

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成23年1月6日(2011.1.6)

【公表番号】特表2010-509402(P2010-509402A)

【公表日】平成22年3月25日(2010.3.25)

【年通号数】公開・登録公報2010-012

【出願番号】特願2009-537305(P2009-537305)

【国際特許分類】

C 07 D 333/36	(2006.01)
C 07 D 491/113	(2006.01)
A 61 K 31/438	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 25/04	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 25/08	(2006.01)
A 61 P 25/22	(2006.01)
A 61 P 25/26	(2006.01)
A 61 P 9/10	(2006.01)
A 61 P 9/06	(2006.01)
A 61 K 31/496	(2006.01)
C 07 D 409/12	(2006.01)
A 61 K 31/4436	(2006.01)
A 61 K 31/506	(2006.01)
A 61 K 31/381	(2006.01)
C 07 D 409/06	(2006.01)
A 61 K 31/4535	(2006.01)
A 61 K 31/551	(2006.01)
C 07 D 487/10	(2006.01)
A 61 K 31/407	(2006.01)
C 07 D 487/04	(2006.01)
C 07 D 487/08	(2006.01)

【F I】

C 07 D 333/36	
C 07 D 491/113	C S P
A 61 K 31/438	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 25/04	
A 61 P 9/00	
A 61 P 25/28	
A 61 P 25/08	
A 61 P 25/22	
A 61 P 25/26	
A 61 P 9/10	
A 61 P 9/10	1 0 3
A 61 P 9/06	
A 61 K 31/496	
C 07 D 409/12	
A 61 K 31/4436	

A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/381
C 0 7 D 409/06
A 6 1 K 31/4535
A 6 1 K 31/551
C 0 7 D 487/10
A 6 1 K 31/407
C 0 7 D 487/04 1 3 7
C 0 7 D 487/08

【手続補正書】

【提出日】平成22年11月11日(2010.11.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

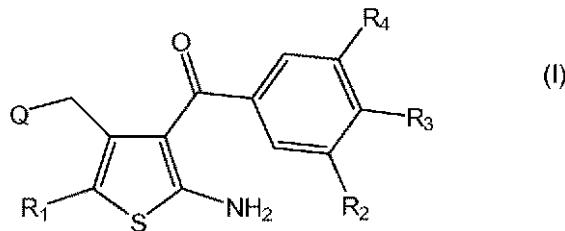
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化103】

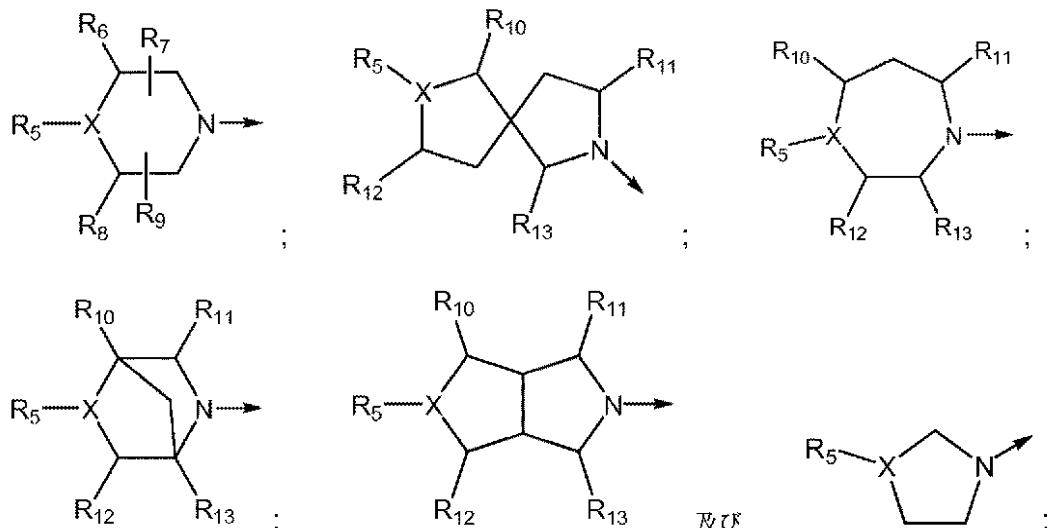


[式中の、R₁は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、又は置換シクロアルキルであり；

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；

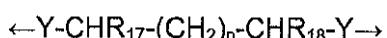
Xは、N又はC-Hであるか、又は

Xは、C-NR₁₄R₁₅（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）であるか、又は

Xは、C-R₁₆（ここにおいて、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5~7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；

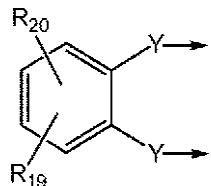
R₁₇及びR₁₈は、互いに独立して、水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、又は置換アリールであり；

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】



(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。

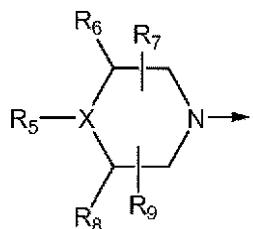
【請求項2】

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。

【請求項3】

Qが、

【化107】



(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；

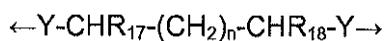
Xは、N又はC-Hであるか、又は

Xは、C-NR₁₄R₁₅(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)であるか、又は

Xは、C-R₁₆(ここにおいて、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5~7員のスピロシクロ環を形成する式：

