

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015年6月25日(25.06.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/093534 A1

- (51) 国際特許分類:
- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| C07D 253/06 (2006.01) | A61P 25/18 (2006.01) |
| A61K 31/53 (2006.01) | A61P 25/22 (2006.01) |
| A61P 3/10 (2006.01) | A61P 25/24 (2006.01) |
| A61P 7/00 (2006.01) | A61P 25/28 (2006.01) |
| A61P 9/06 (2006.01) | A61P 25/36 (2006.01) |
| A61P 9/10 (2006.01) | A61P 27/02 (2006.01) |
| A61P 9/12 (2006.01) | A61P 35/00 (2006.01) |
| A61P 13/10 (2006.01) | A61P 37/08 (2006.01) |
| A61P 13/12 (2006.01) | A61P 43/00 (2006.01) |
| A61P 15/08 (2006.01) | C07D 401/14 (2006.01) |
| A61P 15/10 (2006.01) | C07D 405/14 (2006.01) |
| A61P 17/00 (2006.01) | C07D 409/06 (2006.01) |
| A61P 17/04 (2006.01) | C07D 409/14 (2006.01) |
| A61P 25/00 (2006.01) | C07D 413/14 (2006.01) |
| A61P 25/04 (2006.01) | C07D 417/06 (2006.01) |
| A61P 25/08 (2006.01) | C07D 417/14 (2006.01) |
| A61P 25/14 (2006.01) | C07D 471/04 (2006.01) |

昌孝(MINAMI, Masataka); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西二丁目10番1号 日産化学工業株式会社物質科学研究所内 Chiba (JP). 江木 淳(EGI, Jun); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西二丁目10番1号 日産化学工業株式会社物質科学研究所内 Chiba (JP). 平井 祐一(HIRAI, Yuichi); 〒3490294 埼玉県白岡市白岡1470 日産化学工業株式会社 生物科学研究所内 Saitama (JP). 岩元 寿公(IWAMOTO, Toshimasa); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西二丁目10番1号 日産化学工業株式会社物質科学研究所内 Chiba (JP). 新谷 友輔(SHINTANI, Yusuke); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西二丁目10番1号 日産化学工業株式会社物質科学研究所内 Chiba (JP). 岡田 拓也(OKADA, Takuya); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西二丁目10番1号 日産化学工業株式会社物質科学研究所内 Chiba (JP). ▲高▼橋 大樹(TAKAHASHI, Daiki); 〒3490294 埼玉県白岡市白岡1470 日産化学工業株式会社 生物科学研究所内 Saitama (JP).

- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/083427
 (22) 国際出願日: 2014年12月17日(17.12.2014)
 (25) 国際出願の言語: 日本語
 (26) 国際公開の言語: 日本語
 (30) 優先権データ:
 特願 2013-259970 2013年12月17日(17.12.2013) JP
 (71) 出願人: 日産化学工業株式会社(NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町三丁目7番地1 Tokyo (JP).
 (72) 発明者: 安達 倫明(ADACHI, Michiaki); 〒2748507 千葉県船橋市坪井西二丁目10番1号 日産化学工業株式会社物質科学研究所内 Chiba (JP). 南

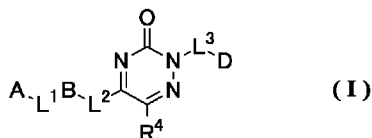
(74) 代理人: 特許業務法人はなぶさ特許商標事務所 (HANABUSA PATENT & TRADEMARK OFFICE); 〒1010062 東京都千代田区神田駿河台3丁目2番地 新御茶ノ水アーバントリニティ Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,

[続葉有]

(54) Title: SUBSTITUTED TRIAZINONE COMPOUND AND T-TYPE CALCIUM CHANNEL INHIBITOR

(54) 発明の名称: 置換トリアジノン化合物及びT型カルシウムチャネル阻害剤



(57) Abstract: [Problem] To provide a novel triazinone compound having inhibitory activity on T-type potential-dependent calcium channels, and which is useful for treating pain, chronic kidney disease, and atrial fibrillation in particular. [Solution] The present invention provides a novel triazinone compound represented by formula (I) (Each substituent in the formula is defined in detail in the description, but R⁴ represents a hydrogen atom or a group such as a C₁₋₆ alkoxy group, L¹ and L² are each independently a single bond or NR², L³ represents a group such as a C₁₋₆ alkylene group, A represents a group such as a C₆₋₁₄ aryl group or a 5-10 member heteroaryl group which may be substituted, B represents a group such as a C₃₋₁₁ cycloalkylene group, and D represents a group such as a C₆₋₁₄ aryl group or a 5-10 member heteroaryl group which may be substituted.), a tautomer of the compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

(57) 要約: 【課題】 T型電位依存性カルシウムチャネル阻害活性を有し、特に疼痛、慢性腎臓病および心房細動の治療に有用な、新規なトリアジノン化合物を提供することを課題とする。 【解決手段】 式(I) (式中の各置換基は本文中で詳細に定義されるが、R⁴は水素原子又はC₁₋₆アルコキシ基など、L¹及びL²はそれぞれ独立して単結合又はNR²など、L³はC₁₋₆アルキレン基など、Aは置換されてもよいC₆₋₁₄アリアル基又は5-10員ヘテロアリアル基など、BはC₃₋₁₁シクロアルキレン基など、Dは置換されてもよいC₆₋₁₄アリアル基又は5-10員ヘテロアリアル基などを意味する。)で表される新規トリアジノン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を提供するものである。



WO 2015/093534 A1



PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

置換トリアジノン化合物及びT型カルシウムチャネル阻害剤

技術分野

[0001] 本発明は、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害作用をもつ新規トリアジノン化合物に関する。

背景技術

[0002] 電位依存性カルシウムチャネルは、細胞外から細胞内へのカルシウムイオンの流入を制御する膜貫通マルチサブユニットタンパク質である。この電位依存性カルシウムチャネルは、哺乳類細胞においてさらに多数のタイプに分類されている。その主要なタイプとしては、L型、T型、N型、P/Q型及びR型が知られており、骨格筋、心筋、肺、平滑筋及び脳を含めた種々の組織においてそれぞれの役割を果たしている。これらのタイプのうち、「T型」（又は「低閾値活性化型」）カルシウムチャネルは、これらがL型カルシウムチャネルのより長い（L＝長持ちする（long-lasting））開口時間と比べて、より短時間（T＝一時的な（transient））に開口する特性を持つためこう名付けられている。〔非特許文献1〕。

[0003] T型カルシウムチャネルはそのチャネル特性より、L型カルシウムチャネルの開口や、ナトリウムチャネルの活動電位変動の要因となっていることが知られている。ここで、ナトリウムチャネルの活動電位変動の異常（異常発火）による神経の過剰な興奮は、神経障害性疼痛の発生機序と考えられており、その異常発火にT型カルシウムチャネルが関与し、T型カルシウムチャネルを阻害することにより異常発火自体を抑え疼痛を抑制すると考えられている〔非特許文献2〕。

より詳細に説明すると、ヒトを含めた種々の哺乳動物から特定されているT型カルシウムチャネルには、 $\alpha 1 G$ （Cav3.1）、 $\alpha 1 H$ （Cav3.2）、および $\alpha 1 I$ （Cav3.3）と呼ばれる3つのサブタイプがある

。T型カルシウムチャネルの3つのサブタイプの内 $\alpha 1 H$ は、疼痛の伝達に
関与する後根神経節（DRG）や脊髄後角に発現している〔非特許文献2、
非特許文献12〕。 $\alpha 1 H$ を欠損させたノックアウトマウスにおいて急性疼
痛モデル（テイルクリップ、テイルフリップ、ホットプレート試験）、炎症
性疼痛モデル（カプサイシン、ホルマリン誘発試験）、内臓痛モデル（酢酸、
硫酸マグネシウム誘発）での鎮痛作用が報告されている。また、その際に一
般行動に異常は認められていない〔非特許文献3〕。

さらに、 $\alpha 1 H$ のアンチセンスを投与し脊髄にて発現を抑制することによ
り、神経障害性疼痛モデルラット（CCD）にて鎮痛作用が確認されている〔
非特許文献4〕。また、DRGでの発現抑制を行った場合においても、神経
障害性疼痛モデルラット（CCI）にて鎮痛作用が報告されている〔非特許文
献5〕。

糖尿病性神経障害を伴う疼痛に対する作用として、ストレプトゾトシンを
投与することにより作成した糖尿病性神経障害を伴う疼痛モデルラットのD
RGにおいて、 $\alpha 1 H$ の遺伝子発現が上昇しているという報告〔非特許文献
6〕やT型カルシウムチャネル電流が増強しているという報告があり〔非特
許文献7〕、これに $\alpha 1 H$ のアンチセンスを髄腔内投与した場合においても
、疼痛抑制作用が確認されている〔非特許文献8〕。また $\alpha 1 H$ のノックア
ウトマウスに対してストレプトゾトシンを投与した場合には疼痛発症が完全
に抑えられ、糖尿病性モデルマウスであるob/obマウスにおいて、DR
Gでの $\alpha 1 H$ の発現が上昇し、T型カルシウムチャネル阻害剤によって、鎮
痛作用が得られていることが報告されている〔非特許文献9〕。以上の事実
より、T型カルシウムチャネルの阻害作用を有する化合物は、疼痛治療薬と
しての利用が考えられる。

[0004] また、T型カルシウムチャネルは、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、癌性疼
痛などの疼痛のほか、てんかん、本態性振戦、統合失調症、パーキンソン病
、うつ病、不安、睡眠障害（sleep disorder）、睡眠障害（
sleep disturbance）、精神病、統合失調症、心不整脈、

高血圧症、癌、糖尿病、過活動性膀胱、慢性腎臓病、不妊および性的不全を含めた種々の疾患および障害に関連する病理に関係があるとされている〔非特許文献2、非特許文献3、非特許文献10、非特許文献11、非特許文献13、非特許文献14、非特許文献15、非特許文献16〕。

[0005] このような疾患の治療法には多数の問題があり、新規な医薬品の開発が望まれている。T型カルシウムチャネル阻害作用を有する化合物についても、すでにいくつかの報告がなされているが（例えば特許文献1乃至4参照）、さらなる薬剤の開発が望まれている。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：国際公開第2009/146540号
特許文献2：国際公開第2011/115813号
特許文献3：国際公開第2011/035159号
特許文献4：国際公開第2013/147183号

非特許文献

- [0007] 非特許文献1：ニューロンの生理学 京都大学学術出版会 231-260頁（2009年）
非特許文献2：ブリティッシュ ジャーナル オブ ファーマコロジー 163巻、484-495頁（2011年）
非特許文献3：ジーンズ ブレイン アンド ビヘービア 6巻、425-431頁（2007年）
非特許文献4：アクタ ファーマコロジカ シニカ27巻（12号） 1547-1552頁（2006年）
非特許文献5：ジ エンボ ジャーナル 24巻 315-324頁（2005年）
非特許文献6：ジャーナル オブ ニューロケミストリー 119巻（3号） 594-603頁（2011年）
非特許文献7：ジャーナル オブ ニューロサイエス 27巻（12号）

3305-3316頁(2007年)

非特許文献8: ペイン 145巻(1-2号) 184-195頁(2009年)

非特許文献9: ダイアベータス 58巻 2656-2665頁(2009年)

非特許文献10: ザ ジャーナル オブ ファーマコロジー アンド エクスペリメンタルセラピューティクス 335巻 2号 409-417頁(2010年)

非特許文献11: ジャーナル オブ アシステッド リプロダクション アンド ジェネティクス 28巻 1号 23-30頁(2011年)

非特許文献12: フィジオロジカルレビュー 83巻、117-161頁(2003年)

非特許文献13: ニューロロジー アンド ユーロダイナミクス 26巻 870-878頁(2007年)

非特許文献14: ビージェーユー インターナショナル 99巻(2号) 436-441頁(2006年)

非特許文献15: ジャーナル オブ ハイパーテンション 30巻 8号 1620-1631頁(2012年)

非特許文献16: バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ 23巻 1号 119-124頁(2013年)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である新規なトリアジノン化合物を提供することを目的とする。さらに本発明は、本発明の化合物を含有する医薬組成物を提供することも目的とする。

課題を解決するための手段

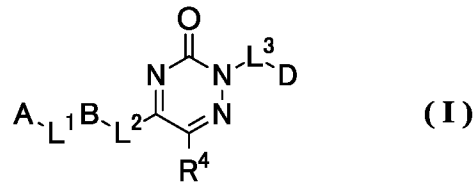
[0009] 本発明者らはT型電位依存性カルシウムチャネルの阻害薬を見出すべく、鋭意検討したところ本発明化合物が、高いT型電位依存性カルシウムチャネルの阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は以下を特徴とするものである。

[0010] (1)

式(1) :

[化1]



[式中、

R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、スルホ基、テトラゾリル基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基又はジC₁₋₆アルキルアミノ基（該C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基及びジC₁₋₆アルキルアミノ基は無置換であるか、又は置換基群V⁸より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）を意味し、

L¹及びL²は、それぞれ独立して単結合、NR²、O、S、SO、SO₂又はC₁₋₆アルキレン基（該C₁₋₆アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群V⁸より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該C₁₋₆アルキレン基中の1つのメチレン基は、O、S、SO₂、C=O、C=S又はNR³で置き換えられていてもよい。）を意味し、

Bは、3-13員ヘテロシクリレン基（該3-13員ヘテロシクリレン基は無置換であるか、又は置換基群V⁶より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、さらに該3-13員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1-C₃₋₇シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）を意味し、

Aは、水素原子、C₃₋₁₁シクロアルキル基、C₃₋₁₁シクロアルケニル基、3-13員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリアル基又は5-10員ヘテロアリ

ール基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{3-11} シクロアルケニル基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）を意味し、

L^3 は、 C_{1-6} アルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^8 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-6} アルキレン基の1つのメチレン基は $C=O$ 又は $C=S$ によって置き換えられていてもよい。）を意味し、

D は、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）を意味し、

R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^8 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）を意味し、

置換基群 V^6 は、置換基群 V^8 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^8 は、置換基群 V^a を構成する各置換基、 C_{1-10} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホ

ニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（該 C_{1-10} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、 C_{6-14} アリールオキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、 C_{6-14} アリールオキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^2 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、

カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味し、

置換基群V¹は、置換基群V^aを構成する各置換基、C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、C₆₋₁₄アリールカルボニル基、C₆₋₁₄アリールカルボニルオキシ基（該C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、C₆₋₁₄アリールカルボニル基及びC₆₋₁₄アリールカルボニルオキシ基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基及びC₁₋₆アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、3-13員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員ヘテロアリール基（該C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアル

キルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリアル基及び5-10員ヘテロアリアル基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基(該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味する。]

で表される化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(2)

L^3 が、 C_{1-3} アルキレン基である(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(3)

L³が、メチレン基である(2)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(4)

R⁴が水素原子である(1)乃至(3)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(5)

L¹及びL²が単結合であり、

Bが、3-13員ヘテロシクリレン基(該3-13員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は、置換基群V⁵より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、さらに該3-13員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1-C₃₋₇シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。)であり、

置換基群V⁵は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基(該C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基及びC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基は、無置換であるか、又は置換基群V¹から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基(該C₃₋₆シクロアル

コキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリアル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^2 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^1 は、置換基群 V^a を構成する各置換基、 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{6-14} アリアルカルボニル基、 C_{6-14} アリアルカルボニルオキシ基(該 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{6-14} アリアルカルボニル基及び C_{6-14} アリアルカルボニルオキシ基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6}

シクロアルキルチオ基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基

、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味する（１）乃至（４）のいずれか一項に記載の記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

（６）

Bが、４－７員ヘテロシクリレン基（該４－７員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は、置換基群V³より単独に若しくは異なって選ばれる１つ以上の置換基で置換されており、さらに該４－７員ヘテロシクリレン基中の１つのメチレン基は、１，１－C₃₋₇シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）であり、

置換基群V³は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基及びC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基により構成される置換基群を意味する（５）に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

（７）

Bが、６員ヘテロシクリレン基（該６員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は、水酸基、ハロゲン原子及びアミノ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる１つ以上の置換基で置換されている。）である（６）に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

（８）

Aが水素原子であり、

Bが、テトラヒドロイソキノリンジイル基又はテトラヒドロカルボリンジイル基（該テトラヒドロイソキノリンジイル基及びテトラヒドロカルボリンジイル基は無置換であるか、又は、置換基群V³より単独に若しくは異なって選ばれる１つ以上の置換基で置換されており、さらに該テトラヒド

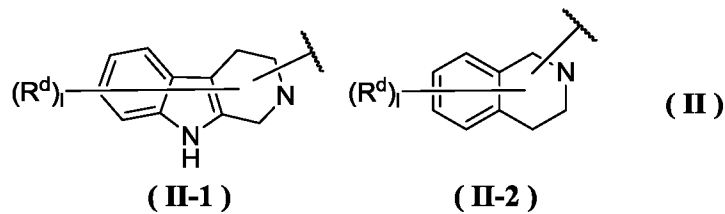
ロイソキノリン-ジイル基及びテトラヒドロカルボリン-ジイル基中の1つのメチレン基は、1, 1-C₃₋₇シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。)であり、

置換基群V³は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基及びC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基により構成される置換基群を意味する(5)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(9)

A-L¹-Bが、式(II-1)又は(II-2)の構造の何れか

[化2]



(lは1乃至3であり、R^dはテトラヒドロカルボリン環又はテトラヒドロイソキノリン環上の任意の位置で置換しても良く、R^dは水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基又はC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基を意味し、lが2又は3のとき、R^dは同一であっても異なってもよい。)である(8)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(10)

Aが、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該C₆₋₁₄アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は無置換であるか、又は置換基群V⁵より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。

) であり、

置換基群V⁵は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基（該C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基及びC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基は、無置換であるか、又は置換基群V¹から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基（該C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群V²から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群V¹は、置換基群V^aを構成する各置換基、C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、C₆₋₁₄アリールカルボニル基、C₆₋₁₄アリールカルボニルオキシ基（該C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC

C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{6-14} アリールカルボニル基及び C_{6-14} アリールカルボニルオキシ基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。) 、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基(該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって

選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基(該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味する(1)乃至(7)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(11)

Aが、フェニル基又は5-6員ヘテロアリール基(該フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)であり、

置換基群 V^4 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基及び C_{3-6} シクロアルキルチオ基(該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6}

-₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基及びC₃₋₆シクロアルキルチオ基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、3-13員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリーール基及び5-10員ヘテロアリーール基（該3-13員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリーール基及び5-10員ヘテロアリーール基は、無置換であるか、又はカルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基及びC₁₋₆アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味する（10）に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(12)

Aがフェニル基（該フェニル基はハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基及びC₁₋₆ハロアルコキシ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である（11）に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(13)

Aがチエニル基、ピリジル基、ピラゾリル基又はフラニル基（該チエニル基、ピリジル基、ピラゾリル基及びフラニル基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アル

キル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} ハロアルコキシ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である(11)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(14)

Aがチエニル基又はピリジル基(該チエニル基及びピリジル基はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} ハロアルコキシ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である(11)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(15)

Dが、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)であり、

置換基群 V^5 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロ

シクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリアル基（該C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリアル基は、無置換であるか、又は置換基群V²から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群V¹は、置換基群V^aを構成する各置換基、C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、C₆₋₁₄アリアルカルボニル基、C₆₋₁₄アリアルカルボニルオキシ基（該C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、C₆₋₁₄アリアルカルボニル基及びC₆₋₁₄アリアルカルボニルオキシ基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基及びC₁₋₆アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋

C_3-6 シクロアルキルカルボニル基、 C_3-6 シクロアルキルスルホニル基、 C_3-6 シクロアルキルチオ基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基（該 C_3-6 シクロアルコキシ基、モノ C_3-6 シクロアルキルアミノ基、ジ C_3-6 シクロアルキルアミノ基、 C_3-6 シクロアルキルカルボニル基、 C_3-6 シクロアルキルスルホニル基、 C_3-6 シクロアルキルチオ基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、

カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味する(1)乃至(14)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(16)

Dが、フェニル基(該フェニル基は無置換であるか、又は置換基群V⁴より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)であり、

置換基群V⁴は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基及びC₃₋₆シクロアルキルチオ基(該C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基及びC₃₋₆シクロアルキルチオ基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、3-13員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該3-13員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又はカルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基及

びC₁₋₆アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味する(15)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(17)

Dがフェニル基(該フェニル基はハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基(該C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基は無置換であるか、又はハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基及びフェニル基(該フェニル基は無置換であるか、又は1つ以上のハロゲン原子で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である(16)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(18)

Dが5-6員ヘテロアリアル基(5-6員ヘテロアリアル基は無置換であるか、又は置換基群V⁴より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)であり、

置換基群V⁴は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基及びC₃₋₆シクロアルキルチオ基(該C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シク

ロアルキルアミノ基及びC₃₋₆シクロアルキルチオ基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、3-13員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリーール基及び5-10員ヘテロアリーール基（該3-13員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリーール基及び5-10員ヘテロアリーール基は、無置換であるか、又はカルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基及びC₁₋₆アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味する（15）に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(19)

Dが5-6員ヘテロアリーール基（該5-6員ヘテロアリーール基は無置換であるか、又はハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基（該C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基及びC₁₋₆ハロアルコキシ基は無置換であるか、又はニトロ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基及びC₆₋₁₄アリーール基（該C₆₋₁₄アリーール基は無置換であるか、又は1つ以上のハロゲン原子で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基及びC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基（該C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基及びC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基は無置換であるか、又はハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルコキシ基及びC₁₋₃ハロアルコキシ基

からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。) である(18)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(20)

Dがチエニル基又はチアゾリル基(該チエニル基及びチアゾリル基はハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基及びC₁₋₆ハロアルコキシ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。) である(19)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(21)

(1)乃至(20)の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するT型カルシウムチャネル阻害剤。

(22)

(21)に記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を有効成分として含有するT型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の予防、治療及び/又は改善薬。

(23)

(21)に記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を有効成分として含有する神経障害性疼痛治療薬。

(24)

(1)乃至(20)の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬。

発明の効果

[0011] 本発明により、優れたT型カルシウムチャネル阻害作用を有し、特に神経

障害性疼痛の予防又は治療に有用な、新規なトリアジノン化合物を提供することができた。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、さらに詳細に本発明を説明する。

尚、本発明中「*n*」はノルマル、「*i*」はイソ、「*s*」及び「*sec*」はセカンダリー、「*t*」及び「*tert*」はターシャリー、「*o*」はオルト、「*m*」はメタ、「*p*」はパラ、「(E)」はE体、「(Z)」はZ体、「Ph」はフェニル、「Bu」はブチル、「Boc」はターシャリーブトキシカルボニル、「Cbz」はベンジルオキシカルボニル、「Ts」はp-トルエンシルホニル、「Bn」はベンジルを意味する。

[0013] まず、本明細書における化学構造の記載に用いる用語を説明する。

[0014] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

[0015] 「C₁₋₃アルキル基」とは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基又はイソプロピル基を意味する。

[0016] 「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数が1乃至6個である直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基などが挙げられる。

[0017] 「C₁₋₃アルキレン基」とは、メチレン基、エチレン基、プロパン-1, 3-ジイル基又はプロパン-1, 2-ジイル基を意味する。

[0018] 「C₁₋₆アルキレン基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた2価の置換基を意味し、具体例としては、メチレン基、エチレン基、プロパン-1, 3-ジイル基、プロパン-1, 2-ジイル基、2, 2-ジメチルプロパン-1, 3-ジイル基、ヘキサン-1, 6-ジイル基、3-メチルブタン-1, 2-ジイル基等が挙げられる。

[0019] 「C₁₋₃ハロアルキル基」とは、前記定義「C₁₋₃アルキル基」の任意の位置の水素原子が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる

置換基群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子に置き換えられた置換基を意味し、具体例としては、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、3-クロロ-n-プロピル基等が挙げられる。

[0020] 「C₁₋₆ハロアルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」の任意の位置の水素原子が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる置換基群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子に置き換えられた置換基を意味し、具体例としては、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチルエチル基、3-クロロ-n-プロピル基、4-クロロ-n-ブチル基等が挙げられる。

[0021] 「C₃₋₁₁シクロアルカン」とは、環を構成する炭素数が3乃至11個である、単環系、縮合環系、橋架け環系又はスピロ環系の脂肪族炭化水素環を意味し、具体例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、アダマンタン、ビスシクロ[3. 1. 0]オクタン、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、スピロ[5. 5]ウンデカン等が挙げられる。

[0022] 「C₃₋₁₁シクロアルキル基」とは、前記定義「C₃₋₁₁シクロアルカン」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。

[0023] 「C₃₋₁₁シクロアルキレン基」とは、前記定義「C₃₋₁₁シクロアルカン」から異なった炭素上の任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。

[0024] 「C₃₋₆シクロアルカン」とは、前記定義「C₃₋₁₁シクロアルカン」のうち、環を構成する炭素数が3乃至6個であるものを意味し、具体例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

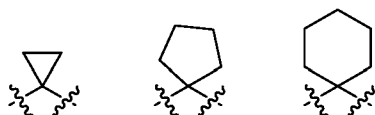
[0025] 「C₃₋₆シクロアルキル基」とは、前記定義「C₃₋₆シクロアルカン」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。

[0026] 「C₃₋₆シクロアルキレン基」とは、前記定義「C₃₋₆シクロアルカン」から異なった炭素上の任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。

[0027] 「C₃₋₇シクロアルカン」とは、前記定義「C₃₋₁₁シクロアルカン」のうち、環を構成する炭素数が3乃至7個であるものを意味し、具体例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等が挙げられる。

[0028] 「1, 1-C₃₋₇シクロアルキレン基」とは、前記定義「C₃₋₇シクロアルカン」から同一の炭素上の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。その具体例としては、以下に示される構造などが挙げられる。

[化3]



[0029] 「C₄₋₇シクロアルカン」とは、前記定義「C₃₋₁₁シクロアルカン」のうち、環を構成する炭素原子数が4乃至7個であるものを意味し、具体例としては、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンが挙げられる。

[0030] 「C₄₋₇シクロアルキレン基」とは、前記定義「C₄₋₇シクロアルカン」から異なった炭素上の任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。

[0031] 「C₃₋₁₁シクロアルケン」とは、前記定義「C₃₋₁₁シクロアルカン」の任意の結合のうち、1個以上の結合が二重結合である非芳香族性の環を意味し、具体例としては、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサ-1, 3-ジエン、シクロヘキサ-1, 4-ジエン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2, 5-ジエン、スピロ [2. 5] オクト-4-エン、1, 2, 5, 6-テトラヒドロナフタレン等が挙げられる。

[0032] 「C₃₋₁₁シクロアルケニル基」とは、前記定義「C₃₋₁₁シクロアルケン」

から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。

[0033] 「 C_{3-11} シクロアルケニレン基」とは、前記定義「 C_{3-11} シクロアルケン」から異なった炭素上の任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。

[0034] 「 C_{2-6} アルケニル基」とは、少なくとも1個の二重結合を有し、炭素数が2乃至6個である直鎖又は分岐鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、エテニル（ビニル）基、1-プロペニル基、2-プロペニル（アリル）基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル（ホモアリル）基、4-ペンテニル基、5-ヘキセニル基等が挙げられる。

[0035] 「 C_{2-6} アルケニレン基」とは、前記定義「 C_{2-6} アルケニル基」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた2価の置換基を意味し、具体例としては、エテン-1, 1-ジイル基、エテン-1, 2-ジイル基、プロペン-1, 1-ジイル基、プロペン-1, 2-ジイル基、プロペン-1, 3-ジイル基、ブタ-1-エン-1, 4-ジイル基、ブタ-1-エン-1, 3-ジイル基、ブタ-2-エン-1, 4-ジイル基、ブタ-1, 3-ジエン-1, 4-ジイル基、ペンタ-2-エン-1, 5-ジイル基、ヘキサ-3-エン-1, 6-ジイル基、ヘキサ-2, 4-ジエン-1, 6-ジイル基などが挙げられる。

[0036] 「 C_{2-6} ハロアルケニル基」とは、前記定義「 C_{2-6} アルケニル基」の任意の位置の水素原子がフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる置換基群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子に置き換えられた置換基を意味する。

[0037] 「 C_{2-6} アルキニル基」とは、少なくとも1個の三重結合を有し、炭素数が2乃至6個である直鎖又は分岐鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、4-ペンチニル基、5-ヘキシニル基等が挙げられる。

[0038] 「 C_{2-6} アルキニレン基」とは、前記定義「 C_{2-6} アルキニル基」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた2価の置換基を意味する。具体例として

は、エチン-1, 2-ジイル基、プロピン-1, 3-ジイル基、ブタ-1-イン-1, 4-ジイル基、ブタ-1-イン-1, 3-ジイル基、ブタ-2-イン-1, 4-ジイル基、ペンタ-2-イン-1, 5-ジイル基、ペンタ-2-イン-1, 4-ジイル基、ヘキサ-3-イン-1, 6-ジイル基等が挙げられる。

[0039] 「C₁₋₆アルコキシ基」とは、炭素数が1乃至6個である直鎖又は分岐鎖状のアルコキシ基を意味し、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0040] 「C₁₋₁₀アルコキシ基」とは、炭素数が1乃至10個である直鎖又は分岐鎖状のアルコキシ基を意味し、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、n-ヘプチルオキシ基、n-オクチルオキシ基、n-ノニルオキシ基、n-デシルオキシ基等が挙げられる。

[0041] 「C₃₋₆シクロアルコキシ基」とは、1個の前記「C₃₋₆シクロアルキル基」がオキシ基に結合した基を意味し、具体例としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基が挙げられる。

[0042] 「C₁₋₃アルコキシ基」とは、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基又はイソプロポキシ基を意味する。

[0043] 「C₁₋₆ハロアルコキシ基」とは、前記定義「C₁₋₆アルコキシ基」の任意の位置の水素原子が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる置換基群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子に置き換えられた置換基を意味し、トリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシ基、3-クロロ-n-プロピルオキシ基、4-クロロ-n-ブトキシ基等が挙げられる。

げられる。

[0044] 「C₁₋₃ハロアルコキシ基」とは、前記定義「C₁₋₃アルコキシ基」の任意の位置の水素原子が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる置換基群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子に置き換えられた置換基を意味し、具体例としてはトリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、3-クロロ-n-プロピルオキシ基等が挙げられる。

[0045] 「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環」とは、環を構成する原子が全て炭素原子であり、炭素数が6乃至14個であり、単環式又は多環式の芳香族炭化水素環を意味し、単環式の芳香族炭化水素環と、単環式のシクロアルカン又はシクロアルケンからなる二環式縮合環も含まれる。具体例としては、ベンゼン、ペントレン、ナフタレン、アズレン、アントラセン、フェナントレン、インデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン等が挙げられる。

[0046] 「C₆₋₁₄アリール基」とは、前記定義「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環」から芳香環上の任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。

[0047] 「C₆₋₁₄アリーレン基」とは、前記定義「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環」から芳香環上の任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。

[0048] 「5-10員芳香族複素環」とは、環を構成する原子の数が5乃至10個であり、環を構成する原子中に1乃至5個のヘテロ原子（該ヘテロ原子は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を意味する。）を含有する単環系又は縮合環系の芳香族複素環を意味し、具体例としては、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、トリアジン、プリン、プテリジン、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、キノキサリン、シンノリン、キナゾリン、フタラジン、イミダゾピリジン、イミ

ダゾチアゾール、イミダゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンズイミダゾール、インドール、イソインドール、インダゾール、ピロロピリジン、チエノピリジン、フロピリジン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサジアゾール、ピリドピリミジン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、チエノフラン等が挙げられる。

[0049] また、この「5-10員芳香族複素環」がC=N二重結合を有する場合はそのN-オキシド体も含む。

[0050] 「NHを含む5-10員芳香族複素環」とは前述定義「5-10員芳香族複素環」のうちNHを有するものを意味し、具体例としては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、プリン、ベンズイミダゾール、ピロロピリジン等が挙げられる。

[0051] 「5-10員ヘテロアリアル基」とは、前記定義「5-10員芳香族複素環」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。

[0052] 「NHを含む5-10員ヘテロアリアル基」とは、前記定義「5-10員ヘテロアリアル基」のうちNHを有するものを意味する。

[0053] 「5-10員ヘテロアリーレン基」とは、前記定義「5-10員芳香族複素環」から任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。

[0054] 「NHを含む5-10員ヘテロアリーレン基」とは、前記定義「5-10員ヘテロアリーレン基」のうちNHを有するものを意味する。

[0055] 「5-6員芳香族複素環」とは、前記定義「5-10員芳香族複素環」のうち、環を構成する原子数が5乃至6個であり、単環式であるものを意味し、具体例としては、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール等が挙げられる。

[0056] 「5-6員ヘテロアリアル基」とは、前記定義「5-6員芳香族複素環」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。

[0057] 「3-13員非芳香族複素環」とは、

- 1) 環を構成する原子数が3乃至13個であり、
- 2) 環を構成する原子中に1乃至5個のヘテロ原子（該ヘテロ原子は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を意味する。）を含有し、
- 3) 環中にカルボニル基、チオカルボニル基、二重結合又は三重結合を含んでいてもよく、
- 4) 環を構成する原子中に硫黄原子が含まれる場合、その硫黄原子はスルフィニル基又はスルホニル基で置き換えられていてもよく、
- 5) 単環系、縮合環系（該縮合環系では、非芳香族環が非芳香族環又は芳香族環に縮合していてもよい。）、橋架け環系又はスピロ環系の非芳香族性の複素環を意味し、

