

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年3月25日(2021.3.25)

【公表番号】特表2020-507606(P2020-507606A)

【公表日】令和2年3月12日(2020.3.12)

【年通号数】公開・登録公報2020-010

【出願番号】特願2019-543998(P2019-543998)

【国際特許分類】

C 07 D 235/14 (2006.01)
 A 61 P 35/00 (2006.01)
 A 61 P 43/00 (2006.01)
 C 07 D 413/12 (2006.01)
 A 61 K 31/5377 (2006.01)
 A 61 K 31/4184 (2006.01)
 C 07 D 403/12 (2006.01)
 C 07 D 405/12 (2006.01)

【F I】

C 07 D 235/14 C S P
 A 61 P 35/00
 A 61 P 43/00 1 1 1
 C 07 D 413/12
 A 61 K 31/5377
 A 61 K 31/4184
 C 07 D 403/12
 C 07 D 405/12

【手続補正書】

【提出日】令和3年2月15日(2021.2.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

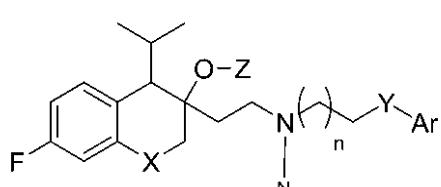
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物：

【化1】



I

またはその薬学的に許容される塩 [式中、

X は、O または CH₂ であり；

Y は、CR¹R²、NR³、C(=O)、C(=O)NH または NH(C=O) であり

;

Z は、 C (= O) OR^Z 1 または C (= O) NR^Z 2 R^Z 3 であり；

n は、 0 、 1 、 2 または 3 であり；

R^N は、 H または置換されていてもよい C_{1 ~ 4} アルキルであり；

R¹ は、 H もしくは置換されていてもよい C_{1 ~ 4} アルキルであり；

R² は、 H もしくは置換されていてもよい C_{1 ~ 4} アルキルであるか；または

R¹ および R² は、組み合わされて、置換されていてもよい 3 ~ 6 員のシクロアルキル環をそれらが結合する炭素原子と一緒に形成する C_{2 ~ 4} アルキレン基を形成し；

R³ は、 H または置換されていてもよい C_{1 ~ 4} アルキルであり；

R^Z 1 は、置換されていてもよい C_{1 ~ 4} アルキルであり；

R^Z 2 は、 H もしくは置換されていてもよい C_{1 ~ 4} アルキルであり；

R^Z 3 は、 H もしくは置換されていてもよい C_{1 ~ 4} アルキルであるか；または

R^Z 2 および R^Z 3 は、それらが結合する窒素原子と組み合わされて、置換されていてもよい 4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ar は、置換されていてもよい C_{6 ~ 10} アリールまたは置換されていてもよい 5 ~ 10 員のヘテロアリールであり；

ここで、それぞれの置換された C_{1 ~ 4} アルキルは、ハロ、 C_{1 ~ 4} アルキル、 C_{2 ~ 4} アルケニル、 C_{2 ~ 4} アルキニル、 C_{1 ~ 4} ハロアルキル、 C_{1 ~ 4} アルコキシ、 OH 、 CN 、 NO₂ 、アミノ、 C_{1 ~ 4} アルキルアミノ、ジ(C_{1 ~ 4} アルキル)アミノ、オキソ、置換されていてもよい C_{3 ~ 10} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{6 ~ 10} アリール、置換されていてもよい 4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい 5 ~ 10 員のヘテロアリールからそれぞれ独立して選択される、 1 、 2 、 3 、 4 または 5 個の置換基によって置換され；

それぞれの置換されたシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、ハロ、 C_{1 ~ 4} アルキル、 C_{2 ~ 4} アルケニル、 C_{2 ~ 4} アルキニル、 C_{1 ~ 4} ハロアルキル、 C_{1 ~ 4} アルコキシ、 OH 、 CN 、 NO₂ 、アミノ、 C_{1 ~ 4} アルキルアミノ、ジ(C_{1 ~ 4} アルキル)アミノおよびオキソからそれぞれ独立して選択される、 1 、 2 、 3 、 4 または 5 個の置換基によって置換され；

それぞれの置換されたアリールおよびヘテロアリールは、ハロ、 C_{1 ~ 4} アルキル、 C_{2 ~ 4} アルケニル、 C_{2 ~ 4} アルキニル、 C_{1 ~ 4} ハロアルキル、 C_{1 ~ 4} アルコキシ、 OH 、 CN 、 NO₂ 、アミノ、 C_{1 ~ 4} アルキルアミノおよびジ(C_{1 ~ 4} アルキル)アミノからそれぞれ独立して選択される、 1 、 2 、 3 、 4 または 5 個の置換基によって置換される]。

【請求項 2】

Y が、 CR¹ R² である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^N が、置換されていてもよい C_{1 ~ 4} アルキルであり、該置換されていてもよい C_{1 ~ 4} アルキルが、メチルまたはエチルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R¹ および R² が、それぞれ H である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R¹ および R² が、それぞれ置換されていてもよい C_{1 ~ 4} アルキルであり、該置換されていてもよい C_{1 ~ 4} アルキルが、メチルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R¹ および R² が、組み合わされて、置換されていてもよい 3 ~ 6 員のシクロアルキル環をそれらが結合する炭素原子と一緒に形成する C_{2 ~ 4} アルキレン基を形成し、該置換されていてもよい 3 ~ 6 員のシクロアルキル環が、無置換のシクロプロピル環である、請

