

【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31年1月24日(2019.1.24)

【公表番号】特表2017-538772(P2017-538772A)

【公表日】平成29年12月28日(2017.12.28)

【年通号数】公開・登録公報2017-050

【出願番号】特願2017-533502(P2017-533502)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/165 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4406 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/341 (2006.01)

A 6 1 K 31/443 (2006.01)

A 6 1 K 31/4178 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/422 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/36 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/167 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/165

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/4406

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/341

A 6 1 K 31/443

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/422

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 31/36

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/167

【手続補正書】

【提出日】平成30年12月4日(2018.12.4)

【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

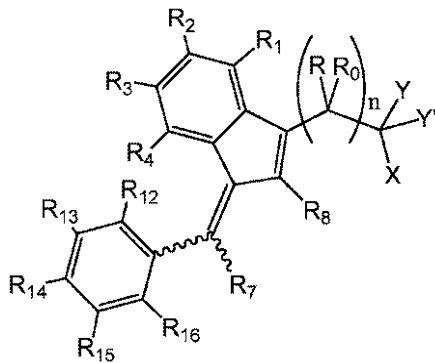
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

がんが *ras* 遺伝子の *Ras* 活性化突然変異を含有すると決定されたがん患者を処置するために使用するための医学処方物であって、*Ras* 阻害有効量の、式 I I の *Ras* 阻害性化合物または R_{1-4} が Q - U であるそのプロドラッグ、あるいはその対応する Z 異性体もしくは E 異性体、またはその塩を含み、

【化 6 0】



式中、

R および R_0 は、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、およびアミノからなる群から独立して選択されるか、または R および R_0 は一緒になって、二重結合酸素であり、

n は、0、1 または 2 であり、

Y および Y' は一緒になって、二重結合酸素であり、

R_1 、 R_3 および R_4 は、水素であり、そして R_2 は、ハロゲンおよびアルコキシから選択され、

R_7 は、水素であり、

R_8 は、アルキルであり、

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} および R_{16} のうちの少なくとも 2 つは、水素であるか、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} および R_{16} のうちの少なくとも 2 つは、ヒドロキシルであるか、または R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} および R_{16} のうちの少なくとも 2 つは、アルコキシであり、

R_{14} は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アミノ、ジアルキルアミノ、および Q - U から選択され、式中、U は、酸素、硫黄、窒素、 OCH_2 、 SCH_2 および $NHCH_2$ からなる群から選択され、Q は、PEG - CO、HCO、およびアミノ酸からなる群から選択されるか、または Q および U は一緒になって、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシ、ホルミルオキシ、アルキルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキルオキシ、アミノカルボニルオキシアルキルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、カルバメート、カルバミド、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールアルキルカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、およびヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシから選択される置換もしくは非置換の基であり、

X は、置換アルコキシまたは $NR'R''$ であり、式中、R' は、水素、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシルアルキル、ポリヒドロキシルアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アリールアルキル、フェニル、インダニル、シクロプロパニル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの複素環は、フラニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニルおよびモルホリニルから選択され、R' の環状構造のいずれかは、非置換であり得るか、または八口、八口アルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびスルホンアミドのうちの 1 つもしくは複数で置換されていてもよく、R'' は、水素、アルキル、アルキルアミノ、

シアノアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、およびピリジニルから選択される、医学処方物。

【請求項 2】

前記化合物が、

(Z) - N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 2 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル)アセトアミド(003)、

(Z) - 2 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イル)アセトアミド(004)、

(Z) - 2 - (5 - フルオロ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - (フラン - 2 - イルメチル)アセトアミド(007)、

(Z) - 2 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)アセトアミド(009)、

(Z) - 2 - (5 - フルオロ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)アセトアミド(010)、

(Z) - 2 - (5 - フルオロ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)アセトアミド(011)、

(Z) - N - ベンジル - 2 - (5 - フルオロ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル)アセトアミド(015)、

(Z) - 2 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)アセトアミド(028)、

(Z) - 2 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - フェニルアセトアミド(034)、

(Z) - 2 - (5 - フルオロ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - フェニルアセトアミド(035)、

(Z) - N - ベンジル - 2 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - メチルアセトアミド(148)、および

(Z) - N - ベンジル - 2 - (5 - フルオロ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - メチルアセトアミド(149)、

またはそのプロドラッグもしくは塩から選択される、請求項 1 に記載の使用するための医学処方物。

【請求項 3】

前記化合物の 4 - ヒドロキシ基が、切断可能なアルコールプロドラッグ部分によって置き換えられたプロドラッグを含み、前記切断可能なアルコールプロドラッグ部分が、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシ、ホルミルオキシ、アルキルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキルオキシ、アミノカルボニルオキシアルキルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、カルバメート、アリールカルボニルオキシ、アリールアルキルカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、およびヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシからなる群から選択され、各々が任意選択で置換もしくは非置換である、請求項 2 に記載の使用するための医学処方物。