具体例としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、チアゾリジン、1,4-ジオキサソラン、イミダゾリン、チアゾリン、1,2-ベンゾピラン、イソクロマン、クロマン、インドリン、イソインドリン、インダゾリン、アザインダン、アザテトラヒドロナフタレン、アザクロマン、テトラヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾチオフェン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン、インダン-1-オン、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピラジン、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン、5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン、4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフェン、2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン、3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]オキセピン-5-オン、ピリドン、1-H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-チオン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール、2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール、2,3,4,5-テ

トラヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] キノリン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-c] キノリン、テトラヒドロ-β-カルボリン、テトラヒドロ-γ-カルボリン、ベンゾ[d]オキサゾール-2 (3H)-オン等が挙げられる。

[0058] 「NHを含む3-13員非芳香族複素環」とは、前記定義「3-13員非芳香族複素環」のうちNHを有するものを意味し、具体例としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ペペリジン、ペペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、イミダゾリン、チアゾリン、インドリン、イソインドリン、インダゾリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン、2, 3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン、3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、ピリドン、1-H-ベンゾ[d]イミダゾール-2 (3H)-チオン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] インドール、2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] インドール、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] キノリン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-c] キノリン、テトラヒドロ-β-カルボリン、テトラヒドロ-γ-カルボリン、ベンゾ[d]オキサゾール-2 (3H)-オン等が挙げられる。

[0059] 「3-13員ヘテロシクリル基」とは、前記定義「3-13員非芳香族複素環」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。なお芳香環を含む縮合環の場合、非芳香族環側で置換する。

[0060] 「NHを含む3-13員ヘテロシクリル基」とは、前記定義「3-13員ヘテロシクリル基」のうちNHを有するものを意味する。なお芳香環を含む縮合環の場合、非芳香族環側で置換する。

[0061] 「3-13員ヘテロシクリレン基」とは、前記定義「3-13員非芳香族複素環」から同一原子上でない任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。なお芳香環を含む縮合環の場合、少なくとも一つは、

非芳香族環側で置換する。

[0062] 「NHを含む3-13員ヘテロシクリレン基」とは、前記定義「3-13員ヘテロシクリレン基」のうちNHを有するものを意味する。なお芳香環を含む縮合環の場合、少なくとも一つは、非芳香族環側で置換する。

[0063] 「4-7員非芳香族複素環」とは、

- 1) 環を構成する原子数が4乃至7個であり、
 - 2) 環を構成する原子中に1乃至3個のヘテロ原子（該ヘテロ原子は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を意味する。）を含有し、
 - 3) 環中にカルボニル基、二重結合又は三重結合を含んでいてもよく、
 - 4) 環を構成する原子中に硫黄原子が含まれる場合、その硫黄原子はスルフィニル基又はスルホニル基で置き換えられていてもよい、
- 単環の非芳香族性の複素環を意味し、具体例としては、アゼチジン、ピロリジン、ピロリジノン、オキサゾリジン、イソキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペラジン、ピペラジノン、ペペリジン、ペペリジノン、モルホリン、チオモルホリン、オキセタン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサラン、オキセパン、ホモモルホリン等が挙げられる。

[0064] 「4-7員ヘテロシクリル基」とは、前記定義「4-7員非芳香族複素環」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。

[0065] 「4-7員ヘテロシクリレン基」とは、前記定義「4-7員非芳香族複素環」から同一原子上でない任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。

[0066] 「6員非芳香族複素環」とは、

- 1) 環を構成する原子数が6個であり、
- 2) 環を構成する原子中に1乃至3個のヘテロ原子（該ヘテロ原子は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を意味する。）を含有し、
- 3) 環中にカルボニル基、二重結合又は三重結合を含んでいてもよく、
- 4) 環を構成する原子中に硫黄原子が含まれる場合、その硫黄原子はスルフ

ィニル基又はスルホニル基で置き換えられていてもよい、単環の非芳香族性の複素環を意味し、具体例としては、ピペラジン、ピペラジノン、ピペリジン、ピペリジノン、モルホリン、チオモルホリン、1, 4-ジオキササン等が挙げられる。

[0067] 「6員ヘテロシクリル基」とは、前記定義「6員非芳香族複素環」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。

[0068] 「6員ヘテロシクリレン基」とは、前記定義「6員非芳香族複素環」から同一原子上でない任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。

[0069] 「C₁₋₆アルキルチオ基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルキル基」が-S-に結合した基を意味し、具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、t-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、n-ヘキシルチオ基等が挙げられる。

[0070] 「C₃₋₆シクロアルキルチオ基」とは、1個の前記「C₃₋₆シクロアルキル基」が-S-に結合した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等が挙げられる。

[0071] 「C₁₋₆ハロアルキルチオ基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキルチオ基」の任意の位置の水素原子が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる置換基群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子に置き換えられた置換基を意味する。

[0072] 「C₁₋₆アルキルスルホニル基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルキル基」がスルホニル基に結合した基を意味し、具体例としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、t-ブチルスルホニル基、n-ペンチルスルホニル基、n-ヘキシルスルホニル基等が挙げられる。

- [0073] 「C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルキルスルホニル基」がアミノ基に結合した基を意味し、具体例としては、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、n-ブチルスルホニルアミノ基、イソブチルスルホニルアミノ基、t-ブチルスルホニルアミノ基、n-ペンチルスルホニルアミノ基、n-ヘキシルスルホニルアミノ基等が挙げられる。
- [0074] 「C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルキルスルホニル基」がオキシ基に結合した基を意味し、具体例としては、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、n-プロピルスルホニルオキシ基、イソプロピルスルホニルオキシ基、n-ブチルスルホニルオキシ基、イソブチルスルホニルオキシ基、t-ブチルスルホニルオキシ基、n-ペンチルスルホニルオキシ基、n-ヘキシルスルホニルオキシ基等が挙げられる。
- [0075] 「C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基」とは、1個の前記「C₃₋₆シクロアルキル基」がスルホニル基に結合した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基、シクロヘキシルスルホニル基等が挙げられる。
- [0076] 「C₃₋₆シクロアルキルスルホニルアミノ基」とは、1個の前記「C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基」がアミノ基に結合した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルスルホニルアミノ基、シクロブチルスルホニルアミノ基、シクロペンチルスルホニルアミノ基、シクロヘキシルスルホニルアミノ基等が挙げられる。
- [0077] 「C₃₋₆シクロアルキルスルホニルオキシ基」とは、1個の前記「C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基」がオキシ基に結合した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルスルホニルオキシ基、シクロブチルスルホニルオキシ基、シクロペンチルスルホニルオキシ基、シクロヘキシルスルホニルオキシ基等が挙げられる。

- [0078] 「C₁₋₆ハロアルキルスルホニル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキルスルホニル基」の任意の位置の水素原子が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる置換基群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子に置き換えられた置換基を意味する。
- [0079] 「C₁₋₆アルコキシカルボニル基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を意味し、具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、n-ペンチルオキシカルボニル基、n-ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。
- [0080] 「モノC₁₋₆アルキルアミノ基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルキル基」がアミノ基に結合した基を意味し、具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、t-ブチルアミノ基、n-ペンチルアミノ基、n-ヘキシルアミノ基等が挙げられる。
- [0081] 「ジC₁₋₆アルキルアミノ基」とは、同一又は異なる2個の前記「C₁₋₆アルキル基」がアミノ基に結合した基を意味し、具体例としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ-n-プロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジ-n-ブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ-t-ブチルアミノ基、ジ-n-ペンチルアミノ基、ジ-n-ヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-n-プロピルアミノ基、N-イソプロピル-N-メチルアミノ基、N-n-ブチル-N-メチルアミノ基、N-イソブチル-N-メチルアミノ基、N-t-ブチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-n-ペンチルアミノ基、N-n-ヘキシル-N-メチルアミノ基、N-エチル-N-n-プロピルアミノ基、N-エチル-N-イソプロピルアミノ基、N-n-ブチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-イソブチルアミノ基、N-t-ブチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-n-ペンチルアミノ基、N-エチル-N-n-ヘキシルアミノ基等が

挙げられる。

[0082] 「モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基」とは、1個の前記「 C_{3-6} シクロアルキル基」がアミノ基に結合した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基等が挙げられる。

[0083] 「ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基」とは、同一又は異なる2個の前記「 C_{3-6} シクロアルキル基」がアミノ基に結合した基を意味し、具体例としては、ジシクロプロピルアミノ基、ジシクロブチルアミノ基、ジシクロペンチルアミノ基、ジシクロヘキシルアミノ基等が挙げられる。

[0084] 「 C_{1-6} アルキルカルボニル基」とは、1個の前記「 C_{1-6} アルキル基」がカルボニル基に結合した基を意味し、具体例としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、3-メチルブタノイル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、ヘプタノイル基が挙げられる。

[0085] 「 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基」とは、1個の前記「 C_{3-6} シクロアルキル基」がカルボニル基に結合した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロヘプチルカルボニル基が挙げられる。

[0086] 「 C_{1-6} ハロアルキルカルボニル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキルカルボニル基」の任意の位置の水素原子が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる置換基群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子に置き換えられた置換基を意味する。

[0087] 「モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基」とは、1個の前記「モノ C_{1-6} アルキルアミノ基」がカルボニル基に結合した基を意味し、具体例としては、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、 n -プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、 n -ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、 t -ブチルアミノカルボニル基、 n -ペンチルアミノカルボニル基、 n -ヘキシルアミノカルボニル基等

が挙げられる。

[0088] 「ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基」とは、1個の前記「ジC₁₋₆アルキルアミノ基」がカルボニル基に結合した基を意味し、具体例としては、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジ-n-プロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、ジ-n-ブチルアミノカルボニル基、ジイソブチルアミノカルボニル基、ジ-t-ブチルアミノカルボニル基、ジ-n-ペンチルアミノカルボニル基、ジ-n-ヘキシルアミノカルボニル基、N-エチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-メチル-N-n-プロピルアミノカルボニル基、N-イソプロピル-N-メチルアミノカルボニル基、N-n-ブチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-イソブチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-t-ブチル-N-メチルアミノカルボニル基、N-メチル-N-n-ペンチルアミノカルボニル基、N-n-ヘキシル-N-メチルアミノカルボニル基、N-エチル-N-n-プロピルアミノカルボニル基、N-エチル-N-イソプロピルアミノカルボニル基、N-n-ブチル-N-エチルアミノカルボニル基、N-エチル-N-イソブチルアミノカルボニル基、N-t-ブチル-N-エチルアミノカルボニル基、N-エチル-N-n-ペンチルアミノカルボニル基、N-エチル-N-n-ヘキシルアミノカルボニル基等が挙げられる。

[0089] 「C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルキルカルボニル基」がアミノ基に結合した基を意味し、具体例としては、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、n-プロピルカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニルアミノ基、n-ブチルカルボニルアミノ基、イソブチルカルボニルアミノ基、t-ブチルカルボニルアミノ基、n-ペンチルカルボニルアミノ基、n-ヘキシルカルボニルアミノ基等が挙げられる。

[0090] 「C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルキルカルボニル基」がオキシ基に結合した基を意味し、具体例としては、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、n-プロピルカルボニル

オキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基、*n*-ブチルカルボニルオキシ基、イソブチルカルボニルオキシ基、*t*-ブチルカルボニルオキシ基、*n*-ペンチルカルボニルオキシ基、*n*-ヘキシルカルボニルオキシ基等が挙げられる。

[0091] 「モノC₁₋₆アルキルアミノスルホニル基」とは、1個の前記「モノC₁₋₆アルキルアミノ基」がスルホニル基に結合した基を意味し、具体例としては、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、*n*-プロピルアミノスルホニル基、イソプロピルアミノスルホニル基、*n*-ブチルアミノスルホニル基、イソブチルアミノスルホニル基、*t*-ブチルアミノスルホニル基、*n*-ペンチルアミノスルホニル基、*n*-ヘキシルアミノスルホニル基等が挙げられる。

[0092] 「ジC₁₋₆アルキルアミノスルホニル基」とは、1個の前記「ジC₁₋₆アルキルアミノ基」がスルホニル基に結合した基を意味し、具体例としては、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、ジ-*n*-プロピルアミノスルホニル基、ジイソプロピルアミノスルホニル基、ジ-*n*-ブチルアミノスルホニル基、ジイソブチルアミノスルホニル基、ジ-*t*-ブチルアミノスルホニル基、ジ-*n*-ペンチルアミノスルホニル基、ジ-*n*-ヘキシルアミノスルホニル基、*N*-エチル-*N*-メチルアミノスルホニル基、*N*-メチル-*N*-*n*-プロピルアミノスルホニル基、*N*-イソプロピル-*N*-メチルアミノスルホニル基、*N*-*n*-ブチル-*N*-メチルアミノスルホニル基、*N*-イソブチル-*N*-メチルアミノスルホニル基、*N*-*t*-ブチル-*N*-メチルアミノスルホニル基、*N*-メチル-*N*-*n*-ペンチルアミノスルホニル基、*N*-*n*-ヘキシル-*N*-メチルアミノスルホニル基、*N*-エチル-*N*-*n*-プロピルアミノスルホニル基、*N*-エチル-*N*-イソプロピルアミノスルホニル基、*N*-*n*-ブチル-*N*-エチルアミノスルホニル基、*N*-エチル-*N*-イソブチルアミノスルホニル基、*N*-*t*-ブチル-*N*-エチルアミノスルホニル基、*N*-エチル-*N*-*n*-ペンチルアミノスルホニル基、*N*-エチル-*N*-*n*-ヘキシルアミノスルホニル基等が挙げられる。

- [0093] 「C₆₋₁₄アリアルカルボニル基」とは、1個の前記「C₆₋₁₄アリアル基」がカルボニル基に結合した基を意味し、具体例としては、フェニルカルボニル基、1-ナフチルカルボニル基、2-ナフチルカルボニル基等が挙げられる。
- [0094] 「C₆₋₁₄アリアルカルボニルオキシ基」とは、1個の前記「C₆₋₁₄アリアルカルボニル基」がオキシ基に結合した基を意味し、具体例としては、フェニルカルボニルオキシ基、1-ナフチルカルボニルオキシ基、2-ナフチルカルボニルオキシ基等が挙げられる。
- [0095] 「C₆₋₁₄アリアルオキシ基」とは1個の前記「C₆₋₁₄アリアル基」がオキシ基に結合した基を意味し、具体例としては、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等が挙げられる。
- [0096] 本発明中、Bの結合形式について説明する。
- 式(1)において明らかに示されていることであるが、本発明中、Bを表す式において、紙面左側はL¹と、右側はL²と、それぞれ結合していることを意味する。
- [0097] 次に本発明における各置換基の好ましい構造を挙げる。
- [0098] 置換基R⁴は、好ましくは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基（該C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基及びジC₁₋₆アルキルアミノ基は無置換であるか、又は置換基群V⁷より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である。
- なお置換基群V⁷は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基（該C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基及びC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基は、無

置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基(該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^2 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味する。

置換基 R^4 は、より好ましくは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又は C_{1-6} アルキル基(該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である。

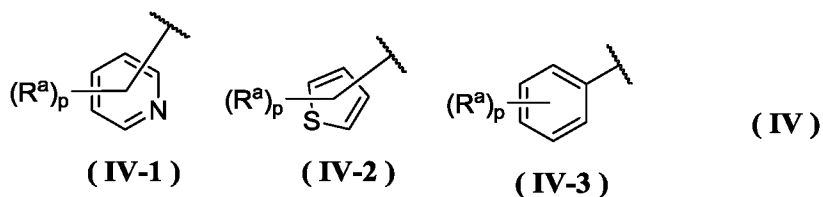
置換基 R^4 は、さらにより好ましくは水素原子である。

[0099] Aは、好ましくは C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は、置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である。

Aは、より好ましくは、フェニル基又は5-6員ヘテロアリール基(該フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である。

Aは、さらにより好ましくは下記(IV)に記載の式(IV-1)から式(IV-3)

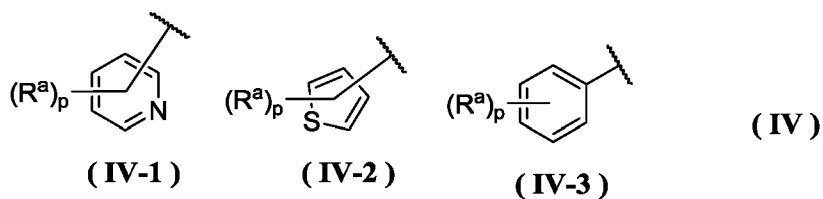
[化4]



(式中、 p が1乃至3であり、 R^a は置換基群 V^4 より選ばれる置換基を意味し、 p が2又は3のとき、 R^a は同一であっても異なってもよい。)のいずれかである。

[0100] Aは、特に好ましくは下記(IV)に記載の式(IV-1)から式(IV-3)

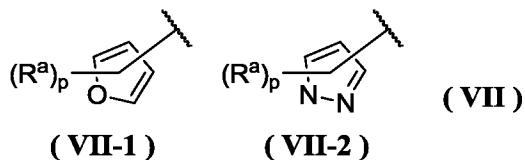
[化5]



(式中、 p が1であり、 R^a はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基を意味する。)のいずれかである。

[0101] 他の好ましい構造としては、下記(VII)に記載の式(VII-1)または式(VII-2)

[化6]



(式中 p が1であり、 R^a はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基を意味する。)のいずれかである。

他の好ましい構造としては、

Aは好ましくは水素原子である。

[0102] 次に、 L^1 、 L^2 、A及びBの組み合わせにおける好ましい構造を説明する。

L^1 、 L^2 、A及びBの組み合わせについて、好ましくは、

L^1 及び L^2 が単結合であって、

Aがフェニル基又は5-6員ヘテロアリール基（該フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は、置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）であって、

かつBが4-7員ヘテロシクリレン基（該4-7員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、さらに該4-7員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）である。

[0103] L^1 、 L^2 、A及びBの組み合わせについて、より好ましくは、

L^1 及び L^2 が単結合であって、

Aがフェニル基又は5-6員ヘテロアリール基（該フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は、置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）であって、

かつBが6員ヘテロシクリレン基（該6員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である。

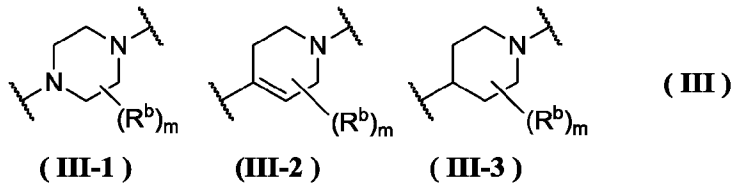
[0104] L^1 、 L^2 、A及びBの組み合わせについて、より好ましくは、

L^1 及び L^2 が単結合であって、

Aがフェニル基又は5-6員ヘテロアリール基（該フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は、置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）であって、

Bが下記（I I I）に記載の式（I I I-1）から式（I I I-3）

[化7]



(式中、 m は0又は1であり、 R^b は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基を意味する。)のいずれかである。

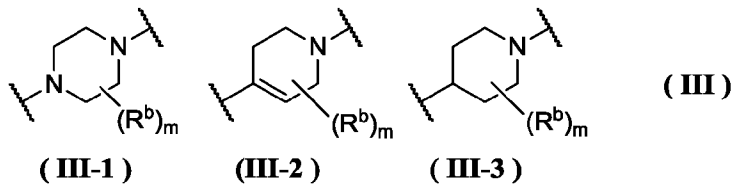
L^1 、 L^2 、 A 及び B の組み合わせについて、さらにより好ましくは、

L^1 及び L^2 が単結合であって、

A がフェニル基又は5-6員ヘテロアリール基(該フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は、置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)であって、

B が下記(III)に記載の式(III-1)から式(III-3)

[化8]



(式中、 m は0又は1であり、 R^b は水酸基、ハロゲン原子又はアミノ基を意味する。)のいずれかである。

[0105] 他の好ましい組み合わせとしては、

L^1 、 L^2 、 A 及び B の組み合わせについて、好ましくは、

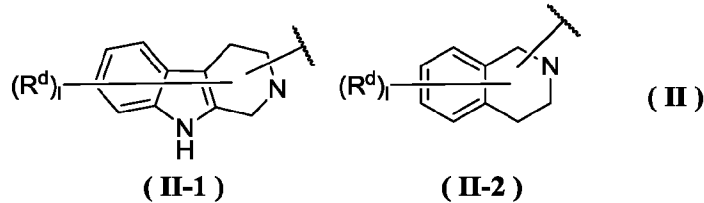
L^1 及び L^2 が単結合であり、 A が水素原子であり、 B が、テトラヒドロイソキノリン-ジイル基又はテトラヒドロカルボリン-ジイル基(該テトラヒドロイソキノリン-ジイル基及びテトラヒドロカルボリン-ジイル基は無置換であるか、又は、置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、さらに該テトラヒドロイソキノリン-ジイル基及びテトラヒドロカルボリン-ジイル基の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。)である。

L¹、L²、A及びBの組み合わせについて、より好ましくは、

L²が単結合であり、

A-L¹-Bが、式(II-1)又は(II-2)の構造の何れか

[化9]



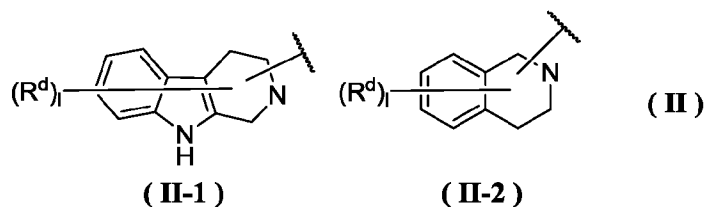
(式中、lは1乃至3であり、R^dはテトラヒドロカルボリン環又はテトラヒドロイソキノリン環上の任意の位置で置換しても良く、R^dは水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基又はC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基を意味し、lが2又は3のとき、R^dは同一であっても異なってもよい。)である。

L¹、L²、A及びBの組み合わせについて、さらに好ましくは、

L²が単結合であり、

A-L¹-Bが、式(II-1)又は(II-2)の構造の何れか

[化10]



(式中、lは1又は2であり、R^dはテトラヒドロカルボリン環又はテトラヒドロイソキノリン環上の任意の位置で置換しても良く、R^dは水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基を意味し、lが2のとき、R^dは同一であっても異なってもよい。)である。

[0106] L³は、好ましくはC₁₋₃アルキレン基(該C₁₋₃アルキレン基は、無置換

であるか、又は置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-3} アルキレン基の1つのメチレン基は $C=O$ 又は $C=S$ によって置き換えられていてもよい。)である。

L^3 は、より好ましくは C_{1-3} アルキレン基である。

L^3 は、さらにより好ましくはメチレン基である。

[0107] Dは、好ましくは C_{6-14} アリール基(該 C_{6-14} アリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である。

Dは、より好ましくはフェニル基(該フェニル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である。

Dは、さらにより好ましくはフェニル基(該フェニル基はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基(該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基は無置換であるか、又はハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基及びフェニル基(該フェニル基は無置換であるか、又は1つ以上のハロゲン原子で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である。

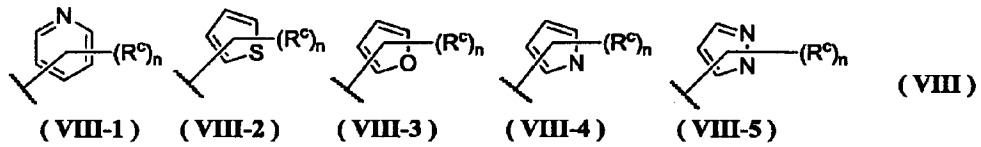
[0108] 他の好ましい構造としては、

Dは、好ましくは5-10員ヘテロアリール基(該5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である。

Dは、より好ましくは5-6員ヘテロアリール基(該5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である。

Dは、より好ましくは下記($V111$)に記載の式($V111-1$)から式($V111-5$)

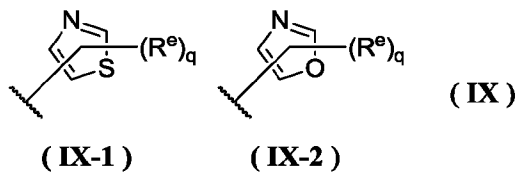
[化11]



(式中、 n は1乃至3であり、 R^c は置換基群 V^4 より選ばれる置換基を意味し、 n が2又は3のとき、 R^c は同一であっても異なってもよい。)のいずれかであるか、又は、

下記(IX)に記載の式(IX-1)または(IX-2)

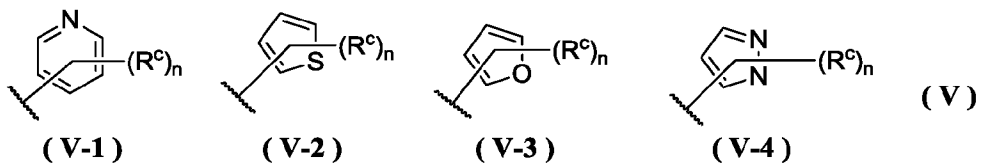
[化12]



(式中、 q は1乃至2であり、 R^e は置換基群 V^4 より選ばれる置換基を意味し、 q が2のとき、 R^e は同一であっても異なってもよい。)のいずれかである。

Dは、より好ましくは下記(V)に記載の式(V-1)から式(V-4)

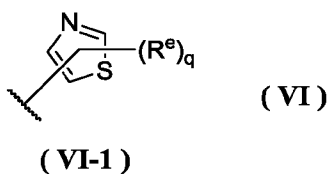
[化13]



(式中、 n は1乃至3であり、 R^c は置換基群 V^4 より選ばれる置換基を意味し、 n が2又は3のとき、 R^c は同一であっても異なってもよい。)のいずれかであるか、又は、

下記(VI)に記載の式(VI-1)

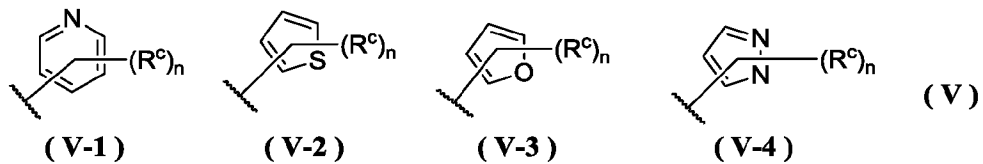
[化14]



(式中、qは1乃至2であり、R^oは置換基群V⁴より選ばれる置換基を意味し、qが2のとき、R^oは同一であっても異なってもよい。)のいずれかである。

Dは、さらにより好ましくは下記(V)に記載の式(V-1)から式(V-4)

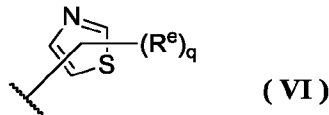
[化15]



(式中、nは1乃至3であり、R^oはハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基又はC₁₋₆ハロアルコキシ基を意味し、nが2又は3のとき、R^oは同一であっても異なってもよい。)のいずれかであるか、又は、

下記(V1)に記載の式(V1-1)

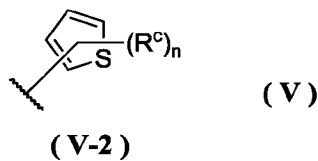
[化16]



(式中、qは1乃至2であり、R^eはハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基又はC₁₋₆ハロアルコキシ基を意味し、qが2のとき、R^eは同一であっても異なってもよい。)のいずれかである。

Dは、特に好ましくは下記(V)に記載の式(V-2)

[化17]

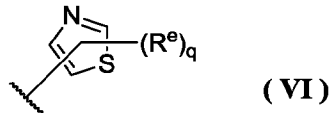


(式中、nは1であり、R^oはハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロ

アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基である。)のいずれかであるか、又は、

下記 (VI) に記載の式 (VI-1)

[化18]



(VI-1)

(式中、 q は1であり、 R^e はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基である。)のいずれかである。

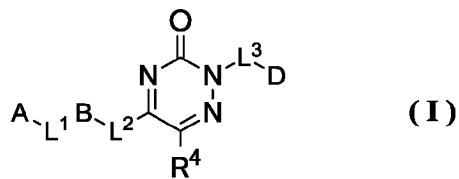
[0109] R^2 は好ましくは水素原子である。

[0110] R^3 は好ましくは水素原子である。

[0111] 本発明の、T型カルシウムチャネル阻害剤、T型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の予防、治療又は/及び改善薬に用いる好ましい化合物としては以下に示すものが挙げられる。

[0112] 1) 式 (I)

[化19]



[式中、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、スルホ基、テトラゾリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基又はジ C_{1-6} アルキルアミノ基 (該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基は無置換であるか、又は置換基群 V^8 より単独に若しく

は異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)を意味し、

L^1 及び L^2 は、それぞれ独立して単結合、 NR^2 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 又は C_{1-6} アルキレン基(該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、 O 、 S 、 SO_2 、 $C=O$ 、 $C=S$ 又は NR^3 で置き換えられていてもよい。)を意味し、

B は、3-13員ヘテロシクリレン基、(該3-13員ヘテロシクリレン基は無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、さらに該3-13員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。)を意味し、

A は、水素原子、 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{3-11} シクロアルケニル基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{3-11} シクロアルケニル基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)を意味し、

L^3 は、 C_{1-6} アルキレン基(該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^8 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-6} アルキレン基の1つのメチレン基は $C=O$ 又は $C=S$ によって置き換えられていてもよい。)を意味し、

D は、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)を意味し、

R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基(該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^8 より単独に若し

くは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)]

で表される化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0113] 2) L^3 が C_{1-3} アルキレン基(該 C_{1-3} アルキレン基は無置換であるか、又は置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である上記1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

3) L^3 が C_{1-3} アルキレン基である上記2)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

4) L^3 がメチレン基である上記3)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0114] 5) R^4 が、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキル基(該 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基及び C_{1-6} アルキル基は無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である上記1)乃至4)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

6) R^4 が、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又は C_{1-6} アルキル基(該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である上記5)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

7) R⁴が、水素原子である上記6)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0115] 8) Dが、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該C₆₋₁₄アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は、置換基群V⁵より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である上記1)乃至7)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0116] 9) Dが、フェニル基（該フェニル基は無置換であるか、又は置換基群V⁴より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である上記8)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

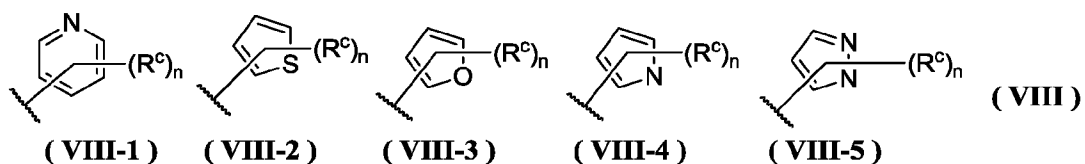
10) Dがフェニル基（該フェニル基はハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基（該C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基は無置換であるか、又はハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基及びフェニル基（該フェニル基は無置換であるか、又は1つ以上のハロゲン原子で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる置換基で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である上記9)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0117] 11) Dが5-6員ヘテロアリール基（5-6員ヘテロアリール基は無置換であるか、又は置換基群V⁴より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である上記8)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0118] 12) Dが下記(V111)に記載の式(V111-1)から式(V111-5)のいずれかであり、nが0乃至3であり、R^oは置換基群V⁴より選ばれる置換基を意味し、nが2又は3のとき、R^oは同一であっても異なってもよい上記11)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医

薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

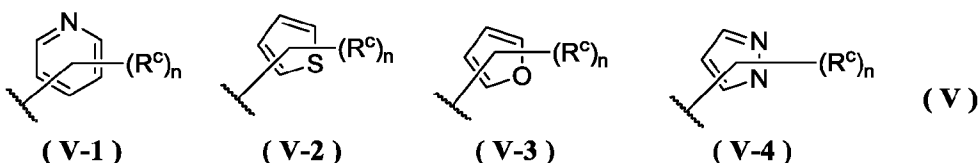
[化20]



13) n が1であり、 R° はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基である上記12)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

14) D が下記(V)に記載の式(V-1)から式(V-4)のいずれかであり、 n が0乃至3であり、 R° は置換基群 V^4 より選ばれる置換基を意味し、 n が2又は3のとき、 R° は同一であっても異なってもよい上記11)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

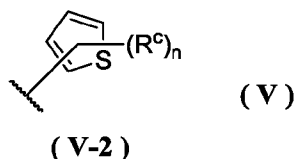
[化21]



15) n が1又は2であり、 R° はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基を意味し、 n が2のとき、 R° は同一であっても異なってもよい上記14)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

16) D が下記(V)に記載の式(V-2)であり、 n が1であり、 R° はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基である上記15)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化22]

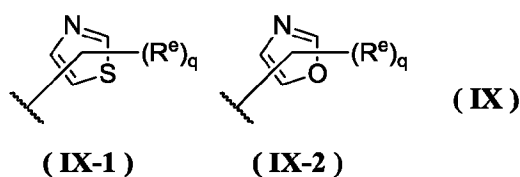


17) R° が C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基である上記16)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

18) R° が t -ブチル基又はトリフルオロメチル基である上記17)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0119] 19) Dが下記(IX)に記載の式(IX-1)または(IX-2)であり、 q が0乃至2であり、 R° は置換基群 V^4 より選ばれる置換基を意味し、 q が2のとき、 R° は同一であっても異なってもよい上記11)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

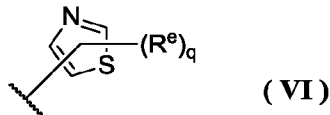
[化23]



20) q が1であり、 R° はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基である上記19)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