求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R³ が、置換されていてもよい C₁ ~ ₄ アルキルであり、該置換されていてもよい C₁ ~ ₄ アルキルが、無置換の C₁ ~ ₄ アルキルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

Z が、C(=O)OR^{Z1} であり、R^{Z1} が、メチルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

Z が、C(=O)NR^{Z2}R^{Z3} であり、ここで、R^{Z2} が、メチルであり、R^{Z3} が、メチル、N,N-ジメチルアミノエチル、N,N-ジエチルアミノエチル、メトキシエチル、ピロリジニルエチル、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル、2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル、2-メトキシエチルまたは 2-(ピロリジン-1-イル)エチルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^{Z2} および R^{Z3} が、それらが結合する窒素原子と組み合わされて、置換されていてもよい 4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、該置換されていてもよい 4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル環が、モルホリニル環である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

Ar が、置換されていてもよい C₆ ~ ₁₀ アリールであり、該置換されていてもよい C₆ ~ ₁₀ アリールが、フェニルまたはナフチルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

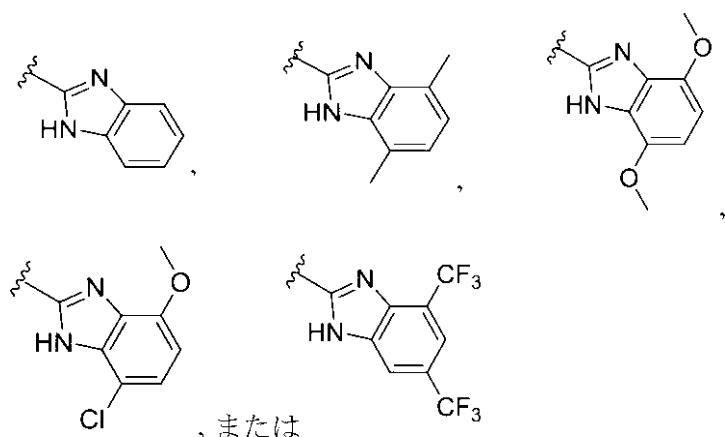
【請求項 12】

Ar が、置換されていてもよい 5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、該置換されていてもよい 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、クロロ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから独立して選択される、1、2、3 または 4 個の基によって置換される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

Ar が、

【化 2】



である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

X が、O または CH₂ であり；

Y が、CR¹R² であり；

Z が、 $C(=O)OR^{Z-1}$ または $C(=O)NR^{Z-2}R^{Z-3}$ であり；
 R^N が、 無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^1 が、 H もしくは無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^2 が、 H もしくは無置換の C_{1-4} アルキルであるか；または
 R^1 および R^2 が、 組み合わされて、 置換されていてもよい 3 ~ 6 員のシクロアルキル環をそれらが結合する炭素原子と一緒に形成する C_{2-4} アルキレン基を形成し；
 n が、 0、 1、 2 または 3 であり；
 R^{Z-1} が、 無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^{Z-2} が、 H もしくは無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^{Z-3} が、 置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであるか；または
 R^{Z-2} および R^{Z-3} が、 それらが結合する窒素原子と一緒に形成する、 置換されていてもよい 4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
 A_r が、 置換されていてもよいフェニル、 置換されていてもよいナフチルまたは置換されていてもよい 5 ~ 10 員のヘテロアリールである、
 請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

X が、 O または CH_2 であり；
 Y が、 CR^1R^2 であり；
 Z が、 $C(=O)OR^{Z-1}$ または $C(=O)NR^{Z-2}R^{Z-3}$ であり；
 R^N が、 無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^1 が、 H もしくは無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^2 が、 H もしくは無置換の C_{1-4} アルキルであるか；または
 R^1 および R^2 が、 組み合わされて、 置換されていてもよい 3 ~ 6 員のシクロアルキル環をそれらが結合する炭素原子と一緒に形成する C_{2-4} アルキレン基を形成し；
 n が、 1 であり；
 R^{Z-1} が、 無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^{Z-2} が、 H もしくは無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^{Z-3} が、 アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルコキシおよび 4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルから独立して選択される、 1、 2 もしくは 3 個の基によって置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであるか；または
 R^{Z-2} および R^{Z-3} が、 それらが結合する窒素原子と一緒に形成する、 置換されていてもよい 4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
 A_r が、 置換されていてもよい 5 ~ 10 員のヘテロアリールである、
 請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

X が、 O または CH_2 であり；
 Y が、 CR^1R^2 であり；
 Z が、 $C(=O)OR^{Z-1}$ または $C(=O)NR^{Z-2}R^{Z-3}$ であり；
 R^N が、 無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^1 が、 H もしくはメチルであり；
 R^2 が、 H もしくはメチルであるか；または
 R^1 および R^2 が、 組み合わされて、 シクロプロピル環をそれらが結合する炭素原子と一緒に形成するエチレン基を形成し；
 n が、 1 であり；
 R^{Z-1} が、 無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^{Z-2} が、 H もしくは無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^{Z-3} が、 アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルコキシおよび 4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルから独立して選択される、 1、 2 もしくは 3 個の基によって置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであるか；または
 R^{Z-2} および R^{Z-3} が、 それらが結合する窒素原子と一緒に形成する、 置換されていてもよい 4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
 A_r が、 置換されていてもよい 5 ~ 10 員のヘテロアリールである、
 請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

もよい4～6員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

Arが、ハロ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}ハロアルキルおよびC_{1～4}アルコキシから独立して選択される、1、2、3または4個の基によって置換されていてもよい、5～10員のヘテロアリールである。

