(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6698089号
(P6698089)
(45)発行日　令和2年5月27日(2020.5.27)　(24)登録日　令和2年4月30日(2020.4.30)

(51)Int.Cl.　F I
C07C 237/20 (2006.01)　C07C 237/20　CSP
C07C 259/06 (2006.01)　C07C 259/06
C07D 307/52 (2006.01)　C07D 307/52
A61K 31/341 (2006.01)　A61K 31/341
C07D 207/335 (2006.01)　C07D 207/335
請求項の数 5　(全 169 頁)　最終頁に続く

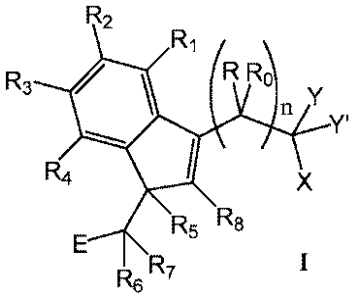
(21)出願番号　特願2017-533501 (P2017-533501)
(86)(22)出願日　平成27年12月16日 (2015.12.16)
(65)公表番号　特表2018-505145 (P2018-505145A)
(43)公表日　平成30年2月22日 (2018.2.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/066146
(87)国際公開番号　WO2016/100542
(87)国際公開日　平成28年6月23日 (2016.6.23)
審査請求日　平成30年12月4日 (2018.12.4)
(31)優先権主張番号　14/571,647
(32)優先日　平成26年12月16日 (2014.12.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(73)特許権者　517211609
エーディーティー　ファーマシューティカルズ, エルエルシー
アメリカ合衆国　アラバマ　３６５６１, オレンジ　ビーチ,　ショール　ウォーター　ドライブ　３１６９１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】インデニル化合物、医薬組成物、およびその医学的使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物：
【化５８】



I

［式中、
ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、およびアルキルから選択され、
ｎは、１または２であり、
Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびシアノから選択され、
Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_7$、およびＲ$_8$は、独立して、水素、アルキルおよびアルコキシから選択されるか、またはＲ$_5$およびＲ$_6$は一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、
ＹおよびＹ’は一緒になって、二重結合酸素であり、

Ｘは、ＮＲ’Ｒ”であり、式中、Ｒ’は、アリールオキシ、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキル（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、アゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゼピニル、オキセピニル、チエパニル、ホモピペラジニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ピペリジニル、オキサニル、チアニル、ピリジニル、ピラニル、チオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ジアジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジニル、テトラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアフェニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリルおよびテトラゾリルから選択される）からなる群から選択され、前記アリールオキシのアリール、ならびに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、アルキル、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、およびアルキルカルボニルオキシのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、アルキル、およびハロアルキルから選択され、

Ｅは、ヒドロキシル、カルボキシル、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、メルカプト、アジド、スルホンアミド、２つの置換基位置にまたがるアルキレンジオキシ、ならびにホスホノオキシ、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または非置換の基、ならびにプロドラッグ部分Ｑ－Ｕ－（式中、Ｕは、酸素、硫黄、OCH_2、SCH_2および$NHCH_2$からなる群から選択され、Ｑは、水素、アルキル、ＰＥＧ－ＣＯ、ＨＣＯ、アセチル、アミノ酸、置換安息香酸、およびリン酸からなる群から選択される）から選択される少なくとも１つの基で置換されているフェニルである］

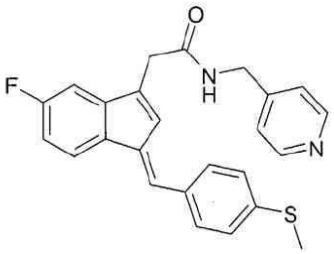
そのＺ－もしくはＥ－異性体、またはその薬学的に許容される塩

［ただし、R_5およびR_6が炭素－炭素結合を形成し、Ｅが少なくとも２つのヒドロキシル基または少なくとも２つのアルコキシ基で置換されているフェニルである場合、Ｒ’は、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（前記ヘテロシクリルおよび前記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る）から選択される非置換の基であることができない、

あるいは、ＲおよびR_0が水素であり、R_1、R_2、R_3、およびR_4のうちの少なくとも１つがハロゲンであり、Ｒ’がフラニルアルキルであり、Ｒ”が水素である場合、Ｅは、３，４，５－トリメトキシフェニルであることができず、

ただし、前記化合物は、

【化６３】

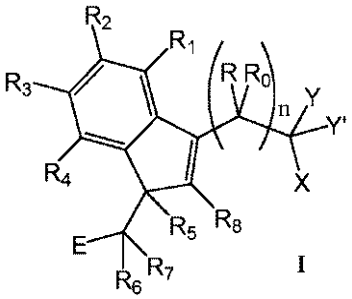


を除く］。

【請求項２】

式Ｉの化合物：

【化６０】



Ｉ

［式中、

ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシルおよびアルキルから選択され、

ｎは、１または２であり、

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびシアノから選択され、

Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_7$およびＲ$_8$は、独立して、水素、アルキル、およびアルコキシから選択されるか、またはＲ$_5$およびＲ$_6$は、炭素－炭素結合を形成し、Ｒ$_7$は水素であり、Ｒ$_8$は、水素、アルコキシもしくはアルキルであり、

Ｅは、少なくとも２つのヒドロキシル基または少なくとも２つのアルコキシ基、ならびにホスホノオキシ、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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシおよびプロドラッグ部分Ｑ－Ｕ－（式中、Ｕは、酸素、硫黄、ＯＣＨ$_2$、ＳＣＨ$_2$およびＮＨＣＨ$_2$からなる群から選択され、Ｑは、水素、アルキル、ＰＥＧ－ＣＯ、ＨＣＯ、アセチル、アミノ酸、置換安息香酸、およびリン酸からなる群から選択される）から選択される少なくとも１つの置換または非置換の基で置換されているフェニルであり、

ただし、

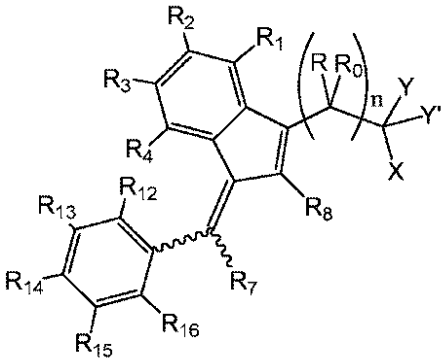
Ｕが酸素またはＮＨＣＨ$_2$である場合、Ｑは水素またはアルキルではなく、

ＵがＯＣＨ$_2$である場合、Ｑは水素ではなく、

ＹおよびＹ’は、一緒になって、二重結合酸素であり、

Ｘは、ＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’は、アリールアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（前記ヘテロシクリルおよび前記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る）から選択され、前記Ｒ’の環状構造のいずれかは非置換であるか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、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つまたは複数で置換されており、Ｒ”は、水

素、アルキルおよびハロアルキルから選択される］
そのＺ－もしくはＥ－異性体、または、その薬学的に許容される塩。
【請求項３】
式（ＩＩ）：
【化６１】



(II)

［式中、
R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、およびR_{16}は、独立して、水素、ヒドロキシル、カルボキシル、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、メルカプト、アジド、スルホンアミド、２つの置換基位置にまたがるアルキレンジオキシ、ならびにホスホノオキシ、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、ならびにプロドラッグ部分Ｑ－Ｕ－（式中、Ｕは、酸素、硫黄、OCH_2、SCH_2および$NHCH_2$からなる群から選択され、Ｑは、水素、アルキル、ＰＥＧ－ＣＯ、ＨＣＯ、アセチル、アミノ酸、置換安息香酸、およびリン酸からなる群から選択される）から選択され、そして
Ｒ’は、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル（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、アゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゼピニル、オキセピニル、チエパニル、ホモピペラジニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、オキサニル、チアニル、ピラニル、チオピラニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ジアジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアフェニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリルおよびテトラゾリルから選択される）からなる群から選択される］
である、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルベンジリデン）－５－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（００１）、
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－ホルモキシ－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（００２）、
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－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（００６）、
（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）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３，５－ジメトキシベンジリデン）－５，６－ジメトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（００８）、
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３－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（０１２）、
（Ｚ）－２－（１－（３－ブロモ－４－ヒドロキシ－５－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－（フラン－２－イルメチル）アセトアミド（０１３）、
（Ｚ）－２－（１－（３－クロロ－４－ヒドロキシ－５－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－（フラン－２－イルメチル）アセトアミド（０１４）、
（Ｚ）－２－（１－（３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－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－（フラン－２－イルメチル）アセトアミド（０１６）、
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（（７－ヒドロキシベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メチレン）－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（０１７）、
（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－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（０１８）、
（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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０１９）、
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（３－ヒドロキシ－４－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（０２０）、
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－（ヒドロキシメチル）－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（０２１）、
（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－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（０２２）、
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－メシルオキシ－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（０２９）、
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０３０）、
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０３１）、
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデ

ン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）アセトアミド（０３２）、および
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）アセトアミド（０３３）、
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（５－メチルピリジン－３－イル）アセトアミド（０６３）、
（Ｚ）－２－（１－（４－アミノカルボニル－３，５－ジメトキシベンジリデン）－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０６５）、
（Ｚ）－メチル２，６－ジメトキシ－４－（（５－メトキシ－２－メチル－３－（２－（（１－メチルピロリジン－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）ベンゾエート（０６６）、
（Ｚ）－２－（１－（３，５－ジメトキシ－４－スルファモイルベンジリデン）－５－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０６７）、
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－エトキシカルボニル－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（０９５）、
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０９６）、
（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（０９７）、
（Ｚ）－２－（１－（３，５－ジメトキシ－４－スルファモイルベンジリデン）－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）アセトアミド（０９８）、（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート（０９９）、
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－メルカプト－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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（１００）、
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－メチルアセトアミド（１３５）、
（Ｓ，Ｚ）－２－（５，６－ジメトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド塩酸塩（１４５）、
（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－フェノキシアセトアミド（１５１）、
（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）－Ｎ－（トリフルオロメチル）アセトアミド（１５２）、
（Ｚ）－２－（５－シアノ－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（１５４）、

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３，５－ジメトキシベンジリデン）－２－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（１５５）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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ベンゾエート（２１４）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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－ニトロフェニル）カーボネート（３００）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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ベンゾエート（３０１）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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ニコチネート（３０２）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート（３０３）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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モルホリン－４－カルボキシレート（３０４）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート（３０５）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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（３０６）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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－（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（３０７）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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二水素ホスフェート（３０８）、
（Ｚ）－（４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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）メチル二水素ホスフェート（３０９）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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ニコチネート（３１１）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３１２）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート（３１３）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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モルホリン－４－カルボキシレート（３１４）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２

－オキソエチル）－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（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート（３１５）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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（３１６）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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－（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（３１７）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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二水素ホスフェート（３１８）、
（Ｚ）－（４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチル－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェノキシ）メチル二水素ホスフェート（３１９）、
（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）－１Ｈ－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（３２０）、
（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）－１Ｈ－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（３２１）、
（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）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３２２）、
（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）－１Ｈ－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（３２３）、
（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）－１Ｈ－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（３２４）、
（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）－１Ｈ－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（３２５）、
（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）－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（３２６）、
（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）－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－（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（３２７）、
（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）－１Ｈ－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（３２８）、
（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）－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）メチル二水素ホスフェート（３２９）、
（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－１Ｈ－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（３３０）、
（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－１Ｈ－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（３３１）、
（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－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－ニトロフェニル）カーボネート（３３２）、
（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－１Ｈ－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（３３３）、
（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－１Ｈ－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（３３４）、
（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－１Ｈ－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（３３５）、
（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－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（３３６）、
（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－１Ｈ－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－オキソエチル）－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）メチル二水素ホスフェート（３３９）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニルベンゾエート（３４０）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニルニコチネート（３４１）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３４２）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニル（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート（３４３）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニルモルホリン－４－カルボキシレート（３４４）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニル（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート（３４５）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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（３４６）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロ

ール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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－（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（３４７）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニル二水素ホスフェート（３４８）、
（Ｚ）－（４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェノキシ）メチル二水素ホスフェート（３４９）、
（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）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３５０）、
（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）－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－オキソエチル）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３５２）、
（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－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）、
（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）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３５４）、および
（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）－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）
から選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５】

がんを有する患者を処置するのに使用するための、請求項１から４のいずれか一項に記載の化合物または塩を含む医学組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

連邦援助研究および開発に関する陳述

本発明は、ＮＩＨ／ＮＣＩ補助金番号ＣＡ１５５６３８およびＣＡ１４８８１７のもとの一部支援により行われた。したがって、米国政府は、本発明において一定の権利を有する。

【０００２】

関連出願の相互参照

本願は、２０１４年１２月１６日に出願された米国特許出願第１４／５７１，６４７号の利益を主張し、その開示は、参照によって組み込まれる。

【背景技術】

【０００３】

がんは、先進国世界における主な死亡原因であり、１００万人を超える人々ががんと診断され、米国だけでも年間５００，０００人超が死亡している。全体的には、少なくとも３人に１人が一生の間にある形態のがんを発症すると予測されている。２００種超の異なる組織病理学的種類のがんが存在し、このうちの４種（乳房、肺、結腸直腸、および前立腺）が米国におけるすべての新規症例の半分超を占める（Ｊｅｍａｌら、Ｃａｎｃｅｒ

Ｊ．　Ｃｌｉｎ．、５３巻、５～２６頁（２００３年））。
【０００４】
これらの腫瘍の多くが、Ｒａｓタンパク質を活性化する突然変異から生じており、このＲａｓタンパク質は、腫瘍形成に関連する成長および他のプロセスを調節する非常に重要な細胞のシグナル伝達経路を制御している。名称「Ｒａｓ」は「ラット肉腫」の略語であり、Ｒａｓタンパク質ファミリーの最初のメンバーがどのように発見されたかを反映している。名称「ｒａｓ」はまた、これらのタンパク質をコードしている遺伝子ファミリーを指すためにも使用される。
【０００５】
Ｒａｓ駆動性のがんは、任意の利用可能な処置に対して依然として最も困難な疾患のままである。新規治療的および予防的戦略がこのようながんに対して緊急に必要とされる（Ｓｔｅｐｈｅｎら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ、２５巻、２７２～２８１頁（２０１４年））。世界中の創薬プログラムは、長年の間Ｒａｓ選択的薬物を探究してきたが、これまでに利用可能なものはない（Ｓｐｉｅｇｅｌら、Ｎａｔｕｒｅ　Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．、１０巻、６１３～６２２頁（２０１４年））。患者の腫瘍において、異常なまたは変異型ＲａｓおよびまたはＲａｓ媒介性病理プロセスを選択的に標的とする新規薬物は、正常なＲａｓ機能を有する細胞および組織に対して毒性を最小限に抑えながら、このような患者の極めて効果的な処置を可能にする（Ｓｔｅｐｈｅｎら、上記を参照；Ｓｐｉｅｇｅｌら、上記を参照）。
【０００６】
Ｒａｓタンパク質は、正常な細胞成長、ならびに細胞の増殖、生存および侵襲性、腫瘍血管新生および転移を含む悪性形質転換のいくつかの局面の主要な調節因子である（Ｄｏｗｎｗａｒｄ、Ｎａｔｕｒｅ　Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ、３巻、１１～２２頁（２００３年））。Ｒａｓタンパク質は、ｒａｓ遺伝子自体の、またはＲａｓ経路構成要素の上流もしくは下流における突然変異により、あるいはＲａｓシグナル伝達における他の変化により、大部分のヒト腫瘍において異常に活性がある。したがって、Ｒａｓ媒介性経路を阻害するターゲット療法は、活性化したまたは変異型Ｒａｓを有する腫瘍細胞の成長、増殖、生存および拡散を阻害すると予想される。一部のこのような新規実験的治療剤は、ヒト治験では穏やかな活性しか示さなかったにもかかわらず、臨床前研究において有望な活性を示した。
【０００７】
ｒａｓ遺伝子における遺伝子突然変異は、３０年超前にヒトがんにおいて最初に特定された。このような突然変異は、無制御な細胞成長および腫瘍発育につながるシグナル伝達経路をオンにする、Ｈ－Ｒａｓ、Ｎ－Ｒａｓ、またはＫ－Ｒａｓを含む３種の主要なＲａｓタンパク質アイソフォームの１種または複数種の活性化をもたらす。ｒａｓ遺伝子突然変異の活性化は、すべてのヒトがんのほぼ３分の１において新規に生じ、特に膵臓、結腸直腸、および肺腫瘍においてまん延する。Ｒａｓ突然変異はまた、化学療法および／または放射線照射、ならびにターゲット療法、例えば、受容体チロシンキナーゼ阻害剤などへの耐性ができた腫瘍に発生する（Ｇｙｓｉｎら、Ｇｅｎｅｓ　Ｃａｎｃｅｒ、２巻、３５９～３７２頁（２０１１年））。ｒａｓ突然変異は他の腫瘍タイプ、例えば、乳がんでは比較的に低頻度であるが、Ｒａｓは、Ｒａｓを介してシグナルを送るある特定の成長因子受容体により病理学的に活性化され得る。
【０００８】
ｒａｓ遺伝子の突然変異は長年の間公知であるにもかかわらず、活性化したＲａｓにより駆動される腫瘍の成長を選択的に抑制することが公知である、米国食品医薬品局認可済みの利用可能ながん治療剤は現在存在しない。実際に、Ｒａｓは、細胞内に比較的大量に存在すること、およびその基質、ＧＴＰに対する高親和性により「創薬が困難である」と記載されている（ＴａｋａｓｈｉｍａおよびＦａｌｌｅｒ、Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｔａｒｇｅｔｓ、１７巻、５０７～５３１頁（２０１３年））。
【０００９】

がんにおけるその役割に加えて、活性化したＲａｓは、総合的に「ＲＡＳ病」と呼ばれる様々な他の疾患において重要である。１種のこのような疾患、神経線維腫症１型（ＮＦ１）、すなわち、非常にまん延している常染色体の主要な遺伝性疾患は、ニューロフィブロミン、Ｒａｓ　ＧＡＰにおける突然変異（タンパク質を不活化する）により引き起こされ、第２のＮＦ１対立遺伝子の損失という比較的一般的な事象において、Ｒａｓ過活性をもたらす。このような突然変異は、１：３０００で生児出生に影響することが報告されている。ＮＦ１に関連する最も悲惨な症状は、末梢神経系の前駆体神経細胞およびシュワン細胞に起因する多くの良性腫瘍（神経線維腫）を含む。これらの腫瘍は、体内のこれらの位置に応じて、例えば、聴力損失または失明、ならびに目に見える部位上の外観を損なう塊などによる、深刻な問題を引き起こす可能性がある。あまり一般的ではないが、中枢神経系グリア細胞腫が発生した場合、または叢状神経線維腫が形質転換した場合、極めて重篤な合併症が生じることもあり、転移性の末梢神経鞘腫瘍の発生をもたらす（ＴｉｄｙｍａｎおよびＲａｕｅｎ、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｇｅｎｅｔ．Ｄｅｖ．、１９巻、２３０～２３６頁（２００９年））。過活性Ｈ－Ｒａｓに起因する別の稀な発育疾患はコステロ症候群である。この状態は、一連の発育異常ならびに様々な良性および悪性新生物に罹患しやすい患者を作る（ＴｉｄｙｍａｎおよびＲａｕｅｎ、上記を参照）。

【００１０】

ｒａｓ突然変異を活性化することから生じる疾患を処置するためのいくつかのアプローチが企てられてきた。Ｒａｓタンパク質の完全な熟成は脂質修飾を必要とするため、ファルネシルトランスフェラーゼおよびゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ阻害剤を用いて、この酵素的プロセスを標的とする試みが行われてきたが、成功は限られたものであり、有意な毒性を伴った。カスケード式経路のＲａｆ／Ｍｅｋ／Ｅｒｋキナーゼ構成要素の阻害剤を用いて、Ｒａｓシグナル伝達のダウンストリーム構成要素に標的を合わせることは、医薬品研究の極めて活発な領域ではあるが、経路内の複雑なフィードバック系に起因する問題およびパラドックスも伴う（ＴａｋａｓｈｉｍａおよびＦａｌｌｅｒ、上記を参照）。

【００１１】

ＰＩ３Ｋ／Ａｋｔ経路内の構成要素を標的とする阻害剤はまた、単剤としては成功していないが、おそらくＲａｓ依存性腫瘍成長および生存を遮断するためのＲａｆ／Ｍｅｋ／Ｅｒｋ経路阻害剤に相乗作用を与えることもある。同様に、いくつかの他の分子標的がＲＮＡｉスクリーニングから特定されており、これによって、Ｒａｓ駆動性腫瘍の成長を阻害する新規の機会が得られることもある。このような他の潜在的標的として、ＣＤＫ４、サイクリンＤ１、Ｔｉａｍ１、Ｍｙｃ、ＳＴＫ３３、およびＴＢＫ、ならびに有糸分裂に関与しているいくつかの遺伝子が挙げられる（ＴａｋａｓｈｉｍａおよびＦａｌｌｅｒ、上記を参照）。

【００１２】

非ステロイド性抗炎症剤、スリンダク（図１）は、ｒａｓ突然変異を有する、培養された腫瘍細胞の増殖を選択的に阻害することが報告されている（Ｈｅｒｒｍａｎｎら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ、１７巻、１７６９～１７７６頁（１９９８年））。スリンダクおよび関連するＮＳＡＩＤ、インドメタシンの大規模な化学修飾は、抗がん活性を改善しながらシクロオキシゲナーゼ－阻害活性を除去することを目標にしている（Ｇｕｒｐｉｎａｒら、Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒ．、１２巻、６６３～６７４頁（２０１３年）；Ｒｏｍｅｉｒｏら、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、４４巻、１９５９～１９７１頁（２００９年）；Ｃｈｅｎｎａｍａｎｅｎｉら、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、５６巻、１７～２９頁（２０１２年））。極めて強力な抗増殖性誘導体の例がスリンダクのヒドロキシ置換インデン誘導体、ＯＳＩＰ－４８７７０３（図１）であり、これは、微小管脱重合を引き起こすことによって、有糸分裂における結腸がん細胞を抑止することが報告されている（Ｘｉａｏら、Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒ．、５巻、６０～６７頁（２００６年））。ＯＳＩＰ－４８７７０３はまた、ヒトＳＷ４８０結腸がん細胞の成長を阻害し、アポトーシスを誘発することが報告された。これらの有糸分裂の抑止および微小管破壊の特性

は、ピリジン（ＣＰ４６１）およびトリメトキシ（ＣＰ２４８）置換された変異体を含めた、いくつかの追加の関連化合物により共有されていた（図１）（Ｌｉｍら、Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ、９巻、４９７２～４９８２頁（２００３年）；Ｙｏｏｎら、Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒ．、１巻、３９３～４０４頁（２００２年））。しかし、Ｒａｓ機能を有するこれらの化合物の抗腫瘍特性の関連付けは報告されておらず（図１）、むしろこのような特性は、微小管サブユニット、チューブリンへの直接的結合に起因し、これによって、有糸分裂の抑止を引き起こし、細胞分裂を遮断する。さらに他の報告は、ｃＧＭＰホスホジエステラーゼの阻害によりアポトーシスを誘発するこれらの能力について記載している（Ｔｈｏｍｐｓｏｎら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、６０巻、３３３８～３３４２頁（２０００年））。

【００１３】

他の研究者らは、スリンダクスルフィド（図１）は、おそらく、非共有結合によりｒａｓ遺伝子生成物ｐ２１に直接結合して、その主要エフェクター、ｃ－Ｒａｆ－１キナーゼ上で活性化したＲａｓの効果を低減させることによりＲａｓ誘発性悪性形質転換を阻害することができることを報告した（Ｈｅｒｒｍａｎｎら、上記を参照）。スリンダクスルフィドはまた、他の変換経路ではなく、Ｒａｓの強制発現によるラットまたはマウス線維芽細胞による悪性形質転換のマーカーであるフォーカス形成を阻害することができる（Ｇａｌａら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｌｅｔｔ、１７５巻、８９～９４頁（２００２年）；Ｈｅｒｒｍａｎｎら、上記を参照）。スリンダクスルフィドはまたＲａｓに直接結合し、ヌクレオチド交換を妨げることが報告された。いくつかのグループは、スリンダクが、Ｒａｓのダウンストリームシグナル伝達キナーゼｃ－Ｒａｆへの結合を妨害し、ダウンストリームシグナル伝達または転写の活性化を遮断するとさらに報告した（Ｈｅｒｒｍａｎｎら、上記を参照；Ｐａｎら、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌ、２０巻、１１３４～１１４１頁（２００８年））。

【００１４】

上述の知見は、化学修飾を介してスリンダクスルフィドのＲａｓ阻害活性を改善する努力につながった（Ｋａｒａｇｕｎｉら、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．、１２巻、７０９～７１３頁（２００２年））。腫瘍細胞増殖のより強力な阻害剤であるいくつかの誘導体が特定され、４種の関連する化合物（図２）は、親細胞株と比較してＲａｓトランスフェクトＭＤＣＫ細胞株に対する選択性を示した。これらの化合物のうちの３種はまたＲａｓ－Ｒａｆ相互作用を強力に破砕した。しかし、これらはＥｒｋリン酸化を確かに阻害し、Ｈ－ＲａｓのＧ－ドメインに弱く結合したものの、４種のうちのいずれもが、変異型Ｋ－Ｒａｓ担持ＳＷ－４８０細胞株に対してより強力ではなかった（Ｗａｌｄｍａｎｎら、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．、４３巻、４５４～４５８頁（２００４年））。

【００１５】

スリンダクスルフィドに加えて、スリンダクの非ＣＯＸ阻害性スルホン代謝物は、変異型Ｒａｓを有する腫瘍細胞に対して選択的効果を有することが報告されてきた。例えば、Ｃａｃｏ－２結腸腫瘍細胞に活性化したＫ－Ｒａｓ癌遺伝子をトランスフェクトすることにより、スリンダクスルフィドまたはスルホンのいずれかで処置した細胞は、非トランスフェクト細胞よりも早期にアポトーシスを経験した。（Ｌａｗｓｏｎら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ．Ｂｉｏｍａｒｋｅｒｓ　Ｐｒｅｖ．、９巻、１１５５～６２頁（２０００年））。他の研究者らは、スリンダクスルホンは、ラットにおける乳房の腫瘍形成を阻害することができ、その効果は、変異型Ｈ－Ｒａｓ遺伝子型を有する腫瘍に対してより大きかったと報告した（Ｔｈｏｍｐｓｏｎら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、５７巻、２６７～２７１頁（１９９７年））。しかし、他の研究者らは、スリンダクまたはスリンダクスルホンのいずれかによるラットにおける結腸腫瘍形成の阻害は、Ｋ－Ｒａｓ突然変異に関わりなく生じると報告している（ｄｅ　Ｊｏｎｇら、Ａｍｅｒ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏ．Ｇａｓｔｒｏ　ａｎｄ　Ｌｉｖｅｒ　Ｐｈｙｓ．、２７８巻、２６６～２７２頁（２０００年））。また他の研究者らは、Ｋ－Ｒａｓ癌遺伝子は、ラット腸細胞においてス

リンダク誘発性アポトーシスへの耐性を増加させると報告している（Ａｒｂｅｒら、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ、１１３巻、１８９２～１９００頁（１９９７年））。よって、スリンダクおよびその代謝物の抗がん活性に対するＲａｓ突然変異の影響は、議論の余地があり、未解決であり、抗がん有効性または選択性を改善するために利用されていない。

【００１６】

活性化したＲａｓを発現する細胞に対して選択的毒性を有するある特定の他の化合物が記載されている。発がん性Ｈ－Ｒａｓを発現する細胞に対して合成的に致死性である化合物を特定するために、３００，０００超の化合物のハイスループットな表現型スクリーニングが、ＮＩＨ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｌｉｂｒａｒｉｅｓ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ Ｃｅｎｔｅｒのプログラムにおいて行われた。リード化合物、ＭＬ２１０（図３）は、変異型Ｒａｓを発現する細胞の成長を、７１ｎＭのＩＣ５０で阻害し、発がん性Ｒａｓを欠いている細胞に対して４倍の選択性を有した。ＭＬ２１０の特定の分子標的は未知ではあるが、化合物は反応性基を排除し、薬理学的特性を改善するよう化学的に最適化された（ＭＬ２１０、１２／１２／２０１１ ｕｐｄａｔｅ、Ｐｒｏｂｅ Ｒｅｐｏｒｔｓ ｆｒｏｍ ＮＩＨ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｌｉｂｒａｒｉｅｓ Ｐｒｏｇｒａｍ、Ｂｅｔｈｅｓｄａ、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｂｏｏｋｓ／ＮＢＫ９８９１９／）。

【００１７】

別のハイスループットなスクリーニングは、非アポトーシス、Ｍｅｋ依存性、酸化的細胞死を誘発する２つの化合物、ＲＳＬ３およびＲＳＬ５（図３）を特定した（ＹａｎｇおよびＳｔｏｃｋｗｅｌｌ、Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．、１５巻、２３４～２４５頁（２００８年））。以前に特定されたＲａｓ合成致死性化合物、エラスチン（図３）のようにＲＳＬ５は、電圧依存性アニオンチャンネル（ＶＤＡＣ）に結合する（Ｄｏｌｍａら、Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ、３巻、２８５～２９６頁（２００３年））。また別の小分子スクリーニングは、Ｋ－Ｒａｓ変異型細胞株に対して選択的に活性のある化合物オンクラシンを特定した（Ｇｕｏら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．、６８巻、７４０３～７４０８頁（２００８年））。１つの類似体、ＮＳＣ－７４３３８０（図３）は極めて強力であり、Ｋ－Ｒａｓ駆動性腎臓がんの臨床前モデルにおいて抗腫瘍活性を示した（Ｇｕｏら、ＰＬｏＳ Ｏｎｅ、６巻、ｅ２８４８７頁（２０１１年））。安定性、薬物動態、および安全性を改善するためのプロドラッグアプローチが、オンクラシン誘導体について最近記載されている（Ｗｕら、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、２２巻、５２３４～５２４０頁（２０１４年））。発がん性Ｋ－Ｒａｓ（Ｇ１２Ｄ）を発現するマウス由来の胚性線維芽細胞を使用した合成致死性スクリーニングは、酸化ストレスに関与している機序を介して非アポトーシス細胞死を誘発させる化合物、ランペリゾン（ｌａｎｐｅｒｉｓｏｎｅ）（図３）を特定した（Ｓｈａｗら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、１０８巻、８７７３～８７７８頁（２０１１年））。合成致死性アプローチとは対照的に、結晶学的研究とペアを組んだ断片ベースのスクリーニングアプローチを使用して、比較的稀なＧ１２Ｃｒａｓ遺伝子突然変異を有する肺腫瘍細胞において、Ｋ－Ｒａｓに不可逆的に結合し、阻害する化合物が特定されている（Ｏｓｔｒｅｍら、Ｎａｔｕｒｅ、５０３巻、５４８～５５１頁（２０１３年））。このシリーズの化合物は共有結合の相互作用を介してＲａｓを強力に阻害する一方で、この突然変異の頻度が低いことから、このような化合物の有用性は限られる可能性がある。最後に、発がん性Ｒａｓを標的とする新規研究戦略が記載されており（Ｚｉｍｍｅｒｍａｎら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、５７巻、５４３５～５４４８頁（２０１４年））、これは、ＰＤＥδプレニル結合部位を標的とするベンゾイミダゾール阻害剤の構造誘導設計および動力学的分析を含む。

【００１８】

ＷＯ９７／４７３０３およびＷＯ２０１４／０４７５９２、米国特許出願刊行物第２００３／０００９０３３号および第２００３／０１９４７５０号、米国特許第６，０６３，８１８号、第６，０７１，９３４号、第５，９６５，６１９号、第５，４０１，７７４号

、第６，５３８，０２９号、第６，１２１，３２１号、およびＵＫ特許ＧＢ１３７００２８は、ある特定の抗がん性化合物を開示している。しかし、これらの文献は、その化合物が任意のＲａｓ特異的活性を有することを開示していないし、選択的Ｒａｓ誘導性の使用方法に対するいかなるベースも開示していない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１９】

【特許文献１】国際公開第９７／４７３０３号
【特許文献２】国際公開第２０１４／０４７５９２号
【特許文献３】米国特許出願公開第２００３／０００９０３３号明細書
【特許文献４】米国特許出願公開第２００３／０１９４７５０号明細書
【特許文献５】米国特許第６，０６３，８１８号明細書
【特許文献６】米国特許第６，０７１，９３４号明細書
【特許文献７】米国特許第５，９６５，６１９号明細書
【特許文献８】米国特許第５，４０１，７７４号明細書
【特許文献９】米国特許第６，５３８，０２９号明細書
【特許文献１０】米国特許第６，１２１，３２１号明細書
【特許文献１１】英国特許第１３７００２８号明細書

【非特許文献】

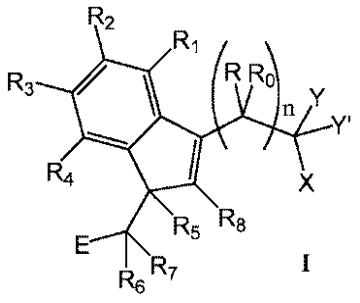
【００２０】

【非特許文献１】Ｊｅｍａｌら、Ｃａｎｃｅｒ Ｊ. Ｃｌｉｎ.、５３巻、５～２６頁（２００３年）
【非特許文献２】Ｓｔｅｐｈｅｎら、Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ、２５巻、２７２～２８１頁（２０１４年）
【非特許文献３】Ｓｐｉｅｇｅｌら、Ｎａｔｕｒｅ Ｃｈｅｍ. Ｂｉｏｌ.、１０巻、６１３～６２２頁（２０１４年）
【非特許文献４】Ｄｏｗｎｗａｒｄ、Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ. Ｃａｎｃｅｒ、３巻、１１～２２頁（２００３年）
【非特許文献５】Ｇｙｓｉｎら、Ｇｅｎｅｓ Ｃａｎｃｅｒ、２巻、３５９～３７２頁（２０１１年）
【非特許文献６】ＴａｋａｓｈｉｍａおよびＦａｌｌｅｒ、Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ. Ｔｈｅｒ. Ｔａｒｇｅｔｓ、１７巻、５０７～５３１頁（２０１３年）
【非特許文献７】ＴｉｄｙｍａｎおよびＲａｕｅｎ、Ｃｕｒｒ. Ｏｐｉｎ. Ｇｅｎｅｔ. Ｄｅｖ.、１９巻、２３０～２３６頁（２００９年）
【非特許文献８】Ｈｅｒｒｍａｎｎら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ、１７巻、１７６９～１７７６頁（１９９８年）
【非特許文献９】Ｇｕｒｐｉｎａｒら、Ｍｏｌ. Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ.、１２巻、６６３～６７４頁（２０１３年）
【非特許文献１０】Ｒｏｍｅｉｒｏら、Ｅｕｒ. Ｊ. Ｍｅｄ. Ｃｈｅｍ.、４４巻、１９５９～１９７１頁（２００９年）
【非特許文献１１】Ｃｈｅｎｎａｍａｎｅｎｉら、Ｅｕｒ. Ｊ. Ｍｅｄ. Ｃｈｅｍ.、５６巻、１７～２９頁（２０１２年）
【非特許文献１２】Ｘｉａｏら、Ｍｏｌ. Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ.、５巻、６０～６７頁（２００６年）
【非特許文献１３】Ｌｉｍら、Ｃｌｉｎ. Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ、９巻、４９７２～４９８２頁（２００３年）
【非特許文献１４】Ｙｏｏｎら、Ｍｏｌ. Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ.、１巻、３９３～４０４頁（２００２年）
【非特許文献１５】Ｔｈｏｍｐｓｏｎら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、６０巻、３３３８～３３４２頁（２０００年）

【非特許文献１６】Ｇａｌａら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｌｅｔｔ、１７５巻、８９～９４頁（２００２年）
【非特許文献１７】Ｐａｎら、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌ、２０巻、１１３４～１１４１頁（２００８年）
【非特許文献１８】Ｋａｒａｇｕｎｉら、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．、１２巻、７０９～７１３頁（２００２年）
【非特許文献１９】Ｗａｌｄｍａｎｎら、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．、４３巻、４５４～４５８頁（２００４年）
【非特許文献２０】Ｌａｗｓｏｎら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ．Ｂｉｏｍａｒｋｅｒｓ　Ｐｒｅｖ．、９巻、１１５５～６２頁（２０００年）
【非特許文献２１】Ｔｈｏｍｐｓｏｎら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、５７巻、２６７～２７１頁（１９９７年）
【非特許文献２２】ｄｅ　Ｊｏｎｇら、Ａｍｅｒ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏ．Ｇａｓｔｒｏ　ａｎｄ　Ｌｉｖｅｒ　Ｐｈｙｓ．、２７８巻、２６６～２７２頁（２０００年）
【非特許文献２３】Ａｒｂｅｒら、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ、１１３巻、１８９２～１９００頁（１９９７年）
【非特許文献２４】ＹａｎｇおよびＳｔｏｃｋｗｅｌｌ、Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．、１５巻、２３４～２４５頁（２００８年）
【非特許文献２５】Ｄｏｌｍａら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ、３巻、２８５～２９６頁（２００３年）
【非特許文献２６】Ｇｕｏら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．、６８巻、７４０３～７４０８頁（２００８年）
【非特許文献２７】Ｇｕｏら、ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ、６巻、ｅ２８４８７頁（２０１１年）
【非特許文献２８】Ｗｕら、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、２２巻、５２３４～５２４０頁（２０１４年）
【非特許文献２９】Ｓｈａｗら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、１０８巻、８７７３～８７７８頁（２０１１年）
【非特許文献３０】Ｏｓｔｒｅｍら、Ｎａｔｕｒｅ、５０３巻、５４８～５５１頁（２０１３年）
【非特許文献３１】Ｚｉｍｍｅｒｍａｎら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、５７巻、５４３５～５４４８頁（２０１４年）

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００２１】
上の記載は、がんを処置または予防するのに適切である化合物に対して未だ対処されていない必要性が存在することを示している。Ｒａｓ依存性疾患または望ましくない状態を阻害する化合物に対して未だ対処されていない必要性がさらに存在する。
【課題を解決するための手段】
【００２２】
本発明は、例えば、以下を提供する：
（項目１）
式Ｉの化合物：

【化５８】



I

［式中、
ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルケニル、アルケニルアルキル、アルキニル、アルキニルアルキル、シアノ、シアノアルキル、ハロゲン、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ならびにアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルアミノ、およびカルボシクリルアミノ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノおよびヘテロシクリルアルキルアミノから選択される置換もしくは非置換の基から選択され、環構造は飽和もしくは不飽和であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルのうちの１つに結合している二重結合窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキルおよびハロアルキルから独立して選択される２つの置換基に結合している二重結合炭素であるか、またはＲ$_0$は、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、３、４、５、６もしくは７員の複素環式環の一部である窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の３、４、５、６もしくは７員の複素環式環であり、
ｎは、０、１または２であり、
Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アジド、ならびに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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシおよびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択され、
Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_7$、およびＲ$_8$は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、およびアルコキシから選択されるか、またはＲ$_5$およびＲ$_6$は一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、
Ｙは、水素、アルキル、もしくはハロアルキルであり、Ｙ’は、水素、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシであるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＹおよびＹ’は、一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルに結合している二重結合窒素であり、
Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびヒドロキシルから選択され、ただし、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって炭素－炭素結合である式Ｉ

の化合物において、ＹおよびＹ’が一緒になって、酸素である場合、Ｘはヒドロキシルではなく、またはＸは、ＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アリールオキシ、シアノアルキル、ハロアルキル、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、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、カルボシクリル、およびカルボシクリルアルキル（前記カルボシクリルおよび前記カルボシクリルアルキルの炭素環は、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する７員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する６員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する５員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つの二重結合を含有する４員の炭素環式環および二重結合を含有しない３員の炭素環式環から選択される）、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキル（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、７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択される）からなる群から選択され、前記アリール、アリールアルキル、アリールアルキレニル、アリールシクロアルキル、もしくはアリールシクロアルケニル構造のアリール、または前記炭素環式もしくは複素環式構造は、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、スルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびＣＯＲ$_{11}$（式中、Ｒ$_{11}$は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）から選択されるか、あるいはＲ’およびＲ”は、一緒になって、少なくとも１個の窒素、および任意選択で酸素もしくは硫黄を含有する、５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、前記複素環式環は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されている）であり、

Ｅは、置換または非置換の、飽和または不飽和の、７員、６員、５員、４員または３員の炭素環式環または複素環式環である］、または

その薬学的に許容される塩もしくはそのプロドラッグ

［ただし、Ｅが置換アリールまたはヘテロアリールである場合、前記アリールまたはヘテロアリール環上のいずれの置換基もアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルであることができず、Ｒ’がジアルキルアミノアルキルである場合、前記アリール環上のいずれの置換基もアルキルメルカプトであることもｐ－ハロであることもできない、

あるいは、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって炭素－炭素結合であり、Ｒ”が水素であり、Ｒ’が置換アリールアルキルである場合、Ｅは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、トリアジニル、チオフェニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、アジニル、テトラゾリル、ピリダジニル、およびピロリルからなる群から選択される置換もしくは非置換の複素環式環であることができない、

あるいは、ｎが１または２であり、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、ＹおよびＹ’が水素であるか、またはＹおよびＹ’が一緒になって酸素であり、Ｅが置換フェニルである場合、Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルメルカプトまたはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素、ヒドロキシルまたはアルキルであり、Ｒ”は、水素、アルキルまたはハロアルキルである）であることができない、

あるいは、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が独立して、水素もしくはアルキルから選択されるか、または

R_5およびR_6が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、Ｅが置換アリールまたはヘテロアリールであり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素またはヒドロキシルであり、Ｒ”はCOR_{11}である）である場合、R_{11}は、アルキル、アルコキシまたはアミノであることができない、

あるいは、R_5、R_6、R_7およびR_8が独立して、水素、アルキルおよびアルコキシから選択されるか、またはR_5およびR_6が炭素－炭素結合を形成し、R_7が水素であり、R_8が水素、アルコキシもしくはアルキルであり、Ｅが少なくとも２つのヒドロキシル基または少なくとも２つのアルコキシ基で置換されているフェニルであり、ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素である場合、Ｘは、置換アルコキシまたはＮＲ’Ｒ”（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、アリールアルキル、フェニル、インダニル、カルボシクリルアルキル（前記炭素環は、３員である）、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（前記ヘテロシクリルおよび前記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る）から選択され、前記Ｒ’の環状構造のいずれかは、非置換であるか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、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おり、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）であることができない、

あるいは、ＲおよびＲ０が水素であり、R_1、R_2、R_3、およびR_4のうちの少なくとも１つがハロゲンであり、ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’はフラニルアルキルであり、Ｒ”は水素およびCOR_{11}から選択され、R_{11}は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）である場合、Ｅは、３，４，５－トリメトキシフェニルであることができない、

あるいは、Ｒ’がハロフェニルアルキルであり、Ｒ”が水素である場合、Ｅはハロフェニルであることができない、

あるいは、ｎ＝０であり、ＹおよびＹ’が一緒になって二重結合酸素である場合、Ｘは、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、またはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ”は水素であり、Ｒ’はアルキル、アリール、またはアリールアルキルである）であることができない］。

（項目２）

Ｒ’において、前記７員の複素環式環が、アゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゼピニル、オキセピニル、チエパニル、ホモピペラジニル、ジアゼピニルおよびチアゼピニルから選択され、前記６員の複素環式環が、ピペリジニル、オキサニル、チアニル、ピリジニル、ピラニル、チオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ジアジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジニルおよびテトラジニルから選択され、前記５員の複素環式環が、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアフェニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリルおよびテトラゾリルから選択される、項目１に記載の化合物、塩、またはプロドラッグ。

（項目３）

Ｅが、ヒドロキシル、カルボキシル、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、オキソ、アルコキシ、ホルミルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、

アルデヒド、メルカプト、アルキルメルカプト、アジド、ならびにアルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、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、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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシ、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、スルホンアミド、および２つの置換基位置にまたがるアルキレンジオキシから選択される置換または非置換の基から選択される１つまたは複数の置換基で任意選択で置換されている、炭素環式環または複素環式環である、項目１または２に記載の化合物、塩、またはプロドラッグ。

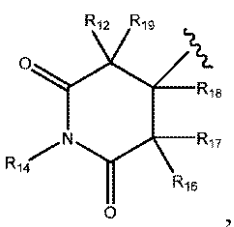
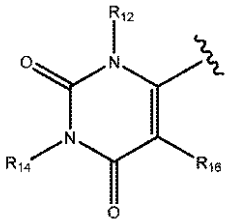
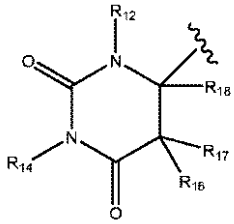
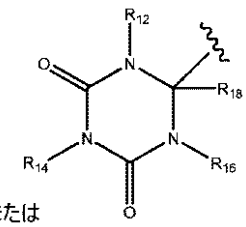
（項目４）

Ｅが、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、シクロヘプタトリエニル、シクロヘキサニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、フェニル、シクロペンタニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロプロパニル、シクロブタニル、アゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゼピニル、オキセピニル、チエパニル、ホモピペラジニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ピペリジニル、オキサニル、チアニル、ピリジニル、ピラニル、チオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ジアジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジニル、テトラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアフェニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、およびテトラゾリルから選択され、これらのそれぞれが置換または非置換である、項目１から３のいずれか一項に記載の化合物、そのプロドラッグ、または塩。

（項目５）

Ｅが、

【化５９】


,

,

,または


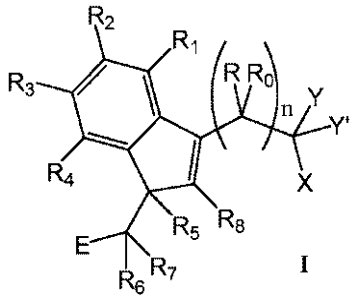
であり、式中、R_{12}、R_{14}、R_{16}、R_{17}、R_{18}およびR_{19}が、独立して、水素、ヒドロキシル、カルボキシル、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、メルカプト、アルキルメルカプト、アジド、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、ならびにアルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、カルバメート、カルバミド、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシ、およびスルホンアミドから選択される置換または非置換の基から選択される、項目４に記載の化合物、プロドラッグ、または

塩。

（項目６）

式Ｉの化合物：

【化６０】



Ｉ

［式中、

ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルケニル、アルケニルアルキル、アルキニル、アルキニルアルキル、シアノ、シアノアルキル、ハロゲン、アジド、アルコキシ、ハロアルキルならびにアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルアミノ、およびカルボシクリルアミノ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノおよびヘテロシクリルアルキルアミノから選択される置換もしくは非置換の基から選択され、環構造は、飽和もしくは不飽和であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルのうちの１つに結合している二重結合窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキルおよびハロアルキルから独立して選択される２つの置換基に結合している二重結合炭素であるか、またはＲ$_0$は、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、３、４、５、６もしくは７員の複素環式環の一部である窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は、一緒になって、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の３、４、５、６もしくは７員の複素環式環であり、

ｎは、０、１または２であり、

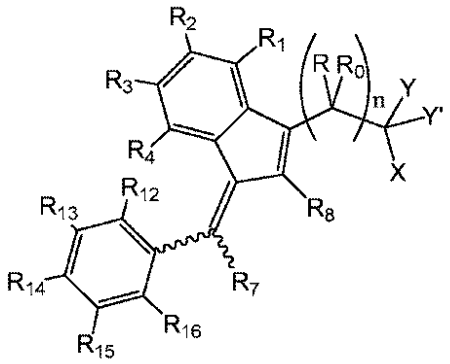
Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アジド、ならびにアルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、カルバメート、カルバミド、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アミノカルボニルオキシアルキルオキシ、アリールカルボニルオキシ、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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシおよびスルホンアミドから選択される置換または非置換の基から選択され、

Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_7$およびＲ$_8$は、独立して、水素、アルキル、およびアルコキシから選択されるか、またはＲ$_5$およびＲ$_6$は、炭素－炭素結合を形成し、Ｒ$_7$は水素であり、Ｒ$_8$は、水素、アルコキシもしくはアルキルであり、

Ｅは、少なくとも２つのヒドロキシル基または少なくとも２つのアルコキシ基、ならびにホスホノオキシ、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少なくとも１つの置換または非置換の基で置換されているフェニルであり、
ＹおよびＹ’は、一緒になって、二重結合酸素であり、
Ｘは、置換アルコキシまたはＮＲ’Ｒ”であり、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、アリールアルキル、フェニル、インダニル、カルボシクロアルキル（前記炭素環は、３員である）、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（前記ヘテロシクリルおよび前記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る）から選択され、前記Ｒ’の環状構造のいずれかは非置換であるか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、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つまたは複数で置換されており、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
］
または、その薬学的に許容される塩。
（項目７）
ＲおよびＲ$_0$が、独立して、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選択され、ｎが、０、１または２であり、
Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$のうちの少なくとも１つが水素であり、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$のうちの３つが独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルキルおよびアルキルメルカプトから選択され、
Ｒ$_5$およびＲ$_6$が、一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、Ｒ$_7$が水素であり、Ｒ$_8$が水素、アルキルおよびアルコキシから選択され、
Ｅが、少なくとも２つのヒドロキシル基または少なくとも２つのアルコキシ基、ならびにホスホノオキシ、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少なくとも１つの置換もしくは非置換の基で置換されているフェニルであり、
ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素であり、
Ｘが、置換されているアルコキシまたはＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’が、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、アリールアルキル、フェニル、インダニル、カルボシクロアルキル（前記炭素環は、３員である）、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（前記ヘテロシクリルおよび前記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る）から選択され、前記Ｒ’の環状構造のいずれかが、非置換であるか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、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おり、Ｒ”が、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、項目６に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
（項目８）
式（ＩＩ）：

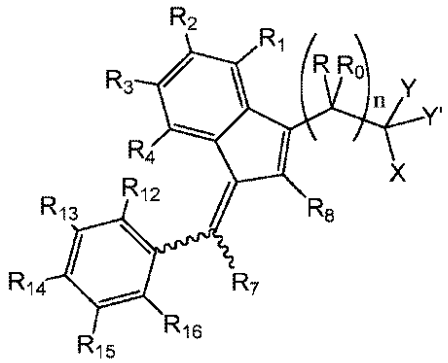
【化６１】



(II)

［式中、
ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルケニル、アルケニルアルキル、アルキニル、アルキニルアルキル、シアノ、シアノアルキル、ハロゲン、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ならびにアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルアミノ、およびカルボシクリルアミノ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノおよびヘテロシクリルアルキルアミノから選択される置換もしくは非置換の基から選択され、環構造は、飽和もしくは不飽和であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルのうちの１つに結合している二重結合窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキルおよびハロアルキルから独立して選択される２つの置換基に結合している二重結合炭素であるか、またはＲ$_0$は、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、３、４、５、６もしくは７員の複素環式環の一部である窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の３、４、５、６もしくは７員の複素環式環であり、
ｎは、０、１または２であり、
Ｙは、水素、アルキル、もしくはハロアルキルであり、Ｙ’は、水素、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシであるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルに結合している二重結合窒素であり、
Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$、およびＲ$_{16}$は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アジド、ならびに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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシおよびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはＲ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$のいずれか２つは、アルキレンジオキシ基を形成し、
Ｒ$_7$およびＲ$_8$は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、およびアルコキシから選

択され、
Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびヒドロキシルから選択され、ただし、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素である場合、Ｘはヒドロキシルではなく、またはＸは、ＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシル、アルキル、アリールオキシ、シアノアルキル、ハロアルキル、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、アルキルアミノアルキル、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、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、アリール、カルボシクリル、およびカルボシクリルアルキル（前記カルボシクリルおよび前記カルボシクリルアルキルの炭素環は、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する７員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する６員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する５員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つの二重結合を含有する４員の炭素環式環および二重結合を含有しない３員の炭素環式環から選択される）、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキル（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、７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択される）からなる群から選択され、前記アリール、アリールアルキル、アリールアルキレニル、アリールシクロアルキル、もしくはアリールシクロアルケニル構造のアリール、または前記炭素環式もしくは複素環式構造は、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つもしくは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびＣＯＲ$_{11}$（式中、Ｒ$_{11}$は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）から選択されるか、あるいはＲ’およびＲ”は、一緒になって、少なくとも１個の窒素、ならびに任意選択で酸素および／もしくは硫黄を含有する、５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の、複素環式環を形成し、前記複素環式環は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されている）である］
である、項目１に記載の化合物、または
その薬学的に許容される塩もしくはそのプロドラッグ。
（項目９）
式（ＩＩ）：
【化６２】



(II)

［式中、

ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルケニル、アルケニルアルキル、アルキニル、アルキニルアルキル、シアノ、シアノアルキル、ハロゲン、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ならびにアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルアミノ、およびカルボシクリルアミノ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノおよびヘテロシクリルアルキルアミノから選択される置換もしくは非置換の基から選択され、環構造は、飽和もしくは不飽和であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルのうちの１つに結合している二重結合窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキルおよびハロアルキルから独立して選択される２つの置換基に結合している二重結合炭素であるか、またはＲ$_0$は、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、３、４、５、６もしくは７員の複素環式環の一部である窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の３、４、５、６もしくは７員の複素環式環であり、

ｎは、０、１または２であり、

Ｙは、水素、アルキル、もしくはハロアルキルであり、Ｙ’は、水素、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシであるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルに結合している二重結合窒素であり、

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$、およびＲ$_{16}$は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アジド、ならびに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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシおよびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはＲ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$のいずれか２つは、アルキレンジオキシ基を形成し、

Ｒ$_7$およびＲ$_8$は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、およびアルコキシから選択され、

Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびヒドロキシルから選択され、ただし、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素である場合、Ｘはヒドロキシルではなく、またはＸは、ＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシル、アルキル、アリールオキシ、シアノアルキル、ハロアルキル、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、アルキルアミノアルキル、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、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、アリール、カルボシクリル、およびカルボシクリルアルキル（前記カルボシクリルおよび前記カルボシクリルアルキルの炭素環は、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する７員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する６員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する５員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つの二重結合を含有する

４員の炭素環式環および二重結合を含有しない３員の炭素環式環から選択される）、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキル（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、７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択される）からなる群から選択され、前記アリール、アリールアルキル、アリールアルキレニル、アリールシクロアルキル、もしくはアリールシクロアルケニル構造のアリール、または前記炭素環式もしくは複素環式構造は、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つもしくは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびＣＯＲ」」（式中、Ｒ」」は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）から選択されるか、あるいはＲ’およびＲ”は、一緒になって、少なくとも１個の窒素、ならびに任意選択で酸素および／もしくは硫黄を含有する、５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の、複素環式環を形成し、前記複素環式環は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されている）である］
である、項目１に記載の化合物、または
その薬学的に許容される塩もしくはそのプロドラッグ。

（項目１０）

ＸがＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’がアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル（フェニルアルキル、インダニル、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る）から選択され、前記複素環が、フラニル、ピロリル、チオフェニル、およびイミダゾリルから選択され、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの環状構造が、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、およびカルボキサミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”が、水素、アルキル、シアノアルキル、およびジアルキルアミノアルキルから選択されるか、またはＲ’およびＲ”が一緒になって、少なくとも１個の窒素、および任意選択で酸素を含有する、飽和もしくは不飽和の、置換もしくは非置換の、５、６、もしくは７員の複素環式環を形成する、項目９に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

（項目１１）

ＸがＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’がアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、前記複素環が、フラニル、ピロリル、およびチオフェニルから選択され、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの環状構造が、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”が、水素、アルキル、およびジアルキルアミノアルキルから選択されるか、またはＲ’およびＲ”が一緒になって、少なくとも１個の窒素、および任意選択で酸素を含有する、飽和もしくは不飽和の、置換もしくは非置換の５、６、もしくは７員複素環式環を形成する、項目１０に記載の化合物、プロドラッグ、もしくは塩。

（項目１２）

ＸがＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’がジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、前記複素環がフラニルおよびピロリルから選択され、前記環状構造がハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており

、Ｒ”が水素、アルキル、ハロアルキルまたはジアルキルアミノアルキルから選択される、項目１１に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

（項目１３）

ＸがＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’がベンジル、または２－フルフリル、２－ピロリルメチル、および（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチルから選択されるヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルであり、Ｒ”は水素である、項目１２に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

（項目１４）

ＸがＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’が、２－フルフリル、（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル、および（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチルから選択されるヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルであり、Ｒ”は水素である、項目１３に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

（項目１５）

ＲおよびＲ$_0$が、独立して、水素およびヒドロキシルから選択され、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$が、独立して、ハロゲン、アルコキシ、アルキルおよびハロアルキルから選択され、ｎが１であり、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$が、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アジド、ならびに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、およびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはＲ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$のいずれか２つが、アルキレンジオキシ基を形成する、項目８から１４のいずれか一項に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

（項目１６）

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$が、独立して、ハロゲン、アルコキシ、アルキルおよびハロアルキルから選択され、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の３つが、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アジド、ならびに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、およびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択され、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$のうちの１つが、独立して、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびメルカプトから選択される、項目１５に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

（項目１７）

Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の３つが、独立して、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、およびメルカプトから選択され、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$のうちの１つが、独立して、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびメルカプトから選択され、Ｒ$_8$がメチルである、項目１６に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

（項目１８）

Ｒ$_2$が、ハロゲン、アルコキシおよびアルキルメルカプトから選択され、Ｒ$_1$およびＲ$_3$が水素であり、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の３つが、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、およびジアルキルアミノから選択され、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$のうちの１つが、独立して、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびメルカプトから選択される、項目８に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

（項目１９）
Ｒ$_2$が、ハロゲンおよびアルコキシから選択され、Ｒ$_1$およびＲ$_3$が水素である、項目１８に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。
（項目２０）
Ｒ$_2$が、フルオロおよびメトキシから選択される、項目１９に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。
（項目２１）
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルベンジリデン）－５－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（００１）、
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－ホルモキシ－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（００２）、
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－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（００６）、
（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）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３，５－ジメトキシベンジリデン）－５，６－ジメトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（００８）、
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３－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（０１２）、
（Ｚ）－２－（１－（３－ブロモ－４－ヒドロキシ－５－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－（フラン－２－イルメチル）アセトアミド（０１３）、
（Ｚ）－２－（１－（３－クロロ－４－ヒドロキシ－５－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－（フラン－２－イルメチル）アセトアミド（０１４）、
（Ｚ）－２－（１－（３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－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－（フラン－２－イルメチル）アセトアミド（０１６）、
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（（７－ヒドロキシベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メチレン）－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（０１７）、
（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－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（０１８）、
（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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０１９）、
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（３－ヒドロキシ－４－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（０２０）、
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－（ヒドロキシメチル）－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（０２１）、
（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－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（０２２）、
（Ｚ）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－（５－フルオロ－１－（フラン－２－イルメチレン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（０２６）、
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－メシルオキシ－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（０２９）、
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０３０）、
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０３１）、
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）アセトアミド（０３２）、および
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）アセトアミド（０３３）、
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（５－メチルピリジン－３－イル）アセトアミド（０６３）、
（Ｚ）－２－（１－（４－アミノカルボニル－３，５－ジメトキシベンジリデン）－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０６５）、
（Ｚ）－メチル２，６－ジメトキシ－４－（（５－メトキシ－２－メチル－３－（２－（（１－メチルピロリジン－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）ベンゾエート（０６６）、
（Ｚ）－２－（１－（３，５－ジメトキシ－４－スルファモイルベンジリデン）－５－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０６７）、
（Ｚ）－２－（１－（３，５－ジメトキシ－４－ウレイドベンジリデン）－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（４－メチルピリジン－３－イル）メチル）アセトアミド（０６９）、
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－エトキシカルボニル－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（０９５）、
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０９６）、
（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（０９７）、
（Ｚ）－２－（１－（３，５－ジメトキシ－４－スルファモイルベンジリデン）－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）アセトアミド（０９８）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート（０９９）、

（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－メルカプト－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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（１００）、
（Ｚ）－２－（１－（（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）メチレン）－５－メトキシ－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（１３０）、
（Ｚ）－２－（１－（（２－（ジメチルアミノ）ピリミジン－５－イル）メチレン）－５－メトキシ－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（１３１）、
（Ｚ）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－（５－フルオロ－１－（フラン－２－イルメチレン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（１３２）、
（Ｚ）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（ピリジン－４－イルメチレン）－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（１３３）、
（Ｚ）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－（１－（（２－（ジメチルアミノ）ピリミジン－５－イル）メチレン）－５－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（１３４）、
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－メチルアセトアミド（１３５）、
（Ｚ）－２－（１－（４－（ジメチルアミノ）ベンジリデン）－５－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアセトアミド（１３８）、
（Ｒ，Ｚ）－１－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）エタノン塩酸塩（１３９）、
（Ｓ，Ｚ）－１－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）エタノン塩酸塩（１４１）、
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－１－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタノン塩酸塩（１４３）、
（Ｒ，Ｚ）－２－（２，５－ジメチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－１－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）エタノン塩酸塩（１４４）、
（Ｓ，Ｚ）－２－（５，６－ジメトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド塩酸塩（１４５）、
（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－フェノキシアセトアミド（１５１）、
（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）－Ｎ－（トリフルオロメチル）アセトアミド（１５２）、
（Ｚ）－２－（５－シアノ－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（１５４）、
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３，５－ジメトキシベンジリデン）－２－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インデン－３

－イル）アセトアミド（１５５）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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ベンゾエート（２１４）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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－ニトロフェニル）カーボネート（３００）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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ベンゾエート（３０１）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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ニコチネート（３０２）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート（３０３）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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モルホリン－４－カルボキシレート（３０４）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート（３０５）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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（３０６）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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－（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（３０７）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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二水素ホスフェート（３０８）、
（Ｚ）－（４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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）メチル二水素ホスフェート（３０９）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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ニコチネート（３１１）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３１２）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート（３１３）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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モルホリン－４－カルボキシレート（３１４）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート（３１５）、

（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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（３１６）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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－（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（３１７）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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二水素ホスフェート（３１８）、
（Ｚ）－（４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチル－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェノキシ）メチル二水素ホスフェート（３１９）、
（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）－１Ｈ－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（３２０）、
（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）－１Ｈ－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（３２１）、
（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）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３２２）、
（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）－１Ｈ－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（３２３）、
（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）－１Ｈ－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（３２４）、
（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）－１Ｈ－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（３２５）、
（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）－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（３２６）、
（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）－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－（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（３２７）、
（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）－１Ｈ－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（３２８）、
（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）－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）メチル二水素ホスフェート（３２９）、
（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－１Ｈ－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（３３０）、
（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－１Ｈ－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（３３１）、

（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－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－ニトロフェニル）カーボネート（３３２）、
（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－１Ｈ－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（３３３）、
（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－１Ｈ－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（３３４）、
（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－１Ｈ－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（３３５）、
（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－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（３３６）、
（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－１Ｈ－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－オキソエチル）－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）メチル二水素ホスフェート（３３９）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニルベンゾエート（３４０）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニルニコチネート（３４１）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３４２）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニル（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート（３４３）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニルモルホリン－４－カルボキシレート（３４４）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニル（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート（３４５）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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（３４６）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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－（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（３４７）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニル二水素ホスフェート（３４８）、
（Ｚ）－（４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェノキシ）メチル二水素ホスフェート（３４９）、
（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）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３５０）、
（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）－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－オキソエチル）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３５２）、
（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－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）、
（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）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３５４）、
（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）－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）、
（Ｚ）－２－（ベンジルアミノ）－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（２０２）、
（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）－２－（（ピリジン－４－イルメチル）アミノ）アセトアミド（２０３）、
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－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）－２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）アセトアミド（４０１）、
（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）－２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）アセトアミド（４０４）、
（Ｚ）－２－（シクロプロピルアミノ）－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（４１０）、
（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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－２－（ピロリジン－１－イル）アセトアミド（４１２）、
（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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－２－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）アセトアミド（４１３）、
（Ｚ）－２－（ジメチルアミノ）－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（４１５）、
（Ｚ）－２－アジド－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（４１６）、
（Ｚ）－２－（エチルアミノ）－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－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（４２０）、
（Ｚ）－２－（（（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチル）アミノ）－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（４２３）、
（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）－２－（（１－メチルピロリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）アセトアミド（４２５）、
（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）－２－（（オキサゾール－２－イルメチル）アミノ）アセトアミド（４２６）、
（Ｚ）－Ｎ－ベンジル－２－（シクロプロピルアミノ）－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（４２７）、
（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）－２－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）アセトアミド（４２８）、
（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）－２－（（１－メチルピロリジン－３－イル）アミノ）アセトアミド（４３０）、
（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）－２－（（オキサゾール－２－イルメチル）アミノ）アセトアミド（４３１）、
（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）－２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）アセトアミド（４３３）、
（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）－２－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）アセトアミド（４３４）、
（Ｚ）－２－シアノ－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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（４３６）から選択される、項目１もしくは６に記載の化合物またはその対応するＺ－もしくはＥ－異性体、そのプロドラッグ、または塩。
（項目２２）
前記化合物が、
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－ホルモキシ－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（００２）、
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－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（００６）、
（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）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－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（０１８）、
（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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０１９）、
（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－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（０２２）、
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－メシルオキシ－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（０２９）、
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０３０）、
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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ベンゾエート（３０１）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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ニコチネート（３１１）、
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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二水素ホスフェート（３１８）、
（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）－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（３２６）、
（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－１Ｈ－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（３３０）、
（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－１Ｈ－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（３３４）、および
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニル（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート（３４３）から選択される、項目２１に記載の化合物、Ｚ－もしくはＥ－異性体、プロドラッグ、または塩。

（項目２３）

項目１から２２のいずれか一項に記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグと、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

（項目２４）

式ＩもしくはＩＩ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ではない少なくとも１種の治療剤をさらに含む、項目２３に記載の医薬組成物。

（項目２５）

がんを有するヒトもしくは非ヒト哺乳動物の患者を治療的または予防的に処置する方法であって、前記患者に、項目１から２２のいずれか一項に記載の少なくとも１種の化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグの抗がん有効量を、単独で、あるいは、項目１から２２に記載の化合物、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ではない少なくとも１種の治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法。

（項目２６）
前記がんが、膵臓がん、肺がん、直腸結腸がん、黒色腫、卵巣がん、腎臓がん、前立腺がん、頭頸部がん、内分泌性がん、子宮がん、乳がん、肉腫がん、胃がん、肝臓がん、食道がん、中枢神経系がん、脳がん、肝臓がん、生殖細胞系がん、リンパ腫、および白血病から選択される、項目２５に記載の方法。
（項目２７）
前記がんが、膵臓がん、直腸結腸がん、および肺がんから選択される、項目２６に記載の方法。
（項目２８）
前記がんが、薬物耐性または放射線耐性である、項目２５から２７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２９）
１つまたは複数の新生物形成またはがん形成プロセスの阻害により処置可能な疾患または状態を有するヒトまたは非ヒト哺乳動物の患者を治療的または予防的に処置する方法であって、それを必要とする患者に、項目１から２２のいずれか一項に記載の少なくとも１種の新生物もしくはがん阻害性化合物、または（００１）、（００２）、（００６）～（００８）、（０１２）～（０１４）、（０１６）～（０２２）、（０２６）、（０２９）～（０３３）、（０６３）、（０６５）～（０６７）、（０６９）、（０９５）～（１００）、（１３０）～（１３５）、（１３８）、（１３９）、（１４１）、（１４３）、（１４４）、（１４５）、（１５１）、（１５２）、（１５４）、（１５５）、（２１４）、（３００）～（３０９）、（３１１）～（３３６）、（３３８）～（３５３）、（３５５）、（２０２）、（２０３）、（４０１）、（４０４）、（４１０）、（４１２）、（４１３）、（４１５）、（４１６）、（４２０）、（４２３）、（４２５）～（４２８）、（４３０）、（４３１）、（４３３）、（４３４）、および（４３６）から選択される化合物、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の治療有効量または予防有効量を、単独で、あるいは、項目１から２０のいずれか一項に記載の化合物、または（００１）、（００２）、（００６）～（００８）、（０１２）～（０１４）、（０１６）～（０２２）、（０２６）、（０２９）～（０３３）、（０６３）、（０６５）～（０６７）、（０６９）、（０９５）～（１００）、（１３０）～（１３５）、（１３８）、（１３９）、（１４１）、（１４３）、（１４４）、（１４５）、（１５１）、（１５２）、（１５４）、（１５５）、（２１４）、（３００）～（３０９）、（３１１）～（３３６）、（３３８）～（３５３）、（３５５）、（２０２）、（２０３）、（４０１）、（４０４）、（４１０）、（４１２）、（４１３）、（４１５）、（４１６）、（４２０）、（４２３）、（４２５）～（４２８）、（４３０）、（４３１）、（４３３）、（４３４）、および（４３６）から選択される化合物、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ではない少なくとも１種の治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法。
（項目３０）
前記新生物形成またはがん形成プロセスが、腫瘍細胞の成長、増殖、生存、転移、薬物耐性および放射線耐性から選択される、項目２９に記載の方法。
（項目３１）
項目１から２２のいずれか一項に記載の化合物ではない前記少なくとも１種の治療剤が、抗腫瘍薬物または放射線照射から選択される、項目２５または２９に記載の方法。
（項目３２）
がんを有するヒトまたは非ヒト哺乳動物の患者の処置または予防における使用のための、項目１から２２のいずれか一項に記載の化合物、その薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ、または項目２３に記載の医薬組成物。
（項目３３）
前記がんが、膵臓がん、肺がん、直腸結腸がん、黒色腫、卵巣がん、腎臓がん、前立腺がん、頭頸部がん、内分泌性がん、子宮がん、乳がん、肉腫がん、胃がん、肝臓がん、食

道がん、中枢神経系がん、脳がん、肝臓がん、生殖細胞系がん、リンパ腫、および白血病から選択される、項目３２に記載の使用のための化合物、薬学的に許容される塩またはプロドラッグ。

（項目３４）

前記がんが、膵臓がん、直腸結腸がん、および肺がんから選択される、項目３３に記載の使用のための化合物、薬学的に許容される塩またはプロドラッグ。

（項目３５）

前記がんが、薬物耐性または放射線耐性である、項目３２から３４のいずれか一項に記載の使用のための化合物、薬学的に許容される塩またはプロドラッグ。

（項目３６）

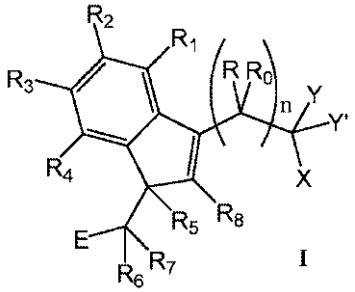
単独の、あるいは項目１から２０のいずれか一項に記載の化合物、または（００１）、（００２）、（００６）～（００８）、（０１２）～（０１４）、（０１６）～（０２２）、（０２６）、（０２９）～（０３３）、（０６３）、（０６５）～（０６７）、（０６９）、（０９５）～（１００）、（１３０）～（１３５）、（１３８）、（１３９）、（１４１）、（１４３）、（１４４）、（１４５）、（１５１）、（１５２）、（１５４）、（１５５）、（２１４）、（３００）～（３０９）、（３１１）～（３３６）、（３３８）～（３５３）、（３５５）、（２０２）、（２０３）、（４０１）、（４０４）、（４１０）、（４１２）、（４１３）、（４１５）、（４１６）、（４２０）、（４２３）、（４２５）～（４２８）、（４３０）、（４３１）、（４３３）、（４３４）、および（４３６）から選択される化合物、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ではない少なくとも１種の治療剤と組み合わせた、ヒトまたは非ヒト哺乳動物の患者における１つまたは複数の新生物形成またはがん形成プロセスの阻害により処置可能な疾患または状態の処置または予防における使用のための、項目１から２２のいずれか一項に記載の化合物、または（００１）、（００２）、（００６）～（００８）、（０１２）～（０１４）、（０１６）～（０２２）、（０２６）、（０２９）～（０３３）、（０６３）、（０６５）～（０６７）、（０６９）、（０９５）～（１００）、（１３０）～（１３５）、（１３８）、（１３９）、（１４１）、（１４３）、（１４４）、（１４５）、（１５１）、（１５２）、（１５４）、（１５５）、（２１４）、（３００）～（３０９）、（３１１）～（３３６）、（３３８）～（３５３）、（３５５）、（２０２）、（２０３）、（４０１）、（４０４）、（４１０）、（４１２）、（４１３）、（４１５）、（４１６）、（４２０）、（４２３）、（４２５）～（４２８）、（４３０）、（４３１）、（４３３）、（４３４）、および（４３６）から選択される化合物、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。

（項目３７）

前記新生物形成またはがん形成プロセスが、腫瘍細胞の成長、増殖、生存、転移、薬物耐性および放射線耐性から選択される、項目３６に記載の使用のため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。

本発明は、式Ｉの化合物：

【化１】



I

【００２３】

［式中、

【００２４】

ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルケニル、アルケニルアルキル、アルキニル、アルキニルアルキル、シアノ、シアノアルキル、ハロゲン、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ならびにアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルアミノ、およびカルボシクリルアミノ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノおよびヘテロシクリルアルキルアミノから選択される置換もしくは非置換の基から選択され、環構造は飽和もしくは不飽和であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルのうちの１つに結合している二重結合窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキルおよびハロアルキルから独立して選択される２つの置換基に結合している二重結合炭素であるか、またはＲ$_0$は、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、３、４、５、６もしくは７員の複素環式環の一部である窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の３、４、５、６もしくは７員の複素環式環であり、

【００２５】

ｎは、０、１または２であり、

【００２６】

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド（ａｌｄｅｈｙｄｏ）、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アジド、ならびに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（ｃａｒｂａｍｉｄｏ）、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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシおよびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはＲ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$のいずれか２つはアルキレンジオキシ基を形成し、

【００２７】

Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_7$、およびＲ$_8$は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、およびアルコキシから選択されるか、またはＲ$_5$およびＲ$_6$は一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、

【００２８】

Ｙは、水素、アルキル、もしくはハロアルキルであり、Ｙ’は、水素、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシであるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＹおよびＹ’は、一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルに結合している二重結合窒素であり、

【００２９】

Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびヒドロキシルから選択され、ただし、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって炭素－炭素結合である式Ｉの化合物において、ＹおよびＹ’が一緒になって、酸素である場合、Ｘはヒドロキシルではなく、またはＸは、ＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’およびＲ”は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アリールオキシ、シアノアルキル、ハロアルキル、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、アルキルアミノアル

キル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、カルボシクリル、およびカルボシクリルアルキル（前記カルボシクリルおよび前記カルボシクリルアルキルの炭素環は、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する７員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する６員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する５員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つの二重結合を含有する４員の炭素環式環および二重結合を含有しない３員の炭素環式環から選択される）、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキル（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、７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択される）からなる群から選択され、前記アリール、アリールアルキル、アリールアルキレニル、アリールシクロアルキル、もしくはアリールシクロアルケニル構造のアリール、または前記炭素環式もしくは複素環式構造は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、スルホンアミド、およびCOR_{11}（式中、R_{11}は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）のうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、あるいはＲ’およびＲ”は、一緒になって、少なくとも１個の窒素、および任意選択で酸素もしくは硫黄を含有する、５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、前記複素環式環は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されている）であり、

【００３０】

Ｅは、置換または非置換の、飽和または不飽和の、７員、６員、５員、４員または３員の炭素環式環または複素環である］、または

【００３１】

その薬学的に許容される塩もしくはそのプロドラッグ

【００３２】

［ただし、Ｅが置換アリールまたはヘテロアリールである場合、前記アリールまたはヘテロアリール環上のいずれの置換基もアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルであることができず、Ｒ’がジアルキルアミノアルキルである場合、前記アリール環上のいずれの置換基もアルキルメルカプトであることもｐ－ハロであることもできない、

【００３３】

あるいは、R_5およびR_6が一緒になって炭素－炭素結合であり、Ｒ”が水素であり、Ｒ’が置換アリールアルキルである場合、Ｅは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、トリアジニル、チオフェニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、アジニル、テトラゾリル（ｔｒａｔｒａｚｏｌｙｌ）、ピリダジニル、およびピロリルからなる群から選択される置換もしくは非置換の複素環式環であることができない、

【００３４】

あるいは、ｎが１または２であり、R_5およびR_6が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、ＹおよびＹ’が水素であるか、またはＹおよびＹ’が一緒になって酸素であり、Ｅが置換フェニルである場合、Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルメルカプトまたはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素、ヒドロキシルまたはアルキルであり、Ｒ”は、水素、アルキルまたはハロアルキルである）であることができない、

【００３５】

あるいは、R_5およびR_6が独立して、水素もしくはアルキルから選択されるか、またはR_5およびR_6が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、Ｅが置換アリールまたはヘテ

ロアリールであり、XがNR’R”（式中、R’は、水素またはヒドロキシルであり、R”はCOR$_{11}$である）である場合、R$_{11}$は、アルキル、アルコキシまたはアミノであることができない、

【００３６】

あるいは、R$_5$、R$_6$、R$_7$およびR$_8$が独立して、水素、アルキルおよびアルコキシから選択されるか、またはR$_5$およびR$_6$が炭素－炭素結合を形成し、R$_7$が水素であり、R$_8$が水素、アルコキシもしくはアルキルであり、Eが少なくとも２つのヒドロキシル基または少なくとも２つのアルコキシ基で置換されているフェニルであり、YおよびY’が一緒になって、二重結合酸素である場合、Xは、置換アルコキシまたはNR’R”（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、アリールアルキル、フェニル、インダニル、カルボシクロアルキル（ｃａｒｂｏｃｙｃｏａｌｋｙｌ）（前記炭素環は、３員である）、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（前記ヘテロシクリルおよび前記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る）から選択され、前記R’の環状構造のいずれかは、非置換であるか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、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おり、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）であることができない、

【００３７】

あるいは、RおよびR$_0$が水素であり、R$_1$、R$_2$、R$_3$、およびR$_4$のうちの少なくとも１つがハロゲンであり、YおよびY’が一緒になって、二重結合酸素であり、XがNR’R”（式中、R’はフラニルアルキルであり、R”は水素およびCOR$_{11}$から選択され、R$_{11}$は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）である場合、Eは、３，４，５－トリメトキシフェニルであることができない、

【００３８】

あるいは、R’がハロフェニルアルキルであり、R”が水素である場合、Eはハロフェニルであることができない、

【００３９】

あるいは、ｎ＝０であり、YおよびY’が一緒になって二重結合酸素である場合、Xは、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、またはNR’R”（式中、R”は水素であり、R’はアルキル、アリール、またはアリールアルキルである）であることができない］

を提供する。

【００４０】

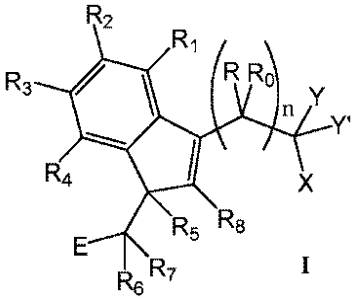
一実施形態では、RおよびR$_0$が水素であり、ｎが１であり、R$_1$、R$_2$、R$_3$、およびR$_4$の３つが水素であり、１つがハロゲン、アルキル、もしくはアルコキシであるか、またはR$_1$、R$_2$、R$_3$、およびR$_4$の２つが水素であり、２つがアルコキシであり、R$_5$およびR$_6$が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、R$_7$が水素であり、R$_8$がアルキルであり、YおよびY’が一緒になって酸素であり、XがNR’R”（式中、R”は水素であり、R’は置換アリールである）である場合、Eは置換アリールであることができない。例えば、RおよびR$_0$が水素であり、ｎが１であり、R$_1$、R$_2$、R$_3$、およびR$_4$の３つが水素であり、１つがハロゲン、アルキル、もしくはアルコキシであるか、またはR$_1$、R$_2$、R$_3$、およびR$_4$の２つが水素であり、２つがアルコキシであり、R$_5$およびR$_6$が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、R$_7$が水素であり、R$_8$がアルキルであり、YおよびY’が一緒になって、酸素であり、XがNR’R”（式中、R”は水素であり、R’は、ハロ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよび

スルホンアミドのいずれかで置換されているアリールである）である場合、Ｅは、２つの置換基がヒドロキシルおよびアルコキシから等しく選択される置換アリールであることができない。

【００４１】

本発明は、式Ｉの化合物：

【化２】



Ｉ

【００４２】

（式中、

【００４３】

ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルケニル、アルケニルアルキル、アルキニル、アルキニルアルキル、シアノ、シアノアルキル、ハロゲン、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ならびにアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルアミノ、およびカルボシクリルアミノ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノおよびヘテロシクリルアルキルアミノから選択される置換もしくは非置換の基から選択され、環構造は飽和もしくは不飽和であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルのうちの１つに結合している二重結合窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキルおよびハロアルキルから独立して選択される２つの置換基に結合している二重結合炭素であるか、またはＲ$_0$は、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、３、４、５、６もしくは７員の複素環式環の一部である窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は、一緒になって、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の３、４、５、６もしくは７員の複素環式環であり、

【００４４】

ｎは０、１または２であり、

【００４５】

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アジド、ならびに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、アミノカルボニルオキシアルキルオキシ、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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシおよびスルファミド（ｓｕｌｆａｍｉｄｏ）から選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはＲ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$のいずれか２つがアルキレンジオキシ基を形成し、

【００４６】

R_5、R_6、R_7およびR_8は、独立して、水素、アルキルおよびアルコキシから選択されるか、またはR_5およびR_6は、炭素－炭素結合を形成し、R_7は水素であり、R_8は、水素、アルコキシまたはアルキルであり、

【００４７】

Ｅは、少なくとも２つのヒドロキシル基または少なくとも２つのアルコキシ基、ならびにホスホノオキシ、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少なくとも１つの置換もしくは非置換の基で置換されているフェニルであり、

【００４８】

ＹおよびＹ’は一緒になって、二重結合酸素であり、

【００４９】

Ｘは、置換されているアルコキシまたはＮＲ’Ｒ”であり、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、アリールアルキル、フェニル、インダニル、カルボシクリルアルキル（炭素環は、３員である）、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（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る）から選択され、Ｒ’の環状構造のいずれかは、非置換であるか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、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おり、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）

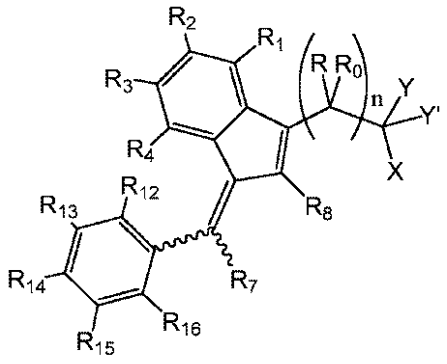
【００５０】

またはその薬学的に許容される塩をさらに提供する。

【００５１】

本発明は、式（ＩＩ）の化合物：

【化３】



(II)

【００５２】

［式中、

【００５３】

RおよびR_0は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルケニル、アルケニルアルキル、アルキニル、アルキニルアルキル、シアノ、シアノアルキル、ハロゲン、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ならびにアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニ

ルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルアミノ、およびカルボシクリルアミノ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノおよびヘテロシクリルアルキルアミノから選択される置換もしくは非置換の基から選択され、環構造は、飽和もしくは不飽和であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルのうちの１つに結合している二重結合窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキルおよびハロアルキルから独立して選択される２つの置換基に結合している二重結合炭素であるか、またはＲ$_0$は、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、３、４、５、６もしくは７員の複素環式環の一部である窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は、一緒になって、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の３、４、５、６もしくは７員の複素環式環であり、

【００５４】

ｎは０、１または２であり、

【００５５】

Ｙは、水素、アルキル、もしくはハロアルキルであり、Ｙ’は、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシであるか、またはＹおよびＹ’は、一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＹおよびＹ’は、一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルに結合している二重結合窒素であり、

【００５６】

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$、およびＲ$_{16}$は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アジド、ならびに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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシおよびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはＲ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$のいずれか２つもしくはＲ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$のいずれか２つはアルキレンジオキシ基を形成し、

【００５７】

Ｒ$_7$およびＲ$_8$は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、およびアルコキシから選択され、

【００５８】

Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびヒドロキシルから選択され、ただし、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素である場合、Ｘはヒドロキシルではなく、またはＸは、ＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシル、アルキル、アリールオキシ、シアノアルキル、ハロアルキル、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、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、アリール、カルボシクリル、およびカルボシクリルアルキル（カルボシクリルおよびカルボシクリルアルキルの炭素環は、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する７員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する６員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二

重結合を含有する５員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つの二重結合を含有する４員の炭素環式環および二重結合を含有しない３員の炭素環式環から選択される）、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキル（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、７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択される）からなる群から選択され、アリール、アリールアルキル、アリールアルキレニル、アリールシクロアルキル、もしくはアリールシクロアルケニル構造のアリール、または炭素環式もしくは複素環式構造は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびＣＯＲ$_{11}$（式中、Ｒ$_{11}$は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）から選択されるか、あるいはＲ’およびＲ”は、一緒になって少なくとも１個の窒素、ならびに任意選択で酸素および／もしくは硫黄を含有する、５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の、複素環式環を形成し、複素環式環は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されている）である］、または

【００５９】

その薬学的に許容される塩もしくはそのプロドラッグ

【００６０】

［ただし、ｎが１もしくは２であり、ＹおよびＹ’が水素であるか、もしくはＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素であり、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の少なくとも１つが水素でない場合、Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルメルカプトもしくはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシルまたはアルキルであり、Ｒ”は、水素、アルキルまたはハロアルキルである）であることができない、

【００６１】

または、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’はフェニルアルキルであり、Ｒ”は水素である）である場合、Ｒ$_{12}$～Ｒ$_{16}$の２つは、ヒドロキシルもしくはアルコキシから等しく選択することができない、

【００６２】

または、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素またはヒドロキシルであり、Ｒ”はＣＯＲ$_{11}$である）である場合、Ｒ$_{11}$は、アルキル、アルコキシもしくはアミノであることができない、

【００６３】

または、ＲおよびＲ$_0$が水素であり、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$のうちの少なくとも１つがハロゲンであり、ＹおよびＹ’が一緒になって二重結合酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’はフラニルアルキルであり、Ｒ”は水素およびＣＯＲ$_{11}$から選択され、Ｒ$_{11}$は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）である場合、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、およびＲ$_{15}$はそれぞれメトキシであることができない、

【００６４】

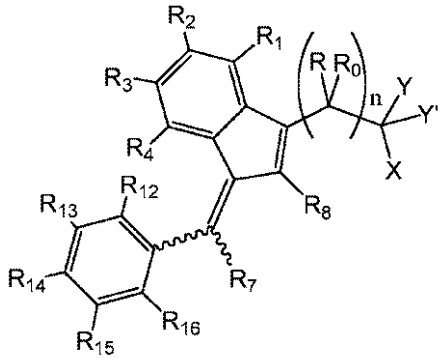
または、ＲおよびＲ$_0$が一緒になって二重結合酸素であり、ｎが１である場合、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルの複素環はフラニルもしくはピロリルである、

【００６５】

または、Ｒ’がハロフェニルアルキルであり、Ｒ”が水素である場合、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$もしくはＲ$_{16}$のいずれもハロゲンであることができない、

【００６６】
または、ｎ＝０であり、ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素である場合、Ｘは、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、もしくはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ”は水素であり、Ｒ’は、アルキル、アリールもしくはアリールアルキルである）であることができない］
をさらに提供する。
【００６７】
一実施形態では、ＲおよびＲ$_0$が水素であり、ｎが１であり、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$の３つが水素であり、１つがハロゲン、アルキル、もしくはアルコキシであるか、またはＲ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$の２つが水素であり、２つがアルコキシであり、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、Ｒ$_7$が水素であり、Ｒ$_8$がアルキルであり、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ”は水素であり、Ｒ’は置換アリールである）である場合、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$のそれぞれは水素でなければならない。例えば、ＲおよびＲ$_0$が水素であり、ｎが１であり、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$の３つが水素であり、１つがハロゲン、アルキル、もしくはアルコキシであるか、またはＲ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$の２つが水素であり、２つがアルコキシであり、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、Ｒ$_7$が水素であり、Ｒ$_8$がアルキルであり、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ”は水素であり、Ｒ’は、ハロ、アルコキシ、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いずれかで置換されているアリールである）である場合、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の２つは、ヒドロキシルおよびアルコキシから等しく選択することができない、
【００６８】
または、Ｒ$_7$が水素であり、Ｒ$_8$が水素、アルコキシ、もしくはアルキルであり、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の少なくとも２つがヒドロキシルもしくはアルコキシから等しく選択され、ＹおよびＹ’が一緒になって二重結合酸素である場合、Ｘは、アルコキシもしくはＮＲ’Ｒ”（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、アリールアルキル、フェニル、インダニル、カルボシクロアルキル（炭素環は、３員である）、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（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る）から選択され、Ｒ’の環状構造のいずれかは、非置換であるか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、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おり、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）で置換されることができない。例えば、Ｒ$_7$が水素であり、Ｒ$_8$が水素、アルキルおよびアルコキシから選択され、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の少なくとも２つがヒドロキシルまたはアルキルから等しく選択され、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素であり、Ｒ”が水素である場合、Ｒ’はフェニルアルキルであることができない。
【００６９】
本発明はまた、式（ＩＩ）の化合物：

【化４】



(II)

【００７０】

（式中、

【００７１】

ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルケニル、アルケニルアルキル、アルキニル、アルキニルアルキル、シアノ、シアノアルキル、ハロゲン、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ならびにアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルアミノ、およびカルボシクリルアミノ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノおよびヘテロシクリルアルキルアミノから選択される置換もしくは非置換の基から選択され、環構造は、飽和もしくは不飽和であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルのうちの１つに結合している二重結合窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキルおよびハロアルキルから独立して選択される２つの置換基に結合している二重結合炭素であるか、またはＲ$_0$は、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、３、４、５、６もしくは７員の複素環式環の一部である窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は、一緒になって、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の３、４、５、６もしくは７員の複素環式環であり、

【００７２】

ｎは０、１または２であり、

【００７３】

Ｙは、水素、アルキル、もしくはハロアルキルであり、Ｙ’は、水素、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシであるか、またはＹおよびＹ’は、一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＹおよびＹ’は、一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルに結合している二重結合窒素であり、

【００７４】

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$、およびＲ$_{16}$は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アジド、ならびに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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ

、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシおよびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはR$_1$、R$_2$、R$_3$、およびR$_4$いずれか２つもしくはR$_{12}$、R$_{13}$、R$_{14}$、R$_{15}$およびR$_{16}$のいずれか２つはアルキレンジオキシ基を形成し、

【００７５】

R$_7$およびR$_8$は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、およびアルコキシから選択され、

【００７６】

Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびヒドロキシルから選択され、ただし、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素である場合、Ｘはヒドロキシルではなく、またはＸは、ＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシル、アルキル、アリールオキシ、シアノアルキル、ハロアルキル、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、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、アリール、カルボシクリル、およびカルボシクリルアルキル（カルボシクリルおよびカルボシクリルアルキルの炭素環は、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する７員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する６員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する５員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つの二重結合を含有する４員の炭素環式環および二重結合を含有しない３員の炭素環式環から選択される）、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキル（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、７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択される）からなる群から選択され、アリール、アリールアルキル、アリールアルキレニル、アリールシクロアルキル、もしくはアリールシクロアルケニル構造のアリール、または炭素環式もしくは複素環式構造は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびＣＯＲ$_{11}$（式中、R$_{11}$は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）から選択されるか、あるいはＲ’およびＲ”は、一緒になって少なくとも１個の窒素、ならびに任意選択で酸素および／もしくは硫黄を含有する、５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の、複素環式環を形成し、複素環式環は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されている）である］、または

【００７７】

その薬学的に許容される塩またはそのプロドラッグ

【００７８】

［ただし、ｎが１または２であり、ＹおよびＹ’が水素であるか、またはＹおよびＹ’が一緒になって二重結合酸素であり、R$_{12}$、R$_{13}$、R$_{14}$、R$_{15}$およびR$_{16}$の少なくとも１つが水素でない場合、Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルメルカプトまたはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシルまたはアルキルであり、Ｒ”は、水素、アルキルまたはハロアルキルである）であることができない、

【００７９】

または、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’はフェニルアルキルであり、Ｒ”は水素である）である場合、R$_{12}$～R$_{16}$の２つはヒドロキシルもしくはアルコキシから等しく選択する

ことができない、
【００８０】
または、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素またはヒドロキシルであり、Ｒ”はCOR_{11}である）である場合、R_{11}はアルキル、アルコキシもしくはアミノであることができない、
【００８１】
または、ＲおよびＲ０が水素であり、R_1、R_2、R_3、およびR_4のうちの少なくとも１つがハロゲンであり、ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’はフラニルアルキルであり、Ｒ”は水素およびCOR_{11}から選択され、R_{11}は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）である場合、R_{13}、R_{14}およびR_{15}はそれぞれメトキシであることができない、
【００８２】
または、Ｒ’がハロフェニルアルキルであり、Ｒ”が水素である場合、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}もしくはR_{16}のいずれもハロゲンであることができない、
【００８３】
または、ｎ＝０であり、ＹおよびＹ’が一緒になって二重結合酸素である場合、Ｘは、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、もしくはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ”は水素であり、Ｒ’はアルキル、アリールまたはアリールアルキルである）であることができない、
【００８４】
または、Ｒ’の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が７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択され、ＹおよびＹ’が一緒になって二重結合酸素である場合、R_7およびR_8は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、およびアルコキシから選択される、
【００８５】
または、Ｒ’の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がアゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゼピニル、オキセピニル、チエパニル、ホモピペラジニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、オキサニル、チアニル、ピラニル、チオピラニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ジアジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアフェニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、およびテトラゾリルから選択される場合、R_7およびR_8は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキルおよびアルコキシから選択される］
を提供する。
【００８６】
一実施形態では、ＲおよびＲ０が水素であり、ｎが１であり、R_1、R_2、R_3、およびR_4の３つが水素であり、１つがハロゲン、アルキル、もしくはアルコキシであるか、またはR_1、R_2、R_3、およびR_4の２つが水素であり、２つがアルコキシであり、R_5およびR_6が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、R_7が水素であり、R_8がアルキルであり、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ”は水素であり、Ｒ’は置換アリールである）である場合、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}のそれぞれは水素でなければならない。例えば、ＲおよびＲ０が水素であり、ｎが１であり、R_1、R_2、R_3、およびR_4の３つが水素であり、１つがハロゲン、アルキル、もしくはアルコキシであるか、またはR_1、R_2、R_3、およびR_4の２つが水素であり、２つがアルコキシであり、R_5およびR_6が一緒になって、炭素－炭素結合を

形成し、R_7が水素であり、R_8がアルキルであり、YおよびY’が一緒になって、酸素であり、XがNR’R”（式中、R”は水素であり、R’は、ハロ、アルコキシ、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いずれかで置換されているアリールである）である場合、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}の２つは、ヒドロキシルおよびアルコキシから等しく選択することができない、

【００８７】

あるいは、R_7が水素であり、R_8が水素、アルコキシもしくはアルキルであり、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}の少なくとも２つが、ヒドロキシルもしくはアルコキシから等しく選択され、YおよびY’が一緒になって、二重結合酸素である場合、Xは、置換アルコキシもしくはNR’R”（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、アリールアルキル、フェニル、インダニル、カルボシクロアルキル（炭素環は、３員である）、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（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る）から選択され、R’の環状構造のいずれかは、非置換であるか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、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おり、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）であることができない。例えば、R_7が水素であり、R_8が水素、アルキルおよびアルコキシから選択され、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}の少なくとも２つがヒドロキシルもしくはアルキルから等しく選択され、YおよびY’が一緒になって酸素であり、R”が水素である場合、R’はフェニルアルキルであることができない。

【００８８】

本発明の化合物は、がんを処置または予防するのに適切である。

【００８９】

本発明は、上に記載されている化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物をさらに提供する。

【００９０】

本発明は、がんを有するヒトまたは非ヒト哺乳動物の患者を治療的または予防的に処置する方法であって、前記患者に、式ＩもしくはＩＩの少なくとも１つの化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグの抗がん有効量を、単独で、あるいは本発明の化合物、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ではない少なくとも１種の治療剤、例えば、抗がん性薬物または放射線照射などと組み合わせて投与することを含む方法をさらに提供する。

【００９１】

一実施形態では、本発明は、１つまたは複数の新生物形成またはがん形成プロセスの阻害により処置可能な疾患または状態を有するヒトまたは非ヒト哺乳動物の患者を治療的または予防的に処置する方法であって、それを必要とする患者に、上記に記載されている、少なくとも１種の式ＩもしくはＩＩの新生物もしくはがん阻害性化合物、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の治療有効量または予防有効量を、単独で、あるいは上記に記載されているような式ＩもしくはＩＩ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ではない少なくとも１種の治療剤、例えば、抗がん性薬物または放射線照射などと組み合わせて投与することを含む方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【００９２】

【図１】図１は、抗がん活性を有することが報告されているスリンダクおよびそのある特定の誘導体の、化学構造を示す。

【００９３】

【図２】図２は、Ｒａｓを阻害することが報告された、ある特定の他のスリンダク誘導体の化学構造を示す。
【００９４】
【図３】図３は、合成致死スクリーニングによって同定された選択的Ｒａｓ阻害性化合物の化学構造を示す。
【００９５】
【図４】図４は、結腸直腸がん細胞株パネルにおけるＲａｓ活性化の相対レベルを示す、ウェスタンブロットと対にしたＲａｓ結合ドメイン（Ｒａｓ　Ｂｉｎｄｉｎｇ　Ｄｏｍａｉｎ）（ＲＢＤ）プルダウンアッセイの結果を示す。
【００９６】
【図５Ａ】図５Ａは、ウェスタンブロット解析によって決定された、化合物００６に対する腫瘍細胞の感受性と、細胞のＲａｓ活性化状態との間の相関関係を明らかにする。
【００９７】
【図５Ｂ】図５Ｂは、ウェスタンブロット解析によって決定された、化合物００７に対する腫瘍細胞の感受性と、細胞のＲａｓ活性化状態との間の相関関係を明らかにする。
【図５Ｃ】図５Ｃは、ウェスタンブロット解析によって決定された、化合物００７に対する腫瘍細胞の感受性と、細胞のＲａｓ活性化状態との間の相関関係を明らかにする。
【図５Ｄ】図５Ｄは、ウェスタンブロット解析によって決定された、化合物０１０に対する腫瘍細胞の感受性と、細胞のＲａｓ活性化状態との間の相関関係を明らかにする。
【００９８】
【図６Ａ】図６Ａ～６Ｆは、野生型Ｒａｓを発現するヒトＨＴ－２９結腸腫瘍細胞と比較した、変異型Ｒａｓを発現するヒトＨＣＴ－１１６結腸腫瘍細胞に対する例示的なＲａｓ阻害性化合物００６（図６Ａ）、００７（図６Ｂ）、０１０（図６Ｃ）、０２９（図６Ｄ）、００２（図６Ｅ）、および０２２（図６Ｆ）のＲａｓ選択的腫瘍細胞成長阻害活性を示す。
【図６Ｂ】図６Ａ～６Ｆは、野生型Ｒａｓを発現するヒトＨＴ－２９結腸腫瘍細胞と比較した、変異型Ｒａｓを発現するヒトＨＣＴ－１１６結腸腫瘍細胞に対する例示的なＲａｓ阻害性化合物００６（図６Ａ）、００７（図６Ｂ）、０１０（図６Ｃ）、０２９（図６Ｄ）、００２（図６Ｅ）、および０２２（図６Ｆ）のＲａｓ選択的腫瘍細胞成長阻害活性を示す。
【図６Ｃ】図６Ａ～６Ｆは、野生型Ｒａｓを発現するヒトＨＴ－２９結腸腫瘍細胞と比較した、変異型Ｒａｓを発現するヒトＨＣＴ－１１６結腸腫瘍細胞に対する例示的なＲａｓ阻害性化合物００６（図６Ａ）、００７（図６Ｂ）、０１０（図６Ｃ）、０２９（図６Ｄ）、００２（図６Ｅ）、および０２２（図６Ｆ）のＲａｓ選択的腫瘍細胞成長阻害活性を示す。
【図６Ｄ】図６Ａ～６Ｆは、野生型Ｒａｓを発現するヒトＨＴ－２９結腸腫瘍細胞と比較した、変異型Ｒａｓを発現するヒトＨＣＴ－１１６結腸腫瘍細胞に対する例示的なＲａｓ阻害性化合物００６（図６Ａ）、００７（図６Ｂ）、０１０（図６Ｃ）、０２９（図６Ｄ）、００２（図６Ｅ）、および０２２（図６Ｆ）のＲａｓ選択的腫瘍細胞成長阻害活性を示す。
【図６Ｅ】図６Ａ～６Ｆは、野生型Ｒａｓを発現するヒトＨＴ－２９結腸腫瘍細胞と比較した、変異型Ｒａｓを発現するヒトＨＣＴ－１１６結腸腫瘍細胞に対する例示的なＲａｓ阻害性化合物００６（図６Ａ）、００７（図６Ｂ）、０１０（図６Ｃ）、０２９（図６Ｄ）、００２（図６Ｅ）、および０２２（図６Ｆ）のＲａｓ選択的腫瘍細胞成長阻害活性を示す。
【図６Ｆ】図６Ａ～６Ｆは、野生型Ｒａｓを発現するヒトＨＴ－２９結腸腫瘍細胞と比較した、変異型Ｒａｓを発現するヒトＨＣＴ－１１６結腸腫瘍細胞に対する例示的なＲａｓ阻害性化合物００６（図６Ａ）、００７（図６Ｂ）、０１０（図６Ｃ）、０２９（図６Ｄ）、００２（図６Ｅ）、および０２２（図６Ｆ）のＲａｓ選択的腫瘍細胞成長阻害活性を示す。

【図６Ｇ】図６Ｇ～６Ｊは、相応に図に標識されるように、ＨＴ－２９細胞と比較した、ＨＣＴ－１１６およびＡ５４９細胞に対する化合物２０２および２０３の類似の効果を示す。
【図６Ｈ】図６Ｇ～６Ｊは、相応に図に標識されるように、ＨＴ－２９細胞と比較した、ＨＣＴ－１１６およびＡ５４９細胞に対する化合物２０２および２０３の類似の効果を示す。
【図６Ｉ】図６Ｇ～６Ｊは、相応に図に標識されるように、ＨＴ－２９細胞と比較した、ＨＣＴ－１１６およびＡ５４９細胞に対する化合物２０２および２０３の類似の効果を示す。
【図６Ｊ】図６Ｇ～６Ｊは、相応に図に標識されるように、ＨＴ－２９細胞と比較した、ＨＣＴ－１１６およびＡ５４９細胞に対する化合物２０２および２０３の類似の効果を示す。
【００９９】
【図７Ａ】図７Ａ～７Ｃは、本発明の化合物による、哺乳類患者の処置を示す。図７Ａは、実験の継続期間中の体重に対する化合物０３０（１００ｍｇ／ｋｇ）の効果を示し；データ点は、平均±ＳＥ、ｎ＝９（ビヒクル）、ｎ＝１０（処置）である。図７Ｂは、剖検での腫瘍悪性度グレード分類による、前述の実験の結果を示し；グレードの割当ては下記の通りである：０＝胸または肺に腫瘍なし、１＝肺ではなく胸腔に腫瘍がある、２＝肺および胸腔に腫瘍がある、３＝肺および胸腔の腫瘍に加えて胸水もある。図７Ｃは、ルミネセンスによって測定された、実験の継続期間中の生きているマウスの腫瘍増殖に対する、０３０（１００ｍｇ／ｋｇ）による処置の効果を示し；データ点は、平均±ＳＥ、ｎ＝５である。
【図７Ｂ】図７Ａ～７Ｃは、本発明の化合物による、哺乳類患者の処置を示す。図７Ａは、実験の継続期間中の体重に対する化合物０３０（１００ｍｇ／ｋｇ）の効果を示し；データ点は、平均±ＳＥ、ｎ＝９（ビヒクル）、ｎ＝１０（処置）である。図７Ｂは、剖検での腫瘍悪性度グレード分類による、前述の実験の結果を示し；グレードの割当ては下記の通りである：０＝胸または肺に腫瘍なし、１＝肺ではなく胸腔に腫瘍がある、２＝肺および胸腔に腫瘍がある、３＝肺および胸腔の腫瘍に加えて胸水もある。図７Ｃは、ルミネセンスによって測定された、実験の継続期間中の生きているマウスの腫瘍増殖に対する、０３０（１００ｍｇ／ｋｇ）による処置の効果を示し；データ点は、平均±ＳＥ、ｎ＝５である。
【図７Ｃ】図７Ａ～７Ｃは、本発明の化合物による、哺乳類患者の処置を示す。図７Ａは、実験の継続期間中の体重に対する化合物０３０（１００ｍｇ／ｋｇ）の効果を示し；データ点は、平均±ＳＥ、ｎ＝９（ビヒクル）、ｎ＝１０（処置）である。図７Ｂは、剖検での腫瘍悪性度グレード分類による、前述の実験の結果を示し；グレードの割当ては下記の通りである：０＝胸または肺に腫瘍なし、１＝肺ではなく胸腔に腫瘍がある、２＝肺および胸腔に腫瘍がある、３＝肺および胸腔の腫瘍に加えて胸水もある。図７Ｃは、ルミネセンスによって測定された、実験の継続期間中の生きているマウスの腫瘍増殖に対する、０３０（１００ｍｇ／ｋｇ）による処置の効果を示し；データ点は、平均±ＳＥ、ｎ＝５である。
【０１００】
【図８Ａ】図８Ａは、活性化ＲａｓをトランスフェクトしたＨＴ－２９細胞が、それぞれの対照細胞よりも、試験薬（００７）に対して高感受性であったことを実証する。
【０１０１】
【図８Ｂ】図８Ｂは、活性化ＲａｓをトランスフェクトしたＨ３２２細胞が、それぞれの対照細胞よりも、試験薬（００７）に対して高感受性であったことを実証する。
【０１０２】
【図９】図９は、本発明の方法で使用される代表的なＲａｓ阻害性化合物（００６および００７）が、高い親和性で、活性化Ｒａｓと直接相互作用して、その通常の結合パートナー、ＲａｆとのＲａｓ相互作用を破壊することを示す。

