

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-509402
(P2010-509402A)

(43) 公表日 平成22年3月25日(2010.3.25)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 333/36 (2006.01)	C07D 333/36	4C023
C07D 491/113 (2006.01)	C07D 491/113 C S P	4C050
A61K 31/438 (2006.01)	A61K 31/438	4C063
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 1 1	4C086
A61P 25/04 (2006.01)	A61P 25/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 96 頁) 最終頁に続く

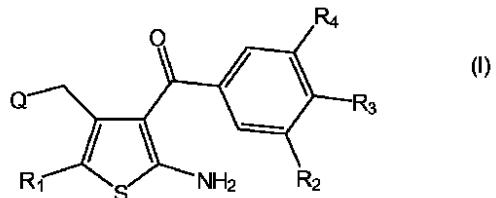
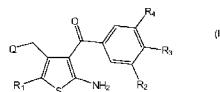
(21) 出願番号	特願2009-537305 (P2009-537305)	(71) 出願人	504043015 キング・ファーマシューティカルズ・リサ ーチ・アンド・デベロブメント・インコ ーポレイティッド アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27 513 カリー センターグリーン・ウェ イ 4000 センターグリーン 2 ス イート 300
(86) (22) 出願日	平成19年11月13日 (2007.11.13)	(74) 代理人	100102668 弁理士 佐伯 憲生
(85) 翻訳文提出日	平成21年7月1日 (2009.7.1)	(72) 発明者	ピエル ジョヴァンニ バラルディ イタリア国 フェラーラ イ-44100 ヴィア・トゥリパーニ 73
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/084490		
(87) 國際公開番号	W02008/063984		
(87) 國際公開日	平成20年5月29日 (2008.5.29)		
(31) 優先権主張番号	60/858,505		
(32) 優先日	平成18年11月13日 (2006.11.13)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	11/938,514		
(32) 優先日	平成19年11月12日 (2007.11.12)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	11/938,465		
(32) 優先日	平成19年11月12日 (2007.11.12)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 A1アデノシン受容体のアロステリック調節剤

(57) 【要約】

【化1】



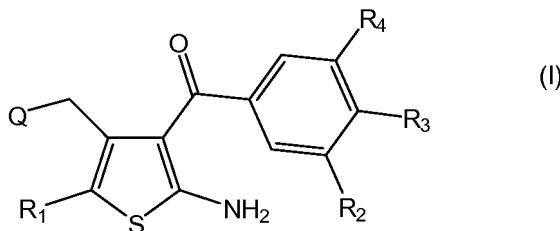
本発明は式(I)の化合物を提供し、式中のR₁、R₂、R₃、R₄及びQは本明細書中で定義されているような意味を有している。式(I)の化合物はA₁アデノシン受容体のアロステリック調節剤であるので、A₁アデノシン受容体が介在する疾患を治療するために用いることができる。従って、式(I)の化合物は、疼痛、特に神経障害性疼痛のような慢性疼痛；心不整脈、例えば発作性上室頻拍、狭心症、心筋梗塞及び発作のような心臓病又は心疾患；神経疾患又は損傷、睡眠障害；てんかん；及びうつ病の治療に用いることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 103】

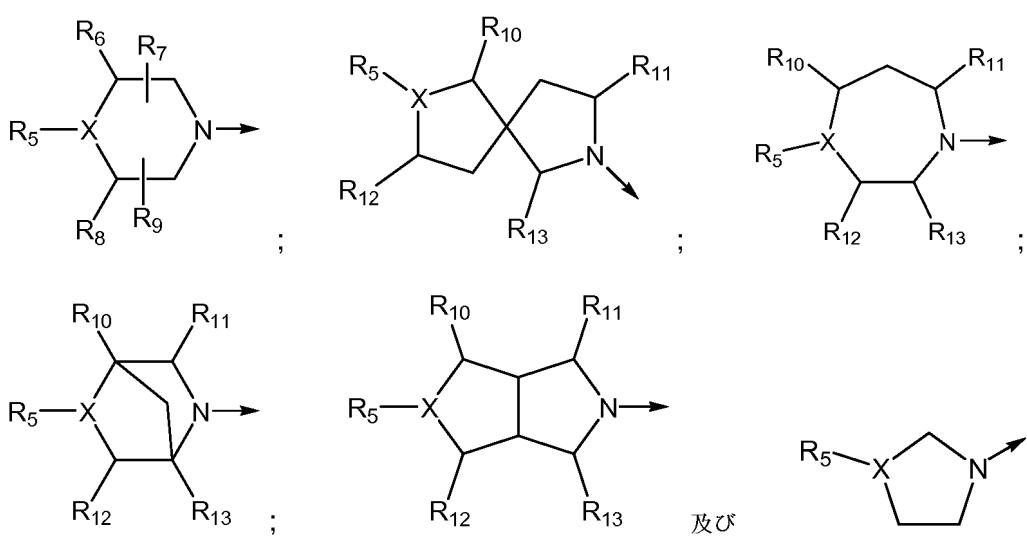


[式中の、R₁は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、又は置換シクロアルキルであり；

R₂、R₃、及びR₄は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アルコキシ、又は置換アルコキシであり；

Qは、

【化 104】



(式中の、R₅は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、置換ヘテロアラルキル、アシル、又は置換アシルであり；

R₆、及びR₇は、互いに独立して、水素、C₁ - C₃アルキル、又はC₁ - C₃置換アルキルであるか、又は

R₆、及びR₇が同じ炭素原子に結合している場合は、これらに結合している炭素原子とアルキレン結合して3~7員のスピロシクロ環を形成し；

R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、及びR₁₃は、互いに独立して、水素、C₁ - C₃アルキル、又はC₁ - C₃置換アルキルであり；

Xは、N又はC - Hであるか、又は

Xは、C - N R₁₄ R₁₅ (ここでにおいて、R₁₄及びR₁₅は、互いに独立して、水素、C₁ - C₃アルキル、C₁ - C₃置換アルキル、アリール、又は置換アリールである)であるか、又は

Xは、C - R₁₆ (ここでにおいて、R₁₆及びR₅は結合してカルボニル酸素である)であるか、又は

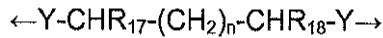
Xは、C - R₁₆ (ここでにおいて、結合したR₁₆及びR₅は、R₁₆及びR₅に結合

40

50

している炭素原子と 5 ~ 7 員のスピロシクロ環を形成する式：

【化 105】



(式中の、Yは酸素又は硫黄であり；

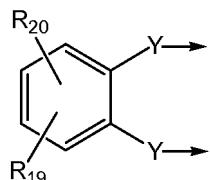
R₁₇及びR₁₈は、互いに独立して、水素、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、又は置換アリールであり；

nは、0、又は1若しくは2の整数である)

の2価の基である)であるか、又は

Xは、C - R₁₆(ここにおいて、結合したR₁₆及びR₅は、R₁₆及びR₅に結合している炭素原子と5員のスピロシクロ環を形成する式：

【化 106】



20

(式中の、Yは酸素又は硫黄であり；

R₁₉及びR₂₀は、互いに独立して、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆置換アルキル、又はC₁ - C₆アルコキシである)の2価の基である)よりなる群から選ばれる]：

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

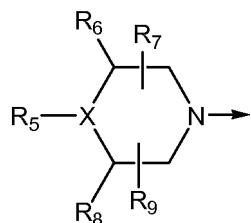
R₁が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、又は置換アリールである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 3】

Qが、

【化 107】



40

(式中の、R₅は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、置換ヘテロアラルキル、アシル、又は置換アシルであり；

R₆、及びR₇は、互いに独立して、水素、C₁ - C₃アルキル、又はC₁ - C₃置換アルキルであるか、又は

R₆、及びR₇が同じ炭素原子に結合している場合は、これらに結合している炭素原子とアルキレン結合して3 ~ 7員のスピロシクロ環を形成し；

Xは、N又はC - Hであるか、又は

Xは、C - N R₁₄ R₁₅(ここにおいて、R₁₄及びR₁₅は、互いに独立して、水素、C₁ - C₃アルキル、C₁ - C₃置換アルキル、アリール、又は置換アリールである

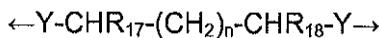
50

）であるか、又は

X は、C - R₁₋₆ (ここにおいて、R₁₋₆ 及び R₅ は結合してカルボニル酸素である) であるか、又は

X は、 C - R₁₋₆ (ここにおいて、結合した R₁₋₆ 及び R₅ は、 R₁₋₆ 及び R₅ に結合している炭素原子と 5 ~ 7 員のスピロシクロ環を形成する式)

【化 1 0 8 】



10

(式中の、Yは酸素又は硫黄であり；

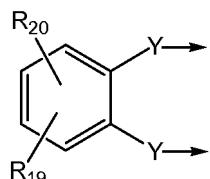
$R_{1,7}$ 及び $R_{1,8}$ は、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ 置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、又は置換アリールであり；

n は、0、又は1若しくは2の整数である)

の 2 値の基である) であるか、又は

X は、 C - R₁₋₆ (ここにおいて、結合した R₁₋₆ 及び R₅ は、 R₁₋₆ 及び R₅ に結合している炭素原子と 5 員のスピロシクロ環を形成する式)

【化 1 0 9 】



(式中の、Yは酸素又は硫黄であり；

R₁, R₂ は、互いに独立して、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ 置換アルキル、又はC₁ - C₆ アルコキシである)の2価の基)である。請求項2に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

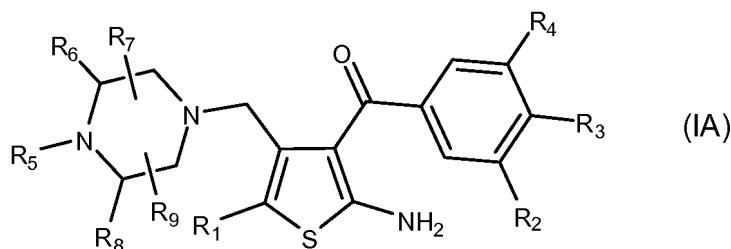
【請求項4】

XがNである、請求項3に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

式 (I A) :

【化 1 1 0 】



40

(式中の、 R_1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリールであり； R_2 、 R_3 、及び R_4 は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシリ、ニトロ、シアノ、アルコキシ、又は置換アルコキシであり；

R_5 は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、置換ヘテロア

50

ラルキル、アシル、又は置換アシルであり；

R_6 、及び R_7 は、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、又は $C_1 - C_3$ 置換アルキルであるか、又は

R_6 、及び R_7 が同じ炭素原子に結合している場合は、これらに結合している炭素原子とアルキレン結合して3～7員のスピロシクロ環を形成し；

R_8 、及び R_9 は、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、又は $C_1 - C_3$ 置換アルキルである)；

の、請求項4に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

R_1 が水素又は $C_1 - C_3$ アルキルである、請求項5に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。 10

【請求項7】

R_5 が、ハロゲン、シアノ、又はトリフルオロメチルよりなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい、単環式アリールである、請求項5に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

R_2 及び R_4 が水素である、請求項5に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

R_3 がハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルである、請求項8に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。 20

【請求項10】

R_2 及び R_3 が水素である、請求項5に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

R_4 がハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルである、請求項10に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 が、互いに独立して、水素、又は $C_1 - C_3$ アルキルである、請求項5に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

R_5 が、ハロゲン、シアノ、又はトリフルオロメチルよりなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい、単環式アリールである、請求項12に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。 30

【請求項14】

R_2 及び R_4 が水素である、請求項13に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

R_3 がハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルである、請求項14に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

R_1 が水素又は $C_1 - C_3$ アルキルである、請求項15に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。 40

【請求項17】

R_2 及び R_3 が水素である、請求項13に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

R_4 がハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルである、請求項17に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

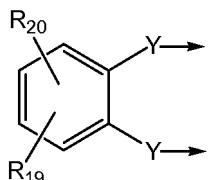
【請求項19】

R_1 が水素又は $C_1 - C_3$ アルキルである、請求項18に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。 50

【請求項 20】

XがC-R₁₆であって、結合したR₁₆及びR₅が、R₁₆及びR₅に結合している炭素原子と5員のスピロシクロ環を形成する式：

【化111】



10

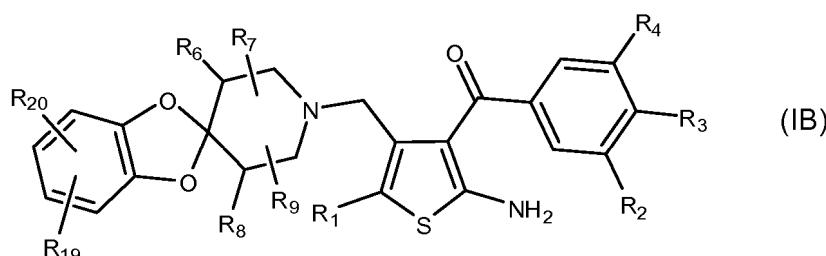
(式中の、Yは酸素であり；

R₁₉及びR₂₀は、互いに独立して、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆置換アルキル又はC₁-C₆アルコキシである)：の2価の基である、請求項3に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

式(ⅠB)：

【化112】



20

(式中の、R₁は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリールであり；R₂、R₃、及びR₄は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アルコキシ、又は置換アルコキシであり；

R₆、R₇、R₈及びR₉は、互いに独立して、水素、C₁-C₃アルキル、又はC₁-C₃置換アルキルであり；

R₁₉及びR₂₀は、互いに独立して、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆置換アルキル、又はC₁-C₆アルコキシである)：の、請求項20に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 22】

R₁が水素又はC₁-C₃アルキルである、請求項21に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

R₁₉及びR₂₀が、互いに独立して、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、又はC₁-C₄アルキルである、請求項21に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 24】

R₂及びR₄が水素である、請求項21に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

R₃がハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルである、請求項24に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

R₂及びR₃が水素である、請求項21に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

50

R_4 がハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルである、請求項 26 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 が水素である、請求項 21 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

R_{19} 及び R_{20} が、互いに独立して、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、又は C_1 - C_4 アルキルである、請求項 28 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

R_2 及び R_4 が水素である、請求項 29 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

R_3 がハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルである、請求項 30 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

R_1 が水素又は C_1 - C_3 アルキルである、請求項 31 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 33】

R_2 及び R_3 が水素である、請求項 29 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 34】

R_4 がハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルである、請求項 33 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 35】

R_1 が水素又は C_1 - C_3 アルキルである、請求項 34 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 36】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (p - トリルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン;

{ 4 - { 4 - [(5 - アミノ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) チオフェン - 3 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } ベンゾニトリル;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン;

10

20

30

40

50

(2 - アミノ - 4 - { [4 - (2 - (4 - クロロフェニル)エチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル}チオフェン - 3 - イル) (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - フルオロベンジル)ピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - シクロオクチルピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;
 (2 - アミノ - 4 - {[4 - [3 - (4 - クロロフェニル)プロピル]ピペラジン - 1 - イル]メチル}チオフェン - 3 - イル) (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (2, 4 - ジクロロフェニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 - フルオロ - 4 - クロロフェニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (2, 6 - ジクロロフェニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (2, 3 - ジフルオロフェニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 - フルオロフェニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - [(4 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル]チオフェン - 3 - イル} [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - (スピロ [ベンゾ [d] [1, 3] - ジオキソール - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルメチル)チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;
 {2 - アミノ - 4 - (5 - tert - ブチルスピロ [ベンゾ [d] [1, 3] - ジオキソール - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルメチル)チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル)メタノン;

10

20

30

40

50

{ 2 - アミノ - 4 - (4 - フルオロスピロ [ベンゾ [d] [1 , 3] - ジオキソール - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イルメチル) チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - (4 - メチルスピロ [ベンゾ [d] [1 , 3] - ジオキソール - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イルメチル) チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - (5 - メチルスピロ [ベンゾ [d] [1 , 3] - ジオキソール - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イルメチル) チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニル) メチルアミノ] ピペリジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニル) - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(7 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [4 , 4] ノン - 2 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(5 - (4 - クロロフェニル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(5 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタ - 2 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 5 - メチル - 4 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 5 - メチル - 4 - [(4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - ブロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - ヨードフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 5 - メチル - 4 - [(4 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

4 - { 4 - [(5 - アミノ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - メチルチオフェン - 3 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } ベンゾニトリル ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 5 - メチル - 4 - [(4 - p - トリルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチル - チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 5 - メチル - 4 - [(4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピ

10

20

30

40

50

ペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;
;

{2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 5 - フェニル - 4 - [(ピペリジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - エチルチオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン; 10

{2 - アミノ - 5 - エチル - 4 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - エチルチオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン; 及び

{2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

よりなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 7】

{2 - アミノ - 4 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン; 20

{2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン; 及び

{2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

よりなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 8】

方法が、請求項 1 ~ 3 7 の何れか一項に記載の化合物の治療有効量を、調節を必要とする哺乳動物に投与することを含有してなる、哺乳動物における A₁ アデノシン受容体を調節する方法。 30

【請求項 3 9】

方法が、請求項 1 ~ 3 7 の何れか一項に記載の化合物の治療有効量を、治療を必要とする哺乳動物に投与することを含有してなる、哺乳動物における A₁ アデノシン受容体が介在する疾患を治療する方法。

【請求項 4 0】

A₁ アデノシン受容体が介在する疾患が、疼痛、心臓病又は心疾患、神経疾患又は損傷、睡眠障害、てんかん及びうつ病よりなる群から選ばれる、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

疼痛が神経障害性疼痛である、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

心臓病又は心疾患が、心不整脈、狭心症、心筋梗塞及び発作よりなる群から選ばれる、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 3】

請求項 1 ~ 3 7 の何れか一項に記載の化合物の治療有効量を、1 つ又はそれ以上の薬学的に許容される担体と共に含有している、医薬組成物。

【請求項 4 4】

疼痛、心臓病又は心疾患、神経疾患又は損傷、睡眠障害、てんかん及びうつ病を治療するための、請求項 4 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

疼痛が神経障害性疼痛である、請求項 4 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

薬剤として用いるための、請求項 4 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

A₁ アデノシン受容体が介在する疾患を治療する薬剤を製造するための、請求項 4 3 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 4 8】

A₁ アデノシン受容体が介在する疾患を治療する医薬組成物を製造するための、請求項 1 ~ 3 7 の何れか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 4 9】

A₁ アデノシン受容体が介在する疾患が、疼痛、心臓病又は心疾患、神経疾患又は損傷、睡眠障害、てんかん及びうつ病よりなる群から選ばれる、請求項 4 7 又は 4 8 に記載の使用。

10

【請求項 5 0】

疼痛が神経障害性疼痛である、請求項 4 9 に記載の使用。

【請求項 5 1】

薬剤として使用するための、請求項 1 ~ 3 7 の何れか一項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

20

本発明は、2-アミノチオフェン誘導体、それを含有する医薬組成物、及びこのような化合物を用いることによる、疼痛、特に神経障害性疼痛のような慢性疼痛；心不整脈、例えば発作性上室頻拍、狭心症、心筋梗塞及び発作のような心臓病又は心疾患；神経疾患又は損傷；睡眠障害；てんかん；及びうつ病を包含する、A₁ アデノシン受容体が介在する疾患を治療する方法に関する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

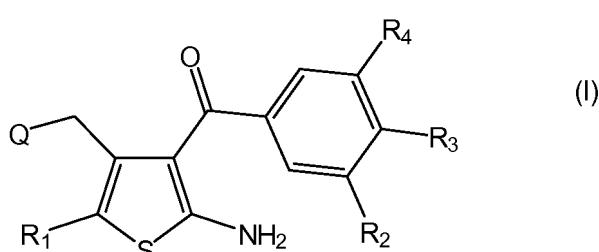
【0 0 0 2】

従って、本発明は式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0 0 0 3】

【化 0 0 1】

30



【0 0 0 4】

式中の、R₁ は水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル又は置換シクロアルキルである。

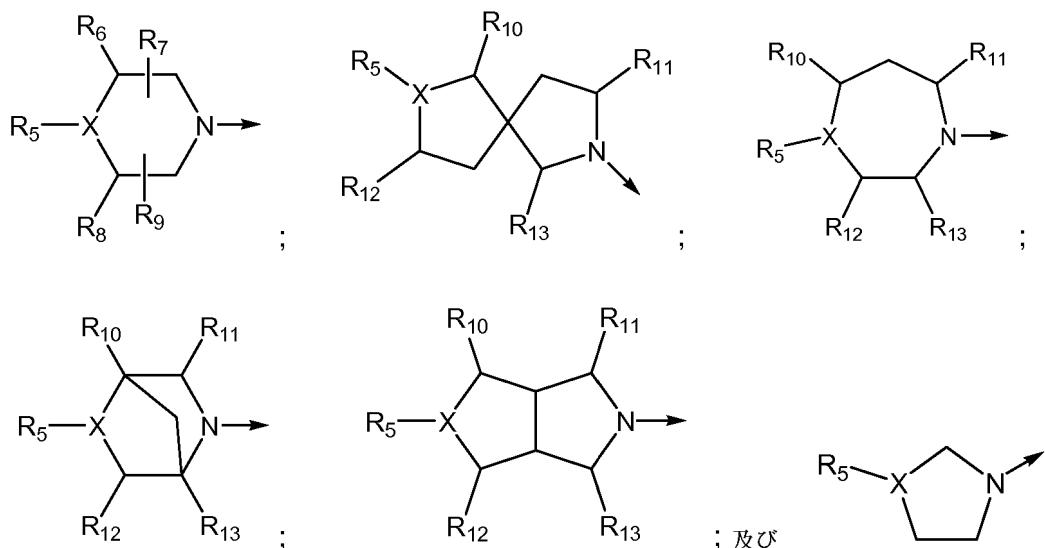
40

R₂、R₃ 及び R₄ は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アルコキシ又は置換アルコキシである。

Q は、

【0 0 0 5】

【化 0 0 2 】



【 0 0 0 6 】

よりなる群から選ばれる。

式中の、R₅は水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、置換ヘテロアラルキル、アシル又は置換アシルである。

R_6 及び R_7 は、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル又は $C_1 - C_3$ 置換アルキルであるか、或いは R_6 及び R_7 が同じ炭素原子に結合してゐる場合には、それらが結合している炭素原子と共にアルキレンが結合して 3 ~ 7 員のスピロシクロ環を形成する。

R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} は、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル又は $C_1 - C_3$ 置換アルキルである。

X は、N 又は C - H であるか、又は

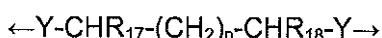
X は C - N R₁ R₄ R₁ R₅ (R₁ 及び R₅ は、互いに独立して、水素、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ 置換アルキル、アリール又は置換アリールである) であるか、又は

× は C - R₁ - R₂ (結合した R₁ 及び R₂ はカルボニル酸素である) であるか、又は

X は C - R₁₆ (結合した R₁₆ 及び R₅ は R₁₆ 及び R₅ が結合している炭素原子と共に 5 ~ 7 品のスピロシクロ環を形成する式：

【 0 0 0 7 】

【化 0 0 3 】



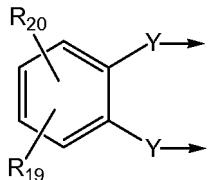
〔 0 0 0 8 〕

(式中の、Yは酸素又は硫黄であり、R₁₋₇及びR₁₋₈は、互いに独立して、水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール又は置換アリールであり、nは0又は1若しくは2の整数である)の2価の基)であるか、又は

X は C - R₁₋₆ (結合した R₁₋₆ 及び R₅ は R₁₋₆ 及び R₅ が結合している炭素原子と共に 5 員のスピロシクロ環を形成する式) :

【 0 0 0 9 】

【化 0 0 4】



【0 0 1 0】

(式中の、Yは酸素又は硫黄であり、R₁₉及びR₂₀は、互いに独立して、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆置換アルキル又はC₁ - C₆アルコキシである)の2価の基)である。

10

【0 0 1 1】

本発明の化合物は、A₁アデノシン受容体のアロステリック調節剤である、薬剤を提供するので、A₁アデノシン受容体が介在する疾患の治療に用いることができる。従って、式(I)の化合物は、疼痛、特に神経障害性疼痛のような慢性疼痛；心不整脈、例えば発作性上室頻拍、狭心症、心筋梗塞及び発作のような心臓病又は心疾患；神経疾患又は損傷；睡眠障害；てんかん；及びうつ病を治療するために用いることができる。

【課題を解決するための手段】

【0 0 1 2】

以下に挙げてあるものは、本発明の化合物を記述するために用いられている各種用語の定義である。個々に又は大きな基の一部としての何れかの特殊な場合、例えばある特定の基の結合点がその基のうちの特定原子に限定されている時に、結合点が特定の原子に矢印で明確にされているような場合を除き、これらの定義は詳細な説明を通して用いられている用語に適用される。

20

【0 0 1 3】

用語「アルキル」は、1~20個の炭素原子、好ましくは1~10個の炭素原子、より好ましくは1~7個の炭素原子を有する炭化水素鎖を示す。炭化水素鎖は、ヘキシリル又はn-ブチル鎖のような、直鎖であっても、例えばt-ブチル、2-メチル-ペンチル、3-プロピル-ヘプチルのように分枝鎖であってもい。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシリル、イソヘキシリル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチルなどを包含する。

30

【0 0 1 4】

用語「置換アルキル」は、1つ又はそれ以上、好ましくは1~3個の次の基：ハロ、ヒドロキシ、アルカノイル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アルカノイルオキシ、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、カルボキシ、アシル、アリール、アリールオキシ、アルケニル、アルキニル、アラルコキシ、グアニジノ、置換されていてもよいアミノ、ヘテロシクリル(イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジルを含む)など：で置換されている上記のようなアルキル基を示す。

40

【0 0 1 5】

用語「低級アルキル」は、1~6個の、好ましくは1~4個の炭素原子を有する上記のようなアルキル基を示す。

【0 0 1 6】

用語「アルケニル」は、少なくとも2個の炭素原子を有し、更に結合部位に炭素-炭素二重結合を含んでいる上記のアルキル基の何れかを示す。2~6個の炭素原子を有する基が好ましい。

【0 0 1 7】

用語「アルキニル」は、少なくとも2個の炭素原子を有し、更に結合部位に炭素-炭素三重結合を含んでいる上記のアルキル基の何れかを示す。2~6個の炭素原子を有する基が好ましい。

50

【0018】

用語「アルキレン」は、単結合で連結している1～6個の炭素原子の直鎖架橋、例えば- (CH₂)_x - (式中のxは1～6である)を示し、xが1より大きい場合には、鎖は、O、S、S(O)、S(O)₂、CH=CH、C-C又はNR(式中のRは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、カルバモイル、スルホニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はアラルコキシカルボニルなどであってよい)より選ばれる1個又はそれ以上の基で中断されていてもよく、アルキレンは更に、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニルなどから選ばれる1個又はそれ以上の基で置換されていてもよい。