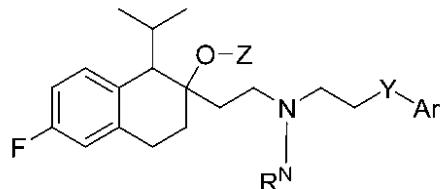
請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

前記式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が、

式I Iの化合物：

【化3】



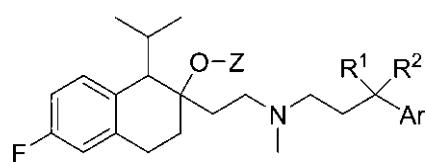
II

¶

またはその薬学的に許容される塩；

式I I Iの化合物：

【化4】

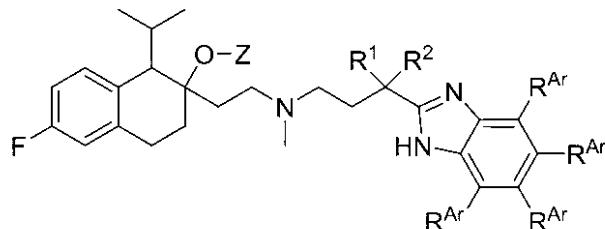


III

またはその薬学的に許容される塩；

式I Vの化合物：

【化5】

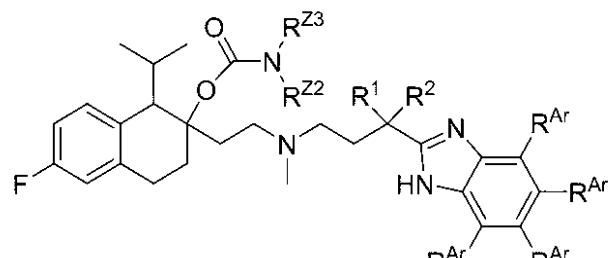


IV

またはその薬学的に許容される塩[式中、それぞれのR^Arは、H、ハロ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}ハロアルキルおよびC_{1～4}アルコキシから独立して選択される]；

式Vの化合物：

【化6】

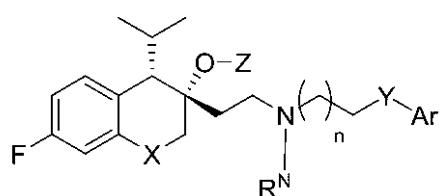


V

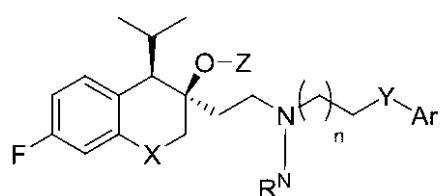
またはその薬学的に許容される塩 [式中、それぞれの R^{Ar} は、H、ハロ、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキルおよびC₁ ~ 4 アルコキシから独立して選択される] ; または

式 I - a、I - b、II - a、II - b、III - a、III - b、IV - a、IV - b、V - a または V - b の化合物 :

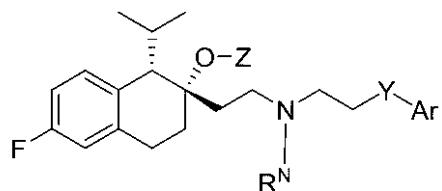
【化 7】



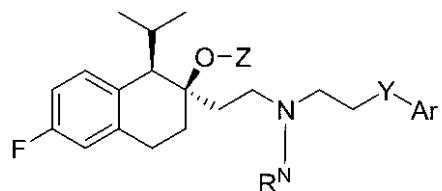
I-a



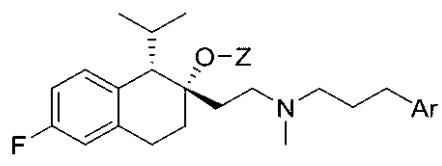
I-b



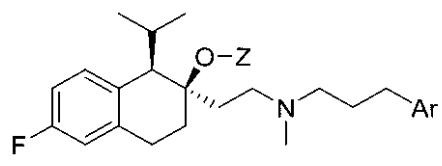
III-a



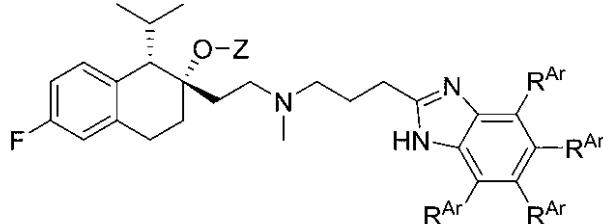
III-b



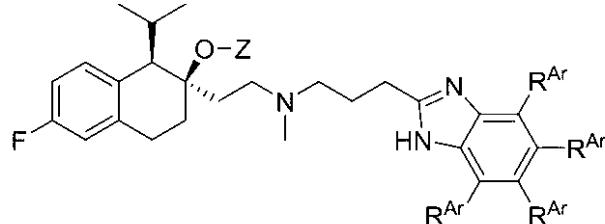
III-a



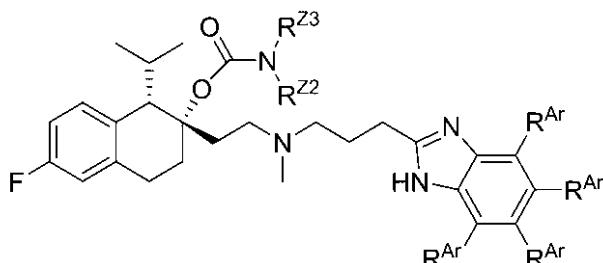
III-b



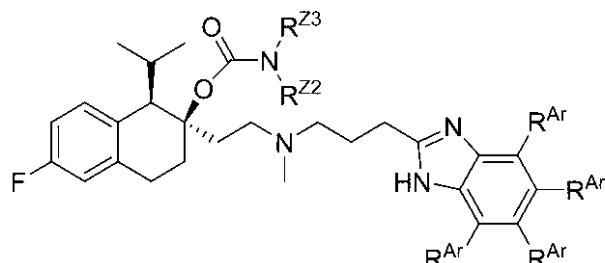
IV-a



IV-b



V-a



V-b

またはその薬学的に許容される塩 [式中、それぞれの R^A は、H、ハロ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}ハロアルキルおよびC_{1～4}アルコキシから独立して選択される]

