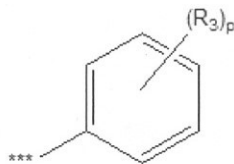


は芳香環系を表し；

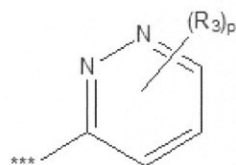
*** は式 (I) の $-O(CHR_5)-$ 部分への結合位置を表し； C_1 及び C_2 は、独立して、CH 又は N であり； C_5 は CH であり； C_3 、 C_4 及び C_6 は C であり； R_3 は請求項 1 で定義されているとおりである)

式 (c 1) ~ (c 4)：

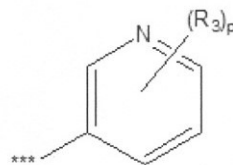
【化 1 8】



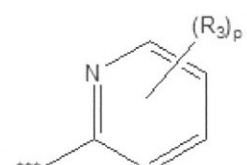
(c1)



(c2)



(c3)



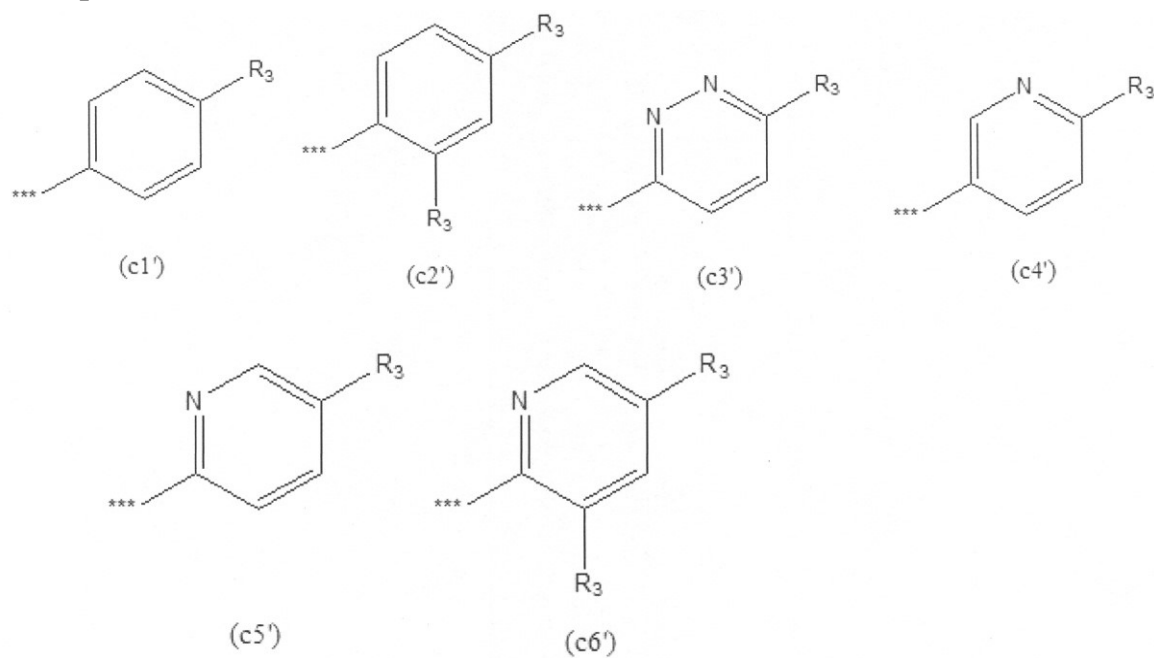
(c4)

(式中、

*** は式 (I) の $-O(CHR_5)-$ 部分への結合位置を表し； R_3 及び p は、請求項 1 で定義されているとおりである)

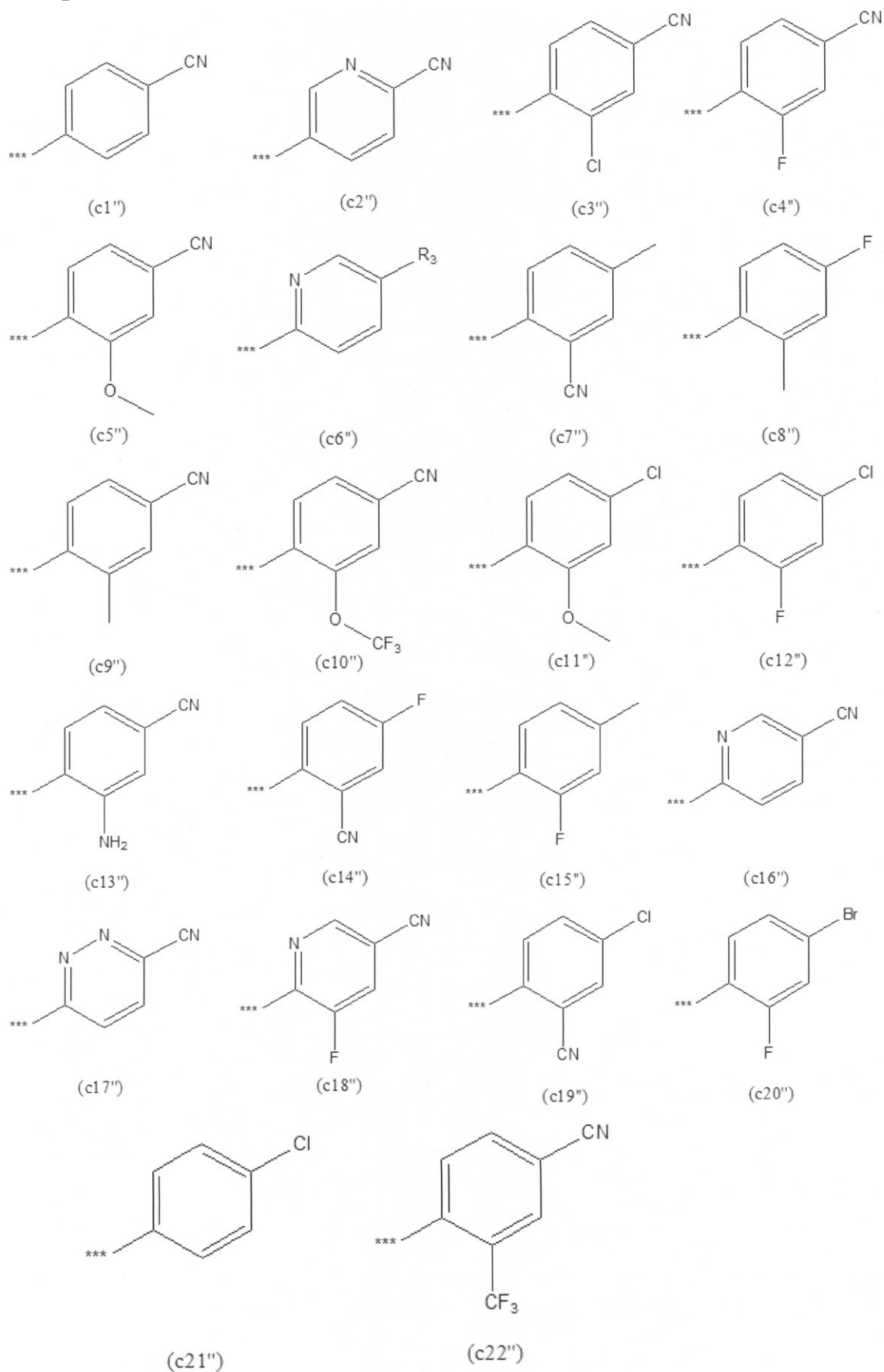
式 (c 1') ~ (c 6')：

【化 1 9】



(式中、
 * * * は式 (I) の $-O(CHR_5)-$ 部分への結合位置を表し；
 R_3 は請求項 1 で定義されているとおりである)
 式 (c 1 ' ') ~ (c 2 2 ' ') ；

【化 20】



(式中、***は式(I)の $-O(CHR_5)-$ 部分への結合位置を表す)
 からなる群から選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

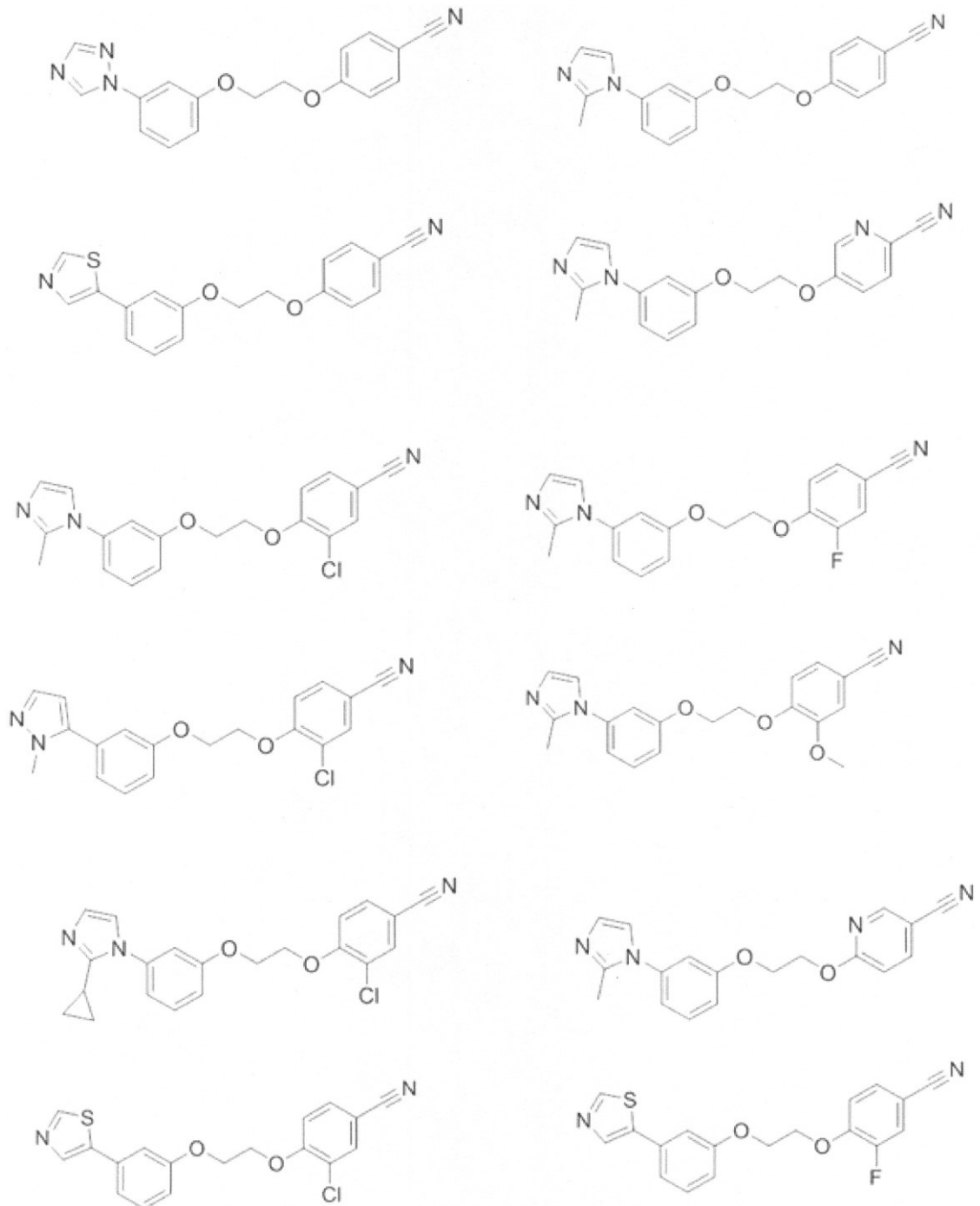
R₃ は、ハロゲン、-CN、アルコキシ、アミノ、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ又はアルキル、好ましくは、フルオロ、クロロ、プロモ、-CN、メトキシ、メチル、-NH₂、-OCF₃、CF₃又はCHF₂である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

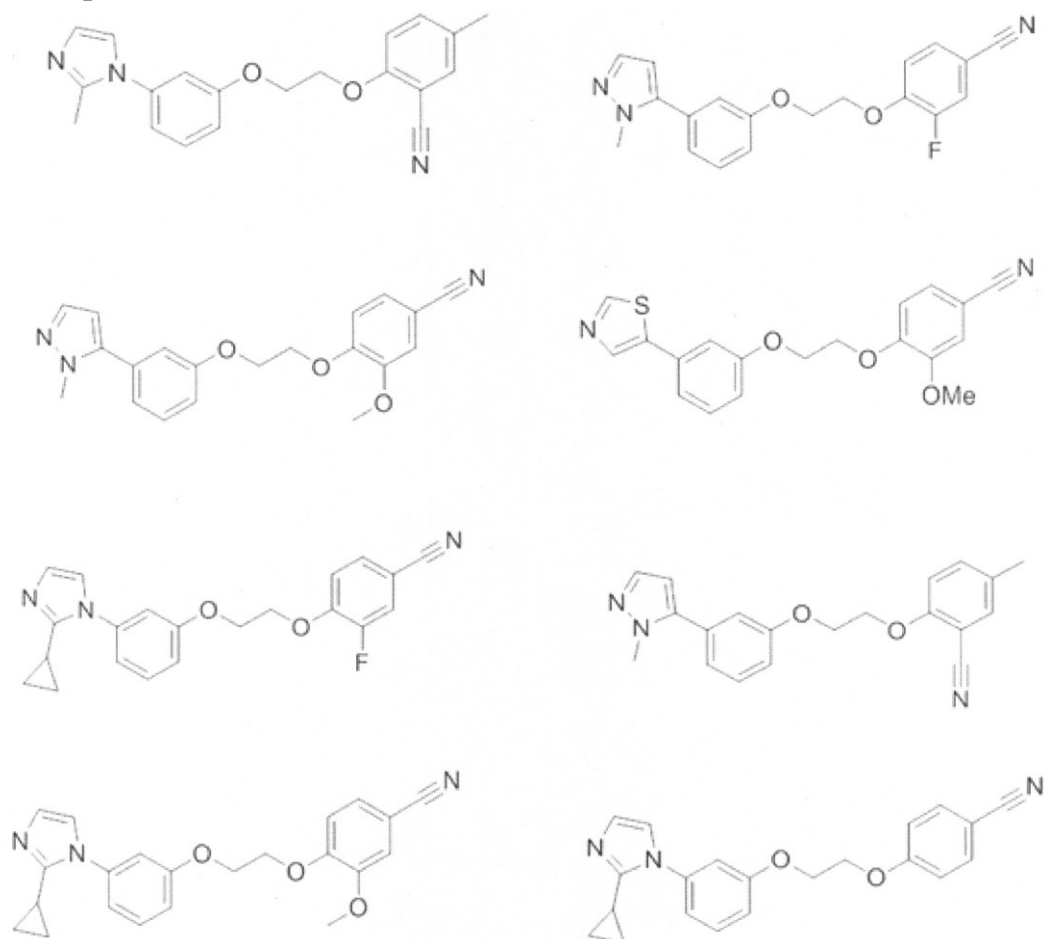
R₄ 及び R₅ は、独立して、H又はアルキル、好ましくは、R₄ 及び R₅ は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル又はブチル、より好ましくは、R₄ 及び R₅ はH、R₄ はHでR₅ はメチル、R₄ はメチルでR₅ はH、又は、R₄ はメチルでR₅ はメチルである、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