【０１０３】
【図１０】図１０は、本発明で使用される代表的な化合物（００６、００７、０１１、および０１９）の、抗腫瘍の治療的なまたは予防的な用量の投与が、経時的な動物の体重増加によって評価したときにｉｎ　ｖｉｖｏで動物毒性の形跡をもたらさなかったことを示す。
【０１０４】
【図１１Ａ】図１１Ａ～１１Ｈは、本発明で用いられる例示的なＲａｓ阻害性化合物００６、００７、０１１、および０１９（それぞれ、図１１Ａおよび１１ＥではＡＤＴ－００６と呼び、図１１Ｂおよび１１ＦではＡＤＴ－００７と呼び、図１１Ｃおよび１１ＧではＡＤＴ－０１１と呼び、図１１Ｄおよび１１ＨではＡＤＴ－０１９と呼ぶ）による、ｉｎ　ｖｉｖｏでの、代表的なＲａｓ駆動性腫瘍（ＨＣＴ－１１６ヒト結腸腫瘍異種移植片）の、効力のある治療的な（図１１Ａ～１１Ｄ）または予防的な（図１１Ｅ～１１Ｈ）抗腫瘍処置を示す。
【図１１Ｂ】図１１Ａ～１１Ｈは、本発明で用いられる例示的なＲａｓ阻害性化合物００６、００７、０１１、および０１９（それぞれ、図１１Ａおよび１１ＥではＡＤＴ－００６と呼び、図１１Ｂおよび１１ＦではＡＤＴ－００７と呼び、図１１Ｃおよび１１ＧではＡＤＴ－０１１と呼び、図１１Ｄおよび１１ＨではＡＤＴ－０１９と呼ぶ）による、ｉｎ　ｖｉｖｏでの、代表的なＲａｓ駆動性腫瘍（ＨＣＴ－１１６ヒト結腸腫瘍異種移植片）の、効力のある治療的な（図１１Ａ～１１Ｄ）または予防的な（図１１Ｅ～１１Ｈ）抗腫瘍処置を示す。
【図１１Ｃ】図１１Ａ～１１Ｈは、本発明で用いられる例示的なＲａｓ阻害性化合物００６、００７、０１１、および０１９（それぞれ、図１１Ａおよび１１ＥではＡＤＴ－００６と呼び、図１１Ｂおよび１１ＦではＡＤＴ－００７と呼び、図１１Ｃおよび１１ＧではＡＤＴ－０１１と呼び、図１１Ｄおよび１１ＨではＡＤＴ－０１９と呼ぶ）による、ｉｎ　ｖｉｖｏでの、代表的なＲａｓ駆動性腫瘍（ＨＣＴ－１１６ヒト結腸腫瘍異種移植片）の、効力のある治療的な（図１１Ａ～１１Ｄ）または予防的な（図１１Ｅ～１１Ｈ）抗腫瘍処置を示す。
【図１１Ｄ】図１１Ａ～１１Ｈは、本発明で用いられる例示的なＲａｓ阻害性化合物００６、００７、０１１、および０１９（それぞれ、図１１Ａおよび１１ＥではＡＤＴ－００６と呼び、図１１Ｂおよび１１ＦではＡＤＴ－００７と呼び、図１１Ｃおよび１１ＧではＡＤＴ－０１１と呼び、図１１Ｄおよび１１ＨではＡＤＴ－０１９と呼ぶ）による、ｉｎ　ｖｉｖｏでの、代表的なＲａｓ駆動性腫瘍（ＨＣＴ－１１６ヒト結腸腫瘍異種移植片）の、効力のある治療的な（図１１Ａ～１１Ｄ）または予防的な（図１１Ｅ～１１Ｈ）抗腫瘍処置を示す。
【図１１Ｅ】図１１Ａ～１１Ｈは、本発明で用いられる例示的なＲａｓ阻害性化合物００６、００７、０１１、および０１９（それぞれ、図１１Ａおよび１１ＥではＡＤＴ－００６と呼び、図１１Ｂおよび１１ＦではＡＤＴ－００７と呼び、図１１Ｃおよび１１ＧではＡＤＴ－０１１と呼び、図１１Ｄおよび１１ＨではＡＤＴ－０１９と呼ぶ）による、ｉｎ　ｖｉｖｏでの、代表的なＲａｓ駆動性腫瘍（ＨＣＴ－１１６ヒト結腸腫瘍異種移植片）の、効力のある治療的な（図１１Ａ～１１Ｄ）または予防的な（図１１Ｅ～１１Ｈ）抗腫瘍処置を示す。
【図１１Ｆ】図１１Ａ～１１Ｈは、本発明で用いられる例示的なＲａｓ阻害性化合物００６、００７、０１１、および０１９（それぞれ、図１１Ａおよび１１ＥではＡＤＴ－００６と呼び、図１１Ｂおよび１１ＦではＡＤＴ－００７と呼び、図１１Ｃおよび１１ＧではＡＤＴ－０１１と呼び、図１１Ｄおよび１１ＨではＡＤＴ－０１９と呼ぶ）による、ｉｎ　ｖｉｖｏでの、代表的なＲａｓ駆動性腫瘍（ＨＣＴ－１１６ヒト結腸腫瘍異種移植片）の、効力のある治療的な（図１１Ａ～１１Ｄ）または予防的な（図１１Ｅ～１１Ｈ）抗腫瘍処置を示す。
【図１１Ｇ】図１１Ａ～１１Ｈは、本発明で用いられる例示的なＲａｓ阻害性化合物００６、００７、０１１、および０１９（それぞれ、図１１Ａおよび１１ＥではＡＤＴ－００

６と呼び、図１１Ｂおよび１１ＦではＡＤＴ－００７と呼び、図１１Ｃおよび１１ＧではＡＤＴ－０１１と呼び、図１１Ｄおよび１１ＨではＡＤＴ－０１９と呼ぶ）による、ｉｎｖｉｖｏでの、代表的なＲａｓ駆動性腫瘍（ＨＣＴ－１１６ヒト結腸腫瘍異種移植片）の、効力のある治療的な（図１１Ａ～１１Ｄ）または予防的な（図１１Ｅ～１１Ｈ）抗腫瘍処置を示す。

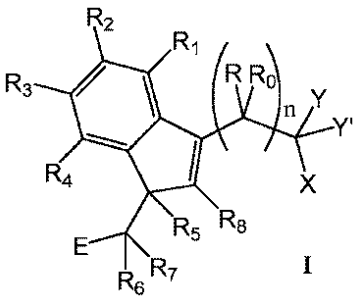
【図１１Ｈ】図１１Ａ～１１Ｈは、本発明で用いられる例示的なＲａｓ阻害性化合物００６、００７、０１１、および０１９（それぞれ、図１１ＡおよびＥではＡＤＴ－００６と呼び、図１１Ｂおよび１１ＦではＡＤＴ－００７と呼び、図１１Ｃおよび１１ＧではＡＤＴ－０１１と呼び、図１１Ｄおよび１１ＨではＡＤＴ－０１９と呼ぶ）による、ｉｎｖｉｖｏでの、代表的なＲａｓ駆動性腫瘍（ＨＣＴ－１１６ヒト結腸腫瘍異種移植片）の、効力のある治療的な（図１１Ａ～１１Ｄ）または予防的な（図１１Ｅ～１１Ｈ）抗腫瘍処置を示す。

【発明を実施するための形態】

【０１０５】

ある実施形態によれば、本発明は、式Ｉの化合物

【化５】



Ｉ

【０１０６】

［式中、

【０１０７】

ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルケニル、アルケニルアルキル、アルキニル、アルキニルアルキル、シアノ、シアノアルキル、ハロゲン、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ならびにアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルアミノ、およびカルボシクリルアミノ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノおよびヘテロシクリルアルキルアミノから選択される置換もしくは非置換の基から選択され、環構造は飽和もしくは不飽和であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルのうちの１つに結合している二重結合窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキルおよびハロアルキルから独立して選択される２つの置換基に結合している二重結合炭素であるか、またはＲ$_0$は、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、３、４、５、６もしくは７員の複素環式環の一部である窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の３、４、５、６もしくは７員の複素環式環であり、

【０１０８】

ｎは０、１または２であり、

【０１０９】

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アル

キルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アジド、ならびに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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシおよびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはR_1、R_2、R_3、およびR_4のいずれか２つがアルキレンジオキシ基を形成し、

【０１１０】

R_5、R_6、R_7、およびR_8は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、およびアルコキシから選択されるか、またはR_5およびR_6は一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、

【０１１１】

Ｙは、水素、アルキル、またはハロアルキルであり、Ｙ’は、水素、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシであるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルに結合している二重結合窒素であり、

【０１１２】

Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびヒドロキシルから選択され、ただし、R_5およびR_6が一緒になって炭素－炭素結合である式Ｉの化合物において、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素である場合、Ｘはヒドロキシルではなく、またはＸは、ＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’およびＲ”は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アリールオキシ、シアノアルキル、ハロアルキル、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、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、カルボシクリル、およびカルボシクリルアルキル（カルボシクリルおよびカルボシクリルアルキルの炭素環は、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する７員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する６員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する５員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つの二重結合を含有する４員の炭素環式環および二重結合を含有しない３員の炭素環式環から選択される）、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキル（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、７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択される）からなる群から選択され、アリール、アリールアルキル、アリールアルキレニル、アリールシクロアルキル、もしくはアリールシクロアルケニル構造のアリール、または炭素環式もしくは複素環式構造は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、スルホンアミドおよびCOR_{11}（式中、R_{11}は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）のうちの１つまたは複数で任意選択で置換されているか、あるいはＲ’およびＲ”は、一緒になって、少なくとも１個の窒素、および任意選択で酸素もしくは硫黄を含有する、５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、複素環式環は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で

任意選択で置換されている）であり、
【０１１３】
Ｅは、置換または非置換の、飽和または不飽和の、７員、６員、５員、４員または３員の炭素環式環または複素環式環である］、または
【０１１４】
その薬学的に許容される塩もしくはそのプロドラッグ
【０１１５】
［ただし、Ｅが置換アリールまたはヘテロアリールである場合、アリールまたはヘテロアリール環上のいずれの置換基もアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルであることができず、Ｒ’がジアルキルアミノアルキルである場合、アリール環上のいずれの置換基もアルキルメルカプトであることもｐ－ハロであることもできない、
【０１１６】
あるいは、R_5およびR_6が一緒になって、炭素－炭素結合であり、Ｒ”が水素であり、Ｒ’が置換アリールアルキルである場合、Ｅは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、トリアジニル、チオフェニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、アジニル、テトラゾリル、ピリダジニル、およびピロリルからなる群から選択される置換または非置換の複素環式環であることができない、
【０１１７】
あるいは、ｎが１または２であり、R_5およびR_6が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、ＹおよびＹ’が水素であるか、またはＹおよびＹ’が一緒になって酸素であり、Ｅが置換されているフェニルである場合、Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルメルカプトまたはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素、ヒドロキシルまたはアルキルであり、Ｒ”は、水素、アルキルまたはハロアルキルである）であることができない、
【０１１８】
あるいは、R_5およびR_6が、独立して、水素もしくはアルキルから選択されるか、またはR_5およびR_6が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、Ｅが置換アリールまたはヘテロアリールであり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素またはヒドロキシルであり、Ｒ”はCOR_{11}である）である場合、R_{11}は、アルキル、アルコキシまたはアミノであることができない、
【０１１９】
あるいは、R_5、R_6、R_7およびR_8が独立して、水素、アルキルおよびアルコキシから選択されるか、またはR_5およびR_6が炭素－炭素結合を形成し、R_7が水素であり、R_8が水素、アルコキシまたはアルキルであり、Ｅが少なくとも２つのヒドロキシル基もしくは少なくとも２つのアルコキシ基で置換されているフェニルであり、ＹおよびＹ’が一緒になって二重結合酸素である場合、Ｘは、置換アルコキシまたはＮＲ’Ｒ”（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、アリールアルキル、フェニル、インダニル、カルボシクリルアルキル（炭素環は、３員である）、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（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る）から選択され、Ｒ’の環状構造のいずれかは、非置換であるか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、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おり、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）であることができない、
【０１２０】
あるいは、ＲおよびＲ０が水素であり、R_1、R_2、R_3、およびR_4のうちの少なくとも１つがハロゲンであり、ＹおよびＹ’が一緒になって二重結合酸素であり、ＸがＮＲ’

Ｒ”（式中、Ｒ’は、フラニルアルキルであり、Ｒ”は、水素およびＣＯＲ$_{11}$から選択され、Ｒ$_{11}$は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）である場合、Ｅは３，４，５－トリメトキシフェニルであることができない、

【０１２１】

あるいは、Ｒ’がハロフェニルアルキルであり、Ｒ”が水素である場合、Ｅは、ハロフェニルであることができない、

【０１２２】

あるいは、ｎ＝０であり、ＹおよびＹ’が一緒になって二重結合酸素である場合、Ｘは、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ（ａｒｙｌａｌｙｌｏｘｙ）、またはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ”は水素であり、Ｒ’はアルキル、アリールまたはアリールアルキルである）であることができない］

を提供する。

【０１２３】

式Ｉの一実施形態では、ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルコキシおよびアルキルアミノから選択されるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、酸素もしくは硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルに結合している二重結合窒素であり、ｎは０、１または２であり、

【０１２４】

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびアルキルメルカプトから選択され、

【０１２５】

Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_7$、Ｒ$_8$は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキルおよびアルコキシから選択されるか、またはＲ$_5$およびＲ$_6$は一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、

【０１２６】

Ｙは、水素、アルキル、もしくはハロアルキルであり、Ｙ’は水素、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシであるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、酸素もしくは硫黄であるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルに結合している二重結合窒素であり、

【０１２７】

Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびヒドロキシルから選択され、ただし、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって炭素－炭素結合である式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそのプロドラッグにおいて、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素である場合、Ｘはヒドロキシルではなく、またはＸは、ＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、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、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、カルボシクリル、およびカルボシクリルアルキル（カルボシクリルおよびカルボシクリルアルキルの炭素環は、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する７員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する６員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する５員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つの二重結合を含有する４員の炭素環式環および二重結合を含有しない３員の炭素環式環から選択される）、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキル（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、７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択される）からなる群から選択され、アリール、アリールアルキル、アリールアルキレニル、アリールシクロアルキル、もしくはアリールシクロアルケニル構造のアリール、または炭素環式もしくは複素環式構造は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、

ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびＣＯＲ$_{11}$（式中、Ｒ$_{11}$は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）から選択されるか、あるいはＲ’およびＲ”は、一緒になって、少なくとも１個の窒素、ならびに任意選択で酸素および／もしくは硫黄を含有する、５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の、複素環式環を形成し、複素環式環は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されている）であり、

【０１２８】

Ｅは、置換または非置換の、飽和または不飽和の、７員、６員、５員、４員または３員の炭素環式環または複素環式環であるが、

【０１２９】

Ｅが置換アリールまたはヘテロアリールである場合、アリールまたはヘテロアリール環上のいずれの置換基もアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルであることができず、Ｒ’がジアルキルアミノアルキルである場合、アリール環上のいずれの置換基もアルキルメルカプトであることもｐ－ハロであることもできない、

【０１３０】

あるいは、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって、炭素－炭素結合であり、Ｒ”が水素であり、Ｒ’が置換アリールアルキルである場合、Ｅは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、トリアジニル、チオフェニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、アジニル、テトラゾリル、ピリダジニル、およびピロリルからなる群から選択される置換または非置換の複素環式環であることができない、

【０１３１】

あるいは、ｎが１または２であり、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、ＹおよびＹ’が水素であるか、またはＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素であり、Ｅが置換フェニルである場合、Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルメルカプトまたはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシルまたはアルキルであり、Ｒ”は水素、アルキルまたはハロアルキルである）であることができない、

【０１３２】

あるいは、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が独立して、水素もしくはアルキルから選択されるか、またはＲ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、Ｅが置換アリールまたはヘテロアリールであり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素またはヒドロキシルであり、Ｒ”はＣＯＲ$_{11}$である）である場合、Ｒ$_{11}$はアルキル、アルコキシまたはアミノであることができない、

【０１３３】

あるいは、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_7$およびＲ$_8$が、独立して、水素、アルキルおよびアルコキシから選択されるか、またはＲ$_5$およびＲ$_6$が炭素－炭素結合を形成し、Ｒ$_7$が水素であり、Ｒ$_8$が水素、アルコキシもしくはアルキルであり、Ｅが少なくとも２つのヒドロキシル基もしくは少なくとも２つのアルコキシ基で置換されているフェニルであり、ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素である場合、Ｘは、アルコキシまたはＮＲ’Ｒ”（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、アリールアルキル、フェニル、インダニル、カルボシクリルアルキル（炭素環は、３員である）、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（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る）から選択され、Ｒ’の環状構造のいずれかは、非置換であるか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、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おり、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）で置換されることができない、

【０１３４】

あるいは、ＲおよびＲ$_0$が水素であり、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$のうちの少なくとも１つがハロゲンであり、ＹおよびＹ’が一緒になって二重結合酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’はフラニルアルキルであり、Ｒ”は水素およびＣＯＲ$_{11}$から選択され、Ｒ$_{11}$は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）である場合、Ｅは３，４，５－トリメトキシフェニルであることができない、

【０１３５】

あるいは、Ｒ’がハロフェニルアルキルであり、Ｒ”が水素である場合、Ｅはハロフェニルであることができない、

【０１３６】

あるいは、ｎ＝０であり、ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素である場合、Ｘは、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、またはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ”は水素であり、Ｒ’はアルキル、アリール、またはアリールアルキルである）であることができない。

【０１３７】

一実施形態では、Ｒ’において、７員の複素環式環は、アゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゼピニル、オキセピニル、チエパニル、ホモピペラジニル、ジアゼピニルおよびチアゼピニルから選択され、６員の複素環式環は、ピペリジニル、オキサニル、チアニル、ピリジニル、ピラニル、チオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ジアジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジニルおよびテトラジニルから選択され、５員の複素環式環は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアフェニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリルおよびテトラゾリルから選択される。

【０１３８】

一実施形態では、ＲおよびＲ$_0$が水素であり、ｎが１であり、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$の３つが水素であり、１つがハロゲン、アルキル、もしくはアルコキシであるか、またはＲ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$の２つが水素であり、２つがアルコキシであり、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、Ｒ$_7$が水素であり、Ｒ$_8$がアルキルであり、ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ”は水素であり、Ｒ’は置換アリールである）である場合、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$のそれぞれは水素でなければならない。例えば、ＲおよびＲ$_0$が水素であり、ｎが１であり、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$の３つが水素であり、１つがハロゲン、アルキル、もしくはアルコキシであるか、またはＲ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$の２つが水素であり、２つがアルコキシであり、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、Ｒ$_7$が水素であり、Ｒ$_8$がアルキルであり、ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ”は水素であり、Ｒ’は、ハロ、アルコキシ、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いずれかで置換されているアリールである）である場合、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およ

びR$_{16}$の２つは、ヒドロキシルおよびアルコキシから等しく選択することができない。

【０１３９】

別の実施形態では、Ｅは、ヒドロキシル、カルボキシル、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、オキソ、アルコキシ、ホルミルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、メルカプト、アルキルメルカプト、アジド、ならびにアルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、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、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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシ、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、スルホンアミド、および２つの置換基の位置にまたがるアルキレンジオキシから選択される置換または非置換の基から選択される１つまたは複数の置換基で任意選択で置換されている、炭素環式環または複素環式環である。

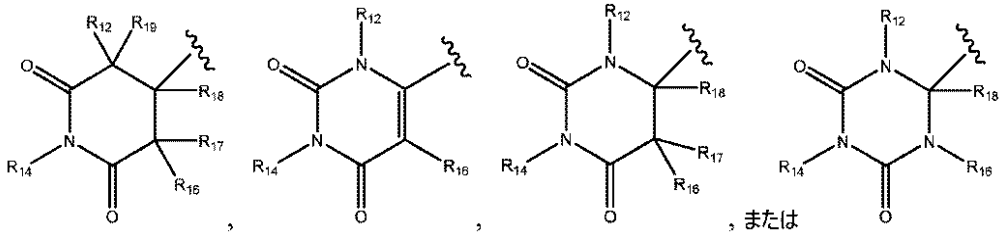
【０１４０】

さらに別の実施形態では、Ｅは、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、シクロヘプタトリエニル、シクロヘキサニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、フェニル、シクロペンタニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロプロパニル、シクロブタニル、アゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゼピニル、オキセピニル、チエパニル、ホモピペラジニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ピペリジニル、オキサニル、チアニル、ピリジニル、ピラニル、チオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ジアジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジニル、テトラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアフェニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、およびテトラゾリルから選択され、これらのそれぞれは置換または非置換である。

【０１４１】

例えば、式（Ｉ）の化合物、プロドラッグ、または塩は、

【化６】



【０１４２】

として、Ｅを有する（式中、R$_{12}$、R$_{14}$、R$_{16}$、R$_{17}$、R$_{18}$およびR$_{19}$は、独立して、水素、ヒドロキシル、カルボキシル、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、メルカプト、アルキルメルカプト、アジド、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、ならびにアルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシ、およびスルホンアミドから選択される置換または非置換の基から選択される）。

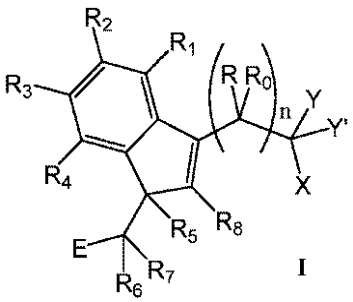
【０１４３】

別の実施形態では、式Ｉの化合物のプロドラッグは、式Ｉを有し、式Ｉにおいて、R_1、R_2、R_3、R_4、Ｒ’、Ｒ”のいずれか１つ、またはＥ上の任意の置換基は、式Ｑ－Ｕ－のものであり、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、水素、アルキル、ＰＥＧ－ＣＯ、ＨＣＯ、アセチル、アミノ酸、置換安息香酸、およびリン酸からなる群から選択されるか、または、Ｑ－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。

【０１４４】

さらなる実施形態では、本発明は、式Ｉの化合物：

【化７】



Ｉ

【０１４５】

（式中、

【０１４６】

ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルケニル、アルケニルアルキル、アルキニル、アルキニルアルキル、シアノ、シアノアルキル、ハロゲン、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ならびにアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルアミノ、およびカルボシクリルアミノ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノおよびヘテロシクリルアルキルアミノから選択される置換もしくは非置換の基から選択され、環構造は飽和もしくは不飽和であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルのうちの１つに結合している二重結合窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキルおよびハロアルキルから独立して選択される２つの置換基に結合している二重結合炭素であるか、またはＲ$_0$は、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、３、４、５、６もしくは７員の複素環式環の一部である窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は、一緒になって、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の３、４、５、６もしくは７員の複素環式環であり、

【０１４７】

ｎは０、１または２であり、

【０１４８】
R_1、R_2、R_3、およびR_4は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アジド、ならびに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、アミノカルボニルオキシアルキルオキシ、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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシおよびスルファミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはR_1、R_2、R_3、およびR_4のいずれか２つがアルキレンジオキシ基を形成し、
【０１４９】
R_5、R_6、R_7およびR_8は、独立して、水素、アルキルおよびアルコキシから選択されるか、またはR_5およびR_6は、炭素－炭素結合を形成し、R_7は水素であり、R_8は、水素、アルコキシまたはアルキルであり、
【０１５０】
Ｅは、少なくとも２つのヒドロキシル基または少なくとも２つのアルコキシ基、ならびにホスホノオキシ、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少なくとも１つの置換もしくは非置換の基で置換されているフェニルであり、
【０１５１】
ＹおよびＹ’は一緒になって、二重結合酸素であり、
【０１５２】
Ｘは、置換されているアルコキシまたはＮＲ’Ｒ”であり、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、アリールアルキル、フェニル、インダニル、カルボシクロアルキル（炭素環は、３員である）、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（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る）から選択され、Ｒ’の環状構造のいずれかは、非置換であるか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、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おり、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）
【０１５３】
またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１５４】
式Ｉの化合物の別の実施形態では、本発明は、ＲおよびR_0が、独立して、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選択され、
【０１５５】
R_1、R_2、R_3、およびR_4のうちの少なくとも１つが水素であり、R_1、R_2、R_3、およびR_4の３つが、独立して水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルキルおよびアルキルメルカプトから選択され、ｎが０、１または２であり、
【０１５６】

R_5およびR_6が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、R_7が水素であり、R_8が、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され、

【０１５７】

Ｅが、少なくとも２つのヒドロキシル基または少なくとも２つのアルコキシ基、ならびにホスホノオキシ、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少なくとも１つの置換または非置換の基で置換されているフェニルであり、

【０１５８】

ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素であり、

【０１５９】

Ｘが、置換アルコキシまたはＮＲ’Ｒ”（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、アリールアルキル、フェニル、インダニル、カルボシクロアルキル（炭素環は、３員である）、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（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る）から選択され、Ｒ’の環状構造のいずれかは、非置換であるか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、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おり、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）である、式Ｉの化合物、

【０１６０】

または、その薬学的に許容される塩を提供する。

【０１６１】

別の実施形態では、本発明は、ＲおよびＲ０が、独立して、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選択され、

【０１６２】

R_1、R_2、R_3、およびR_4のうちの少なくとも１つが水素であり、R_1、R_2、R_3、およびR_4の３つが、独立して水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシ、アルキルおよびアルキルメルカプトから選択され、ｎが０、１または２であり、

【０１６３】

R_5およびR_6が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、R_7が水素であり、R_8が、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され、

【０１６４】

Ｅが、少なくとも２つのヒドロキシル基または少なくとも２つのアルコキシ基、ならびにホスホノオキシ、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少なくとも１つの置換または非置換の基で置換されているフェニルであり、

【０１６５】

ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素であり、

【０１６６】

Ｘが、置換アルコキシまたはＮＲ’Ｒ”（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、アリールアルキル、フェニル、インダニル、カルボシクロアルキル（炭素環は、３員である）、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（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る）から選択され、Ｒ’の環状構造のいずれかは、非置換であるか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、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おり、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）である、式Ｉの化合物、

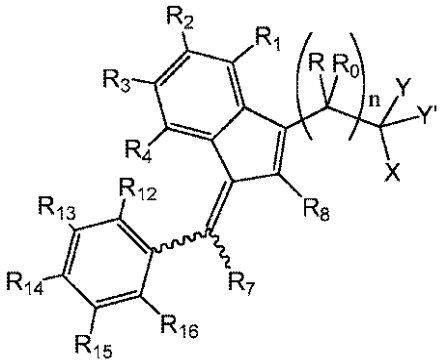
【０１６７】

または、その薬学的に許容される塩を提供する。

【０１６８】

さらなる実施形態では、本発明は、式（ＩＩ）の化合物：

【化８】



(II)

【０１６９】

［式中、

【０１７０】

ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルケニル、アルケニルアルキル、アルキニル、アルキニルアルキル、シアノ、シアノアルキル、ハロゲン、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ならびにアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルアミノ、およびカルボシクリルアミノ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノおよびヘテロシクリルアルキルアミノから選択される置換もしくは非置換の基から選択され、環構造は、飽和もしくは不飽和であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルのうちの１つに結合している二重結合窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキルおよびハロアルキルから独立して選択される２つの置換基に結合している二重結合炭素であるか、またはＲ$_0$は、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、３、４、５、６もしくは７員の複素環式環の一部である窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は、一緒になって、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の３、４、５、６もしくは７員の複素環式環であり、

【０１７１】

ｎは０、１または２であり、

【０１７２】

Ｙは、水素、アルキル、もしくはハロアルキルであり、Ｙ’は、水素、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシであるか、またはＹおよびＹ’は、一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＹおよびＹ’は、一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルに結合している二重結合窒素であり、

【０１７３】

R_1、R_2、R_3、R_4、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、およびR_{16}は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アジド、ならびに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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシおよびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはR_1、R_2、R_3、およびR_4のいずれか２つもしくはR_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}のいずれか２つはアルキレンジオキシ基を形成し、

【０１７４】

R_7およびR_8は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、およびアルコキシから選択され、

【０１７５】

Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびヒドロキシルから選択され、ただし、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素である場合、Ｘはヒドロキシルではなく、またはＸは、ＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシル、アルキル、アリールオキシ、シアノアルキル、ハロアルキル、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、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、アリール、カルボシクリル、およびカルボシクリルアルキル（カルボシクリルおよびカルボシクリルアルキルの炭素環は、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する７員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する６員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する５員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つの二重結合を含有する４員の炭素環式環および二重結合を含有しない３員の炭素環式環から選択される）、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキル（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、７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択される）からなる群から選択され、アリール、アリールアルキル、アリールアルキレニル、アリールシクロアルキル、もしくはアリールシクロアルケニル構造のアリール、または炭素環式もしくは複素環式構造は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびCOR_{11}（式中、R_{11}は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）から選択されるか、あるいはＲ’およびＲ”は、一緒になって少なくとも１個の窒素、ならびに任意

選択で酸素および／もしくは硫黄を含有する、５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の、複素環式環を形成し、複素環式環は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されている）である］、または

【０１７６】

その薬学的に許容される塩もしくはそのプロドラッグをさらに提供する。

【０１７７】

上記の好ましい実施形態では、ｎが１もしくは２であり、ＹおよびＹ’が水素であるか、もしくはＹおよびＹ’が一緒になって二重結合酸素であり、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}の少なくとも１つが水素ではない場合、Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルメルカプトまたはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素、ヒドロキシルまたはアルキルであり、Ｒ”は水素、アルキルまたはハロアルキルである）であることができない、

【０１７８】

または、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’はフェニルアルキルであり、Ｒ”は水素である）である場合、R_{12}～R_{16}の２つは、ヒドロキシルもしくはアルコキシから等しく選択することができない、

【０１７９】

または、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素またはヒドロキシルであり、Ｒ”はCOR_{11}である）である場合、R_{11}は、アルキル、アルコキシもしくはアミノであることができない、

【０１８０】

または、ＲおよびＲ０が水素であり、R_1、R_2、R_3、およびR_4のうちの少なくとも１つがハロゲンであり、ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’はフラニルアルキルであり、Ｒ”は水素およびCOR_{11}から選択され、R_{11}は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）である場合、R_{13}、R_{14}、およびR_{15}は、それぞれメトキシであることができない、

【０１８１】

または、Ｒ’がハロフェニルアルキルであり、Ｒ”が水素である場合、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}またはR_{16}のいずれもハロゲンであることができない、

【０１８２】

または、ｎ＝０であり、ＹおよびＹ’が一緒になって二重結合酸素である場合、Ｘは、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、もしくはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ”は、水素であり、Ｒ’はアルキル、アリール、またはアリールアルキルである）であることができない、

【０１８３】

または、ＲおよびＲ０が一緒になって、二重結合酸素であり、ｎが１である場合、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルの複素環はフラニルまたはピロリルである。

【０１８４】

一実施形態では、式ＩＩの化合物のプロドラッグは、R_1、R_2、R_3、R_4、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、Ｒ’、またはＲ”のいずれか１つが、式Ｑ－Ｕ－（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、水素、アルキル、ＰＥＧ－ＣＯ、ＨＣＯ、アセチル、アミノ酸、置換安息香酸およびリン酸からなる群から選択されるか、または、Ｑ－Ｕは一緒に、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）の化合物である式ＩＩの化合物である。

【０１８５】

一実施形態では、ＲおよびＲ$_0$が水素であり、ｎが１であり、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$の３つが水素であり、１つがハロゲン、アルキル、もしくはアルコキシであるか、またはＲ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$の２つが水素であり、２つがアルコキシであり、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、Ｒ$_7$が水素であり、Ｒ$_8$がアルキルであり、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ”は水素であり、Ｒ’は置換アリールである）である場合、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$のそれぞれは水素でなければならない。例えば、ＲおよびＲ$_0$が水素であり、ｎが１であり、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$の３つが水素であり、１つがハロゲン、アルキル、もしくはアルコキシであるか、またはＲ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$の２つが水素であり、２つがアルコキシであり、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、Ｒ$_7$が水素であり、Ｒ$_8$がアルキルであり、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ”は水素であり、Ｒ’はハロ、アルコキシ、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いずれかで置換されているアリールである）である場合、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の２つは、ヒドロキシルおよびアルコキシから等しく選択することができない、

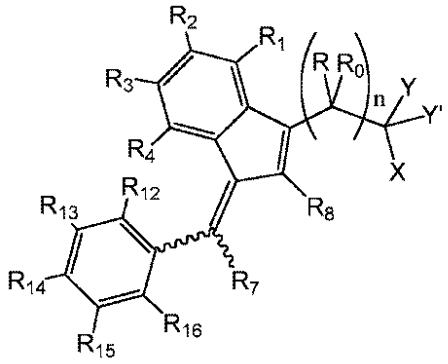
【０１８６】

または、Ｒ$_7$が水素であり、Ｒ$_8$が水素、アルコキシもしくはアルキルであり、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の少なくとも２つがヒドロキシルもしくはアルコキシから等しく選択され、ＹおよびＹ’が一緒になって二重結合酸素である場合、Ｘは、置換アルコキシもしくはＮＲ’Ｒ”（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、アリールアルキル、フェニル、インダニル、カルボシクロアルキル（炭素環は、３員である）、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（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る）から選択され、Ｒ’の環状構造のいずれかは非置換であるか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、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おり、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）であることができない。例えば、Ｒ$_7$が水素であり、Ｒ$_8$が水素、アルキルおよびアルコキシから選択され、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の少なくとも２つがヒドロキシルまたはアルキルから等しく選択され、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素であり、Ｒ”が水素である場合、Ｒ’は、フェニルアルキルであることができない。

【０１８７】

別の実施形態では、本発明は、式（ＩＩ）の化合物：

【化９】



(II)

【０１８８】

［式中、

【０１８９】

ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルケニル、アルケニルアルキル、アルキニル、アルキニルアルキル、シアノ、シアノアルキル、ハロゲン、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ならびにアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルアミノ、およびカルボシクリルアミノ、カルボシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノおよびヘテロシクリルアルキルアミノから選択される置換もしくは非置換の基から選択され、環構造は、飽和もしくは不飽和であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルのうちの１つに結合している二重結合窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキルおよびハロアルキルから独立して選択される２つの置換基に結合している二重結合炭素であるか、またはＲ$_0$は、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、３、４、５、６もしくは７員の複素環式環の一部である窒素であるか、またはＲおよびＲ$_0$は、一緒になって、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の３、４、５、６もしくは７員の複素環式環であり、

【０１９０】

ｎは０、１または２であり、

【０１９１】

Ｙは、水素、アルキル、もしくはハロアルキルであり、Ｙ’は、水素、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシであるか、またはＹおよびＹ’は、一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＹおよびＹ’は、一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはハロアルキルに結合している二重結合窒素であり、

【０１９２】

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$、およびＲ$_{16}$は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アジド、ならびに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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ

、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシおよびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはR$_1$、R$_2$、R$_3$、およびR$_4$のいずれか２つもしくはR$_{12}$、R$_{13}$、R$_{14}$、R$_{15}$およびR$_{16}$のいずれか２つはアルキレンジオキシ基を形成し、

【０１９３】

R$_7$およびR$_8$は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、およびアルコキシから選択され、

【０１９４】

Ｘは、水素、アルキル、アリールオキシ、シアノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびヒドロキシルから選択され、ただし、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素である場合、Ｘはヒドロキシルではなく、またはＸは、ＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、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、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、アリール、カルボシクリル、およびカルボシクリルアルキル（カルボシクリルおよびカルボシクリルアルキルの炭素環は、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する７員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する６員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する５員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つの二重結合を含有する４員の炭素環式環および二重結合を含有しない３員の炭素環式環から選択される）、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキル（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、７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択される）からなる群から選択され、アリール、アリールアルキル、アリールアルキレニル、アリールシクロアルキル、もしくはアリールシクロアルケニル構造のアリール、または炭素環式もしくは複素環式構造は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびＣＯＲ$_{11}$（式中、R$_{11}$は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）から選択されるか、あるいはＲ’およびＲ”は、一緒になって少なくとも１個の窒素、ならびに任意選択で酸素および／もしくは硫黄を含有する、５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の、複素環式環を形成し、複素環式環は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されている）である］、または

【０１９５】

その薬学的に許容される塩もしくはそのプロドラッグを提供する。

【０１９６】

上記の好ましい実施形態では、ｎが１または２であり、ＹおよびＹ’が水素であるか、またはＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素であり、R$_{12}$、R$_{13}$、R$_{14}$、R$_{15}$およびR$_{16}$の少なくとも１つが水素ではない場合、Ｘは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルメルカプトもしくはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素、ヒドロキシルまたはアルキルであり、Ｒ”は水素、アルキルまたはハロアルキルである）であることができない、

【０１９７】

または、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’はフェニルアルキルであり、Ｒ”は水素である）で

ある場合、R_{12}～R_{16}の２つは、ヒドロキシルもしくはアルコキシから等しく選択することができない、

【０１９８】

または、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素またはヒドロキシルであり、Ｒ”はCOR_{11}である）である場合、R_{11}は、アルキル、アルコキシもしくはアミノであることができない、

【０１９９】

または、ＲおよびＲ０が水素であり、R_1、R_2、R_3、およびR_4のうちの少なくとも１つがハロゲンであり、ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’はフラニルアルキルであり、Ｒ”は水素およびCOR_{11}から選択され、R_{11}は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）である場合、R_{13}、R_{14}およびR_{15}はそれぞれメトキシであることができない、

【０２００】

または、Ｒ’がハロフェニルアルキルであり、Ｒ”が水素である場合、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}もしくはR_{16}のいずれもハロゲンであることができない、

【０２０１】

または、ｎ＝０であり、ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素である場合、Ｘは、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、もしくはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ”は水素であり、Ｒ’はアルキル、アリール、またはアリールアルキルである）であることができない、

【０２０２】

または、Ｒ’の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が７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択され、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素である場合、R_7およびR_8は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキルおよびアルコキシから選択され、

【０２０３】

または、Ｒ’の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がアゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゼピニル、オキセピニル、チエパニル、ホモピペラジニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、オキサニル、チアニル、ピラニル、チオピラニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ジアジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアフェニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、およびテトラゾリルから選択される場合、R_7およびR_8は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキルおよびアルコキシから選択される。

【０２０４】

一実施形態では、ＲおよびＲ０が水素であり、ｎが１であり、R_1、R_2、R_3、およびR_4の３つが水素であり、１つがハロゲン、アルキル、もしくはアルコキシであるか、またはR_1、R_2、R_3、およびR_4の２つが水素であり、２つがアルコキシであり、R_5およびR_6が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、R_7が水素であり、R_8がアルキルであり、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ”は水素であり、Ｒ’は置換アリールである）である場合、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}のそれぞれは水素でなければならない。例えば、ＲおよびＲ０が水素であり、ｎが１であり、R_1、R_2、R_3、およびR_4の３つが水素であり、１つがハロゲン、アルキル、もしくはアルコキシであるか、またはR_1、R_2、R_3、およびR_4の２つが水素であり、２つがアルコキシであり、R_5およびR_6が一緒になって、炭素－炭素結合を

形成し、R_7が水素であり、R_8がアルキルであり、ＹおよびＹ’が一緒になって、酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ”は水素であり、Ｒ’は、ハロ、アルコキシ、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いずれかで置換されているアリールである）である場合、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}の２つは、ヒドロキシルおよびアルコキシから等しく選択することができない、

【０２０５】

あるいは、R_7が水素であり、R_8が水素、アルコキシもしくはアルキルであり、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}の少なくとも２つが、ヒドロキシルもしくはアルコキシから等しく選択され、ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素である場合、Ｘは、置換アルコキシもしくはＮＲ’Ｒ”（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、アリールアルキル、フェニル、インダニル、カルボシクロアルキル（炭素環は、３員である）、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（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る）から選択され、Ｒ’の環状構造のいずれかは、非置換であるか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、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おり、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）であることができない。例えば、R_7が水素であり、R_8が水素、アルキルおよびアルコキシから選択され、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}の少なくとも２つがヒドロキシルもしくはアルキルから等しく選択され、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素であり、Ｒ”が水素である場合、Ｒ’はフェニルアルキルであることができない。

【０２０６】

式（ＩＩ）の上記実施形態において、特に、ＸはＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’は、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル（フェニルアルキル、インダニル、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る）から選択され、複素環は、フラニル、ピロリル、チオフェニル、およびイミダゾリルから選択され、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの環状構造は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、およびカルボキサミドのうちの１つもしくは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、アルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、およびジアルキルアミノアルキルから選択されるか、またはＲ’およびＲ”は、一緒になって、少なくとも１個の窒素、および任意選択で酸素を含有する、飽和もしくは不飽和の、置換もしくは非置換の５、６、もしくは７員の複素環式環を形成する。

【０２０７】

上記実施形態では、好ましくは、ＸはＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’は、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、複素環は、フラニル、ピロリル、およびチオフェニルから選択され、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの環状構造は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノのうちの１つもしくは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、アルキル、ハロアルキルもしくはジアルキルアミノアルキルから選択されるか、またはＲ’およびＲ”は、一緒になって、少なくとも１個の窒素、および任意選択で酸素を含有する、飽和もしくは不飽和の、置換もしくは非置換の５、６、もしくは７員の複素環式環を形成する。

【０２０８】

上記実施形態では、より好ましくは、ＸはＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’は、ジアルキルアミ

ノアルキル、アリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、複素環は、フラニルおよびピロリルから選択され、環状構造は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、アルキル、ハロアルキルまたはジアルキルアミノアルキルから選択される。

【０２０９】

上記実施形態では、ＸはＮＲ’Ｒ”であることがさらに好ましく、Ｒ’は、ベンジル、または２－フルフリル、２－ピロリルメチル、および（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチルから選択されるヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルであり、Ｒ”は水素である。

【０２１０】

上記実施形態では、ＸがＮＲ’Ｒ”であることがより好ましく、Ｒ’は、２－フルフリル、（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル、および（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチルから選択されるヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、Ｒ”は水素である。

【０２１１】

上記式（ＩＩ）の化合物の実施形態のいずれかでは、ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素およびヒドロキシルから選択され、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、独立して、ハロゲン、アルコキシ、アルキルおよびハロアルキルから選択され、ｎは１であり、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アジド、ならびに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、およびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはＲ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$のいずれか２つは、アルキレンジオキシ基を形成する。

【０２１２】

上記式（ＩＩ）の化合物の実施形態のいずれかでは、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は、独立して、ハロゲン、アルコキシ、アルキルおよびハロアルキルから選択され、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の３つは、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アジド、ならびに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、およびスルホンアミドから選択される置換または非置換の基から選択され、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$のうちの１つは、独立して、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびメルカプトから選択される。

【０２１３】

上記式（ＩＩ）の化合物の実施形態のいずれかでは、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の３つは、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、およびメルカプトから選択され、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$のうちの１つは、独立して、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノおよびアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびメルカプトから選択され、Ｒ$_8$はメチルである。

【０２１４】

上記の式（ＩＩ）の化合物の実施形態では、Ｒ$_2$は、ハロゲン、アルコキシおよびアルキルメルカプトから選択され、Ｒ$_1$およびＲ$_3$は水素であり、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の３つは、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、およびジアルキルアミノから選択

され、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}のうちの１つは、独立して、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびメルカプトから選択される。

【０２１５】

上記化合物の特定の実施形態では、R_2は、ハロゲンおよびアルコキシから選択され、R_1およびR_3は水素である。

【０２１６】

上記実施形態では、好ましくは、R_2は、フルオロおよびメトキシから選択される。

【０２１７】

式（ＩＩ）の実施形態のいずれかのプロドラッグにおいて、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}のいずれかは、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。

【０２１８】

本発明の化合物の例として、

【０２１９】

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルベンジリデン）－５－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（００１）、

【０２２０】

（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－ホルモキシ－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（００２）、

【０２２１】

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－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（００６）、

【０２２２】

（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）、

【０２２３】

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３，５－ジメトキシベンジリデン）－５，６－ジメトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（００８）、

【０２２４】

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３－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（０１２）、

【０２２５】

（Ｚ）－２－（１－（３－ブロモ－４－ヒドロキシ－５－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－（フラン－２－イルメチル）アセトアミド（０１３）、

【０２２６】

（Ｚ）－２－（１－（３－クロロ－４－ヒドロキシ－５－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－（フラン－２－イルメチル

）アセトアミド（０１４）、
【０２２７】
（Ｚ）－２－（１－（３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－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－（フラン－２－イルメチル）アセトアミド（０１６）、
【０２２８】
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（（７－ヒドロキシベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メチレン）－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（０１７）、
【０２２９】
（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－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（０１８）、
【０２３０】
（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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０１９）、
【０２３１】
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（３－ヒドロキシ－４－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（０２０）、
【０２３２】
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－（ヒドロキシメチル）－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（０２１）、
【０２３３】
（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－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（０２２）、
【０２３４】
（Ｚ）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－（５－フルオロ－１－（フラン－２－イルメチレン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（０２６）、
【０２３５】
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－メシルオキシ－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（０２９）、
【０２３６】
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０３０）、
【０２３７】
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０３１）、
【０２３８】
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）アセトアミド（０３２）、
【０２３９】

（Ｚ）－２－（５－フルオロ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）アセトアミド（０３３）、

【０２４０】

（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（５－メチルピリジン－３－イル）アセトアミド（０６３）、

【０２４１】

（Ｚ）－２－（１－（４－アミノカルボニル－３，５－ジメトキシベンジリデン）－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０６５）、

【０２４２】

（Ｚ）－メチル２，６－ジメトキシ－４－（（５－メトキシ－２－メチル－３－（２－（（１－メチルピロリジン－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）ベンゾエート（０６６）、

【０２４３】

（Ｚ）－２－（１－（３，５－ジメトキシ－４－スルファモイルベンジリデン）－５－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０６７）、

【０２４４】

（Ｚ）－２－（１－（３，５－ジメトキシ－４－ウレイドベンジリデン）－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（４－メチルピリジン－３－イル）メチル）アセトアミド（０６９）、

【０２４５】

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－エトキシカルボニル－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（０９５）、

【０２４６】

（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０９６）、

【０２４７】

（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（０９７）、

【０２４８】

（Ｚ）－２－（１－（３，５－ジメトキシ－４－スルファモイルベンジリデン）－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）アセトアミド（０９８）、

【０２４９】

（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート（０９９）、

【０２５０】

（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－メルカプト－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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（１００）、

【０２５１】

（Ｚ）－２－（１－（（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）メチレン）－５－メトキシ－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（１３０）、
【０２５２】
（Ｚ）－２－（１－（（２－（ジメチルアミノ）ピリミジン－５－イル）メチレン）－５－メトキシ－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（１３１）、
【０２５３】
（Ｚ）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－（５－フルオロ－１－（フラン－２－イルメチレン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（１３２）、
【０２５４】
（Ｚ）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（ピリジン－４－イルメチレン）－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（１３３）、
【０２５５】
（Ｚ）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－（１－（（２－（ジメチルアミノ）ピリミジン－５－イル）メチレン）－５－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（１３４）、
【０２５６】
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－メチルアセトアミド（１３５）、
【０２５７】
（Ｚ）－２－（１－（４－（ジメチルアミノ）ベンジリデン）－５－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアセトアミド（１３８）、
【０２５８】
（Ｒ，Ｚ）－１－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）エタノン塩酸塩（１３９）、
【０２５９】
（Ｓ，Ｚ）－１－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）エタノン塩酸塩（１４１）、
【０２６０】
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－１－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタノン塩酸塩（１４３）、
【０２６１】
（Ｒ，Ｚ）－２－（２，５－ジメチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－１－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）エタノン塩酸塩（１４４）、
【０２６２】
（Ｓ，Ｚ）－２－（５，６－ジメトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド塩酸塩（１４５）、
【０２６３】
（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－フェノキシアセトアミド（１５１）、
【０２６４】

（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）－Ｎ－（トリフルオロメチル）アセトアミド（１５２）、

【０２６５】

（Ｚ）－２－（５－シアノ－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（１５４）、

【０２６６】

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３，５－ジメトキシベンジリデン）－２－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（１５５）、

【０２６７】

または対応するそのＺ－もしくはＥ－異性体、そのプロドラッグ、または塩が挙げられる。

【０２６８】

化合物の好ましい例として、

【０２６９】

（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－ホルモキシ－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（００２）、

【０２７０】

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－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（００６）、

【０２７１】

（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）、

【０２７２】

（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－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（０１８）、

【０２７３】

（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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０１９）、

【０２７４】

（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－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（０２２）、

【０２７５】

（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－メシルオキシ－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（０２９）、および

【０２７６】

（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０３０）、

【０２７７】

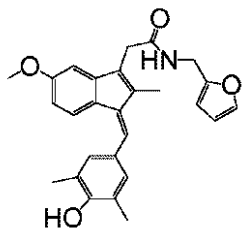
または対応するそのＺ－もしくはＥ－異性体、そのプロドラッグ、または塩が挙げられる

。

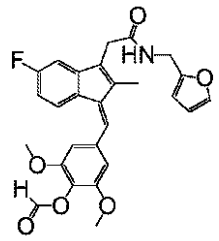
【０２７８】

上記化合物の構造式は以下の通りである：

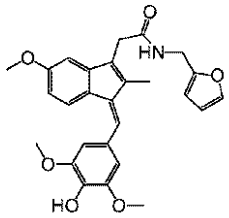
【化１０】



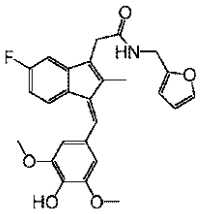
001



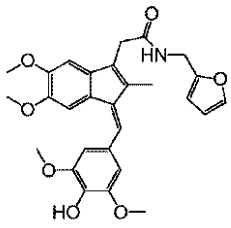
002



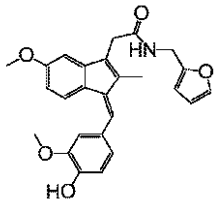
006



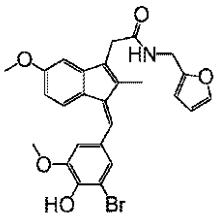
007



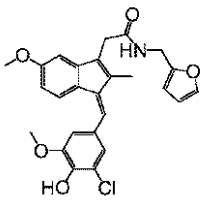
008



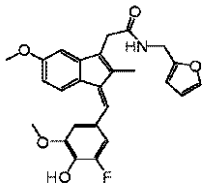
012



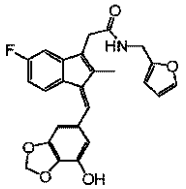
013



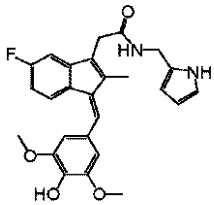
014



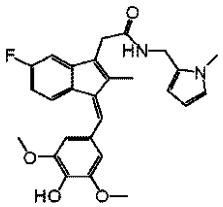
016



017

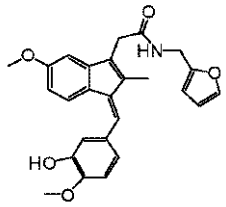


018

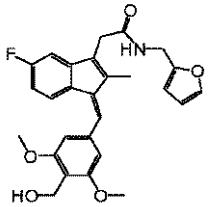


019

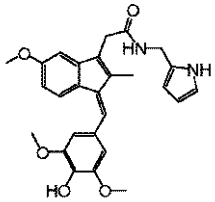
【化１１】



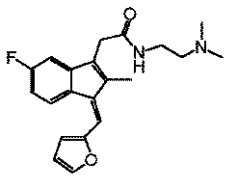
020



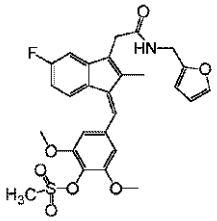
021



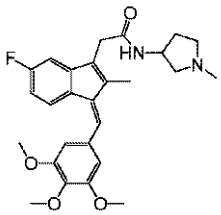
022



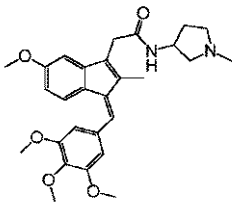
026



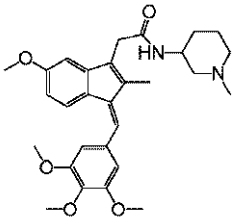
029



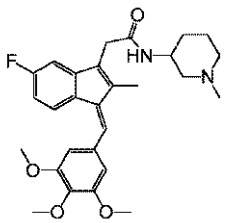
030



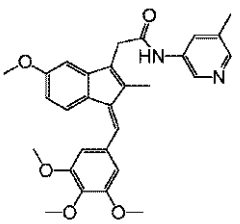
031



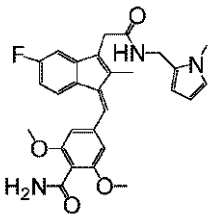
032



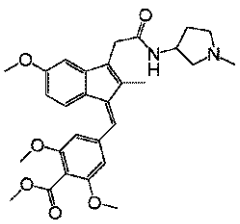
033



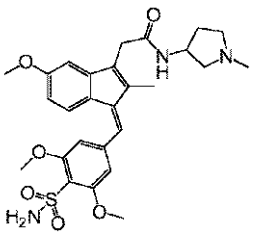
063



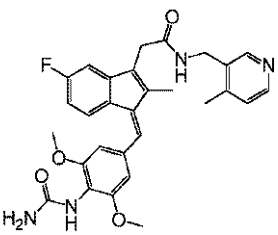
065



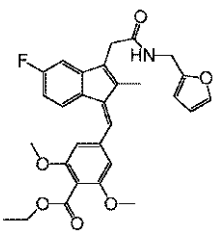
066



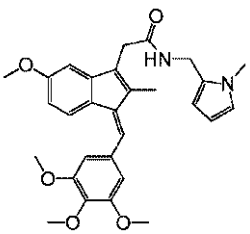
067



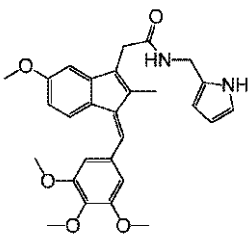
069



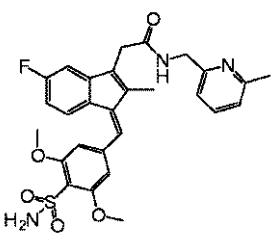
095



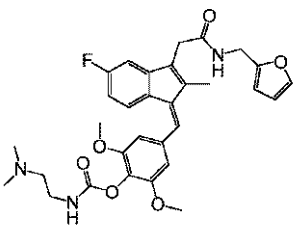
096



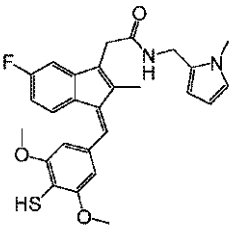
097



098

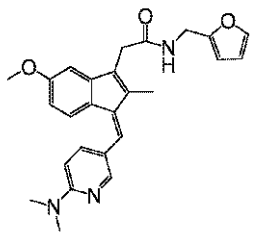


099

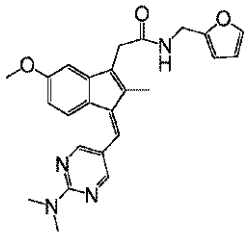


100

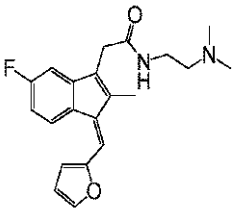
【化１２】



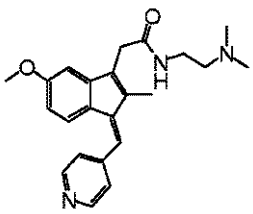
130



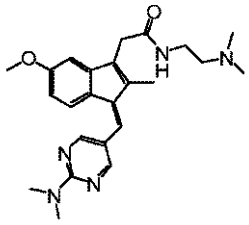
131



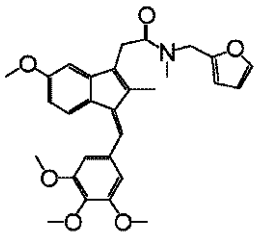
132



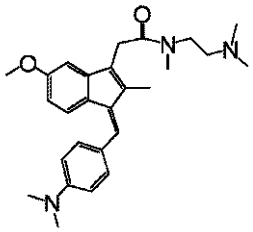
133



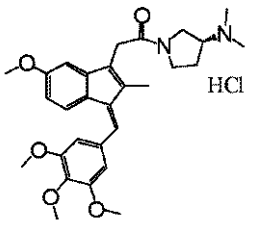
134



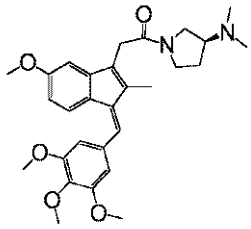
135



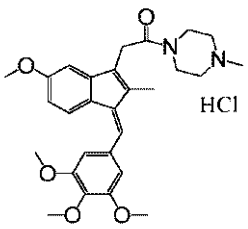
138



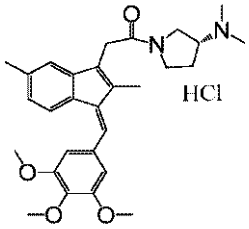
139



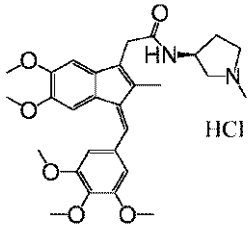
141



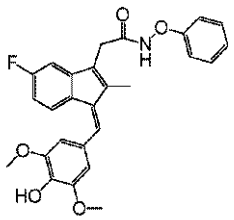
143



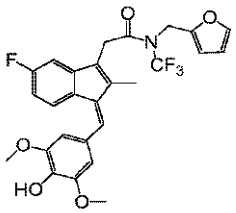
144



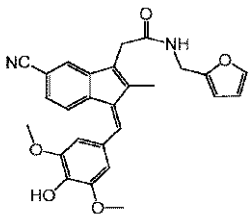
145



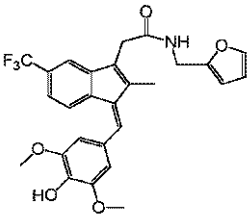
151



152



154



155

【０２７９】

ＲまたはＲ$_0$が水素ではない本発明の追加の化合物または対応するそのＺ－もしくはＥ－異性体、そのプロドラッグ、または塩の例は以下の通りである：

【０２８０】

（Ｚ）－２－（ベンジルアミノ）－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（２０２）、

【０２８１】

（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）－２－（（ピリジン－４－イルメチル）アミノ）アセトアミド（２０３）、

