

(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2013-518110

(P2013-518110A)

(43) 公表日 平成25年5月20日(2013.5.20)

(51) Int.Cl.

A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)

F 1

A 6 1 K 31/421
A 6 1 K 31/4965
A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/4245

テーマコード(参考)

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 215 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2012-551232 (P2012-551232)

(86) (22) 出願日

平成23年1月25日 (2011.1.25)

(85) 翻訳文提出日

平成24年9月20日 (2012.9.20)

(86) 国際出願番号

PCT/US2011/022412

(87) 国際公開番号

W02011/094209

(87) 国際公開日

平成23年8月4日 (2011.8.4)

(31) 優先権主張番号

61/299,087

(32) 優先日

平成22年1月28日 (2010.1.28)

(33) 優先権主張国

米国(US)

(71) 出願人

390023526
メルク・シャープ・エンド・ドーム・コー
ボレイション
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
7065-0907、ローウェイ、イース
ト・リンカーン・アベニュー・126

(74) 代理人

100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74) 代理人

100114188

弁理士 小野 誠

(74) 代理人

100119253

弁理士 金山 賢教

(74) 代理人

100124855

弁理士 坪倉 道明

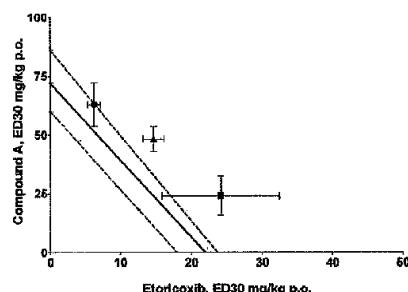
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】疼痛および他の適応症の治療用の医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、選択されたイミダゾールまたはオキサゾールFAAH阻害剤および第二の活性剤を含む、FAAH阻害剤および第二の活性化を含むFAAH媒介病、障害または疾患の治療で有用な組成物に向けられる。該組成物は、骨関節炎、慢性関節リウマチ、糖尿病性神経障害、ヘルペス後神経痛、骨格筋疼痛、および線維筋痛症、ならびに急性疼痛、片頭痛、睡眠障害、アルツハイマー病およびパーキンソン病を含めた広い範囲の病気、障害または疾患の治療で有用であろう。もう1つの局面において、本明細書中に開示された発明は、神経因性疼痛および侵害受容性疼痛の治療で有用な組成物に向けられ、該組成物はエトリコキシブを含む。

Figure 1

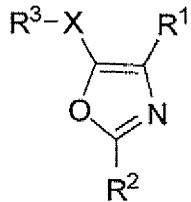


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

[式中、

X は S または SO であり；

n は 0、1 または 2 であり；

R¹ は：

(1) アリール、および

(2) H E T¹よりなる群から選択され、ここに、R¹ は置換基 R⁴ および R⁵ でモノまたはジ置換されていてもよく；およびここに、R⁴ および R⁵ は、独立して：

(a) ハロ、
 (b) - C N、
 (c) モノ、ジまたはトリ - ハロ C₁ - C₄ アルキル、
 (d) モノ、ジまたはトリ - ハロ O C₁ - C₄ アルキル、
 (e) ヒドロキシリル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい - O C₁ - C₄ アルキル、

(f) ヒドロキシ、ハロまたは CN で置換されていてもよい - C₁ - C₂ アルキル - C₃ - C₆ シクロアルキル、

(g) - S (O)_n C₁ - C₄ アルキル、
 (h) - S (O)_n N R⁶ R⁷、
 (i) - C (O) - NH - N R⁸ R⁹、
 (j) - C (O) - OH、
 (k) ハロまたはヒドロキシで置換されていてもよい - C (O) - OC₁ - C₄ アルキル、

(l) - C (O) - N R¹ R² R³ R⁴、
 (m) ハロでモノ、ジまたはトリ置換されていてもよい - C (O) - C₁ - C₄ アルキル、

(o) - C (N R¹ R²) - N R¹ R³ R⁴、
 (p) H E T⁴、
 (q) アリール、
 (r) - C (O) - NH - NH - C (O) H、
 (s) - CH₂ - C (O) - O - C₁ - C₄ アルキル、ここに、CH₂ は C₁ - C₄ アルキルまたは OH で置換されていてもよく、
 (t) - CH₂ - C (O) N R¹ R⁵ R⁶、ここに、CH₂ は C₁ - C₄ アルキルまたは OH で置換されていてもよく、および
 (u) - N R¹ R⁷ R⁸

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (p) および (q) は、各々、

10

20

30

40

50

- (1) ハロ、
- (2) - CN、
- (3) - OH、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C₁~₄アルキル、
- (5) - CF₃、
- (6) ヒドロキシリルまたはハロで置換されていてもよい - OC₁~₄アルキル、
- (7) - C(O)OH、および
- (8) - C(O)O - C₁~₃アルキル、
- (9) - C(O) - NR¹₉ R²₀、
- (10) - NH₂、
- (11) オキソ、
- (12) = S

10

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

但し、選択 (q) での置換基はオキソまたは = S 以外であり、

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹ および R²⁰ は、各々、独立して、H または C₁~₄アルキルから選択され、あるいは

R⁶ および R⁷、または R⁸ および R⁹、または R¹⁰ および R¹¹、または R¹³ および R¹⁴、または R¹⁵ および R¹⁶、または R¹⁷ および R¹⁸、または R¹⁹ および R²⁰ は一緒に連結して、それらが結合している窒素と一緒に環を形成し、4ないし7の原子の5員の複素環が形成され、該環はN、O および S から選択される1、2、3または4のヘテロ原子を含有し、該環は、ハロ、ヒドロキシリル、オキソ、C₁~₄アルキル、ヒドロキシ C₁~₄アルキル、ハロ C₁~₄アルキル、- C(O) - C₁~₄アルキルおよび - S(O)_n C₁~₄アルキルから独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R² は：

- (1) アリール、
- (2) HET³、
- (3) - CH₂-アリール、
- (4) - CH₂-HET³、
- (5) - C₁~₆アルキル、および
- (6) - C₃~₆シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、R² は、

- (a) ハロ、
- (b) - CN、
- (c) - OH、
- (d) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C₁~₄アルキル、
- (e) - CF₃、
- (f) ヒドロキシリルまたはハロで置換されていてもよい - OC₁~₄アルキル、
- (g) - C(O)O - C₁~₃アルキル、および
- (h) ハロ、C₁~₄アルキルまたは - OC₁~₄アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R³ は：

- (1) アリール、
- (2) HET⁵、および
- (3) C₃~₆シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、R³ は、

40

50

- (a) ヒドロキシ、
- (b) ハロ、
- (c) -C₃-₆シクロアルキル、
- (d) -OC₃-₅シクロアルキル、
- (e) -C₁-₄アルキル、
- (f) -OC₁-₄アルキル、
- (g) -C(O)CH₃、
- (h) モノ、ジまたはトリ-ハロC₁-₄アルキル、
- (i) モノ、ジまたはトリ-ハロ-OC₁-₄アルキル、および
- (j) -S(O)_n-C₁-₄アルキル