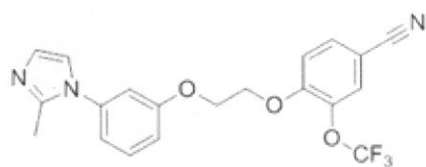
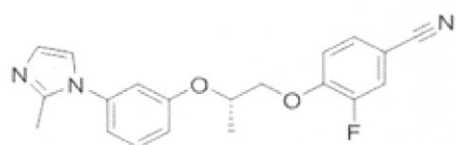
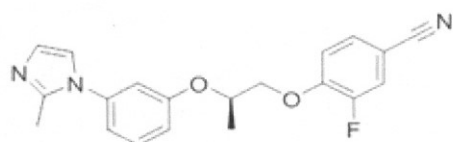
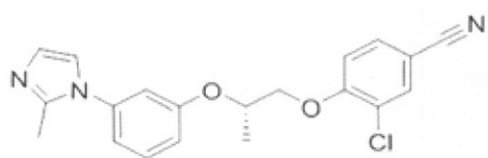
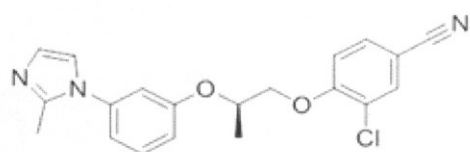
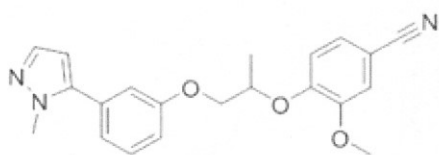
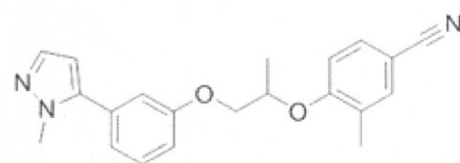
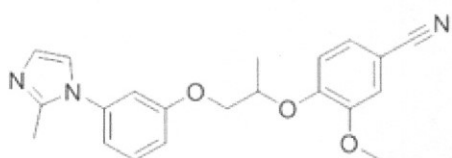
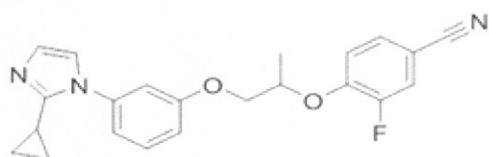
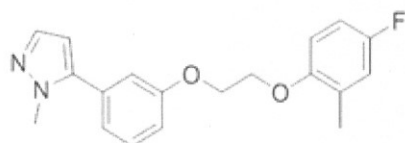
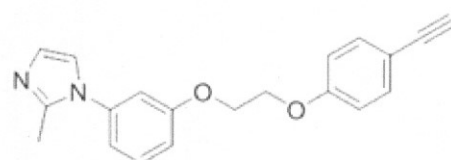
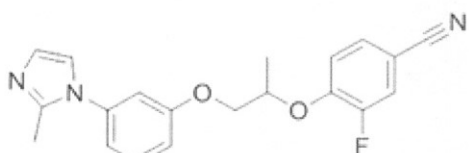
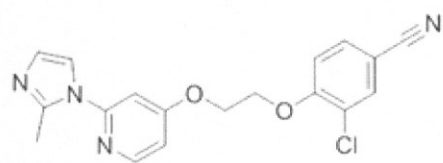
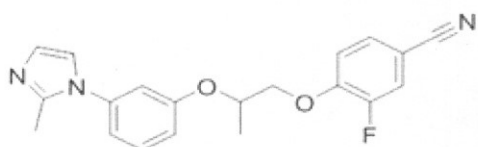
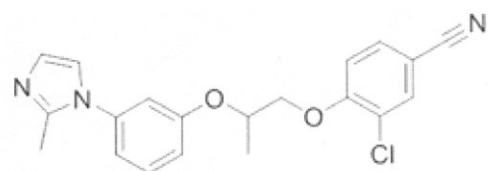
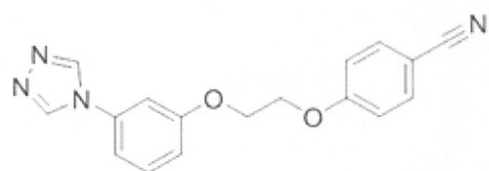
【化21-1】



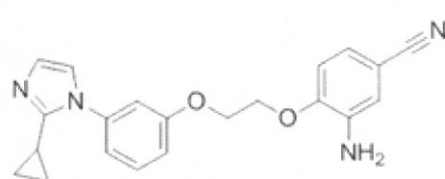
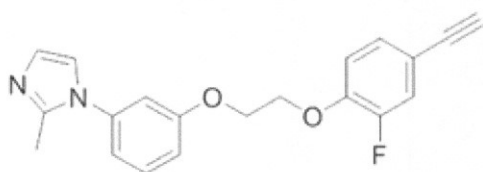
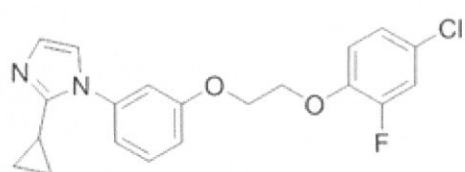
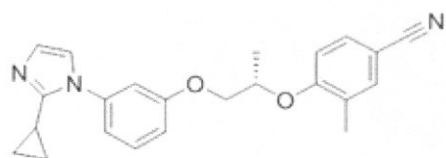
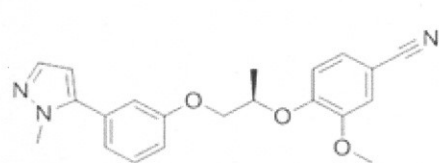
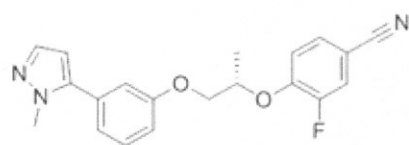
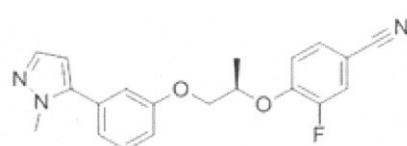
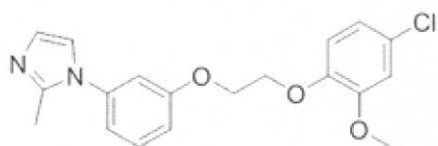
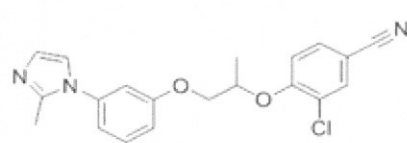
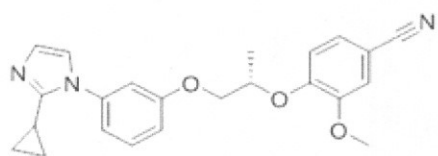
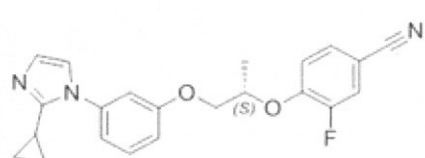
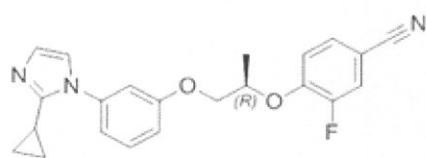
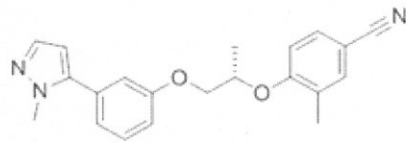
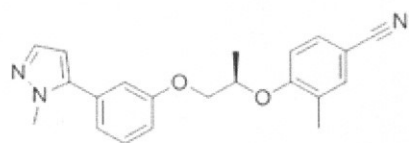
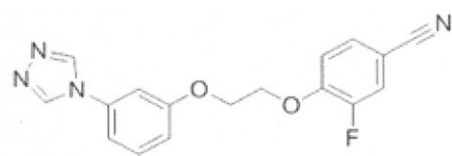
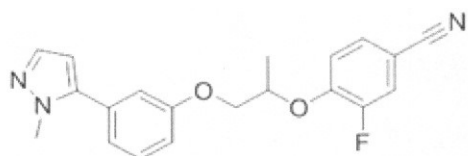
【化 2 1 - 2】



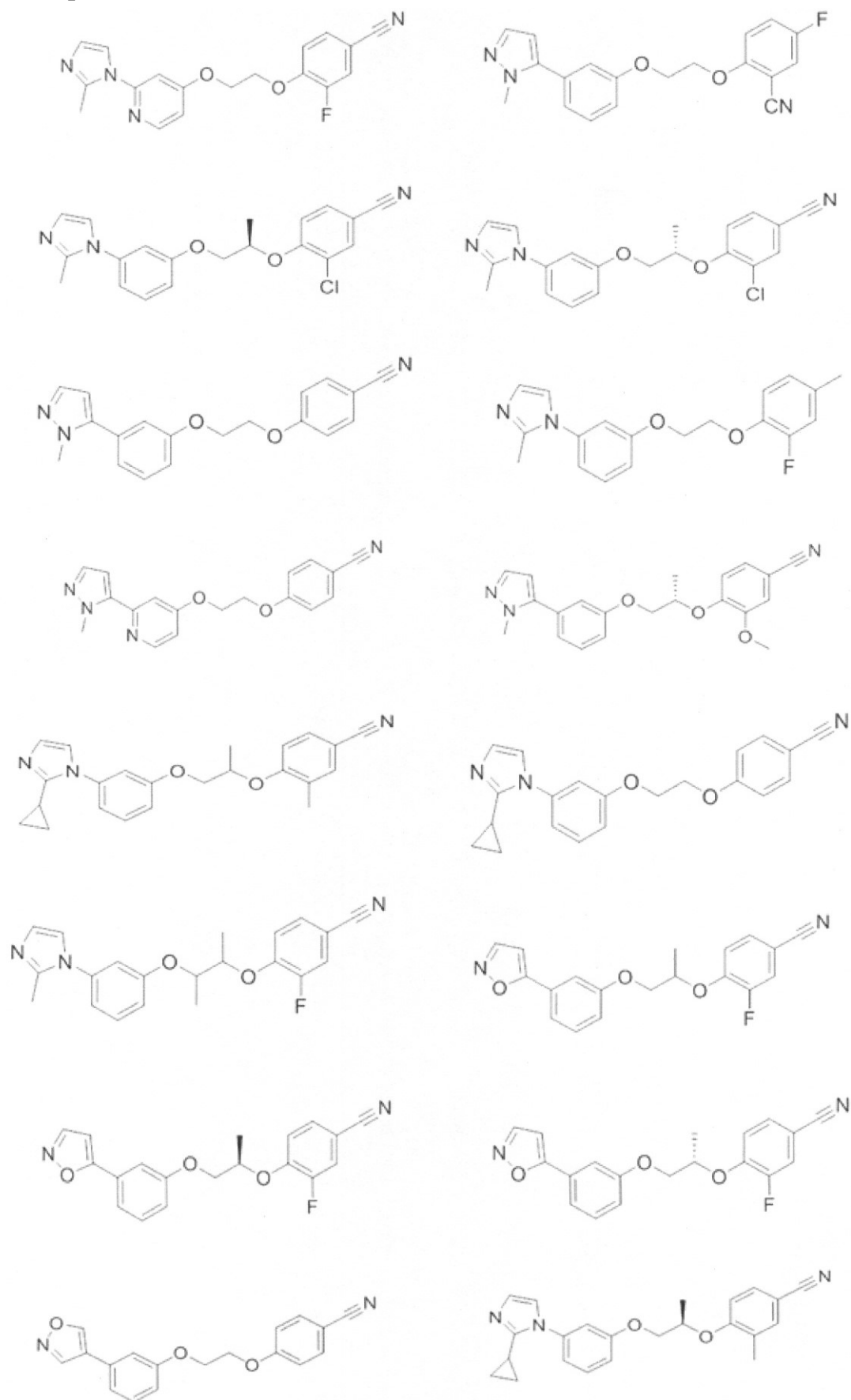
【化 2 1 - 3】



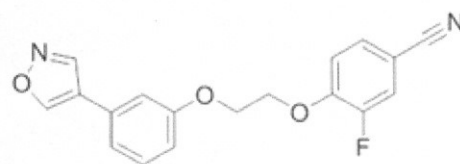
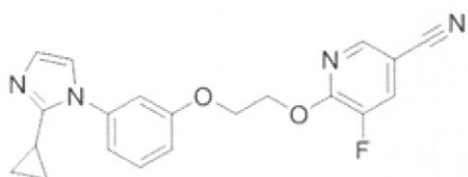
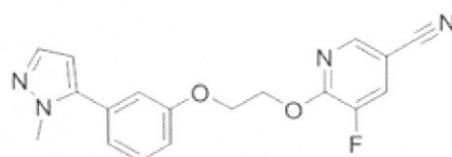
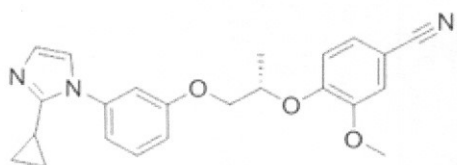
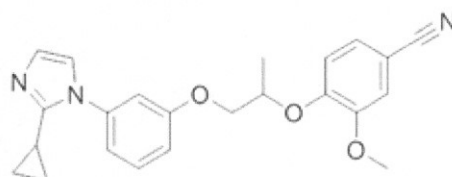
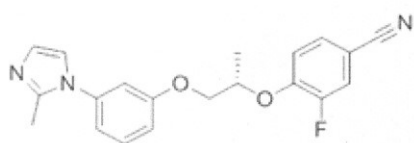
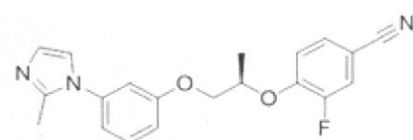
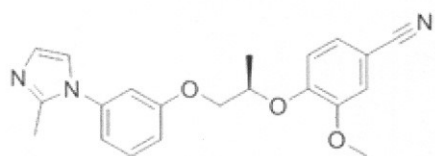
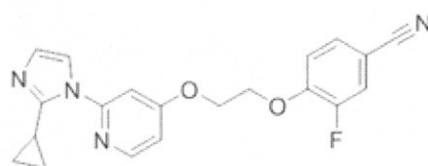
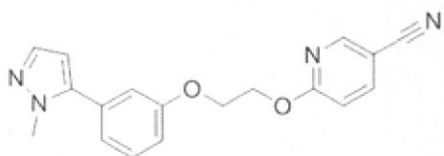
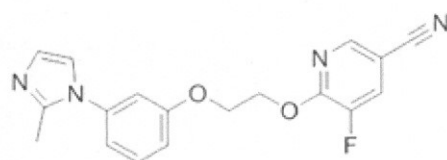
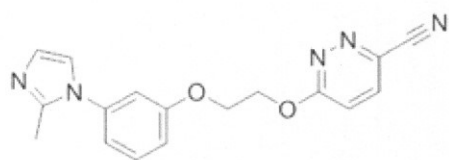
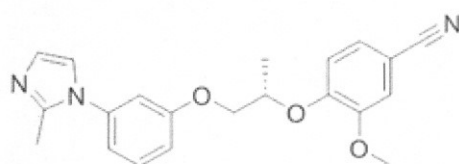
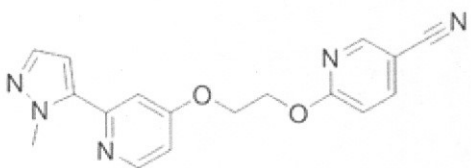
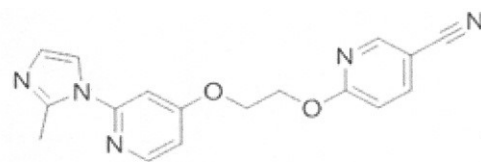
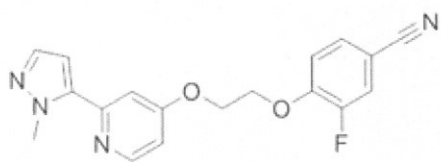
【化 2 1 - 4】



