(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
2004 年1 月8 日 (08.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/002531 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61K 45/00, 31/437, 31/445, A61P 9/00, 9/06, 9/10, 9/12, 9/14, 13/12, 25/06, 43/00, C07D 471/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008039

(22) 国際出願日: 2003 年6 月25 日 (25.06.2003)

(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2002-185546 2002 年6 月26 日 (26.06.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町２丁目１番５号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中出 眞嗣 (NAKADE,Shinji) [JP/JP]; 〒300-4247 茨城県 つくば市 和台１７番地２ 小野薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 鈴木 秀博 (SUZUKI,Hidehiro) [JP/JP]; 〒300-4247 茨城県 つくば市 和台１７番地２ 小野薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 巾下 広 (HABASHITA,Hiromu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

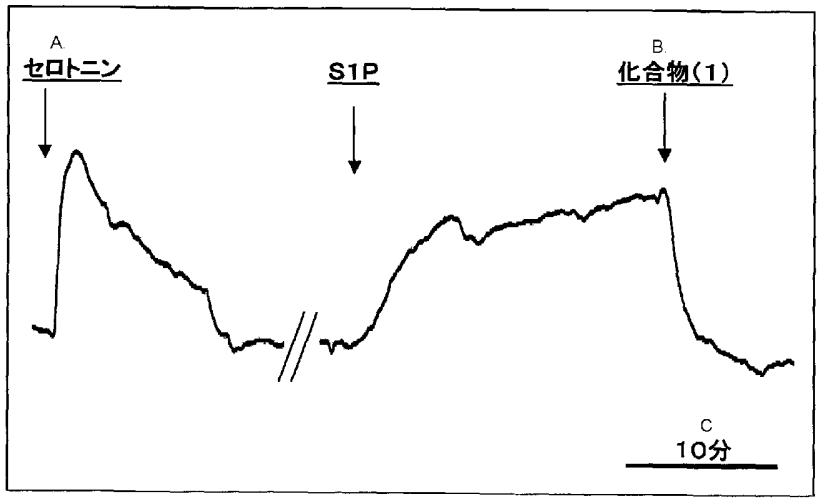
(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE,Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町２丁目２番６号 堀口第２ビル７階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,

[続葉有]

(54) Title: REMEDIES FOR DISEASES CAUSED BY VASCULAR CONTRACTION OR DILATION

(54) 発明の名称: 血管の収縮または拡張による疾患治療剤



A...SEROTONIN
B...COMPOUND (1)
C...10 MIN

(57) Abstract: Remedies and/or preventives for diseases caused by vascular contraction or dilation which comprise EDG-5 regulators. EDG-5 regulators specifically bind to EDG-5 and show antagonism or agonism. Thus, an EDG-5 antagonist is useful in treating and/or preventing diseases caused by vascular contraction such as cerebrovascular spasmodic disease following subarachnoid hemorrhage or cerebral infarction, cardiovascular spasmodic disease, hypertension, kidney diseases, cardiac infarction, angina, arrhythmia, portal hypertension in association with cirrhosis and varicosity in association with cirrhosis. On the other hand, an EDG-5 agonist is useful in treating and/or preventing diseases caused by vascular dilation such as chronic headache (for example, hemicrania, tension headache, headache of the mixed type, cluster headache), hemorrhoid and cardiac diseases.

(57) 要約: EDG-5調節剤からなる血管の収縮または拡張による疾患治療および/または予防剤。EDG-5調節剤は、EDG-5に特異的に結合しアンタゴニストまたはアゴニスト作用を示すため、EDG-5アンタゴニストは血管の収縮

[続葉有]

WO 2004/002531 A1

LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

による疾患、例えばくも膜下出血または脳梗塞後の脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、肝硬変に伴う門脈圧の亢進、肝硬変に伴う静脈瘤等、またEDG-5アゴニストは血管の拡張による疾患、例えば慢性頭痛(例えば、偏頭痛、緊張型頭痛、それらの混合型頭痛または群発頭痛)、痔核、鬱血性疾患等の治療および/または予防に有用である。

明　細　書

血管の収縮または拡張による疾患治療剤

技術分野

本発明は、医薬品として有用なＥＤＧ（Endothelial differentiation gene）－５調節剤からなる血管の収縮または拡張による疾患の治療および／または予防剤、および新規ＥＤＧ－５アンタゴニストに関する。

背景技術

スフィンゴシン－１－リン酸（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｅ）－２－アミノ－３－ヒドロキシオクタデカ－４－エニル－１－リン酸；Ｓ１Ｐ）は細胞内でのスフィンゴ脂質の代謝回転や、細胞外での分泌性スフィンゴシンキナーゼの作用で合成される脂質であり、細胞間および細胞内のメッセンジャーとして働くことが提唱されている。まず、Ｓ１Ｐの細胞内セカンドメッセンジャーとしての作用を示唆する実験結果が報告された［Science, 248, 1653 (1990)］。しかし、Ｓ１Ｐが直接作用する細胞内分子は未だ見出されていない。

また、Ｓ１Ｐが細胞外より細胞表面の受容体を介して作用していることを示唆する報告がされ、細胞間メッセンジャーとしての役割も注目されている。最近、Ｓ１Ｐ受容体のクローニングが進み、Ｇタンパク質共役型受容体のＥＤＧ－１（$S1P_1$）、ＥＤＧ－３（$S1P_3$）、ＥＤＧ－５（ＡＧＲ１６／Ｈ２１８／$S1P_2$）、ＥＤＧ－６（$S1P_4$）およびＥＤＧ－８（$S1P_5$）が、特異的Ｓ１Ｐ受容体として報告された。

これらのＳ１Ｐ受容体はリゾホスファチジン酸（ＬＰＡ）受容体であるＥＤＧ－２、４、７とも高い相同性を有していることが明らかになり、ＥＤＧ－１～８はＳ１Ｐ／ＬＰＡ受容体ファミリーを形成するとされている。

ＳＩＰの生物学的作用として、インビトロでは平滑筋細胞や癌細胞の運動抑制、血小板の凝集などが、またインビボでは血管新生作用、腎血流の減少作用、肺線維化の抑制作用などが知られている。また、ＳＩＰがイヌ脳底動脈、腎動脈を収縮させることも報告されている［Stroke, 32, 2913 (2001); British J. Pharmacol., 130, 1871 (2000)］。しかし、このようなＳＩＰの作用が、受容体のどのサブタイプを介して引き起こされているのかは明らかにされていなかった。

またＥＤＧ－５に関しては、そのｍＲＮＡの発現が心臓、肺、胃、小腸の組織で強く認められること、および心冠状動脈の動脈硬化モデルであるネズミ頚動脈のバルーン障害モデルにおいて、血管内膜細胞でのそのｍＲＮＡの発現量が、健常な血管内膜細胞に比べて有意に減少することが報告されている（特開平 6-234797 号）。ＥＤＧ－５ノックアウトマウスにおいては、神経系に及ぼす作用［Eur. J. Neurosci. 14, 203 (2001)］、体長の短縮［J.Biol.Chem. 2002 published on May 2］等が報告されている。

一方、WO01/03739 号明細書には、ＳＩＰ受容体アゴニストまたはＳＩＰが種々の臓器の線維化を抑制する旨の記載がされている。また、WO01/98301 号明細書には、ピラゾロピリジン化合物がＳＩＰ受容体拮抗作用を有し、肝線維症、肺線維症、腎線維症および動脈硬化症の治療に有効である旨の記載がある。これら両者には、血管収縮に対する作用に関して、全く記載も示唆もされていない。

また、特開 2001-261575 号明細書には、Ｅｄｇ受容体シグナリングの調節による血管収縮または血管収縮の抑制によって改善される症状の治療方法について漠然と記載されている。しかし、この明細書中においては、Ｅｄｇ受容体アゴニストおよびアンタゴニストとしては、Ｅｄｇ－３受容体アゴニストおよびアンタゴニストのみについて記載されており、他のＥｄｇ受容体サブタイプに関する機能やＥｄｇ受容体サブタイプ選択的なアゴニストあるいは

アンタゴニストについて全く記載も示唆もされていない。また、血管収縮としては動脈血管収縮、特に脳動脈に関して記載されており、静脈収縮に関してはなんら記載も示唆もされていない。

また、４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（３－（２－（ジイソプロピルアミノ）エトキシ）－４－メトキシフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド（CAS No. 391881-92-8）、Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド（CAS No. 401642-16-8）、４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド（CAS No. 401642-17-9）、メチル　２－（ベンジルオキシ）－５－（（（４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート（CAS No. 508216-25-9）、４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド（マイクロソース社カタログ番号 9132838）、４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド（マイクロソース社カタログ番号 9132846）、４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－フェニル－１－ピペリジンカルボキサミド（マイクロソース社カタログ番号 9132844）が知られている。

発明の開示

本発明者らは、Ｓ１Ｐの受容体の役割を解明すべく鋭意検討した結果、脳の動脈（例えば、脳底動脈、中大脳動脈、内頸動脈など）、腎動脈、冠動脈、肺動脈および静脈の収縮または拡張が、Ｓ１Ｐ受容体のうち特異的にＥＤＧ－５を介して引き起こされていることを見出した。さらに、本発明者らは大動脈の収縮または拡張においてもＳ１Ｐが関与すること、またその作用が特

異的にＥＤＧ－５を介して引き起こされることも初めて見出した。さらに、本発明者等はＥＤＧ－５の血圧に対する作用も明らかにした。これらのことは従来技術から全く予期できないことであり、今回、本発明者らが初めて見出したことである。従って、ＥＤＧ－５を調節することによって、脳の動脈（例えば、脳底動脈、中大脳動脈、内頸動脈など）、腎動脈、冠動脈、肺動脈および静脈におけるＳ１Ｐによる収縮または拡張作用を調節することができ、これらの動脈や静脈の収縮または拡張により誘発される疾患の蓋然的な治療、予防が可能となることを見出した。

さらに、本発明者らは、選択的な新規ＥＤＧ－５アンタゴニストをも見出し、これらの知見に基いて本発明を完成した。

すなわち、本発明はＥＤＧ－５調節剤からなる血管の収縮または拡張による疾患の治療および／または予防剤に関する。さらに詳しく言えば、ＥＤＧ－５アンタゴニストを含有してなる血管の収縮による疾患の治療および／または予防剤、およびＥＤＧ－５アゴニストを含有してなる血管の拡張による疾患の治療および／または予防剤に関する。

さらに、本発明は新規ＥＤＧ－５アンタゴニストに関する。新規ＥＤＧ－５アンタゴニストは、血管の収縮による疾患以外にも例えば、肺線維症、肝線維症、腎線維症、気管支喘息、腎症、糖尿病、または高脂血症などにも有効である。

本発明は、

１．ＥＤＧ－５調節剤からなる血管の収縮または拡張による疾患の治療および／または予防剤、

２．血管の収縮または拡張による疾患が、脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、門脈圧の亢進、静脈瘤、慢性頭痛、痔核および鬱血性疾患から選ばれる疾患である前記１記載の疾患の治療および／または予防剤、

３．血管が、脳の動脈、腎動脈、冠動脈、肺動脈、大動脈または静脈である前記２記載の疾患の治療および／または予防剤、

４．ＥＤＧ－５調節剤がＥＤＧ－５アンタゴニストである前記１記載の血管の収縮による疾患の治療および／または予防剤、

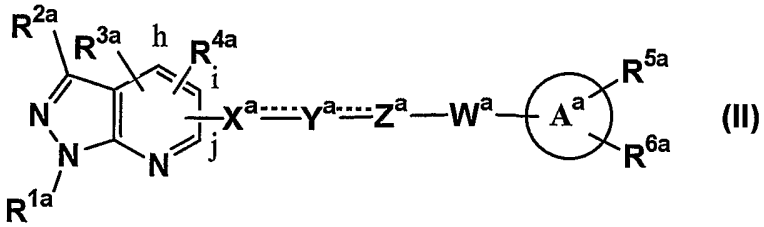
５．血管の収縮による疾患が、脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、門脈圧の亢進または静脈瘤である前記４記載の疾患の治療および／または予防剤、

６．ＥＤＧ－５アンタゴニストが、一般式（Ｉ）

A—X—Y—Z—B　(I)

（式中、Ａは置換基を有していてもよい環状基を表わし、Ｘは単結合または主鎖の原子数１～３のスペーサーを表わし、Ｙは単結合または主鎖の原子数１～３のスペーサーを表わし、Ｚは単結合または主鎖の原子数１～３のスペーサーを表わし、Ｂは置換基を有していてもよい環状基を表わす。）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩である前記４記載の血管の収縮による疾患の治療および／または予防剤、

７．ＥＤＧ－５アンタゴニストが、一般式（II）



(II)

（式中、R^{1a}は水素原子、Ｃ１～８アルキルまたは－ＣＯＲ^{7a}（基中、R^{7a}はＣ１～８アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、Ｃ１～６アルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシまたは置換されていてもよいアラルキルオキシを表わす。）を表わし、

R^{2a}はＣ１～８アルキルまたは置換されていてもよいアリールを表わし、

R^{3a}は水素原子、Ｃ１～８アルキル、Ｃ１～６アルコキシ、Ｃ２～６アルコキシカルボニル、ハロアルキル、Ｃ３～７シクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールを表わし、

R^{4a}は水素原子またはＣ１～８アルキルを表わし、

R^{5a}およびR^{6a}は、それぞれ独立して水素原子、Ｃ１～８アルキル、Ｃ１～６アルコキシ、Ｃ２～６アルコキシカルボニル、カルボキシル、Ｃ２～６アルキニル、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、Ｃ１～８アルキルアミノ、ジ（Ｃ１～８アルキル）アミノ、アシル、水酸基、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、アルコキシアルキルまたは－ＣＯＮＨR^{8a}（基中、R^{8a}は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアラルキルを表わす。）を表わし、

X^aは－Ｎ（R^{9a}）－（基中、R^{9a}は水素原子、Ｃ１～８アルキルまたは－ＮＨR^{10a}（基中、R^{10a}はカルボキシルまたはＣ２～６アルコキシカルボニルを表わす。）を表わす。）、－Ｏ－、－Ｎ＝、－ＣＨ＝または－ＣＨ（R^{11a}）－（基中、R^{11a}は水素原子またはＣ１～８アルキルを表わす。）を表わし、

Y^aは－Ｎ（R^{12a}）－（基中、R^{12a}は水素原子、Ｃ１～８アルキル、置換されていてもよいアラルキル、Ｃ２～６アルコキシカルボニル、置換されていてもよいアリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニルまたは－ＣＯＮＨR^{13a}（基中、R^{13a}は置換されていてもよいアリールまたは、置換されていてもよいアラルキルを表わす。）を表わす。）、＝Ｎ－、－CH_2－、＝ＣＨ－、－Ｏ－、－ＣＯ－または単結合を表わし、

Z^aは－ＣＯ－、－ＣＳ－、－CH_2－、－Ｏ－または単結合を表わし、

W^aは－Ｎ（R^{14a}）－（基中、R^{14a}は水素原子、Ｃ１～８アルキル、置

換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアリールオキシカルボニルまたはヘテロアリールＣ１～８アルキルを表わす。）、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－（ただし、窒素原子は環Ａ^{a}と結合する。）、－CH_2－、－ＮＨCH_2－（ただし、炭素原子は環Ａ^{a}と結合する。）または単結合を表わし、


は、二重結合または単結合を表わし、

環Ａ^{a}は置換されていてもよいアリール、ヘテロアリールまたはＣ３～７シクロアルキルを表わす。）で示されるピラゾロピリジン化合物またはそれらの非毒性塩である前記４記載の血管の収縮による疾患の治療および／または予防剤、

８．ＥＤＧ－５調節剤がＥＤＧ－５アゴニストである前記１記載の血管の拡張による疾患の治療および／または予防剤、

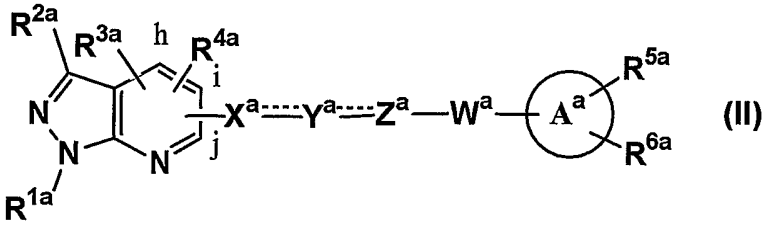
９．血管の拡張による疾患が、慢性頭痛、痔核、または鬱血性疾患である前記８記載の疾患の治療および／または予防剤、

１０．一般式（Ｉ）

$$A—X—Y—Z—B \quad (I)$$

（式中、すべての記号は前記６と同じ意味を表わす。）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩、

１１．前記１０記載の一般式（Ｉ）で示される化合物、およびその薬学的に許容される塩（但し、一般式（II）



(II)

（式中、すべての記号は前記７と同じ意味を表わす。）で示される化合物、

およびその非毒性塩、４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（３－（２－（ジイソプロピルアミノ）エトキシ）－４－メトキシフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド、Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド、４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド、メチル　２－（ベンジルオキシ）－５－（（（４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート、４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド、４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド、および４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－フェニル－１－ピペリジンカルボキサミドを除く。）、

１２．Ｘが単結合である前記１１記載の化合物、

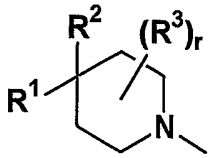
１３．Ｙが－ＣＯ－または－ＣＳ－である前記１２記載の化合物、

１４．Ｚが－ＮＨ－である前記１３記載の化合物、

１５．Ａで示される置換基を有していてもよい環状基が、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環式芳香族性複素環である前記１４記載の化合物、

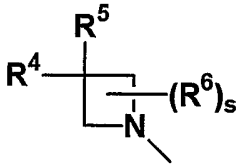
１６．Ａで示される置換基を有していてもよい環状基が、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい４～１５員の二環または三環式芳香族性複素環である前記１４記載の化合物、

１７．Ａで示される置換基を有していてもよい環状基が、



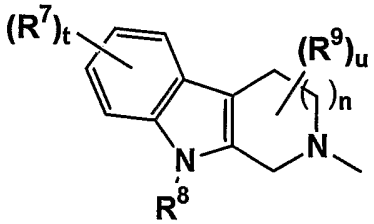
（式中、R^1は置換基を表わし、R^2は水素原子、水酸基、またはＣ１～６アルコキシ基を表わし、R^3は置換基を表わし、ｒは０または１から４の整数を表わす。）である前記１５記載の化合物、

１８．Ａで示される置換基を有していてもよい環状基が、



（式中、R^4は置換基を表わし、R^5は水素原子、水酸基、またはＣ１～６アルコキシ基を表わし、R^6は置換基を表わし、ｓは０または１から４の整数を表わす。）である前記１５記載の化合物、

１９．Ａで示される置換基を有していてもよい環状基が、



（式中、R^7は置換基を表わし、R^8は水素原子、またはＣ１～６アルキル基を表わし、R^9は置換基を表わし、ｔは０または１から４の整数を表わし、ｕは０または１から４の整数を表わし、ｎは１または２を表わす。）である前記１６記載の化合物、

２０．R^2が水酸基である前記１７記載の化合物、

２１．R^4が置換基を有していてもよいアミノ基である前記１８記載の化合物、

２２．R^1が鎖状置換基である前記２０記載の化合物、

２３．R^1が環状置換基である前記２０記載の化合物、

２４．鎖状置換基がアルキル基である前記２２記載の化合物、

２５．鎖状置換基が置換されたアルキル基である前記２２記載の化合物、

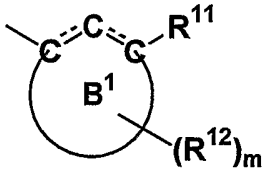
２６．R^1が置換基を有していてもよいカルバモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはアシル基である前記２０記載の化合物、

２７．Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である前記２４記載の化合物、

２８．Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である前記２４記載の化合物、

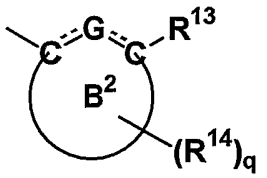
２９．環状基が、一つまたは二つ以上の置換基を有する前記２７記載の化合物、

３０．二つ以上の置換基を有する環状基が、



（式中、B^1は芳香環である炭素環を表わしR^{11}およびR^{12}は置換基を表わし、mは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である前記２９記載の化合物、

３１．二つ以上の置換基を有する複素環が



（式中、B^2は芳香環である複素環を表わし、R^{13}およびR^{14}は置換基を表わし、Ｇは炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、ｑは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である前記

２９記載の化合物、

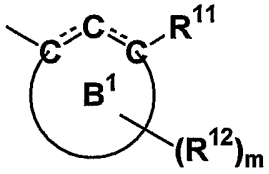
３２．環状置換基が飽和炭素環である前記２３記載の化合物、

３３．Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である前記３２記載の化合物、

３４．Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である前記３２記載の化合物、

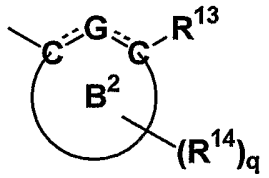
３５．環状基が一つまたは二つ以上の置換基を有する前記３３記載の化合物、

３６．二つ以上の置換基を有する環状基が



（式中、B^1は芳香環である炭素環を表わし、R^{11}およびR^{12}は置換基を表わし、mは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である前記３５記載の化合物、

３７．二つ以上の置換基を有する複素環が



（式中、B^2は芳香環である複素環を表わし、R^{13}およびR^{14}は置換基を表わし、Ｇは炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、ｑは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である前記３５記載の化合物、

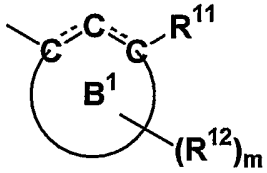
３８．環状置換基が不飽和炭素環である前記２３記載の化合物、

３９．Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である前記３８記載の化合物、

４０．Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である前記３８記載の化合物、

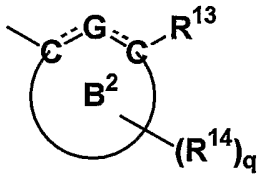
４１．環状基が一つまたは二つ以上の置換基を有する前記３９記載の化合物、

４２．二つ以上の置換基を有する環状基が



（式中、B^1は芳香環である炭素環を表わし、R^{11}およびR^{12}は置換基を表わし、mは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である前記４１記載の化合物、

４３．二つ以上の置換基を有する複素環が



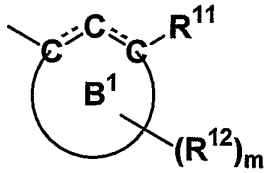
（式中、B^2は芳香環である複素環を表わし、R^{13}およびR^{14}は置換基を表わし、Ｇは炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、ｑは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である前記４１記載の化合物、

４４．Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である前記１４記載の化合物、

４５．Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である前記１４記載の化合物、

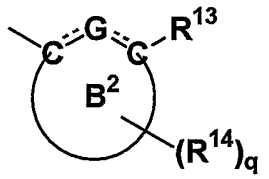
４６．環状基が一つまたは二つ以上の置換基を有する前記４４記載の化合物、

４７．二つ以上の置換基を有する環状基が



（式中、B^1は芳香環である炭素環を表わし、R^{11}およびR^{12}は置換基を表わし、mは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である前記４６記載の化合物、

４８．二つ以上の置換基を有する複素環が



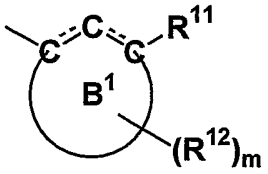
（式中、B^2は芳香環である複素環を表わし、R^{13}およびR^{14}は置換基を表わし、Ｇは炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、ｑは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である前記４６記載の化合物、

４９．Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である前記２５記載の化合物、

５０．Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である前記２５記載の化合物、

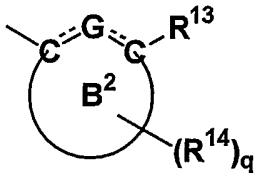
５１．環状基が一つまたは二つ以上の置換基を有する前記４９記載の化合物、

５２．二つ以上の置換基を有する環状基が



（式中、B^1は芳香環である炭素環を表わし、R^{11}およびR^{12}は置換基を表わし、mは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である前記５１記載の化合物、

５３．二つ以上の置換基を有する複素環が

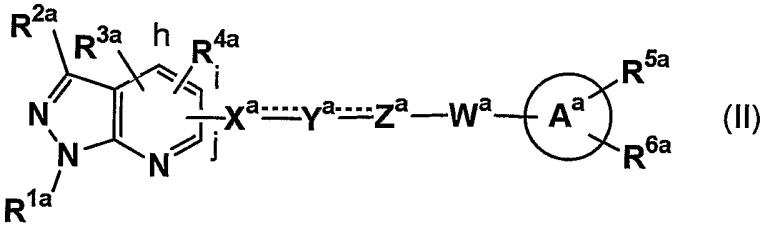


（式中、B^2は芳香環である複素環を表わし、R^{13}およびR^{14}は置換基を表わし、Ｇは炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、ｑは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である前記５１記載の化合物、

５４．一般式（Ｉ）

$$A—X—Y—Z—B \quad (I)$$

（式中、すべての記号は前記６と同じ意味を表わす。）で示される化合物（但し、一般式（II）



（式中、すべての記号は前記７と同じ意味を表わす。）で示される化合物を除く）、またはその薬学的に許容される塩を含有するＥＤＧ－５拮抗剤、

５５．Ａで示される置換基を有していてもよい環状基、またはＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環（但し、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジンを除く）である前記１０記載の化合物を含有するＥＤＧ－５拮抗剤、

５６．Ａで示される置換基を有していてもよい環状基、およびＢで示される

置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環式芳香族性複素環である前記１０記載の化合物を含有するＥＤＧ－５拮抗剤、