10

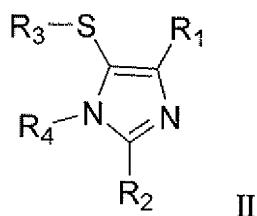
よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

ここに、アリールは単環または二環芳香族環系としてのものであり；およびHET¹、HET³、HET⁴およびHET⁵は、各々、独立して、5ないし10員の芳香族、部分的芳香族または非芳香族単環または二環、またはそのN-オキサイドであり、それはO、SおよびNから選択される1ないし4のヘテロ原子を含有し、および1ないし2のオキソ基で置換されていてもよい】

のFAAH阻害性化合物、またはその医薬上許容される塩、

または式II：

【化2】



20

[式中、

n = 0、1または2であり、

R₁は：

- (1) フェニル、および
- (2) HET₁

30

よりなる群から選択され、

ここに、選択(1)および(2)は、

【化3】



で置換されており、

ここに、R₅は：

- (a) ハロ、
- (b) -CN、
- (c) ハロC₁-₄アルキル、
- (d) ヒドロキシ、ハロまたはアミノで置換されていてよい-O-C₁-₄アルキル、
- (e) ヒドロキシリル、CN、-CH₂F₂および-CF₃から選択される1または2の置換基で置換されていてよい-C₁-₄アルキル、

40

(f) ヒドロキシ、ハロまたはCNで置換されていてよい-C₁-₂アルキル-C₃-₆シクロアルキル、

- (g) -S(O)_nC₁-₄アルキル、
- (h) -S(O)_nNR₆R₇、
- (i) -C(O)-OH、

50

(j) ハロまたはヒドロキシで置換されていてもよい - C (O) - O C_{1 - 4} アルキル、

(k) - C (O) - N R_{1 0} R_{1 1}、

(l) ハロでモノ、ジまたはトリ置換されていてもよい - C (O) - C_{1 - 4} アルキル、

(m) H E T₂、

(n) アリール、

(o) - C H₂ - C (O) - O - C_{1 - 4} アルキルであるが、C H₂ は C_{1 - 4} アルキルまたは O H で置換されていてもよく、

(t) - C H₂ - C (O) N R^{1 5} R^{1 6} であるが、C H₂ は C_{1 - 4} アルキルまたは O H で置換されていてもよく、および 10

(u) - N R_{1 7} R_{1 8}

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (m) および (m) は、各々、

(1) ハロ、

(2) - C N、

(3) - O H、

(4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C_{1 - 4} アルキル、

(5) - C F₃、

(6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい - O C_{1 - 4} アルキル、

(7) - C (O) O H、

(8) - C (O) - N R_{1 9} R_{2 0}、

(9) - N H₂、

(10) オキソ、

(11) = S

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R₆、R₇、R_{1 0}、R_{1 1}、R_{1 5}、R_{1 6}、R_{1 7}、R_{1 8}、R_{1 9} および R_{2 0} は、各々、独立して、H および C_{1 - 4} アルキルから選択され、ここに、C_{1 - 4} アルキルはハロでモノ、ジ、またはトリ置換されていてもよく、あるいは

R₆ および R₇、または R_{1 0} および R_{1 1}、または R_{1 5} および R_{1 6}、または R_{1 7} および R_{1 8}、または R_{1 9} および R_{2 0} は、それらが結合している原子と一緒にになって、4ないし7の原子の5員の複素環が形成されるように一緒に連結され、該環はN、O および S から選択される1、2、3または4のヘテロ原子を含有し、該環はハロ、ヒドロキシル、オキソ、C_{1 - 4} アルキル、ヒドロキシ C_{1 - 4} アルキル、ハロ C_{1 - 4} アルキル、- C (O) - C_{1 - 4} アルキルおよび - S (O)_n C_{1 - 4} アルキルから独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R₂ は：

(1) 水素、

(2) アリール、

(3) H E T₃、

(4) - C H₂ - アリール、

(5) - C H₂ - H E T₃、

(6) - C_{1 - 6} アルキル、および

(7) - C_{3 - 6} シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (2)、(3)、(4)、(5)、(6) および (7) は、

(a) ハロ、

(b) - C N、

(c) - O H、

(d) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C_{1 - 4} アルキル 50

- (e) - C F₃、
 (f) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい - O C₁ -₄ アルキル、
 (g) - C (O) O - C₁ -₃ アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R₃ は：

- (1) アリール、
 (2) H E T₄、および
 (3) C₃ -₆ シクロアルキル

よりなる群から選択され、

10

ここに、選択 (1) 、(2) および (3) は、各々、

- (a) ヒドロキシ、
 (b) ハロ、
 (c) - C₃ -₆ シクロアルキル、
 (d) - O C₃ - 5 シクロアルキル、
 (e) - C₁ -₄ アルキル、
 (f) - O C₁ -₄ アルキル、
 (g) - C (O) C H₃、
 (h) モノ、ジまたはトリ - ハロ - C₁ -₄ アルキル、
 (i) モノ、ジまたはトリ - ハロ - O C₁ -₄ アルキル、および
 (j) - S (O)_n - C₁ -₄ アルキル

20

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；および

R₄ は：

- (1) - C₁ -₄ アルキル、
 (2) - ハロ C₁ -₄ アルキル、
 (3) H

よりなる群から選択され；および

30

H E T₁、H E T₂、H E T₃ および H E T₄ は、各々、独立して、O、S および N から選択される 1 ないし 4 のヘテロ原子を含有し、かつ 1 ないし 2 のオキソ基で置換されていてもよい、5 ないし 10 員の芳香族、部分的芳香族または非芳香族の単環または二環である。

本局面内には、

R₁ が：

- (1) フェニル、
 (2) ピリジニル、
 (3) ピリダジニル、
 (4) ピリミジニル、
 (5) ピラジニル、
 (6) チアゾリル、
 (7) チエニル、
 (8) ピロリル、および
 (9) オキサゾリル

40

よりなる群から選択され、

ここに、(1) ないし (9) の選択は

【化 4】



で置換されており、

ここに、R₅ は、

50

- (b) - C N、
- (c) ハロ C₁₋₄ アルキル、
- (d) ヒドロキシル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい - O - C₁₋₄ アルキル、
- (e) ヒドロキシルまたは CN で置換されていてもよい - C₁₋₄ アルキル、
- (f) ヒドロキシで置換されていてもよい - C₁₋₂ アルキル - C₃₋₆ シクロアルキル、
- (g) - S (O)_n C₁₋₄ アルキル、ここに、n は 1 または 2 であり、
- (h) - S (O)₂ N R₆ R₇、
- (i) - C (O) - N R₁₀ R₁₁、
- (j) H E T₂、
- (k) アリール

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (k) および (l) は、各々、

- (1) ハロ、
- (2) - C N、
- (3) - OH、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C₁₋₄ アルキル、
- (5) - C F₃、
- (6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい - O C₁₋₄ アルキル、
- (7) - C (O) OH、
- (8) - C (O) O - C₁₋₃ アルキル、および
- (9) - C (O) - N R₁₉ R₂₀

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R₆、R₇、R₁₀、R₁₁、R₁₉ および R₂₀ は、各々、独立して、H および C₁₋₄ アルキルから選択され、