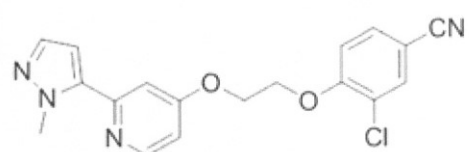
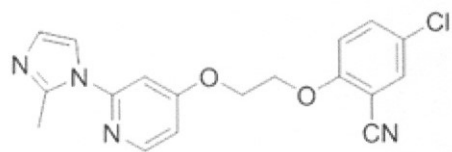
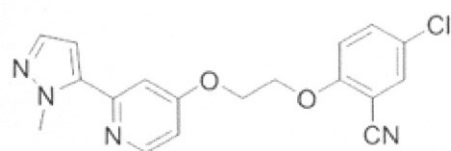
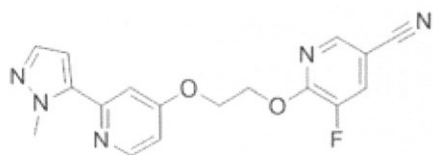
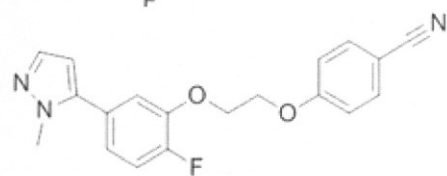
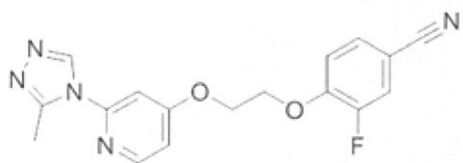
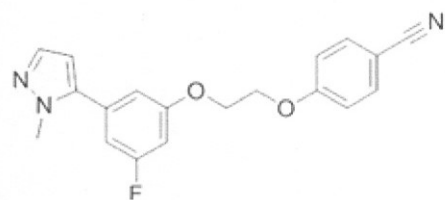
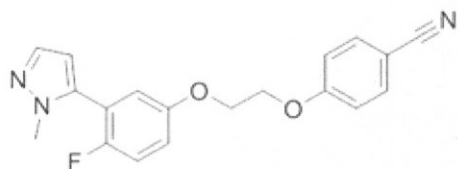
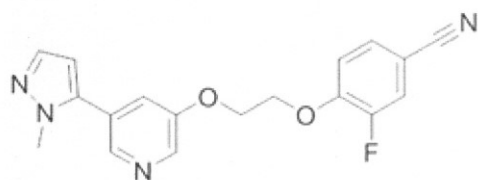
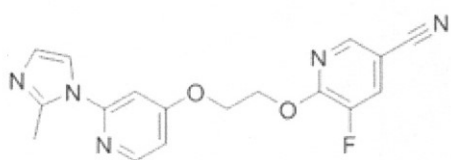
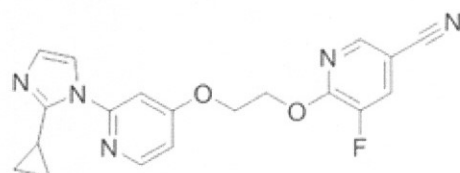
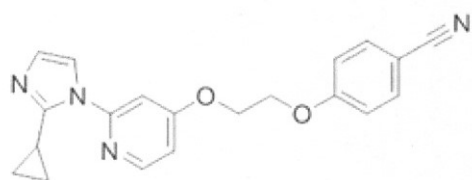
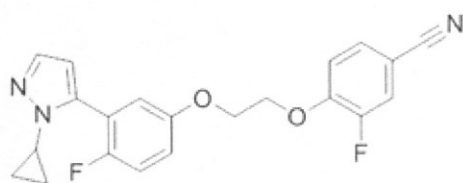
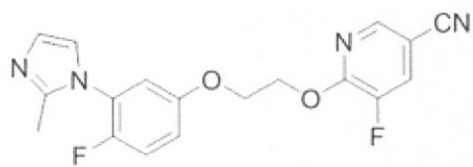
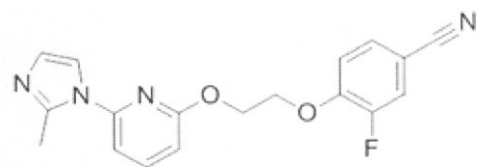
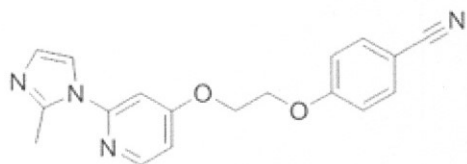
【化 2 1 - 5】



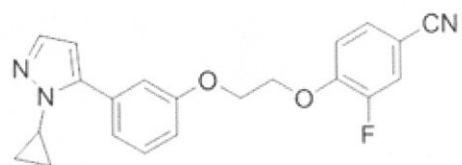
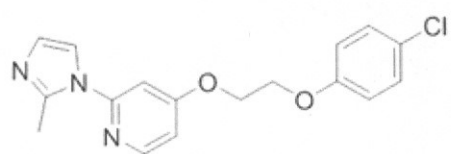
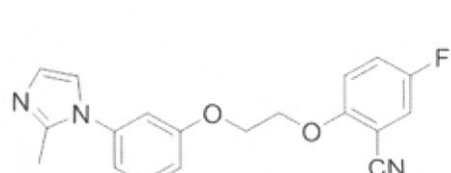
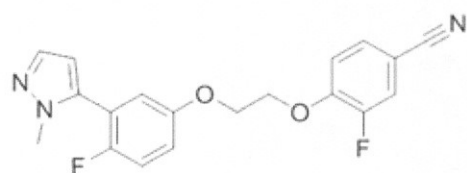
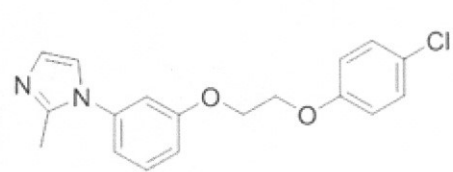
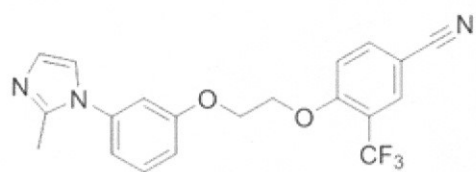
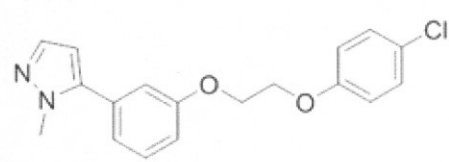
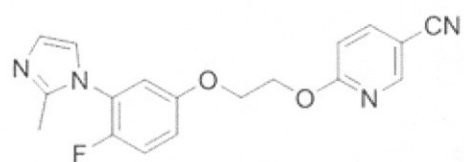
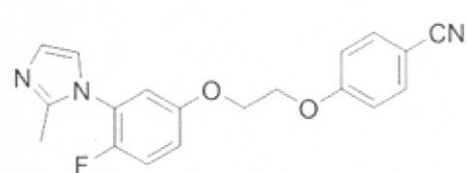
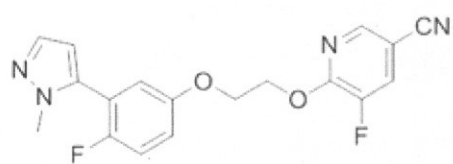
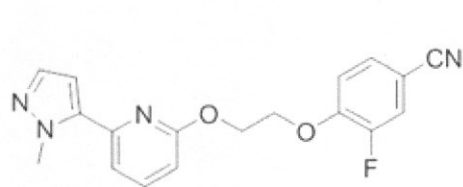
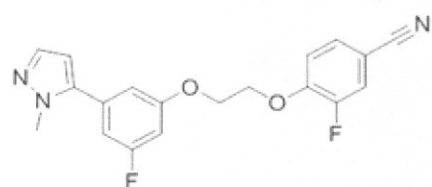
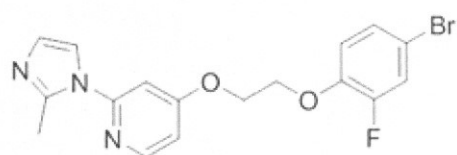
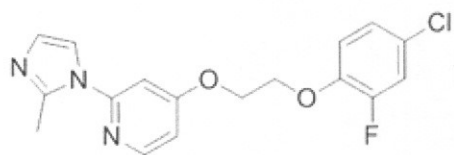
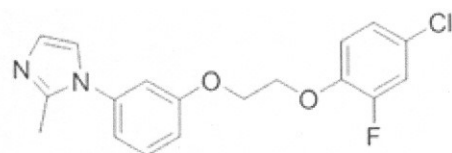
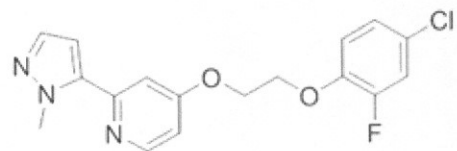
【化 2 1 - 6】



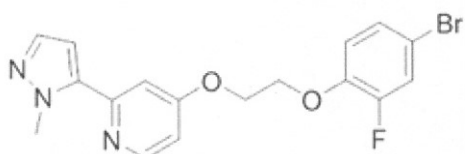
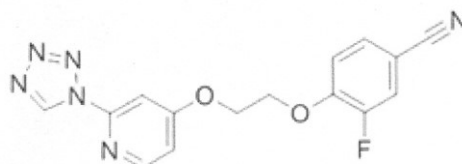
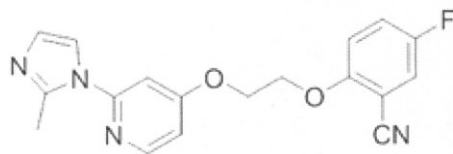
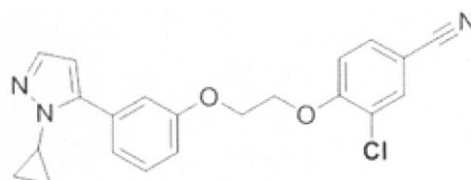
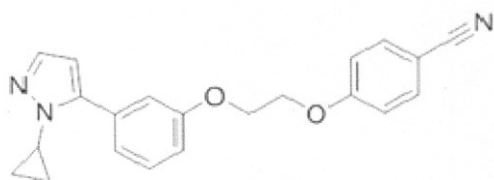
【化 2 1 - 7】



【化 2 1 - 8】



【化 2 1 - 9】



からなる群から選択される、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 11】

治療に使用するための、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

ガン、早老症及び／又は I C M T 関連疾患の治療及び／又は予防に使用するための、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記 I C M T 関連疾患は、ガン、早期老化、ハッチンソン・ギルフォード早老症候群（H G P S）、変異 R a s の異常活性化に関連するガン、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌又は白血病である、請求項 12 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ。

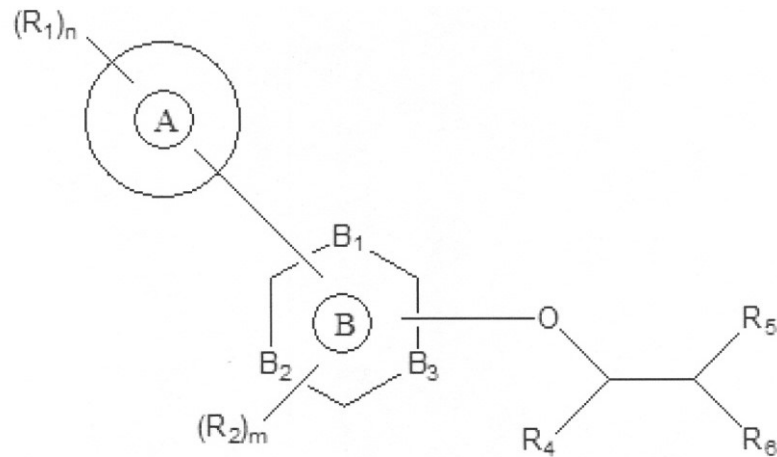
【請求項 14】

I C M T に対する I C ₅₀ が約 5 μ M 未満、好ましくは I C M T に対する I C ₅₀ が約 0.001 μ M ～ 5 μ M である、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

(a) 式 (I I I) :

【化 2 2】

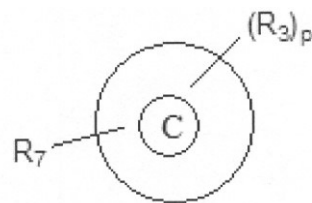


(III)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 n 及び m は、請求項 1 で定義されているとおりであり、 R_6 は脱離基である)

の化合物を、有機溶媒中、塩基の存在下で、式 (I V) :

【化 2 3】

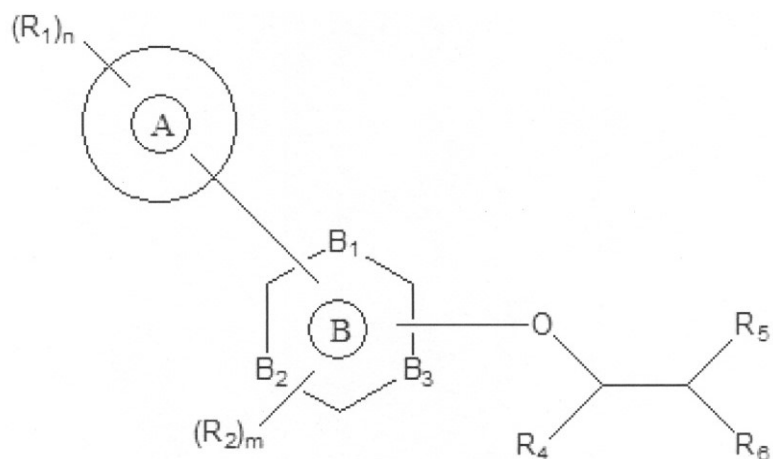


(IV)