21) Dが下記(VI)に記載の式(VI-1)であり、 q が0乃至2であり、 R° は置換基群 V^4 より選ばれる置換基を意味し、 q が2のとき、 R° は同一であっても異なってもよい上記11)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化24]



(VI-1)

2 2) q が 1 又は 2 であり、 R^e はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基を意味し、 q が 2 のとき、 R^e は同一であっても異なってもよい上記 2 1) に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

2 3) q が 1 であり、 R^e は C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基である上記 2 2) に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

2 4) R^e はトリフルオロメチル基である上記 2 3) に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0120] 2 5) A が、 C_{6-14} アリール基又は 5 - 10 員ヘテロアリール基 (該 C_{6-14} アリール基及び 5 - 10 員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 により単独に若しくは異なって選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されている。) である上記 1) 乃至 2 4) のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0121] 2 6) A が、フェニル基又は 5 - 6 員ヘテロアリール基 (該フェニル基及び 5 - 6 員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されている。) である上記 2 4) に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0122] 2 7) A が、フェニル基 (該フェニル基はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} ハロアルコ

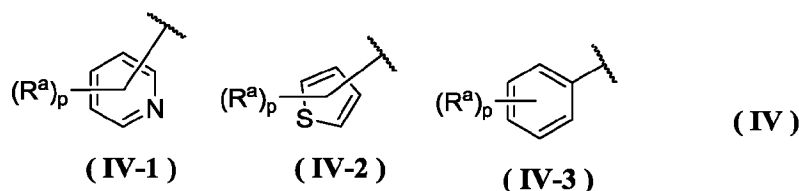
キシ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である上記26)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0123] 28) Aがチエニル基、ピリジル基、ピラゾリル基又はフラニル基(該チエニル基、ピリジル基、ピラゾリル基及びフラニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} ハロアルコキシ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である上記26)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0124] 29) Aが、チエニル基又はピリジル基(該チエニル基及びピリジル基はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} ハロアルコキシ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である上記26)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0125] 30) Aが式(IV)に記載の式(IV-1)から式(IV-3)(式中、 p が1乃至3であり、 R^a は置換基群 V^4 より選ばれる置換基を意味し、 p が2又は3のとき、 R^a は同一であっても異なってもよい。)の何れかである、上記1)乃至26)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化25]



31) p が1であり、 R^a はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基を意味する、上記30)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的

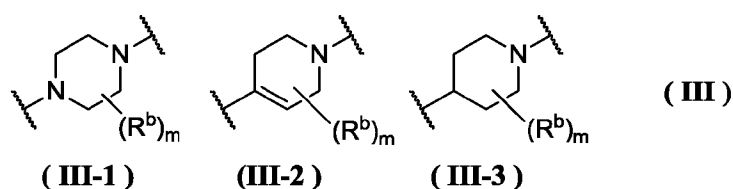
に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0126] 3 2) L^1 及び L^2 が単結合であり、B が 4 – 7 員ヘテロシクリレン基 (該 4 – 7 員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されており、さらに該 4 – 7 員ヘテロシクリレン基中の 1 つのメチレン基は、1, 1 – C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。) である、上記 1) 乃至 3 1) のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0127] 3 3) B が 6 員ヘテロシクリレン基 (該 6 員ヘテロシクリレン基は無置換であるか、又は置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されている。) である、上記 3 2) に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0128] 3 4) B が式 (III) に記載の式 (III-1) から式 (III-3) (式中 m は 0 乃至 3 であり、 R^b は置換基群 V^3 より選ばれる置換基を意味し、 m が 2 又は 3 のとき、 R^b は同一であっても異なってもよい。) のいずれかである上記 3 3) に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化26]

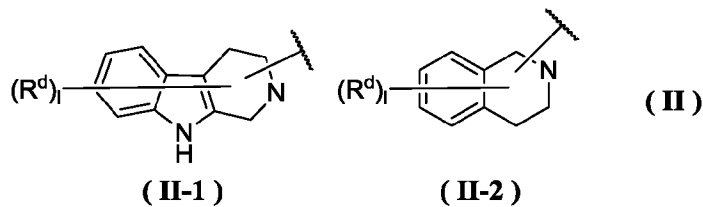


3 5) m が 0 又は 1 であり、 R^b は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基を意味する上記 3 4) に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0129] 3 6) m が 0 又は 1 であり、 R^b は水酸基、ハロゲン原子又はアミノ基を意味する上記 3 4) に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

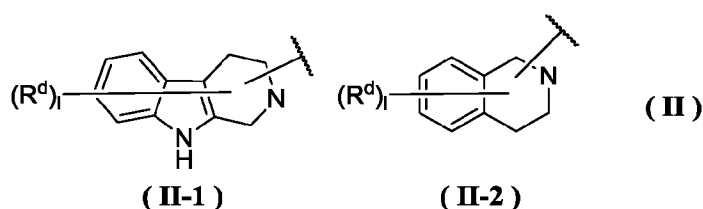
[0130] 37) L^1 及び L^2 が単結合であり、Aが水素原子であり、Bが、テトラヒドロイソキノリン-ジイル基又はテトラヒドロカルボリン-ジイル基（該テトラヒドロイソキノリン-ジイル基及びテトラヒドロカルボリン-ジイル基は無置換であるか、又は、置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、さらに該テトラヒドロイソキノリン-ジイル基及びテトラヒドロカルボリン-ジイル基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）である上記1)乃至24)に記載の記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

38) $A-L^1-B$ が、式(II-1)又は(II-2)の構造の何れか
[化27]



(式中、 l は1乃至3であり、 R^d はテトラヒドロカルボリン環又はテトラヒドロイソキノリン環上の任意の位置で置換しても良く、 R^d は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基を意味し、 l が2又は3のとき、 R^d は同一であっても異なってもよい。)である上記37)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

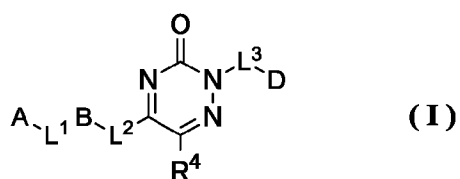
39) $A-L^1-B$ が、式(II-1)又は(II-2)の構造の何れか
[化28]



(式中、 l は 1 又は 2 であり、 R^d はテトラヒドロカルボリン環又はテトラヒドロイソキノリン環上の任意の位置で置換しても良く、 R^d は水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基を意味し、 l が 2 のとき、 R^d は同一であっても異なってもよい。) である上記 38) に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0131] 40) 式 (I)

[化29]



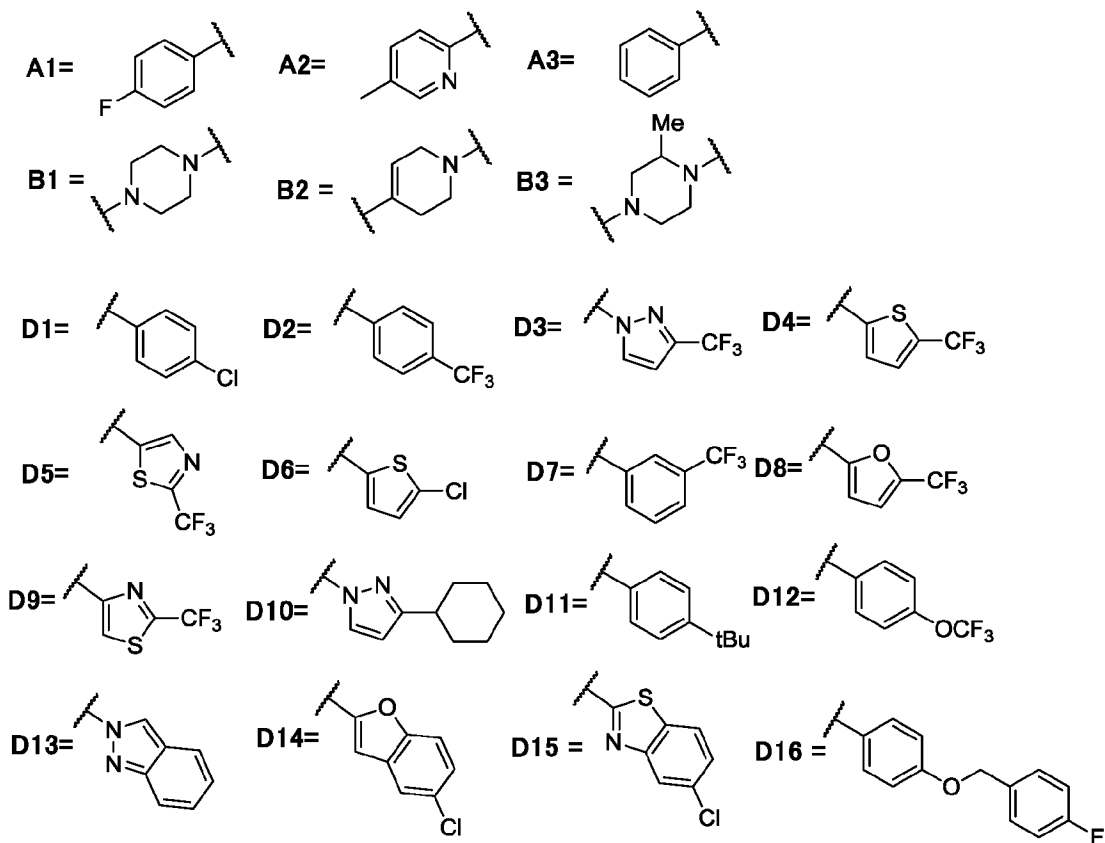
で表され、

R^4 が水素原子であり、 L^1 及び L^2 が単結合であり、 L^3 がメチレン基であり、 A 、 B 及び D が以下に示す (表 1) に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

なお (表 1) における記号は以下の置換基を示す。

[0132]

[化30]



[0133]

[表1]

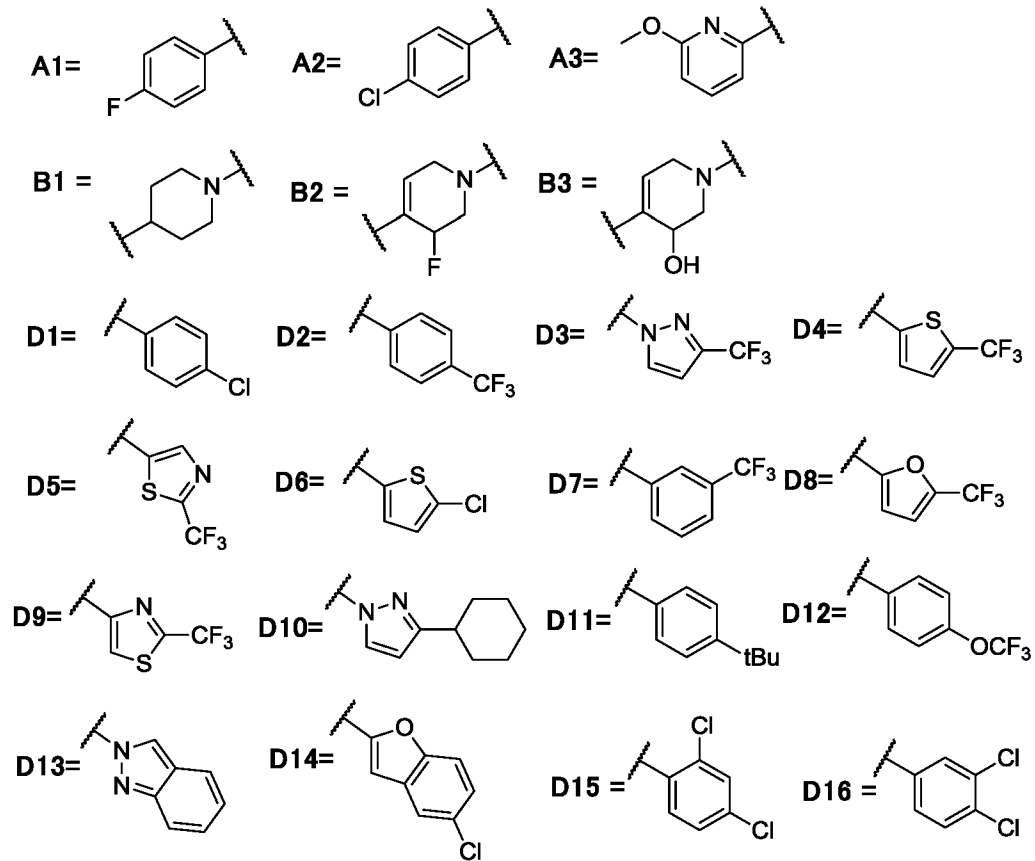
(表1)

A	B	D	A	B	D	A	B	D
A 1	B 1	D 1	A 1	B 1	D 2	A 1	B 1	D 3
A 1	B 1	D 4	A 1	B 1	D 5	A 1	B 1	D 6
A 1	B 1	D 7	A 1	B 1	D 8	A 1	B 1	D 9
A 1	B 1	D 1 0	A 1	B 1	D 1 1	A 1	B 1	D 1 2
A 1	B 1	D 1 3	A 1	B 1	D 1 4	A 1	B 1	D 1 5
A 1	B 1	D 1 6	A 2	B 1	D 1	A 2	B 1	D 2
A 2	B 1	D 3	A 2	B 1	D 4	A 2	B 1	D 5
A 2	B 1	D 6	A 2	B 1	D 7	A 2	B 1	D 8
A 2	B 1	D 9	A 2	B 1	D 1 0	A 2	B 1	D 1 1
A 2	B 1	D 1 2	A 2	B 1	D 1 3	A 2	B 1	D 1 4
A 2	B 1	D 1 5	A 2	B 1	D 1 6	A 3	B 1	D 1
A 3	B 1	D 2	A 3	B 1	D 3	A 3	B 1	D 4
A 3	B 1	D 5	A 3	B 1	D 6	A 3	B 1	D 7
A 3	B 1	D 8	A 3	B 1	D 9	A 3	B 1	D 1 0
A 3	B 1	D 1 1	A 3	B 1	D 1 2	A 3	B 1	D 1 3
A 3	B 1	D 1 4	A 3	B 1	D 1 5	A 3	B 1	D 1 6
A 1	B 2	D 1	A 1	B 2	D 2	A 1	B 2	D 3
A 1	B 2	D 4	A 1	B 2	D 5	A 1	B 2	D 6
A 1	B 2	D 7	A 1	B 2	D 8	A 1	B 2	D 9
A 1	B 2	D 1 0	A 1	B 2	D 1 1	A 1	B 2	D 1 2
A 1	B 2	D 1 3	A 1	B 2	D 1 4	A 1	B 2	D 1 5
A 1	B 2	D 1 6	A 2	B 2	D 1	A 2	B 2	D 2
A 2	B 2	D 3	A 2	B 2	D 4	A 2	B 2	D 5
A 2	B 2	D 6	A 2	B 2	D 7	A 2	B 2	D 8
A 2	B 2	D 9	A 2	B 2	D 1 0	A 2	B 2	D 1 1
A 2	B 2	D 1 2	A 2	B 2	D 1 3	A 2	B 2	D 1 4
A 2	B 2	D 1 5	A 2	B 2	D 1 6	A 3	B 2	D 1
A 3	B 2	D 2	A 3	B 2	D 3	A 3	B 2	D 4
A 3	B 2	D 5	A 3	B 2	D 6	A 3	B 2	D 7
A 3	B 2	D 8	A 3	B 2	D 9	A 3	B 2	D 1 0
A 3	B 2	D 1 1	A 3	B 2	D 1 2	A 3	B 2	D 1 3
A 3	B 2	D 1 4	A 3	B 2	D 1 5	A 3	B 2	D 1 6
A 1	B 3	D 1	A 1	B 3	D 2	A 1	B 3	D 3
A 1	B 3	D 4	A 1	B 3	D 5	A 1	B 3	D 6
A 1	B 3	D 7	A 1	B 3	D 8	A 1	B 3	D 9
A 1	B 3	D 1 0	A 1	B 3	D 1 1	A 1	B 3	D 1 2
A 1	B 3	D 1 3	A 1	B 3	D 1 4	A 1	B 3	D 1 5
A 1	B 3	D 1 6	A 2	B 3	D 1	A 2	B 3	D 2
A 2	B 3	D 3	A 2	B 3	D 4	A 2	B 3	D 5
A 2	B 3	D 6	A 2	B 3	D 7	A 2	B 3	D 8
A 2	B 3	D 9	A 2	B 3	D 1 0	A 2	B 3	D 1 1
A 2	B 3	D 1 2	A 2	B 3	D 1 3	A 2	B 3	D 1 4
A 2	B 3	D 1 5	A 2	B 3	D 1 6	A 3	B 3	D 1
A 3	B 3	D 2	A 3	B 3	D 3	A 3	B 3	D 4
A 3	B 3	D 5	A 3	B 3	D 6	A 3	B 3	D 7
A 3	B 3	D 8	A 3	B 3	D 9	A 3	B 3	D 1 0
A 3	B 3	D 1 1	A 3	B 3	D 1 2	A 3	B 3	D 1 3
A 3	B 3	D 1 4	A 3	B 3	D 1 5	A 3	B 3	D 1 6

[0134] 4 1) R⁴が水素原子であり、L¹及びL²が単結合であり、L³がメチレン基であり、A、B及びDが上記の(表1)に記載(但し、4 1)の場合、表中のA 1~A 3、B 1~B 3及びD 1~D 1 6は下記の置換基を表す。)の組

み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

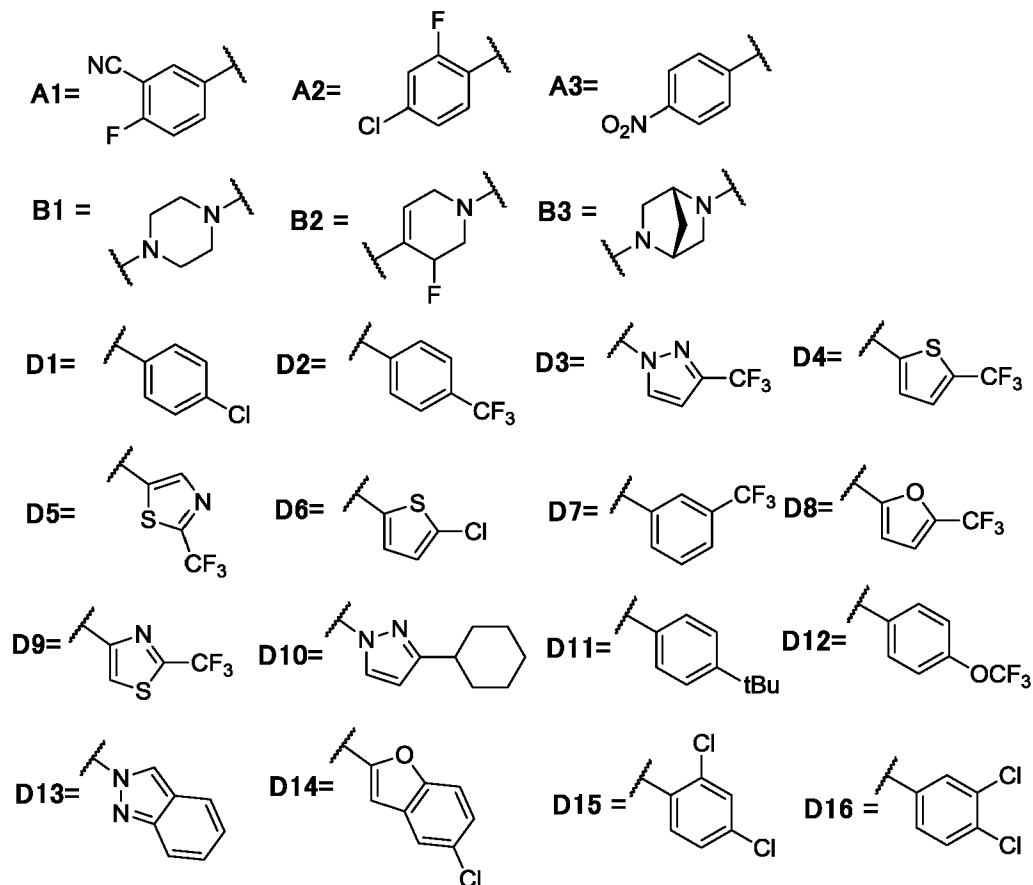
[化31]



[0135] 4 2) R⁴が水素原子であり、L¹及びL²が単結合であり、L³がメチレン基であり、A、B及びDが上記の(表1)に記載(但し、4 2)の場合、表中のA1~A3、B1~B3及びD1~D16は下記の置換基を表す。)の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

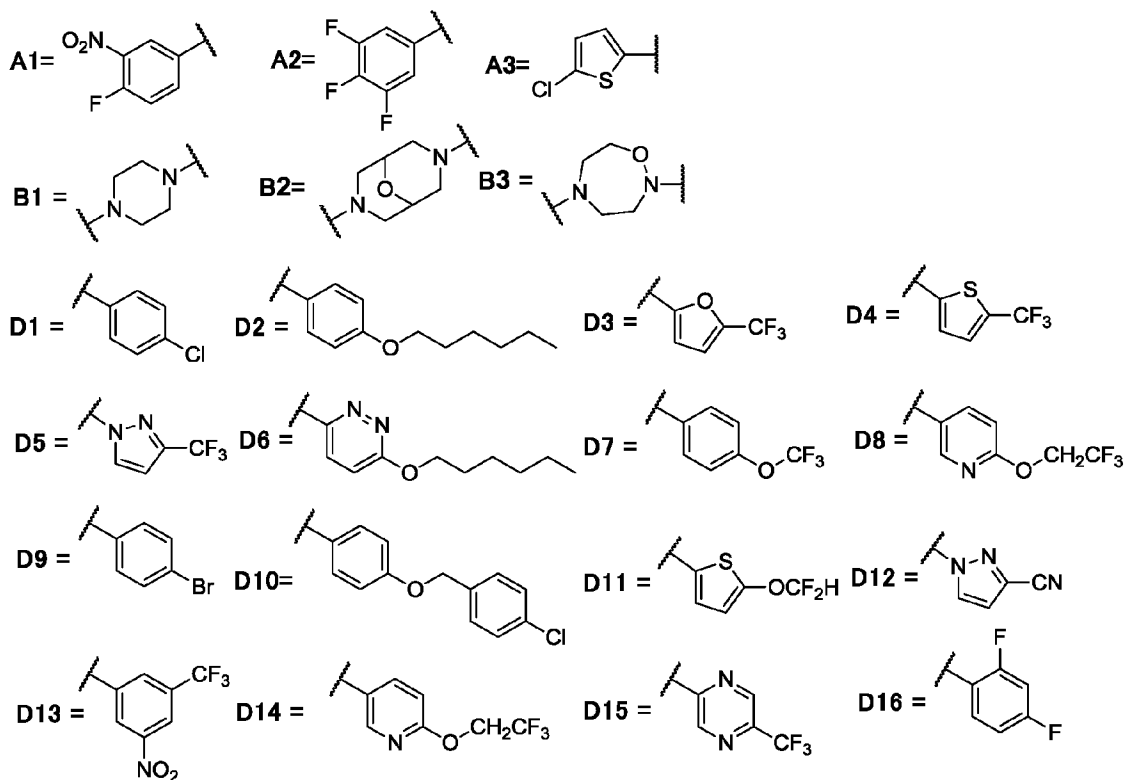
[0136]

[化32]



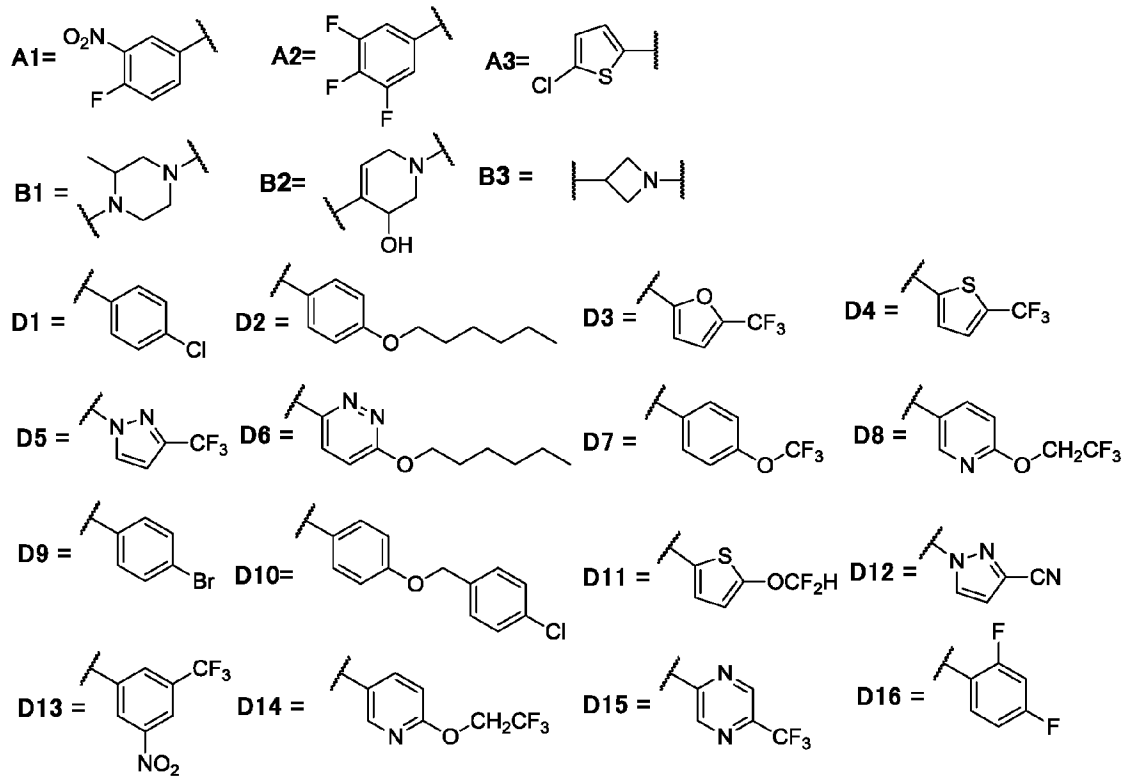
[0137] 4 3) R⁴が水素原子であり、L¹及びL²が単結合であり、L³がメチレン基であり、A、B及びDが上記の(表1)に記載(但し、4 3)の場合、表中のA1~A3、B1~B3及びD1~D16は下記の置換基を表す。)の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化33]



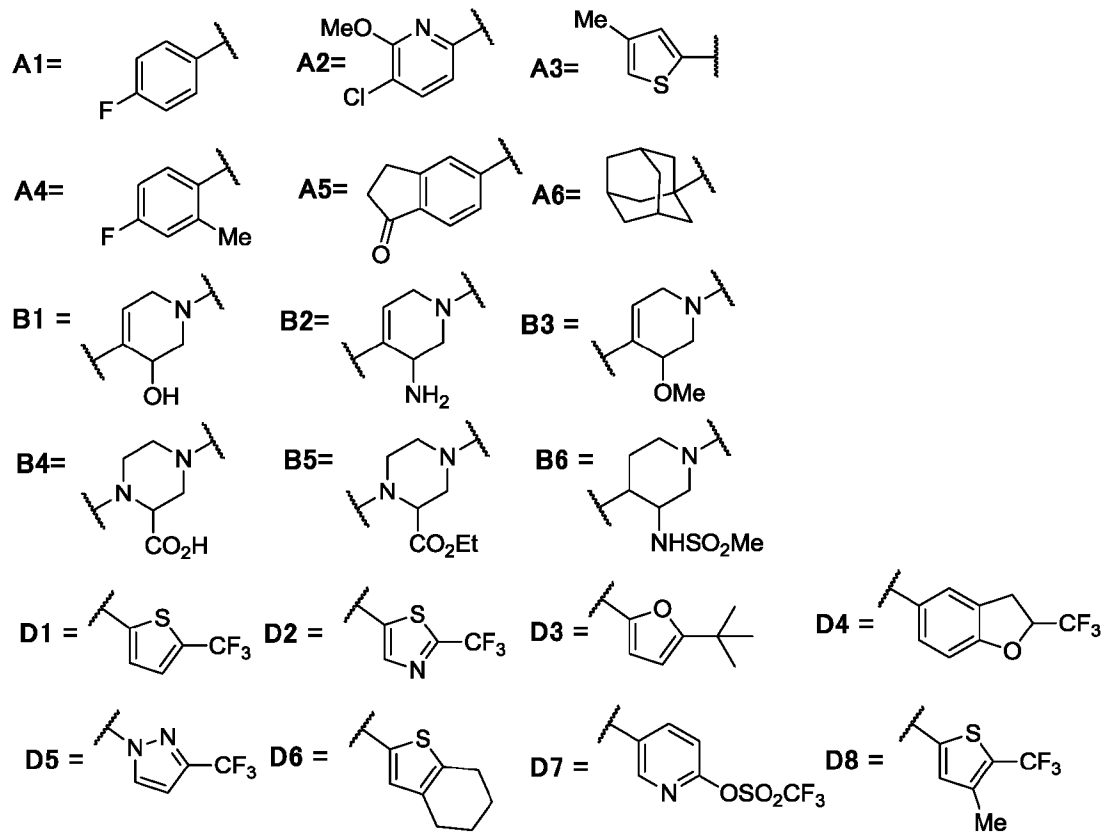
[0138] 4 4) R^4 が水素原子であり、 L^1 及び L^2 が単結合であり、 L^3 がメチレン基であり、A、B及びDが上記の(表1)に記載(但し、4 4)の場合、表中のA1~A3、B1~B3及びD1~D16は下記の置換基を表す。)の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化34]



[0139] 4 5) R^4 が水素原子であり、 L^1 及び L^2 が単結合であり、 L^3 がメチレン基であり、A、B及びDが下記の(表2)に記載の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化35]



[0140]

[表2]

(表 2)

A	B	D	A	B	D	A	B	D
A 1	B 1	D 1	A 1	B 1	D 2	A 1	B 1	D 3
A 1	B 1	D 4	A 1	B 1	D 5	A 1	B 1	D 6
A 1	B 1	D 7	A 1	B 1	D 8	A 2	B 1	D 1
A 2	B 1	D 2	A 2	B 1	D 3	A 2	B 1	D 4
A 2	B 1	D 5	A 2	B 1	D 6	A 2	B 1	D 7
A 2	B 1	D 8	A 3	B 1	D 1	A 3	B 1	D 2
A 3	B 1	D 3	A 3	B 1	D 4	A 3	B 1	D 5
A 3	B 1	D 6	A 3	B 1	D 7	A 3	B 1	D 8
A 4	B 1	D 1	A 4	B 1	D 2	A 4	B 1	D 3
A 4	B 1	D 4	A 4	B 1	D 5	A 4	B 1	D 6
A 4	B 1	D 7	A 4	B 1	D 8	A 5	B 1	D 1
A 5	B 1	D 2	A 5	B 1	D 3	A 5	B 1	D 4
A 5	B 1	D 5	A 5	B 1	D 6	A 5	B 1	D 7
A 5	B 1	D 8	A 6	B 1	D 1	A 6	B 1	D 2
A 6	B 1	D 3	A 6	B 1	D 4	A 6	B 1	D 5
A 6	B 1	D 6	A 6	B 1	D 7	A 6	B 1	D 8
A 1	B 2	D 1	A 1	B 2	D 2	A 1	B 2	D 3
A 1	B 2	D 4	A 1	B 2	D 5	A 1	B 2	D 6
A 1	B 2	D 7	A 1	B 2	D 8	A 2	B 2	D 1
A 2	B 2	D 2	A 2	B 2	D 3	A 2	B 2	D 4
A 2	B 2	D 5	A 2	B 2	D 6	A 2	B 2	D 7
A 2	B 2	D 8	A 3	B 2	D 1	A 3	B 2	D 2
A 3	B 2	D 3	A 3	B 2	D 4	A 3	B 2	D 5
A 3	B 2	D 6	A 3	B 2	D 7	A 3	B 2	D 8
A 4	B 2	D 1	A 4	B 2	D 2	A 4	B 2	D 3
A 4	B 2	D 4	A 4	B 2	D 5	A 4	B 2	D 6
A 4	B 2	D 7	A 4	B 2	D 8	A 5	B 2	D 1
A 5	B 2	D 2	A 5	B 2	D 3	A 5	B 2	D 4
A 5	B 2	D 5	A 5	B 2	D 6	A 5	B 2	D 7
A 5	B 2	D 8	A 6	B 2	D 1	A 6	B 2	D 2
A 6	B 2	D 3	A 6	B 2	D 4	A 6	B 2	D 5
A 6	B 2	D 6	A 6	B 2	D 7	A 6	B 2	D 8
A 1	B 3	D 1	A 1	B 3	D 2	A 1	B 3	D 3
A 1	B 3	D 4	A 1	B 3	D 5	A 1	B 3	D 6
A 1	B 3	D 7	A 1	B 3	D 8	A 2	B 3	D 1
A 2	B 3	D 2	A 2	B 3	D 3	A 2	B 3	D 4
A 2	B 3	D 5	A 2	B 3	D 6	A 2	B 3	D 7
A 2	B 3	D 8	A 3	B 3	D 1	A 3	B 3	D 2
A 3	B 3	D 3	A 3	B 3	D 4	A 3	B 3	D 5
A 3	B 3	D 6	A 3	B 3	D 7	A 3	B 3	D 8
A 4	B 3	D 1	A 4	B 3	D 2	A 4	B 3	D 3
A 4	B 3	D 4	A 4	B 3	D 5	A 4	B 3	D 6
A 4	B 3	D 7	A 4	B 3	D 8	A 5	B 3	D 1
A 5	B 3	D 2	A 5	B 3	D 3	A 5	B 3	D 4
A 5	B 3	D 5	A 5	B 3	D 6	A 5	B 3	D 7
A 5	B 3	D 8	A 6	B 3	D 1	A 6	B 3	D 2
A 6	B 3	D 3	A 6	B 3	D 4	A 6	B 3	D 5
A 6	B 3	D 6	A 6	B 3	D 7	A 6	B 3	D 8

