

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6763858号
(P6763858)

(45) 発行日 令和2年9月30日 (2020.9.30)

(24) 登録日 令和2年9月14日 (2020.9.14)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/165 (2006.01)
 A 6 1 K 31/167 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4406 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 A 6 1 K 31/341 (2006.01)

A 6 1 K 31/165
 A 6 1 K 31/167
 A 6 1 K 31/4406
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/341

請求項の数 2 (全 127 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-533502 (P2017-533502)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月16日 (2015.12.16)
 (65) 公表番号 特表2017-538772 (P2017-538772A)
 (43) 公表日 平成29年12月28日 (2017.12.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/066154
 (87) 国際公開番号 W02016/100546
 (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 14/571,690
 (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)

前置審査

(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

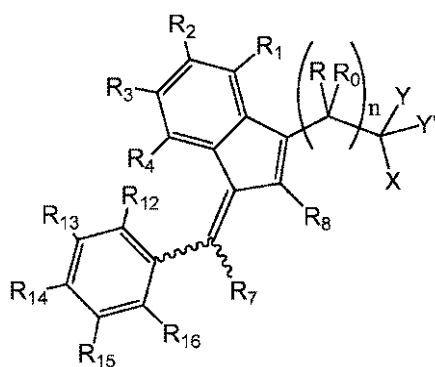
(54) 【発明の名称】 RAS媒介性疾患を処置または予防する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

がんがras遺伝子のRas活性化突然変異を含有すると決定されたがん患者を処置するのに使用するための医学処方物であって、RAS阻害有効量の、式IIのRAS阻害性化合物

【化60】



II

(式中、

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

n は、0、1 または 2 であり、

Y および Y' は一緒になって、二重結合酸素であり、

R₁、R₃ および R₄ は、水素であり、そして R₂ は、ハロゲンおよびアルコキシから選択され、

R₇ は、水素であり、

R₈ は、アルキルであり、

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

10

R₁₄ は、ヒドロキシルであり、

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

20

またはそのプロドラッグ（ここで、R₁₄ は、アルコキシであり、ここで、前記プロドラッグは、Ras 阻害有効量の、R₁₄ がヒドロキシルである前記 Ras 阻害性化合物に *in vivo* で変換される）

あるいはその対応する Z 異性体もしくは E 異性体、またはその塩を含む、
医学処方物。

【請求項 2】

前記化合物が、

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

30

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - (フラン - 2 - イルメチル) アセトアミド (007)、

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

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

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

40

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) アセトアミド (015)、

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

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

(Z) - 2 - (5 - フルオロ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン

50

)-2-メチル-1H-インデン-3-イル)-N-フェニルアセトアミド(035)、
(Z)-N-ベンジル-2-(1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インデン-3-イル)-N-メチルアセトアミド
(148)、および
(Z)-N-ベンジル-2-(5-フルオロ-1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-メチル-1H-インデン-3-イル)-N-メチルアセトアミド
(149)、
またはそのプロドラッグ(ここで、ヒドロキシル基は、その代わりにアルコキシ基である)
から選択される、請求項1に記載の使用するための医学処方物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

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14/571,690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。

【0002】

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。

20

【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。

30

【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)。

40

【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)

50

))。R a s タンパク質は、r a s 遺伝子自体の、またはR a s 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R a s 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、R a s 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R a s 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、ヒト治療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】

r a s 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-R a s、N-R a s、またはK-R a sを含む3種の主要なR a s 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。r a s 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。R a s 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 (G y s i n ら、G e n e s C a n c e r、2巻、359～372頁(2011年))。r a s 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、R a s は、R a s 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】

r a s 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R a s 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、R a s は、細胞内に比較的大量に存在すること、およびその基質、G T P 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 (T a k a s h i m a および F a l l e r、E x p e r t O p i n. T h e r. T a r g e t s、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R a s は、総合的に「R A S 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 (N F 1)、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、R a s G A P 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N F 1 対立遺伝子の損失という比較的一般的な事象において、R a s 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。N F 1 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 (T i d y m a n および R a u e n、C u r r. O p i n. G e n e t. D e v.、19巻、230～236頁(2009年))。過活性H-R a s に起因する別の稀な発育疾患はコストロ症候群である。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 (T i d y m a n および R a u e n、上記を参照)。

【0010】

r a s 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。R a s 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R a f / M e k / E r k キナーゼ構成要素の阻害剤を用いて、R a s 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

10

【0012】

非ステロイド性抗炎症剤、スリンドク（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））。スリンドクおよび関連する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指している（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ド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））。

20

30

【0013】

他の研究者らは、スリンドクスルフィド（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）。スリンド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（Gallaら、Cancer Lett.、175巻、89～94頁（2002年）；Herrmannら、上記を参照）。スリンド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、スリンドクが、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））。

40

50

))。

【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))。

10

【0015】

スリンダクスルフィドに加えて、スリンダクスの非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. Physiol. 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。

20

30

【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/>)。

40

【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RSL

50

5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、および第6,121,321号、ならびに英国特許第1370028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

10

20

30

40

50

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) 10

【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) 20

【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) 30

【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. Physiol. Gastro and Liver Phys.、278巻、266～272頁 (2000年) 40

【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) 50

【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】

10

【0021】

上記は、Ras依存性疾患または望ましくない状態を処置または予防する方法につい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。

【課題を解決するための手段】

【0022】

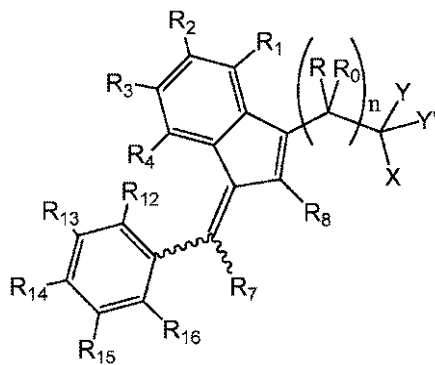
本発明は、例えば、以下を提供する：

（項目1）

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

20

【化60】



30

式中、

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

nは、0、1または2であり、

YおよびY'は一緒になって、二重結合酸素であり、

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

40

R₇は、水素であり、

R₈は、水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、

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

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

50

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

10

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

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

20

(項目2)

R_1 、 R_3 および R_4 が、水素であり、 R_2 が、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、およびアルキルメルカプトから選択される、項目1に記載の方法。

(項目3)

R_2 が、ハロゲンおよびアルコキシから選択される、項目2に記載の方法。

(項目4)

R_2 が、フッ素およびメトキシから選択される、項目3に記載の方法。

(項目5)

R_7 が、水素であり、 R_8 が、アルキルおよびアルコキシから選択される、項目1に記載の方法。

30

(項目6)

R_8 が、アルキルである、項目5に記載の方法。

(項目7)

R_{14} が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アミノ、およびジアルキルアミノから選択される、項目1に記載の方法。

(項目8)

R_{14} が、ヒドロキシおよびアミノから選択される、項目7に記載の方法。

(項目9)

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

40

(項目10)

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

(項目11)

前記選択性インデックスが、少なくとも10である、項目1に記載の方法。

(項目12)

前記選択性インデックスが、少なくとも100である、項目11に記載の方法。

(項目13)

前記化合物が、

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(項目 14)

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

(項目 15)

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

(項目 16)

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

(項目 17)

前記 Ras 阻害有効量が、治療的有效量である、項目 1 に記載の方法。

(項目 18)

前記プロドラッグが、式 I I の化合物の誘導体であり、R₁₄ が、Q - U であり、式中、U は、酸素、硫黄、窒素、OCH₂、SCH₂ および NHCH₂ からなる群から選択され、Q は、PEG - CO、HCO、およびアミノ酸からなる群から選択されるか、または Q および U は一緒になって、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキルオキシ、アミノカルボニルオキシアルキルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、カルバメート、カルバミド、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アミノ

10

20

30

40

50

カルボニル、アリアルカルボニルオキシ、アリアルアルキルカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、およびヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシから選択される置換もしくは非置換の基である、項目1に記載の方法。

(項目19)

前記プロドラッグが、

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルベンゾエート (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) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルニコチネート (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) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル (2 - (ジメチルアミノ) エチル) カルバメート (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) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルモルホリン - 4 - カルボキシレート (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) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバメート (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) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (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) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (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) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル二水素ホスフェート (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) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェノキシ) メチル二水素ホスフェート (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 - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルベンゾエート (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 - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルニコチネート (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 - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル (2 - (ジメチルアミノ) エチル) カルバメート (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 - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルモルホリン - 4 - カルボキシレート (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 - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバメート (335)、

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

10

20

30

40

50

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-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)、

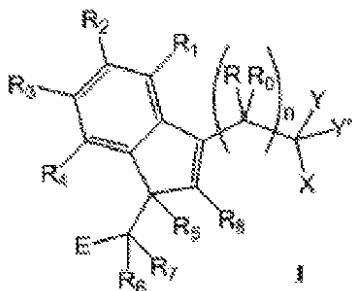
(Z)-4-(5-フルオロ-3-(2-(3-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-メチル-1H-インデン-1-イリデン)メチル)-2, 6-ジメトキシフェニル4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(353)、

(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-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(355)、

またはその薬学的に許容される塩から選択される、項目1に記載の方法。

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

【化1】



【0023】

式中、

【0024】

RおよびR₀は、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独立して選択され、環構造は飽和もしくは不飽和であるか、またはRおよびR₀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R₀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R₀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個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およびR₀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るか、またはR₀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り、

【0025】

nは、0、1または2であり、

【0026】

R₁、R₂、R₃およびR₄は、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独立して選択されるか、またはR₁、R₂、R₃およびR₄の任意の2つは、アルキレンジオキシ基を形成し、

10

【0027】

R₅、R₆、R₇およびR₈は、水素、アルキル、ハロアルキルおよびアルコキシから独立して選択されるか、またはR₅およびR₆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、もしくはトリフルオロメチルであり、かつ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、

20

【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、Xは、YおよびY'が一緒になって式Iの化合物（式中、R₅およびR₆は一緒になって、炭素-炭素結合である）における酸素である場合、ヒドロキシルではなく、またはXは、NR'R''であり、式中、R'および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、およびカルボシクロアルキルからなる群から独立して選択され、カルボシクリルおよびカルボシクロ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、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロ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ロ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、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もしくはアリールシクロアルケニル構造、または炭素環式もしくは複素環式構造のアリールは、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COR₁₁（式中、R₁₁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）のうちの1つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよい、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／または硫黄を

30

40

50

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てもよく、

【0030】

Eは、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の7、6、5、4もしくは3員の炭素環式環もしくは複素環式環であり、ただし、Eは、トリメトキシフェニルではなく、

【0031】

少なくとも1種の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは、単独で、または式Iの化合物または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ以外の少なくとも1種のさらなる治療剤と組み合わせて投与され、

【0032】

前記選択性インデックスは、活性化Rasを欠く細胞の50%の成長阻害をもたらす前記化合物の濃度の、活性化Rasを有する細胞の50%の成長阻害をもたらす前記化合物に対する濃度の数値的比率である、方法を提供する。

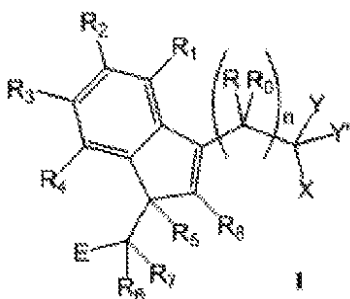
【0033】

一態様では、RおよびR₀が水素であり、nが1であり、R₁、R₂、R₃、およびR₄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R₁、R₂、R₃、およびR₄の2つが水素であり、2つがアルコキシであり、R₅およびR₆が一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、R₇が水素であり、R₈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R₀が水素であり、nが1であり、R₁、R₂、R₃、およびR₄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R₁、R₂、R₃、およびR₄の2つが水素であり、2つがアルコキシであり、R₅およびR₆が一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、R₇が水素であり、R₈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。

【0034】

本発明はさらに、がんがras遺伝子のRas活性化突然変異を含有すると決定された、ヒトまたは非ヒト哺乳動物のがん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、治療的有效量または予防的有效量またはRas阻害有効量の、1超の選択性インデックスを有する少なくとも1種の式IのRas阻害性化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグを投与することを含み、

【化2】



【0035】

式中、

【0036】

R および R₀ は、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独立して選択され、環構造は飽和もしくは不飽和であるか、または R および R₀ 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 R₀ 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 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 R₀ 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 個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 および R₀ 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るか、または R₀ 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り、

【0037】

n は、0、1 または 2 であり、

【0038】

R₁、R₂、R₃ および R₄ は、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から独立して選択されるか、または R₁、R₂、R₃ および R₄ のいずれか 2 つは、アルキレンジオキシ基を形成し、

【0039】

R₅、R₆、R₇ および R₈ は、水素、アルキル、ハロアルキルおよびアルコキシから独立して選択されるか、または R₅ および R₆ は一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、

【0040】

Y は、水素、アルキル、もしくはトリフルオロメチルであり、かつ 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の 1 つもしくは複数に結合している二重結合窒素であり、

【0041】

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、X は、Y および Y' が一緒になって式 I の化合物（式中、R₅ および R₆ は一緒になって、炭素-炭素結合である）における酸素である場合、ヒドロキシルではなく、または X は、NR'R'' であり、式中、R' および 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、およびカルボシクロアルキルからなる群から独立して選択され

10

20

30

40

50

、カルボシクリルおよびカルボシクロ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、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロ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ロ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、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、または炭素環式もしくは複素環式構造のアリールは、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COR₁₁（式中、R₁₁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）のうちの1つもしくは複数で任意選択で置換されていていてもよい、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／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、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ていてもよく、

【0042】

Eは、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の7、6、5、4もしくは3員の炭素環式環もしくは複素環式環であり、ただし、Eは、トリメトキシフェニルではなく、

【0043】

少なくとも1種の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは、単独で、または式Iの化合物または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ以外の少なくとも1種のさらなる治療剤と組み合わせて投与され、

【0044】

前記選択性インデックスは、活性化Rasを欠く細胞の50%の成長阻害をもたらす前記化合物の濃度の、活性化Rasを有する細胞の50%の成長阻害をもたらす前記化合物の濃度に対する数値的比率である、方法を提供する。

【0045】

一態様において、RおよびR₀が、水素であり、nが、1であり、R₁、R₂、R₃およびR₄の3つが、水素であり、かつ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R₁、R₂、R₃およびR₄の2つが、水素であり、かつ2つが、アルコキシであり、R₅およびR₆が一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、R₇が、水素であり、R₈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）であるとき、Eは、置換アリールであることはできない。例えば、RおよびR₀が、水素であり、nが、1であり、R₁、R₂、R₃およびR₄の3つが、水素であり、かつ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R₁、R₂、R₃およびR₄の2つが、水素であり、かつ2つが、アルコキシであり、R₅およびR₆が一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、R₇が、水素であり、R₈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）であるとき、Eは、2個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はできない。

【0046】

Ras阻害量の式IのRas阻害性化合物を投与することによって処置可能な状態の例

は、例えば、腫瘍細胞の成長、増殖、生存、浸潤および転移、ならびに化学療法、他の分子標的療法および放射線に対する耐性；ならびに特に、これらに限定されないが、膵臓、結腸、肺、皮膚、乳房、頭頸部、肝臓、中枢および末梢神経系の神経およびアクセサリ細胞型のがん、異形成、過剰増殖性または前がん状態を含む、過活性または変異型 R a s によってもたらされるかまたは増悪される、治療的または予防的に処置する状態を含む。

【図面の簡単な説明】

【0047】

【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。

【0048】

【図2】図2は、R a s 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。

【0049】

【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 R a s 阻害性化合物の化学構造を示す。

【0050】

【図4】図4は、結腸直腸がん細胞株パネルにおける R a s 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 R a s 結合ドメイン (R a s Binding Domain) (RBD) プルダウンアッセイの結果を示す。

【0051】

【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004に対する腫瘍細胞の感受性と、細胞の R a s 活性化状態との間の相関関係を明らかにする。

【0052】

【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006に対する腫瘍細胞の感受性と、細胞の R a s 活性化状態との間の相関関係を明らかにする。

【0053】

【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への腫瘍細胞の感受性と、細胞の R a s 活性化状態との間の相関関係を明らかにする。

【0054】

【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への腫瘍細胞の感受性と、細胞の R a s 活性化状態との間の相関関係を明らかにする。

【0055】

【図6A】図6A～6Jは、野生型 R a s を発現するヒトHT-29結腸腫瘍細胞と比較した、変異型 R a s を発現するヒトHCT-116結腸腫瘍細胞に対する例示的な R a s 阻害性化合物006 (図6A)、007 (図6B)、019 (図6C)、029 (図6D)、002 (図6E)、010 (図6F)、011 (図6G)、015 (図6H)、022 (図6I)、および035 (図6J)の R a s 選択的腫瘍細胞成長阻害活性を示す。

【図6B】図6A～6Jは、野生型 R a s を発現するヒトHT-29結腸腫瘍細胞と比較した、変異型 R a s を発現するヒトHCT-116結腸腫瘍細胞に対する例示的な R a s 阻害性化合物006 (図6A)、007 (図6B)、019 (図6C)、029 (図6D)、002 (図6E)、010 (図6F)、011 (図6G)、015 (図6H)、022 (図6I)、および035 (図6J)の R a s 選択的腫瘍細胞成長阻害活性を示す。

【図6C】図6A～6Jは、野生型 R a s を発現するヒトHT-29結腸腫瘍細胞と比較した、変異型 R a s を発現するヒトHCT-116結腸腫瘍細胞に対する例示的な R a s 阻害性化合物006 (図6A)、007 (図6B)、019 (図6C)、029 (図6D)、002 (図6E)、010 (図6F)、011 (図6G)、015 (図6H)、022 (図6I)、および035 (図6J)の R a s 選択的腫瘍細胞成長阻害活性を示す。

【図6D】図6A～6Jは、野生型 R a s を発現するヒトHT-29結腸腫瘍細胞と比較した、変異型 R a s を発現するヒトHCT-116結腸腫瘍細胞に対する例示的な R a s 阻害性化合物006 (図6A)、007 (図6B)、019 (図6C)、029 (図6D)

10

20

30

40

50

)、002 (図6E)、010 (図6F)、011 (図6G)、015 (図6H)、022 (図6I)、および035 (図6J)のRas選択的腫瘍細胞成長阻害活性を示す。

【図6E】図6A～6J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)、019 (図6C)、029 (図6D)、002 (図6E)、010 (図6F)、011 (図6G)、015 (図6H)、022 (図6I)、および035 (図6J)のRas選択的腫瘍細胞成長阻害活性を示す。

【図6F】図6A～6J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)、019 (図6C)、029 (図6D)、002 (図6E)、010 (図6F)、011 (図6G)、015 (図6H)、022 (図6I)、および035 (図6J)のRas選択的腫瘍細胞成長阻害活性を示す。

【図6G】図6A～6J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)、019 (図6C)、029 (図6D)、002 (図6E)、010 (図6F)、011 (図6G)、015 (図6H)、022 (図6I)、および035 (図6J)のRas選択的腫瘍細胞成長阻害活性を示す。

【図6H】図6A～6J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)、019 (図6C)、029 (図6D)、002 (図6E)、010 (図6F)、011 (図6G)、015 (図6H)、022 (図6I)、および035 (図6J)のRas選択的腫瘍細胞成長阻害活性を示す。

【図6I】図6A～6J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)、019 (図6C)、029 (図6D)、002 (図6E)、010 (図6F)、011 (図6G)、015 (図6H)、022 (図6I)、および035 (図6J)のRas選択的腫瘍細胞成長阻害活性を示す。

【図6J】図6A～6J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)、019 (図6C)、029 (図6D)、002 (図6E)、010 (図6F)、011 (図6G)、015 (図6H)、022 (図6I)、および035 (図6J)のRas選択的腫瘍細胞成長阻害活性を示す。

【図6K】図6K～6N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6L】図6K～6N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6M】図6K～6N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6N】図6K～6N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。

【0056】

【図7A】図7A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。

【0057】

【図7B】図7B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。

10

20

30

40

50

【0058】

【図8】図8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。

【0059】

【図9】図9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しなかったことを示す。

【0060】

【図10A】図10A～10H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10Aおよび10EではADT-006と呼び、図10Bおよび10FではADT-007と呼び、図10Cおよび10GではADT-011と呼び、図10Dおよび10H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10A～10D）または予防的な（図10E～10H）抗腫瘍処置を示す。

10

【図10B】図10A～10H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10Aおよび10EではADT-006と呼び、図10Bおよび10FではADT-007と呼び、図10Cおよび10GではADT-011と呼び、図10Dおよび10H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10A～10D）または予防的な（図10E～10H）抗腫瘍処置を示す。

20

【図10C】図10A～10H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10Aおよび10EではADT-006と呼び、図10Bおよび10FではADT-007と呼び、図10Cおよび10GではADT-011と呼び、図10Dおよび10H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10A～10D）または予防的な（図10E～10H）抗腫瘍処置を示す。

30

【図10D】図10A～10H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10Aおよび10EではADT-006と呼び、図10Bおよび10FではADT-007と呼び、図10Cおよび10GではADT-011と呼び、図10Dおよび10H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10A～10D）または予防的な（図10E～10H）抗腫瘍処置を示す。

【図10E】図10A～10H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10Aおよび10EではADT-006と呼び、図10Bおよび10FではADT-007と呼び、図10Cおよび10GではADT-011と呼び、図10Dおよび10H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10A～10D）または予防的な（図10E～10H）抗腫瘍処置を示す。

40

【図10F】図10A～10H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10Aおよび10EではADT-006と呼び、図10Bおよび10FではADT-007と呼び、図10Cおよび10GではADT-011と呼び、図10Dおよび10H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10A～10D）または予防的な（図10E～10H）抗腫

50

瘍処置を示す。

【図10G】図10A～10H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10Aおよび10EではADT-006と呼び、図10Bおよび10FではADT-007と呼び、図10Cおよび10GではADT-011と呼び、図10Dおよび10H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10A～10D）または予防的な（図10E～10H）抗腫瘍処置を示す。

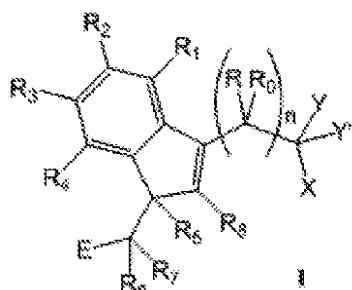
【図10H】図10A～10Hは、本発明で用いられる例示的なRas阻害性化合物006、007、011、および019（それぞれ、図10Aおよび10EではADT-006と呼び、図10Bおよび10FではADT-007と呼び、図10Cおよび10GではADT-011と呼び、図10Dおよび10HではADT-019と呼ぶ）による、*in vivo*での、代表的なRas駆動性腫瘍（HCT-116ヒト結腸腫瘍異種移植片）の、効力のある治療的な（図10A～10D）または予防的な（図10E～10H）抗腫瘍処置を示す。

【発明を実施するための形態】

【0061】

一実施形態によると、本発明は、活性化Rasを欠く細胞に対して、活性化Rasを有するがん細胞の成長を選択的に阻害する方法であって、Ras阻害量の、1超の選択性インデックスを有する少なくとも1種の式Iの化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグを投与することを含み、

【化3】



【0062】

式中、

【0063】

RおよびR₀は、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独立して選択され、環構造は飽和もしくは不飽和であるか、またはRおよびR₀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R₀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R₀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個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およびR₀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るか、またはR₀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り、

【0064】

n は、0、1 または 2 であり、

【0065】

R₁、R₂、R₃ および R₄ は、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独立して選択されるか、または R₁、R₂、R₃ および R₄ のいずれか 2 つは、アルキレンジオキシ基を形成し、