(式中、 R_3 及び p は請求項 1 で定義されているとおりであり、 R_7 は $-OH$ である)
の化合物と反応させるか、又は

(b) 式 (I I I) :

【化 2 4】

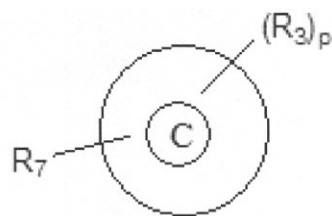


(III)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 n 及び m は、請求項 1 で定義されているとおりであり、 R_6 は OH 又はアルコキシドである)

の化合物を、有機溶媒中、塩基の存在下で、式 (I V) :

【化 2 5】



(IV)

(式中、 R_3 及び p は請求項 1 で定義されているとおりであり、 R_7 はハロゲンである) の化合物と反応させることを含む、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を製造する方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0706

【補正方法】変更

【補正の内容】

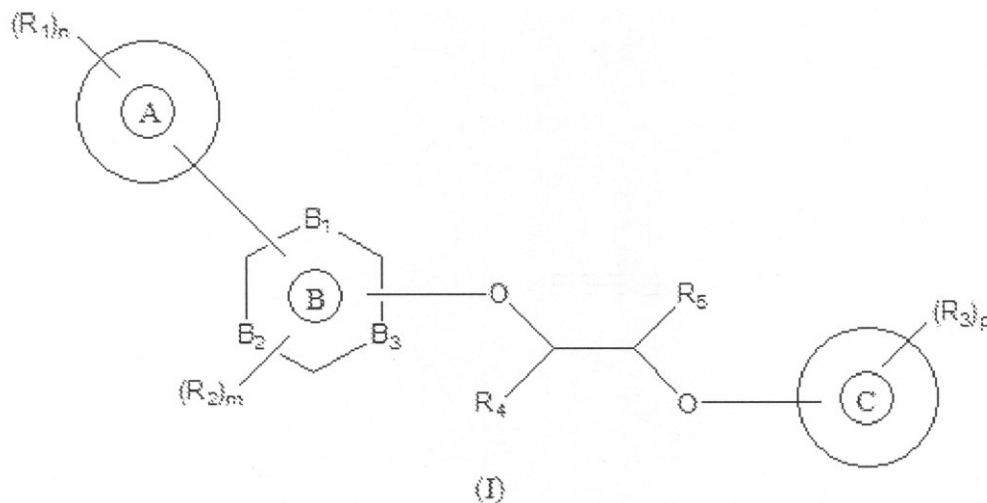
【0706】

この明細書を読んだ後、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することのない本発明の様々な他の修正及び適応は当業者にとって明らかであり、すべてのそのような修正及び適応は特許請求の範囲に含まれることが意図されている。

以下に、出願当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1] 以下の式 (I) :

【化 1 9 1】



(I)

(式中、

【化 1 9 2】



は芳香環系を表し；

環 A は、任意に 1 ～ 4 の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい 5 又は 6 員炭素環系であり；

B_1 、 B_2 及び B_3 は、独立して C、CH 又は N から選択され；

環 C は、任意に 1 ～ 3 の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい 5 又は 6 員炭素環系であり；

R_1 、 R_2 及び R_3 は、独立して、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、場合により置換され

たアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール、若しくは場合により置換されたヘテロアリールから選択され；

R_4 及び R_5 は、独立して H 又は脂肪族から選択され；

n は 0 から 5 までの整数であり（ここで、 n が 1 以上である場合、環 A の各 R_1 は同じであっても異なってもよい）；

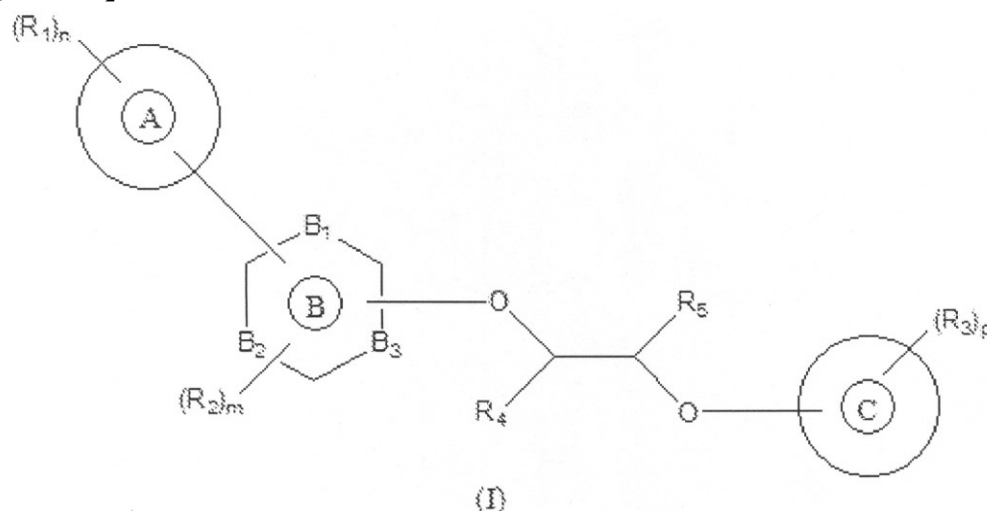
m は 0 から 4 までの整数であり（ここで、 m が 1 以上である場合、環 B の各 R_2 は同じであっても異なってもよい）；

p は 0 から 5 までの整数である（ここで、 p が 1 以上である場合、環 C の各 R_3 は同じであっても異なってもよい））

を有する化合物、及び／又は、その互変異性体、鏡像異性体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩。

[2] 以下の式 (I)：

【化 193】



(式中、

【化 194】



は芳香環系を表し；

環 A は、任意に 1 ～ 4 の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい 5 又は 6 員炭素環系であり；

B_1 、 B_2 及び B_3 は、独立して C、CH 又は N から選択され（ここで、 B_1 、 B_2 又は B_3 の 1 つが N である場合、残りの B_1 、 B_2 又は B_3 は C 又は CH である）；

環 C は、任意に 1 ～ 3 の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい 5 又は 6 員炭素環系であり；

R_1 は、存在しないか、又は、H、OH、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール、若しくは場合により置換されたヘテロアリールから選択され；

R_2 は、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ

、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール、若しくは場合により置換されたヘテロアリールから選択され；

R_3 は、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、若しくは場合により置換されたアリールから選択され；

R_4 及び R_5 は、独立してH又は脂肪族から選択され；

n は0から5までの整数であり（ここで、 n が1以上である場合、環Aの各 R_1 は同じであっても異なっているもよい）；

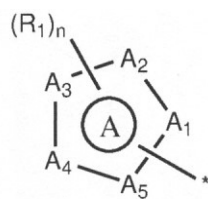
m は0から4までの整数であり（ここで、 m が1以上である場合、環Bの各 R_2 は同じであっても異なっているもよく、かつ、 R_2 がハロゲンである場合、 m は1である）；

p は0から5までの整数である（ここで、 p が1以上である場合、環Cの各 R_3 は同じであっても異なっているもよい））

を有する化合物、及び／又は、その互変異性体、鏡像異性体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩。

[3] 前記環Aが式 (a a)：

【化195】



(aa)

（式中、

* は環Bへの結合位置を表し、

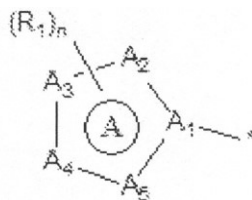
A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、独立してC、CH、N、O又はSから選択される。

）

である、[1] 又は [2] に記載の化合物。

[4] 前記環Aが式 (a b)：

【化196】



(ab)

（式中、

* は環Bへの結合位置を表し、

A_1 はN又はCであり；

A_2 はN、S、CH又はCであり；

A_3 はC、CH、N又はOであり；

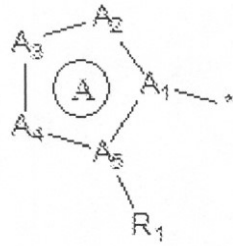
A_4 はNであり；

A_5 は C、CH、O 又は N である。）

である、[1] ~ [3] のいずれか一つに記載の化合物。

[5] 前記環 A が式 (ac) :

【化 197】



(ac)

である、[1] ~ [4] のいずれか一つに記載の化合物。

[6] 環 A は、式 (a1) ~ (a8) :

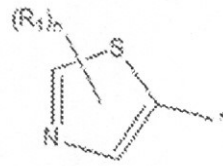
【化 198】



(a1)



(a2)



(a3)



(a4)



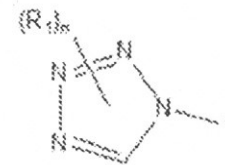
(a5)



(a6)



(a7)



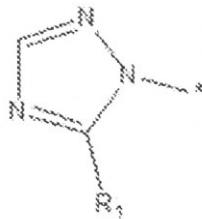
(a8)

(式中、* は環 B への結合位置を表す。)

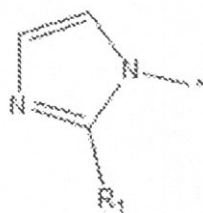
からなる群から選択される、[1] ~ [4] のいずれか一つに記載の化合物。

[7] 環 A は、式 (a1') ~ (a8') :

【化 199】



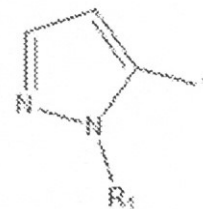
(a1')



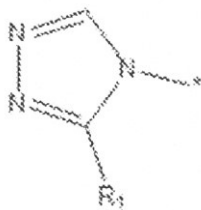
(a2')



(a3')



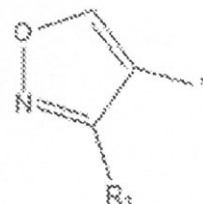
(a4')



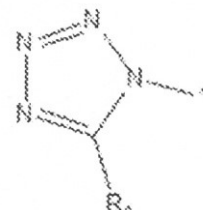
(a5')



(a6')



(a7')



(a8')

(式中、* は環 B への結合位置を表す。)

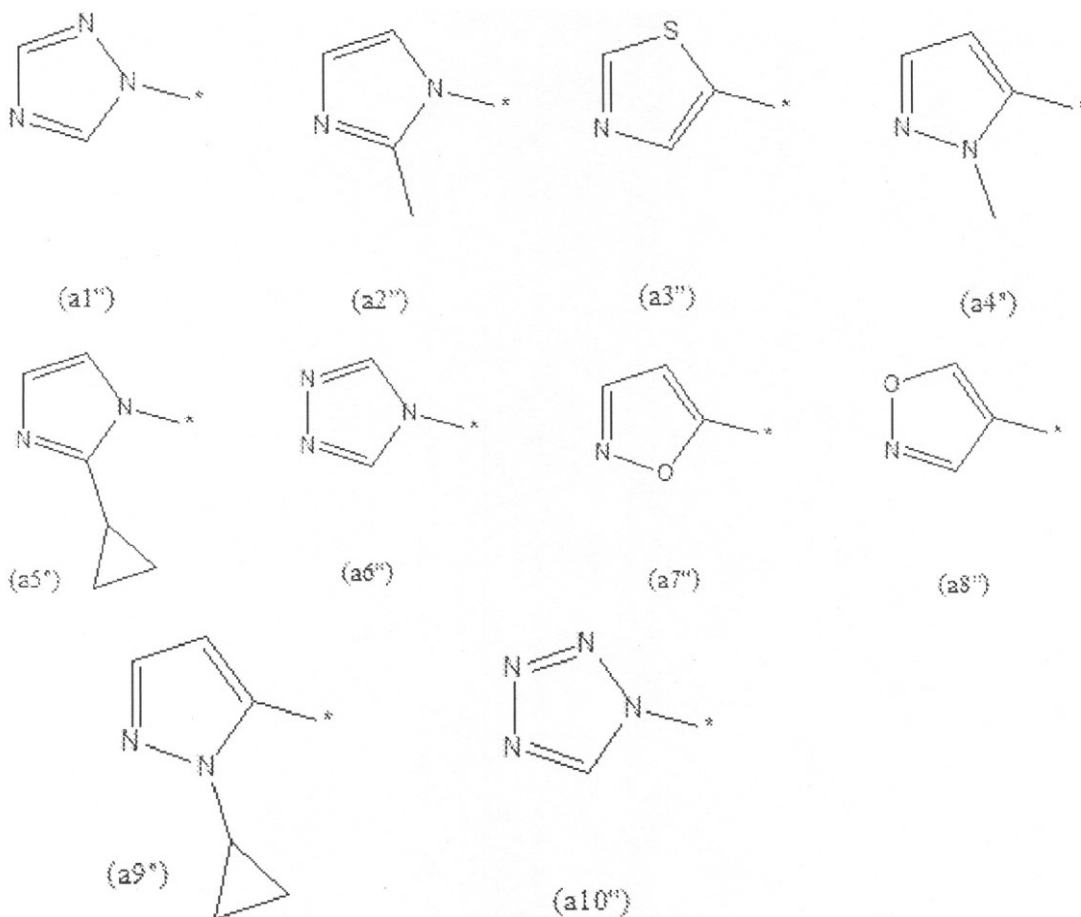
からなる群から選択される、[1]～[6]のいずれか一つに記載の化合物。

[8] R_1 がアルキル又はシクロアルキルである、[1]～[7]のいずれか一つに記載の化合物。

[9] R_1 がメチル又はシクロプロピルである、[1]～[8]のいずれか一つに記載の化合物。

[10] 環Aは、式(a1'')～(a10'')：

【化200】

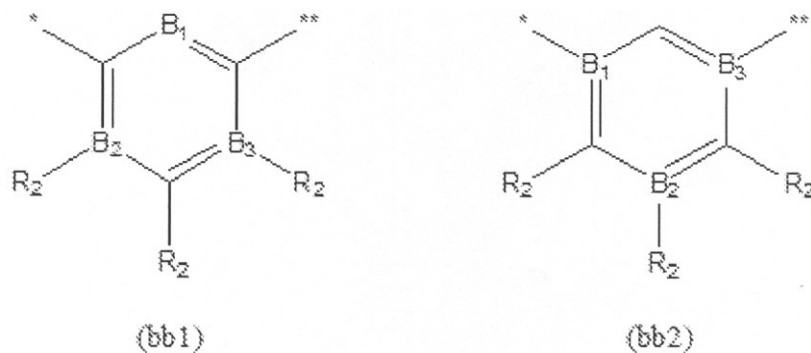


(式中、*は環Bへの結合位置を表す。)