【０２８２】

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－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）－２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）アセトアミド（４０１）、

【０２８３】
（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）－２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）アセトアミド（４０４）、
【０２８４】
（Ｚ）－２－（シクロプロピルアミノ）－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（４１０）、
【０２８５】
（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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－２－（ピロリジン－１－イル）アセトアミド（４１２）、
【０２８６】
（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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－２－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）アセトアミド（４１３）、
【０２８７】
（Ｚ）－２－（ジメチルアミノ）－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（４１５）、
【０２８８】
（Ｚ）－２－アジド－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（４１６）、
【０２８９】
（Ｚ）－２－（エチルアミノ）－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－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（４２０）、
【０２９０】
（Ｚ）－２－（（（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチル）アミノ）－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（４２３）、
【０２９１】
（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）－２－（（１－メチルピロリジン－３－イル）アミノ）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）アセトアミド（４２５）、
【０２９２】
（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）－２－（（オキサゾール－２－イルメチル）アミノ）アセトアミド（４２６）、
【０２９３】
（Ｚ）－Ｎ－ベンジル－２－（シクロプロピルアミノ）－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（４２７）、
【０２９４】
（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）－２－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）アセトアミド（４２８）、
【０２９５】

（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）－２－（（１－メチルピロリジン－３－イル）アミノ）アセトアミド（４３０）、

【０２９６】

（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）－２－（（オキサゾール－２－イルメチル）アミノ）アセトアミド（４３１）、

【０２９７】

（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）－２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）アセトアミド（４３３）、

【０２９８】

（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）－２－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）アセトアミド（４３４）、および

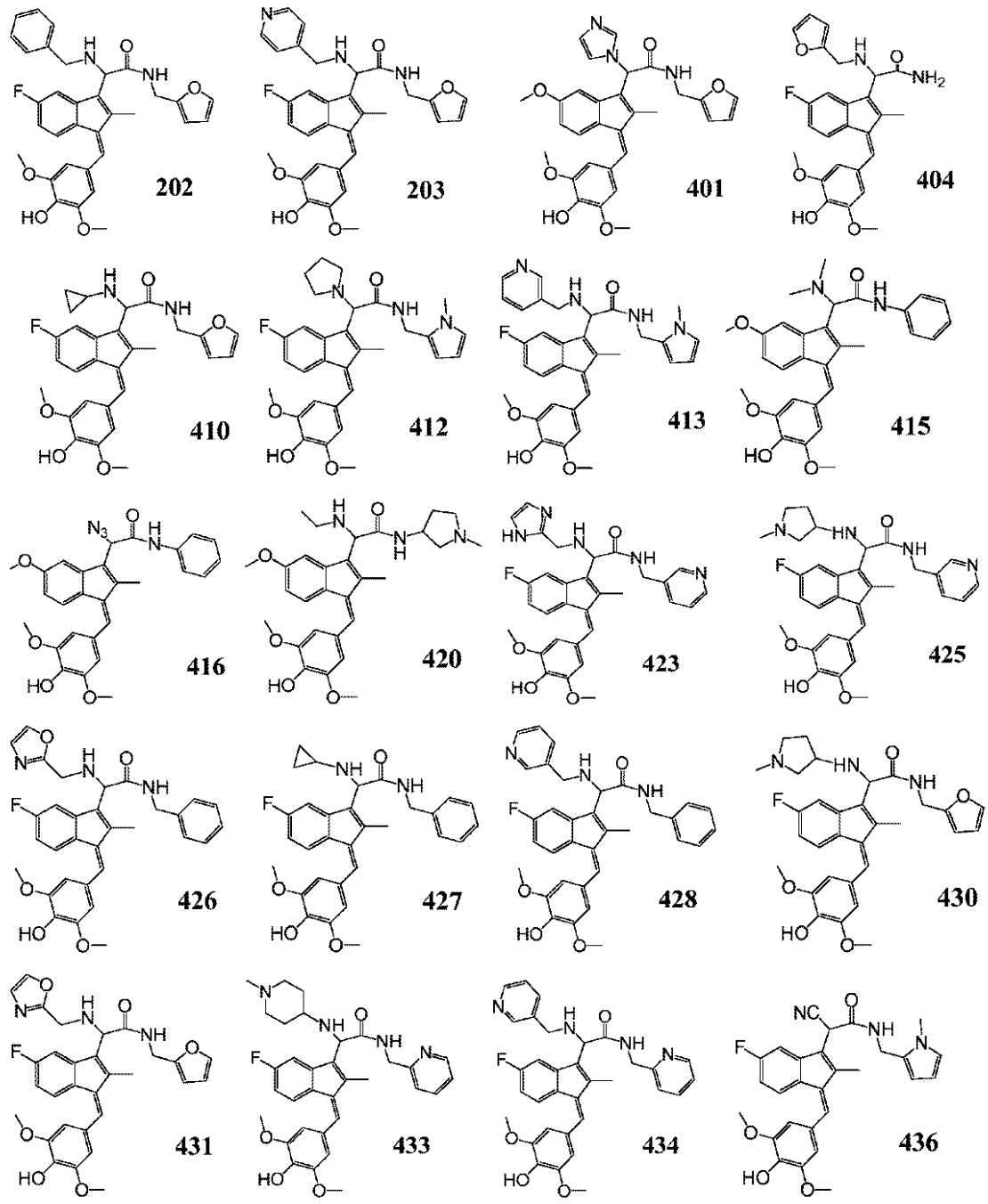
【０２９９】

（Ｚ）－２－シアノ－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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（４３６）、

【０３００】

上記化合物の構造式は、以下の通りである：

【化１３】



【０３０１】

本発明のプロドラッグの例として、

【０３０２】

（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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ベンゾエート（２１４）；

【０３０３】

（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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－ニトロフェニル）カーボネート（３００）；

【０３０４】

（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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ベンゾエート（３０１）；
【０３０５】
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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ニコチネート（３０２）；
【０３０６】
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート（３０３）；
【０３０７】
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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モルホリン－４－カルボキシレート（３０４）；
【０３０８】
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート（３０５）；
【０３０９】
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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（３０６）；
【０３１０】
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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－（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（３０７）；
【０３１１】
（Ｚ）－４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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二水素ホスフェート（３０８）；
【０３１２】
（Ｚ）－（４－（（３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－５－メトキシ－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）メチル二水素ホスフェート（３０９）；
【０３１３】
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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ニコチネート（３１１）；
【０３１４】
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３１２）；
【０３１５】
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート（３１３）；
【０３１６】
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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モルホリン－４－カルボキシレート（３１４）；

【０３１７】
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート（３１５）；
【０３１８】
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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（３１６）；
【０３１９】
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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－（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（３１７）；
【０３２０】
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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二水素ホスフェート（３１８）；
【０３２１】
（Ｚ）－（４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチル－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェノキシ）メチル二水素ホスフェート（３１９）；
【０３２２】
（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）－１Ｈ－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（３２０）；
【０３２３】
（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）－１Ｈ－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（３２１）；
【０３２４】
（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）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３２２）；
【０３２５】
（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）－１Ｈ－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（３２３）；
【０３２６】
（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）－１Ｈ－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（３２４）；
【０３２７】
（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）－１Ｈ－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（３２５）；
【０３２８】
（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）－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（３２６）；
【０３２９】

（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）－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－（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（３２７）；

【０３３０】

（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）－１Ｈ－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（３２８）；

【０３３１】

（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）－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）メチル二水素ホスフェート（３２９）；

【０３３２】

（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－１Ｈ－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（３３０）；

【０３３３】

（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－１Ｈ－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（３３１）；

【０３３４】

（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－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－ニトロフェニル）カーボネート（３３２）；

【０３３５】

（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－１Ｈ－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（３３３）；

【０３３６】

（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－１Ｈ－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（３３４）；

【０３３７】

（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－１Ｈ－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（３３５）；

【０３３８】

（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－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（３３６）；

【０３３９】

（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－１Ｈ－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）；

【０３４０】

（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－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）メチル二水素ホスフェート（３３９）；

【０３４１】

（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピ

ロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニルベンゾエート（３４０）；
【０３４２】
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニルニコチネート（３４１）；
【０３４３】
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３４２）；
【０３４４】
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニル（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート（３４３）；
【０３４５】
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニルモルホリン－４－カルボキシレート（３４４）；
【０３４６】
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニル（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート（３４５）；
【０３４７】
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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（３４６）；
【０３４８】
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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－（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（３４７）；
【０３４９】
（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェニル二水素ホスフェート（３４８）；
【０３５０】
（Ｚ）－（４－（（５－フルオロ－２－メチル－３－（２－（（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）－２，６－ジメトキシフェノキシ）メチル二水素ホスフェート（３４９）；
【０３５１】
（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）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３５０）；
【０３５２】

（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）－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）；

【０３５３】

（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－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－ニトロフェニル）カーボネート（３５２）；

【０３５４】

（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－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）；

【０３５５】

（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）－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－ニトロフェニル）カーボネート（３５４）；

【０３５６】

（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）－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）；

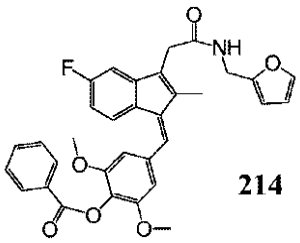
【０３５７】

または対応するそのＺ－もしくはＥ－異性体、またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。

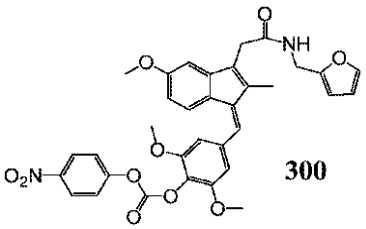
【０３５８】

上記プロドラッグの構造式は以下の通りである。

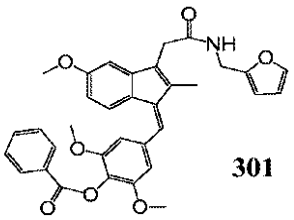
【化１４】



214

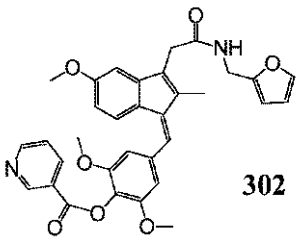


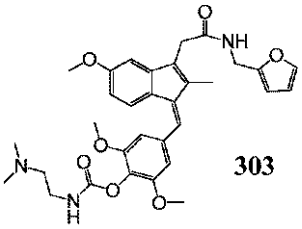
300

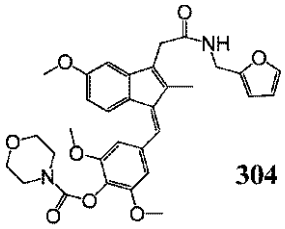


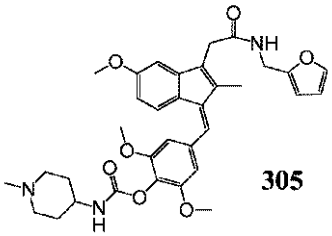
301

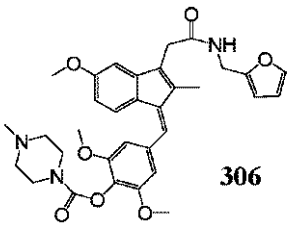
【化１５】

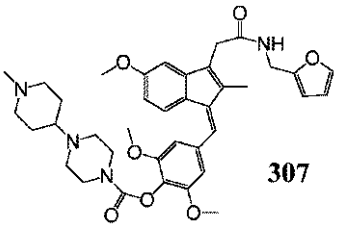

302

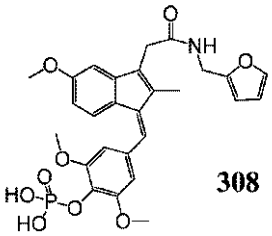

303

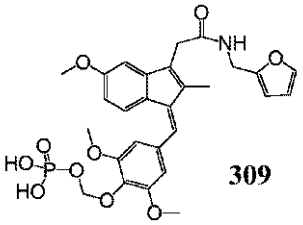

304

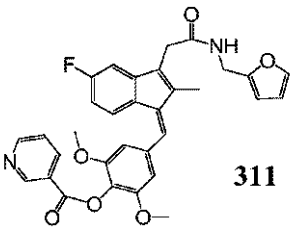

305

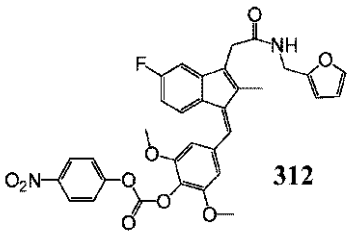

306

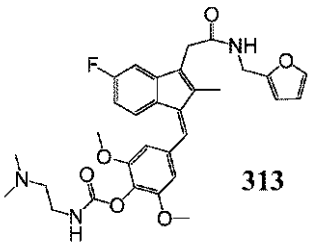

307

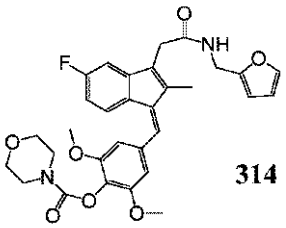

308

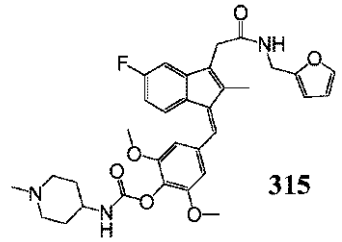

309

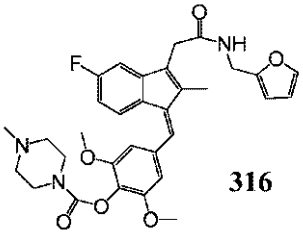

311

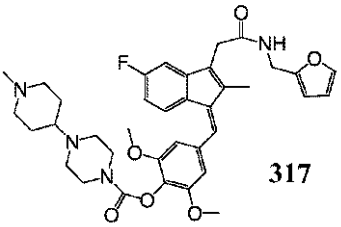

312

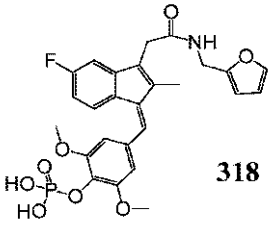

313

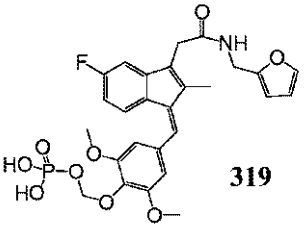

314

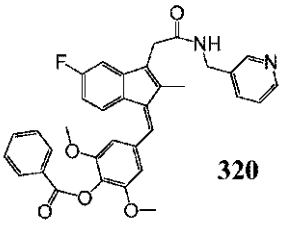

315


316

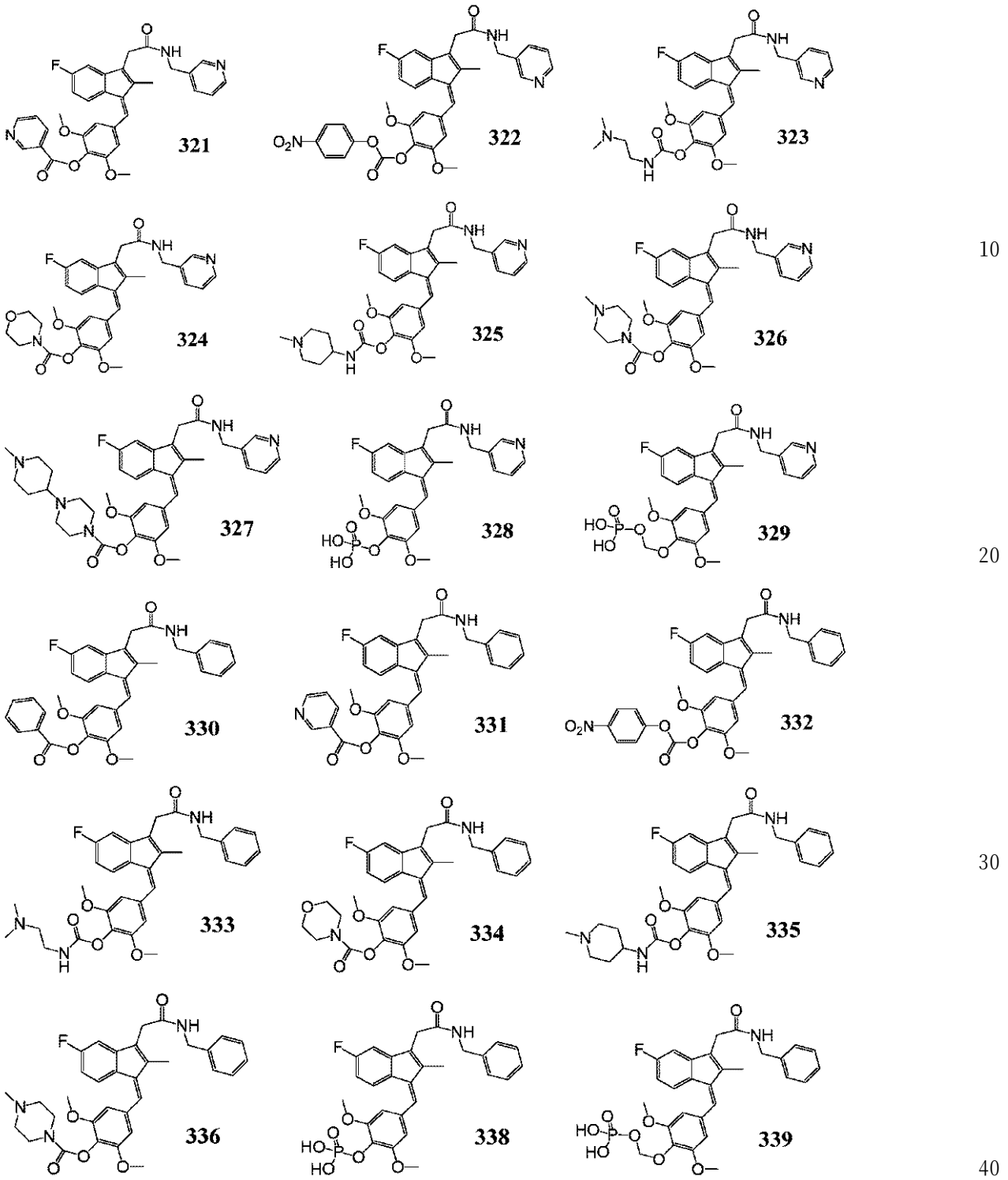

317


318

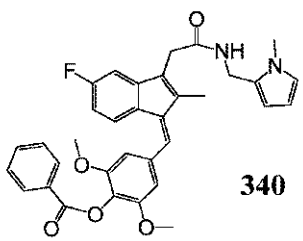

319

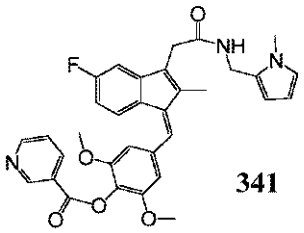

320

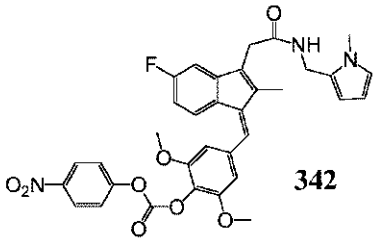
【化１６】

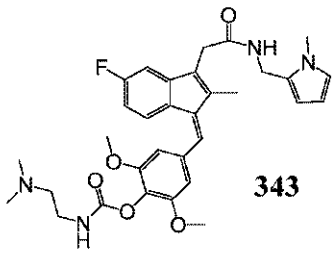

321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
338
339

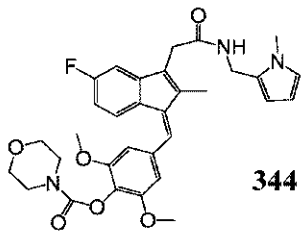
【化１７】

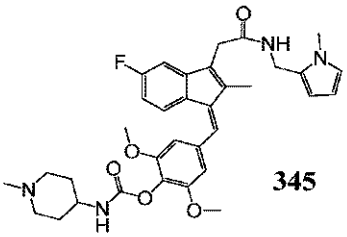

340

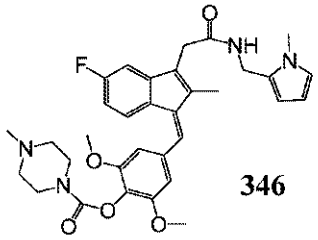

341

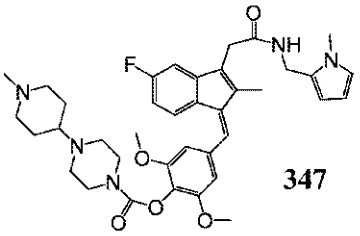

342

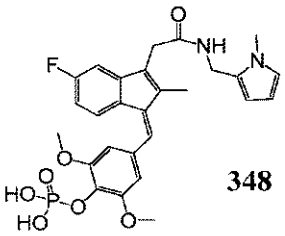

343

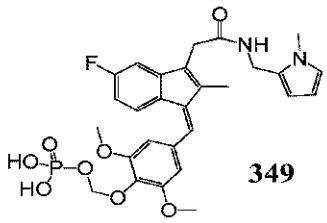

344

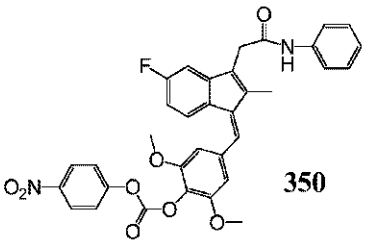

345

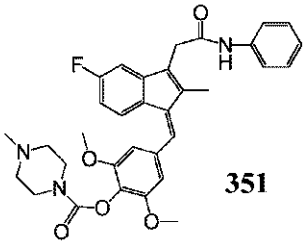

346

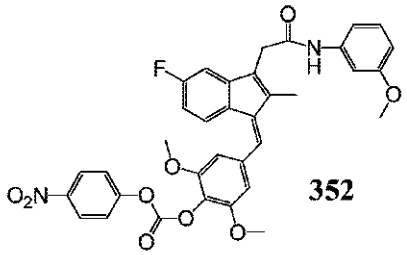

347

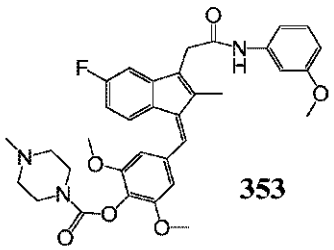

348

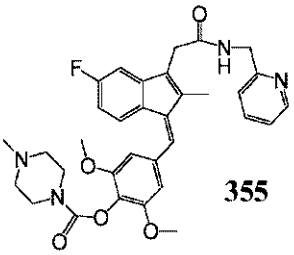

349


350


351


352


353


355

【０３５９】

本発明は、１つまたは複数の新生物形成またはがん形成プロセスの阻害により処置可能な疾患または状態を有するヒトまたは非ヒト哺乳動物の患者を治療的または予防的に処置する方法であって、それを必要とする患者に、少なくとも１種の新生物もしくはがん阻害性である式（Ｉ）もしくは（ＩＩ）の化合物、または（００１）、（００２）、（００６）～（００８）、（０１２）～（０１４）、（０１６）～（０２２）、（０２６）、（０２９）～（０３３）、（０６３）、（０６５）～（０６７）、（０６９）、（０９５）～（１００）、（１３０）～（１３５）、（１３８）、（１３９）、（１４１）、（１４３）、（１４４）、（１４５）、（１５１）、（１５２）、（１５４）、（１５５）、（２１４）、（３００）～（３０９）、（３１１）～（３３６）、（３３８）～（３５３）、（３５５）、（２０２）、（２０３）、（４０１）、（４０４）、（４１０）、（４１２）、（４１３）、（４１５）、（４１６）、（４２０）、（４２３）、（４２５）～（４２８）、（４３０）、（４３１）、（４３３）、（４３４）、および（４３６）から選択される化合物、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の治療有効量または予防有効量を、単独で、あるいは式（Ｉ）もしくは（ＩＩ）の化合物、または（００１

）、（００２）、（００６）～（００８）、（０１２）～（０１４）、（０１６）～（０２２）、（０２６）、（０２９）～（０３３）、（０６３）、（０６５）～（０６７）、（０６９）、（０９５）～（１００）、（１３０）～（１３５）、（１３８）、（１３９）、（１４１）、（１４３）、（１４４）、（１４５）、（１５１）、（１５２）、（１５４）、（１５５）（２１４）、（３００）～（３０９）、（３１１）－（３３６）、（３３８）～（３５３）、（３５５）、（２０２）、（２０３）、（４０１）、（４０４）、（４１０）、（４１２）、（４１３）、（４１５）、（４１６）、（４２０）、（４２３）、（４２５）～（４２８）、（４３０）、（４３１）、（４３３）、（４３４）、および（４３６）から選択される化合物、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以外の少なくとも１種の治療剤、例えば、抗がん性薬物または放射線照射などと組み合わせて投与することを含む方法をさらに提供する。

【０３６０】

一実施形態では、新生物形成またはがん形成プロセスは、腫瘍細胞の成長、増殖、生存、転移、薬物耐性および放射線耐性から選択される。

【０３６１】

本発明は、がんを有するヒトまたは非ヒト哺乳動物の患者の処置または予防における使用のための、上記に記載されているような化合物、その薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ、または医薬組成物を提供する。

【０３６２】

一実施形態では、がんは、膵臓がん、肺がん、直腸結腸がん、黒色腫、卵巣がん、腎臓がん、前立腺がん、頭頸部がん、内分泌性がん、子宮がん、乳がん、肉腫がん、胃がん、肝臓がん、食道がん、中枢神経系がん、脳がん、肝臓がん、生殖細胞系がん、リンパ腫、および白血病、特に膵臓がん、直腸結腸がん、および肺がんから選択される。

【０３６３】

上記処置または使用の一実施形態では、がんは、薬物耐性または放射線耐性がある。

【０３６４】

一実施形態では、式（ＩＩ）の化合物のプロドラッグは、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}のいずれかが、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、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ものを含む。

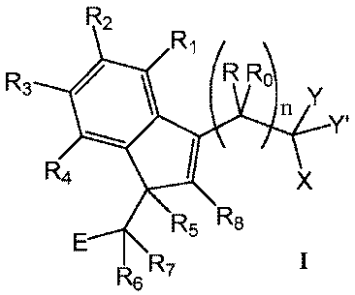
【０３６５】

本発明はまた以下の態様を含む：

【０３６６】

１．式Ｉの化合物：

【化１８】



I

【０３６７】

［式中、

【０３６８】

ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、アルコキシおよびアルキルアミノから選択されるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、酸素もしくは硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、およびトリフルオロメチルのうちの１つもしくは複数に結合している一重結合もしくは二重結合窒素であり、ｎは、０、１または２であり、

【０３６９】

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、およびアルキルメルカプトから選択され、

【０３７０】

Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_7$、Ｒ$_8$は、独立して、水素、アルキル、トリフルオロメチルおよびアルコキシから選択されるか、またはＲ$_5$およびＲ$_6$は一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、

【０３７１】

Ｙは、水素、アルキル、もしくはトリフルオロメチルであり、Ｙ’は、水素、アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシであるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、酸素もしくは硫黄であるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、およびトリフルオロメチルのうちの１つもしくは複数に結合している一重結合もしくは二重結合窒素であり、

【０３７２】

Ｘは、水素、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびヒドロキシルから選択され、ただし、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって炭素－炭素結合である式Ｉの化合物において、ＹおよびＹ’が一緒になって、酸素である場合、Ｘは、ヒドロキシルではなく、またはＸは、ＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシル、アルキル、トリフルオロメチル、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、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、カルボシクリル、およびカルボシクリルアルキル（カルボシクリルおよびカルボシクリルアルキルの炭素環は、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する７員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する６員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する５員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つの二重結合を含有する４員の炭素環式環および二重結合を含有しない３員の炭素環式環から選択される）、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキル（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、７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択される）からなる群から選択され、アリール、アリールアルキル、アリールアルキレニル、アリールシクロアルキル、もしくはアリールシクロアルケニル構造のアリール、または炭素環式もしくは複素環式構造は、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびＣＯＲ$_{11}$（式中、Ｒ$_{11}$は、水素、アミノ、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）から選択されるか、あるいはＲ’およびＲ”は一緒になって、少なくとも１個の窒素、ならびに任意選択で酸素および／もしくは硫黄を含有する、５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の、複素環式環を形成し、複素環式環は、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数

で任意選択で置換されている）であり、
【０３７３】
Ｅは、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の、７員、６員、５員、４員もしくは３員の炭素環式環もしくは複素環式環である］、または
【０３７４】
その薬学的に許容される塩もしくはそのプロドラッグ
【０３７５】
［ただし、Ｅが置換アリールまたはヘテロアリールである場合、アリールまたはヘテロアリール環上のいずれの置換基もアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルであることができず、Ｒ’がジアルキルアミノアルキルである場合、アリール環上のいずれの置換基もアルキルメルカプトであることもｐ－ハロであることもできない、
【０３７６】
あるいは、R_5およびR_6が一緒になって、炭素－炭素結合であり、Ｒ”が水素であり、Ｒ’が置換アリールアルキルである場合、Ｅは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、トリアジニル、チオフェニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリルおよびピロリルからなる群から選択される置換または非置換の複素環式環であることができない、
【０３７７】
あるいは、ｎが１もしくは２であり、R_5およびR_6が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、ＹおよびＹ’が水素であるか、またはＹおよびＹ’が一緒になって、酸素であり、Ｅが置換フェニルである場合、Ｘは、水素、アルキル、トリフルオロメチル、アルキルメルカプトまたはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシルまたはアルキル、Ｒ”は、水素、アルキルまたはハロアルキルである）であることができない、
【０３７８】
あるいは、R_5およびR_6が独立して、水素もしくはアルキルから選択されるか、またはR_5およびR_6が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、Ｅが置換アリールまたはヘテロアリールであり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素またはヒドロキシルであり、Ｒ”はCOR_{11}である）である場合、R_{11}は、アルキル、アルコキシまたはアミノであることができない、
【０３７９】
あるいは、R_5、R_6、R_7およびR_8が独立して、水素、アルキルおよびアルコキシから選択されるか、またはR_5およびR_6が炭素－炭素結合を形成し、R_7が水素であり、R_8が水素、アルコキシもしくはアルキルであり、Ｅが少なくとも２つのヒドロキシル基または少なくとも２つのアルコキシ基で置換されているフェニルであり、ＹおよびＹ’が一緒になって、酸素である場合、Ｘは、置換アルコキシまたはＮＲ’Ｒ”（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、アリールアルキル、フェニル、インダニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、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、非置換であるか、またはハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、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おり、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、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）であることができない］。
【０３８０】
２．Ｒ’において、前記７員の複素環式環が、アゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゼピニル、オキセピニル、チエパニル、ホモピペラジニル、ジアゼピニルおよびチアゼピニルから選択され、前記６員の複素環式環が、ピペリジニル、オキサニル、チアニル、ピリジニル、ピラニル、チオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリ

ニル、ジオキサニル、ジチアニル、ジアジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジニルおよびテトラジニルから選択され、前記５員の複素環式環が、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアフェニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリルおよびテトラゾリルから選択される、態様１に記載の化合物、塩、またはプロドラッグ。

【０３８１】

３．Ｅが、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、オキソ、アルコキシ、ホルミルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、メルカプト、およびアルキルメルカプト、アジド、ならびにアルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、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、アルキルカルボニルオキシ、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、スルホンアミド、および２つの置換基の位置にまたがるアルキレンジオキシから選択される置換または非置換の基から選択される１つまたは複数の置換基で任意選択で置換されている、炭素環式環または複素環式環である、態様１または２に記載の化合物、塩、プロドラッグ。

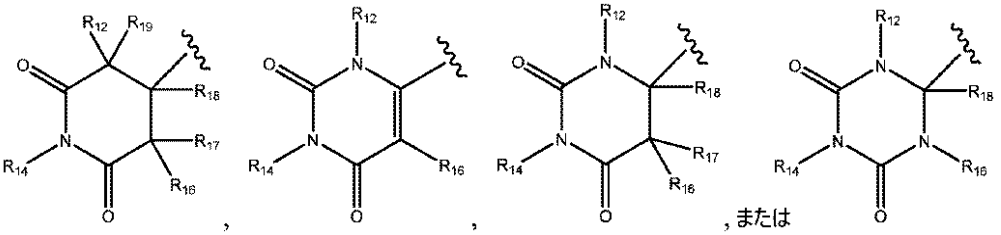
【０３８２】

４．Ｅがシクロヘプタニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、シクロヘプタトリエニル、シクロヘキサニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、フェニル、シクロペンタニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロプロパニル、シクロブタニル、アゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゼピニル、オキセピニル、チエパニル、ホモピペラジニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ピペリジニル、オキサニル、チアニル、ピリジニル、ピラニル、チオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ジアジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジニル、テトラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアフェニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、およびテトラゾリルから選択され、これらのそれぞれが置換または非置換である、態様１から３のいずれか１つに記載の化合物、そのプロドラッグ、または塩。

【０３８３】

５．　Ｅが、

【化１９】



，または

【０３８４】

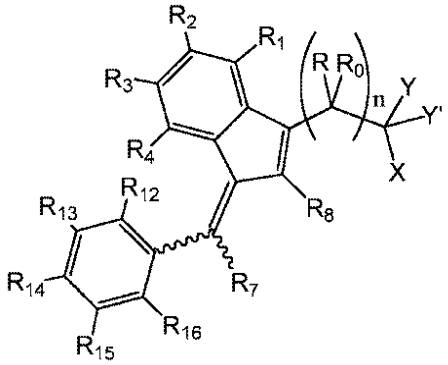
であり、式中、Ｒ１２、Ｒ１４、Ｒ１６、Ｒ１７、Ｒ１８およびＲ１９が、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキ

シアルキル、アルデヒド、メルカプト、アルキルメルカプト、アジド、ならびにアルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、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、およびスルホンアミドから選択される置換または非置換の基から選択される、態様４に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

【０３８５】

６．式（ＩＩ）の化合物：

【化２０】



(II)

【０３８６】

［式中、

【０３８７】

ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、アルコキシおよびアルキルアミノから選択されるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、酸素もしくは硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、およびトリフルオロメチルのうちの１つもしくは複数に結合している一重結合もしくは二重結合窒素であり、ｎは０、１または２であり、

【０３８８】

Ｙは、水素、アルキル、もしくはトリフルオロメチルであり、Ｙ’は、水素、アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシであるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、酸素もしくは硫黄であるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、およびトリフルオロメチルのうちの１つもしくは複数に結合している一重結合もしくは二重結合窒素であり、

【０３８９】

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、およびアルキルメルカプトから選択され、

【０３９０】

Ｒ$_7$およびＲ$_8$は、独立して、水素、アルキル、トリフルオロメチルおよびアルコキシから選択され、

【０３９１】

Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アジド、ならびに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、およびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはＲ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$のいずれか２つがアルキレンジオキシ基を形成し、

【０３９２】

Ｘは、水素、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびヒドロキシルから選択され、ただし、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素である場合、Ｘは

ヒドロキシルではなく、または、Ｘは、ＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシル、アルキル、トリフルオロメチル、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、アルキルアミノアルキル、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、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、アリール、カルボシクリル、およびカルボシクリルアルキル（カルボシクリルおよびカルボシクリルアルキルの炭素環は、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する７員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する６員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する５員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つの二重結合を含有する４員の炭素環式環および二重結合を含有しない３員の炭素環式環から選択される）、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキル（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、７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択される）からなる群から選択され、アリール、アリールアルキル、アリールアルキレニル、アリールシクロアルキル、もしくはアリールシクロアルケニル構造のアリール、または炭素環式もしくは複素環式構造は、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つもしくは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびＣＯＲ$_{11}$（式中、Ｒ$_{11}$は、水素、アミノ、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）から選択されるか、あるいはＲ’およびＲ”は、一緒になって、少なくとも１個の窒素、ならびに任意選択で酸素および／もしくは硫黄を含有する５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の、複素環式環を形成し、複素環式環は、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つもしくは複数で任意選択で置換されている）である］、または

【０３９３】

その薬学的に許容される塩もしくはそのプロドラッグ

【０３９４】

［ただし、ｎが１もしくは２であり、ＹおよびＹ’が水素であるか、もしくはＹおよびＹ’が一緒になって、酸素であり、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の少なくとも１つが水素でない場合、Ｘは、水素、アルキル、トリフルオロメチル、アルキルメルカプトもしくはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシルまたはアルキルであり、Ｒ”は、水素、アルキルまたはハロアルキルである）であることができない、

【０３９５】

または、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の少なくとも１つが水素ではなく、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素またはヒドロキシルであり、Ｒ”はＣＯＲ$_{11}$である）である場合、Ｒ$_{11}$は、アルキル、アルコキシもしくはアミノであることができない、

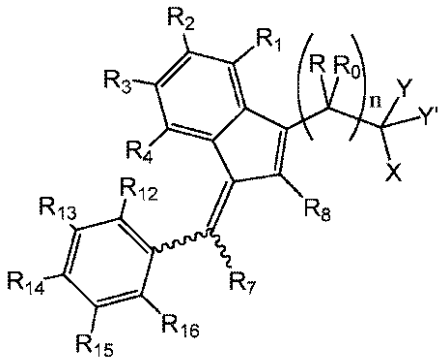
【０３９６】

またはＲおよびＲ$_{0}$が一緒になって、酸素であり、ｎが１である場合、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルの複素環はフラニルもしくはピロリルである］。

【０３９７】

７．式（ＩＩ）の化合物：

【化２１】



(II)

【０３９８】

［式中、

【０３９９】

ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、アルコキシおよびアルキルアミノから選択されるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、酸素もしくは硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、およびトリフルオロメチルのうちの１つもしくは複数に結合している一重結合もしくは二重結合窒素であり、ｎは０、１または２であり、

【０４００】

Ｙは、水素、アルキル、もしくはトリフルオロメチルであり、Ｙ’は、水素、アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシであるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、酸素もしくは硫黄であるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、およびトリフルオロメチルのうちの１つもしくは複数に結合している一重結合もしくは二重結合窒素であり、

【０４０１】

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、およびアルキルメルカプトから選択され、

【０４０２】

Ｒ$_7$およびＲ$_8$は、独立して、水素、アルキル、トリフルオロメチルおよびアルコキシから選択され、

【０４０３】

Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アジド、ならびに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、およびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはＲ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$のいずれか２つがアルキレンジオキシ基を形成し、

【０４０４】

Ｘは、水素、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびヒドロキシルから選択され、ただし、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素である場合、Ｘはヒドロキシルではなく、または、Ｘは、ＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシル、アルキル、トリフルオロメチル、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、アルキルアミノアルキル、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、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、アリール、カルボシクリル、およびカルボシクリルアルキル（カルボシクリルおよびカルボシクリルアルキルの炭素環は、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する７員の炭素環式環、二重結合を含有

しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する６員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する５員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つの二重結合を含有する４員の炭素環式環および二重結合を含有しない３員の炭素環式環から選択される）、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキル（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、７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択される）からなる群から選択され、アリール、アリールアルキル、アリールアルキレニル、アリールシクロアルキル、もしくはアリールシクロアルケニル構造のアリール、または炭素環式もしくは複素環式構造は、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つもしくは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびCOR_{11}（式中、R_{11}は、水素、アミノ、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）から選択されるか、あるいはＲ’およびＲ”は、一緒になって、少なくとも１個の窒素、ならびに任意選択で酸素および／もしくは硫黄を含有する５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の、複素環式環を形成し、複素環式環は、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つもしくは複数で任意選択で置換されている）である］または

【０４０５】

その薬学的に許容される塩またはそのプロドラッグ

【０４０６】

［ただし、ｎが１または２であり、ＹおよびＹ’が水素であるか、またはＹおよびＹ’が一緒になって酸素であり、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}の少なくとも１つが水素ではない場合、Ｘは、水素、アルキル、トリフルオロメチル、アルキルメルカプトまたはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシルまたはアルキルであり、Ｒ”は、水素、アルキルまたはハロアルキルである）であることができない、

【０４０７】

あるいは、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}の少なくとも１つが水素ではなく、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素またはヒドロキシルであり、Ｒ”はCOR_{11}である）である場合、R_{11}はアルキル、アルコキシまたはアミノであることができない、

【０４０８】

あるいは、Ｒ’の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が７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択され、ＹおよびＹ’が一緒になって酸素である場合、R_7およびR_8は、独立して、トリフルオロメチルおよびアルコキシから選択され、

【０４０９】

Ｒ’の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がアゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゼピニル、オキセピニル、チエパニル、ホモピペラジニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、オキサニル、チアニル、ピラニル、チオピラニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ジアジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアフェニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、およびテトラゾリルから

選択される場合、R_7およびR_8は、独立して、水素、アルキル、トリフルオロメチルおよびアルコキシから選択される］。

【０４１０】

８．ＸがＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’がアルキル、トリフルオロメチル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル（ベンジル、フェニルアルキル、インダニル、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る）から選択され、複素環が、フラニル、ピロリル、チオフェニル、およびイミダゾリルから選択され、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの環状構造が、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、およびカルボキサミドのうちの１つもしくは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”が、水素、アルキル、シアノアルキル、およびジアルキルアミノアルキルから選択されるか、またはＲ’およびＲ”が一緒になって、少なくとも１個の窒素、ならびに任意選択で酸素を含有する、飽和もしくは不飽和の、置換もしくは非置換の５、６、もしくは７員の複素環式環を形成する、態様７に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

【０４１１】

９．ＸがＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’が、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、ベンジル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、複素環が、フラニル、ピロリル、およびチオフェニルから選択され、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの環状構造がハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノのうちの１つもしくは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”が、水素、アルキル、およびジアルキルアミノアルキルから選択されるか、またはＲ’およびＲ”が一緒になって、少なくとも１個の窒素、および任意選択で酸素を含有する、飽和もしくは不飽和の、置換もしくは非置換の５、６、もしくは７員複素環式環を形成する、態様８に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

【０４１２】

１０．ＸがＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’がジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、ベンジル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、複素環がフラニルおよびピロリルから選択され、環状構造が、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”が、水素、アルキル、トリフルオロメチルまたはジアルキルアミノアルキルから選択される、態様９に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

【０４１３】

１１．ＸがＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’がベンジル、または２－フルフリル、２－ピロリルメチル、および（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチルから選択されるヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルであり、Ｒ”が水素である、態様１０に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

【０４１４】

１２．ＸがＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’が、２－フルフリル、（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル、および（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチルから選択されるヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、Ｒ”が水素である、態様１１に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

【０４１５】

１３．ＲおよびR_0が、独立して、水素およびヒドロキシルから選択され、R_1、R_2、R_3、およびR_4が、独立して、ハロゲン、アルコキシ、アルキルおよびトリフルオロメチルから選択され、ｎが１であり、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}が、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メル

カプト、アジド、ならびに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、およびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはR$_{12}$、R$_{13}$、R$_{14}$、R$_{15}$およびR$_{16}$のいずれか２つが、アルキレンジオキシ基を形成する、態様６から１２のいずれか１つに記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

【０４１６】

１４．R$_1$、R$_2$、R$_3$、およびR$_4$が、独立して、ハロゲン、アルコキシ、アルキルおよびトリフルオロメチルから選択され、R$_{12}$、R$_{13}$、R$_{14}$、R$_{15}$およびR$_{16}$の３つが、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アジド、ならびに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、およびスルホンアミドから選択される置換または非置換の基から選択され、R$_{12}$、R$_{13}$、R$_{14}$、R$_{15}$およびR$_{16}$のうちの１つが、独立して、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびメルカプトから選択される、態様１３に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

【０４１７】

１５．R$_{12}$、R$_{13}$、R$_{14}$、R$_{15}$およびR$_{16}$の３つが、独立して、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、およびメルカプトから選択され、R$_{12}$、R$_{13}$、R$_{14}$、R$_{15}$およびR$_{16}$のうちの１つが、独立して、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびメルカプトから選択され、R$_8$がメチルである、態様１４に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

【０４１８】

１６．R$_2$が、ハロゲン、アルコキシおよびアルキルメルカプトから選択され、R$_1$およびR$_3$が水素であり、R$_{12}$、R$_{13}$、R$_{14}$、R$_{15}$およびR$_{16}$の３つが、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、およびジアルキルアミノから選択され、R$_{12}$、R$_{13}$、R$_{14}$、R$_{15}$およびR$_{16}$のうちの１つが、独立して、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびメルカプトから選択される、態様６に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

【０４１９】

１７．R$_2$が、ハロゲンおよびアルコキシから選択され、R$_1$およびR$_3$が水素である、態様１６に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

【０４２０】

１８．R$_2$が、フルオロおよびメトキシから選択される、態様１７に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

【０４２１】

１９．

【０４２２】

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルベンジリデン）－５－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（００１）、

【０４２３】

（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－ホルモキシ－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（００２）、

【０４２４】

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－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（００６）、

【０４２５】

（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）、

【０４２６】

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３，５－ジメトキシベンジリデン）－５，６－ジメトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（００８）、

【０４２７】

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３－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（０１２）、

【０４２８】

（Ｚ）－２－（１－（３－ブロモ－４－ヒドロキシ－５－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－（フラン－２－イルメチル）アセトアミド（０１３）、

【０４２９】

（Ｚ）－２－（１－（３－クロロ－４－ヒドロキシ－５－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－（フラン－２－イルメチル）アセトアミド（０１４）、

【０４３０】

（Ｚ）－２－（１－（３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－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－（フラン－２－イルメチル）アセトアミド（０１６）、

【０４３１】

（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（（７－ヒドロキシベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メチレン）－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（０１７）、

【０４３２】

（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－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（０１８）、

【０４３３】

（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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０１９）、

【０４３４】

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（３－ヒドロキシ－４－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（０２０）、

【０４３５】

（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－（ヒドロキシメチル）－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（０２１）、

【０４３６】

（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－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（０２２）、
【０４３７】
（Ｚ）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－（５－フルオロ－１－（フラン－２－イルメチレン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（０２６）、
【０４３８】
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－メシルオキシ－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（０２９）、
【０４３９】
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０３０）、
【０４４０】
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０３１）、
【０４４１】
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）アセトアミド（０３２）、および
【０４４２】
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）アセトアミド（０３３）、
【０４４３】
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（５－メチルピリジン－３－イル）アセトアミド（０６３）、
【０４４４】
（Ｚ）－２－（１－（４－アミノカルボニル－３，５－ジメトキシベンジリデン）－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０６５）、
【０４４５】
（Ｚ）－メチル２，６－ジメトキシ－４－（（５－メトキシ－２－メチル－３－（２－（（１－メチルピロリジン－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）ベンゾエート（０６６）、
【０４４６】
（Ｚ）－２－（１－（３，５－ジメトキシ－４－スルファモイルベンジリデン）－５－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０６７）、
【０４４７】
（Ｚ）－２－（１－（３，５－ジメトキシ－４－ウレイドベンジリデン）－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（４－メチルピリジン－３－イル）メチル）アセトアミド（０６９）、
【０４４８】
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－エトキシカルボニル－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（０９５）、
【０４４９】

（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０９６）、

【０４５０】

（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（０９７）、

【０４５１】

（Ｚ）－２－（１－（３，５－ジメトキシ－４－スルファモイルベンジリデン）－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）アセトアミド（０９８）、

【０４５２】

（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート（０９９）、

【０４５３】

（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－メルカプト－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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（１００）、

【０４５４】

から選択される化合物、または対応するそのＺ－もしくはＥ－異性体、そのプロドラッグ、または塩。

【０４５５】

２０．

【０４５６】

（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－ホルモキシ－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（００２）、

【０４５７】

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－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（００６）、

【０４５８】

（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）、

【０４５９】

（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－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（０１８）、

【０４６０】

（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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０１９）、

【０４６１】

（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－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（０２２）、

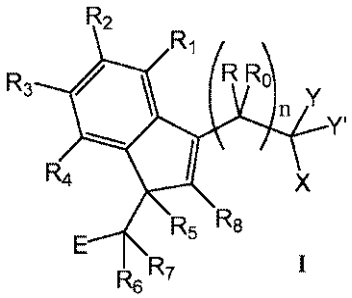
【０４６２】

（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－メシルオキシ－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（０２９）、および
【０４６３】
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０３０）
から選択される、態様１９に記載の化合物、Ｚ－もしくはＥ－異性体プロドラッグ、または塩。
【０４６４】
２１．態様１から２０のいずれか１つに記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグと、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【０４６５】
２２．式ＩおよびＩＩ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以外の少なくとも１種の追加の治療剤をさらに含む、態様２１に記載の医薬組成物。
【０４６６】
２３．がんを有するヒトまたは非ヒト哺乳動物の患者を治療的または予防的に処置する方法であって、前記患者に、態様１から２０のいずれか１つに記載の少なくとも１種の化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグの抗がん有効量を投与することを含む方法。
【０４６７】
２４．がんが、膵臓がん、肺がん、直腸結腸がん、黒色腫、卵巣がん、腎臓がん、前立腺がん、頭頸部がん、内分泌性がん、子宮がん、乳がん、肉腫がん、胃がん、肝臓がん、食道がん、中枢神経系がん、脳がん、肝臓がん、生殖細胞系がん、リンパ腫、および白血病から選択される、態様２３に記載の方法。
【０４６８】
２５．がんが、膵臓がん、直腸結腸がん、および肺がんから選択される、態様２４に記載の方法。
【０４６９】
２６．がんが、薬物耐性または放射線耐性がある、態様２３から２５のいずれか１つに記載の方法。
【０４７０】
２７．１つまたは複数の新生物形成またはがん形成プロセスの阻害により処置可能な疾患または状態を有するヒトまたは非ヒト哺乳動物の患者を治療的または予防的に処置する方法であって、それを必要とする患者に、態様１～２０のいずれか１つに記載の少なくとも１種の新生物もしくはがん阻害性化合物、または（００１）、（００２）、（００６）～（００８）、（０１２）～（０１４）、（０１６）～（０２２）、（０２６）、（０２９）～（０３３）、（０６３）、（０６５）～（０６７）、（０６９）、および（０９５）～（１００）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から選択される化合物の治療有効量または予防有効量を、単独で、あるいは態様１から２０のいずれか１つに記載の化合物、または（００１）、（００２）、（００６）～（００８）、（０１２）～（０１４）、（０１６）～（０２２）、（０２６）、（０２９）～（０３３）、（０６３）、（０６５）～（０６７）、（０６９）、および（０９５）～（１００）から選択される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以外の他の１種の治療剤と組み合わせて投与することを含む方法。
【０４７１】
２８．新生物形成またはがん形成プロセスが、腫瘍細胞の成長、増殖、生存、転移、薬物耐性および放射線耐性から選択される、態様２７に記載の方法。
【０４７２】
本発明は、以下の好ましい態様をさらに提供する：
【０４７３】