【0066】

R₅、R₆、R₇ および R₈ は、水素、アルキル、ハロアルキルおよびアルコキシから独立して選択されるか、または R₅ および R₆ は一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、

【0067】

Y は、水素、アルキル、もしくはトリフルオロメチルであり、かつ 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、

【0068】

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、X は、Y および Y' が一緒になって式 I の化合物（式中、R₅ および R₆ は一緒になって、炭素-炭素結合である）における酸素である場合、ヒドロキシルではなく、または X は、NR'R'' であり、式中、R' および 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、およびカルボシクロアルキルからなる群から独立して選択され、カルボシクリルおよびカルボシクロ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、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロ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ロ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、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、または炭素環式もしくは複素環式構造のアリールは、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ならびに COR₁₁（式中、R₁₁ 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）のうちの 1 つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよい、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/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

10

20

30

40

50

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てもよく、

【0069】

Eは、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の7、6、5、4もしくは3員の炭素環式環もしくは複素環式環であり、ただし、Eは、トリメトキシフェニルではなく、

【0070】

少なくとも1種の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは、単独で、または式Iの化合物または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ以外の少なくとも1種のさらなる治療剤と組み合わせて投与され、前記選択性インデックスは、活性化Rasを欠く細胞の50%の成長阻害をもたらす前記化合物の濃度の、活性化Rasを有する細胞の50%の成長阻害をもたらす前記化合物の濃度に対する数値的比率である、方法を提供する。

【0071】

一実施形態では、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、アジドから選択される1個もしくは複数の置換基、ならびに2個の置換基の位置にまたがる、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で任意選択で置換されている、炭素環式環もしくは複素環式環である。

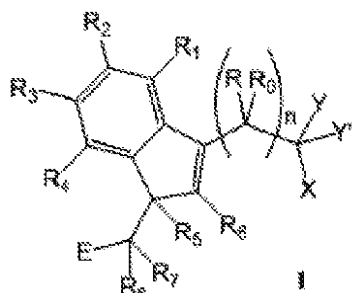
【0072】

一態様において、RおよびR₀が、水素であり、nが、1であり、R₁、R₂、R₃およびR₄の3つが、水素であり、かつ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R₁、R₂、R₃およびR₄の2つが、水素であり、かつ2つが、アルコキシであり、R₅およびR₆が一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、R₇が、水素であり、R₈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）であるとき、Eは、置換アリールであることはできない。例えば、RおよびR₀が、水素であり、nが、1であり、R₁、R₂、R₃およびR₄の3つが、水素であり、かつ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R₁、R₂、R₃およびR₄の2つが、水素であり、かつ2つが、アルコキシであり、R₅およびR₆が一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、R₇が、水素であり、R₈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）であるとき、Eは、2個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はできない。

【0073】

本発明はさらに、がんがras遺伝子のRas活性化突然変異を含有すると決定された、ヒトまたは非ヒト哺乳動物のがん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、治療的有効量または予防的有効量またはRas阻害有効量の、1超の選択性インデックスを有する少なくとも1種の式IのRas阻害性化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグを投与することを含み、

【化 4】



【0074】

式中、

【0075】

R および R₀ は、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独立して選択されるか、または R および R₀ は一緒になって、二重結合酸素もしくは二重結合硫黄であるか、または R および R₀ 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、

【0076】

n は、0、1 または 2 であり、

【0077】

R₁、R₂、R₃ および R₄ は、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、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、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独立して選択されるか、または R₁、R₂、R₃ および R₄ のいずれか 2 つは、アルキレンジオキシ基を形成し、

【0078】

R₅、R₆、R₇ および R₈ は、水素、アルキル、ハロアルキルおよびアルコキシから独立して選択されるか、または R₅ および R₆ は一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、

【0079】

Y は、水素、アルキル、またはトリフルオロメチルであり、かつ 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、

【0080】

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、X は、Y および Y' が一緒になって式 I の化合物（式中、R₅ および R₆ は一緒になって、炭素-炭素結合である）における酸素である場合、ヒドロキシルではなく、または X は、NR'R'' であり、式中、R' および 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、およびカルボシクロアルキルからなる群から独立して選

10

20

30

40

50

択され、カルボシクリルおよびカルボシクロ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、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロ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ロ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、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、または炭素環式もしくは複素環式構造のアリールは、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およびCOR₁₁（式中、R₁₁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）のうちの1つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよい、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／または硫黄を含有する、5、6もしくは7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てもよく、

【0081】

Eは、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の7、6、5、4もしくは3員の炭素環式環もしくは複素環式環であり、ただし、Eは、トリメトキシフェニルではなく、

【0082】

少なくとも1種の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは、単独で、または式Iの化合物または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ以外の少なくとも1種のさらなる治療剤と組み合わせて投与され、

【0083】

前記選択性インデックスは、活性化Rasを欠く細胞の50%の成長阻害をもたらす前記化合物の濃度の、活性化Rasを有する細胞の50%の成長阻害をもたらす前記化合物に対する濃度の数値的比率である、方法を提供する。

【0084】

一実施形態では、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、アジドから選択される1個もしくは複数の置換基、ならびに2個の置換基の位置にまたがる、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で任意選択で置換されている、炭素環式環もしくは複素環式環である。

【0085】

一態様において、RおよびR₀が、水素であり、nが、1であり、R₁、R₂、R₃およびR₄の3つが、水素であり、かつ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R₁、R₂、R₃およびR₄の2つが、水素であり、かつ2つが、アル

10

20

30

40

50

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) であるとき、 E は、置換アリールであることはできない。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、かつ 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、かつ 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) であるとき、 E は、2 個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はできない。

10

【0086】

上記の方法の実施形態では、 R' 、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、ジチエニル (dithienyl)、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

20

【0087】

上記の方法の実施形態では、 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、ジチエニル、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

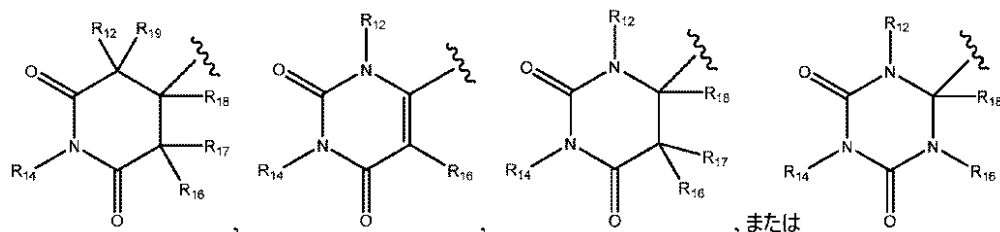
30

40

【0088】

上記の方法の実施形態では、 E は、

【化 5】



であり、式中、R₁₂、R₁₄、R₁₆、R₁₇、R₁₈およびR₁₉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、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、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。

【0089】

上記の方法の実施形態において利用される化合物の例は、

【0090】

Eは、R'がジアルキルアミノアルキルであるとき、アリールもしくはヘテロアリール環上に少なくとも1個のアルキルスルフィニルもしくはアルキルスルホニル置換基を有するか、またはアリール環上に少なくとも1個のアルキルメルカプトを有するか、またはアリール環上にp-ハロを有する、置換アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは

【0091】

R₅およびR₆は一緒になって、炭素-炭素結合であり、R''は、水素であり、R'は、置換アリールアルキルであり、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もしくは非置換の複素環式環であるか、あるいは

【0092】

nは、1または2であり、R₅およびR₆は一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、YおよびY'は、水素であるか、あるいはYおよびY'は一緒になって、酸素であり、Eは、置換フェニルであり、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）であるか、あるいは

【0093】

R₅およびR₆は、水素またはアルキルから独立して選択されるか、あるいはR₅およびR₆は一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、Eは、置換アリールまたはヘテロアリールであり、Xは、NR'R''であり、式中、R'は、水素またはヒドロキシルであり、R''は、COR₁₁（式中、R₁₁は、アルキル、アルコキシまたはアミノである）であるか、あるいは

【0094】

R₅、R₆、R₇およびR₈は、水素、アルキルおよびアルコキシから独立して選択されるか、またはR₅およびR₆は、炭素-炭素結合を形成し、R₇は、水素であり、R₈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個のヒドロキシル基または少なくとも2個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'は一緒になって、酸素であり、Xは、置換アルコキシもしくはNR'R''であり、式中、R'

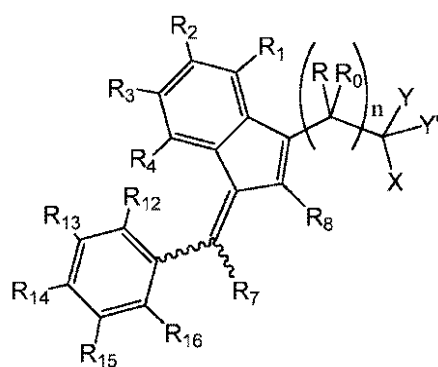
は、水素、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ポリヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アリールアルキル、フェニル、インダニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロアルキルから選択され、ヘテロシクリルおよびヘテロシクロアルキルの複素環は、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、およびN-モルホリノから選択され、R'の環状構造のいずれかは、非置換であり得るか、またはハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびスルホンアミドのうちの1つもしくは複数で置換されていてもよく、R''は、水素、アルキル、ア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

化合物を含む。

【0095】

上記の方法のさらなる実施形態では、少なくとも1種の式(I)の化合物は、式(II)の化合物であり、

【化6】



(II)

【0096】

式中、

【0097】

RおよびR₀は、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独立して選択され、環構造は飽和もしくは不飽和であるか、またはRおよびR₀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R₀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R₀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個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およびR₀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るか、またはR₀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り、

【0098】

nは、0、1または2であり、

【0099】

Yは、水素、アルキル、もしくはハロアルキルであり、かつ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

10

20

30

40

50

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1つもしくは複数に結合している単結合もしくは二重結合窒素であり、

【0100】

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} および R_{16} は、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もしくは非置換の基から独立して選択されるか、または R_1 、 R_2 、 R_3 、もしくは 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、

【0101】

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

【0102】

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、Xは、YおよびY'が一緒になって酸素である場合、ヒドロキシルではなく、またはXは、 $NR'R''$ であり、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、およびカルボシクロアルキルからなる群から選択され、カルボシクリルおよびカルボシクロ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、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロ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ロアルキルの複素環は、フラニルおよびピロリルから選択され、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もしくはアリールシクロアルケニル構造、または炭素環式もしくは複素環式構造のアリールは、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つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよく、 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/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

10

20

30

40

50

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いてもよい。

【0103】

一態様では、RおよびR₀が水素であり、nが1であり、R₁、R₂、R₃、およびR₄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R₁、R₂、R₃、およびR₄の2つが水素であり、2つがアルコキシであり、R₅およびR₆が一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、R₇が水素であり、R₈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、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆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、R₁、R₂、R₃、およびR₄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R₁、R₂、R₃、およびR₄の2つが水素であり、2つがアルコキシであり、R₅およびR₆が一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、R₇が水素であり、R₈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、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆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。

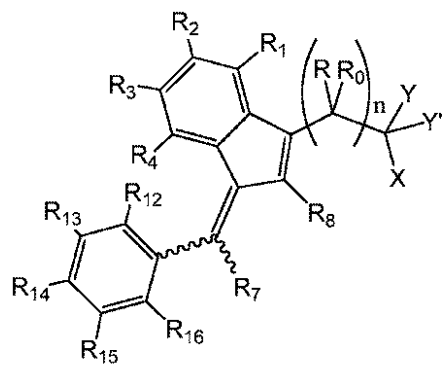
10

【0104】

上記の方法の別の実施形態では、少なくとも1種の式(I)の化合物は、式(II)の化合物であり、

20

【化7】



(II)

30

【0105】

式中、

【0106】

RおよびR₀は、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独立して選択され、環構造は飽和もしくは不飽和であるか、またはRおよびR₀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R₀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R₀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個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およびR₀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るか、またはR₀は、置換もしくは非置換の、飽和も

40

50

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り、

【0107】

nは、0、1または2であり、

【0108】

Yは、水素、アルキル、もしくはハロアルキルであり、かつ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、

【0109】

R₁、R₂、R₃、R₄、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆は、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もしくは非置換の基から独立して選択されるか、またはR₁、R₂、R₃、もしくはR₄のいずれか2つもしくはR₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆のいずれか2つは、アルキレンジオキシ基を形成し、

【0110】

R₇およびR₈は、水素、アルキル、ハロアルキル、およびアルコキシから独立して選択され、

【0111】

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、Xは、YおよびY'が一緒になって酸素である場合、ヒドロキシルではなく、またはXは、NR'R''であり、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、およびカルボシクロアルキルからなる群から選択され、カルボシクリルおよびカルボシクロ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、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロ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ロ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、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、または炭素環式もしくは複素環式構造のアリールは、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つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよく、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

10

20

30

40

50

、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/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、オキシ、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てもよい。

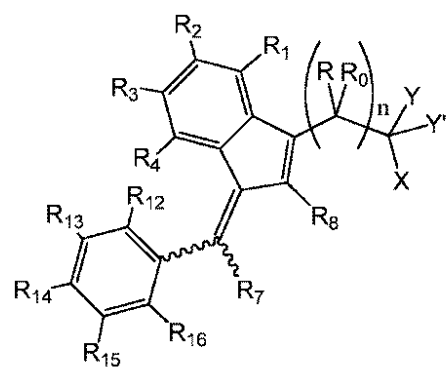
【0112】

一態様では、 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 $\text{NR}'R''$ (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 $\text{NR}'R''$ (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。

【0113】

上記の方法のまた別の実施形態では、少なくとも1種の式(I)の化合物は、式(II)の化合物であり、

【化8】



(II)

【0114】

式中、

【0115】

R および R_0 は、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独立して選択

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R₀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R₀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R₀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個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およびR₀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るか、またはR₀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り、

【0116】

nは、0、1または2であり、

【0117】

Yは、水素、アルキル、もしくはハロアルキルであり、かつ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、

【0118】

R₁、R₂、R₃、R₄、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆は、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もしくは非置換の基から独立して選択されるか、またはR₁、R₂、R₃およびR₄のいずれか2つもしくはR₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆のいずれか2つは、アルキレンジオキシ基を形成し、

【0119】

R₇およびR₈は、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独立して選択され、

【0120】

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、Xは、YおよびY'が一緒になって酸素である場合、ヒドロキシルではなく、またはXは、NR'R''であり、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、およびカルボシクロアルキルからなる群から選択され、カルボシクリルおよびカルボシクロ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、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロ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ロ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、アリール、アリールアルキル、アリールアルキレニル、ア

10

20

30

40

50

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、または炭素環式もしくは複素環式構造のアリールは、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つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよく、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COR₁₁（式中、R₁₁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/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つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよい。

10

【0121】

一態様では、RおよびR₀が水素であり、nが1であり、R₁、R₂、R₃、およびR₄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R₁、R₂、R₃、およびR₄の2つが水素であり、2つがアルコキシであり、R₅およびR₆が一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、R₇が水素であり、R₈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、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆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、R₁、R₂、R₃、およびR₄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R₁、R₂、R₃、およびR₄の2つが水素であり、2つがアルコキシであり、R₅およびR₆が一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、R₇が水素であり、R₈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、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆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。

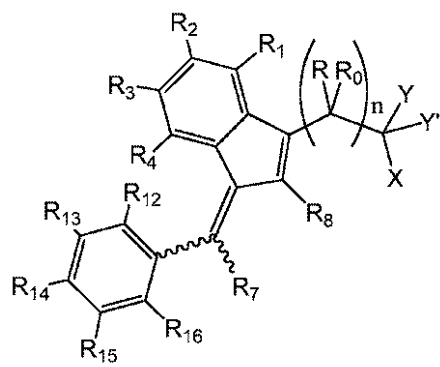
20

30

【0122】

上記の方法のさらなる実施形態では、少なくとも1種の式(I)の化合物は、式(II)の化合物であり、

【化9】



(II)

40

【0123】

式中、

【0124】

RおよびR₀は、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

50

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独立して選択され、環構造は飽和もしくは不飽和であるか、またはRおよびR₀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R₀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R₀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個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およびR₀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るか、またはR₀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り、

【0125】

nは、0、1または2であり、

【0126】

Yは、水素、アルキル、もしくはハロアルキルであり、かつ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、

【0127】

R₁、R₂、R₃、R₄、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆は、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もしくは非置換の基から独立して選択されるか、またはR₁、R₂、R₃およびR₄のいずれか2つもしくはR₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆のいずれか2つは、アルキレンジオキシ基を形成し、

【0128】

R₇およびR₈は、トリフルオロメチルおよびアルコキシから独立して選択され、

【0129】

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、Xは、YおよびY'が一緒になって酸素である場合、ヒドロキシルではなく、またはXは、NR'R''であり、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、およびカルボシクロアルキルからなる群から選択され、カルボシクリルおよびカルボシクロ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

10

20

30

40

50

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、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロ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ロ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、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、または炭素環式もしくは複素環式構造のアリールは、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つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよく、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COR₁₁（式中、R₁₁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／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つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよい。

10

20

【0130】

一態様では、RおよびR₀が水素であり、nが1であり、R₁、R₂、R₃、およびR₄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R₁、R₂、R₃、およびR₄の2つが水素であり、2つがアルコキシであり、R₅およびR₆が一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、R₇が水素であり、R₈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、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆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、R₁、R₂、R₃、およびR₄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R₁、R₂、R₃、およびR₄の2つが水素であり、2つがアルコキシであり、R₅およびR₆が一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、R₇が水素であり、R₈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、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆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。

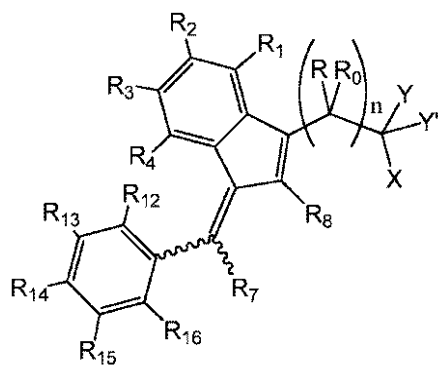
30

【0131】

上記の方法のまたさらなる実施形態では、少なくとも1種の式(I)の化合物は、式(II)の化合物であり、

40

【化 10】



10

【0132】

式中、

【0133】

R および R_0 は、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独立して選択され、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個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 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り、

20

30

【0134】

n は、0、1 または 2 であり、

【0135】

Y は、水素、アルキル、もしくはハロアルキルであり、かつ 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、

【0136】

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} および R_{16} は、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

40

50

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独立して選択されるか、あるいは R_1 、 R_2 、 R_3 、もしくは R_4 のいずれか2つ、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、

【0137】

R_7 および R_8 は、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独立して選択され、

【0138】

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、Xは、YおよびY'が一緒になって酸素である場合、ヒドロキシルであることはできず、またはXは、 $NR'R''$ であり、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、フェニルアルキル、インダニル、アリール、フェニル、カルボシクリル、およびカルボシクロアルキルから選択され、カルボシクリルおよびカルボシクロ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、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロ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ロアルキルの複素環は、アゼパニル、オキサゼパニル (oxazepanyl)、チアゼパニル (thiazepanyl)、アゼピニル、オキセピニル、チエパニル、ホモペラジニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、オキサニル、チアニル (thianyl)、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、ジチエニル (dithiinylyl)、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、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つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよく、 R'' は、水素、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、およびCOR₁₁ (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なる群から選択される) から選択されるか、あるいは R' および R'' は、合わさって、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を形成してもよく、複素環は、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つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよい。

【0139】

一態様では、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

10

20

30

40

50

あり、R' は置換アリールである) である場合、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ および R₁₆ 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、R₁、R₂、R₃、および R₄ 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 R₁、R₂、R₃、および R₄ の 2 つが水素であり、2 つがアルコキシであり、R₅ および R₆ が一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、R₇ が水素であり、R₈ 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、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ および R₁₆ 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。

10

【0140】

式 (I) の化合物によって活性化 Ras を有する腫瘍細胞の成長を選択的に阻害する方法の一実施形態では、X は、NR'R'' であり、式中、R' は、フェニルアルキル、インダニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロアルキルからなる群から選択される、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアリル、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ロ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'' は、水素、アルキル、アルコキシ、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。

20

【0141】

上記の方法の特定の実施形態では、X は、NR'R'' であり、式中、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、およびヘテロシクロ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ロ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、アルコキシ、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。

30

【0142】

上記の方法のより特定の実施形態では、X は、NR'R'' であり、式中、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、およびヘテロシクロ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 つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよく、R'' は、水素、アルキル、アルコキシ、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。

40

【0143】

上記の方法のさらなる特定の実施形態では、X は、NR'R'' であり、式中、R' は、アリールアルキル、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ロアルキルであり、R'' は、水素である。

【0144】

上記の方法の実施形態の一例において、X は、NR'R'' であり、式中、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

50

ルー 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ロアルキルであり、R'' は、水素である。

【0145】

上記の実施形態のいずれかにおいて、R および R₀ は、水素およびヒドロキシルから独立して選択され、R₁、R₂、R₃ および R₄ は、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独立して選択され、n は、1 であり、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ および R₁₆ は、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、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独立して選択されるか、または R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ および R₁₆ のいずれか 2 つは、アルキレンジオキシ基を形成する。

10

【0146】

例えば、R₁、R₂、R₃ および R₄ は、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独立して選択され、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ および R₁₆ の 3 つは、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、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独立して選択され、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ および R₁₆ のうちの 1 つは、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、メルカプト、およびアルキルメルカプトから独立して選択される。

20

【0147】

上記の実施形態では、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ および R₁₆ の 3 つは、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、およびアルキルメルカプトから独立して選択され、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ および R₁₆ のうちの 1 つは、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、メルカプト、およびアルキルメルカプトから独立して選択され、R₈ は、メチルである。

30

【0148】

式 (I I) の化合物が関与する本発明の方法の一実施形態では、R₂ 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、R₁ および R₃ は、水素であり、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ および R₁₆ の 3 つは、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、ジアルキルアミノ、およびアルキルメルカプトから独立して選択され、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ および R₁₆ のうちの 1 つは、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、メルカプト、およびアルキルメルカプトから独立して選択される。

40

【0149】

上記の方法の特定の実施形態では、R₂ は、ハロゲンおよびアルコキシから選択され、R₁ および R₃ は、水素であり、より特定すると、R₂ は、フルオロおよびメトキシから選択される。

【0150】

方法の実施形態によると、そこで用いられる化合物は、

【0151】

50

(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)、

【0152】

(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)、

【0153】

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

10

【0154】

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

【0155】

(Z) - 2 - (1 - (4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシベンジリデン) - 5-メトキシ-2-メチル-1H-インデン-3-イル) - N - (1-メチルピロリジン-3-イル) アセトアミド (005)、

【0156】

20

(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)、

【0157】

(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)、

【0158】

(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)、

30

【0159】

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

【0160】

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

【0161】

40

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

【0162】

(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)、

【0163】

(Z) - 2 - (1 - (3-ブromo-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

50

) アセトアミド (013)、

【0164】

(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)、

【0165】

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

、

【0166】

(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)、

【0167】

(Z)-2-(5-フルオロ-1-(7-ヒドロキシベンゾ[d][1,3]ジオキサール-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)、

【0168】

(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)、

【0169】

(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)、

【0170】

(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)、

【0171】

(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)、

【0172】

(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)、

【0173】

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

【0174】

(Z)-2-(5-フルオロ-1-(4-メシロキシ-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 (029)、

【0175】

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

、

【0176】

10

20

30

40

50

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - フェニルアセトアミド (035)

,

【0177】

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - ((1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチル) アセトアミド (065)、