ここに、C₁₋₄ アルキルはハロでモノ、ジまたはトリ置換されていてもよい属がある。】

の F A H H 阻害性化合物、またはその医薬上許容される塩、

および：急性疼痛、慢性疼痛、神経原性疼痛、片頭痛；炎症によって引き起こされた疼痛、および神経因性疼痛、不安、摂食障害、肥満、上昇した眼内圧、緑内障、心血管障害、鬱病、炎症性障害、喘息、クローン病、および炎症性腸病、食物アレルギー、喘息、皮膚炎症、催吐、異痛症、痛覚過敏、頭痛、内臓疼痛、歯痛、火傷に関連する疼痛、月経疼痛、月経困難症、原発性月経困難症、慢性関節リウマチ、若年性慢性関節リウマチ、骨関節炎、手術後疼痛、婦人科外科的処置、腹部外科的処置、切開、口腔外科的処置および背中疼痛、癲癇および癲癇型誘導損傷、興奮毒性ニューロトキシンへの暴露、興奮毒性、虚血性脳損傷、脳虚血症、外傷負傷、鬱病、不安、睡眠障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、チューレット症候群、統合失調症、緑内障、疼痛、依存症、炎症、アレルギー応答、摂食障害、低血圧、高血圧、呼吸器系問題、癌腫瘍成長、化学療法合併症、窒息、注意欠乏障害、および嘔吐および吐気を含めた胃腸病、胃潰瘍、分泌性下痢、麻痺性腸閉塞、炎症性腸病、結腸癌、胃・食道反射疾患、搔痒、脂肪肝病、および非アルコール性脂肪性肝炎、および刺激性腸症候群を治療するのに有用な第二の活性剤を含む医薬組成物。

【請求項 2】

第二の活性剤が急性疼痛、慢性疼痛、神経原性疼痛、片頭痛に関連する疼痛、片頭痛予防、炎症によって引き起こされた疼痛、神経因性疼痛、ヘルペス後神経痛、化学療法誘導末梢神経障害による疼痛、H I V 誘導末梢神経障害による疼痛、ヌオクレオシド逆転写酵素阻害剤誘導末梢神経障害による疼痛、痛性糖尿病性神経障害、線維筋痛症による疼痛、異痛症、痛覚過敏、内臓疼痛、歯痛、火傷に関連する疼痛、月経疼痛、月経困難症、原発性月経困難症、慢性関節リウマチ、若年性慢性関節リウマチ、骨関節炎、手術後疼痛、婦

10

20

30

40

50

人科外科的処置、腹部外科的処置、切開、口腔外科的処置および背中疼痛、頭痛、片頭痛、鬱病、不安、睡眠障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、摂食障害および肥満を治療するのに有用な請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

該第二の活性剤が骨関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性疼痛、神経因性および侵害受容性疼痛、糖尿病性神経障害、ヘルペス後神経痛、骨格筋疼痛、および線維筋痛症、ならびに急性疼痛、片頭痛、睡眠障害、アルツハイマー病、およびパーキンソン病を治療するのに有用な請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】

該第二の活性剤が炎症性疼痛、神経因性疼痛および侵害受容性疼痛を治療するのに有用な請求項3記載の医薬組成物。 10

【請求項5】

該第二の活性剤がエトリコキシブである請求項4記載の医薬組成物。

【請求項6】

請求項1記載のFAAH阻害剤が式Iのものであり、ここに、

R¹が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル、
- (3) ピリダジニル、
- (4) ピリミジル、
- (5) ピラジニル、
- (6) チアゾリル、
- (7) チエニル、
- (8) ピロリル、
- (9) オキサゾリル、および
- (10) オキサジアゾリル

よりなる群から選択され；

ここに、R¹は置換基R⁴およびR⁵でモノまたはジ置換されていてもよく、ここに、R⁴およびR⁵は、独立して：

- (a) ハロ、
- (b) -CN、
- (c) モノ、ジまたはトリ-ハロC₁-₄アルキル、
- (d) ヒドロキシル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい-O-C₁-₄アルキル、
- (e) ヒドロキシルまたはCNで置換されていてもよい-C₁-₄アルキル、
- (f) ヒドロキシで置換されていてもよい-C₁-₂アルキル-C₃-₆シクロアルキル、
- (g) -S(O)_nC₁-₄アルキル、ここに、nは0、1または2であり、
- (h) -S(O)_nNR⁶R⁷、
- (i) -C(O)-NR¹OR¹、
- (j) HET⁴、
- (l) アリール

よりなる群から選択され、および

ここに、選択(k)および(l)は、各々、

- (1) ハロ、
- (2) -CN、
- (3) -OH、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい-C₁-₄アルキル、
- (5) -CF₃、
- (6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい-OC₁-₄アルキル、

10

20

30

40

50

- (7) - C (O) OH、
- (8) - C (O) O - C₁₋₃ アルキル、および
- (9) - C (O) - NR¹₉ R² 0

より選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R⁶、R⁷、R¹⁰、R¹¹、R¹⁹ および R²⁰ が、各々、独立して、H および C₁₋₄ アルキルから選択される医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 6 記載の FAAH 阻害剤が式 I のものであり、ここに、

R¹ が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル、
- (3) ピリミジル、
- (4) ピラジニル、
- (5) ピリダジニル、
- (6) 1,2,4-オキサジアゾリル、および
- (7) 1,3,4-オキサジアゾリル

10

よりなる群から選択され、これらは置換基 R⁴ および R⁵ でモノまたはジ置換されていてもよく、該置換基は、独立して、

- (a) ヒドロキシで置換されていてもよい - C₁₋₄ アルキル、
- (b) - S (O)_n C₁₋₄ アルキル、
- (c) - C (O) - NR¹₀ R¹¹、
- (d) HET⁴、および
- (e) ハロ

20

よりなる群から選択され、

ここに、HET⁴ は：

- (1) ハロ、
- (2) - CN、
- (3) - OH、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C₁₋₄ アルキル、
- (5) - CF₃、
- (6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい - OC₁₋₄ アルキル、
- (7) - C (O) OH、および
- (8) - C (O) O - C₁₋₃ アルキル、および
- (9) - C (O) - NR¹₉ R² 0

30

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R¹⁰、R¹¹、R¹⁹ および R²⁰ が、各々、独立して、H および C₁₋₄ アルキルから選択される医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 記載の FAAH 阻害剤が式 I のものであり、ここに、

R² が：

- (1) アリール、
- (2) HET³、
- (3) - CH₂ アリール、
- (4) - CH₂ HET³

40

よりなる群から選択され、

ここに、R² は：

- (a) ハロ、
- (b) - CN、
- (c) - OH、
- (d) - ヒドロキシ C₁₋₄ アルキル、

50

(e) - C₁ -₄ アルキル、
 (f) - C₁ -₄ ハロアルキル、および
 (g) ハロまたはヒドロキシルで置換されていてもよい - O C₁ -₄ アルキル
 よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよい医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 8 記載の F A A H 阻害剤が式 I のものであり、ここに、

R² が：

- (1) アリール、および
- (2) H E T³

10

よりなる群から選択され、

ここに、R² が、

- (a) ハロ、
- (b) - C N、
- (c) - O H、
- (d) - ヒドロキシ C₁ -₄ アルキル、
- (e) - C H₃、
- (f) - C F₃、および
- (g) - O C H₃