５７．Ｘが単結合であり、かつＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環式芳香族性複素環である前記１０記載の化合物を含有するＥＤＧ－５拮抗剤、

５８．ＸがＡで示される置換基を有していてもよい環状基に含まれる窒素原子と結合し、かつＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の炭素環、または１～２の窒素原子、１～２の酸素原子および／または１～２の硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環である前記１０記載の化合物を含有するＥＤＧ－５拮抗剤、

５９．前記１９記載の化合物を含有するＥＤＧ－５拮抗剤、

６０．一般式（Ｉ）

$$A—X—Y—Z—B \quad (I)$$

（式中、すべての記号は前記６と同じ意味を表わす。）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩のプロドラッグ、

６１．一般式（Ｉ）

$$A—X—Y—Z—B \quad (I)$$

（式中、すべての記号は前記６と同じ意味を表わす。）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における血管の収縮による疾患の治療および／または予防方

法、

６２．Ａで示される置換基を有していてもよい環状基、またはＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環（但し、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジンを除く）である前記１０記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるＥＤＧ－５を拮抗する方法、

６３．Ａで示される置換基を有していてもよい環状基、およびＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環式芳香族性複素環である前記１０記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるＥＤＧ－５を拮抗する方法、

６４．Ｘが単結合であり、かつＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環式芳香族性複素環である前記１０記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるＥＤＧ－５を拮抗する方法、

６５．ＸがＡで示される置換基を有していてもよい環状基に含まれる窒素原子と結合し、かつＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の炭素環、または１～２の窒素原子、１～２の酸素原子および／または１～２の硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環である前記１０記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴

とする哺乳動物におけるＥＤＧ－５を拮抗する方法、

６６．血管の収縮による疾患の予防および／または治療剤を製造するための、一般式（Ｉ）

$$A—X—Y—Z—B \quad (I)$$

（式中、すべての記号は前記６と同じ意味を表わす。）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用、

６７．ＥＤＧ－５拮抗剤を製造するための、Ａで示される置換基を有していてもよい環状基、またはＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環（但し、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジンを除く）である前記１０記載の化合物の使用、

６８．ＥＤＧ－５拮抗剤を製造するための、Ａで示される置換基を有していてもよい環状基、およびＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環式芳香族性複素環である前記１０記載の化合物の使用、

６９．ＥＤＧ－５拮抗剤を製造するための、Ｘが単結合であり、かつＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環式芳香族性複素環である前記１０記載の化合物の使用、

７０．ＥＤＧ－５拮抗剤を製造するための、ＸがＡで示される置換基を有していてもよい環状基に含まれる窒素原子と結合し、かつＢで示される置換基

を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の炭素環、または１～２の窒素原子、１～２の酸素原子および／または１～２の硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環である前記１０記載の化合物の使用に関する。

本明細書中、Ａで示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」とは、Ｃ３～１５の炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環を意味する。

本明細書中で用いるＣ３～１５の炭素環には、Ｃ３～１５の単環、二環または三環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる。例えば、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、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ［４．４］ノナン、スピロ［４．５］デカン、スピロ［５．５］ウンデカン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［３．１．

1］ヘプタン、ビシクロ［３．１．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［２．２．２］オクター２－エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

本明細書中で用いる酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環としては、例えば、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、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピラゾロピリジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テ

トラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒド

ロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ［4．4］ノナン、オキサザスピロ［4．4］ノナン、ジオキサスピロ［4．4］ノナン、アザスピロ［4．5］デカン、チアスピロ［4．5］デカン、ジチアスピロ［4．5］デカン、ジオキサスピロ［4．5］デカン、オキサザスピロ［4．5］

デカン、アザスピロ［5．5］ウンデカン、オキサスピロ［5．5］ウンデカン、ジオキサスピロ［5．5］ウンデカン、アザビシクロ［2．2．1］ヘプタン、オキサビシクロ［2．2．1］ヘプタン、アザビシクロ［3．1．1］ヘプタン、アザビシクロ［3．2．1］オクタン、オキサビシクロ［3．2．1］オクタン、アザビシクロ［2．2．2］オクタン、ジアザビシクロ［2．2．2］オクタン、テトラヒドロ－β－カルボリン、ヘキサヒドロアゼピノインドール、オキサアザスピロ［2．5］オクタン、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、またはテトラヒドロピラゾロナフチリジン環等が挙げられる。

本明細書中、Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」としては、例えば(1)置換基を有していてもよいアルキル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環基、(5)置換基を有していてもよい複素環基、(6)置換基を有していてもよい水酸基、(7)置換基を有していてもよいチオール基、(8)置換基を有していてもよいアミノ基、(9)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基、(11)カルボキシル基、(12)アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル等のＣ１～６アルコキシカルボニル基等）、(13)スルホ基（－SO_3H）、(14)スルフィノ基、(15)ホスホノ基、(16)ニトロ基、(17)シアノ基、(18)アミジノ基、(19)イミノ基、(20)－Ｂ（$OH)_2$基、(21)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、(22)アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のＣ１～４アルキルスルフィニル基等）、(23)芳香環スルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル等のＣ６～１０芳香環スルフィニル基等）、(24)アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等の

Ｃ１～４アルキルスルホニル基等）、(25)芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のＣ６～１０芳香環スルホニル基等）、(26)アシル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のＣ１～６アルカノイル基、例えば、ベンゾイル等のＣ６～１０芳香環カルボニル基等）、(27)オキソ基、(28)チオキソ基、(29)（Ｃ１～６アルコキシイミノ）メチル基（例えば、（メトキシイミノ）メチル基等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし５個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状のＣ１～２０アルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノ－またはジ－Ｃ１～６アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、Ｎ－芳香環アミノ基（例えば、Ｎ－フェニルアミノ基等）、Ｎ－芳香環－Ｎ－アルキルアミノ基（例えば、Ｎ－フェニル－Ｎ－メチルアミノ基、Ｎ－フェニル－Ｎ－エチルアミノ基、Ｎ－フェニル－Ｎ－プロピルアミノ基、Ｎ－フェニル－Ｎ－ブチルアミノ基、Ｎ－フェニル－Ｎ－ペンチルアミノ基、Ｎ－フェニル－Ｎ－ヘキシルアミノ基等）、アシルアミノ基、Ｎ－アシル－Ｎ－アルキルアミノ基、Ｃ１～６アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシ等）、Ｃ３～７シクロアルキル－Ｃ１～６アルコキシ基（例えば、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロペンチルエチルオキシ基等）、Ｃ３～７シクロアルキルオキシ基（例えば、シクロヘキシルオキシ基等）、Ｃ７～１５アラルキルオキシ基（例えば、ベンジ

ルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ等）、フェノキシ基、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル等）、Ｃ１～６アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、Ｃ１～４アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のＣ１～４アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のＣ６～１０芳香環スルホニル基等）、アシル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のＣ１～６アルカノイル基、例えば、ベンゾイル等のＣ６～１０芳香環カルボニル基等）、置換基を有していてもよい炭素環基、および置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし４個置換していてもよい。ここで、アルキル基の置換基としてのアシルアミノ基およびＮ－アシル－Ｎ－（Ｃ１～６アルキル）アミノ基におけるアシル基は、後述する置換基としての「置換基を有していてもよい水酸基」、「置換基を有していてもよいチオール基」および「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としてのアシル基と同じ意味を表わす。Ｎ－アシル－Ｎ－アルキルアミノ基における「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状のＣ１～２０アルキル基等が挙げられる。アルキル基の置換基としての炭素環としては、例えば、一部または全部が飽和されていてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族性炭素環等

が挙げられる。一部または全部が飽和されていてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族性炭素環としては、例えば、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、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。また、一部または全部が飽和されていてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族性炭素環にはスピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例えば、スピロ［４．４］ノナン、スピロ［４．５］デカン、スピロ［５．５］ウンデカン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン、ビシクロ［３．１．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［２．２．２］オクター２－エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としての炭素環の置換基としては、Ｃ１～８アルキル基（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノ－またはジ－Ｃ１～６アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、Ｃ１～６アルコキシ基（例

えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル等）、Ｃ１～６アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、Ｃ１～４アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、トリハロメチル基（例えば、トリフルオロメチル等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし４個置換していてもよい。アルキル基の置換基としての複素環としては、例えば、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環としては、例えば、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、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミ

ダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された３～１５員の単環、二環または三環式複素環としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジ

ン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベン

ゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としての複素環の置換基としては、Ｃ１～８アルキル基（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノ－またはジ－Ｃ１～６アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、Ｃ１～６アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル等）、Ｃ１～６アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、Ｃ１～４アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし４個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の直鎖状または

分岐状のＣ２～６アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等の直鎖状または分岐状のＣ２～６アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環としては、例えば一部または全部が飽和されていてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族性炭素環等が挙げられる。一部または全部が飽和されていてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族性炭素環としては、例えば、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、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。また、一部または全部が飽和されていてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族性炭素環にはスピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例えばスピロ［４．４］ノナン、スピロ［４．５］デカン、スピロ［５．５］ウンデカン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．１］ヘプ

ター２－エン、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン、ビシクロ［３．１．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［２．２．２］オクター２－エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

ここで炭素環の置換基としては、例えばＣ１～４アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等）、Ｃ２～４アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル等）、Ｃ２～４アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等）、水酸基、Ｃ１～４アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル等）、チオール基、Ｃ１～４アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、アミノ基、モノ－またはジ－Ｃ１～４アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、トリハロメチル基（例えば、トリフルオロメチル等）、トリハロメトキシ基（例えば、トリフルオロメトキシ等）、トリハロメチルチオ基（例えば、トリフルオロメチルチオ等）、ジハロメチルチオ基（例えば、ジフルオロメチルチオ等）、置換基を有していてもよい環状基、シアノ基、ニトロ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし４個置換していてもよい。ここで、置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環の置換基としての置換基を有していてもよい環状基は、前記Ａで示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環の置換基としての置換基を有していてもよい環状基の置換基は、前記置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」の置換基としての炭素環の置換基と同じ意味を表わし、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし４個置換してい

てもよい。置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環としては、例えば酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環としては、例えば、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、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。酸素原子、窒

素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された３～１５員の単環、二環または三環式複素環としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、

パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テ

トラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。ここで複素環の置換基は、前記「置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表わし、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし４個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよい水酸基」、「置換基を有していてもよいチオール基」および「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としては、例えば置換基を有していてもよいアルキル基（前記「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい炭素環基（前記「置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい複素環基（前記「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のＣ１～４アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のＣ６～１０芳香環スルホニル基等）、アシル基等が挙げられる。ここでアシル基としては、(1)置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基、(5)置換基を有していてもよい複素環カルボニル基が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし４個置換していてもよい。「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキルは、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルケニルは、前記「置換基を有していてもよいアルケニル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有して

いてもよいアルキニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキニルは、前記「置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい炭素環は、前記「置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい複素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい複素環は、前記「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイル基、Ｎ－モノ－Ｃ１～４アルキルカルバモイル（例えば、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ－プロピルカルバモイル、Ｎ－イソプロピルカルバモイル、Ｎ－ブチルカルバモイル等）、Ｎ，Ｎ－ジＣ１～４アルキルカルバモイル（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジプロピルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジブチルカルバモイル等）、１－ピペリジルカルボニル基等が挙げられる。置換基としての「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイル基、Ｎ－モノ－Ｃ１～４アルキルスルファモイル（例えば、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ－プロピルスルファモイル、Ｎ－イソプロピルスルファモイル、Ｎ－ブチルスルファモイル等）、Ｎ，Ｎ－ジＣ１～４アルキルスルファモイル（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジプロピルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジブチルスルファモイル等）等が挙げられる。

本明細書中、Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」は、前記「Ａで示される置換基を有していてもよい環状基」における環状基と同じ意味を表わす。

本明細書中、Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」は、前記「Ａで示される置換基を有していてもよい環状基」における

置換基と同じ意味を表わす。

本明細書中、Xで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～3個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～3のスペーサー」としては、例えば、1または2個の置換基を有していてもよいメチレン基（$-CH_2-$）、置換基を有していてもよい窒素原子（$-NH-$）、$-CO-$、$-O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$から選ばれる1～3個からなる2価基等が挙げられる。ここで、メチレン基の置換基および窒素原子の置換基としては、前記Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表わす。具体的には、例えば、$-CH_2-$、$-CHR^{101}-$、$-CR^{101}R^{102}-$、$-NH-$、$-NR^{103}-$、$-CO-$、$-O-$、$-S-$、$-NHCO-$、$-NR^{103}CO-$、$-CONH-$、$-CONR^{103}-$、$-NR^{103}COCR^{101}R^{102}-$、$-CONR^{103}CR^{101}R^{102}-$（式中、$R^{101}$～$R^{103}$は前記Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表わす。）等が挙げられる。

本明細書中、Yで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」は、前記Xで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」と同じ意味を表わす。

本明細書中、Zで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」は、前記Xで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」と同じ意味を表わす。

本明細書中で用いるC3～15の単環式炭素環としては、例えば、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、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン環等が挙げられる。

本明細書中で用いる酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環式芳香族性複素環としては、例えば、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、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオ

キサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、またはジチアン環等が挙げられる。本明細書中で用いる酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい４～１５員の二環または三環式芳香族性複素環としては、例えば、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベ

ンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ［4．4］ノナン、オキサザスピロ［4．4］ノナン、ジオキサスピロ［4．4］ノナン、アザスピロ［4．5］デカン、チアスピロ［4．5］デカン、ジチアスピロ［4．5］デカン、ジオキサスピロ［4．5］デカン、オキサザスピロ［4．5］デカン、アザスピロ［5．5］

ウンデカン、オキサスピロ［５．５］ウンデカン、ジオキサスピロ［５．５］ウンデカン、アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン、オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン、アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン、アザビシクロ［３．２．１］オクタン、オキサビシクロ［３．２．１］オクタン、アザビシクロ［２．２．２］オクタン、ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン、テトラヒドロ－β－カルボリン、ヘキサヒドロアゼピノ［３，４－ｂ］インドール、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、またはテトラヒドロピラゾロナフチリジン環等が挙げられる。

本明細書中で用いる１～２の窒素原子、１～２の酸素原子、および／または１～２の硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、

ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピ

ン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオ

ラン、ベンゾジチアン、アザスピロ［4．4］ノナン、オキサザスピロ［4．4］ノナン、ジオキサスピロ［4．4］ノナン、アザスピロ［4．5］デカン、チアスピロ［4．5］デカン、ジチアスピロ［4．5］デカン、ジオキサスピロ［4．5］デカン、オキサザスピロ［4．5］デカン、アザスピロ［5．5］ウンデカン、オキサスピロ［5．5］ウンデカン、ジオキサスピロ［5．5］ウンデカン、アザビシクロ［2．2．1］ヘプタン、オキサビシクロ［2．2．1］ヘプタン、アザビシクロ［3．1．1］ヘプタン、アザビシクロ［3．2．1］オクタン、オキサビシクロ［3．2．1］オクタン、アザビシクロ［2．2．2］オクタン、ジアザビシクロ［2．2．2］オクタン、テトラヒドロ－β－カルボリン、ヘキサヒドロアゼピノ［3，4－b］インドール環等が挙げられる。

本明細書中で用いる飽和炭素環としては、例えば、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、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロヘプタレン、スピロ［4．4］ノナン、スピロ［4．5］デカン、スピロ［5．5］ウンデカン、ビシクロ［2．2．1］ヘプタン、ビシクロ［3．1．1］ヘプタン、ビシクロ［2．2．2］オクタン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

本明細書中で用いる不飽和炭素環としては、例えば、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、アズレン、インデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ヘプタレン、ビフェニレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェ

ナレン、フェナントレン、アントラセン、ビシクロ［２．２．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［３．１．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［２．２．２］オクター２－エン環等が挙げられる。

本明細書中で用いる芳香環としては、例えば、ベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン、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、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

本明細書中で用いる非芳香環としては、例えば、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、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フル

オレン、フェナレン、スピロ［４．４］ノナン、スピロ［４．５］デカン、スピロ［５．５］ウンデカン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン、ビシクロ［３．１．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［２．２．２］オクター２－エン、アダマンタン、ノルアダマンタン、アゼピン、ジアゼピン、ピラン、オキセピン、チオピラン、チエピン、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドリジン、ジチアナフタレン、キノリジン、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、キサンテン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾー

ル（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサ

ゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ［4．4］ノナン、オキサザスピロ［4．4］ノナン、ジオキサスピロ［4．4］ノナン、アザスピロ［4．5］デカン、チアスピロ［4．5］デカン、ジチアスピロ［4．5］デカン、ジオキサスピロ［4．5］デカン、オキサザスピロ［4．5］デカン、アザスピロ［5．5］ウンデカン、オキサスピロ［5．5］ウンデカン、ジオキサスピロ［5．5］ウンデカン、アザビシクロ［2．2．1］ヘプタン、オキサビシクロ［2．2．1］ヘプタン、アザビシクロ［3．1．1］ヘプタン、アザビシクロ［3．2．1］オクタン、オキサビシクロ［3．2．1］オクタン、アザビシクロ［2．2．2］オクタン、ジアザビシクロ［2．2．2］オクタン、テトラヒドロ－β－カルボリン、ヘキサヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、またはテトラヒドロピラゾロナフチリジン環等が挙げられる。

本明細書中で用いる芳香環である炭素環としては、例えば、ベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。

本明細書中で用いる芳香環である複素環としては、例えば、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、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

R^1、R^3、R^4、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}およびR^{16}で示される置換基は、Ａで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表わす。

R^{17}、R^{18}、R^{19}およびR^{20}で示される置換基としては、例えば、(1)置換基を有していてもよいアルキル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環基、(5)置換基を有していてもよい複素環基、(6)置換基を有していてもよい水酸基、(7)置換基を有していてもよいチオール基、(8)置換基を有していてもよいアミノ基、(9)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基、(11)カルボキシル基、(12)アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル等のＣ１～６アルコキシカルボニル基等）、(13)スルホ基（－SO_3H）、(14)スルフィノ基、(15)ホスホノ基、(16)ニトロ基、(17)シアノ基、(18)アミジノ基、(19)イミノ基、(20)－Ｂ（ＯＨ）$_2$基、(21)アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のＣ

１～４アルキルスルフィニル基等）、(22)芳香環スルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル等のＣ６～１０芳香環スルフィニル基等）、(23)アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のＣ１～４アルキルスルホニル基等）、(24)芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のＣ６～１０芳香環スルホニル基等）、(25)アシル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のＣ１～６アルカノイル基、例えばベンゾイル等のＣ６～１０芳香環カルボニル基等）(26)オキソ基、(27)チオキソ基、(28)（Ｃ１～６アルコキシイミノ）メチル基（例えば、（メトキシイミノ）メチル基等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし５個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状のＣ１～２０アルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノ－またはジ－Ｃ１～６アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、Ｎ－芳香環アミノ基（例えば、Ｎ－フェニルアミノ基等）、Ｎ－芳香環－Ｎ－アルキルアミノ基（例えば、Ｎ－フェニル－Ｎ－メチルアミノ基、Ｎ－フェニル－Ｎ－エチルアミノ基、Ｎ－フェニル－Ｎ－プロピルアミノ基、Ｎ－フェニル－Ｎ－ブチルアミノ基、Ｎ－フェニル－Ｎ－ペンチルアミノ基、Ｎ－フェニル－Ｎ－ヘキシルアミノ基等）、アシルアミノ基、Ｎ－アシル－Ｎ－アルキルアミノ基、Ｃ１～６アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシ等）、Ｃ３～７シクロアルキル－Ｃ１～６ア

ルコキシ基（例えば、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロペンチルエチルオキシ基等）、Ｃ３～７シクロアルキルオキシ基（例えば、シクロヘキシルオキシ基等）、Ｃ７～１５アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ等）、フェノキシ基、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル等）、Ｃ１～６アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、Ｃ１～４アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のＣ１～４アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のＣ６～１０芳香環スルホニル基等）、オキソ基、置換基を有していてもよい炭素環基、および置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし４個置換していてもよい。ここで、アルキル基の置換基としてのアシルアミノ基およびＮ－アシル－Ｎ－（Ｃ１～６アルキル）アミノ基におけるアシル基は、後述する置換基としての「置換基を有していてもよい水酸基」、「置換基を有していてもよいチオール基」および「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としてのアシル基と同じ意味を表わす。Ｎ－アシル－Ｎ－アルキルアミノ基における「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状のＣ１～２０アルキル基等が挙げられる。アルキル基の置換基としての炭素環としては、例えば、一部または全部が飽和されていてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族性

炭素環等が挙げられる。一部または全部が飽和されていてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族性炭素環としては、例えば、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、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。また、一部または全部が飽和されていてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族性炭素環にはスピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例えばスピロ［４．４］ノナン、スピロ［４．５］デカン、スピロ［５．５］ウンデカン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン、ビシクロ［３．１．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［２．２．２］オクター２－エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としての炭素環の置換基としては、Ｃ１～８アルキル基（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノーまたはジ－Ｃ１～６アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、Ｃ１～６アルコキ

シ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル等）、Ｃ１～６アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、Ｃ１～４アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、トリハロメチル基（例えば、トリフルオロメチル等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし４個置換していてもよい。アルキル基の置換基としての複素環としては、例えば、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環としては、例えば、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、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミ

ダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された３～１５員の単環、二環または三環式複素環としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジ

ン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベン

ゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としての複素環の置換基としては、Ｃ１～８アルキル基（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノ－またはジ－Ｃ１～６アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、Ｃ１～６アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル等）、Ｃ１～６アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、Ｃ１～４アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし４個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の直鎖状または

分岐状のＣ２～６アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等の直鎖状または分岐状のＣ２～６アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環としては、例えば一部または全部が飽和されていてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族性炭素環等が挙げられる。一部または全部が飽和されていてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族性炭素環としては、例えば、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、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。また、一部または全部が飽和されていてもよいＣ３～１５の単環、二環または三環式芳香族性炭素環にはスピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例えばスピロ［４．４］ノナン、スピロ［４．５］デカン、スピロ［５．５］ウンデカン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．１］ヘプ

ター２－エン、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン、ビシクロ［３．１．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［２．２．２］オクター２－エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

ここで炭素環の置換基としては、例えば、Ｃ１～４アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等）、Ｃ２～４アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル等）、Ｃ２～４アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等）、水酸基、Ｃ１～４アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、Ｃ１～６アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル等）、チオール基、Ｃ１～４アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、アミノ基、モノ－またはジ－Ｃ１～４アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、トリハロメチル基（例えば、トリフルオロメチル等）、トリハロメトキシ基（例えば、トリフルオロメトキシ等）、トリハロメチルチオ基（例えば、トリフルオロメチルチオ等）、ジハロメチルチオ基（例えば、ジフルオロメチルチオ等）、シアノ基、ニトロ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし４個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環としては、例えば、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、３～１５員の単環、二環または三環式芳

香族性複素環としては、例えば、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、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される１ないし５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された３～１５員の単環、二環または三環式複素環としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒド

ロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾ

チオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。ここで複素環の置換基は、前記「置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表わし、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし４個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよい水酸基」、「置換基を有していてもよいチオール基」および「置換基を有していてもよ

いアミノ基」における置換基としては、例えば置換基を有していてもよいアルキル基（前記「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい炭素環基（前記「置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい複素環基（前記「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のＣ１～４アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のＣ６～１０芳香環スルホニル基等）、アシル基等が挙げられる。ここでアシル基としては、(1)置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基、(5)置換基を有していてもよい複素環カルボニル基が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１ないし４個置換していてもよい。「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキルは、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルケニルは、前記「置換基を有していてもよいアルケニル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキニルは、前記「置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい炭素環は、前記「置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい複素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい複素環は、前記「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイル基、Ｎ－モノ－Ｃ１

～４アルキルカルバモイル（例えば、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ－プロピルカルバモイル、Ｎ－イソプロピルカルバモイル、Ｎ－ブチルカルバモイル等）、Ｎ，Ｎ－ジＣ１～４アルキルカルバモイル（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジプロピルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジブチルカルバモイル等）、１－ピペリジルカルボニル基等が挙げられる。置換基としての「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイル基、Ｎ－モノ－Ｃ１～４アルキルスルファモイル（例えば、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ－プロピルスルファモイル、Ｎ－イソプロピルスルファモイル、Ｎ－ブチルスルファモイル等）、Ｎ，Ｎ－ジＣ１～４アルキルスルファモイル（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジプロピルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジブチルスルファモイル等）等が挙げられる。

本明細書中、鎖状置換基とは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基を意味し、具体的には、例えば、Ａで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」として示される、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、または置換基を有していてもよいアルキニル基等が挙げられる。

本明細書中、環状置換基とは、置換基を有していてもよい炭素環基または置換基を有していてもよい複素環基を意味し、具体的には、例えば、Ａで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」として示される、置換基を有していてもよい炭素環基または置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられる。

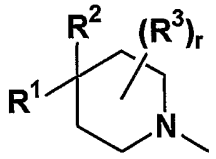
Ａとして好ましくは、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよ

い３～１５員の単環式芳香族性複素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい４～１５員の二環または三環式芳香族性複素環であり、より好ましくは、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、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフ

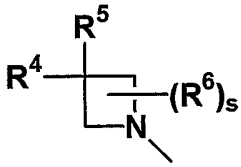
ラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、

パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ［4．4］ノナン、オキサザスピロ［4．4］ノナン、ジオキサスピロ［4．4］ノナン、アザスピロ［4．5］デカン、チアスピロ［4．5］デカン、ジチアスピロ［4．5］デカン、ジオキサスピロ［4．5］デカン、オキサザスピロ［4．5］デカン、アザスピロ［5．5］ウンデカン、オキサスピロ［5．5］ウンデカン、ジオキサスピロ［5．5］ウンデカン、アザビシクロ［2．2．1］ヘプタン、オキサビシクロ［2．2．1］ヘプタン、アザビシクロ［3．1．1］

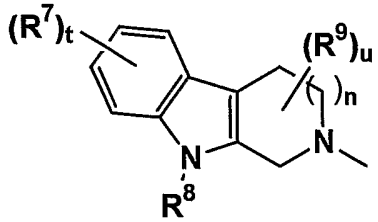
ヘプタン、アザビシクロ［3．2．1］オクタン、オキサビシクロ［3．2．1］オクタン、アザビシクロ［2．2．2］オクタン、ジアザビシクロ［2．2．2］オクタン、テトラヒドロ－β－カルボリン、ヘキサヒドロアゼピノ［3，4－b］インドール、1，5，6，7，8，9－ヘキサヒドロアゼピノ［4，3－f］インダゾール、1，5，6，7，8，9－ヘキサヒドロピラゾロ［4'，3'：5，6］ピリド［2，3－c］アゼピン、5，6，7，8－テトラヒドロ－1H－ピラゾロ［4，3－g］イソキノリン、または5，6，7，8－テトラヒドロ－1H－ピラゾロ［3，4－b］－1，7－ナフチリジン環であり、さらに好ましくは、



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) または

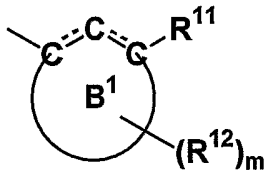


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) である。

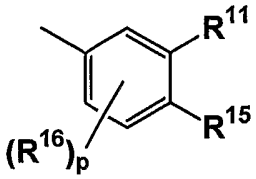
Bとして好ましくは芳香環であり、より好ましくはベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、

ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、フェナントリジン、フェナントロリン、またはペリミジン環であり、さらに好ましくはベンゼン、ピリジン、オキサゾール、チオフェン、フラン、またはピリミジン環であり、最も好ましくはベンゼンまたはピリジン環である。

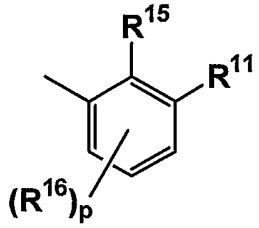
Bの炭素環としては、好ましくは二以上の置換基を有する炭素環であり、より好ましくは



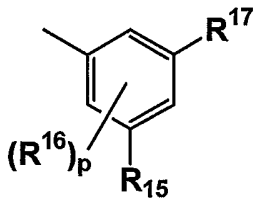
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）であり、さらに好ましくは



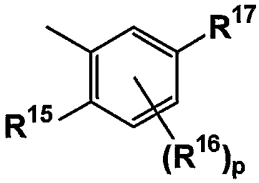
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）



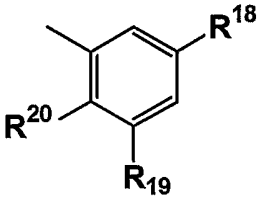
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）

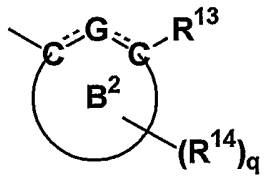


（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）または



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）である。

Ｂの複素環としては、好ましくは二以上の置換基を有する複素環であり、より好ましくは



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）である。

Ｘとして好ましくは単結合、置換基を有していてもよいＣ１～６アルキレ

ン基、酸素原子、硫黄原子、または置換基を有していてもよい窒素原子であり、より好ましくは単結合、カルボニル基、チオカルボニル基、酸素原子、またはＣ１～６アルキル基で置換基を有していてもよい窒素原子であり、さらに好ましくは単結合、カルボニル基、チオカルボニル基、－ＮＨ－基であり、最も好ましくは単結合である。

Ｙとして好ましくは単結合、置換基を有していてもよいＣ１～６アルキレン基、酸素原子、硫黄原子、または置換基を有していてもよい窒素原子であり、より好ましくは単結合、カルボニル基、チオカルボニル基、酸素原子、またはＣ１～６アルキル基で置換基を有していてもよい窒素原子であり、さらに好ましくは単結合、カルボニル基、チオカルボニル基、－ＮＨ－基であり、最も好ましくはカルボニル基またはチオカルボニル基である。

Ｚとして好ましくは単結合、置換基を有していてもよいＣ１～６アルキレン基、酸素原子、硫黄原子、または置換基を有していてもよい窒素原子であり、より好ましくは単結合、カルボニル基、チオカルボニル基、酸素原子、またはＣ１～６アルキル基で置換基を有していてもよい窒素原子であり、さらに好ましくは単結合、カルボニル基、チオカルボニル基、－ＮＨ－基であり、最も好ましくは－ＮＨ－基である。

Ａの置換基としてのR^1として好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい炭素環基、置換基を有していてもよい複素環基、または置換基を有していてもよいアミノ基であり、より好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよい炭素環基であり、さらに好ましくは、複素環で置換されたメチル基、エトキシメチル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、tert－ブチル基、３－メチルブチル基、１－エチルプロピル基、２－エチルブチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、テトラヒドロピラニル基、フェニル基、フルオ

ロフェニル基、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、トルイル基、メトキシフェニル基、またはナフチル基である。

R^2として好ましくは、水酸基である。

R^4として好ましくは、置換基を有していてもよい環状基、または置換基を有していてもよいアミノ基であり、より好ましくは、置換基を有していてもよい複素環である。

R^5として好ましくは、水素原子である。

R^8として好ましくは、水素原子、メチル基、またはエチル基である。

R^{11}として好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはハロゲン原子であり、より好ましくは、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シアノ基、フッ素原子、または塩素原子である。

R^{12}として好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはハロゲン原子であり、より好ましくは、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シアノ基、フッ素原子、または塩素原子である。

R^{13}として好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはハロゲン原子であり、より好ましくは、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シアノ基、フッ素原子、または塩素原子である。

R^{14}として好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはハロゲン原子であり、より好ましくは、ト

リフルオロメチル基、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シアノ基、フッ素原子、または塩素原子である。

R^{15}として好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはハロゲン原子であり、より好ましくは、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シアノ基、フッ素原子、または塩素原子である。

R^{16}として好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはハロゲン原子であり、より好ましくは、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シアノ基、フッ素原子、または塩素原子である。

R^{17}として好ましくは、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、またはシアノ基であり、より好ましくは、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、またはシアノ基である。

R^{18}として好ましくは、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、またはシアノ基であり、より好ましくは、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、またはシアノ基である。

R^{19}として好ましくは、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、またはシアノ基であり、より好ましくは、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、またはシアノ基である。

R^{20}として好ましくは、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシカルボニル基、またはシアノ基であり、

より好ましくは、置換基を有していてもよいフェノキシ基、シクロヘキシルオキシ基、またはシアノ基である。

ｒとして好ましくは、０または１、２の整数であり、より好ましくは０である。

ｓとして好ましくは、０または１、２の整数であり、より好ましくは０である。

ｔとして好ましくは、０または１、２の整数であり、より好ましくは０である。

ｕとして好ましくは、０または１、２の整数であり、より好ましくは０である。

ｎとして好ましくは、１である。

ｍとして好ましくは、１、２の整数であり、より好ましくは１である。

Ｇとして好ましくは、炭素原子、窒素原子または酸素原子であり、より好ましくは、炭素原子または窒素原子である。

ｐとして好ましくは、０または１であり、より好ましくは０である。

ｑとして好ましくは、１、２の整数であり、より好ましくは１である。

一般式（II）で示される化合物の式中の各基の定義は、WO01/98301 号明細書に詳しく記載されている。

本発明で使用するＥＤＧ－５アンタゴニストは、ＥＤＧ－５に作用し、ＥＤＧ－５を不活性化するものであれば何でも構わない。例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物が好適に用いられる。具体的には、実施例に記載される化合物はすべて好ましい。また、本発明において好ましく使用される化合物としては、WO01/98301 号明細書の実施例に記載されている化合物が挙げられる。中でも、Ｎ－（１Ｈ－１，３，４－トリメチルピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－イル）アミノ－Ｎ’－（３－クロロフェニル）尿素、Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－２－（４－イソプロピル－１，３－ジメ

チル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－イル）ヒドラジンカルボキサミドが特に好ましい。

本発明で使用するＥＤＧ－５アゴニストは、ＥＤＧ－５に作用し、ＥＤＧ－５を活性化するものであれば何でも構わない。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンには直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（Ｅ、Ｚ、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（Ｒ、Ｓ体、α、β配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（Ｄ、Ｌ、ｄ、ｌ体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

一般式（Ｉ）で示される化合物は、公知の方法で薬学的に許容される塩に変換される。薬学的に許容される塩は、水溶性のものが好ましい。

本発明化合物の薬学的に許容される塩としては、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、

ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）が挙げられる。

本発明化合物の薬学的に許容される塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。

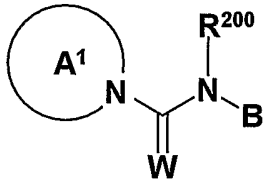
また、一般式（Ｉ）で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式（Ｉ）で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式（Ｉ）で示される化合物のプロドラッグとしては、一般式（Ｉ）で示される化合物がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert－ブチル化された化合物等）；一般式（Ｉ）で示される化合物が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；一般式（Ｉ）で示される化合物がカルボキシ基を有する場合そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、一般式（Ｉ）で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシ

カルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式（Ｉ）で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

[本発明化合物の製造方法]

一般式（Ｉ）で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法または実施例に示す方法に従って製造することができる。なお、以下各製造方法において、原料化合物は塩として用いてよい。このような塩としては、前記した一般式（Ｉ）の薬学的に許容される塩として記載されたものが用いられる。

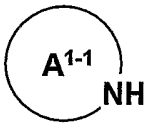
ａ）一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、Ａが窒素原子を含有する複素環基を表わし、Ｘが単結合を表わし、Ｙが－ＣＯ－または－ＣＳ－を表わし、Ｚが－ＮＲ^{103}－または－ＮＨ－を表わし、Ｂが置換基を有していてもよい環状基を表わす化合物、すなわち一般式（Ｉ－１）



（Ｉ－１）

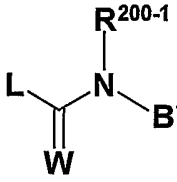
（式中、Ａ^{1}は、窒素原子を含有する複素環基を表わし、Ｗは酸素原子または硫黄原子を表わし、Ｒ^{200}は水素原子またはＲ^{103}を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

一般式（Ｉ－１）で示される化合物は、一般式（III）



（ＩＩＩ）

（式中、A^{1-1}はA^1と同じ意味を表わすが、A^{1-1}によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基は保護が必要な場合には保護されているものとする。）で示される化合物と、一般式（IV）



（ＩＶ）

（式中、Ｌは脱離基（例えば、ハロゲン原子、イミダゾリル基等）を表わし、B^1およびR^{200-1}はＢおよびR^{200}と同じ意味を表わすが、B^1およびR^{200-1}によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

一般式（III）で示される化合物と、一般式（IV）で示される化合物の反応は、例えば、一般式（III）で示される化合物を塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、一般式（IV）で示される化合物と有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、０℃～還流温度の温度で反応させることにより行なわれる。

または、一般式（III）で示される化合物を有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、一般式（IV）で示される化合物と０℃～還流温度の温度で反応させることにより行なうこともできる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反

応は、よく知られており、例えば、

（１）アルカリ加水分解、

（２）酸性条件下における脱保護反応、

（３）加水素分解による脱保護反応、

（４）シリル基の脱保護反応、

（５）金属を用いた脱保護反応、

（６）金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

（１）アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、０～４０℃の温度で行なわれる。

（２）酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ｐ－トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、２，２，２－トリフルオロエタノールの存在下または非存在下、０～１００℃の温度で行なわれる。

（３）加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの２以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム－炭素、パ

ラジウム黒、水酸化パラジウム－炭素、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、０～２００℃の温度で行なわれる。

（４）シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、０～４０℃の温度で行なわれる。

（５）金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、ｐH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、０～４０℃の温度で行なわれる。

（６）金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、２－エチルヘキサン酸等）および／または有機酸塩（２－エチルヘキサン酸ナトリウム、２－エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（Ｉ）等）を用いて、０～４０℃の温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、ｔ－ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル（Ｂｎ）基、フェナシル基、

ｐ－メトキシベンジル基、トリチル基、２－クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル（MOM）基、１－エトキシエチル（ＥＥ）基、メトキシエトキシメチル（MEM）基、２－テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）基、トリメチルシリル（ＴＭＳ）基、トリエチルシリル（ＴＥＳ）基、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）基、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）基、アセチル（Ａｃ）基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル（Ｂｎ）基、ｐ－メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル（Ａｌｌｏｃ）基、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル（Ｔｒｏｃ）基等が挙げられる。

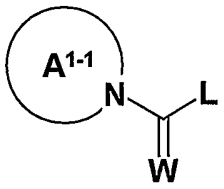
アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル（Ａｌｌｏｃ）基、１－メチル－１－（４－ビフェニル）エトキシカルボニル（Ｂｐｏｃ）基、トリフルオロアセチル基、９－フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル（Ｂｎ）基、ｐ－メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）基、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭ）基等が挙げられる。

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル（MOM）基、２－テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）基、ジフェニルメチル基、アセチル（Ａｃ）基が挙げられる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

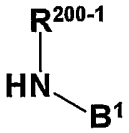
当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

一般式（Ｉ－１）で示される化合物は、一般式（Ｖ）



（V）

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と、一般式（VI）



（ＶＩ）

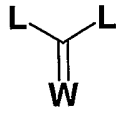
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

一般式（V）で示される化合物と、一般式（VI）で示される化合物の反応は、例えば、一般式（V）で示される化合物を塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、一般式（VI）で示される化合物と有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、０℃～還流温度の温度で反応させることにより行なわれる。

または、一般式（V）で示される化合物を有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、一般式（VI）で示される化合物と０℃～還流温度の温度で反応させることにより行なうこともできる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

一般式（Ｉ－１）で示される化合物は、一般式（III）で示される化合物、一般式（VI）で示される化合物および一般式（VII）


（ＶＩＩ）

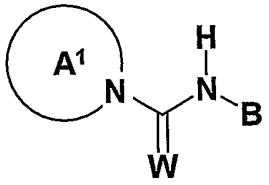
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

一般式（III）で示される化合物、一般式（VI）で示される化合物および一般式（VII）で示される化合物の反応は、例えば、有機溶媒（酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等）中または無溶媒で、一般式（III）で示される化合物、一般式（VI）で示される化合物、一般式（VII）で示される化合物（例えば、ホスゲン化合物（ホスゲン、チオホスゲン、トリホスゲン（ビス（トリクロロメチル）カーボネート）等）、イミダゾール化合物（例えば、ＣＤＩ（カルボニルジイミダゾール）、ＴＣＤＩ（チオカルボニルジイミダゾール）等）および塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、－２０℃～還流温度で反応させることによって製造することができる。

この反応は不活性気体存在下、無水条件下で行なうことが好ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

ｂ）一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、Ａが窒素原子を含有する複素環基を表わし、Ｘが単結合を表わし、Ｙが－ＣＯ－または－ＣＳ－を表わし、Ｚが－ＮＨ－を表わし、Ｂが置換基を有していてもよい環状基を表わす化合物、すなわち一般式（Ｉ－２）


（Ｉ－２）

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式（III）で示される化合物と、一般式（VIII）

$$W{=}C{=}N{-}{-}B^1 \quad （ＶＩＩＩ）$$

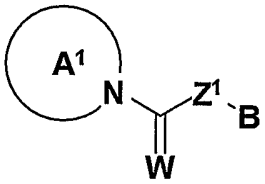
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

一般式（III）で示される化合物と一般式（VIII）で示される化合物との反応は、例えば、有機溶媒（トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジエチルエーテル、１，２－ジクロロエタン等）中、０℃～還流温度で行なうことができる。

この反応は不活性気体存在下、無水条件下で行なうことが好ましい。

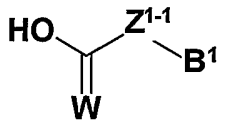
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

ｃ）一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、Ａが窒素原子を含有する複素環基を表わし、Ｘが単結合を表わし、Ｙが－ＣＯ－または－ＣＳ－を表わし、Ｚが１または２個の置換基を有していてもよいメチレン基を表わし、Ｂが置換基を有していてもよい環状基を表わす化合物、すなわち一般式（Ｉ－３）



（Ｉ－３）

（式中、Z^1は－CH_2－、－CHR^{101}－、または－$CR^{101}R^{102}$－を表わし、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式（III）で示される化合物と、一般式（IX）



（ＩＸ）

（式中、Z^{1-1}はZ^1と同じ意味を表わすが、Z^{1-1}によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

一般式（III）で示される化合物と、一般式（IX）で示される化合物の反応は、例えば、

（1）酸ハライドを用いる方法、

（2）混合酸無水物を用いる方法、

（3）縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

（1）酸ハライドを用いる方法は、例えば、一般式（IX）で示される化合物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と－２０℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、一般式（III）で示される化合物と有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル等）中、０～４０℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等）中、相間移動触媒（テトラブチルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、トリｎ－オクチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩等）の存在下または非存在下、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、一般式

(III) で示される化合物と０～４０℃で反応させることにより行なうこともできる。

（２）混合酸無水物を用いる方法は、例えば、一般式（IX）で示される化合物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、０～４０℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、一般式（III）で示される化合物と０～４０℃で反応させることにより行なわれる。

（３）縮合剤を用いる方法は、例えば、一般式（IX）で示される化合物と一般式（III）で示される化合物を、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、１－エチル－３－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］カルボジイミド（ＥＤＣ）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、２－クロロ－１－メチルピリジニウムヨウ素、１－プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、ＰＰＡ）等）を用い、１－ヒドロキシベンズトリアゾール（ＨＯＢｔ）を用いるか用いないで、０～４０℃で反応させることにより行なわれる。

これら（１）、（２）および（３）の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

出発原料または試薬として用いる一般式（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、および（IX）で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、2nd Edition（Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999）」に記載された方法を用いることにより容易に製造することができる。

一般式（Ｉ）で示される本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、本明細書中に記載された実施例、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations、2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999）」に記載された方法を組み合わせて用いることで製造することができる。

本明細書中の各反応において、加熱を伴なう反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

一般式（II）で示される化合物は、WO01/98301号明細書に記載の方法により製造することができる。

ＥＤＧ－５調節剤は血管の収縮または拡張による疾患の治療および／また

は予防剤として有用である。より詳しく言えば、ＥＤＧ－５調節剤のうちＥＤＧ－５アンタゴニストは血管の収縮による疾患、例えばくも膜下出血または脳梗塞後の脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、肝硬変に伴う門脈圧の亢進、肝硬変に伴う静脈瘤等の治療および／または予防剤として、またＥＤＧ－５アゴニストは血管の拡張による疾患、例えば慢性頭痛（例えば、偏頭痛、緊張型頭痛、それらの混合型頭痛または群発頭痛）、痔核、鬱血性疾患等の治療および／または予防剤として有用である。なお、高血圧には例えば心不全、糖尿病または腎症など合併症を伴う高血圧症や、二次性高血圧症なども含まれる。

［毒性］

本発明に用いられる化合物の毒性は低いものであり、医薬として使用するために十分に安全である。

産業上の利用可能性

［医薬品への適用］

本発明で使用されるＥＤＧ－５調節剤は、ＥＤＧ－５に特異的に結合しアンタゴニストまたはアゴニスト作用を示すため、Ｓ１ＰによりＥＤＧ－５を介して引き起こされる血管の収縮または拡張による疾患の治療および／または予防に有用であると考えられる。特に、ＥＤＧ－５アンタゴニストは血管の収縮による疾患、例えばくも膜下出血または脳梗塞後の脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、肝硬変に伴う門脈圧の亢進、肝硬変に伴う静脈瘤等の治療および／または予防、またＥＤＧ－５アゴニストは血管の拡張による疾患、例えば慢性頭痛（例えば、偏頭痛、緊張型頭痛、それらの混合型頭痛または群発頭痛）、痔核、鬱血性疾患等の治療および／または予防に有用である。

また、ＥＤＧ－５アンタゴニストは、血管の収縮による疾患以外にも例え

ば、肺線維症、肝線維症、腎線維症、気管支喘息、腎症、糖尿病、または高脂血症などにも有効である。

本発明に用いられるＥＤＧ－５調節剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

さらに、本発明においては、ＥＤＧ－５調節剤は、

１）その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、

２）その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または

３）その化合物の副作用の軽減を目的として他の薬剤と組み合わせた併用剤として投与してもよい。

ＥＤＧ－５調節剤と他の薬剤の併用剤は、１つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、ＥＤＧ－５調節剤を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、ＥＤＧ－５調節剤を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、ＥＤＧ－５調節剤の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

ＥＤＧ－５アンタゴニストの高血圧に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシンII拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、利尿剤、ホスホジエステラーゼ４阻害剤、プロスタグランジン類（以下、ＰＧと略記することがある。）、アルドステロン拮抗剤等が挙げられる。

ＥＤＧ－５アンタゴニストの腎疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド

剤、ホスホジエステラーゼ４阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬、トロンボキサンA$_2$受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、アンギオテンシンII拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿剤、ＰＧ類等が挙げられる。

ＥＤＧ－５アンタゴニストのくも膜下出血または脳梗塞後の脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患等に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、カルシウム拮抗薬、血栓溶解剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤、エンドセリン拮抗薬、抗酸化剤、ラジカルスカベンジャー、ＰＡＲＰ阻害剤、アストロサイト機能改善剤、血管拡張剤等が挙げられる。

ＥＤＧ－５アゴニストの偏頭痛に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、非ステロイド系抗炎症薬、エルゴタミン製剤、カルシウム拮抗薬、セロトニン作動薬等が挙げられる。

ＥＤＧ－５アンタゴニストの線維症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド剤、レチノイド、パーフェニドン等が挙げられる。

カルシウム拮抗剤としては、ニフェジピン、塩酸ベニジピン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、ニソルジピン、ニトレンジピン、塩酸ベプリジル、ベシル酸アムロジピン、塩酸ロメリジン等が挙げられる。

アンジオテンシンII拮抗剤としては、ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン等が挙げられる。

アンギオテンシン変換酵素阻害剤としては、アラセプリル、塩酸イミダプリル、塩酸キナプリル、塩酸テモカプリル、塩酸デラプリル、塩酸ベナゼプリル、カプトプリル、トランドラプリル、ペリンドプリルエルブミン、マレイン酸エナラプリル、リシノプリル等が挙げられる。

利尿剤としては、例えば、マンニトール、フロセミド、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、トリクロルメチアジド、メフルシド、スピロノラクトン、アミノフィリン等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼ４阻害剤としては、例えば、ロリプラム、シロミラスト、Ｂａｙ１９－８００４、ＮＩＫ－６１６、ロフルミラスト（ＢＹ－２１７）、シパムフィリン（ＢＲＬ－６１０６３）、アチゾラム（ＣＰ－８０６３３）、ＳＣＨ－３５１５９１、ＹＭ－９７６、Ｖ－１１２９４Ａ、ＰＤ－１６８７８７、Ｄ－４３９６、ＩＣ－４８５等が挙げられる。

プロスタグランジン類（ＰＧ）としては、ＰＧ受容体アゴニスト、ＰＧ受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

ＰＧ受容体としては、ＰＧＥ受容体（ＥＰ１、ＥＰ２、ＥＰ３、ＥＰ４）、ＰＧＤ受容体（ＤＰ、ＣＲＴＨ２）、ＰＧＦ受容体（ＦＰ）、ＰＧＩ受容体（ＩＰ）、ＴＸ受容体（ＴＰ）等が挙げられる。

アルドステロン拮抗剤としては、例えば、ドロスピレノン、メルチラポン、カンレノ酸カリウム、カンレノン、エプレレノン、ＺＫ－９１５８７等が挙げられる。

トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

血栓溶解剤としては、アルテプラーゼ、ウロキナーゼ、チソキナーゼ、ナサルプラーゼ、ナテプラーゼ、組織プラスミノゲンアクチベーター、パミテプラーゼ、モンテプラーゼ等が挙げられる。

ステロイド剤としては、例えば、内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレ

ドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピロンN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

エルゴタミン製剤としては、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、酒石酸エルゴタミン等が挙げられる。

セロトニン作動薬としては、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタンおよびフロ

バトリプタン等が挙げられる。

ラジカルスカベンジャーとしては、ラジカットが挙げられる。

アストロサイト機能改善剤としては、ＯＮＯ－２５０６が挙げられる。

併用するＥＤＧ－５調節剤と他の薬剤の質量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の２種以上を組み合わせて投与してもよい。

また、ＥＤＧ－５調節剤の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

ＥＤＧ－５調節剤、またはＥＤＧ－５調節剤と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、１００μｇから1000ｍｇの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、５０μｇから５００ｍｇの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日１時間から２４時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

ＥＤＧ－５調節剤、またはＥＤＧ－５調節剤と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は

そのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また２以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に混和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エ

ステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコー

ル（プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール等）、高級アルコール（２－ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または２種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に

亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート８０（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート８０（商品名）、ステアリン酸ポリオキシル４０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて

適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には、通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には、通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