【0178】

(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 - 1 H - 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)、

10

【0179】

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) アセトアミド (068)、

【0180】

(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 - 1 H - 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)、

【0181】

20

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - メチルアセトアミド (146)、

【0182】

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - (フラン - 2 - イルメチル) - N - メチルアセトアミド (147)、

【0183】

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

30

【0184】

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - メチルアセトアミド (149)、

【0185】

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - フェノキシアセトアミド (151)

)、

【0186】

40

(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 - 1 H - 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)、

【0187】

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - (フラン - 2 - イルメチル) アセトアミド (154)、および

【0188】

(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) - 1 H - インデン -

50

3-イル) アセトアミド (155)、

【0189】

(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)、

【0190】

(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)、

【0191】

(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)、

【0192】

(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)、

【0193】

(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)、

【0194】

(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)、

【0195】

(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)、

【0196】

(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)、

【0197】

(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)、

【0198】

(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)、

【0199】

(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)、

【0200】

(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)、

10

20

30

40

50

【0201】

(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)、

【0202】

(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)、

【0203】

(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)、

10

【0204】

(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)、

【0205】

(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)、

20

【0206】

(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)、

【0207】

(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)、

【0208】

(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)、

30

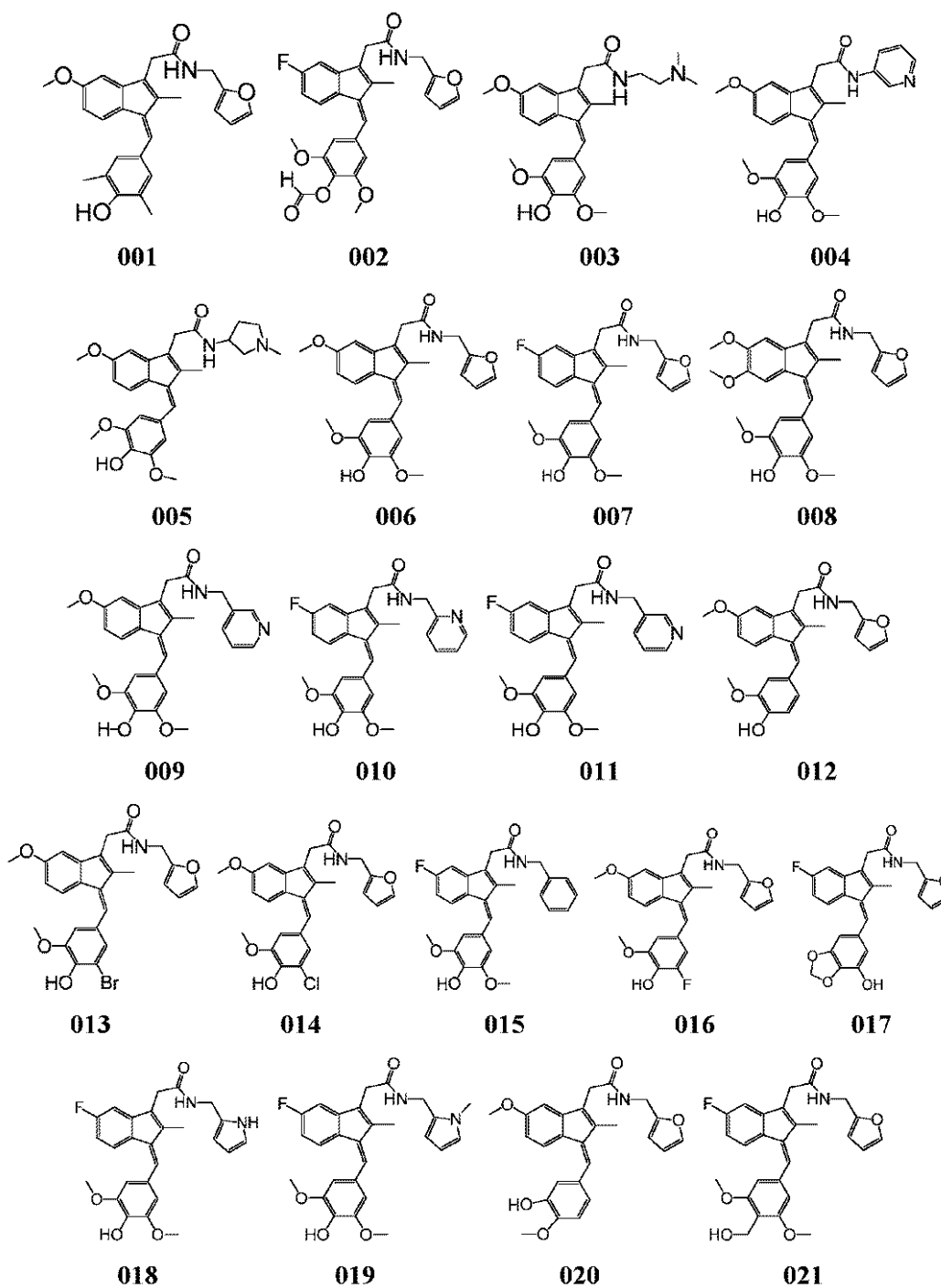
【0209】

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

【0210】

上記化合物の構造式は以下の通りである：

【化 1 1】

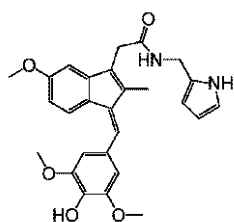


10

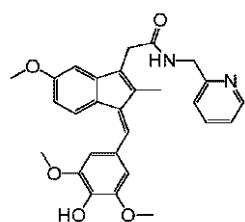
20

30

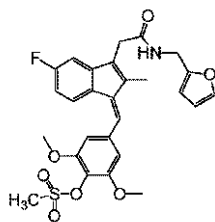
【化 1 2】



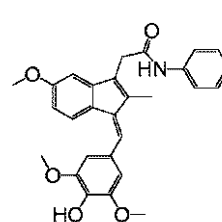
022



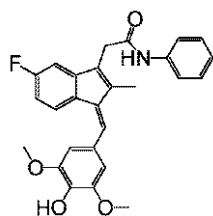
028



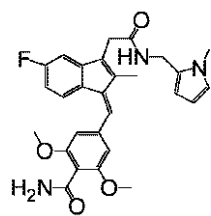
029



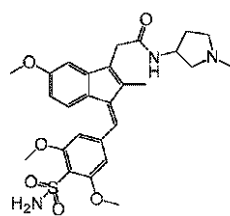
034



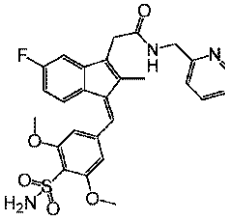
035



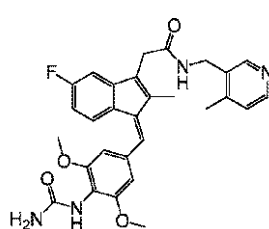
065



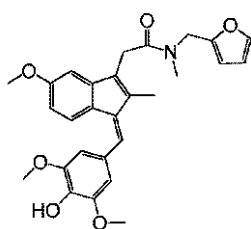
067



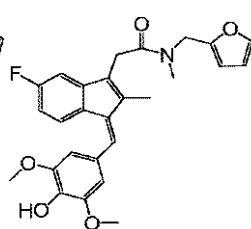
068



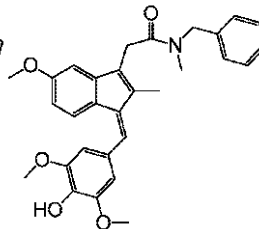
069



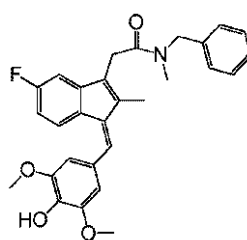
146



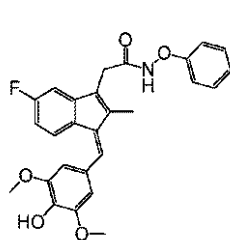
147



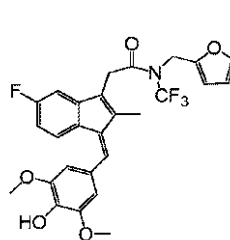
148



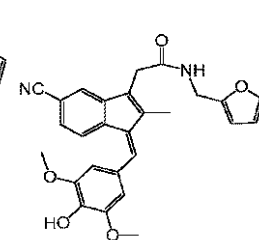
149



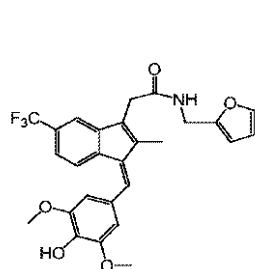
151



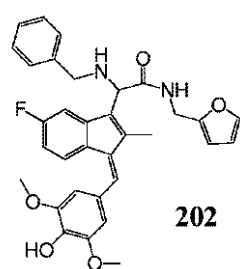
152



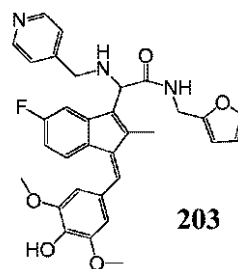
154



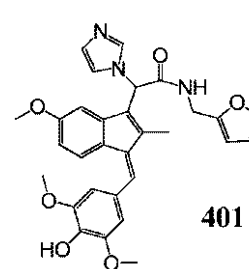
155



202



203



401

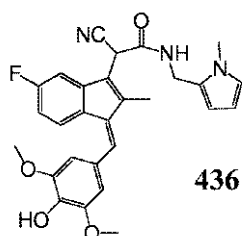
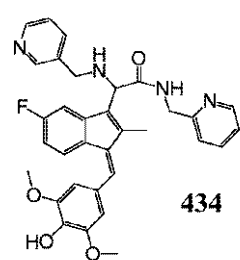
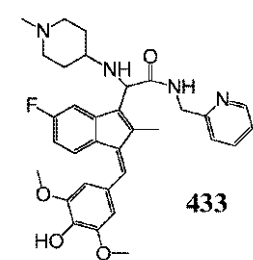
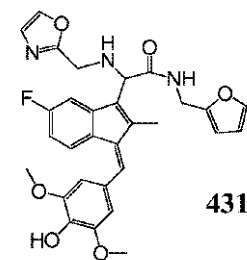
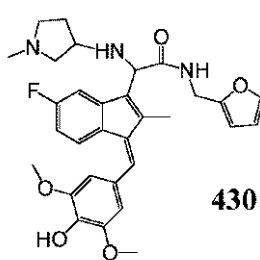
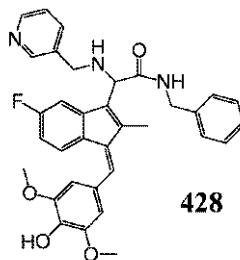
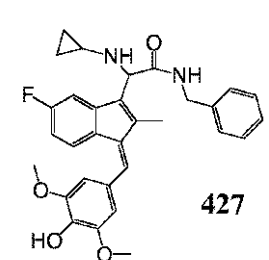
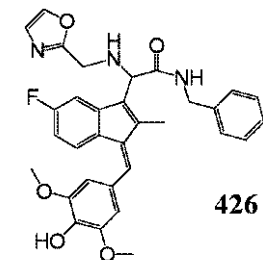
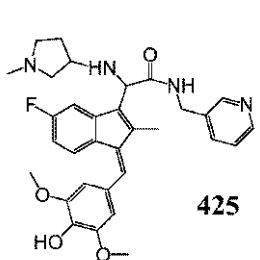
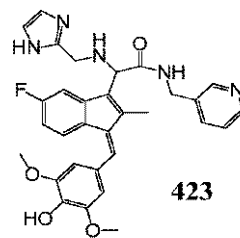
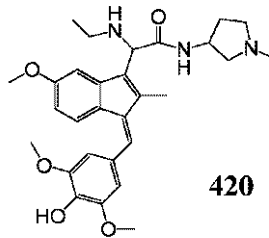
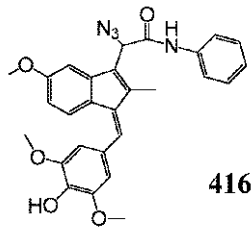
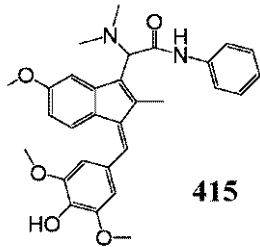
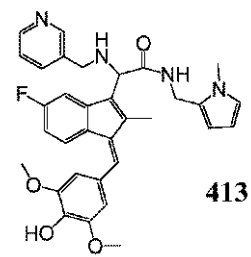
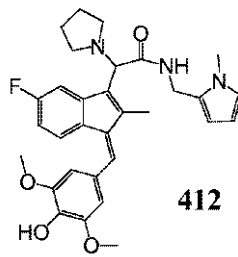
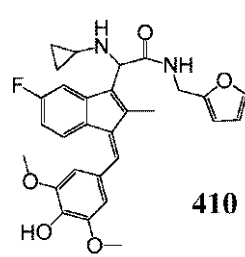
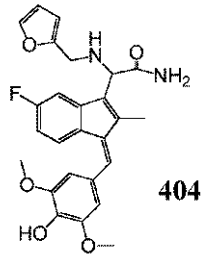
10

20

30

40

【化 1 3】



【0 2 1 1】

方法の他の実施形態によると、そこで用いられるプロドラッグ化合物は、

【0 2 1 2】

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

【0 2 1 3】

(Z) - 4 - ((3 - (2 - ((フラン - 2 - イルメチル) アミノ) - 2 - オキシエチル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 -

10

20

30

40

50

ジメトキシフェニル (4-ニトロフェニル) カーボネート (300)、

【0214】

(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-イル)デン)メチル)-2, 6-ジメトキシフェニルベンゾエート (301)、

【0215】

(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-イル)デン)メチル)-2, 6-ジメトキシフェニルニコチネート (302)、

【0216】

(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-イル)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)、

【0217】

(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-イル)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)、

【0218】

(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-イル)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)、

【0219】

(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-イル)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)、

【0220】

(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-イル)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)、

【0221】

(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-イル)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)、

【0222】

(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-イル)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)、

【0223】

(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-イル)デン)メチル)-2, 6-ジメトキシフェニルニコチネート (311)、

【0224】

(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-イル)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)、

【0225】

(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-イル)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)、

10

20

30

40

50

【0226】

(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 - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルモルホリン - 4 - カルボキシレート (314)、

【0227】

(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 - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバメート (315)、

【0228】

(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 - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (316)、

10

【0229】

(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 - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (317)、

【0230】

(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 - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル二水素ホスフェート (318)、

20

【0231】

(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 - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェノキシ) メチル二水素ホスフェート (319)、

【0232】

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルベンゾエート (320)、

【0233】

30

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルニコチネート (321)、

【0234】

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル (4 - ニトロフェニル) カーボネート (322)、

【0235】

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル (2 - (ジメチルアミノ) エチル) カルバメート (323)、

40

【0236】

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルモルホリン - 4 - カルボキシレート (324)、

【0237】

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバメート (325)、

【0238】

50

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

【0 2 3 9】

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

【0 2 4 0】

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

【0 2 4 1】

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

【0 2 4 2】

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

【0 2 4 3】

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

【0 2 4 4】

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

【0 2 4 5】

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

【0 2 4 6】

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

【0 2 4 7】

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

【0 2 4 8】

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

【0 2 4 9】

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

【0 2 5 0】

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

10

20

30

40

50

ロー 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)、

【0251】

(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)、

【0252】

(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)、

10

【0253】

(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)、

【0254】

(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)、

20

【0255】

(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)、

【0256】

(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)、

30

【0257】

(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)、

【0258】

(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)、

40

【0259】

(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)、

【0260】

(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)、

【0261】

50

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - (フェニルアミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル (4 - ニトロフェニル) カーボネート (350)、

【0262】

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

【0263】

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 3 - (2 - ((3 - メトキシフェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル (4 - ニトロフェニル) カーボネート (352)、

10

【0264】

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

【0265】

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル (4 - ニトロフェニル) カーボネート (354)、および

【0266】

20

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

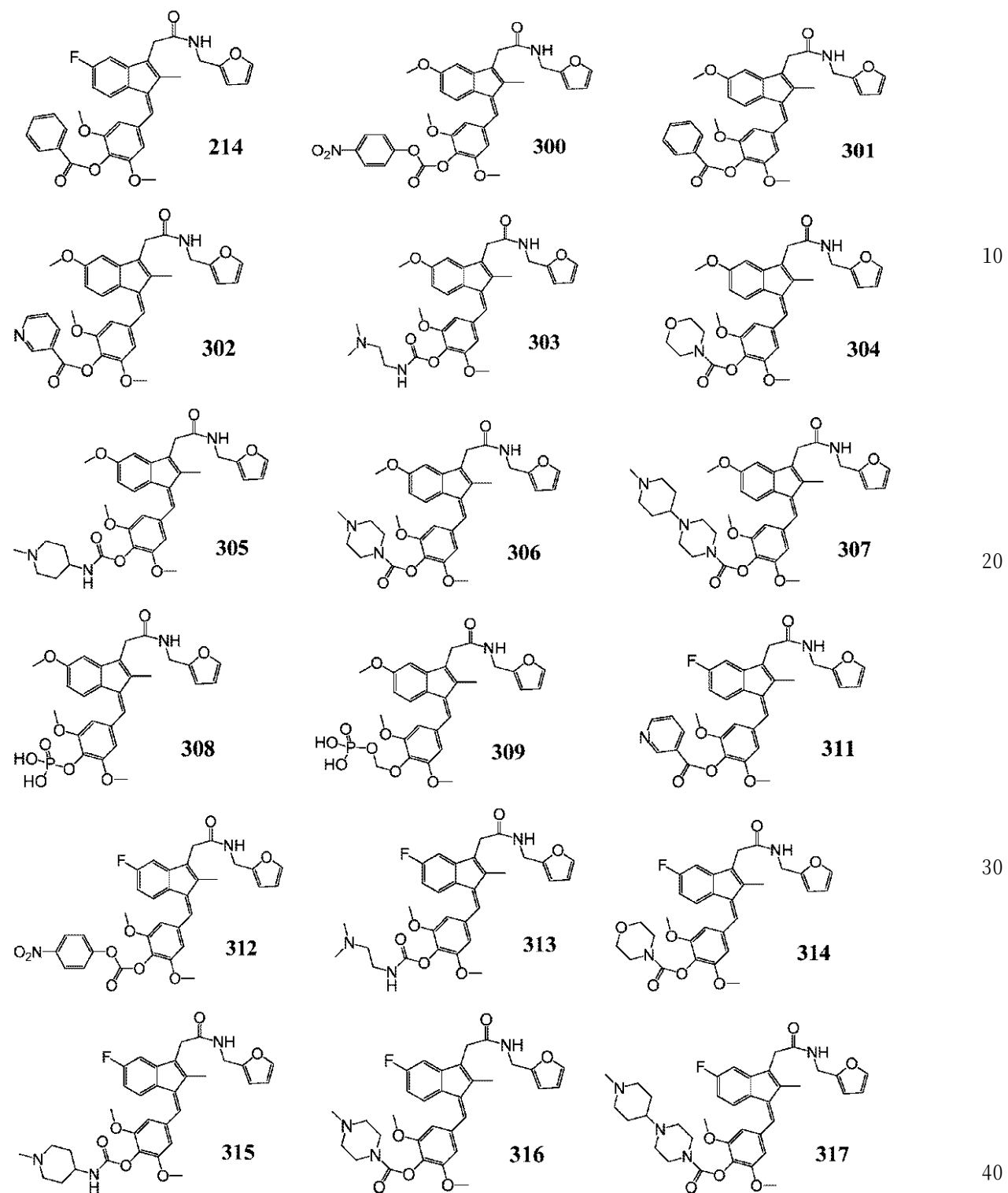
【0267】

その E - 異性体、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

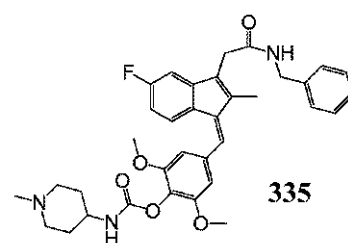
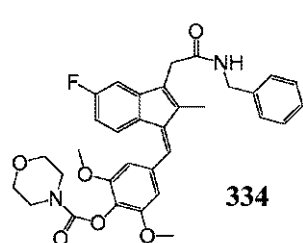
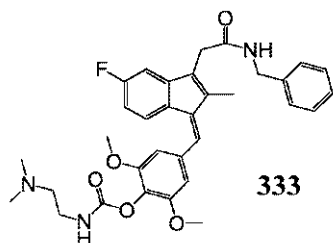
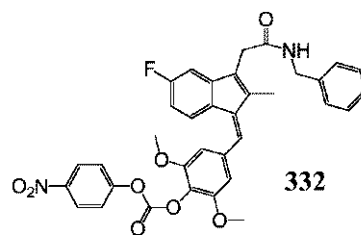
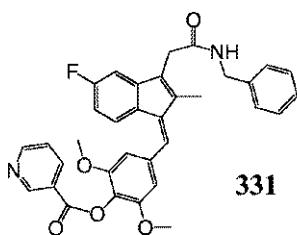
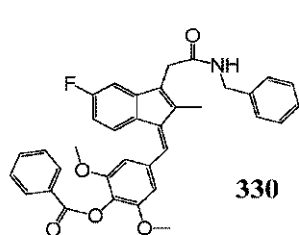
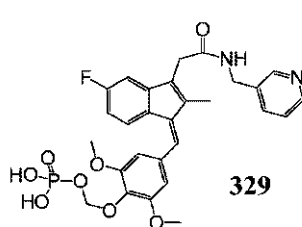
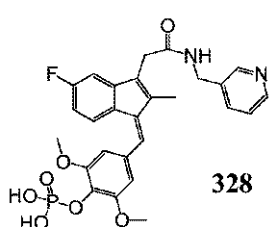
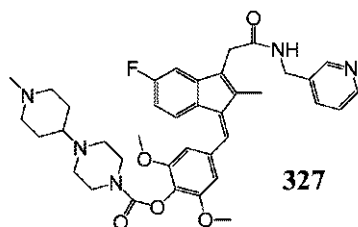
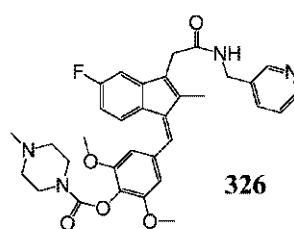
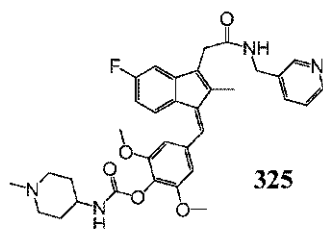
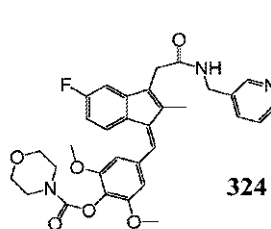
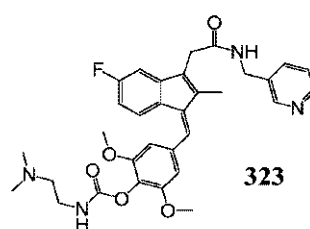
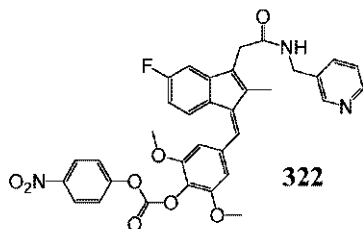
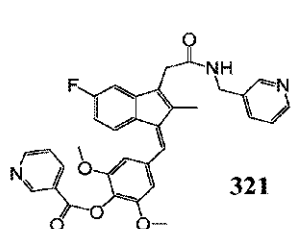
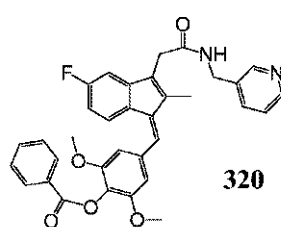
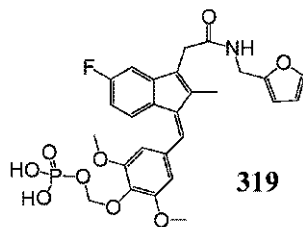
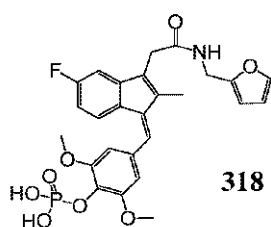
【0268】