20

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよい医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 9 記載の F A A H 阻害剤が式 I のものであり、ここに、

R² が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル、
- (3) ピリダジニル、
- (4) ピリミジル、
- (5) ピラジニル、
- (6) チアゾリル、
- (7) オキサゾリル、
- (8) ピラゾリル、
- (9) 1, 2, 4 - オキサジアゾリル、および
- (10) 1, 3, 4 - オキサジアゾリル

30

よりなる群から選択され、

ここに、R² がハロ、ハロゲンで置換されていてもよい O C₁ -₄ アルキル、- C₁ -₄ ハロアルキル、ヒドロキシルおよび C N でモノまたはジ置換されていてもよい医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 記載の F A A H の阻害剤が式 I のものであり、ここに、

40

R³ が：

- (1) アリール、および
- (2) H E T⁵

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (1) および (2) は、各々：

- (a) ハロ、
- (b) - C₃ -₆ シクロアルキル、
- (c) - O C₁ -₄ アルキル、
- (d) モノ、ジまたはトリ - ハロ C₁ -₄ アルキル、および
- (e) モノ、ジまたはトリ - ハロ - O C₁ -₄ アルキル

50

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよい医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 記載の FAAH 阻害剤が式 I のものであり、ここに、

R³ が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリミジル、
- (3) ピリジル

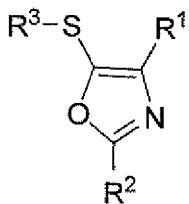
よりなる群から選択され

ここに、R³ はハロ、ハロ C₁ - C₄ アルキル、またはハロで置換されていてもよい - O C₁ - C₄ アルキルでモノまたはジ置換されていてもよい医薬組成物。 10

【請求項 1 3】

請求項 1 記載の FAAH 阻害剤が式 I a :

【化 5】



20

Ia

[式中、

R¹ は：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル、
- (3) ピリダジニル、
- (4) ピリミジル、
- (5) ピラジニル、
- (6) チアゾリル、
- (7) チエニル、
- (8) ピロリル、
- (9) オキサゾリル、および
- (10) オキサジアゾリル

30

よりなる群から選択され；

ここに、R¹ は置換基 R⁴ および R⁵ でモノまたはジ置換されていてもよく、これらは

- (a) ハロ
- (b) - CN、
- (c) モノ、ジまたはトリ - ハロ C₁ - C₄ アルキル、
- (d) ヒドロキシル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい - O - C₁ - C₄ ア 40

ルキル、

- (e) ヒドロキシルまたは CN で置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル、
- (f) ヒドロキシで置換されていてもよい - C₁ - C₂ アルキル - C₃ - C₆ シクロアルキル、

40

- (g) - S (O)_n C₁ - C₄ アルキル、ここに、n は 0、1 または 2 であり

- (h) - S (O)_n N R⁶ R⁷、
- (i) - C (O) - N R¹ R²、
- (j) HET⁴、
- (k) アリール

よりなる群から独立して選択され、

50

ここに、選択(k)および(l)は、各々、

- (1) ハロ
- (2) - C N、
- (3) - O H、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C₁ -₄ アルキル、
- (5) - C F₃、
- (6) ヒドロキシリルまたはハロで置換されていてもよい - O C₁ -₄ アルキル、
- (7) - C (O) O H、
- (8) - C (O) O - C₁ -₃ アルキル、および
- (9) - C (O) - N R₁⁹ R₂⁰

10

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R⁶、R⁷、R¹⁰、R¹¹、R¹⁹およびR²⁰は、各々、独立して、HおよびC₁ -₄ アルキルから選択され；

R²は：

- (1) アリール、
- (2) H E T³、
- (3) - C₁ -₆ アルキル、および
- (4) - C₃ -₆ シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、選択R²は、

20

- (a) ハロ、
- (b) - C N、
- (c) - O H、
- (d) - ヒドロキシ C₁ -₄ アルキル、
- (e) - C₁ -₄ アルキル、
- (f) - C₁ -₄ ハロアルキル、および

(g) ハロまたはヒドロキシリルで置換されていてもよい - O C₁ -₄ アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

および

R³は：

30

- (1) アリール、および
- (2) H E T⁵

よりなる群から選択され、

ここに、選択(1)および(2)は、各々、

- (a) ハロ、
- (b) - C₃ -₆ シクロアルキル、
- (c) - C₁ -₄ アルキル、
- (d) - O C₁ -₄ アルキル、
- (e) モノ、ジまたはトリ - ハロ C₁ -₄ アルキル、および
- (f) モノ、ジまたはトリ - ハロ - O C₁ -₄ アルキル

40

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよい】のものである医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 13 記載の F A A H 阻害剤が式 I a のものであり、ここに、

R¹が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジニル、
- (3) ピリミジニル、
- (4) ピラジニル、
- (5) ピリダジニル、

50

- (6) 1, 2, 4 - オキサジアゾリル、および
 (7) 1, 3, 4 - オキサジアゾリル

よりなる群から選択され、

これらは置換基 R⁴ および R⁵ でモノまたはジ置換されていてもよく、それらは、独立して、

- (a) ヒドロキシで置換されていてもよい - C_{1 - 4} アルキル、
 (b) - S (O)_n C_{1 - 4} アルキル、
 (c) - C (O) - NR^{1 0} R^{1 1}、
 (d) HET⁴、および
 (e) ハロ

10

よりなる群から独立して選択され、

ここに、HET⁴ は：

- (1) ハロ、
 (2) - CN、
 (3) - OH、
 (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C_{1 - 4} アルキル、
 (5) - CF₃、
 (6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい - OC_{1 - 4} アルキル、
 (7) - C (O) OH、および
 (8) - C (O) O - C_{1 - 3} アルキル、および
 (9) - C (O) - NR^{1 9} R^{2 0}

20

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R^{1 0}、R^{1 1}、R^{1 9} および R^{2 0} が、各々、独立して、H および C_{1 - 4} アルキルから選択され、

R² が：

- (1) フェニル、
 (2) ピリジル、
 (3) ピリダジニル、
 (4) ピリミジル、
 (5) ピラジニル、
 (6) チアゾリル、
 (7) オキサゾリル、
 (8) ピラゾリル、
 (9) 1, 2, 4 - オキサジアゾリル、および
 (10) 1, 3, 4 - オキサジアゾリル

30

よりなる群から選択され、

ここに、R² はハロ、ハロゲンで置換されていてもよい OC_{1 - 4} アルキル、- C_{1 - 4} ハロアルキル、ヒドロキシルおよび CN でモノまたはジ置換されていてもよく；および R³ が：

- (1) フェニル、
 (2) ピリミジル
 (3) ピリジル

40

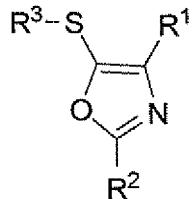
よりなる群から選択され、

ここに、R³ はハロ、ハロ C_{1 - 4} アルキル、またはハロで置換されていてもよい - OC_{1 - 4} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよい医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 14 記載の FAAH 阻害剤が式 I a :