からなる群から選択される、[1]～[9]のいずれか一つに記載の化合物。

[11] 環Bは、式(bb1)又は式(bb2)：

【化201】



(式中、

*は環Aへの結合位置を表し；

**は式(I)の $-O(CHR_4)-$ 部分への結合位置を表す。)

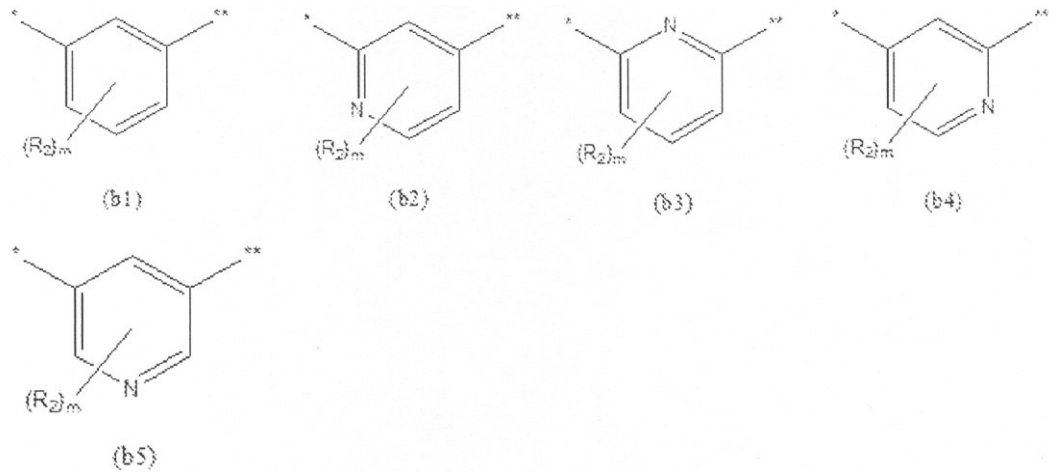
である、[1]～[10]のいずれか一つに記載の化合物。

[12] 環Aは1～4の炭素原子がヘテロ原子で置換された5員炭素環系であり；環Bは式(bb1)又は式(bb2)である、[1]～[11]のいずれか一つに記載の化合物。

物。

[1 3] 環 B は、式 (b 1) ~ (b 5) :

【化 2 0 2】

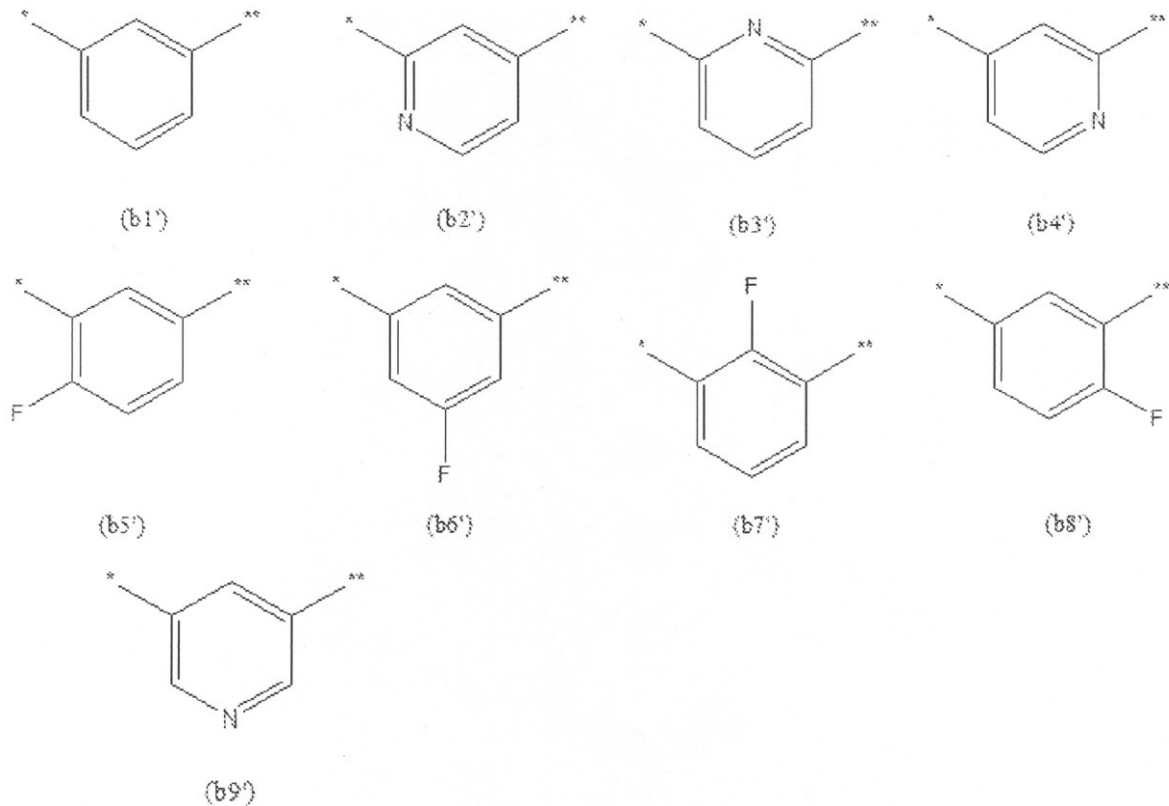


からなる群から選択される、[1] ~ [1 2] のいずれか一つに記載の化合物。

[1 4] R₁ が H 又は F である、[1] ~ [1 3] のいずれか一つに記載の化合物。

[1 5] 環 B は、式 (b 1 ') ~ (b 9 ') :

【化 2 0 3】



(式中、

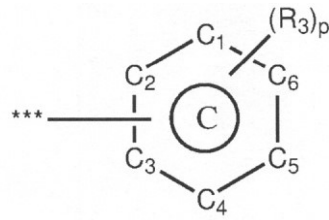
* は環 A への結合位置を表し ;

* * は式 (I) の $-O(CHR_4)-$ 部分への結合位置を表す。)

からなる群から選択される、[1] ~ [1 4] のいずれか一つに記載の化合物。

[1 6] 環 C は式 (c a) :

【化 2 0 4】



(ca)

(式中、

【化 2 0 5】



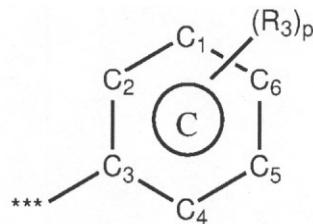
は芳香環系を表し；

*** は式 (I) の $-O(CHR_5)-$ 部分への結合位置を表し；

C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 及び C_6 は、独立して C、CH 又は N から選択される。) である、[1] ~ [15] のいずれか一つに記載の化合物。

[17] 環 C は式 (cb)：

【化 2 0 6】



(cb)

(式中、

【化 2 0 7】



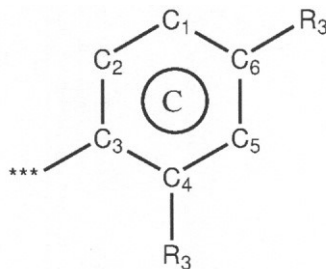
は芳香環系を表し；

*** は式 (I) の $-O(CHR_5)-$ 部分への結合位置を表し； C_1 及び C_2 は、独立して、C、CH 又は N であり； C_4 、 C_5 及び C_6 は、C 又は CH であり； C_3 は C である。)

である、[1] ~ [16] のいずれか一つに記載の化合物。

[18] 環 C は式 (cc)：

【化 2 0 8】



(cc)

(式中、

【化 2 0 9】



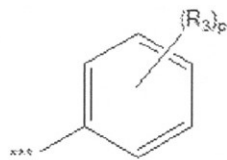
は芳香環系を表し；

*** は式 (I) の $-O(CHR_5)-$ 部分への結合位置を表し； C_1 及び C_2 は、独立して、CH 又は N であり； C_5 は CH であり； C_3 、 C_4 及び C_6 は C である。）

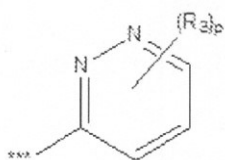
である、[1] ~ [17] のいずれか一つに記載の化合物。

[19] 環 C は、式 (c1) ~ (c4)：

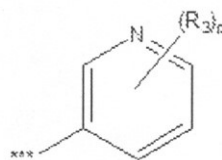
【化 2 1 0】



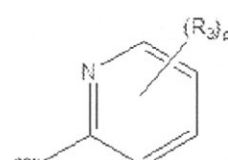
(c1)



(c2)



(c3)

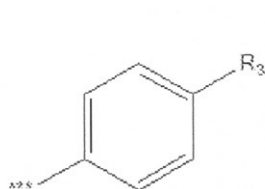


(c4)

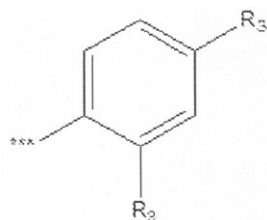
からなる群から選択される、[1] ~ [18] のいずれか一つに記載の化合物。

[20] 環 C は、式 (c1') ~ (c6')：

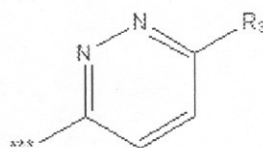
【化 2 1 1】



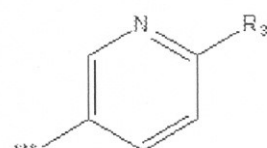
(c1')



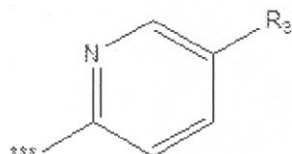
(c2')



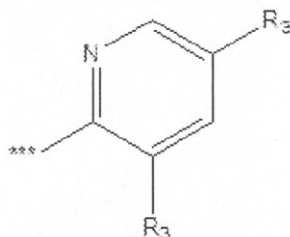
(c3')



(c4')



(c5')



(c6')

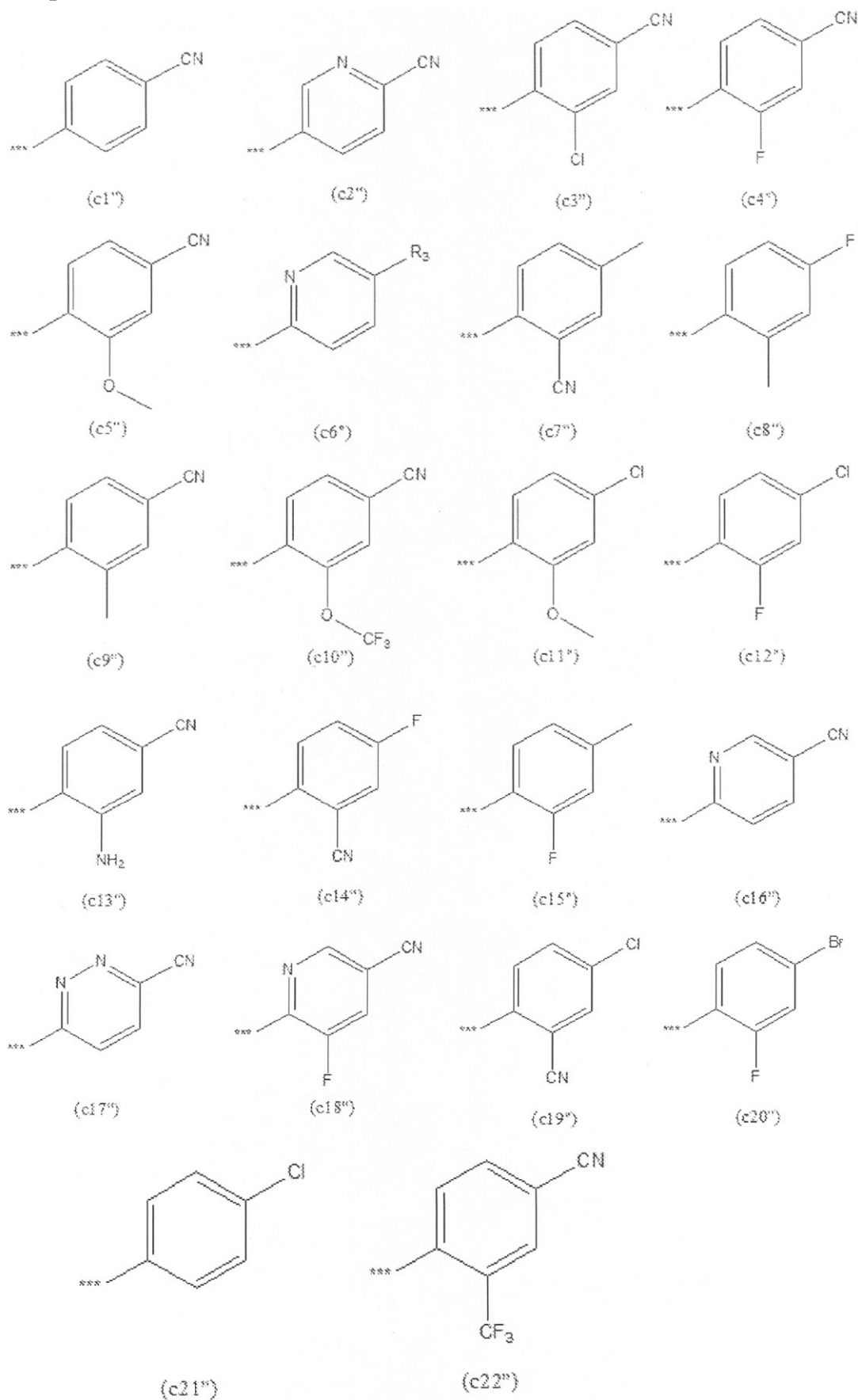
(式中、*** は式 (I) の $-O(CHR_5)-$ 部分への結合位置を表す。)

からなる群から選択される、[1] ~ [19] のいずれか一つに記載の化合物。

[21] R_3 は、ハロゲン、 $-CN$ 、アルコキシ、アミノ、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ又はアルキルである、[1] ~ [20] のいずれか一つに記載の化合物。[22] R_3 は、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $-CN$ 、メトキシ、メチル、 $-NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 CF_3 又は CHF_2 である、[1] ~ [21] のいずれか一つに記載の化合物。

[23] 環 C は、式 (c1'') ~ (c22'')：

【化 2 1 2】



(式中、***は式(I)の $-O(CHR_5)-$ 部分への結合位置を表す。)