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

前記化合物が、

2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルバメート；

2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルボネート；

2-(2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカ

カルバメート

2-(2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバメート；

2-(2-((3-(4,7-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルバメート；

2-(2-((3-(4,7-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-メトキシエチル)カルバメート；

2-(2-((3-(7-クロロ-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルジメチルカルバメート；

2-(2-((3-(4,6-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート；

2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート；

2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルバメート；

2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバメート；

2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-メトキシエチル)カルバメート；

2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)カルバメート；

2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-(ジエチルアミノ)エチル)カルバメート；

2-(2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート；

2-(2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルジメチルカルバメート；

2-(2-((4-((2-アミノ-3,6-ジメチルフェニル)アミノ)-4-オキソブチル)(エチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート；

2-(2-((2-(1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロピル)エチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート；

3-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-7-フルオロ-4-イソプロピルクロマン-3-イルメチルカルバメート；

3-(2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-7-フルオロ-4-イソプロピルクロマン-3-イルメチルカルバメート；

(1S,2S)-2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルバメート；

(1S,2S)-2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルボネート；

(1S,2S)-2-((3-((4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルバメート；

(1S,2S)-2-((3-((4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバメート；

(1S,2S)-2-((3-(4,7-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルバメート；

(1S,2S)-2-((3-(4,7-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-メトキシエチル)カルバメート;

(1S,2S)-2-((3-((7-クロロ-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルジメチルカルバメート;

(1S,2S)-2-((3-((4,6-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート；

(1S,2S)-2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート；

(1S,2S)-2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルバメート；

(1S,2S)-2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバメート;

(1S,2S)-2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-メトキシエチル)カルバメート;

(1S,2S)-2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-(ビロリジン-1-イル)エチル)カルバメート;

(1S,2S)-2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-(ジエチルアミノ)エチル)カルバメート;

(1S,2S)-2-((3-((4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イ ルモルホリン-4-カルボキシレート;

(1S,2S)-2-((3-((4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イリジメチルカルバメート；

(1R,2R)-2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イ

ルモルホリン-4-カルボキシレート；

(1S,2S)-2-((4-((2-アミノ-3,6-ジメチルフェニル)アミノ)-4-オキソブチル)(エチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート；

(1S,2S)-2-((2-((1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロピル)エチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート；

(3S,4S)-3-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-7-フルオロ-4-イソプロピルクロマン-3-イルメチルカルバメート；

(3R,4S)-3-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-7-フルオロ-4-イソプロピルクロマン-3-イルメチルカルバメート；

(3S,4S)-3-((2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-7-フルオロ-4-イソプロピルクロマン-3-イルメチルカルバメート; お

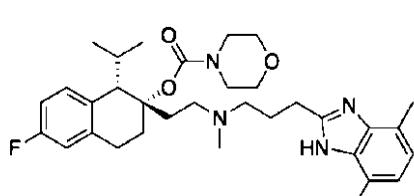
よび
(3R,4S)-3-((2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチ

ル)アミノ)エチル)-7-フルオロ-4-イソブロピルクロマン-3-イルメチルカルバ

から選択される

請求項 1 9

以下の



を有する化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 21】

(a) 対象における電位開口型カルシウムチャネルの1つもしくは複数のアイソフォームの活性と関連するか、または電位開口型カルシウムチャネルの1つもしくは複数のアイソフォームの活性を阻害することが有益であるか、または

(b) 対象におけるT型カルシウムチャネルの1つもしくは複数のアイソフォームの活性と関連するか、またはT型カルシウムチャネルの1つもしくは複数のアイソフォームの活性を阻害することが有益である。

請求項 20 に記載の医薬組成物

【請求項 22】

前記疾患または障害が、運動障害、発作性障害、てんかん、ジスキネジアおよびジストニアからなる群から選択される。請求項21に記載の医薬組成物。

【 請求項 2 3 】

(a) 対象における電位開口型カルシウムチャネルの1つもしくは複数のアイソフォームの活性と関連するか、または電位開口型カルシウムチャネルの1つもしくは複数のアイソフォームの活性を阻害することが有益であるか、または

(b) 対象におけるT型カルシウムチャネルの1つもしくは複数のアイソフォームの活性と関連するか、またはT型カルシウムチャネルの1つもしくは複数のアイソフォームの活性を阻害することが有益である。

疾患または障害を処置するための医薬の調製のための、請求項1～19のいずれか一項に

記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 24】

前記疾患または障害が、運動障害、発作性障害、てんかん、ジスキネジアおよびジストニアからなる群から選択される、請求項 23 に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0360