【化6】



〔式中、

10

R¹は：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル、
- (3) ピリダジニル、
- (4) ピリミジル、
- (5) ピラジニル

よりなる群から選択され、

20

ここに、R¹は置換基R⁴およびR⁵でモノまたはジ置換されていてもよく、これらは

、

- (a) ハロ
- (b) -CN、
- (c) モノ、ジまたはトリ-ハロC₁~₄アルキル、
- (d) ヒドロキシル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい-O-C₁~₄アルキル、

(e) -C(CH₃)₂-OH
よりなる群から独立して選択され；R²は：

30

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル、
- (3) ピリダジニル、
- (4) ピリミジル、
- (5) ピラジニル、
- (6) ピラゾリル

よりなる群から選択され、

40

ここに、R²はハロ、ハロゲンで置換されていてもよいOC₁~₄アルキル、-C₁~₄ハロアルキル、ヒドロキシルおよびCNでモノまたはジ置換されていてもよく；およびR³は：

- (1) フェニル、
- (2) ピリミジル、
- (3) ピリジル

よりなる群から選択され

ここに、R³はハロ、ハロC₁~₄アルキル、またはハロで置換されていてもよい-O-C₁~₄アルキルでモノまたはジ置換されていてもよい]のものである医薬組成物。

【請求項16】

請求項15記載のFAAH阻害剤が式Iaのものであり、ここに、

R¹が：

50

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル、
- (3) ピラジニル

よりなる群から選択され、

ここに、R¹は置換基R⁴およびR⁵でモノまたはジ置換されていてもよく、それらは：

- (a) ハロ、
- (b) -CN、
- (c) モノ、ジまたはトリ-ハロC₁-₄アルキル、
- (d) ヒドロキシル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい-O-C₁-₄アルキル、
- (e) -C(CH₃)₂-OH

よりなる群から独立して選択され；

10

R²が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル

よりなる群から選択され、

ここに、R²はハロ、ハロゲンで置換されていてもよいOC₁-₄アルキル、-C₁-₄ハロアルキル、ヒドロキシルおよびCNでモノまたはジ置換されていてもよく；およびR³が：

20

- (1) フェニル、
- (2) ピリミジル、
- (3) ピリジル

よりなる群から選択され、

ここに、R³はハロ、ハロC₁-₄アルキル、またはハロで置換されていてもよい-O-C₁-₄アルキルでモノまたはジ置換されていてもよい医薬組成物。

【請求項17】

請求項1記載のFAAH阻害剤が式IIのものであり、ここに、

R₁が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジニル、
- (3) ピリミジニル、
- (4) ピラジニル、および
- (5) ピリダジニル

30

よりなる群から選択され、

ここに、(1)ないし(5)の選択は

【化7】



で置換されており、

およびR₅が、

- (a) ヒドロキシで置換されていてもよい-C₁-₄アルキル、
- (b) -S(O)₂C₁-₄アルキル、
- (c) -C(O)-NR₁₀R₁₁、
- (d) HET₂、および
- (e) ハロ

40

よりなる群から選択され、

ここに、選択(d)は：

- (1) ハロ
- (2) -CN、
- (3) -OH、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい-C₁-₄アルキル、

50

(5) - C F₃、

(6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい - O C₁₋₄ アルキル、

(7) - C(O) OH、および

(8) - C(O) O - C₁₋₃ アルキル、および

(9) - C(O) - N R₁₋₉ R₂₋₀

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R₁₋₀、R₁₋₁、R₁₋₉ および R₂₋₀ が、各々、独立して、H および C₁₋₄ アルキルから選択され、ここに、C₁₋₄ アルキルはハロでモノ、ジ、またはトリ置換されていてもよい医薬組成物。

【請求項 18】

10

請求項 1 記載の FAAH 阻害剤が式 II のものであり、ここに、

R₂ が：

(1) 水素、

(2) アリール、

(3) H E T₃、

(4) - C₁₋₆ アルキル、および

(5) - C₃₋₆ シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (2)、(3)、(4) および (5) は

(a) ハロ、

(b) - C N、

(c) - O H、

(d) - ヒドロキシ C₁₋₄ アルキル、

(e) - C₁₋₄ アルキル、

(f) - C₁₋₄ ハロアルキル、および

(g) ハロまたはヒドロキシルで置換されていてもよい - O C₁₋₄ アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよい医薬組成物。

【請求項 19】

30

請求項 18 記載の FAAH 阻害剤が式 II のものであり、ここに、

R₂ が：

(1) 水素、

(2) - C₁₋₆ アルキル、および

(3) - C₃₋₆ シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (2) および (3) は、各々、

(a) ハロ、

(b) - C N、

(c) - O H、

(d) - ヒドロキシ C₁₋₄ アルキル、

(e) - C H₃、

(f) - C F₃、および

(g) - O C H₃

40

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよい医薬組成物。

【請求項 20】

請求項 1 記載の FAAH 阻害剤が式 II のものであり、ここに、

R₃ が：

(1) フェニル、および

(2) H E T₄

50

よりなる群から選択され、

ここに、選択（1）および（2）は、各々：

- (a) ハロ、
 - (b) - C₃-₆ シクロアルキル、
 - (c) - C₁-₄ アルキル、
 - (d) - OC₁-₄ アルキル、
 - (e) モノ、ジまたはトリ - ハロ C₁-₄ アルキル、および
 - (f) モノ、ジまたはトリ - ハロ - OC₁-₄ アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよい医薬組成物。

10

【請求項 21】

請求項 20 記載の FAAH 阻害剤が式 II のものであり、ここに、

R₃ が：

- (1) フェニル、
 (2) ピリミジニル、
 (3) ピリジニル、
 (4) ピリダジニル、
 (5) ピラジニル

よりなる群から選択され、

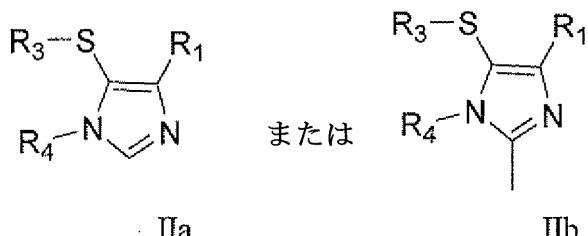
ここに、選択(1)、(2)、(3)、(4)および(5)は、各々、ハロ、ハロ C_1
 $-_4$ アルキル、またはハロで置換されていてもよい $-OC_1-C_4$ アルキルでモノまたはジ
 置換されていてもよい医薬組成物。

20

【請求項 22】

請求項 1 記載の F A A H 阻害剤が式 I I a または I I b :

【化 9】



30

または

「式中」

R₁ は：

- (1) フェニル、
 - (2) ピリジニル、
 - (3) ピリダジニル、
 - (4) ピリミジニル、
 - (5) ピラジニル、
 - (6) チアゾリル、
 - (7) チエニル、
 - (8) ピロリル、および
 - (9) オキソゲノリル

40

(り) オキリシリル
上りする群から選択され

二二に、(1)ないし(2)の選択は

【化 10】



50

で置換されており、

および R_5 は、

(a) - CN、

(b) ハロ C_{1-4} アルキル、

(c) ヒドロキシリル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい - O - C_{1-4} アルキル、