１．式Ｉの化合物：

【化２２】



Ｉ

【０４７４】

［式中、

【０４７５】

ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、アルコキシおよびアルキルアミノから選択されるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはトリフルオロメチルに結合している二重結合窒素であり、

【０４７６】

ｎは１または２であり、

【０４７７】

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、およびアルキルメルカプトから選択され、

【０４７８】

Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_7$、Ｒ$_8$は、独立して、水素、アルキル、トリフルオロメチルおよびアルコキシから選択されるか、またはＲ$_5$およびＲ$_6$は一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、

【０４７９】

Ｙは、水素、アルキル、もしくはトリフルオロメチルであり、Ｙ’は、水素、アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシであるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはトリフルオロメチルに結合している二重結合窒素であり、

【０４８０】

Ｘは、水素、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびヒドロキシルから選択され、ただし、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって炭素－炭素結合である式Ｉの化合物において、ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素である場合、Ｘはヒドロキシルではなく、またはＸはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシル、アルキル、トリフルオロメチル、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、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、カルボシクリル、およびカルボシクリルアルキル（カルボシクリルおよびカルボシクリルアルキルの炭素環は、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する７員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する６員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する５員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つの二重結合を含有する４員の炭素環式環から選択される）、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（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、アゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゼピニル、オキセピニル、チエパニル、ホモピペラジニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ピペリジニル、オキサニル、チアニル

、ピリジニル、ピラニル、チオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ジアジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジニル、テトラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアフェニル、ピロリル、チオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリルおよびテトラゾリルから選択される）からなる群から選択され、アリール、アリールアルキレニル、アリールシクロアルキル、もしくはアリールシクロアルケニル構造のアリール、または炭素環式もしくは複素環式構造は、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、アルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびＣＯＲ$_{11}$（式中、Ｒ$_{11}$は、水素、トリフルオロメチル、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）から選択されるか、あるいはＲ’およびＲ”は一緒になって、少なくとも１個の窒素、ならびに任意選択で酸素および／もしくは硫黄を含有する、５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、複素環式環は、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されている）であり、

【０４８１】

Ｅは、置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のフラニル環である］、

【０４８２】

またはその薬学的に許容される塩もしくはそのプロドラッグ

【０４８３】

［ただし、Ｅのフェニル環上のいずれの置換基もアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルであることができず、Ｒ’がジアルキルアミノアルキルである場合、Ｅのフェニル環上のいずれの置換基もアルキルメルカプトであることもｐ－ハロであることもできない、

【０４８４】

あるいは、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、ＹおよびＹ’が水素であるか、またはＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素である場合、Ｘは、水素、アルキル、トリフルオロメチル、アルキルメルカプトもしくはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素、ヒドロキシルまたはアルキルであり、Ｒ”は水素、アルキルまたはハロアルキルである）であることができない、

【０４８５】

あるいは、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が、独立して、水素もしくはアルキルから選択されるか、またはＲ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって、炭素－炭素結合を形成し、Ｅが、置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のフラニルであり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素またはヒドロキシルであり、Ｒ”はＣＯＲ$_{11}$である）である場合、Ｒ$_{11}$は、アルキル、アルコキシまたはアミノであることができない、

【０４８６】

あるいは、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_7$およびＲ$_8$が独立して、水素、アルキルおよびアルコキシから選択されるか、またはＲ$_5$およびＲ$_6$は、炭素－炭素結合を形成し、Ｒ$_7$が水素であり、Ｒ$_8$が水素、アルコキシまたはアルキルであり、Ｅが、少なくとも２つのヒドロキシル基または少なくとも２つのアルコキシ基で置換されているフェニルであり、ＹおよびＹ’

が一緒になって、二重結合酸素である場合、Ｘは、アルコキシまたはＮＲ’Ｒ”（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、フェニル、インダニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、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、非置換であるか、またはハロ、トリフルオロメチル、アルコキシ、ヒドロキシ、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おり、Ｒ”は、水素、アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、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、およびピリジルから選択される）であることができない、

【０４８７】

あるいは、ＲおよびＲ$_0$が水素であり、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$のうちの少なくとも１つがハロゲンであり、ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’はフラニルアルキルであり、Ｒ”は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびＣＯＲ$_{11}$から選択され、Ｒ$_{11}$は、水素、アミノ、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）である場合、Ｅは、３，４，５－トリメトキシフェニルであることができない］。

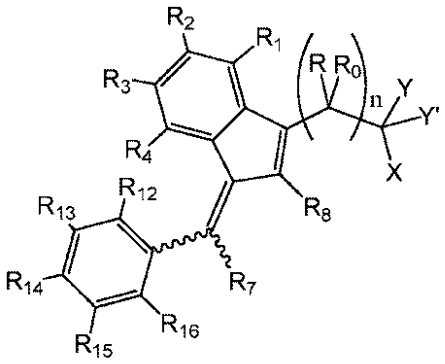
【０４８８】

２．Ｅが、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、オキソ、アルコキシ、ホルミルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、メルカプト、アルキルメルカプト、アジド、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、アルキルカルボニルオキシ、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、スルホンアミド、および２つの置換基位置にまたがるアルキレンジオキシから選択される、置換もしくは非置換の基から選択される１つまたは複数の置換基で置換されている、フェニル環である、好ましい態様１に記載の化合物、塩、プロドラッグ。

【０４８９】

３．式（ＩＩ）の化合物：

【化２３】



(II)

【０４９０】

［式中、

【０４９１】

ＲおよびＲ$_0$は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、アルコキシおよびアルキルアミノから選択されるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＲおよびＲ$_0$は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはトリフルオロメチルに結合した二重結合窒素

であり、
【０４９２】
ｎは、０、１もしくは２であり、
【０４９３】
Ｙは、水素、アルキル、もしくはトリフルオロメチルであり、Ｙ’は、水素、アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシであるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはトリフルオロメチルに結合している二重結合窒素であり、
【０４９４】
R_1、R_2、R_3、およびR_4は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、およびアルキルメルカプトから選択され、
【０４９５】
R_7およびR_8は、独立して、水素、アルキル、トリフルオロメチルおよびアルコキシから選択され、
【０４９６】
R_{14}は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アジド、ならびに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、およびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはR_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}のいずれか２つは、アルキレンジオキシ基を形成し、
【０４９７】
R_{12}、R_{13}、R_{15}およびR_{16}は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アジド、ならびに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、およびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはR_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}のいずれか２つはアルキレンジオキシ基を形成し、
【０４９８】
ＸはＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’はフラニルまたはフラニルアルキルであり、フラニルまたはフラニルアルキルのフラニルは、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびCOR_{11}から選択され、R_{11}は、水素、トリフルオロメチル、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される］
【０４９９】
またはその薬学的に許容される塩もしくはそのプロドラッグ
【０５００】
［ただし、ｎが１もしくは２であり、ＹおよびＹ’が水素であるか、もしくはＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素であり、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}の少なくとも１つが水素ではない場合、Ｘは水素、アルキル、トリフルオロメチル、アルキルメルカプトもしくはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素、ヒドロキシルまたはアルキルで

ある）であることができず、ＸはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素、アルキルまたはハロアルキルである）である、

【０５０１】

または、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は水素またはヒドロキシルであり、Ｒ”はCOR_{11}である）である場合、R_{11}は、アルキル、アルコキシもしくはアミノであることができない、

【０５０２】

または、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’はフェニルアルキルであり、Ｒ”は水素である）である場合、R_{12}～R_{16}の２つは、ヒドロキシルもしくはアルコキシから等しく選択することができない、

【０５０３】

または、ＲおよびR_0が一緒になって、二重結合酸素であり、ｎが１である場合、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルの複素環はフラニルもしくはピロリルである、

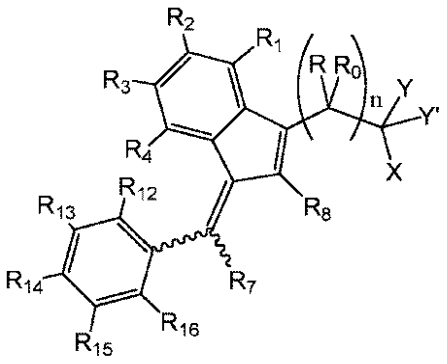
【０５０４】

または、ＲおよびR_0が水素であり、R_1、R_2、R_3、およびR_4のうちの少なくとも１つがハロゲンであり、ＹおよびＹ’が一緒になって二重結合酸素であり、ＸがＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’はフラニルアルキルであり、Ｒ”は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびCOR_{11}から選択され、R_{11}は、水素、アミノ、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）である場合、R_{13}、R_{14}、およびR_{15}はそれぞれメトキシであることができない］。

【０５０５】

４．式（ＩＩ）：

【化２４】



(II)

【０５０６】

［式中、

【０５０７】

ＲおよびR_0は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、アルコキシおよびアルキルアミノから選択されるか、またはＲおよびR_0は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＲおよびR_0は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはトリフルオロメチルに結合している二重結合窒素であり、

【０５０８】

ｎは１または２であり、

【０５０９】

Ｙは、水素、アルキル、またはトリフルオロメチルであり、Ｙ’は、水素、アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシであるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、またはＹおよびＹ’は一緒になって、水素、ヒドロキシル、アルキル、もしくはトリフルオロメチルに結

合している二重結合窒素であり、
【０５１０】
R_1、R_2、R_3、およびR_4は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、およびアルキルメルカプトから選択され、
【０５１１】
R_7およびR_8は、独立して、水素、アルキル、トリフルオロメチルおよびアルコキシから選択され、
【０５１２】
R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アジド、ならびに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、およびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはR_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}のいずれか２つは、アルキレンジオキシ基を形成し、
【０５１３】
Ｘは、水素、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびヒドロキシルから選択され、ただし、ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素である場合、Ｘはヒドロキシルではなく、またはＸはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシル、アルキル、トリフルオロメチル、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、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、アリール、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、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、アゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゼピニル、オキセピニル、チエパニル、ホモピペラジニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、オキサニル、チアニル、ピラニル、チオピラニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ジアジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアフェニル、ピロリル、チオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、およびテトラゾリルから選択され、アリール、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、もしくはアリールシクロアルケニルのアリールまたはヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルの複素環は、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびCOR_{11}（式中、R_{11}は、水素、トリフルオロメチル、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）から選択されるか、またはＲ’およびＲ”は一緒になって、少なくとも１個の窒素、ならびに任意選択で酸素および／もしくは硫黄を含有する、５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、複素環式環は、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されている）である］
である、好ましい態様１に記載の化合物、または

【０５１４】
その薬学的に許容される塩もしくはそのプロドラッグ
【０５１５】
［ただし、ＹおよびＹ’が水素であるか、もしくはＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素である場合、Ｘは、水素、アルキル、トリフルオロメチル、アルキルメルカプト、もしくはＮＲ’Ｒ”（式中、Ｒ’は、水素、ヒドロキシルまたはアルキルであり、Ｒ”は水素、アルキルまたはハロアルキルである）であることができない、
【０５１６】
または、Ｒ’の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がヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから選択され、ＹおよびＹ’が一緒になって、二重結合酸素である場合、$Ｒ_{7}$および$Ｒ_{8}$は、独立して、トリフルオロメチルおよびアルコキシから選択される］。
【０５１７】
５．Ｘが、ＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’は、アルキル、トリフルオロメチル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、複素環が、ピロリル、チオフェニル、およびイミダゾリルから選択され、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの環状構造が、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、およびカルボキサミドのうちの１つもしくは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”が、水素、シアノアルキル、およびジアルキルアミノアルキルから選択されるか、またはＲ’およびＲ”が、一緒になって、少なくとも１個の窒素、および任意選択で酸素を含有する、５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の複素環を形成し、複素環が、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つもしくは複数で任意選択で置換されている、好ましい態様４に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。
【０５１８】
６．ＸがＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’がアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、複素環が、ピロリル、およびチオフェニルから選択され、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの環状構造が、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”が、水素、およびジアルキルアミノアルキルから選択されるか、またはＲ’およびＲ”が、一緒になって、少なくとも１個の窒素、および任意選択で酸素を含有する、５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の複素環式環を形成し、複素環式環が、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されている、好ましい態様５に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。
【０５１９】
７．ＸがＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’がジアルキルアミノアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、複素環がピロリルであり、このピロリルが、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”が水素またはジアルキルアミノアルキルである、好ましい態様６に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。
【０５２０】
８．ＸがＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’が２－ピロリルメチルおよび（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチルから選択されるヘテロシクリルアルキルであり、Ｒ”が水素であ

る、好ましい態様７に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。
【０５２１】
９．ＸがＮＲ’Ｒ”であり、Ｒ’が（１Ｈ－ピロール－２イル）メチルおよび（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチルから選択されるヘテロシクリルアルキルであり、Ｒ”が水素である、好ましい態様８に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。
【０５２２】
１０．ＲおよびＲ$_0$が、独立して、水素およびヒドロキシルから選択され、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$が、独立して、水素、ハロゲン、アルコキシ、アルキルおよびトリフルオロメチルから選択され、ｎが１であり、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$が、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アジド、ならびに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、およびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはＲ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$のいずれか２つがアルキレンジオキシ基を形成する、好ましい態様３に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。
【０５２３】
１１．Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$が、独立して、ハロゲン、アルコキシ、アルキルおよびトリフルオロメチルから選択され、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の３つが、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アジド、ならびに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、およびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択され、Ｒ$_{14}$が、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびメルカプトから選択される、好ましい態様１０に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。
【０５２４】
１２．Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の３つが、独立して、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、およびメルカプトから選択され、Ｒ$_{14}$が、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびメルカプトから選択され、Ｒ$_8$がメチルである、好ましい態様１１に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。
【０５２５】
１３．Ｒ$_2$が、ハロゲン、アルコキシおよびアルキルメルカプトから選択され、Ｒ$_1$およびＲ$_3$が水素であり、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$の３つが、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、およびジアルキルアミノから選択され、Ｒ$_{14}$が、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびメルカプトから選択される、好ましい態様３に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。
【０５２６】
１４．Ｒ$_2$が、ハロゲンおよびアルコキシから選択され、Ｒ$_1$およびＲ$_3$が水素である、好ましい態様１３に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。
【０５２７】
１５．Ｒ$_2$が、フルオロおよびメトキシから選択される、好ましい態様１４に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。
【０５２８】
１６．

【０５２９】
（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－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（０１８）、
【０５３０】
（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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０１９）、
【０５３１】
（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－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（０２２）、
【０５３２】
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０３０）、
【０５３３】
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０３１）、
【０５３４】
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）アセトアミド（０３２）、
【０５３５】
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）アセトアミド（０３３）、
【０５３６】
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（５－メチルピリジン－３－イル）アセトアミド（０６３）、
【０５３７】
（Ｚ）－２－（１－（４－アミノカルボニル－３，５－ジメトキシベンジリデン）－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０６５）、
【０５３８】
（Ｚ）－メチル２，６－ジメトキシ－４－（（５－メトキシ－２－メチル－３－（２－（（１－メチルピロリジン－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インデン－１－イリデン）メチル）ベンゾエート（０６６）、
【０５３９】
（Ｚ）－２－（１－（３，５－ジメトキシ－４－スルファモイルベンジリデン）－５－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０６７）、
【０５４０】
（Ｚ）－２－（１－（３，５－ジメトキシ－４－ウレイドベンジリデン）－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（４－メチルピリジン－３－イル）メチル）アセトアミド（０６９）、
【０５４１】
（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリ

デン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０９６）、

【０５４２】

（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（０９７）、

【０５４３】

（Ｚ）－２－（１－（３，５－ジメトキシ－４－スルファモイルベンジリデン）－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）アセトアミド（０９８）、

【０５４４】

（Ｚ）－４－（（５－フルオロ－３－（２－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－２－オキソエチル）－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（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート（０９９）、および（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－メルカプト－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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（１００）

から選択される、好ましい態様１に記載の化合物、対応するＥ－異性体、プロドラッグ、または塩。

【０５４５】

１７．好ましい態様１に記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグと、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【０５４６】

１８．式ＩもしくはＩＩの化合物、薬学的に許容される塩そのまたはプロドラッグではない少なくとも１種の治療剤をさらに含む、好ましい態様１７に記載の医薬組成物。

【０５４７】

１９．がんを有するヒトまたは非ヒト哺乳動物の患者を治療的または予防的に処置する方法であって、前記患者に、好ましい態様１に記載の少なくとも１種の化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグの抗がん性有効量を投与することを含む、方法。

【０５４８】

２０．がんが、膵臓がん、肺がん、直腸結腸がん、黒色腫、卵巣がん、腎臓がん、前立腺がん、頭頸部がん、内分泌性がん、子宮がん、乳がん、肉腫がん、胃がん、肝臓がん、食道がん、中枢神経系がん、脳がん、肝臓がん、生殖細胞系がん、リンパ腫、および白血病から選択される、好ましい態様１９に記載の方法。

【０５４９】

２１．１つまたは複数の新生物形成またはがん形成プロセスの阻害により処置可能な疾患または状態を有するヒトまたは非ヒト哺乳動物の患者を治療的または予防的に処置する方法であって、それを必要とする患者に、好ましい態様１に記載の少なくとも１種の新生物もしくはがん阻害性化合物、または（００１）、（００２）、（００６）～（００８）、（０１２）～（０１４）、（０１６）～（０２２）、（０２６）、（０２９）～（０３３）、（０６３）、（０６５）～（０６７）、（０６９）、および（０９５）～（１００）から選択される化合物、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の治療有効量または予防有効量を、単独で、あるいは好ましい態様１に記載の化合物、または（００１）、（００２）、（００６）～（００８）、（０１２）～（０１４）、（０１６）～（０２２）、（０２６）、（０２９）～（０３３）、（０６３）、（０６５）～（０６７）、（０６９）、および（０９５）～（１００）から選択される化合物、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以外の他の１種の治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法。

【０５５０】

２２．ＲおよびＲ$_0$が、独立して、水素およびヒドロキシルから選択され、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、

R_3、およびR_4が、独立して、ハロゲン、アルコキシ、アルキルおよびトリフルオロメチルから選択され、ｎが１であり、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}が、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アジド、ならびに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、およびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基から選択されるか、またはR_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}およびR_{16}のいずれか２つが、アルキレンジオキシ基を形成する、好ましい態様３に記載の化合物、プロドラッグ、または塩。

【０５５１】

２３．好ましい態様１６に記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグと、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【０５５２】

２４．好ましい態様３に記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグと、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【０５５３】

２５．式ＩもしくはＩＩ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ではない少なくとも１種の治療剤と、薬学的に許容される担体とをさらに含む、好ましい態様２４に記載の医薬組成物。

【０５５４】

２６．がんを有するヒトまたは非ヒト哺乳動物の患者を治療的または予防的に処置する方法であって、前記患者に、好ましい態様３に記載の少なくとも１種の化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグの抗がん有効量を投与することを含む、方法。

【０５５５】

２７．１つまたは複数の新生物形成またはがん形成プロセスの阻害により処置可能な疾患または状態を有するヒトまたは非ヒト哺乳動物の患者を治療的または予防的に処置する方法であって、それを必要とする患者に、好ましい態様３に記載の少なくとも１種の新生物もしくはがん阻害性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の治療有効量または予防有効量を、単独で、あるいは式ＩもしくはＩＩ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ではない少なくとも１種の治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法。

【０５５６】

２８．１つまたは複数の新生物形成またはがん形成プロセスの阻害により処置可能な疾患または状態を有するヒトまたは非ヒト哺乳動物の患者を治療的または予防的に処置する方法であって、それを必要とする患者に、好ましい態様１に記載の少なくとも１種の新生物もしくはがん阻害性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の治療有効量または予防有効量を、単独で、あるいは式ＩもしくはＩＩ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ではない少なくとも１種の治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法。

【０５５７】

２９．

【０５５８】

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルベンジリデン）－５－メトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（００１）、

【０５５９】

（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－ホルモキシ－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（００２）、

【０５６０】
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－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（００６）、
【０５６１】
（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）、
【０５６２】
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３，５－ジメトキシベンジリデン）－５，６－ジメトキシ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（００８）、
【０５６３】
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－ヒドロキシ－３－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（０１２）、
【０５６４】
（Ｚ）－２－（１－（３－ブロモ－４－ヒドロキシ－５－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－（フラン－２－イルメチル）アセトアミド（０１３）、
【０５６５】
（Ｚ）－２－（１－（３－クロロ－４－ヒドロキシ－５－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－（フラン－２－イルメチル）アセトアミド（０１４）、
【０５６６】
（Ｚ）－２－（１－（３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－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－（フラン－２－イルメチル）アセトアミド（０１６）、
【０５６７】
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（（７－ヒドロキシベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メチレン）－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（０１７）、
【０５６８】
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（３－ヒドロキシ－４－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（０２０）、
【０５６９】
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－（ヒドロキシメチル）－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（０２１）、
【０５７０】
（Ｚ）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－（５－フルオロ－１－（フラン－２－イルメチレン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（０２６）、
【０５７１】
（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－メシルオキシ－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（０２９）、および
【０５７２】
（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－エトキシカルボニル－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（０９５）から選択される、好ましい態様３に記載の化合物、対応するＥ－異性体、プロドラッグ、または塩。

【０５７３】

３０．好ましい態様２９に記載の化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【０５７４】

本発明は、上記に記載されているような化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグと、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物をさらに提供する。

【０５７５】

一実施形態によれば、本医薬組成物は、式ＩもしくはＩＩの化合物、またはその塩もしくはプロドラッグではない少なくとも１種の治療剤をさらに含み得る。

【０５７６】

一実施形態では、本発明は、がんを有するヒトまたは非ヒト哺乳動物の患者を治療的または予防的に処置する方法であって、それを必要とする患者に、式ＩまたはＩＩの少なくとも１つの化合物の治療的または予防的有効量を、単独であるいは式ＩもしくはＩＩ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ではない少なくとも１種の治療剤、例えば、抗がん性薬物または放射線照射と組み合わせて投与することを含む方法を提供する。

【０５７７】

一実施形態では、がんは、膵臓がん、肺がん、直腸結腸がん、黒色腫、卵巣がん、腎臓がん、前立腺がん、頭頸部がん、内分泌性がん、子宮がん、乳がん、肉腫がん、胃がん、肝臓がん、食道がん、中枢神経系がん、脳がん、肝臓がん、生殖細胞系列がん、リンパ腫、および白血病、好ましくは膵臓がん、直腸結腸がん、または肺がんから選択される。一実施形態では、がんは薬物耐性または放射線耐性がある。

【０５７８】

さらなる実施形態では、本発明は、新生物形成またはがん形成プロセスのうちの１つまたは複数の阻害により処置可能な疾患または状態を有するヒトまたは非ヒト哺乳動物の患者を治療的または予防的に処置する方法であって、それを必要とする患者に、式ＩもしくはＩＩの少なくとも１つの新生物もしくはがん阻害性化合物、または（００１）、（００２）、（００６）～（００８）、（０１２）～（０１４）、（０１６）～（０２２）、（０２６）、（０２９）～（０３３）、（０６３）、（０６５）～（０６７）、（０６９）、（０９５）～（１００）、（１３０）～（１３５）、（１３８）、（１３９）、（１４１）、（１４３）、（１４４）、（１４５）、（１５１）、（１５２）、（１５４）、（１５５）、（２１４）、（３００）～（３０９）、（３１１）～（３３６）、（３３８）～（３５３）、（３５５）、（２０２）、（２０３）、（４０１）、（４０４）、（４１０）、（４１２）、（４１３）、（４１５）、（４１６）、（４２０）、（４２３）、（４２５）～（４２８）、（４３０）、（４３１）、（４３３）、（４３４）、および（４３６）から選択される化合物、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の治療有効量または予防有効量を、単独で、あるいは式ＩもしくはＩＩの化合物、またはその塩もしくはプロドラッグ、または（００１）、（００２）、（００６）～（００８）、（０１２）～（０１４）、（０１６）～（０２２）、（０２６）、（０２９）～（０３３）、（０６３）、（０６５）～（０６７）、（０６９）、（０９５）～（１００）、（１３０）～（１３５）、（１３８）、（１３９）、（１４１）、（１４３）、（１４４）、（１４５）、（１５１）、（１５２）、（１５４）、（１５５）、（２１４）、（３００）～（３０９）、（３１１）～（３３６）、（３３８）～（３５３）、（３５５）、（２０２）、（２０３）、（４０１）、（４０４）、（４１０）、（４１２）、（４１３）、（４１５）、（４１６）、（４２０）、（４２３）、（４２５）～（４２８）、（４３０）、（４３１）、（４３３）、（４３４）、および（４３６）から選択される化合物、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ではない少なくとも１種の治療剤、

例えば、抗がん性薬物または放射線照射などと組み合わせて投与することを含む方法を提供する。

【０５７９】

上記方法の好ましい実施形態では、新生物形成またはがん形成プロセスは、腫瘍細胞の成長、増殖、生存、転移、薬物耐性および放射線耐性から選択される。

【０５８０】

一実施形態では、本発明の化合物は、Ｒａｓ阻害性化合物を含む。Ｒａｓ阻害性化合物は、Ｒａｓ阻害アッセイにより、式Ｉ～ＩＩの１つまたは複数の化合物から特定することができる。選択的Ｒａｓ阻害のいくつかの代表的アッセイは、本明細書で以下に続く実施例において例示されている。本明細書で使用される場合、選択的「Ｒａｓ阻害」という用語は、例えば、正常または非異常なＲａｓおよびＲａｓ媒介性プロセスを有する細胞または組織におけるこれらのプロセスに対して、加速されたまたは異常な細胞成長、増殖、生存、および侵襲性などの異常なＲａｓ媒介性細胞プロセスの選択的、優先的または特異的阻害を意味する。実験的に、選択的Ｒａｓ阻害は、例えば、「正常」または「野生型」Ｒａｓ（分子）を有する細胞の成長を阻害する所与の化合物の効力（例えば、IC_{50}）の、変異および／または活性化したＲａｓを有する細胞の成長を阻害する所与の化合物の効力（分母）に対する比（分子／分母）を決定することによって示すことができる。このように実験的に決定される比に対して本明細書で使用されている用語は「選択性」または「選択指数」であり、これは、数値的比を決定するために使用されたそれぞれの細胞型を示すことによってさらに表される（例えば、ＨＴ－２９／Ａ５４９；Ｃａｃｏ－２／ＳＷ－４８０；ＨＴ－２９／ＳＷ－４８０；ＨＴ－２９／ＣＣＴ－１１６）。所与の化合物に対して、１を超える、好ましくは１０を超える、より好ましくは１００を超える、さらにより好ましくは１０００を超える「選択性」値または「選択指数」は、前記化合物が、過活性のＲａｓおよび／またはＲａｓ媒介性細胞機能、例えば、がん細胞成長、増殖、転移、薬物または放射線照射に対する耐性などを誘発または促進し得るものなどを選択的に阻害することを示す。

【０５８１】

本発明の別の好ましい実施形態では、Ｒａｓ阻害の上述のアッセイは、１つまたは複数の同系の細胞株対を利用し、両方の株は、株の一方（「変異型株」）が１つまたは複数の変異または過活性ｒａｓ遺伝子、Ｒａｓタンパク質および／または異常なＲａｓ媒介性生物学的プロセスを含有し、他方の株（「正常株」）はこのような突然変異または異常な機能がないことを除いて、同じ遺伝的バックグランドを共有している。

【０５８２】

本発明のさらに好ましい実施形態では、同系の細胞株を利用した上述のアッセイは、Ｒａｓ阻害性の特異性指数（ＲＩＳＩ）の決定および計算を可能にする。このようなＲＩＳＩを決定するための１つの実験的アプローチは、例えば、正常な株に対して特定された効果、例えば、特定された期間内での５０％成長阻害などをもたらす化合物の濃度を、変異型株に対して特定された同じ効果（例えば、特定された同じ期間内での５０％成長阻害）をもたらす同じ化合物の濃度で割った比を決定することを含み得る。

【０５８３】

上述のアプローチでは、５０％成長阻害値は、特定された濃度範囲、例えば１０ｎＭ～１０，０００ｎＭにわたり複数の濃度で正常細胞株と変異型細胞株の両方に対して化合物を試験することによって得ることができるのに対して、ＲＩＳＩ値を決定するための代替の、より最新式のアプローチは、所与の期間内で、化合物の特定された単一濃度、例えば、１０ｎＭ～１０，０００ｎＭの範囲内の濃度範囲内で選択された２５０ｎＭによる変異型（分子）に対するパーセント成長阻害の、正常細胞株（分母）に対する比を測定することを含むことができる。５０％成長阻害値を決定するための濃度範囲を使用して決定したＲＩＳＩはより正確である可能性もあるが、このアプローチは一般的には、予備的またはスクリーニングＲＩＳＩを得るための、個々の化合物またはその混合物の群のより大きなスケールまたは予備的スクリーニングに対してより適切となり得る。いずれかのアプロー

チにより所与の化合物に対して得たＲＩＳＩ値は、１未満であるか、１と等しいか、または１を超える可能性があるが、１を超えるＲＩＳＩ値は、前記化合物がＲａｓまたはＲａｓ媒介性細胞機能を選択的に阻害することを示している。

【０５８４】

本発明の極めて好ましい実施形態では、利用したＲａｓ阻害アッセイは、式Ｉ～ＩＩの１つまたは複数の化合物から、１を超える、好ましくは１０を超える、より好ましくは１００を超える、さらにより好ましくは１０００を超えるＲＩＳＩを有する化合物を特定することを可能にする。

【０５８５】

本発明はまた、式Ｉ～ＩＩの１つまたは複数のＲａｓ阻害性化合物、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からのＲａｓ阻害活性の治療有効量を、単独で、あるいは式Ｉもしくは ＩＩまたはその塩もしくはプロドラッグの化合物ではない少なくとも１種の治療剤と組み合わせて含む医薬組成物をさらに提供する。治療有効量は、Ｒａｓを阻害するおよび／または疾患プロセスを阻害する有効量、例えば、式Ｉもしくは ＩＩ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の抗がん性有効量などにより提供される量であることができる。

【０５８６】

加えて、本発明は、例えば、腫瘍細胞成長、増殖、生存、侵入および転移など、ならびに化学療法、他の分子標的治療剤、および放射線照射に対する耐性を含むＲａｓ媒介性生物学的プロセスの阻害により処置可能な状態を治療的または予防的に処置する方法、ならびに過活性もしくは変異型Ｒａｓを宿すがんを治療的または予防的に処置する方法を提供する。これらの方法は、式Ｉ～ＩＩの少なくとも１つのＲａｓ阻害性化合物、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からのＲａｓ阻害活性の治療有効量または予防有効量を投与することを含む。

【０５８７】

例えば、１つまたは複数のＲａｓ媒介性生物学的プロセスの阻害により処置可能な疾患または状態は、がん、神経線維腫症、またはコステロ症候群である。一実施形態では、Ｒａｓ媒介性生物学的プロセスは、腫瘍細胞の成長、増殖、生存、転移、薬物耐性および放射線耐性から選択される。

【０５８８】

上記方法の一実施形態では、患者は、異常な、変異型または過活性ｒａｓ遺伝子もしくはＲａｓタンパク質、または異常なＲａｓ媒介性生物学的プロセスに対する、患者の組織、血液または腫瘍のアッセイを利用することにより予め選択される。

【０５８９】

一実施形態では、患者の組織、血液または腫瘍は、異常な、変異型または過活性ｒａｓ遺伝子またはＲａｓタンパク質、または異常なＲａｓ媒介性生物学的プロセスを含有する。

【０５９０】

本発明における化合物はまた薬学的に許容される塩の形態であってよく、これらとして、例えば、１つまたは複数の酸性置換基の塩（例えば、カルボキシル塩、スルホン酸塩など）および１つまたは複数の塩基性置換基の塩（例えば、アミンの塩など）を挙げることができる。酸性置換基の適切な塩として、例えば、金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩など）およびアンモニウム塩（例えば、NH_4＋塩、アルキルアンモニウム塩、第四級アンモニウム塩など）が挙げられる。塩基性置換基の適切な塩として、例えば、酸付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、カルボン酸塩（例えば、酢酸塩）、硫酸塩、スルホン酸塩（例えば、メシル酸塩）、リン酸塩、第四級アンモニウム塩などが挙げられる。

【０５９１】

本発明の化合物はまた、プロドラッグとして提供されてもよく、これは典型的には、正常な代謝プロセス、例えば、エステルまたはアミド形態の薬物の加水分解などを介して、

体内で活性薬物へと変換されるまで、不活性であるかまたは完全な活性がない薬物誘導体または薬物前駆体化合物である。プロドラッグは、例えば、そのプロドラッグ形態で、有毒性があまりなく、および／または親薬物よりも良い吸収、分布、代謝および排出（ＡＤＭＥ）特徴などを有することができることから、親薬物の代わりに選択され、使用され得る。プロドラッグはまた、その意図する標的ではない細胞またはプロセスとどのように選択的に相互作用するかを改善するために使用してもよい。このアプローチは、例えば、特にがん処置において、深刻で意図していないおよび望ましくない副作用を特に起こす傾向があり得る、有害作用を予防または低減するために利用することもできる。

【０５９２】

「プロドラッグ」という用語は、化合物の誘導体を表し、この誘導体は、温血動物、例えばヒトなどに投与された場合、化合物（薬物）に変換される。例えば、本発明の誘導体化合物の酵素的および／または化学的な加水分解的切断は、証明された薬物形態が放出され、切離し部分が非毒性のままであるか、または非毒性代謝物が生成されるよう代謝されるような方式で生じる。例えば、カルボン酸基は、例えば、メチル基またはエチル基でエステル化して、エステルを生成することができる。エステルが対象に投与された場合、エステルは、酵素的または非酵素的に、還元により、酸化により、または加水分解により切断されて、アニオン性基を曝露する。アニオン性基は、部分（例えば、アシルオキシメチルエステル）を用いてエステル化することができ、これが切断されて中間体化合物を曝露し、続いてこの中間体化合物が分解されて活性化合物を生成する。

【０５９３】

プロドラッグは、化合物の単離および精製中にその場で、または適切な誘導体化剤を用いて精製された化合物を別々に反応させることによって調製することができる。例えば、ヒドロキシ基は、触媒の存在下で、カルボン酸を用いた処理を介してエステルに変換することができる。切断可能なアルコールプロドラッグ部分の例として、置換もしくは非置換の、分枝または非分枝のアルキルエステル部分、例えば、エチルエステル、アルケニルエステル、ジ－アルキルアミノアルキルエステル、例えば、ジメチルアミノエチルエステル、アシルアミノアルキルエステル、アシルオキシアルキルエステル（例えば、ピバロイルオキシメチルエステル）、アリールエステル、例えば、フェニルエステル、アリール－アルキルエステル、例えば、メチル、ハロ、またはメトキシ置換アリールで任意選択で置換されているベンジルエステル、およびアリール－アルキルエステル、アミド、アルキルアミド、ジ－アルキルアミド、およびヒドロキシアミドが挙げられる。別の例として、アルキルオキシ基は、ヒドロキシル基に対してプロドラッグ部分としての役目を果たすことができる。例えば、フェニル環上のアルコキシ基は、ｉｎ　ｖｉｖｏで酵素的に脱メチル化して、フェノール系ヒドロキシル部分を生成することができる。

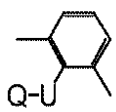
【０５９４】

本明細書での開示を知ることにより、本発明の化合物は、プロドラッグの形態であることができ、このようなプロドラッグは、当業者に周知の試薬および合成変換を使用して調製することができることも理解されている。特定のプロドラッグの有効性は、当業者に周知である１種または複数種の分析法（例えば、薬物動態、バイオアッセイ、ｉｎ　ｖｉｖｏでの効能の研究など）を使用して決定することができる。

【０５９５】

より具体的には、ＩまたはＩＩの式を有するプロドラッグは、所定の化学的手順、例えば、本明細書に記載されている例示的手順などを使用して調製することができる。例えば、R_1、R_2、R_3、R_4、Ｒ’、Ｒ”のいずれか１つまたは式ＩのＥ上の任意の置換基は、式Ｑ－Ｕ－、例えば、

【化２５】



（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、水素、アルキル、ＰＥＧ－ＣＯ、ＨＣＯ、アセチル、アミノ酸、置換されている安息香酸およびリン酸からなる群から選択されるか、または、Ｑ－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）であることができる。

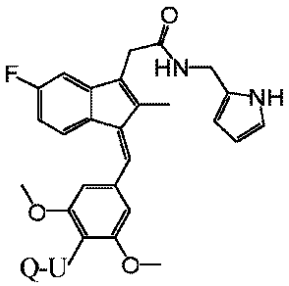
【０５９６】

同様に、式ＩＩの化合物において、R_1、R_2、R_3、R_4、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、Ｒ’、またはＲ”のいずれか１つは、式Ｑ－Ｕ－（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、水素、アルキル、ＰＥＧ－ＣＯ、ＨＣＯ、アセチル、アミノ酸、置換安息香酸およびリン酸からなる群から選択されるか、または、Ｑ－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）であることができる。

【０５９７】

適切なプロドラッグとして、これらに限定されないが、式ＩＩの化合物に対して以下に例示されているもの、具体的には、化合物０１８の例示的なプロドラッグ誘導体として例示されているものを挙げることができる：

【化２６】



【０５９８】

（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、例えば、ＰＥＧ－ＣＯ、ＨＣＯ、アセチル、アミノ酸、置換安息香酸およびリン酸からなる群から選択されるか、または、Ｑ－Ｕは一緒になって、例えば、置換もしくは非置換のホスホノオキシ、ホスホノオキシアルキルオキシ、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、アミノカルボニルオキシアルキルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシアルキルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシアルキルオキシ、ジピペリジニルカルボニルオキシ、またはジピペリジニルカルボニルオキシアルキルオキシである）。

【０５９９】

本明細書で使用される場合、本明細書に記載されている置換基のいずれかの「アルキル」部分、例えば、これらに限定されないが、アルキル、アルキルアミノ、アルキルメルカプト、ヒドロキシアルキル、ポリヒドロキシアルキル、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、アリールシクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリ

ールアルキレニル、アリールシクロアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ジアルキルアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、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、アルキレンジオキシ、カルボシクリルアルキル、アリールアルキルカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、およびフェニルアルキルは、１～２０個の炭素原子、例えば、１～約１０個の炭素原子、または１～約８個の炭素原子、または、好ましくは、低級アルキル、すなわち、１～６個の炭素原子を含有することができる、直鎖または分枝鎖の飽和アルキルを意味する。本明細書で特に明記しない限り、「アルキル」は低級アルキルを意味するように想定されている。

【０６００】

アルキルの例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル、オクチル、ドデカニル、オクタデシルなどが挙げられる。アルキル置換基は、非置換であるか、または、例えば、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、チオ、アシル、メルカプト、およびシアノからなる群から選択される少なくとも１つの置換基で置換されていることができる。

【０６０１】

「アルケニル」という用語は、１つまたは複数の二重結合を有する直鎖または分枝鎖のアルケニルを意味する。特に明記しない限り、アルケニルは、２～約１０個の炭素原子、例えば、２～約８個の炭素原子、または好ましくは、２～約６個の炭素原子を含有することができる。アルケニルの例として、ビニル、アリル、１，４－ブタジエニル、およびイソプロペニル置換基などが挙げられる。

【０６０２】

「アルキニル」という用語は１つまたは複数の三重結合を有する直鎖または分枝鎖のアルキニルを意味する。特に明記しない限り、アルキニルは、２～約１０個の炭素原子、例えば、２～約８個の炭素原子、または好ましくは、２～約６個の炭素原子を含有することができる。アルキニルの例として、エチニル、プロピニル（プロパルギル）、ブチニルなどが挙げられる。アルケニルまたはアルキニル置換基は、非置換であるか、または、例えば、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、チオ、アシル、アルキル、およびシアノからなる群から選択される少なくとも１つの置換基で置換されていることができる。

【０６０３】

「アリール」という用語は、当技術分野において一般的に理解されているような芳香族炭素環式基を意味し、単環式および多環式の芳香族、例えば、フェニルおよびナフチル環などを含む。好ましくは、アリールは、１つまたは複数の６員環、例えば、フェニル、ナフチル、ビフェニルなどを含む。典型的には、アリールは、その環骨格内に６個またはそれ超の炭素原子を含む（例えば、環を構成している６～約１０個の炭素原子）。他に特定されていない限り、「アリール」それ自体は、非置換アリール基を指し、置換アリール基は網羅していない。置換アリールは、例えば、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、チオ、アシル、およびアルキル、ならびにシアノからなる群から選択される少なくとも１つの置換基で置換されているアリールであることができる。アリールアルキル、ベンジル、またはヘテロアリール基は、本発明による「アリール」であると考えられていないことに注目されたい。

【０６０４】

本発明に従い、「ヘテロアリール」という用語は、このうちの少なくとも１個の原子がＯ、Ｓ、またはＮであり、残りの原子が炭素である、５～１０個の環原子を有する環状芳香族基を指す。ヘテロアリール基の例として、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、およびイソキノリニルが挙げられる。特に明記しない限り、「ヘテロアリール」は非置換ヘテロアリ

ールを指す。

【０６０５】

さらに本発明によると、「ヘテロシクリル」という用語は、窒素、硫黄、および／または酸素から選択される炭素原子および他の原子の３～７環員を含有する、安定した、飽和した、部分的に不飽和または不飽和の単環式、二環式、またはスピロ環系を指す。「ヘテロシクリル」という用語はヘテロアリール基を含む。好ましくは、ヘテロシクリルは、５、６、または７員の単環式環であり、窒素、酸素、および／または硫黄から選択される１、２、または３個のヘテロ原子を含有する。ヘテロシクリルは、単独でまたはアルキルリンカーを経由して（したがって「ヘテロシクリルアルキル」になる）、炭素原子を介してまたはヘテロシクリルの任意のヘテロ原子を介して親構造に結合することができ、これが安定した構造をもたらす。このようなヘテロシクリル環の例はイソオキサゾリル、チアゾリニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリル、ピロリニル、ピラゾリル、ピラニル、ピペリジル、オキサゾリル、およびモルホリニルである。

【０６０６】

さらに本発明によると、特に明記しない限り、「ヘテロシクリル」という用語は、このうちの少なくとも１個が炭素原子ではない、例えば、酸素、窒素または硫黄原子などの３～７個の原子からなる、飽和または不飽和の、非置換の環を指す。

【０６０７】

構造内の原子の数の範囲が示されている場合（例えば、$C_{1\sim12}$、$C_{1\sim8}$、$C_{1\sim6}$、または$C_{1\sim4}$アルキル、アルキルアミノなど）にはいつでも、示された範囲内に含まれる任意の部分範囲または個々の数の炭素原子もまた使用することができることが具体的に想定されている。したがって、例えば、本明細書で参照されている任意の化学基（例えば、アルキル、アルキルアミノなど）に関して使用される場合、１～８個の炭素原子（例えば、C_1～C_8）、１～６個の炭素原子（例えば、C_1～C_6）、１～４個の炭素原子（例えば、C_1～C_4）、１～３個の炭素原子（例えば、C_1～C_3）、または２～８個の炭素原子（例えば、C_2～C_8）という範囲の列挙は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、および／または１２個の炭素原子、必要に応じて、ならびにその任意の部分範囲（例えば、必要に応じて、１～２個の炭素原子、１～３個の炭素原子、１～４個の炭素原子、１～５個の炭素原子、１～６個の炭素原子、１～７個の炭素原子、１～８個の炭素原子、１～９個の炭素原子、１～１０個の炭素原子、１～１１個の炭素原子、１～１２個の炭素原子、２～３個の炭素原子、２～４個の炭素原子、２～５個の炭素原子、２～６個の炭素原子、２～７個の炭素原子、２～８個の炭素原子、２～９個の炭素原子、２～１０個の炭素原子、２～１１個の炭素原子、２～１２個の炭素原子、３～４個の炭素原子、３～５個の炭素原子、３～６個の炭素原子、３～７個の炭素原子、３～８個の炭素原子、３～９個の炭素原子、３～１０個の炭素原子、３～１１個の炭素原子、３～１２個の炭素原子、４～５個の炭素原子、４～６個の炭素原子、４～７個の炭素原子、４～８個の炭素原子、４～９個の炭素原子、４～１０個の炭素原子、４～１１個の炭素原子、および／または４～１２個の炭素原子など）を包含し、具体的に記載している。

【０６０８】

本発明の開示を考慮して、本発明の化合物は、当業者に周知の方法で、例えば、所与の化合物を構造的に改変することにより、または当技術分野で周知の所定の合成変換を使用して、利用可能な構成ブロックからの直接的合成によりできる作製されることを理解されたい。例えば、Ｓｐｅｒｌら、米国特許出願刊行物第２００３／０００９０３３Ａ１号、２００３年、１月９日；Ｓｐｅｒｌら、米国特許第６，０７１，９３４号、２０００年６月６日；Ｓｐｅｒｌら、国際刊行物ＷＯ９７／４７３０３、１９９７年１２月１８日、；Ｗｈｉｔｅｈｅａｄら、米国特許出願刊行物第ＵＳ２００３／０１７６３１６Ａ１号、２００３年９月１８日；Ｔｈｏｍｐｓｏｎら、米国特許第６，５３８，０２９Ｂ１号、２００３年３月２５日；Ｌｉら、米国特許出願刊行物第ＵＳ２００３／０１９４７５０Ａ１号、２００３年１０月１６日；およびＳｈｅｎら、米国特許第３，８８８，９０２号、１９７５年６月１０日；Ａｌｃａｌｄｅら、Ｏｒｇ．　Ｂｉｏｍｏｌ．　Ｃｈｅｍ．、６巻、

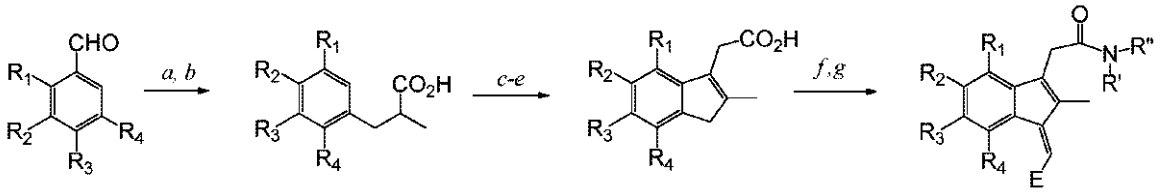
３７９５～３８１０頁（２００８年）；ＭａｇａｒおよびＬｅｅ、Ｏｒｇ．　Ｌｅｔｔ、１５巻、４２８８～４２９１頁（２０１３年）を参照されたい。

【０６０９】

例えば、式Ｉの化合物は、スキームＩに示されている一般的アプローチに従い合成することができる：

【化２７】

スキーム I



a. $(EtCO)_2O$, $EtCO_2Na$, 還流 ; *b*. H_2, Pd-C; *c*. PPA, 50-80°C; *d*. $NCCH_2CO_2H$, AcOH, $AcONH_4$, トルエン, Dean-Stark; *e*. KOH, H_2O; *f*. $NaOCH_3$, CH_3OH, E-CHO; g. (1) CDI, CH_2Cl_2, (2) R'R"NH, ピリジン、加温

【０６１０】

所望の置換または非置換のインデン誘導体を作製するための、スキームＩに示されている合成ステップのすべてを達成するための詳細な方法は、公開文献において広範囲にわたり記録されている（例えば、Ｓｐｅｒｌら、１９９７年、２０００年、２００３年、上記を参照；Ｌｉら、２００３年、上記を参照；Ｔｈｏｍｐｓｏｎら、２００３年、上記を参照；Ｗｈｉｔｅｈｅａｄら、２００３年、上記を参照）；Ａｌｃａｔｅｌら、２００８年、上記を参照；ＭａｇａｒおよびＬｅｅ、２０１３年、上記を参照；Ｓｈｅｎら、１９７５年、上記を参照。スキームＩでは、ステップａに対して使用されたベンズアルデヒド構成ブロック、および／またはステップｆに対して使用されたアルデヒド構成ブロック（Ｅ－ＣＨＯ）および／またはステップｇで使用された第１級もしくは第２級アミン（Ｒ’Ｒ”ＮＨ）構成ブロックは、独立して、非置換であり得るか、または本発明の式ＩもしくはＩＩの所望の最終生成物を生成するのに必要とされる任意の所望の置換基で置換されていてもよい。

【０６１１】

例えば、$Ｒ_1$、$Ｒ_2$、$Ｒ_3$、および$Ｒ_4$において所望の置換基を有する、スキームＩに示されているようなベンズアルデヒド構成ブロックは商業的に購入することができ、ならびに／または当業者に周知の方法で規定通りに調製することができる。スキームＩにおいて独立して$Ｒ_1$、$Ｒ_2$、$Ｒ_3$、および$Ｒ_4$にあるこのような任意選択の置換基として、例えば、これらに限定されないが水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アジド、ならびに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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシ、およびスルファミド（ｓｕｌｆａｍｉｄｏ）から選択される置換もしくは非置換の基が挙げられ、または$Ｒ_1$、$Ｒ_2$、$Ｒ_3$、および$Ｒ_4$のいずれか２つがアルキレンジオキシ基を形成する。

【０６１２】

同様に、Ｅにおいて任意の所望の基を有するスキームＩに示されているようなアルデヒド構成ブロック（Ｅ－ＣＨＯ）は、購入することができ、および／または当業者に周知の方法により調製することができる。スキームＩにおけるＥでのこのような任意選択の基として、例えば、これらに限定されないが任意の所望の置換または非置換の、飽和または不飽和の、７員、６員、５員、４員または３員の炭素環式環または複素環式環が挙げられる

。前記環上の置換基として、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、ホルミルオキシ、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アジド、ならびに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、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシ、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシ、およびスルホンアミドから選択される置換もしくは非置換の基のうちの１つもしくは複数を挙げることができ、またはR_1、R_2、R_3、およびR_4のいずれか２つは、アルキレンジオキシ基を形成する。

【０６１３】

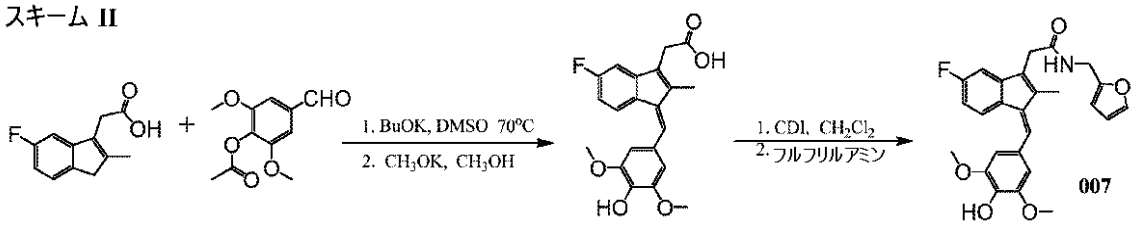
さらに、スキームＩにおいて示されているような第１級もしくは第２級アミン構成ブロック（Ｒ’Ｒ”ＮＨ）は、商業的に購入することができ、および／または当業者に周知の方法で規定通りに調製することができる。スキームＩにおいて独立してＲ’およびＲ”にあるこのような任意選択の置換基として、例えば、これらに限定されないが水素、ヒドロキシル、アルキル、アリールオキシ、シアノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ポリヒドロキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、カルボシクリル、およびカルボシクリルアルキル（カルボシクリルおよびカルボシクリルアルキルの炭素環は、二重結合を含有しないか、または１つ、２つもしくは３つの二重結合を含有する７員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する６員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つもしくは２つの二重結合を含有する５員の炭素環式環、二重結合を含有しないか、または１つの二重結合を含有する４員の炭素環式環および二重結合を含有しない３員の炭素環式環から選択される）、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル（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、７員の複素環式環、６員の複素環式環、および５員の複素環式環から選択される）が挙げられ、アリール、アリールアルキル、アリールアルキレニル、アリールシクロアルキル、またはアリールシクロアルケニル構造のアリール、または炭素環式もしくは複素環式構造は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されており、Ｒ”は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルアルキルカルボニルオキシ、ピリジル、およびCOR_{11}（式中、R_{11}は、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルメルカプト、およびアリールから選択される）から選択されるか、あるいはまたはＲ’およびＲ”は、一緒になって、少なくとも１個の窒素、ならびに任意選択で酸素および／または硫黄を含有する５、６もしくは７員の、飽和もしくは不飽和の、複素環式環を形成し、複素環式環は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの１つまたは複数で任意選択で置換されている。

【０６１４】

より具体的な例として、式ＩＩの特定の化合物はスキームＩＩに示されている一般的アプローチに従い合成することができ、この化合物は主要な中間体である置換インデニル酢酸を含む：

【化２８】

スキーム II

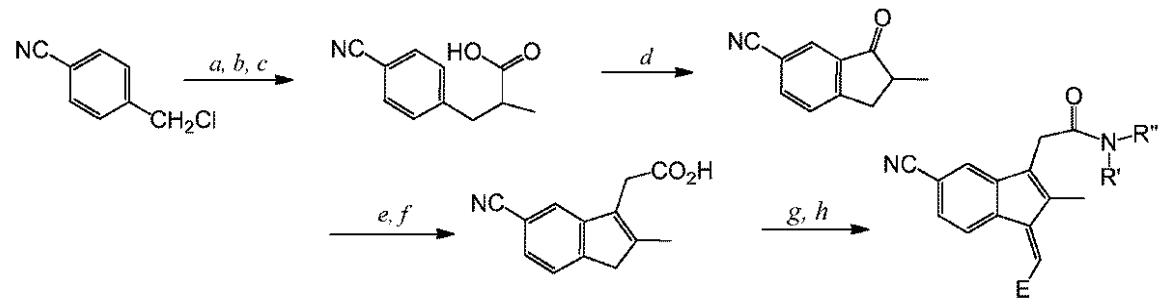


【０６１５】

Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３またはＲ４（例えば、上記スキームＩＩにおいて、Ｒ２はフルオロである）におけるある特定の置換基に対して、置換インデニル酢酸中間体の調製物のための出発物質は、中間体および最終生成物に対して所望される置換基の性質ならびに探究された最適の反応条件に応じて、スキームＩおよびＩＩに示されているものとは任意選択で異なる。例えば、Ｒ２におけるシアノ基の結合は、以下のスキームＩＩＩに例示されているように、出発物質としてシアノ置換ベンジルハロゲン化物を使用して（例えば、Ｓｈｅｎら、１９７５年から採用）達成することができる：

【化２９】

スキーム III



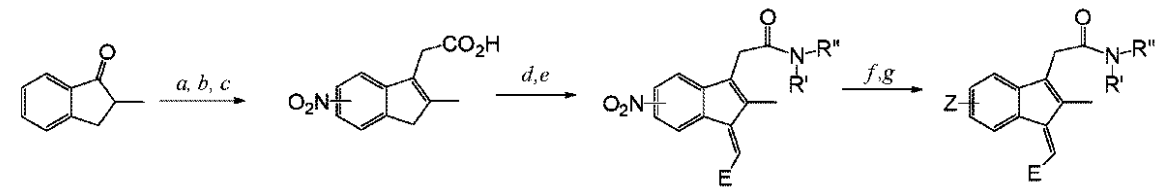
a. $CH_3CH(CO_2Et)_2$, Na, EtOH; *b.* NaOH, EtOH; *c.* H_2SO_4, aq.; d. PPA, 83-90 °C, 2h; *e.* $BrCH_2CO_2CH_3$, Zn(Hg), I_2, ベンゼン; *f.* NaOH, エタノール、加温 *g.* $NaOCH_3$, CH_3OH, E-CHO; *h.* (1) CDI, CH_2Cl_2, (2) R'R"NH, ピリジン、加温

【０６１６】

多種多様な置換基を、合成プロセスで、式ＩまたはＩＩの化合物のＲ１、Ｒ２、Ｒ３、およびＲ４に導入することができる。上に記載したスキームＩ～ＩＩＩに加えて、以下のスキームＩＶは、Ｒ１～Ｒ４での置換基におけるバリエーションを作るためのまた別のアプローチを例示している。

【化３０】

スキーム IV



a. KNO_3, H_2SO_4, 46%; *b.* $NCCH_2CO_2H$, AcOH, $AcONH_4$, トルエン, Dean-Stark; *c.* (1) KOH, EtOH, H_2O, (2) HOAc; *d.* $NaOCH_3$, CH_3OH, E-CHO; *e.* (1) CDI, CH_2Cl_2, (2) R'R"NH, ピリジン、加温; *f.* Zn, HOAc; *g.* 標準的手順
Z = NR'R", $NHSO_2R$, イソシアニド, NHCOR, アジド, 尿素, カルバメート, ハロゲン, OH, Schiff 塩基など

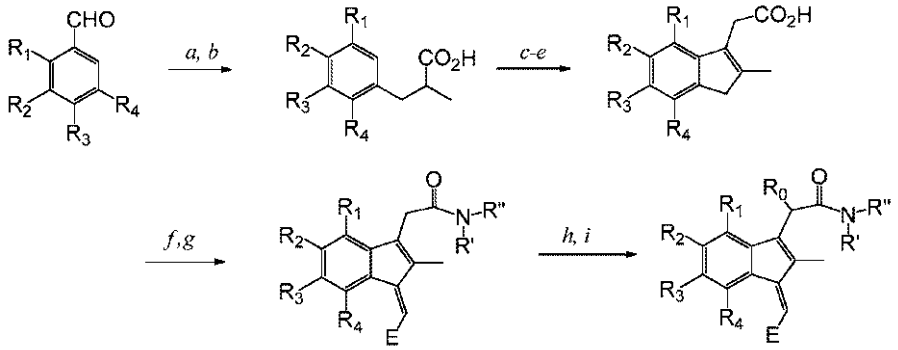
【０６１７】

大規模なバリエーションはまた、本発明の式ＩまたはＩＩの医学的に有用な化合物において、Ｒおよび／またはＲ０において作ることができる。例えば、当業者は、以下のスキームＶに例示されている一般的な合成アプローチを必要に応じて使用または採用することができる。

【０６１８】

【化３１】

スキーム V



a. $(EtCO)_2O$, $EtCO_2Na$, 還流; *b.* H_2, Pd-C; *c.* PPA, 50-80°C; *d.* $NCCH_2CO_2H$, AcOH, $AcONH_4$, トルエン, Dean-Stark; *e.* KOH, H_2O; *f.* $NaOCH_3$, CH_3OH, E-CHO; *g.* (1) CDI, CH_2Cl_2, (2) R'R"NH, ピリジン、加温; *h.* DCM, -15°C, DDQ; *i.* $R_0^{\ominus}$ エタノール, 85°C.