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0360】

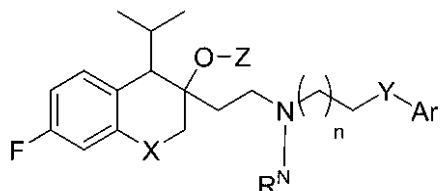
限定されるものではないが、本出願において引用された、すべての特許、特許出願および刊行物を含む、本明細書に引用されたそれぞれの参考文献は、その全体が、参照によって、本明細書に組み込まれる。

本発明は、以下の態様を包含し得る。

[1]

式 I の化合物：

【化73】



I

またはその薬学的に許容される塩 [式中、

X は、O または CH₂ であり；

Y は、CR¹R²、NR³、C(=O)、C(=O)NH または NH(C=O) であり；

Z は、C(=O)OR^Z¹ または C(=O)NR^Z²R^Z³ であり；

n は、0、1、2 または 3 であり；

R^N は、H または置換されていてもよいC₁~₄アルキルであり；

R¹ は、H もしくは置換されていてもよいC₁~₄アルキルであり；

R² は、H もしくは置換されていてもよいC₁~₄アルキルであるか；または

R¹ および R² は、組み合わされて、置換されていてもよい3~6員のシクロアルキル環をそれらが結合する炭素原子と一緒に形成するC₂~₄アルキレン基を形成し；

R³ は、H または置換されていてもよいC₁~₄アルキルであり；

R^Z¹ は、置換されていてもよいC₁~₄アルキルであり；

R^Z² は、H もしくは置換されていてもよいC₁~₄アルキルであり；

R^Z³ は、H もしくは置換されていてもよいC₁~₄アルキルであるか；または

R^Z² および R^Z³ は、それらが結合する窒素原子と組み合わされて、置換されていてもよい4~6員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ar は、置換されていてもよいC₆~₁₀アリールまたは置換されていてもよい5~10員のヘテロアリールであり；

ここで、それぞれの置換されたC₁~₄アルキルは、ハロ、C₁~₄アルキル、C₂~₄アルケニル、C₂~₄アルキニル、C₁~₄ハロアルキル、C₁~₄アルコキシ、OH、CN、NO₂、アミノ、C₁~₄アルキルアミノ、ジ(C₁~₄アルキル)アミノ、オ

キソ、置換されていてもよい $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{6\sim10}$ アリール、置換されていてもよい 4~10 員のヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい 5~10 員のヘテロアリールからそれぞれ独立して選択される、1、2、3、4 または 5 個の置換基によって置換され；

それぞれの置換されたシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、ハロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim4}$ アルケニル、 $C_{2\sim4}$ アルキニル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、OH、CN、NO₂、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim4}$ アルキル)アミノおよびオキソからそれぞれ独立して選択される、1、2、3、4 または 5 個の置換基によって置換され；

それぞれの置換されたアリールおよびヘテロアリールは、ハロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim4}$ アルケニル、 $C_{2\sim4}$ アルキニル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、OH、CN、NO₂、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノおよびジ($C_{1\sim4}$ アルキル)アミノからそれぞれ独立して選択される、1、2、3、4 または 5 個の置換基によって置換される]。

[2]

X が、O である、上記 [1] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[3]

X が、CH₃ である、上記 [1] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[4]

Y が、CR¹R² である、上記 [1] ~ [3] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[5]

R^N が、無置換の $C_{1\sim4}$ アルキルである、上記 [1] ~ [4] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[6]

R^N が、メチルまたはエチルである、上記 [1] ~ [4] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[7]

R¹ が、H または無置換の $C_{1\sim4}$ アルキルである、上記 [1] ~ [6] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[8]

R¹ が、H またはメチルである、上記 [1] ~ [6] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[9]

R² が、H または無置換の $C_{1\sim4}$ アルキルである、上記 [1] ~ [8] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[10]

R² が、H またはメチルである、上記 [1] ~ [8] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[11]

R¹ および R² が、それぞれ H である、上記 [1] ~ [6] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[12]

R¹ および R² が、それぞれ無置換の $C_{1\sim4}$ アルキルである、上記 [1] ~ [6] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[13]

R¹ および R² が、それぞれメチルである、上記 [1] ~ [6] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[14]

R¹ および R² が、組み合わされて、置換されていてもよい 3~6 員のシクロアルキル

環をそれらが結合する炭素原子と一緒に形成する $C_{2\sim4}$ アルキレン基を形成する、上記 [1] ~ [6] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[15]

R^1 および R^2 が、組み合わされて、無置換のシクロプロピル環をそれらが結合する炭素原子と一緒に形成するエチレン基を形成する、上記 [1] ~ [6] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[16]

n が、1 である、上記 [1] ~ [15] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[17]

R^3 が、H または無置換の $C_{1\sim4}$ アルキルである、上記 [1] ~ [3] および [5] ~ [16] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[18]

R^3 が、H である、上記 [1] ~ [3] および [5] ~ [16] のいずれか一項に記載の化合物または

その薬学的に許容される塩。

[19]

Z が、 $C(=O)OR^{Z1}$ である、上記 [1] ~ [18] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[20]

R^{Z1} が、無置換の $C_{1\sim4}$ アルキルである、上記 [1] ~ [19] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[21]

R^{Z1} が、メチルである、上記 [1] ~ [19] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[22]

Z が、 $C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ である、上記 [1] ~ [18] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[23]

R^{Z2} が、H または無置換の $C_{1\sim4}$ アルキルである、上記 [1] ~ [18] および [22] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[24]

R^{Z2} が、H またはメチルである、上記 [1] ~ [18] および [22] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[25]

R^{Z3} が、置換されていてもよい $C_{1\sim4}$ アルキルである、上記 [1] ~ [18] および [22] ~ [24] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[26]