10

【0019】

用語「シクロアルキルは」、3～12個の炭素原子の、単環式、二環式又は三環式の炭化水素基で、それぞれ1個又はそれ以上の炭素-炭素二重結合を含有していてもよい。

【0020】

用語「置換シクロアルキル」は、1個又はそれ以上の、好ましくは1～3個の、アルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルホニル、スルホンアミド、スルファモイル、ヘテロシクリルなどのような置換基で置換されている上記のようなシクロアルキル基を示す。

20

【0021】

単環式炭化水素基の例は、これに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、4,4-ジメチルシクロヘキサン-1-イル、シクロオクテニルなどを包含する。

【0022】

二環式炭化水素基の例は、ボルニル、インディル、ヘキサヒドロインディル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチルなどを包含する。

30

【0023】

三環式炭化水素基の例は、アダマンチルなどを包含する。

【0024】

本明細書で挙げた定義において、アルキル、シクロアルキル、アルケニル又はアルキニル基に対する参照が用語の一部としてなされている場合は、置換アルキル、シクロアルキル、アルケニル又はアルキニル基も意図されている。

【0025】

用語「アルコキシ」は、アルキル-O-を示す。

【0026】

用語「シクロアルコキシ」は、シクロアルキル-O-を示す。

40

【0027】

用語「アルカノイル」は、アルキル-C(O)-を示す。

【0028】

用語「シクロアルカノイル」は、シクロアルキル-C(O)-を示す。

【0029】

用語「アルケノイル」は、アルケニル-C(O)-を示す。

【0030】

用語「アルキノイル」は、アルキニル-C(O)-を示す。

【0031】

用語「アルカノイルオキシ」は、アルキル-C(O)-O-を示す。

50

【0032】

用語「アルキルアミノ」及び「ジアルキルアミノ」は、それぞれ、アルキル - NH - 及び (アルキル)₂ - NH - を示す。

【0033】

用語「アルカノイルアミノ」は、アルキル - C(O) - NH - を示す。

【0034】

用語「アルキルチオ」は、アルキル - S - を示す。

【0035】

用語「トリアルキルシリル」は、(アルキル)₃ Si - を示す。

【0036】

用語「トリアルキルシリルオキシ」は、(アルキル)₃ SiO - を示す。 10

【0037】

用語「アルキルチオノ」は、アルキル - S(O) - を示す。

【0038】

用語「アルキルスルホニル」は、アルキル - S(O)₂ - を示す。

【0039】

用語「アルコキシカルボニル」は、アルキル - O - C(O) - を示す。

【0040】

用語「アルコキシカルボニルオキシ」は、アルキル - O - C(O)O - を示す。 20

【0041】

用語「カルバモイル」は、H₂NC(O) - 、アルキル - NH₂C(O) - 、(アルキル)₂NC(O) - 、アリール - NH₂C(O) - 、アルキル(アリール) - NC(O) - 、ヘテロアリール - NH₂C(O) - 、アルキル(ヘテロアリール) - NC(O) - 、アラルキル - NH₂C(O) - 、アルキル(アラルキル) - NC(O) - などを示す。

【0042】

用語「スルファモイル」は、H₂NS(O)₂ - 、アルキル - NH₂S(O)₂ - 、(アルキル)₂NS(O)₂ - 、アリール - NH₂S(O)₂ - 、アルキル(アリール) - NS(O)₂ - 、(アリール)₂NS(O)₂ - 、ヘテロアリール - NH₂S(O)₂ - 、アラルキル - NH₂S(O)₂ - 、ヘテロアラルキル - NH₂S(O)₂ - などを示す。 30

【0043】

用語「スルホンアミド」は、アルキル - S(O)₂ - NH - 、アリール - S(O)₂ - NH - 、アラルキル - S(O)₂ - NH - 、ヘテロアリール - S(O)₂ - NH - 、ヘテロアラルキル - S(O)₂ - NH - 、アルキル - S(O)₂ - N(アルキル) - 、アリール - S(O)₂ - N(アルキル) - 、アラルキル - S(O)₂ - N(アルキル) - 、ヘテロアリール - S(O)₂ - N(アルキル) - 、ヘテロアラルキル - S(O)₂ - N(アルキル) - などを示す。

【0044】

用語「スルホニル」は、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アラルキルスルホニル、ヘテロアラルキルスルホニルなどを示す。

【0045】

用語「置換されていてよいアミノ」は、アシル、スルホニル、アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、ヘテロアラルコキシカルボニル、カルバモイルなどのような置換基で任意に置換されていてよい1級又は2級アミノ基を示す。 40

【0046】

用語「アリール」は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル及びテトラヒドロナフチルのような、環部分に6~12個の炭素原子を有する單環式又は二環式の芳香族炭化水素基を示す。

【0047】

用語「置換アリール」は、それぞれの環部分が、アルキル、トリフルオロメチル、シク

50

ロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、メチレンジオキシ、アシル、アルカノイルオキシ、アリールオキシ、置換されていてもよいアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオノ、スルホニル、スルホンアミド、ヘテロシクリルなどのような1～4個の置換基で置換されている上記のようなアリール基を示す。

【0048】

用語「単環式アリール」は、置換されていてもよい上記アリールのようなフェニルを示す。好ましくは、単環式アリールは、ハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルよりなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されている。

10

【0049】

本明細書で挙げた定義において、用語の一部としてアリール基に対して参照が行われる場合には、置換アリール基も意図されている。

【0050】

用語「アラルキル」は、ベンジルのような、アルキル基を介して直接結合されたアリール基を示す。

【0051】

用語「アラルカノイル」は、アラルキル-C(=O)-を示す。

20

【0052】

用語「アラルキルチオ」は、アラルキル-S-を示す。

【0053】

用語「アラルコキシ」は、アルコキシ基を介して直接結合されたアリール基を示す。

30

【0054】

用語「アリールスルホニル」は、アリール-S(=O)₂-を示す。

【0055】

用語「アリールチオ」は、アリール-S-を示す。

【0056】

用語「アロイル」は、アリール-C(=O)-を示す。

【0057】

用語「アロイルオキシ」は、アリール-C(=O)-O-を示す。

40

【0058】

用語「アロイルアミノ」は、アリール-C(=O)-NH-を示す。

【0059】

用語「アリールオキシカルボニル」は、アリール-O-C(=O)-を示す。

【0060】

用語「ヘテロシクリル」又は「ヘテロシクロ」は、完全飽和又は不飽和の、芳香族又は非芳香族環の基、例えば4～7員の単環式、7～12員の二環式又は10～15員の三環式の環系であって、炭素原子含有環の少なくとも1つが少なくと1個のヘテロ原子を有している。ヘテロ原子を含有しているヘテロ環式基のそれぞれの環は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1、2又は3個のヘテロ原子を有することができ、その窒素原子及び硫黄原子は酸化されていてもよい。ヘテロ環式基は、ヘテロ原子又は炭素原子で結合できる。

【0061】

単環式ヘテロ環式基の例は、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、ピリジニル(ピリジル)、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニ

50

ルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソラン及びテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イルなどを包含する。

【0062】

二環式ヘテロ環式基の例は、インドリル、ジヒドロイドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル(フロ[2,3-c]ピリジニル、フロ[3,2-b]ピリジニル又はフロ[2,3-b]ピリジニルのような)、ジヒドロイソインドリル、1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル、ジヒドロキナゾリニル(3,4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニルのような)、フタラジニルなどを包含する。

10

【0063】

三環式ヘテロ環式基の例は、カルバゾリル、ジベンゾアゼピニル、ジチエノアゼピニル、ベンズインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、キサンテニル、カルボリニルなどを包含する。

20

【0064】

用語「置換ヘテロシクリル」は、以下のものよりなる群から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されている上記のヘテロ環式基を示す。

20

- (a) アルキル；
- (b) ヒドロキシル(又は保護ヒドロキシル)；
- (c) ハロ；
- (d) オキソ、すなわち=O；
- (e) 置換されていてもよいアミノ；
- (f) アルコキシ；
- (g) シクロアルキル；
- (h) カルボキシ；
- (i) ヘテロシクロオキシ；
- (j) 非置換低級アルコキシカルボニルのような、アルコキシカルボニル；
- (k) チオール；
- (l) ニトロ；
- (m) シアノ；
- (n) スルファモイル；
- (o) アルカノイルオキシ；
- (p) アロイルオキシ；
- (q) アリールチオ；
- (r) アリールオキシ；
- (s) アルキルチオ；
- (t) ホルミル；
- (u) カルバモイル
- (v) アラルキル；及び
- (w) アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はハロで置換されていてもよいアリール。

30

40

【0065】

用語「ヘテロシクロオキシ」は、酸素架橋を介して結合するヘテロ環式基を意味する。

【0066】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、上記のような非芳香族ヘテロ環式基を示す。

【0067】

50

用語「ヘテロアリール」は、芳香族ヘテロ環、例えば、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、低級アルキル又は低級アルコキシで置換されていてもよい、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフリルなどのような、単環式又は二環式アリールを示す。

【0068】

用語「ヘテロシクロアルカノイル」は、ヘテロシクロアルキル-C(=O)-を示す。

【0069】

用語「ヘテロアリールスルホニル」は、ヘテロアリール-S(=O)₂-を示す。

【0070】

用語「ヘテロアロイル」は、ヘテロアリール-C(=O)-を示す。

【0071】

用語「ヘテロアロイルアミノ」は、ヘテロアリール-C(=O)NH-を示す。

【0072】

用語「ヘテロアラルキル」は、アルキル基を介して結合するヘテロアリール基を示す。

【0073】

用語「ヘテロアラルカノイル」は、ヘテロアラルキル-C(=O)-を示す。

【0074】

用語「ヘテロアラルカノイルアミノ」は、ヘテロアラルキル-C(=O)NH-を示す。

【0075】

用語「アシル」は、アルカノイル、シクロアルカノイル、アルケノイル、アルキノイル、アロイル、ヘテロシクロアルカノイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイルなどを示す。

【0076】

用語「置換アシル」は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アラルキル又はヘテロアラルキル基がそれぞれ上記のように置換されている、上記のようなアシル基を示す。

【0077】

用語「アシルアミノ」は、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、ヘテロアロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、ヘテロアラルカノイルアミノなどを示す。

【0078】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を示す。

【0079】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、鉛酸、有機カルボン酸、有機スルホン酸、例えばそれぞれ塩酸、マレイン酸及びメタンスルホン酸のような、酸で形成される塩、すなわち酸付加塩を示す。

【0080】

同様に、本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、酸性の基が構造の部分を構成するならば、アルカリ及びアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム及びマグネシウム塩、更にアンモニウム塩、例えばアンモニウム、トリメチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム及びトリス(ヒドロキシメチル)-メチル-アンモニウム塩、及びアミノ酸との塩のような、塩基で形成される塩、すなわちカチオン塩をも示す。

【0081】

上記のように、本発明は、式(I)の2-アミノチオフェン誘導体、それを含有する医薬組成物、当該化合物を製造する方法、及びこれに限定されないが、疼痛、特に神経障害性疼痛のような慢性疼痛；鬱血性心不全、心不整脈、例えば発作性上室頻拍、頻脈、狭心

10

20

30

40

50

症、心筋梗塞及び発作のような心臓病又は心疾患、神経疾患又は損傷、睡眠障害、てんかん、うつ病及び多種の炎症性疾患を包含する、A₁アデノシン受容体が介在する疾患を、本発明の化合物の治療有効量、又はその医薬組成物を投与することによって、治療する方法を提供する。

【0082】

R₁が水素、アルキル、置換アルキル、アリール又は置換アリールである、式(I)の化合物、又はその医薬組成物が好ましい。

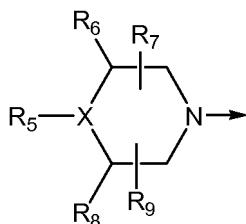
【0083】

A群と表す、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩が更に好ましく、そこではQが、

10

【0084】

【化005】



【0085】

20

である。

式中のR₅は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、置換ヘテロアラルキル、アシル又は置換アシルである。

【0086】

R₆及びR₇は、互いに独立して、水素、C₁-C₃アルキル又はC₁-C₃置換アルキルであるか、又は

R₆及びR₇は、同じ炭素原子に結合している場合には、アルキレンに結合してそれらが結合している炭素原子と一緒にになって3~7員のスピロ環を形成する。

【0087】

30

Xは、N又はC-Hであるか；又は

Xは、C-NR₁~R₄R₁~R₅(R₁~R₄及びR₁~R₅は、互いに独立して、水素、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃置換アルキル、アリール又は置換アリールである)であるか；又は

Xは、C-R₁~R₆(結合したR₁~R₆及びR₅はカルボニル酸素である)であるか；又は

Xは、C-R₁~R₆(結合したR₁~R₆及びR₅は式：

【0088】

【化006】



40

【0089】

の2価の基を形成して、R₁~R₆及びR₅が結合している炭素原子と一緒にになって5~7員のスピロ環を形成する：

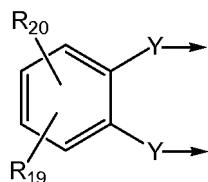
式中のYは、酸素又は硫黄であり、

R₁~R₇及びR₁~R₈は、互いに独立して、水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール又は置換アリールであり、

nは、0又は1若しくは2の整数である)であるか；又は

50

X は、 C - R₁₆ (結合した R₁₆ 及び R₅ は式 :
 【0090】
 【化007】



【0091】

10

の 2 個の基を形成して、 R₁₆ 及び R₅ が結合している炭素原子と一緒にになって 5 員のスピロ環を形成する :

式中の Y は、酸素又は硫黄であり、

R₁₉ 及び R₂₀ は、互いに独立して、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ 置換アルキル又は C₁ - C₆ アルコキシである) である。

【0092】

20

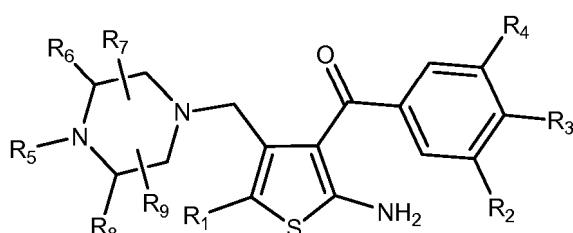
B 群と表す、 X が N である、 A 群中の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0093】

式 (IA) を有する B 群中の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0094】

【化008】



30

【0095】

式中の R₁ は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール又は置換アリールである。
 R₂、R₃ 及び R₄ は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アルコキシ、又は置換アルコキシである。

R₅ は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、置換ヘテロアラルキル、アシル、又は置換アシルである。

【0096】

R₆ 及び R₇ は、互いに独立して、水素、C₁ - C₃ アルキル、又は C₁ - C₃ 置換アルキルであるか ; 又は

R₆ 及び R₇ は、それらが同じ炭素原子に結合している場合は、アルキレンに結合してそれらが結合している炭素原子と一緒にになって 3 ~ 7 員のスピロ環を形成する。

R₈ 及び R₉ は、互いに独立して、水素、C₁ - C₃ アルキル、又は C₁ - C₃ 置換アルキルである。

【0097】

R₁ が水素又は C₁ - C₃ アルキルである、式 (IA) の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0098】

40

R₅ が、ハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルよりなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の

50

置換基で置換されていてもよい、単環式アリールである、式(IA)の化合物又はその薬学的に許容される塩も好ましい。

【0099】

C群と表す、R₂及びR₄が水素である、式(IA)の化合物又はその薬学的に許容される塩も好ましい。

【0100】

R₃が、ハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルである、C群中の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0101】

D群と表す、R₂及びR₃が水素である、式(IA)の化合物又はその薬学的に許容される塩も好ましい。 10

【0102】

R₄が、ハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルである、D群中の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0103】

E群と表す、R₆、R₇、R₈及びR₉が、互いに独立して、水素、又はC₁ - C₃アルキルである、式(IA)の化合物又はその薬学的に許容される塩も好ましい。

【0104】

F群と表す、R₅が、ハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルよりなる群から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい、単環式アリールである、E群中の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。 20

【0105】

G群と表す、R₂及びR₄が水素である、F群中の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0106】

R₃が、ハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルである、G群中の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0107】

R₁が、水素又はC₁ - C₃アルキルである、G群中の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。 30

【0108】

H群と表す、R₂及びR₃が水素である、F群中の化合物又はその薬学的に許容される塩も好ましい。

【0109】

R₄が、ハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルである、H群中の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0110】

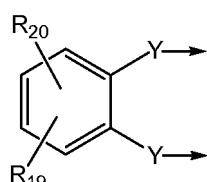
R₁が、水素又はC₁ - C₃アルキルである、H群中の化合物又はその薬学的に許容される塩が更に好ましい。

【0111】

I群と表す、XがC - R₁₋₆(結合したR₁₋₆及びR₅は式:

【0112】

【化009】



【0113】

40

50

の2価の基を形成して、R₁ - R₆ 及び R₅ が結合している炭素原子と一緒にになって5員のスピロ環を形成し：

上記式中のYは、酸素であり、

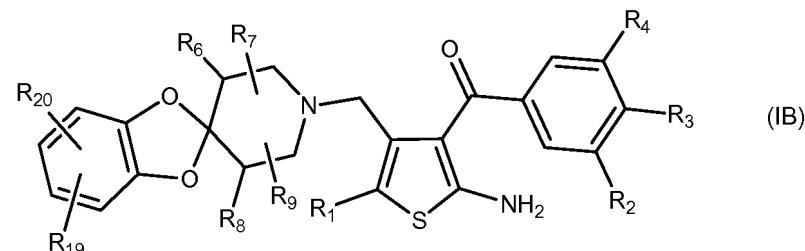
R₁ - R₉ 及び R₂ - R₁₀ は、互いに独立して、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ 置換アルキル、又はC₁ - C₆ アルコキシある)である、A群中の化合物又はその薬学的に許容される塩も好ましい。

【0114】

式(I B)を有するI群中の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0115】

【化010】



【0116】

式中のR₁は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール又は置換アリールである。

R₂、R₃ 及び R₄ は、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アルコキシ、又は置換アルコキシである。

【0117】

R₆、R₇、R₈ 及び R₉ は、互いに独立して、水素、C₁ - C₃ アルキル、又はC₁ - C₃ 置換アルキルである。

R₁ - R₉ 及び R₂ - R₁₀ は、互いに独立して、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ 置換アルキル、又はC₁ - C₆ アルコキシある。

【0118】

R₁ が水素又はC₁ - C₃ アルキルである、式(I B)の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0119】

R₁ - R₉ 及び R₂ - R₁₀ が、互いに独立して、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、又はC₁ - C₄ アルキルである、式(I B)の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0120】

J群と表す、R₂ 及び R₄ が水素である、式(I B)の化合物又はその薬学的に許容される塩も好ましい。

【0121】

R₃ がハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルである、J群の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0122】

K群と表す、R₂ 及び R₃ が水素である、式(I B)の化合物又はその薬学的に許容される塩も好ましい。

【0123】

R₄ がハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルである、K群の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0124】

L群と表す、R₆、R₇、R₈ 及び R₉ が水素である、式(I B)の化合物又はその薬学的に許容される塩も好ましい。

10

20

30

40

50

【0125】

M群と表す、R₁、及びR₂が、互いに独立して、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、又はC₁ - C₄アルキルである、L群の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0126】

N群と表す、R₂及びR₄が水素である、M群の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0127】

R₃がハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルである、N群の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0128】

R₁が水素又はC₁ - C₃アルキルである、N群の化合物又はその薬学的に許容される塩が更に好ましい。

【0129】

O群と表す、R₂及びR₃が水素である、M群の化合物又はその薬学的に許容される塩も好ましい。

【0130】

R₄がハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルである、O群の化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0131】

R₁が水素又はC₁ - C₃アルキルである、O群の化合物又はその薬学的に許容される塩が更に好ましい。

【0132】

置換基の性質によって、本発明の化合物は1つ又はそれ以上の不斉中心を有することができる。得られるジアステレオ異性体、光学異性体、すなわちエナンチオマー、及び幾何異性体、及びこれらの混合物は、本発明の範囲内である。

本発明の特定の実施態様は、次の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0133】

{2-アミノ-4-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン；

{2-アミノ-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン；

{2-アミノ-4-[(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン；

{2-アミノ-4-[(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン；

{2-アミノ-4-[(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン；

{2-アミノ-4-[(4-(p-トリルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン；

{2-アミノ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン；

{2-アミノ-4-[(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン；

{2-アミノ-4-[(4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン；

4-{4-[(5-アミノ-4-(4-クロロベンゾイル)チオフェン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}ベンゾニトリル；

【0134】

{2-アミノ-4-[(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]

10

20

30

40

50

】チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-(2-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 1-{4-[(5-アミノ-4-(4-クロロベンゾイル)チオフェン-3-イル)メチル
]ピペラジン-1-イル}-2-(4-クロロフェニル)エタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-(4-クロロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-(ベンゾ[d]ジオキソール-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 【0135】
 {2-アミノ-4-[(4-(3,5-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 2-{4-[(5-アミノ-4-(4-クロロベンゾイル)チオフェン-3-イル)メチル
]ピペラジン-1-イル}-1-(4-クロロフェニル)エタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-(2,6-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 【0136】
 {2-アミノ-4-[(4-(ナフタレン-1-イル)ピペラジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル
]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン;
 {2-アミノ-4-[(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル]

10

20

30

40

50

チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 (2 - アミノ - 4 - { [4 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル } チオフェン - 3 - イル) (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - シクロオクチルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 (2 - アミノ - 4 - { [4 - [3 - (4 - クロロフェニル) プロピル] ピペラジン - 1 - イル] メチル } チオフェン - 3 - イル) (4 - クロロフェニル) メタノン ;
【0137】
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 - フルオロ - 4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
【0138】
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 , 5 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メタノン ;
 { 2 - アミノ - 4 - (スピロ [ベンゾ [d] [1 , 3] - ジオキソール - 2 , 4 ' - ピ

10

20

30

40

50

ペリジン] - 1' - イルメチル) チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 4 - (5 - tert - ブチルスピロ [ベンゾ [d] [1, 3] - ジオキソール - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルメチル) チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 4 - (4 - フルオロスピロ [ベンゾ [d] [1, 3] - ジオキソール - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルメチル) チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

【0139】

{2 - アミノ - 4 - (4 - メチルスピロ [ベンゾ [d] [1, 3] - ジオキソール - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルメチル) チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 4 - (5 - メチルスピロ [ベンゾ [d] [1, 3] - ジオキソール - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルメチル) チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニル) メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル] チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニル) - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 4 - [(7 - (4 - クロロフェニル) - 2, 7 - ジアザ - スピロ [4, 4] ノン - 2 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 4 - [(5 - (4 - クロロフェニル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 4 - [(5 - (4 - クロロフェニル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタ - 2 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 5 - メチル - 4 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

【0140】

{2 - アミノ - 5 - メチル - 4 - [(4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - ブロモフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - ヨードフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

{2 - アミノ - 5 - メチル - 4 - [(4 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

4 - {4 - [(5 - アミノ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - メチルチオフェン - 3 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル} ベンゾニトリル;

{2 - アミノ - 4 - [(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル} (4 - クロロフェニル) メタノン;

10

20

30

40

50

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 5 - メチル - 4 - [(4 - p - トリルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチル - チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

【 0141 】

{ 2 - アミノ - 5 - メチル - 4 - [(4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 5 - フェニル - 4 - [(ピペリジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - エチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 5 - エチル - 4 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - エチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ; 及び

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

【 0142 】

本発明の好ましい態様は、これに限定されないが、

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ;

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン ; 及び

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン、

又はその薬学的に許容される塩を包含する。

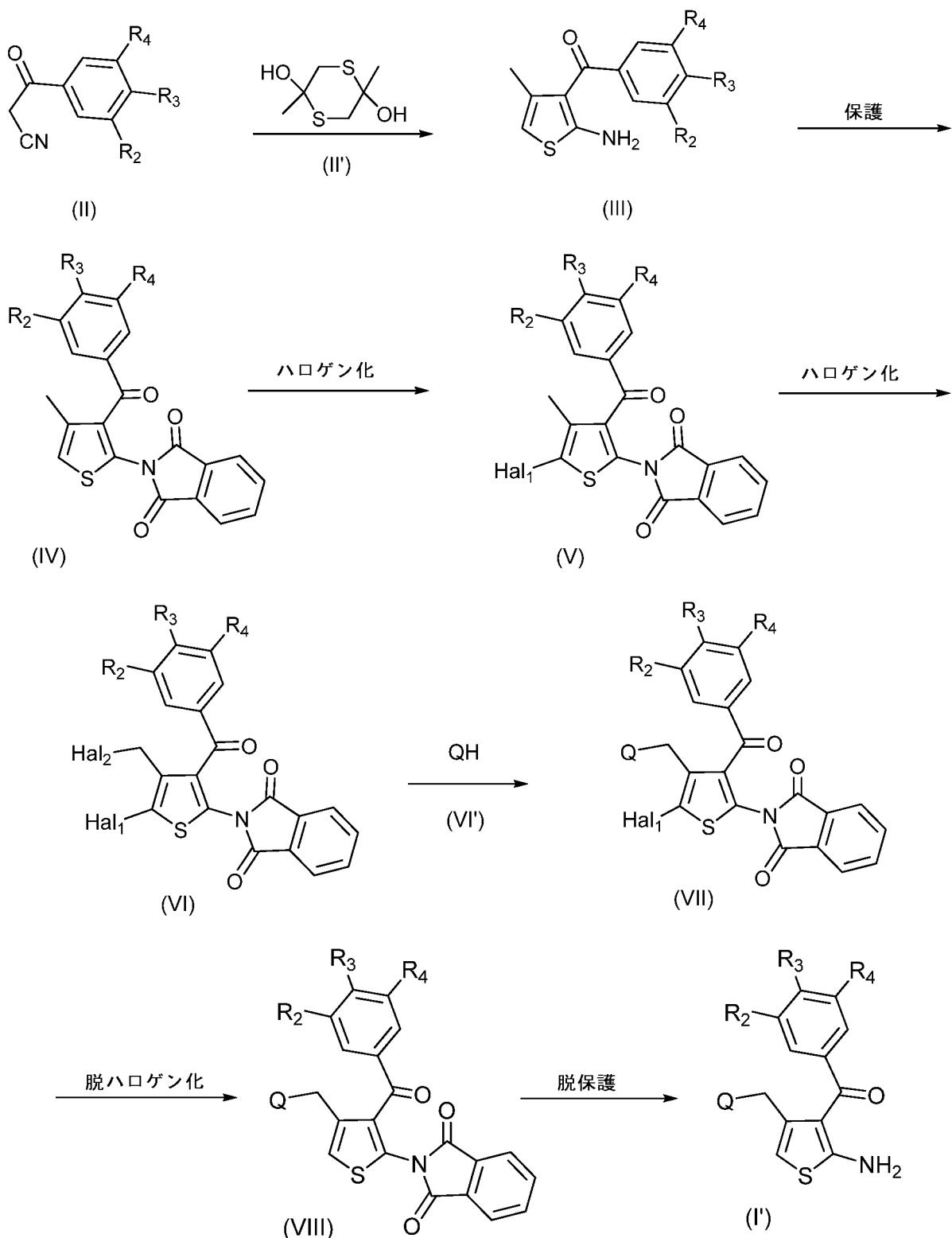
【 0143 】

式 (I) の化合物は、当該技術分野で周知の方法を用いて、又はその改良法、例えば R₁ が水素である式 (I) の化合物のための以下の反応式 1 に概説したような、を用いて製造することができる。