[表3]

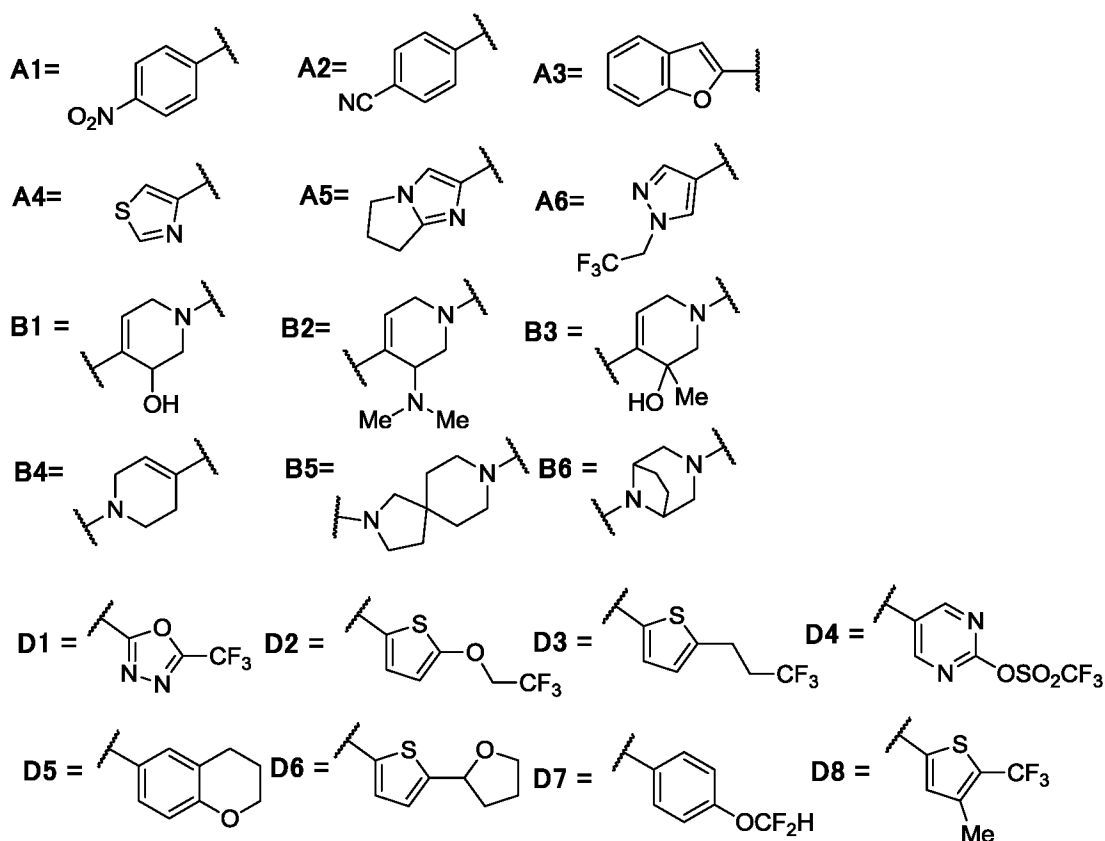
(表2 続き)

A	B	D	A	B	D	A	B	D
A 1	B 4	D 1	A 1	B 4	D 2	A 1	B 4	D 3
A 1	B 4	D 4	A 1	B 4	D 5	A 1	B 4	D 6
A 1	B 4	D 7	A 1	B 4	D 8	A 2	B 4	D 1
A 2	B 4	D 2	A 2	B 4	D 3	A 2	B 4	D 4
A 2	B 4	D 5	A 2	B 4	D 6	A 2	B 4	D 7
A 2	B 4	D 8	A 3	B 4	D 1	A 3	B 4	D 2
A 3	B 4	D 3	A 3	B 4	D 4	A 3	B 4	D 5
A 3	B 4	D 6	A 3	B 4	D 7	A 3	B 4	D 8
A 4	B 4	D 1	A 4	B 4	D 2	A 4	B 4	D 3
A 4	B 4	D 4	A 4	B 4	D 5	A 4	B 4	D 6
A 4	B 4	D 7	A 4	B 4	D 8	A 5	B 4	D 1
A 5	B 4	D 2	A 5	B 4	D 3	A 5	B 4	D 4
A 5	B 4	D 5	A 5	B 4	D 6	A 5	B 4	D 7
A 5	B 4	D 8	A 6	B 4	D 1	A 6	B 4	D 2
A 6	B 4	D 3	A 6	B 4	D 4	A 6	B 4	D 5
A 6	B 4	D 6	A 6	B 4	D 7	A 6	B 4	D 8
A 1	B 5	D 1	A 1	B 5	D 2	A 1	B 5	D 3
A 1	B 5	D 4	A 1	B 5	D 5	A 1	B 5	D 6
A 1	B 5	D 7	A 1	B 5	D 8	A 2	B 5	D 1
A 2	B 5	D 2	A 2	B 5	D 3	A 2	B 5	D 4
A 2	B 5	D 5	A 2	B 5	D 6	A 2	B 5	D 7
A 2	B 5	D 8	A 3	B 5	D 1	A 3	B 5	D 2
A 3	B 5	D 3	A 3	B 5	D 4	A 3	B 5	D 5
A 3	B 5	D 6	A 3	B 5	D 7	A 3	B 5	D 8
A 4	B 5	D 1	A 4	B 5	D 2	A 4	B 5	D 3
A 4	B 5	D 4	A 4	B 5	D 5	A 4	B 5	D 6
A 4	B 5	D 7	A 4	B 5	D 8	A 5	B 5	D 1
A 5	B 5	D 2	A 5	B 5	D 3	A 5	B 5	D 4
A 5	B 5	D 5	A 5	B 5	D 6	A 5	B 5	D 7
A 5	B 5	D 8	A 6	B 5	D 1	A 6	B 5	D 2
A 6	B 5	D 3	A 6	B 5	D 4	A 6	B 5	D 5
A 6	B 5	D 6	A 6	B 5	D 7	A 6	B 5	D 8
A 1	B 6	D 1	A 1	B 6	D 2	A 1	B 6	D 3
A 1	B 6	D 4	A 1	B 6	D 5	A 1	B 6	D 6
A 1	B 6	D 7	A 1	B 6	D 8	A 2	B 6	D 1
A 2	B 6	D 2	A 2	B 6	D 3	A 2	B 6	D 4
A 2	B 6	D 5	A 2	B 6	D 6	A 2	B 6	D 7
A 2	B 6	D 8	A 3	B 6	D 1	A 3	B 6	D 2
A 3	B 6	D 3	A 3	B 6	D 4	A 3	B 6	D 5
A 3	B 6	D 6	A 3	B 6	D 7	A 3	B 6	D 8
A 4	B 6	D 1	A 4	B 6	D 2	A 4	B 6	D 3
A 4	B 6	D 4	A 4	B 6	D 5	A 4	B 6	D 6
A 4	B 6	D 7	A 4	B 6	D 8	A 5	B 6	D 1
A 5	B 6	D 2	A 5	B 6	D 3	A 5	B 6	D 4
A 5	B 6	D 5	A 5	B 6	D 6	A 5	B 6	D 7
A 5	B 6	D 8	A 6	B 6	D 1	A 6	B 6	D 2
A 6	B 6	D 3	A 6	B 6	D 4	A 6	B 6	D 5
A 6	B 6	D 6	A 6	B 6	D 7	A 6	B 6	D 8

[0141] 4 6) R⁴が水素原子であり、L¹及びL²が単結合であり、L³がメチレン基であり、A、B及びDが上記の(表2)に記載(但し、4 6)の場合、表中のA 1~A 6、B 1~B 6及びD 1~D 8は下記の置換基を表す。)の組み

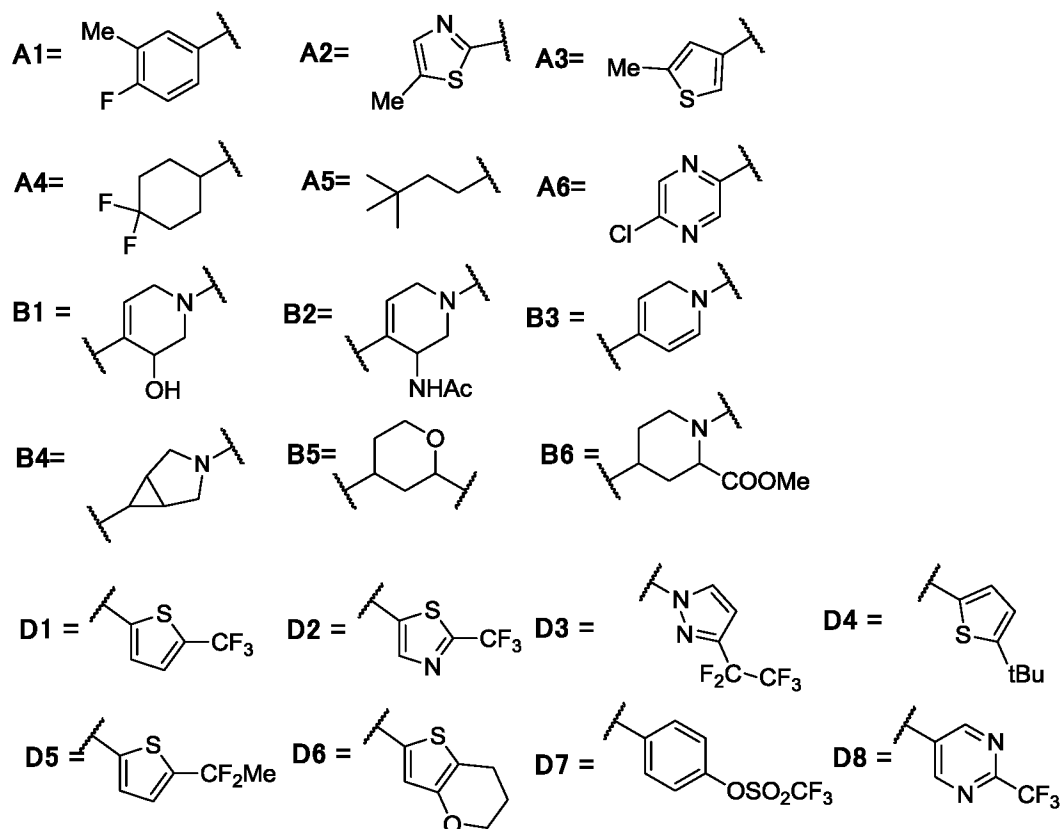
合わせからなる式 (1) に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化36]



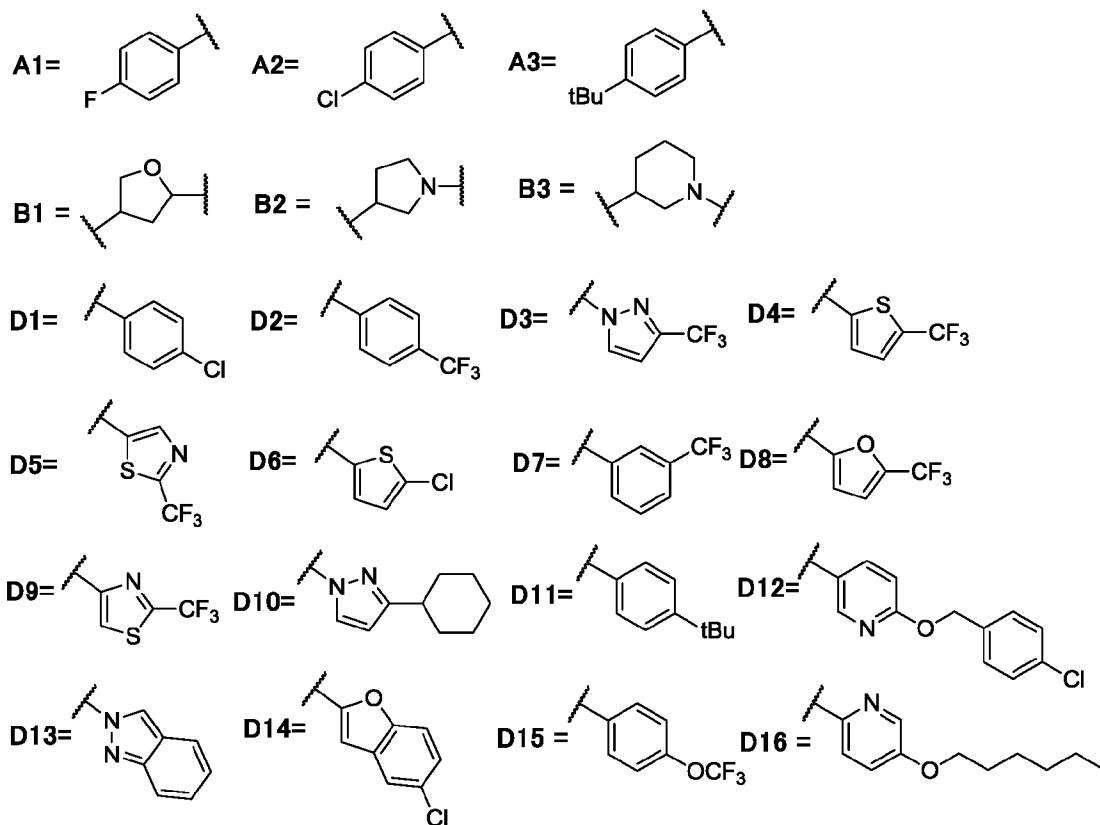
[0142] 4 7) R^4 が水素原子であり、 L^1 及び L^2 が単結合であり、 L^3 がメチレン基であり、A、B及びDが上記の(表2)に記載(但し、4 7)の場合、表中のA1~A6、B1~B6及びD1~D8は下記の置換基を表す。)の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化37]



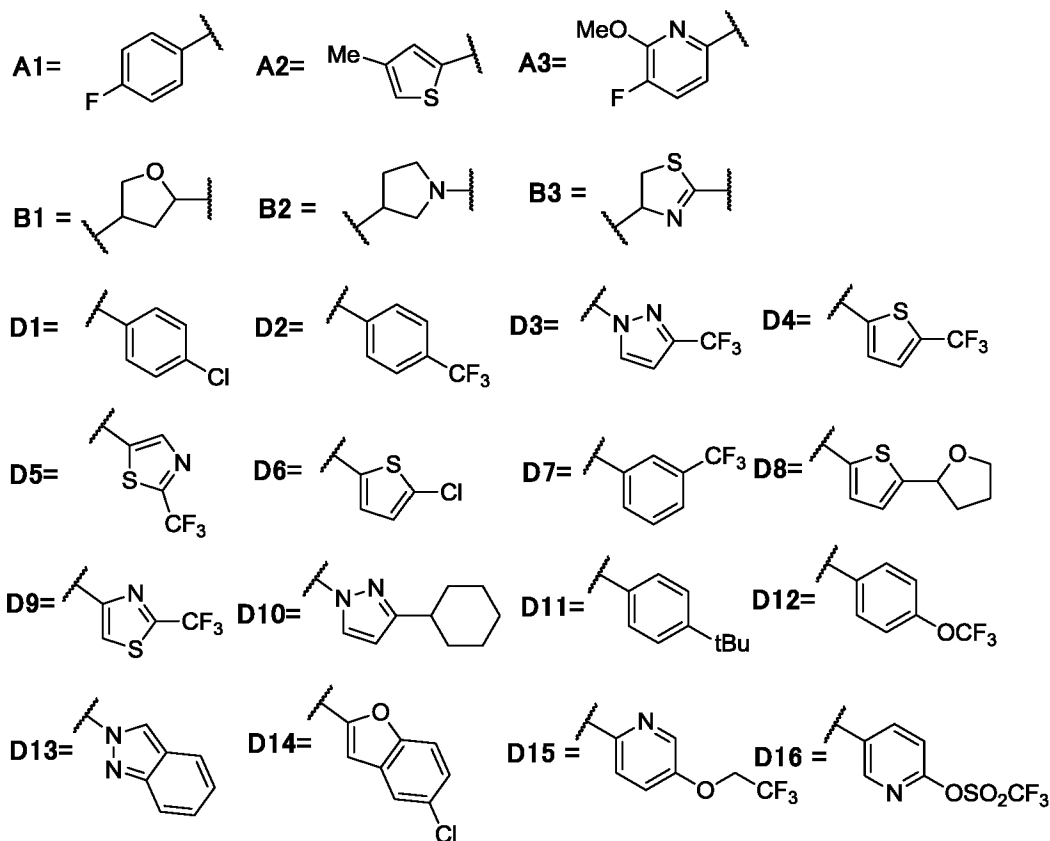
[0143] 4 8) R^4 が水素原子であり、 L^1 及び L^2 が単結合であり、 L^3 がメチレン基であり、A、B及びDが上記の(表1)に記載(但し、4 8)の場合、表中のA1~A3、B1~B3及びD1~D16は下記の置換基を表す。)の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化38]



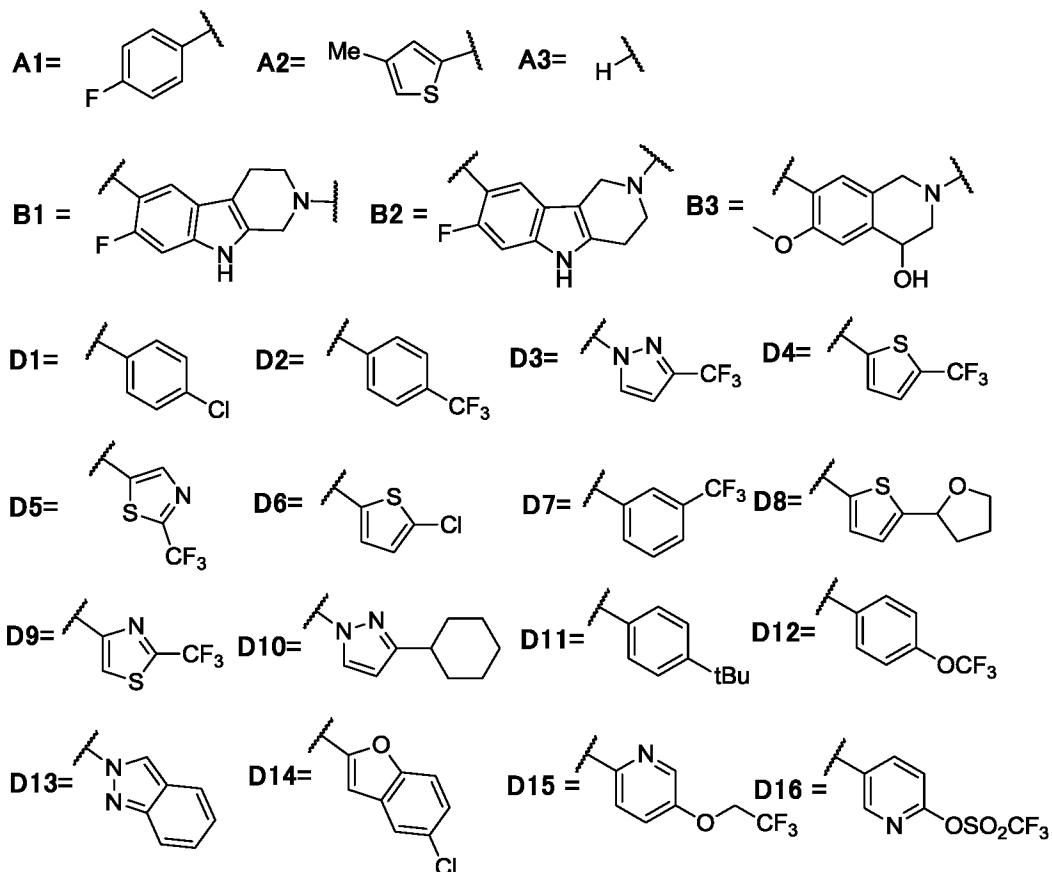
[0144] 49) R^4 が水素原子であり、 L^1 及び L^2 が単結合であり、 L^3 がメチレン基であり、A、B及びDが上記の(表1)に記載(但し、49)の場合、表中のA1~A3、B1~B3及びD1~D16は下記の置換基を表す。)の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化39]



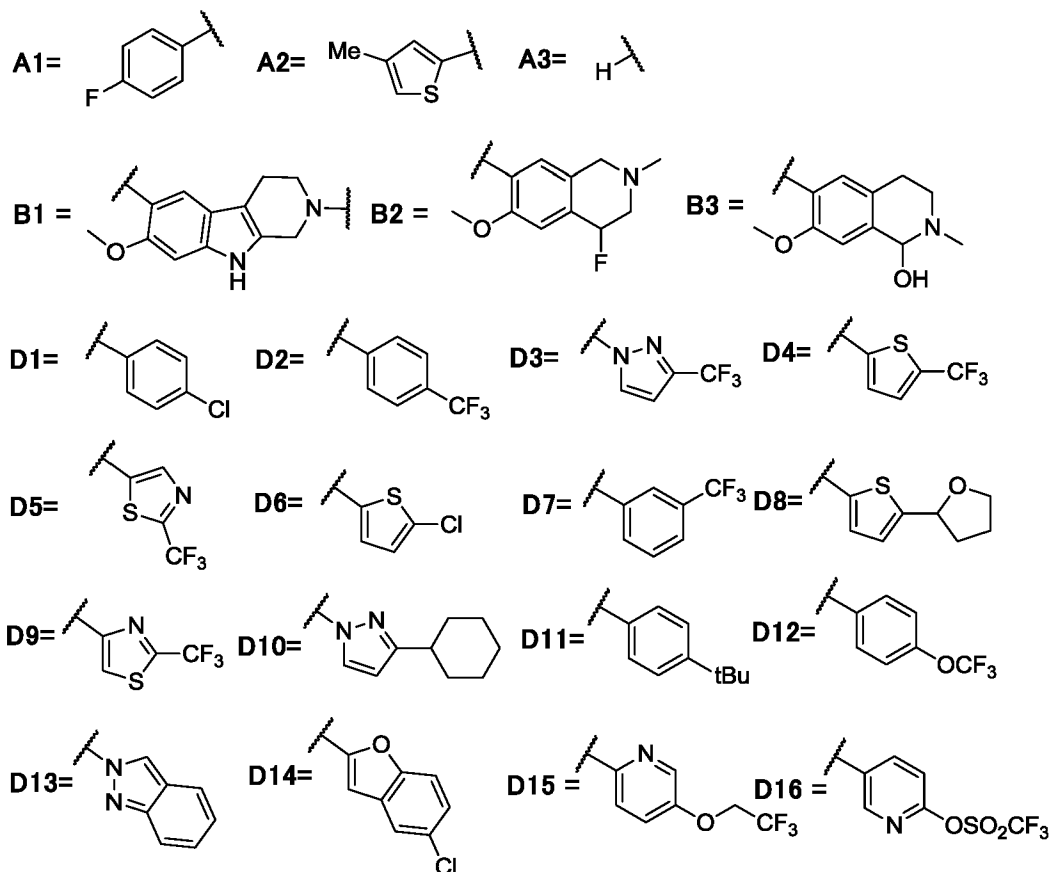
[0145] 50) R^4 が水素原子であり、 L^1 及び L^2 が単結合であり、 L^3 がメチレン基であり、A、B及びDが上記の(表1)に記載(但し、50)の場合、表中のA1~A3、B1~B3及びD1~D16は下記の置換基を表す。)の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化40]



[0146] 5 1) R⁴が水素原子であり、L¹及びL²が単結合であり、L³がメチレン基であり、A、B及びDが上記の(表1)に記載(但し、5 1)の場合、表中のA1~A3、B1~B3及びD1~D16は下記の置換基を表す。)の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

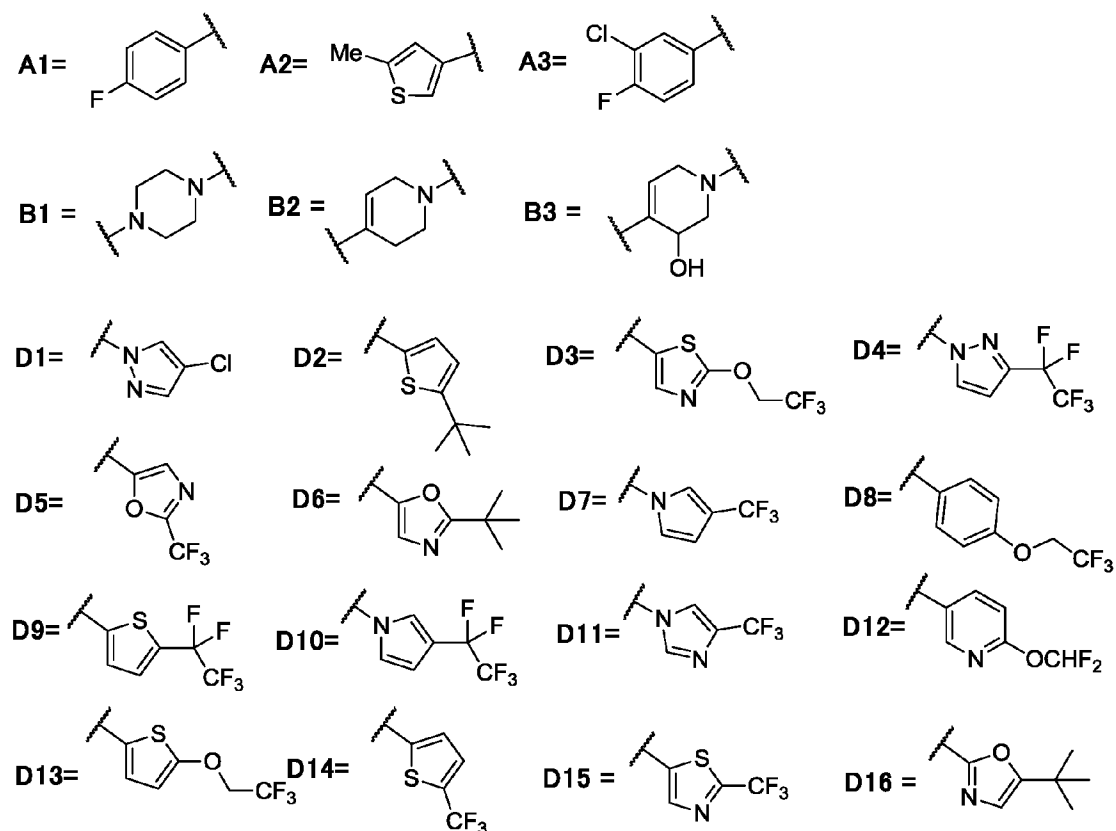
[化41]



[0147] 5 2) R^4 が水素原子であり、 L^1 及び L^2 が単結合であり、 L^3 がメチレン基であり、

A、B及びDが上記の(表1)に記載(但し、5 2)の場合、表中のA 1～A 3、B 1～B 3及びD 1～D 16は下記の置換基を表す。)の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

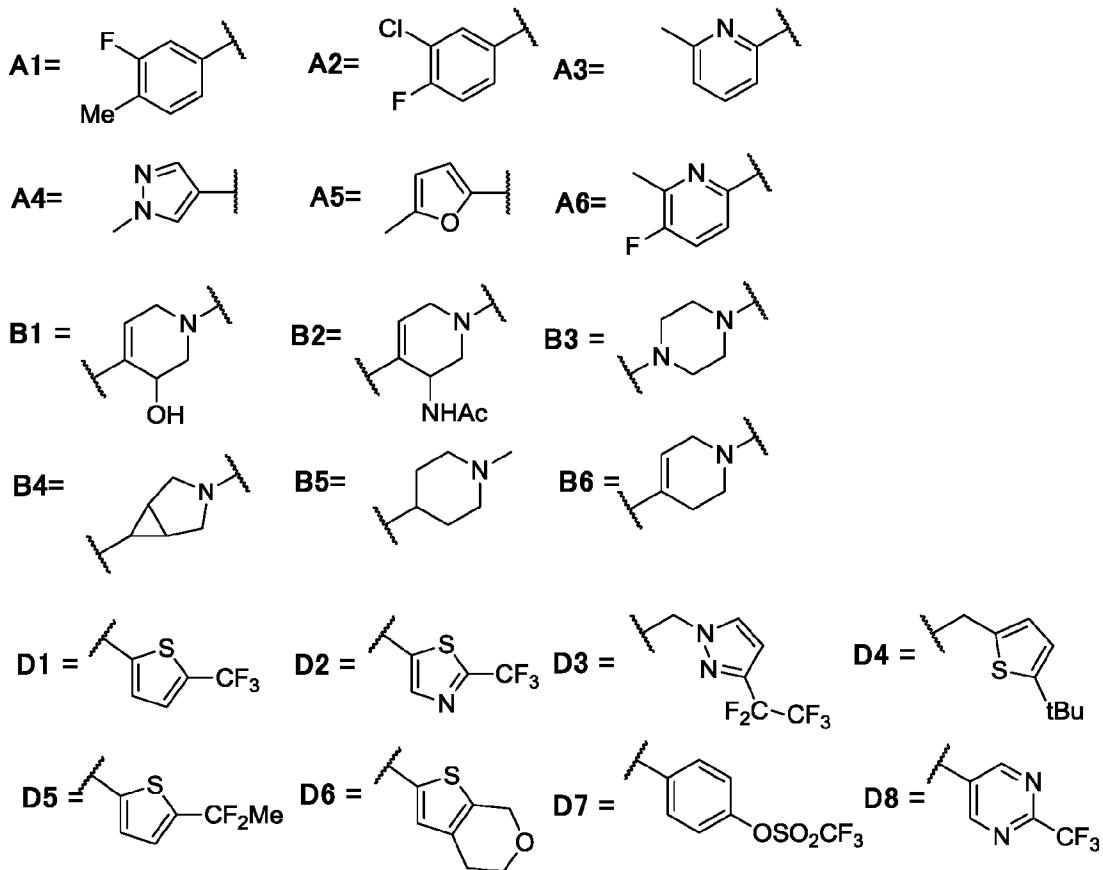
[化42]



[0148] 5 3) R^4 が水素原子であり、 L^1 及び L^2 が単結合であり、 L^3 がメチレン基であり、

A、B及びDが上記の(表2)に記載(但し、5 3)の場合、表中のA 1～A 6、B 1～B 6及びD 1～D 8は下記の置換基を表す。)の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

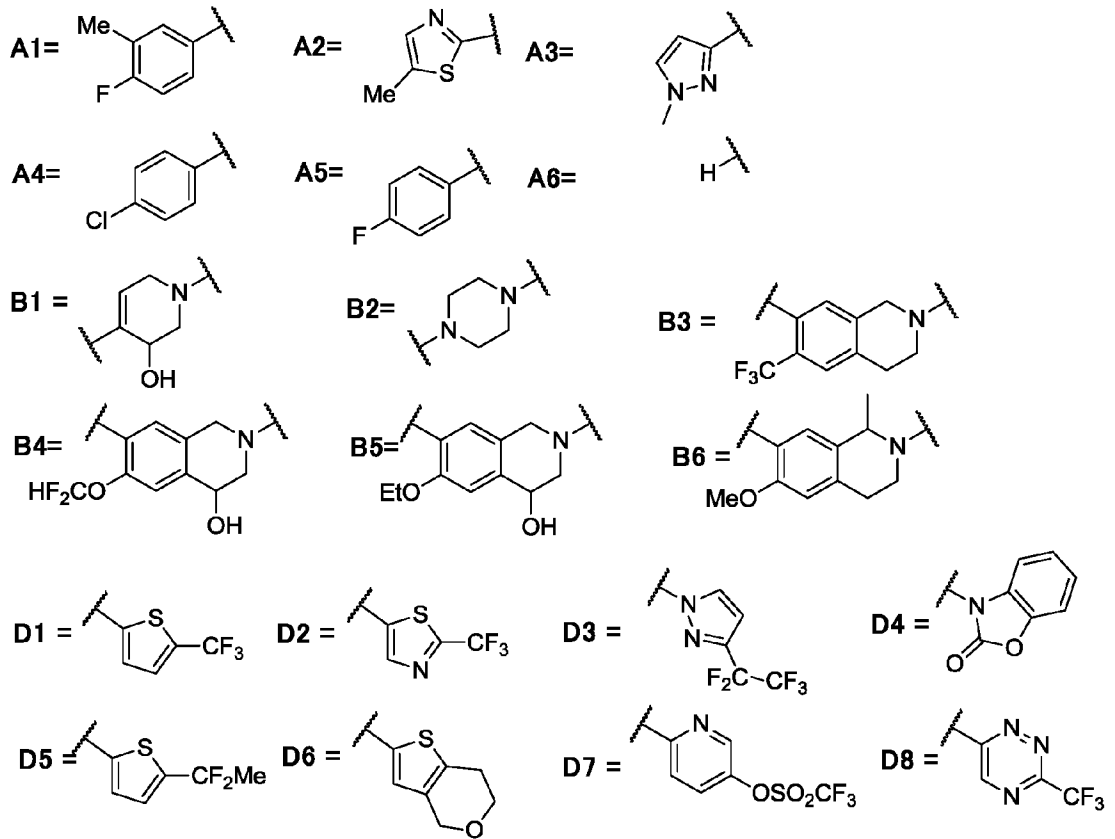
[化43]