R^{Z3} が、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim4}$ アルキル)アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルコキシおよび 4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルから独立して選択される、1、2 または 3 個の基によって置換されていてもよい $C_{1\sim4}$ アルキルである、上記 [1] ~ [18] および [22] ~ [24] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[27]

R^{Z3} が、メチル、 N,N -ジメチルアミノエチル、 N,N -ジエチルアミノエチル、メトキシエチルまたはピロリジニルエチルである、上記 [1] ~ [18] および [22] ~ [24] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[28]

R^{Z3} が、メチル、2-(N,N -ジメチルアミノ)エチル、2-(N,N -ジエチルアミノ)エチル、2-メトキシエチルまたは 2-(ピロリジン-1-イル)エチルである

、上記〔1〕～〔18〕および〔22〕～〔24〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔29〕

R^{Z_2} および R^{Z_3} が、それらが結合する窒素原子と組み合わされて、置換されていてもよい4～6員のヘテロシクロアルキル環を形成する、上記〔1〕～〔18〕および〔22〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔30〕

R^{Z_2} および R^{Z_3} が、それらが結合する窒素原子と組み合わされて、無置換の4～6員のヘテロシクロアルキル環を形成する、上記〔1〕～〔18〕および〔22〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔31〕

R^{Z_2} および R^{Z_3} が、それらが結合する窒素原子と組み合わされて、モルホリニル環を形成する、上記〔1〕～〔18〕および〔22〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔32〕

A_r が、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいナフチルまたは置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールである、上記〔1〕～〔31〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔33〕

A_r が、置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールである、上記〔1〕～〔31〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔34〕

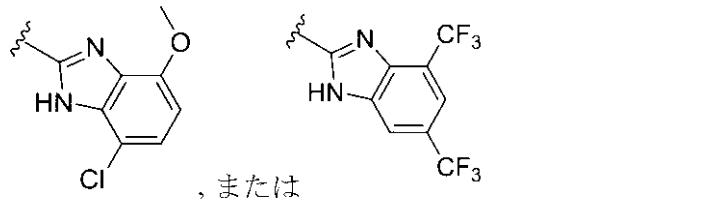
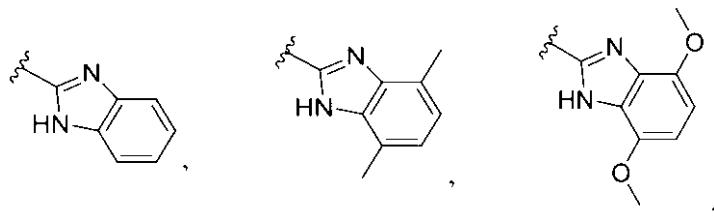
A_r が、ハロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルおよび $C_{1\sim 4}$ アルコキシから独立して選択される、1、2、3または4個の基によって置換されていてもよい、5～10員のヘテロアリールである、上記〔1〕～〔31〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔35〕

A_r が、クロロ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから独立して選択される、1、2、3または4個の基によって置換されていてもよい、5～10員のヘテロアリールである、上記〔1〕～〔31〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔36〕

A_r が、
【化74】



である、上記〔1〕～〔31〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[3 7]

X が、 O または CH_2 であり；
 Y が、 CR^1R^2 であり；
 Z が、 $C(=O)OR^{Z1}$ または $C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ であり；
 R^N が、 無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^1 が、 H もしくは無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^2 が、 H もしくは無置換の C_{1-4} アルキルであるか；または
 R^1 および R^2 が、 組み合わされて、 置換されていてもよい 3 ~ 6 員のシクロアルキル環をそれらが結合する炭素原子と一緒に形成する C_{2-4} アルキレン基を形成し；
 n が、 0、 1、 2 または 3 であり；
 R^{Z1} が、 無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^{Z2} が、 H もしくは無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^{Z3} が、 置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであるか；または
 R^{Z2} および R^{Z3} が、 それらが結合する窒素原子と一緒に形成する窒素原子と組み合わされて、 置換されていてもよい 4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
 A_r が、 置換されていてもよいフェニル、 置換されていてもよいナフチルまたは置換されていてもよい 5 ~ 10 員のヘテロアリールである、

上記 [1] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[3 8]

X が、 O または CH_2 であり；
 Y が、 CR^1R^2 であり；
 Z が、 $C(=O)OR^{Z1}$ または $C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ であり；
 R^N が、 無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^1 が、 H もしくは無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^2 が、 H もしくは無置換の C_{1-4} アルキルであるか；または
 R^1 および R^2 が、 組み合わされて、 置換されていてもよい 3 ~ 6 員のシクロアルキル環をそれらが結合する炭素原子と一緒に形成する C_{2-4} アルキレン基を形成し；
 n が、 1 であり；
 R^{Z1} が、 無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^{Z2} が、 H もしくは無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^{Z3} が、 アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルコキシおよび 4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルから独立して選択される、 1、 2 もしくは 3 個の基によって置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、 R^{Z2} および R^{Z3} が、 それらが結合する窒素原子と一緒に形成する窒素原子と組み合わされて、 置換されていてもよい 4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル環を形成し；
 A_r が、 置換されていてもよい 5 ~ 10 員のヘテロアリールである、

上記 [1] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[3 9]

