

【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 0 7 D 333/36 (2006.01)

C 0 7 D 491/113 (2006.01)

A 6 1 K 31/438 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/26 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/4436 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

C 0 7 D 409/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/4535 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

C 0 7 D 487/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/407 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/08 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 333/36

C 0 7 D 491/113 C S P

A 6 1 K 31/438

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/26

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10 1 0 3

A 6 1 P 9/06

A 6 1 K 31/496

C 0 7 D 409/12

A 6 1 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

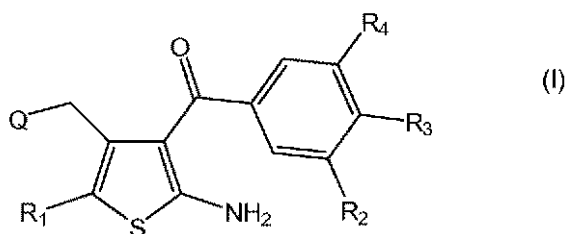
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1 0 3】

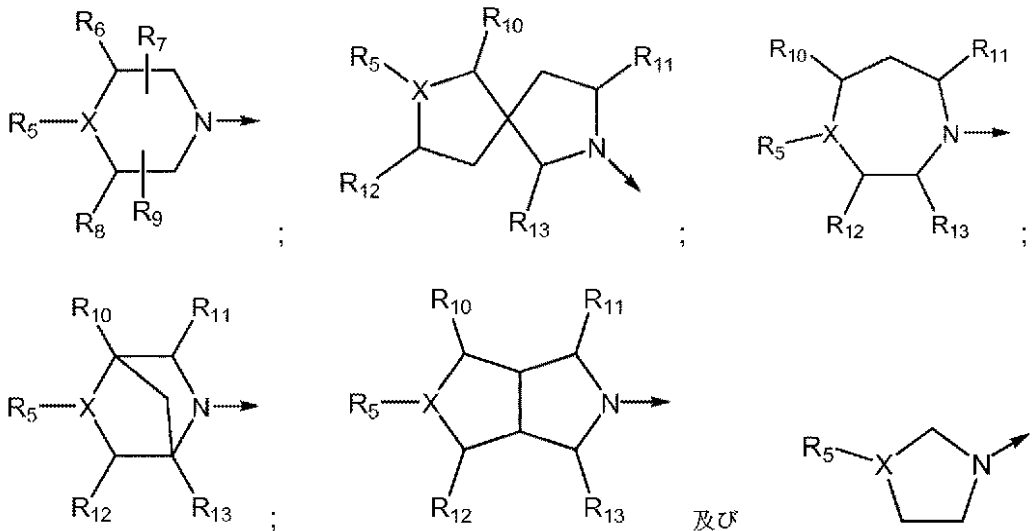


〔式中の、 R_1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、又は置換シクロアルキルであり；

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；

Q は、

【化 1 0 4】



(式中の、 R_5 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；

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 、 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 $C_1 - C_3$ 置換アルキルであり；

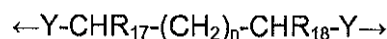
X は、 N 又は $C - H$ であるか、又は

X は、 $C - NR_{14}R_{15}$ (ここにおいて、 R_{14} 及び R_{15} は、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ 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、 $C - R_{16}$ (ここにおいて、 R_{16} 及び R_5 は結合してカルボニル酸素である) であるか、又は

X は、 $C - R_{16}$ (ここにおいて、結合した R_{16} 及び R_5 は、 R_{16} 及び R_5 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 5】



(式中の、 Y は酸素又は硫黄であり；

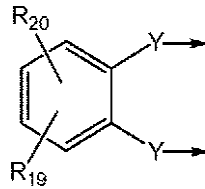
R_{17} 及び R_{18} は、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ 置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、又は置換アリールであり；

n は、0、又は 1 若しくは 2 の整数である)

の 2 価の基である) であるか、又は

X は、 $C - R_{16}$ (ここにおいて、結合した R_{16} 及び R_5 は、 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 1 0 6】