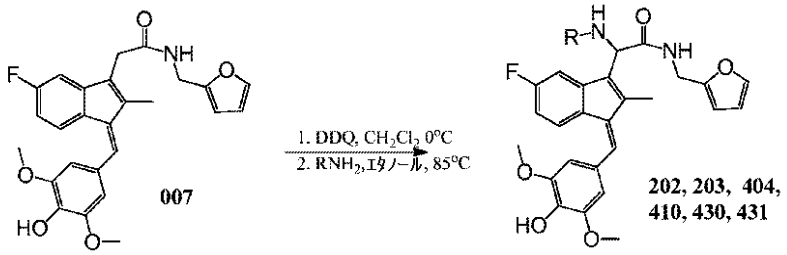
【０６１９】

以下のスキームＶＩを例示したより具体的な例において、本発明の化合物、例えば、化合物００７などは、ＲおよびまたはＲ$_0$において様々な異なる置換基を有する他の医学的に有用なその誘導体、例えば、化合物２０２、２０３、４０４、４１０、４３０および４３１などを作製するための出発点としての役目を果たすことができる。

【０６２０】

【化３２】

スキーム VI



【０６２１】

さらに、式ＩまたはＩＩの化合物における側鎖リンカーの長さにおけるバリエーションは、公知の方法を採用することによって当業者により導入することができる。例えば、ＭａｇａｒおよびＬｅｅ、２０１３年（上記を参照）の方法の採用を使用して式ＩおよびＩＩの化合物（式中ｎ＝０）を生成することができる。

【０６２２】

これらの一般的合成アプローチを使用したより具体的かつ詳細な例示が、本明細書で以下に続く特定の例において提供される。さらに、当技術分野において熟練し、本発明の開示を知る者は、式ＩまたはＩＩの化合物のいずれも、最終生成物中に存在することが望まれる異なる置換基で修飾することができ、合成、例えば、スキームＩ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩによる合成は、所望する場合、異なる置換基で修飾することができることが理解されよう。式ＩおよびＩＩの化合物の前駆体、構成ブロック、中間体または最後から２番目の生成物の所望の置換基の配置、除去および／または相互変換は、以下に簡潔に概説されているように、当業者に周知の所定の方法で達成することができる：

【０６２３】

例えば、１つまたは複数のヒドロキシル基は、直接的酸化によりオキソ誘導体へ変換することができ、この酸化は、例えばＳｗｅｒｎ酸化などの任意の公知の方法を使用して、または金属酸化剤、例えば、酸化クロム（例えば、三酸化クロム）、酸化マンガン（例えば、二酸化マンガンまたは過マンガン酸塩）などとの反応により達成することができる。

第１級アルコールは、例えば、Ｓｗｅｒｎ酸化を介してアルデヒドへ酸化することができ、またはこれらは、例えば、金属酸化剤との反応により、カルボン酸（例えば、－ＣＯ$_2$Ｈ）へと酸化することができる。同様に、チオール（例えば、－ＳＲ、－ＳＨなど）は、適当な酸化剤との反応により酸化した硫黄誘導体（例えば、－ＳＯ$_2$Ｒなど）に変換することができる。

【０６２４】

１つまたは複数のヒドロキシル基は、例えば、適当なエステル化剤、例えば、無水物（例えば、（Ｒ（ＣＯ））$_2$Ｏ）または酸塩化物（例えば、Ｒ（ＣＯ）Ｃｌ）などとの反応によりエステル（例えば、－ＣＯ$_2$Ｒ）に変換することができる。１つまたは複数のヒドロキシル基は、適当なスルホン化剤、例えば、塩化スルホニル（例えば、ＲＳＯ$_2$Ｃｌ）（式中、Ｒは、例えば本明細書に記載されている有機置換基などの任意の適切な置換基を含む）などとの反応によりスルホン酸塩（例えば、－ＳＯ$_2$Ｒ）に変換することができる。エステル誘導体はまた、例えば、１つまたは複数のカルボン酸置換基（例えば、－ＣＯ$_2$Ｈ）を、アルキル化剤、例えば、ジアゾアルカン（例えば、ジアゾメタン）、ヨウ化アルキルまたはヨウ化アリールなどと反応させることによって得ることができる。１つまたは複数のアミドは、例えば、カルボン酸の活性化（例えば、酸塩化物への変換により、またはカルボジイミド試薬との反応による）を含む適当なアミド形成条件下で１つまたは複数のカルボン酸とアミンとを反応させ、これに続いて、活性化した種と適切なアミンとをカップリングさせることにより得ることができる。

【０６２５】

１つまたは複数のヒドロキシル基は、適切な活性化剤（例えば、ホスフィンなど）の存在下で、ハロゲン化剤、例えば、Ｎ－ハロスクシンアミド、例えば、Ｎ－ヨードスクシンアミド、Ｎ－ブロモスクシンアミド、Ｎ－クロロスクシンアミドなどを使用して、ハロゲンに変換することができる。１つまたは複数のヒドロキシル基はまた、適切な塩基の存在下で、１つまたは複数のヒドロキシルを、例えば、アルキル化剤と反応させることによりエーテルに変換することもできる。適切なアルキル化剤として、例えば、スルホン酸アルキルもしくはスルホン酸アリール、ハロゲン化アルキルもしくはハロゲン化アリールなどを挙げることができる。１つまたは複数の適切に活性化したヒドロキシル、例えば、スルホン酸エステル、および／または１つまたは複数の適切に活性化したハロゲン化物は、求核試薬との置換により対応するシアノ、ハロ、またはアミノ誘導体に変換することができ、この求核試薬として、例えば、チオール、シアノ、ハロゲン化物イオン、またはアミン（例えば、Ｈ$_2$ＮＲ、式中、Ｒは所望の置換基である）などを挙げることができる。

【０６２６】

アミンは、当技術分野で公知の様々な方法により、例えば、１つまたは複数のアミド基の加水分解により得ることができる。アミンはまた、例えば、還元的アミノ化条件などの適当な条件下で、１つまたは複数の適切なオキソ基（例えば、アルデヒドまたはケトン）を、１つまたは複数の適切なアミンと反応させることにより得ることができる。次に１つまたは複数のアミンを、いくつかの他の有用な誘導体、例えば、アミド、スルホンアミドなどに変換することができる。

【０６２７】

式ＩまたはＩＩの化合物のある特定の化学修飾は、所望する場合、新規もしくは修飾された生物学的特性、例えば、Ｒａｓ媒介性生物学的プロセスを阻害するための新規もしくは改善された効力および／または選択性、疾患プロセス、例えば、これらに限定されないが、腫瘍細胞成長、増殖、生存、侵入および転移などに対する改善された効能、ならびに化学療法、他の分子標的治療剤、および放射線照射に対する耐性、ならびに増強した経口バイオアベイラビリティー、特定の宿主哺乳動物におけるより低い毒性、所与の宿主哺乳動物におけるより有利な薬物動態および／または組織分布などを有する有用な新規変異体を得るために導入することができる。したがって、本発明は、１つまたは複数の周知の化学反応を所与の化合物に適用させて、例えば、１つまたは複数のフェノール系ヒドロキシル基が代わりにエステル、スルホン酸エステルまたはエーテル基で置き換えられていても

よい；１つまたは複数のメチルエーテル基が代わりにフェノール系ヒドロキシル基で置き換えられていてもよい；１つまたは複数のフェノール系ヒドロキシル基が代わりに芳香族炭化水素置換基で置き換えられていてもよい；第２級アミン部位が代わりにアミド、スルホンアミド、第三級アミン、またはアルキル第四級アンモニウム塩で置き換えられていてもよい；第三級アミン部位が代わりに第２級アミンで置き換えられていてもよい；および１つまたは複数の芳香族水素置換基が代わりにハロゲン、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、チオールまたはシアノ置換基で置き換えられていてもよい誘導体を得ることによって、式Ｉ～ＩＩの有用な新規化合物を得るための方法を利用している。

【０６２８】

特定の反応物質の化学量論的量に応じて、式ＩまたはＩＩの化合物は、それぞれの使用可能な位置のうちの１つ、いくつか、またはすべてにおいて置換されていてもよい。例えば、このような化合物がある特定の量のCH_3COClと反応した場合、酢酸塩置換基は、例えば、エーテルまたはアミノ位置を含み得る使用可能な位置のうちの１つ、いくつか、またはすべてにおいて導入することができる。

【０６２９】

他の例として、これらに限定されないが、以下を挙げることができる：（１）式ＩおよびＩＩの化合物のうちの１つまたは複数のフェノール系ヒドロキシル位置でのエステル、スルホン酸エステル、およびエーテル置換基への変換；例えば、エステルまたはスルホン酸エステルの調製のため、所与の化合物を、無水ピリジンまたはトリエチルアミン中で酸ハロゲン化物（例えば、ＲＣＯＸまたはRSO_2X、式中、Ｘは、Ｃｌ、ＢｒまたはＩであり、ＲはC_1～C_6脂肪族または芳香族基である）と反応させることができる；代わりに、所与の化合物をトリエチルアミン中で酸（RCO_2HまたはRSO_3H）（式中、Ｒは脂肪族または芳香族基である）およびジシクロヘキシルカルボジイミドと反応させて、エステルまたはスルホン酸エステルを調製することができる；エーテルの調製のため、所与の化合物を、無水炭酸カリウムと共に無水アセトン中で、有機ハロゲン化物（例えば、ＲＸまたはRCH_2X、式中、ＸはＣｌ、ＢｒまたはＩであり、ＲはC_1～C_6脂肪族または芳香族基である）と反応させる；（２）式ＩまたはＩＩの化合物または誘導体において、エーテルメチル基を除去して、フェノール系ヒドロキシル官能基を得る、および／またはその部分をエステル、スルホンネート、もしくは他のエーテルに変換する：例えば、メチルエーテル置換基の加水分解的切断およびフェノール系ヒドロキシル部分への変換のため、所与の化合物をCH_2Cl_2中でBBr_3またはBX_3・$(CH_3)_2S$（式中、ＸはＦ、ＣｌまたはＢｒである）と反応させる；生成したフェノールは、前述のようなエステル、スルホン酸エステルまたはエーテルに変換することができる；（３）式ＩまたはＩＩの化合物のアミン部位でのアミドまたはスルホンアミド誘導体の調製：例えば、アミドまたはスルホンアミド誘導体の調製のため、（１）において上に記載されている同じ一般的手順を適用する；どちらの場合にも（手順（１）または（３））、適当な官能基保護戦略（選択された基の遮断／遮断の解除）を適用しなければならないこともある；（４）式ＩまたはＩＩの化合物のおける第２級アミン官能基の第３級アミンへの変換：例えば、第３級アミンの調製のため、所与の化合物をアルデヒドと反応させ、次いで、生成した生成物を$NaBH_4$で還元させる；代わりに、アルキルアンモニウム塩の調製のため、所与の化合物を無水非プロトン性溶媒中でハロゲン化アルキル（ＲＸ、式中、ＸはＣｌ、ＢｒまたはＩであり、ＲはC_1～C_6脂肪族基である）と反応させる；（５）式ＩまたはＩＩの化合物において、第３級アミン官能基を第２級アミンに変換する；例えば、第２級アミンの調製のため、所与の化合物を臭化シアンと反応させて、シアナミド誘導体を得て、次いで、これを$LiAlH_4$で処理する；（６）式ＩまたはＩＩの所与の化合物において、１つまたは複数のフェノール系ヒドロキシル基を芳香族水素置換基に変換する：例えば、所与の化合物をトリフル酸エステルに変換して（必要に応じて、任意のアミン置換基の適切な保護後）対応するデオキシ化合物を得る；（７）式ＩまたはＩＩの化合物上のアリール系上の１つまたは複数の水素置換基を、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、チオール、またはシアノ基で置換する：例えば、臭素置換された誘導体の調製のため、所与

の化合物をH_2O中でBr_2と反応させる；他の置換誘導体の調製のため、所与の化合物をHNO_3／ＨＯＡｃで処理して、ニトロ置換（－NO_2）誘導体を得る；次に、ニトロ誘導体をアミノ誘導体に還元することができ、アミノ誘導体は、周知のおよび実践されたジアゾニウム置換反応を介した、クロロ、ヨード、シアノ、チオールおよびヒドロキシル置換の起始点である。式ＩおよびＩＩで表される化合物およびその誘導体のファミリーの任意の所望のメンバーに到達するために利用することができる合成および誘導体化手順のより詳細な、具体的な例証は、本明細書で以下に続く実施例において提供される。

【０６３０】

式ＩまたはＩＩのある化合物は、１つまたは複数の不斉炭素を有することができ、したがってこのような化合物は、エナンチオマーもしくはジアステレオマーとして存在することが可能であることが理解されている。特に明記しない限り、本発明は、任意のそのラセミ体を含む、このようなエナンチオマーまたはジアステレオマーを含む。所望する場合、別のエナンチオマーまたはジアステレオマーは適当なキラル出発物質から合成することができ、またはラセミ体は、当業者に周知の慣習的手順、例えば、キラルクロマトグラフィー、ジアステレオマーまたはジアステレオマー塩の分別再結晶などにより分離させることができる。ある化合物は、幾何異性体として、例えば、幾何異性体ＺおよびＥを有する、二重結合した置換基を有する化合物などとして存在することができ、本発明は、ある特定の異性体、例えば、Ｚ異性体（これが好ましい）を含むすべてのこのような異性体を含む。また、ある化合物は、制限された回転が存在する、および／または他の幾何異性体が可能である置換基を含有し得る。例えば、ある特定のオキシム置換基は、ｓｙｎまたはａｎｔｉ構成で存在し得る。本発明は、すべての可能な束縛回転異性体、および他の幾何異性体を含むすべてのこのような構成を含む。

【０６３１】

本発明において提供されるまたは使用されている化合物の化学構造の立証または確認は、これらに限定されないが、例えば、プロトンおよび／または炭素ＮＭＲ分光法、質量分析法、Ｘ線結晶構造解析、化学分解などを含む、少なくとも１つまたは複数の周知のおよび確立した、コンバージェント方法を使用して実証することができることは当業者により理解されている。

【０６３２】

式ＩまたはＩＩの１つまたは複数の化合物またはその薬学的に許容される塩またはプロドラッグは、組成物、例えば、医薬組成物の中に含めることができる。その点において、本発明は、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグおよび薬学的に許容される担体の形態であってよい、式ＩまたはＩＩの少なくとも１つの化合物の有効量を含む組成物をさらに提供する。本発明の組成物は、好ましくは、式ＩまたはＩＩの少なくとも１つのＲａｓ阻害性化合物の治療有効量または予防有効量を含む。治療有効量または予防有効量は、本発明の化合物または組成物が投与される患者において治療的または予防的応答をもたらす量を含むことができる。治療有効量または予防有効量は、例えば、Ｒａｓ阻害性および／または抗がん性有効量を含むことができる。

【０６３３】

本発明の組成物は、別のＲａｓ阻害性化合物であってもなくてもよく、抗がん性化合物であってよい、式ＩまたはＩＩの化合物以外の少なくとも１つの追加の化合物の治療有効量または予防有効量をさらに含むことができる。追加の化合物が式ＩまたはＩＩの化合物以外のＲａｓ阻害性化合物である場合、それが組成物中にＲａｓ阻害量で存在するのが好ましい。追加の化合物が一般的抗がん性化合物である場合、それが組成物中に抗がん性有効量で存在するのが好ましい。

【０６３４】

本発明の組成物は、式ＩまたはＩＩの１つまたは複数の化合物を、適当な薬学的に許容される担体と組み合わせることによって生成することができ、適切な調製物に製剤化することができ、この調製物は、例えば、固体、半固体、液体または気体の形態の調製物、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、粒剤、軟膏剤、液剤、坐剤、注射、吸入剤、およびエア

ゾール剤、およびこれらのそれぞれの投与経路に対して当技術分野で公知の他の製剤を含むことができる。医薬剤形において、式ＩまたはＩＩの化合物は、単独でまたは適当に合わせて、ならびに他の薬理学的活性のある化合物、例えば、本明細書に記載されているような他のＲａｓ阻害性化合物を含む他の化合物と組み合わせて使用することができる。

【０６３５】

任意の適切な薬理学的または生理学的に許容される担体を利用することができる。以下の方法および担体は単に例示的であり、決して限定的ではない。経口調製物の場合、式ＩまたはＩＩの化合物は、単独でまたは少なくとも１つの他の化合物の治療有効量または予防有効量と組み合わせて投与することができる。活性成分は、所望する場合、錠剤、散剤、粒剤、カプセル剤などを作製するための適当な添加剤と組み合わせることができる。

【０６３６】

適切な添加剤として、例えば、ラクトース、マンニトール、トウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプンを挙げることができる。適切な添加剤としてまた、結合剤、例えば、結晶性セルロース、セルロース誘導体、アカシアもしくはゼラチン；崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプンもしくはカルボキシメチルセルロースナトリウム；または滑沢剤、例えば、タルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどを挙げることができる。所望する場合、他の添加剤、例えば、希釈液、緩衝剤、湿潤剤、防腐剤、および／または香味剤などを組成物の中に含めることができる。

【０６３７】

本発明により使用されるＲａｓ阻害性化合物は、水性または非水性の溶媒、例えば、植物油、合成脂肪族酸グリセリド、高級脂肪族酸またはプロピレングリコールのエステル（所望する場合、従来の添加剤、例えば、可溶化剤、等張剤、懸濁剤、乳化剤、安定剤、および防腐剤などと共に）中で溶解、懸濁、または乳化させることにより、注射または注入のための調製物に製剤化することができる。

【０６３８】

式ＩおよびＩＩの化合物はまた、吸入により投与されるエアゾール製剤の形態へと作製され得る。このようなエアゾール製剤は、加圧した許容される噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素などの中に入れることができる。

【０６３９】

化合物は、様々な塩基、例えば、乳化基剤などまたは水溶性塩基と混和することによって、坐剤へと製剤化することができる。坐剤製剤は、直腸に投与することができ、体温で溶融するが、室温では固体である、ビヒクル、例えば、ココアバター、カルボワックス、およびポリエチレングリコールなどを含むことができる。

【０６４０】

各投与量単位、例えば、小さじ１杯の量の錠剤、または坐剤が、式ＩまたはＩＩの化合物を含有する組成物の既定量を含有する経口または直腸投与用の単位剤形、例えば、シロップ剤、エリキシル剤、および懸濁剤などが提供され得る。同様に、注射または静脈内投与用の単位剤形は、滅菌水、正常な生理食塩水、または他の薬学的に許容される担体中の溶液として組成物を含むことができる。

【０６４１】

「単位剤形」という用語は、本明細書で使用される場合、各ユニットが、式ＩまたはＩＩの少なくとも１つの化合物の既定量（単独で、または所望する場合、別の治療剤または予防剤と共に）を含有する、ヒトおよび動物対象に対して適切な単位投薬量として物理的に別個の単位を指す。単位用量は、当業者に公知の方法により、例えば、薬学的に許容される担体と共同で所望の効果をもたらすのに十分な活性成分の量を計算することにより決定することができる。本発明により使用することができる単位剤形に対する仕様は、達成されるべき特定の効果および個々の宿主における化合物に伴う特定の薬力学に依存する。

【０６４２】

薬学的に許容される担体、例えば、ビヒクル、アジュバント、賦形剤、または希釈剤は、当業者には入手しやすく、通常市販されている。当業者は、使用されている組成物の厳

密な製剤に対する適当な投与方法を容易に決定することができる。処置している状態の性質または重症度に取り組むための用量における任意の必要な調整は、普通の熟練した医師により容易に行うことができる。用量における調整はまた、他の因子、例えば、個々の患者の全体的な肉体的健康、性別年齢、以前の病歴などに基づいて行うこともできる。

【０６４３】

式ＩおよびＩＩの化合物は、様々な治療的および予防的（疾患を予防する）用途、さらにある特定の非治療的または非予防的用途において利用することができる。これらの化合物のうちの１つまたは複数は、例えば、診断用キット、バイオアッセイなどにおいて対照として使用することができることが理解されている。好ましくは、本発明の方法は、例えば、がんの処置もしくは予防に向けて、またはＲａｓ媒介性生物学的プロセスの阻害により処置可能な状態（例えば、異常な状態または疾患）の処置または予防に向けて治療的または予防的に適用される。式ＩおよびＩＩの化合物は、単独で、または式ＩもしくはＩＩの化合物以外の少なくとも１つの追加の化合物の治療有効量または予防有効量と組み合わせて投与することができる。

【０６４４】

したがって、本発明は、１つまたは複数のＲａｓ媒介性生物学的プロセスの阻害により処置可能な状態を治療的または予防的に処置する方法であって、患者に、式ＩまたはＩＩの少なくとも１つのＲａｓ阻害性化合物のＲａｓ阻害量を投与することを含む方法をさらに提供する。より具体的には、本発明は、Ｒａｓ媒介性生物学的プロセスのうちの１つまたは複数を阻害することによって処置可能な状態を治療的または予防的に処置する方法であって、式ＩまたはＩＩの少なくとも１つの化合物のＲａｓ阻害有効量を投与することを含む方法を提供する。

【０６４５】

いくつかの状態は、本発明の方法に従い処置することができる。式ＩおよびＩＩの化合物、およびこれらの組成物は、これらに限定されないが、Ｒａｓモジュレートプロセス、例えば、腫瘍細胞成長、増殖、生存、侵入および転移など、ならびに化学療法、他の分子標的治療剤、および放射線照射に対する耐性などを含めた、生物学的現象を調節するために医学的に使用することができる。したがって、式ＩおよびＩＩの化合物は、Ｒａｓ媒介性細胞機能の阻害により制御することができる疾患および状態の処置において有用である。このような疾患として、例えば、過活性Ｒａｓ（例えば、変異型Ｒａｓを含む）が関係づけられる疾患、例えば、中でも、がんを主に含む疾患などが挙げられる。式ＩまたはＩＩの化合物は、がんを有する患者、特にがんが、式ＩまたはＩＩの化合物により阻害される、潜在的過活性、過剰発現するもしくは変異型Ｒａｓ媒介性病理プロセスを有する患者において効能的作用を有することが予想され得る。式ＩまたはＩＩの化合物のＲａｓ阻害量の投与により処置可能なもしくは予防可能であると予想される他の異常なＲａｓ媒介性疾患または状態として、例えば、神経線維腫症およびコステロ症候群が挙げられる。がんの場合、特に、式ＩまたはＩＩの化合物は、このような薬物および／または放射線療法に対する耐性を生み出すもしくは発現させるがん細胞の能力を阻害することによって、他の薬物および／または放射線療法に対するがんのより広範な感受性を促進することができ、がんの有効な化学療法および／または放射線療法の処置を可能にする。

【０６４６】

本発明の方法の一実施形態によれば、Ｒａｓ阻害有効量が使用されることが好ましい。その点で、Ｒａｓ阻害量は、腫瘍細胞の成長、増殖、生存、侵入および転移からなる群から選択される１つまたは複数の状態、ならびに化学療法、他の分子標的治療剤、および放射線照射に対する耐性を阻害するのに有効であることが好ましい。

【０６４７】

本発明の方法は、式ＩまたはＩＩの化合物以外の少なくとも１つの追加の化合物のＲａｓ阻害有効量を投与することをさらに含む。ある場合には、本発明の方法は、式ＩまたはＩＩの化合物と共に１つまたは複数の他のＲａｓ阻害性化合物を投与することによってより有効にすることができる。式ＩまたはＩＩの１つまたは複数のＲａｓ阻害性化合物はま

た、式ＩまたはＩＩの化合物以外の抗がん剤と組み合わせて同時投与することによって、例えば、抗がん性化学療法耐性および／または放射線耐性のある腫瘍細胞を、化学療法感受性および／もしくは放射線感受性にする、ならびに／または抗がん剤に対するがん細胞耐性および／もしくは放射線照射処置に対するがん細胞の耐性の新規の発生を阻害することができる。

【０６４８】

本方法の一実施形態によれば、患者は予め選択され、これは、異常な、変異型または過活性ｒａｓ遺伝子またはＲａｓタンパク質、または異常なＲａｓ媒介性生物学的プロセスについて、前記患者の組織、血液または腫瘍のアッセイを利用することによって行われる。

【０６４９】

本発明の方法に従い、式ＩまたはＩＩの１つまたは複数の化合物は、例えば、静脈内、皮下、動脈内、腹腔内、眼用、筋肉内、口腔内頬側、直腸、経膣、眼窩内、脳内、頭蓋内、脊髄内、脳室内、髄腔内、嚢内、包内、肺内、鼻腔内、経粘膜的、経皮的、または吸入を介したものを含めた、経口または非経口を含む、任意の適切な経路で投与することができる。例えば、式ＩまたはＩＩの１つまたは複数の化合物は、静脈内注射または注入に対して適切な液剤として投与することができ、または本明細書中に記載されているような任意の他の適切な組成物または製剤中で、錠剤、カプセル剤などとして投与することができる。したがって、本発明の医薬組成物の多種多様な適切な製剤が存在する。製剤はまた局所的に適用され得る。

【０６５０】

Ｒａｓ「阻害有効量」は、本発明の組成物および方法の一実施形態に従い利用された場合、個々の患者において活性化合物のＲａｓ「阻害有効レベル」を達成するのに必要な用量を含む。Ｒａｓ阻害有効量は、例えば、個々の患者において、所望の医学的処置を引き起こすための、式ＩまたはＩＩの化合物のＲａｓ阻害に有効な血液または組織レベル、および／または細胞内標的阻害レベルを達成するために前記患者に投与されなければならない量と定義することができる。

【０６５１】

例としておよび本発明と限定することを意図することなく、疾患または障害を予防または処置する方法のための、本明細書に記載されている薬学的活性のある剤の用量は、実施形態では、１日当たり約０．００１～約１ｍｇ／ｋｇ（処置している対象の体重）、例えば、１日当たり約０．００１ｍｇ、０．００２ｍｇ、０．００５ｍｇ、０．０１０ｍｇ、０．０１５ｍｇ、０．０２０ｍｇ、０．０２５ｍｇ、０．０５０ｍｇ、０．０７５ｍｇ、０．１ｍｇ、０．１５ｍｇ、０．２ｍｇ、０．２５ｍｇ、０．５ｍｇ、０．７５ｍｇ、または１ｍｇ／ｋｇ（体重）であってよい。特定の実施形態では、本明細書に記載されている薬学的活性のある剤の用量は、１日当たり約１～約１０００ｍｇ／ｋｇ（処置している対象の体重）、例えば、１日当たり約１ｍｇ、２ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、０．０２０ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、７５ｍｇ、１００ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、５００ｍｇ、７５０ｍｇ、または１０００ｍｇ／ｋｇ（体重）であってよい。

【０６５２】

「処置する」、「予防する」、「回復させる」および「阻害する」という用語ならびにこれらの由来の単語は、本明細書で使用される場合、必ずしも１００％または完全な処置、予防、緩和、または阻害を意味するわけではない。むしろ、当業者が、潜在的メリットまたは治療効果があると認識する、異なる程度の処置、予防、緩和、および阻害が存在する。この点において、本発明の方法は、哺乳動物における障害の処置、予防、緩和、または阻害の任意のレベルの任意の量を提供することができる。例えば、その症状または状態を含む障害は、例えば、１００％、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、または１０％減少させることができる。さらに、本発明の方法により提供される処置、予防、緩和、または阻害は、障害、例えば、がんの１つまたは複数の状態

または症状の処置、予防、緩和、または阻害を含むことができる。また、本明細書の目的のため、「処置」、「予防」、「緩和」、または「阻害」は、障害、またはその症状もしくは状態の開始を遅延させることを包含することができる。

【０６５３】

有効レベルが投与に対する好ましいエンドポイントとして使用された場合、実際の用量およびスケジュールは、例えば、薬物動態、薬物分布、代謝などにおける個人差に応じて異なり得る。式ＩまたはＩＩの１つまたは複数の化合物が他の治療剤、例えば、１つまたは複数の追加の抗がん性化合物、またはこれらの組合せと組み合わせて使用される場合、有効レベルもまた異なり得る。さらに、有効レベルは、処置が所望されている特定の疾患（例えば、がんまたは神経線維腫症）または生物学的プロセス（例えば、腫瘍細胞成長、増殖、生存、侵入および転移、ならびに化学療法、他の分子標的治療剤、および放射線照射に対する耐性）に応じて異なり得る。同様に、有効レベルは、処置が特定の疾患、例えば、がんなどの治療または予防に対するものであるかどうかに応じて異なり得る。

【０６５４】

式ＩおよびＩＩの化合物は、ヒト固形腫瘍、および白血病などの非固形がん、およびある特定のリンパ腫を阻害または破壊する、幅広く効果的な抗がん剤であると予想できる。固形腫瘍として、特にｒａｓ遺伝子突然変異が極めてまん延している、例えば、膵臓がん、肺がんおよび結腸がんなどの腫瘍、ならびに多様な他の固形腫瘍、例えば、黒色腫、卵巣がん、腎臓がん、前立腺がん、頭頸部がん、内分泌性腫瘍、子宮がん、乳がん、肉腫、胃がん、肝臓がん、食道がん、中枢神経系（例えば、脳）がん、肝臓がん、生殖細胞系列がんなどを挙げることができる。

【０６５５】

本発明の好ましい実施形態では、当業者に周知のアッセイ手順（市販のアッセイキットの使用を含む）を使用して、ｒａｓ遺伝子突然変異および／または異常なＲａｓタンパク質および／または異常なＲａｓ媒介性生物学的機能の存在について前記患者の血液、組織または腫瘍をアッセイすることにより、式ＩまたはＩＩのＲａｓ阻害性化合物に対して好ましい応答を有する可能性が最も高い患者を、前記化合物を用いた前記処置以前に予め選択することができる。

【０６５６】

したがって、本発明は、がんを治療的または予防的に処置する方法であって、それを必要とする患者に、式ＩまたはＩＩの少なくとも１つのＲａｓ阻害性化合物の抗がん性有効量を投与することを含む方法をさらに提供する。抗がん性有効量は、例えば、対象患者において、Ｒａｓ阻害の有効な血液または組織レベルおよび／または細胞内の標的阻害「有効レベル」をもたらすのに有効な、投与されるべき量を決定することによって決定することができる。有効レベルは、例えば、スクリーニングアッセイにおいて腫瘍細胞の増殖を阻害するのに有効な血液および／または組織レベル（例えば、以下に続く実施例から得た10^{-12}～10^{-6}Ｍ）として選択することができる。同様に、有効レベルは、例えば、抗がん活性を臨床的に予測する任意のアッセイにおいて、ヒトがんの成長を有効に阻害する治療剤の濃度に対応する、患者における血液、組織または腫瘍レベルに基づいて決定することができる。さらに、有効レベルは、例えば、患者の血液または腫瘍組織（例えば、変異型または過活性ｒａｓ遺伝子および／またはＲａｓタンパク質および／または異常なＲａｓ媒介性生物学的な経路）におけるがんのある特定のマーカーががんを阻害する特定の化合物により阻害される濃度に基づき決定することができる。代わりに、有効レベルは、例えば、患者のがんの成長を遅らせるもしくは停止する、または患者のがんを後退もしくは消滅させる、または特定のがんに対する無症候性を患者に付与する、またはがん患者の状態の主観的感覚を改善するのに有効な濃度に基づき決定することができる。次いで、抗がん性有効レベルを使用して、所望の医学的な処置を引き起こすための、Ｒａｓ阻害に有効な血液、組織、腫瘍および／または細胞内レベルを達成するのに臨床的に必要とされるレベルを、概算する（例えば、外挿により）または正確に決定することさえもできる。Ｒａｓ媒介性プロセスを有効に阻害するのに臨床的に必要とされる治療有効量の決定は

また、本明細書中で論じたように、有効レベルに影響を及ぼすことができる他の変数を考慮することも必要であることを理解されたい。固定された有効量を投与に対する好ましいエンドポイントとして使用した場合、薬物投与に対する実際の用量および投薬計画は、例えば、薬物動態、薬物吸収、薬物体内動態および組織分布における個人差、薬物代謝、薬物排出、他の薬物が組み合わせて使用されているかどうか、または有効レベルに影響を及ぼす本明細書に記載されている他の因子を含む因子に応じて各患者に対して異なり得る。

【０６５７】

当業者であれば、および本発明の開示を知るおよび理解することで、個々の患者において所望の有効レベルを達成するために、適当な用量、スケジュール、または特定の製剤を投与する方法を容易に決定することができる。本明細書の開示を考慮すると、当業者はまた、式ＩおよびＩＩの化合物の有効レベルの適当な指標を容易に決定および使用することができる。例えば、有効レベルは、適当な患者の試料（例えば、血液および／または組織）の直接的分析（例えば、分析化学）または間接的分析（例えば、臨床化学指標を用いて）により決定することができる。有効レベルはまた、例えば、問題になっている化合物が抗腫瘍活性を有する場合、直接的または間接的観察、例えば、がん患者において、腫瘍の成長または拡散の収縮、遅延、または停止を観察することによって決定することができる。それを必要とする患者において、活性化合物を投与することおよび活性化合物に対する応答をモニタリングことに使用されるプロトコールについて記載している、技術に対する多くの参考文献が存在する。例えば、異なるタイプの抗がん剤の患者への投与に使用された薬物に適当なプロトコールが「Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ ａｎｄ Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｙ： Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ」、ＣｈａｂｎｅｒおよびＬｏｎｇｏ編、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ， Ｗｉｌｌｉａｍｓ ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ（２０１１年）、およびその中の引用において記載されている。

【０６５８】

治療的にまたは予防的にがんを処置する本発明の方法は、式ＩまたはＩＩの化合物以外の少なくとも１つの追加の化合物の抗がん性有効量を投与することをさらに含む。例えば、式ＩまたはＩＩの１つまたは複数の化合物は、抗がん剤と同時投与することができ、および／または放射線療法と同時投与することができ、この場合有効レベルとは、抗がん剤に対するおよび／または放射線療法に対する耐性をそれぞれ生み出すがんの能力を阻害するまたは逆転するのに必要とされるレベルである。

【０６５９】

抗がん性化合物の例として、可逆的ＤＮＡ結合剤、ＤＮＡアルキル化剤、およびＤＮＡストランドブレーカーが挙げられる。適切な可逆的ＤＮＡ結合剤の例として、トポテカン（ｔｏｐｅｔｅｃａｎ）塩酸塩、イリノテカン（ＣＰＴ１１－カンプトスター）、ルビテカン、エキサテカン、ナリジクス酸、ＴＡＳ－１０３、エトポシド、アクリジン（例えば、アムサクリン、アミノアクリジン（ａｍｉｎｏｃｒｉｎｅ））、アクチノマイシン（例えば、アクチノマイシンＤ）、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン）、ベンゾフェノン（ｂｅｎｚｏｐｈｅｎａｉｎｓｅ）、ＸＲ １１５７６／ＭＬＮ ５７６、ベンゾピリドインドール、ミトキサントロン、ＡＱ４、エトポシド（Ｅｔｏｐｓｉｄｅ）、テニポシド、（エピポドフィロトキシン）、およびビスインターカレート剤、例えば、トリオスチンＡおよびエキノマイシンなどが挙げられる。

【０６６０】

適切なＤＮＡアルキル化剤の例として、硫黄カラシナ、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン）、クロラムブシル、メルファラン、エチレンイミン（例えば，トリエチレンメラミン、カルボコン、ジアジクオン）、メチルメタンスルホン酸、ブスルファン、ＣＣ－１０６５、デュオカルマイシン（例えば、デュオカルマイシンＡ、デュオカルマイシンＳＡ）、代謝により活性化したアルキル化剤、例えば、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン、ロムスチン、（２－クロロエチル）ニトロソ尿素）など、トリアジン抗腫瘍薬物、例えば、トリアゼノイミダゾール（例えば、ダカルバジン）、マイトマイシンＣ、レイナマイシンなどが挙げられる。

【０６６１】
適切なＤＮＡストランドブレーカーの例として、ドキソルビシンおよびダウノルビシン（これはまた可逆的ＤＮＡ結合剤でもある）、他のアントラサイクリン、ベロマイシン、チラパザミン、エンジイン抗腫瘍抗生剤、例えば、ネオカルジノスタチン、エスペラマイシン、カリケアミシン、ダイネミシンＡ、ケダルシジン（ｈｅｄａｒｃｉｄｉｎ）、Ｃ－１０２７、Ｎ１９９９Ａ２、エスペラマイシン、ジノスタチンなどが挙げられる。
【０６６２】
抗がん剤の例として、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アルトレタミン、アミホスチン、アミノグルテチミド、アナストロゾール（ａｎａｓｔｒａｚｏｌｅ）、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、アザチオプリン、ＢＣＧワクチン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ビカルタミド、ブレオマイシン硫酸塩、ボルテゾミブ、ブロモクリプチン、ブスルファン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、クロロキンリン酸塩、クラドリビン、シクロホスファミド、シクロスポリン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン塩酸塩、ダウノルビシンクエン酸塩リポソーム、デクスラゾキサン、ドセタキセル、塩酸ドキソルビシン、塩酸ドキソルビシンリポソーム、エピルビシン塩酸塩、リン酸エストラムスチンナトリウム、エトポシド、エストレチネート（ｅｓｔｒｅｔｉｎａｔｅ）、エキセメスタン、フロキシウリジン、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン塩酸塩、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イダルビシン塩酸塩、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ－２ａ、インターフェロンアルファ－２ｂ、塩酸イリノテカン三水和物、レトロゾール、ロイコボリンカルシウム、酢酸ロイプロリド、レバミソール塩酸塩、ロムスチン、リンパ球免疫の抗胸腺細胞グロブリン（ウマ）、塩酸メクロレタミン、酢酸メドロキシプロゲステロン、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキセート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン塩酸塩、ニルタミド、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペグアスパルガーゼ、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、塩酸プロカルバジン、ストレプトゾシン、クエン酸タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、プロピオン酸テストステロン、チオグアニン（ｔｈｉｏｇｕａｉｎｅ）、チオテパ、塩酸トポテカン、トレチノイン、ウラシルカラシナ、バルルビシン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、およびビノレルビンが挙げられる。
【０６６３】
適切な形態の放射線療法として、例えば、米国における商業ベースの使用に対して認可されたすべての形態の放射線療法、および式ＩまたはＩＩのＲａｓ阻害性化合物により制御することができる、放射線耐性に対して将来認可されるような形態が挙げられる。
【０６６４】
本発明の方法の一実施形態によれば、予防は、本明細書中に記載されているような阻害、例えば、がん細胞の成長もしくは増殖の阻害、または異常なＲａｓ媒介性細胞機能の阻害が挙げられる。阻害は、予防的に有効であるために１００％の阻害であってよいが、１００％の阻害である必要はなく、臨床的に望ましいメリットは、１００％未満の阻害で実現化することができる。
【０６６５】
本発明に従い使用した式ＩまたはＩＩの特定のＲａｓ阻害性化合物は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏもしくはｉｎ　ｖｉｖｏアッセイで評価されるようなＲａｓ媒介性細胞プロセスを阻害するための効力および／または選択性に基づき、ならびに／あるいは当業者に周知の他の薬理学的、毒物学的、薬学的または他の関連する検討材料に基づき選択することができる。様々な組織、細胞、細胞器官および他の調製物における式ＩおよびＩＩの化合物のＲａｓ阻害性ならびに他の生物学的活性および特性の特定のバイオアッセイ、定量化および比較、ならびに動物におけるｉｎ　ｖｉｖｏ試験に対する所定の方法は、文献（例えば、ＴｅｉｃｈｅｒおよびＡｎｄｒｅｗｓ編、Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｖｅｌｏ

ｐｍｅｎｔ　Ｇｕｉｄｅ、Ｈｕｍａｎａ（２００４年）、ならびに様々な著者およびその中の章を参照されたい）により十分に立証されている。本発明の使用可能性に関連のあるこれらおよび他の詳細のより具体的な例証は、以下に続く実施例において提供される。

【０６６６】

以下の例は本発明をさらに例示しているが、当然、その範囲を限定するものと決して解釈されるべきではない。

【実施例】

【０６６７】

（実施例１）

この実施例は、本発明の実施形態による化合物：（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）の合成を例示する。

【０６６８】

（Ａ）　ｐ－フルオロ－α－メチルケイ皮酸：アルゴン雰囲気中、１Ｌの三つ口フラスコに入れたｐ－フルオロベンズアルデヒド（２００ｇ、１．６１ｍｏｌ）、プロピオン酸無水物（３１５ｇ、２．４２ｍｏｌ）、およびプロピオン酸ナトリウム（１５５ｇ、１．６１ｍｏｌ）を、油浴内で３６時間撹拌して１４０℃にした。透明溶液を１００℃に冷却し、水８Ｌ中に注いだ。沈殿物を収集し、水酸化カリウムを添加することにより氷水２Ｌに溶解してｐＨ１２にした。水溶液をエーテルで抽出し、抽出物を水酸化カリウム溶液で洗浄した（２００ｍＬ×２）。合わせた水溶液を、濃ＨＣｌで酸性化した。沈殿物を濾過によって収集し、水、エタノール、およびヘキサンで洗浄し、空気中で乾燥して、ｐ－フルオロ－α－メチルケイ皮酸を得、これをさらに精製することなく次のステップの反応に使用した。

【０６６９】

（Ｂ）　ｐ－フルオロ－α－メチルヒドロケイ皮酸：ｐ－フルオロ－α－メチルケイ皮酸（１８０ｇ、０．９８７ｍｏｌ）、５％－Ｐｄ／Ｃ（１．２ｇ）、および１．２Ｌのエタノールを含有する２Ｌの接触水素化フラスコを、アルゴンでフラッシュし、６５～７０℃に温めた。混合物を、水素の取込みが止まるまで（約３０分）水素（４０ｐｓｉ）で処理した。触媒を濾別し、濾液を真空濃縮して、ｐ－フルオロ－α－メチルヒドロケイ皮酸を油状物として得た。

【０６７０】

（Ｃ）　５－フルオロ－２－メチルインダノン：ポリリン酸（ＰＰＡ　８５％、６５０ｇ）を８０℃の水浴中で１時間温め、次いで機械式撹拌子、滴下漏斗、および温度計を備えた１Ｌの三つ口フラスコに移した。フラスコを７０℃の油浴で温め、ｐ－フルオロ－α－メチルヒドロケイ皮酸（９３．２ｇ、０．５ｍｏｌ）を撹拌しながら約５分で添加した。温度を９０℃に徐々に上昇させ、その温度で約３０分保持した。反応混合物を氷水２Ｌ中に注ぎ、水性層をエーテルで抽出し、溶液を飽和塩化ナトリウム溶液、５％Na_2CO_3溶液、水で２回洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、次いで濃縮して、乳状油状物を得た。油状物を塩化メチレン１００ｍＬおよびヘキサン２００ｍＬに溶解し、溶液を乾燥充填シリカゲルフラッシュカラム（真空、２Ｌのフリット漏斗に緊密充填されたＴＬＣグレードシリカゲル８００ｇ）に投入し、５％エーテル－ヘキサンで溶出させて、５－フルオロ－２－メチルインダノンを透明油状物として得た。

【０６７１】

（Ｄ）　５－フルオロ－２－メチルインデニル－３－酢酸：５－フルオロ－２－メチルインダノン（１８４ｇ、１．１２ｍｏｌ）、シアノ酢酸（１０５ｇ、１．２３ｍｏｌ）、酢酸（１３０ｇ）、および酢酸アンモニウム（３４ｇ）を乾燥トルエン（約６００ｍｌ）に混合した混合物を、４８から７２時間還流し、遊離した水／酢酸をディーンスタークトラップに収集した。冷却した反応混合物に、塩化メチレン６００ｍＬを添加し、溶液を水で洗浄し（２００ｍＬ×３）、有機層を濃縮し、残留物を、水酸化カリウム１５０ｇをエタノール３００ｍｌおよび水２００ｍｌに加えたもので処理した。混合物を窒素下で一晩

還流し、エタノールを真空除去し、５００ｍｌの水を添加し、水溶液をエーテルで十分洗浄し、次いで木炭で沸騰させた。水性濾液を、５０％塩酸でｐＨ２に酸性化し、塩化メチレンで抽出した（３００ｍＬ×３）。溶媒を蒸発させ、残留物を、沈殿物が形成されるまで超音波発生機浴内でアセトンで処理した。混合物を、－２０℃の冷凍庫内で一晩保存し、沈殿物を濾過によって収集した。この手順により、５－フルオロ－２－メチルインデニル－３－酢酸を無色固体（融点１６４～１６６℃）として得た。

【０６７２】

（Ｅ）　（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）酢酸：５－フルオロ－２－メチル－３－インデニル酢酸（０．５４ｇ、２．６２ｍｍｏｌ）、４－アセトキシ－３，５－ジメトキシベンズアルデヒド（０．６０ｇ、２．６７ｍｍｏｌ）、およびカリウムブトキシド（０．６９ｇ、７．７ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（６ｍｌ）に加えたものを、マイクロ波合成機で、アルゴン中７５℃で２時間撹拌した。冷却後、反応混合物を氷水５０ｍｌに注ぎ、２Ｎ塩酸で酸性化した。混合物を塩化メチレンで抽出し（２５ｍＬ×２）、合わせた有機層を水で洗浄し（２５ｍＬ×２）、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で３回精製して、表題の化合物（Ｅ、１１７ｍｇ）を黄／橙色固体として生成した。

【０６７３】

（Ｆ）　（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－（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）酢酸（１２０ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（１００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を無水塩化メチレン５ｍＬに加えたものを、室温で３０分間撹拌した。フルフリルアミン（１００μＬ、１．１３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２時間撹拌し、３０％水酸化カリウム溶液１ｍｌでクエンチし、これを塩化メチレン２５ｍＬで希釈し、酢酸２ｍＬで中和し、水で洗浄し（２０ｍＬ×３）、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製し、ヘキサン／アセトンで溶出した。主要な黄色画分を収集し、濃縮後、残留物（１２０ｍｇ）をアルゴン下で冷凍庫に保存し、２週間後に結晶が形成された。結晶を含有する混合物をエチルエーテル２ｍＬおよびヘキサン３ｍＬに懸濁し、超音波発生機で１時間処理し、次いで－２０℃の冷凍庫内で一晩保存した。沈殿物を濾過によって収集し、表題の化合物（００７）を黄色固体（４１ｍｇ）として得た。

（実施例２）

【０６７４】

この実施例は、本発明の実施形態による別の化合物：（Ｚ）－２－（５－メトキシ－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（００６）の合成を例示する。

【０６７５】

（Ａ）　ｐ－メトキシ－α－メチルケイ皮酸：アルゴン雰囲気中、１Ｌの三つ口フラスコに入れたｐ－メトキシベンズアルデヒド（２１９ｇ、１．６１ｍｏｌ）、プロピオン酸無水物（３１５ｇ、２．４２ｍｏｌ）、およびプロピオン酸ナトリウム（１５５ｇ、１．６１ｍｏｌ）を、油浴内で、１４０℃で３６時間撹拌した。透明溶液を１００℃に冷却し、水８Ｌ中に注ぎ、沈殿物を収集し、水酸化カリウムを添加することにより氷水２Ｌに溶解してｐＨ１２にした。水溶液をエーテルで抽出し、抽出物を水酸化カリウム溶液で洗浄し（２００ｍＬ×２）、合わせた水溶液を濃ＨＣｌで酸性化した。沈殿物を濾過によって収集し、水、エタノール、およびヘキサンで洗浄し、次いで空気中で乾燥して、ｐ－メトキシ－α－メチルケイ皮酸（２３５ｇ）を得、これをさらに精製することなく次のステップの反応で使用した。

【０６７６】

（Ｂ）　ｐ－メトキシ－α－メチルヒドロケイ皮酸：ｐ－メトキシ－α－メチルケイ皮酸（１９２ｇ、１．００ｍｏｌ）、５％－Ｐｄ／Ｃ（１．２ｇ）、および１．２Ｌのエタノールを含有する２Ｌの接触水素化フラスコを、アルゴンでフラッシュし、７０℃に温めた。混合物を、水素の取込みが止まるまで（約３０分）水素（４０ｐｓｉ）で処理した。触媒を濾別し、濾液を真空濃縮して、ｐ－メトキシ－α－メチルヒドロケイ皮酸を油状物として得た。