(d) ヒドロキシリルまたはCNで置換されていてもよい - C_{1-4} アルキル、

(e) ヒドロキシで置換されていてもよい - C_{1-2} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、

(g) - S (O) n C_{1-4} アルキル、ここに、 n は 1 または 2 であり、

(h) - S (O) 2 NR 6 R 7 、

(i) - C (O) - NR 10 R 11 、

(j) HET 2 、

(k) アリール

よりなる群から選択され、および

ここに、選択 (j) および (k) は、各々、

(1) ハロ、

(2) - CN、

(3) - OH、

(4) ヒドロキシリルまたはシアノで置換されていてもよい - C_{1-4} アルキル、

(5) - CF 3 、

(6) ヒドロキシリルまたはハロで置換されていてもよい - OC $1-4$ アルキル、

(7) - C (O) OH、

(8) - C (O) O - C_{1-3} アルキル、および

(9) - C (O) - NR 19 R 20

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、 R_6 、 R_7 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{19} および R_{20} は、各々、独立して、H および C_{1-4} アルキルから選択され、

ここに、 C_{1-4} アルキルはトリチウム化されていてもよく、あるいは、ハロでモノ、ジ、またはトリ置換されていてもよく、あるいは

R_2 は：

(1) 水素、

(2) アリール、

(3) HET 3 、

(4) - C_{1-6} アルキル、および

(5) - C_{3-6} シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (2)、(3)、(4) および (5) は、

(a) ハロ、

(b) - CN、

(c) - OH、

(d) - ヒドロキシリル C_{1-4} アルキル、

(e) - C_{1-4} アルキル、

(f) - C_{1-4} ハロアルキル、および

(g) ハロまたはヒドロキシリルで置換されていてもよい - OC $1-4$ アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；および

R_3 は：

(1) フェニル、および

(2) HET 4

よりなる群から選択され、

10

20

30

40

50

ここに、選択(1)および(2)は、各々、

- (a) ハロ、
- (b) - C₃ -₆ シクロアルキル、
- (c) - C₁ -₄ アルキル、
- (d) - OC₁ -₄ アルキル、
- (e) モノ、ジまたはトリ - ハロ C₁ -₄ アルキル、および
- (f) モノ、ジまたはトリ - ハロ - OC₁ -₄ アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R₄ は：

- (1) トリチウム化されていてもよい - C₁ -₄ アルキル、および
- (3) H

10

よりなる群から選択される】

のものである医薬組成物。

【請求項 2 3】

請求項 2 2 記載の FAAH 阻害剤が式 I I a または I I b のものであり、ここに、

R₁ が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジニル、
- (3) ピリミジニル、
- (4) ピラジニル、および
- (5) ピリダジニル

20

よりなる群から選択され、

ここに、選択(1)ないし(5)は

【化 1 1】



で置換されており、

および R₅ が、

- (a) ヒドロキシで置換されていてもよい - C₁ -₄ アルキル、
- (b) - S (O)₂ C₁ -₄ アルキル、
- (c) - C (O) - N R₁ R₂、および
- (d) H E T₂

30

よりなる群から選択され、

ここに、選択(d)は：

- (1) ハロ、
- (2) - CN、
- (3) - OH、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C₁ -₄ アルキル、
- (5) - CF₃、
- (6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい - OC₁ -₄ アルキル、
- (7) - C (O) OH、および
- (8) - C (O) O - C₁ -₃ アルキル、および
- (9) - C (O) - N R₁ R₂

40

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R₁、R₂、R₃ および R₄ は、各々、独立して、H および C₁ -₄ アルキルから選択され、ここに、

C₁ -₄ アルキルはトリチウム化されていてもよく、あるいはハロでモノ、ジ、またはトリ置換されていてもよく、あるいは

R₂ が：

50

- (1) 水素、
- (2) - C₁~₆ アルキル、および
- (3) - C₃~₆ シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、選択(2)および(3)は、各々、

- (a) ハロ、
- (b) - CN、
- (c) - OH、
- (d) - ヒドロキシ C₁~₄ アルキル、
- (e) - CH₃、
- (f) - CF₃、および
- (g) - OCH₃

10

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよい；

R₃ が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリミジニル、
- (3) ピリジニル、
- (4) ピラジニル、および
- (5) ピリダジニル

20

よりなる群から選択され、

ここに、選択(1)、(2)、(3)、(4)および(5)は、各々、ハロ、ハロ C₁~₄ アルキル、またはハロで置換されていてもよい - OC₁~₄ アルキルでモノまたはジ置換されていてもよい医薬組成物。

【請求項 24】

請求項 23 記載の F A A H 阻害剤が式 I I a または I I b のものであり、ここに、

R₁ が：

- (1) フェニル、および
- (2) ピリジニル

よりなる群から選択され、

ここに、選択(1)および(2)は

30

【化 12】



で置換されており、

および、R₅ が

- (a) ヒドロキシで置換されていてもよい - C₁~₄ アルキル
- (b) - S(O)₂ C₁~₄ アルキル
- (c) - C(O) - NR₁₀ R₁₁、
- (d) HET₂

40

よりなる群から選択され、

ここに、選択(d)は：

- (1) ハロ、
- (2) - CN、
- (3) - OH、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C₁~₄ アルキル、
- (5) - CF₃、
- (6) ヒドロキシリルまたはハロで置換されていてもよい - OC₁~₄ アルキル、
- (7) - C(O)OH、および
- (8) - C(O)O - C₁~₃ アルキル、および

50

(9) - C(O) - N R₁ R₂ R₃

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R₁、R₂、R₃ および R₄ は、各々、独立して、H および C₁ - C₄ アルキルから選択され、ここに、

C₁ - C₄ アルキルはトリチウム化されていてもよく、ハロでモノ、ジ、またはトリ置換されていてもよく、あるいは

R₂ は：

- (1) 水素、
- (2) - C₁ - C₆ アルキル、および
- (3) - C₃ - C₆ シクロアルキル

10

よりなる群から選択され、

ここに、選択(2)および(3)は、各々、

- (a) ハロ、
- (b) - CN、
- (c) - OH、
- (d) - ヒドロキシ C₁ - C₄ アルキル、
- (e) - CH₃、
- (f) - CF₃、および
- (g) - OCH₃

20

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R₃ が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリミジニル、
- (3) ピリジニル

よりなる群から選択され、

ここに、選択(1)、(2)および(3)は、各々、ハロ、ハロ C₁ - C₄ アルキル、またはハロで置換されていてもよい - OC₁ - C₄ アルキルでモノまたはジ置換されていてもよい医薬組成物。