図面の簡単な説明

図１は、Ｓ１Ｐによるイヌ摘出脳底動脈の収縮作用に対する、１０μＭの化合物（１）の抑制効果を表わす。

図２は、Ｓ１Ｐによるイヌ摘出脳底動脈の収縮作用に対する、１０μＭの化合物（２）の抑制効果を表わす。

図３は、Ｓ１Ｐによるラット摘出脳底動脈の収縮作用に対する、３μＭの化合物（２）の抑制効果を表わす。

図４は、Ｓ１Ｐによるラット摘出脳底動脈の収縮作用に対する、３μＭの化合物（３）の抑制効果を表わす。

図５は、Ｓ１Ｐによるラット脳底動脈の収縮作用に対する、化合物（３）の抑制効果を表わす。

図６は、Ｓ１Ｐによるラット硬膜血流低下に対する、化合物（３）の抑制効果を表わす。

図７は、Ｓ１Ｐによるイヌ摘出腎動脈の収縮作用に対する、１０μＭの化合物（１）の抑制効果を表わす。

図８は、Ｓ１Ｐによるイヌ摘出腎動脈の収縮作用に対する、１０μＭの化合物（２）の抑制効果を表わす。

図９は、１０μＭの化合物（１）がＳ１Ｐによるラット摘出胸部大動脈の収縮作用を抑制する効果を有し、フェニレフリンによる胸部大動脈の収縮作用抑制効果を示さないことを表わす。

図１０は、ＳＨＲラット血圧上昇に対する、化合物（３）の降圧作用を表わす。

図１１は、ラット摘出心における化合物（１）、（２）および（３）による流速増大効果を表わす。

図１２は、Ｓ１Ｐによるウサギ摘出静脈の収縮作用に対する、化合物（２）の抑制効果を表わす。

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例、実施例および生物学的実施例によって本発明を詳述するが、

本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所、ＴＬＣに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。ＮＭＲの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

なお、ＨＰＬＣ条件は、以下の通りである。

使用機器：Waters LC/MS、

カラム：Xterra（登録商標）MS C_{18} 5 um, 4.6×50 mm I.D.、

流速： 3 mL/min、

溶離液：Ａ液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液、

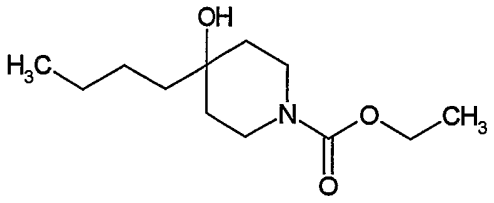
Ｂ液：0.1%トリフルオロ酢酸－アセトニトリル溶液。

溶離液の混合比のタイムコースは、以下の通りである。

時間(分)	A液	B液
0	95	5
0.5	95	5
3	0	100
3.5	0	100
3.51	95	5
5	95	5

また、参考例および実施例に示される化合物名は、ＡＣＤ／Ｎａｍｅ（バージョン6.00、Advanced Chemistry Development Inc.社製）によって命名した。

参考例１：エチル　４－ブチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキシレート

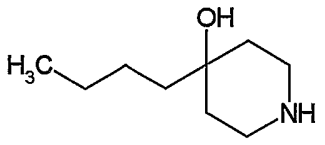


アルゴン雰囲気下、エチル　４－オキソ－１－ピペリジンカルボキシレート（1.00ｇ）の無水テトラヒドロフラン溶液（５ｍＬ）に、ｎ－ブチルリチウム（1.56M　ヘキサン溶液、5.62ｍＬ）を－４０℃にて加えた。反応混合物を０℃にて２時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝７：３）にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物（２６９ｍｇ）を得た。

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.45　（ヘキサン：酢酸エチル＝７：３）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ　0.91 (m, 3 H), 1.15 (s, 1 H), 1.26 (t, J=7.14 Hz, 3 H), 1.33 (m, 4 H), 1.49 (m, 6 H), 3.20 (m, 2 H), 3.87 (m, 2 H), 4.13 (q, J=7.14 Hz, 2 H)。

参考例２：４－ブチル－４－ピペリジノール



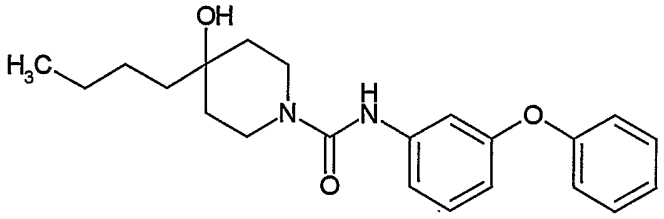
参考例１で製造した化合物（２５９ｍｇ）をジオキサンとエタノールの混合溶媒（１：１，１２ｍＬ）に溶解し、５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（4.0ｍＬ）を室温にて加えた。反応混合物を４８時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下溶媒を留去した。残渣をエチレングリコール（３ｍＬ）に溶解し、１００℃にて６４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、１Ｎ塩酸で酸性とした後に、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を１Ｎ水酸

化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、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した後、溶媒を減圧下留去して、以下の物性値を有する標題化合物（１０４ｍｇ）を得た。

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.15　（クロロホルム：メタノール：２８％アンモニア水＝８０：２０：４）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ 0.91 (m, 3 H), 1.34 (m, 4 H), 1.51 (m, 8 H), 2.83 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H)。

実施例１：４－ブチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド



参考例２で製造した化合物（４３ｍｇ）の１，２－ジクロロエタン溶液（２ｍＬ）に、３－フェノキシフェニルイソシアネート（５８ｍｇ）を加えた。反応液を室温にて１８時間撹拌した。反応混合物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＝１：２）にて精製して、以下の物性値を有する本発明化合物（４７ｍｇ）を得た。

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.35（ヘキサン：酢酸エチル＝１：２）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ 0.93 (m, 3 H), 1.33 (m, 5 H), 1.48 (m, 2 H), 1.60 (m, 4 H), 3.31 (m, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 6.46 (s, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.05 (m, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.23 (t, J=8.15 Hz, 1 H), 7.32 (m, 2 H)。

実施例１（１）～実施例１（８７）

参考例２で製造したアミンの代わりに、相当するアミンを用いて、３－フ

ェノキシフェニルイソシアネートの代わりに、相当するイソシアネートを用いて、実施例１と同様の操作を行い、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例１（１）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.11分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　447, 445 $(M+H)^+$, 429, 427。

実施例１（２）：４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.98分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　425, 423 $(M+H)^+$, 407, 405。

実施例１（３）：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.03分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　401, 399 $(M+H)^+$, 383, 381。

実施例１（４）：４－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.89分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　407 $(M+H)^+$, 389。

実施例１（５）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.93分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 385, 383 $(M+H)^+$, 367, 365。

実施例１（６）：４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－４－フェニル－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.86分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 389 $(M+H)^+$, 371。

実施例１（７）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－フェニル－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.91分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 367, 365 $(M+H)^+$, 348。

実施例１（８）：４－（２－エチルブチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.00分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 745 $(2M+H)^+$, 373 $(M+H)^+$。

実施例１（９）：Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－（２－エチルブチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.95分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 376, 374 $(M+H)^+$。

実施例１（１０）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（（（２Ｅ）－３－フェニル－２－プロペノイル）アミノ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.79分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 522, 520 $(M+H)^+$, 504, 502。

実施例１（１１）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（（３－メチルブタノイル）アミノ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.64 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 949, 947 $(2M+H)^+$, 476, 474 $(M+H)^+$, 458, 456。

実施例１（１２）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（（２Ｅ）－３－（２－クロロフェニル）－２－プロペノイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.89 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 556, 554 $(M+H)^+$, 538, 536。

実施例１（１３）：Ｎ－（３－シアノフェニル）－４－ヒドロキシ－４－イソプロピル－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.34 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 288 $(M+H)^+$。

実施例１（１４）：Ｎ－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－イソプロピル－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.42 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 281 $(M+H)^+$。

実施例１（１５）：４－（シクロヘキシルメチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.13 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 409 $(M+H)^+$。

実施例１（１６）：４－シクロペンチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.91 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 761 $(2M+H)^+$, 381 $(M+H)^+$。

実施例１（１７）：４－シクロペンチル－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.00 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 359, 357 $(M+H)^+$, 339。

実施例１（１８）：エチル ３－（（（４－ヒドロキシ－４－（５－メチル－２－ピリジニル）－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート

ＨＰＬＣ保持時間：3.08 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 767 $(2M+H)^+$, 384 $(M+H)^+$, 193。

実施例１（１９）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－フェニル－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.03 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 865 $(2M+H)^+$, 433 $(M+H)^+$, 415。

実施例１（２０）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキ

サミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.15分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 933 $(2M+H)^+$, 469, 467 $(M+H)^+$, 451, 449。

実施例１（２１）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.04分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 901 $(2M+H)^+$, 451 $(M+H)^+$, 433。

実施例１（２２）：４－シクロヘキシル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.91分；ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 741 $(2M+H)^+$, 371 $(M+H)^+$。

実施例１（２３）：Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－シクロヘキシル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.82分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 673 $(2M+H)^+$, 339, 337 $(M+H)^+$。

実施例１（２４）：４－ヒドロキシ－４－（３－メチルブチル）－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.00分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 765 $(2M+H)^+$, 383 $(M+H)^+$。

実施例１（２５）：４－ヒドロキシ－４－（３－メチルブチル）－Ｎ－（３

－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.91分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　717 $(2M+H)^+$, 359 $(M+H)^+$。

実施例１（２６）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（３－メチルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.20分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　853 $(2M+H)^+$, 427 $(M+H)^+$, 409。

実施例１（２７）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（３－メチルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.07分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　719, 717 $(2M+H)^+$, 361, 359 $(M+H)^+$, 343, 341。

実施例１（２８）：４－シクロブチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.82分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　733 $(2M+H)^+$, 367 $(M+H)^+$。

実施例１（２９）：４－シクロブチル－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.88分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　687, 685 $(2M+H)^+$, 345, 343 $(M+H)^+$。

実施例１（３０）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）

－４－ヒドロキシ－４－（２－ナフチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.18分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　965 $(2M+H)^+$, 483 $(M+H)^+$, 465。

実施例１（３１）：Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－フェニル－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.83分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　765 $(2M+H)^+$, 383 $(M+H)^+$, 365。

実施例１（３２）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.01分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　923, 921 $(2M+H)^+$, 463, 461 $(M+H)^+$, 445, 443。

実施例１（３３）：４－シクロブチル－Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.84分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　721 $(2M+H)^+$, 361 $(M+H)^+$。

実施例１（３４）：４－シクロペンチル－Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.94分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　749 $(2M+H)^+$, 375 $(M+H)^+$。

実施例１（３５）：４－tert－ブチル－Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.87分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　725 $(2M+H)^+$, 363 $(M+H)^+$。

実施例１（３６）：４－ブチル－Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.91分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　725 $(2M+H)^+$, 363 $(M+H)^+$, 345。

実施例１（３７）：Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（３－メチルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.01分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　753 $(2M+H)^+$, 377 $(M+H)^+$, 359。

実施例１（３８）：４－シクロヘキシル－Ｎ－（３－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.11分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　801 $(2M+H)^+$, 401 $(M+H)^+$, 383。

実施例１（３９）：Ｎ－（３－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４－（２－エチルブチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.21分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　805 $(2M+H)^+$, 403 $(M+H)^+$。

実施例１（４０）：４－（シクロペンチルメチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.02分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　789 $(2M+H)^+$, 395 $(M+H)^+$。

実施例１（４１）：４－（シクロペンチルメチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.95分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　741 $(2M+H)^+$, 371 $(M+H)^+$。

実施例１（４２）：４－（シクロペンチルメチル）－Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.08分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　777 $(2M+H)^+$, 389 $(M+H)^+$, 371。

実施例１（４３）：４－（シクロペンチルメチル）－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.11分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　743, 741 $(2M+H)^+$, 373, 371 $(M+H)^+$。

実施例１（４４）：４－（１－エチルプロピル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.73分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　717 $(2M+H)^+$, 359 $(M+H)^+$。

実施例１（４５）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（１－エチルプロピル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.93分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　719, 717 $(2M+H)^+$, 361, 359 $(M+H)^+$, 343, 341。

実施例１（４６）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（３－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.96分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　893 $(2M+H)^+$, 447 $(M+H)^+$, 429。

実施例１（４７）：Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（３－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.79分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　793 $(2M+H)^+$, 397 $(M+H)^+$, 379。

実施例１（４８）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（４－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.96分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　893 $(2M+H)^+$, 447 $(M+H)^+$, 429。

実施例１（４９）：Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（４－メチルフェニル）－１－ピペリジンカ

ルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.79分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 793 $(2M+H)^+$, 397 $(M+H)^+$, 379。

実施例１（５０）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.79分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 855, 853 $(2M+H)^+$, 429, 427 $(M+H)^+$, 411, 409。

実施例１（５１）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.76分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 767, 765 $(2M+H)^+$, 385, 383 $(M+H)^+$, 367, 365。

実施例１（５２）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.65分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 733 $(2M+H)^+$, 369, 367 $(M+H)^+$, 351, 349。

実施例１（５３）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－シクロヘキシル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.81分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 709 $(2M+H)^+$, 357, 355 $(M+H)^+$。

実施例１（５４）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－（２－エチルブチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.91 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 713 $(2M+H)^+$, 359, 357 $(M+H)^+$, 341, 339。

実施例１（５５）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－（１－エチルプロピル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.79 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 685 $(2M+H)^+$, 345, 343 $(M+H)^+$, 327, 325。

実施例１（５６）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－（シクロペンチルメチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.85 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 709 $(2M+H)^+$, 357, 355 $(M+H)^+$。

実施例１（５７）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ 7.66 (br-s, 1 H), 7.56 (br-d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.28 (br-d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.00 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 2.04 (dt, J = 4.7, 13.4 Hz, 2 H), 1.79 (m, 2 H)；

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.38（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）。

実施例１（５８）：４－ブチル－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ 0.32（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 0.88 (t, J=6.00 Hz, 3 H), 1.35 (m, 10 H), 3.15 (m, 2 H), 3.79 (m, 2 H), 4.18 (s, 1 H), 7.07 (t, J=1.83 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=1.83 Hz, 2 H), 8.76 (s, 1 H)。

実施例１（５９）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ブチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.36（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 0.87 (t, J=7.00 Hz, 3 H), 1.39 (m, 10 H), 3.17 (m, 2 H), 3.80 (m, 2 H), 4.19 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 9.09 (s, 1 H)。

実施例１（６０）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.39（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 1.63 (m, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 4.04 (m, 2 H), 5.24 (s, 1 H), 7.45 (d, J=8.50 Hz, 2 H), 7.50 (d, J=8.50 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 8.24 (s, 2 H), 9.16 (s, 1 H)。

実施例１（６１）：４－（２－エチルブチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.29（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 0.79 (t, J=7.50 Hz, 6 H), 1.33 (m, 11 H), 3.10 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 6.55 (m, 1 H), 6.99 (m, 2 H), 7.11 (t, J=7.50 Hz, 1 H), 7.20 (m, 3 H), 7.37 (m, 2 H), 8.48 (s, 1 H)。

実施例１（６２）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（２－エチルブチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.44（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 0.80 (t, J=7.00 Hz, 6 H), 1.35 (m, 11 H), 3.12 (m, 2 H),

3.77 (m, 2 H), 4.13 (s, 1 H), 7.07 (t, J=2.00 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=2.00 Hz, 2 H), 8.75 (s, 1 H)。

実施例１（６３）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－（２－エチルブチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.51（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 0.80 (t, J=7.00 Hz, 6 H), 1.33 (m, 11 H), 3.18 (m, 2 H), 3.81 (m, 2 H), 4.15 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 9.09 (s, 1 H)。

実施例１（６４）：４－（２－エチルブチル）－Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.46（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 0.80 (t, J=7.00 Hz, 6 H), 1.34 (m, 11 H), 3.12 (m, 2 H), 3.81 (m, 2 H), 4.14 (s, 1 H), 7.13 (d, J=8.50 Hz, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 8.95 (s, 1 H)。

実施例１（６５）：４－（４－フルオロフェニル）－Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.43（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 1.62 (m, 2 H), 1.87 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 4.02 (m, 2 H), 5.18 (s, 1 H), 7.12 (m, 3 H), 7.52 (dd, J=9.00, 5.50 Hz, 2 H), 7.74 (m, 2 H), 9.02 (s, 1 H)。

実施例１（６６）：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（３－フルオロ－５

－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.43（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 1.63 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 4.02 (m, 2 H), 5.23 (s, 1 H), 7.15 (d, J=8.50 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.50 Hz, 2 H), 7.51 (d, J=8.50 Hz, 2 H), 7.74 (m, 2 H), 9.02 (s, 1 H)。

実施例１（６７）：４－シクロヘキシル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.28（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ 1.07 (m, 2 H), 1.22 (m, 4 H), 1.60 (m, 6 H), 1.82 (m, 4 H), 3.26 (m, 2 H), 3.84 (m, 2 H), 6.35 (s, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 7.03 (m, 3 H), 7.11 (m, 2 H), 7.29 (m, 3 H)。

実施例１（６８）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－シクロヘキシル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.61（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ 1.01 (m, 2 H), 1.22 (m, 4 H), 1.63 (m, 6 H), 1.83 (m, 4 H), 3.27 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.87 (s, 2 H)。

実施例１（６９）：４－シクロヘキシル－Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.48（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ 1.04 (m, 2 H), 1.24 (m, 4 H), 1.62 (m, 6 H), 1.84 (m, 4 H), 3.30 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 6.96 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H),

7.55 (m, 1 H)。

実施例１（７０）：４－シクロヘキシル－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.49（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ 1.02 (m, 2 H), 1.22 (m, 4 H), 1.62 (m, 6 H), 1.81 (m, 4 H), 3.25 (m, 2 H), 3.86 (m, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 6.99 (t, J=1.83 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=1.83 Hz, 2 H)。

実施例１（７１）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－（シクロペンチルメチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.57（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ 1.14 (m, 2 H), 1.17 (s, 1 H), 1.59 (m, 10 H), 1.90 (m, 3 H), 3.35 (m, 2 H), 3.84 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.88 (s, 2 H)。

実施例１（７２）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－（１－エチルプロピル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.25（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 0.91 (m, 7 H), 1.12 (m, 2 H), 1.51 (m, 6 H), 3.13 (m, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 4.10 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 9.09 (s, 1 H)。

実施例１（７３）：４－（１－エチルプロピル）－Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.17（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ0.89 (m, 7 H), 1.10 (m, 2 H), 1.51 (m, 6 H), 3.11 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 7.13 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 8.94 (s, 1 H)。

実施例１（７４）：４－（１－エチルプロピル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.28（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ0.89 (m, 7 H), 1.09 (m, 2 H), 1.49 (m, 6 H), 3.05 (m, 2 H), 3.83 (m, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 6.55 (m, 1 H), 6.98 (d, J=8.00 Hz, 2 H), 7.11 (t, J=8.00 Hz, 1 H), 7.20 (m, 3 H), 7.38 (t, J=8.00 Hz, 2 H), 8.48 (s, 1 H)。

実施例１（７５）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－シクロプロピル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.35（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ0.19 (m, 2 H), 0.33 (m, 2 H), 0.84 (m, 1 H), 1.48 (m, 4 H), 3.15 (m, 2 H), 3.86 (m, 2 H), 3.98 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 8.22 (s, 2 H), 9.11 (s, 1 H)。

実施例１（７６）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－シクロブチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.38（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ1.25 (m, 2 H), 1.36 (m, 2 H), 1.71 (m, 4 H), 1.95 (m, 2 H), 2.26 (m, 1 H), 3.15 (m, 2 H), 3.83 (m, 2 H), 4.19 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 9.09 (s, 1 H)。

実施例１（７７）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）

－４－シクロペンチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.42（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ1.44 (m, 12 H), 1.77 (m, 1 H), 3.13 (m, 2 H), 3.86 (m, 2 H), 4.10 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 9.09 (s, 1 H)。

実施例１（７８）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（４－メトキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.37（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ1.64 (m, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 4.02 (m, 2 H), 5.03 (s, 1 H), 6.87 (d, J=9.00 Hz, 2 H), 7.40 (d, J=9.00 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 8.24 (s, 2 H), 9.16 (s, 1 H)。

実施例１（７９）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（３－メトキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.40（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ1.64 (m, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.04 (m, 2 H), 5.13 (s, 1 H), 6.78 (m, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 7.23 (t, J=8.00 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.24 (s, 2 H) 9.16 (s, 1 H)。

実施例１（８０）：４－（２－エチルブチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.23（ヘキサン：酢酸エチル＝１：２）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ0.80 (t, J=7.50 Hz, 6 H) 1.44 (m, 13 H) 1.94 (m, 2 H)

3.11 (m, 2 H) 3.44 (m, 2 H) 3.81 (m, 4 H) 4.10 (s, 1 H) 4.44 (m, 1 H) 6.51 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 7.07 (t, J=8.00 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H)。

実施例１（８１）：４－（２－エチルブチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［３－（４－メチルフェノキシ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.33　（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 0.79 (t, J=7.00 Hz, 6 H), 1.27 (m, 11 H), 2.27 (s, 3 H), 3.10 (m, 2 H), 3.74 (m, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 6.51 (m, 1 H), 6.89 (d, J=8.50 Hz, 2 H), 7.17 (m, 5 H), 8.45 (m, 1 H)。

実施例１（８２）：４－（２－エチルブチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［３－（２－メチルフェノキシ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.33　（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 0.79 (t, J=7.00 Hz, 6 H), 1.33 (m, 11 H), 2.15 (s, 3 H), 3.09 (m, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 6.45 (m, 1 H), 6.87 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 7.12 (m, 5 H), 7.30 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H)。

実施例１（８３）：４－（２－エチルブチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［３－（２－メトキシフェノキシ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.17　（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 0.79 (t, J=7.50 Hz, 6 H), 1.33 (m, 11 H), 3.09 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.75 (m, 2 H), 4.08 (s, 1 H), 6.38 (dt, J=7.00, 2.50 Hz, 1 H), 7.05 (m, 7 H), 8.41 (s, 1 H)。

実施例１（８４）：４－（２－エチルブチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［３－（４－メトキシフェノキシ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.21　（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 0.79 (t, J=7.50 Hz, 6 H), 1.32 (m, 11 H), 3.09 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.75 (m, 2 H), 4.08 (s, 1 H), 6.47 (m, 1 H), 6.96 (m, 4 H), 7.14 (m, 3 H), 8.43 (s, 1 H)。

実施例１（８５）：４－（２－エチルブチル）－Ｎ－［３－（４－フルオロフェノキシ）フェニル］－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.26　（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 0.79 (t, J=7.50 Hz, 6 H), 1.31 (m, 11 H), 3.10 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 6.53 (m, 1 H), 7.03 (dd, J=9.00, 4.50 Hz, 2 H), 7.21 (m, 5 H), 8.47 (s, 1 H)。

実施例１（８６）：４－（２－エチルブチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－｛３－［４－（トリフルオロメチル）フェノキシ］フェニル｝ピペリジン－１－カルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.31　（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ(DMSO-d_6)：δ 0.79 (t, J=7.50 Hz, 6 H), 1.31 (m, 11 H), 3.12 (m, 2 H), 3.77 (m, 2 H), 4.10 (s, 1 H), 6.67 (m, 1 H), 7.13 (d, J=8.50 Hz, 2 H), 7.29 (m, 3 H), 7.72 (d, J=8.50 Hz, 2 H), 8.55 (s, 1 H)。

実施例１（８７）：Ｎ－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］－３－｛４－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペラジン－１－イル｝アゼチジン－１－カルボキサミド

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.48　（ヘキサン：酢酸エチル＝３：７）；

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ 2.56 (t, J=4.95 Hz, 4 H), 3.21 (t, J=4.95 Hz, 4 H), 3.32 (m, 1 H), 4.03 (dd, J=8.32, 5.13 Hz, 2 H), 4.14 (t, J=8.32 Hz, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 6.89 (d,

J=9.15 Hz, 2 H), 7.12 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.92 (s, 2 H)。

実施例２（１）～実施例２（７３）

参考例２で製造したアミンの代わりに、相当するアミンを用いて、３－フェノキシフェニルイソシアネートの代わりに、相当するイソシアネートまたはイソチオシアネートを用いて、実施例１と同様の操作を行い、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例２（１）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.82 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20V）： 817 $(2M+H)^+$, 409 $(M+H)^+$, 391。

実施例２（２）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（メチルチオ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.75 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20V）： 841 $(2M+H)^+$, 421 $(M+H)^+$, 403。

実施例２（３）：４－ヒドロキシ－４－フェニル－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.73 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20V）： 729 $(2M+H)^+$, 365 $(M+H)^+$, 347。

実施例２（４）：４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.91 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 401, 399 $(M+H)^+$, 383, 381。

実施例２（５）：４－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.78 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 383 $(M+H)^+$, 365。

実施例２（６）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（４－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.06 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20V）： 757 $(2M+H)^+$, 379 $(M+H)^+$, 361。

実施例２（７）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（１，３－チアゾリジン－３－イルメチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.18 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 392, 390 $(M+H)^+$。

実施例２（８）：４－ヒドロキシ－４－ペンチル－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.91 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 717 $(2M+H)^+$, 359 $(M+H)^+$。

実施例２（９）：４－ヘキシル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.02 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 745 $(2M+H)^+$, 373 $(M+H)^+$。

実施例２（１０）：Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－ペンチル－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.99 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 719, 717 $(2M+H)^+$, 361, 359 $(M+H)^+$。

実施例２（１１）：Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－ヘキシル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.13 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 747, 745 $(2M+H)^+$, 375, 373 $(M+H)^+$, 355。

実施例２（１２）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（エチル（２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）アミノ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.97 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 538, 536 $(M+H)^+$。

実施例２（１３）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（エチルチオ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.82 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 365, 363 $(M+H)^+$, 345。

実施例２（１４）：Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－（（エチルチオ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.73 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 365, 363 $(M+H)^+$, 345。

実施例２（１５）：４－tert－ブチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.86 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 737 $(2M+H)^+$, 369 $(M+H)^+$。