【 0144 】

【化 0 1 1 】

反応式 1:



【0 1 4 5】

反応式 1 に例示したように、R₁ が水素で、R₂、R₃、R₄ 及び Q が上で定義した意味を有している式 (I) の化合物、すなわち式 (I') の化合物は、式 (II') の化合物 (式中の、R₂、R₃ 及び R₄ は上で定義したような意味を有している) を、トリエチルアミン (TEA)、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)、モルホリン又は N - メチルモルホリン (NMM) のような塩基の存在下、低級アルコール、好ましくはエタノール (EtOH) のような有機溶媒中で、式 (II') の 2,5 - ジメチル - [1,4] デ

アン-2,5-ジオールと縮合して、式(I II)の化合物(式中の、R₂、R₃及びR₄は上で定義したような意味を有している)を得ることによって製造ができる。

【0146】

式(I I)の化合物は公知である。あるいはそれらが新規である場合は、当該技術分野で周知の方法、又は、例えば米国特許第6,323,214号に記載のような、その改良法を用いて製造できる。

【0147】

次いで、得られる式(I II)の化合物を、R₂、R₃及びR₄は上で定義したような意味を有していて、アミノ基が、例えば式(I II)の化合物を、酢酸のような酸の存在下に、加熱して、無水フタル酸で処理するような、当該技術分野で周知の反応条件下で、フタルイミド基として保護されている、式(IV)の化合物に変換できる。

10

【0148】

次いで、当該技術分野で周知の方法、例えば、式(IV)の化合物を過酸化ベンゾイルのような触媒、及び芳香族炭化水素、例えばベンゼンのような不活性溶媒の存在下に、N-ハロスクシンイミド、例えばN-プロモスクシンイミドのようなハロゲン化剤で処理して、Hal₁が、例えば臭素である式(V)の化合物を得る方法を用いて、得られる式(V)の化合物を、そのチオフェンの5位をハロゲン化すると、式(V)の化合物(式中の、R₂、R₃及びR₄は上で定義したような意味を有していて、Hal₁は塩素、臭素、又はヨウ素を示す)を得ることができる。

20

【0149】

過酸化ベンゾイルのような触媒、及びハロゲン化炭化水素、例えば四塩化炭素又はジクロロエタンのような有機溶媒の存在下で、得られる式(V)の化合物を、N-ハロスクシンイミド、例えばN-プロモスクシンイミドのようなハロゲン化剤と引き続いて反応させると、式(VI)の化合物(式中の、R₂、R₃及びR₄は上で定義したような意味を有していて、Hal₁及びHal₂は、互いに独立して、塩素、臭素、又はヨウ素を示す)が得られる。

30

【0150】

次いで、得られる式(VI)の化合物を、TEA、DIEA、NMM、又は炭酸カリウム若しくはセシウム、及びジクロロメタン(DCM)、クロロホルム(CHCl₃)及びN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)のような適当な溶媒の存在下で、式(VI')のアミン(式中のQは上で定義したような意味を有している)とカップリングして、式(VII)の化合物(式中の、R₂、R₃、R₄、Q及びHal₁は上で定義したような意味を有している)を得ることができる。

30

【0151】

式(VI')のアミンは公知である。あるいはそれらが新規である場合は、当該技術分野で周知の方法、又はその改良法を用いて製造することができる。

【0152】

次いで、得られる式(VII)の化合物を、還元剤、例えばパラジウム炭素の存在下での分子水素、及び酢酸エチル(ETOAc)、低級アルコール、例えばEtOH及びメタノール(MeOH)、テトラヒドロフラン(THF)又はDMFのような有機溶媒の存在下で脱ハロゲン化すると、式(VIII)の化合物(式中の、R₂、R₃、R₄及びQは上で定義したような意味を有している)を得ることができる。脱ハロゲン化を外部塩基、例えばTEAの存在下に行なうことが好ましい。

40

【0153】

最後に式(VIII)の化合物を、例えば、低級アルコール、例えばEtOHのような有機溶媒中でヒドラジンと処理することにより、フタルイミド保護基を除去して、式(I')の化合物(式中の、R₂、R₃、R₄及びQは上で定義したような意味を有している)に変換することができる。

【0154】

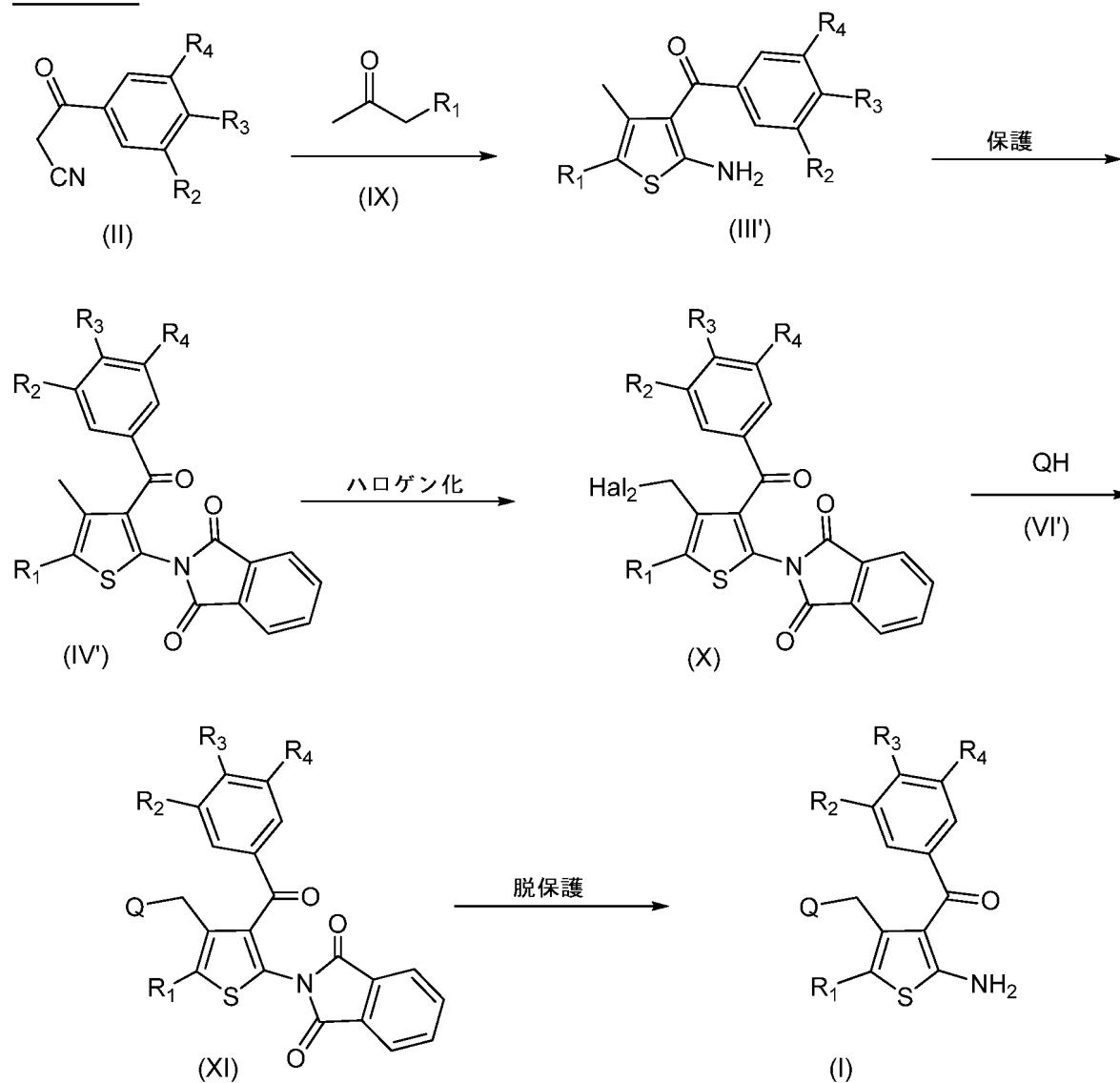
反応式2に例示されているように、R₁がアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、

50

置換シクロアルキル、アリール又は置換アリールで、R₂、R₃、R₄及びQが上で定義したような意味を有している、式(I)の化合物は、式(II)の化合物(式中の、R₂、R₃及びR₄は上で定義したような意味を有している)を、式(IX)のケトン(式中の、R₁はアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール又は置換アリールである)と、元素硫黄及び、TEA、DIEA、モルホリン又はNMMのような適当な塩基、好ましくはモルホリンの存在下に、低級アルコール、好ましくはEtOH中で、反応させて式(III')の化合物(式中の、R₁はアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール又は置換アリールであり、R₂、R₃及びR₄は上で定義したような意味を有している)を得ることによって、製造できる。

【0155】

【化012】

反応式2:

【0156】

あるいは、式(II)の化合物(式中の、R₂、R₃及びR₄は上で定義したような意味を有している)を最初に、式(IX)のケトン(式中の、R₁はアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール又は置換アリールである)と、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン又は-アラニンのような弱塩基、及びベンゼン又はトルエンのような有機溶媒の存在下で縮合(クネーフェナーゲル縮合; Knoevenagel condensation)して式(IX'):

10

20

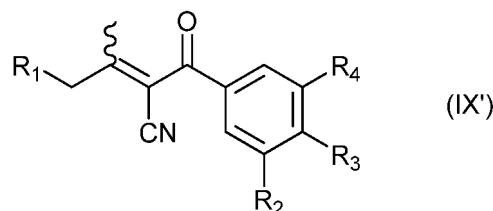
30

40

50

【0157】

【化013】



【0158】

10

(式中の、R₁、R₂、R₃及びR₄は上で定義したような意味を有している)の化合物を、E及びZ異性体の混合物として得る。縮合を、酢酸のような有機酸の存在下に、溶媒の沸点の付近で行なうことが好ましい。式(IX')の化合物を引き続いて、低級アルコール、好ましくはEtOHのような、有機溶媒中で、元素硫黄及び、TEA, DMEA、モルホリン又はNMMのような適当な塩基、好ましくはTEAで処理すると、式(III')の化合物(式中の、R₁はアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール又は置換アリールであり、R₂、R₃及びR₄は上で定義したような意味を有している)が得られる。

【0159】

20

式(IX')の化合物は公知である。あるいはそれらが新規である場合は、当該技術分野で周知の方法、又はその改良法を用いて製造することができる。

【0160】

得られる式(III')の化合物は、酢酸のような酸の存在下に、加熱して、無水フタル酸で式(III')の化合物を処理することにより、化合物(IV') (式中の、R₁はアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール又は置換アリールであり、R₂、R₃及びR₄は上で定義したような意味を有している)に変換できる。

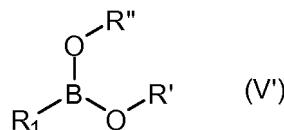
【0161】

30

あるいは、式(IV')の化合物(式中の、R₁はアリール又は置換アリールであり、R₂、R₃及びR₄は上で定義したような意味を有している)は、式(V)の化合物(式中の、Hal₁、R₂、R₃及びR₄は上で定義したような意味を有している)を、触媒、好ましくはパラジウム触媒、例えばパラジウム(II)酢酸又はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、及び水酸化ナトリウム(NaOH)、炭酸ナトリウム、カリウム又はセシウムのような塩基の存在下、適当な溶媒、例えばアセトニトリル、DMF、ジメトキシエタン(DME)又はトルエン、又はそれらの混合溶媒中で、式(V'):

【0162】

【化014】



【0163】

40

の化合物(式中の、R₁はアリール又は置換アリールであり、そしてR'及びR''は水素又は低級アルキルであるか、あるいは結合したR'及びR''は、ホウ素及び酸素原子と共に5又は6員の環を形成するアルキレンである)とカップリングさせて、式(IV')の化合物(式中の、R₁はアリール又は置換アリールである)を得ることによって、得られる。R'及びR''が水素であって、上記カップリング反応、すなわちスズキ反応をトルエン中で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)及び炭酸カリウム(K

50

C_2O_3) の存在下に、溶媒の沸点に近い温度で行うことが好ましい。

【 0 1 6 4 】

式 (V') の化合物は公知である。あるいはそれらが新規である場合は、当該技術分野で周知の方法、又はその改良法を用いて製造することができる。

【 0 1 6 5 】

次いで、得られる式 (IV') の化合物を、当該技術分野で周知の方法、例えば、式 (IV') の化合物を、過酸化ベンゾイルのような触媒、及びアセトニトリル (ACN) 又はハロゲン化炭化水素、例えば四塩化炭素又はジクロロエタンのような、有機溶媒の存在下に、N - ハロスクシンイミド、例えばN - ブロモスクシンイミドのようなハロゲン化剤と反応させることによる方法を用いて、チオフェン環の4位のメチル基をハロゲン化すると、式 (X) の化合物 (式中の、R₁ はアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール又は置換アリールであり、R₂、R₃ 及びR₄ は上で定義したような意味を有している、h a l₂ は塩素、臭素又はヨウ素を示す) が得られる。式 (V I') の化合物のチオフェン環の4位のメチル基のハロゲン化は、ACNを溶媒として用いるとき、触媒を存在させないで実施できるということに注目すべきである。

10

【 0 1 6 6 】

次いで、得られる式 (X) の化合物を、TEA、DIEA、NMM、又は炭酸カリウム若しくは炭酸セシウムのような塩基、及びDCM、CHCl₃ 及びDMFのような適当な有機溶媒の存在下で、式 (V I') のアミン (式中の、Q は上で定義したような意味を有している) とカップリングすると、式 (XI) の化合物 (式中の、R₁ はアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール又は置換アリールであり、R₂、R₃、R₄ 及びQ は上で定義したような意味を有している) が得られる。

20

【 0 1 6 7 】

最後に、式 (XI) の化合物を、本明細書の上に記載したようにフタルイミド保護基を除去することによって、式 (I) の化合物 (式中の、R₁ はアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール又は置換アリールであり、R₂、R₃、R₄ 及びQ は上で定義したような意味を有している) に変換できる。

30

【 0 1 6 8 】

上記の反応は不活性雰囲気下、好ましくは窒素又はアルゴン雰囲気下で実施できる。

30

【 0 1 6 9 】

本明細書に記述の方法で本発明の化合物に変換される出発化合物及び中間体中に存在する、アミノ、チオール、カルボキシル、及びヒドロキシル基のような、官能基は、製造有機化学において一般的な通常の保護基で保護されてもよい。保護されたアミノ、チオール、カルボキシル及びヒドロキシル基は、分子構成を崩壊させず或いはその他の望ましくない副反応を起こさずに、穏和な条件下で、遊離のアミノ、チオール、カルボキシル及びヒドロキシル基に変換することができる。

40

【 0 1 7 0 】

保護基を導入する目的は、所望の化学変換を実施するために用いられる条件下で、反応成分による望ましくない反応から官能基を保護することである。特定の反応のための保護基の必要性及び選択は、当業者に公知であり、そして保護される官能基 (ヒドロキシル基、アミノ基その他) の性質、その置換基が一部である分子の構造及び安定性、並びに反応条件によって決まる。

40

【 0 1 7 1 】

これらの条件及び導入並びに徐々に合致した周知の保護基は、例えば、McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973) 及び Greene and Wuts, "Protective Groups in organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999) に記載されている。

【 0 1 7 2 】

上記の反応は、希釈剤、好ましくは、試薬に対して不活性でそれらの溶媒のようなもの、触媒、縮合剤又はその他の試薬、それぞれの存在又は不存在下で、及び / 又は不活性雰

50

圧気下で、低温で、室温(RT)で、温度を上げて、好ましくは用いる溶媒の沸点又はその付近で、そして大気圧又はそれより高い気圧で、標準的な方法に従って実施される。好ましい溶媒、触媒及び反応条件は、添付の実施例中に説明されている。

【 0173 】

本発明は更に、本発明の方法の多種の変形の何れもを包含していて、そこではその何れかの工程で得られる中間生成物を、出発物質として用いて、残りの工程を実施するか、あるいは反応成分をそれらの塩の形態で用いる。

【 0174 】

本発明の化合物及び中間体は、それ自体一般的に公知の方法に従って、互いに変換することもできる。

10

【 0175 】

本発明は、新規な出発物質、中間体及びそれらの製造のための方法の何れかにも関している。

【 0176 】

出発物質及び方法の選択により、新規な化合物は可能な異性体の一方又はその混合物、例えば実質的に純粋な幾何(シス又はトランス)異性体、ジアステレオマー、光学異性体、ラセミ体又はその混合物としての、形態であつてよい。上記の可能な異性体及びそれらの混合物は本発明の範囲内である。

【 0177 】

得られる異性体の混合物の何れもは、構成要素の物理化学的な相違点に基づいて、純粋な幾何又は光学異性体、ジアステレオマーに、分別結晶及び/又はクロマトグラフィー、例えば、キラルな吸着剤を用いる高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)によって、分離することができる。

20

【 0178 】

最終的に、本発明の化合物は遊離形態又はその塩形態、好ましくはその薬学的に許容される塩形態で、の何れかで得られる。

【 0179 】

特に、塩基性の基を含有している本発明の化合物は、酸付加塩、特に薬学的に許容される酸付加塩に変換することができる。これらは、鉱酸、例えば硫酸、リン酸又は塩酸のような、無機酸を用いて、又は、例えば非置換又はハロゲンで置換されている(C₁ - C₄) - アルカンカルボン酸、例えば酢酸のような；飽和又は不飽和ジカルボン酸、例えばシユウ酸、コハク酸、マレイン酸又はフマル酸のような；ヒドロキシカルボン酸、例えばグリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸又はクエン酸のような；アミノ酸、例えばアスパラギン酸又はグルタミン酸のような有機カルボン酸を用いて、又は(C₁ - C₄) - アルキルスルホン酸、例えばメタンスルホン酸；又は非置換若しくは置換(例えばハロゲンで)のスルホン酸のような、有機スルホン酸を用いて、形成できる。塩酸、マレイン酸及びメタンスルホン酸を用いて形成される塩が好ましい。塩は、通常の方法を用いて、有利にはエーテル系又は低級アルコールのようなアルコール系溶媒の存在下で、形成することができる。後者の溶液から、エーテル、例えばジエチルエーテル又は石油エーテルを用いて塩を沈殿できる。得られる塩は、適当な塩基、例えば水酸化ナトリウムで処理して遊離の化合物に変換できる。これらの又は他の塩は、得られる化合物を精製するためにも用いることができる。

30

【 0180 】

遊離の化合物とその塩の形態にある化合物との密接な関連を考慮して、化合物が言及されるときはいつも、その状況下で可能若しくは適切であるならば、対応する塩も意図されている。

40

【 0181 】

その塩を包含している、化合物を、その水和物の形態、又はその結晶化に用いた他の溶媒を含む形態でも得ることができる。

【 0182 】

50

本明細書に上記のように、本発明の化合物は A_1 アデノシン受容体のアロステリック調節剤である。従って本発明は、方法が式(Ⅰ)の化合物の治療有効量を、治療を必要とする哺乳類に投与することを含んでいる、哺乳類における A_1 アデノシン受容体を調節する方法を提供する。

【0183】

更に、式(Ⅰ)の化合物は、 A_1 アデノシン受容体が介在する疾患を治療するために用いることができる。従って、このような化合物は、疼痛、特に神経障害性疼痛のような慢性疼痛、心不整脈、例えば発作性上室頻拍、狭心症、心筋梗塞及び発作のような心臓病又は心疾患、神経疾患又は損傷、睡眠障害、てんかん及びうつ病の処置のために治療的に使用することができる。

10

【0184】

すなわち、本発明は、治療を必要とする哺乳動物に本発明の化合物の治療有効量を投与することを含有してなる、 A_1 アデノシン受容体が介在する疾患を治療する方法を提供する。

【0185】

本明細書を通して、そして特許請求の範囲中で用いられている、用語「治療」は、当業者に公知であって、特に、予防、処置、進行遅延及び根治治療を含む、治療の全ての異なった形態及び方法を包含する。

【0186】

本明細書で用いられる用語「治療有効量」は、研究者又は臨床医が考えている、組織、系又は動物(ヒトを含む)に所望の生物学的又は医学的応答を引き起こす、薬物又は治療薬の量を示す。

20

【0187】

用語「哺乳動物」又は「患者」は、本明細書では同義で用いられていて、これに限定されないが、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ウサギ、ネズミ及び実験動物を包含する。好ましい哺乳動物はヒトである。

【0188】

本発明の方法は、一般に疼痛管理を、そして特に慢性疼痛、とりわけ神経障害性疼痛の治療及び管理を包含する、疼痛の治療に向けられることが好ましい。神経障害性疼痛は、神経系に対する一種の病理学的な損傷又は神経系に関連する疾患がもたらす疼痛として認識されている。多種の神経障害性疼痛、例えば糖尿病性神経障害及びヘルペス後神経痛は、本発明に従って治療できる。本発明に従って治療できる神経障害性疼痛を引き起こす更なる病態は、三叉神経痛、HIV感染及び/又は治療による AIDS 関連神経障害、癌治療に伴う疼痛、むち打ち痛、幻肢痛、外傷痛、複合性局所疼痛症候群、及び末梢血管疾患による疼痛を包含する。更に、本発明の方法は、手術後疼痛の管理及び治療に有用であろう。

30

【0189】

本発明の好ましい方法は、心臓病又は心疾患、及び虚血が引き起こす損傷、例えば心不整脈、狭心症、心筋梗塞、発作などの治療も包含する。そのような治療を受ける典型的な対象は、例えば、心筋梗塞、発作、脳若しくは脊髄損傷の患者、脳虚血が予想される合併症である心臓手術のような大きな手術を受けている患者、などを包含する。

40

【0190】

同様に、本発明は、式(Ⅰ)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び第2の医薬品成分の治療有効量を、例えば同時に又は順に併用投与することを含む上で定義したような方法を提供し、当該第2の医薬品成分は、脂質低下剤、抗炎症剤、血圧降下薬、又はオピオイド鎮痛薬、例えば以下に示すようなものである。

【0191】

本発明は更に、本発明の化合物の治療有効量を、単独で又は1つ若しくはそれ以上の薬学的に許容される担体と共に含有する医薬組成物を提供する。

【0192】

50

本発明の方法を実施するために、本発明のアロステリックアデノシンA₁受容体エンハンサーを、A₁アデノシン受容体が介在する疾患の治療のために、多種の経路による投与、例えば、ヒトを含む哺乳動物への、経口又は経直腸のような経腸、経皮、鞘内及び非経口投与に適している医薬組成物に製剤化できる。このような疾患は、これに限定されないが、疼痛、特に神経障害性疼痛のような慢性疼痛、心不整脈、例えば発作性上室頻拍、狭心症、心筋梗塞及び発作のような心臓病又は心疾患、神経疾患又は損傷、睡眠障害、てんかん及びうつ病を包含する。

【0193】

アロステリックアデノシンA₁受容体エンハンサー、又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を経口投与するために、溶液、懸濁液、錠剤、ビル、カプセル、粉末、マイクロエマルジョン、単位用量包などの形態を取ることができる。

10

【0194】

従って、本発明の化合物は、その有効量を、各種の経路による投与、特に腸内又は非経口適用に適している賦形剤又は担体と共に又は混合して含有している医薬組成物の製造に用いることができる。錠剤及び軟又は硬殻ゼラチンカプセルは、有効成分を、

a) 希釈剤、例えば、乳糖、デキストロース、蔗糖、マンニトール、ソルビトール、セルロース、グリシン及び/又は植物油；

b) 滑沢剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウム又はカルシウム塩及び/又はポリエチレングリコール；錠剤用には更に

20

c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、澱粉糊、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び又はポリビニルピロリドン；及び所望により

d) 崩壊剤、例えば、澱粉、寒天、アルギン酸又はそのナトリウム塩、又は発泡性混合物；及び/又は

e) 吸收剤、着色剤、着香剤及び甘味剤：
と共に含有していることが好ましい。

【0195】

注射用組成物は水性等張溶液又は懸濁液が好ましく、そして坐薬は脂肪乳剤又は懸濁液から有利に製造される。

30

【0196】

当該組成物は滅菌でき、そして/又は保存剤、安定化、湿潤若しくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調整する塩及び/又は緩衝剤のような、補助剤を含有することができる。更に、これらはその他の治療的に価値のある物質も含有することができる。当該組成物は、通常の混合、顆粒化又はコーティング方法にそれぞれ従って製造でき、約0.1~75%、好ましくは約1~50%の有効成分を含有することができる。

40

【0197】

経皮投与に適している製剤は、本発明化合物の治療的有効量を担体と共に含有している。有利な担体は、ホストの皮膚を介する透過を補助する吸収可能な生理学的に許容される溶媒を包含する。特徴的な、経皮デバイスは包帯の形態であって、裏当て材、担体を伴っていてもよい化合物を含有している貯留層、選択的にホストの皮膚へ化合物を長期にわたって調節された所定の速度で送達するための速度調節バリアー、及びこのデバイスを皮膚に固定する手段からなっている。

【0198】

体重が約50~70kgの哺乳動物に対する単位用量は、約0.005mg~2000mg、有利には約1~1000mgの有効成分を含有することができる。活性化合物の治療有効用量は、温血動物（哺乳動物）の種、体重、年齢及び個々の症状によって、投与形態によって、そして関連している化合物によって決まる。