【０６７７】

（Ｃ）　５－メトキシ－２－メチルインダノン：ポリリン酸（ＰＰＡ　８５％、６５０ｇ）を６０℃の水浴中で１時間温め、機械式撹拌子、滴下漏斗、および温度計を備えた１Ｌの三つ口フラスコに移した。フラスコを油浴中で５０℃に温め、ｐ－メトキシ－α－メチルヒドロケイ皮酸（９６ｇ、０．５０ｍｏｌ）を撹拌しながら約５分で添加した。温度を約１５分間にわたり７０℃に徐々に上昇させ、溶液を氷水２Ｌ中に注いだ。水性層をエーテルで抽出し、溶液を飽和塩化ナトリウム溶液、５％Na_2CO_3溶液、水で２回洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、次いで濃縮して、乳状油状物を得た。油状物を塩化メチレン１００ｍＬおよびヘキサン２００ｍＬに溶解し、乾燥充填シリカゲルフラッシュカラム（真空、２Ｌのフリット漏斗に緊密充填されたＴＬＣグレードシリカゲル８００ｇ）に適用し、５％エーテル－石油エーテルで溶出させて、６－メトキシ－２－メチルインダノンを透明油状物として得た。

【０６７８】

（Ｄ）　５－メトキシ－２－メチルインデニル－３－酢酸：６－メトキシ－２－メチルインダノン（１９７ｇ、１．１２ｍｏｌ）、シアノ酢酸（１０５ｇ、１．２３ｍｏｌ）、酢酸（１３０ｇ）、および酢酸アンモニウム（３４ｇ）を乾燥トルエン（約６００ｍｌ）に混合した混合物を、ディーンスタークトラップに収集される遊離水がなくなるまで４８から７２時間還流した。冷却したトルエン反応混合物に、塩化メチレン６００ｍＬを添加した。溶液を水で洗浄し（２００ｍＬ×３）、有機層を濃縮し、残留物を、水酸化カリウム１５０ｇをエタノール３００ｍｌおよび水２００ｍｌに加えたもので処理した。混合物を窒素下で一晩還流し、エタノールを真空除去し、５００ｍｌの水を添加し、水溶液をエーテルで十分洗浄し、次いで木炭で沸騰させた。水性濾液を、５０％塩酸でｐＨ２に酸性化し、塩化メチレンで抽出し（３００ｍＬ×３）、溶媒を蒸発させ、残留物を、沈殿物が形成されるまで超音波発生機浴内でアセトンで処理した。混合物を、－２０℃で一晩保存し、沈殿物を濾過によって収集した。この手順により、５－メトキシ－２－メチルインデニル－３－酢酸を無色固体（融点１６４～１６６℃）として得た。

【０６７９】

（Ｅ）　（Ｚ）－２－（５－メトキシ－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）酢酸：５－メトキシ－２－メチル－３－インデニル酢酸（０．５０ｇ、２．２９ｍｍｏｌ）、４－アセトキシ－３，５－ジメトキシベンズアルデヒド（０．６０ｇ、２．６７ｍｍｏｌ）、およびカリウムブトキシド（１．０ｇ、８．９ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＳＯ（５ｍｌ）およびピリジン（１０ｍＬ）に加えたものを、アルゴン下、９５℃で１時間撹拌した。反応混合物を６５℃に冷却した。メタノール１．０ｍＬを添加し、３０分間撹拌した。冷却後、混合物を氷水５０ｍｌに注ぎ、２Ｎ塩酸で酸性化し、塩化メチレンで抽出し（２５ｍＬ×２）、合わせた有機層を水で洗浄し（２５ｍＬ×２）、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で２回精製し、最初に塩化メチレン／メタノールで溶出し、その後、ヘキサン、アセトン／酢酸で洗浄して、表題化合物（Ｅ、１５２ｍｇ）を黄／橙色固体として生成した。

【０６８０】

（Ｆ）　（Ｚ）－２－（５－メトキシ－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（００６）：（Ｚ）－２－（５－メトキシ－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）酢酸（１２３ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（１００ｍｇ、０

．６１ｍｍｏｌ）を無水塩化メチレン５ｍＬに加えたものを、室温で３０分間撹拌し、フルフリルアミン（１００μＬ、１．１３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２時間撹拌し、次いで３０％水酸化カリウム溶液１ｍｌでクエンチした。溶液を塩化メチレン２５ｍＬで希釈し、酢酸２ｍＬで中和し、水で洗浄し（２０ｍＬ×３）、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製し、ヘキサン／アセトンで溶出し、主要な黄色画分を収集した。濃縮後、残留物を、種結晶が形成されるまで（約２週間）アルゴン下で冷凍庫に保存した。混合物をエチルエーテル２ｍＬおよびヘキサン３ｍＬに懸濁し、超音波発生機で１時間処理し、次いで－２０℃の冷凍庫内で一晩保存した。沈殿物を濾過によって収集した。表題化合物（００６）を黄色固体（３６ｍｇ）として得た。

（実施例３）

【０６８１】

この実施例は、化合物（０１９）：（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－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０１９）の合成を例示する。

【０６８２】

（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）酢酸（１２０ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）（上記実施例１での（Ｅ）参照）および１，１’－カルボニルジイミダゾール（１００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を、無水塩化メチレン５ｍＬに加えたものを、室温で３０分間撹拌した。反応混合物に、（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メタンアミン（１０μＬ、１．０ｍｍｏｌ）およびピリジン０．５ｍＬを添加した。混合物を２時間撹拌し、３０％水酸化カリウム溶液１ｍｌでクエンチし、塩化メチレン２５ｍＬで希釈し、酢酸２ｍＬで中和し、水で洗浄し（２０ｍＬ×３）、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層濃縮し、残留物をシリカゲルカラムで精製し、ヘキサン／アセトンで溶出した。主要な黄色画分を収集し、濃縮後、残留物をアセトン／ヘキサンで処理し、１時間超音波処理し、－２０℃の冷凍庫内で２時間保存した。沈殿物を濾過によって収集し、表題の化合物（０１９）を黄色固体（７５ｍｇ）として得た。

（実施例４）

【０６８３】

この実施例は、式Ｉの、様々なその他の例示的な化合物の合成を例示する。アセトアミド形成ステップ（Ｆ）で適切な前駆体を使用することを除いて実施例１～２に例示されたものと同じ合成手法（例えば、スキームＩ）が使用される場合、酢酸誘導体は、下記のアミンの１種と反応して、対応するアミド（括弧内に示す）を生成した：フルフリルアミン（００１、００８、０１２、０１３、０１４、０１６、０１７、０２０、０２１）；（１Ｈ－ピロール－２－イル）メタンアミン（０１８、０２２）；および（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メタンアミン（０１９）。

（実施例５）

【０６８４】

この実施例は、化合物（０２９）：（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－メシルオキシ－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（０２９）の合成を例示する。

【０６８５】

（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）（１３９ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、メタンスルホン酸無水物（８０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を無水ピリジン３ｍＬに加えたものを、５０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、塩化メチレン２０ｍＬで希釈し、有機溶液を水１０ｍＬで３回洗浄し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で精製し、ヘキサン／アセトンで溶出した。主要な黄色画分を収集し、ジクロロメタンおよびヘキサンから再結晶させて

、表題の化合物（０２９）を黄色固体（７８ｍｇ）として得た。
（実施例６）
【０６８６】
この実施例は、式Ｉの別の例示的な化合物、特に（Ｚ）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－（５－フルオロ－１－（フラン－２－イルメチレン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（０２６）の合成を例示する。
【０６８７】
（Ａ）　（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（フラン－２－イルメチレン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）酢酸：５－フルオロ－２－メチル－３－インデニル酢酸（０．５０ｇ、２．２９ｍｍｏｌ）、２－フルアルデヒド（２５６ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）、およびナトリウムメトキシド（０．４０ｇ）を無水メタノール５ｍＬに加えたものを、マイクロ波合成機により、アルゴン下、８５℃で１時間処理した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、酢酸で酸性化した。混合物を塩化メチレン（３５ｍＬ）に溶解し、水で洗浄し（２５ｍＬ×２）、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で精製し、ヘキサンおよびアセトン／酢酸で溶出した。表題の化合物（Ａ、４６３ｍｇ）を、酢酸エチル／ヘキサンからの結晶化後に、黄色固体として得た。
【０６８８】
（Ｂ）　（Ｚ）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－（５－フルオロ－１－（フラン－２－イルメチレン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（０２６）。（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（フラン－２－イルメチレン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）酢酸（１４２ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）および１，１’－カルボニルジイミダゾール（１００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を無水塩化メチレン５ｍＬに加えたものを、室温で３０分間撹拌した。溶液に、２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチルアミン（１００μＬ、１．１３ｍｍｏｌ）を添加し、その後、４５分間撹拌した。反応混合物を３０％水酸化カリウム溶液１ｍｌでクエンチし、塩化メチレン２５ｍＬで希釈し、水で洗浄し（２０ｍＬ×３）、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製し、塩化メチレン／メタノールで溶出した。主要な黄色画分を収集し、アセトン／エチルエーテルから再結晶させた。表題化合物（０２６）を、黄色固体（１５２ｍｇ）として得た。
（実施例７）
【０６８９】
この実施例は、本発明の化合物の例示的なプロドラッグ、特に（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（４－ホルモキシ－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（００２、これは００７のプロドラッグである）の合成を例示する。
【０６９０】
密閉した２５ｍＬの丸底フラスコ内で、（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）（９０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）をピリジン４ｍＬに溶解した。酢酸無水物（０．２ｍＬ）を添加した。溶液を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物をエタノールでクエンチし、濃縮し、残留物をシリカゲルカラム上で精製し、ヘキサン／アセトンで溶出した。主要な黄色画分を収集し、アセトン／ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（００２）を黄色固体として得た。
（実施例８）
【０６９１】
この実施例は、本発明の実施形態による化合物０３０：（Ｓ）および（Ｒ）（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミドの合成を例示する。
【０６９２】

（Ａ）　（Ｚ）－２－（５－メトキシ－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）酢酸。５－メトキシ－２－メチルインデニル－３－酢酸（実施例２Ｄ）（１８．０ｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）を含有する５００ｍＬの丸底フラスコに、３，４，５－トリメトキシベンズアルデヒド（２２ｇ、０．１１２ｍｏｌｅ）、ナトリウムメトキシド（１４ｇ、０．２５９ｍｏｌｅ）、無水メタノール３００ｍＬを添加した。フラスコを隔壁でしっかり密閉し、反応混合物を８０～８５℃の油浴内で５時間撹拌した。反応混合物を冷凍庫内で２時間冷却し、沈殿物を濾過によって収集し、アセトンで洗浄して、黄色固体を得、次いでこれをジクロロメタン５００ｍＬに懸濁し、塩酸で中和し、水で洗浄した（２００ｍＬ×３）。有機層を濃縮し、残留物をアセトン１００ｍＬに溶解し、その後、ヘキサン３００ｍＬを添加した。懸濁液を、沈殿物が形成されるまで超音波で処理し、次いで冷凍庫内に２時間保存し、沈殿物を濾過によって収集し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥して、表題の化合物を明るい黄色の固体（２２．５ｇ）として得た。再結晶手順を繰り返して、第２のクロップ（２．２ｇ）を得た。

【０６９３】

（Ｂ）　（Ｓ）－（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（Ｓ－０３０）。（Ｚ）－２－（５－メトキシ－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）酢酸（２０．９０ｇ、５０ｍｍｏｌｅ）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（１０．０ｇ、６１ｍｍｏｌｅ）を無水塩化メチレン１５０ｍＬに加えたものを、室温で３０分間撹拌し、（Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－アミン（５．０ｍＬ、５０ｍｍｏｌ）を無水ピリジン６０ｍＬと共に添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで温度を４５℃まで上昇させ、５時間撹拌した。反応を３０％水酸化カリウム溶液１５ｍｌでクエンチし、混合物を塩化メチレン２００ｍＬで希釈し、酢酸でｐＨ５に中和し、水で洗浄し（１５０ｍＬ×３）、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製し、ヘキサン／アセトン／メタノールで溶出し、主要な黄色画分を収集し、塩化水素（ジオキサン中４Ｍ）１．１当量で処理し、次いで濃縮した。５ｍｇの試料をアセトン／エタノール中で希釈し、結晶がガラス壁面に形成されるまで空気中に放置した。種結晶を、－２０℃のアセトン／エタノールの濃縮溶液に添加し、４８時間保存し、沈殿物を濾過によって収集して、表題の化合物を黄色固体として得た。手順を繰り返して、第２および第３のクロップ（１４．５ｇ）を得た。

【０６９４】

（Ｃ）　（Ｒ）－（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（Ｒ－０３０）。（Ｚ）－２－（５－メトキシ－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）酢酸（４１８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（１００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）を無水塩化メチレン８ｍＬに加えたものを、室温で３０分間撹拌し、（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－アミン（０．１１ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を無水ピリジン１ｍＬと共に添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで温度を４５℃まで上昇させ、３時間撹拌した。反応を３０％水酸化カリウム溶液１．５ｍｌでクエンチし、塩化メチレン２０ｍＬで希釈し、酢酸でｐＨ５に中和し、水で洗浄し（１５ｍＬ×３）、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製し、ヘキサン／アセトン／メタノールで溶出し、主要な黄色画分を収集した。主要な画分を、塩化水素（ジオキサン中４Ｍ）１．１当量で処理し、次いで濃縮した。残留物をアセトン／エタノールから再結晶し、－２０℃で４８時間保存した。沈殿物を濾過により収集して、表題の化合物を黄色固体（６５ｍｇ）として得た。

（実施例９）

【０６９５】

この実施例は、本発明の実施形態による化合物０３１：（ＲＳ）－（Ｚ）－２－（５－

フルオロ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミドの合成を例示する。

【０６９６】

（Ａ）　（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）酢酸。５－フルオロ－２－メチルインデニル－３－酢酸（実施例１Ｄ）（１８．０ｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）を含有する５００ｍＬの丸底フラスコに、３，４，５－トリメトキシベンズアルデヒド（２２ｇ、０．１１２ｍｏｌｅ）、ナトリウムメトキシド（１４ｇ、０．２５９ｍｏｌｅ）、および無水メタノール３００ｍＬを添加した。フラスコを隔壁でしっかり密閉し、反応混合物を８０～８５℃の油浴内で５時間撹拌し、冷凍庫内で２時間冷却した。沈殿物を濾過によって収集し、アセトンで洗浄して黄色固体を得、次いでこれをジクロロメタン５００ｍＬに懸濁し、塩酸で中和し、水で洗浄した（２００ｍＬ×３）。有機層を濃縮し、残留物をアセトン１００ｍＬに溶解し、その後、ヘキサン３００ｍＬを添加した。懸濁液を超音波で処理して沈殿物の形成を開始させ、冷凍庫内で２時間保存し、沈殿物を濾過によって収集し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥して、表題の化合物を明るい黄色の固体（２１．５ｇ）として得た。

【０６９７】

（Ｂ）　（ＲＳ）－（Ｚ）－２－（５－フルオロ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（０３１）。（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）酢酸（２０．４０ｇ、５０ｍｍｏｌｅ）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（１０．０ｇ、６１ｍｍｏｌｅ）を無水塩化メチレン１５０ｍＬに加えたものを、室温で３０分間撹拌し、次いで１－メチルピロリジン－３－アミン（５．０ｍＬ、５０ｍｍｏｌ）を無水ピリジン６０ｍＬと共に添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで温度を４５℃まで上昇させ、混合物を５時間撹拌した。反応を３０％水酸化カリウム溶液１５ｍｌでクエンチし、次いで溶液を塩化メチレン２００ｍＬで希釈し、酢酸でｐＨ５に中和し、水で洗浄し（１５０ｍＬ×３）、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製し、ヘキサン／アセトン／メタノールで溶出し、主要な黄色画分を収集し、塩化水素（ジオキサン中４Ｍ）１．１当量で処理し、濃縮した。残留物をアセトン／エタノールから再結晶させて、表題の化合物を黄色固体（１３．６ｇ）として得た。

（実施例１０）

【０６９８】

この実施例は、本発明の実施形態による化合物０３２：（ＲＳ）－（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）アセトアミドの合成を例示する。

【０６９９】

（Ｚ）－２－（５－メトキシ－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）酢酸（上記０３０の合成での（Ａ）参照）（２０９ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌｅ）、および１，１’－カルボニルジイミダゾール（１００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌｅ）を無水塩化メチレン１０ｍＬに加えたものを、室温で３０分間撹拌し、次いで１－メチルピペリジン－３－アミン（０．６ｍｍｏｌ）を無水ピリジン１．０ｍＬと共に撹拌した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで温度を４５℃まで上昇させ、２時間撹拌した。反応を３０％水酸化カリウム溶液１ｍｌでクエンチし、溶液を塩化メチレン２０ｍＬで希釈し、酢酸でｐＨ５に中和し、水で洗浄し（１０ｍＬ×３）、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製し、ヘキサン／アセトン／メタノールで溶出し、主要な黄色画分を収集し、塩化水素（ジオキサン中４Ｍ）０．２ｍＬで処理し、濃縮した。残留物をアセトン／エタノールから再結晶させて、表題の化合物を黄色固体（１０１ｍｇ）として得た。

（実施例１１）

【０７００】

この実施例は、本発明の実施形態による化合物０３３：（ＲＳ）－（Ｚ）－２－（５－フルオロ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）アセトアミドの合成を例示する。

【０７０１】

（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）酢酸（上記０３１の合成での（Ａ）参照）（２０４ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、および１，１’－カルボニルジイミダゾール（１００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌｅ）を無水塩化メチレン１０ｍＬに加えたものを、室温で３０分間撹拌し、次いで１－メチルピペリジン－３－アミン（０．６ｍｍｏｌ）を無水ピリジン１．０ｍＬと共に添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで温度を４５℃まで上昇させ、混合物を２時間撹拌した。反応を３０％水酸化カリウム溶液１ｍｌでクエンチし、溶液を塩化メチレン２０ｍＬで希釈し、酢酸でｐＨ５に中和し、水で洗浄し（１０ｍＬ×３）、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲル上で精製し、ヘキサン／アセトン／メタノールで溶出し、主要な黄色画分を収集し、塩化水素（ジオキサン中４Ｍ）０．２ｍＬで処理し、濃縮した。残留物をアセトン／エタノールから再結晶させて、表題の化合物を黄色固体（８６ｍｇ）として得た。

（実施例１２）

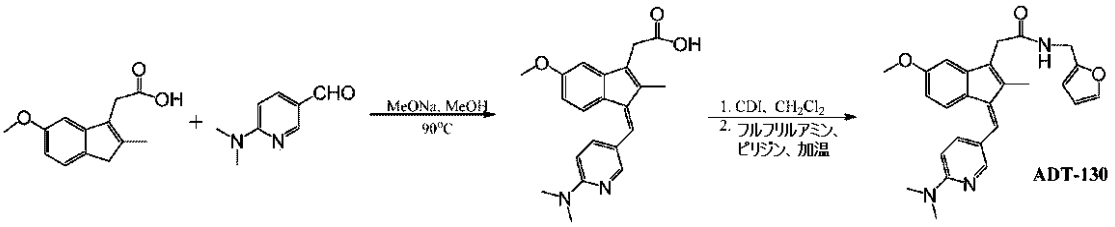
【０７０２】

この実施例は、本発明の追加の例示的な化合物、特に化合物１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３８、１３９、１４１、１４３、１４４、１４５、１５１、１５２、および１５５の合成（１５４の合成は、スキームＩＩＩで、本明細書で既に例示した）を例示する。これらの化合物は、アリールおよびヘテロアリール環上の置換基の広範な変形例をさらに例示し補強するように選択され、Ｅ、Ｒ’、およびＲ”の変形例は、当業者に周知の方法を使用して容易に実現することができる。下記の合成スキームは全て、その合成が本明細書の先の実施例で詳細に例示されている、鍵となる重要な中間体、所望の置換または非置換インデニル酢酸で開始される。

【０７０３】

化合物１３０の合成：

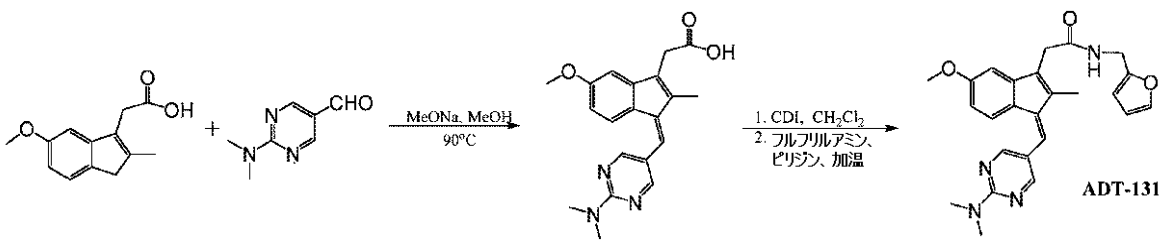
【化３３】



【０７０４】

化合物１３１の合成：

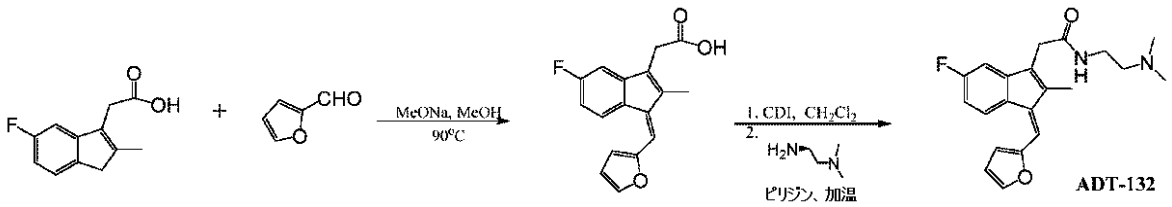
【化３４】



【０７０５】

化合物１３２の合成：

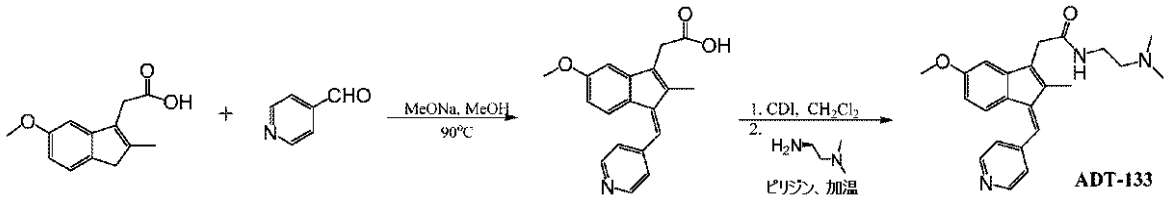
【化３５】



【０７０６】

化合物１３３の合成：

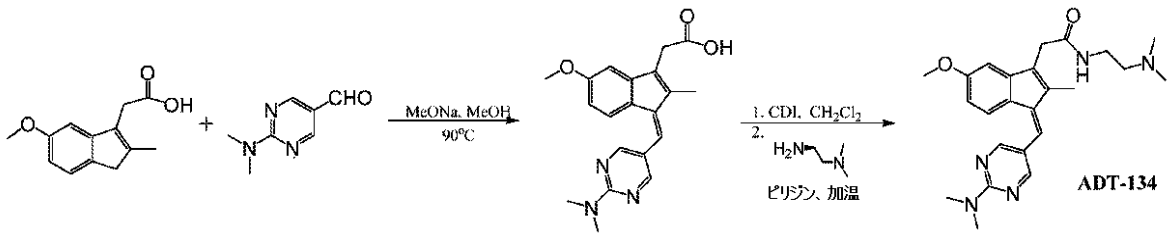
【化３６】



【０７０７】

化合物１３４の合成：

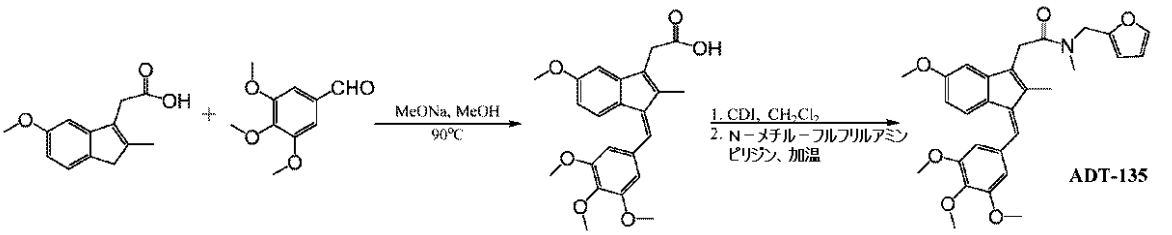
【化３７】



【０７０８】

化合物１３５の合成：

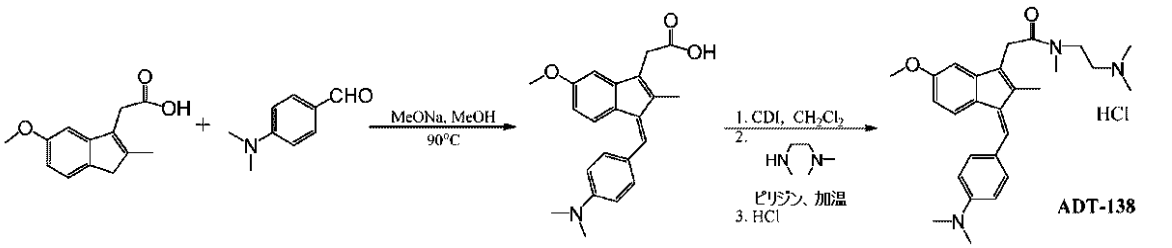
【化３８】



【０７０９】

化合物１３８の合成：

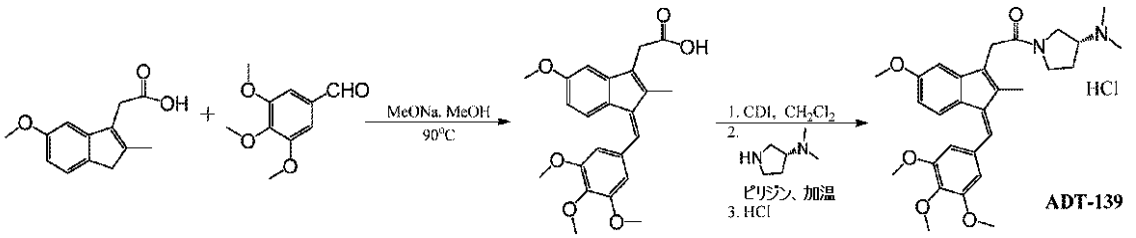
【化３９】



【０７１０】

化合物１３９の合成：

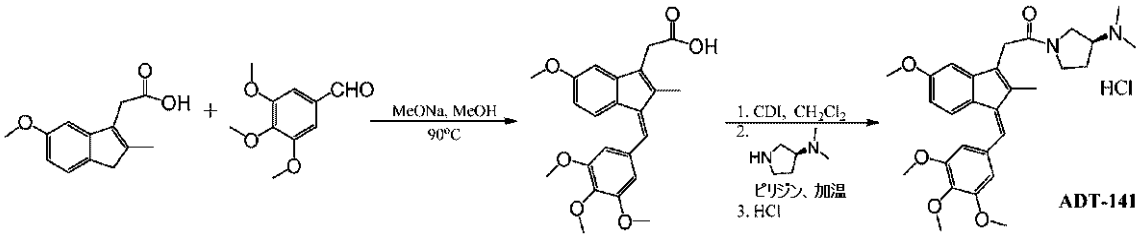
【化４０】



【０７１１】

化合物１４１の合成：

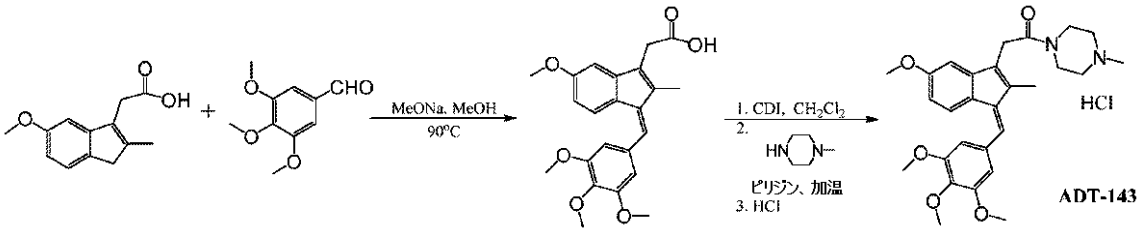
【化４１】



【０７１２】

化合物１４３の合成：

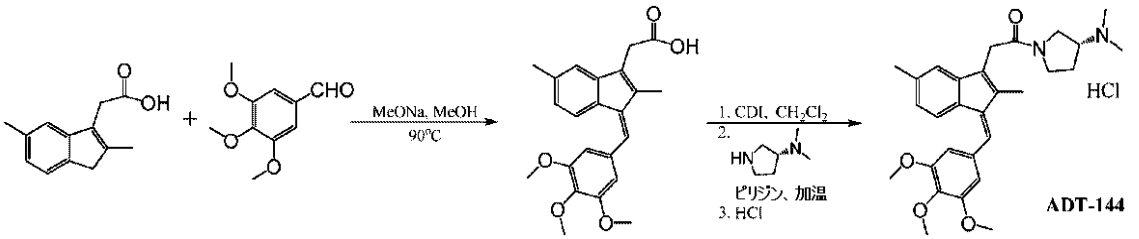
【化４２】



【０７１３】

化合物１４４の合成：

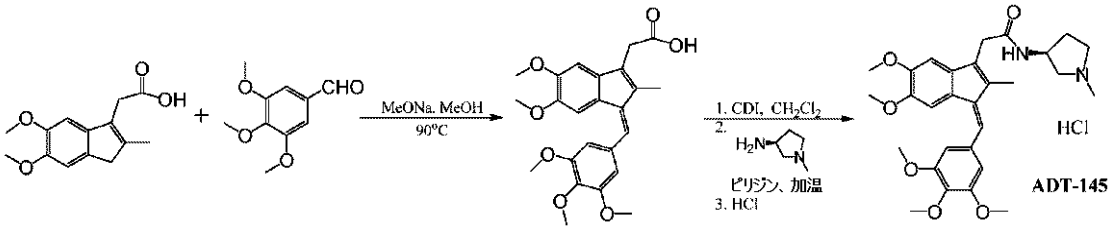
【化４３】



【０７１４】

化合物１４５の合成：

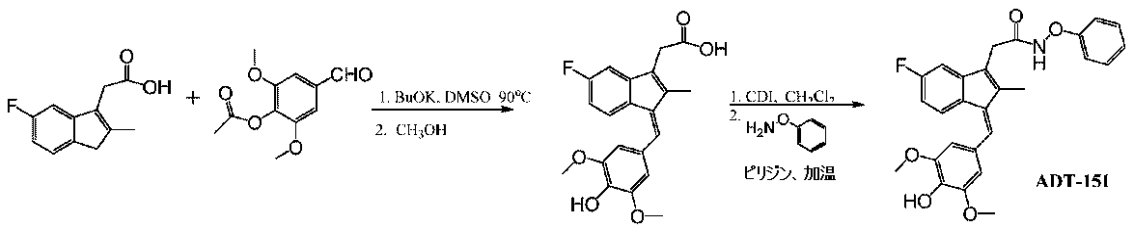
【化４４】



【０７１５】

化合物１５１の合成：

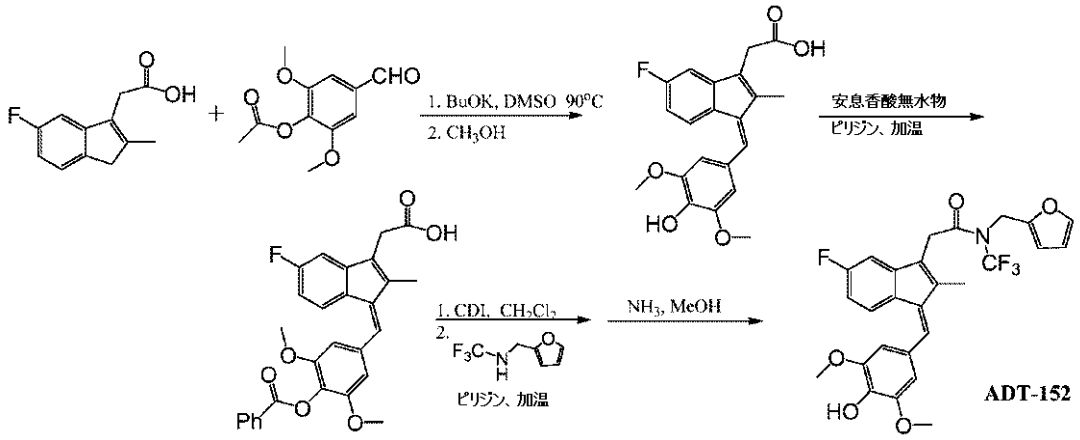
【化４５】



【０７１６】

化合物１５２の合成：

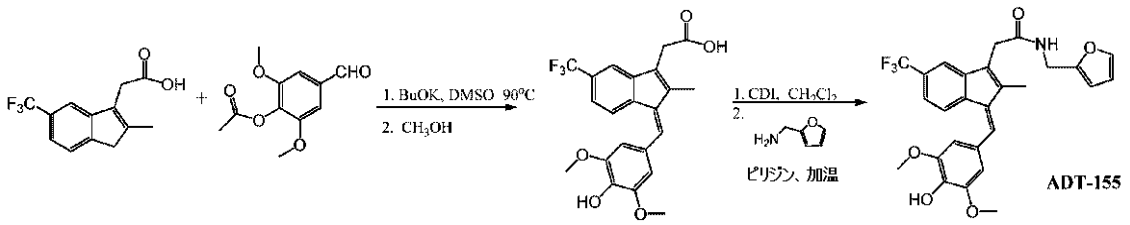
【化４６】



【０７１７】

化合物１５５の合成：

【化４７】



（実施例１３）

【０７１８】

この実施例は、アミド窒素上に水素置換基を持たない式ＩまたはＩＩの代表的な化合物（２１０）の合成を例示し；またこの実施例は、２１０のプロドラッグの例であるベンゾイルエステル誘導体化合物（２０９）も例示する。

【０７１９】

（Ａ）　（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）酢酸（３７０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、水酸化ナトリウム（１６０ｍｇ、４ｍｍｏｌ）、およびH_2O（１０ｍＬ）の撹拌混合物に、塩化ベンゾイル（１ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して添加した。反応混合物を２時間撹拌し、酸性化し、濾過し、沈殿物を温水２０ｍｌで抽出し、不溶性部分を酢酸エチル－ヘキサンから再結晶させて、（Ｚ）－２－（１－（４－（ベンゾイルオキシ）－３，５－ジメトキシベンジリデン）－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）酢酸を７０％の収率で得た。

【０７２０】

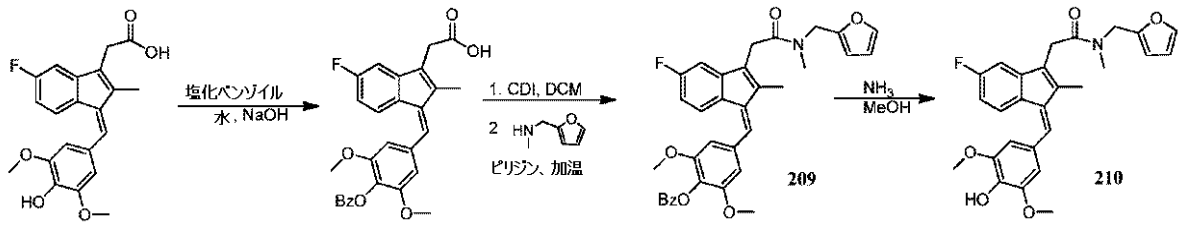
（Ｂ）　（Ｚ）－２－（１－（４－（ベンゾイルオキシ）－３，５－ジメトキシベンジリデン）－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）酢酸（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５ｍｌ）に溶かした撹拌溶液に、１，１’－カル

ボニルジイミダゾール（３８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を一度に添加し、その結果、CO_2ガスが発生した。溶液を２０分間撹拌し、次いでＮ－メチルフルフリルアミン（２８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）およびピリジン（３ｍｌ）を添加し、反応混合物を４５℃に３時間加熱した。溶媒を真空除去し、残留物をジクロロメタンで抽出し、次いで有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥した（無水$MgSO_4$）。濾過した有機層を真空蒸発させ、残留物をヘキサン－アセトン（１：１）で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物（２０９）を、ＥｔＯＡｃ－ヘキサンから、６５％の収率で黄色固体として再結晶させた。

【０７２１】

（Ｃ）　化合物２０９（３５ｍｇ）を、メタノール系アンモニア（１２ｍＬ、７Ｎ）に溶解し、一晩撹拌した。溶媒を真空蒸発させ、残留物を、ヘキサン－アセトン（１：１）で溶出することによってシリカカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物化合物（２１０）を、酢酸エチル－ヘキサンから黄色固体として再結晶させた（収率５５％）。

【化４８】



（実施例１４）

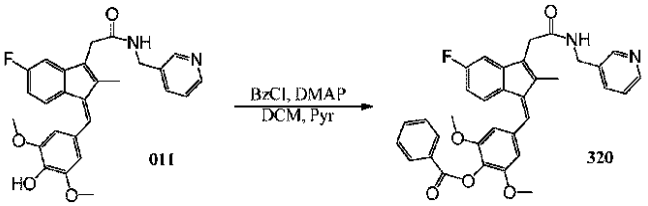
【０７２２】

この実施例は、式ＩまたはＩＩを有する様々な例示的なプロドラッグ化合物を作製するための、典型的な合成スキームを例示する。本発明の開示を前提として、当業者なら、本発明の式ＩまたはＩＩを有するある特定の所望のプロドラッグまたはその他の誘導体化合物を作製するために、以下に示されるようなスキームを必要に応じて使用しまたは適応させることができる。

【０７２３】

化合物３２０の合成：

【化４９】



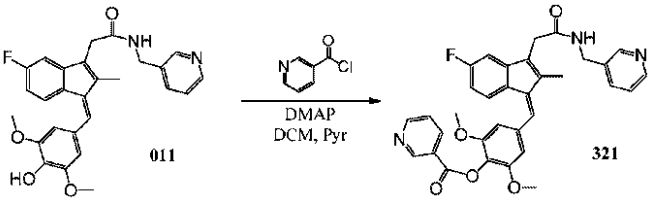
【０７２４】

化合物３２０で使用したようなスキームは、２１４、３０１、３３０、および３４０などの式ＩまたはＩＩを有するその他の例示的な化合物を作製するよう適合させることができる。

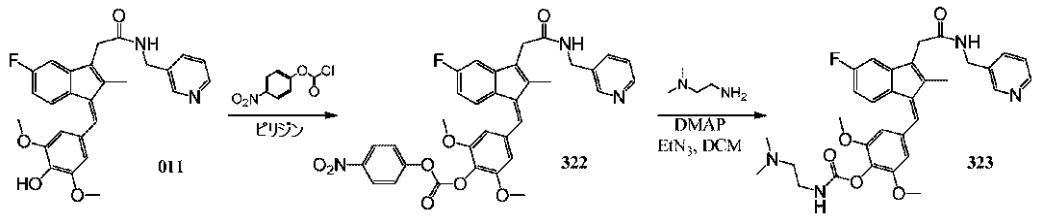
【０７２５】

化合物３２１の合成：

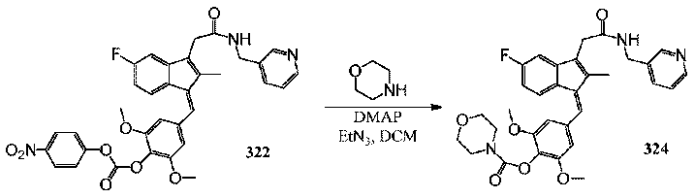
【化５０】



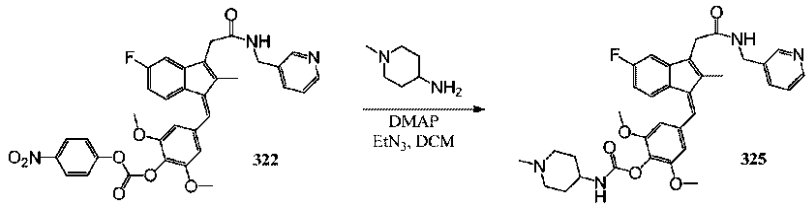
【０７２６】
化合物３２１で使用したようなスキームは、３０２、３１１、３３１、および３４１などの式ＩまたはＩＩを有するその他の例示的な化合物を作製するよう適合させることができる。
【０７２７】
化合物３２３の合成：
【化５１】



【０７２８】
化合物３２３で使用したようなスキームは、３００、３１２、３３２、３４２、３５０、３５２、３０３、３１３、３３３、および３４３などの式ＩまたはＩＩを有するその他の例示的な化合物を作製するよう適合させることができる。
【０７２９】
化合物３２４の合成：
【化５２】

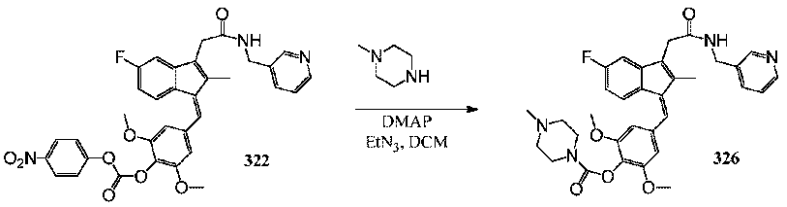


【０７３０】
化合物３２４で使用したようなスキームは、３０４、３１４、３３４、および３４４などの式ＩまたはＩＩを有するその他の例示的な化合物を作製するよう適合させることができる。
【０７３１】
化合物３２５の合成：
【化５３】



【０７３２】
化合物３２５で使用したようなスキームは、３０５、３１５、３３５、および３４５などの式ＩまたはＩＩを有するその他の例示的な化合物を作製するよう適合させることができる。
【０７３３】
化合物３２６の合成：

【化５４】

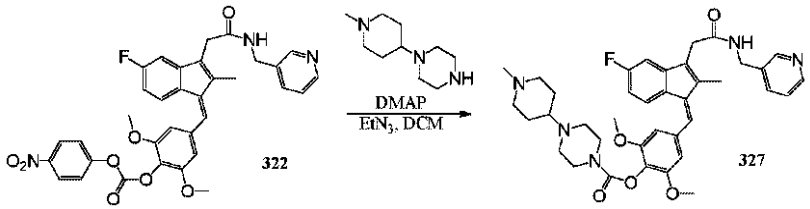


【０７３４】

化合物３２６で使用したようなスキームは、３０６、３１６、３３６、３４６、３５１、３５３、および３５５などの式ＩまたはＩＩを有するその他の例示的な化合物を作製するよう適合させることができる。

化合物３２７の合成：

【化５５】



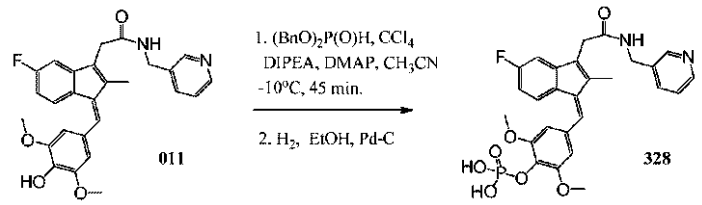
【０７３５】

化合物３２７で使用したようなスキームは、３０７、３１７、および３４７などの式ＩまたはＩＩを有するその他の例示的な化合物を作製するよう適合させることができる。

【０７３６】

化合物３２８の合成：

【化５６】



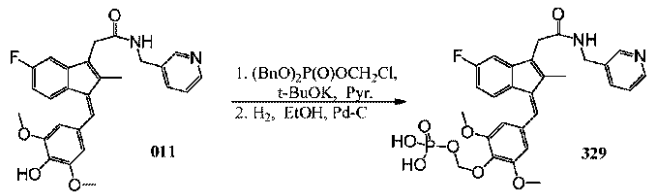
【０７３７】

化合物３２８で使用したようなスキームは、３０８、３１８、３３８、および３４８などの式ＩまたはＩＩを有するその他の例示的な化合物を作製するよう適合させることができる。

【０７３８】

化合物３２９の合成：

【化５７】



【０７３９】

化合物３２９で使用したようなスキームは、３０９、３１９、３３９、および３４９などの式ＩまたはＩＩを有するその他の例示的な化合物を作製するよう適合させることができる。

（実施例１５）

【０７４０】

この実施例は、本発明の追加の例示的な化合物、特に化合物０９５、０９６、および０９７の合成を例示する。

【０７４１】

（Ｚ）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－２－（１－（４－エトキシカルボニル－３，５－ジメトキシベンジリデン）－５－メトキシ－２－フルオ－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（０９５）の合成は、下記の通りである。３，４，５－トリメトキシベンズアルデヒドジメチルケタール（４ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（５ｍＬ）に溶かした溶液を、新たにカットされたナトリウム（０．００１２ｇ－原子）を無水ＴＨＦ（３０ｍＬ）に懸濁した懸濁液に、乾燥Ａｒ下で滴下して添加した。混合物を室温で２４時間撹拌し、次いで－４０℃に冷やした。クロロギ酸エチル（４．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ　３ｍＬに加えたものを、滴下して添加し、５時間撹拌し、その後、１ｍＬの水をゆっくり添加することによってクエンチした。混合物を酢酸２ｍＬで中和し、濃縮し、残留物を塩化メチレン（１００ｍＬ）に溶解し、水で洗浄し（５０ｍＬ×２）、濃縮した。残留物を、シリカゲル上で精製してアセトン／ヘキサンで溶出し、アセトン／ヘキサンから再結晶させて、３，５－ジメトキシル－４－メトキシカルボニル－ベンズアルデヒドジメチルケタールを無色の結晶として得、６Ｍ　ＨＣｌで処理して、３，５－ジメトキシル－４－メトキシカルボニル－ベンズアルデヒドを無色の固体として得た。このアルデヒド（０．６０ｇ）を、５－フルオロ－２－メチルインデニル－３－酢酸（０．５４ｇ）、およびナトリウムメトキシド（０．４２ｇ）を無水メタノール８ｍＬに加えたものと一緒に、マイクロ波合成機で８５℃で２時間処理した。混合物を、１５ｍＬのアセトンおよびエチルエーテル１５ｍｌを含有するビーカーに移し、沈殿物を収集し、酢酸で中和し、シリカゲル上で精製し、ヘキサンおよびアセトンで溶出し、アセトン／ヘキサンから再結晶させて、（Ｚ）－２－（５－フルオロ－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）酢酸を黄色固体（０．６２ｇ）として得た。この酸（１２０ｍｇ）およびカルボニルジイミダゾール（１００ｍｇ）を無水塩化メチレン６ｍＬに溶かした溶液を、３０分間撹拌し、次いでフルフリルアミン（１５０μＬ）を添加し、室温で２時間撹拌した。再結晶の後、１２６ｍｇの０９５を黄色固体として得た。

【０７４２】

（Ｚ）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）－Ｎ－（（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）アセトアミド（０９６）の合成は、下記の通りである。（Ｚ）－２－（５－メトキシ－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）酢酸（１２０ｍｇ）およびカルボニルジイミダゾール（１００ｍｇ）を無水塩化メチレン６ｍＬに溶かした溶液を、３０分間撹拌し、その後、１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチルアミン（５０μＬ）および無水ピリジン２ｍＬを添加した。反応溶液を５０℃で２時間撹拌し、水でクエンチし、塩化メチレン５０ｍＬで希釈し、水で洗浄し（２０ｍＬ×３）、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で精製し、アセトン／エチルエーテルから再結晶させて、４７ｍｇの０９６を黄色固体として得た。

【０７４３】

（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチル）－２－（５－メトキシ－２－メチル－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－１Ｈ－インデン－３－イル）アセトアミド（０９７）の合成は、下記の通りである。（Ｚ）－２－（５－メトキシ－１－（３，４，５－トリメトキシベンジリデン）－２－メチル－１Ｈ－インデン－３－イル）酢酸（１２０ｍｇ）およびカルボニルジイミダゾール（１００ｍｇ）を無水塩化メチレン６ｍＬに溶かした溶液を、３０分間撹拌し、その後、（１Ｈ－ピロール－２－イル）メチルアミン（５０μＬ）および無水ピリジン２ｍＬを添加した。反応溶液を５０℃で２時間撹拌し、水でクエンチし、塩化メチレン５０ｍＬで希釈し、水で洗浄し（２０ｍＬ×３）、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上で精製し、アセトン／エチルエーテルから再結晶させて、４７ｍｇの０９７を黄色固体として得た。

（実施例１６）

【０７４４】
この実施例は、式ＩまたはＩＩの既存の化合物のＲおよび／またはＲ$_0$で置換がなされる、式ＩまたはＩＩの医学的に有用な化合物の合成を例示する。この場合、例えば新しい置換基は、化合物００７のＲまたはＲ$_0$で導入される。００７（１２０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶かした－１５℃の溶液に、ＤＤＱ（３０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１２ｍｌ）のジクロロメタン溶液を、アルゴン下でゆっくり添加した。反応混合物を０～４℃で１０分間撹拌し、次いでヘキサンで希釈し、その後、シリカカラムクロマトグラフィーによりヘキサン－アセトン（１：１）で溶出した。主要な画分を、アセトン－ヘキサンから橙色の固体として再結晶させ、この材料５０ｍｇをエタノール（２ｍｌ）に溶解し、その後、ベンジルアミン（１８ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０１ｍＬ）を添加した。反応を８５℃で６時間撹拌し、溶媒を真空除去した。残留物を、ヘキサン－アセトン（１：１）および塩化メチレン－メタノールで溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、２０２を黄色固体として、全体収率４０％で得た。

【０７４５】
別の例示では、００７（１２０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶かした１５℃の溶液に、ＤＤＱ（３０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１２ｍｌ）のジクロロメタン溶液を、アルゴン下でゆっくり添加した。反応混合物を０～４℃で１０分間撹拌し、次いでヘキサンで希釈し、その後、シリカカラムクロマトグラフィーによりヘキサン－アセトン（１：１）で溶出した。橙色の固体をアセトン－ヘキサンから再結晶させ、この材料５０ｍｇをエタノール（２ｍｌ）に溶解し、その後、ピリジン－４－イルメタンアミン（２１ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を触媒量の酢酸（０．０１ｍＬ）と一緒に添加した。反応を、８５～９０℃で一晩加熱し、溶媒を真空除去した。残留物を、ヘキサン－アセトン（１：１．５）で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン－メタノールで溶出することによってさらに精製し、ジクロロメタンおよびヘキサンから再結晶させて、２０３を黄色として全体収率３５％で得た。

（実施例１７）

【０７４６】
表１は、本発明の例示的な化合物の構造を確認する^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを提示する。全てのスペクトルを、溶媒としてＤＭＳＯ－ｄ$_6$を使用して記録したが、例外として化合物０３０（ＤＭＳＯ中で不安定）に関してはＣＨＣｌ$_3$を使用し、また全ての化合物に関して４００ＭＨｚを使用したが、化合物０３０および０３２に関しては５００ＭＨｚを使用した。

【０７４７】

【表１－１】

表1. 本発明の例示的な化合物の ^{1}H-NMR データ

Cpd. No.	NMR (δ ppm)
002	8.603 (t br, 1H, J= 5.62Hz, CONH), 8.521(s, 1H, HCO), 7.550 (d, 1H, 7.57Hz, furanH), 7.549 (s, 1H, IndH), 7.383 (dd, 1H, J1=8.30 Hz, J2=5.37Hz, indH), 7.285 (s, 1H, furanH), 7.099 (dd, 1H, J1=9.68Hz, J2=2.20Hz, indH), 6.945 (s, 2H, PhH), 6.910 (s, 1H, =CH), 6.763 (m, 1H, furanH), 4.267 (d, 1H, J=5.61Hz, NCH_2), 3.767 (s, 6H, OCH_3), 3.460 (s, 2H, CH_2), 2.182 (s, 3H, CH_3)
006	8.714 (s br, 1H, OH), 8.549 (t, 1H, NH), 7.480 (d, 1H, J = 8.54Hz, FuranH), 7.071 (s, 1H, indH), 6.857 (d, 1H, J=7.08 Hz, indH), 6.833 (s, 2H, PhH), 6.48(d, 1H, indH), 6.371(m, 1H, furanH) , 6.122 (m, 1H, furanH), 6.175 (d, 1H, J=2.93 Hz, =CH), 4.261 (d, 2H, J = 5.37Hz, NCH_2), 3.745 (s, 6H, CH_3O), 3.707 (s, 3H, CH_3O), 3.429 (s, 2H, CH_2), 2.162 (s, 3H, CH_3)
007	8.792(s br, 1H, OH), 8.574 (t, 1H, J=5.62Hz, NH), 7.559 (d, 1H, J=4.88Hz, furanH), 7.233 (s, 1H, indH), 7.084 (dd, 1H, J1 = 9.22 Hz, J2 = 2.20 Hz, indH), 6.841(s, 2H, PhH), 6.752(1H, m, indH), 6.481(m, 1H, furanH), 6.322 (m, 1H, furanH), 6.205 (d, 1H, J=2.93 Hz, =CH), 4.264 (d, 2H, J =6.17Hz, NCH_2), 3.747 (s, 6H, MeO), 3.448 (s, 2H, $COCH_2$), 2.16 (s, 3H, CH_3)
008	8.68 (s br, 1H, OH), 8.556 (t, 1H, J=5.37Hz, NH), 7.539 (d, 1H, J=4.88Hz, furanH), 7.196 (s, 1H, indH), 7.088 (s, 1H, indH), 6.915 (s, 1H, =CH), 6.846 (s, 2H, PhH), 6.37 (m, 1H, furanH), 6.198 (d, 1H, J=2.93 Hz, furanH), 4.264 (d, 2H, J =5.38Hz, NCH_2), 3.752(s, 6H, OCH_3), 3.713 (s, 3H, OCH_3), 3.493 (s, 3H, OCH_3), 3.414 (s, 2H, $COCH_2$), 2.16 (s, 3H, CH_3)
012	9.335 (s br, 1H, OH), 8.541 (t br, 1H, J= 5.61Hz, CONH), 7.552 (d, 1H, J = 0.97Hz), 7.423 (d, 1H, J = 8.55Hz, PhH), 7.106 (d, 1H, J=1.72 Hz), 7.064 (s, 1H), 6.986 (dd, 1H, J1=8.30 Hz, J2 =1.47Hz,), 6.851 (s, 1H, PhH), 6.841(d, 1H, J=8.02Hz), 6.480 (d, 1H, J1=8.58 Hz, J2= 2.44Hz), 6.372 (dd, 1H, J1=2.93Hz, J2= 1.83 Hz), 6.197(d, 1H, J=2.69 Hz), 4.254(d, 2H, J = 5.62Hz, NCH_2), 3.748 (s, 3H, CH_3O), 3.703 (s, 3H, CH_3O), 3.424 (s, 2H, CH_2), 2.162 (s, 3H, CH_3)
018	10.575 (s br, 1H, NH), 9.740 (s br, 1H, OH), 8.342 (t br, 1H, J=5.37Hz, CONH), 7.332 (d, 1H, J=8.30Hz, indH), 7.108(s, 2H, PhH), 7.029 (s, 1H, IndH), 6.874 (d, 1H, J=2.27Hz, =CH)), 6.616 (m, 1H, PyrroH), 6.496(dd, 1H, J1=8.30Hz, J2=2.20Hz, IndH), 5.906 (dd, 1H, PyrroH), 5.871(s, 1H, PyrroH), 4.188 (d, 1H, J = 5.12Hz, CONH), 3.805 (s, 3H, OCH3), 3.703 (s, 3H, OCH3), 3.418 (s, 2H, CH2), 2.18 (s, 3H, CH3)
022	10.582 (s br, 1H, NH), 8.520 (s br, 1H, OH), 8.342 (t br, 1H, CONH), 7.820 (s, 1H, indH), 7.276 (d, 1H, J=8.30Hz, IndH), 6.995 (s, 2H, PhH), 6.889 (d, 1H, PyrroH), 6.620 (s, 1H, =CH), 6.519 (d, 1H, J =8.30Hz, IndH), 5.911 (d, 1H, PyrroH), 5.878 (d, 1H, PyrroH), 4.197 (d, 1H, J = 4.87Hz, CONH), 3.795 (s, 6H, OCH3), 3.706(s, 3H, OCH3), 3.438(s, 2H, CH2), 2.18 (s, 3H, CH3)