[0149] 5 4) R^4 が水素原子であり、 L^1 及び L^2 が単結合であり、 L^3 がメチレン基であり、

A、B及びDが上記の(表2)に記載(但し、5 4)の場合、表中のA 1～A 6、B 1～B 6及びD 1～D 8は下記の置換基を表す。)の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

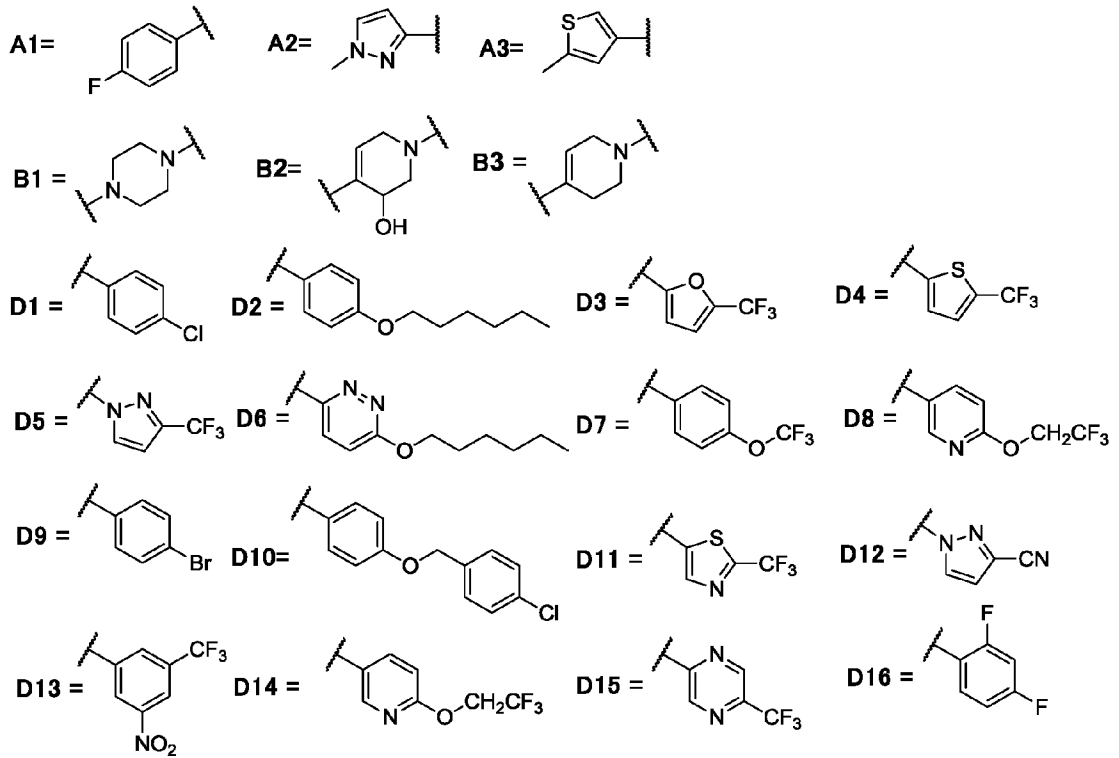
[化44]



[0150] 55) R^4 が水素原子であり、 L^1 及び L^2 が単結合であり、 L^3 がメチレン基であり、

A、B及びDが上記の(表1)に記載(但し、55)の場合、表中のA1～A3、B1～B3及びD1～D16は下記の置換基を表す。)の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化45]



[0151] 5 6) L^1 がNHである、上記4 1)、4 4)、4 5)、4 7)乃至4 9)又は5 3)記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0152] 5 7) L^1 がOである、上記4 1)、4 4)、4 5)、4 7)乃至4 9)又は5 3)記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

5 8) L^1 が SO_2 である、上記4 0)乃至4 9)、5 2)から5 3)又は5 5)の記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0153] 5 9) L^1 がCOである、上記4 0)乃至4 9)、5 2)から5 3)又は5 5)の記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0154] 6 0) L^3 がエチレン基である上記4 0)乃至5 9)いずれか一項に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

61) L³がプロパン-1, 3-ジイル基である上記40)乃至59)いずれか一項に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

62) 1)乃至61)の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するT型カルシウムチャネル阻害剤。

63) 62)に記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を有効成分として含有するT型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の予防、治療及び／又は改善薬。

64) 62)に記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を有効成分として含有する神経障害性疼痛治療薬。

65) 1)乃至61)の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬。

[0155] 本発明には、本発明の式(1)で示される化合物が、例えば環内、環外を問わずそれらの互変異性、幾何異性を経由して存在することに加えて、その混合物或いはそれぞれの異性体の混合物として存在することも含む。又、不斉中心が存在する場合、或いは異性化の結果、不斉中心が生じる場合はそれぞれの光学異性体及び任意の比率の混合物として存在することも含む。また、不斉中心を2個以上持つ化合物の場合には、さらにそれぞれの光学異性によるジアステレオマーも存在する。本発明の化合物は、これらすべての型を、任意の割合で含んだものも含む。例えば、ジアステレオマーは当業者によく知られた方法、例えば分別結晶法やカラムクロマトグラフィー等によって分離することができ、また、光学活性体はこの目的のためによく知られた有機化学的手法によって得ることができる。

[0156] 本発明の式(1)で示される化合物又はその製薬上許容される塩は、製造条件により任意の結晶形として存在することができ、任意の水和物として存在することができるが、これら結晶形や水和物及びそれらの混合物も本発明

の範囲に含有される。またアセトン、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノールなどの有機溶媒を含む溶媒和物として存在することもあるが、これらの形態はいずれも本発明の範囲に含有される。

[0157] 本発明には、本発明の式(1)の医薬的に許容され得る塩も含む。

本発明の式(1)で示される化合物は、必要に応じて医薬的に許容され得る塩に変換することも、又は生成した塩から遊離させることもできる。本発明の医薬的に許容され得る塩としては、例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウムなど）、アンモニウム、有機塩基（トリエチルアミン、トリメチルアミンなど）、アミノ酸（グリシン、リシン、グルタミン酸など）、無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸など）又は有機酸（酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）との塩が挙げられる。

[0158] 本発明には、本発明の式(1)で示される化合物のプロドラッグも含む。

プロドラッグとは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する医薬品化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理的条件下のインビボ(in vivo)において分解され薬理的に活性な医薬品化合物へと誘導される化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法及び製造する方法は、例えば デザイン オブ プロドラッグス (エルゼビア、アムステルダム 1985) (Design of Prodrugs (Elsevier, Amsterdam 1985)) に記載されている。本発明の場合、水酸基を有する場合は、その化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物又は適当なハロゲン化アルキルオキシカルボニル化合物とを反応させることによって製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましい構造としては $-O-COC_2H_5$ 、 $-O-CO(t-Bu)$ 、 $-O-COC_{15}H_{31}$ 、 $-O-CO(m-CO_2Na-Ph)$ 、 $-O-COCH_2CH_2CO_2Na-OCOCH(NH_2)CH_3$ 、 $-O-COCH_2N(CH_3)_2$ 又は $-O-CH_2OC(=O)CH_3$ などがあげられ

る。本発明を形成する化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物、適当な混合酸無水物又は適当なハロゲン化アルキルオキシカルボニル化合物とを反応させることにより製造されるプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましい構造としては、 $-N-CO(CH_2)_{20}OCH_3$ 、 $-N-COCH(NH_2)CH_3$ 、 $-N-CH_2OC(=O)CH_3$ 等があげられる。

[0159] 本発明のT型カルシウムチャネル阻害剤を有効成分として含有するT型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬は、通常錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤などの経口投与剤、直腸投与剤、経皮吸収剤又は注射剤として投与できる。本剤は1個の治療剤として、又は他の治療剤との混合物として投与できる。それらは単体で投与してもよいが、一般的には医薬組成物の形態で投与する。それらの製剤は、薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造することができる。すなわち、経口剤には通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、可塑剤、コーティング剤などの添加物を使用することができる。経口用液剤は、水性若しくは油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシルなどの形態であってもよく、又は使用前に水若しくは他の適当な溶媒で調製するドライシロップとして供されてもよい。前記の液剤は、懸濁化剤、香料、希釈剤或いは乳化剤のような通常の添加剤を含むことができる。直腸内投与する場合は坐剤として投与することができる。坐剤はカカオ脂、ラウリン脂、マクロゴール、グリセロゼラチン、ウィテップゾール、ステアリン酸ナトリウム又はそれらの混合物など、適当な物質を基剤として、必要に応じて乳化剤、懸濁化剤、保存剤などを加えることができる。注射剤は、水性若しくは用時溶解型剤形を構成しうる注射用蒸留水、生理食塩水、5%ブドウ糖溶液、プロピレングリコールなどの溶解剤又は溶解補助剤、pH調節剤、等張化剤、安定化剤などの製剤成分が使用される。

[0160] 本発明の医薬組成物は、活性成分としての本発明の化合物（又は薬学的に許容されるこれらの塩）、薬学的に許容される担体、及び場合によって1種

又は複数のさらなる治療薬又はアジュバントを含む。このようなさらなる治療薬は、例えば、i) カンナビノイド受容体作動薬又は拮抗薬、ii) 麻薬性鎮痛薬（オピオイド系鎮痛薬）、iii) セロトニン（5-HT）受容体作動薬又は拮抗薬、iv) ナトリウムチャンネル遮断薬、v) NMDA受容体作動薬又は拮抗薬、vi) COX-2 選択的阻害薬、vii) NK1 拮抗薬、viii) 非ステロイド性抗炎症薬（「NSAID」）、ix) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬（「SSRI」）及び／又は選択的セロトニン及びノルエピネフリン再取り込み阻害薬（「SSNRI」）、x) 三環系抗うつ薬、xi) GABA受容体作動薬、xii) リチウム、xiii) バルプロ酸塩、xiv) ニューロンチン（ガバペンチン）、xv) プレガバリン、xvi) アドレナリン受容体作動薬又は拮抗薬、xvii) ノイロトロピンxviii) カプサイシン（TRPV1）受容体作動薬又は拮抗薬、xix) CGRP受容体拮抗薬、xx) ステロイド、xxi) ビスホスホン酸塩及びxxii) ヒスタミン受容体拮抗薬を含むことができる。当該組成物には、経口、直腸、局所、及び非経口（皮下、筋内、及び静脈内を含めて）投与に好適な組成物が含まれるが、任意の所与の場合で最も好適な経路は、特定の宿主、及びそれに対して活性成分が投与される状態の性質及び重篤性によって決まる。医薬組成物は、単位剤形で好都合に与えることができ、薬剤学の技術分野でよく知られた方法のいずれかによって調製することができる。

[0161] 本発明の薬剤をヒトに投与する場合は、その投与量を患者の年齢、状態により決定するが通常成人の場合、経口剤又は直腸内投与では0.1~1000mg/ヒト/日程度、注射剤で0.05mg~500mg/ヒト/日程度である。これらの数値はあくまでも例示であり、投与量は患者の症状にあわせて決定される。

[0162] 本発明の化合物又は医薬組成物を使用する対象疾患としては、T型カルシウムチャンネルが関与する疾患全般が考えられる。

対象疾患としては、疼痛が挙げられる。

疼痛に関してより限定した対象疾患としては、慢性疼痛が挙げられ、さら

に限定した対象疾患としては、神経障害性疼痛が挙げられる。

[0163] より詳細に説明すると、疼痛は神経障害性、炎症性、癌性及び内臓痛を含めた慢性及び急性疼痛などに分類され、その原因疾患としては、糖尿病性神経障害、外傷性神経障害、神経圧迫、絞扼、脊髄損傷、脳卒中、線維筋痛症、手根管症候群、変形性関節症、関節リウマチ及び多発性硬化症、帯状疱疹、単純ヘルペス、梅毒、癌化学療法、HIV及びHIV治療により誘発される神経障害、慢性関節痛、帯状疱疹後神経痛、神経腫疼痛、三叉神経痛、幻肢痛、術後痛、断端痛、歯痛、神経叢ニューロパチー、舌咽神経痛、喉頭神経痛、片頭痛、癌性ニューロパチー、多発性ニューロパチー、カウザルギー、腰背部痛、複合性局所疼痛症候群（CRPS）並びに視床痛が挙げられる。

しかし、ここに挙げた原因以外に由来する疼痛も本願発明の対象疾患に含まれる。

[0164] また、疼痛以外の疾患としては、中枢神経系（CNS）の障害に伴う疾患、膀胱機能の障害に伴う疾患、脳卒中、そう痒、アトピー性皮膚炎、高血圧症、高アルドステロン血症、浮腫、虚血性心疾患、加齢黄斑変性症、癌、糖尿病、不妊及び性的不全、不整脈、腎臓病が挙げられ、中枢神経系（CNS）の障害に伴う疾患としてはてんかん、本態性振戦、統合失調症、パーキンソン病、躁うつ病、双極性障害、うつ病、不安、認知症、薬物依存、ハンチントン病及び睡眠障害等が挙げられ、膀胱機能の障害に伴う疾患としては過活動性膀胱等が挙げられる。

[0165] 当該化合物は、てんかん、ならびに部分及び全身性強直発作の治療のための臨床用途も有する。これらは、脳卒中又は神経外傷により引き起こされた虚血性状態下の神経保護にも有用であり、多発性硬化症を治療するためにも有用である。本化合物は、頻脈性不整脈の治療に有用である。さらに、当該化合物は、うつ病又はより詳しくは抑うつ障害、例えば、突発性又は再発性大うつ病性障害及び気分変調性障害又は双極性障害、例えば、双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害及び気分循環性障害などの気分障害；広場恐怖を伴う又はこれを伴わないパニック障害、パニック障害の病歴を有さない広場恐怖、特

定恐怖症、例えば、特定動物恐怖、対人恐怖、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害及び急性ストレス障害を含めたストレス障害、及び全般性不安障害などの不安障害を含む精神神経障害の治療に有用である。

[0166] ヒトなどの霊長類に加えて、様々な他の哺乳類を本発明の方法により治療することができる。例えば、それだけに限らないが、齧歯類（例えば、マウスなど）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、又はネコなどを含めた哺乳類の種を治療することができる。また、本方法は、鳥類（例えば、ニワトリ）などの他の種においても実行することができる。

[0167] 特にうつ病又は不安の治療に用いる場合、本発明の化合物は、ノルエピネフリン再摂取阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）、モノアミン酸化酵素の可逆的阻害薬（RIMA）、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）、 α -アドレナリン受容体拮抗薬、非定型抗うつ薬、ベンゾジアゼピン、5-HT_{1A}作動薬又は拮抗薬、特に5-HT_{1A}部分的作動薬、ニューロキニン-1受容体拮抗薬、副腎皮質刺激ホルモン放出因子（CRF）拮抗薬、及び薬学的に許容されるこれらの塩などの他の抗うつ薬又は抗不安薬と併せて使用することができる。

[0168] さらに、本発明の化合物は、上記に引用された状態及び障害を予防、ならびにカルシウムチャネル活性に関連する他の状態及び障害を予防するために、予防的に有効な用量レベルで投与することができる。

[0169] 当該化合物を含むクリーム、軟膏、ゼリー、溶液、又は懸濁液は、局所使用に用いることができる。洗口剤及び含嗽剤は、本発明の目的のための局所使用の範囲内に含まれる。

[0170] 本発明化合物は、以下に示す方法によって合成することができるが、下記製造法は一般的製造法例を示すものであり、製造法を限定するものではない。

[0171] 本発明化合物の一般的な製造方法においては、反応を円滑に進行させる上で、酸又は塩基の存在下で反応を行うことが有効な場合があり、また、マイ

クローウェーブ照射下で反応を行うことが有効な場合がある。

以下に示す一般的製造方法のうち、スキーム（１）乃至（５）、（８）乃至（１１）、（１３）乃至（１５）、（１８）乃至（１９）及び（２１）乃至（２３）においては、反応を円滑に進行させる上で、特に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウムやトリエチルアミン等の塩基の存在下で反応を行うことが有効な場合がある。

[0172] 以下に示す一般的製造方法において、各試薬および各原料化合物は、原料化合物のうちの一つの化合物を基準として、等モル量又は過剰モル量を適宜用いることができる。

[0173] 以下に示す本発明化合物の一般的製造法の中では、各工程における中間体及び最終生成物の一般式が示されるが、それらの中間体及び最終生成物の一般式概念には、保護基で保護された誘導体も含まれる。ここにおいて保護基で保護された誘導体とは、必要に応じて、加水分解、還元、酸化、脱水、ハロゲン化、アルキル化などを行うことにより目的物に誘導可能な化合物のことを意味し、例えば化合物を有機合成化学上許容な保護基で保護したものが含まれる。

保護及び脱保護は、一般的に知られている保護基を用いて、保護・脱保護反応（例えば、*Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth edition*）、グリーン（*T. W. Greene*）著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド（*John Wiley & Sons Inc.*）（２００６年）など参照）を行うことにより実施することができる。

加水分解、還元、酸化、脱水、ハロゲン化は、一般的に知られている官能基変換法（例えば、*Comprehensive Organic Transformations, Second Edition*）、ラロック（

R. C. Larock) 著、ワイリー-ブイシーエイチ (Wiley-VCH) (1999年) など参照) を行うことにより実施することができる。

[0174] (一般的製造方法における記号について)

以下に示す一般的製造方法においては、特に断りが無い場合、下記式中の各記号は以下の意味を示す。

式中の R^2 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 A 、 B 、 D 及び置換基群 V^6 は、特に記述がない場合は、上記一般式 (1) における定義と同じ意味を示す。

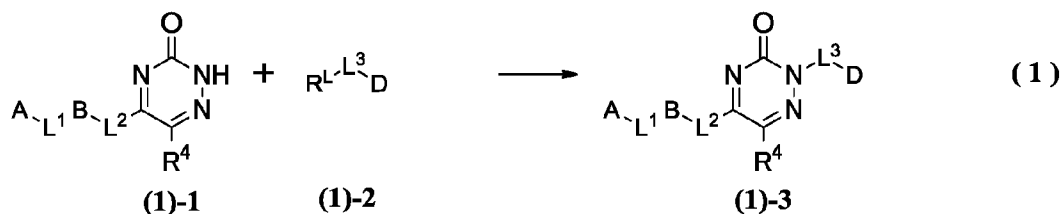
R^L は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基又は p -トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を示す。

X はハロゲン原子を示す。

R^{PR} は水素原子又は Boc 基や Cbz 基等の保護基を示す。

[0175] 式 (1) で示される化合物のうち化合物 (1) - 3 は、例えば以下のスキーム (1) の製造法により製造することができる。

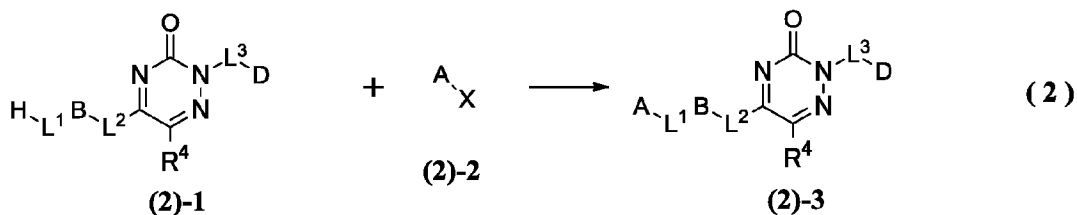
[化46]



化合物 (1) - 3 は、化合物 (1) - 1 と等量若しくは過剰量の化合物 (1) - 2 を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

[0176] 式 (1) で示される化合物のうち化合物 (2) - 3 は、例えば以下のスキーム (2) の製造法により製造することができる (スキーム中、 L^1 は単結合、 S 、 NR^2 又は O を示し、 L^1 が単結合であるときは B は NH を含む 3 - 13 員ヘテロシクリレン基又は NH を含む 5 - 10 員ヘテロアリーレン基を示す。) 。

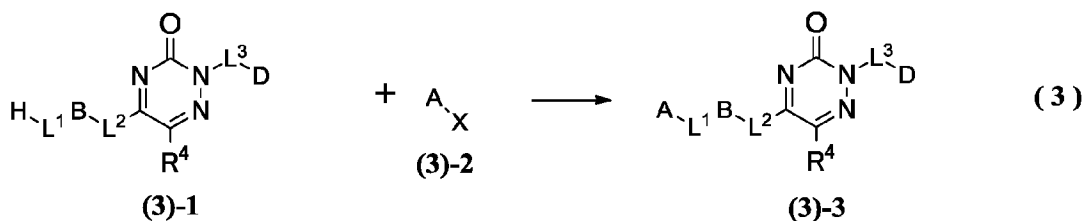
[化47]



化合物(2)-3は、化合物(2)-1と等量若しくは過剰量のハロゲン誘導体(2)-2を用いて、銅粉又は銅塩の存在下、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

[0177] 式(1)で示される化合物のうち化合物(3)-3は、例えば以下のスキーム(3)の製造法により製造することができる(スキーム中、L¹は単結合、S、NR²又はOを示し、L¹が単結合であるときはBはNHを含む3-13員ヘテロシクリレン基又はNHを含む5-10員ヘテロアリーレン基を示す。)

[化48]

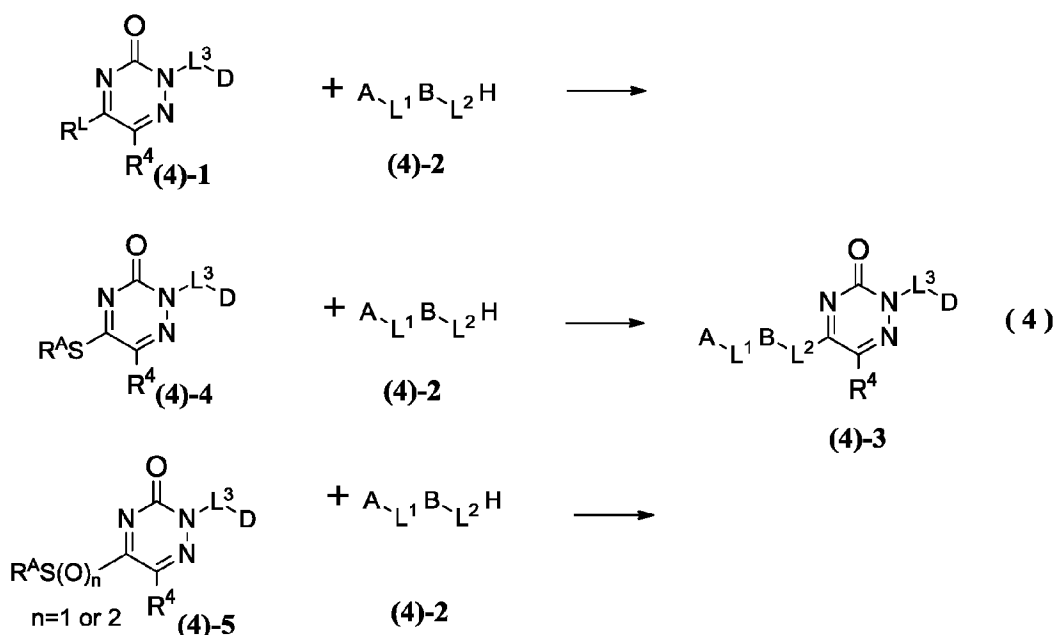


化合物(3)-3は化合物(3)-1と等量若しくは過剰量の化合物(3)-2を用いて、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド又はビス(アセトニトリル)パラジウム(II)ジクロリド等のパラジウム触媒存在下、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。また、ブッフバルト・ハートウィグ反応で用いられる反応条件(例えば、アドバンスド・シンセシス・アンド・キャタリシス、第346巻、1599-1626ページ、2004年(Advanced Synthesis & Catalysis, 2000, 346, pp. 1599-1626)など参照)で反応を行うことにより実施することもできる。特に限定さ

れないが、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）等と4，5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9，9-ジメチルキサントン（Xantphos）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'，6'-ジメトキシビフェニル（SPhos）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'，4'，6'-トリイソプロピルビフェニル（XPhos）等とを適宜組み合わせ用いることができる。

[0178] 式（1）で示される化合物のうち化合物（4）-3は、例えば以下のスキーム（4）の製造法により製造することができる（スキーム中、 L^2 は単結合又はS、 NR^2 、Oを示し、 L^2 が単結合であるときはBはNHを含む3-13員ヘテロシリレン基又はNHを含む5-10員ヘテロアリーレン基を示し、 R^A は水素原子、 C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）又はドデシル基を示す。）。

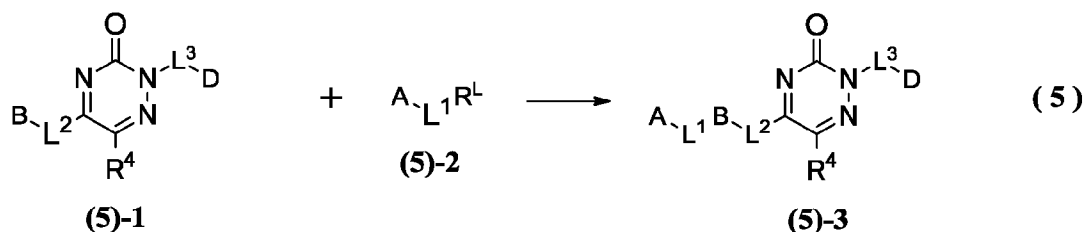
[化49]



化合物（4）-3は化合物（4）-1、（4）-4又は（4）-5と等量若しくは過剰量の化合物（4）-2を用いて、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

[0179] 式(1)で示される化合物のうち化合物(5)-3は、例えば以下のスキーム(5)の製造法により製造することができる(スキーム中、BはNHを含む3-13員ヘテロシクリレン基又はNHを含む5-10員ヘテロアリーレン基を示す。)

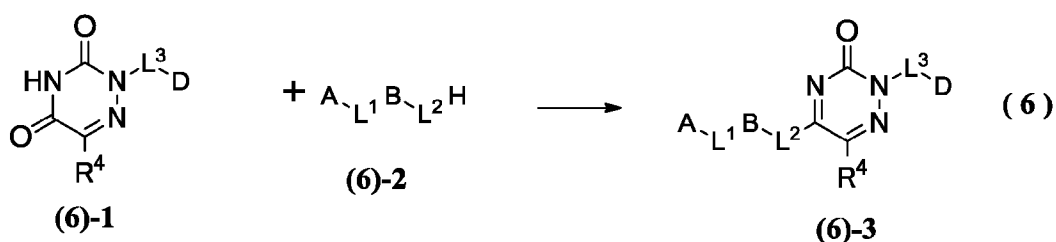
[化50]



化合物(5)-3は化合物(5)-1と等量若しくは過剰量の化合物(5)-2を用いて、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

[0180] 式(1)で示される化合物のうち化合物(6)-3は、例えば以下のスキーム(6)の製造法により製造することができる。

[化51]

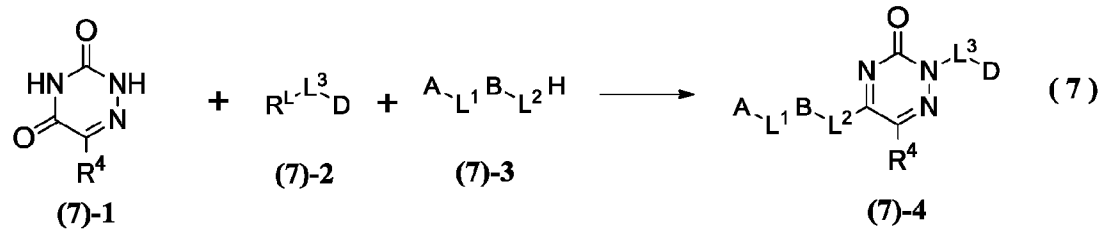


化合物(6)-3は化合物(6)-1と等量若しくは過剰量の化合物(6)-2を用いて、等量もしくは過剰量のN,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミドまたはヘキサメチルジシラザンなどのシリル化剤または、等量もしくは過剰量のO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N',N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸または1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなどの脱水縮合剤の存在下、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

[0181] 式(1)で示される化合物のうち化合物(7)-4は、例えば以下のスキ

ム (7) の製造法により製造することができる。

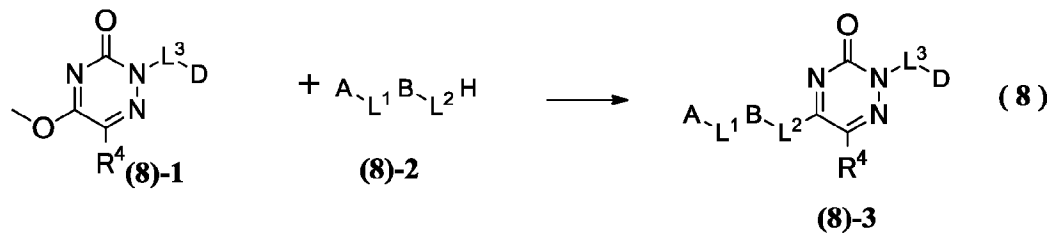
[化52]



化合物 (7) - 4 は化合物 (7) - 1 に、等量もしくは過剰量の N, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミドまたはヘキサメチルジシラザンなどのシリル化剤の存在下、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で、等量若しくは過剰量の化合物 (7) - 2 及び等量若しくは過剰量の化合物 (7) - 3 を順次反応させることで合成することができる。

[0182] 式 (1) で示される化合物のうち化合物 (8) - 3 は、例えば以下のスキーム (8) の製造法により製造することができる。

[化53]

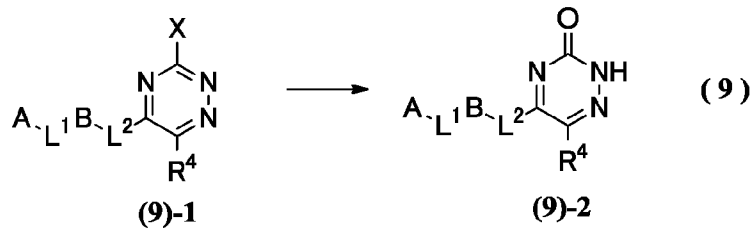


化合物 (8) - 3 は化合物 (8) - 1 と等量若しくは過剰量の化合物 (8) - 2 を用いて、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

[0183] 原料合成 1

化合物 (9) - 2 は、例えば以下のスキーム (9) の製造法により製造することができる (スキーム中、X はハロゲン原子を示す。) 。

[化54]

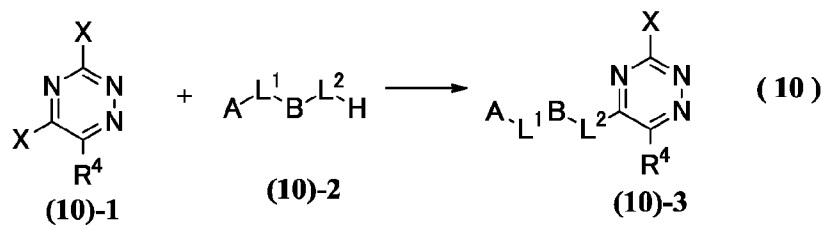


化合物(9)-2は化合物(9)-1を適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で、水酸化ナトリウムなどの塩基や、酢酸などの酸を用いて加水分解反応することで合成することができる。

[0184] 原料合成2

化合物(10)-3は、例えば以下のスキーム(10)の製造法により製造することができる(スキーム中、Xはハロゲン原子を示し、L²は単結合、NR²、O、S、SO又はSO₂を示し、L²が単結合の時、BはNHを含む3-11員ヘテロシクリレン基又はNHを含む5-10員ヘテロアリーレン基を示す。)

[化55]

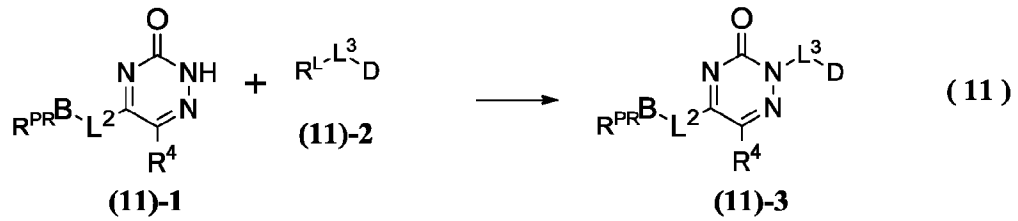


化合物(10)-3は化合物(10)-1と等量若しくは過剰量の化合物(10)-2を、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

[0185] 原料合成3

化合物(11)-3は、例えば以下のスキーム(11)の製造法により製造することができる。

[化56]



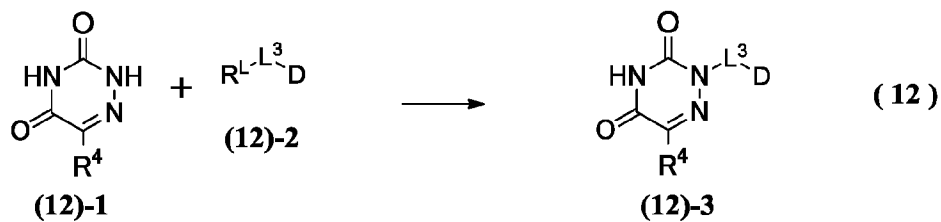
化合物(11)-3は、化合物(11)-1と等量若しくは過剰量の化合物(11)-2を適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応することで得ることができる。

化合物(11)-3において、R^{PR}が保護基の場合は、さらに脱保護反応を行うことでR^{PR}が水素原子である化合物を得ることができる。

[0186] 原料合成4

化合物(12)-3は、例えば以下のスキーム(12)の製造法により製造することができる。

[化57]