【0199】

従って、本発明は疼痛、特に神経障害性疼痛のような慢性疼痛、心不整脈、例えば発作性上室頻拍、狭心症、心筋梗塞及び発作のような心臓病又は心疾患、神経疾患又は損傷、

50

睡眠障害、てんかん及びうつ病を包含する、A₁アデノシン受容体が介在する疾患を治療するための上記のような医薬組成物を提供する。

【0200】

医薬組成物は、本発明化合物の治療有効量を、単独で又は、その他の治療剤と、例えばそれぞれの当該技術分野で報告されている治療有効用量で、組み合わせるかの何れかで含有することができる。このような治療剤は、

a) HMG-CoA(3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリルコエンザイムA)リダクター阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、FXR(ファルネソイドX受容体)及びLXR(肝臓X受容体)リガンド、コレステラミン、フィブロート、ニコチン酸及びアスピリンのような脂質低下剤；

b) 抗炎症剤；

c) 血圧降下薬、例えば、ループ利尿薬、ACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害剤、Na-K-ATPアーゼ膜ポンプの阻害剤、NEP(中性エンドペプチダーゼ)阻害剤、ACE/NEP阻害剤、アンジオテンシンII拮抗薬、レニン阻害剤、-アドレナリン受容体遮断剤、強心剤、カルシウムチャネル遮断剤、アルドステロン受容体拮抗薬、及びアルドステロン合成酵素阻害剤；及び

d) オピオイド鎮痛薬；

を包含する。

【0201】

上記のように、本発明の化合物は、他の有効成分と同時に、その前に又はその後にの何れかで、同じ若しくは異なった投与経路で別々に、又は同じ医薬製剤で一緒にの何れかで投与することができる。

【0202】

その一般名又は商標名で知られている治療薬の構造は、例えば標準的な抄録「The Merck Index」の最新版から、又はデータベース、例えば Patent International(例えば、IMS World Publication)から入手することができる。当業者であれば、活性薬剤の特定を十分に行うことが可能であり、そしてこれらの参考資料に基づいて、製造すること及びインピトロ及びインピボの両方で、標準的な試験モデルにおける医薬適応及び特性を試験することが可能であろう。

【0203】

従って、本発明は、本発明化合物の治療有効量を、好ましくは脂質低下剤、抗炎症剤、血圧降下薬及びオピオイド鎮痛薬から選ばれる、他の治療薬と共に含有している医薬組成物を提供する。

【0204】

本発明は、別々に併用投与する、化合物の組合せによる治療に関する態様を有しているので、本発明はキット形態にある別々の医薬組成物の組合せにも関する。このキットは、2つの別個の医薬組成物：(1)式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、+薬学的に許容される担体又は希釈剤を含有している組成物；及び(2)脂質低下剤、抗炎症剤、血圧降下薬、若しくはオピオイド鎮痛薬、又はそれらの薬学的に許容される塩、+薬学的に許容される担体又は希釈剤を含有している組成物：からなっている。(1)及び(2)の量は、別々に併用投与したときに、有益な治療効果が達成される程度である。キットは、分割したボトル又は分割したホイルパケットのような、別々の組成物を含有するための容器からなっていて、それぞれの区画は(1)又は(2)を含んでいる複数の剤形(例えば、錠剤)を含有している。

【0205】

あるいは、有効成分を含有する剤形を分割するのではなく、キットは、それぞれが順に別個の剤形を含み、全用量を含有している別々の区画からなっている。このタイプのキットの例は、個々のブリストーが、2つ(又はそれ以上)の錠剤(つまり1つ(又はそれ以上)の錠剤(複数を含む)が医薬組成物(1)を含有し、第2(又はそれ以上)の錠剤(複数を含む)が医薬組成物(2)を含有している)ブリストーパックである。一般に、キ

10

20

30

40

50

ットはこれらの別々の成分の投与についての説明書を含有している。別々の成分を、別々の剤形（例えば、経口及び非経口）で投与することが好ましいとき、異なった投与間隔で投与されるとき、又は併用の個々の成分の滴定を処方した医師が望むときに、このキット形態が特に有利である。

【0206】

従って、本発明の場合、キットは、

(1) 第1の剤形中に、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体又は希釈剤を含有する組成物の治療有効量；

(2) 第2の剤形中に、投与によって有益な治療効果（複数を含む）が達成されるような量の、脂質低下剤、抗炎症剤、血圧降下薬、若しくはオピオイド鎮痛薬、又はそれらの薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体又は希釈剤を含有している組成物；及び

(3) 当該第1及び第2剤形を含有する容器：
を含んでいる。

【0207】

本発明は更に、薬剤として用いるための上記のような医薬組成物に関する。

【0208】

本発明は更に、疼痛、特に神経障害性疼痛のような慢性疼痛、心不整脈、例えば発作性上室頻拍、狭心症、心筋梗塞及び発作のような心臓病又は心疾患、神経疾患又は損傷、睡眠障害、てんかん及びうつ病を包含する、A₁アデノシン受容体が介在する疾患を治療するための薬剤を製造するための、上記のような医薬組成物又は組合せの使用に関する。

【0209】

従って、本発明は、薬剤として使用するための式(I)の化合物、A₁アデノシン受容体が介在する疾患を治療するための医薬組成物を製造するための式(I)の化合物の使用、及び式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される希釈剤又は担体と共に含有する、A₁アデノシン受容体が介在する疾患で用いられる医薬組成物にも関する。

【0210】

最終的に、本発明は、式(I)の化合物を、治療有効量の脂質低下剤、抗炎症剤、血圧降下薬、又はオピオイド鎮痛薬と組み合わせて投与することを含む、方法又は使用を提供する。

【0211】

究極的に、本発明は式(I)の化合物を本明細書に記載のような医薬組成物の形態で投与することを含む、方法又は使用を提供する。

【0212】

上記の特性は、哺乳動物、例えばマウス、ラット、イヌ、サル又は単離した臓器、組織及びそれらの調製物を用いて、インビトロ及びインビボの試験で実証される。当該化合物は、溶液の形態、例えば好ましく水性溶液でインビトロで、及び例えば懸濁液又は水性溶液として、腸内吸収又は非経口、有利には鞘内又は静脈内の何れかでインビボで適用することができる。インビトロでの用量は約10⁻²モル～10⁻¹⁰モル濃度の範囲であってよい。インビボにおける治療有効量は、投与経路によって決まり、約0.000001mg/kg～1000mg/kg、好ましくは約0.00001mg/kg～100mg/kg、より好ましくは約0.001mg/kg～10mg/kgの範囲であってよい。

【0213】

本発明による化合物の活性は当該技術分野でよく記載されている方法、例えば以下に記載のような方法を用いて評価することができる。

【0214】

ヒト組み換えA₁、A_{2A}及びA₃アデノシン受容体でトランスフェクトしたCHO細胞からの膜調製物

hCHO-A₁、hCHO-A_{2A}及びhCHO-A₃の細胞クローンを粘性培養し

10

20

30

40

50

て、10%のウシ胎仔血清、ペニシリン(100U/mL)、ストレプトマイシン(100μg/mL)、L-グルタミン(2mM)、ゲネチシン(G418; 0.2mg/mL)を含有する、栄養混合物F12を含むダルベッコ改変イーグル培地中で、5%CO₂/95%空气中、37℃で30分間保持した(Klots et al., Naunyn-Schmied. Arch Pharm. 1988, 357, 1-9)。細胞を1:5~1:10の比率で週に2回又は3回分割する。膜調製物用に、培養培地を取り除く。細胞をPBSで洗浄して、氷冷低張緩衝液(5mMのトリス塩酸、2mMのEDTA、pH7.4)中でT75フラスコからこそげ取る。細胞浮遊液をポリトロンでホモジナイズして、ホモジネートを1,000×gで10分間回転させる。次いで上清を100,000×gで30分間遠心分離する。膜ペレットを、A₁アデノシン受容体については50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.4)に、A_{2A}アデノシン受容体については50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.4、10mMのMgCl₂)に、A₃アデノシン受容体については50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.4、10mMのMgCl₂、1mMのEDTA)に再懸濁して、3U/mLのアデノシンデアミナーゼと共に37℃で30分間培養する。タンパク濃度を、Bio-Rad法(Bradford, 1976)に従って、ウシアルブミンを標準的基準として測定する。

10

【0215】

アデノシン受容体結合実験

本発明化合物のA₁、A_{2A}及びA₃受容体へ結合する効果を測定するために、hCHO-A₁、hCHO-A_{2A}、hCHO-A₃由来の膜を緩衝溶液中、試験化合物の非存在下及び存在下で培養する。試験薬剤をDMSOに溶解して、DMSO中の100倍濃度からアッセイ系に加える。対照培養物も1%DMSOを含有させる。アッセイ混合物をMicro-mate 196セルハーベスター(Packard Instrument Company)を用いて、Whatman GF/Bガラス纖維フィルターでろ過して、結合した放射活性及び遊離の放射活性を分離する。フィルターに結合した放射活性を、Micro-Scint 20を備えたTop Count Microplate Scintillation Counter(効率57%)上でカウントした。

20

【0216】

[³H]CCPAのhCHO-A₁との飽和結合

CHO膜中で発現されているヒトA₁受容体との[³H]CCPA(0.05~20nM)の飽和結合実験を、試験化合物の非存在下及び存在下(10μM)に、50mMトリス塩酸(pH7.4)中、25℃で1時間実施する(3回)。非特異的結合を、1μMのR-PIAの存在下での結合と定義する。

30

【0217】

[³H]CCPAのhCHO-A₁との競合結合

1nMの[³H]CCPA、50mMのトリス塩酸(pH7.4)及び100μMの希釈した膜、及び1nM~50nMの範囲の少なくとも6~8種の異なった濃度の試験化合物を含有する最終容量250μLの試験管中で、25℃で90分間、競合実験を3回実施する(Baraldi et al., J. Med. Chem. 2003, 46, 794-809)。非特異的結合を、1μMのR-PIAの存在下での結合と定義する。アロステリックな増強を、異なった濃度の試験化合物が1nM[³H]CCPAのhCHO-A₁膜との特異的結合を増大する作用として測定する。

40

【0218】

競合結合実験

1nMの[³H]DPCPX(Borea et al., Life Sciences 1996, 59, 1373-1388)、2nMの[³H]ZM241385(Borea et al., Biochem. Pharmacol. 1995, 49, 461-469)及び2nMの[³H]MRE3008F20(Varani et al., Mol. Pharmacol. 2000, 57, 968-975)のhCHO-A₁、hCHO-A_{2A}及びhCHO-A₃との競合実験を、膜(100μgのタンパク/アッセイ)をそれぞれ、25℃で90分間、4で60分間及び4℃で150分間培養して、実施する。50mMのトリス塩酸緩衝液(10mMのMgCl₂、A₃には1mMのEDTA、pH7.4)及び100μLの膜、及び少なくとも6~8種の異なった濃度の試験化合物を含有する最終容量100μLの試験

50

管中で、競合実験を3回実施する。A₁、A₂ A 及び A₃についての非特異的結合をそれぞれ、1 μMのD P C P X、Z M 2 4 1 3 8 5 及び M R E 3 0 0 8 F 2 0 の存在下での結合と定義し、総結合の約30%である。

【0219】

[³H]D P C P X (比放射能、120 Ci / mmol) 及び [³H]C C P A (比放射能、55 Ci / mmol) は NEN Research Products (Boston, MA) から入手でき、[³H]Z M 2 4 1 3 8 5 (比放射能、17 Ci / mmol) は Tocris Cookson (Bristol, UK) から入手でき、[³H]M R E 3 0 0 8 F 2 0 (比放射能、67 Ci / mmol) は Amersham International (Buckinghamshire, UK) から入手できる。

【0220】

C H O 細胞における c A M P 増強の測定 (機能アッセイ)

アロステリックな増強を、異なった濃度 (0.01、0.1、1 及び 10 μM) の試験化合物が h C H O - A₁ 細胞の c A M P 含量を減少する作用として測定する。実験を始めるために、生育培地を 12 ウエルプレートから除去して、細胞を温かいハンクス緩衝食塩液で洗浄する。次いで洗浄溶液を除去して、ホルスコリン (1 μM)、ロリプラム (20 μM)、N⁶ - シクロペンチルアデノシン (C P A、0.01 nM)、アデノシンデアミナーゼ (2 U / mL)、及び試験化合物を含有する新鮮なハンクス溶液と取り替える。ホルスコリンはアデニリルシクラーゼの活性 15 を刺激するために、ロリプラムは c A M P ホスホジエステラーゼを阻害するために、アデノシンデアミナーゼは内在性アデノシンを分解するために、そして C P A は活性化アデノシン受容体数の微増をもたらすために用いる。試験化合物の存在下に、36 で 6 分間培養した後、培養溶液を除去して、塩酸 (最終濃度 50 mM) を薬物の作用を止めるために加える。細胞の 20 の酸性化抽出液 c A M P の含量を既述 (Kollias-Baker et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997, 281, 761-768) のようにしてラジオイムノアッセイで測定する。h C H O - A₁ 細胞に対するアロステリックな調節効果の大きさが、継代数で微妙に変化して細胞の異なったアリコートの間で僅かに異なるので、試験化合物の作用及び対照化合物 (P D 8 1, 7 2 3) の作用を、それぞれ 25 回の実験で評価する。c A M P 含量に対する各試験化合物の効果を、薬剤の非存在下 (対照、100%) における c A M P 含量の値のパーセントとして示す。

【0221】

慢性炎症性疼痛モデル

ザイモサン誘発機械的痛覚過敏の足底内注射を慢性炎症性疼痛のモデルとして用いることができる (Meller et al., Neuropharmacology, 33:1471-1478, 1994)。このモデルでは、一般に、雄性の S D (Sprague-Dawley) 又は ウィスター ラット (200 ~ 250 g) の片方の後肢に、3 mg / 100 μL のザイモサンを足底内注射する。この後肢に著しい炎症が生ずる。炎症が侵襲してから 24 時間後、機械的痛覚過敏が十分に確立されたと判断されたら、効果を評価するために薬剤を投与する。

【0222】

慢性神経障害性疼痛モデル

末梢神経損傷の幾つかの形態を引き起こす慢性神経障害性疼痛の 2 つの動物モデルを用いることができる。セルツァーモデル (Seltzer et al., Pain, 43:205-218, 1990) では、S D 又は ウィスター ラット (200 ~ 250 g) を麻酔して、一方の大脛 (一般的には左) の中央部より上を少し切開して坐骨神経を露出する。下部二頭筋半腱様筋が総坐骨神経から分岐している地点から遠位に、転子に近い部位の周囲の結合組織を、神経から注意深く取り除く。3 / 8 曲線の逆三角形ミニ針を用いて、7 - 0 番絹縫合糸を神経の中へ挿入して、神経纖維層厚の後部 1 / 3 ~ 1 / 2 が結紮中に保持されるように固く結紮する。筋肉と皮膚を縫合糸とクリップで閉じて、傷口に抗生素質粉末を振りかける。シャム動物では、坐骨神経を露出するが、シャムではない動物のように縫合せず、そして傷口を閉じない。

【0223】

慢性緊縛損傷 (Chronic Constriction Injury, C C I) モデル (Bennett, G.J. and X

10

20

30

40

50

ie, Y.K. Pain, 33:87-107, 1988) では、ラットを麻酔して、一方の大脛(一般的には左)の中央部より上を少し切開して坐骨神経を露出する。神経から周囲の結合組織を取り除いて、4/0のクロムガットで4回結紮して、それぞれ約1mm間隔で神経の周りを緩く結んで、結紮が神経の表面をぎりぎりに緊縛するようにする。傷口を上記のように縫合糸とクリップで閉じる。シャム動物では、坐骨神経を露出するが、シャムではない動物のように縫合せず、そして傷口を閉じない。

【0224】

セルツァー及びCCIモデルとは対照的に、チャン(Chung)モデルは脊髄神経の結紮を引き起こす(Kim, S.O. and Chung, J.M. Pain, 50:355-363, 1992)。このモデルでは、SD又はウイスターラット(200~250g)を麻酔し、腹臥位にして、L4-S2レベルで脊髄の左側を切開する。傍脊柱筋群を貫く深い切開及びL4-S2レベルの脊髄突起からの筋肉の分離は、枝分かれしてL4、L5及びL6脊髄神経を形成するよう坐骨神経の一部を露出できる。これらの脊髄神経を可視化するために小さい骨鉗子でL6脊髄横突起を注意深く除去する。L5脊髄神経を取り出して7-0番絹縫合糸で固く結紮する、傷口を一度の筋肉縫合(6-D番絹縫合糸)及び一度又は二度の皮膚閉鎖クリップで閉じて、抗生物質粉末を振りかける。シャム動物では、L5神経を前記のように露出するが、前記のように結紮及び傷閉鎖を行わない。

10

【0225】

行動指數

全ての慢性疼痛モデル(炎症性及び神経障害性)において、機械的痛覚過敏を、痛覚消失測定器(Analgesymeter)を用いて、増大する圧力刺激に対する両後肢の肢引っ込め閾値を測定して評価する。機械的異痛を、von Frey hairsを両後肢の足底面に適用した非侵害機械刺激に対する引っ込め閾値を測定して評価する。熱痛覚過敏を、各後肢の裏面に適用した侵害熱刺激に対する引っ込め潜時を測定して評価する。全てのモデルで、機械的痛覚過敏及び異痛及び熱痛覚過敏が手術後1~3日で進展し、少なくとも50日間持続する。本明細書に記述するアッセイのために、薬剤を手術の前及び後に投与して痛覚過敏の進展に対する効果を評価し、手術の約14日後に確立された痛覚過敏を回復するそれらの能力を測定することもできる。

20

【0226】

痛覚過敏の回復パーセントは、次のように計算する。

30

$$\text{回復 (\%)} = (\text{投与後閾値} - \text{投与前閾値} / \text{未投与閾値} - \text{投与前閾値}) \times 100$$

【0227】

上記疼痛モデルにおいて、全ての手術はエンフルラン/O₂ハロタン麻酔下で実施できる。全ての場合に、操作後に傷口を閉じて、動物を回復させる。用いる全ての疼痛モデルにおいて、数日後に、シャム手術動物を除いて全てに、疼痛閾値の減少、及び接触、圧力又は熱刺激に対する後肢の増大した反射引っ込め応答が見られる、著しい機械的痛覚過敏及び熱痛覚過敏及び異痛が進展する。手術後に、動物は手術した肢に特徴的な変化も示す。大部分の動物において、手術した後肢の足指がくっ付き、足が片側にわずかにねじれて、あるラットでは足指も下方に屈曲する。結紮したラットの歩き方は変るが、跛行はまれである。あるラットでは手術した後肢をケージの床から持ち上げるのが観察され、持ち上げたときに後肢の不自然な硬直した伸長を明らかにする。ラットは接触に対して非常に敏感で声を出す。ラットのその他の一般的な健康及び状態は良好である。

40

【0228】

本発明の例証として、実施例4の化合物が、ヒトA₁-アデノシン受容体を発現しているCHO細胞中のcAMPレベルを測定する機能アッセイにおいて約100nMのIC₅₀値を示す。更に、実施例4の化合物はヒトA₁アデノシン受容体への作動性[³H]C CPAのB_{MAX}値を、10μM濃度で最大600%増大する。同様に、実施例60の化合物は、作動性[³H]CCPAのB_{MAX}値において約6倍の増大を示す。

【0229】

以下の実施例は本発明を説明することを意図していて、それを限定していると解釈され

50

るべきではない。他に言及しない限り、全ての蒸留は減圧下、好ましくは約10mmHg～100mmHgで実施される。最終生成物、中間体及び出発物質の構造は、標準的な分析方法、例えば、微量分析、融点(m.p.)及びスペクトル特性、例えば、MS、IR及びNMRによって確認される。用いられている略号は当該技術分野において慣例として認められているものである。

【実施例1】

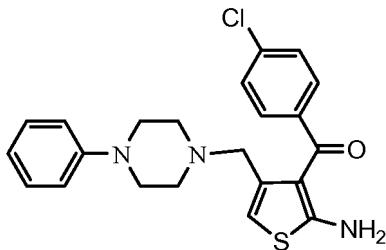
【0230】

{2-アミノ-4-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0231】

【化015】

10



【0232】

20

A. (2-アミノ-4-メチルチオフェン-3-イル) (4-クロロフェニル)メタノン
3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-プロピオニトリル(900mg、5ミリモル)と2,5-ジメチル-[1,4]ジチアン-2,5-ジオール(450mg、2.5ミリモル)の無水EtOH(10mL)懸濁液に、水/氷浴で冷却(4)して、TEA(0.7mL、5ミリモル)を加える。室温で10分間攪拌した後、混合物を2時間還流する。得られる赤褐色の溶液を冷却、濃縮して、残渣をEtOAc(10mL)に溶解する。次いで有機層を1%w/vの水性HCl(5mL)、NaHCO₃の飽和溶液(5mL)、水(5mL)及び食塩水(5mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)して、濃縮すると、褐色の残渣が得られる。この残渣をエチルエーテル(15mL)に懸濁し、懸濁液を30分間攪拌して、ろ過する。ろ液を濃縮し、石油エーテルに懸濁して得られる懸濁液を30分間攪拌して、ろ過する。ろ液を濃縮して、残渣を、EtOAc-石油エーテル(2:8)の混合物を溶出液として用いて、カラムクロマトグラフィーで精製すると、(2-アミノ-4-メチルチオフェン-3-イル) (4-クロロフェニル)メタノンが橙色の固体として得られる。

30

m.p.: 148～150。

¹H NMR(CDCl₃): 1.66(s, 3H)、5.85(s, 1H)、6.61(br s, 2H)、7.38(d, J=6.4Hz, 2H)、7.45(d, J=6.4Hz, 2H)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3345、1589、1435、1267。

【0233】

40

B. 2-[3-(4-クロロベンゾイル)-4-メチルチオフェン-2-イル]イソインドリン-1,3-ジオン

標題Aの化合物(755mg、3ミリモル)を酢酸(20mL)に溶解し、次いでこの溶液に無水フタル酸(533mg、3.6ミリモル)を加えて、混合物を15時間加熱還流する。溶媒を蒸留して、残留物質を酢酸エチル(20mL)に溶解する。有機溶液をNaHCO₃の飽和溶液(5mL)、水(5mL)及び食塩水(5mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)して、濃縮する。残渣を石油エーテル(20mL)と1時間攪拌して、固体をろ取すると、2-[3-(4-クロロベンゾイル)-4-メチルチオフェン-2-イル]イソインドリン-1,3-ジオンが褐色の粉末として得られる。

¹H NMR(CDCl₃): 2.24(s, 3H)、7.02(s, 1H)、7.

50

2.2 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H)、7.62~8.00 (m, 6H)。

【0234】

C. 2 - [5 - ブロモ - 3 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - メチルチオフェン - 2 - イル] イソインドール - 1, 3 - ジオン

標題Bの化合物 (7.6 g, 20ミリモル) のベンゼン (150 mL) 溶液に、過酸化ベンゾイル (484 mg, 2ミリモル) を加えて、混合物を加熱還流する。還流条件で、N - ブロモスクシンイミド (3.56 g, 20ミリモル) と過酸化ベンゾイル (484 mg, 2ミリモル) の混合物を加えて、更に6時間還流する。溶媒を減圧下で除去して、残渣を EtOAc (330 mL) に溶解する。次いで有機溶液を NaHCO_3 の飽和溶液 (200 mL)、水 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) して、濃縮すると、褐色の粉末が得られる。粉末を石油エーテル (200 mL) と懸濁し、混合物30分間攪拌して、固体をろ取すると、2 - [5 - ブロモ - 3 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - メチルチオフェン - 2 - イル] イソインドリン - 1, 3 - ジオンが得られ、これを更に精製せずに次の工程で用いる。

m.p. : 194~195°。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 2.09 (s, 3H)、7.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H)、7.62~7.71 (m, 6H)。

IR (KBr) cm^{-1} : 1728, 1664, 1587, 1368, 717。

【0235】

D. 2 - [5 - ブロモ - 4 - ブロモメチル - 3 - (4 - クロロベンゾイル) チオフェン - 2 - イル] イソインドール - 1, 3 - ジオン

標題Cの化合物 (9.2 g, 20ミリモル) のCCl₄ (150 mL) 懸濁液に過酸化ベンゾイル (242 mg, 1ミリモル) を加えて、混合物を加熱還流する。還流条件で、N - ブロモスクシンイミド (3.56 g, 20ミリモル) と過酸化ベンゾイル (242 mg, 1ミリモル) の混合物を加えて、更に1時間還流する。この時点で反応が完結していない場合には、N - ブロモスクシンイミド (356 mg, 2ミリモル) と過酸化ベンゾイル (242 mg, 1ミリモル) の混合物を加えて、混合物を更に1時間還流する。得られる黄色の溶液を室温まで冷却して、沈殿するスクシンイミドをろ去して、CCl₄ (25 mL) で洗浄する。ろ液を5%の NaHCO_3 溶液 (50 mL)、水 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) して、濃縮すると、黄色の粉末が得られる。粉末を石油エーテル (100 mL) と懸濁し、混合物30分間攪拌して、固体をろ取すると、2 - [5 - ブロモ - 4 - ブロモメチル - 3 - (4 - クロロベンゾイル) チオフェン - 2 - イル] イソインドリン - 1, 3 - ジオンが黄色の固体として得られる。

m.p. : 173~175°。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 4.65 (s, 2H)、7.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H)、7.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H)、7.62~7.71 (m, 4H)。

IR (KBr) cm^{-1} : 1727, 1658, 1348, 1330, 1084。

【0236】

E. 2 - [5 - ブロモ - 3 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - ((4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メチル) チオフェン - 2 - イル] イソインドリン - 1, 3 - ジオン

標題Dの化合物 (900 mg, 1.6ミリモル) の乾燥DCM (5 mL) 溶液に攪拌しながら、TEA (243 mg, 1.1当量、1.76ミリモル) を加える。混合物を水/氷浴で冷却して、4 - フェニルピペラジン (810 mg, 3当量、5ミリモル) を加える。混合物を室温で2時間攪拌し、DCM (5 mL) で希釈し、水 (5 mL) 及び食塩水 (5 mL) で洗浄する。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) して、真空下で濃縮すると、褐色の残渣が得られ、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液として、EtOAc - 石油エーテル 4 - 6) で精製すると、2 - [5 - ブロモ - 3 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - ((4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メチル) チオフェン - 2 - イル] イソインドリン - 1, 3 - ジオンが黄色の固体として得られる。

10

20

30

40

50

m.p. : 186 ~ 193.

¹H NMR (CDCl₃) : 2.85 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.34 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 6.80 ~ 6.93 (m, 4H), 6.93 ~ 7.28 (m, 4H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 ~ 7.62 (m, 2H), 7.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

【0237】

F. 2-[3-(4-クロロベンゾイル)-4-((4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)チオフェン-2-イル]イソインドリン-1,3-ジオン

Et₃N (0.3 mL, 2ミリモル, 1当量)を含有している、標題Eの化合物(2ミリモル)のDMF(20mL)溶液を、10%のPd/C(120mg)上、60psiで3時間水素添加する。触媒をろ去して、ろ液を濃縮する。残渣をDCM(20mL)に溶解し、水(5mL)及び食塩水(5mL)で洗浄して、乾燥(Na₂SO₄)する。溶媒を減圧下で除去して、残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出液として、EtOAc-DCM 2-8)で精製すると、2-[3-(4-クロロベンゾイル)-4-((4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)チオフェン-2-イル]イソインドリン-1,3-ジオンが白色の固体として得られる。

m.p. : 220 ~ 222.