【請求項 25】

請求項 1 記載の組成物を投与することを含む、急性疼痛、慢性疼痛、神経原性疼痛、片頭痛；炎症によって引き起こされた疼痛、および神経因性疼痛、不安、摂食障害、肥満、上昇した眼内圧、緑内障、心血管障害、鬱病、炎症性障害、喘息、クローン病、および炎症性腸病、食物アレルギー、喘息、皮膚炎症、催吐、異痛症、痛覚過敏、頭痛、内臓疼痛、歯痛、火傷に関連する疼痛、月経疼痛、月経困難症、原発性月経困難症、慢性関節リウマチ、若年性慢性関節リウマチ、骨関節炎、手術後疼痛、婦人科外科的処置、腹部外科的処置、切開、口腔外科的処置および背中疼痛、癲癇および癲癇型誘導損傷、興奮毒性ニューロトキシンへの暴露、興奮毒性、虚血性脳損傷、脳虚血症、外傷負傷、鬱病、不安、睡眠障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、チューレット症候群、統合失調症、緑内障、疼痛、依存症、炎症、アレルギー応答、摂食障害、低血圧、高血圧、呼吸器系問題、癌腫瘍成長、化学療法合併症、窒息、注意欠乏障害、および嘔吐および吐気を含めた胃腸病、胃潰瘍、分泌性下痢、麻痺性腸閉塞、炎症性腸病、結腸癌、胃・食道反射疾患、搔痒、脂肪肝病、および非アルコール性脂肪性肝炎、および刺激性腸症候群から選択される病気を治療する方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1つの局面において、本明細書中で開示される発明は、疼痛および他の F A A H 媒介病、障害および疾患の治療で有用な組成物に向けられる。特に、本明細書で開示される発明は、選択された F A A H 阻害剤および第二の活性剤を含む医薬組成物に向けられる。

40

【0002】

50

もう1つの局面において、本明細書中で開示される発明は、神経因性疼痛および侵害受容性疼痛の治療で有用な組成物に向けられ、該組成物はエトリコキシブを含む。

【0003】

もう1つの局面において、本明細書中で開示される発明は、神経因性疼痛および侵害受容性疼痛の治療で有用な組成物に向けられ、該組成物はエトリコキシブおよび選択されたFAAH阻害剤を含む。

【0004】

脂肪酸アミドヒドロラーゼ(FAAH)の活性を阻害する化合物、該化合物を含む組成物、およびそれらの使用の方法が本明細書中で開示される。脂肪酸アミドヒドロラーゼ(FAAH)の阻害剤として本明細書中で開示される化合物は、脂肪酸アミドヒドロラーゼの阻害が有益であって、および内因性脂肪酸アミドが増加する病気、障害または疾患の治療で有用である。10

【背景技術】

【0005】

脂肪酸アミドヒドロラーゼ(FAAH)は、CNS全体で(Freund et al. *Physiol. Rev.* 2003; 83: 1017-1066)、ならびに、例えば、臍臓、脳、腎臓、骨格筋、胎盤、および肝臓におけるように、末梢組織において(Giang, D. K. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1997, 94, 2238-2242; Cravatt et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004, 101, 29, 10821-10826)豊富に発現される酵素である。FAAHは内因性シグナリング脂質の脂肪酸アミド(FAA)ファミリーを加水分解する。脂肪酸アミドの一般的なクラスは、N-アシルエタノールアミド(NAE)および脂肪酸第一級アミド(FAPA)を含む。NAEの例はアンダミド(AEA)、パルミトイルエタノールアミド(PEA)およびオレオイルエタノールアミド(OEA)を含む。FAPAの例は9-Z-オクタデセナミドまたはオレアミドを含む。(McKinney M K and Cravatt B F. 2005. *Annu Rev Biochem* 74: 411-32)。内因性シグナリング脂質の脂肪酸アミドファミリーのもう1つのクラスは、機能的な結果は未だ明瞭でないが、FAAHの枯渇または阻害に際して上昇し、かつカルシウムチャネルの一過性受容体ポテンショナル(TRP)ファミリーに作用するよう見えており(N-アシルタウリンである(Saghatelyan A, et al. *Biochemistry*. 2004, 43: 14332-9, Saghatelyan A, et al. *Biochemistry*, 2006, 45: 9007-9015)。脂肪酸アミドに加えて、FAAHは、例えば、もう1つのエンドカンナビノイドである2-アラキドニルグリセロール(2-AG)のようなある種の脂肪酸エステルも加水分解することができる(Mechoulam et al. *Biochem Pharmacol*. 1995; 50: 83-90; Stella et al. *Nature*, 1997; 388: 773-778; Suguria et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995; 215: 89-97)。20

【0006】

FAAHの阻害は、アンダミドおよび他の脂肪酸アミドのレベルの上昇に導くと期待される。脂肪酸アミドのこの増加は、侵害受容性閾値の増加に導く。かくして、FAAHの阻害剤は疼痛の治療で有用である(Cravatt, BF; Lichtman, AH *Current Opinion in Chemical Biology*: 2003, 7, 469-475)。そのような阻害剤は、例えば、不安、睡眠障害、アルツハイマー病、およびパーキンソン病、摂食障害、代謝障害、心血管障害、および炎症のような、脂肪酸アミドまたはカンナビノイド受容体の変調剤を用いて治療することができる他の障害の治療で有用である(Simon et al. *Archives of Gen. Psychiatry*, 2006, 63, 824-830. Kunos, G et al. *Pharmacol Rev*. 2006, 58, 389-462)。いくつかの実施態様30

10

20

30

40

50

において、FAAH阻害剤化合物は末梢に制限されるかもしだれず、および例えば鬱病および不安のような神経障害に実質的に影響しないであろう。最後に、カンナビノイド受容体のアゴニズムは動物モデルにおいてアテローム性動脈硬化症の進行を低下させることも示されている(Steffens et al. *Nature*, 2005, 434, 782-786; およびSteffens et al., *Curr Opin Lipid*, 2006, 17, 519-526参照)。かくして、内因性カンナビノイド作動性脂肪酸アミド(例えば、アナンダミド)のレベルの増加は、アテローム性動脈硬化症を効果的に治療し、またはその発生の危険性を低下させると期待される。

【0007】

FAAHの阻害は、部分的には、ペルオキシソーム増殖剤-活性化受容体(PPAR-)の活性化を通じて働いて、例えば、痙攣、神経毒性、痙攣のような神経障害性および炎症性疾患における疼痛知覚を含めた多数の経路を調節し、および例えば、アトピー性湿疹および関節炎において炎症を低下させると考えられているパルミトイレタノールアミドの上昇にも導く。(Loverme J et al. *The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-alpha mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide*. *Mol Pharmacol* 2005, 67, 15-19; Loverme J et al. *The search for the palmitoylethanolamide receptor*. *Life Sci* 2005, 77: 1685-1698. Lambert DM et al. *The palmitoylethanolamide family: a new class of anti-inflammatory agents?* *Curr Med Chem* 2002, 9: 663-674; Eberlein B, et al. *Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATO PA study)*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008, 22: 73-82. Re G, et al. *Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: potential use in companion animals*. *Vet J*. 2007 173: 21-30)。かくして、FAAHの阻害は、骨関節炎、慢性関節リウマチ、糖尿病性神経障害、疱瘡症後神経痛、骨格筋疼痛、および線維筋痛症のような種々の疼痛および炎症疾患の治療で有用である。