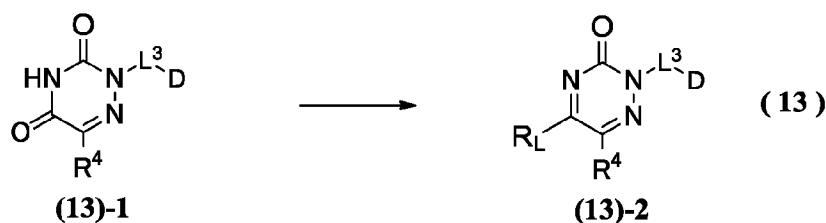


化合物(12)-3は、化合物(12)-1と等量若しくは過剰量の化合物(12)-2を適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応することで得ることができる。

[0187] 原料合成5

化合物(13)-2は、例えば以下のスキーム(13)の製造法により製造することができる。

[化58]

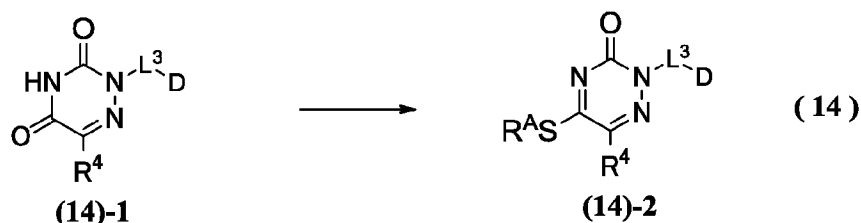


化合物(13)-2は化合物(13)-1を等量若しくは過剰量の塩化チオニルやオキシ塩化りんなどのハロゲン化剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成するか、又は、p-トルエンスルホン酸クロリドやメタンスルホン酸クロリドなどのスルホン酸クロリドを用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

[0188] 原料合成6

化合物(14)-2は、例えば以下のスキーム(14)の製造法により製造することができる(スキーム中、R^Aは水素原子、C₁₋₆アルキル基(該C₁₋₆アルキル基は無置換であるか、又は置換基群V⁶より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)又はドデシル基を示す)。

[化59]

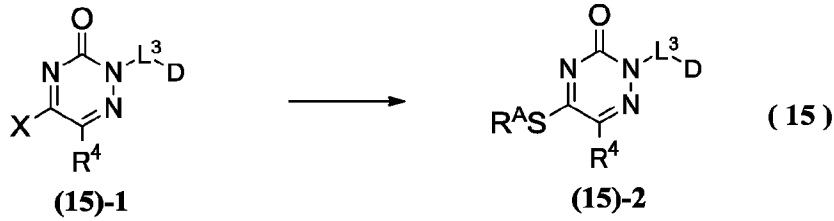


化合物(14)-2は化合物(14)-1を等量若しくは過剰量のローソン試薬などの硫黄化剤と、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応することで得ることができる。

[0189] 原料合成7

化合物(15)-2は、例えば以下のスキーム(15)の製造法により製造することができる(スキーム中、R^Aは水素原子、C₁₋₆アルキル基(該C₁₋₆アルキル基は無置換であるか、又は置換基群V⁶より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)又はドデシル基を示す)。

[化60]

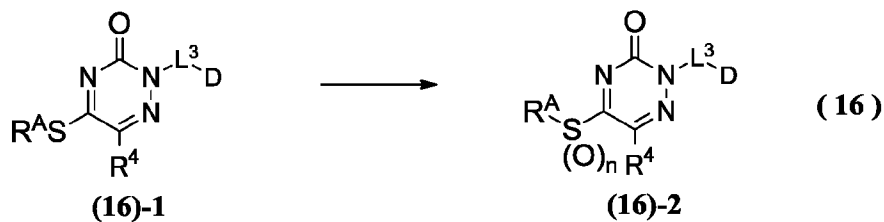


化合物(15)-2は化合物(15)-1を等量若しくは過剰量のメタンチオールやチオ尿素などの硫黄化剤と、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応することで得ることができる。

[0190] 原料合成8

化合物(16)-2は、例えば以下のスキーム(16)の製造法により製造することができる(スキーム中、R^Aは水素原子、C₁₋₆アルキル基(該C₁₋₆アルキル基は無置換であるか、又は置換基群V⁶より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)又はドデシル基を示し、nは1又は2を示す。)

[化61]

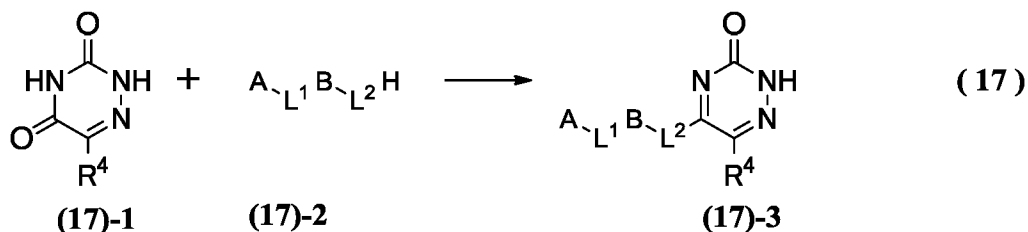


化合物(16)-2は化合物(16)-1を等量若しくは過剰量のメタクロロ過安息香酸やオキソンなどの酸化剤と、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応することで得ることができる。

[0191] 原料合成9

化合物(17)-3は、例えば以下のスキーム(17)の製造法により製造することができる。

[化62]

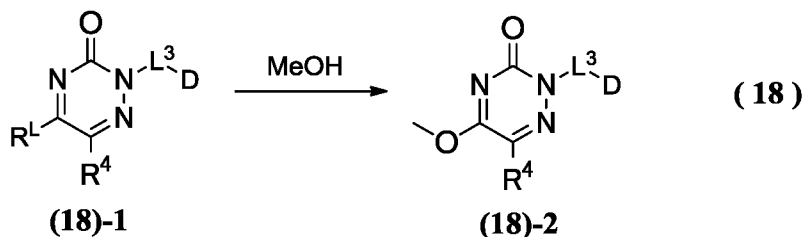


化合物(17)-3は、化合物(17)-1と等量若しくは過剰量の化合物(17)-2を、等量もしくは過剰量のN，O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミドまたはヘキサメチルジシラザンなどのシリル化剤の存在下、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応することで得ることができる。

[0192] 原料合成10

化合物(18)-2は、例えば以下のスキーム(18)の製造法により製造することができる。

[化63]

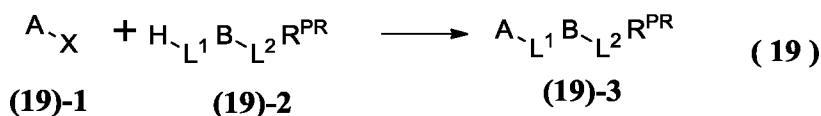


化合物(18)-2は、化合物(18)-1と等量若しくは過剰量のメタノールを、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応することで得ることができる。

[0193] 原料合成11

化合物(19)-3は、例えば以下のスキーム(19)の製造法により製造することができる。

[化64]



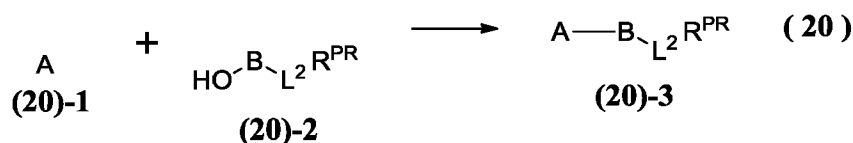
化合物(19)-3は化合物(19)-1と等量若しくは過剰量の化合物(19)-2をテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド又はビス(アセトニトリル)パラジウム(II)ジクロリド等のパラジウム触媒存在下、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応を行うことにより得ることができる。また、ブッフバルト・ハートウィグ反応で用いられる反応条件(例えば、アドバンスド・シンセシス・アンド・キャタリシス、第346巻、1599-1626ページ、2004年(Advanced Synthesis & Catalysis, 2000, 346, pp. 1599-1626)など参照)を行うことにより実施することもできる。特に限定されないが、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)等と4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサントフェン(Xantphos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(SPhos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(XPhos)等を適宜組み合わせて用いることができる。

化合物(19)-3において、R^{PR}が保護基の場合は、さらに脱保護反応を行うことでR^{PR}が水素原子である化合物を得ることができる。

[0194] 原料合成12

化合物(20)-3は、例えば以下のスキーム(20)の製造法により製造することができる(スキーム中、AはNHを含む3-13員非芳香族複素環又はNHを含む5-10員芳香族複素環を示す)。

[化65]



化合物(20)-3は、化合物(20)-1と等量若しくは過剰量の化合

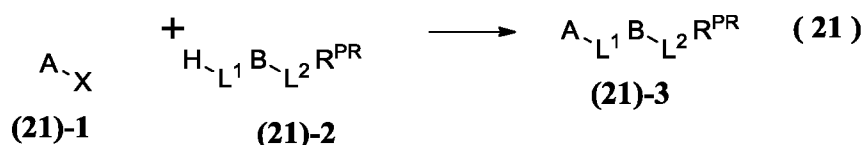
物(20)-2、光延試薬及びホスフィン試薬を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、-78℃から加熱還流下で反応を行うことで合成することができる。光延試薬の例としては、アゾジカルボン酸ジエチル又はアゾジカルボン酸ジイソプロピル等が挙げられ、ホスフィン試薬の例としては、トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィン等が挙げられる。

化合物(20)-3において、R^{PR}が保護基の場合は、さらに脱保護反応を行うことでR^{PR}が水素原子である化合物を得ることができる。

[0195] 原料合成13

化合物(21)-3は、例えば以下のスキーム(21)の製造法により製造することができる(スキーム中、L¹はS、NR²、Oを示す。)

[化66]



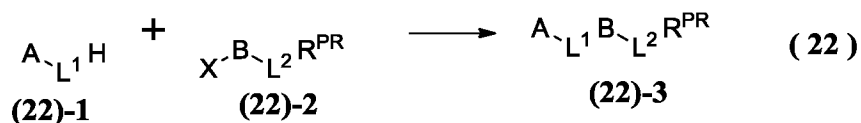
化合物(21)-1と化合物(21)-2を、等量若しくは過剰量の水素化ナトリウムや水素化リチウムなどの塩基と共に、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応を行うことで合成することができる。

化合物(21)-3において、R^{PR}が保護基の場合は、さらに脱保護反応を行うことでR^{PR}が水素原子である化合物を得ることができる。

[0196] 原料合成14

化合物(22)-3は、例えば以下のスキーム(22)の製造法により製造することができる(スキーム中、L¹はS、NR²、Oを示す。)

[化67]



化合物(22)-3は、化合物(22)-1と化合物(22)-2との反応により得ることができる。

化合物(22)-1と化合物(22)-2を適切な溶媒中、又は無溶媒下

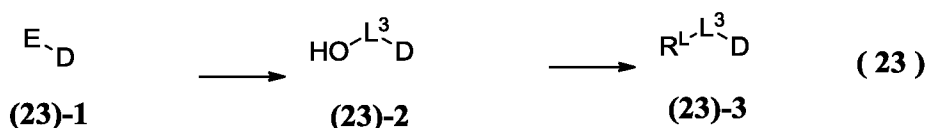
、0度から加熱還流下で反応を行うことで合成することができる。

化合物(22)-3において、R^{PR}が保護基の場合は、さらに脱保護反応を行うことでR^{PR}が水素原子である化合物を得ることができる。

[0197] 原料合成15

化合物(23)-3は例えば以下のスキーム(23)の製造法により製造することができる。(スキーム中、EはC₁₋₆アルコキシカルボニル基、又はカルボキシ基を示す。)

[化68]



化合物(23)-2は化合物(23)-1と等量若しくは過剰量のボラン-テトラヒドロフラン錯体、水素化ホウ素ナトリウム又は水素化アルミニウムリチウム等の還元剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

化合物(23)-3は化合物(23)-2を等量若しくは過剰量の塩化チオニルなどの塩素化剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成するか、又は、p-トルエンスルホン酸クロリドやメタンスルホン酸クロリドなどのスルホン酸クロリドを用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

[0198] 式(1)で示される化合物は上記方法に限らず、トリアジノン化合物の一般合成法を用いて合成することができる。トリアジノン化合物の一般的合成法としては以下の文献が知られている。新編 ヘテロ環化合物 応用編(講談社2004年)167~195ページ。

[0199] 合成の方法：

本発明の化合物は、以下に提供するスキーム及び実施例に提供する手順に従って調製することができる。置換基は、別に定義される、又は当業者に別に明らかである場合を除いて上述の式におけるものと同一である。

[0200] 本発明の新規な化合物は、例えば、Advanced Organic

Chemistry, March, 第5版、John Wiley and Sons, New York, NY, 2001年; Advanced Organic Chemistry, Carey及びSundberg, A巻及びB巻、第3版、Plenum Press, Inc., New York, NY, 1990年; Protective groups in Organic Synthesis, Green及びWuts, 第2版、John Wiley and Sons, New York, NY, 1991年; Comprehensive Organic Transformations, Larock, VCH Publishers, Inc., New York, NY, 1988年; Handbook of Heterocyclic Chemistry, Katritzky及びPozharskii, 第2版、Pergamon, New York, NY, 2000年及びこれらに引用された参考文献に記載されたものなどの当業者に知られた技術を用いて容易に合成することができる。本発明における新規な化合物の合成に使用される他の参考文献には、Buckwaldら、Tetrahedron, 2004年、60巻、7397-7403頁; Liら、Tetrahedron Lett., 2004年、45巻、4257-4260頁; Jeanら、J. Org. Chem., 2004年、69巻、8893-8902頁が含まれる。本化合物のための出発原料は、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI); Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO); Lancaster Synthesis (Windham, N. H.); Ryan Scientific (Columbia, S. C.); Maybridge (Cornwall, UK); Matrix Scientific (Columbia, S. C.); Arcos, (Pittsburgh, PA) 及びTrans World Chemicals (Rockville, MD) を含めた商業的供給源から容易に調達できる化学前駆物質の標準の合成変換を用いて調製することができる。

[0201] 化合物を合成するための本明細書に記載される手順には、官能基の保護、脱保護の操作及び（再結晶化、蒸留、カラムクロマトグラフィー、フラッシュクロマトグラフィー、中圧カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー（TLC）、円形クロマトグラフィー、超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）及び高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）などの）精製の1つ又は複数のステップが含まれ得る。生成物は、プロトン及び炭素13核磁気共鳴（ ^1H 及び ^{13}C NMR）、赤外及び紫外分光法（IR及びUV）、X線結晶構造解析、元素分析ならびにHPLC及び質量分析法（HPLC-MS）を含めた化学分野で周知の種々の技術を用いて特徴付けることができる。官能基の保護、脱保護の操作、精製、構造同定及び定量化の方法は、化学合成の当業者に周知である。

[0202] 本反応の化合物の合成に用いる好適な溶媒は、反応物の1つ又は全てを少なくとも部分的に溶解し、反応物又は生成物のいずれかと不利に反応しないものである。好適な溶媒の具体例は、芳香族炭化水素（例えば、トルエン、キシレン）、ハロゲン化溶媒（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン）、エーテル（例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジグリム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アニソール）、ニトリル（例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル）、ケトン（例えば、2-ブタノン、ジエチルケトン、tert-ブチルメチルケトン）、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール）、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）及び水である。2種以上の溶媒の混合物も使用することができる。

[0203] 本発明の化合物の合成に用いる好適な塩基は、一般的に、アルカリ金属水素化物及びアルカリ土類金属水素化物（例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム及び水素化カルシウムなど）、アルカリ金属アミド（例えば、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）、リチウムヘキサメ

チルジシラジド (LHMDS)、カリウムヘキサメチルジシラジド (KHMD S)、リチウムアミド、ナトリウムアミド及びカリウムアミドなど)、アルカリ金属炭酸塩及びアルカリ土類金属炭酸塩 (炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、及び炭酸水素セシウムなど)、アルカリ金属アルコキシド及びアルカリ土類金属アルコキシド (ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t e r t*-ブトキシド及びマグネシウムエトキシドなど)、アルカリ金属アルキル (メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*s e c*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、フェニルリチウムなど)、アルキルマグネシウムハロゲン化物、有機塩基 (例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、*N*、*N*-ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン、*N*-メチルピペリジン、モルホリン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、コリジン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジンなど)、及び二環式アミン (1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン (DABCO) など) である。

[0204] 以下のスキームに記載された化合物に存在する官能基は、適切な場合、当業者にとって利用可能な標準の官能基変換技術を用いてさらに操作して、本発明に記載された所望の化合物を得ることができる。

[0205] 他の変形又は改変は、当業者には明らかであるが、本発明の範囲及び教示に含まれる。本発明は、以下の特許請求の範囲に記載されたもの以外に限定されるものではない。

実施例

[0206] 以下に参考合成例、合成例、試験例、製剤例を示し本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

なお、実施例中、NMRは核磁気共鳴スペクトルを、LC/MSは液体クロマトグラフィー/質量分析を、(v/v)は(体積/体積)を、下記のRfとの記載は参考合成例を、Exとの記載は合成例を意味する。

M o r p h o l o g yは形状を意味する。

$^1\text{H-NMR}$ データが記載されている場合には、 300MHz ($\text{JNM-EC}300$; 日本電子 (JEOL) 社製、又は $\text{JNM-ECX}300$; 日本電子 (JEOL) 社製) で測定し、テトラメチルシランを内部標準としたシグナルの化学シフト δ (単位: ppm) (分裂パターン、積分値) を表す。

但し、参考合成例12乃至15では、 400MHz ($\text{Avance } 400\text{MHz}$; Bruker社製) で測定し、テトラメチルシランを内部標準としたシグナルの化学シフト δ (単位: ppm) (分裂パターン、積分値) を表す。「s」はシングレット、「d」はダブルット、「t」はトリプレット、「q」はカルテット、「quint」はクインテット、「sextet」はセクステット、「septet」はセプテット、「dd」はダブルダブルット、「ddd」はダブルダブルダブルット、「m」はマルチプレット、「br」はブロード、「J」はカップリング定数、「 CDCl_3 」は重クロロホルム、「 DMSO-d_6 」は重ジメチルスルホキシドを意味する。

マイクロウェーブ反応装置はバイオタージ製 Initiator sixty を用いた。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーでの精製は、特に記述がない場合は、山善製 Hi-Flash カラム、メルク製シリカゲル60又は富士シリシア化学製 PSQ60B の何れかを用いた。

シリカゲル (アミノ系) カラムクロマトグラフィーでの精製は、特に記述がない場合は、山善製 Hi-Flash アミノカラム又は富士シリシア化学製 DM1020 を用いた。

シリカゲル薄層クロマトグラフィーでの精製は、特に記述がない場合は、メルク製 PLC プレートを用いた。

アミノ系薄層クロマトグラフィーでの精製は、特に記述がない場合は、富士シリシア化学製 PLCP5 Plates NH を用いた。

分取高速液体クロマトグラフィーでの精製は、特に記載がない場合は、島津6A分取高速液体クロマトグラフィーシステムを用いた。

LC/MSは以下の条件で、ESI（エレクトロスプレーイオン化）法を用いて測定し、「ESI+」はESI正イオンモード、「ESI-」はESI負イオンモード、「LC/MS:cond.」はLC/MSの分析条件、「RT」は保持時間を意味する。

[0207] LC/MS 条件1:

装置: Waters micromass ZQ

カラム: Waters SunFire C18 (3.5 μ m、4.6 \times 20 mm)

カラム温度: 40 $^{\circ}$ C

使用した溶媒

A液: 0.1%ギ酸水溶液

B液: 0.1%ギ酸-アセトニトリル溶液

使用した溶離条件:

流速0.4 mL/min、A液とB液の混合比を90/10 (v/v)で測定開始し、3分間でA液とB液の混合比を15/85 (v/v)に直線的に変えた。

その後2分間A液とB液の混合比を15/85 (v/v)に固定し、その後0.5分間でA液とB液の混合比を90/10 (v/v)、流速0.5 mL/minに直線的に変え、その後2.5分間固定した。

[0208] LC/MS 条件2

装置: Thermo LTQ XL

カラム: Waters AQUITY UPLC BEH C18 (1.7 μ m、2.1 \times 50 mm)

カラム温度: 40 $^{\circ}$ C

使用した溶媒

A液: 0.1%ギ酸水溶液

B液: 0.1%ギ酸-アセトニトリル溶液

使用した溶離条件:

流速0.6 mL/min、A液とB液の混合比を90/10 (v/v) に固定して測定開始し、0.5分後に2.5分間でA液とB液の混合比を10/90 (v/v) に直線的に変えた。

その後0.7分間A液とB液の混合比を10/90 (v/v) に固定し、その後0.1分間でA液とB液の混合比を90/10 (v/v)、流速0.8 mL/minに直線的に変え、その後1分間固定した。

その後0.1分間でA液とB液の混合比を90/10 (v/v)、流速0.6 mL/minに直線的に変えた。

[0209] LC/MS 条件3

装置：Waters micromass ZQ2000

カラム：Waters SunFire C18 (3.5 μm、2.1×20 mm)

カラム温度：40℃

使用した溶媒

A液：アセトニトリル溶液

B液：0.1%ギ酸水溶液

使用した溶離条件：

流速0.4 mL/min、A液とB液の混合比を15/85 (v/v) に固定して測定開始し、3分間でA液とB液の混合比を85/15 (v/v) に直線的に変えた。

その後2分間A液とB液の混合比を15/85 (v/v) に固定し、その後0.5分間でA液とB液の混合比を95/5 (v/v) に直線的に変え、その後1.5分間固定した。

[0210] 参考合成例1

5-クロロ-2-(4-クロロベンジル)-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

2-(4-クロロベンジル)-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4

H) -ジオン (100 mg、0.431 mmol) のトルエン溶液 (2.0 mL) にオキシ塩化りん (196 μ L、2.10 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (161 μ L、0.926 mmol) を加え、100°Cで7時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物 (108 mg、定量的) を得た。

[0211] 参考合成例 2

2 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン (1.00 g、8.84 mmol) のアセトニトリル溶液 (20 mL) に N, O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (4.33 mL、17.7 mmol) を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液に 1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (1.44 mL、10.6 mmol)、ヨウ化ナトリウム (265 mg、1.77 mmol) を加え80°Cで8時間攪拌した。反応終了後反応液に水を加えて濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル、ジエチルエーテルで洗浄することによって、黄色固体として表題化合物 (1.27 g、61%収率) を得た。

[0212] 参考合成例 3

5 - クロロ - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

参考合成例 2 で合成した 2 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン (600 mg、2.57 mmol) のトルエン溶液 (18 mL) にオキシ塩化りん (528 μ L、5.66 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (986 μ L、5.66 mmol) を加え、70°Cで4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することによって、表題化合物の粗生成物を得、そのまま次工程に用いた。

[0213] 参考合成例 4

5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

参考合成例 3 で合成した 5 - クロロ - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン粗生成物のジメチルホルミアミド溶液 (12 ml) に、トリエチルアミン (461 μ L、3.31 mmol)、1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン (596 mg、3.31 mmol) を加え、80°C で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して得られた残渣をイソプロピルエーテル / 2 - プロパノールの混合液で洗浄することによって、茶色固体として表題化合物 (815 mg、80% 収率) を得た。

[0214] 参考合成例 5

5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

参考合成例 4 で合成した 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン (930 mg、2.35 mmol) の塩化メチレン溶液 (9.3 mL) に三臭化ホウ素 17% 塩化メチレン溶液 (7.06 mL、7.06 mmol) を加え、0°C で 4 時間攪拌した。反応液にメタノールを加えて反応を停止させた後、1 モル / L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮することによって、茶色固体として表題化合物 (881 mg、98% 収率) を得た。

[0215] 参考合成例 6

2 - (クロロメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) チオフェン

[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メタノール(200 mg、1.10 mmol)の塩化メチレン溶液(4.0 mL)に塩化チオニル(119 μ L、1.65 mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮することで、無色油状物として表題化合物の粗生成物(213 mg、97%収率)を得た。

[0216] 参考合成例7

2-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン

参考合成例6で合成した2-(クロロメチル)-5-(トリフルオロメチル)チオフェン粗生成物(213 mg、1.06 mmol)を用いて参考合成例2と同様の方法で合成することによって、黄色固体として表題化合物(106 mg、43%収率)を得た。

[0217] 参考合成例8

5-クロロ-2-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

参考合成例7で合成した2-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン(106 mg、0.382 mmol)を用いて参考合成例3と同様の方法で合成することによって、茶色油状物として表題化合物(113 mg、定量的)を得た。

[0218] 参考合成例9

5-メルカプト-2-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

参考合成例7で合成した2-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン

-2-イル]メチル}-1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン(111mg, 0.400mmol)の1, 4-ジオキサン溶液(1.1mL)にローソン試薬(162mg, 0.400mmol)を加え加熱還流下で40分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することによって、橙色固体として表題化合物(110mg, 94%収率)を得た。

[0219] 参考合成例10

2- {[2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル]メチル}-1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン

5-(ブロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)チアゾール(466mg, 1.89mmol)を用いて参考合成例2と同様の方法で合成することによって、淡黄色固体として表題化合物(153mg, 44%収率)を得た。

[0220] 参考合成例11

5-メルカプト-2- {[2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル]メチル}-1, 2, 4-トリアジン-3(2H)-オン

参考合成例10で合成した2- {[2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル]メチル}-1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン(153mg, 0.556mmol)を用いて、参考合成例9と同様の方法で合成することによって、橙色固体として表題化合物(135mg, 83%収率)を得た。

[0221] 参考合成例12

2- {[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン

2-(ブロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)フラン(243mg

、1.06 mmol) を用いて参考合成例2と同様の方法で合成することによって、白色固体として表題化合物(100 mg、43%収率)を得た。

[0222] 参考合成例13

5-メルカプト-2- {[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-1, 2, 4-トリアジン-3(2H)-オン

参考合成例12で合成した2- {[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン(100 mg、0.382 mmol)を用いて、参考合成例9と同様の方法で合成することによって、橙色固体として表題化合物(100 mg、94%収率)を得た。

[0223] 参考合成例14

2- {[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン

5-(クロロメチル)-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン(1.50 g、7.75 mmol)を用いて参考合成例2と同様の方法で合成することによって、白色固体として表題化合物(500 mg、24%収率)を得た。

[0224] 参考合成例15

2- {[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-5-メルカプト-1, 2, 4-トリアジン-3(2H)-オン

参考合成例14で合成した2- {[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン(150 mg、0.555 mmol)を用いて、参考合成例9と同様の方法で合成することによって、黄色固体として表題化合物(120 mg、76%収率)を得た。

[0225] 参考合成例16

[2-(tert-ブチル)オキサゾール-5-イル]メタノール

酢酸 [2-(tert-ブチル)オキサゾール-5-イル]メチル (303 mg、1.54 mmol) をメタノール (3.0 mL) に溶解し、炭酸カリウム (425 mg、3.08 mmol) を加えて、室温にて3日間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を減圧濃縮することで、淡橙色油状物として表題化合物の粗生成物 (213 mg、89%収率) を得た。

[0226] 参考合成例 17

2-(tert-ブチル)-5-(クロロメチル)オキサゾール

参考合成例 16 で合成した [2-(tert-ブチル)オキサゾール-5-イル]メタノールの粗精製物 (239 mg、1.54 mmol) を塩化メチレン (1.5 mL) に溶解し、塩化チオニル (223 μ L、3.08 mmol) を加えて室温にて16時間撹拌した。反応液にトルエンを加えて減圧濃縮することで、淡黄色油状物として表題化合物の粗生成物 (206 mg、77%収率) を得た。

[0227] 参考合成例 18

4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 (S)-tert-ブチル

4-(4-フルオロフェニル)-5-(ピバロイルオキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 (S)-tert-ブチル (69.5 g、184 mmol) をジオキサン (350 g) と水 (69 g) の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム・1水和物 (23.2 g、552 mmol) を加えて、90°Cで7時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル (360 g) を加え水 (280 g)、飽和食塩水 (280 g) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過により除き、

有機層を減圧下濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）ににより精製し、黄色固体として表題化合物（49.0 g、91%収率）を得た。

[0228] 参考合成例 19

5-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

三フッ化-N,N-ジエチルアミノ硫黄（2.00 mL、15.1 mmol）を塩化メチレン（20 mL）に溶解し、-78℃にてトリメチルシリルモルホリン（2.72 mL、15.3 mmol）を加え室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応液を-78℃に冷却し、参考合成例18で合成した4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 (S)-tert-ブチル（1.36 g、4.64 mmol）を加え、室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和重曹水（14 mL）を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を減圧濃縮することで、橙色油状物として表題化合物の粗精製物（2.14 g、定量的）を得た。

[0229] 参考合成例 20

3-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

参考合成例19で合成した5-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル（1.34 g、4.56 mmol）をジオキサン（6.8 mL）に溶解し、氷冷下、4 N塩酸／ジオキサン溶液（9.28 mL、27.3 mmol）を加え、0℃で2時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム溶液を滴下してpH10に調整し、酢酸エチル（30 mL）で3回抽出した。有機層を減圧濃縮し、シリカゲル（アミノ系）カラムクロマトグラフィー及びシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーで順次精製することで、淡黄色油状物として表題化合物（663 mg、73%収率）を得た。

[0230] 参考合成例 2 1

6-ヒドロキシ-1-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]-1,6-ジヒドロピリジン-3(2H)-オン

N-(フラン-2-イルメチル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド（8.02 g、28.3 mmol）のテトラヒドロフラン（40 mL）溶液に、室温で酢酸ナトリウム（2.32 g、28.3 mmol）、水（16 g）を加えて氷冷した。反応液にN-ブromoコハク酸イミド（5.05 g、28.3 mmol）を加え1時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム（2.24 g、14.2 mmol）、水（4.0 mL）、塩化ナトリウム（1.20 g）を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過し、塩化メチレン（12 g）で洗浄し、有機層を12.3 gまで減圧濃縮した。残渣に塩化メチレン（42 g）、塩化ナトリウム（1.20 g）、水（18 g）を加え、有機層を抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後塩化メチレン（8.0 g）で洗浄し、減圧濃縮することで表題化合物を塩化メチレン溶液（34.3 g）として得た。これ以上の精製をせず、次工程に使用した。

[0231] 参考合成例 2 2

1-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]-1,6-ジヒドロピリジン-3(2H)-オン

参考合成例 2 1 で合成した6-ヒドロキシ-1-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]-1,6-ジヒドロピリジン-3(2H)-オンの塩化メチレン溶液（5.99 g）にトリエチルシラン（0.780 g、6.72 mmol）、3フッ化ホウ素・エーテル錯体（1.51 g、10.6 mmol）、塩化メチレン（17 g）を加え、0℃で4時間攪拌した。反応液に水（6

、3 g) を0℃で加え、有機層を抽出した。有機層は飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過で除き、塩化メチレン(4.2 g)で洗浄した。ろ液を2.53 gまで減圧濃縮し、ヘキサン(11 g)を加え、デカントで上層を除いた。この操作を3回繰り返し、塩化メチレン層を減圧濃縮することで、表題化合物の塩化メチレン溶液(1.45 g)を得た。塩化メチレン(7.2 g)を加え、それ以上の精製をせず次工程に使用した。

[0232] 参考合成例 23

4-ブromo-1-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]-1,6-ジヒドロピリジン-3(2H)-オン

参考合成例22で合成した1-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]-1,6-ジヒドロピリジン-3(2H)-オンの塩化メチレン溶液(4.42 g)に塩化メチレン(21 g)、臭素(2.52 g、15.8 mmol)を加え、氷冷下3時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン(1.52 g、15.1 mmol)を加え氷冷下3時間攪拌した。反応液に水(21 g)を加え、有機層を抽出した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、有機層にシリカゲル(2.15 g)を加えて室温で1時間攪拌し、濾過した。ろ液を4.30 gまで減圧濃縮し、アセトン(21 g)を加え、残量6.40 gまで減圧留去した。濃縮液を40℃に加熱したのち室温まで冷却した。溶液にエタノール(21 g)を入れ、-10℃で1時間攪拌し、生成した固体をろ取した。得られた固体は-10℃のエタノール(4.3 g)で洗浄し、減圧乾燥することで、淡褐色固体として表題化合物(0.797 g、29%収率)を得た。

[0233] 参考合成例 24

(S)-4-ブromo-1-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-オール

(R) - ジフェニル (ピロリジン - 2 - イル) メタノール (112 mg、0.442 mmol) をテトラヒドロフラン (32 mL) に溶解し、トリメトキシホウ素 (0.0520 mL、0.544 mmol) を加えて氷冷下1時間、室温に昇温し、さらに1時間攪拌した。反応液にN, N - ジエチルアニンボラン (397 mg、2.43 mmol) を0°Cで加えた。反応液に、参考合成例23で合成した4 - ブロモ - 1 - [(2 - ニトロフェニル) スルホニル] - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 (2H) - オン (800 mg、2.22 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にメタノール (2.0 mL) を加え、減圧濃縮し、得られた残渣をクロロホルムで抽出し、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過し、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供することで、無色無定形物として表題化合物 (809 mg、定量的) を得た。

[0234] 参考合成例25

(R) - 4 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 1 - [(2 - ニトロフェニル) スルホニル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール

参考合成例24で合成した(S) - 4 - ブロモ - 1 - [(2 - ニトロフェニル) スルホニル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール (1.50 g、4.13 mmol) を2 - メチルテトラヒドロフラン (3.0 g)、水 (15 g) の混合溶液に溶解し、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (988 mg、4.75 mmol)、酢酸パラジウム (46.4 mg、0.210 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (126 mg、0.230 mmol)、炭酸カリウム (2.28 g、16.5 mmol) を加え、70°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、セライトで濾過し、2 - メチルテトラヒドロフランで抽出し、溶液のまま次工程に使用した。