実施例２（１６）：Ｎ－（３－ブロモフェニル）－４－シクロペンチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.77 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 369, 367 $(M+H)^+$。

実施例２（１７）：４－シクロペンチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.82 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 357 $(M+H)^+$。

実施例２（１８）：Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－シクロペンチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.73 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 645 $(2M+H)^+$, 325, 323 $(M+H)^+$。

実施例２（１９）：４－シクロペンチル－Ｎ－（３－エチルフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.75 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 317 $(M+H)^+$。

実施例２（２０）：４－シクロペンチル－Ｎ－（３，５－ジメチルフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.75分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　317 $(M+H)^+$。

実施例２（２１）：４－シクロペンチル－Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.91分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　359, 357 $(M+H)^+$, 339。

実施例２（２２）：４－シクロペンチル－Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.78分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　360, 358 $(M+H)^+$。

実施例２（２３）：４－シクロヘキシル－Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.86分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　374, 372 $(M+H)^+$。

実施例２（２４）：Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－ヒドロキシ－４－（３－メチルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.86分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　362, 360 $(M+H)^+$。

実施例２（２５）：４－シクロプロピル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.71分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　705 $(2M+H)^+$, 353 $(M+H)^+$。

実施例２（２６）：４－シクロプロピル－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.73分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　659, 657 $(2M+H)^+$, 331, 329 $(M+H)^+$。

実施例２（２７）：４－シクロブチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.70分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　685 $(2M+H)^+$, 343 $(M+H)^+$。

実施例２（２８）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（２－ナフチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.08分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　831, 829 $(2M+H)^+$, 417, 415 $(M+H)^+$, 399, 397。

実施例２（２９）：４－シクロヘキシル－Ｎ－（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.03分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　773 $(2M+H)^+$, 387 $(M+H)^+$。

実施例２（３０）：Ｎ－（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－４－

ヒドロキシー４－（３－メチルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.00分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　749 $(2M+H)^+$, 375 $(M+H)^+$。

実施例２（３１）：Ｎ－（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－４－（２－エチルブチル）－４－ヒドロキシー１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.12分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　777 $(2M+H)^+$, 389 $(M+H)^+$。

実施例２（３２）：Ｎ－（３－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシー４－フェニルー１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.92分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　789 $(2M+H)^+$, 395 $(M+H)^+$。

実施例２（３３）：Ｎ－（３－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシー１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.95分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　825 $(2M+H)^+$, 413 $(M+H)^+$。

実施例２（３４）：４－シクロブチルーＮ－（３－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシー１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.93分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　745 $(2M+H)^+$, 373 $(M+H)^+$。

実施例２（３５）：Ｎ－（３－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４－

シクロペンチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.01分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 773 $(2M+H)^+$, 387 $(M+H)^+$。

実施例２（３６）：４－tert－ブチル－Ｎ－（３－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.95分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 749 $(2M+H)^+$, 375 $(M+H)^+$。

実施例２（３７）：４－ブチル－Ｎ－（３－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.00分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 749 $(2M+H)^+$, 375 $(M+H)^+$。

実施例２（３８）：Ｎ－（３－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（３－メチルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.10分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 777 $(2M+H)^+$, 389 $(M+H)^+$。

実施例２（３９）：Ｎ－（３－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４－（シクロペンチルメチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.15分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 801 $(2M+H)^+$, 401 $(M+H)^+$。

実施例２（４０）：Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－（シクロペンチルメ

チル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.86分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　673 $(2M+H)^+$, 339, 337 $(M+H)^+$。

実施例２（４１）：４－（シクロペンチルメチル）－Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.88分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　374, 372 $(M+H)^+$。

実施例２（４２）：４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－４－（１－プロピルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.07分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　821 $(2M+H)^+$, 411 $(M+H)^+$, 393。

実施例２（４３）：Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（１－プロピルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.11分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　809 $(2M+H)^+$, 405 $(M+H)^+$, 387。

実施例２（４４）：Ｎ－（３，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（１－プロピルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.92分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　709 $(2M+H)^+$, 355 $(M+H)^+$。

実施例２（４５）：Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（１

－プロピルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.93 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 705 $(2M+H)^+$, 355, 353 $(M+H)^+$, 337, 335。

実施例２（４６）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（１－プロピルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.18 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 775, 773 $(2M+H)^+$, 391, 389, 387 $(M+H)^+$。

実施例２（４７）：Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－ヒドロキシ－４－（１－プロピルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.97 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 390, 388 $(M+H)^+$。

実施例２（４８）：Ｎ－（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－４－（１－エチルプロピル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.85 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 749 $(2M+H)^+$, 375 $(M+H)^+$, 357。

実施例２（４９）：Ｎ－（３－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４－（１－エチルプロピル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.96 分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 777 $(2M+H)^+$, 389 $(M+H)^+$, 371。

実施例２（５０）：Ｎ－（３，５－ジフルオロフェニル）－４－（１－エチルプロピル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.67分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　653 $(2M+H)^+$, 327 $(M+H)^+$。

実施例２（５１）：Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－（１－エチルプロピル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.66分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　649 $(2M+H)^+$, 327, 325 $(M+H)^+$。

実施例２（５２）：Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－（１－エチルプロピル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.68分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　362, 360 $(M+H)^+$。

実施例２（５３）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（２－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.98分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　893 $(2M+H)^+$, 447 $(M+H)^+$, 429。

実施例２（５４）：Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（２－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.81分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　793 $(2M+H)^+$, 397 $(M+H)^+$, 379。

実施例２（５５）：Ｎ－（３－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４－

ヒドロキシー４－（３－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.87分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　817 $(2M+H)^+$, 409 $(M+H)^+$, 391。

実施例２（５６）：４－ベンジル－Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシー１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.75分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　793 $(2M+H)^+$, 397 $(M+H)^+$, 379。

実施例２（５７）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシー４－フェニル－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.63分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　697 $(2M+H)^+$, 351, 349 $(M+H)^+$, 333, 331。

実施例２（５８）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシー４－（４－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.70分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　725 $(2M+H)^+$, 365, 363 $(M+H)^+$, 347, 345。

実施例２（５９）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシー４－（３－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.71分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）：　725 $(2M+H)^+$, 365, 363 $(M+H)^+$, 347, 345。

実施例２（６０）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－シクロブチルー４－ヒドロキシー１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.60分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 653 $(2M+H)^+$, 329, 327 $(M+H)^+$, 311, 309。

実施例２（６１）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－シクロペンチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.71分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 681 $(2M+H)^+$, 343, 341 $(M+H)^+$。

実施例２（６２）：４－tert－ブチル－Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.63分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 657 $(2M+H)^+$, 331, 329 $(M+H)^+$。

実施例２（６３）：４－ブチル－Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.68分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 657 $(2M+H)^+$, 331, 329 $(M+H)^+$。

実施例２（６４）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（３－メチルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.80分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 685 $(2M+H)^+$, 345, 343 $(M+H)^+$。

実施例２（６５）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（１－プロピルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.06分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 741 $(2M+H)^+$, 373, 371 $(M+H)^+$。

実施例２（６６）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－（（エチルチオ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.55分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 693 $(2M+H)^+$, 349, 347 $(M+H)^+$, 331, 329。

実施例２（６７）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（２－ナフチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.82分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 797 $(2M+H)^+$, 401, 399 $(M+H)^+$, 383, 381。

実施例２（６８）：４－ベンジル－Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.68分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 725 $(2M+H)^+$, 365, 363 $(M+H)^+$, 347, 345。

実施例２（６９）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（（トリフルオロメチル）チオ）フェニル）－１－ピペリジンカルボチオアミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ 1.80 (m, 3 H), 2.15 (m, 2 H), 3.60 (m, 2 H), 4.52 (m, 2 H), 7.41 (m, 9 H)；

ＴＬＣ：Ｒｆ　0.50（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）。

実施例２（７０）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.93分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 919, 917 $(2M+H)^+$, 461, 459 $(M+H)^+$, 443, 441。

実施例２（７１）：４－ヒドロキシ－４－イソプロピル－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.75分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20 V）： 709 $(2M+H)^+$, 355 $(M+H)^+$。

実施例２（７２）：４－（シクロヘキシルメチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：4.02分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20V）： 769 $(2M+H)^+$, 385 $(M+H)^+$。

実施例２（７３）：４－（シクロヘキシルメチル）－Ｎ－（３，５－ジメチルフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

ＨＰＬＣ保持時間：3.97分；

ＭＳ（ESI, Pos. 20V）： 345 $(M+H)^+$。

実施例３（１）～実施例３（２６４）

参考例２で製造したアミンの代わりに、相当するアミンを用いて、３－フェノキシフェニルイソシアネートの代わりに、相当するイソシアネート、イソチオシアネート、またはカルボン酸の活性エステルを用いて、実施例１と同様の操作を行い、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例３（１）：Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（３）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（４）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（５）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（４－エトキシフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（６）：Ｎ，４－ビス（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（７）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－フェニル－１－ピペリジンカルボチオアミド

実施例３（８）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－メトキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（９）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（２－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボチオアミド

実施例３（１０）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４

－（メチルチオ）フェニル）－１－ピペリジンカルボチオアミド

実施例３（１１）：メチル　３－（（（４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート

実施例３（１２）：Ｎ－（３－ブロモフェニル）－４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１３）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－シアノフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１４）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１５）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１６）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１７）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３，５－ジメチルフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１８）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１９）：メチル　３－（（（４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート

実施例３（２０）：Ｎ－（３－ブロモフェニル）－４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２１）：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（３－シアノフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２２）：エチル　３－（（（４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート

実施例３（２３）：４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（メチルチオ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２４）：４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２５）：Ｎ，４－ビス（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２６）：Ｎ－（４－ブロモフェニル）－４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２７）：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（３，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２８）：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２９）：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（３０）：Ｎ－（３－ブロモフェニル）－４－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（３１）：Ｎ－（３－エチルフェニル）－４－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（３２）：Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（３３）：４－ヒドロキシ－Ｎ，４－ビス（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（３４）：４－（２－フルオロフェニル）－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（３５）：Ｎ－（３，５－ジメチルフェニル）－４－（２－フルオロフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（３６）：エチル　３－（（（４－（２－メチルフェニル）－１－

ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート

実施例３（３７）：４－（２－メチルフェニル）－Ｎ－（４－（メチルチオ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（３８）：４－（３－フルオロフェニル）－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（３９）：４－（４－フルオロフェニル）－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（４０）：エチル　３－（（（４－（４－メチルフェニル）－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート

実施例３（４１）：４－（４－メチルフェニル）－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（４２）：エチル　３－（（（４－（４－（メトキシカルボニル）フェニル）－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート

実施例３（４３）：メチル　４－（１－（（（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）カルボニル）－４－ピペリジニル）ベンゾエート

実施例３（４４）：Ｎ－（３－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－４－フェニル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（４５）：Ｎ－（３－エチルフェニル）－４－ヒドロキシ－４－フェニル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（４６）：Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－フェニル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（４７）：４－ヒドロキシ－４－（２－メチルフェニル）－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（４８）：４－ヒドロキシ－４－（３－メチルフェニル）－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（４９）：４－ヒドロキシ－４－（３－メチルフェニル）－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（５０）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（３－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（５１）：Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（３－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（５２）：Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－ヒドロキシ－４－（３－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（５３）：４－ヒドロキシ－４－（４－メチルフェニル）－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（５４）：Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－ヒドロキシ－４－（４－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（５５）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（（６－メチル－３，４－ジヒドロ－１（２Ｈ）－キノリニル）メチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（５６）：tert－ブチル　４－（（１－（（（３，５－ジクロロフェニル）アミノ）カルボニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジニル）メチル）－１－ピペラジンカルボキシレート

実施例３（５７）：４－ブチル－Ｎ－（３－エチルフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（５８）：Ｎ－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－メチル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（５９）：Ｎ－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－プロピル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（６０）：Ｎ－（３－ブロモフェニル）－４－ブチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（６１）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－プロピル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（６２）：４－ヒドロキシ－４－メチル－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（６３）：４－ブチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（６４）：４－エチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（メチルチオ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（６５）：Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－メチル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（６６）：Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－メチル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（６７）：Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－プロピル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（６８）：Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－プロピル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（６９）：４－ブチル－Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（７０）：４－ブチル－Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－

ヒドロキシー１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（７１）：Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－ヒドロキシー４－プロピルー１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（７２）：４－ブチルーＮ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－ヒドロキシー１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（７３）：Ｎ－（３－エチルフェニル）－４－ヒドロキシー４－ペンチルー１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（７４）：Ｎ－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシー４－ペンチルー１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（７５）：メチル　３－（（（４－ヘキシルー４－ヒドロキシー１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート

実施例３（７６）：Ｎ－（３－シアノフェニル）－４－ヒドロキシー４－ペンチルー１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（７７）：４－ヒドロキシー４－ペンチルーＮ－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（７８）：Ｎ－（３－シアノフェニル）－４－ヘキシルー４－ヒドロキシー１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（７９）：エチル　３－（（（４－ヒドロキシ－４－ペンチル－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート

実施例３（８０）：エチル　３－（（（４－ヘキシル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート

実施例３（８１）：Ｎ－（３，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－ペンチル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（８２）：４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（メチルチオ）フェニル）－４－ペンチル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（８３）：４－ヘキシル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（メチルチオ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（８４）：Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－ペンチル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（８５）：Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－ヘキシル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（８６）：Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－ヒドロキシ－４－ペンチル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（８７）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（エチル（３－メチルベンゾイル）アミノ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジン

カルボキサミド

実施例３（８８）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（エチル（４－メチルベンゾイル）アミノ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（８９）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（エチル（ヘプタノイル）アミノ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（９０）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（エチル（ヘキサノイル）アミノ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（９１）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（エチル（（２Ｅ）－３－フェニル－２－プロペノイル）アミノ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（９２）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（エチル（２－ナフトイル）アミノ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（９３）：４－（（（３－クロロベンゾイル）（エチル）アミノ）メチル）－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（９４）：４－（（（２，３－ジクロロベンゾイル）（エチル）アミノ）メチル）－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（９５）：４－（（（３－シクロペンチルプロパノイル）（エチル）アミノ）メチル）－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（９６）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（（２，４－ジフルオロベンゾイル）（エチル）アミノ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（９７）：４－（（（シクロペンチルアセチル）（エチル）アミノ）メチル）－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（９８）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（（（３，４－ジメトキシフェニル）アセチル）（エチル）アミノ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（９９）：４－（（（３－クロロ－４－フルオロベンゾイル）（エチル）アミノ）メチル）－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１００）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（エチル（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）アミノ）メチル）

－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１０１）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（エチル（３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）アミノ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１０２）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（エチル（（２Ｅ）－３－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－プロペノイル）アミノ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１０３）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（エチル（３－フルオロ－４－メチルベンゾイル）アミノ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１０４）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（エチル（４－（トリフルオロメトキシ）ベンゾイル）アミノ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１０５）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（エチル（（（１Ｒ*，２Ｒ*）－２－フェニルシクロプロピル）カルボニル）アミノ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１０６）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（（エチル（２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）アミノ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１０７）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（（３－メチルベンゾイル）アミノ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１０８）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（４－フルオロベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１０９）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（ヘプタノイルアミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１１０）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（（２－メトキシベンゾイル）アミノ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１１１）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（ヘキサノイルアミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１１２）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（２－クロロベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１１３）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（オクタノイルアミノ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１１４）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－

（３－（（３－フェニルプロパノイル）アミノ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１１５）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（（３－メトキシベンゾイル）アミノ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１１６）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（（２－チエニルカルボニル）アミノ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１１７）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（（４－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）アミノ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１１８）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（（２－フェノキシプロパノイル）アミノ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１１９）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（３，４－ジクロロベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１２０）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（２，４－ジフルオロベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１２１）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（２，５－ジフルオロベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１２２）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（２－エトキシベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１２３）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（４－シアノベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１２４）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（（３，５，５－トリメチルヘキサノイル）アミノ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１２５）：Ｎ－（３－（（（４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）フェニル）－２－ピリジンカルボキサミド

実施例３（１２６）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（２，３－ジフルオロベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１２７）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（（２，

５－ジメトキシフェニル）アセチル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１２８）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（（３，４－ジメトキシフェニル）アセチル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１２９）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（シクロブチルカルボニル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１３０）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１３１）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１３２）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１３３）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（３，５－ジメトキシベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１３４）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１３５）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１３６）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（２－（（ジフルオロメチル）チオ）ベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１３７）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（（４－（トリフルオロメトキシ）ベンゾイル）アミノ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１３８）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（２－クロロ－５－フルオロベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１３９）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（（２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）ベンゾイル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１４０）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－

（３－（（２－（トリフルオロメトキシ）ベンゾイル）アミノ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１４１）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－イソプロピル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１４２）：メチル　３－（（（４－（シクロヘキシルメチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート

実施例３（１４３）：Ｎ－（３－ブロモフェニル）－４－（シクロヘキシルメチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１４４）：エチル　３－（（（４－（シクロヘキシルメチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート

実施例３（１４５）：４－（シクロヘキシルメチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（メチルチオ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１４６）：Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－（シクロヘキシルメチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１４７）：４－（シクロヘキシルメチル）－Ｎ－（３－エチルフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１４８）：４－（シクロヘキシルメチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１４９）：４－（シクロヘキシルメチル）－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１５０）：４－（シクロヘキシルメチル）－Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１５１）：Ｎ－（３－ブロモフェニル）－４－（（エチルチオ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１５２）：４－（（エチルチオ）メチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－メトキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１５３）：４－（（エチルチオ）メチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１５４）：Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－（（エチルチオ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１５５）：４－（（エチルチオ）メチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１５６）：Ｎ－（３－エチルフェニル）－４－（（エチルチオ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１５７）：４－（（エチルチオ）メチル）－Ｎ－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１５８）：４－（（エチルチオ）メチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１５９）：４－（（エチルチオ）メチル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１６０）：Ｎ－（３，５－ジメチルフェニル）－４－（（エチルチオ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１６１）：Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－（（エチルチオ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１６２）：Ｎ－（３－ブロモフェニル）－４－tert－ブチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１６３）：エチル　３－（（（４－tert－ブチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート

実施例３（１６４）：４－tert－ブチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１６５）：４－tert－ブチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（メチルチオ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１６６）：４－tert－ブチル－Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１６７）：４－tert－ブチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１６８）：４－tert－ブチル－Ｎ－（３－エチルフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１６９）：４－tert－ブチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１７０）：４－tert－ブチル－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１７１）：４－tert－ブチル－Ｎ－（３，５－ジメチルフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１７２）：４－tert－ブチル－Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１７３）：メチル　３－（（（４－シクロペンチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート

実施例３（１７４）：４－シクロペンチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－メ

トキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１７５）：Ｎ－（３－シアノフェニル）－４－シクロペンチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１７６）：エチル　３－（（（４－シクロペンチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート

実施例３（１７７）：４－シクロペンチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（メチルチオ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１７８）：４－シクロペンチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１７９）：４－シクロペンチル－Ｎ－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１８０）：４－シクロペンチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１８１）：４－シクロペンチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１８２）：４－シクロペンチル－Ｎ－（３，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１８３）：Ｎ－（３－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（５－メチル－２－ピリジニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１８４）：４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－メトキシフェニル）－４－（５－メチル－２－ピリジニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１８５）：Ｎ－（３－シアノフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（５－メチル－２－ピリジニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１８６）：４－ヒドロキシ－４－（５－メチル－２－ピリジニル）－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１８７）：Ｎ－（３－エチルフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（５－メチル－２－ピリジニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１８８）：Ｎ－（３－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（５－メチル－２－ピリジニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１８９）：４－ヒドロキシ－４－（５－メチル－２－ピリジニル）－Ｎ－（４－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１９０）：Ｎ－（３，５－ジメチルフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（５－メチル－２－ピリジニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１９１）：Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ

－４－（５－メチル－２－ピリジニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１９２）：Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－ヒドロキシ－４－（５－メチル－２－ピリジニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１９３）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（ジエチルアミノカルボニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１９４）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（１－ピペリジニルカルボニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１９５）：４－ベンジル－Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１９６）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－（４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１９７）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－tert－ブチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１９８）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－（（エチルチオ）メチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（１９９）：４－ベンジル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２００）：４－ベンジル－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２０１）：Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（３－メチルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２０２）：４－シクロプロピル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２０３）：Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－シクロブチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２０４）：４－シクロブチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２０５）：４－ヒドロキシ－４－（２－ナフチル）－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２０６）：Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（２－ナフチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２０７）：４－ヒドロキシ－４－（１－ナフチル）－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２０８）：４－ヒドロキシ－４－（１－ナフチル）－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２０９）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（１－ナフチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２１０）：Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（５－メチル－２－ピリジニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２１１）：Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２１２）：Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（２－ナフチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２１３）：４－（（エチルチオ）メチル）－Ｎ－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２１４）：Ｎ－（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－フェニル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２１５）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２１６）：Ｎ－（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－４－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２１７）：４－シクロブチル－Ｎ－（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２１８）：４－シクロペンチル－Ｎ－（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２１９）：４－tert－ブチル－Ｎ－（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２２０）：４－ブチル－Ｎ－（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２２１）：４－（シクロペンチルメチル）－Ｎ－（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２２２）：Ｎ－（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（１－プロピルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミ

ド

実施例３（２２３）：Ｎ－（３－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（１－プロピルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２２４）：４－ヒドロキシ－４－（１－プロピルブチル）－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２２５）：Ｎ－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（１－プロピルブチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２２６）：Ｎ－（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（３－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２２７）：Ｎ－（３－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（４－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２２８）：Ｎ－（３－（シクロヘキシルオキシ）フェニル）－４－ヒドロキシ－４－（４－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２２９）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－ヒ

ドロキシー４－（５－メチル－２－ピリジニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２３０）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシー４－（２－メチルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２３１）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－シクロプロピル－４－ヒドロキシー１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２３２）：Ｎ－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシー４－（１－ナフチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２３３）：４－フェニル－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２３４）：４－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－ヒドロキシー１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２３５）：４－（４－ブロモフェニル）－１－（（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセチル）－４－ピペリジノール

実施例３（２３６）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボチオアミド

実施例３（２３７）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ

－４－（５－メチル－２－ピリジニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２３８）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（６－メトキシ－２－ピリジニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２３９）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－（エトキシメチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２４０）：４－（ブトキシメチル）－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２４１）：４－（（ベンジルオキシ）メチル）－Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２４２）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－４－（イソプロポキシメチル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２４３）：４－ヒドロキシ－４－ペンチル－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２４４）：４－ヘキシル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２４５）：Ｎ－（３，５－ジクロロフェニル）－４－ヘキシル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２４６）：Ｎ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－４－ヘキシル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２４７）：４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－４－プロピル－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２４８）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－ニトロフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２４９）：エチル　３－（（（４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート

実施例３（２５０）：４－ブチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２５１）：Ｎ－（３－ベンゾイルフェニル）－４－ブチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２５２）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－ビニルフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２５３）：Ｎ－（３－ベンゾイルフェニル）－４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２５４）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（フェノキシメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２５５）：Ｎ－（３－（ベンジルオキシ）フェニル）－４－ブチル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２５６）：Ｎ－（３－（ベンジルオキシ）フェニル）－４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２５７）：４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（（フェニルスルホニル）アミノ）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２５８）：４－ブチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（フェノキシメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２５９）：４－ヒドロキシ－４－（５－メチル－２－ピリジニル）－Ｎ－（３－フェノキシフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２６０）：４－ヒドロキシ－４－（２－ナフチル）－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２６１）：４－ｓｅｃ－ブチル－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２６２）：４－ヒドロキシ－４－（１－メチルブチル）－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド

実施例３（２６３）：Ｎ－（３，５－ジメチルフェニル）－３－（４－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－１－ピペラジニル）－１－アゼチジンカルボキサミド

実施例３（２６４）：３－（４－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－１－ピペラジニル）－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－アゼチジンカルボキサミド

生物学的実施例１：細胞内カルシウムイオンの濃度変化をモニターすることによるＥＤＧ－５拮抗活性の評価

ヒトＥＤＧ－５遺伝子を過剰発現させたチャイニーズハムスターオーバリー（ＣＨＯ）細胞を、１０％ＦＢＳ（ウシ胎児血清）、ペニシリン／ストレプトマイシンおよびブラスチサイジン（５μｇ／ｍｌ）含有のＨａｍ’ｓＦ１２培地（GIBCO BRL 社製）で培養した。培養した細胞をＦｕｒａ２（５μM）－AM溶液［ＦＢＳ（１０％）、ＨＥＰＥＳ緩衝液（２０mM，ｐH7.4）、およびプロベネシド(2.5mM)含有のＨａｍ’ｓＦ１２培地)］中で、３７℃、６０分間インキュベーションした。ＨＥＰＥＳ緩衝液（２０mM，ｐH7.4）およびプロベネシドを含むＨａｎｋｓ液（2.5mM）で１回洗浄し、同液に浸した。蛍光ドラッグスクリーニングシステムにプレートをセットし、３０秒間無刺激で細胞内カルシウムイオン濃度を測定した。被験薬（終濃度：１ｎＭ～１０μM、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）溶液）を添加し、その５分後にＳ１Ｐ（終濃度：１００ｎM）を添加して、Ｓ１Ｐ添加前後の細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を３秒間隔で測定した（励起波長３４０ｎｍおよび３８０ｎｍ、蛍光波長５００ｎｍ）。