からなる群から選択される、[1]～[22]のいずれか一つに記載の化合物。

[24] R_4 及び R_5 は、独立して、H又はアルキルである、[1]～[23]のい

れか一つに記載の化合物。

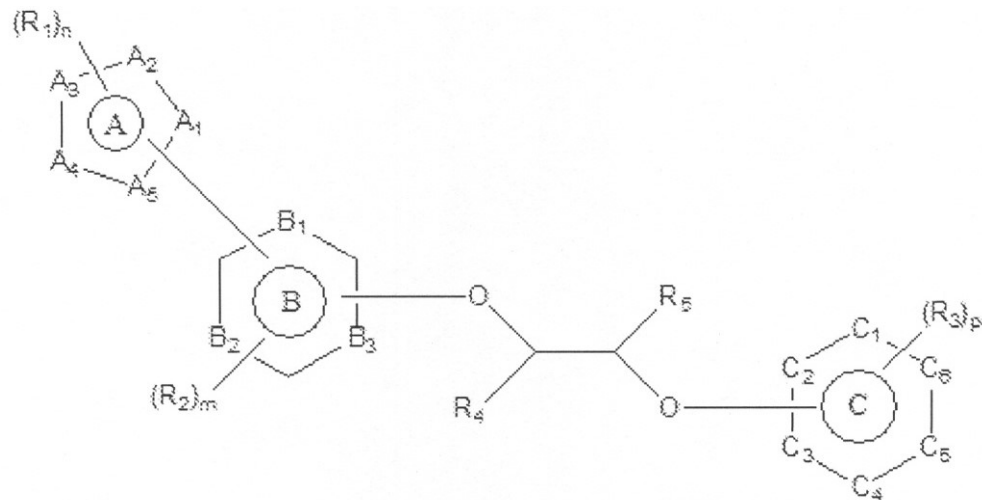
[25] R_4 及び R_5 は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル又はブチルである、[1]～[24]のいずれか一つに記載の化合物。

[26] R_4 及び R_5 はH、 R_4 はHで R_5 はメチル、 R_4 はメチルで R_5 はH、又は、 R_4 はメチルで R_5 はメチルである、[1]～[25]のいずれか一つに記載の化合物

。

[27] 以下の式 (IA) :

【化213】



(IA)

(式中、

【化214】



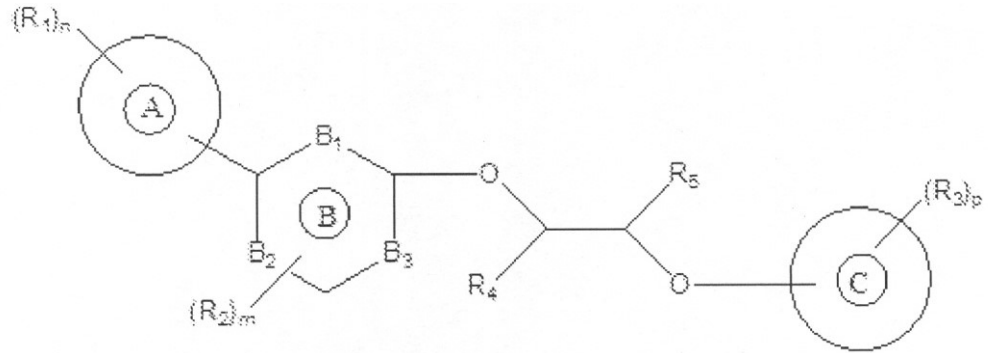
は芳香環系を表し；

A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 R_1 、 n 、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 R_2 、 m 、 R_4 、 R_5 、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 R_3 及び p は、[1]～[26]のいずれか一つで定義されているとおりである。)。

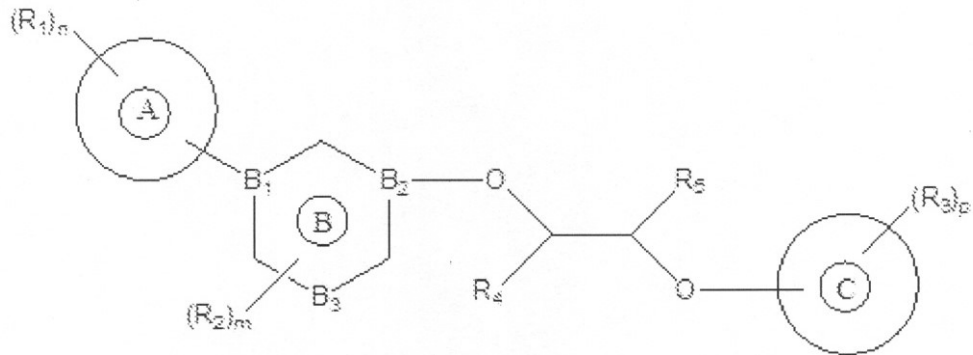
を有する、[1]又は[2]に記載の化合物、及び／又は、その互変異性体、鏡像異性体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩。

[28] 以下の式 (IE) 又は式 (IF) :

【化 2 1 5】



(IE)



(IF)

(式中、

【化 2 1 6】



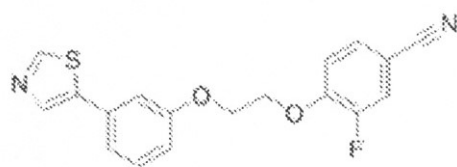
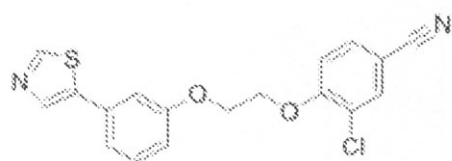
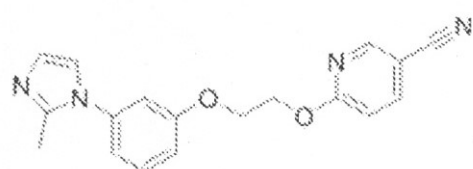
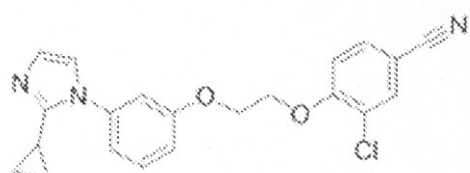
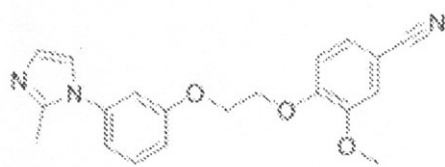
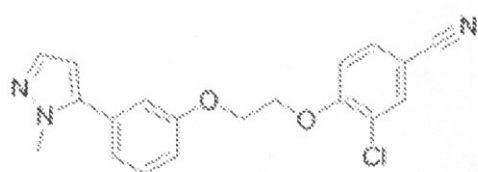
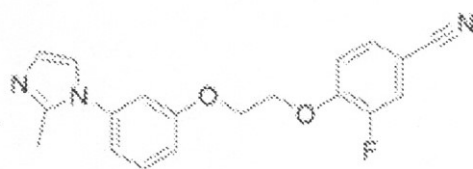
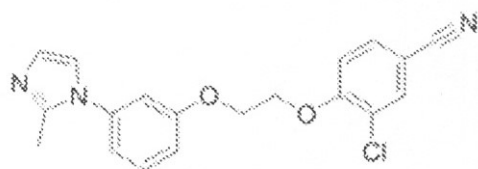
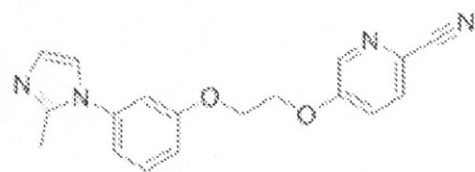
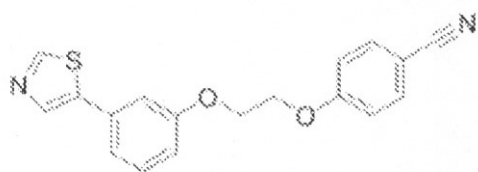
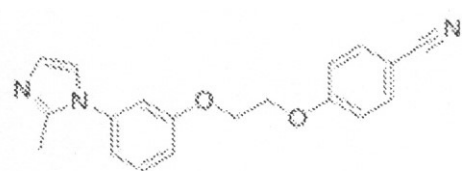
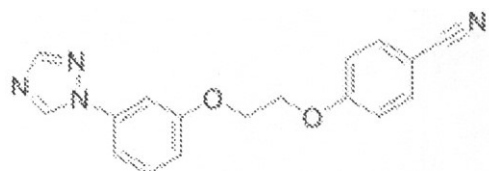
は芳香環系を表し；

A₁、A₂、A₃、A₄、A₅、R₁、n、B₁、B₂、B₃、R₂、m、R₄、R₅、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、R₃及びpは、[1]～[27]のいずれか一つで定義されているとおりである。）

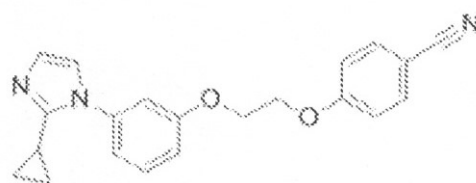
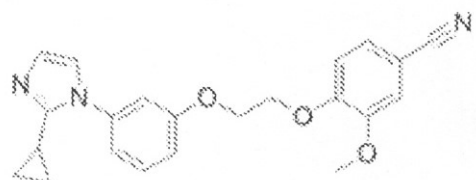
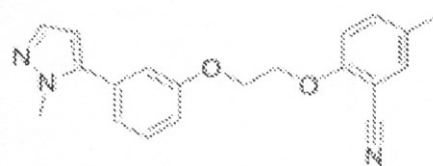
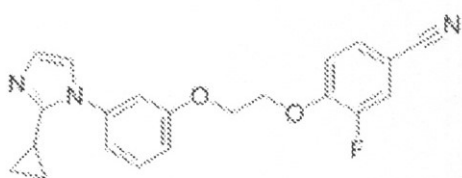
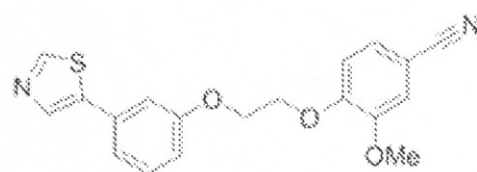
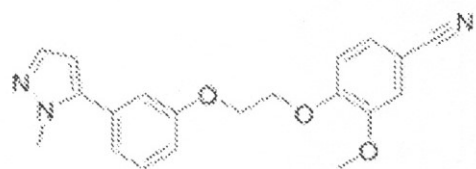
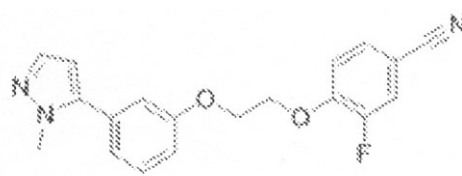
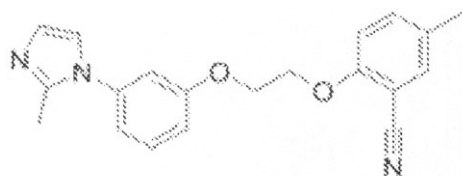
を有する、[1]又は[2]に記載の化合物、及び／又は、その互変異性体、鏡像異性体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩。

[2 9]

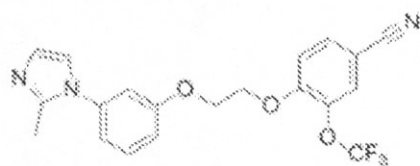
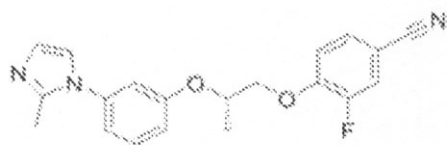
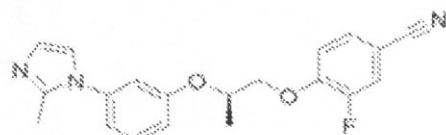
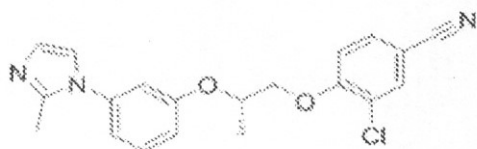
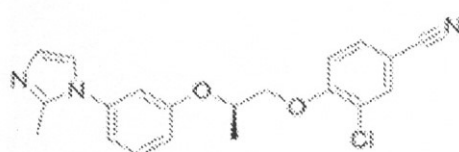
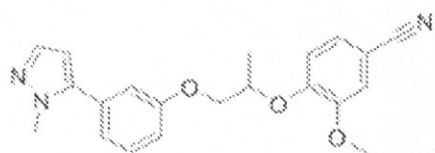
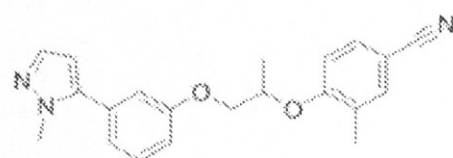
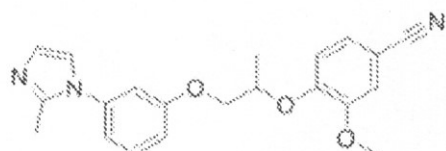
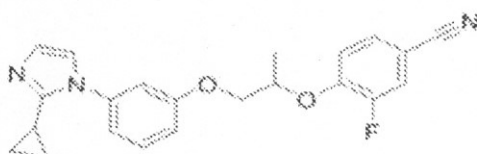
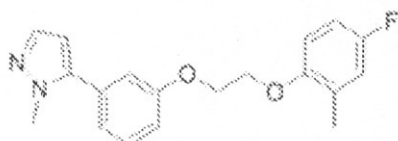
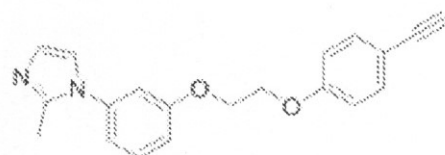
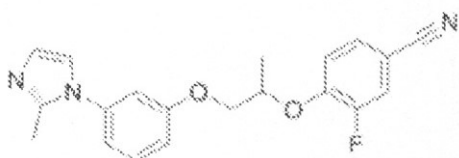
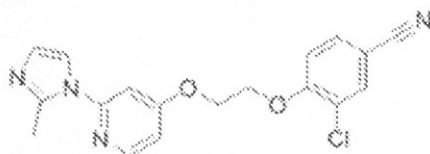
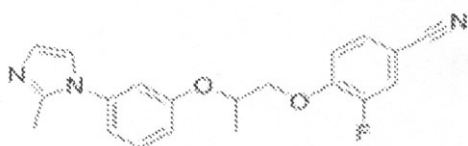
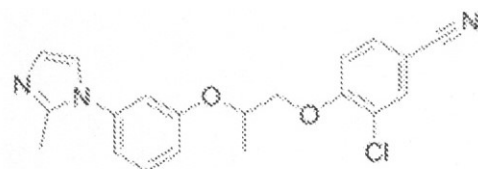
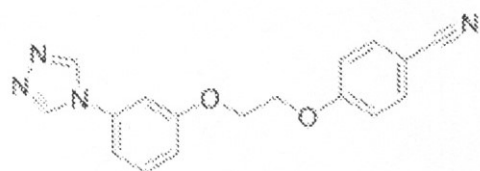
【化 2 1 7 - 1】