上記の化合物の構造式は、下記の通り、

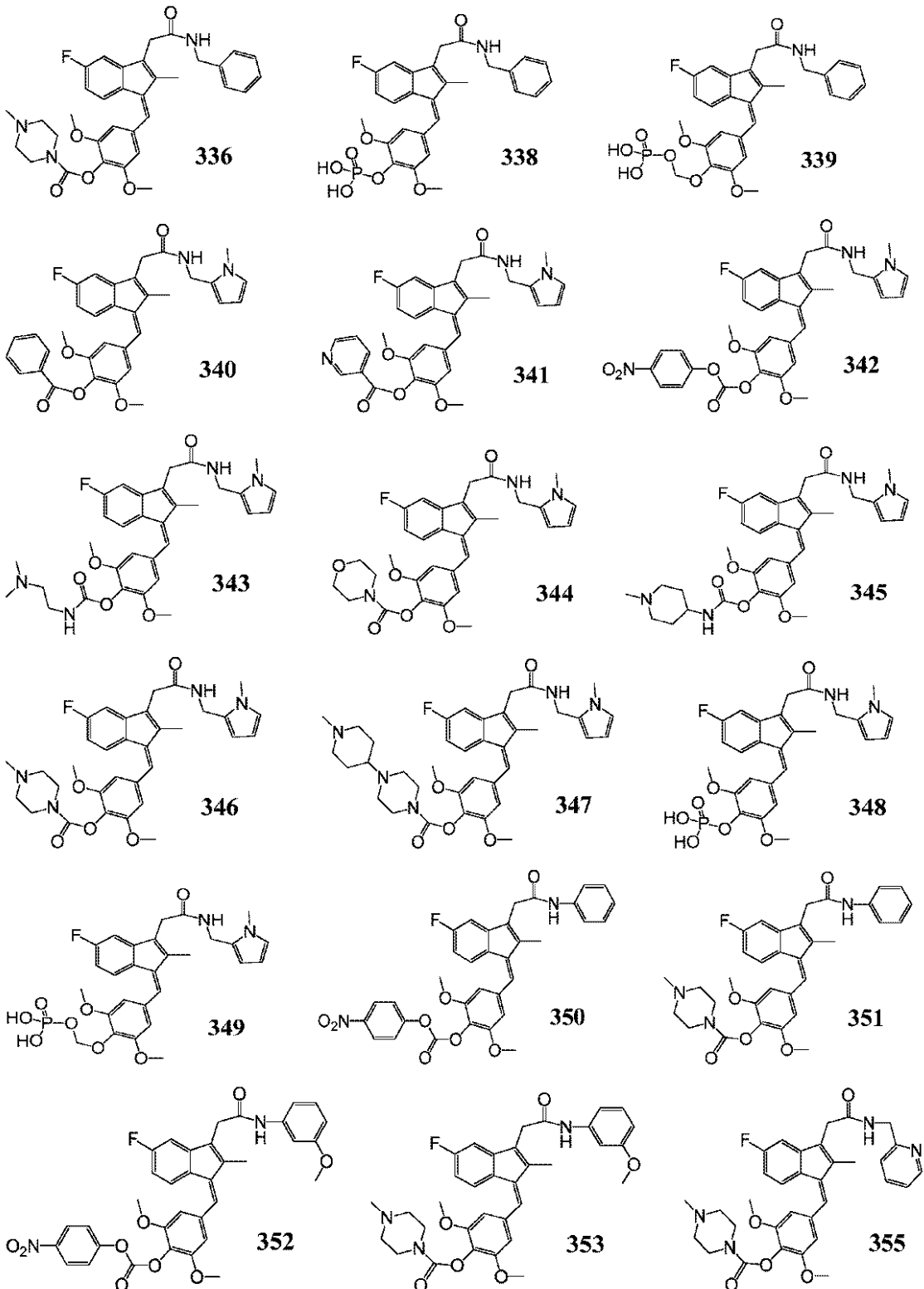
【化 1 4】



【化 1 5】



【化 1 6】



【0269】

またはその対応する Z 異性体もしくは E 異性体である。

【0270】

本発明は、下記の態様を含む。

【0271】

1. ヒトまたは非ヒト哺乳動物の Ras 媒介性生物学的プロセスを阻害する方法であって、*in vivo*もしくは*in vitro*での Ras 阻害量の、少なくとも 1 種の式 I の化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグを投与することを含み、

10

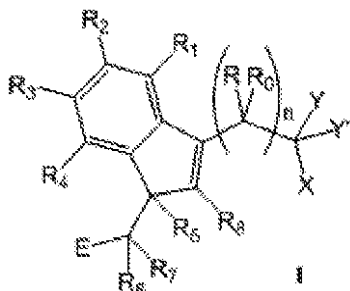
20

30

40

50

【化 17】



【0272】

10

式中、

【0273】

R および R₀ は、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独立して選択されるか、または R および R₀ は一緒になって、酸素もしくは硫黄であるか、または R および R₀ 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 1 つもしくは複数に結合している単結合もしくは二重結合窒素であり、

【0274】

n は、0、1 または 2 であり、

【0275】

20

R₁、R₂、R₃ および R₄ は、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独立して選択され、

【0276】

R₅、R₆、R₇ および R₈ は、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独立して選択されるか、または R₅ および R₆ は一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、

【0277】

Y は、水素、アルキル、もしくはトリフルオロメチルであり、かつ 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 1 つもしくは複数に結合している単結合もしくは二重結合窒素であり、

30

【0278】

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、X は、Y および Y' が一緒になって式 I の化合物（式中、R₅ および R₆ は一緒になって、炭素-炭素結合である）における酸素である場合、ヒドロキシルではなく、または X は、NR'R'' であり、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、およびカルボシクロアルキルからなる群から選択され、カルボシクリルおよびカルボシクロ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、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロ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ロ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、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

40

50

シクロアルケニル構造、または炭素環式もしくは複素環式構造のアリールは、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つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよく、R^{''}は、水素、アルキル、ヒドロキシルアルキル、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C(O)R₁₁（式中、R₁₁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てもよく、

【0279】

Eは、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の7、6、5、4もしくは3員の炭素環式環もしくは複素環式環であり、

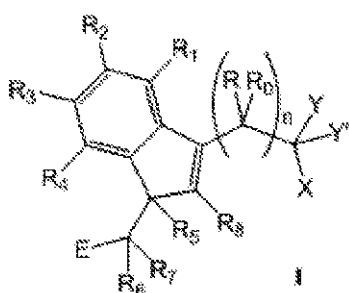
【0280】

少なくとも1種の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは、単独で、または式Iの化合物または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ以外の少なくとも1種のさらなる治療剤と組み合わせて投与される、方法。

【0281】

2. 1つもしくは複数のR_as媒介性生物学的プロセスの阻害によって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治療的または予防的有效量の少なくとも1種の式IのR_as阻害性化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグを投与することを含み、

【化18】



【0286】

R₅、R₆、R₇およびR₈は、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独立して選択されるか、またはR₅およびR₆は一緒になって、炭素-炭素結合を形成し、

【0287】

Yは、水素、アルキル、もしくはトリフルオロメチルであり、かつ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1つもしくは複数に結合している単結合もしくは二重結合窒素であり、

10

【0288】

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、Xは、YおよびY'が一緒になって式Iの化合物（式中、R₅およびR₆は一緒になって、炭素-炭素結合である）における酸素である場合、ヒドロキシルではなく、またはXは、NR'R''であり、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、およびカルボシクロアルキルからなる群から選択され、カルボシクリルおよびカルボシクロ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、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロ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ロ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、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、または炭素環式もしくは複素環式構造のアリールは、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つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよく、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COR₁₁（式中、R₁₁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てもよく、

20

30

40

【0289】

Eは、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の7、6、5、4もしくは3員の炭素環式環もしくは複素環式環であり、

【0290】

少なくとも1種の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは、単独で、または式Iの化合物または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ以外の少なくとも1種のさらなる治療剤と組み合わせて投与される、方法。

50

【0291】

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、アジドから選択される1個または複数の置換基、ならびに2個の置換基の位置にまたがる、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に記載の方法。

10

【0292】

4.

【0293】

Eが、R'がジアルキルアミノアルキルであるとき、アリールもしくはヘテロアリール環上に少なくとも1個のアルキルスルフィニルもしくはアルキルスルホニル置換基を有するか、またはアリール環上に少なくとも1個のアルキルメルカプトを有するか、またはアリール環上にp-ハロを有する、置換アリールまたはヘテロアリールであるか、あるいは

【0294】

R₅およびR₆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り、Eが、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もしくは非置換の複素環式環であるか、あるいは

20

【0295】

nが、1または2であり、R₅およびR₆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、置換フェニルであり、Xが、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）であるか、あるいは

【0296】

R₅およびR₆が、水素もしくはアルキルから独立して選択されるか、またはR₅およびR₆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''であり、式中、R'は、水素またはヒドロキシルであり、R''は、COR₁₁（式中、R₁₁は、アルキル、アルコキシまたはアミノである）であるか、あるいは

30

【0297】

R₅、R₆、R₇およびR₈が、水素、アルキルおよびアルコキシから独立して選択されるか、またはR₅およびR₆が、炭素-炭素結合を形成し、R₇が、水素であり、R₈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個のヒドロキシル基または少なくとも2個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、酸素であり、Xが、置換アルコキシまたはNR'R''であり、式中、R'は、水素、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ポリヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アリールアルキル、フェニル、インダニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロ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ロアルキルの複素環が、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、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が、非置換であり得るか、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いてもよく、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、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

40

50

ジニルから選択される、態様 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【0298】

5. R' の前記 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、ジチエニル、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 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

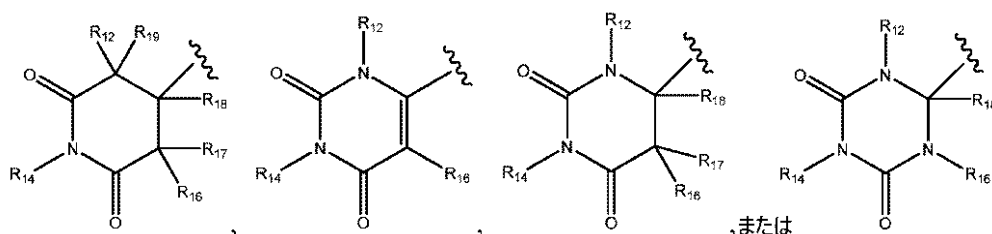
【0299】

6. 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、ジチエニル、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 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0300】

7. E が、

【化 19】



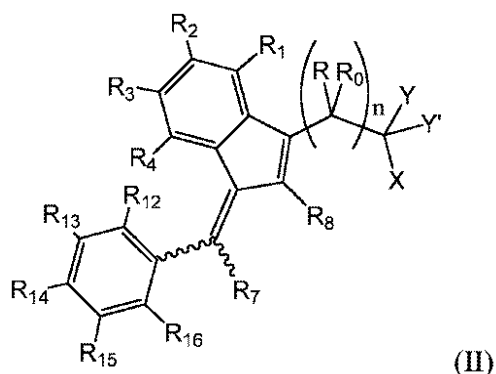
【0301】

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 6 に記載の方法。

【0302】

8. 前記少なくとも1種の化合物が、式(I I)のものであり、

【化20】



10

【0303】

式中、

【0304】

RおよびR₀は、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独立して選択されるか、またはRおよびR₀は一緒になって、酸素もしくは硫黄であるか、またはRおよびR₀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1つもしくは複数に結合している単結合もしくは二重結合窒素であり、

20

【0305】

nは、0、1または2であり、

【0306】

Yは、水素、アルキル、もしくはトリフルオロメチルであり、かつ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1つもしくは複数に結合している単結合もしくは二重結合窒素であり、

【0307】

R₁、R₂、R₃およびR₄は、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独立して選択され、

30

【0308】

R₇およびR₈は、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独立して選択され、

【0309】

R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆は、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もしくは非置換の基から独立して選択されるか、またはR₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆のいずれか2つは、アルキレンジオキシ基を形成し、

40

【0310】

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、Xは、YおよびY'が一緒になって酸素である場合、ヒドロキシルではなく、またはXは、NR'R''であり、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

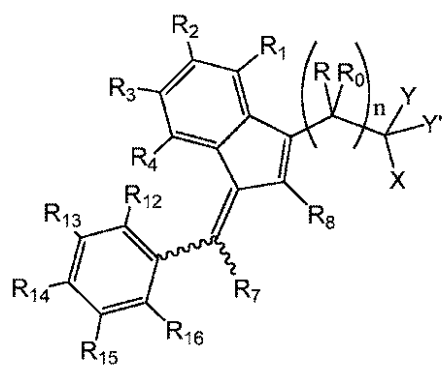
50

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、およびカルボシクロアルキルからなる群から選択され、カルボシクリルおよびカルボシクロ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、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロ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ロアルキルの複素環は、フラニルおよびピロリルから選択され、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もしくはアリールシクロアルケニル構造、または炭素環式もしくは複素環式構造のアリールは、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つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよく、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COR₁₁（式中、R₁₁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、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つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよい、態様1または2に記載の方法。

【0311】

9. 前記少なくとも1種の化合物が、式(II)のものであり：

【化21】



(II)

【0312】

式中、

【0313】

RおよびR₀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R₀は一緒になって、硫黄であるか、またはRおよびR₀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、

【0314】

nは0、1または2であり、

【0315】

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、

【0316】

R₁、R₂、R₃、およびR₄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、

【0317】

R₇およびR₈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、

【0318】

R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆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もしくは非置換の基から選択されるか、またはR₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆のいずれか2つがアルキレンジオキシ基を形成し、

【0319】

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''であり、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、およびカルボシクロアルキルからなる群から選択され、カルボシクリルおよびカルボシクロ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、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクロ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ロ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、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、もしくはアリールシクロアルケニル構造、または炭素環式もしくは複素環式構造のアリールは、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1つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよく、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COR₁₁（式中、R₁₁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

10

20

30

40

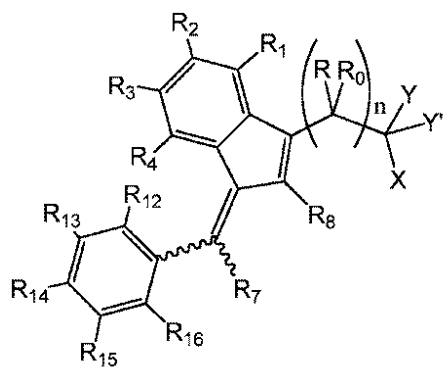
50

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1つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよい、態様1または2に記載の方法。

【0320】

10. 前記少なくとも1種の化合物が、式(I I)のものであり：

【化22】



(II)

【0321】

式中、

【0322】

RおよびR₀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R₀は一緒になって、硫黄であるか、またはRおよびR₀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、

【0323】

nは0、1または2であり、

【0324】

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、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、

【0325】

R₁、R₂、R₃、およびR₄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、

【0326】

R₇およびR₈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、

【0327】

R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆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もしくは非置換の基から選択されるか、またはR₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆のいずれか2つがアルキレンジオキシ基を形成し、

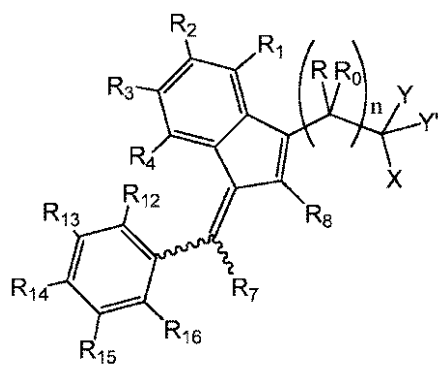
【0328】

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、 $\text{NR}'\text{R}''$ であり、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、およびカルボシクロアルキルからなる群から選択され、カルボシクリルおよびカルボシクロ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、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクロ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ロ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、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、もしくはアリールシクロアルケニル構造、または炭素環式もしくは複素環式構造のアリールは、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1つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよく、 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1つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよい、態様1または2に記載の方法。

【0329】

11. 前記少なくとも1種の化合物が、式(II)のものであり：

【化23】



(II)

【0330】

式中、

【0331】

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、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1つもしくは複数の結合している一重結合もしくは二重結合窒素であり、

【0332】

nは0、1または2であり、

【0333】

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1つもしくは複数の結合している一重結合もしくは二重結合窒素であり、

10

【0334】

R₁、R₂、R₃、およびR₄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、

【0335】

R₇およびR₈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、

【0336】

R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆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もしくは非置換の基から選択されるか、またはR₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆のいずれか2つがアルキレンジオキシ基を形成し、

20

【0337】

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''であり、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、およびカルボシクロアルキルからなる群から選択され、カルボシクリルおよびカルボシクロ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、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクロ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ロ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、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、または炭素環式もしくは複素環式構造のアリールは、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、オキシ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドの1つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよく、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COR₁₁（式中、R₁₁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

30

40

50

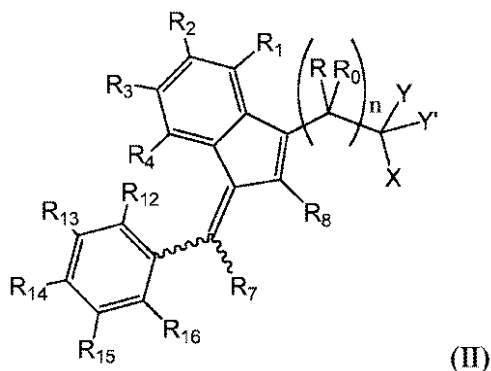
リールから選択される) から選択されるか、あるいは R' および R'' は、一緒になって、少なくとも 1 個の窒素、ならびに任意選択で酸素および／もしくは硫黄を含有する 5、6 もしくは 7 員の、飽和もしくは不飽和の、複素環式環を形成し、複素環式環は、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドの 1 つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよい、態様 1 または 2 に記載の方法。

【0338】

12. 前記少なくとも 1 種の化合物が、式 (II) のものであり、

【化 24】

10



20

【0339】

式中、

【0340】

R および R₀ は、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独立して選択されるか、または R および R₀ は一緒になって、酸素もしくは硫黄であるか、または R および R₀ 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 1 つもしくは複数に結合している単結合もしくは二重結合窒素であり、

【0341】

n は、0、1 または 2 であり、

30

【0342】

Y は、水素、アルキル、もしくはトリフルオロメチルであり、かつ 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 1 つもしくは複数に結合している単結合もしくは二重結合窒素であり、

【0343】

R₁、R₂、R₃ および R₄ は、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独立して選択され、

【0344】

R₇ および R₈ は、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独立して選択され、

40

【0345】

R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ および R₁₆ は、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、ヒドロキシルアルキル、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、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もしくは非置

50

換の基から独立して選択されるか、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、

【0346】

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、X は、Y および Y' が一緒になって酸素である場合、ヒドロキシルであることはできず、または X は、 $NR'R''$ であり、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、ベンジル、フェニルアルキル、インダニル、アリール、フェニル、カルボシクリル、およびカルボシクロアルキルから選択され、カルボシクリルおよびカルボシクロ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、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロ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ロ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、ジチエニル、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、ジオキサソラニル、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、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いてもよく、R'' は、水素、トリフルオロメチル、ヒドロキシアルキル、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なる群から選択される) から選択されるか、または R' および R'' は、合わせて、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を形成してもよく、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 つもしくは複数で任意選択で置換されていてもよい、態様 1 または 2 に記載の方法。

【0347】

13. X が、 $NR'R''$ であり、式中、R' は、ベンジル、フェニルアルキル、インダニル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロアルキルからなる群から選択される、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ロアルキルの環状構造は、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、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、トリフルオロメチル、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、態様1に記載の方法。

【0348】

14. Xが、NR' R''であり、式中、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、ベンジル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクロ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ロアルキルの環状構造は、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''は、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、態様13に記載の方法。

10

【0349】

15. Xが、NR' R''であり、式中、R'は、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、およびヘテロシクロ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、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1つまたは複数で任意選択で置換されていてもよく、R''は、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14に記載の方法。

20

【0350】

16. Xが、NR' R''であり、式中、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ロアルキルであり、R''は、水素である、態様15に記載の方法。

【0351】

17. Xが、NR' R''であり、式中、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ロアルキルであり、R''は、水素である、態様16に記載の方法。

30

【0352】

18. RおよびR₀が、水素およびヒドロキシルから独立して選択され、R₁、R₂、R₃およびR₄が、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独立して選択され、nが、1であり、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆が、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、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独立して選択されるか、またはR₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆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8~17のいずれか一項に記載の方法。

40

【0353】

19. R₁、R₂、R₃およびR₄が、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独立して選択され、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅およびR₁₆の3つが、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

50

、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独立して選択され、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} および R_{16} の1つが、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、メルカプト、およびアルキルメルカプトから独立して選択される、態様18に記載の方法。

【0354】

20. R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} および R_{16} の3つが、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、およびアルキルメルカプトから独立して選択され、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} および R_{16} の1つが、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、メルカプト、およびアルキルメルカプトから独立して選択され、 R_8 が、メチルである、態様19に記載の方法。

10

【0355】

21. 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、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、ジアルキルアミノ、およびアルキルメルカプトから独立して選択され、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} および R_{16} の1つが、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、メルカプト、およびアルキルメルカプトから独立して選択される、態様8に記載の方法。

20

【0356】

22. 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21に記載の方法。

【0357】

23. R_2 が、フルオロおよびメトキシから選択される、態様22に記載の方法。

【0358】

24. 前記化合物が、

【0359】

(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)、

30

【0360】

(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)、

【0361】

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

【0362】

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

40

【0363】

(Z)-2-(1-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシベンジリデン)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インデン-3-イル)-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミド(005)、

【0364】

(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

50

トアミド (006)、

【0365】

(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)、

【0366】

(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)、

【0367】

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

【0368】

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

【0369】

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

【0370】

(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)、

【0371】

(Z)-2-(1-(3-ブromo-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)、

【0372】

(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)、

【0373】

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

【0374】

(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)、

【0375】

(Z)-2-(5-フルオロ-1-((7-ヒドロキシベンゾ[d][1,3]ジオキサール-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)、

【0376】

(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)、

【0377】

10

20

30

40

50

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - ((1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチル) アセトアミド (019)、

【0378】

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) アセトアミド (020)、

【0379】

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - (フラン - 2 - イルメチル) アセトアミド (021)、

10

【0380】

(Z) - N - ((1 H - 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 - 1 H - インデン - 3 - イル) アセトアミド (022)、

【0381】

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

【0382】

20

(Z) - 2 - (5 - フルオロ - 1 - (4 - メシロキシ - 3, 5 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - メチル - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - (フラン - 2 - イルメチル) アセトアミド (029)、

【0383】

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

【0384】

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - フェニルアセトアミド (035)

30

【0385】

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - ((1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチル) アセトアミド (065)、

【0386】

(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 - 1 H - 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)、

【0387】

40

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) アセトアミド (068)、および

【0388】

(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 - 1 H - 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)、