【化108】



(式中の、Yは酸素又は硫黄であり；

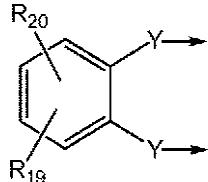
R₁₇及びR₁₈は、互いに独立して、水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆置換ア

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109】



(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、請求項1又は2に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

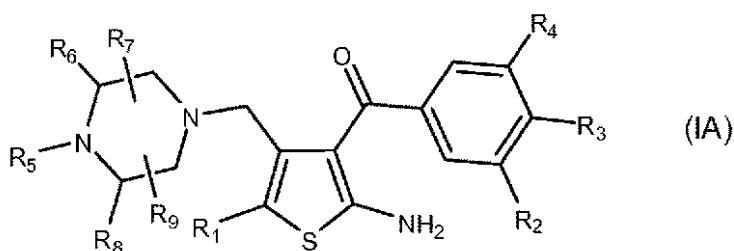
【請求項4】

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(IA)：

【化110】



(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；

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、アシリル、又は置換アシリルであり；

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、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)：

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】

R₁が水素又はC₁-C₃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7】

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、請求項5又は6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 ~ 7 の何れか一項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。

【請求項 10】

R_2 及び R_3 が水素である、請求項 5 ~ 7 の何れか一項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。

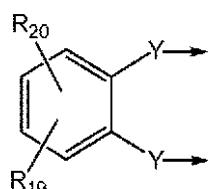
【請求項 12】

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 ~ 11 の何れか一項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】

X が $C - R_{16}$ であって、結合した R_{16} 及び R_5 が、 R_{16} 及び R_5 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】



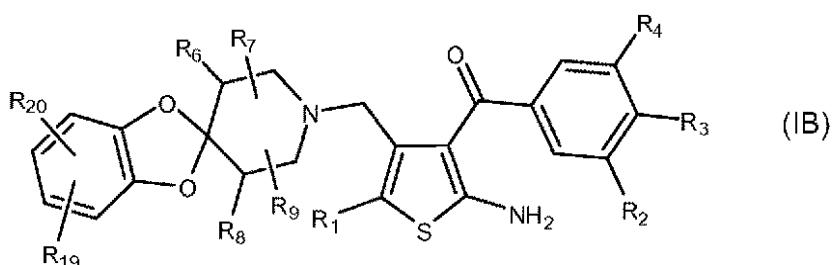
(式中の、Y は酸素であり；

R_{19} 及び R_{20} 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、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 置換アルキル又は C_1 - C_6 アルコキシである)：の 2 倍の基である、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 14】

式 (I B) :

【化 112】



(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、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アルコキシ、又は置換アルコキシであり；

R_6 、 R_7 、 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 置換アルキルであり；

R_{19} 及び R_{20} 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、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 置換アルキル、又は C_1 - C_6 アルコキシである)：の、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_1 が水素又は C_1 - C_3 アルキルである、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】

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14 又は 15 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

R₂ 及び R₄ が水素である、請求項14 ~ 16 の何れか一項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】

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】

R₂ 及び R₃ が水素である、請求項14 ~ 16 の何れか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R₄ 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19 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】

R₆、R₇、R₈ 及び R₉ が水素である、請求項14 ~ 20 の何れか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

{ 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 ;
{ 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 ;
 { 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 ;
 { 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 - (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 ;
 { 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

, 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 ;

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 2 3】

{ 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 ;

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 2 4】

請求項 1 ~ 2 3 の何れか一項に記載の化合物を含有する、医薬組成物。

【請求項 2 5】

A 1 アデノシン受容体が介在する疾患を治療するための、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

A 1 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からなる群より選ばれる、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

疼痛が神経障害性疼痛である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

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 2 6 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 1 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 1 4】

ヒト組み換え A 1 、 A 2 A 及び A 3 アデノシン受容体でトランスフェクトした C H O 細胞からの膜調製物

h C H O - A 1 、 h C H O - A 2 A 及び h C H O - A 3 の細胞クローンを粘性培養して、 10 % のウシ胎仔血清、ペニシリソ (1 0 0 U / m L) 、ストレプトマイシン (1 0 0 μ g / m L) 、 L - グルタミン (2 m M) 、ゲネチシン (G 4 1 8 ; 0 . 2 m g / m L) を含有する、栄養混合物 F 1 2 を含むダルベッコ改変イーグル培地で、 5 % C O 2 / 9 5 % 空気中、 3 7 ° C で保持した (Klots et al. , Naunyn-Schmied. Arch Pharm. 1988, 357, 1-9) 。細胞を 1 : 5 ~ 1 : 1 0 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 P B S で洗浄して、氷冷低張緩衝液 (5 m M のトリス塩酸、 2 m M の E D T A 、 p H 7 . 4) 中で T 7 5 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 , 0 0 0 × g で 1 0 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 50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4) に、A_{2A} アデノシン受容体については 50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4, 10 mM の MgCl₂) に、A₃ アデノシン受容体については 50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4, 10 mM の MgCl₂, 1 mM の EDTA) に再懸濁して、3 U I / 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。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0220

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0220】

C H O 細胞における cAMP 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 cAMP 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 (CPA, 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を刺激するために、ロリプラムは cAMP 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 CPA 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。細胞の酸性化抽出液 cAMP 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 (PD81, 723) の作用を、それぞれ実験で評価する。cAMP 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 cAMP 含量の値のパーセントとして示す。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0509

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0509】

{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