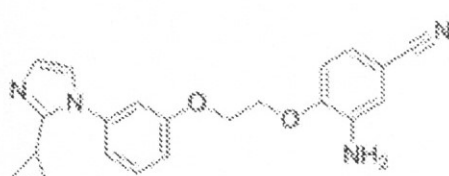
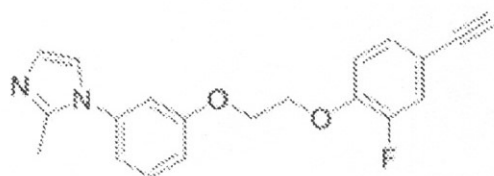
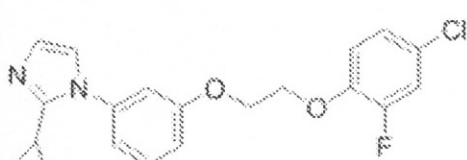
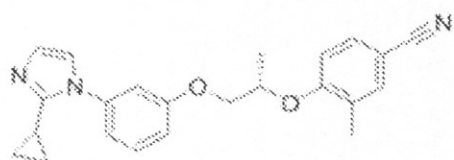
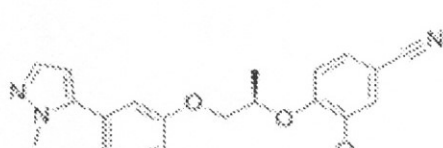
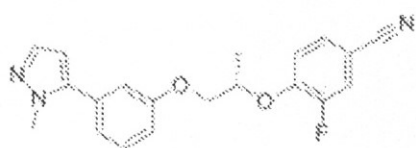
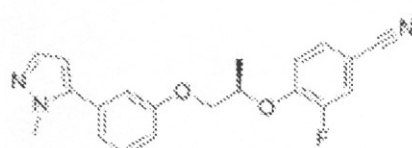
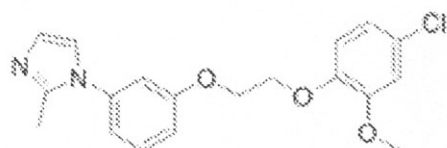
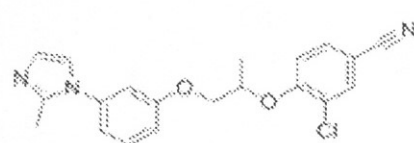
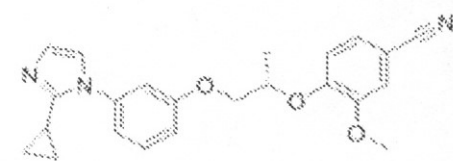
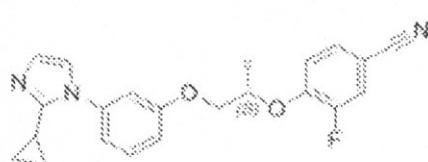
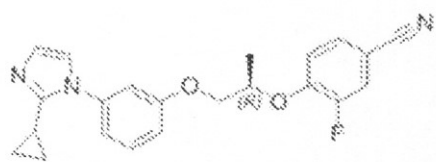
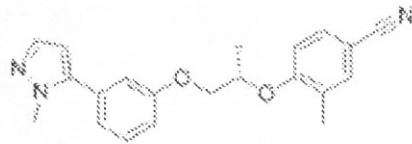
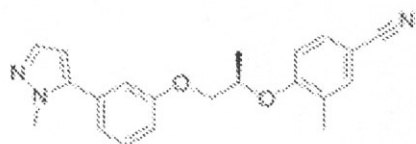
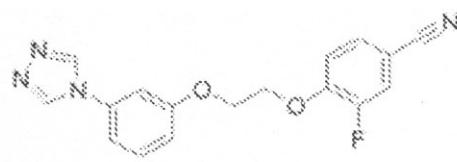
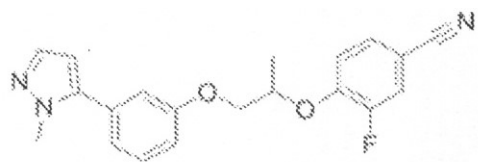
【化 2 1 7 - 2】



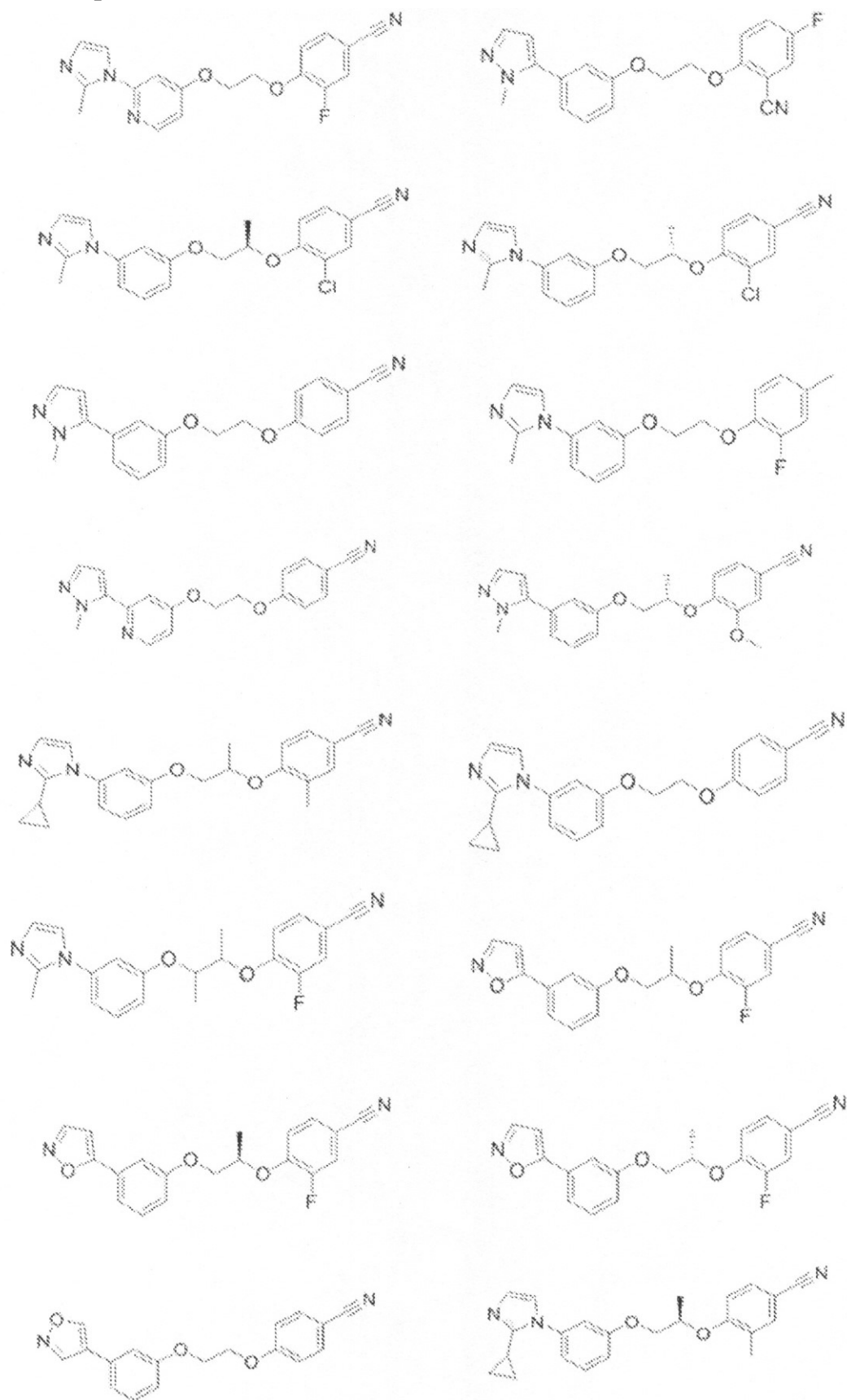
【化 2 1 7 - 3】



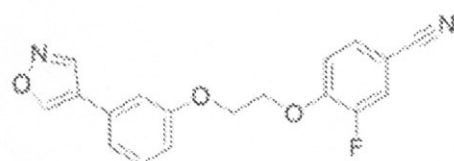
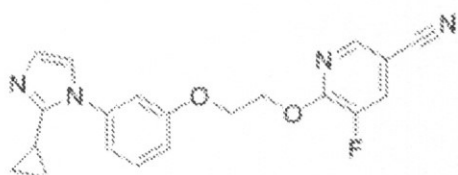
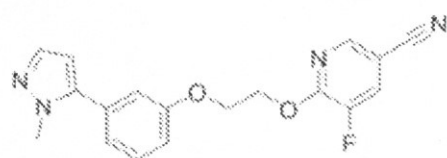
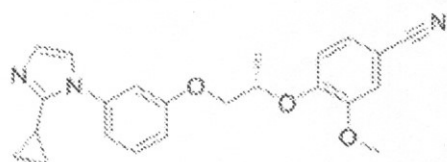
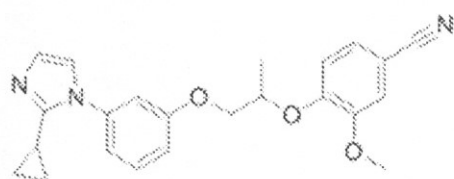
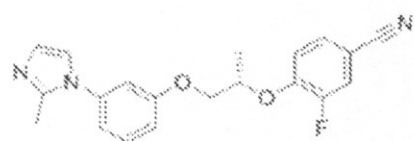
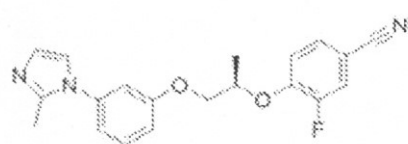
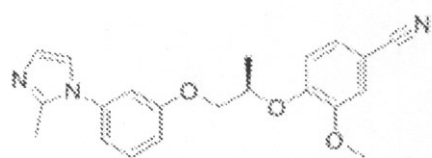
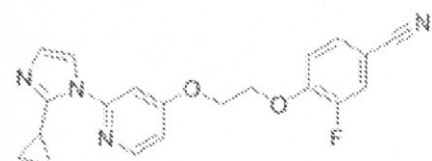
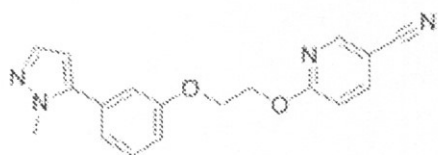
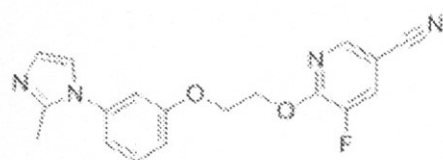
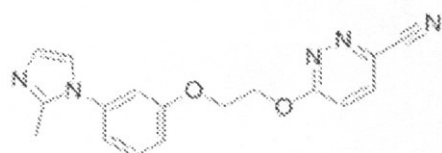
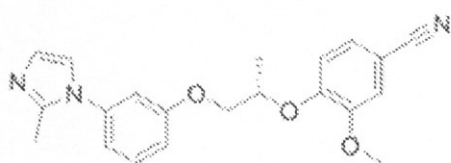
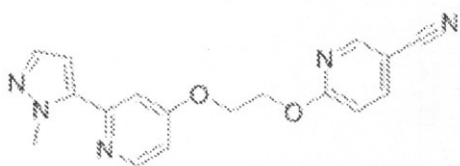
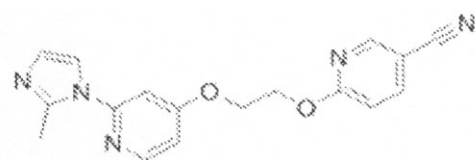
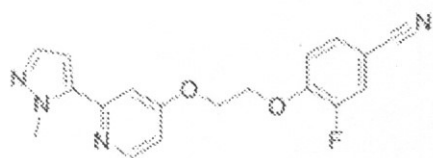
【化 2 1 7 - 4】



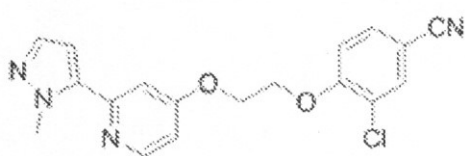
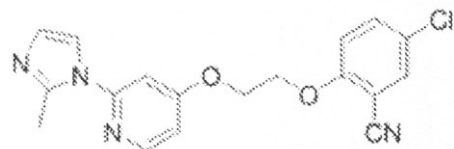
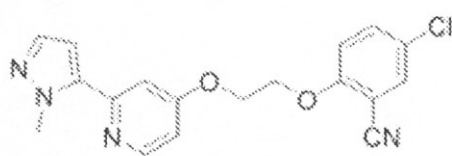
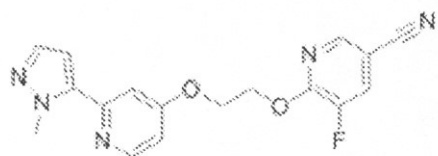
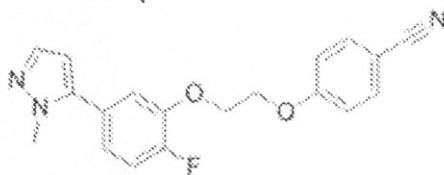
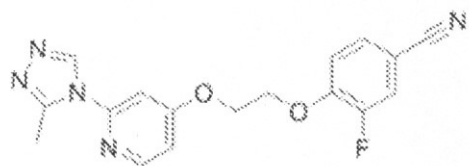
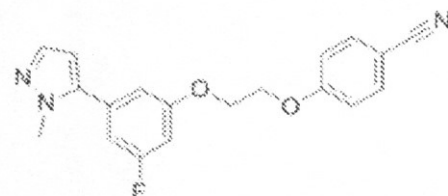
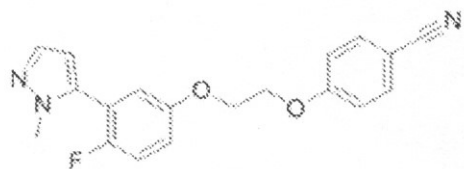
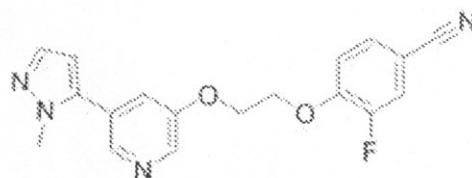
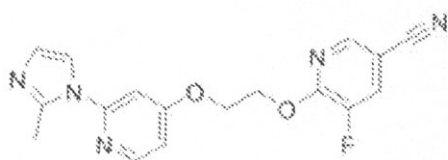
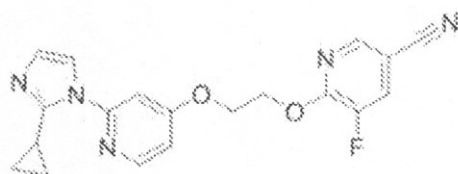
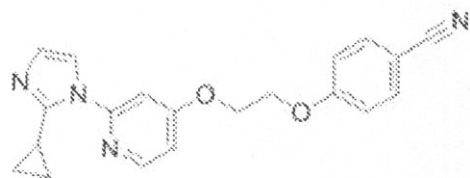
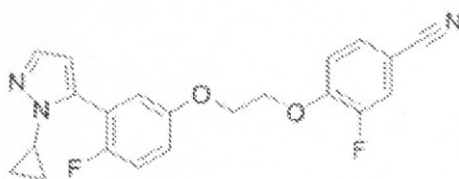
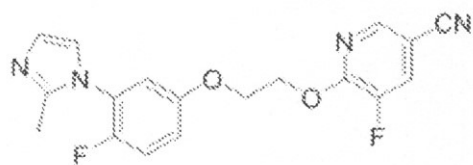
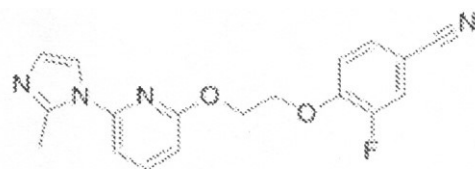
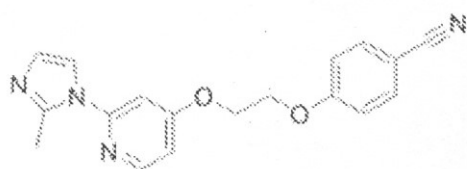
【化 2 1 7 - 5】