【0389】

またはその対応する Z 異性体もしくは E 異性体、そのプロドラッグもしくは塩から選択される、態様 1 または 2 に記載の方法。

50

【0390】

25. 1つまたは複数の R a s 媒介性生物学的プロセスの阻害によって処置可能な疾患または状態が、がん、神経線維腫症、またはコストロ症候群である、態様2に記載の方法。

【0391】

26. R a s 媒介性生物学的プロセスが、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1または2に記載の方法。

【0392】

27. 1つまたは複数の R a s 媒介性生物学的プロセスの阻害によって処置可能な疾患または状態が、がんである、態様2に記載の方法。

【0393】

28. がんが、膵臓がん、肺がん、結腸直腸がん、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27に記載の方法。

【0394】

29. がんが、膵臓がん、結腸直腸がん、および肺がんから選択される、態様28に記載の方法。

【0395】

30. がんが、薬物耐性または放射線耐性がある、態様26～29のいずれか1項に記載の方法。

【0396】

31. 前記患者が、異常、変異型もしくは過活性 r a s 遺伝子または R a s タンパク質、あるいは異常な R a s 媒介性生物学的プロセスについての前記患者の組織、血液または腫瘍のアッセイを利用することによって事前選択される、態様2～30のいずれか一項に記載の方法。

【0397】

32. 前記患者の組織、血液または腫瘍が、異常、変異型もしくは過活性 r a s 遺伝子または R a s タンパク質、あるいは異常な R a s 媒介性生物学的プロセスを含有する、請求項2～31のいずれか一項に記載の方法。

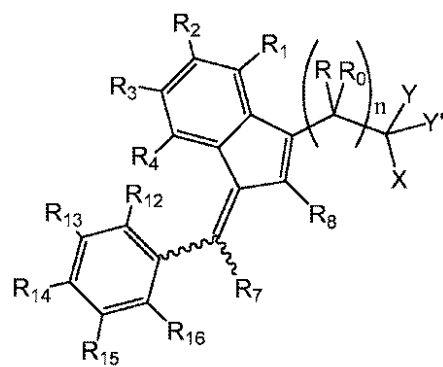
【0398】

本発明は、下記の特定の態様をさらに提供する。

【0399】

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

【化25】



【0400】

式中、

【0401】

10

20

30

40

50

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

【0402】

n は、0、1 または 2 であり、

【0403】

Y および Y' は一緒になって、二重結合酸素であり、

【0404】

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

10

【0405】

R₇ は、水素であり、

【0406】

R₈ は、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され、

【0407】

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

20

【0408】

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

【0409】

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

30

【0410】

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

40

【0411】

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

【0412】

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

【0413】

50

3. R_2 が、ハロゲンおよびアルコキシから選択される、特定の態様 2 に記載の方法。

【0414】

4. R_2 が、フッ素およびメトキシから選択される、特定の態様 3 に記載の方法。

【0415】

5. R_7 が、水素であり、 R_8 が、アルキルおよびアルコキシから選択される、特定の態様 1 に記載の方法。

【0416】

6. R_8 が、アルキルである、特定の態様 5 に記載の方法。

【0417】

7. R_{14} が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、アミノおよびジアルキルアミノから選択される、特定の態様 1 に記載の方法。

10

【0418】

8. R_{14} が、ヒドロキシおよびアミノから選択される、特定の態様 7 に記載の方法。

【0419】

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

【0420】

10. R' が、フェニルまたはアリールアルキルであり、フェニル、またはアリールアルキルのアリール上で 1 個または複数のハロゲン原子で任意選択で置換されている、特定の態様 1 に記載の方法。

20

【0421】

11. 前記選択性インデックスが、少なくとも 10 である、特定の態様 1 に記載の方法。

【0422】

12. 前記選択性インデックスが、少なくとも 100 である、特定の態様 11 に記載の方法。

【0423】

13. 前記化合物が、

【0424】

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

30

【0425】

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

【0426】

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

【0427】

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) アセトアミド (010)、

40

【0428】

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) アセトアミド (011)、

【0429】

(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 - 1 H - インデン - 3 - イル) アセトアミド (015)

50

、

【0430】

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

【0431】

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

、

【0432】

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

、

【0433】

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

【0434】

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

【0435】

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

【0436】

14. がんが、転移性、薬物耐性、または放射線耐性である、特定の態様1に記載の方法。

【0437】

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

【0438】

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

【0439】

17. Ras阻害有効量が、治療的有效量である、特定の態様1に記載の方法。

【0440】

18. 前記プロドラッグが、式IIの化合物の誘導体であり、R₁₄が、Q－Uであり、式中、Uは、酸素、硫黄、窒素、OCH₂、SCH₂およびNHCH₂からなる群から選択され、Qは、PEG－CO、HCO、およびアミノ酸からなる群から選択されるか、またはQおよびUは一緒になって、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシ、ホルミルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキルオキシ、アミノカルボニルオキシアルキルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、カルバメート、カルバミド、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールアルキルカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、およびヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシから選択される置換もしくは非置換の基である、特定の態様1に記載の方法。

【0441】

19. 前記プロドラッグが、

【0442】

10

20

30

40

50

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルベンゾエート (320)、

【0443】

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルニコチネート (321)、

【0444】

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル (2 - (ジメチルアミノ) エチル) カルバメート (323)、

【0445】

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルモルホリン - 4 - カルボキシレート (324)、

【0446】

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバメート (325)、

【0447】

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (326)、

【0448】

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (327)、

【0449】

(Z) - 4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル二水素ホスフェート (328)、

【0450】

(Z) - (4 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - ((ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) エチル) - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェノキシ) メチル二水素ホスフェート (329)、

【0451】

(Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルベンゾエート (330)、

【0452】

(Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルニコチネート (331)、

【0453】

(Z) - 4 - ((3 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニル (2 - (ジメチルアミノ) エチル) カルバメート (333)、

【0454】

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

10

20

30

40

50

ー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)、

【0455】

(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)、

【0456】

(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)、

10

【0457】

(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)、

【0458】

(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)、

【0459】

(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)、

20

【0460】

(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)、および

【0461】

(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)、

30

【0462】

またはその薬学的に許容される塩から選択される、特定の態様1に記載の方法。

【0463】

一実施形態によると、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って
 処置可能な疾患または状態は、がん、神経線維腫症、またはコストロ症候群、特に、がん
 である。

【0464】

一実施形態によると、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。

【0465】

40

がんの例は、膵臓がん、肺がん、結腸直腸がん、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、結腸直腸がん、および肺がんを含む。

【0466】

一実施形態では、がんは、薬物耐性または放射線耐性である。

【0467】

本発明はさらに、患者が、異常、変異型もしくは過活性ras遺伝子またはRasタン
 パク質、あるいは異常なRas媒介性生物学的プロセスについて患者の組織、血液または
 腫瘍のアッセイを利用することによって事前選択される方法を提供する。このように例え

50

ば、患者の組織、血液または腫瘍は、異常、変異型もしくは過活性 *r a s* 遺伝子または *R a s* タンパク質、あるいは異常な *R a s* 媒介性生物学的プロセスを含有する。

【0468】

好ましい実施形態では、*R a s* 阻害性化合物は、*R a s* 阻害アッセイにより、式 I ~ I I 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 *R a s* 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「*R a s* 阻害」という用語は、例えば、正常または非異常な *R a s* および *R a s* 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 *R a s* 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。

10

【0469】

実験的に、選択的 *R a s* 阻害は、例えば、「正常」または「野生型」*R a s* (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 *R a s* 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得る (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 *R a s* および／または *R a s* 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。逆に、1未満であるかもしくはこれと等しい (≤ 1) 選択性インデックスを有する化合物は、本明細書において定義によると、*R a s* に関して「非選択的」である。

20

【0470】

本発明は、上記のような化合物、その薬学的に許容される塩またはプロドラッグ、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。

【0471】

一実施形態によると、医薬組成物は、式 I ~ I I の化合物以外の少なくとも1種のさらなる治療剤をさらに含み得る。

30

【0472】

本発明のより好ましい実施形態では、*R a s* 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 *r a s* 遺伝子、*R a s* タンパク質および／または異常な *R a s* 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ウンドを共有している。

【0473】

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、*R a s* 阻害性の特異性指数 (*R I S I*) の決定および計算を可能にする。このような *R I S I* 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ものを、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。

40

【0474】

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10 nM ~ 10,000 nM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、*R I S I* 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、10 nM ~ 10,000 nMの範囲内の濃度範囲内で選択された250 nMによる変異

50

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。

【0475】

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または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。

10

【0476】

本発明はまた、式Iまたは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、あるいは少なくとも1種のさらなる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。

20

【0477】

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または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。

【0478】

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、またはコストロ症候群である。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。

30

【0479】

一実施形態では、がんは、膵臓がん、肺がん、結腸直腸がん、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、結腸直腸がん、および肺がんから選択される。一実施形態によると、がんは、薬物耐性または放射線耐性である。

【0480】

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。

40

【0481】

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。

【0482】

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

50

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。

【0483】

本発明において用いられる化合物はまた、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、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、ならびに同様のもの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、特になんがん処置において、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。

【0484】

「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の切断は、証明された薬物形態が放出され、切断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。

【0485】

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、アリールーアルキルエステル、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、およびアリールーアルキルエステル、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。

【0486】

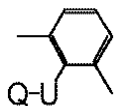
本明細書での開示を知ることにより、本発明の化合物は、プロドラッグの形態であることができ、このようなプロドラッグは、当業者に周知の試薬および合成変換を使用して調製することができることも理解されている。特定のプロドラッグの有効性は、当業者に周知である 1 種または複数種の分析法 (例えば、薬物動態、バイオアッセイ、*in vivo* のでの効能の研究など) を使用して決定することができる。

【0487】

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の手順などを使用して調製することができる。例えば、式 I の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R' 、 R'' の任意の 1 つ、または E 上の任意の置換基は、式 Q-U、例えば、

【化 26】



のものでよく、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置換もしくは非置換の基である。

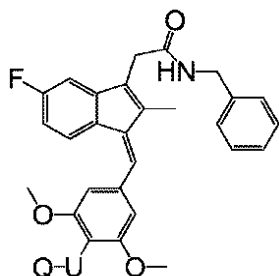
【0488】

同様に、式 I I 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 のものでよく、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置換もしくは非置換の基である。

【0489】

適切なプロドラッグには、これらに限定されないが、特に、化合物 015 の例示的なプロドラッグ誘導体のような、式 I I の化合物について下記で例示したものが含まれてもよく、

【化 27】



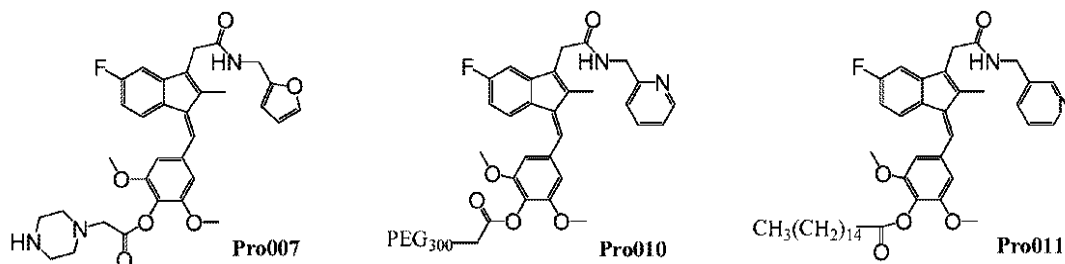
式中、Uは、例えば、酸素、硫黄、窒素、 OCH_2 、 SCH_2 および $NHCH_2$ からなる群から選択され、Qは、例えば、水素、アルキル、 $PEG-CO$ 、 HCO 、アセチル、アミノ酸、置換安息香酸およびリン酸からなる群から選択されるか、またはQ-Uは一緒になって、例えば、置換もしくは非置換ホスホノオキシ、ホスホノオキシアルキルオキシ、アルキルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキルオキシ、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシアルキルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシアルキルオキシ、ピペリジニルカルボ

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、およびジピペリジニルカルボニルオキシアルキルオキシから選択される。

【0490】

さらなる具体例を、それぞれ、化合物007、010および011について下記で示す。

【化28】



10

【0491】

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、ヘテロシクロアルキル、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、カルボシクロアルキル、アリールアルキルカルボニルアルコキシ、ヘテロアリールアルキルカルボニルオキシ、ホスホノアルキルオキシ、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、もしくは1～約8個の炭素原子を含有することができる直鎖もしくは分岐鎖飽和アルキル、または好ましくは、低級アルキル、すなわち、1～6個の炭素原子を意味する。本明細書において他に特定しない限り、用語「アルキル」は、低級アルキルを意味すると推測される。

20

【0492】

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。

30

【0493】

「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。

40

【0494】

「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、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。

50

【0495】

「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、ピ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。

10

【0496】

本発明によると、用語「カルボシクリル」および「カルボシクロ」は、他に特定しない限り、3～7個の炭素原子を含有する飽和または不飽和の非置換環を等しく指す。

【0497】

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。

20

【0498】

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。

30

【0499】

構造内の原子の数の範囲が示されている場合（例えば、 $C_1 \sim 12$ 、 $C_1 \sim 8$ 、 $C_1 \sim 6$ 、または $C_1 \sim 4$ 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、 $C_1 \sim C_8$ ）、1～6個の炭素原子（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ）、1～4個の炭素原子（例えば、 $C_1 \sim C_4$ ）、1～3個の炭素原子（例えば、 $C_1 \sim C_3$ ）、または2～8個の炭素原子（例えば、 $C_2 \sim C_8$ ）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

40

50

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。

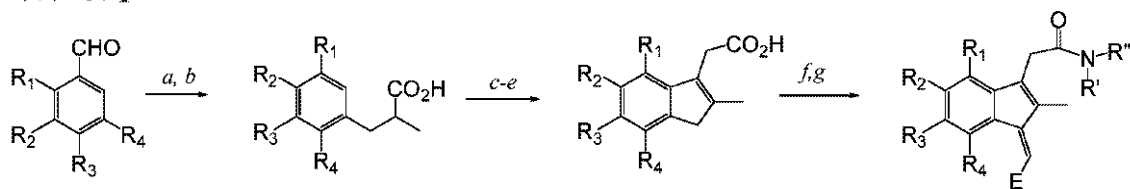
【0500】

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、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

10

【化29】

スキーム I



a. $(\text{EtCO})_2\text{O}$, EtCO_2Na , 還流; b. H_2 , Pd-C; c. PPA, 50-80°C; d. $\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 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) $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$, ピリジン, 加温

20

【0501】

所望の置換もしくは非置換インデン誘導体を作製するために、スキーム I において示した合成ステップのすべてを達成する詳細な方法は、公表されている文献において広範に記述されている（例えば、Sperlら、米国特許出願公開第2003/0009033A1号、2003年1月9日；米国特許第6,071,934号、2000年6月6日；および国際公開第97/47303号、1997年12月18日；Whiteheadら、米国特許出願公開第2003/0176316A1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、米国特許出願公開第2003/0194750A1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）；Magarad Lee、Org. Lett.、15巻、4288～4291頁（2013年）を参照されたい）。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（ $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$ ）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。

30

【0502】

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、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

40

50

オキシ、アリアルカルボニルオキシ、アリアルアルキルカルボニルオキシ、アリア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。

【0503】

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。さらに、前記環上の置換基は、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、アリアルカルボニルオキシ、アリアルアルキルカルボニルオキシ、アリア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1つもしくは複数を含み得るか、または任意の2個の置換基は一緒になって、アルキレンジオキシ基を含み得る。

【0504】

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、アリアルオキシ、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、アリアル、アリアルアルキル、アリアルアルケニル、アリアルシクロアルキル、アリアルシクロアルケニル、カルボシクリル、およびカルボシクロアルキルが挙げられ、カルボシクリルおよびカルボシクロ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、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、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、アリアル、アリアルアルキル、アリアルアルキレニル、アリアルシクロアルキル、またはアリアルシクロアルケニル構造または炭素環式もしくは複素環式構造のアリアルは、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つまたは複数以任意選択で置換されていてもよく、 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 $CO R_{11}$ (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、およびアリアルから選択される) から選択されるか、あるいはまたは R' お

10

20

30

40

50

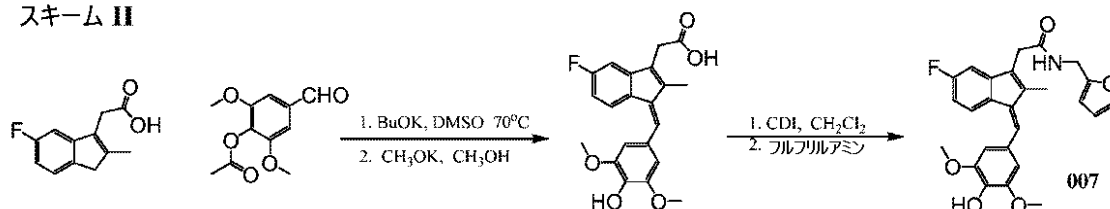
よび R ” は、一緒になって、少なくとも 1 個の窒素、ならびに任意選択で酸素および／または硫黄を含有する 5、6 もしくは 7 員の、飽和もしくは不飽和の、複素環式環を形成し、複素環式環は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、およびスルホンアミドのうちの 1 つまたは複数で任意選択で置換されていてもよい。

【0505】

より具体的な例として、式 I I の特定の化合物はスキーム I 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、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30】

スキーム II

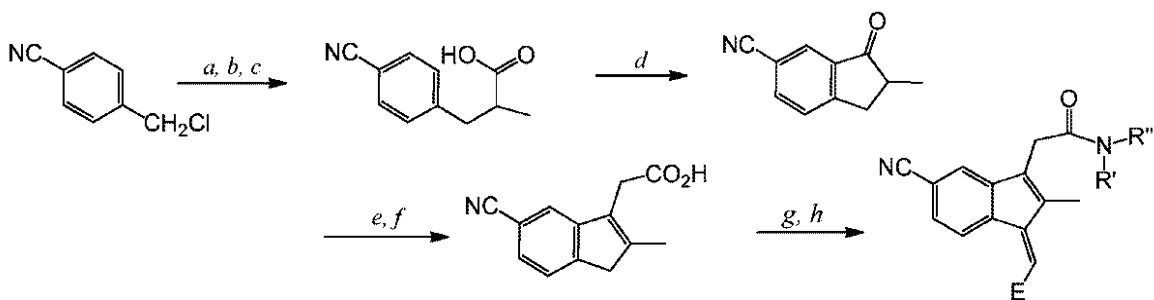


【0506】

R₁、R₂、R₃ または R₄（例えば、上記スキーム I I 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 I I に示されているものとは任意選択で異なってもよい。例えば、R₂ におけるシアノ基の結合は、以下のスキーム I I I 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31】

スキーム III



a. CH₃CH(CO₂Et)₂, Na, EtOH; b. NaOH, EtOH; c. H₂SO₄, aq.; d. PPA, 83-90 °C, 2h; e. BrCH₂CO₂CH₃, Zn(Hg), I₂, ベンゼン; f. NaOH, エタノール, 加温 g. NaOCH₃, CH₃OH, E-CHO; h. (1) CDI, CH₂Cl₂, (2) R'R''NH, ピリジン, 加温

【0507】

多種多様な置換基を、合成プロセスで、式 I または I I 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 ~ I I I に加えて、以下のスキーム I V 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。

10

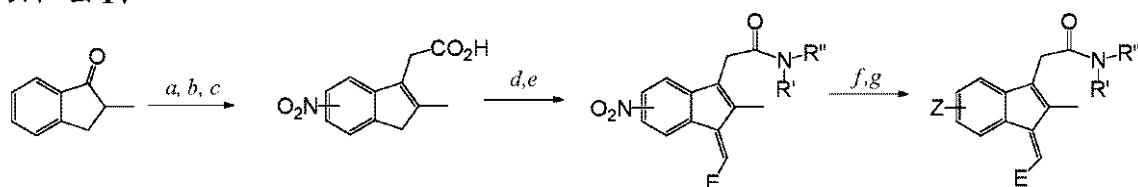
20

30

40

【化 3 2】

スキーム IV



a. KNO_3 , H_2SO_4 , 46%; *b.* $\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 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) $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$, ピリジン, 加温; *f.* Zn , HOAc ; *g.* 標準の手順
 $\text{Z} = \text{NR}'\text{R}''$, 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

10

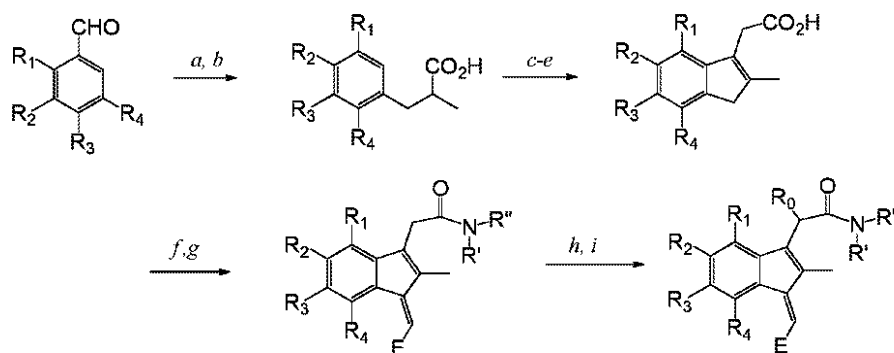
【0508】

大規模なバリエーションはまた、本発明の式 I または I I の医学的に有用な化合物において、 R および / または R_0 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。

【0509】

【化 3 3】

スキーム V



a. $(\text{EtCO})_2\text{O}$, EtCO_2Na , 還流; *b.* H_2 , Pd-C ; *c.* PPA , 50-80°C; *d.* $\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 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) $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$, ピリジン, 加温; *h.* DCM , -15°C, DDQ ; *i.* $\text{R}_0^\ominus$, エタノール, 85°C.