X が、 O または CH_2 であり；
 Y が、 CR^1R^2 であり；
 Z が、 $C(=O)OR^{Z1}$ または $C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ であり；
 R^N が、 無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^1 が、 H もしくはメチルであり；
 R^2 が、 H もしくはメチルであるか；または
 R^1 および R^2 が、 組み合わされて、 シクロプロピル環をそれらが結合する炭素原子と一緒に形成するエチレン基を形成し；
 n が、 1 であり；
 R^{Z1} が、 無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^{Z2} が、 H もしくは無置換の C_{1-4} アルキルであり；
 R^{Z3} が、 アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4}

4 アルコキシおよび4～6員のヘテロシクロアルキルから独立して選択される、1、2もしくは3個の基によって置換されていてもよいC_{1～4}アルキルであり、R^{Z2}およびR^{Z3}が、それらが結合する窒素原子と組み合わされて、置換されていてもよい4～6員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

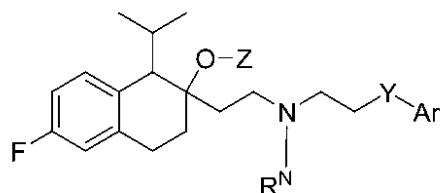
A rが、ハロ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}ハロアルキルおよびC_{1～4}アルコキシから独立して選択される、1、2、3または4個の基によって置換されていてもよい、5～10員のヘテロアリールである、

上記[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[40]

前記式Iの化合物が、式IIの化合物：

【化75】



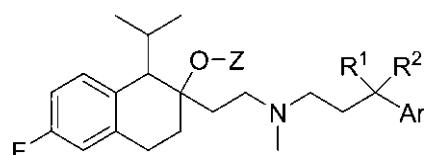
II

である、上記[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[41]

前記式Iの化合物が、式IIIの化合物：

【化76】



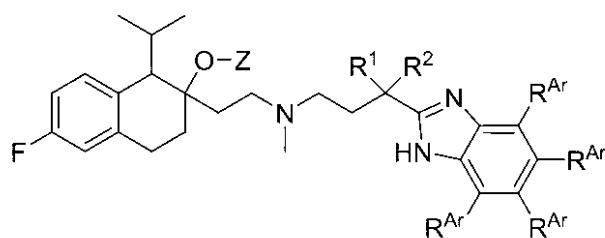
III

である、上記[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[42]

前記式Iの化合物が、式IVの化合物：

【化77】

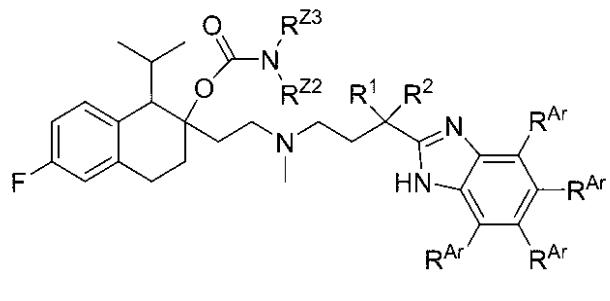


IV

である、上記[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩[式中、それぞれのR^{A1}は、H、ハロ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}ハロアルキルおよびC_{1～4}アルコキシから独立して選択される]。

[43]

前記式 I の化合物が、式 V の化合物：
【化 78】

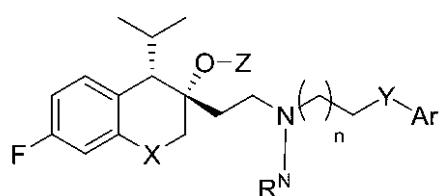


である、上記〔1〕に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩〔式中、それぞれのR^Aは、H、ハロ、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキルおよびC₁~₄アルコキシから独立して選択される〕。

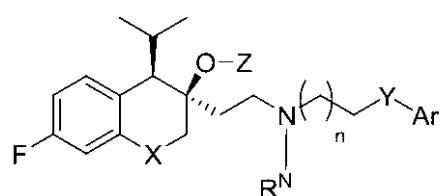
[4 4]

前記式 I の化合物が、式 I - a、I - b、II - a、II - b、III - a、III - b、IV - a、IV - b、V - a または V - b の化合物：