ＥＤＧ－５拮抗活性は、被験薬の代わりにＤＭＳＯを添加したウェルでのＳ１Ｐ（終濃度：１００ｎM）によるピーク値をコントロール値（A）とし、

化合物を処置した細胞でのＳ１Ｐ投与後の上昇値（Ｂ）とを比較し、抑制率（％）を以下のように算出した。

抑制率（％）＝［（Ａ－Ｂ）／Ａ］×１００

IC_{50}値は、抑制率５０％を示す本発明化合物の濃度として算出した。

なお、ヒトＥＤＧ－１またはＥＤＧ－３を過剰発現させた細胞を作製して、ＥＤＧ－１およびＥＤＧ－３に対する拮抗作用も上記と同様の方法で評価した。

その結果、本発明化合物は、ＥＤＧ－５に対して特異的に、１０μM以下で拮抗活性を示した。例えば、Ｎ－（１Ｈ－１，３，４－トリメチルピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－イル）アミノ－Ｎ’－（３－クロロフェニル）尿素（以下、化合物（１）と略記する。）のIC_{50}値は、ＥＤＧ－５に対しては０．５μＭであり、ＥＤＧ－１およびＥＤＧ－３に対しては１０μM以上であった。また４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド（実施例１（５７）記載の化合物。以下、化合物（２）と略記する。）のIC_{50}値は、ＥＤＧ－５に対しては0.4μＭであり、ＥＤＧ－１およびＥＤＧ－３に対しては１０μM以上であった。

生物学的実施例２：イヌ摘出脳底動脈のＳ１Ｐによる収縮に対するＥＤＧ－５アンタゴニストの阻害活性

雄性ビーグル犬（１２ヶ月齢）を安楽死させて摘出した脳底動脈を、Krebs-Henseleit 液［塩化ナトリウム（１１２ｍｍｏｌ／Ｌ）、塩化カリウム（5.9ｍｍｏｌ／Ｌ）、塩化カルシウム（2.0ｍｍｏｌ／Ｌ）、塩化マグネシウム（1.2ｍｍｏｌ／Ｌ）、リン酸二水素ナトリウム（1.2ｍｍｏｌ／Ｌ）、炭酸水素ナトリウム（25.0ｍｍｏｌ／Ｌ）、グルコース（11.5ｍｍｏｌ／Ｌ）、混

合ガス［９５％O_2＋５％CO_2］で飽和］に浸した。眼科鋏で長さ３～４ｍｍに切り分け、リング状標本を作製した。作製した標本をKrebs-Henseleit 液（３７±１℃，混合ガス［９５％O_2＋５％CO_2］を通気）を充たしたマグヌス管内（容量：１０ｍＬ）に、リング状組織をフックを用いて懸垂した。次に、１ｇの静止張力負荷を与え６０分程度安定させた後、フォースディスプレイスメントトランスデューサー（Force displacement transducer ）（ＦＤピックアップ TB-611T）からひずみ圧アンプ（AP-601G、日本光電）を介してレコーダー上に収縮運動を記録した。収縮作用の陽性対照としては、セロトニン（１μＭ）を用いた。その後、Ｓ１Ｐ（１０μＭ）を加えて収縮作用を測定した。その結果、セロトニンおよびＳ１Ｐは脳底動脈を収縮させた。

Ｓ１Ｐ添加２０分後、被験薬（上記生物学的実施例１に記載した化合物（１）および化合物（２）各１０μＭ）を添加し、Ｓ１Ｐの収縮作用に対する阻害活性を検討した。その結果、ＥＤＧ－５アンタゴニスト活性を有する被験薬はＳ１Ｐによる脳底動脈の収縮を阻害した。一方、ＥＤＧ－１および／または３アンタゴニスト活性を有する被験薬は阻害活性を示さなかった。結果を図１および図２に示す。

また、化合物（１）および化合物（２）以外のＥＤＧ－５アンタゴニスト活性を有する化合物によっても、化合物（１）および化合物（２）同様の収縮阻害効果が認められた。さらには、ウサギ脳底動脈のＳ１Ｐによる収縮に対しても化合物（１）および化合物（２）は阻害活性を示した。

生物学的実施例３：ラット摘出脳底動脈収縮に対するＥＤＧ－５アンタゴニストの作用

雄性ラット（CD(SD)IGS、雄、日本チャールス・リバー（株）、８週齢～１０週齢、３００～４５０ｇ）より脳底動脈を摘出し、速やかに氷冷したKrebs-Henseleit 液に浸した。摘出した脳底動脈は眼科鋏で幅約３ｍｍに切り分

け、リング状標本とした。標本を Krebs-Henseleit 液（３７℃）を充たしたマイクロティシュオーガンバス（MTOB-1：PRIMETECH CORP）内（容量：４ｍＬ）に懸垂し、約0.2ｇの静止張力負荷を与え６０分程度安定させた後、マイクロティシュオーガンバスからひずみ圧アンプ（AP-601G、日本光電）を介してレコーダー（リニアコーダ WR3320：GRAPHTEC CORP.）上に収縮運動を記録した。Ｓ１Ｐの収縮に対する化合物（２）およびＮ－（２，６－ジクロロ－４－ピリジニル）－２－（４－イソプロピル－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－イル）ヒドラジンカルボキサミド（以下、化合物（３）と略記する。）の作用を検討した結果、同化合物の抑制作用が確認できた。結果を図３、図４に示す。

生物学的実施例４：Ｓ１Ｐ惹起ラット脳底動脈収縮測定系におけるＥＤＧ－５アンタゴニストの作用

ラット（CD(SD)IGS、雄、日本チャールス・リバー（株）、１１週齢～１３週齢、４００～５５０ｇ）をウレタン投与（1.2ｇ／ｋｇ、s.c.）により麻酔し、Ｓ１Ｐの大槽内投与のため後頭部の頭皮を切開した後に、仰臥位に固定した。気管にカテーテルを挿入したのち食道と共に切断し、脳底部の頭蓋骨を露出させた。実体顕微鏡下、電動ドリルおよび円ノミ鉗子を用いて慎重に開頭手術を行なった。脳底動脈を露出させ、クモ膜を残して脳底動脈上の皮膜を剥離し観察できる状態にした。 脳底動脈の観察および画像取り込みは、実体顕微鏡（オリンパス光学, SZH-10）とこれに接続させた CCD カメラ（FUJIFILM, HC-2500）を用いて行なった。画像取り込みソフトには、MacScope（MITANI Corp.）を用いた。Ｓ１Ｐ大槽内投与の前に脳底動脈周辺の撮影を３回以上行ない、直径の長さが一定であることを確認した。Ｓ１Ｐを大槽内投与（３μｇ／１００μＬ／ｒａｔ）することにより脳底動脈の収縮を惹起した。Ｓ１Ｐ投与３０分後、化合物（３）（１０μｇ／１００μＬ／ｒａｔ、i.c.）を投

与した。脳底動脈の撮影はＳ１Ｐの大槽内投与後、３、５、１０、１５、２０、２５、２８、３０、３３、３５、４０、４５、５０、６０分後に行なった。脳底動脈の直径は、脳底動脈中央部の分枝の無い部分を１ヶ所選んで測定した。同一条件で撮影したミクロメータ（0.2mm，目盛0.01mm）の長さと比較することにより直径を算出した。解析には、Adobe Photoshop(Ver.5.0J)を用いた。Ｓ１Ｐ投与前の脳底動脈の直径（プレ値，０ｍｉｎ）は、３回撮影分の平均値を用いた。脳底動脈直径の百分率の算出は、Ｓ１Ｐ投与後の直径をプレ値で除することにより算出した。検定はｔ－検定を用いた（*：ｐ＜０．０５、**：ｐ＜０．０１対ビークル）。結果を図５に示す。化合物（３）はＳ１Ｐによる脳底動脈の収縮を抑制した。

生物学的実施例５：ラットＳ１Ｐ惹起硬膜血流低下測定系におけるＥＤＧ－５アンタゴニストの作用検討

ラット（CD(SD)IGS、雄、日本チャールス・リバー（株）、１０週齢～１３週齢、４５０～５２０ｇ）をウレタン投与（1.2ｇ／ｋｇ、s.c.）により麻酔し、化合物の投与用として大腿静脈にカテーテル(polyethylene tube SP10;I.D. 0.28ｍｍ、O.D. 0.61ｍｍ：夏目製作所）を施したのち、左右両側の総頚動脈を結紮することで脳への血液の流れが椎骨動脈のみを介して起こるようにした。次に硬膜血流測定及び大槽内投与のため、頭皮を切開し、頭部を露わにした。また気管にカテーテル（polyethylene tube；size7,9：Hibiki）を施し、人工呼吸器に接続した。硬膜血流の測定はMoor Laser Doppler Imager（Moor LDI）を用い、レーザー光を頭蓋骨に透過させて行った（測定対象からの距離は約１１ｃｍ，測定解像度ＸＹ共に約１５０ｄｏｔ，約 2.8×2.8ｃｍのエリアをスキャン(150dot/2.8cm)）。なお、感度・ゲインなど流量算出（FLUX；相対値）にかかわる測定条件は全ての実験で統一した。血流画像は取り込み用ソフトmoor LDI Measurement V3.08を介して取り込み、画像データは解析用ソフト

moor LDI Image Processing V3.08 を用いて処理した。化合物（３）を１０ｍｇ／ｋｇの用量で、またはビークル（0.1%（v/v）ＤＭＳＯ／ラットプラズマ）を１ｍＬ／ｋｇの容量で大腿静脈より投与し、血流が安定するのを待った。その後Ｓ１Ｐを大槽内投与し、連続して血流測定を行なった。Ｓ１Ｐの投与量は、３００μｇ／ｋｇとし、投与容量は１００μＬ／ｒａｔとした。測定はビークルまたは化合物（３）投与前、ビークルまたは化合物（３）投与２０分後、およびＳ１Ｐ投与２０分後に行なった。その結果を図６に示す。化合物（３）はＳ１Ｐによる硬膜血流の低下を抑制した。

生物学的実施例６：イヌ摘出腎動脈のＳ１Ｐによる収縮に対するＥＤＧ－５アンタゴニストの阻害活性

雄性ビーグル犬（１２ヶ月齢）を安楽死させて摘出した腎動脈を、Krebs-Henseleit 液［塩化ナトリウム（１１２ｍｍｏｌ／Ｌ）、塩化カリウム（5.9ｍｍｏｌ／Ｌ）、塩化カルシウム（2.0ｍｍｏｌ／Ｌ）、塩化マグネシウム（1.2ｍｍｏｌ／Ｌ）、リン酸二水素ナトリウム（1.2ｍｍｏｌ／Ｌ）、炭酸水素ナトリウム（25.0ｍｍｏｌ／Ｌ）、グルコース（11.5ｍｍｏｌ／Ｌ）、混合ガス［９５％O_2＋５％CO_2］で飽和］に浸した。眼科鋏で長さ３～４ｍｍに切り分け、リング状標本を作製した。作製した標本を Krebs-Henseleit 液（３７±１℃，混合ガス［９５％O_2＋５％CO_2］を通気）を充たしたマグヌス管内（容量：１０ｍＬ）に、リング状組織をフックを用いて懸垂した。次に、１ｇの静止張力負荷を与え６０分程度安定させた後、フォースディスプレイスメントトランスデューサー（Force displacement transducer ）（ＦＤピックアップ TB-611T）からひずみ圧アンプ（AP-601G）を介してレコーダー上に収縮運動を記録した。収縮作用の陽性対照としては、セロトニン（１μＭ）を用いた。その後、Ｓ１Ｐ（１μＭおよび１０μＭ）を加えて収縮作用を測定した。その結果、セロトニンおよびＳ１Ｐ（１μＭ、１０μＭ）は

腎動脈を収縮させた。

Ｓ１Ｐ（１μＭ）を添加して４０分後、被験薬（化合物（１）および化合物（２）各１０μＭ）を添加し、Ｓ１Ｐの収縮作用に対する阻害活性を検討した。その結果、ＥＤＧ－５アンタゴニスト活性を有する被験薬はＳ１Ｐによる腎動脈の収縮を阻害した。一方、ＥＤＧ－１および／または３アンタゴニスト活性を有する被験薬は阻害活性を示さなかった。結果を図７および図８に示す

また、上記以外のＥＤＧ－５アンタゴニスト活性を有する化合物も、同様の収縮阻害効果が認められた。さらには、ウサギ腎動脈のＳ１Ｐによる収縮に対しても上記化合物は阻害活性を示した。

生物学的実施例７：ラット摘出胸部大動脈のＳ１Ｐによる収縮に対するＥＤＧ－５アンタゴニストの阻害活性

雄性ＳＤラット（７～１３週齢）を安楽死させて摘出した胸部大動脈を、Krebs-Henseleit 液［塩化ナトリウム（１１２ｍｍｏｌ／Ｌ）、塩化カリウム（5.9ｍｍｏｌ／Ｌ）、塩化カルシウム（2.0ｍｍｏｌ／Ｌ）、塩化マグネシウム（1.2ｍｍｏｌ／Ｌ）、リン酸二水素ナトリウム（1.2ｍｍｏｌ／Ｌ）、炭酸水素ナトリウム（25.0ｍｍｏｌ／Ｌ）、グルコース（11.5ｍｍｏｌ／Ｌ）、混合ガス［９５％O_2＋５％CO_2］で飽和］に浸した。眼科鋏で長さ３～４ｍｍに切り分け、渦巻き状標本を作製した。作製した標本を Krebs-Henseleit 液（３７±１℃，混合ガス［９５％O_2＋５％CO_2］を通気）を充たしたマグヌス管内（容量：１０ｍＬ）に、セルフィンを用いて懸垂した。次に、0.5ｇの静止張力負荷を与え６０分程度安定させた後、フォースディスプレイスメントトランスデューサー（Force displacement transducer ）（ＦＤピックアップ TB-611T）からひずみ圧アンプ（AP-601G）を介してレコーダー上に収縮運動を記録した。収縮作用の陽性対照としては、交感神経興奮薬であるフェ

ニレフリン（１０μM）を用いた。その後、Ｓ１Ｐ（１０μM）を加えて収縮作用を測定した。その結果、フェニレフリンおよびＳ１Ｐはラット胸部大動脈を収縮させた。

Ｓ１Ｐを添加して１時間後、被験薬（化合物（１）１０μM）を添加し、Ｓ１Ｐの収縮作用に対する阻害活性を検討した。その結果、ＥＤＧ－５アンタゴニスト活性を有する被験薬はフェニレフリンによる胸部大動脈の収縮は阻害しなかったが、Ｓ１Ｐによる胸部大動脈の収縮を特異的に阻害した。一方、ＥＤＧ－１および／または３アンタゴニスト活性を有する被験薬は、フェニレフリンおよびＳ１Ｐによる収縮を阻害しなかった。結果を図９に示す。

また、化合物（１）以外のＥＤＧ－５アンタゴニスト活性を有する化合物によっても、化合物（１）と同様の収縮阻害効果が認められた。さらには、ウサギおよびイヌの大動脈のＳ１Ｐによる収縮に対しても化合物（１）は阻害活性を示した。

生物学的実施例８：Ｓ１ＰによるラットＥＤＧ－５アンタゴニストの活性

雄性ＳＤラット（８～１０週齢）をペントバルビタールナトリウム（５０ｍｇ／ｍＬ／ｋｇ）で麻酔し、頸部正中切開後、気管筋層部の剥離により気管を露出し、ポリエチレン製カニューレを気管に挿入した。次に、総頸動脈および総頸静脈に、ポリエチレン製カテーテルを挿入した。総頸動脈に挿入したカテーテルは圧トランスデューサーに接続し、ひずみ圧力用アンプを介してレコーダーに血圧を記録した。上記の手術終了後、脊髄破壊する場合は、ステンレス棒を脊髄腔内に挿入して脊髄を破壊した。脊髄破壊後、直ちに気管カニューレを小動物用人工呼吸装置に接続し、１回換気量６ｍＬ／ｋｇ、速度６０回／分の条件下で人工換気した。その後、Ｓ１Ｐ（１０ｍｇ／ｋｇ／ｈｒ）を投与し、血圧が上昇したことを確認した。次に被験薬（化合物（３））

またはビヒクル（vehicle）を腹腔内投与し、Ｓ１Ｐの血圧上昇作用に対する阻害活性を観察した。その結果、化合物（３）はＳ１Ｐによる血圧上昇を抑制した。

生物学的実施例９：ＳＨＲラット血圧に対するＥＤＧ－５アンタゴニストの作用

ラット（SHR/Crj、雄性、日本チャールスリバー、使用時１２～１３週齢）をエーテルにより麻酔した後、実験台に仰臥位に固定した。大腿動脈にヘパリン含有生理食塩液を満たしたカニューレ、大腿静脈に生理食塩液を満たしたカニューレをそれぞれ挿入した。手術終了後、ラットをボールマンケージに固定して覚醒するまで静置した。動脈カニューレを圧トランスデューサー（DX-100，日本光電）に接続し、ひずみ圧力用アンプ（AP-601G：日本光電）を介して血圧を測定した。ラットの覚醒を確認してから３０分程度経過した後、さらに３０分間血圧を測定した後に化合物（３）（１ｍｇ／ｋｇ，３ｍｇ／ｋｇ，および１０ｍｇ／ｋｇ，i.v.）またはビークル（１０％ＤＭＳＯ／血漿）を静脈内投与した（１ｍＬ／ｋｇ）。投与後、３０分間以上血圧を測定した。その結果を図１０に示す。化合物（３）は、覚醒下ＳＨＲで用量に応じた降圧作用を示した。一方心拍数に対しては、化合物（３）はほとんど影響しなかった。

生物学的実施例１０：ウサギ摘出冠動脈収縮に対するＥＤＧ－５アンタゴニストの作用

麻酔下、雄性ウサギ（NZ White 約２ｋｇ）より心臓を摘出し、冷Krebs-Henseleit 液に浸した。その後冠動脈を切り出し、その周りに結合した心筋および脂肪組織を取り除き、リング状標本を作製した。標本をKrebs-Henseleit 液（３７℃）を充たしたマイクロティシュオーガンバス

（MTOB-1：PRIMETECH CORP）内（容量：４ｍＬ）あるいはマグヌス管内に懸垂し、0.2ｇ～0.5ｇの静止張力負荷を与え６０分程度安定させた後、ひずみ圧アンプ（AP-641G, AP-601G：日本光電）を介してレコーダー（リニアコーダ WR3320：GRAPHTEC CORP.）上に収縮運動を記録した。Ｓ１Ｐの収縮に対する化合物（３）の作用を検討した結果、同化合物の抑制作用が確認できた。

生物学的実施例１１：Ｓ１Ｐのラット摘出心に対する作用の検討(Langendorff heart)

ラット（CD(SD)IGS、雄、日本チャールス・リバー（株）、８週齢～１０週齢、３００～４５０ｇ）をジエチルエーテルにより麻酔・開腹し、ヘパリンを静脈内投与（３００～５００Ｕ／ｋｇ）したのち、放血致死させた。速やかに開胸して心臓を摘出し、氷冷した Krebs-Henseleit 液中に入れた。冷却下、臓器のトリミングを行ない、大動脈弓部分を心機能測定装置に挿入し手術糸でもれのないように固定した。ラット心機能は、心機能測定装置（model IPH-W2, ラボサポート）を用いて行なった。装置は Langendorff Heart mode（non-working heart mode）で使用し、心後負荷は６８～７０mmHg とした。pacing は行なわず、栄養液には Krebs-Henseleit（３７℃）を用いた。左心室に生理食塩液を満たしたカテーテルを挿入し、圧トランスデューサー（DX-100, 日本光電）に接続し、ひずみ圧力用アンプ（AP-641G, 日本光電）を介して左心室圧（ＬＶＰ）を測定した。ＬＶＰのデータを用いて心拍数測定装置（AT-601G, 日本光電）で心拍数を、微分プロセッサ（EQ-602G, 日本光電）で dLVP/dt を算出した。栄養液の流路の途中に電磁流量計のプローブ（model FF-020T, 内径２ｍｍ, 日本光電）をセットし電磁流量計（MFV-3100, 日本光電）を用いて栄養液の流速（冠動脈血流に相当）を測定した。Ｓ１Ｐおよび化合物の投与は、栄養液で希釈したものをインフュージョンポンプを用い

て栄養液の流路より注入することにより行った。薬液の注入速度は、投与開始前の栄養液の流速に設定した。Ｓ１Ｐは用量に応じた形で心筋収縮力を低下させた。上記のモデルを用い、ＥＤＧ－５アンタゴニストの心機能に対する作用を検討した。結果を図１１に示す。ＥＤＧ－５アンタゴニストである化合物（１）、化合物（２）、および化合物（３）は栄養液の流速を増大させた。また、同時に心筋収縮力も増大させた。心拍数に対する顕著な影響は認められなかった。以上の結果より、ＥＤＧ－５アンタゴニストには、単独で、冠血管を弛緩させ心虚血状態を改善する作用があることが示唆された。またデータは示さないが、摘出右心房（ペースメーカ有り）を用いた実験では、Ｓ１Ｐに心筋収縮力および心拍数に対する顕著な影響は認められなかった。Ｓ１Ｐにはペースメーカおよび心筋に直接的な変時作用および変力作用はないものと考えられるが、冠血管を収縮させ虚血状態にすることにより心機能を低下させる作用があると考えられた。

生物学的実施例１２：ウサギ摘出静脈収縮に対するＥＤＧ－５アンタゴニストの作用

麻酔下、雄性ウサギ(NZ White 約２ｋｇ)より門脈／腸間膜静脈を摘出し、幅２～３ｍｍ、長さ３～４ｍｍの渦巻状標本を作製した。標本をKrebs-Henseleit 液（３７℃）を充たしたマグヌス管内（容量：５ｍＬ）にセルフィンを用いて懸垂した。約0.5ｇの静止張力負荷を与え６０分程度安定させた後、フォースディスプレイスメントトランスデューサー（Force displacement transducer）（ＦＤピックアップ TB-611T：日本光電）からひずみ圧アンプ（AP-601G：日本光電）を介してレコーダー（リニアコーダ WR3320：GRAPHTEC CORP.）上に収縮運動を記録した。結果を図１２に示す。Ｓ１Ｐの静脈収縮に対する化合物（２）の作用を検討した結果、同化合物の抑制作用が確認できた。

製剤例１：

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に５０ｍｇの活性成分を含有する錠剤１００錠を得た。

・Ｎ－（１Ｈ－１，３，４－トリメチルピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－イル）アミノ－Ｎ’－（３－クロロフェニル）尿素 ……５.０ｇ
・カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤） ……０.２ｇ
・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤） ……０.１ｇ
・微結晶セルロース ……４.７ｇ

製剤例２：

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、５ｍｌずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、１アンプル中２０ｍｇの活性成分を含有するアンプル１００本を得た。

・Ｎ－（１Ｈ－１，３，４－トリメチルピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－イル）アミノ－Ｎ’－（３－クロロフェニル）尿素 ……２.０ｇ
・マンニトール ……２０ｇ
・蒸留水 …１０００ｍｌ

製剤例３：

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に５０ｍｇの活性成分を含有する錠剤１００錠を得た。

・４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド ……５.０ｇ
・カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤） ……０.２ｇ
・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤） ……０.１ｇ

・微結晶セルロース ……４．７ｇ

製剤例４：

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、５ｍｌずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、１アンプル中２０ｍｇの活性成分を含有するアンプル１００本を得た。

・４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド ……２．０ｇ

・マンニトール ……２０ｇ

・蒸留水 …１０００ｍｌ

請 求 の 範 囲

1． ＥＤＧ－５調節剤からなる血管の収縮または拡張による疾患の治療および／または予防剤。

2． 血管の収縮または拡張による疾患が、脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、門脈圧の亢進、静脈瘤、慢性頭痛、痔核および鬱血性疾患から選ばれる疾患である請求の範囲１記載の疾患の治療および／または予防剤。

3． 血管が、脳の動脈、腎動脈、冠動脈、肺動脈、大動脈または静脈である請求の範囲２記載の疾患の治療および／または予防剤。

4． ＥＤＧ－５調節剤がＥＤＧ－５アンタゴニストである請求の範囲１記載の血管の収縮による疾患の治療および／または予防剤。

5． 血管の収縮による疾患が、脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、門脈圧の亢進または静脈瘤である請求の範囲４記載の疾患の治療および／または予防剤。

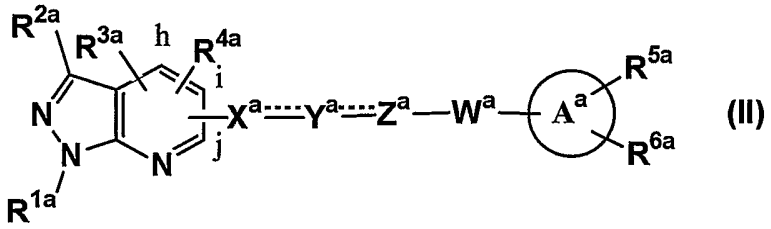
6． ＥＤＧ－５アンタゴニストが、一般式（Ｉ）

A—X—Y—Z—B (I)

（式中、Ａは置換基を有していてもよい環状基を表わし、Ｘは単結合または主鎖の原子数１～３のスペーサーを表わし、Ｙは単結合または主鎖の原子数１～３のスペーサーを表わし、Ｚは単結合または主鎖の原子数１～３のスペ

ーサーを表わし、Ｂは置換基を有していてもよい環状基を表わす。）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩である請求の範囲４記載の血管の収縮による疾患の治療および／または予防剤。

７．　ＥＤＧ－５アンタゴニストが、一般式（II）



(II)

（式中、R^{1a}は水素原子、Ｃ１～８アルキルまたは－ＣＯR^{7a}（基中、R^{7a}はＣ１～８アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、Ｃ１～６アルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシまたは置換されていてもよいアラルキルオキシを表わす。）を表わし、