20

30

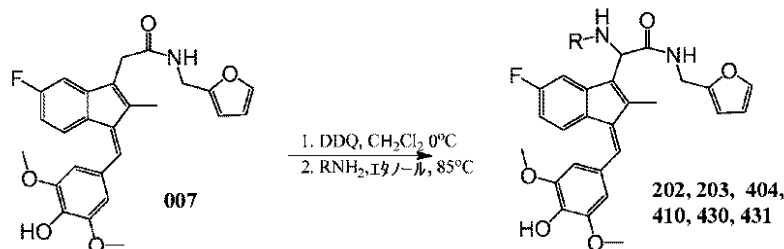
【0510】

以下のスキーム V I 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。

【0511】

【化 3 4】

スキーム VI



40

【0512】

さらに、式 I または I I 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

50

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、M a g a r および L e e (上記を参照)の方法の採用を使用して式 I および I I の化合物 (式中 $n = 0$) を生成することができる。

【0513】

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 I I 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 ~ V I 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 I I 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：

10

【0514】

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 S w e r n 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) または同様のもの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、S w e r n 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、 $-CO_2H$) 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、 $-SO_2R$ または同様のもの) に変換することができる。

20

【0515】

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、 $(R(CO))_2O$) または酸塩化物 (例えば、 $R(CO)Cl$) または同様のものとの反応によりエステル (例えば、 $-CO_2R$) 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_2Cl) (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) または同様のものとの反応によりスルホン酸塩 (例えば、 $-SO_2R$) 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、 $-CO_2H$) 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または同様のもの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。

30

【0516】

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、ホスフィンまたは同様のもの) 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または同様のものを使用して、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または同様のものを挙げるることができる。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_2NR 、式中、R は所望の置換基で

40

50

ある) または同様のものを挙げることができる。

【0517】

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または同様のものの適当な条件下で、1つまたは複数の適切なオキシ基（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。

【0518】

式 I または I I 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、R a s 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、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／または組織分布ならびに同様のもの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 および I I の有用な新規化合物を得るための方法を利用している。

【0519】

特定の反応物質の化学量論的量に応じて、式 I または I I の化合物は、それぞれの使用可能な位置の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。

【0520】

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 I I の化合物の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 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 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 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 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 I I 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、スルホン酸エステル、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 $\text{BX}_3 \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$ (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の化合物における第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 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 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($-\text{NO}_2$)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。

【0521】

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。

【0522】

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。

【0523】

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 I I 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 I I の少なくとも 1 つの R a s 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、R a s 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。

【0524】

本発明の組成物は、別の R a s 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 I I 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 I I の化合物以外の R a s 阻害性化合物である場合、それが組成物中に R a s 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。

10

【0525】

本発明の組成物は、式 I または I I 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 I I 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 R a s 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。

20

【0526】

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 I I 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、カプセル剤または同様のもの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。

30

【0527】

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、ならびに同様のものを組成物の中に含めることができる。

【0528】

本発明により使用される R a s 阻害性化合物は、水性または非水性の溶媒、例えば、植物油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪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。

40

【0529】

式 I および I I 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。

【0530】

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

50

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、体温で溶解するが、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。

【0531】

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。

【0532】

「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。

【0533】

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。

【0534】

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1つまたは複数は、例えば、診断用キット、バイオアッセイ、または同様のもの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。

【0535】

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1つまたは複数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。

【0536】

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

10

20

30

40

50

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 I I の化合物は、がんを有する患者、特にがんが、式 I または I I 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 R a s 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 I I の化合物の R a s 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 R a s 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 I I 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。

10

【0537】

本発明の方法の一実施形態によれば、R a s 阻害有効量が使用されることが好ましい。その点で、R a s 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。

【0538】

本発明の方法は、式 I または I I の化合物以外の少なくとも1つの追加の化合物の R a s 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 I I の化合物と共に1つまたは複数の他の R a s 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。1種または複数の、式 I、I I または I I I の R a s 阻害性化合物（複数可）はまた、例えば、抗がん化学療法耐性および／もしくは放射線耐性の腫瘍細胞が、化学療法感受性および／もしくは放射線感受性となり、かつ／または抗がん剤に対するがん細胞の耐性および／もしくは放射線処置に対するがん細胞の耐性の発生を新たに阻害することをもたらし、式 I または I I の化合物ではない少なくとも1種の抗がん剤と組み合わせて同時投与することができる。上記の抗がん剤は、抗がん薬および放射線から選択される。

20

【0539】

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 r a s 遺伝子または R a s タンパク質、または異常な R a s 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。

30

【0540】

本発明の方法に従い、式 I または I I 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、経膈、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 I I 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、または同様のもの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。

40

【0541】

本発明の組成物および方法の一実施形態によって利用されるような R a s 「阻害的有效量」（この専門用語は、本明細書において「R a s 阻害有効量」と互換的に使用される）は、個々の患者における活性化合物の R a s 「阻害的有效レベル」（この専門用語は、本明細書において「R a s 阻害有効レベル」と互換的に使用される）を達成するのに必要な用量を含む。R a s 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 I I の化合物の R a s 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。

50

【0542】

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。

10

【0543】

「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。

20

【0544】

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。

30

【0545】

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。

40

【0546】

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

50

択することができる。

【0547】

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 I I の少なくとも 1 つの R a s 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、R a s 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 $10^{-12} \sim 10^{-6} \text{ M}$ ）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 r a s 遺伝子および／または R a s タンパク質および／または異常な R a s 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、R a s 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。R a s 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。

【0548】

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 I I 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。

【0549】

治療的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 I I 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 I I 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。

【0550】

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（topotecan）塩酸塩、イリノテカン（CPT11ーカンプトスター）、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（benzophenaine）、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（Etoposide）、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。

10

【0551】

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ークロロエチル）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。

20

【0552】

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、ヘダルシジン（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。

【0553】

抗がん剤の例として、アバレリクス、アルデスロイキン、アテムツズマブ、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（anastrozole）、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、プロモクリプチン、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、デクスラゾキサソ、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progesterone、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

30

40

50

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 (thioguanine)、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、バルルピシン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、およびビノレルピンが挙げられる。

【0554】

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 I I の R a s 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。

【0555】

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 R a s 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。

【0556】

本発明に従い使用した式 I または I I の特定の R a s 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 R a s 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 I I の化合物の R a s 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 Development 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。

【0557】

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】

【0558】

(実施例 1)

この実施例は、本発明の実施形態において用いられる化合物：(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。

【0559】

(A) p-フルオロ- α -メチルケイ皮酸：アルゴン雰囲気中、1 L の三口フラスコに入れた p-フルオロベンズアルデヒド (200 g、1.61 mol)、プロピオン酸無水物 (315 g、2.42 mol)、およびプロピオン酸ナトリウム (155 g、1.61 mol) を、油浴内で 36 時間攪拌して 140 °C にした。透明溶液を 100 °C に冷却し、水 8 L 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 2 L に溶解して pH 12 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 (200 mL $\times$ 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、空气中で乾燥して、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。

【0560】

(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 (180 g、0.987 mol)、5%-Pd/C (1.2 g)、および 1.2 L のエ

タノールを含有する2 L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(40 psi)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。

【0561】

(C) 5-フルオロ-2-メチルインダノン：ポリリン酸(PPA 85%、650 g)を80℃の水浴中で1時間温め、次いで機械式攪拌子、滴下漏斗、および温度計を備えた1 L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(93.2 g、0.5 mol)を攪拌しながら約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2 L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100 mLおよびヘキサン200 mL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、2 L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800 g)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。

【0562】

(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(184 g、1.12 mol)、シアノ酢酸(105 g、1.23 mol)、酢酸(130 g)、および酢酸アンモニウム(34 g)を乾燥トルエン(約600 mL)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600 mLを添加し、溶液を水で洗浄し(200 mL×3)、有機層を濃縮し、残留物を、水酸化カリウム150 gをエタノール300 mLおよび水200 mL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、500 mL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pH 2に酸性化し、塩化メチレンで抽出した(300 mL×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。

【0563】

(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(0.54 g、2.62 mmol)、4-アセトキシ-3,5-ジメトキシベンズアルデヒド(0.60 g、2.67 mmol)、およびカリウムブトキシド(0.69 g、7.7 mmol)をDMSO(6 mL)に加えたものを、マイクロ波合成機で、アルゴン中75℃で2時間攪拌した。冷却後、反応混合物を氷水50 mLに注ぎ、2 N塩酸で酸性化した。混合物を塩化メチレンで抽出し(25 mL×2)、合わせた有機層を水で洗浄し(25 mL×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、117 mg)を黄/橙色固体として生成した。

【0564】

(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(120 mg、0.324 mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(100 mg、0.61 mmol)を無水塩化メチレン5 mLに加えたものを、室温で30分間攪拌した。フルフリルアミン(100 μL 、1.13 mmol)を添加し、反応混合物を2時間攪拌し、30%水酸化カリウム溶液1 mLでクエンチし、これを塩化メチレン25 mLで希釈し、酢酸2 mLで中和し、水で洗浄し(20 mL×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）

【0565】

この実施例は、本発明の実施形態において用いられる別の化合物：（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。

10

【0566】

（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、次いで空气中で乾燥して、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。

20

【0567】

（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。

30

【0568】

（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%Na₂CO₃溶液、水で2回洗浄し、Na₂SO₄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。

40

【0569】

（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

50

を窒素下で一晩還流し、エタノールを真空除去し、500 ml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(300 mL×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-メチルインデン-3-酢酸を無色固体(融点164~166℃)として得た。

【0570】

(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-インデン-1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時間攪拌した。反応混合物を65℃に冷却した。メタノール1.0mlを添加し、30分間攪拌した。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。

【0571】

(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分間攪拌し、フルフリルアミン(100μL、1.13mmol)を添加し、反応混合物を2時間攪拌し、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)

【0572】

この実施例は、本発明の一実施形態において用いられるまた別の化合物:(Z)-2-(1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インデン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イル)アセトアミド(004)の合成を例示する。

【0573】

(F) 5mlの無水塩化メチレン中の(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)(上記の実施例2の(E)を参照されたい)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(100mg、0.61mmol)を、室温で30分間攪拌した。4mlのピリジン中の3-アミノピリジン(100mg、1.04mmol)を添加し、50℃で2時間攪拌し、無水酢酸(0.5ml)でクエンチして、過剰なアミンを除去した。30分後、3mlの30%水酸化カリウム溶液を添加し、溶液を25mlの塩化メチレンで希釈し、2mlの酢酸で中和し、水(20ml×3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濃縮した。残留物をシリカゲルカラム上に充填し、ヘキサン/アセトンで溶出した。主要な黄色画分を集め、塩化メチレンおよびヘキサンから再

結晶させて、表題化合物（００４）を黄色固体（８９ｍｇ）として得た。

（実施例４）

【０５７４】

この実施例は、本発明の一実施形態において用いられるさらなる化合物：（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－（（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。

【０５７５】

（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分間攪拌した。反応混合物に、（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メタンアミン（１１０μＬ、１．０ｍｍｏｌ）およびピリジン０．５ｍＬを添加した。混合物を２時間攪拌し、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、その後、－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５）

【０５７６】

この実施例は、本発明の実施形態において使用される様々な他の例示的な式Ⅰの化合物の合成を例示する。同じ合成アプローチ（例えば、スキームⅠ）が、アセトアミド形成ステップ（Ｆ）における場合を除いて実施例１～３において例示されているように使用される、実施例３において使用されるアミンの代わりに、下記のアミンの１つと反応する適切な酢酸誘導体前駆体（precursor acetic acid derivative）を使用して、対応するアミド（括弧内で指定）を生成するとき：フルフリルアミン（００１、００８、０１２、０１３、０１４、０１６、０１７、０２０、０２１）；Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチルアミン（００３）；３－アミノメチルピリジン（００９）；２－アミノメチルピリジン（０１０）；ベンジルアミン（０１５）；（１Ｈ－ピロール－２－イル）メタンアミン（０１８、０２２）；（１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メタンアミン（０１９）。

（実施例６）

【０５７７】

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。

【０５７８】

（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時間攪拌した。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７）

【０５７９】

この実施例は、本発明の一実施形態において用いられる、式Ⅰ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、007のプロドラッグである)の合成を例示する。

【0580】

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時間攪拌した。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)

【0581】

この実施例は、本発明の一実施形態において用いられる化合物035:(Z)-2-(5-フルオロ-1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-メチル-1H-インデン-3-イル)-N-フェニルアセトアミドの合成を例示する。

【0582】

(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)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(100mg、0.61mmol)を、5mLの無水塩化メチレン中で室温で30分間攪拌した。反応混合物に、アニリン(93mg、1.0mmol)および0.5mLのピリジンを添加した。混合物を45℃で2時間攪拌し、1mLの30%水酸化カリウム溶液でクエンチし、25mLの塩化メチレンで希釈し、酢酸で酸性化し、水(20mL×3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機層を濃縮した。残留物をヘキサン/アセトンで溶出するシリカゲル上で精製し、主要な黄色画分を収集し、濃縮し、残留物をアセトン/エチルエーテルから再結晶させて、表題の化合物(035)を黄色の固体(45mg)として得た。

(実施例9)

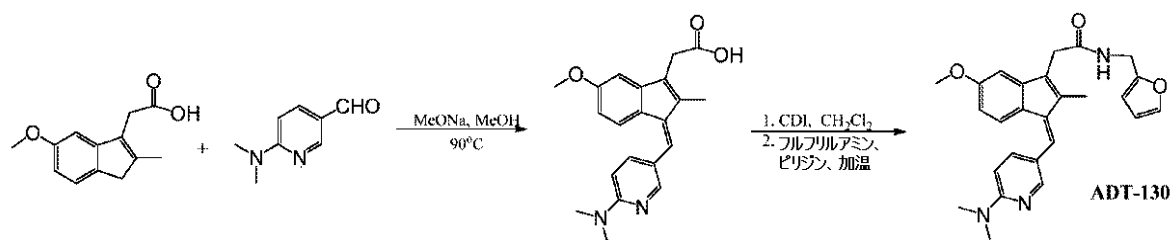
【0583】

この実施例は、さらなる例示的な式IおよびIIの化合物についての典型的合成スキームを示し、E、R'、R"におけるおよびインデンコア上の構造における広範なバリエーションは、当業者には周知である方法を使用して容易に達成することができることをさらに補強する。下記の合成スキームはすべて、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。

【0584】

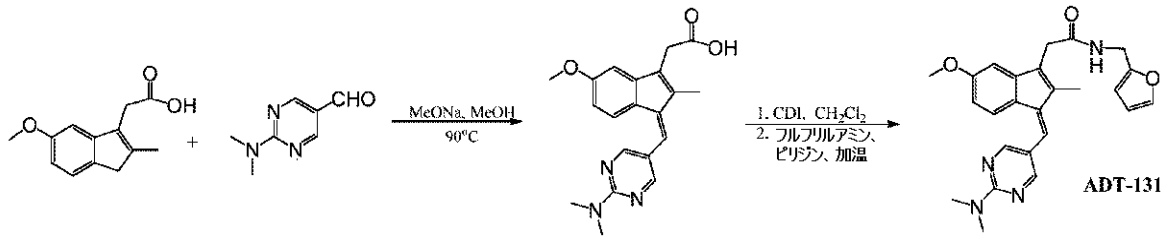
化合物130の合成:

【化35】



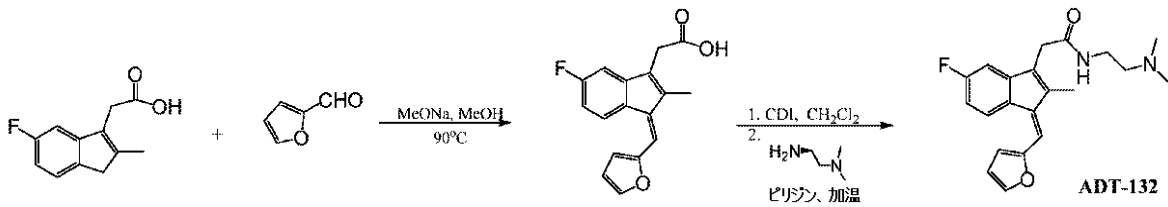
化合物131の合成:

【化 3 6】



化合物 1 3 2 の合成：

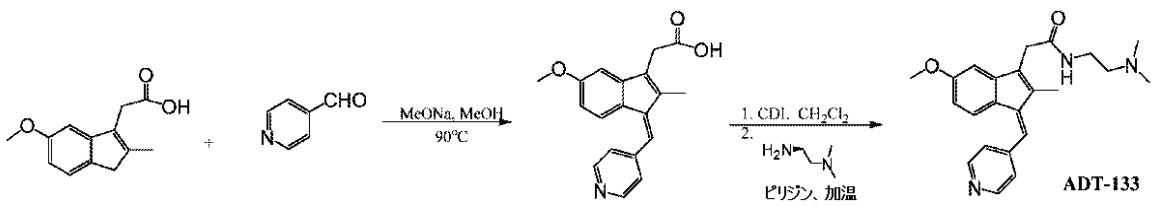
【化 3 7】



【0 5 8 5】

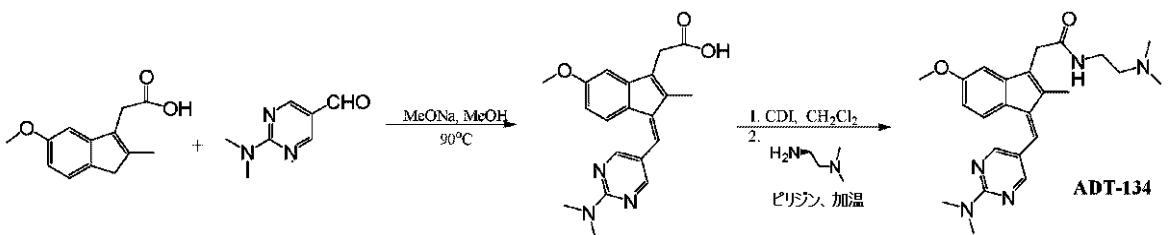
化合物 1 3 3 の合成：

【化 3 8】



化合物 1 3 4 の合成：

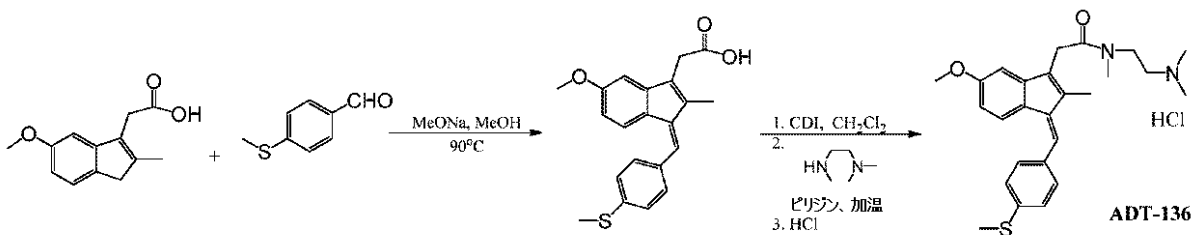
【化 3 9】



【0 5 8 6】

化合物 1 3 6 の合成：

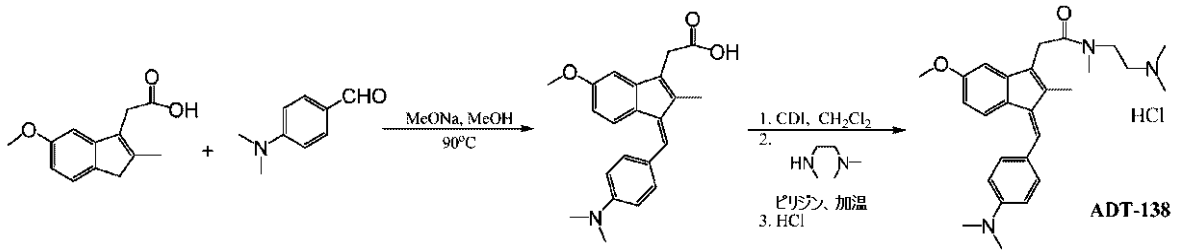
【化 4 0】



【0 5 8 7】

化合物 1 3 8 の合成：

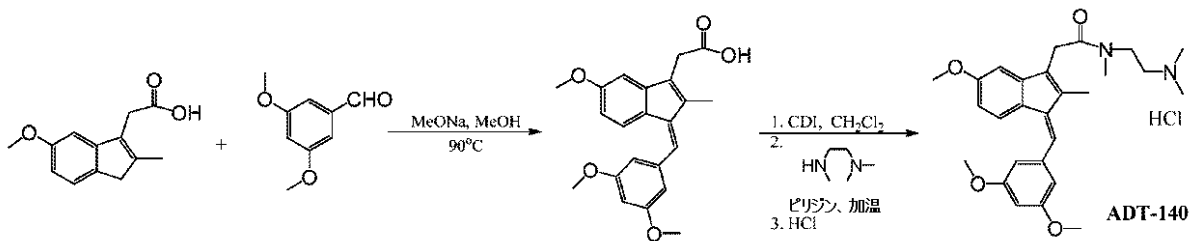
【化 4 1】



【 0 5 8 8 】

化合物 1 4 0 の合成：

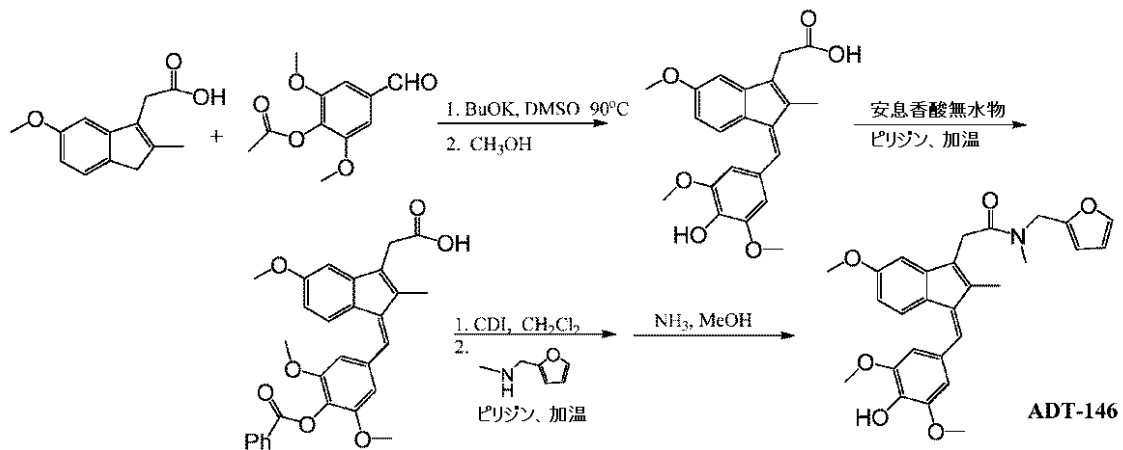
【化 4 2】



【 0 5 8 9 】

化合物 1 4 6 の合成：

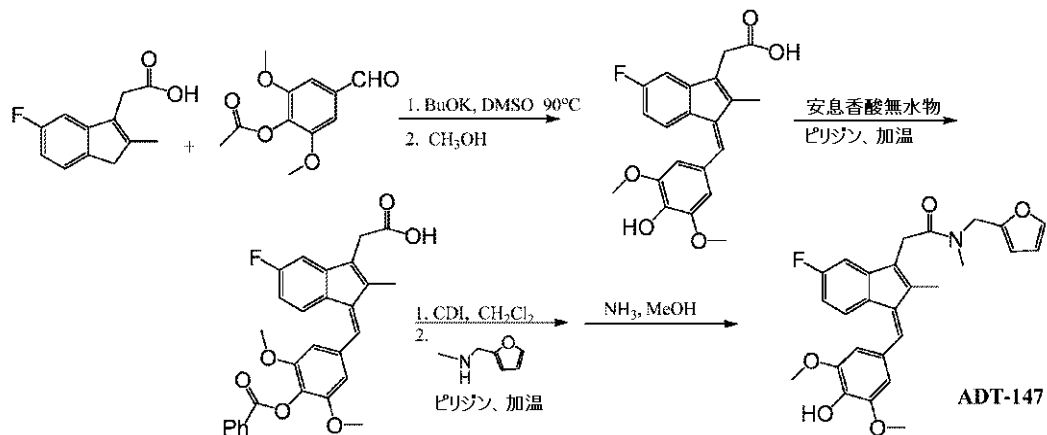
【化 4 3】



【 0 5 9 0 】

化合物 1 4 7 の合成：

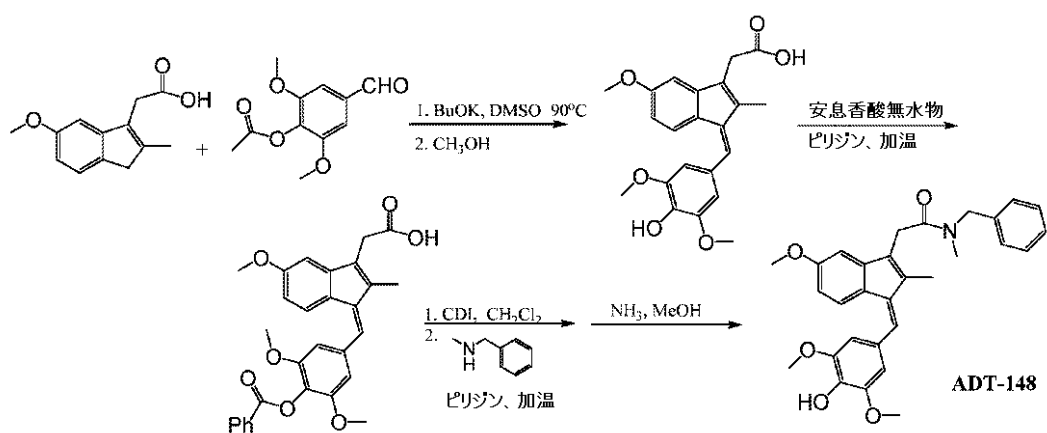
【化 4 4】



【 0 5 9 1 】

化合物 148 の合成：

【化 45】

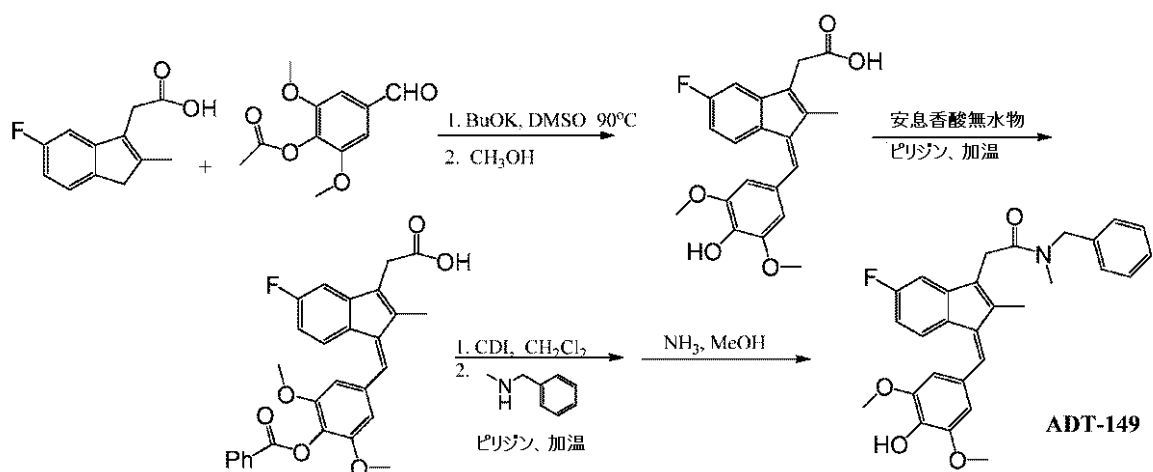


10

【0592】

化合物 149 の合成：

【化 46】



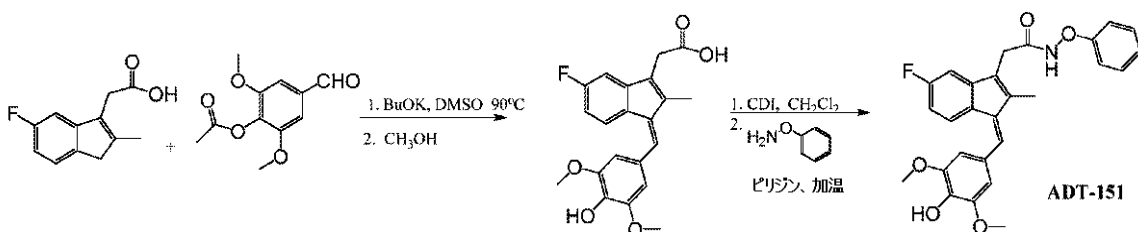
20

30

【0593】

化合物 151 の合成：

【化 47】

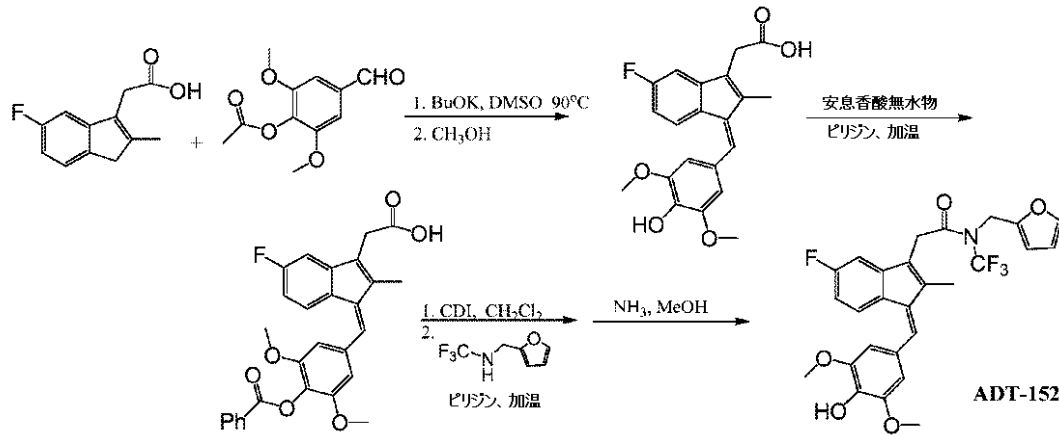


40

【0594】

化合物 152 の合成：

【化 4 8】

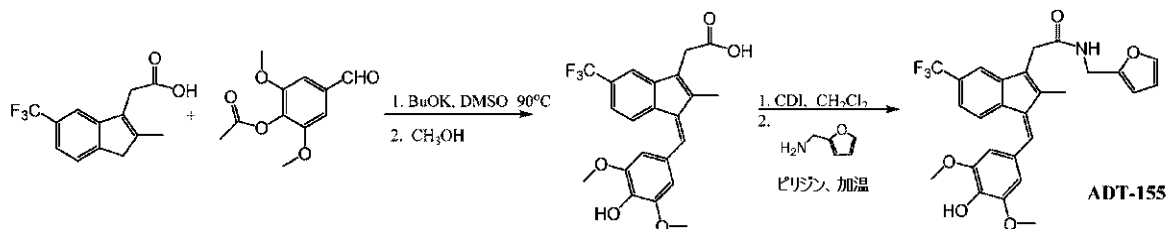


10

【0 5 9 5】

化合物 1 5 5 の合成：

【化 4 9】



20

(実施例 1 1)

【0 5 9 6】

この実施例は、本発明の方法において使用することができる式 I または I I の別の代表的な化合物 (2 1 0) の合成を例示する。特に、この実施例は、アミド窒素上に水素置換基を有さない式 I または I I の有用な化合物を示す。この実施例はまた、2 1 0 のプロドラッグの一例であるベンゾイルエステル誘導体化合物 (2 0 9) を例示する。

【0 5 9 7】

(A) (Z)-2-(5-fluoro-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-methyl-1H-inden-3-yl)acetic acid (370 mg, 1 mmol)、水酸化ナトリウム (160 mg, 4 mmol)、および H₂O (10 mL) の攪拌混合物に、塩化ベンゾイル (1 mmol) を 0°C で滴下して添加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、酸性化し、濾過し、沈殿物を温水 20 mL 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-(benzoyloxy)-3,5-dimethoxybenzylidene)-5-fluoro-2-methyl-1H-inden-3-yl)acetic acid を 70% の収率で得た。

【0 5 9 8】

(B) (Z)-2-(1-(4-(benzoyloxy)-3,5-dimethoxybenzylidene)-5-fluoro-2-methyl-1H-inden-3-yl)acetic acid (100 mg, 0.21 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶かした攪拌溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (38 mg, 0.23 mmol) を一度に添加し、その結果、CO₂ ガスが発生した。溶液を 20 分間攪拌し、次いで N-メチルフルフリルアミン (28 mg, 0.25 mmol) およびピリジン (3 mL) を添加し、反応混合物を 45°C 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 MgSO₄)。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 (2 0 9) 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。

30

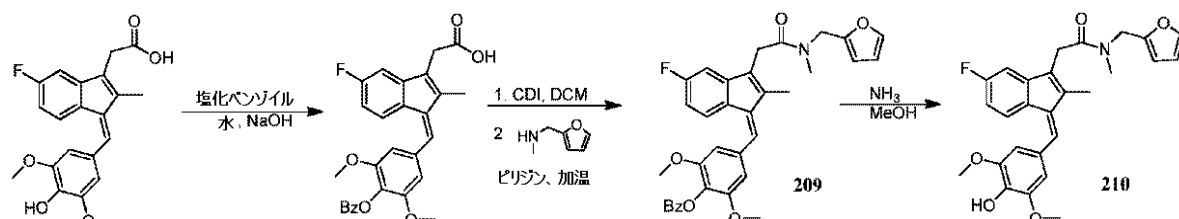
40

50

【0599】

(C) 化合物209(35mg)を、メタノール系アンモニア(12mL、7N)に溶解し、一晚撹拌した。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50】



10

(実施例12)

【0600】

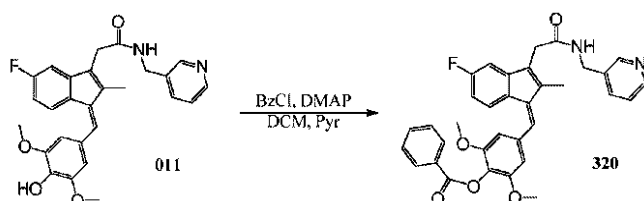
この実施例は、本発明の方法において使用することができる式IまたはIIを有する様々な例示的なプロドラッグ化合物を作製するための典型的な合成スキームを例示する。本発明の開示を前提として、当業者なら、本発明の式IまたはIIを有するある特定の所望のプロドラッグまたはその他の誘導体化合物を作製するために、以下に示されるようなスキームを必要に応じて使用しまたは適応させることができる。

20

【0601】

化合物320の合成：

【化51】



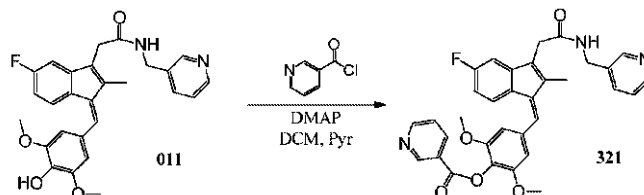
化合物320で使ったようなスキームは、214、301、330、および340などの式IまたはIIを有するその他の例示的な化合物を作製するよう適合させることもできる。

30

【0602】

化合物321の合成：

【化52】



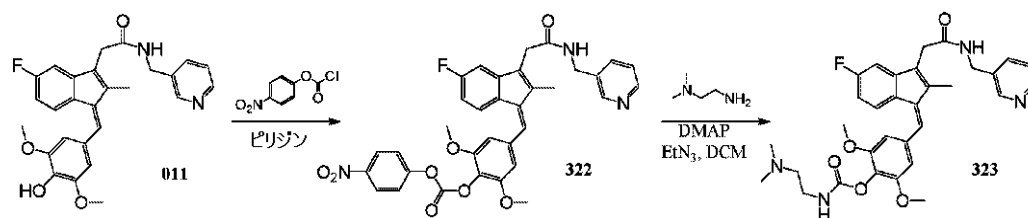
40

【0603】

化合物321で使っ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もできる。

化合物323の合成：

【化 5 3】



【0 6 0 4】

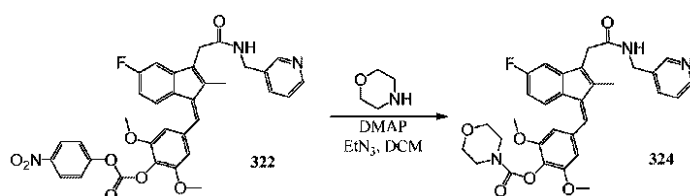
化合物 3 2 3 で使用したようなスキームは、3 0 0、3 1 2、3 3 2、3 4 2、3 5 0、3 5 2、3 0 3、3 1 3、3 3 3、および 3 4 3 などの式 I または I I を有するその他の例示的な化合物を作製するよう適合させることもできる。

10

【0 6 0 5】

化合物 3 2 4 の合成：

【化 5 4】



20

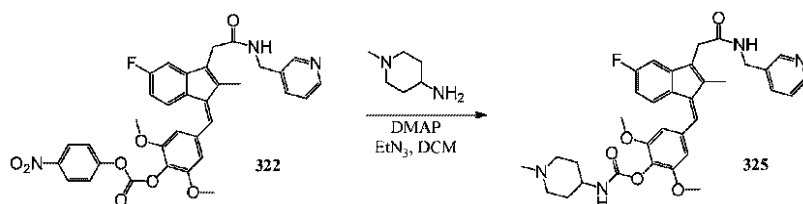
【0 6 0 6】

化合物 3 2 4 で使用したようなスキームは、3 0 4、3 1 4、3 3 4、および 3 4 4 などの式 I または I I 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もできる。

【0 6 0 7】

化合物 3 2 5 の合成：

【化 5 5】



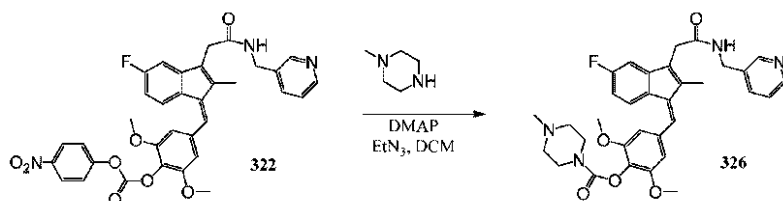
30

【0 6 0 8】

化合物 3 2 5 で使用したようなスキームは、3 0 5、3 1 5、3 3 5、および 3 4 5 などの式 I または I I 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もできる。

化合物 3 2 6 の合成：

【化 5 6】



40

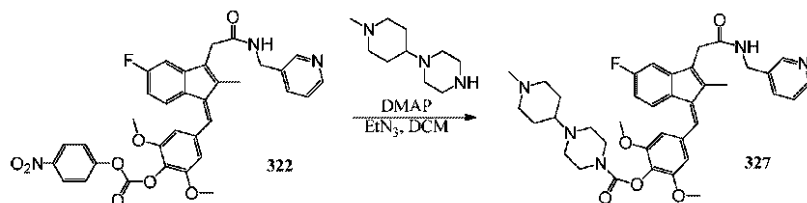
【0 6 0 9】

化合物 3 2 6 で使用したようなスキームは、3 0 6、3 1 6、3 3 6、3 4 6、3 5 1、3 5 3、および 3 5 5 などの式 I または I I 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もできる。

化合物 3 2 7 の合成：

50

【化 5 7】



【0 6 1 0】

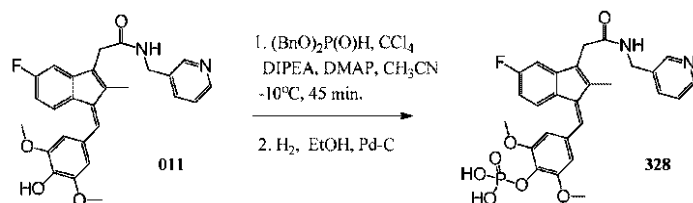
化合物 3 2 7 で使用したようなスキームは、3 0 7、3 1 7、および 3 4 7 などの式 I または I I を有するその他の例示的な化合物を作製するよう適合させることもできる。

10

【0 6 1 1】

化合物 3 2 8 の合成：

【化 5 8】



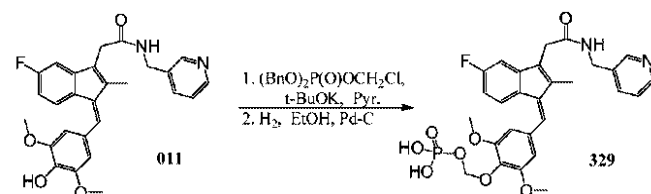
【0 6 1 2】

化合物 3 2 8 で使用したようなスキームは、3 0 8、3 1 8、3 3 8、および 3 4 8 などの式 I または I I 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もできる。

20

化合物 3 2 9 の合成：

【化 5 9】



【0 6 1 3】

化合物 3 2 9 で使用したようなスキームは、3 0 9、3 1 9、3 3 9、および 3 4 9 などの式 I または I I 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もできる。

30

(実施例 1 3)

【0 6 1 4】

この実施例は、式 I または I I の誘導体化合物の合成を例示し、ここで置換は、存在する式 I または I I の化合物の R および / または R₀ において行われ、この誘導体化合物は、本発明の方法において使用することができる。この場合、例えば新しい置換基は、化合物 0 0 7 の R または R₀ で導入される。0 0 7 (1 2 0 m g、0. 2 7 m m o l) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶かした -1 5 °C の溶液に、D D Q (3 0 m g、0. 1 4 m m o l、1 2 m l) 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 °C で 1 0 分間攪拌し、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 5 0 m g をエタノール (2 m l) に溶解し、その後、ベンジルアミン (1 8 m g、0. 1 6 m m o l) および酢酸 (0. 0 1 m l) を添加した。反応を 8 5 °C で 6 時間攪拌し、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、2 0 2 を黄色固体として、全体収率 4 0 % で得た。

40

50

【0615】

別の例示では、007 (120 mg、0.27 mmol) をジクロロメタン (20 ml) に溶かした 15℃ の溶液に、DDQ (30 mg、0.14 mmol、12 ml) 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 分間攪拌し、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 50 mg をエタノール (2 ml) に溶解し、その後、ピリジン-4-イルメタンアミン (21 mg、0.2 mmol) を触媒量の酢酸 (0.01 mL) 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。

10

(実施例 14)

【0616】

表 1 は、本発明において用いられる例示的な化合物の $^1\text{H-NMR}$ データを提示する。すべてのスペクトルを、溶媒として $\text{DMSO}-d^6$ を使用して記録した。

【0617】

【表 1 - 1】

表 1. 本発明の一実施形態による化合物の ^1H -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)
004	11.109 (br s, 1H, OH), 9.082 (d, 1H, J = 1.96Hz, PyrH), 8.482 (d, 1H, J=4.88Hz, PyrH), 8.375(d, 1H, J=8.32Hz, PyrH), 7.774 (dd, 1H, J ₁ =4.63Hz, J ₂ =8.43Hz PyrH), 7.123 (s, 1H, Ind H) 7.520 (d, 1H, J = 8.30Hz, Ind H), 6.912 (d, 1H, J = 1.97Hz, =CH), 6.846 (s, 2H, PhH), 6.690 (br s, 1H, NH), 6.537 (dd, 1H, J ₁ = 2.20Hz, J ₂ = 8.55Hz, Ind H), 3.749 (s, 6H, OCH ₃), 3.716 (s, 3H, OCH ₃), 3.378 (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 ₃ O), 3.707 (s, 3H, CH ₃ O), 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)
009	8.732 (s br, 1H, OH), 8.615 (t br, 1H, J=5.61Hz, NH), 8.460 (s, 1H, PyrH), 8.428(d, 1H, J=3.91Hz, Pyr H), 7.625 (d, 1H, J = 7.81Hz, indH), 7.483 (d, 1H, J = 8.30Hz, indH), 7.315(dd, 1H, PyrH), 7.081(s, 1H, indH), 6.835 (s, 2H, PhH), 6.505 (d, 1H, J=7.3Hz, =CH), 4.294 (d, 2H, J =5.37Hz, NCH ₂), 3.745 (s, 6H, OCH ₃), 3.692 (s, 3H, OCH ₃), 3.465(s, 3H, OCH ₃), 3.414 (s, 2H, COCH ₂), 2.16 (s, 3H, CH ₃)
010	8.793 (s br, 1H, OH), 8.700 (t br, 1H, J=5.86Hz, NH), 8.460 (s, 1H, PyrH), 8.488 (d, 1H, J=3.91Hz, Pyr H), 7.711(td, 1H, J1 = 7.57Hz, J2= 1.61Hz, indH), 7.553 (dd, 1H, J = 8.30Hz, J2= 8.26Hz, PyH), 7.260 (s, 1H, indH), 7.241 (s, 1H, =CH), 7.130 (dd, 1H, J1=9.52Hz, J2=2.20Hz, IndH), 6.841 (s, 2H, PhH), 6.758 (m, 1H, PyrH), 4.365 (d, 2H, J =5.84Hz, NCH ₂), 3.745 (s, 6H, OCH ₃), 3.523 (s, 3H, CH ₃), 3.465 (s, 3H, OCH ₃), 3.414 (s, 2H, COCH ₂), 2.16 (s, 3H, CH ₃)
011	8.802 (s br, 1H, OH), 8.644 (t br, 1H, J = 5.63 Hz, NH), 8.467 (s, H, PyrH), 8.440 (dd, 1H, J = 4.64Hz, J2= 1.22Hz, PyrH), 7.640 (d, 1H, J = 7.81Hz, indH), 7.556(dd, H, J1=8.54Hz, J2= 8.24Hz, PyrH), 7.330 (dd, 1H, PyrH), 7.241(s, 1H, indH), 7.064 (dd, 1H, =CH), 6.841 (s, 2H, PhH), 6.758 (m, 1H, PyrH), 4.296 (d, 2H, J=5.62Hz, NCH ₂), 3.745(s, 6H, OCH ₃), 3.483 (s, 2H, CH ₂), 2.146 (s, 3H,

10

20

30

40

【表 1 - 2】

	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 ₃ O), 3.703 (s, 3H, CH ₃ O), 3.424 (s, 2H, CH ₂), 2.162 (s, 3H, CH ₃)	10
015	8.796 (s br, 1H, OH), 8.592 (t br, 1H, J=5.86Hz, CONH), 7.578 (dd, 1H, IndH), 7.16-7.33 (m, 5H, phenyl H), 7.102 (dd, 1H, indH), 6.843(s, 1H, =CH), 6.76 (m, 1H, IndH), 4.273 (d, 2H, J=5.76Hz, NCH ₂), 3.747 (s, 6H, OCH ₃), 3.483 (s, 2H, CH ₂), 2.182 (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, OCH ₃), 3.703 (s, 3H, OCH ₃), 3.418 (s, 2H, CH ₂), 2.18 (s, 3H, CH ₃)	
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, OCH ₃), 3.706(s, 3H, OCH ₃), 3.438(s, 2H, CH ₂), 2.18 (s, 3H, CH ₃)	20
028	8.717 (s br, 1H, OH), 8.645 (t br, 1H, NH), 8.482 (d, 1H, J =5.68 Hz PyrH), 7.698 (td, 1H, J = 7.57Hz, J2= 1.72Hz, PyrH), 7.490 (1H, d, J = IndH), 7.247 (d, 1H, J= 7.56 Hz, IndH), 7.245, (m, 1H, PyrH), 7.081 (s, 1H, IndH), 6.880 (s, m, 1H, =CH), 6.837 (s, 2H, PhH), 6.509 (dd, 1H, J1= 7.30Hz, J2 = 2.18Hz, PyrH), 4.362 (d, 2H, J=5.86Hz, NCH ₂), 3.745(s, 6H, OCH ₃), 3.711(s, 3H, OCH ₃), 3.504 (s, 2H, CH ₂), 2.146 (s, 3H, CH ₃)	
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 ₂ Me), 4.23 (d, 2H, CH ₂ N), 3.77 (s, 6H, CH ₃ O), 2.15 (s, 3H, CH ₃), 1.26 (s, 3H, CH ₃)	30
202	(¹ H NMR-CDCl ₃): 2.15 (s, 3H), 3.81(d, 2H), 3.89 (s, 6H), 4.44 (d, 2 H), 4.55 (d,1H), 5.72 (s, br,1H, [OH]), 6.22 (d,1H), 6.32 (dd, H), 6.57 (m,1H), 6.77 (s, 2H), 6.94 (dd,1H), 7.17 (s, H), 7.26-7.32 (m, 5H), 7.37(d, 1H),7.44 (m,1H), 7.72 (1H)	
203	(¹ H NMR-CDCl ₃): 2.14 (s, 3H), 3.81(d, 2H), 3.89 (s, 6H), 4.44 (d, 2H), 4.55 (d,1H), 5.72(s, br, 1H [OH]), 6.22 (d,1H), 6.31 (dd, 1H), 6.61 (m,1H), 6.80 (s, 2H), 7.00 (d,1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.32 (d, H),7.48 (m,1H), 7.59 (1H), 8.58 (d, 2H)	