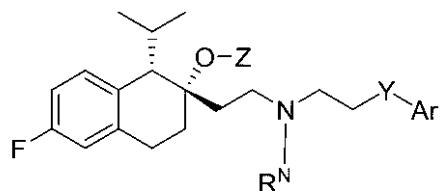
【化 7 9】



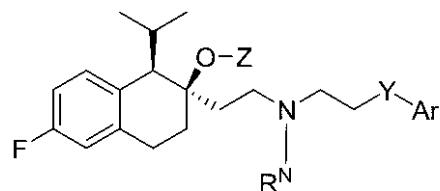
I-a



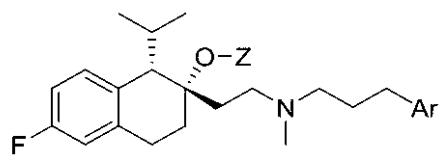
I-b



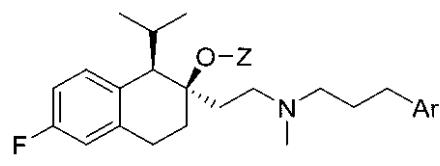
III-a



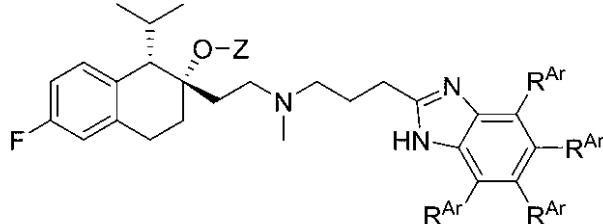
III-b



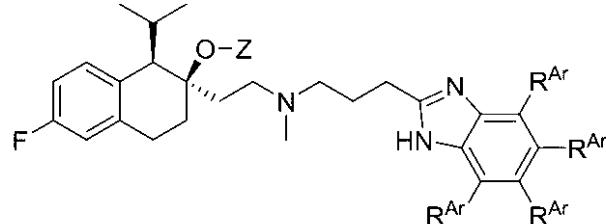
III-a



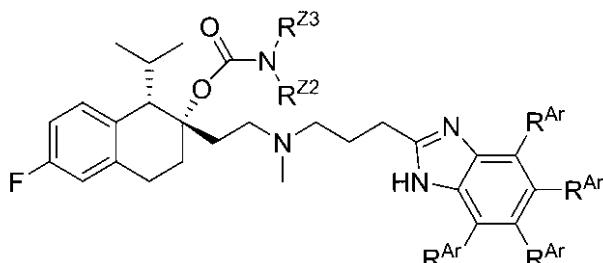
III-b



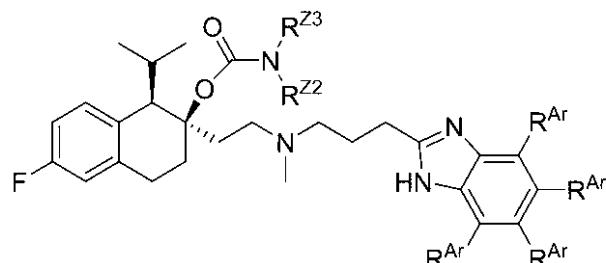
IV-a



IV-b



V-a



V-b

である、上記 [1] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩 [式中、それぞれの R^A は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立して選択される] 。

[4 5]

前記化合物が、

2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルバメート；

2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルボネート；

2-(2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルボン酸

ルバメート

2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバメート;

2-((3-(4,7-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルバメート;

2-((3-(4,7-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-メトキシエチル)カルバメート;

2-((3-(7-クロロ-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルジメチルカルバメート;

2-((3-(4,6-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート;

2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート;

2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルバメート;

2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバメート;

2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-メトキシエチル)カルバメート;

2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)カルバメート;

2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-(ジエチルアミノ)エチル)カルバメート;

2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート;

2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルジメチルカルバメート;

2-((4-((2-アミノ-3,6-ジメチルフェニル)アミノ)-4-オキソブチル)(エチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート;

2-((2-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロピル)エチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート;

3-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-7-フルオロ-4-イソプロピルクロマン-3-イルメチルカルバメート; および

3-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-7-フルオロ-4-イソプロピルクロマン-3-イルメチルカルバメート;

から選択される、上記〔1〕に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[4 6]

前記化合物が、

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルバメート；

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルボネート；

(1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルバメート；

(1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバメート；

(1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルバメート；

(1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-メトキシエチル)カルバメート；

(1S,2S)-2-(2-((3-(7-クロロ-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルジメチルカルバメート；

(1S,2S)-2-(2-((3-(4,6-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート；

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート；

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルカルバメート；

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバメート；

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-メトキシエチル)カルバメート；

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)カルバメート；

(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル(2-(ジエチルアミノ)エチル)カルバメート；

(1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート；

(1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル

ルジメチルカルバメート；

(1R,2R)-2-(2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート；

(1S,2S)-2-(2-((4-((2-アミノ-3,6-ジメチルフェニル)アミノ)-4-オキソブチル)(エチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート；

(1S,2S)-2-(2-((2-(1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロピル)エチル)(メチル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルモルホリン-4-カルボキシレート；

(3S,4S)-3-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-7-フルオロ-4-イソプロピルクロマン-3-イルメチルカルバメート；

(3R,4S)-3-(2-((3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-7-フルオロ-4-イソプロピルクロマン-3-イルメチルカルバメート；

(3S,4S)-3-(2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-7-フルオロ-4-イソプロピルクロマン-3-イルメチルカルバメート；および

(3R,4S)-3-(2-((3-(4,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)(メチル)アミノ)エチル)-7-フルオロ-4-イソプロピルクロマン-3-イルメチルカルバメート；から選択される、上記〔1〕に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔47〕

上記〔1〕～〔46〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

〔48〕

対象における電位開口型カルシウムチャネルの1つもしくは複数のアイソフォームの活性と関連するか、または電位開口型カルシウムチャネルの1つもしくは複数のアイソフォームの活性を阻害することが有益である、疾患を処置する方法であって、上記〔1〕～〔46〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

〔49〕

T型カルシウムチャネルの1つもしくは複数のアイソフォームの活性と関連するか、またはT型カルシウムチャネルの1つもしくは複数のアイソフォームの活性を阻害することが有益である、疾患を処置する方法であって、上記〔1〕～〔46〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

〔50〕

前記疾患が、前記対象におけるT型の電位開口型カルシウムチャネルのCa_v3.2アイソフォームの活性と関連するか、またはT型の電位開口型カルシウムチャネルのCa_v3.2アイソフォームの活性を阻害することが有益である、上記〔49〕に記載の方法。

〔51〕

対象における細胞増殖性障害を処置する方法であって、上記〔1〕～〔46〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

〔52〕

がんが、脳がん、乳がん、結腸がん、神経膠腫、神経膠芽腫、メラノーマ、卵巣がんおよび脾臓がんからなる群から選択される、上記〔51〕に記載の方法。

〔53〕

がんが、神経膠腫または神経膠芽腫である、上記〔51〕に記載の方法。