R^{2a}はＣ１～８アルキルまたは置換されていてもよいアリールを表わし、

R^{3a}は水素原子、Ｃ１～８アルキル、Ｃ１～６アルコキシ、Ｃ２～６アルコキシカルボニル、ハロアルキル、Ｃ３～７シクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールを表わし、

R^{4a}は水素原子またはＣ１～８アルキルを表わし、

R^{5a}およびR^{6a}は、それぞれ独立して水素原子、Ｃ１～８アルキル、Ｃ１～６アルコキシ、Ｃ２～６アルコキシカルボニル、カルボキシル、Ｃ２～６アルキニル、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、Ｃ１～８アルキルアミノ、ジ（Ｃ１～８アルキル）アミノ、アシル、水酸基、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、アルコキシアルキルまたは－ＣＯＮＨR^{8a}（基中、R^{8a}は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアラルキルを表わす。）を表わし、

X^aは－N（R^{9a}）－（基中、R^{9a}は水素原子、Ｃ１～８アルキルまたは－NHR^{10a}（基中、R^{10a}はカルボキシルまたはＣ２～６アルコキシカルボニルを表わす。）を表わす。）、－Ｏ－、－Ｎ＝、－ＣＨ＝または－ＣＨ（R^{11a}）－（基中、R^{11a}は水素原子またはＣ１～８アルキルを表わす。）を表わし、

Y^aは－N（R^{12a}）－（基中、R^{12a}は水素原子、Ｃ１～８アルキル、置換されていてもよいアラルキル、Ｃ２～６アルコキシカルボニル、置換されていてもよいアリールオキシカルボニル、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニルまたは－ＣＯＮＨR^{13a}（基中、R^{13a}は置換されていてもよいアリールまたは、置換されていてもよいアラルキルを表わす。）を表わす。）、＝Ｎ－、－CH_2－、＝ＣＨ－、－Ｏ－、－ＣＯ－または単結合を表わし、

Z^aは－ＣＯ－、－ＣＳ－、－CH_2－、－Ｏ－または単結合を表わし、

W^aは－N（R^{14a}）－（基中、R^{14a}は水素原子、Ｃ１～８アルキル、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアリールオキシカルボニルまたはヘテロアリールＣ１～８アルキルを表わす。）、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－（ただし、窒素原子は環A^aと結合する。）、－CH_2－、－ＮＨCH_2－（ただし、炭素原子は環A^aと結合する。）または単結合を表わし、

－－－－ は、二重結合または単結合を表わし、

環A^aは置換されていてもよいアリール、ヘテロアリールまたはＣ３～７シクロアルキルを表わす。）で示されるピラゾロピリジン化合物またはそれらの非毒性塩である請求の範囲４記載の血管の収縮による疾患の治療および／または予防剤。

８．　ＥＤＧ－５調節剤がＥＤＧ－５アゴニストである請求の範囲１記載の

血管の拡張による疾患の治療および／または予防剤。

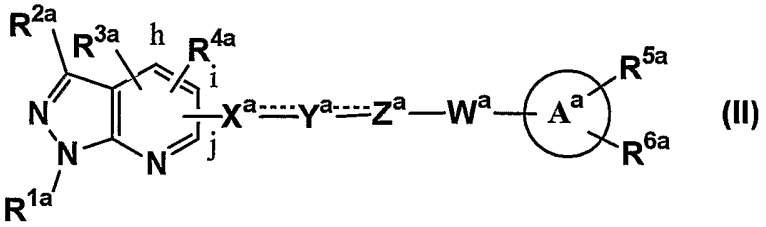
９．　血管の拡張による疾患が、慢性頭痛、痔核、または鬱血性疾患である請求の範囲８記載の疾患の治療および／または予防剤。

１０．　一般式（Ｉ）

$$A—X—Y—Z—B \quad (I)$$

（式中、すべての記号は請求の範囲６と同じ意味を表わす。）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

１１．　請求の範囲１０記載の一般式（Ｉ）で示される化合物、およびその薬学的に許容される塩（但し、一般式（II）



(II)

（式中、すべての記号は請求の範囲７と同じ意味を表わす。）で示される化合物、およびその非毒性塩、４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（３－（２－（ジイソプロピルアミノ）エトキシ）－４－メトキシフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド、Ｎ－（３－クロロフェニル）－４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド、４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド、メチル　２－（ベンジルオキシ）－５－（（（４－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）カルボニル）アミノ）ベンゾエート、４－（４－ブロモフェ

ニル）－Ｎ－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド、４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド、および４－（４－ブロモフェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－フェニル－１－ピペリジンカルボキサミドを除く。）。

１２．　Ｘが単結合である請求の範囲１１記載の化合物。

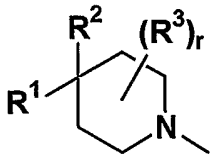
１３．　Ｙが－ＣＯ－または－ＣＳ－である請求の範囲１２記載の化合物。

１４．　Ｚが－ＮＨ－である請求の範囲１３記載の化合物。

１５．　Ａで示される置換基を有していてもよい環状基が、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環式芳香族性複素環である請求の範囲１４記載の化合物。

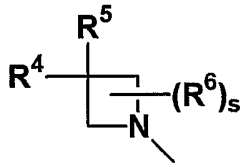
１６．　Ａで示される置換基を有していてもよい環状基が、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい４～１５員の二環または三環式芳香族性複素環である請求の範囲１４記載の化合物。

１７．　Ａで示される置換基を有していてもよい環状基が、



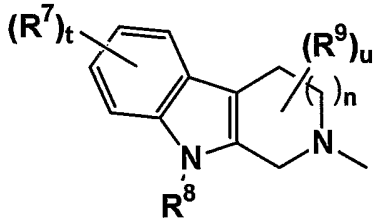
（式中、R^1は置換基を表わし、R^2は水素原子、水酸基、またはＣ１～６アルコキシ基を表わし、R^3は置換基を表わし、ｒは０または１から４の整数を表わす。）である請求の範囲１５記載の化合物。

１８．　Ａで示される置換基を有していてもよい環状基が、



（式中、R^4は置換基を表わし、R^5は水素原子、水酸基、またはＣ１～６アルコキシ基を表わし、R^6は置換基を表わし、ｓは０または１から４の整数を表わす。）である請求の範囲１５記載の化合物。

１９．　Ａで示される置換基を有していてもよい環状基が、



（式中、R^7は置換基を表わし、R^8は水素原子、またはＣ１～６アルキル基を表わし、R^9は置換基を表わし、ｔは０または１から４の整数を表わし、ｕは０または１から４の整数を表わし、ｎは１または２を表わす。）である請求の範囲１６記載の化合物。

２０．　R^2が水酸基である請求の範囲１７記載の化合物。

２１．　R^4が置換基を有していてもよいアミノ基である請求の範囲１８記載の化合物。

２２．　R^1が鎖状置換基である請求の範囲２０記載の化合物。

２３．　R^1が環状置換基である請求の範囲２０記載の化合物。

２４．　鎖状置換基がアルキル基である請求の範囲２２記載の化合物。

２５．　鎖状置換基が置換されたアルキル基である請求の範囲２２記載の化合物。

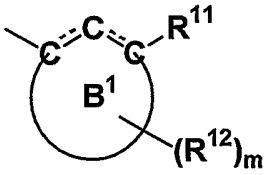
２６．　R^1が置換基を有していてもよいカルバモイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはアシル基である請求の範囲２０記載の化合物。

２７．　Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である請求の範囲２４記載の化合物。

２８．　Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である請求の範囲２４記載の化合物。

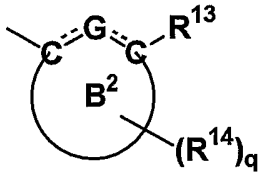
２９．　環状基が、一つまたは二つ以上の置換基を有する請求の範囲２７記載の化合物。

３０．　二つ以上の置換基を有する環状基が、



（式中、B^1は芳香環である炭素環を表わしR^{11}およびR^{12}は置換基を表わし、mは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である請求の範囲２９記載の化合物。

３１．　二つ以上の置換基を有する複素環が



（式中、B^2は芳香環である複素環を表わし、R^{13}およびR^{14}は置換基を表わし、Ｇは炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、ｑは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である請求の範囲２９記載の化合物。

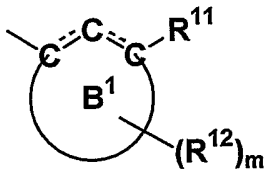
３２．　環状置換基が飽和炭素環である請求の範囲２３記載の化合物。

３３．　Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である請求の範囲３２記載の化合物。

３４．　Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である請求の範囲３２記載の化合物。

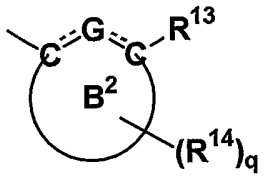
３５．　環状基が一つまたは二つ以上の置換基を有する請求の範囲３３記載の化合物。

３６．　二つ以上の置換基を有する環状基が



（式中、Ｂ[1]は芳香環である炭素環を表わし、Ｒ[11]およびＲ[12]は置換基を表わし、ｍは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である請求の範囲３５記載の化合物。

３７．　二つ以上の置換基を有する複素環が



（式中、Ｂ[2]は芳香環である複素環を表わし、Ｒ[13]およびＲ[14]は置換基を表わし、Ｇは炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、ｑは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である請求の範囲３５記載の化合物。

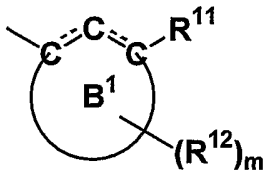
３８．　環状置換基が不飽和炭素環である請求の範囲２３記載の化合物。

３９．　Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である請求の範囲３８記載の化合物。

４０．　Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である請求の範囲３８記載の化合物。

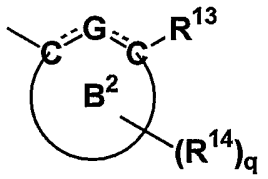
４１．　環状基が一つまたは二つ以上の置換基を有する請求の範囲３９記載の化合物。

４２．　二つ以上の置換基を有する環状基が



（式中、B^1は芳香環である炭素環を表わし、R^{11}およびR^{12}は置換基を表わし、mは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である請求の範囲４１記載の化合物。

４３．　二つ以上の置換基を有する複素環が



（式中、B^2は芳香環である複素環を表わし、R^{13}およびR^{14}は置換基を表わし、Ｇは炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、ｑは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である請求の範囲４１記載の化合物。

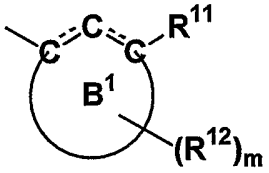
４４．　Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である請求の範囲１４記載の化合物。

４５．　Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である

請求の範囲１４記載の化合物。

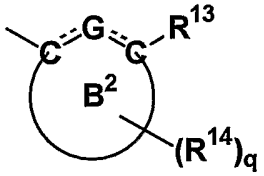
４６．　環状基が一つまたは二つ以上の置換基を有する請求の範囲４４記載の化合物。

４７．　二つ以上の置換基を有する環状基が



（式中、B^1は芳香環である炭素環を表わし、R^{11}およびR^{12}は置換基を表わし、mは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である請求の範囲４６記載の化合物。

４８．　二つ以上の置換基を有する複素環が



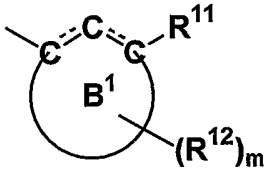
（式中、B^2は芳香環である複素環を表わし、R^{13}およびR^{14}は置換基を表わし、Gは炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、ｑは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である請求の範囲４６記載の化合物。

４９．　Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、芳香環である請求の範囲２５記載の化合物。

５０．　Ｂで示される置換基を有していてもよい環状基が、非芳香環である請求の範囲２５記載の化合物。

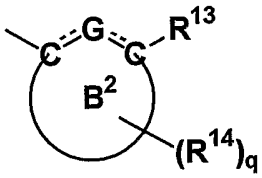
５１．　環状基が一つまたは二つ以上の置換基を有する請求の範囲４９記載の化合物。

５２．　二つ以上の置換基を有する環状基が



（式中、B^1は芳香環である炭素環を表わし、R^{11}およびR^{12}は置換基を表わし、mは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である請求の範囲５１記載の化合物。

５３．　二つ以上の置換基を有する複素環が



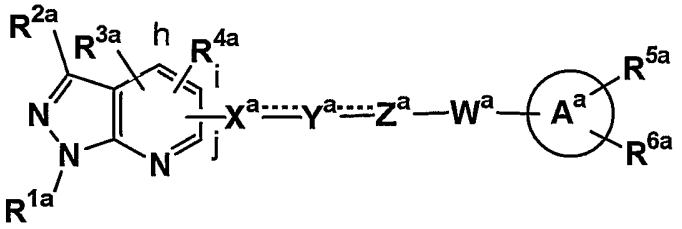
（式中、B^2は芳香環である複素環を表わし、R^{13}およびR^{14}は置換基を表わし、Ｇは炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表わし、ｑは１～４の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）である請求の範囲５１記載の化合物。

５４．　一般式（Ｉ）

$$A—X—Y—Z—B \quad (I)$$

（式中、すべての記号は請求の範囲６と同じ意味を表わす。）で示される化合物

（但し、一般式（II）



(II)

（式中、すべての記号は請求の範囲７と同じ意味を表わす。）で示される化合物を除く）、またはその薬学的に許容される塩を含有するＥＤＧ－５拮抗剤。

５５．　Ａで示される置換基を有していてもよい環状基、またはＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環（但し、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジンを除く）である請求の範囲１０記載の化合物を含有するＥＤＧ－５拮抗剤。

５６．　Ａで示される置換基を有していてもよい環状基、およびＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環式芳香族性複素環である請求の範囲１０記載の化合物を含有するＥＤＧ－５拮抗剤。

５７．　Ｘが単結合であり、かつＢで示される置換基を有していてもよい環

状基が、Ｃ３～１５の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環式芳香族性複素環である請求の範囲１０記載の化合物を含有するＥＤＧ－５拮抗剤。

５８．　ＸがＡで示される置換基を有していてもよい環状基に含まれる窒素原子と結合し、かつＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の炭素環、または１～２の窒素原子、１～２の酸素原子および／または１～２の硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環である請求の範囲１０記載の化合物を含有するＥＤＧ－５拮抗剤。

５９．　請求の範囲１９記載の化合物を含有するＥＤＧ－５拮抗剤。

６０．　一般式（Ｉ）

A—X—Y—Z—B　(I)

（式中、すべての記号は請求の範囲６と同じ意味を表わす。）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩のプロドラッグ。

６１．　一般式（Ｉ）

A—X—Y—Z—B　(I)

（式中、すべての記号は請求の範囲６と同じ意味を表わす。）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における血管の収縮による疾患の治療および／または予防方法。

６２．　Ａで示される置換基を有していてもよい環状基、またはＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環（但し、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジンを除く）である請求の範囲１０記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるＥＤＧ－５を拮抗する方法。

６３．　Ａで示される置換基を有していてもよい環状基、およびＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環式芳香族性複素環である請求の範囲１０記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるＥＤＧ－５を拮抗する方法。

６４．　Ｘが単結合であり、かつＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環式芳香族性複素環である請求の範囲１０記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるＥＤＧ－５を拮抗する方法。

６５．　ＸがＡで示される置換基を有していてもよい環状基に含まれる窒素原子と結合し、かつＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の炭素環、または１～２の窒素原子、１～２の酸素原子および／また

は１～２の硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環である請求の範囲１０記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるＥＤＧ－５を拮抗する方法。

６６．　血管の収縮による疾患の予防および／または治療剤を製造するための、一般式（Ｉ）

A—X—Y—Z—B　(I)

（式中、すべての記号は請求の範囲６と同じ意味を表わす。）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

６７．　ＥＤＧ－５拮抗剤を製造するための、Ａで示される置換基を有していてもよい環状基、またはＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環（但し、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジンを除く）である請求の範囲１０記載の化合物の使用。

６８．　ＥＤＧ－５拮抗剤を製造するための、Ａで示される置換基を有していてもよい環状基、およびＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環式芳香族性複素環である請求の範囲１０記載の化合物の使用。

６９．　ＥＤＧ－５拮抗剤を製造するための、Ｘが単結合であり、かつＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環式芳香族性複素環である請求の範囲１０記載の化合物の使用。

７０．　ＥＤＧ－５拮抗剤を製造するための、ＸがＡで示される置換基を有していてもよい環状基に含まれる窒素原子と結合し、かつＢで示される置換基を有していてもよい環状基が、Ｃ３～１５の炭素環、または１～２の窒素原子、１～２の酸素原子および／または１～２の硫黄原子から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい３～１５員の単環、二環または三環式芳香族性複素環である請求の範囲１０記載の化合物の使用。