¹H NMR (CDCl₃) : 2.92 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.34 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.87 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.37 ~ 7.52 (m, 4H), 7.52 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.58 ~ 7.60 (m, 3H), 7.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

【0238】

G. {2-アミノ-4-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル}(4-クロロフェニル)メタノン

標題Fの化合物(0.5ミリモル)及び100%のヒドラジン・1水和物(29μL, 1.2当量、0.6ミリモル)の無水エタノール(10mL)懸濁液を攪拌して、3時間加熱還流する。この後、得られる溶液を1時間室温に放置する。出発物質が完全に溶解すると、反応は完了する。溶媒を蒸留して、残渣をEtOAc(10mL)と水(5mL)の間で分配する。有機層を分離し、食塩水(2mL)で洗浄し、乾燥して、真空下で濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶媒として、EtOAc-DCM/2-8)で精製すると、{2-アミノ-4-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル}(4-クロロフェニル)メタノンが黄色の固体として得られる。

m.p. : 112.

¹H NMR (CDCl₃) : 2.04 (m, 4H), 2.94 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 6.07 (br s, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.83 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

以下の化合物を実施例1に記載のようにして、同様に製造する。

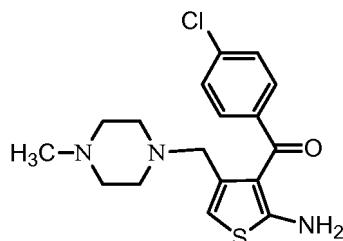
【実施例2】

【0239】

{2-アミノ-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル}(4-クロロフェニル)メタノン

【0240】

【化016】



【0241】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、MeOH）で精製する。
黄色の油状物。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.24 (s, 3H)、2.32、2.44 (m, 6H)、3.37 (t, J = 5.4 Hz, 2H)、3.58 (t, J = 5.4 Hz, 2H)、6.10 (m, 3H)、7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【実施例3】

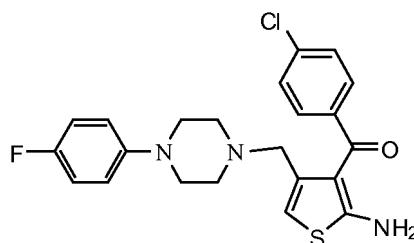
【0242】

20

{2-アミノ-4-[4-((4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0243】

【化017】



30

【0244】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc:DCM/2:8）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 70 ~ 72。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.04 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、2.85 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、3.00 (s, 2H)、6.06 (s, 2H)、6.13 (s, 1H)、6.82 (m, 2H)、6.92 (t, J = 9.0 Hz, 2H)、7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3421、1587、1509、1262、1087。

40

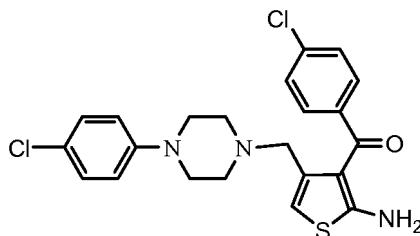
【実施例4】

【0245】

{2-アミノ-4-[4-((4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0246】

【化018】



【0247】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 148 ~ 150.

¹H NMR (CDCl₃) : 2.04 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、2.88 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、3.00 (s, 2H)、6.07 (br s, 2H)、6.13 (s, 1H)、6.74 (d, J = 9.2 Hz, 2H)、7.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3366、1591、1498、1426、1234、1085、815。 20

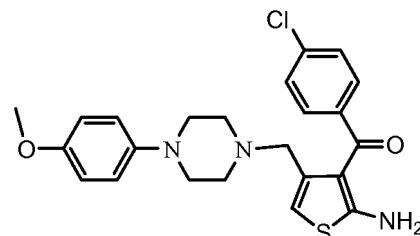
【実施例5】

【0248】

{2-アミノ-4-[4-((4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0249】

【化019】



【0250】

30

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 2 : 8）で精製する。

黄色の油状物。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.04 (t, J = 5.4 Hz, 4H)、2.83 (t, J = 5.4 Hz, 4H)、3.10 (s, 2H)、3.75 (s, 3H)、6.08 (br s, 2H)、6.14 (s, 1H)、6.82 (d, J = 10.2 Hz, 2H)、6.86 (d, J = 10.2 Hz, 2H)、7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3366、1591、1498、1426、1234、1085、815。

【実施例6】

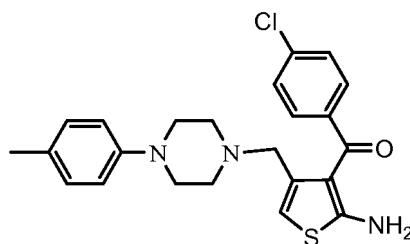
【0251】

{2-アミノ-4-[4-(p-トリルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

50

【0252】

【化020】



10

【0253】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 73 ~ 75 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : 2.26 (s, 3H)、2.32 (t, J = 5.6 Hz, 4H)、2.86 (t, J = 5.6 Hz, 4H)、3.12 (s, 2H)、6.10 (br s, 2H)、6.13 (s, 1H)、6.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H)。

20

IR (KBr) cm⁻¹ : 1722, 1614, 1514, 1261, 1089, 1021。

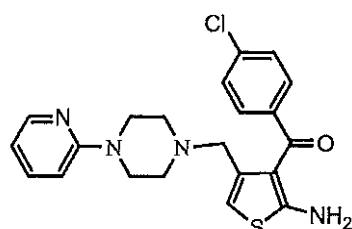
【実施例7】

【0254】

{2-アミノ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0255】

【化021】



30

【0256】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 4 : 6）で精製する。

40

黄色の固体。

m.p. : 130 ~ 131 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : 2.01 (t, J = 5.0 Hz, 4H)、3.00 (s, 2H)、3.27 (t, J = 5.0 Hz, 4H)、6.09 (br s, 2H)、6.13 (s, 1H)、6.53 ~ 6.61 (m, 3H)、7.40 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、7.57 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、8.15 (m, 1H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 2963, 1595, 1434, 1261, 1096, 1022。

【実施例8】

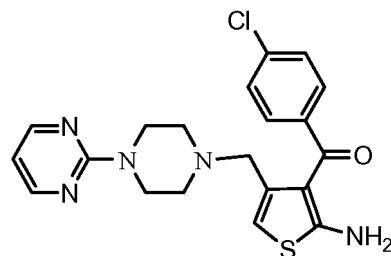
【0257】

50

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【 0 2 5 8 】

【 化 0 2 2 】



10

【 0 2 5 9 】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 1）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 141 ~ 143。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.95 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.99 (s, 2H)、3.55 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、6.13 (br s, 3H)、6.44 (t, J = 4.8 Hz, 1H)、7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、8.26 (d, J = 4.8 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3386、1712、1586、1423、1260、1084、798。

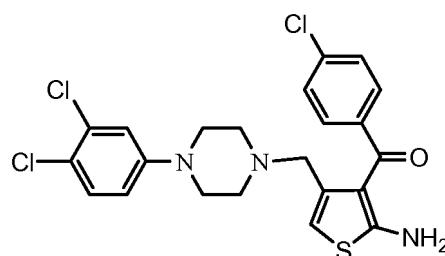
【 実施例 9 】

【 0 2 6 0 】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【 0 2 6 1 】

【 化 0 2 3 】



30

【 0 2 6 2 】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 102 ~ 104。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.04 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、2.90 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、3.00 (s, 2H)、6.08 (br s, 2H)、6.13 (s, 1H)、6.66 (dd, J = 9.0 及び 2.8 Hz, 1H)、6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、7.21 (s, 1H)、7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 2964、1591、1435、1262、1096、1020、800。

【 実施例 10 】

40

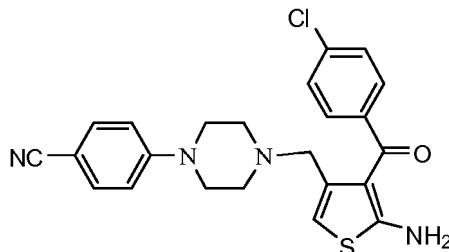
50

【0263】

4 - { 4 - [(5 - アミノ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) チオフェン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - イル } ベンゾニトリル

【0264】

【化024】



10

【0265】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 173 ~ 175。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.01 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、3.03 (s, 2H)、3.08 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、6.08 (br s, 2H)、6.14 (s, 1H)、6.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、7.36 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、7.43 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、7.56 (d, J = 7.8 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 2963、1606、1261、1097、1016、808。

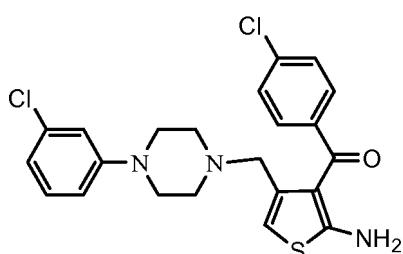
【実施例11】

【0266】

{2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【0267】

【化025】



30

【0268】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 197 ~ 199。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.01 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、2.93 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、3.00 (s, 2H)、6.08 (br s, 2H)、6.13 (s, 1H)、6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、6.81 (s, 1H)、7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3356、1587、1512、1430、1076。

40

50

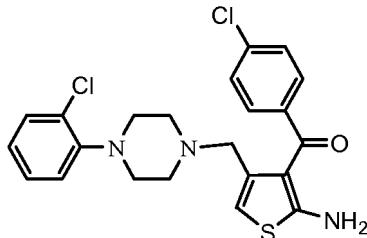
【実施例 1 2】

【0 2 6 9】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【0 2 7 0】

【化 0 2 6】



10

【0 2 7 1】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 115 ~ 117.

¹H NMR (CDCl₃) : 2.04 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、2.78 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、3.10 (s, 2H)、6.06 (br s, 2H)、6.11 (s, 1H)、6.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、6.80 (t, J = 7.4 Hz, 1H)、7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H)、7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3342、1578、1534、1432、1084。

【実施例 1 3】

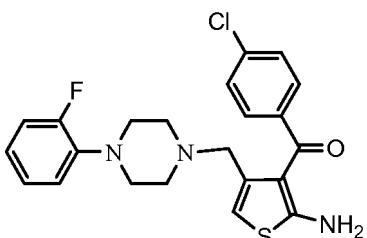
【0 2 7 2】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

30

【0 2 7 3】

【化 0 2 7】



40

【0 2 7 4】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 102 ~ 104.

¹H NMR (CDCl₃) : 2.04 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、2.86 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、3.02 (s, 2H)、6.04 (s, 2H)、6.12 (s, 1H)、6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、6.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、6.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H)

50

IR (KBr) cm^{-1} : 3417, 1578, 1512, 1264, 1092。

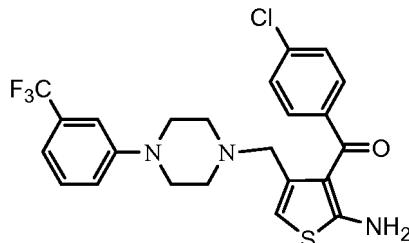
【実施例14】

【0275】

{2-アミノ-4-[4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0276】

【化028】



10

【0277】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 0.5 : 9.5）で精製する。

黄色の固体。

20

m.p. : 167 ~ 169。

^1H NMR (CDCl₃) : 2.04 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.97 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.00 (s, 2H), 6.07 (br s, 2H), 6.14 (s, 1H), 7.01 (m, 3H), 7.26 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3346, 1578, 1522, 1424, 1082。

【実施例15】

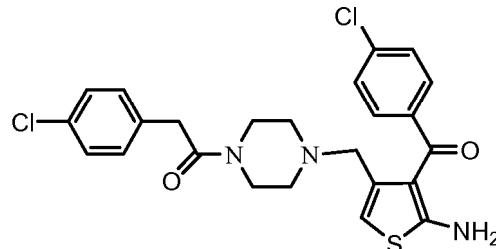
【0278】

1-{4-[4-(5-アミノ-4-(4-クロロベンゾイル)チオフェン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}-2-(4-クロロフェニル)エタノン

30

【0279】

【化029】



40

【0280】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 2 : 8）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 60 ~ 61。

^1H NMR (CDCl₃) : 1.73 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.78 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 3.19 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d,

50

$J = 8.6\text{ Hz}$ 、2H)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3342、1578、1502、1442、1082。

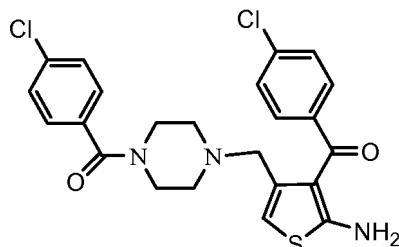
【実施例16】

【0281】

{2-アミノ-4-[(4-(4-クロロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0282】

【化030】



10

【0283】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー(溶出液として、EtOAc:DCM/1:9)で精製する。

黄色の固体。

20

m.p. : 185~186。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 1.83 (t, $J = 4.8\text{ Hz}$ 、2H)、1.92 (t, $J = 4.8\text{ Hz}$ 、2H)、2.99 (s, 2H)、3.15 (t, $J = 5.0\text{ Hz}$ 、2H)、6.08 (s, 1H)、6.10 (s, 2H)、7.24 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$ 、2H)、7.28 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$ 、2H)、7.36 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$ 、2H)、7.54 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$ 、2H)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3352、1564、1512、1434、1068。

【実施例17】

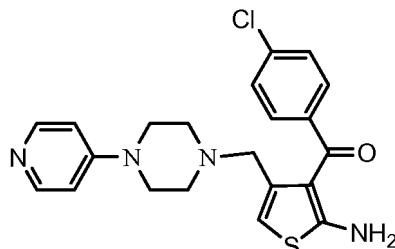
【0284】

30

{2-アミノ-4-[(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0285】

【化031】



40

【0286】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー(溶出液として、EtOAc:MeOH/7:3)で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 86~88。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 2.01 (t, $J = 5.2\text{ Hz}$ 、4H)、3.00 (s, 2H)、3.24 (t, $J = 5.2\text{ Hz}$ 、4H)、6.09 (br s, 2H)、6.12 (s, 1H)、6.72 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$ 、2H)、6.87 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$ 、2H)。

50

6 Hz、2 H)、8.06 (d, J = 7.4 Hz、2 H)、8.19 (d, J = 7.4 Hz、2 H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 2956, 1578, 1445, 1256, 1077, 1012。

【実施例18】

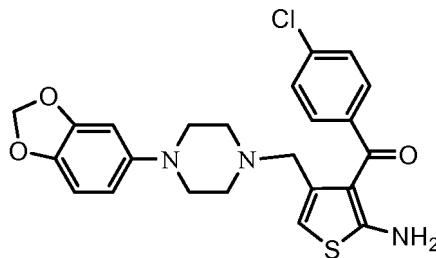
【0287】

{2-アミノ-4-[4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0288】

【化032】

10



【0289】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 1）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 85 ~ 86 °C。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.38 (t, J = 5.2 Hz, 4 H)、2.66 (t, J = 5.2 Hz, 4 H)、3.34 (s, 2 H)、5.72 (s, 2 H)、5.84 (s, 2 H)、5.86 (dd, J = 8.2 及び 2.4 Hz, 1 H)、6.05 (d, J = 2.2 Hz, 1 H)、6.24 (d, J = 2.2 Hz, 1 H)、6.65 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3376, 1577, 1532, 1423, 1054。

20

【実施例19】

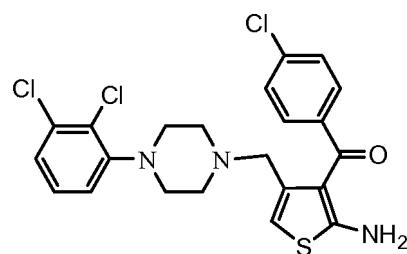
【0290】

{2-アミノ-4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0291】

【化033】

30



【0292】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の油状物。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.05 (t, J = 4.4 Hz, 4 H)、2.78 (t, J = 4.4 Hz, 4 H)、3.01 (s, 2 H)、6.07 (br s, 2 H)、6

40

50

. 1 . 4 (s、 1 H)、 6 . 8 9 (d、 J = 4 . 8 H z、 1 H)、 7 . 1 1 (d、 J = 5 . 2 H z、 2 H)、 7 . 4 3 (d、 J = 7 . 0 H z、 2 H)、 7 . 5 8 (d、 J = 8 . 6 H z、 2 H)。

I R (K B r) c m ⁻¹ : 2 9 7 8、 1 5 7 8、 1 4 5 2、 1 2 6 7、 1 0 7 8、 1 0 1 2。

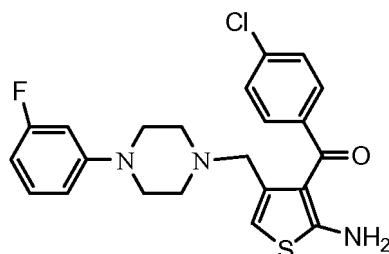
【実施例 2 0】

【0 2 9 3】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【0 2 9 4】

【化 0 3 4】



【0 2 9 5】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー (溶出液として、 E t O A c : D C M / 2 : 8) で精製する。

黄色の固体。

m . p . : 1 5 0 ~ 1 5 2 。

¹ H N M R (C D C l ₃) : 2 . 0 2 (t、 J = 4 . 8 H z、 4 H)、 2 . 9 3 (t、 J = 4 . 8 H z、 4 H)、 3 . 0 0 (s、 2 H)、 6 . 0 8 (s、 2 H)、 6 . 1 3 (s、 1 H)、 6 . 4 5 (d、 J = 7 . 0 H z、 1 H)、 6 . 5 3 (m、 2 H)、 7 . 1 7 (q、 J = 7 . 6 H z、 1 H)、 7 . 4 0 (d、 J = 8 . 2 H z、 2 H)、 7 . 5 6 (d、 J = 8 . 2 H z、 2 H)。

I R (K B r) c m ⁻¹ : 3 4 3 4、 1 5 7 7、 1 5 3 4、 1 2 5 6、 1 0 7 7。

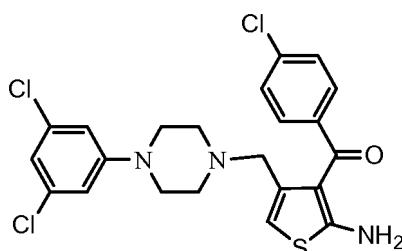
【実施例 2 1】

【0 2 9 6】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【0 2 9 7】

【化 0 3 5】



【0 2 9 8】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー (溶出液として、 E t O A c : D C M / 1 : 9) で精製する。

黄色の固体。

m . p . : 1 8 5 ~ 1 8 7 。

¹ H N M R (C D C l ₃) : 1 . 9 9 (t、 J = 4 . 8 H z、 4 H)、 2 . 9 2 (

10

20

30

40

50

t、*J* = 4.8 Hz、4 H)、2.99 (s、2 H)、6.09 (br s、2 H)、6.13 (s、1 H)、6.64 (s、2 H)、6.76 (s、1 H)、7.38 (d、*J* = 8.6 Hz、2 H)、7.53 (d、*J* = 8.6 Hz、2 H)。
IR (KBr) cm⁻¹ : 2965、1587、1444、1272、1085、1033。

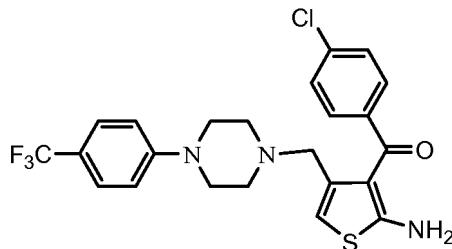
【実施例 22】

【0299】

{2-アミノ-4-[(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0300】

【化036】



【0301】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー (溶出液として、EtOAc : DCM / 0.5 : 9.5) で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 198 ~ 200 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : 2.02 (t, *J* = 4.8 Hz, 4 H)、3.00 (t, *J* = 4.8 Hz, 4 H)、3.04 (s, 2 H)、6.08 (br s, 2 H)、6.14 (s, 1 H)、6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H)、7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H)、7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H)、7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3352、1568、1512、1423、1077。

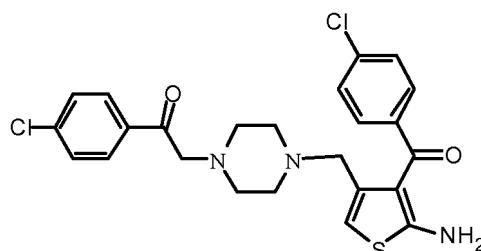
【実施例 23】

【0302】

2-{4-[(5-アミノ-4-(4-クロロベンゾイル)チオフェン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}-1-(4-クロロフェニル)エタノン

【0303】

【化037】



【0304】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー (溶出液として、EtOAc : MeOH / 9.5 : 0.5) で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 77 ~ 78 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : 2.73 (t, *J* = 4.8 Hz, 4 H)、3.42 (t, *J* = 4.8 Hz, 4 H)、6.08 (br s, 2 H)、6.14 (s, 1 H)、6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H)、7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H)、7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H)、7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H)。

10

20

30

40

50

t、J = 4.8 Hz、4H)、3.56 (s, 2H)、3.72 (s, 2H)、6.06 (br s, 2H)、6.08 (s, 1H)、7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3333、1584、1512、1434、1074。

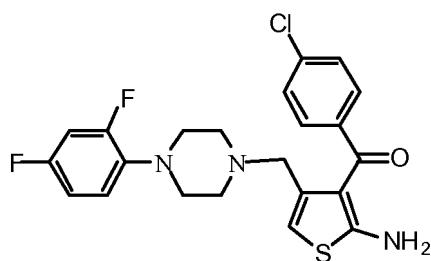
【実施例24】

【0305】

{2-アミノ-4-[(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0306】

【化038】



【0307】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 170 ~ 172。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.04 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.77 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、3.00 (s, 2H)、6.06 (br s, 2H)、6.13 (s, 1H)、6.80 (m, 3H)、7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 2955、1592、1424、1278、1092、1034。

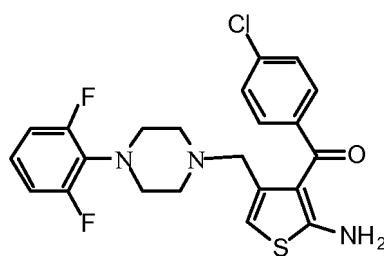
【実施例25】

【0308】

{2-アミノ-4-[(4-(2,6-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0309】

【化039】



【0310】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の油状物。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.99 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.95 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.98 (s, 2H)、6.08 (br s, 2H)、6

10

20

30

40

50

. 1 . 3 (s、 1 H)、 6 . 8 2 (m、 3 H)、 7 . 3 6 (d、 J = 6 . 6 H z、 2 H)、 7 . 5 8 (d、 J = 6 . 6 H z、 2 H)。

I R (n e a t) c m ⁻¹ : 2 9 8 8、 1 5 6 4、 1 4 3 3、 1 2 5 6、 1 0 8 2、 1 0 4 7。

【実施例 2 6】

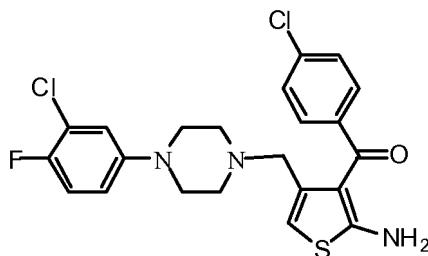
【0 3 1 1】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【0 3 1 2】

【化 0 4 0】

10



【0 3 1 3】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、E t O A c : D C M / 1 : 9 ）で精製する。

黄色の固体。

m . p . : 1 6 1 ~ 1 6 3 。

¹ H N M R (C D C l ₃) : 2 . 0 1 (t、 J = 4 . 6 H z、 4 H)、 2 . 8 5 (t、 J = 4 . 6 H z、 4 H)、 3 . 0 0 (s、 2 H)、 6 . 0 7 (b r s、 2 H)、 6 . 1 3 (s、 1 H)、 6 . 8 8 (m、 1 H)、 6 . 8 1 (d d、 J = 6 . 4 及び 3 . 0 H z、 1 H)、 6 . 9 3 (d、 J = 8 . 8 H z、 1 H)、 7 . 3 8 (d、 J = 8 . 6 H z、 2 H)、 7 . 5 6 (d、 J = 8 . 6 H z、 2 H)。

I R (K B r) c m ⁻¹ : 2 9 7 2、 1 5 7 7、 1 4 3 2、 1 2 7 1、 1 0 9 4、 1 0 3 2。

20

【実施例 2 7】

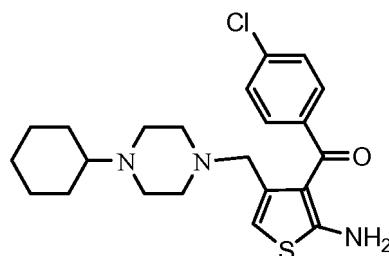
【0 3 1 4】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - シクロヘキシルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【0 3 1 5】

【化 0 4 1】

30



40

【0 3 1 6】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、E t O A c : M e O H / 1 : 1 ）で精製する。

黄色の固体。

m . p . : 1 2 0 ~ 1 2 2 。

¹ H N M R (C D C l ₃) : 1 . 1 7 (m、 6 H)、 1 . 6 4 (m、 5 H)、 1 .