【請求項 4】

前記プロドラッグが、

- (Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニルベンゾエート (3 2 0) 、
- (Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニルニコチネート (3 2 1) 、
- (Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル (2 - (ジメチルアミノ) エチル) カルバメート (3 2 3) 、
- (Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニルモルホリン - 4 - カルボキシレート (3 2 4) 、
- (Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバメート (3 2 5) 、
- (Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 2 6) 、
- (Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 2 7) 、
- (Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル二水素ホスフェート (3 2 8) 、
- (Z) - (4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェノキシ) メチル二水素ホスフェート (3 2 9) 、
- (Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニルベンゾエート (3 3 0) 、
- (Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニルニコチネート (3 3 1) 、
- (Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル (2 - (ジメチルアミノ) エチル) カルバメート (3 3 3) 、
- (Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニルモルホリン - 4 - カルボキシレート (3 3 4) 、
- (Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバメート (3 3 5) 、
- (Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 3 6) 、
- (Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル二

水素ホスフェート(338)、

(Z) - (4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インデン - 1 - イリデン)メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェノキシ)メチルニ水素ホスフェート(339)、

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキシ - 2 - (フェニルアミノ)エチル) - 1H - インデン - 1 - イリデン)メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート(351)、

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 3 - (2 - ((3 - メトキシフェニル)アミノ) - 2 - オキシエチル) - 2 - メチル - 1H - インデン - 1 - イリデン)メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート(353)、および

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキシ - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル)アミノ)エチル) - 1H - インデン - 1 - イリデン)メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート(355)、

またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項3に記載の使用するための医学処方物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

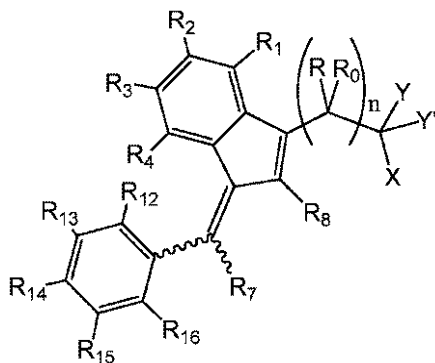
【0022】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

がんがras遺伝子のRas活性化突然変異を含有すると決定されたがん患者を治療的に処置する方法であって、前記患者にRas阻害有効量の、1超の選択性インデックスを有する少なくとも1種の式IIのRas阻害性化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグを投与することを含み、

【化60】



II

式中、

RおよびR₀は、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、およびアミノからなる群から独立して選択されるか、またはRおよびR₀は一緒になって、二重結合酸素であり、

nは、0、1または2であり、

YおよびY'は一緒になって、二重結合酸素であり、

R₁、R₂、R₃およびR₄は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、およびアルキルメルカプトから独立して選択され、ただし、R₁、R₂、R₃およびR₄のうちの少なくとも1つは、水素であり、

R₇は、水素であり、

R₈は、水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、

R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ および R₁₆ のうちの少なくとも2つは、水素であるか、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ および R₁₆ のうちの少なくとも2つは、ヒドロキシルであるか、または R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ および R₁₆ のうちの少なくとも2つは、アルコキシであり、

R₁₄ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アミノ、およびジアルキルアミノから選択され、

X は、置換アルコキシまたは NR'R'' であり、式中、R' は、水素、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ポリヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アリーラルキル、フェニル、インダニル、シクロプロパニル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの複素環は、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニルおよび N-モルホリノから選択され、R' の環状構造のいずれかは、非置換であり得るか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびスルホンアミドのうちの1つもしくはは複数で置換されていてもよく、R'' は、水素、アルキル、アルキルアミノ、シアノアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、およびピリジニルから選択され、

前記選択性インデックスは、活性化 R_{as} を欠く、COLO205、Caco-2、および HT-29 から選択される細胞の *in vitro* での 50% の成長阻害をもたらす前記化合物の濃度の、活性化 R_{as} を有する、A549、HCT116、および SW480 から選択される細胞の *in vitro* での 50% の成長阻害をもたらす前記化合物の濃度に対する数値的比率であり、

前記少なくとも1種の式 I I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは、単独で、または抗がん剤および放射線から選択される、式 I I の化合物または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ以外の少なくとも1種のさらなる因子と組み合わせて投与される、方法。

(項目2)

R₁、R₃ および R₄ が、水素であり、R₂ が、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、およびアルキルメルカプトから選択される、項目1に記載の方法。

(項目3)

R₂ が、ハロゲンおよびアルコキシから選択される、項目2に記載の方法。

(項目4)

R₂ が、フッ素およびメトキシから選択される、項目3に記載の方法。

(項目5)