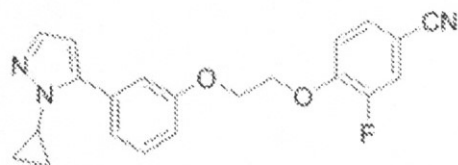
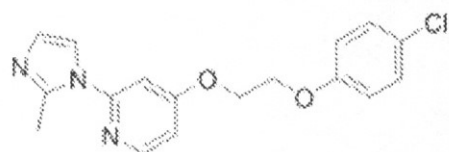
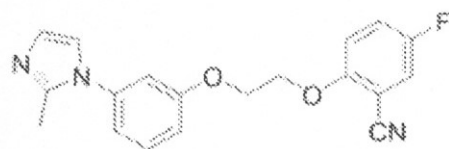
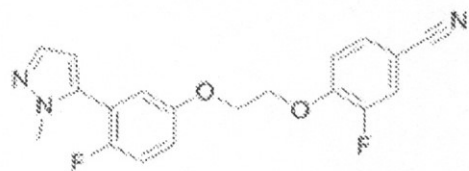
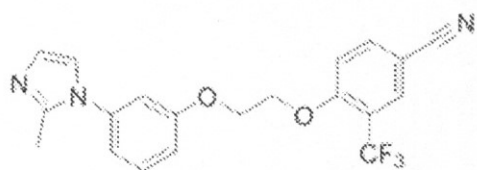
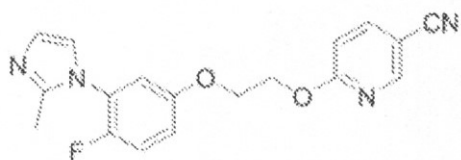
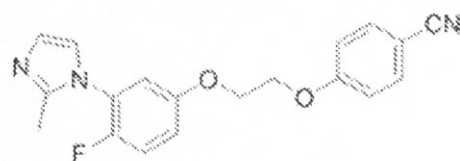
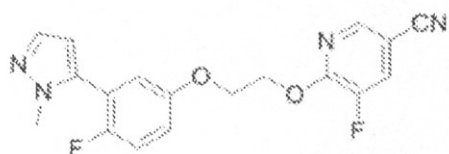
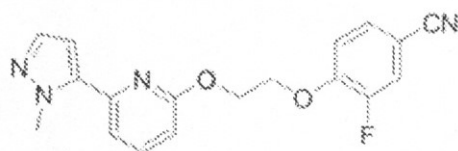
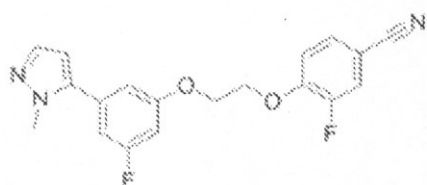
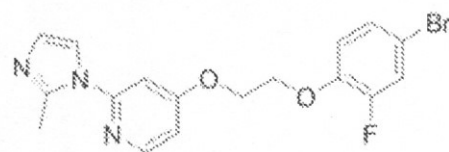
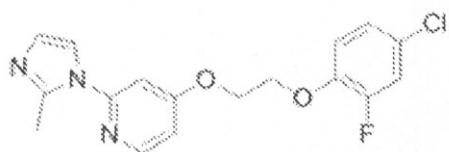
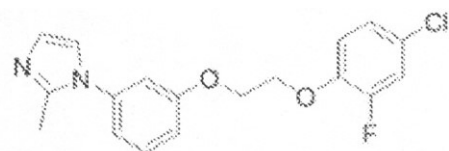
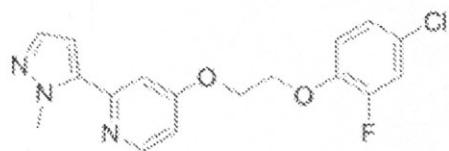
【化 2 1 7 - 6】



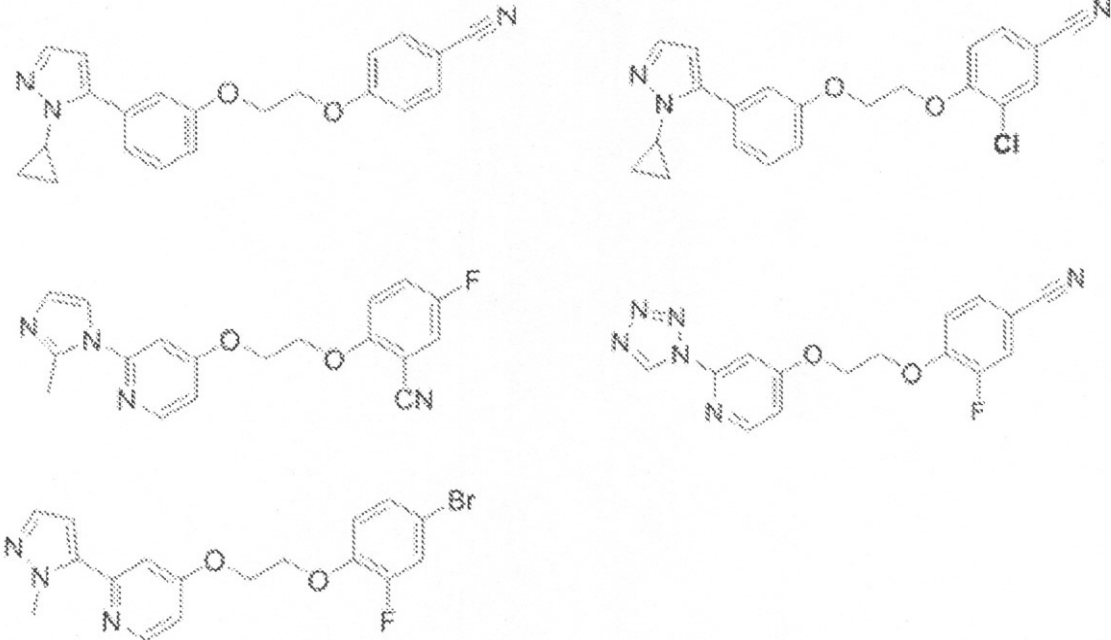
【化 2 1 7 - 7】



【化 2 1 7 - 8】



【化 2 1 7 - 9】



からなる群から選択される、〔1〕～〔28〕のいずれか一つに記載の化合物。

〔30〕 〔1〕～〔29〕のいずれか一つに記載の化合物又はその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

〔31〕 イソプレニルシステインカルボキシルメチルトランスフェラーゼ（ICMT）によるイソプレニル化システイン又はイソプレニルシステインのメチル化を阻害する方法であって、〔1〕～〔29〕のいずれか一つに記載の化合物又は〔30〕に記載の医薬組成物とICMTを接触させることを含む、方法。

〔32〕 細胞内のICMTを阻害する方法であって、前記細胞と、〔1〕～〔29〕のいずれか一つに記載の化合物、その薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は〔30〕に記載の医薬組成物を接触させることを含む、方法。

〔33〕 前記ICMTの阻害が、さらに細胞増殖の阻害を含む、〔32〕に記載の方法。

〔34〕 ICMT関連疾患を治療する方法であって、治療を必要とする対象に、〔1〕～〔29〕のいずれか一つに記載の化合物又は〔30〕に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

〔35〕 前記疾患は、ガン、早期老化又はハッチンソン・ギルフォード早老症候群（HGPS）である、〔34〕に記載の方法。

〔36〕 ガンが変異Rasの異常活性化に関連するものである、〔35〕記載の方法。

〔37〕 ガンは、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌又は白血病からなる群から選択される、〔35〕記載の方法。

〔38〕 前記対象に、追加の治療薬を投与するステップをさらに含む、〔33〕～〔37〕のいずれか一つに記載の方法。

〔39〕 治療に使用するための、〔1〕～〔29〕のいずれか一つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は〔30〕に記載の組成物。

〔40〕 ガン及び／又は早老症の治療及び／又は予防に使用するための、〔1〕～〔29〕のいずれか一つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は〔30〕に記載の組成物。

〔41〕 ICMT関連疾患の治療に使用するための、〔1〕～〔29〕のいずれか一つに記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は〔30〕に記載の組成物

〔42〕 前記疾患は、ガン、早期老化又はハッチンソン・ギルフォード早老症候群（HGPS）である、〔41〕に記載の化合物又はその薬学的に許容される形態若しくはプロ

ドラッグ。

〔４３〕 ガンが変異 Ras の異常活性化に関連するものである、〔４２〕に記載の化合物又はその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ。

〔４４〕 ガンは、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌又は白血病である、〔４２〕若しくは〔４３〕に記載の化合物又はその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ。

〔４５〕 前記化合物が、追加の治療薬と組み合わせて投与される、〔３９〕～〔４４〕に記載の化合物又はその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ。

〔４６〕 ガン及び／又は早老症の治療及び／又は予防のための医薬の製造における、〔１〕～〔２９〕のいずれか一つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は〔３０〕に記載の組成物の使用。

〔４７〕 $ICMT$ 関連疾患の治療のための医薬の製造における、〔１〕～〔２９〕のいずれか一つに記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は〔３０〕に記載の組成物の使用。

〔４８〕 前記疾患は、ガン、早期老化又はハッチンソン・ギルフォード早老症候群（ $HGPS$ ）である、〔４７〕に記載の使用。

〔４９〕 ガンが変異 Ras の異常活性化に関連するものである、〔４８〕に記載の使用。

〔５０〕 ガンは、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌又は白血病である、〔４８〕又は〔４９〕に記載の使用。

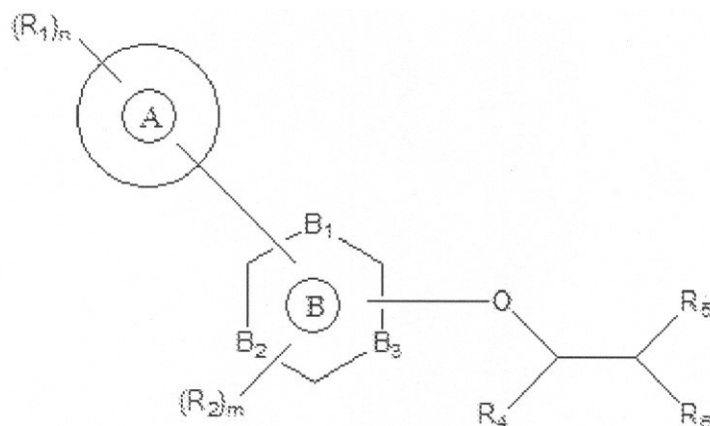
〔５１〕 医薬が、追加の治療薬と組み合わせて投与される、〔４６〕～〔５０〕のいずれか一つに記載の使用。

〔５２〕 $ICMT$ に対する IC_{50} が約 $5\ \mu M$ 未満である、〔１〕～〔２９〕のいずれか一つに記載の化合物。

〔５３〕 $ICMT$ に対する IC_{50} が約 $0.001\ \mu M \sim 5\ \mu M$ である、〔１〕～〔２９〕のいずれか一つに記載の化合物。

〔５４〕 (a) 式 (III) :

【化 218】

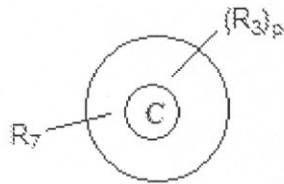


(III)

（式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 n 及び m は、〔１〕又は〔２〕で定義されているとおりであり、 R_6 は脱離基である。）

の化合物を、有機溶媒中、塩基の存在下で、式 (IV) :

【化 2 1 9】



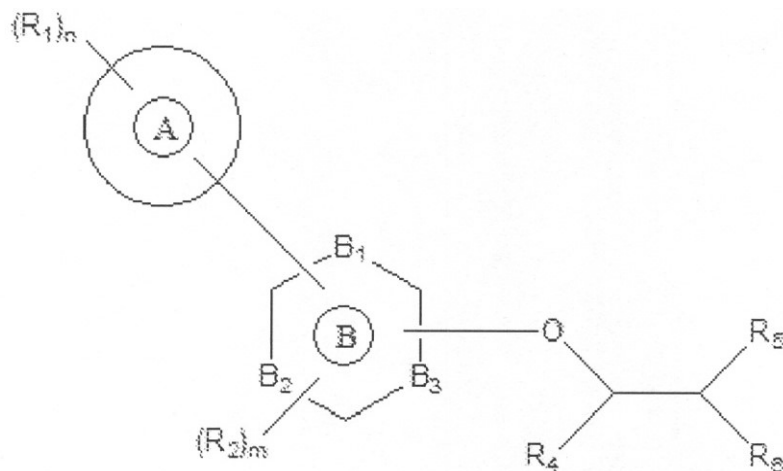
(IV)

(式中、 R_3 及び p は [1] 又は [2] で定義されているとおりであり、 R_7 は $-OH$ である。)

の化合物と反応させるか、又は

(b) 式 (III) :

【化 2 2 0】

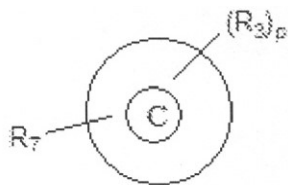


(III)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 n 及び m は、[1] 又は [2] で定義されているとおりであり、 R_6 は OH 又はアルコキシドである。)

の化合物を、有機溶媒中、塩基の存在下で、式 (IV) :

【化 2 2 1】



(IV)

(式中、 R_3 及び p は [1] 又は [2] で定義されているとおりであり、 R_7 はハロゲンである。)

の化合物と反応させることを含む、[1] ~ [29] のいずれか一つに記載の化合物を製造する方法。