50

7.8 (t, $J = 5.2$ Hz, 4 H)、2.39 (t, $J = 5.2$ Hz, 4 H)、3.13 (s, 2 H)、5.69 (br s, 2 H)、6.91 (s, 1 H)、7.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H)、7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H)。

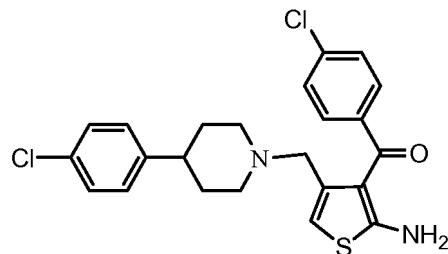
【実施例 28】

【0317】

{2-アミノ-4-[(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0318】

【化042】



10

【0319】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

20

黄色の油状物。

1 H NMR (CDCl₃) : 1.67 (m, 4 H)、2.27 (m, 1 H)、2.54 (t, $J = 5.4$ Hz, 4 H)、3.04 (s, 2 H)、6.09 (s, 2 H)、6.16 (s, 1 H)、7.33 (s, 4 H)、7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H)、7.51 (t, $J = 8.6$ Hz, 2 H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3378、1556、1443、1412、1074、822。

【実施例 29】

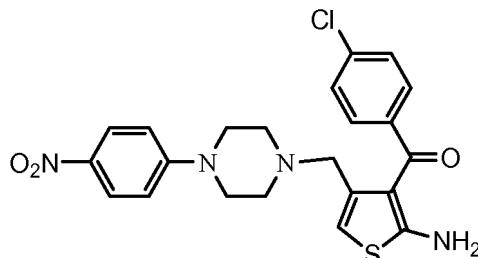
【0320】

{2-アミノ-4-[(4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

30

【0321】

【化043】



40

【0322】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 110 ~ 112。

1 H NMR (CDCl₃) : 2.46 (t, $J = 5.4$ Hz, 4 H)、2.84 (t, $J = 5.4$ Hz, 4 H)、3.03 (s, 2 H)、6.21 (br s, 2 H)、6.24 (s, 1 H)、6.81 (d, $J = 9.6$ Hz, 2 H)、7.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H)、7.65 (d, $J = 9.6$ Hz, 2 H)、8.13 (d, $J = 9.2$ H

50

z、2H)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3455, 1733, 1551, 1533。

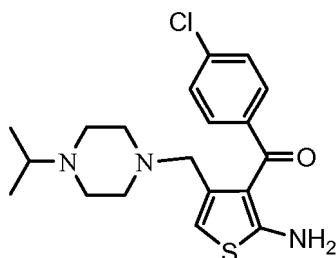
【実施例30】

【0323】

{2-アミノ-4-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0324】

【化044】



10

【0325】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー(溶出液として、EtOAc:MeOH/3:7)で精製する。

黄色の油状物。

20

¹H NMR (CDCl₃) : 1.02 (m, 6H)、1.99 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、2.35 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、2.57 (m, 1H)、2.93 (s, 2H)、6.05 (br s, 2H)、6.10 (s, 1H)、7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

【実施例31】

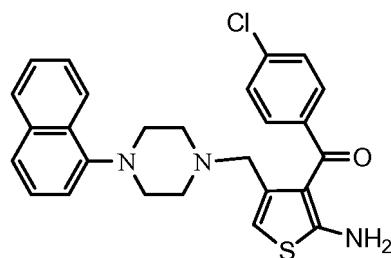
【0326】

{2-アミノ-4-[(4-(ナフタレン-1-イル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0327】

【化045】

30



【0328】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー(溶出液として、EtOAc:DCM/2:8)で精製する。

褐色の固体。

m.p.: 178

¹H NMR (CDCl₃) : 2.42 (t, J = 5.4 Hz, 4H)、2.54 (t, J = 5.4 Hz, 4H)、3.03 (s, 2H)、6.04 (s, 2H)、6.11 (s, 1H)、6.93 (d, J = 7.2 Hz, 2H)、7.06 (d, J = 7.2 Hz, 2H)、7.33 (m, 3H)、7.56 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、7.87 (d, J = 7.8 Hz, 2H)。

【実施例32】

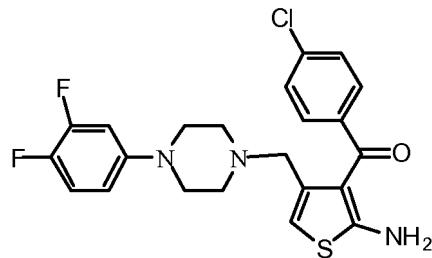
【0329】

50

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【 0 3 3 0 】

【 化 0 4 6 】



10

【 0 3 3 1 】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 143 ~ 145 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : 2.01 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.84 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、3.00 (s, 2H)、6.07 (br s, 2H)、6.13 (s, 1H)、6.52 (m, 2H)、7.02 (m, 1H)、7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H)。 20

IR (KBr) cm⁻¹ : 2967、1587、1433、1267、1085、1033。

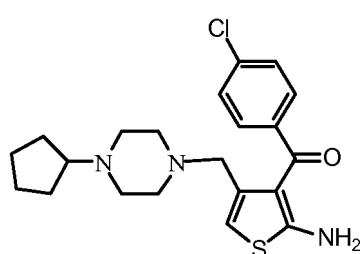
【 実施例 3 3 】

【 0 3 3 2 】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - シクロヘプチルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【 0 3 3 3 】

【 化 0 4 7 】



30

【 0 3 3 4 】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : MeOH / 6 : 4）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 95 ~ 97 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.6 (m, 4H)、1.48 (m, 5H)、1.82 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、2.79 (s, 2H)、2.85 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、5.72 (br s, 2H)、6.90 (s, 1H)、7.32 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、8.00 (d, J = 7.0 Hz, 2H)。 40

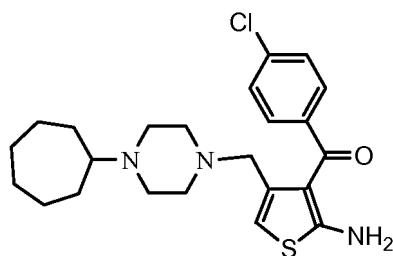
【 実施例 3 4 】

【 0 3 3 5 】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - シクロヘプチルピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

50

【0336】
【化048】



10

【0337】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc:MeOH/7:3）で精製する。

黄色の油状物。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.26 (m, 12H)、1.79 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、2.09 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、2.81 (m, 1H)、3.03 (s, 2H)、6.03 (br s, 2H)、6.09 (s, 1H)、7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

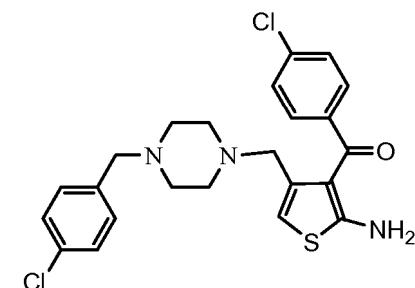
【実施例35】

【0338】

{2-アミノ-4-[(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0339】

【化049】



30

【0340】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc:DCM/1:1）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 65~67°.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.88 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、2.21 (m, 4H)、2.92 (s, 2H)、3.36 (s, 2H)、6.02 (br s, 2H)、6.09 (s, 1H)、7.24 (m, 4H)、7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3372、1589、1478、1433、1241。

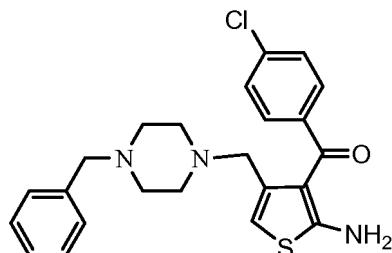
【実施例36】

【0341】

{2-アミノ-4-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0342】

【化 0 5 0】



【0 3 4 3】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、DCM：MeOH / 9.5 : 0.5）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 153 ~ 155 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.88 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、2.24 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、3.41 (s, 2H)、3.48 (s, 2H)、6.01 (br s, 2H)、6.06 (s, 1H)、7.24 (m, 5H)、7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3377、1592、1468、1423、1251。

【実施例 37】

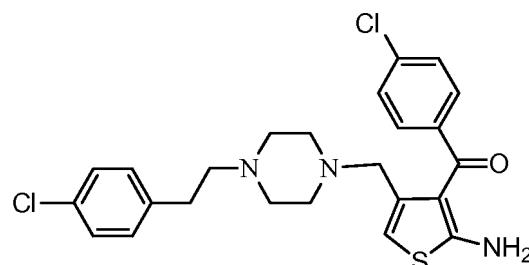
20

【0 3 4 4】

(2-アミノ-4-[4-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペラジン-1-イル]メチル)チオフェン-3-イル) (4-クロロフェニル)メタノン

【0 3 4 5】

【化 0 5 1】



30

【0 3 4 6】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、DCM：MeOH / 9.5 : 0.5）で精製する。

黄色の油状物。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.92 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、2.27 (m, 4H)、2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.67 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.95 (s, 2H)、6.09 (br s, 3H)、7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3376、1588、1456、1434、1242。

【実施例 38】

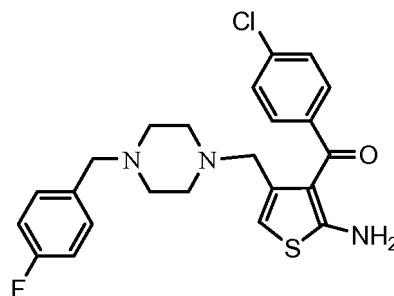
40

【0 3 4 7】

{2-アミノ-4-[(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0 3 4 8】

【化 0 5 2】



【0 3 4 9】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、MeOH : DCM / 0.5 : 9.5）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 230 ~ 231.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.55 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、1.88 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、2.92 (s, 2H)、2.92 (s, 2H)、6.02 (br s, 2H)、6.09 (s, 1H)、6.96 (t, J = 8.8 Hz, 2H)、7.21 (dd, J = 8.8 及び 5.6 Hz, 2H)、7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3358、1577、1468、1423、1267。

20

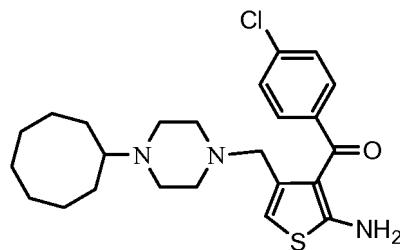
【実施例 3 9】

【0 3 5 0】

{2-アミノ-4-[(4-シクロオクチルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0 3 5 1】

【化 0 5 3】



30

【0 3 5 2】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、DCM : MeOH / 0.5 : 9.5）で精製する。

黄色の油状物。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.21 (m, 10H)、1.44 (m, 4H)、1.76 (m, 5H)、2.42 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、3.14 (s, 2H)、5.74 (br s, 2H)、6.88 (s, 1H)、7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

40

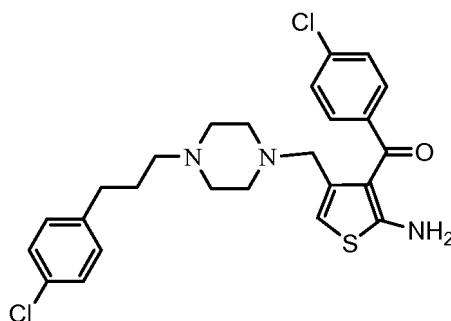
【実施例 4 0】

【0 3 5 3】

(2-アミノ-4-{[3-(4-クロロフェニル)プロピル]ピペラジン-1-イル}]メチル}チオフェン-3-イル) (4-クロロフェニル)メタノン

【0 3 5 4】

【化054】



10

【0355】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、D C M : M e O H / 9 . 5 : 0 . 5 ）で精製する。

黄色の固体。

m . p . : 6 0 ~ 6 1 。

¹ H N M R (C D C l ₃) : 1 . 6 2 (m , 2 H) , 1 . 9 0 (t , J = 4 . 8 H z , 4 H) , 2 . 2 4 (m , 4 H) , 2 . 5 8 (t , J = 4 . 8 H z , 4 H) , 2 . 9 5 (s , 2 H) , 6 . 0 2 (b r s , 2 H) , 6 . 0 9 (s , 1 H) , 7 . 1 0 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 2 0 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 3 4 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 5 2 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) 。

20

I R (K B r) c m ⁻¹ : 3 3 8 2 , 1 5 7 8 , 1 4 5 5 , 1 4 3 2 , 1 2 2 2 。

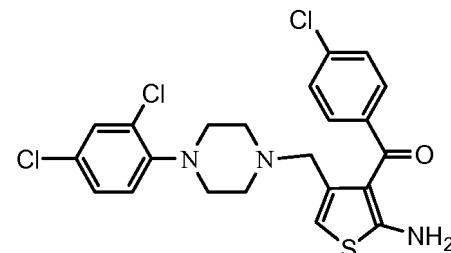
【実施例41】

【0356】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【0357】

【化055】



30

【0358】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、E t O A c : D C M / 1 : 9 ）で精製する。

黄色の固体。

m . p . : 1 4 2 ~ 1 4 3 。

40

¹ H N M R (C D C l ₃) : 2 . 0 4 (t , J = 4 . 6 H z , 4 H) , 2 . 7 6 (t , J = 4 . 6 H z , 4 H) , 3 . 0 1 (s , 2 H) , 6 . 0 5 (b r s , 2 H) , 6 . 1 4 (s , 1 H) , 6 . 8 8 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 4 (d d , J = 1 1 及び 2 . 6 H z , 1 H) , 7 . 3 1 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H) , 7 . 3 8 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 7 . 5 6 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) 。

I R (K B r) c m ⁻¹ : 2 9 7 2 , 1 5 7 8 , 1 4 5 5 , 1 2 6 5 。

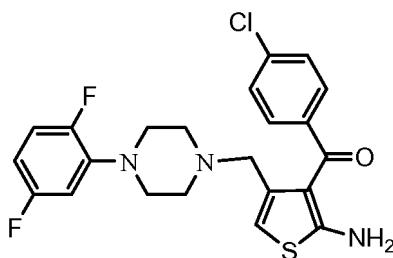
【実施例42】

【0359】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

50

【0360】
【化056】



10

【0361】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc:DCM/1:9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 62 ~ 63 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.99 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.95 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.98 (s, 2H)、6.08 (br s, 2H)、6.13 (s, 1H)、6.82 (m, 3H)、7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

IR (neat) cm⁻¹ : 2976, 1555, 1442, 1265, 1077。

20

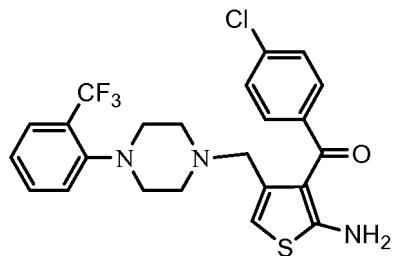
【実施例43】

【0362】

{2-アミノ-4-[(4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0363】

【化057】



30

【0364】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc:DCM/1:9）で精製する。

黄色の油状物。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.01 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.67 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、3.00 (s, 2H)、6.05 (br s, 2H)、6.13 (s, 1H)、7.12 (t, J = 8.4 Hz, 1H)、7.18 (m, 2H)、7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.44 (m, 2H)、7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3353, 1563, 1533, 1438, 1077。

40

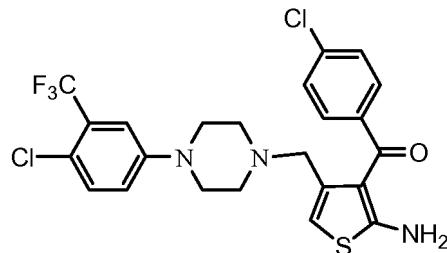
【実施例44】

【0365】

{2-アミノ-4-[(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0366】

【化058】



【0367】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc:DCM/1:9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 141 ~ 143

¹H NMR (CDCl₃) : 1.96 (t, J = 4.4 Hz, 4H)、2.87 (t, J = 4.4 Hz, 4H)、2.94 (s, 2H)、6.01 (br s, 2H)、6.07 (s, 1H)、6.78 (dd, J = 8.2 及び 2.8 Hz, 1H)、7.00 (s, 1H)、7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 2977, 1578, 1443, 1277, 1078。

20

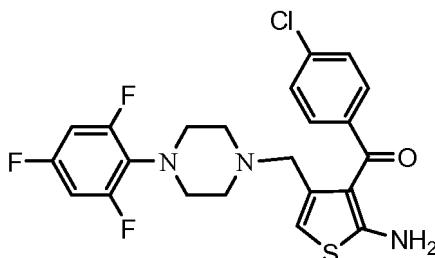
【実施例45】

【0368】

{2-アミノ-4-[(4-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0369】

【化059】



30

【0370】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc:DCM/1:9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 153 ~ 155

¹H NMR (CDCl₃) : 1.98 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、2.87 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.98 (s, 2H)、6.08 (br s, 2H)、6.13 (s, 1H)、6.58 (t, J = 9.0 Hz, 2H)、7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 2977, 1583, 1443, 1277, 1083。

40

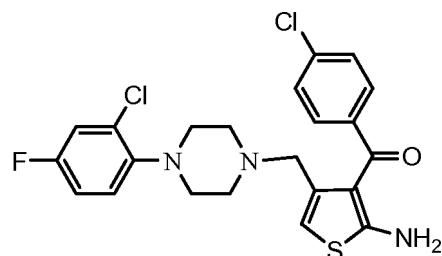
【実施例46】

【0371】

{2-アミノ-4-[(4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0372】

【化 0 6 0 】



【 0 3 7 3 】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m . p . : 5 9 ~ 6 1

¹ H NMR (CDCl₃) : 2.06 (t, J = 4.6 Hz, 4 H), 2.75 (t, J = 4.6 Hz, 4 H), 3.02 (s, 2 H), 6.07 (br s, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.93 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2 H).

Ⅰ R (K B r) c m - 1 : 2 9 8 4 、 1 5 8 3 、 1 4 4 3 、 1 2 8 3 、 1 1 2 3 。

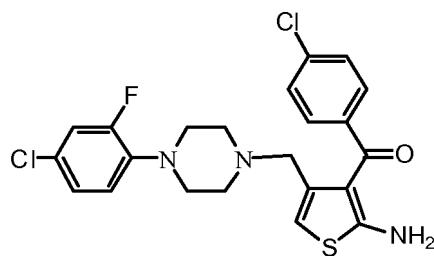
【实施例 4 7】

【 0 3 7 4 】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (2 - フルオロ - 4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【 0 3 7 5 】

【化 0 6 1 】



30

【 0 3 7 6 】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m . p . : 1 6 1 ~ 1 6 3

¹ H NMR (CDCl₃) : 2.04 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 2.80 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.01 (s, 2 H), 6.07 (br s, 2 H), 6.14 (s, 1 H), 6.78 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.01 (m, 2 H),

37 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H).

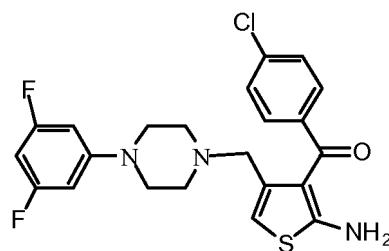
TR(KBn)

【美施例 4-8】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) フルオロエチオ] - 2 - イル } - 6 - 4 - イミドロ - 2 - ニル) メチル - 1 -

ヌテル」テオ

【化062】



【0379】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 162 ~ 163

¹H NMR (CDCl₃) : 2.00 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.93 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、3.00 (s, 2H)、6.10 (br s, 2H)、6.13 (s, 1H)、6.26 (m, 3H)、7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

IR (neat) cm⁻¹ : 2982、1551、1434、1255、1082。

【実施例49】

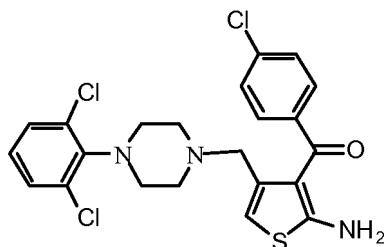
20

【0380】

{2-アミノ-4-[(4-(2,6-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0381】

【化063】



30

【0382】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 128 ~ 130

¹H NMR (CDCl₃) : 2.02 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.82 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、3.02 (s, 2H)、6.05 (br s, 2H)、6.09 (s, 1H)、7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.17 (t, J = 8.6 Hz, 1H)、7.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 2977、15678、1466、1272。

【実施例50】

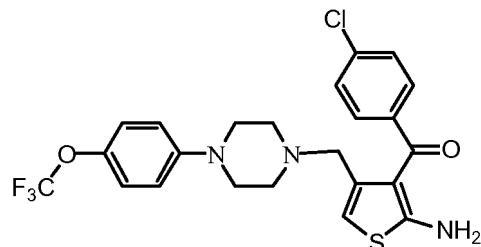
40

【0383】

{2-アミノ-4-[(4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0384】

【化064】



【0385】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 151 ~ 153

¹H NMR (CDCl₃) : 2.04 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.92 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、3.01 (s, 2H)、6.09 (br s, 2H)、6.14 (s, 1H)、6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、7.56 (d, J = 7.8 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 2973、1614、1264、1087、1032。

20

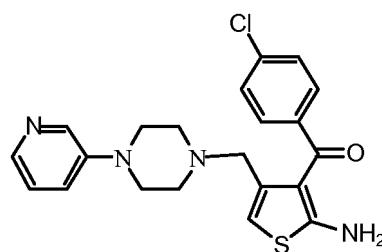
【実施例51】

【0386】

{2-アミノ-4-[(4-(ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0387】

【化065】



30

【0388】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : MeOH / 6 : 4）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 101 ~ 103

¹H NMR (CDCl₃) : 2.01 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.84 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、3.00 (s, 2H)、6.09 (br s, 2H)、6.13 (s, 1H)、6.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、6.78 (m, 1H)、7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、8.07 (s, 1H)、8.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 2958、1586、1444、1270、1096。

40

【実施例52】

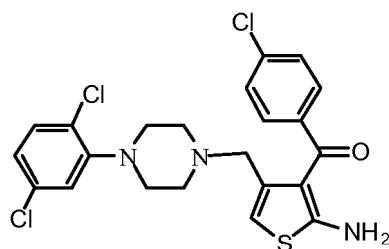
【0389】

{2-アミノ-4-[(4-(2,5-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0390】

50

【化066】



【0391】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc:DCM/0.5:9.5）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 78 ~ 80

¹H NMR (CDCl₃) : 2.07 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、2.81 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、3.03 (s, 2H)、6.08 (br s, 2H)、6.15 (s, 1H)、6.93 (s, 1H)、7.24 (d, J = 9.2 Hz, 2H)、7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 2988、1568、1462、1271。

【実施例53】

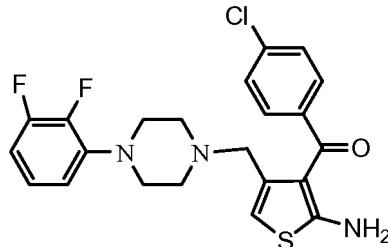
20

【0392】

{2-アミノ-4-[(4-(2,3-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0393】

【化067】



30

【0394】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc:DCM/0.5:9.5）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 138

¹H NMR (CDCl₃) : 1.99 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.78 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.95 (s, 2H)、6.00 (br s, 2H)、6.07 (s, 1H)、6.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、6.85 (t, J = 8.2 Hz, 1H)、7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 2981、1565、1453、1254、1072。

【実施例54】

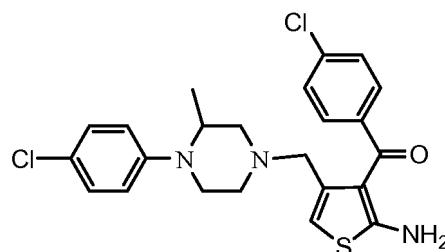
40

【0395】

{2-アミノ-4-[(4-(4-クロロフェニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0396】

【化068】



【0397】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 105

¹H NMR (CDCl₃) : 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H)、2.12 (t, J = 5.4 Hz, 2H)、2.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H) 2.67 (m, 2H)、3.11 (s, 2H)、3.21 (m, 1H)、6.08 (br s, 2H)、6.13 (s, 1H)、6.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.42 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

20

IR (KBr) cm⁻¹ : 3372、1588、1523、1233。

【実施例55】

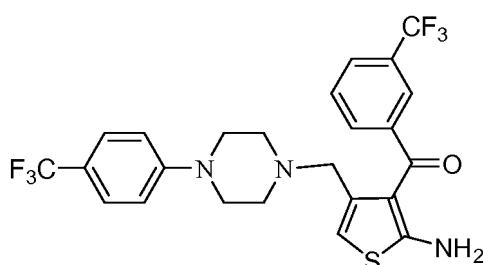
【0398】

20

{2-アミノ-4-[4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}チオフェン-3-イル} [3-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン

【0399】

【化069】



30

【0400】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 0.25 : 9.75）で精製する。

黄色の固体。

40

m.p. : 143 ~ 145

¹H NMR (CDCl₃) : 1.95 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.94 (s, 2H)、2.98 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、6.14 (s, 1H)、6.28 (br s, 2H)、6.82 (t, J = 8.8 Hz, 2H)、7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.74 (m, 2H)、7.85 (s, 1H)。

【実施例56】

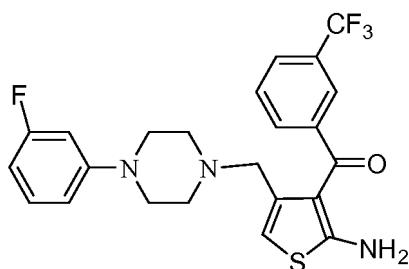
【0401】

40

{2-アミノ-4-[4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}チオフェン-3-イル} [3-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン

50

【0402】
【化070】



10

【0403】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc:DCM/1:9）で精製する。

黄色の固体。

m.p.: 100~102

¹H NMR (CDCl₃): 1.94 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.90 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.93 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.29 (br s, 2H), 6.49 (m, 2H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.15 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.84 (s, 1H)。

20

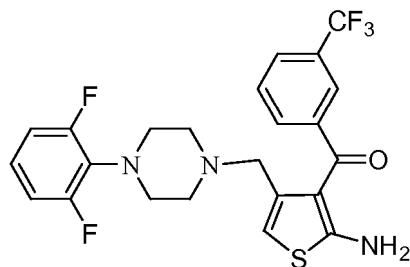
【実施例57】

【0404】

{2-アミノ-4-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}チオフェン-3-イル} [3-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン

【0405】

【化071】



30

【0406】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc:DCM/0.5:9.5）で精製する。

黄色の固体。

m.p.: 163~165

¹H NMR (CDCl₃): 1.92 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.89 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.02 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.84 (m, 5H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H)。

40

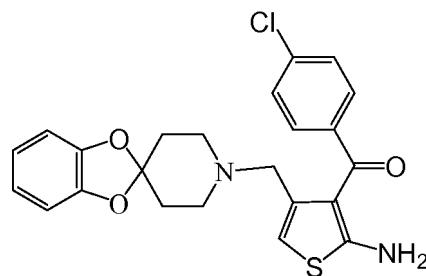
【実施例58】

【0407】

{2-アミノ-4-(スピロ[ベンゾ[d][1,3]-ジオキソール-2,4']-ペリジン]-1'-イルメチル}チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタン

【0408】

【化072】



【0409】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、DCM：EtOAc / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 209 ~ 211

¹H NMR (CDCl₃) : 2.06 (t, J = 6.0 Hz, 4H)、3.02 (t, J = 6.0 Hz, 4H)、3.52 (s, 2H)、6.02 (br s, 2H)、6.76 (m, 5H)、7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

【実施例59】

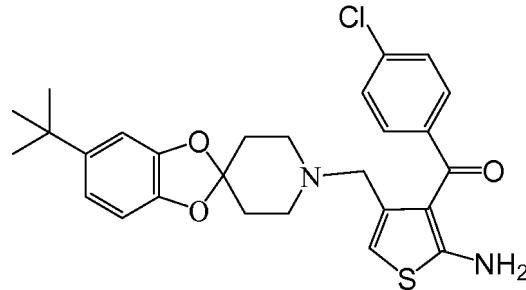
20

【0410】

{2-アミノ-4-(5-tert-ブチルスピロ[ベンゾ[1,3]ジオキソール-2,4'-ピペリジン]-1'-イルメチル)チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0411】

【化073】



30

【0412】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、DCM：EtOAc / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 100 ~ 102

¹H NMR (CDCl₃) : 1.27 (s, 9H)、1.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.01 (t, J = 6.0 Hz, 4H)、3.67 (s, 2H)、6.15 (br s, 2H)、6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.78 (m, 2H)、6.84 (s, 1H)、7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【実施例60】