(実施例 1 5)

【0618】

この実施例は、本発明において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。

【0619】

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。Cell Titer-Glo ATP 細胞成長アッセイ試薬を Promega から得

10

20

30

40

50

、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ATING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、IC₅₀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16)

【0620】

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17)

【0621】

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IC₅₀値は、変異型Rasを持つ細胞において1nM未満から5900nM超に及んだ。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、IC₅₀値は280nMから8000nM超に及んだ。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(HT29)の成長を阻害する所与の化合物の効力(IC₅₀)の比は、Ras変異体含有細胞に関する選択性を実証する。

【0622】

【表 2】

表2. 変異型 Rasを持つ細胞の成長阻害 (N.D., 未決定; W.T., 野生型)。

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
003	3,650	4,120	1
004	79	916	12
005	5,940	7,190	1
006	11	8,130	739
007	0.86	280	326
008	167	1,540	9
009	353	4,830	14
010	170	712	4
011	15	2,940	196
012	170	900	5
013	300	730	2
014	110	500	5

(実施例 18)

【0623】

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、Ca

(実施例 19)

【0624】

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、Cell Titer-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 (IC₅₀ (下付きの50)) の比は、Ras 変異体含有細胞に関する選択性を実証する。

【0625】

【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
004	877	1,600	2
006	2.85	428	150
007	0.37	1.97	5
008	139	1,330	10
009	223	2,610	12
010	2.1	33.8	16
011	21.3	47.6	2

(実施例 20)

【0626】

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 9 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 6 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 21)

【0627】

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、野生型を発現する非 Ras 駆動性株、非変異型 Ras 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~6G は、それぞれ例示的な化合物 006、007、019、029、002、010、011、015、022 および 035 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 43、92、188、35、112、141、168、80、117、および 31 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 (HT-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 6K~6N に図示されるように化合物 2

01および203について見出された。

【0628】

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22）

【0629】

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、Cell Titer-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、4 μMから20 μM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。

【0630】

【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

【0631】

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23）

【0632】

遺伝子操作されたアイソジェニックな腫瘍細胞株を用いた調査を記載するこの実施例は、本発明の方法において使用される化合物の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 (R e t r o) 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 (P a r) を含む細胞株を、化合物 0 0 7 (A D T - 0 0 7) で 7 2 時間処理し、生存可能な細胞の数を、C e l l T i t e r G l o アッセイを使用して測定した。R a s プルダウンは、細胞抽出の後に G S T - R B D - C - R a f キット (T h e r m o S c i) で行い、活性 G T P - R a s の量に関してウェスタンブロット上で R a s 抗体により検出した。これらの細胞抽出の中での全体の R a s レベルを、同じ R a s 抗体によって検出した。図 7 A に示される結果は、活性化 R a s 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 (0 0 7) 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 H 3 2 2 腫瘍細胞に、レトロウイルス変異体 H - R a s - G 1 2 V (H - R a s ^m) またはレトロウイルス対照 (R e t r o) を安定してトランスフェクトした。親株 (P a r) を含む細胞株を、化合物 0 0 7 (A D T - 0 0 7) で 7 2 時間処理し、生存する細胞の数を、C e l l T i t e r G l o アッセイを使用して測定した。R a s プルダウンは、細胞抽出の後に G S T - R B D - C - R a f キット (T h e r m o S c i) で行い、活性 G T P - R a s の量に関してウェスタンブロット上で R a s 抗体により検出した。これらの細胞抽出の中での全体の R a s レベルを、同じ R a s 抗体により検出した。図 7 B に示される結果は、活性化 R a s 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 (0 0 7) に対して高感受性であったことを実証する。

(実施例 2 4)

【0 6 3 3】

この実施例は、本発明の方法において使用される代表的な R a s 阻害性化合物が、高親和性を伴って活性化 R a s と直接相互作用し、通常の結合パートナーとの R a s 相互作用を攪乱することを例示する。特に、この研究は、化合物 0 0 7 (A D T - 0 0 7) および化合物 0 0 6 (A D T - 0 0 6) による R a s - R a f 結合の破壊を示す (図 8)。R a f プルダウンアッセイを使用した、R a s 阻害剤での処置による R a f に対する R a s 結合の阻害研究は、i n v i t r o で、細胞溶解物中 (図 8、上部パネル) または無傷の細胞中 (図 8、下部パネル) で実行した。i n v i t r o の実験のため、活性化 (変異型) H - R a s をトランスフェクトしたヒト H 3 2 2 肺腫瘍細胞からの全細胞溶解物を、指定された濃度の A D T - 0 0 7 または A D T - 0 0 6 で、室温で 3 0 分間インキュベートした。G T P 結合 (活性) R a s を、G S T - R a f 1 - R B D / G S H セファロース (T h e r m o S c i e n t i f i c) 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 R a s タンパク質の定量を示す。陽性対照として、溶解物を 5 m M G D P とインキュベートして、R a s を失活させた。無傷の細胞を巻き込む実験では、R a f プルダウンアッセイの前に無傷の H 3 2 2 肺腫瘍細胞を A D T - 0 0 7 と共に 3 7 °C で 1 時間インキュベートしたこと以外、上述のものと同一方法を使用した。

(実施例 2 5)

【0 6 3 4】

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 i n v i v o で動物毒性の形跡をもたらしなかったことを示す。メス胸腺欠損ヌード - F o x n 1 ^{n u} マウス、6 ~ 7 週齢を、H a r l a n 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。H C T - 1 1 6 細胞を、最適な条件下 (R P M I 培地、5 % ウシ胎児血清、抗生剤、グルタメート、5 % C O ₂ および 3 6 °C) で培養した。接種当日、細胞を、7 0 ~ 8 0 % 集密なフラスコから収集した。マウスには、右側腹部に 5 × 1 0 ⁶ 細胞 / 1 0 0 μ L で、左側腹部に 1 0 × 1 0 ⁶ 細胞 / 1 0 0 μ L で接種した。化合物 0 0 6、0 1 1、および 0 1 9 (図 9 では、それぞれ A D T - 0 0 6、A D T - 0 1 1、および A D T - 0 1 9 とされた) を、5 m g / k g の投薬量で 1 4 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 0 0 7 (図 9 では A D T - 0 0 7 とされた) は、投薬量が 2 . 5 m g / k g であること以外、類似の手法で投与した。すべての

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、たとえあったとしても、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26)

【0635】

この実施例は、本発明において用いられる例示的な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の抗腫瘍処置(図10A~D)を例示する。メス胸腺欠損ヌードFoxn1^{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%CO₂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5×10⁶細胞/100μLで接種した。処置を、腫瘍が平均サイズ50mm³に到達したら開始した。化合物006、011、および019(図10A、10C、および10D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10B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。すべ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。すなわち、図10A~Dに示される結果は、4種の化合物すべてが腫瘍成長を大幅に抑制することを実証し;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(すなわち、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10E~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Foxn1^{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%CO₂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10×10⁶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10E、10G、および10H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10F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。すべ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。すなわち、図10E~Hに示される結果は、4種の化合物すべてが腫瘍成長を大幅に抑制することを実証する。

【0636】

本明細書に引用される刊行物、特許出願、および特許を含むすべての参考文献は、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。

【0637】

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（すなわち、「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な明細書に組み込まれる。本明細書に記載されているすべての方法は、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、任意のおよびすべての実施例、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。

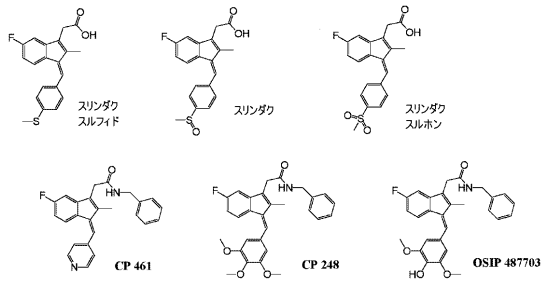
10

【0638】

20

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すべての修正例および均等物を含む。さらに、そのすべ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。

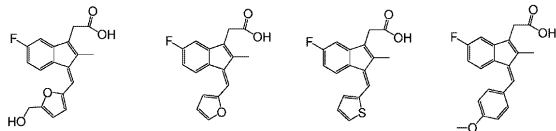
【図 1】



従来技術

FIG. 1

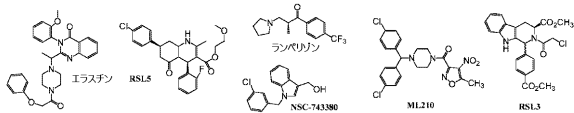
【図 2】



従来技術

FIG. 2

【図 3】



従来技術

FIG. 3

【図 4】

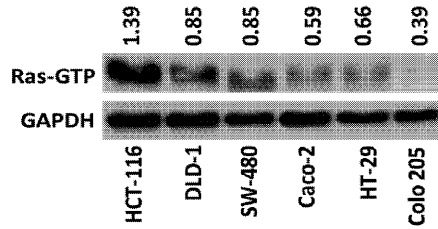


FIG. 4

【図 5 A】

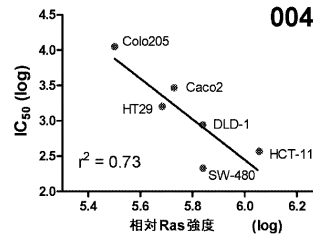


FIG. 5A

【図 5 B】

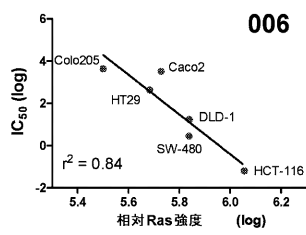


FIG. 5B

【図 5 D】

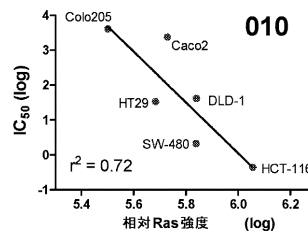


FIG. 5D

【図 5 C】

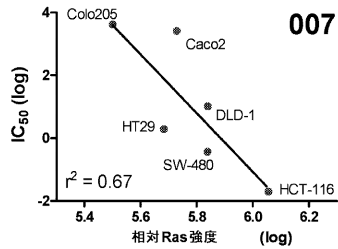


FIG. 5C

【図 6 A】

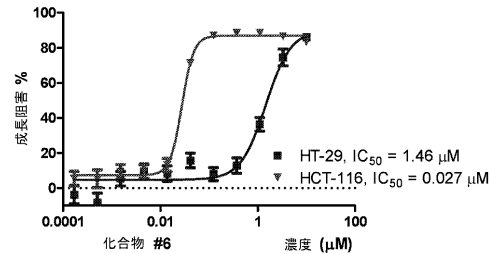


FIG. 6A

【図 6 B】

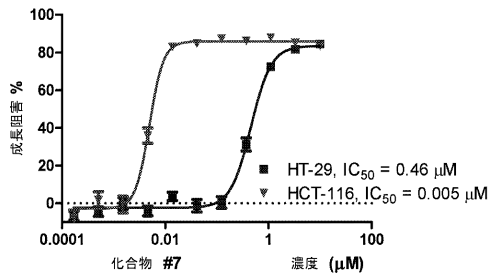


FIG. 6B

【図 6 D】

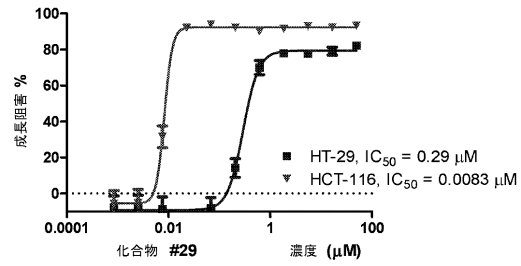


FIG. 6D

【図 6 C】

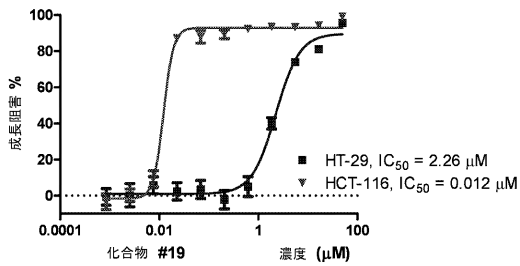


FIG. 6C

【図 6 E】

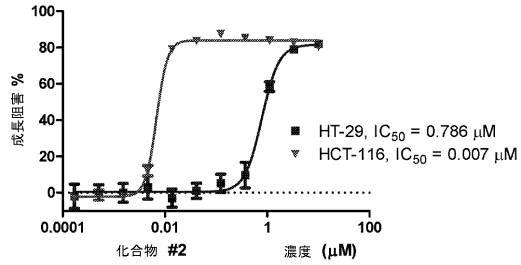


FIG. 6E

【図 6 F】

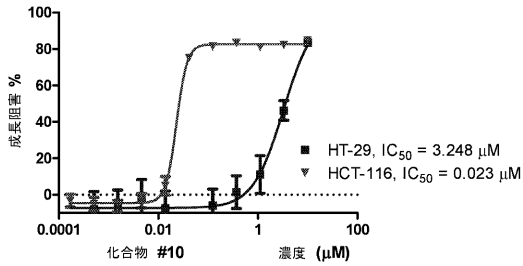


FIG. 6F

【図 6 H】

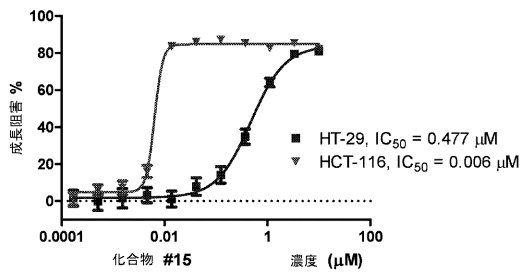


FIG. 6H

【図 6 G】

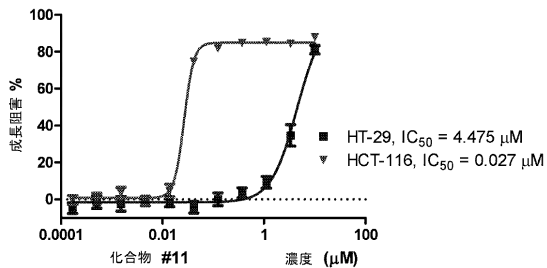


FIG. 6G

【図 6 I】

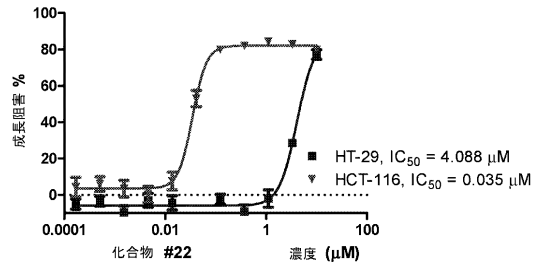


FIG. 6I

【図 6 J】

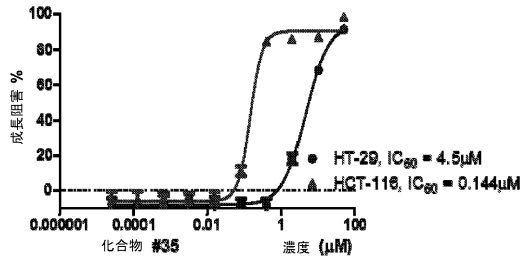


FIG. 6J

【図 6 K】

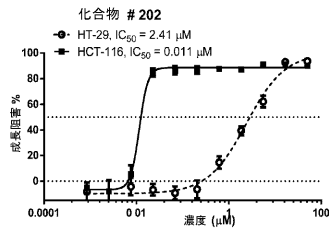


FIG. 6K

【図 6 L】

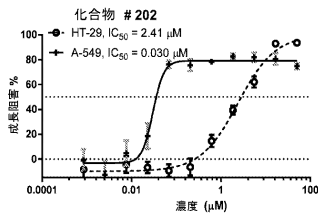


FIG. 6L

【図 7 A】

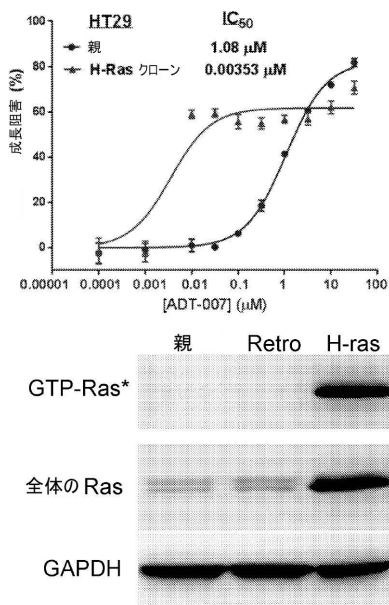


FIG. 7A

【図 6 M】

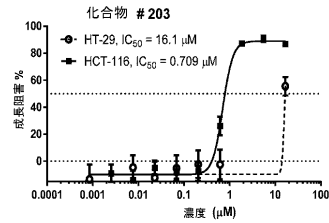


FIG. 6M

【図 6 N】

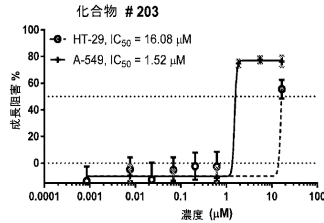


FIG. 6N

【図 7 B】

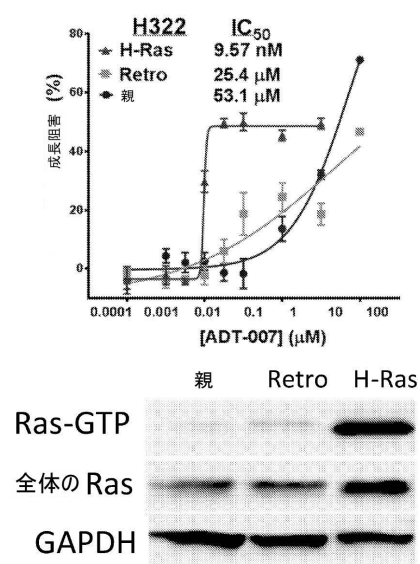


FIG. 7B

【図 8】

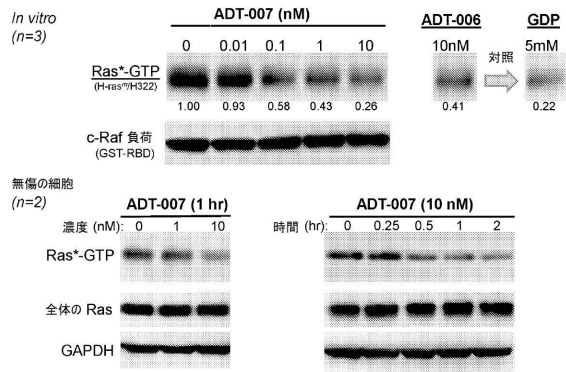


FIG. 8

【図 9】

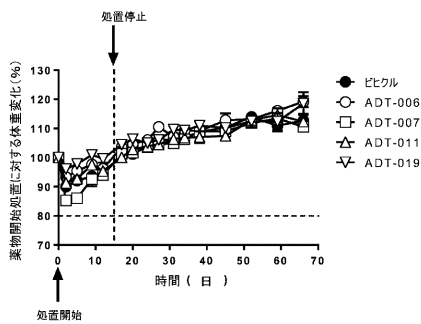


FIG. 9

【図 10 A】

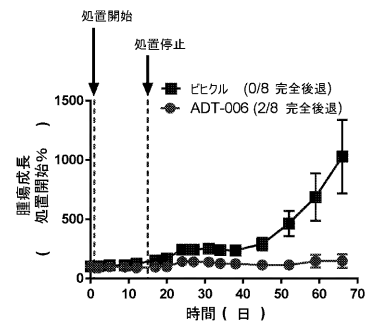


FIG. 10A

【図 10 B】

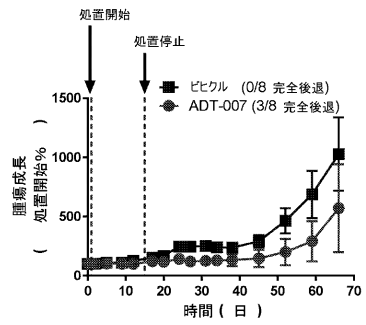


FIG. 10B

【図 10 C】

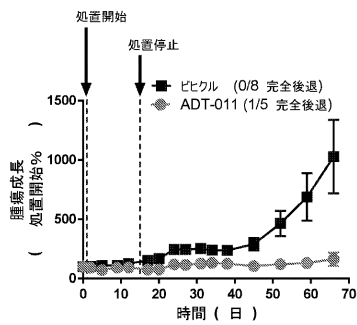


FIG. 10C

【図 10 E】

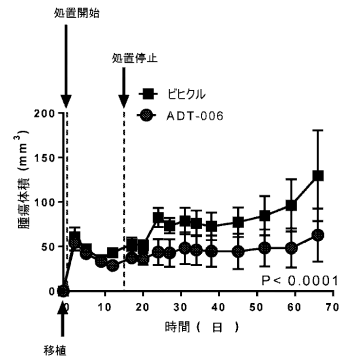


FIG. 10E

【図 10 D】

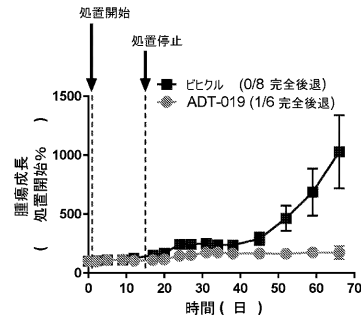


FIG. 10D

【図 10 F】

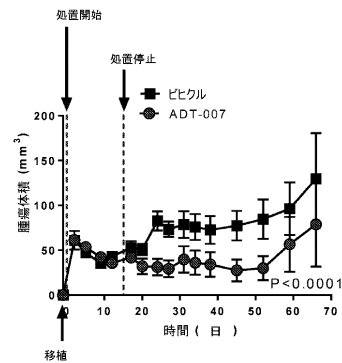


FIG. 10F

【図 10 G】

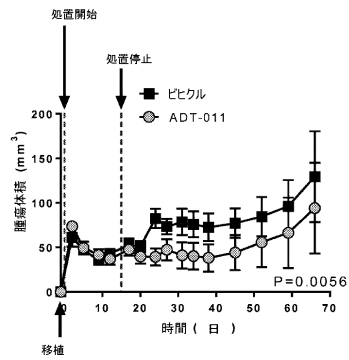


FIG. 10G

【図 10 H】

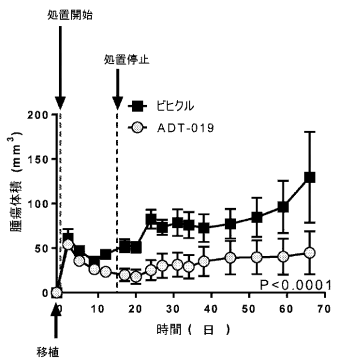


FIG. 10H

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/36 (2006.01)	A 6 1 K 31/36	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ピアッツァ, ゲイリー エー.

アメリカ合衆国 アラバマ 3 6 5 2 6, ダフネ, ボウ チェン コート 2 8 4 8 7

(72)発明者 チェン, シー

アメリカ合衆国 アラバマ 3 5 2 2 6, フーバー, マツツェック ドライブ 4 4 1

(72)発明者 キートン, アダム ビー.

アメリカ合衆国 アラバマ 3 5 0 7 1, ガーデンデール, ファーン アベニュー 3 1 6

(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 3 6 5 6 1, オレンジ ビーチ, ショール ウォーター ドライブ 3 1 6 9 1

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 特表2013-518060 (JP, A)

特表2000-514417 (JP, A)

Mol.Cancer Ther., 2006年, Vol.5, No.1, pp.60-67

Int.J.Cancer, 2000年, Vol.87, pp.155-164

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)