[0235] 参考合成例 26

(R) - 4 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール

参考合成例 25 で合成した (R) - 4 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 1 - [(2 - ニトロフェニル) スルホニル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オールの 2 - メチルテトラヒドロフラン溶液に水酸化リチウム 1 水和物 (693 mg、16.5 mmol)、ドデカンチオール (1.67 g、8.26 mmol) を加え、60°C で 18 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、塩化メチレンで洗浄した。水層を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、塩化メチレンで 4 回抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲル (アミノ系) カラムクロマトグラフィーに供することで、黄色固体として表題化合物 (505 mg、68% 収率) を得た。

[0236] 参考合成例 27

(R) - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - [(2 - ニトロフェニル) スルホニル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール

参考合成例 24 で合成した (S) - 4 - ブロモ - 1 - [(2 - ニトロフェニル) スルホニル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール (1.50 g、4.13 mmol) を 2 - メチルテトラヒドロフラン (3.0 g)、水 (15 g) の混合溶液に溶解し、1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (988 mg、4.75 mmol)、酢酸パラジウム (46.4 mg、0.210 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (126 mg、0.230 mmol)、炭酸カリウム (2.28 g、16.5 mmol) を加え、70°C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、セライトで濾過し、2 - メチルテトラヒドロフランで抽出し、無水

硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過により硫酸マグネシウムを除き、有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲル（アミノ系）カラムクロマトグラフィーに供することで、淡褐色無定形物として表題化合物（883 mg、59%収率）を得た。

[0237] 参考合成例 28

(R) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール

参考合成例 27 で合成した (R) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - [(2 - ニトロフェニル) スルホニル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール (883 mg、2.42 mmol) を 2 - メチルテトラヒドロフラン (27 g) に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 (406 mg、9.68 mmol)、ドデカンチオール (980 mg、4.84 mmol) を加え、60℃で 18 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲル（アミノ系）カラムクロマトグラフィーに供することで、黄褐色固体として表題化合物 (297 mg、68%収率) を得た。

[0238] 参考合成例 29

5 - [4, 6 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル] - 2 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

参考合成例 11 で合成した 5 - メルカプト - 2 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン (162 mg、680 μmol)、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4, 6 - ジオール塩酸塩 (200 mg、680 μmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (176 mg、1.36 mmol) をジオキサン (5.0 mL) に溶解し、110℃で 16 時間攪拌した。反応液を

減圧濃縮し、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、残渣に t-ブチルメチルエーテルと酢酸エチルの 1 : 1 混合溶液 (20 mL) を加えて生じた固体をろ取することで、茶色固体として表題化合物 (140 mg、48%収率) を得た。

[0239] 合成例 1

2-(4-クロロベンジル)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

参考合成例 1 で合成した 5-クロロ-2-(4-クロロベンジル)-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン粗生成物 (107.6 mg、0.420 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (2.0 mL) に 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン (114 mg、0.630 mmol)、トリエチルアミン (88.0 μ L、0.630 mmol) を加え、80°C で 13 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水と酢酸エチルを加え析出した固体を濾取することで、淡灰色固体として表題化合物 (66.8 mg、97%収率) を得た。

[0240] 合成例 2

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-[4-(ヘキシルオキシ)ベンジル]-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

参考合成例 5 で合成した 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-(4-ヒドロキシベンジル)-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン (39.5 mg、0.104 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1.0 mL) に水素化ナトリウム (6.80 mg、0.155 mmol)、1-ヨードヘキサン (22.9 μ L、0.155 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え

て酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル／ヘキサンの混合溶媒で洗浄することによって、クリーム色結晶として表題化合物（38.3 mg、79%収率）を得た。

[0241] 合成例3

2 - {4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] ベンジル} - 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

参考合成例5で合成した5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン (30.0 mg、0.0787 mmol) のN, N - ジメチルホルムアミド溶液 (0.60 mL) に1 - クロロ - 4 - (クロロメチル) ベンゼン (15.2 mg、0.0944 mmol)、炭酸カリウム (13.0 mg、0.0941 mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。反応終了後反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製することで、無色結晶として表題化合物 (12.8 mg、32%収率) を得た。

[0242] 合成例4

2 - {4 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] ベンジル} - 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

1 - フルオロ - 4 - (クロロメチル) ベンゼン (13.6 mg、0.0941 mmol) を用いて実施例3と同様の方法で合成することにより、無色固体として表題化合物 (26.3 mg、68%収率) を得た。

[0243] 合成例5

5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

参考合成例9で合成した5 -メルカプト - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン (110 mg、0.375 mmol) のジオキサソラン溶液 (0.50 mL) に1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン (79.3 mg、0.440 mmol) を加え、加熱還流下で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル) で精製することにより、淡黄色固体として表題化合物 (153 mg、93%収率) を得た。

[0244] 合成例6

5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル] - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

参考合成例8で合成した5 -クロロ - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン (113 mg、0.382 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (3.0 mL) に4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン (98.0 mg、0.459 mmol)、トリエチルアミン (64.0 μ L、0.459 mmol) を加え室温で4日間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、得られた粗生成物を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルの混合溶媒で洗浄することにより、無色固体として表題化合物 (18.8 mg、11%収率) を得た。

[0245] 合成例 7

(R) - 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

(R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール (50.0 mg、0.259 mmol) を用いて合成例 6 と同様の方法で合成することにより、淡黄色固体として表題化合物 (5.85 mg、5% 収率) を得た。

[0246] 合成例 8

5 - [4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン (73.1 mg、0.413 mmol) を用い、合成例 5 と同様の方法で合成することにより、黄色固体として表題化合物 (140 mg、86% 収率) を得た。

[0247] 合成例 9

5 - (7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9 H) - イル) - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

7 - フルオロ - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール (98.0 mg、0.515 mmol) を用いて実施例 5 と同様の方法で合成することにより、無色固体として表題化合物 (166 mg、72% 収率) を得た。

[0248] 合成例 10

5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

参考合成例 11 で合成した 5 -メルカプト - 2 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン (134 mg、0.456 mmol) の 1, 4 - ジオキサン溶液 (0.60 mL) に 1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン (90.4 mg、0.502 mmol) を加えて、加熱還流下で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製することによって、無色固体として表題化合物 (145 mg、72% 収率) を得た。

[0249] 合成例 11

(R) - 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル] - 2 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

(R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール (148 mg、0.766 mmol) を用いて実施例 10 と同様の方法で合成することによって、無色固体として表題化合物 (160 mg、69% 収率) を得た。

[0250] 合成例 12

(R) - 5 - [5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル] - 2 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

(R) - 4 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール (88.0 mg, 0.451 mmol) を用いて実施例 10 と同様の方法で合成することにより、茶色固体として表題化合物 (141 mg, 69% 収率) を得た。

[0251] 合成例 13

5 - [4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン (78.2 mg, 0.441 mmol) を用い、合成例 10 と同様の方法で合成することにより、黄色固体として表題化合物 (150 mg, 86% 収率) を得た。

[0252] 合成例 14

5 - (7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9H) - イル) - 2 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

7 - フルオロ - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール (80.0 mg, 0.418 mmol) を用いて実施例 10 と同様の方法で合成することにより、無色固体として表題化合物 (130 mg, 69% 収率) を得た。

[0253] 合成例 15

(R) - 5 - [5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル] - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

(R) - 4 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テ

トラヒドロピリジン-3-オール (160 mg、818 μmol) を用いて合成例5と同様の方法で合成することにより、黄色固体として表題化合物 (23.0 mg、7%収率) を得た。

[0254] 合成例16

5-[6-エトキシ-4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-(1H)-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール (100 mg、435 μmol) を用いて合成例5と同様の方法で合成することにより、白色固体として表題化合物 (78.0 mg、33%収率) を得た。

[0255] 合成例17

(R)-5-[5-ヒドロキシ-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-2-{[2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル]メチル}-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

(R)-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-オール (64.0 mg、328 μmol) を用いて合成例10と同様の方法で合成することにより、白色固体として表題化合物 (17.0 mg、14%収率) を得た。

[0256] 合成例18

5-[6-エトキシ-4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-(1H)-イル]-2-{[2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル]メチル}-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール

(100 mg、435 μ mol) を用いて実施例10と同様の方法で合成することにより、白色固体として表題化合物(95.0 mg、48%収率)を得た。

[0257] 合成例19

5-[6-メトキシ-1-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-2-{[2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル]メチル}-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

6-メトキシ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(18.1 mg、0.102 mmol) を用いて合成例10と同様の方法で合成することにより、淡褐色固体として表題化合物(26.2 mg、59%収率)を得た。

[0258] 合成例20

5-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-{[2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル]メチル}-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

1-(4-クロロフェニル)ピペラジン(20.1 mg、0.102 mmol) を用いて合成例10と同様の方法で合成することにより、淡黄色固体として表題化合物(8.50 mg、18%収率)を得た。

[0259] 合成例21

5-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-{[2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル]メチル}-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペラジン(22.0 mg、0.102 mmol) を用いて合成例10と同様の方法で合成することにより、淡黄色固体として表題化合物(16.8 mg、35%収率)を得た。

[0260] 合成例 2 2

5 - [5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピ
リジン - 1 (2H) - イル] - 2 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾ
ール - 5 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

参考合成例 20 で合成した 3 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロフェニル)
- 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン (20.0 mg、0.102 mmol) を用いて合成例 10 と同様の方法で合成することにより、無色固体として表題化合物 (10.2 mg、22% 収率) を得た。

[0261] 合成例 2 3

5 - [4 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] -
2 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル} - 1,
2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

1 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) ピペラジン (18.6 mg、0.102 mmol) を用いて合成例 10 と同様の方法で合成することにより、淡褐色固体として表題化合物 (9.40 mg、21% 収率) を得た。

[0262] 合成例 2 4

(R) - 5 - [5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4
- イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル] - 2 - { [2 -
(トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - ト
リアジン - 3 (2H) - オン

参考合成例 28 で合成した (R) - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール
- 4 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール (18.3 mg、0.102 mmol) を用いて合成例 10 と同様の方法で合成することにより、淡黄色固体として表題化合物 (32.2 mg、72% 収率) を得た。

[0263] 合成例 25

5-[4,6-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-
-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メ
チル}-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

参考合成例7で合成した2-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン(548 mg, 1.98 mmol)に塩化チオニル(1.48 mL, 20.5 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30.4 μL)を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮し、アセトニトリルに溶解し、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4,6-ジオール 塩酸塩(400 mg, 1.98 mmol)及びトリエチルアミン(1.72 mL, 23.4 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5.6 mL)溶液に氷冷下で滴下した。室温で一晩攪拌し、反応液に酢酸エチルと水を加え抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後ろ過し、減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供することにより、褐色固体として表題化合物(610 mg, 73%収率)を得た。

[0264] 合成例 26

5-[6-(ジフルオロメトキシ)-4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキ
シイソキノリン-2(1H)-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)
)チオフェン-2-イル]メチル}-1,2,4-トリアジン-3(2H)-
オン

合成例25で合成した5-[4,6-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン(30.0 mg, 0.0707 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液に1,1,1-ジフルオロクロロ酢酸ナトリウム(21.6 mg, 0.142 mmol)、炭酸セシウム(46.1 mg, 0.141 mmol)

を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲル（アミノ系）カラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色固体として表題化合物（5.40mg、16%収率）を得た。

[0265] 合成例 27

(R) - 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル] メチル } - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

参考合成例 13 で合成した 5 - メルカプト - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル] メチル } - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン (100 mg、0.360 mmol) の 1, 4 - ジオキサソラン溶液 (3.0 mL) に (R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール (69.7 mg、0.360 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (93.2 mg、0.721 mmol) を加えて、110℃で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC で精製することによって、白色固体として表題化合物 (34.0 mg、22% 収率) を得た。

[0266] 合成例 28

(R) - 2 - { [6 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル] メチル } - 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

参考合成例 15 で合成した 2 - { [6 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル] メチル } - 5 - メルカプト - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン (120 mg、419 μmol) を用いて合成例 27 と同様の方

法で合成することにより、白色固体として表題化合物（55.7 mg、30%収率）を得た。

[0267] 合成例 29

(R) - 5 - [5 - クロロ - 5' - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 5', 6' - ジヒドロ - (2, 4' - ピピリジン) - 1' (2' H) - イル] - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

参考合成例 7 で合成した 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン (5.80 mg、0.0209 mmol) に塩化チオニル (15.1 μL、0.209 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (0.300 μL、0.00468 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、アセトニトリルに溶解し、(R) - 5 - クロロ - 6 - メトキシ - 1', 2', 3', 6' - テトラヒドロ - (2, 4' - ピピリジン) - 3' - オール (5.00 mg、0.0209 mmol)、トリエチルアミン (11.0 μL、0.0836 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (50 μL) に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製することによって、無色固体として表題化合物 (1.53 mg、15% 収率) を得た。

[0268] 合成例 30

(R) - 5 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

(R) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 -

テトラヒドロピリジン-3-オール (11.2 mg、0.0540 mmol) を用いて合成例29と同様の方法で合成することにより、淡紫色固体として表題化合物 (2.60 mg、3%収率) を得た。

[0269] 合成例31

(R)-5-[5'-ヒドロキシ-6-メチル-5', 6'-ジヒドロ-(2, 4'-ビピリジン)-1' (2'H)-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H)-オン

(R)-6-メチル-1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-(2, 4'-ビピリジン)-3'-オール (10.3 mg、0.0540 mmol) を用いて合成例29と同様の方法で合成することにより、淡褐色固体として表題化合物 (11.7 mg、12%収率) を得た。

[0270] 合成例32

(R)-5-[5'-ヒドロキシ-6-メトキシ-5', 6'-ジヒドロ-(2, 4'-ビピリジン)-1' (2'H)-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H)-オン

(R)-6-メトキシ-1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-(2, 4'-ビピリジン)-3'-オール (11.1 mg、0.0540 mmol) を用いて合成例29と同様の方法で合成することにより、淡褐色固体として表題化合物 (13 mg、13%収率) を得た。

[0271] 合成例33

5-[4-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H)-オン

1 - (5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン (7.04 mg、0.0361 mmol) を用いて合成例 29 と同様の方法で合成することにより、淡黄色固体として表題化合物 (8.30 mg、8% 収率) を得た。

[0272] 合成例 34

5 - [4 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] -2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

1 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピペラジン (27.9 mg、0.130 mmol) を用いて合成例 29 と同様の方法で合成することにより、淡黄色固体として表題化合物 (27.1 mg、53% 収率) を得た。

[0273] 合成例 35

5 - [5-フルオロ-4 - (4-フルオロフェニル) -5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] -2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

参考合成例 20 で合成した 3-フルオロ-4 - (4-フルオロフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (25.4 mg、0.130 mmol) を用いて合成例 29 と同様の方法で合成することにより、淡黄色固体として表題化合物 (19.5 mg、40% 収率) を得た。

[0274] 合成例 36

5 - [5-アミノ-4 - (4-フルオロフェニル) -5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] -2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

4 - (4-フルオロフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-アミン (25.0 mg、0.130 mmol) を用いて合成例 29 と

同様の方法で合成することにより、淡黄色固体として表題化合物（5.40 mg、11%収率）を得た。

[0275] 合成例 37

(R) - 5 - [5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

参考合成例 26 で合成した (R) - 4 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール (23.3 mg、0.130 mmol) を用いて合成例 29 と同様の方法で合成することにより、淡黄色固体として表題化合物 (9.70 mg、21%収率) を得た。

[0276] 合成例 38

(R) - 5 - [5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

参考合成例 28 で合成した (R) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール (23.3 mg、0.130 mmol) を用いて合成例 29 と同様の方法で合成することにより、淡黄色固体として表題化合物 (15.2 mg、32%収率) を得た。

[0277] 合成例 39

5 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン (21.2 mg, 0.130 mmol) を用いて合成例 29 と同様の方法で合成することにより、無色固体として表題化合物 (20.9 mg, 46% 収率) を得た。

[0278] 合成例 40

5 - [4 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

1 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) ピペラジン (25.4 mg, 0.130 mmol) を用いて合成例 29 と同様の方法で合成することにより、淡黄色固体として表題化合物 (28.9 mg, 59% 収率) を得た。

[0279] 合成例 41

5 - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

1 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン (25.5 mg, 0.130 mmol) を用いて合成例 29 と同様の方法で合成することにより、淡黄色固体として表題化合物 (33.9 mg, 69% 収率) を得た。

[0280] 合成例 42

5 - [6 - メトキシ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル] - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン

6 - メトキシ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (23.0 mg, 0.130 mmol) を用いて合成例 29 と同様の方法で

合成することにより、無色固体として表題化合物（13.8 mg、29%収率）を得た。

[0281] 合成例 43

(R) - 5 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 2 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル } - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 - ジオン (20.0 mg、0.177 mmol) のアセトニトリル (60 μ L) 溶液に (R) - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール (48.3 mg、0.212 mmol)、N, O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (262 μ L、1.06 mmol)、ヨウ化リチウム (35.3 mg、0.265 mmol) を加え、60 $^{\circ}$ C で 12 時間攪拌した。反応液に 2 - トリフルオロメチル - 5 - クロロメチルチアゾール (35.7 mg、0.177 mmol) を加え、15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製することによって、無色固体として表題化合物 (22.1 mg、26%収率) を得た。

[0282] 合成例 44

5 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル] - 2 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル } - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

6 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (53.4 mg、0.265 mmol) を用いて合成例 43 と同様の方法で合成することにより、淡褐色固体として表題化合物 (6.40 mg、5%収率) を得た。

[0283] 合成例 4 5

(R) - 5 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 2 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル } - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

(R) - 4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール (55. 0 mg、0. 265 mmol) を用いて合成例 4 3 と同様の方法で合成することにより、淡黄色固体として表題化合物 (11. 2 mg、9% 収率) を得た。

[0284] 合成例 4 6

(R) - 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 2 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 - ジオン (20. 0 mg、0. 177 mmol) のアセトニトリル (60 μ L) 溶液に (R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール (34. 1 mg、0. 177 mmol)、N, O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (700 μ L、2. 82 mmol)、ヨウ化リチウム (35. 5 mg、0. 265 mmol) を加え、60 $^{\circ}$ C で 12 時間攪拌した。反応液に 1 - (クロロメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール (32. 6 mg、0. 177 mmol) を加え、15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製することによって、無色固体として表題化合物 (33. 1 mg、43% 収率) を得た。

[0285] 合成例 4 7

(R) - 2 - [(4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル] - 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

4 - クロロ - 1 - (クロロメチル) - 1 H - ピラゾール (44 . 1 mg 、 0 . 292 mmol) を用いて合成例 46 と同様の方法で合成することにより、淡黄色固体として表題化合物 (42 . 8 mg 、 40 % 収率) を得た。

[0286] 合成例 48

(R) - 2 - { [5 - (tert - ブチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

2 - (tert - ブチル) - 5 - (クロロメチル) チオフェン (55 . 1 mg 、 0 . 292 mmol) を用いて合成例 46 と同様の方法で合成することにより、無色固体として表題化合物 (37 . 7 mg 、 32 % 収率) を得た。

[0287] 合成例 49

(R) - 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 2 - { [3 - (ペルフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

1 - (クロロメチル) - 3 - (ペルフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール (68 . 5 mg 、 0 . 292 mmol) を用いて合成例 46 と同様の方法で合成することにより、無色固体として表題化合物 (42 . 7 mg 、 33 % 収率) を得た。

[0288] 合成例 50

(R) - 2 - { [2 - (t e r t - ブチル) オキサゾール - 5 - イル] メチル } - 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

参考合成例 17 で合成した 2 - (t e r t - ブチル) - 5 - (クロロメチル) オキサゾール (55. 2 m g 、 0. 3 1 8 m m o l) を用いて合成例 46 と同様の方法で合成することにより、無色固体として表題化合物 (8. 3 0 m g 、 7 % 収率) を得た。

[0289] 合成例 5 1

トリフルオロメタンスルホン酸 (R) - 5 - ({ 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 3 - オキソ - 1, 2, 4 - トリアジン - 2 (3 H) - イル } メチル) ピリジン - 2 - イル

トリフルオロメタンスルホン酸 5 - (クロロメチル) ピリジン - 2 - イル (80. 4 m g 、 0. 2 9 2 m m o l) を用いて合成例 46 と同様の方法で合成することにより、淡黄色固体として表題化合物 (26. 7 m g 、 1 9 % 収率) を得た。

[0290] 合成例 5 2

(R) - 5 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 - ジオン (30. 0 m g 、 0. 2 6 5 m m o l) のアセトニトリル (90 μ L) 溶液に (R) - 4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オ

ール (55.0 mg、0.263 mmol)、N, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (263 μ L、1.06 mmol)、ヨウ化リチウム (53.3 mg、0.398 mmol) を加え、60°Cで12時間攪拌した。反応液に2-トリフルオロメチル-5-ブロモメチルチオフェン (39.6 μ L、0.279 mmol) を加え、15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することによって、茶色固体として表題化合物 (25.8 mg、21%収率) を得た。

[0291] 合成例 5 3

5-[6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (53.4 mg、0.265 mmol) を用いて合成例 5 2 と同様の方法で合成することにより、無色固体として表題化合物 (21.8 mg、18%収率) を得た。

[0292] 合成例 5 4

(R)-5-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

(R)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-オール (60.4 mg、0.265 mmol) を用いて合成例 5 2 と同様の方法で合成することにより、淡褐色固体として表題化合物 (12.8 mg、10%収率) を得た。

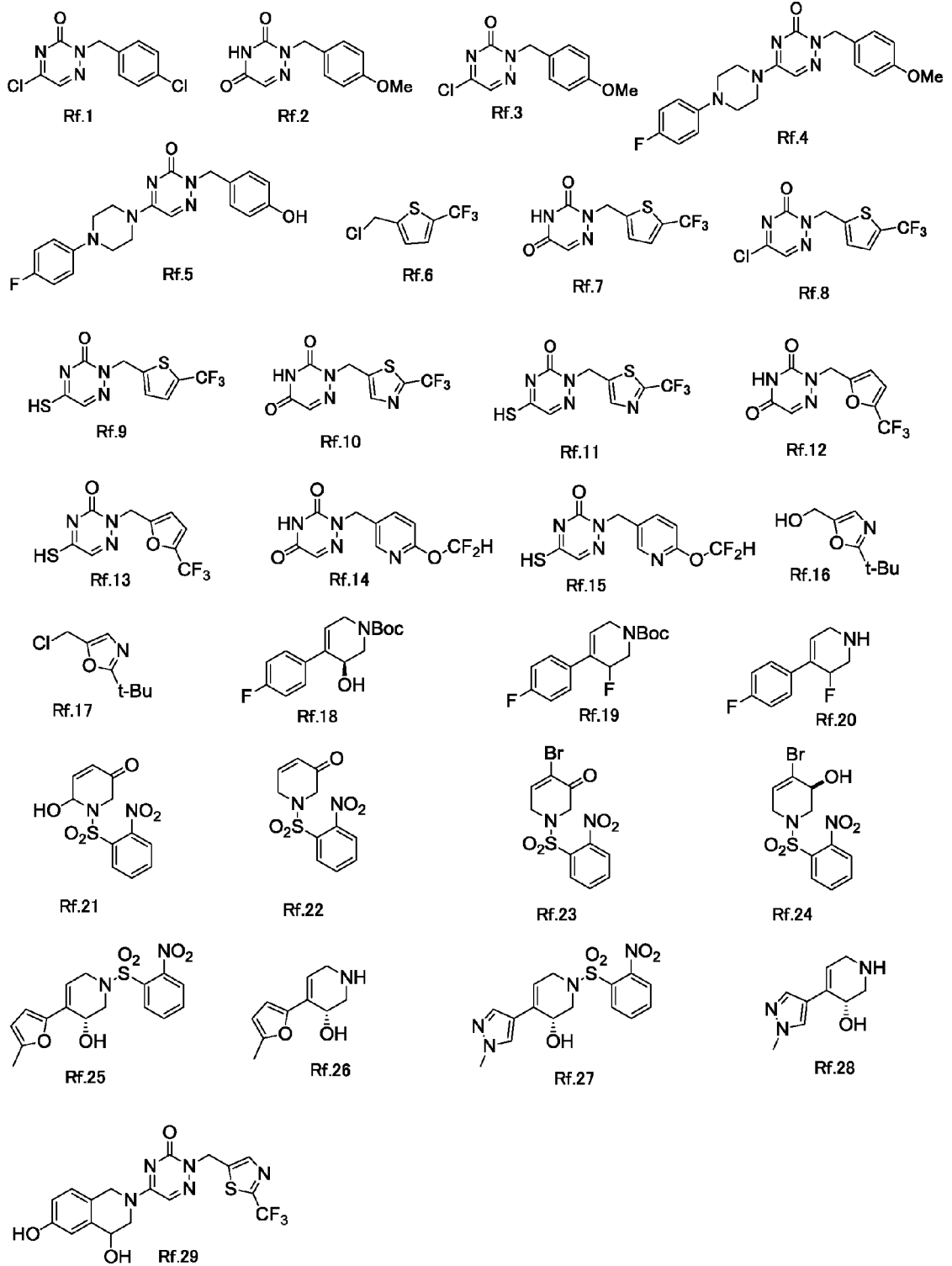
[0293] 合成例 5 5

5 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロキ
シイソキノリン - 2 (1H) - イル] - 2 - { [2 - (トリフルオロメチル
) チアゾール - 5 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H)
- オン

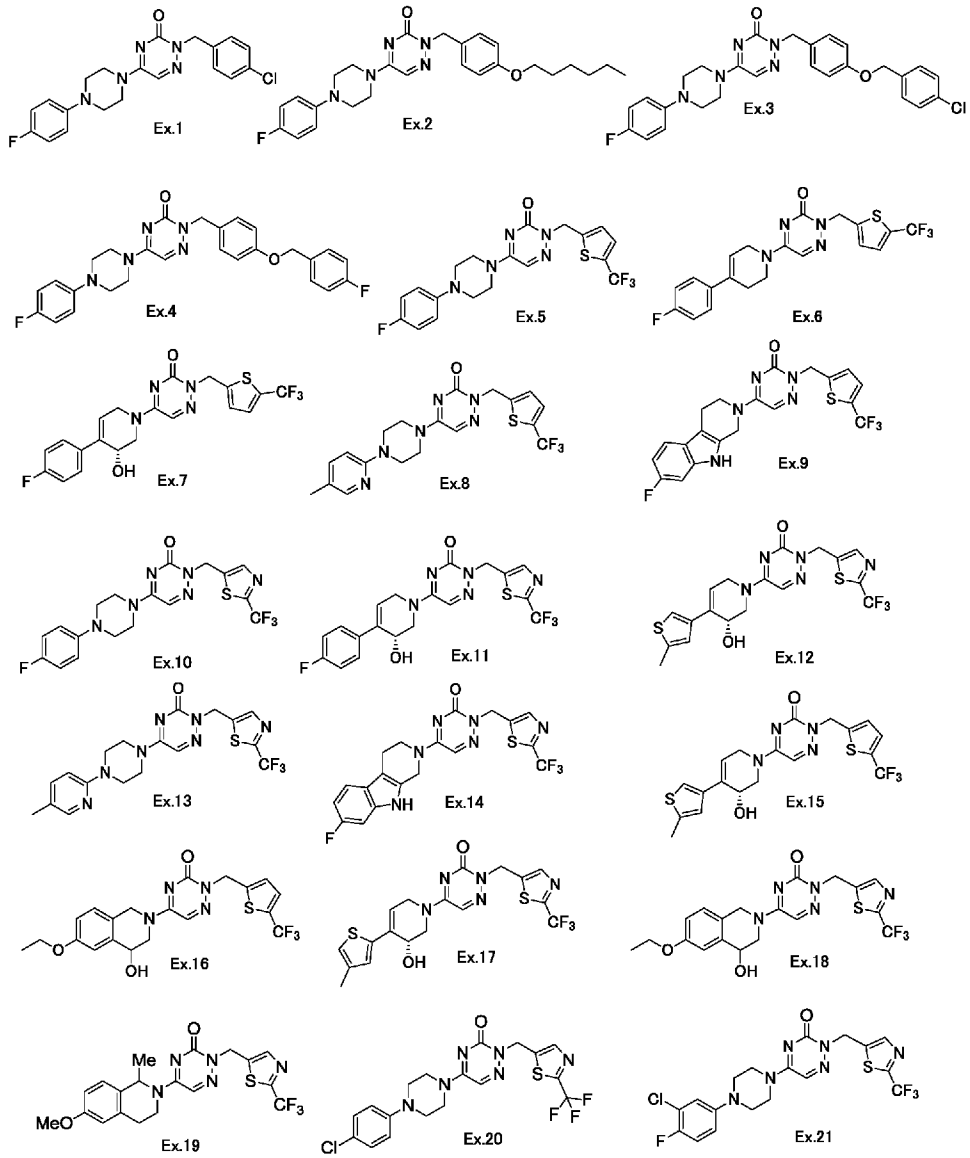
参考合成例 29 で合成した 5 - [4, 6 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル] - 2 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル} - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2H) - オン (95.0 mg、0.223 mmol) を用いて合成例 26 と同様の方法で合成することにより、淡黄色固体として表題化合物 (18.0 mg、17% 収率) を得た。

[0294] 以下に各参考合成例又は各合成例で合成した化合物の化学構造式を示す。また、以下の表 3 及び 4 に各参考合成例で合成した化合物の物性データを、表 5 乃至 7 に各合成例で合成した化合物の物性データを示す。なお、先にも言及したが、下記の R f との記載は参考合成例を、E x との記載は合成例を意味する。

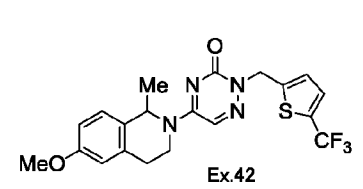
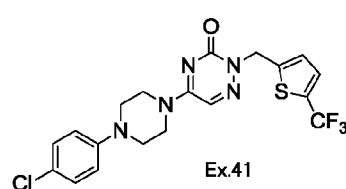
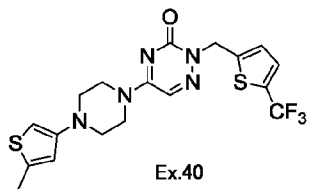
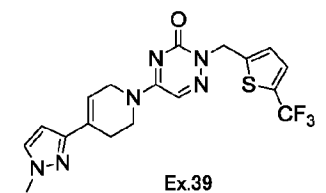
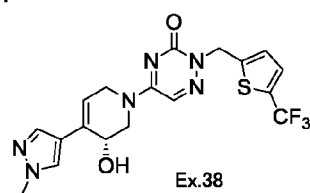
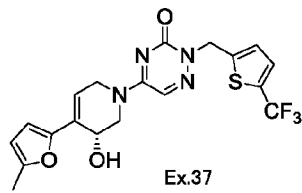
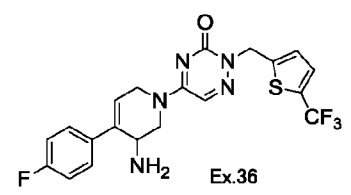
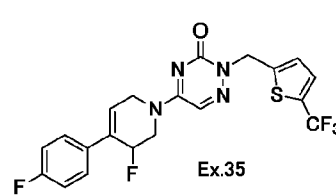
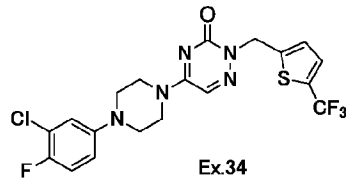
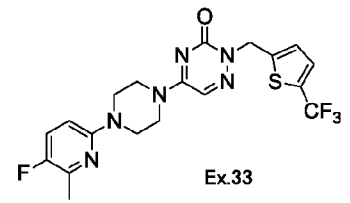
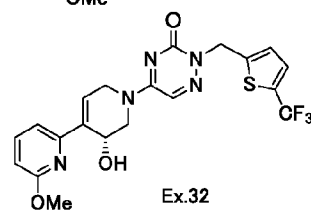
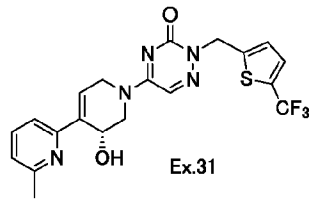
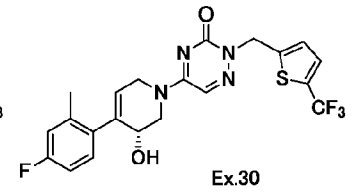
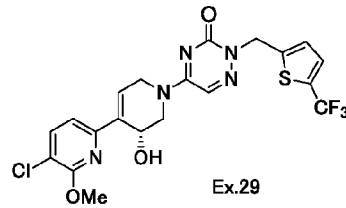
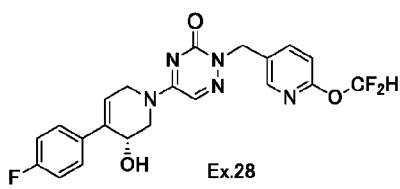
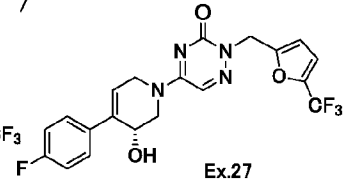
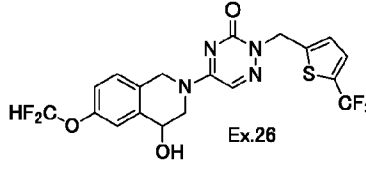
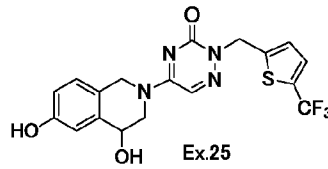
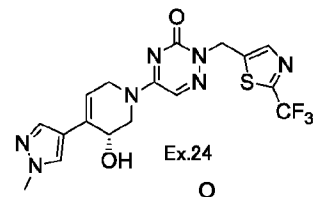
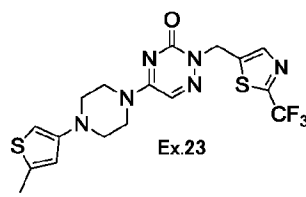
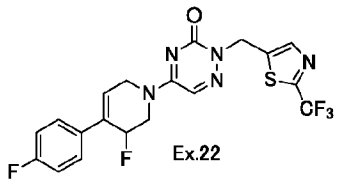
[化69]