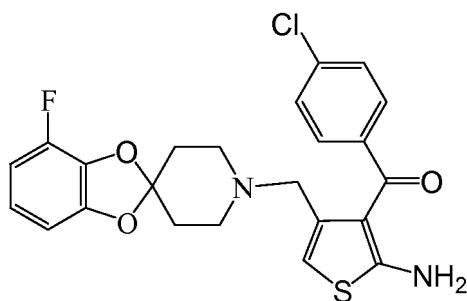
40

【0413】

{2-アミノ-4-(4-フルオロスピロ[ベンゾ[1,3]ジオキソール-2,4'-ピペリジン]-1'-イルメチル)チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0414】

【化074】



【0415】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、DCM：EtOAc / 9 : 0.1）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 80 ~ 81

¹H NMR (CDCl₃) : 1.81 (t, J = 6.0 Hz, 4H)、2.08 (t, J = 6.0 Hz, 4H)、3.03 (s, 2H)、6.10 (s, 1H)、6.13 (br s, 2H)、6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、6.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、6.72 (m, 1H)、7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【実施例61】

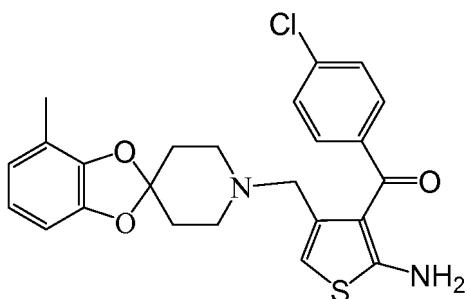
20

【0416】

{2-アミノ-4-(4-メチルスピロ[ベンゾ[d][1,3]-ジオキソール-2,4'-ピペリジン]-1'-イルメチル)チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0417】

【化075】



【0418】

30

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、DCM：EtOAc / 7 : 3）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 184 ~ 186

¹H NMR (CDCl₃) : 1.93 (t, J = 5.6 Hz, 4H)、2.20 (s, 3H)、3.14 (m, 4H)、3.46 (s, 2H)、5.84 (m, 2H)、6.64 (m, 3H)、6.88 (s, 1H)、7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

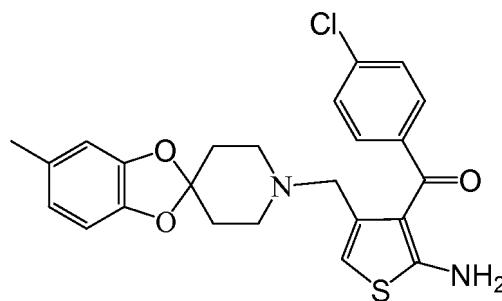
【実施例62】

【0419】

{2-アミノ-4-(5-メチルスピロ[ベンゾ[d][1,3]-ジオキソール-2,4'-ピペリジン]-1'-イルメチル)チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0420】

【化076】



【0421】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、石油エーテル：E t O A c / 2 : 8）で精製する。

白色の固体。

m . p . : 1 1 9 ~ 1 2 1

¹ H N M R (C D C l ₃) : 1 . 7 7 (t , J = 5 . 2 H z , 4 H) , 2 . 0 6 (t , J = 5 . 2 H z , 4 H) , 2 . 2 3 (s , 3 H) , 3 . 0 2 (s , 2 H) , 6 . 0 8 (b r s , 2 H) , 6 . 1 2 (s , 1 H) , 6 . 5 4 (m , 3 H) , 7 . 3 8 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 5 4 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) 。

【実施例63】

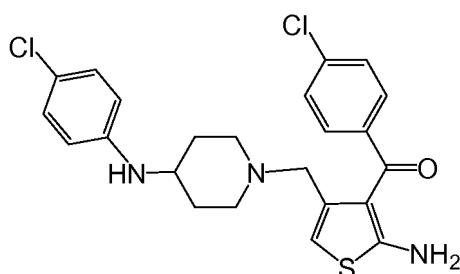
【0422】

20

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【0423】

【化077】



30

【0424】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、シクロヘキサン：E t O A c / 8 : 2）で精製する。

質量分析値 (M a s s) (m / z) : 4 6 0 . 4 8 (M + 1) 。

¹ H N M R (C D C l ₃) : 1 . 1 8 (m , 1 H) , 1 . 8 1 (m , 5 H) , 2 . 2 4 (m , 3 H) , 3 . 0 6 (s , 2 H) , 3 . 0 9 (m , 1 H) , 6 . 0 4 (b r s , 2 H) , 6 . 1 8 (s , 1 H) , 6 . 3 6 (d , 2 H , J = 8 . 8 H z) , 7 . 0 7 (d , 2 H , J = 8 . 8 H z) , 7 . 3 8 (d , 2 H , J = 8 . 4 H z) , 7 . 5 4 (d , 2 H , J = 8 . 4 H z) 。

40

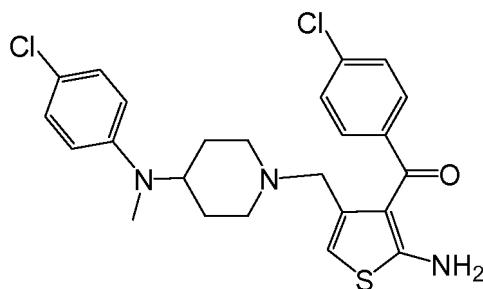
【実施例64】

【0425】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - クロロフェニルメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【0426】

【化078】



【0427】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、シクロヘキサン：EtOA
c / 8 : 2）で精製する。

Mass (m/z) : 476.47 (M+1)。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.40 (m, 3H)、1.67 (m, 3H)、2.20 (m, 2H)、2.70 (s, 3H)、2.92 (s, 2H)、3.30 (m, 1H)、6.02 (br s, 2H)、6.11 (s, 1H)、6.62 (d, 2H, J = 9.2 Hz)、7.12 (d, 2H, J = 9.2 Hz)、7.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz)、7.56 (d, 2H, J = 8.4 Hz)。

【実施例65】

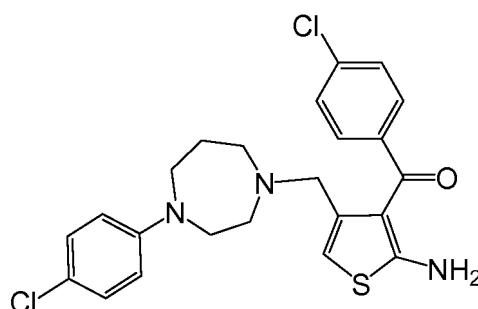
【0428】

20

{2-アミノ-4-[(4-(4-クロロフェニル)-[1,4]ジアゼパン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0429】

【化079】



【0430】

30

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、シクロヘキサン：EtOA
c / 8 : 2）で精製する。

Mass (m/z) : 460.56 (M+1)。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.60 (m, 2H)、2.02 (m, 2H)、2.18 (m, 2H)、3.06 (s, 2H)、3.21 (m, 2H)、3.29 (m, 2H)、5.97 (br s, 2H)、6.11 (s, 1H)、6.49 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.10 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.36 (d, 2H, J = 8.4 Hz)、7.51 (d, 2H, J = 8.4 Hz)。

【実施例66】

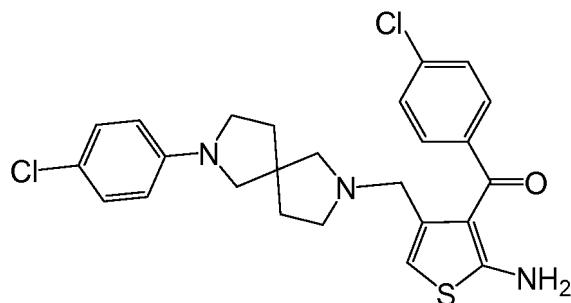
【0431】

40

{2-アミノ-4-[(7-(4-クロロフェニル)-2,7-ジアザ-スピロ[4,4]ノン-2-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0432】

【化 0 8 0 】



10

[0 4 3 3]

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、シクロヘキサン：EtOA
c / 8 : 2）で精製する。

Mass (m/z) : 486, 488 (M+1).

¹ H NMR (CDCl₃) : 1.61 (m, 2 H), 1.84 (m, 2 H), 2.01 ~ 2.14 (m, 4 H), 3.00 ~ 3.09 (m, 4 H), 3.18 (m, 2 H), 6.09 (br s, 2 H), 6.11 (s, 1 H), 6.39 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.15 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.34 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.52 (d, 2 H, J = 8.4 Hz).

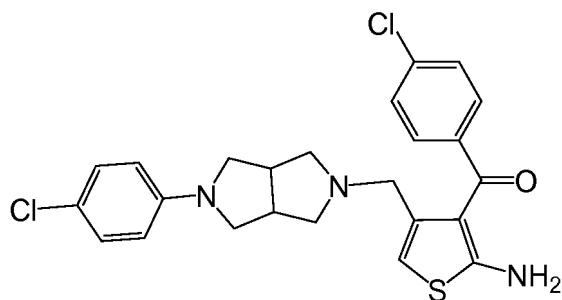
【寒施例 6 7】

【 0 4 3 4 】

{ 2 - アミノ - 4 - [(5 - (4 - クロロフェニル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

〔 0 4 3 5 〕

【化 0 8 1 】



30

【 0 4 3 6 】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、シクロヘキサン：エタノール / 8 : 2）で精製する。

Mass (m/z) : 472.42 (M+1).

¹ H NMR (CDCl₃) : 2.03 (m, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 2.73 (m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 3.06 (s, 2 H), 3.34 (m, 2 H), 6.06 (br s, 2 H), 6.10 (s, 1 H), 6.54 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.20 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.24 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.33 (d, 2 H, J = 8.4 Hz).

【实施例 6-8】

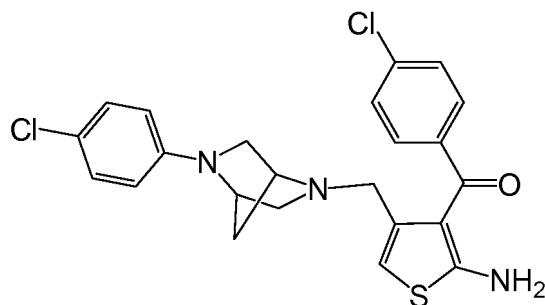
【 0 4 3 7 】

{ 2 - アミノ - 4 - [(5 - (4 - クロロフェニル) 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

〔 0 4 3 8 〕

50

【化082】



10

【0439】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、シクロヘキサン：E t O A c / 8 : 2 ）で精製する。

Mass (m/z) : 458.64 (M+1)。

¹ H NMR (CDCl₃) : 1.62 (m, 2H)、2.04 (m, 1H)、2.35 (m, 1H)、2.79 (m, 2H)、2.96 ~ 3.12 (m, 4H)、6.01 (br s, 2H)、6.29 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、6.36 (m, 1H)、7.06 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.23 (d, 2H, J = 8.4 Hz)、7.38 (d, 2H, J = 8.4 Hz)。

【実施例69】

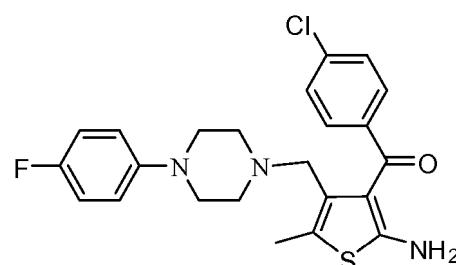
20

【0440】

{2-アミノ-4-[(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0441】

【化083】



30

【0442】

A. 2-[3-(4-クロロベンゾイル)-4,5-ジメチルチオフェン-2-イル]イソインドリン-1,3-ジオン

【0443】

(2-アミノ-4,5-ジメチルチオフェン-3-イル) (4-クロロフェニル)メタノン (532 mg、2ミリモル；米国特許第6,323,214号に記載のようにして製造される)の酢酸 (15 mL) 溶液に、無水フタル酸 (360 mg、2.4ミリモル) を加えて、混合物を15時間加熱還流する。溶媒を真空中で蒸留して、残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解する。有機溶液をNaHCO₃の飽和水溶液 (5 mL)、水 (5 mL)、次いで食塩水 (5 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過して、真空中で濃縮する。粗生成物を石油エーテル (20 mL) 中で1時間攪拌し、次いでろ過すると、2-[3-(4-クロロベンゾイル)-4,5-ジメチルチオフェン-2-イル]イソインドリン-1,3-ジオンが黄色の粉末として得られる。

40

¹ H NMR (CDCl₃) : 2.10 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)、7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.78 (m, 4H)。

【0444】

50

B . 2 - [4 - (プロモメチル) - 3 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メチルチオフェン - 2 - イル] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

アセトニトリル (10 mL) 中の標題 A 化合物 (2 ミリモル、 798 mg) に、 N - プロモスクシンイミド (2 ミリモル、 356 mg) を加えて、混合物を 2 時間加熱還流する。その後、 N - プロモスクシンイミ (2 ミリモル、 356 mg) を更に加えて、還流を更に 2 時間続ける。次いで、溶媒を減圧下で除去して、残渣を DCM (15 mL) に溶解し、水 (5 mL) 、食塩水 (5 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) して、濃縮すると、暗色の油状物が得られる。次いでこの残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶媒として、 EtOAc : 石油エーテル / 2 : 8) で精製すると、黄色の固体として化合物が得られる。この粉末を石油エーテル (10 mL) に懸濁し、混合物を 30 分間攪拌し次いでろ過すると、 2 - [4 - (プロモメチル) - 3 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メチルチオフェン - 2 - イル] イソインドリン - 1 , 3 - ジオンが得られる。

m . p . : 173 ~ 175 。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.53 (s, 3H)、 4.65 (s, 2H)、 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、 7.63 (m, 2H)、 7.73 (m, 2H)。

【 0445 】

C . 2 - [3 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - ((4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メチルチオフェン - 2 - イル] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

標題 B 化合物 (900 mg 、 0.5 ミリモル) の無水 DMF (5 mL) 溶液を攪拌して、 K₂CO₃ (0.6 ミリモル、 83 mg) を加える。混合物を氷 / 水浴で冷却してから、 1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン (3 当量、 1.5 ミリモル) を加える。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去して、 DCM (15 mL) と水 (5 mL) の混合物を残渣に加える。有機層を食塩水 (5 mL) で洗浄して乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、次いで真空下で濃縮すると褐色の残渣が得られる。これをカラムクロマトグラフィー (溶出液として、酢酸エチル : DCM / 1 : 9) で精製すると、 2 - [3 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - ((4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メチルチオフェン - 2 - イル] イソインドリン - 1 , 3 - ジオンが得られる。

m . p . : 110 ~ 112 。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.23 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、 2.42 (s, 3H)、 2.72 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、 3.23 (s, 2H)、 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、 6.85 (t, J = 8.6 Hz, 2H)、 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、 7.68 (m, 2H)、 7.72 (m, 2H)。

【 0446 】

D . { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

無水 EtOH (10 mL) 中の標題 C 化合物 (0.5 ミリモル) 及びヒドラジン 1 水和物 (0.6 ミリモル、 29 μL) の懸濁液を攪拌して、 3 時間加熱還流する。得られる溶液を 1 時間放置して室温まで冷却する。出発物質が完全に溶解すると反応は終了する。溶媒を蒸留して、残渣を DCM (1 mL) と水 (5 mL) の間で分配する。分離した有機層を食塩水 (2 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、真空下で濃縮すると、残渣が得られる。これをカラムクロマトグラフィー (溶出液として、 EtOAc : DCM / 0.5 : 9.5) で精製すると、 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノンが黄色の固体として得られる。

m . p . : 70 ~ 72 。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.99 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、 2.23 (

10

20

30

40

50

s、3 H)、2.83(t、J = 4.8 Hz、4 H)、2.96(s、2 H)、5.82(b r s、2 H)、6.76(d、J = 8.6 Hz、1 H)、6.83(d、J = 8.6 Hz、1 H)、6.94(t、J = 8.6 Hz、2 H)、7.36(d、J = 8.4 Hz、2 H)、7.54(d、J = 8.4 Hz、2 H)。

以下の化合物を実施例 6 9 の記載と同様にして製造する。

【実施例 7 0】

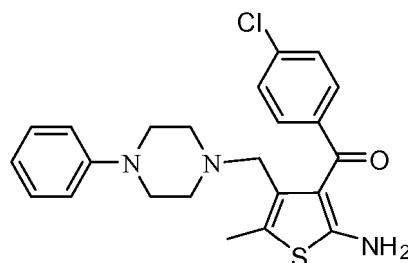
【0 4 4 7】

{2-アミノ-5-メチル-4-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0 4 4 8】

【化 0 8 4】

10



【0 4 4 9】

20

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー(溶出液として、EtOAc:DCM/1:9)で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 78 ~ 80.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.98(t、J = 4.8 Hz、4 H)、2.22(s、3 H)、2.91(t、J = 4.8 Hz、4 H)、2.95(s、2 H)、5.80(b r s、2 H)、6.83(d、J = 8.4 Hz、2 H)、7.23(t、J = 8.4 Hz、3 H)、7.35(d、J = 8.4 Hz、2 H)、7.53(d、J = 8.4 Hz、2 H)。

【実施例 7 1】

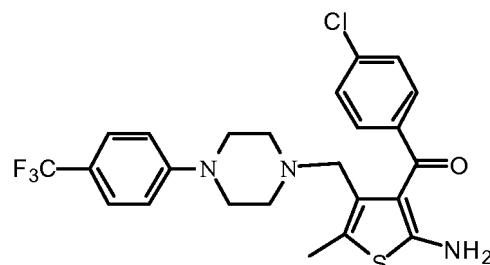
30

【0 4 5 0】

{2-アミノ-5-メチル-4-[(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0 4 5 1】

【化 0 8 5】



40

【0 4 5 2】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー(溶出液として、EtOAc:DCM/1:9)で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 76 ~ 78.

¹H NMR (CDCl₃) : 2.04(t、J = 4.8 Hz、4 H)、2.22(s、3 H)、2.95(s、2 H)、3.00(t、J = 4.8 Hz、4 H)、5.82

50

(br s, 2 H)、6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)。

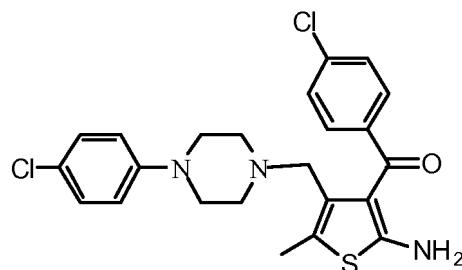
【実施例 7 2】

【0453】

{2-アミノ-4-[(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]-5-メチルチオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0454】

【化086】



10

【0455】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

20

黄色の固体。

m.p. : 83 ~ 85 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.98 (t, J = 4.8 Hz, 4 H)、2.22 (s, 3 H)、2.87 (t, J = 4.8 Hz, 4 H)、2.95 (s, 2 H)、5.80 (br s, 2 H)、6.73 (d, J = 9.2 Hz, 2 H)、7.16 (d, J = 9.2 Hz, 2 H)、7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)。

【実施例 7 3】

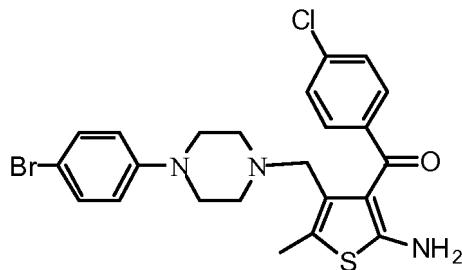
【0456】

{2-アミノ-4-[(4-(4-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]-5-メチルチオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

30

【0457】

【化087】



40

【0458】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 73 ~ 75 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.96 (t, J = 5.2 Hz, 4 H)、2.22 (s, 3 H)、2.87 (t, J = 5.2 Hz, 4 H)、2.94 (s, 2 H)、5.81 (br s, 2 H)、6.68 (d, J = 9.2 Hz, 2 H)、7.29 (d, J = 9.2 Hz, 2 H)、7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)

50

z、2 H)。

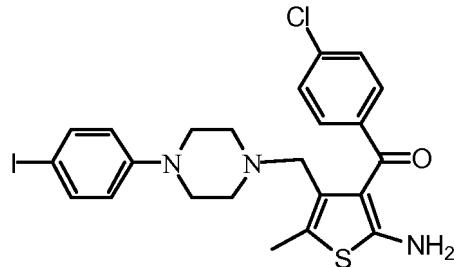
【実施例 7 4】

【0 4 5 9】

{2-アミノ-4-[(4-(4-ヨードフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]-5-メチルチオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0 4 6 0】

【化 0 8 8】



10

【0 4 6 1】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー(溶出液として、EtOAc:DCM/1:9)で精製する。

黄色の固体。

m.p.: 72~73°。

20

¹H NMR (CDCl₃): 1.99 (t, J = 5.2 Hz, 4 H)、2.04 (s, 3 H)、2.89 (t, J = 5.2 Hz, 4 H)、2.98 (s, 2 H)、5.80 (br s, 2 H)、6.58 (d, J = 8.8 Hz, 2 H)、7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2 H)、7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)。

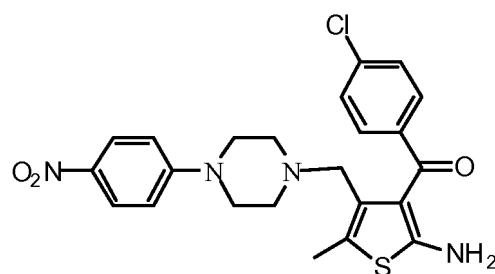
【実施例 7 5】

【0 4 6 2】

{2-アミノ-5-メチル-4-[(4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0 4 6 3】

【化 0 8 9】



30

【0 4 6 4】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー(溶出液として、EtOAc:DCM/1:9)で精製する。

黄色の固体。

m.p.: 85~87°。

40

¹H NMR (CDCl₃): 1.98 (t, J = 5.4 Hz, 4 H)、2.33 (s, 3 H)、3.08 (s, 2 H)、3.11 (t, J = 5.4 Hz, 4 H)、6.26 (br s, 2 H)、6.70 (d, J = 8.8 Hz, 2 H)、6.80 (d, J = 9.2 Hz, 2 H)、8.05 (d, J = 9.2 Hz, 2 H)、8.13 (d, J = 8.8 Hz, 2 H)。

【実施例 7 6】

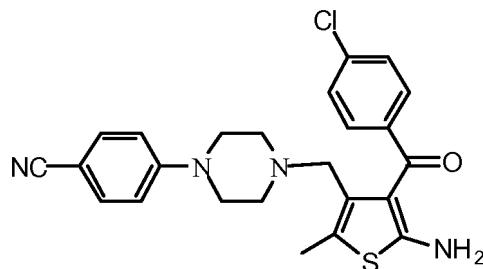
50

【0465】

4 - { 4 - [(5 - アミノ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - メチルチオフェン - 3 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } ベンゾニトリル

【0466】

【化090】



10

【0467】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 76 ~ 77 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.96 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.21 (s, 3H)、2.95 (s, 2H)、3.04 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、5.84 (br s, 2H)、6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

20

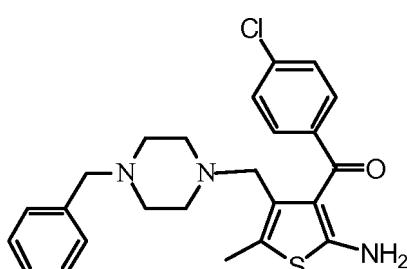
【実施例77】

【0468】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【0469】

【化091】



30

【0470】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 48 ~ 50 °C.

40

¹H NMR (CDCl₃) : 1.84 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、2.18 (s, 3H)、2.86 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、3.40 (s, 2H)、3.49 (s, 2H)、5.79 (br s, 2H)、7.26 (m, 5H)、7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【実施例78】

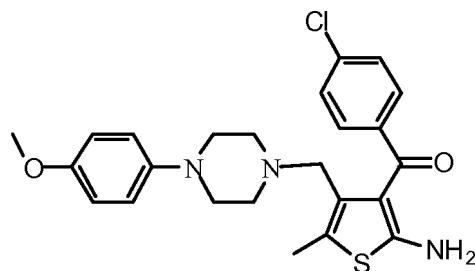
【0471】

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【0472】

50

【化092】



【0473】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1.5 : 8.5）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 63 ~ 65 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.98 (t, J = 5.4 Hz, 4H)、2.21 (s, 3H)、2.80 (t, J = 5.4 Hz, 4H)、2.94 (s, 2H)、3.75 (s, 3H)、5.81 (br s, 2H)、6.81 (s, 4H)、7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【実施例79】

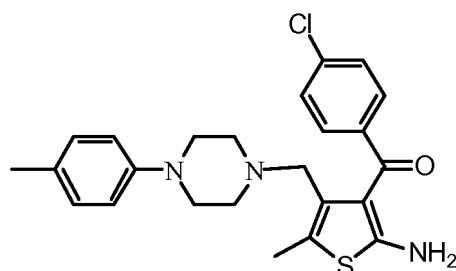
【0474】

20

{2-アミノ-5-メチル-4-[(4-p-トリルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0475】

【化093】



30

【0476】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 77 ~ 79 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.98 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、2.22 (s, 3H)、2.25 (s, 3H)、2.85 (t, J = 5.2 Hz, 4H)、2.94 (s, 2H)、5.81 (br s, 2H)、6.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【実施例80】

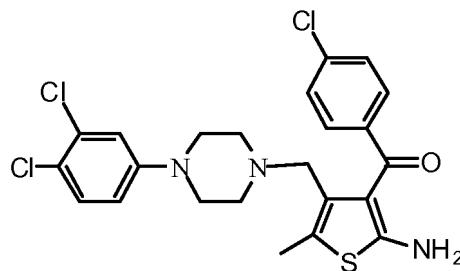
【0477】

40

{2-アミノ-4-[(4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]-5-メチルチオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0478】

【化 0 9 4】



【 0 4 7 9 】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 1 : 9）で精製する。

黄色の固体。

m . p . : 6 3 ~ 6 5 .

¹ H NMR (CDCl₃) : 1.96 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.88 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 2.94 (s, 2 H), 5.82 (br s, 2 H), 6.63 (dd, J = 9.2 及び 2.8 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)。

【案例 8.1】

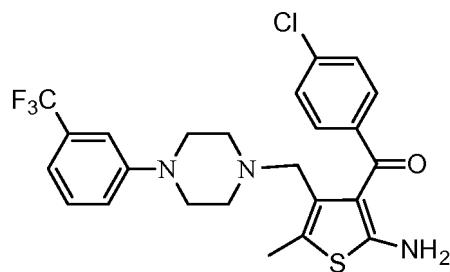
[0 4 8 0]

20

{ 2 - アミノ - 5 - メチル - 4 - [(4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

[0 4 8 1]

【化 0 9 5 】



30

【 0 4 8 2 】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 0.5 : 9.5）で精製する。

黄色の固体。

m . p . : 6 0 ~ 6 1 .

¹ H NMR (CDCl₃) : 1.99 (t, J = 5.2 Hz, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.96 (m, 6 H), 5.81 (br s, 2 H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2 H).