図 1

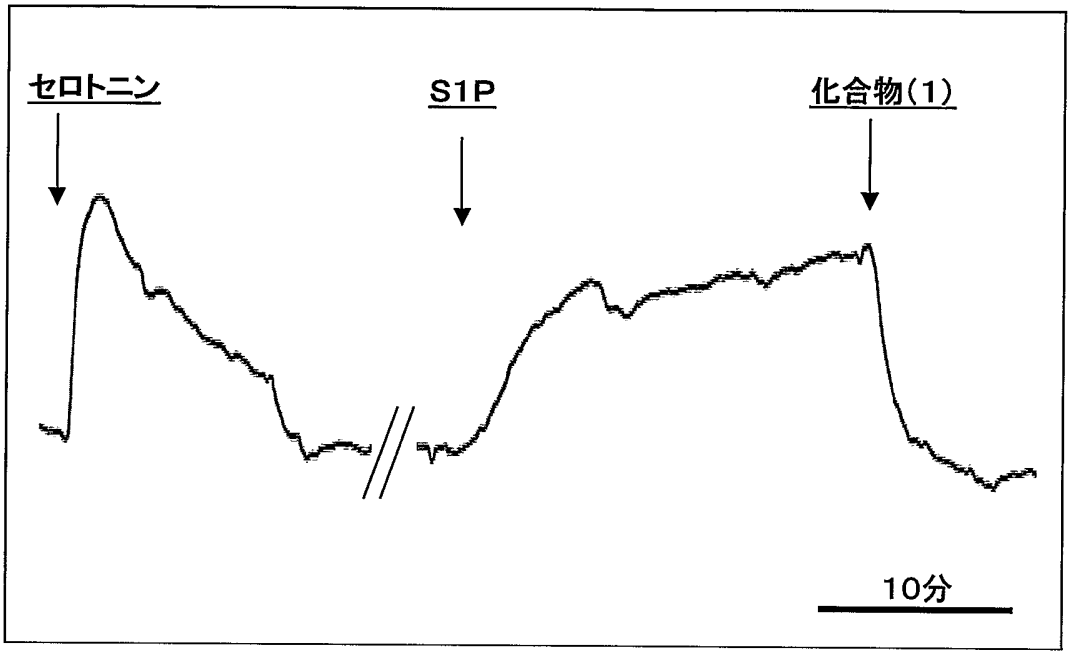


図 2

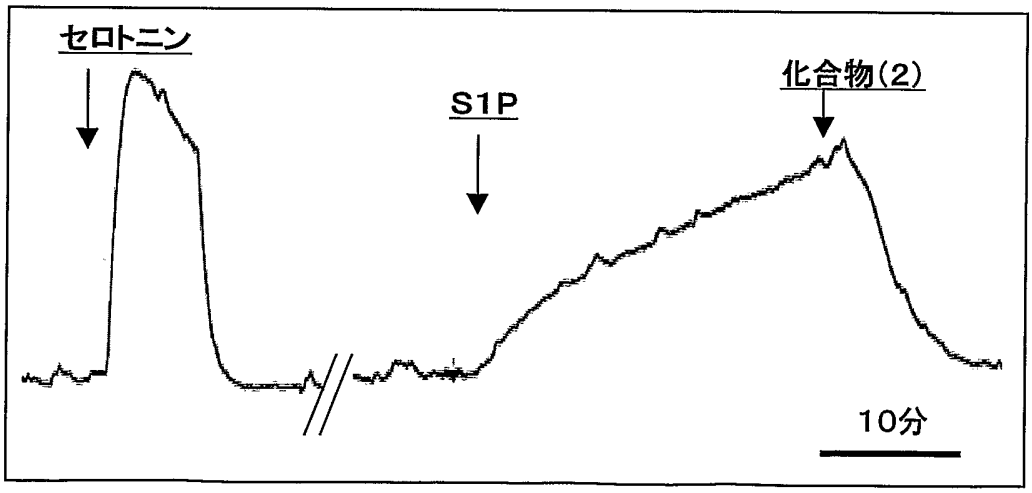


図 3

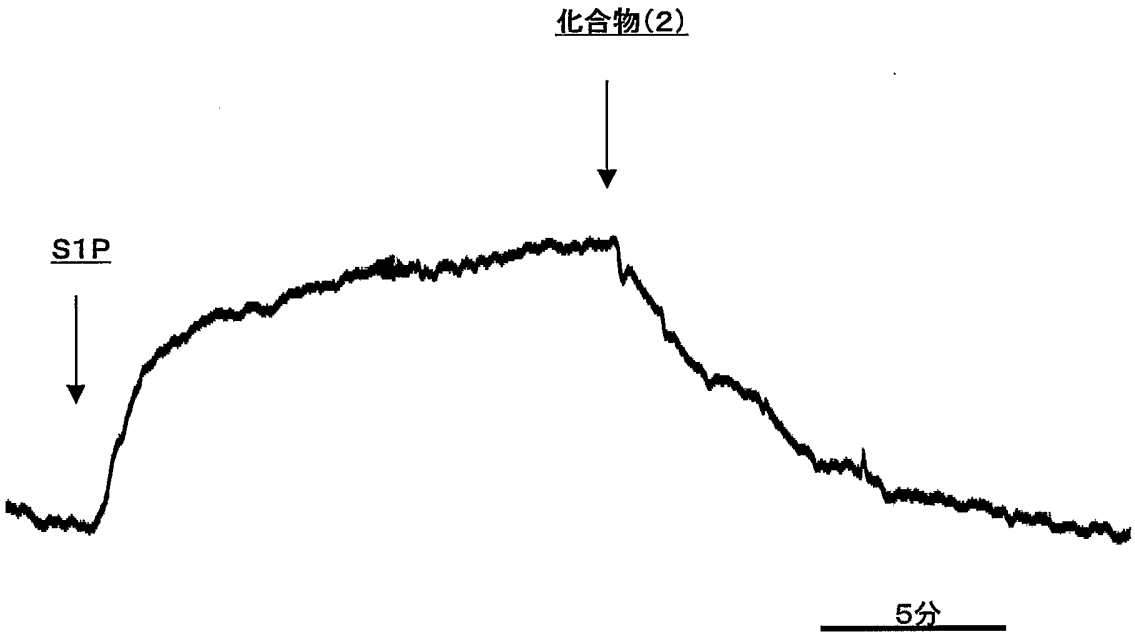


図 4

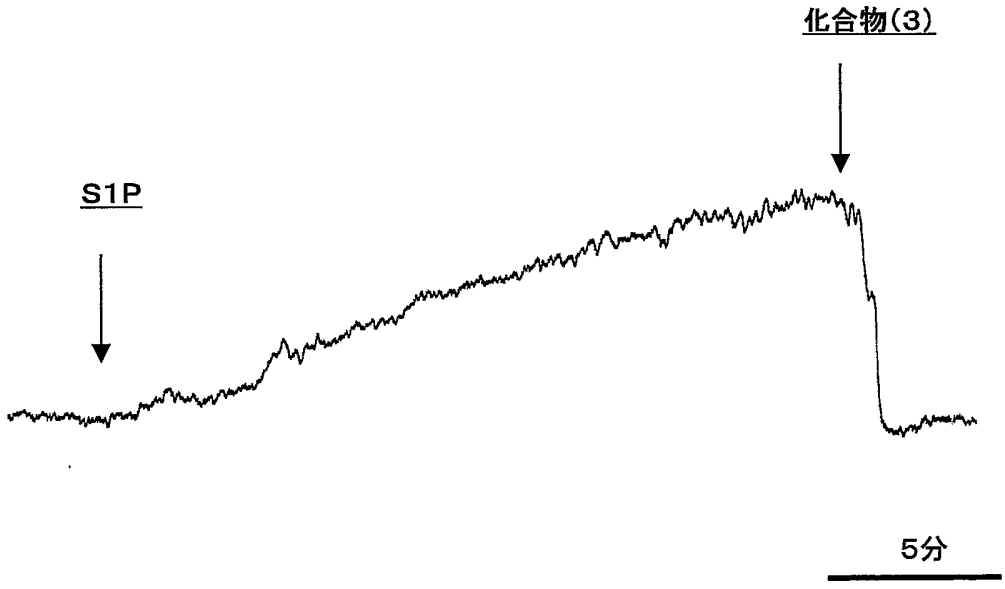


図 5

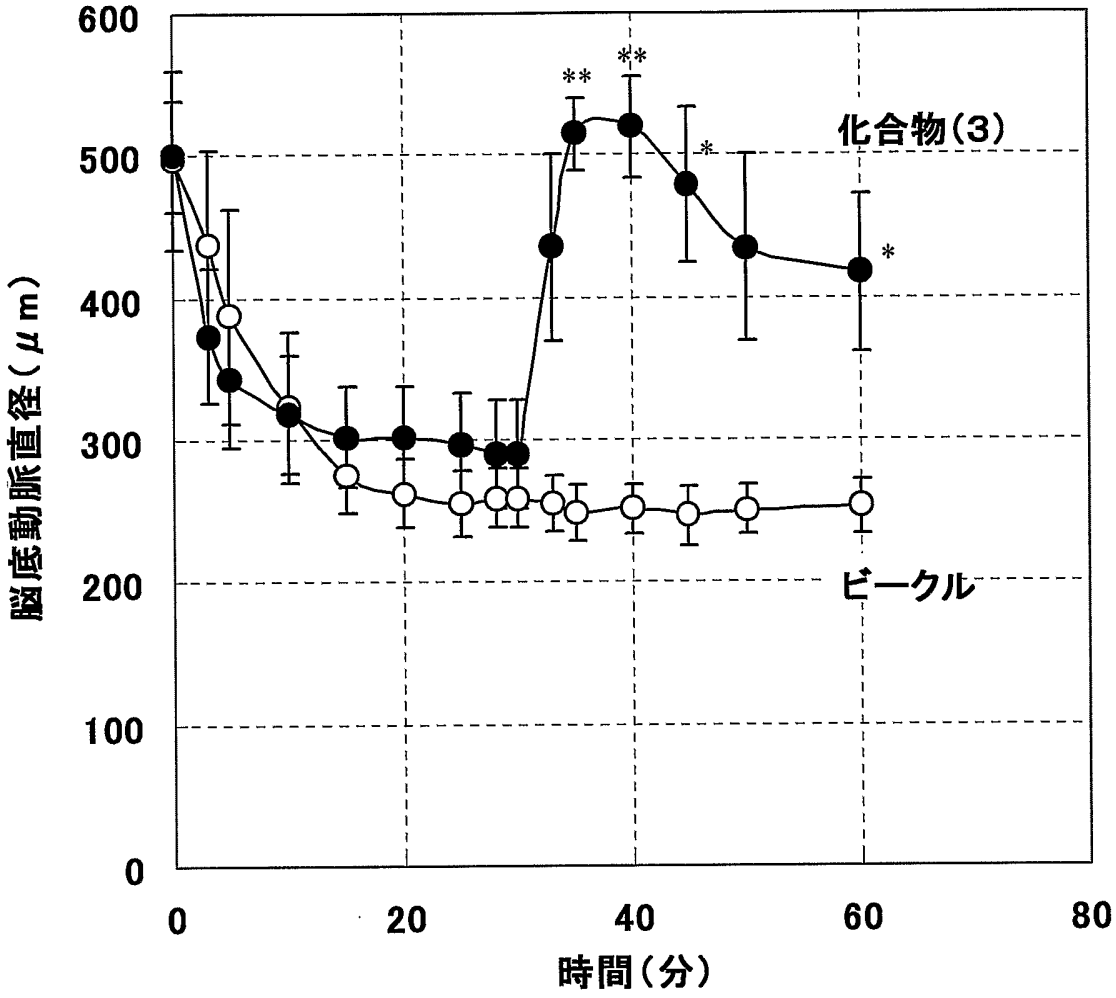


図 6

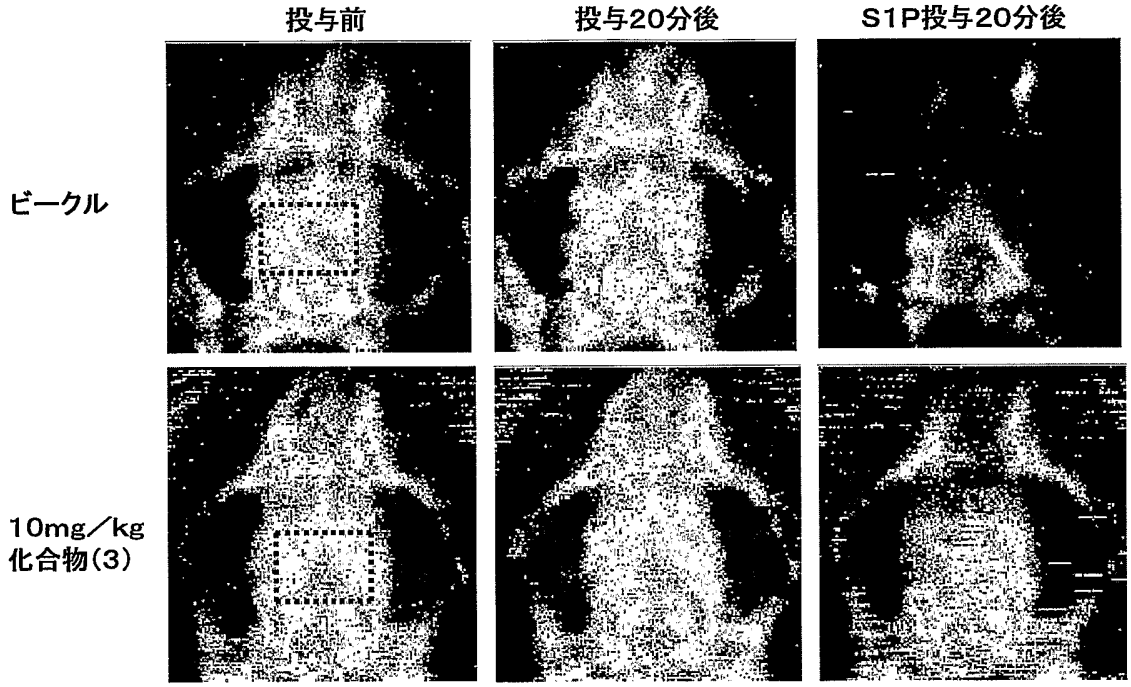

投与前
投与20分後
S1P投与20分後
ビークル
10mg／kg
化合物(3)

図 7

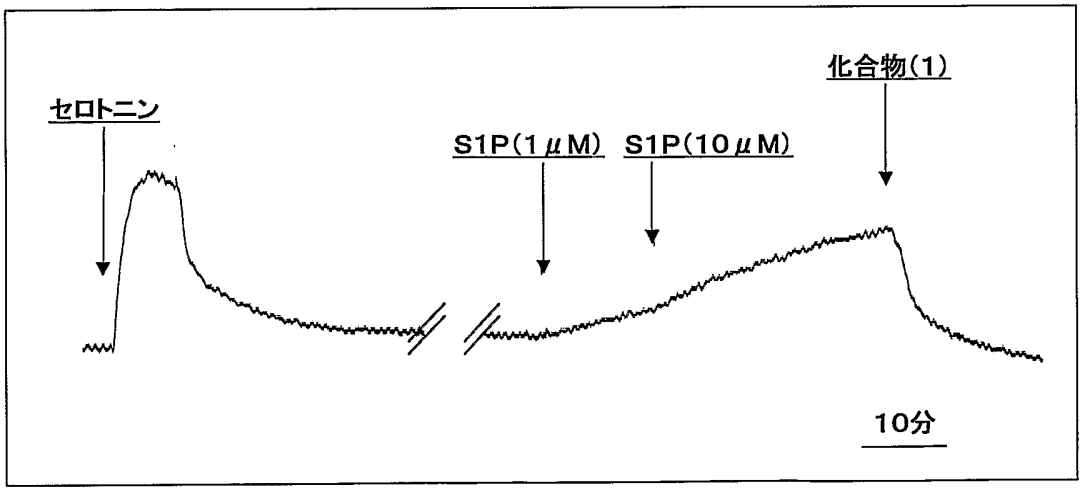

セロトニン
S1P(1μM)
S1P(10μM)
化合物(1)
10分

図 8

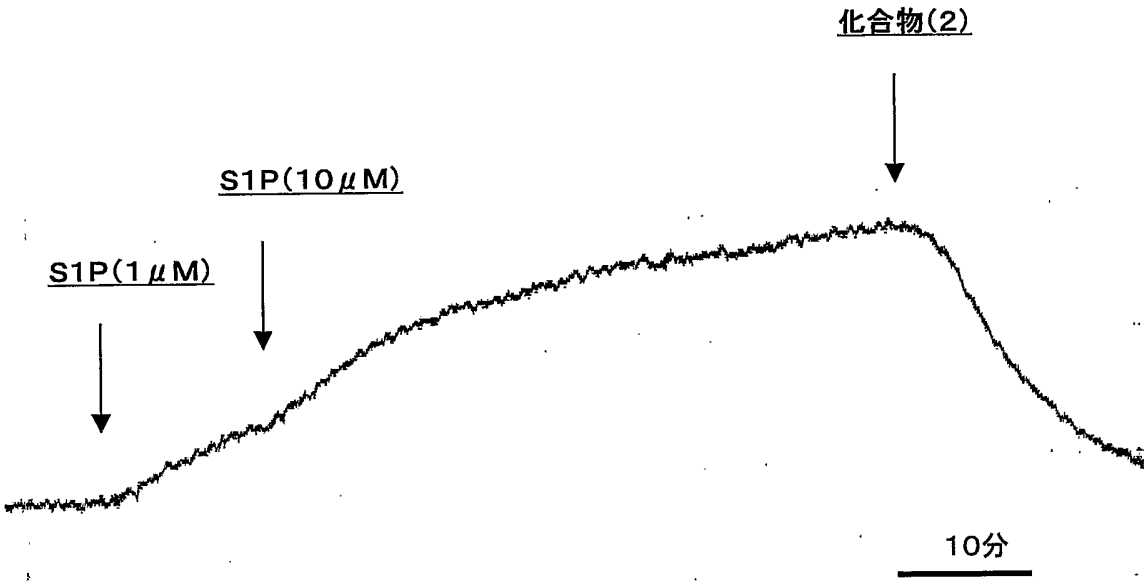


図 9

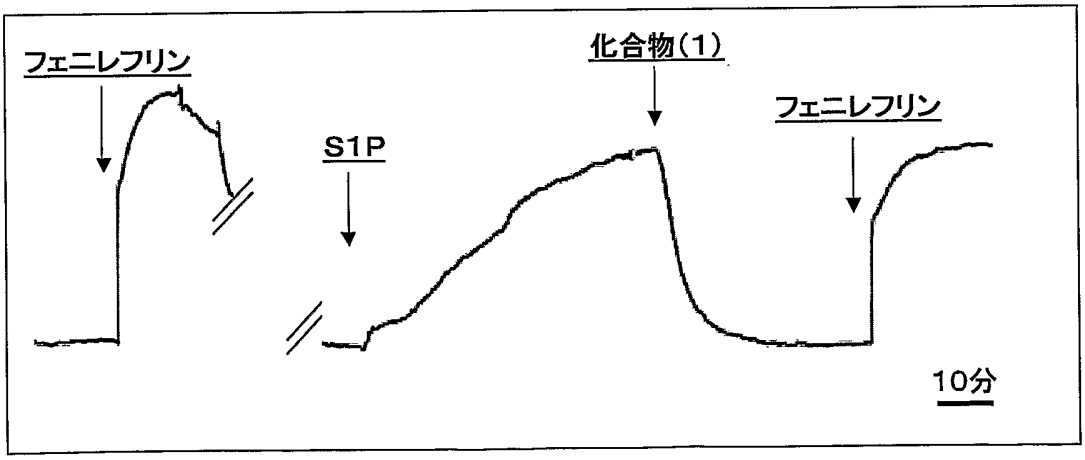


図 １０

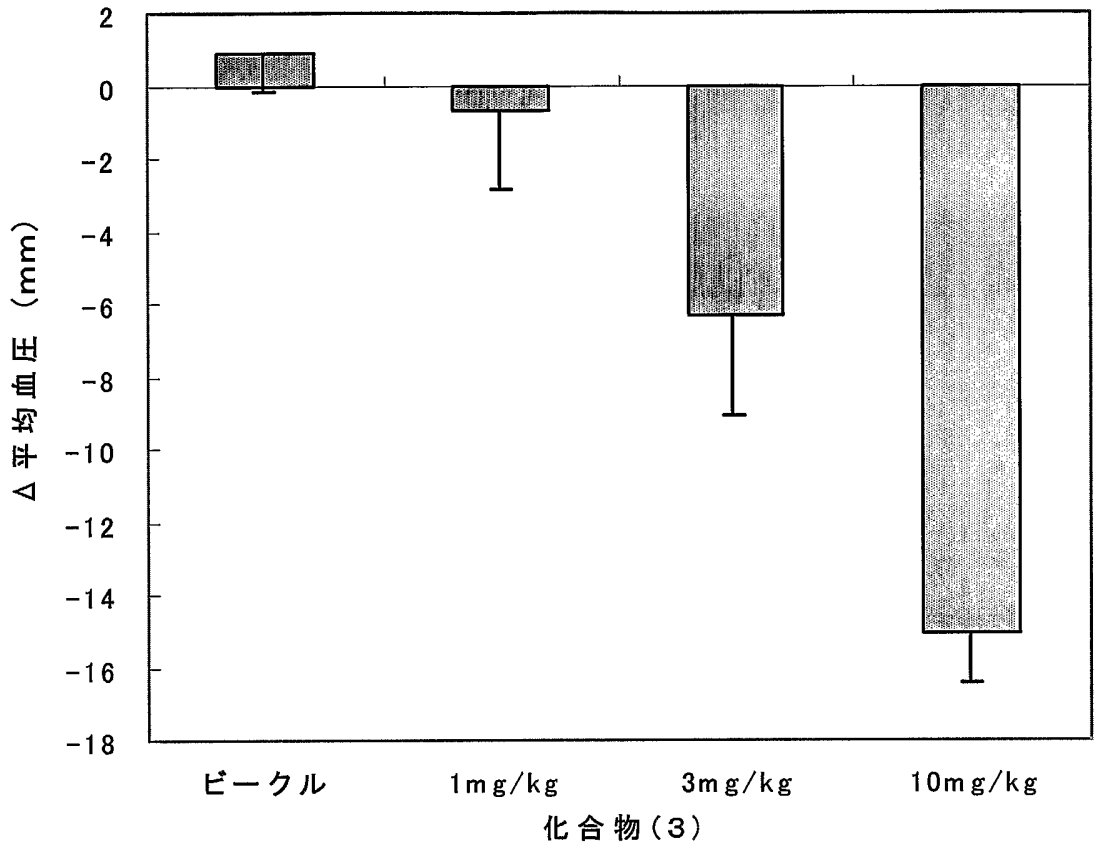


図 １１

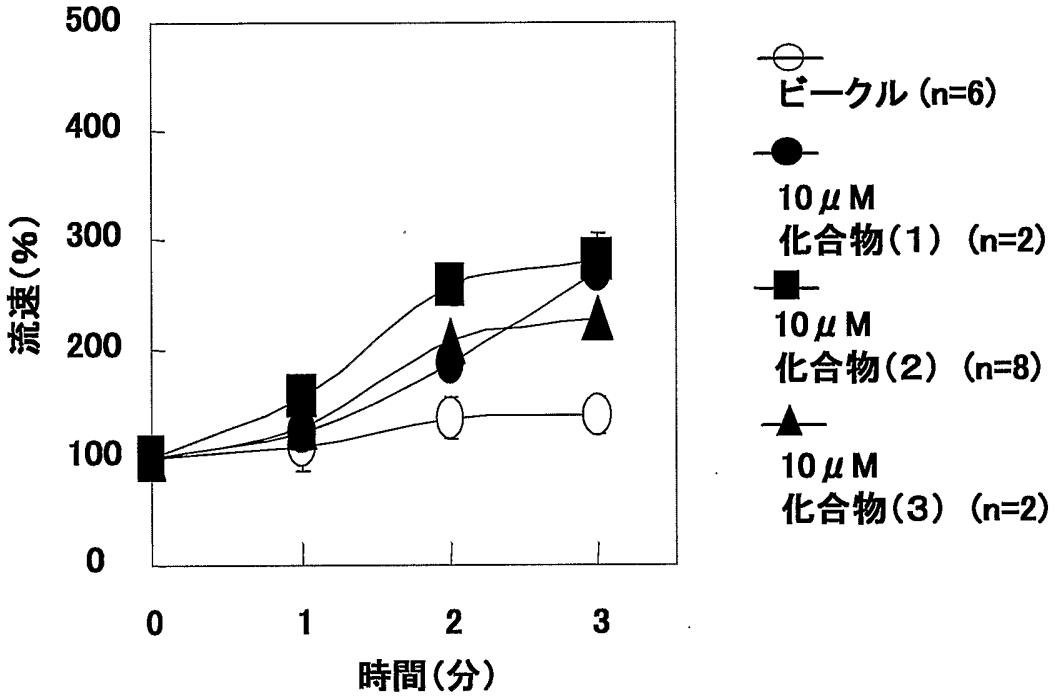
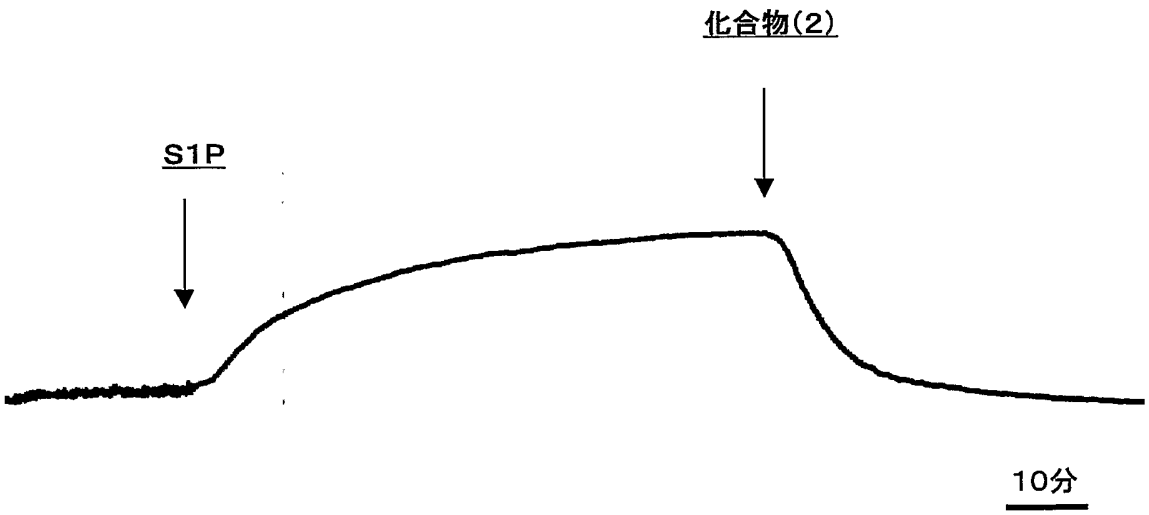

500
400
300
200
100
0
流速(%)
0
1
2
3
時間(分)
ビークル (n=6)
10μM
化合物(1) (n=2)
10μM
化合物(2) (n=8)
10μM
化合物(3) (n=2)

図 １２


化合物(2)
S1P
10分

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/08039

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61K45/00, 31/437, 31/445, A61P9/00, 9/06, 9/10, 9/12, 9/14, 13/12, 25/06, 43/00, C07D471/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] A61K45/00, 31/437, 31/445, A61P9/00, 9/06, 9/10, 9/12, 9/14, 13/12, 25/06, 43/00, C07D471/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
MEDLINE(STN), CAPLUS(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 01/69252 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORP.), 20 September, 2001 (20.09.01), Full text & JP 2001-261575 A & US 2001/0041688 A1	1-5,8,9 6,7
Y	WO 01/98301 A1 (Japan Tobacco Inc.), 27 December, 2001 (27.12.01), Full text & AU 200164313 A	1-9
A	OKAZAKI, H., 'Molecular cloning of a novel putative G protein-coupledreceptor expressed in the cardiovascular system.', Biochem.Biophys. Res.Commun., 15 February, 1993 (15.02.93), Vol.190, No.3, p.1104-9	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"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)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"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
"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
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 September, 2003 (25.09.03)	14 October, 2003 (14.10.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/08039

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3542793 A (Ciba Corp.), 24 November, 1970 (24.11.70), Full text & FR 1509257 A	6,7
A	US 4612318 A (LEPETIT SPA), 16 September, 1986 (16.09.86), Full text & EP 0104522 A2 & JP 59-089679 A	6,7
P,A	OHMORI, T., 'Sphingosine 1-phosphate induces contraction of coronary artery smooth muscle cells via $S1P_2$', Cardiovasc.Res., 01 April, 2003 (01.04.03), Vol.58, No.1, p.170-7	1-9
E,X	WO 03/051876 A1 (Japan Tobacco Inc.), 26 June, 2003 (26.06.03), Full text (Family: none)	1-9
A	WO 01/03739 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 January, 2001 (18.01.01), Full text & EP 1195165 A1	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/08039

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 61-65

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 61 to 65 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. [X] Claims Nos.: 1-9

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

(See extra sheet)

3. [ ] Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The technical feature of the invention according to claim 1 resides in "a remedy and/or a preventive for diseases caused by vascular contraction or dilation which comprises an EDG-5 regulator" and the inventions according to claims 2 to 9 depend on claim 1.

The technical feature of the invention according to claim 10 resides in "a compound represented by the general formula (I) A-X-Y-Z-B" and the inventions according to claims 11 to 60 and 66 to 70 substantially depend on claim 10.

(continued to extra sheet)

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [X] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1 to 9

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

As described above, there is no technical feature common to the inventions according to claims 1 to 9 and the inventions according to claims 10 to 60 and 66 to 70. Such being the case, these groups of inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

Claims 1 to 5, 8 and 9 relate to preventives and/or remedies for diseases caused by vascular contraction or dilation which contain as the active ingredient a compound defined by a desired property of "an EDG-5 regulator". Although claims 1 to 5, 8 and 9 involve any compounds having such a property in the scopes thereof, only parts of the claimed compounds are disclosed in the meaning as described in PCT Article 5 and thus it is recognized that these claims are not supported by the disclosure in the description in the meaning as described in PCT Article 6.

Although the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scope of the compounds being "an EDG-5 regulator" cannot be specified. Thus, claims 1 to 5, 8 and 9 also fail to fulfill the requirement of clearness as described in PCT Article 6.

Claims 6 and 7 relate to preventives and/or remedies for diseases caused by vascular contraction or dilation which contain as the active ingredient a compound defined by a desired property of "an EDG-5 regulator". The general formulae (I) and (II) involve a great number of compounds. However, only parts of the claimed compounds are disclosed in the meaning as described in PCT Article 5 and thus it is recognized that these claims are not supported by the disclosure in the description in the meaning as described in PCT Article 6.

Such being the case, the search was made exclusively on the relationship between EDG-5 regulators and vascular contraction or dilation and remedies and/or preventives for diseases caused by vascular contraction or dilation which contain as the active ingredient the compounds specifically presented in the description (i.e., compounds (1) to (3)).

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／０８０３９

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int. Cl[7] A61K45/00, 31/437, 31/445, A61P9/00, 9/06, 9/10, 9/12, 9/14, 13/12, 25/06, 43/00, C07D471/04

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[7] A61K45/00, 31/437, 31/445, A61P9/00, 9/06, 9/10, 9/12, 9/14, 13/12, 25/06, 43/00, C07D471/04

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

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）

MEDLINE(STN) CAPLUS(STN) EMBASE(STN) BIOSIS(STN) 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	関連する請求の範囲の番号
X Y	WO 01/69252 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 2001.09.20, 全文, & JP 2001-261575 A & US 2001/0041688 A1	1-5,8,9 6,7
Y	WO 01/98301 A1 (日本たばこ産業株式会社) 2001.12.27, 全文, & AU 200164313 A	1-9
A	Okazaki H,'Molecular cloning of a novel putative G protein-coupledreceptor expressed in the cardiovascular system.',Biochem Biophys Res Commun. 1993.02.15, Vol.190, No.3, p.1104-9	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ 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の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	国際調査報告の発送日
２５．０９．０３	14.10.03

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）		
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	川口　裕美子　印	４Ｃ	９８２９
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５０		

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／０８０３９

C（続き）．　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	関連する請求の範囲の番号
A	US 3542793 A (Ciba Corporation) 1970.11.24, 全文, & FR 1509257 A	6,7
A	US 4612318 A (LEPETIT SPA) 1986.09.16, 全文, & EP 0104522 A2 & JP 59-089679 A	6,7
P,A	Ohmori T,'Sphingosine 1-phosphate induces contraction of coronary artery smooth muscle cells via $S1P_2$.', Cardiovasc Res. 2003.04.01, Vol.58, No.1, p.170-7	1-9
E,X	WO 03/051876 A1（日本たばこ産業株式会社） 2003.06.26, 全文,（ファミリーなし）	1-9
A	WO 01/03739 A1（小野薬品工業株式会社） 2001.01.18, 全文, & EP 1195165 A1	1-9

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／０８０３９

第Ⅰ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第８条第３項（ＰＣＴ１７条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．[X] 請求の範囲 ６１－６５ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲６１－６５は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2．[X] 請求の範囲 １－９ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

特別ページ　参照のこと。

3．[ ] 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第３文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲１に係る発明の技術的特徴は、「EDG-5調節剤からなる血管の収縮又は拡張による疾患の治療および／または予防剤」、であり、請求の範囲２－９に係る発明は請求の範囲１を引用する発明である。
請求の範囲１０に係る発明の技術的特徴は、「一般式(I)A-X-Y-Z-Bで示される化合物」、であり、請求の範囲１１－６０，６６－７０に係る発明は、実質的に、請求の範囲１０を引用する発明である。
上記の通り、請求の範囲１－９に係る発明と、請求の範囲１０－６０，６６－７０に係る発明は、共通する技術的特徴を有さないので、これらの発明は単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

1．[ ] 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．[ ] 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．[ ] 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．[X] 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲１－９

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

[ ] 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

[ ] 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲１－５，８，９は、「EDG-5調節剤」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする血管の収縮または拡張による疾患の治療および／または予防剤に関するものである。そして、請求の範囲１－５，８，９は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「EDG-5調節剤」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲１－５，８，９は、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

請求の範囲６，７は、「EDG-5調節剤」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする血管の収縮または拡張による疾患の治療および／または予防剤に関するものである。そして、一般式（Ｉ）（II）は非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT第５条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第６条の意味で十分に裏付けられていない。

よって、調査は、EDG-5調節剤と血管の収縮または拡張との関係について、及び、明細書に具体的に記載されている化合物（化合物（１）～（３））を有効成分とする血管の収縮または拡張による疾患の治療および／または予防剤について行った。