(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。

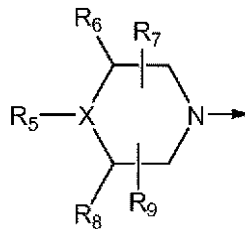
【請求項 2】

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 1 0 7】



(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；

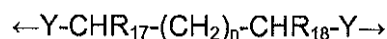
X は、N 又は C - H であるか、又は

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 1 0 8】



(式中の、Y は酸素又は硫黄であり；

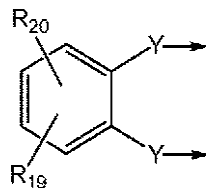
R₁₇ 及び R₁₈ は、互いに独立して、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ 置換ア

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、 $C - R_{16}$ （ここにおいて、結合した R_{16} 及び R_5 は、 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109】



（式中の、 Y は酸素又は硫黄であり；

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。

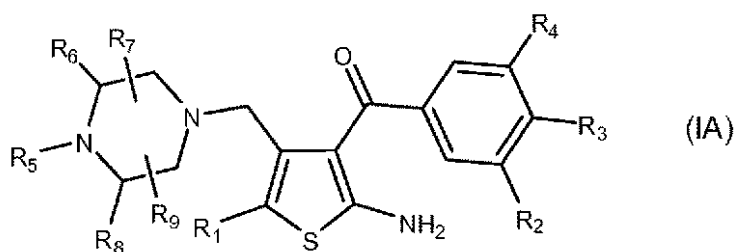
【請求項4】

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、 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_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。

【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。

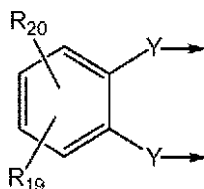
【請求項 12】

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】



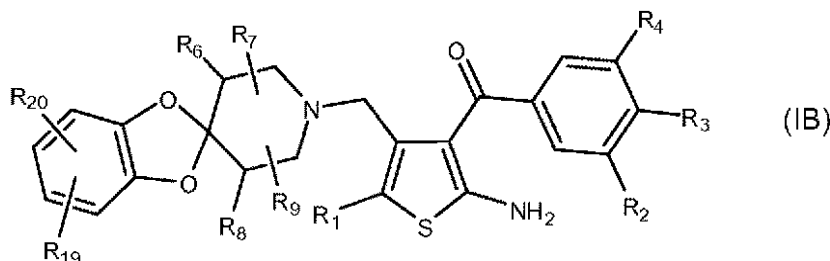
(式中の、Y は酸素であり；

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 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 14】

式 (IB)：

【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

- イル]メチル}チオフエン-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]チオフエン-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]チオフエン-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]チオフエン-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]チオフエン-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]チオフエン-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]チオフエン-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]チオフエン-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]チオフエン-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]チオフエン-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]チオフエン-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]チオフエン-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]チオフエン-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]チオフエン-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]チオフエン-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]チオフエン-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]チオフエン-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]チオフエン-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]-ジオキサール-2,4'-ピペリジン]-1'-イルメチル)チオフエン-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]-ジオキサール-2,4'-ピペリジン]-1'-イルメチル)チオフエン-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]-ジオキサール-2,4'-ピペリジン]-1'-イルメチル)チオフエン-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]-ジオキサール-2,4'-ピペリジン]-1'-イルメチル)チオフエン-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]-ジオキサール-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 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て、10% のウシ胎仔血清、ペニシリン (100 U / mL)、ストレプトマイシン (100 µg / mL)、L - グルタミン (2 mM)、ゲネチシン (G418 ; 0.2 mg / 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 °C で保持した (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 (5 mM のトリス塩酸、2 mM の EDTA、pH 7.4) 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 $100,000 \times g$ で 30 分間遠心分離する。膜ペレットを、 A_1 アデノシン受容体については 50 mM トリス塩酸緩衝液 ($\text{pH } 7.4$) に、 A_2 アデノシン受容体については 50 mM トリス塩酸緩衝液 ($\text{pH } 7.4$ 、 10 mM の MgCl_2) に、 A_3 アデノシン受容体については 50 mM トリス塩酸緩衝液 ($\text{pH } 7.4$ 、 10 mM の MgCl_2 、 1 mM の EDTA) に再懸濁して、 3 UI/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 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 $10 \mu\text{M}$) の試験化合物が hCHO-A_1 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 ウェ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 ($1 \mu\text{M}$)、ロリプラム ($20 \mu\text{M}$)、 N^6 -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ルシクラーゼの活性を刺激するために、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 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 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。 hCHO-A_1 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。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。

【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