【实施例 8-2】

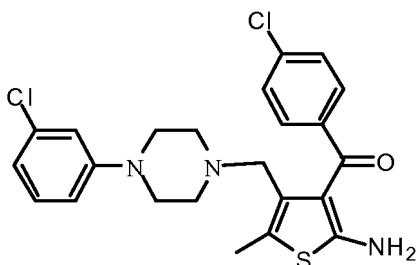
【 0 4 8 3 】

40

{ 2 - アミノ - 4 - [(4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - メチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【 0 4 8 4 】

【化096】



【0485】

10

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 0.75 : 9.25）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 58 ~ 60 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.96 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、2.22 (s, 3H)、2.92 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、3.00 (s, 2H)、5.82 (br s, 2H)、6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、6.78 (s, 1H)、7.12 (t, J = 8.4 Hz, 1H)、7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【実施例83】

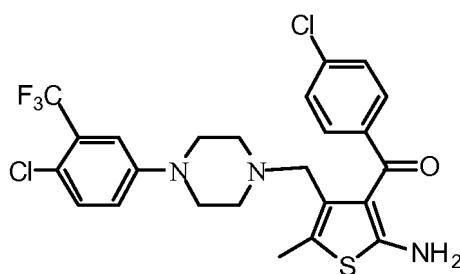
20

【0486】

{2-アミノ-4-[4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}-5-メチルチオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0487】

【化097】



【0488】

30

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc : DCM / 0.5 : 9.5）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 133 ~ 135 °C.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.98 (t, J = 4.4 Hz, 4H)、2.22 (s, 3H)、2.93 (t, J = 4.4 Hz, 4H)、2.96 (s, 2H)、5.82 (br s, 2H)、6.84 (dd, J = 8.8 及び 2.8 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【実施例84】

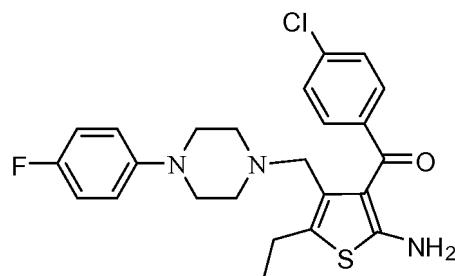
【0489】

40

{2-アミノ-5-エチル-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0490】

【化098】



【0491】

10

A. (Z) 及び (E) 2 - (4 - クロロベンゾイル) - 3 - メチルヘキセン - 2 - ニトリルの混合物

ペンタン - 2 - オン (20ミリモル)、3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - オキソプロパンニトリル (3.6 g、20ミリモル)、-アラニン (180 mg、2ミリモル)、酢酸 (2.6 mL) 及びトルエン (60 mL) の混合物をディーンスターク装置中で18時間加熱還流する。溶液を室温まで冷却し、次いで EtOAc (50 mL) で希釈し、5% の NaHCO₃ (3 × 20 mL)、水 (20 mL)、食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) して、最終的に真空下で濃縮する。EtOAc : 石油エーテル (0.5 : 9.5) を溶出液として用いて、シリカゲル上で粗生成物をクロマトグラフィー精製すると、2つの異性体の混合物が無色の油状物として得られる。

20

【0492】

B. (2 - アミノ - 5 - エチル - 4 - メチルチオフェン - 3 - イル) (4 - クロロフェニル) メタノン

EtOH (10 mL) 中の標題 A の化合物 (5ミリモル)、TEA (0.7 mL、5ミリモル) 及び硫黄 (192 mg、6ミリモル) を2時間加熱還流する。室温まで冷却した後、溶媒を除去して、残渣を DCM (20 mL) に溶解する。有機溶液を 0.1 N の HCl (5 mL)、5% の NaHCO₃ (5 mL)、水 (5 mL)、食塩水 (5 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) して、真空下で濃縮する。粗製の残渣を、EtOAc : 石油エーテル (1 : 9) で溶出する、シリカゲルカラムでクロマトグラフィー精製すると、(2 - アミノ - 5 - エチル - 4 - メチルチオフェン - 3 - イル) (4 - クロロフェニル) メタノンが黄色の油状物として得られる。

30

¹H NMR (CDCl₃) : 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H)、2.18 (s, 3H)、2.55 (q, J = 7.6 Hz, 2H)、5.77 (bs, 2H)、7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【0493】

C. 2 - [3 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - メチル - 5 - エチル - チオフェン - 2 - イル] - イソインドール - 1,3 - ジオン

標題 B の化合物 (4ミリモル) を酢酸 (25 mL) に溶解する。この溶液に無水フタル酸 (740 mg、5ミリモル) を加えて、混合物を5時間加熱還流する。溶媒を真空下で蒸留して、残渣を DCM (30 mL) に溶解する。有機溶液を水 (10 mL)、食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) して、真空下で濃縮する。粗生成物を最初に石油エーテル (20 mL) 中で粉碎し、次いでカラムクロマトグラフィー (溶出液として、EtOAc : 石油エーテル / 2 : 8) で精製すると、2 - [3 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - メチル - 5 - エチル - チオフェン - 2 - イル] - イソインドール - 1,3 - ジオンが白色の固体として得られる。

40

m.p. : 115 ~ 117。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H)、2.17 (s, 3H)、2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H)、7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.77 (m, 2H)、7.79 (m, 2H)。

50

【0494】

D . 2 - [5 - エチル - 4 - プロモメチル - 3 - (4 - クロロ - ベンゾイル) - チオフェン - 2 - イル] - イソインドール - 1 , 3 - ジオン

C C l₄ (40 mL) 中の標題 C の化合物 (2 ミリモル) に N - プロモスクシンイミド (784 mg, 4 . 4 ミリモル) 及び過酸化ベンゾイル (32 mg) の混合物を加えて、混合物を 2 時間還流する。次いで得られる黄色の溶液を室温まで冷却して、その間に分離するスクシンイミドをろ去する。ろ液を真空下に濃縮して、残渣を D C M (20 mL) で希釈する。有機溶液を 5 % の Na H C O₃ (10 mL) 、水 (10 mL) 、食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂ S O₄) して、濃縮すると、黄色の残渣が得られ、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液として、 E t O A c : 石油エーテル / 2 : 8) で精製すると、2 - [5 - エチル - 4 - プロモメチル - 3 - (4 - クロロ - ベンゾイル) - チオフェン - 2 - イル] - イソインドール - 1 , 3 - ジオンが橙色の油状物として得られる。

¹ H N M R (C D C l₃) : 1 . 3 9 (t, J = 7 . 6 H z, 3 H) 、 2 . 9 6 (q, J = 7 . 6 H z, 2 H) 、 4 . 6 6 (s, 2 H) 、 7 . 1 7 (d, J = 7 . 6 H z, 2 H) 、 7 . 6 4 (d, J = 7 . 6 H z, 2 H) 、 7 . 7 3 (m, 2 H) 、 7 . 7 6 (m, 2 H) 。

【0495】

E . 2 - { 3 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル - 5 - エチル] - チオフェン - 2 - イル } - イソインドール - 1 , 3 - ジオン

氷 / 水浴で冷却して、攪拌している、標題 D の化合物 (0 . 5 ミリモル) の無水 D M F (2 . 5 mL) 溶液に、 T E A (0 . 1 2 mL, 1 ミリモル) 、その後充当する 1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン (0 . 6 ミリモル) を加え、次いで混合物を室温で 2 時間攪拌する。減圧下で溶媒を除去し、残渣を D C M (10 mL) に溶解して、水 (5 mL) 、食塩水 (5 mL) で洗浄して、乾燥 (Na₂ S O₄) する。真空下で蒸留した後、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶出液として、 E t O A c : 石油エーテル / 1 . 5 : 8 . 5) で精製すると、2 - { 3 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル - 5 - エチル] - チオフェン - 2 - イル } - イソインドール - 1 , 3 - ジオンが白色の固体として得られる。

m . p . : 1 2 2 ~ 1 2 4 。

¹ H N M R (C D C l₃) : 1 . 2 0 (t, J = 7 . 6 H z, 3 H) 、 1 . 9 9 (m, 4 H) 、 2 . 6 8 (q, J = 7 . 6 H z, 2 H) 、 3 . 0 2 (m, 4 H) 、 3 . 2 2 (s, 2 H) 、 6 . 8 4 (d, J = 8 . 4 H z, 2 H) 、 7 . 2 1 (d, J = 8 . 4 H z, 2 H) 、 7 . 3 8 (d, J = 8 . 4 H z, 2 H) 、 7 . 5 2 (d, J = 8 . 4 H z, 2 H) 、 7 . 7 2 (m, 2 H) 、 7 . 8 4 (m, 2 H) 。

【0496】

F . { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - エチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

無水 E t O H (5 mL) 中の標題 E の化合物 (0 . 2 5 ミリモル) と 1 0 0 % のヒドラン 1 水和物 (0 . 3 ミリモル、 1 4 μ L) の懸濁液を攪拌して、 3 時間還流する。溶媒を蒸留して、残渣を D C M (10 mL) と水 (5 mL) の間で分配する。分離した有機層を食塩水 (2 mL) で洗浄して、乾燥し、次いで真空下で濃縮すると、残渣が得られる。これをカラムクロマトグラフィー (溶出液として、 E t O A c : D C M / 8 : 2) で精製すると、 { 2 - アミノ - 4 - [(4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル] - 5 - エチルチオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノンが黄色の固体として得られる。

m . p . : 1 2 3 ~ 1 2 5 。

¹ H N M R (C D C l₃) : 1 . 2 1 (t, J = 7 . 6 H z, 3 H) 、 1 . 9 8 (m, 4 H) 、 2 . 6 1 (q, J = 7 . 6 H z, 2 H) 、 2 . 8 4 (m, 4 H) 、 2 . 9 6 (s, 2 H) 、 5 . 7 7 (b s, 2 H) 、 6 . 8 2 (m, 2 H) 、 6 . 9 3 (d, J = 9

10

20

30

40

50

. 0 Hz、2 H)、7.34 (d, J = 8.6 Hz、2 H)、7.57 (d, J = 8.6 Hz、2 H)。

以下の化合物を実施例 84 に記載されているようにして製造する。

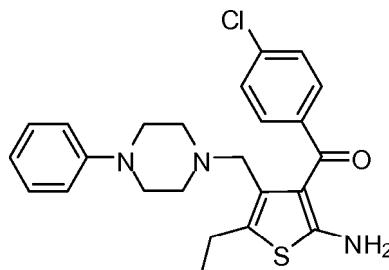
【実施例 85】

【0497】

{2-アミノ-5-エチル-4-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0498】

【化099】



10

【0499】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc：石油エーテル / 1.5 : 8.5）で精製する。

20

黄色の固体。

m.p. : 104 ~ 106.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)、1.98 (m, 4 H)、2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2 H)、2.92 (m, 4 H)、2.96 (s, 2 H)、5.78 (bs, 2 H)、6.85 (m, 3 H)、7.23 (m, 2 H)、7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)。

【実施例 86】

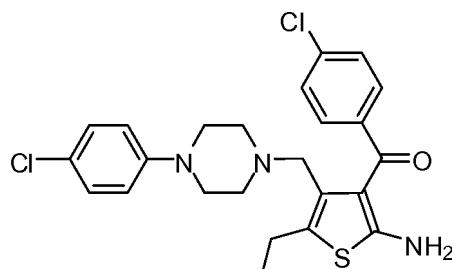
【0500】

{2-アミノ-4-[(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]-5-エチルチオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

30

【0501】

【化100】



40

【0502】

標題の化合物をカラムクロマトグラフィー（溶出液として、EtOAc：石油エーテル / 1.5 : 8.5）で精製する。

黄色の固体。

m.p. : 115 ~ 117.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)、1.97 (m, 4 H)、2.61 (q, J = 7.6 Hz, 2 H)、2.88 (m, 4 H)、2.96 (s, 2 H)、5.77 (bs, 2 H)、6.72 (d, J = 9.0 Hz, 2 H)、7.19 (d, J = 9.0 Hz, 2 H)、7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2 H)、7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2 H)。

50

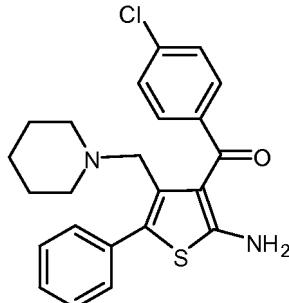
【実施例 8 7】

【0 5 0 3】

{ 2 - アミノ - 5 - フェニル - 4 - [(4 - ピペリジン - 1 - イル) メチル] チオフェン - 3 - イル } (4 - クロロフェニル) メタノン

【0 5 0 4】

【化 1 0 1】



10

【0 5 0 5】

A . 2 - [3 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - メチル - 5 - フェニルチオフェン - 2 - イル] イソインドール - 1 , 3 - ジオン

標題 A の化合物を、実施例 1 の標題 C の化合物から、Romagnoli et al. (J. Med. Chem. 2006, 49(13), 3906-3915) によって記載されている方法に従って製造する。生成物をカラムクロマトグラフィー (溶出液として、E t O A c : 石油エーテル / 1 . 5 : 8 . 5) で精製すると、2 - [3 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - メチル - 5 - フェニルチオフェン - 2 - イル] イソインドール - 1 , 3 - ジオンが褐色の固体として得られる。

20

m . p . : 2 2 3 ~ 2 2 5 。

¹ H N M R (C D C l ₃) : 2 . 2 4 (s , 3 H) , 7 . 2 4 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 7 4 (m , 5 H) , 7 . 8 0 (m , 6 H) 。

【0 5 0 6】

B . 2 - [4 - プロモメチル - 3 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - フェニルチオフェン - 2 - イル] イソインドール - 1 , 3 - ジオン

還流している、 C C l ₄ (1 0 m L) 中の標題 A の化合物 (4 5 8 m g , 1 ミリモル) の懸濁液に、 N B S (1 8 0 m g , 1 ミリモル) 及び過酸化ベンゾイル (1 4 m g , 0 . 0 6 ミリモル) を加えて、混合物を 1 時間還流する。その後、 N - プロモスクシンイミド (1 8 0 m g , 1 ミリモル) 及び過酸化ベンゾイル (1 4 m g , 0 . 0 6 ミリモル) の混合物を加えて、混合物を更に 1 時間還流する。次いで黄色の溶液を室温まで冷却して、冷却して分離したスクシンイミドをろ去してろ過ケーキを C C l ₄ (5 m L) で洗浄する。ろ液を 5 % の N a H C O ₃ 溶液 (5 m L) 、水 (5 m L) 、食塩水 (5 m L) で洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥して濃縮すると、黄色の固体が得られ、これを石油エーテル (1 0 m L) に懸濁する。混合物を 3 0 分間攪拌して固体をろ取すると、2 - [4 - プロモメチル - 3 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - フェニルチオフェン - 2 - イル] イソインドール - 1 , 3 - ジオンが得られ、これを更に精製せずに次の工程で用いる。

30

m . p . : 1 6 0 ~ 1 6 1 。

¹ H N M R (C D C l ₃) : 4 . 7 3 (s , 2 H) , 7 . 2 1 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 4 8 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 6 8 (m , 8 H) 。

40

【0 5 0 7】

C . 2 - [3 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - フェニル - 4 - ((ピペリジン - 1 - イル) メチル) チオフェン - 2 - イル] イソインドール - 1 , 3 - ジオン

標題 B の化合物 (2 6 5 m g , 0 . 5 ミリモル) の無水 D M F (5 m L) 溶液に攪拌しながら、 K ₂ C O ₃ (7 0 m g , 0 . 5 ミリモル) を加える。混合物を氷 / 水浴で冷却し、次いでピペリジン (4 当量、 2 ミリモル) を加える。混合物を室温で 2 時間攪拌する。

50

その後、溶媒を減圧下で除去して、EtOAc (15 mL) 及び水 (5 mL) の混合物に溶解する。有機層を食塩水 (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して、真空下で濃縮すると褐色の残渣が得られる。これをカラムクロマトグラフィー (溶出液として、EtOAc : 石油エーテル / 1.5 : 8.5) で精製すると、2-[3-(4-クロロベンジル)-5-フェニル-4-[(ピペリジン-1-イル)メチル]チオフェン-2-イル]イソインドール-1,3-ジオンが黄色の固体として得られる。

m.p. : 187 ~ 189.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.25 (m, 6H)、1.65 (m, 4H)、2.98 (s, 2H)、7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.53 (m, 3H)、7.73 (m, 8H).

10

【0508】

D. {2-アミノ-5-フェニル-4-[(4-ピペリジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

無水エタノール (10 mL) 中の、標題Cの化合物 (0.5ミリモル) 及び100%ピドラジン1水和物 (1.2当量、29 μL、0.6ミリモル) の懸濁液を攪拌しながら、1時間還流する。その後、溶媒を蒸留して、残渣をEtOAc (10 mL) と水 (5 mL) の間で分配する。分離した有機層を食塩水 (2 mL) で洗浄し、乾燥して、真空下で濃縮すると、残渣が得られる。これをカラムクロマトグラフィー (溶出液として、EtOAc : 石油エーテル / 4 : 6) で精製すると、{2-アミノ-5-フェニル-4-[(4-ピペリジン-1-イル)メチル]チオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノンが黄色の固体として得られる。

m.p. : 185 ~ 187.

¹H NMR (CDCl₃) : 1.24 (m, 6H)、1.66 (m, 4H)、2.99 (s, 2H)、5.69 (br s, 2H)、7.33 (m, 7H)、7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

20

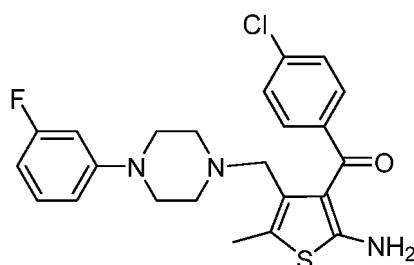
【実施例88】

【0509】

{2-アミノ-4-[(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-5-メチルチオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

【0510】

【化102】



【0511】

A. (2-アミノ-4,5-ジメチルチオフェン-3-イル) (4-クロロフェニル)メタノン

機械的攪拌機及び温度計を装備した12 Lの三つ口丸底フラスコに、3-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロパンニトリル (800 g、4.46モル)、無水EtOH (4 L)、硫黄 (321 g、4.46モル) 及びエチルメチルケトン (321 g、4.46モル)を入れる。モルホリン (388 g、4.46モル)を加えると、反応混合物の粘度が高くなり、温度が18から30に上昇する。反応混合物を常温で1時間攪拌し、1晩加熱還流し、次いで常温まで冷却して、真空下で濃縮する。残渣を、500 gの反応から得られる粗生成物の先のバッチと一緒にする。一緒にした残渣をEtOAc (12 L)に溶解し、水 (6 L)、10%のNaHSO₄ (3 L) 及び食塩水 (2 L) で洗浄し、無

30

40

50

水 NaSO_4 で乾燥して、セライトでろ過する。ろ液を真空中で濃縮すると、粘着性の固体が得られる。この固体をろ取し、ヘキサンで洗浄して、風乾すると、(2-アミノ-4,5-ジメチルチオフェン-3-イル)(4-クロロフェニル)メタノン(680g)が黄褐色の固体として得られる。

【0512】

B. 2-[3-(4-クロロベンゾイル)-4,5-ジメチルチオフェン-2-イル]イソインドリン-1,3-ジオン

機械的攪拌機及び温度計を装備した12Lの三つ口丸底フラスコに、標題Aの化合物(800g、3.01モル)、酢酸(6L)及び無水フタル酸(535g、3.62モル)を入れる。反応混合物を1晩還流下に攪拌し、次いで室温まで放置して、真空中で濃縮する。メチル-t-ブチルエーテル(MTBE、2L)を残渣に加えて、得られるスラリーをろ過する。固体をMTBE(500mL)及びヘキサン(1L)で洗浄し、次いで風乾すると、2-[3-(4-クロロベンゾイル)-4,5-ジメチルチオフェン-2-イル]イソインドリン-1,3-ジオン(1050g)が黄褐色の固体として得られる。¹H NMRスペクトルはこの構造と一致している。

10

【0513】

C. 2-[4-(プロモメチル)-3-(4-クロロベンゾイル)-5-メチルチオフェン-2-イル]イソインドリン-1,3-ジオン

機械的攪拌機及び温度計を装備した3Lの三つ口丸底フラスコに、標題Bの化合物(150g、0.38モル)、N-プロモスクシンイミド(67g、0.38モル)、及びアセトニトリル(1.5L)を入れる。反応混合物を2時間還流下に攪拌し、次いで更にN-プロモスクシンイミド(67g、0.38モル)で処理する。加熱還流を更に2時間続け、反応混合物を室温まで放置して、真空中で濃縮する。残渣をDCM(600mL)に溶解して、水(200mL)、飽和 NaHCO_3 (200mL)、水(200mL)、及び食塩水(200mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、ろ過して、真空中で濃縮する。暗褐色の固体をクロマトグラフィー(溶出液として、DCM)で精製すると黄褐色の固体が得られる。これをジエチルエーテル(Et_2O 、300mL)中でスラリーにし、次いでろ過して乾燥すると、2-[4-(プロモメチル)-3-(4-クロロベンゾイル)-5-メチルチオフェン-2-イル]イソインドリン-1,3-ジオン(86g)がオフホワイトの固体として得られる。¹H NMRスペクトルはこの構造と一致している。

20

【0514】

D. 2-[3-(4-クロロベンゾイル)-4-((4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5-メチルチオフェン-2-イル]イソインドリン-1,3-ジオン

機械的攪拌機を装備した2Lの丸底フラスコに、標題Cの化合物(80.7g、0.17モル)、 CHCl_3 (1.2L)、及びトリエチルアミン(3当量)を入れる。混合物を氷/水浴で~5まで冷却し、次いで充当する4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン(0.9当量)を加える。反応混合物を0で5分、次いで常温で1時間攪拌する。反応混合物を水(500mL)、飽和 NaHCO_3 (500mL)、及び食塩水(500mL)で洗浄し、次いで無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して、真空中で半量まで濃縮する。粗製物質をクロマトグラフィー(EtOAc の2%DCM溶液)で精製した。溶出液を真空中で濃縮して、次いで Et_2O (300mL)中でスラリーにし、ろ過して乾燥すると、2-[3-(4-クロロベンゾイル)-4-((4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5-メチルチオフェン-2-イル]イソインドリン-1,3-ジオン(40g)がオフホワイトの固体として得られる。

40

【0515】

E. {2-アミノ-4-[(4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]-5-メチルチオフェン-3-イル} (4-クロロフェニル)メタノン

2Lの丸底フラスコに標題Dの化合物(40g、0.07モル)、トルエン(0.2M)、及び EtO (0.2M)を入れる。ヒドラジン水和物(1.5当量、64%ヒドラ

50

ジン)を1度に加えて、混合物を加熱還流する。還流温度に到達すると、反応混合物は透明な黄色溶液になって、加熱を続けると沈殿物が形成される。反応をTLCで観察して、反応が完了したら(通常、~5時間)、反応混合物を常温まで放置して、濃縮する。残渣をEt₂O(600mL)に溶解し、水(150mL)、飽和NaHCO₃(150mL)、及び食塩水(150mL)で洗浄し、次いで乾燥(Na₂SO₄)する。溶媒を真空下で除去して、得られる黄色の固体をエタノール(80mL)中で攪拌し、次いでろ過して乾燥すると、{2-アミノ-4-[4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル]-5-メチルチオフェン-3-イル}(4-クロロフェニル)メタノン(2.4g)が黄色の固体として得られる。

m.p. : 140~141°.

ESI-MS : 444 (M+H)⁺.

元素分析：

計算値：C 62.22%、H 5.22%、N 9.46%

実測値：C 62.21%、H 5.27%、N 9.48%

¹H NMR(200MHz, CDCl₃) : 7.54(d, J=8.4Hz, 2H)、7.37(d, J=8.4Hz)、7.09~7.21(m, 1H)、6.46~6.59(m, 3H)、5.82(s, 2H)、2.89~2.95(m, 6H)、2.22(m, 3H)、1.95~1.99(m, 4H)。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 07/84490

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/497 (2008.01)
USPC - 514/253.09

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)
USPC - 514/253.09

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 514/252.13; 514/254.01; 514/254.04; 544/364; 544/367; 544/372; 544/379

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
USPTO-WEST(PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB), Google scholar: 2-aminothiophene, composition, treat, pain, (4-chlorophenyl)methanone, thiophen, amino, adenosine receptor, cardiac, thiophen-3-yl, piperidin-1-yl, 4-phenylpiperazin, A1 adenosine receptor, X-ray crystal structure

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,939,432 A (BARALDI) 17 August 1999 (17.08.1999); Abstract; col 1, ln 9-53; col 2, ln 1 - col 3, ln 17; col 3, ln 40-53; col 3, ln 64 - col 4, ln 10; col 8, ln 41 - col 9, ln 6; col 10, ln 20 - col 11, ln 31; Claim 3	1-48 and 51
Y	US 5,332,732 A (SCOTT et al.) 26 July 1994 (26.07.1994); col 2, ln 12-22; col 3, ln 16-43	1-48 and 51
Y	US 5,750,728 A (WAGNER et al.) 12 May 1998 (12.05.1998), col 1, ln 1 - col 2, ln 14; col 11, ln 1-20	1-48 and 51
Y	GUTIERREZ-DE-TERAN et al. Novel approaches for modeling of the A1 adenosine receptor and its agonist binding site. Proteins Mar 2004; 54(4):705-15, Abstract; pg 711 and 713 - 714	1-48 and 51

Further documents are listed in the continuation of Box C.

• 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 application or patent 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 27 February 2008 (27.02.2008)	Date of mailing of the international search report 23 APR 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 07/84490
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet).		
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: 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: 3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 49 and 50 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 		
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> 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.: 		
Remark on Protest <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees. 		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/26 (2006.01)	A 6 1 P 25/26	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 409/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)	C 0 7 D 409/06	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
C 0 7 D 487/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	C 0 7 D 487/10	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 7
	C 0 7 D 487/08	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アラン アール モーマン

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27707 ダラム スキップウィズ・コート 3

(72)発明者 ロメオ ロマニヨーリ

イタリア国 フェラーラ イ-44100 ヴィア・デル・トゥルコ 14 ヴィア・カッソーリ
ナンバー 55 イント 12

F ターム(参考) 4C023 GA01

4C050	AA01	AA03	AA04	AA07	BB04	BB07	CC04	CC17	EE01	EE02
FF01	FF02	GG01	HH03							
4C063	AA01	BB03	BB09	CC92	DD10	DD12	DD29	DD36	DD81	EE01
4C086	AA01	AA02	AA03	BB02	BC21	BC50	BC54	CB03	CB22	GA02
GA04	GA07	GA08	GA09	MA01	MA04	NA14	ZA02	ZA05	ZA06	
ZA08	ZA12	ZA36	ZA40	ZC41						