【表１－２】

030	($CDCl_3$, 500MHz) 7.4603 (d, 1H, J = 8.6Hz, IndH), 7.0755 (s, 1H, IndH). 6.7990 (s, 2H, PhH), 6.7051 (d, 1H, J = 2.3Hz, =CH), 6.57(dd, 1H, IndH), 5.97 (d, br, CONH), 4.51 (m, 1H, PyrrolinH), 3.9337(s, 3H, MeO), 3.8667(s, 6H, MeO), 3.7963(s, 3H, MeO), 3.5066(s, 2H, CH_2CO), 2.765 (m, 1H,, PyrrolinH), 2.4844(m, 1H, PyrrolinH), 2.479 (m, 1H, PyrrolinH), 2.2686 (s, 3H, NCH3), 2.260(m, 1H, PyrrolinH), 2.1770(s, 3H, CH3), 2.131 (m, 1H, PyrrolinH), 1.461 (m, 1H, PyrrolinH)
032	(500Hz), 9.89 (br, 1H, NH+Cl-), 8.189(d, br, 1H, J = 7.45Hz, CONH), 7.3759 (d, 1H, J = 8.6Hz, IndH), 7.0682 (s, 1H, IndH). 6.8174 (s, 2H, PhH), 6.8170 (s, 1H, =CH), 6.57(dd, 1H, J1=8.0Hz, J2=2.3Hz, IndH), 3.853(m, 1H, CH), 3.7346(s, 3H, MeO), 3.7048(s, 6H, MeO), 3.6936(s, 3H, MeO), 3.344(m, 1H, CH), 3.3693(s, 2H, CH_2CO), 2.80 (m, 1H, CH) , 2.7314 (s, 3H, NCH_3), 2.61 (m, 1H, CH), 2.1187 (s, 3H, CH_3), 1.8-1.9 (m, 2H, CH_2), 1.67 (m, 1H, CH) 1.35(m, 1H, CH)
095	8.86 (br t, 1H, CONH), 7.56 (d, 1H, furanH), 7.32 (dd, 1H, indH), 7.28 (s, 1H, =CH), 7.10 (dd, 1H, indH), 6.86 (s, 2H, PhH), 6.78 (td, 1H, indH), 6.38 (dd, 1H, furanH), 6.21 (d, 1H, furan), 4.26 (q, 2H, CH_2Me), 4.23 (d, 2H, CH_2N), 3.77 (s, 6H, CH_3O), 2.15 (s, 3H, CH_3), 1.26 (s, 3H, CH_3)
202	2.06 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 4.25 (s,1H), 4.37 (d, 2H), 6.14(d,1H, J = 3.0), 6.36 (m,1H), 6.74 (s,1H), 6.78 (m, 1H), 6.86 (s, 2H),7.18-7.36 (m,7H), 7.55 (1H), 8.53(1H)
203	2.06 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 4.25 (s,1H), 4.37 (d, 2H), 6.14(d,1H, J = 3.0), 6.36 (m,1H), 6.74 (s,1H), 6.78 (m, 1H), 6.86 (s, 2H),7.18-7.36 (m,7H), 7.55 (1H), 8.53(1H)

（実施例１８）

【０７４８】

この実施例は、本発明で用いられる細胞成長アッセイを例示する。そのようなアッセイで使用した細胞は、アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関（ＡＴＣＣ）から得られたＡ－５４９、ＨＴ－２９、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１、Ｃｏｌｏ－２０５、Ｃａｃｏ２、ＨＣＴ－１１６、ＳＷ－４８０、およびＤＬＤ－１ヒトがん細胞を含んでいた。ヒト腫瘍細胞を、５％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）が補われたＲＰＭＩ－１６４０成長培地中で、標準的な方法を使用して培養した。正常ラット腎臓（ＮＲＫ）およびＫｉ－Ｒａｓ形質転換ＮＲＫ細胞（Ｋ－ＮＲＫ）をＡＴＣＣから得、供給元の推奨事項に従って培養した。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ　ＡＴＰ細胞成長アッセイ試薬をＰｒｏｍｅｇａから得、製造業者のプロトコールに従って使用した。ＥＧＦＲ、Ｒａｆ、およびＭＥＫの阻害剤を、Ｓｅｌｌｅｃｋ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓから得た。細胞を、９６ウェルマイクロプレートにウェル当たり５，０００細胞の密度でまたは３８４ウェルプレートにウェル当たり１，２５０細胞の密度でプレーティングし、少なくとも４時間付着させた。試験化合物をジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解し、この標準原液を成長培地中でさらに希釈して、細胞培養物に添加した。試験化合物の連続希釈物を、０．２％の最終濃度を超えない等量のＤＭＳＯを含有する成長培地中で調製した。各化合物濃度を、細胞株当たり少なくとも３つの個別の試料で試験した。３日間の処理期間の終わりに、製造業者のプロトコールに従ってＡＴＰ濃度のバイオルミネセンスアッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ　ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ）を使用して、成長阻害を解析した。得られたルミネセンスを、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　Ｓｐｅｃｔｒａｍａｘ　Ｐａｒａｄｉｇｍマイクロプレートリーダーのルミネセンスカートリッジを使用して測定した。各試料についての相対的な成長阻害は、ビヒクルで処理した対照試料に関して得られた値と比較することによって決定した。成長阻害値を、４パラメータロジスティックフィットを使用するＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ５ソフトウェアでプロットして、IC_{50}値を得たが、これは化合物の成長阻害効力に該当するものである。

（実施例１９）

【０７４９】

式ＩおよびＩＩの選択された化合物を、実施例１５で記述した方法を使用して、腫瘍細胞成長阻害に関して最初にスクリーニングした。化合物１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３８、１３９、１４１、１４３、１４４、および１４５に関して測定したＨＴ－２９腫瘍細胞成長阻害IC_{50}値（マイクロモル濃度）は、それぞれ４．３、２．７、４．１、９．３、８．２、０．２６、３．０、０．４９、２．２、１．３、７．４、および１７．６であった。

（実施例２０）

【０７５０】

この実施例は、Ｒａｓ活性化状態を測定するために本発明の実施形態で使用したＲａｓ結合ドメインアッセイを例示する。細胞株におけるＲａｓの活性化状態を、活性Ｒａｓプルダウンおよび検出キット（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用してアッセイした。細胞株を、上述のように培養した。細胞を、非イオン性洗浄剤で破壊し、活性（ＧＴＰ結合）Ｒａｓを、セファロース結合ＧＳＴ－Ｒａｆ融合タンパク質による沈殿を介して、Ｒａｆに対するその親和性により単離した。次いで沈殿した活性Ｒａｓを、ポリアクリルアミドゲル電気泳動（ＰＡＧＥ）に供し、ニトロセルロース膜に転写した（ウェスタンブロット）。検出は、抗Ｒａｓマウス一次抗体および抗マウス－ホースラディッシュペルオキシダーゼコンジュゲート二次抗体を使用して実現した。全細胞溶解物の対になった試料を、全Ｒａｓタンパク質、ならびにゲルローディング対照、グリセルアルデヒド３－リン酸デヒドロゲナーゼ（ＧＡＰＤＨ）の発現レベルに関してウェスタンブロットにより解析した。得られたウェスタンブロットのデジタル準拠方式化学ルミネセンス撮像を、Ｓｙｎｇｅｎｅ　Ｇ：Ｂｏｘを使用して行った。各細胞株からのＲａｓ帯の強度および対応するＧＡＰＤＨ帯の強度を、ＮＩＨ　ＩｍａｇｅＪを使用して定量し、「相対Ｒａｓ活性化」として表した。

（実施例２１）

【０７５１】

この実施例は、野生型（ＷＴ）Ｒａｓと比較した、活性化または変異型Ｒａｓを有するがん細胞に対する、本発明の例示的な化合物の効果を例示する。化合物は、不活性Ｒａｓを持つ細胞と比較した、構造的に活性なＫ－Ｒａｓ発がん遺伝子を発現する細胞の成長を阻害するそれらの能力に関して、試験した。Ｋ－Ｒａｓ発がん遺伝子の突然変異が内在するＡ５４９肺がん細胞を、化合物で３日間処理した。表２に示されるように、化合物のIC_{50}値は、変異型Ｒａｓを持つ細胞において１ｎＭ未満から５９００ｎＭ以上に及んだ。対照的に、これらの化合物を、野生型Ｒａｓタンパク質（ＨＴ２９）を有する結腸がん細胞の成長を阻害するそれらの能力に関して試験した場合、これらの化合物の効力は著しく低く、IC_{50}値は２８０ｎＭから８０００ｎＭ以上に及んだ。変異型または活性化Ｒａｓを持つ細胞（Ａ５４９）の場合の効力に対する、活性化Ｒａｓが欠乏している細胞（ＨＴ－２９）の成長を阻害する所与の化合物の効力（IC_{50}）の比は、Ｒａｓ変異体含有細胞に関する選択性を実証する。

【０７５２】

【表２】

表2. 変異型Rasを持つ細胞の成長阻害

Cpd #	A549 (Ras 活性化) IC_{50} (nM)	HT-29 (WT Ras) IC_{50} (nM)	選択性 HT-29/A549
001	716	6,280	9
006	11	8,130	739
007	0.86	280	326
008	167	1,540	9
012	170	900	5
013	300	730	2
014	110	500	5

（実施例２２）

【０７５３】

この実施例は、種々の結腸直腸がん細胞におけるＲａｓ活性化のレベルを例示する。特に、ヒト結腸直腸がん細胞株のパネルは、活性化Ｒａｓを持つ細胞に関する化合物の選択性についてさらに記述されるように、選択した。パネル内の細胞株の３種は、ｒａｓ変異が内在していることが報告されている：ＨＣＴ－１１６、ＤＬＤ－１、およびＳＷ－４８０（ＳｔｏｎｅｍａｎおよびＭｏｒｒｉｓ、Ｃｌｉｎ Ｍｏｌ Ｐａｔｈｏｌ、４８巻、Ｍ３２６～３３２（１９９５年））。細胞株の３種は、野生型Ｒａｓ：ＨＴ－２９、Ｃａｃｏ－２、およびＣｏｌｏ－２０５を発現することが報告された（ＳｔｏｎｅｍａｎおよびＭｏｒｒｉｓ、前掲；Ｓｈｉｒａｓａｗａら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２６０巻、８５～８８頁（１９９３年））。細胞株内のＲａｓの活性化状態を、活性Ｒａｓプルダウンおよび検出キットを使用してアッセイした。Ｒａｓ帯とＧＡＰＤＨ帯との強度の比は、図４の各レーンの上方に提示される相対Ｒａｓ活性化として表した。この実験は、Ｒａｓ活性化のレベルがＨＣＴ－１１６＞ＤＬＤ－１　ＳＷ－４８０＞Ｃａｃｏ２＞ＨＴ－２９＞Ｃｏｌｏ２０５であることを実証した。

（実施例２３）

【０７５４】

この実施例は、活性化Ｒａｓまたは野生型Ｒａｓを構造的に含有する結腸直腸細胞株での選択的成長阻害を例示する。化合物の成長阻害活性を、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏアッセイを使用して試験した。細胞を、３８４ウェルプレートに播き、付着させ、次いで化合物の１０倍連続希釈物について試験した。各濃度を、細胞株当たり少なくとも３つの個別の試料で試験した。表３に示されるように、化合物の効力は、Ｒａｓ活性化を持つ細胞での１ｎＭ未満から、ＷＴ　Ｒａｓを持つ細胞での１３００ｎＭ超にまで及んだ。活性化Ｒａｓを有する細胞（ＳＷ－４８０）の場合の効力に対する、野生型Ｒａｓを有する細胞（Ｃａｃｏ－２）の成長を阻害する所与の化合物の効力（$ＩＣ_{５０}$）の比は、Ｒａｓ変異体含有細胞に関する選択性を実証する。

【０７５５】

【表３】

表3. 結腸直腸がん細胞株のパネルにおける、活性Rasに関する選択的成長阻害

Cpd #	SW-480 (Ras 活性化) IC_{50} (nM)	Caco-2 (WT Ras) IC_{50} (nM)	選択性 Caco-2/SW-480
001	435	1,100	3
006	2.85	428	150
007	0.37	1.97	5
008	139	1,330	10

（実施例２４）

【０７５６】

この実施例は、これらの化合物に対する感受性と、Ｒａｓ活性化状態との間の相関関係を例示する。４種の過活性化合物のＩＣ５０値の対数を、グラフのｙ軸上にプロットし、Ｒａｓ活性化（例えば、実施例８に記載されている）の相対レベルの対数を、ｘ軸上にプロットした。得られた座標の線形回帰解析は、ＨＣＴ－１１６、ＤＬＤ－１、およびＳＷ－４８０細胞にはＲａｓ変異が内在しており、一方で：ＨＴ－２９、Ｃａｃｏ－２、およびＣｏｌｏ－２０５は野生型Ｒａｓを発現する、図６Ａ～６Ｆに示されるように、Ｒａｓ活性化と細胞株の感受性との間の統計的に有意な逆相関を実証する。相関係数（r^2）は、プロットのそれぞれで提示される。

（実施例２５）

【０７５７】

この実施例は、本発明の例示的な化合物に関する選択性の値を決定するための、極めて多様なＲａｓ活性化状態を持つ、十分確立されたヒト結腸腫瘍細胞株の使用を例示する。この実施例でこのように用いられた細胞株は、ＨＣＴ－１１６、変異型Ｒａｓを発現する高度Ｒａｓ駆動性株、およびＨＴ－２９、野生型、非変異型Ｒａｓを発現する非Ｒａｓ駆動性株であった。細胞を、９６ウェルプレートに５０００細胞／ウェルでプレーティングし、生存可能な細胞の数を、Ｃｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ Ｇｌｏ ＡＴＰルミネセンスアッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して測定した。図６Ａ～６Ｆは、それぞれ例示的な化合物００６、００７、０１９、０２９、００２、および０２２に関するこれらの研究の結果を示す。前述の化合物に関して計算されたＨＴ－２９／ＨＣＴ－１１６選択性の値は、それぞれ１４２、２９０、１８５、３５、１１６、および１１７であった。これらの選択性の値は、活性化Ｒａｓを持つ細胞（ＨＣＴ－１１６）の場合の効力に対して、活性化Ｒａｓが欠乏している細胞（ＨＣＴ－２９）の成長を阻害する、各化合物の効力（ＩＣ５０）の比であり、Ｒａｓ変異体含有細胞に関する選択性を実証する。類似の結果が、図６Ｇから６Ｊに図示されるように化合物２０２および２０３に関して見出された。

【０７５８】

この実施例は、ＨＴ－２９またはＳＷ－４８０などの個々の細胞株を用いる従来技術の研究（例えば、米国特許第６，０６３，８１８号および第６，１２１，３２１号）が、Ｒａｓ指向性医学的処置または予防に有用なＲａｓ選択的活性を持つ化合物を、明らかにできていなかったことをさらに示す。腫瘍細胞成長阻害の比較アッセイで、高活性または変異Ｒａｓを有する少なくとも１種または複数の細胞株（例えば、ＨＣＴ－１１６および／

またはＳＷ－４８０）と同時に、正常な非変異型Ｒａｓを有する細胞株（例えば、ＨＴ－２９）を用いることは、Ｒａｓ選択性を実証するのに、および本発明で開示された新規な方法に必要なＲａｓ阻害性化合物の選択を可能にするのに必要である。

（実施例２６）

【０７５９】

この実施例は、本発明の化合物ではない公知のＲａｓ経路阻害剤による非選択的成長阻害を例示する。特に、Ｒａｓシグナル伝達経路において活性な、市販されている化合物の成長阻害活性を、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏアッセイを使用して細胞株の同じパネルで試験した。細胞を３８４ウェルプレートに播き、付着させた。化合物の１０倍連続希釈物を試験した。各化合物濃度を、細胞株当たり少なくとも３つの個別の試料で試験した。以下の表４に示されるように、ＥＧＦ受容体阻害剤化合物の効力は、４μＭから２０μＭ超に及び、Ｒａｓ活性化に関する選択性のパターンはなかった。同様に、Ｃ－Ｒａｆ阻害剤、ＧＷ５０７４は、活性化Ｒａｓを発現する細胞株に関する選択性を示さなかった。試験したＢ－Ｒａｆ阻害剤は、一般に低マイクロモル濃度範囲で活性であるが、最低レベルの活性Ｒａｓを有するＣｏｌｏ－２０５細胞ではさらに著しく強力であった。ＭＥＫ阻害剤、セルメチニブ（Ｓｅｌｕｍｅｔｉｎｉｂ）も、ＣＯＬＯ－２０５およびＨＴ－２９細胞株に対して最も強力であり、どちらかと言えば本発明の化合物と比較して不活性Ｒａｓに対して「可逆的」選択性を示した。

【０７６０】

【表４】

表4. 公知のRas経路阻害剤による非Ras選択的成長阻害

化合物	標的	HCT-116 IC_{50} (nM)	DLD-1 IC_{50} (nM)	SW-480 IC_{50} (nM)	Caco-2 IC_{50} (nM)	HT-29 IC_{50} (nM)	COLO-205 IC_{50} (nM)
ゲフィチニブ	EGFR	12,600	7,550	8,630	8,920	6,370	8,200
GW5074	C-Raf	15,800	7,750	8,070	>20,000	19,100	7,100
GDC0879	B-Raf	8,140	7,640	>20,000	>20,000	23,600	75.8
ベムラフェニブ	B-Raf	5,990	5,620	6,860	5,200	5,100	151
セルメチニブ	MEK	4,110	20,400	>20,000	>20,000	854	4.60

【０７６１】

まとめると、これらのデータは、本発明の化合物の活性化Ｒａｓ選択的成長阻害活性を実証する。これは、活性化Ｒａｓが欠乏している細胞に関して選択性を示さないまたは選択性を示す、Ｒａｓシグナル伝達カスケード内でのタンパク質の、現行の臨床的に使用されている阻害剤とは対照的である。

（実施例２７）

【０７６２】

この実施例は、本発明の化合物による、哺乳類患者の処置を例示する。化合物０３０（特に、そのＳ－鏡像異性体）の抗腫瘍活性を、ヒトＡ５４９肺腺がん細胞を利用して、肺がんの同所性マウスモデルで評価した。毒性および効力は、体重増加に対する処置の効果を決定することによって、および剖検観察によって評価した。生きたマウスでの腫瘍成長に対する処置の効果も、Ｉｎ　Ｖｉｖｏ撮像システム（ＩＶＩＳ）を使用してルシフェラーゼ発現ベクターを含有するように操作されたヒトＡ５４９肺腺がん細胞で測定した。簡単に言うと、メス胸腺欠損ヌード－Ｆｏｘｎｌ^{nu}マウス、６～７週齢を、無作為に２つの群に分け、これらをビヒクル（Ｍａａｌｏｘ（登録商標））または化合物０３０（１００ｍｇ／ｋｇ）のいずれかで処置した。各群は、１５匹のマウスを含有しており、そのうちの１０匹には非ルシフェラーゼＡ５４９細胞を移植し、５匹にはルシフェラーゼＡ５４９細胞を移植した。処置を、腫瘍細胞を移植する５日前に開始し、両方の群に経胃強制給

餌によって１日２回投与した。腫瘍細胞移植のため、培養したルシフェラーゼまたは非ルシフェラーゼヒトＡ５４９肺腫瘍細胞を収集し、最終濃度０．２５０ｍｇ／ｍＬで等体積のマトリゲルと混合した。マウスを秤量し、麻酔をかけ、肩甲骨の下縁の直下にある下部肋骨線の上方約１．５ｃｍで、皮膚の側方背線上にマークをつけた。永続的に取着された２８Ｇ針を持つ、予備冷却した０．５ｍＬのインスリン注射器に、１００万個の細胞を含有する細胞懸濁液７５マイクロリットルを注入し、約５ｍｍの深さまでマークに挿入した。体重を週に２回測定し、ＩＶＩＳ撮像を週に１回行った。化合物０３０で処置したマウスの全ては実験の継続期間中生存し、一方、ビヒクルの群の１匹のマウスは死亡した。

【０７６３】

図７Ａは、実験の継続期間中の、体重に対する処置の効果を示す。ビヒクルの群で処置したマウスに対し、化合物０３０で処置したマウスは高い体重増加を示し、化合物が明らかに有毒ではないこと、および０３０で処置したマウスはビヒクルのみで処置したマウスと比較してより良好な健康状態にあることを実証した。図７Ｂは、剖検でのグレード分類の結果を示し、０３０で処置した１０匹のマウスのうち２匹は肺または胸腔に腫瘍がなく、１０匹のうち７匹は肺に腫瘍がないが胸腔に腫瘍を有し、１匹は、肺および胸腔内に腫瘍があることを示した。比較によれば、ビヒクルで処置した１０匹のマウスのうち９匹は、肺および胸腔に腫瘍を示し、胸水を有する２匹も含まれた。図７Ｃは、ルミネセンスにより測定した、実験の継続期間中の、生きたマウスでの腫瘍成長に対する化合物０３０による処置の効果を示す。

（実施例２８）

【０７６４】

遺伝子操作された同質遺伝子腫瘍細胞株を用いる調査について記述するこの実施例は、本発明の例示的な化合物のＲａｓ選択性の確認を示す。ある研究では、ヒト結腸ＨＴ２９腫瘍細胞に、レトロウイルス変異体Ｈ－Ｒａｓ－Ｇ１２Ｖ（Ｈ－Ｒａｓ^{m}）またはレトロウイルス対照（Ｒｅｔｒｏ）をトランスフェクトし、安定なクローンをプロマイシンにより選択した。親株（Ｐａｒ）を含む細胞株を、化合物００７（ＡＤＴ－００７）で７２時間処理し、生存可能な細胞の数を、Ｃｅｌｌ　ＴｉｔｅｒＧｌｏアッセイを使用して測定した。Ｒａｓプルダウンは、細胞抽出の後にＧＳＴ－ＲＢＤ－Ｃ－Ｒａｆキット（ＴｈｅｒｍｏＳｃｉ）で行い、活性ＧＴＰ－Ｒａｓの量に関してウェスタンブロット上でＲａｓ抗体により検出した。これらの細胞抽出の中での全体のＲａｓレベルを、同じＲａｓ抗体によって検出した。図８Ａに示される結果は、活性化Ｒａｓがトランスフェクトされた細胞が、それぞれの対照細胞よりも、試験薬（００７）に対して高感受性であったことを実証する。別の研究では、ヒト肺Ｈ３２２腫瘍細胞に、レトロウイルス変異体Ｈ－Ｒａｓ－Ｇ１２Ｖ（Ｈ－Ｒａｓ^{m}）またはレトロウイルス対照（Ｒｅｔｒｏ）を安定してトランスフェクトした。親株（Ｐａｒ）を含む細胞株を、化合物００７（ＡＤＴ－００７）で７２時間処理し、生存する細胞の数を、Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏアッセイを使用して測定した。Ｒａｓプルダウンは、細胞抽出の後にＧＳＴ－ＲＢＤ－Ｃ－Ｒａｆキット（ＴｈｅｒｍｏＳｃｉ）で行い、活性ＧＴＰ－Ｒａｓの量に関してウェスタンブロット上でＲａｓ抗体により検出した。これらの細胞抽出の中での全体のＲａｓレベルを、同じＲａｓ抗体により検出した。図８Ｂに示される結果は、活性化Ｒａｓがトランスフェクトされた細胞が、それぞれの対照細胞よりも、試験薬（００７）に対して高感受性であったことを実証する。

（実施例２９）

【０７６５】

この実施例は、本発明の代表的なＲａｓ阻害性化合物が、高親和性で、活性化Ｒａｓと直接相互作用して、正常な結合パートナーとのＲａｓ相互作用を破壊したことを例示する。特に、この研究は、化合物００７（ＡＤＴ－００７）および化合物００６（ＡＤＴ－００６）によるＲａｓ－Ｒａｆ結合の破壊を示す（図９）。Ｒａｆプルダウンアッセイを使用した、Ｒａｓ阻害剤での処置によるＲａｆに対するＲａｓ結合の阻害研究は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで、細胞溶解物中（図９、上部パネル）または無傷の細胞中（図９、下部パネル

）で実行した。ｉｎ　ｖｉｔｒｏの実験のため、活性化（変異型）Ｈ－Ｒａｓをトランスフェクトしたヒト$H322$肺腫瘍細胞からの全細胞溶解物を、指定された濃度の００７または００６で、室温で３０分間インキュベートした。ＧＴＰ結合（活性）Ｒａｓを、ＧＳＴ－Ｒａｆ１－ＲＢＤ／ＧＳＨセファロース（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で沈殿させ、ウェスタンブロットにより検出した。ブロットよりも下の数値は、デンシトメトリーによるＲａｓタンパク質の定量を示す。陽性対照として、溶解物を５ｍＭ　ＧＤＰとインキュベートして、Ｒａｓを失活させた。無傷の細胞を巻き込む実験では、Ｒａｆプルダウンアッセイの前に無傷の$H322$肺腫瘍細胞を００７と共に３７℃で１時間インキュベートしたこと以外、上述のものと同じ方法を使用した。

（実施例３０）

【０７６６】

この実施例は、本発明で使用される代表的な化合物を処置的なまたは予防的な用量で投与することで、経時的な動物の体重増加によって評価したときにｉｎ　ｖｉｖｏでの動物毒性の形跡をもたらさなかったことを示す。メス胸腺欠損ヌード－Ｆｏｘｎｌ^{nu}マウス、６～７週齢を、Ｈａｒｌａｎから購入し、１週間順化させた。マウスは、実験の継続期間中、水および食物に自由に接触できた。ＨＣＴ－１１６細胞を、最適な条件下（ＲＰＭＩ培地、５％ウシ胎児血清、抗生剤、グルタメート、５％CO_2および３６℃）で培養した。接種当日、細胞を、７０～８０％集密なフラスコから収集した。マウスには、右側腹部に5×10^6細胞／１００μＬで、左側腹部に10×10^6細胞／１００μＬで接種した。化合物００６、０１１、および０１９（図１０では、それぞれＡＤＴ－００６、ＡＤＴ－０１１、およびＡＤＴ－０１９とされた）を、５ｍｇ／ｋｇの投薬量で１４日間にわたり、腹腔内注射によって１日２回投与した。化合物００７（図１０ではＡＤＴ－００７とされた）は、投薬量が２．５ｍｇ／ｋｇであること以外、類似の手法で投与した。全ての化合物に関するビヒクルは、エタノール、ポリエチレングリコール－３００、および水を、５：７５：２０の比で含有していた。処置前のマウスの体重に対する、ビヒクル単独でまたはビヒクルおよび試験化合物で処置したマウスの体重変化パーセントを示す。体重の変化なしを、１００％として示す。誤差棒は、平均の標準誤差を表す。実験初期には動物の体重にいくらか少しの差があったが、薬物で処置した動物の体重は、実験の継続期間中に対照と統計的に区別ができず、例えあったとしても、通常なら有意な体重変化として表れ得る試験薬のいずれかのごく僅かな毒性効果しかないことを示している。

（実施例３１）

【０７６７】

この実施例は、本発明の例示的なＲａｓ阻害性化合物による、ｉｎ　ｖｉｖｏでの代表的なＲａｓ駆動性腫瘍の効力ある処置的抗腫瘍処置（図１１Ａ～Ｄ）を例示する。メス胸腺欠損ヌード－Ｆｏｘｎｌ^{nu}マウス、６～７週齢を、Ｈａｒｌａｎから購入し、１週間順化させた。マウスは、実験の継続期間中、水および食物に自由に接触できた。ＨＣＴ－１１６細胞を、最適な条件下（ＲＰＭＩ培地、５％ウシ胎児血清、抗生剤、グルタメート、５％CO_2および３６℃）で培養した。接種当日、細胞を、７０～８０％集密なフラスコから収集した。マウスには、右側腹部に5×10^6細胞／１００μＬで接種した。処置を、腫瘍が平均サイズ$50mm^3$に到達したら開始した。化合物００６、０１１、および０１９（図１１Ａ、１１Ｃ、および１１Ｄでは、それぞれＡＤＴ－００６、ＡＤＴ－０１１、およびＡＤＴ－０１９とされた）を、５ｍｇ／ｋｇの投薬量で１４日間にわたり、腹腔内注射によって１日２回投与した。化合物００７（図１１ＢではＡＤＴ－００７とされた）は、投薬量が２．５ｍｇ／ｋｇであること以外、類似の手法で投与した。全ての化合物に関するビヒクルは、エタノール、ポリエチレングリコール－３００、および水を、５：７５：２０の比で含有していた。誤差棒は、各点での平均の標準誤差を表し、分散分析は、薬物で処置した動物対ビヒクルのみの対照動物の成長曲線が、統計的に非常に異なることを示した。即ち、図１１Ａ～Ｄに示される結果は、４種の化合物全てが腫瘍成長を大幅に抑制したことを実証し；実際にこの研究では、各薬物処置群において多数の「治癒」が存在した（即ち、実験の終わりに、肉眼で見える腫瘍が動物から完全に消えた）。結果

が図１１Ｅ～Ｈに示される別の研究は、「治療的」プロトコールではなく「予防」プロトコールを用いた。メス胸腺欠損ヌード－Ｆｏｘｎｌ^{nu}マウス、６～７週齢を、Ｈａｒｌａｎから購入し、１週間順化させた。マウスは、実験の継続期間中、水および食物に自由に接触できた。ＨＣＴ－１１６細胞を、最適な条件下（ＲＰＭＩ培地、５％ウシ胎児血清、抗生剤、グルタメート、５％CO_2および３６℃）で培養した。接種当日、細胞を、７０～８０％集密なフラスコから収集した。マウスには、左側腹部に１０×１０^{6}細胞／１００μＬで接種し、処置を、腫瘍移植後のある１日に開始した。化合物００６、０１１、および０１９（図１１Ｅ、１１Ｇ、および１１Ｈでは、それぞれＡＤＴ－００６、ＡＤＴ－０１１、およびＡＤＴ－０１９とされた）を、５ｍｇ／ｋｇの投薬量で１４日間にわたり、腹腔内注射によって１日２回投与した。化合物００７（図１１ＦではＡＤＴ－００７とされた）は、投薬量が２．５ｍｇ／ｋｇであること以外、類似の手法で投与した。全ての化合物に関するビヒクルは、エタノール、ポリエチレングリコール－３００、および水を、５：７５：２０の比で含有していた。処置を、腫瘍移植後のある１日に開始した。誤差棒は、各点での平均の標準誤差を表し、Ｐ値は分散分析から誘導され、薬物で処置した動物対ビヒクルのみの対照動物の成長曲線は、統計的に非常に異なることを示した。即ち、図１１Ｅ～Ｈに示される結果は、４種の化合物全てが腫瘍成長を大幅に抑制したことを実証する。

【０７６８】

本明細書に引用される刊行物、特許出願、および特許を含む全ての参考文献は、各参考文献が参照により組み込まれることが個々におよび具体的に示されるかのように、かつその全体が本明細書に記述されるかのように、同じ程度まで、参照により本明細書に組み込まれる。

【０７６９】

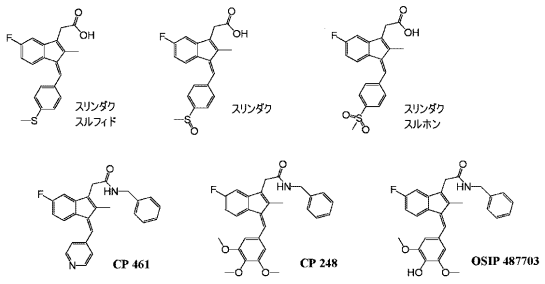
本発明を記述する文脈において（特に、以下の特許請求の範囲の文脈において）、「ａ」および「ａｎ」および「ｔｈｅ」および「少なくとも１つ」および類似の指示対象用語の使用は、他に本明細書で指示しない限りまたは文脈によって明らかに否定されない限り、単数形および複数形の両方を包含すると解釈される。１つまたは複数の項目のリストに続く「少なくとも１つ」という用語の使用（例えば、「ＡおよびＢのうちの少なくとも１つ」）は、他に本明細書で示さない限りまたは文脈によって明らかに否定されない限り、列挙された項目（ＡまたはＢ）から選択される１つの項目、あるいは列挙された項目のうちの２つまたはそれ超の任意の組合せ（ＡおよびＢ）を意味すると解釈される。「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「有する」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、および「含有する」という用語は、他に記述しない限り、開放型用語と解釈される（即ち、「含むが限定されない」ことを意味する）。本明細書での値の範囲の列挙は、本明細書で他に指示しない限り、その範囲内に包含される各個別の値を個々に指す簡略的な方法として単に役立つものとし、個別の値のそれぞれは、本明細書に個々に列挙されたかのよう明細書に組み込まれる。本明細書に記載されている全ての方法は、本明細書に他に示さない限りまたは文脈によって明らかに否定されない限り、任意の適切な順序で行うことができる。本明細書で提供される、任意のおよび全ての実施例、または例示的な言語（例えば「など」）の使用は、他に請求しない限り、単に本発明をより良く照らすものとし、本発明の範囲に制限を課さない。明細書中の言語は、本発明の実施に不可欠であるような任意の非請求要素を示すと解釈すべきでない。

【０７７０】

本発明の好ましい実施形態は、本発明を実施するために本発明者らに公知の最良の形態も含めて本明細書に記載されている。それらの好ましい実施形態の変形例は、前述の記述を読むことによって当業者に明らかにすることができる。本発明者らは、当業者がそのような変形例を適宜用いることを期待し、本発明者らは、本発明に関し、本明細書に特に記載されている以外の手法で実施されることを意図する。したがって本発明は、適用可能な規則によって許可されるように、本明細書に添付される特許請求の範囲に列挙される対象の全ての修正例および均等物を含む。さらに、その全ての可能性ある変形例での上述の要

素の任意の組合せは、他に本明細書で指示しない限りまたは文脈によって他に明らかに否定されない限り、本発明に包含される。

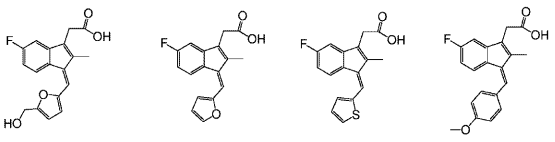
【図１】



従来技術

FIG. 1

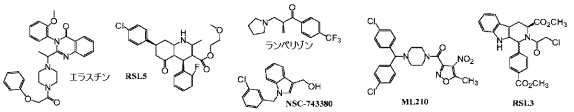
【図２】



従来技術

FIG. 2

【図３】



従来技術

FIG. 3

【図４】

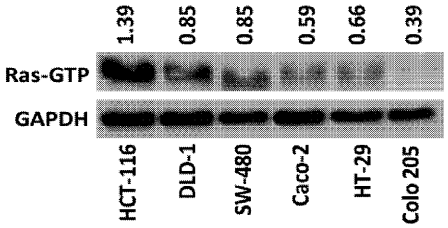


FIG. 4

【図５Ａ】

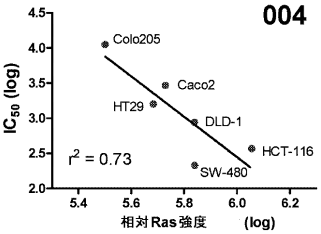


FIG. 5A

【図５Ｂ】

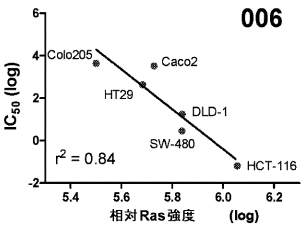


FIG. 5B

【図５Ｃ】

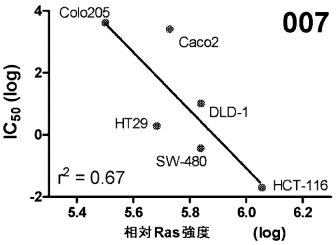


FIG. 5C

【図５Ｄ】

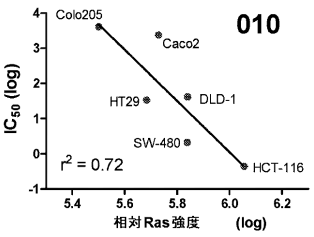


FIG. 5D

【図６Ａ】

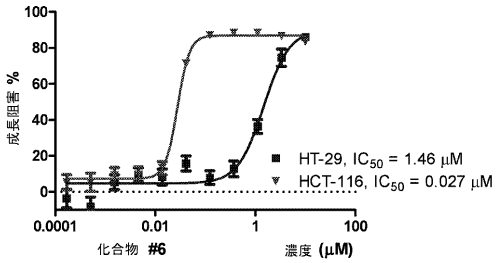


FIG. 6A

【図６Ｂ】

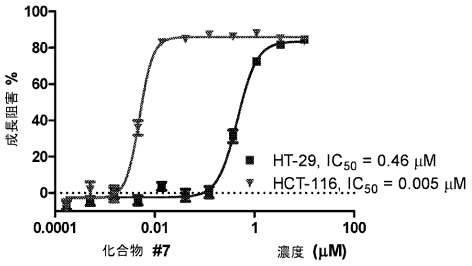


FIG. 6B

【図６Ｃ】

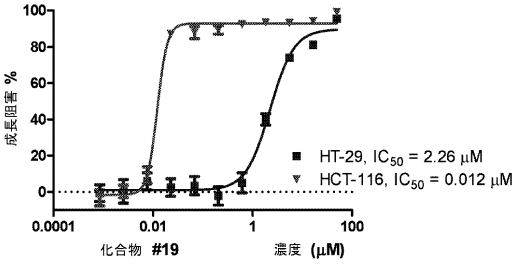


FIG. 6C

【図６Ｄ】

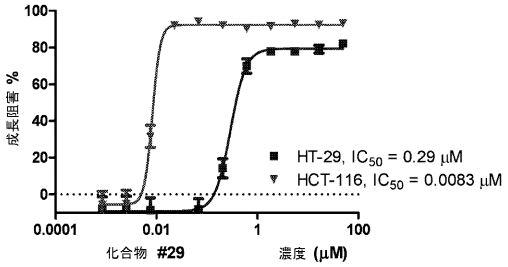


FIG. 6D

【図６Ｅ】

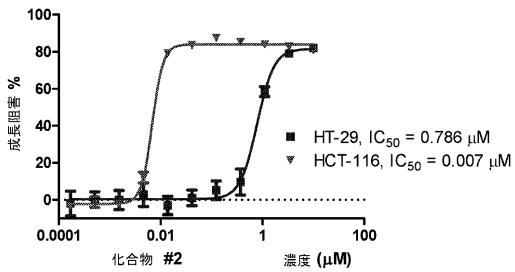


FIG. 6E

【図６Ｆ】

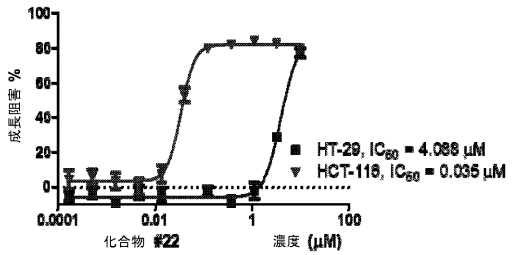


FIG. 6F

【図６Ｇ】

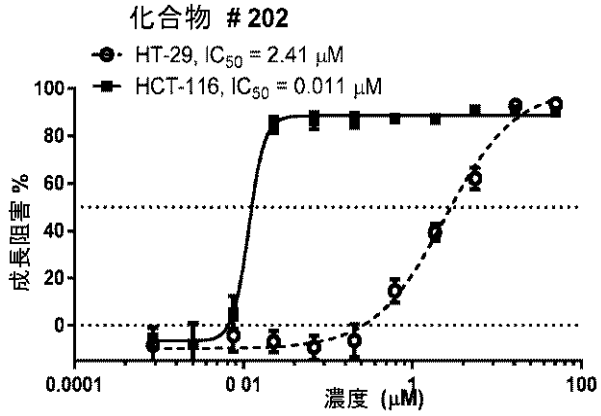


FIG. 6G

【図６Ｈ】

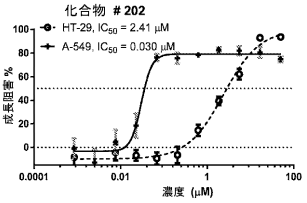


FIG. 6H

【図６Ｉ】

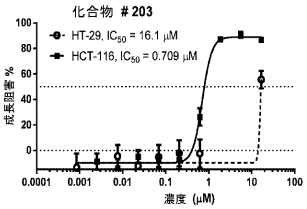


FIG. 6I

【図６Ｊ】

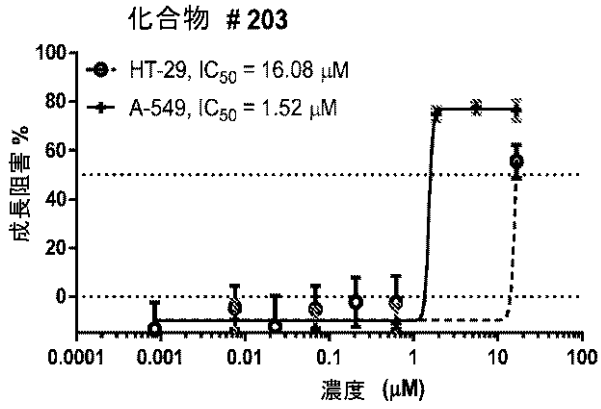


FIG. 6J

【図７Ａ】

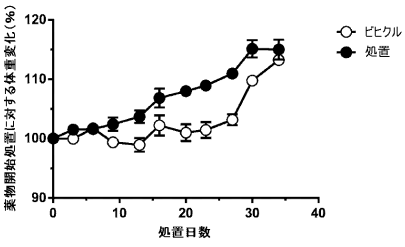


FIG. 7A

【図７Ｂ】

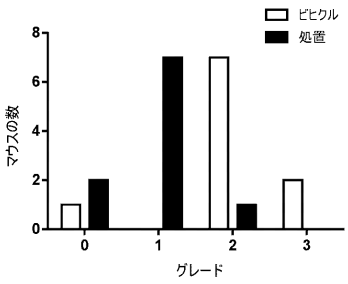


FIG. 7B

【図７Ｃ】

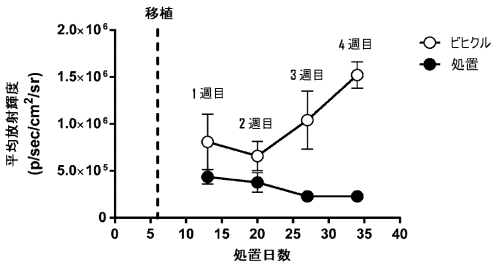


FIG. 7C

【図８Ａ】

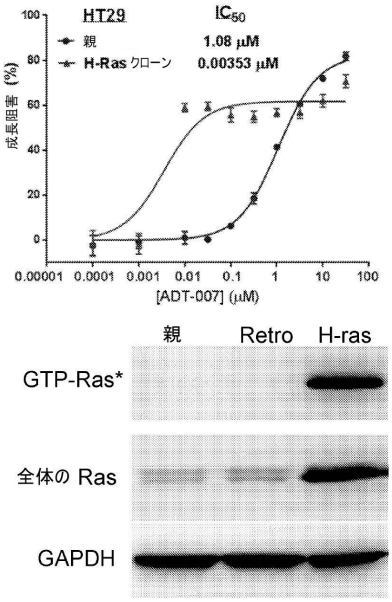


FIG. 8A

【図８Ｂ】

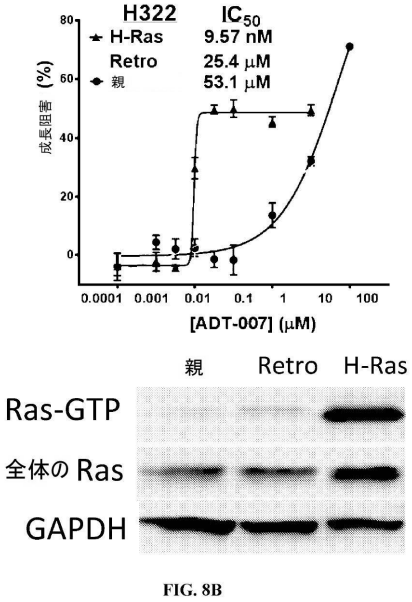


FIG. 8B

【図９】

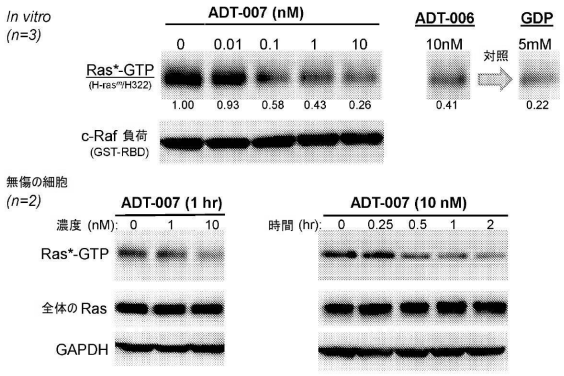


FIG. 9

【図１０】

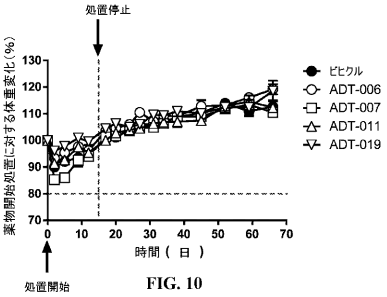


FIG. 10

【図１１Ａ】

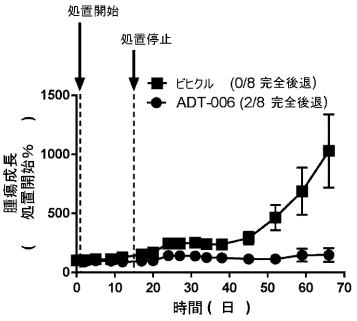


FIG. 11A

【図１１Ｂ】

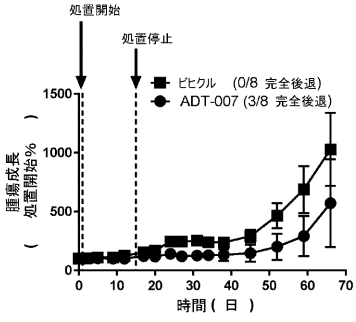


FIG. 11B

【図１１Ｃ】

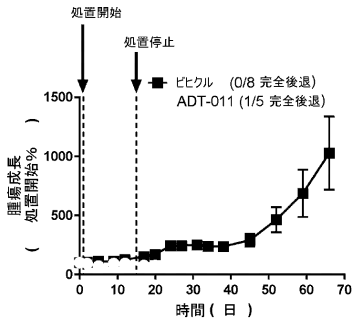


FIG. 11C

【図１１Ｄ】

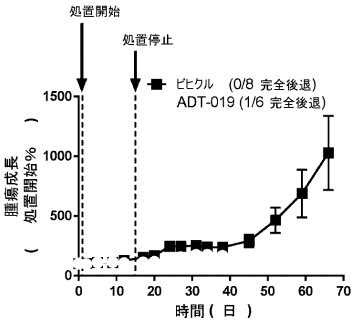


FIG. 11D

【図１１Ｅ】

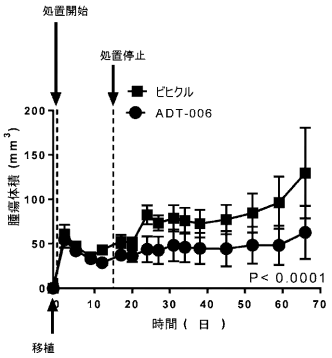


FIG. 11E

【図１１Ｆ】

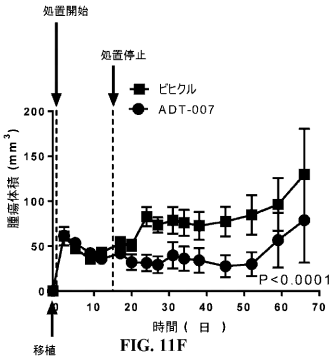


FIG. 11F

【図１１Ｇ】

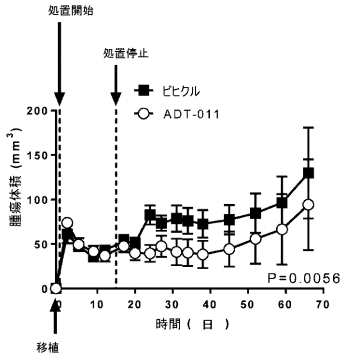


FIG. 11G

【図１１Ｈ】

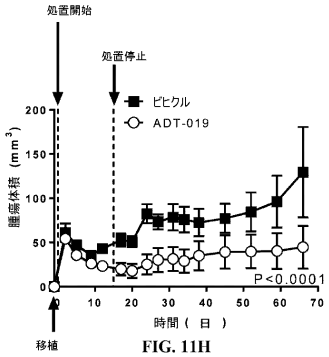


FIG. 11H

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61K 31/40	*(2006.01)*	A61K	31/40	
C07D 307/54	*(2006.01)*	C07D	307/54	
C07D 207/14	*(2006.01)*	C07D	207/14	
C07D 211/56	*(2006.01)*	C07D	211/56	
A61K 31/445	*(2006.01)*	A61K	31/445	
C07D 405/12	*(2006.01)*	C07D	405/12	
A61K 31/443	*(2006.01)*	A61K	31/443	
A61K 31/506	*(2006.01)*	A61K	31/506	
C07D 213/56	*(2006.01)*	C07D	213/56	
A61K 31/4409	*(2006.01)*	A61K	31/4409	
C07D 239/42	*(2006.01)*	C07D	239/42	Z
A61K 31/505	*(2006.01)*	A61K	31/505	
A61K 31/165	*(2006.01)*	A61K	31/165	
C07D 295/192	*(2006.01)*	C07D	295/192	
A61K 31/495	*(2006.01)*	A61K	31/495	
A61K 31/216	*(2006.01)*	A61K	31/216	
C07D 213/40	*(2006.01)*	C07D	213/40	
A61K 31/4406	*(2006.01)*	A61K	31/4406	
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K	31/496	
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12	
A61K 31/661	*(2006.01)*	A61K	31/661	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	１２３
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61K	45/00	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	35/02	
C07F 9/12	*(2006.01)*	C07F	9/12	
C07F 9/655	*(2006.01)*	C07F	9/655	
A61K 31/665	*(2006.01)*	A61K	31/665	

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 ピアッザ, ゲイリー エー.
アメリカ合衆国 アラバマ ３６５２６, ダフネ, ボウ チェン コート ２８４８７
(72)発明者 チェン, シー
アメリカ合衆国 アラバマ ３５２２６, フーバー, マッツェック ドライブ ４４１
(72)発明者 キートン, アダム ビー.
アメリカ合衆国 アラバマ ３５０７１, ガーデンデール, ファーン アベニュー ３１６
(72)発明者 ボイド, マイケル アール.
アメリカ合衆国 アラバマ ３６５６１, オレンジ ビーチ, ショール ウォーター ドライブ ３１６９１

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表２００７－５３４７０２（ＪＰ，Ａ）
特表２０００－５１４４１７（ＪＰ，Ａ）
特表２００９－５２２３６４（ＪＰ，Ａ）
独国特許出願公開第１０１６３４２６（ＤＥ，Ａ１）

特表２００４－５１０７６２（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５０８３５８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１４／０４７５９２（WO，Ａ１）
European Journal of Medicinal Chemistry，２０１２年，56，pp.17-29
Angew. Chem. Int. Ed.，２００４年，43，pp.450-454

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｃ
Ｃ０７Ｄ
Ｃ０７Ｆ
Ａ６１Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）