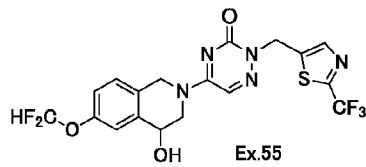
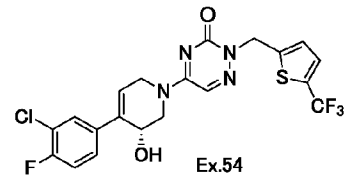
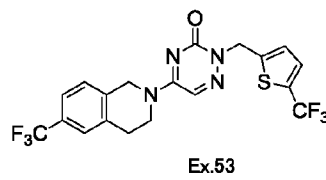
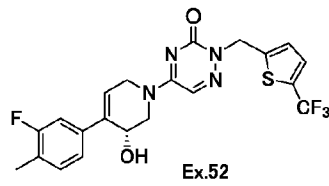
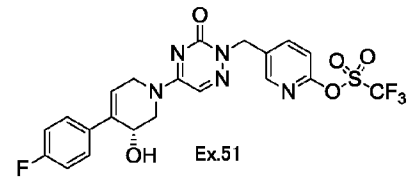
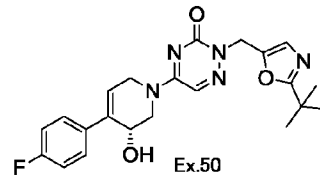
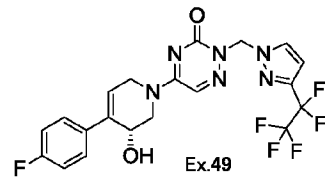
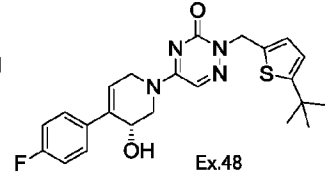
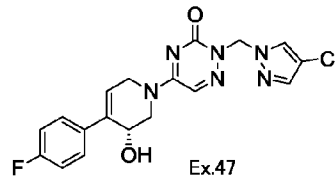
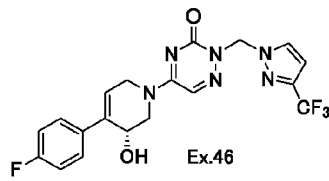
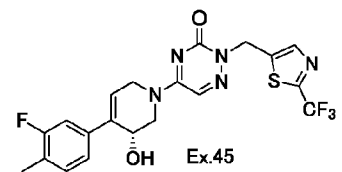
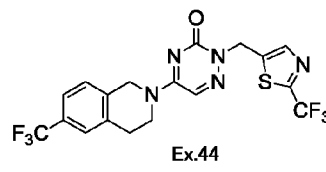
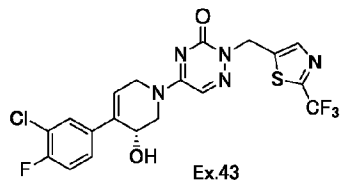
[化70]



[化71]



[化72]



[表4]

RT	Data
2	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.80 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 9.21 (brs, 1H) LC/MS; cond. 1 RT 3.12 min LC/MS (ESI ⁺) m/z, 234 [M+H] ⁺
4	LC/MS; cond. 1 / RT 4.05 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 396 [M+H] ⁻
5	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.16 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99-7.14 (m, 6H), 8.09 (s, 1H), 9.39 (s, 1H) LC/MS; cond. 1 RT 3.70 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 382 [M+H] ⁻ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 380 [M-H] ⁻
8	LC/MS; cond. 1 RT 4.99 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 325 [M+H]
9	LC/MS; cond. 2 RT 2.35 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 294 [M+H] ⁻ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 292 [M-H] ⁻
10	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 5.36 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 12.28 (brs, 1H) LC/MS; cond. 2 RT 1.71 min LC/MS (ESI ⁺) m/z, 279 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 277 [M-H] ⁻
11	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 5.36 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 13.74 (brs, 1H) LC/MS; cond. 2 RT 2.09 min LC/MS (ESI ⁺) m/z, 295 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 293 [M-H] ⁻
12	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 5.15 (s, 2H), 6.50 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.84 (brs, 1H)
13	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 5.12 (s, 2H), 6.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.85 (brs, 1H)
14	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 5.08 (s, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.74 (brs, 1H)
15	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 5.05 (s, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.81 (brs, 1H)
16	LC/MS; cond. 2 / RT 1.28 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 156 [M+H] ⁻
17	LC/MS; cond. 2 / RT 2.09 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 174 [M+H] ⁻
18	LC/MS; cond. 2 RT 2.28 min LC/MS (ESI ⁺) m/z, 293 [M+H] ⁺
20	LC/MS; cond. 2 RT 1.08 min LC/MS (ESI ⁺) m/z, 196 [M+H] ⁺
24	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 14.4 Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 13.2 Hz, 4.2 Hz, 1H), 3.73-3.85 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 17.7 Hz, 3.9 Hz, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 6.23 (dd, J = 4.2 Hz, 3.0 Hz, 1H), 7.64-7.77 (m, 3H), 8.07 (m, 1H)
26	LC/MS; cond. 2 RT 0.63 min LC/MS (ESI ⁺) m/z, 180 [M+H] ⁺
27	LC/MS; cond. 2 RT 1.60 min LC/MS (ESI ⁺) m/z, 365 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 409 [M+HCO ₂] ⁻
28	LC/MS; cond. 1 RT 0.26 min LC/MS (ESI ⁺) m/z, 180 [M+H] ⁺
29	LC/MS; cond. 2 RT 1.72 min LC/MS (ESI ⁺) m/z, 426 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 470 [M+HCO ₂] ⁻

[表5]

Ex	Data
1	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.10-3.20(m, 4H), 3.67-4.14(m, 4H), 5.16(s, 2H), 6.84-6.99(m, 2H), 6.94-7.03(m, 2H), 7.26-7.30(m, 2H), 7.34-7.39(m, 2H), 7.61(s, 1H) LC/MS: cond. 1 RT 4.28 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 400 [M+H] ⁺
2	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.89(t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.28-1.37(m, 4H), 1.37-1.52(m, 2H), 1.69-1.82(m, 2H), 3.10-3.19(m, 4H), 3.65-4.14(m, 4H), 3.92(t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.80-7.02(m, 6H), 7.37(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60(s, 1H). LC/MS: cond. 1 RT 4.92 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 466 [M+H] ⁺
3	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.12-3.18(m, 4H), 5.01(s, 2H), 5.14(s, 2H), 6.84-7.03(m, 6H), 7.32-7.42(m, 6H), 7.61(s, 1H) LC/MS: cond. 1 RT 4.70 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 506 [M+H] ⁺
4	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.12-3.19(m, 4H), 3.64-4.19(m, 4H), 5.00(s, 2H), 5.14(s, 2H), 6.85-7.09(m, 8H), 7.35-7.41(m, 4H), 7.60(s, 1H) LC/MS: cond. 1 RT 4.57 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 490 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z: 534 [M+HCO ₂] ⁻
5	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.08-3.24(m, 4H), 3.68-4.16(m, 4H), 5.33(s, 2H), 6.80-7.04(m, 4H), 7.08-7.13(m, 1H), 7.24-7.30(m, 1H), 7.65(s, 1H) LC/MS: cond. 2 RT 2.50 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 440 [M+H] ⁺
6	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.53-2.67(m, 2H), 3.92(d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.94(d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.26-4.40(m, 2H), 5.29(s, 2H), 6.15-6.22(m, 1H), 7.13-7.24(m, 3H), 7.46-7.54(m, 2H), 7.57(dd, J = 1.2 Hz, 3.9 Hz, 1H), 8.02-8.23(m, 1H) LC/MS: cond. 1 RT 4.39 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 437 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z: 481 [M-H] ⁻
7	LC/MS: cond. 2 RT 2.30 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 453 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z: 497 [M+HCO ₂] ⁻
8	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.22(s, 3H), 3.46-4.10(m, 8H), 5.34(s, 2H), 6.60(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.12(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.29(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.36(dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 8.03(d, J = 2.7 Hz, 1H) LC/MS: cond. 2 RT 1.82 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 437 [M+H] ⁺
9	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.70-2.88(m, 2H), 3.99-4.12(m, 2H), 4.90(s, 2H), 5.29(s, 2H), 6.78-6.89(m, 1H), 7.13(d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.21(d, J = 3Hz, 1H), 7.32-7.46(m, 1H), 7.56(d, J = 3 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 11.04(s, 1H) LC/MS: cond. 2 RT 2.57 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 450 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z: 494 [M+HCO ₂] ⁻
10	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.08-3.28(m, 4H), 3.68-4.16(m, 4H), 5.39(s, 2H), 6.83-7.04(m, 4H), 7.64(s, 1H), 7.96(s, 1H) LC/MS: cond. 2 RT 2.31 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 441 [M+H] ⁺

[表6]

Ex	Data
11	LC/MS: cond. 2 RT 2.14 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 454 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 498 [M+HCO ₂] ⁻
12	LC/MS: cond. 2 RT 2.19 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 456 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 500 [M+HCO ₂] ⁻
13	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.21(s, 3H), 3.44-4.10(m, 8H), 5.39(s, 2H), 6.60(d J = 8.2 Hz, 1H), 7.36(dd, J = 8.4 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.96(s, 1H), 8.02(s, 1H) LC/MS: cond. 2 RT 1.82 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 437 [M+H] ⁺
14	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.69-2.88(m, 2H), 3.99-4.16(m, 2H), 4.90(s, 2H), 5.39(s, 2H), 6.75-6.88(m, 1H), 7.13(d J = 10.2 Hz, 1H), 7.37-7.43(m, 1H), 8.16(s, 1H), 8.31(s, 1H), 11.04(s, 1H) LC/MS: cond. 2 RT 2.41 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 451 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 495 [M+HCO ₂] ⁻
15	LC/MS: cond. 2 RT 2.30 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 499 [M+HCO ₂] ⁻
16	LC/MS: cond. 2 RT 2.25 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 453 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 497 [M+HCO ₂] ⁻
17	LC/MS: cond. 2 RT 2.14 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 456 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 500 [M+HCO ₂] ⁻
18	LC/MS: cond. 2 RT 2.07 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 454 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 498 [M+HCO ₂] ⁻
19	LC/MS: cond. 2 RT 2.33 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 438 [M+H] ⁺
20	LC/MS: cond. 2 RT 2.41 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 457 [M+H] ⁺
21	LC/MS: cond. 2 RT 2.46 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 475 [M+H] ⁺
22	LC/MS: cond. 2 RT 2.33 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 456 [M+H] ⁺
23	LC/MS: cond. 2 RT 2.26 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 443 [M+H] ⁺
24	LC/MS: cond. 2 RT 1.65 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 440 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 484 [M+HCO ₂] ⁻
25	LC/MS: cond. 2 RT 1.93 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 425 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 469 [M+HCO ₂] ⁻
26	LC/MS: cond. 2 RT 2.25 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 475 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 519 [M+HCO ₂] ⁻
27	LC/MS: cond. 2 RT 2.15 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 437 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 481 [M+HCO ₂] ⁻
28	LC/MS: cond. 2 RT 2.06 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 446 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 490 [M+HCO ₂] ⁻
29	LC/MS: cond. 2 RT 2.38 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 500 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 544 [M+HCO ₂] ⁻
30	LC/MS: cond. 2 RT 2.35 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 511 [M+HCO ₂] ⁻

[表7]

Ex	Data
31	LC/MS: cond. 2 RT 1.71 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 450 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 494 [M+HCO ₂] ⁻
32	LC/MS: cond. 2 RT 2.22 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 466 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 510 [M+HCO ₂] ⁻
33	LC/MS: cond. 2 RT 2.45 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
34	LC/MS: cond. 2 RT 2.61 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 474 [M+H] ⁺
35	LC/MS: cond. 2 RT 2.49 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
36	LC/MS: cond. 2 RT 1.87 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 452 [M+H] ⁺
37	LC/MS: cond. 2 RT 2.23 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 439 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 483 [M+HCO ₂] ⁻
38	LC/MS: cond. 2 RT 1.87 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 439 [M+H] ⁺
39	LC/MS: cond. 2 RT 2.12 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 423 [M+H] ⁺
40	LC/MS: cond. 2 RT 2.44 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 442 [M+H] ⁺
41	LC/MS: cond. 2 RT 2.59 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 456 [M+H] ⁺
42	LC/MS: cond. 2 RT 2.50 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 437 [M+H] ⁺
43	LC/MS: cond. 2 RT 2.24 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 488 [M+H] ⁺
44	LC/MS: cond. 2 RT 2.47 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 462 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 506 [M+HCO ₂] ⁻
45	LC/MS: cond. 2 RT 2.22 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 468 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 512 [M+HCO ₂] ⁻
46	LC/MS: cond. 2 RT 2.05 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 437 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 481 [M+HCO ₂] ⁻
47	LC/MS: cond. 2 RT 1.86 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 403 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 447 [M+HCO ₂] ⁻
48	LC/MS: cond. 2 RT 2.41 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 441 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 485 [M+HCO ₂] ⁻
49	LC/MS: cond. 2 RT 2.23 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 487 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 531 [M+HCO ₂] ⁻
50	LC/MS: cond. 2 RT 1.95 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 426 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 470 [M+HCO ₂] ⁻
51	LC/MS: cond. 2 RT 2.26 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 528 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 572 [M+HCO ₂] ⁻
52	LC/MS: cond. 2 RT 2.37 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 511 [M+HCO ₂] ⁻
53	LC/MS: cond. 2 RT 2.62 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 461 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 505 [M+HCO ₂] ⁻
54	LC/MS: cond. 2 RT 2.39 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 487 [M+H] ⁺
55	LC/MS: cond. 2 RT 2.08 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 476 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 520 [M+HCO ₂] ⁻

以下に、本発明化合物の薬理的解析について記載する。

1. カルシウム流入阻害アッセイ

ヒトT型カルシウムチャネル (Cav3.2) 発現HEK293細胞は米国バージニア大学エドワードペレッツレイ教授から導入した。カルシウム感受性蛍光色素はFLIPR Calcium 4 Assay Kit (モレキュラーデバイス社) を使用した。I型コラーゲンをコーティングした黒色・底部透明96ウェルプレートに、ヒトT型カルシウムチャネル (Cav3.2) 発現HEK293細胞を播種し、一晩培養後、培地を除去し、カルシウム感受性蛍光色素溶液を添加し37℃、5%二酸化炭素下で30分間インキュベーションした。これに化合物希釈溶液を添加後、さらに37℃、5%二酸化炭素下で30分間インキュベーションした。フレックスステーション3 (モレキュラーデバイス社) により底部より蛍光を連続的に測定しながら、カルシウム溶液を添加し、その刺激により生じたカルシウム流入による蛍光上昇を70秒間測定した。ベースラインからの蛍光上昇値から阻害百分率を算出し、さらに化合物濃度の対数値と阻害活性をプロットすることでIC₅₀値を算出した。

合成例化合物IC₅₀値はすべて10μM以下を示した。

(表8) に、合成例化合物のT型カルシウムチャネル阻害濃度の結果を示す。

[0296]

[表8]

(表 8)

合成例 番号	IC ₅₀ (μM)
1	0.22
2	0.038
3	0.20
4	0.035
5	0.027
6	0.024
7	0.0060
8	0.21
9	0.017
10	0.49
11	0.030
12	0.026
13	6.1
14	0.039
15	0.0010
16	0.18
17	0.20
18	2.9
19	2.2
20	0.19
21	0.23
22	0.12
23	0.67
24	4.9
25	1.8
26	0.064
27	0.13
28	0.094
29	0.012
30	0.072

[表9]

(表 8 続き)

合成例 番号	IC ₅₀ (μM)
3 1	0 . 1 2
3 2	0 . 0 4 8
3 3	0 . 0 3 2
3 4	0 . 0 6 1
3 5	0 . 0 3 1
3 6	0 . 0 0 3 4
3 7	0 . 0 0 4 8
3 8	0 . 1 8
3 9	1 . 3
4 0	0 . 0 6 9
4 1	0 . 0 2 9
4 2	0 . 6 0
4 3	0 . 0 5 4
4 4	0 . 5 7
4 5	0 . 1 3
4 6	0 . 1 1
4 7	2 . 6
4 8	0 . 0 0 6 4
4 9	0 . 0 2 5
5 0	0 . 0 6 2
5 1	0 . 0 0 5 6
5 2	0 . 0 0 7 9
5 3	0 . 1 7
5 4	0 . 0 0 3 1
5 5	1 . 0

[0297] 製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式 (1) で表される化合物	1 0 m g
	乳糖	7 0 0 m g
	コーンスターチ	2 7 4 m g
	H P C - L	1 6 m g

計	1 0 0 0 m g
---	-------------

式 (1) で表される化合物と乳糖を 6 0 メッシュのふるいに通す。コーン

スターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）水溶液を添加し、練合、造粒（押し出し造粒 孔径0.5～1mm）した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい（12/60メッシュ）で篩過し顆粒剤を得る。

[0298] 製剤例2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分	式（1）で表される化合物	10mg
	乳糖	79mg
	コーンスターチ	10mg
	ステアリン酸マグネシウム	1mg

計		100mg
---	--	-------

式（1）で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムをV型混合機にて混合する。10倍散100mgを5号硬ゼラチンカプセルに充填する。

[0299] 製剤例3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式（1）で表される化合物	15mg
	乳糖	90mg
	コーンスターチ	42mg
	HPC-L	3mg

計		150mg
---	--	-------

式（1）で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）水溶液を

添加し、練合、造粒した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい（12／60メッシュ）で篩過し整粒し、その150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。

[0300] 製剤例4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式（1）で表される化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微結晶セルロース	30mg
	ステアリン酸マグネシウム	5mg
	CMC-Na	15mg

計 150mg

式（1）で表される化合物と乳糖と微結晶セルロース、CMC-Na（カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩）を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウムを添加し、製剤用混合末を得る。本混合末を直打し150mgの錠剤を得る。

[0301] 製剤例5

静脈用製剤は次のように製造する。

式（1）で表される化合物	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000mL

上記成分の溶液は通常、1分間に1mLの速度で患者に静脈内投与される。

産業上の利用可能性

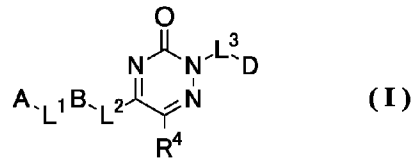
[0302] 本発明化合物は、優れたT型カルシウムチャネル阻害活性を有し、特に神経障害性、炎症性、癌性、及び内臓痛を含めた慢性及び急性疼痛の原因疾患である糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、幻肢痛、術後痛、断端痛、外傷性神経障害、手根管症候群、神経叢ニューロパチー、舌咽神経痛、喉頭神経痛、片頭痛、線維筋痛症、関節リウマチ、多発性硬化症、H

IV、単純ヘルペス、梅毒、癌性ニューロパチー、多発性ニューロパチー、カウザルギー、腰背部痛、複合性局所疼痛症候群（CRPS）、視床痛、変形性関節症、脊髄損傷及び脳卒中での疼痛の予防又は治療に有用な化合物を提供することができる。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



[式中、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、スルホ基、テトラゾリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基又はジ C_{1-6} アルキルアミノ基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基は無置換であるか、又は置換基群 V^8 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）を意味し、

L^1 及び L^2 は、それぞれ独立して単結合、 NR^2 、O、S、SO、 SO_2 又は C_{1-6} アルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^8 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、O、S、 SO_2 、 $C=O$ 、 $C=S$ 又は NR^3 で置き換えられていてもよい。）を意味し、

Bは、3-13員ヘテロシクリレン基（該3-13員ヘテロシクリレン基は無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、さらに該3-13員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）を意味し、

Aは、水素原子、 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{3-11} シクロアルケ

ニル基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{3-11} シクロアルケニル基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）を意味し、

L^3 は、 C_{1-6} アルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^8 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-6} アルキレン基の1つのメチレン基は $C=O$ 又は $C=S$ によって置き換えられていてもよい。）を意味し、

D は、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）を意味し、

R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^8 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）を意味し、

置換基群 V^6 は、置換基群 V^8 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル

基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^8 は、置換基群 V^a を構成する各置換基、 C_{1-10} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（該 C_{1-10} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、 C_{6-14} アリールオキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基（該

C₃₋₆シクロアルコキシ基、C₆₋₁₄アリアルオキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-13員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリアル基及び5-10員ヘテロアリアル基は、無置換であるか、又は置換基群V²から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群V^aは、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味し、

置換基群V¹は、置換基群V^aを構成する各置換基、C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、C₆₋₁₄アリアルカルボニル基、C₆₋₁₄アリアルカルボニルオキシ基(該C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、C₆₋₁₄アリアルカルボニル基及びC₆₋₁₄アリアルカルボニルオキシ基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基

、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基(該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基(該 C_{1-6} アルキル

基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味する。]

で表される化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項2] L^3 が、 C_{1-3} アルキレン基である請求項1に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項3] L^3 が、メチレン基である請求項2に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項4] R^4 が水素原子である請求項1乃至3のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項5] L^1 及び L^2 が単結合であり、
 B が、3-13員ヘテロシクリレン基（該3-13員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は、置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、さらに該3-13員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）であり、

置換基群 V^5 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）
、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^2 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^1 は、置換基群 V^a を構成する各置換基、 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、C₆₋₁₄アリールカルボニル基、C₆₋₁₄アリールカルボニルオキシ基（該C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、C₆₋₁₄アリールカルボニル基及びC₆₋₁₄アリールカルボニルオキシ基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基及びC₁₋₆アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、3-13員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員ヘテロアリール基（該C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、3-13員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノ

イル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基(該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味する

請求項1乃至4のいずれか一項に記載の記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項6]

Bが、4-7員ヘテロシクリレン基(該4-7員ヘテロシクリレン

基は、無置換であるか、又は、置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、さらに該4-7員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。)であり、

置換基群 V^3 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基により構成される置換基群を意味する請求項5に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項7]

Bが、6員ヘテロシクリレン基(該6員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は、水酸基、ハロゲン原子及びアミノ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である請求項6に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項8]

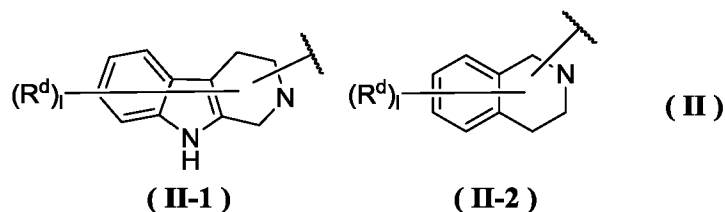
Aが水素原子であり、

Bが、テトラヒドロイソキノリン-ジイル基又はテトラヒドロカルボリン-ジイル基(該テトラヒドロイソキノリン-ジイル基及びテトラヒドロカルボリン-ジイル基は無置換であるか、又は、置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、さらに該テトラヒドロイソキノリン-ジイル基及びテトラヒドロカルボリン-ジイル基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。)であり、

置換基群 V^3 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基及び C_{1-6} アルキルス

ルホニルアミノ基により構成される置換基群を意味する請求項5に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項9] A-L¹-Bが、式(II-1)又は(II-2)の構造の何れか[化2]



(式中、 l は1乃至3であり、 R^d はテトラヒドロカルボリン環又はテトラヒドロイソキノリン環上の任意の位置で置換しても良く、 R^d は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基を意味し、 l が2又は3のとき、 R^d は同一であっても異なってもよい。)である請求項8に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項10] Aが、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)であり、

置換基群 V^5 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アル

キニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。) 、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基(該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^2 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^1 は、置換基群 V^a を構成する各置換基、 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{6-14} アリールカルボニル基、 C_{6-14} アリールカルボニルオキシ基(該 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコ

キシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{6-14} アリールカルボニル基及び C_{6-14} アリールカルボニルオキシ基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基(該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独

に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基(該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味する請求項1乃至7のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項11]

Aが、フェニル基又は5-6員ヘテロアリール基(該フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)であり、

置換基群 V^4 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキ

ル基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基及び C_{3-6} シクロアルキルチオ基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基及び C_{3-6} シクロアルキルチオ基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基（該3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又はカルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味する請求項10に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項12]

Aがフェニル基（該フェニル基はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} ハロアルコキシ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である請求項11に記載の化合

物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項13]

Aがチエニル基、ピリジル基、ピラゾリル基又はフラニル基（該チエニル基、ピリジル基、ピラゾリル基及びフラニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} ハロアルコキシ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である請求項11に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項14]

Aがチエニル基又はピリジル基（該チエニル基及びピリジル基はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} ハロアルコキシ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である請求項11に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項15]

Dが、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）であり、

置換基群 V^5 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルキル

スルホニルオキシ基は、無置換であるか、又は置換基群V¹から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。) 、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基(該C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群V²から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群V¹は、置換基群V^aを構成する各置換基、C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、C₆₋₁₄アリールカルボニル基、C₆₋₁₄アリールカルボニルオキシ基(該C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、C₆₋₁₄アリールカルボニル基及びC₆₋₁₄アリールカルボニルオキシ基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原

子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基(該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル

基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味する請求項1乃至14のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項16]

Dが、フェニル基（該フェニル基は無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）であり、

置換基群 V^4 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基及び C_{3-6} シクロアルキルチオ基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルア

ミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基及び C_{3-6} シクロアルキルチオ基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該3-13員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又はカルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味する請求項15に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項17]

Dがフェニル基（該フェニル基はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基（該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基は無置換であるか、又はハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基及びフェニル基（該フェニル基は無置換であるか、又は1つ以上のハロゲン原子で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である請求項16に記載の化合物

、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項18]

Dが5-6員ヘテロアリール基（5-6員ヘテロアリール基は無置換であるか、又は置換基群V⁴より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）であり、

置換基群V⁴は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基及びC₃₋₆シクロアルキルチオ基（該C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基及びC₃₋₆シクロアルキルチオ基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、3-13員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員ヘテロアリール基（該3-13員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又はカルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基及びC₁₋₆アルキルスルホニル

基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。) により構成される置換基群を意味する請求項15に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項19]

Dが5-6員ヘテロアリール基(該5-6員ヘテロアリール基は無置換であるか、又はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基(該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} ハロアルコキシ基は無置換であるか、又はニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基及び C_{6-14} アリール基(該 C_{6-14} アリール基は無置換であるか、又は1つ以上のハロゲン原子で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(該 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基は無置換であるか、又はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-3} ハロアルコキシ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。) である請求項18に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項20]

Dがチエニル基又はチアゾリル基(該チエニル基及びチアゾリル基はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} ハロアルコキシ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。) である請求項19に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

- [請求項21] 請求項1乃至20の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するT型カルシウムチャンネル阻害剤。
- [請求項22] 請求項21に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を有効成分として含有するT型カルシウムチャンネル阻害作用が有効な疾患の予防、治療及び／又は改善薬。
- [請求項23] 請求項21に記載のT型カルシウムチャンネル阻害剤を有効成分として含有する神経障害性疼痛治療薬。
- [請求項24] 請求項1乃至20の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/083427

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet.</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>											
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See extra sheet.</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2015 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)</p>											
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%; padding: 5px;">Category*</th> <th style="width:70%; padding: 5px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width:20%; padding: 5px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">WO 2013/147183 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 03 October 2013 (03.10.2013), entire text & AU 2013241050 A & TW 201350471 A</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-24</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">JP 59-199682 A (Pierre Fabre S.A.), 12 November 1984 (12.11.1984), claims & US 4511566 A & EP 123605 A1 & DE 3461187 D & FR 2544313 A & AT 23330 E & AU 2670284 A & ES 531447 A & CA 1209145 A & ZA 8402769 A & AT 23330 T & AU 565187 B</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-24</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	WO 2013/147183 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 03 October 2013 (03.10.2013), entire text & AU 2013241050 A & TW 201350471 A	1-24	A	JP 59-199682 A (Pierre Fabre S.A.), 12 November 1984 (12.11.1984), claims & US 4511566 A & EP 123605 A1 & DE 3461187 D & FR 2544313 A & AT 23330 E & AU 2670284 A & ES 531447 A & CA 1209145 A & ZA 8402769 A & AT 23330 T & AU 565187 B	1-24
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
A	WO 2013/147183 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 03 October 2013 (03.10.2013), entire text & AU 2013241050 A & TW 201350471 A	1-24									
A	JP 59-199682 A (Pierre Fabre S.A.), 12 November 1984 (12.11.1984), claims & US 4511566 A & EP 123605 A1 & DE 3461187 D & FR 2544313 A & AT 23330 E & AU 2670284 A & ES 531447 A & CA 1209145 A & ZA 8402769 A & AT 23330 T & AU 565187 B	1-24									
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>											
<table style="width:100%; border: none;"> <tr> <td style="width:50%; border: none; vertical-align: top;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width:50%; border: none; vertical-align: top;"> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>							
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>										
<p>Date of the actual completion of the international search 13 February 2015 (13.02.15)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 24 February 2015 (24.02.15)</p>									
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan</p>		<p>Authorized officer</p> <p>Telephone No.</p>									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/083427

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>JP 53-127488 A (Pierre Fabre S.A.), 07 November 1978 (07.11.1978), claims; example 5</p> <p>& US 4167566 A & US 4188387 A & GB 1565767 A & DE 2810052 A & FR 2383176 A & FR 2417508 A & BE 864485 A & BE 864485 A1 & CH 629194 A & NL 7802514 A & ES 467648 A & CA 1103669 A</p>	1-24
A	<p>WO 2010/077275 A1 (ARENA PHARMACEUTICALS, INC.), 08 July 2010 (08.07.2010), claims 1 to 50</p> <p>& US 2011/0245251 A1 & EP 2370413 A1</p>	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/083427

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D253/06(2006.01)i, A61K31/53(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P7/00(2006.01)i, A61P9/06(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P9/12(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,
A61P15/08(2006.01)i, A61P15/10(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i,
A61P17/04(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,
A61P25/08(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i,
A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P25/36(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D405/14(2006.01)i, C07D409/06(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i, C07D417/06(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i,
C07D471/04(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D253/06, A61K31/53, A61P3/10, A61P7/00, A61P9/06, A61P9/10, A61P9/12,
A61P13/10, A61P13/12, A61P15/08, A61P15/10, A61P17/00, A61P17/04,
A61P25/00, A61P25/04, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/18, A61P25/22,
A61P25/24, A61P25/28, A61P25/36, A61P27/02, A61P35/00, A61P37/08,
A61P43/00, C07D401/14, C07D405/14, C07D409/06, C07D409/14, C07D413/14,
C07D417/06, C07D417/14, C07D471/04

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2015年 日本国実用新案登録公報 1996-2015年 日本国登録実用新案公報 1994-2015年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2013/147183 A1 (日産化学工業株式会社) 2013. 10. 03, 全文 & AU 2013241050 A & TW 201350471 A	1-24
A	JP 59-199682 A (ピエール・フアール・ソシエテ・アノニム) 1984. 11. 12, 特許請求の範囲 & US 4511566 A & EP 123605 A1 & DE 3461187 D & FR 2544313 A & AT 23330 E & AU 2670284 A & ES 531447 A & CA 1209145 A & ZA 8402769 A & AT 23330 T & AU 565187 B	1-24
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 13. 02. 2015	国際調査報告の発送日 24. 02. 2015	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 早乙女 智美 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 3759

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 53-127488 A (ピエール・フアール・ソシエテ・アノニム) 1978. 11. 07, 特許請求の範囲、例 5 & US 4167566 A & US 4188387 A & GB 1565767 A & DE 2810052 A & FR 2383176 A & FR 2417508 A & BE 864485 A & BE 864485 A1 & CH 629194 A & NL 7802514 A & ES 467648 A & CA 1103669 A	1-24
A	WO 2010/077275 A1 (ARENA PHARMACEUTICALS, INC.) 2010. 07. 08, Claims 1-50 & US 2011/0245251 A1 & EP 2370413 A1	1-24

発明の属する分野の分類

C07D253/06(2006.01)i, A61K31/53(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P7/00(2006.01)i,
A61P9/06(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i,
A61P13/12(2006.01)i, A61P15/08(2006.01)i, A61P15/10(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i,
A61P17/04(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i,
A61P25/14(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P25/36(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D405/14(2006.01)i, C07D409/06(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i, C07D417/06(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i,
C07D471/04(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D253/06, A61K31/53, A61P3/10, A61P7/00, A61P9/06, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/10, A61P13/12, A61P15/08, A61P15/10, A61P17/00, A61P17/04, A61P25/00, A61P25/04, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/18, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/36, A61P27/02, A61P35/00, A61P37/08, A61P43/00, C07D401/14, C07D405/14, C07D409/06, C07D409/14, C07D413/14, C07D417/06, C07D417/14, C07D471/04