R₇ が、水素であり、R₈ が、アルキルおよびアルコキシから選択される、項目1に記載の方法。

(項目6)

R₈ が、アルキルである、項目5に記載の方法。

(項目7)

R₁₄ が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アミノ、およびジアルキルアミノから選択される、項目1に記載の方法。

(項目8)

R₁₄ が、ヒドロキシおよびアミノから選択される、項目7に記載の方法。

(項目9)

前記ヘテロシクリルおよびヘテロシクロアルキルの複素環が、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびピロリジニルから選択される、項目1に記載の方法。

(項目10)

R' が、フェニルまたはアリーラルキルであり、前記フェニル、または前記アリーラルキルのアリール上で1個または複数のハロゲン原子で任意選択で置換されている、項目1に記載の方法。

(項目 1 1)

前記選択性インデックスが、少なくとも 10 である、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 2)

前記選択性インデックスが、少なくとも 100 である、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

前記化合物が、

(Z) - N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 2 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル)アセトアミド(003)、

(Z) - 2 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イル)アセトアミド(004)、

(Z) - 2 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)アセトアミド(009)、

(Z) - 2 - (5 - フルオロ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)アセトアミド(010)、

(Z) - 2 - (5 - フルオロ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)アセトアミド(011)、

(Z) - N - ベンジル - 2 - (5 - フルオロ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル)アセトアミド(015)、

(Z) - 2 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)アセトアミド(028)、

(Z) - 2 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - フェニルアセトアミド(034)、

(Z) - 2 - (5 - フルオロ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - フェニルアセトアミド(035)、

(Z) - N - ベンジル - 2 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - メチルアセトアミド(148)、および

(Z) - N - ベンジル - 2 - (5 - フルオロ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - メチル - 1H - インデン - 3 - イル) - N - メチルアセトアミド(149)、

またはその対応する Z 異性体もしくは E 異性体、そのプロドラッグもしくは塩から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記がんが、転移性、薬物耐性、または放射線耐性である、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記有効量が、約 20 mg / kg (化合物 / 体重) 未満であるかもしくはこれと等しい、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記有効量が、前記患者のがんのがん細胞塊における少なくとも 10% の低減をもたらすのに必要とされる量である、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記 Ras 阻害有効量が、治療的有效量である、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記プロドラッグが、式 I I の化合物の誘導体であり、R₁₋₄ が、Q - U であり、式中

、Uは、酸素、硫黄、窒素、 OCH_2 、 SCH_2 および NHCH_2 からなる群から選択され、Qは、PEG-CO、HCO、およびアミノ酸からなる群から選択されるか、またはQおよびUは一緒になって、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキルオキシ、アミノカルボニルオキシアルキルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、カルバメート、カルバミド、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールアルキルカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、およびヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシから選択される置換もしくは非置換の基である、項目1に記載の方法。

(項目19)

前記プロドラッグが、

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニルベンゾエート (3 2 0) 、

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニルニコチネート (3 2 1) 、

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル (2 - (ジメチルアミノ) エチル) カルバメート (3 2 3) 、

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニルモルホリン - 4 - カルボキシレート (3 2 4) 、

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバメート (3 2 5) 、

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 2 6) 、

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 2 7) 、

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル二水素ホスフェート (3 2 8) 、

(Z) - (4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェノキシ) メチル二水素ホスフェート (3 2 9) 、

(Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニルベンゾエート (3 3 0) 、

(Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニルニコチネート (3 3 1) 、

(Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル (2 - (ジメチルアミノ) エチル) カルバメート (3 3 3) 、

(Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ -

2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニルモ
ルホリン - 4 - カルボキシレート (3 3 4) 、

(Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ -
2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル ((1 -
メチルピペリジン - 4 - イル) カルバメート (3 3 5) 、

(Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ -
2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル 4
- メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 3 6) 、

(Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ -
2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニルニ
水素ホスフェート (3 3 8) 、

(Z) - (4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ
- 2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェノキ
シ) メチルニ水素ホスフェート (3 3 9) 、

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - (フェニルアミノ)
エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメトキシフェニル 4
- メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 5 1) 、

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 3 - (2 - ((3 - メトキシフェニル) アミノ) - 2 -
オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 - ジメ
トキシフェニル 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 5 3) 、

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - (ピリジン - 2
- イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2 , 6 -
ジメトキシフェニル 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 5 5) 、

またはその薬学的に許容される塩から選択される、項目 1 に記載の方法。

本発明は、活性化 R a s を欠く細胞に対して、活性化 R a s を有するがん細胞の成長を
選択的に阻害する方法であって、R a s 阻害量の、1 超の選択性インデックスを有する少
なくとも 1 種の式 I の化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグを投与する
ことを含み、

【化 1】