【0008】

また、例えば、OEAのようなある種の脂肪酸アミドは、ペルオキシソーム増殖剤-活性化受容体(PPAR-)を介して作用して、例えば、摂食および脂肪分解を含めた多様な生理学的プロセスを調節すると考えられている。これと合致して、ヒト脂肪組織はアナンダミドおよび2-アラキドニルグリセロールのようなエンドカンナビノイドに結合し、それを代謝することが示されている(Spoto et al., *Biochimie* 2006, 88, 1889-1897; およびMatias et al., *J. Clin. Endocrinol. & Met.*, 2006, 91, 3171-3180参照)。かくして、イン・ビボにおけるFAAH活性の阻害は低下された体脂肪、体重、カロリー摂取、および肝臓トリグリセリドレベルに導く。しかしながら、PPAR-、例えば、フィブレートを介して作用する抗高脂血症剤とは異なり、FAAH阻害剤は発疹、疲労、頭痛、勃起不全、および稀には、貧血、白血球減少症、血管性浮腫および肝炎のような有害な副作用を引き起こさない(例えば、Muscarini et al. *Cardiology*, 2002, 97: 115-121)。

【0009】

10

20

30

40

50

多くの脂肪酸アミドは要求に応じて生産され、FAAHによって迅速に分解される。その結果、FAAHによる加水分解は、中枢神経系における、ならびに末梢組織および体液における脂肪酸アミドレベルの調節で必須の工程の1つであると考えられる。脂肪酸アミドの生物学的効果の広いアレイ（エンドカンナビノイドおよび非エンドカンナビノイドメカニズムの双方）と組み合わせたFAAHの広い分布は、FAAHの阻害が多くの組織および体液中の脂肪酸アミドの改変されたレベルに導き、多くの異なる疾患を治療するのに有用であろうことを示唆する。FAAH阻害剤は内因性脂肪酸アミドのレベルを増加させる。FAAH阻害剤はエンドカンナビノイドの分解をブロックし、およびこれらの内因性物質の組織レベルを増加させる。FAAH阻害剤は、内因性カンナビノイドおよびまたはFAAH酵素によって代謝されるいすれかの他の基質が関与する障害の予防および治療においてこの点で用いることができる。

10

【0010】

種々の脂肪酸エタノールアミドは、重要かつ多様な生理学的機能を有する。その結果、FAAH酵素活性を選択的に阻害する阻害剤分子は、FAAH基質の細胞および細胞外濃度の対応する選択的変調を可能とするであろう。生物学的に適合するFAAH阻害剤は、FAAH酵素阻害が望まれるいすれかの臨床的適応症で治療剤として処方された場合に有効な医薬化合物となり得る。いくつかの具体例において、末梢組織におけるFAAH活性は優先的に阻害され得る。いくつかの具体例において、血液-脳-関門を実質的に横切るFAAH阻害剤を用いて、末梢組織においてFAAH活性を優先的に阻害することができる。いくつかの具体例において、末梢組織においてFAAH活性を優先的に阻害するFAAH阻害剤は、中枢神経系においてFAAH阻害の効果を最小化することができる。いくつかの具体例において、末梢組織においてFAAH活性を阻害し、および中枢神経系においてFAAH阻害を最小化するのが好まれる。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Freund et al. Physiol. Rev. 2003; 83: 1017-1066

30

【非特許文献2】Giang, D. K. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1997, 94, 2238-2242

【非特許文献3】Cravatt et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2004, 101, 29, 10821-10826

【非特許文献4】McKinney M K and Cravatt B F. 2005. Annu Rev Biochem 74: 411-32

【非特許文献5】Saghatelyan A, et al. Biochemistry. 2004, 43: 14332-9

【非特許文献6】Saghatelyan A, et al. Biochemistry, 2006, 45: 9007-9015

【非特許文献7】Mechoulam et al. Biochem. Pharmacol. 1995; 50: 83-90

40

【非特許文献8】Stella et al. Nature, 1997; 388: 773-778

【非特許文献9】Suguria et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995; 215: 89-97

【非特許文献10】Cravatt, BF; Lichtman, AH Current Opinion in Chemical Biology: 2003, 7, 469-475

【非特許文献11】Simon et al. Archives of Gen. Psychiatry, 2006, 63, 824-830

【非特許文献12】Kunos, G et al. Pharmacol Rev. 2000

50

6 , 5 8 , 3 8 9 - 4 6 2

【非特許文献13】Steffens et al. Nature, 2005, 434, 782-786

【非特許文献14】Steffens et al., Curr Opin Lipidol, 2006, 17, 519-526

【非特許文献15】Loverme J et al. The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-alpha mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. Mol Pharmacol 2005, 67, 15-19

10

【非特許文献16】Loverme J et al. The search for the palmitoylethanolamide receptor. Life Sci 2005, 77: 1685-1698

【非特許文献17】Lambert DM et al. The palmitoylethanolamide family: a new class of anti-inflammatory agents? Curr Med Chem 2002, 9: 663-674

【非特許文献18】Eberlein B, et al. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008, 22: 73-82

20

【非特許文献19】Re G, et al. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: potential use in companion animals. Vet J. 2007 173: 21-30

【非特許文献20】Spoto et al., Biochimie 2006, 88, 1889-1897

30

【非特許文献21】Matias et al., J. Clin. Endocrinol. & Metab., 2006, 91, 3171-3180

【非特許文献22】Muscarini et al. Cardiology, 2002, 97: 115-121

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明は、選択されたFAAH阻害剤および第二の活性剤を含むFAAH媒介病、障害または疾患の治療で有用な組成物に向けられる。該組成物は、骨関節炎、慢性関節リウマチ、糖尿病性神経障害、疱疹症後神経痛、骨格筋疼痛、および線維筋痛症、ならびに急性疼痛、片頭痛、睡眠障害、アルツハイマー病、およびパーキンソン病を含めた広い範囲の病気、障害または疾患の治療で有用であろう。

40

【0013】

もう1つの局面において、本明細書中に開示された発明は、神経因性疼痛および侵害受容性疼痛の治療で有用な組成物に向けられ、該組成物はエトリコキシブを含む。

【0014】

もう1つの局面において、当該発明はこれらの組成物を用いる方法に向けられる。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】3つの異なる用量比率(3:1、1:1、0.1:1)にてFAAH阻害剤化

50

物Aと共に投与されたエトリコキシブの鎮痛効果のアイソボログラムを記載する。実線は鎮痛効果の相加性に関する予測された線である。

【0016】

凡例：用量比率（エトリコキシブ：化合物A）= 3 : 1、= 1 : 1、= 0.3 : 1。（Zmi × はいずれの比率についても Zadd から統計的に有意ではない（P . 0 . 05））。

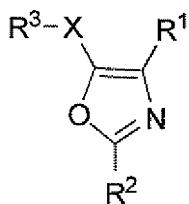
【発明を実施するための形態】

【0017】

1つの局面において、当該発明は：

以下で定義される式I：

【化1】



I

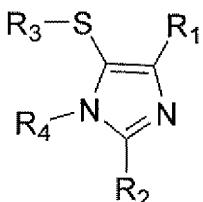
10

20

【0018】

のFAAH阻害性化合物、または以下に定義される式II：

【化2】



II

30

【0019】

のFAAH阻害性化合物、および剤のような第二の活性剤を含む医薬組成物に向けられる。

【0020】

本局面内では、該第二の活性剤が疼痛（例えば、急性疼痛、慢性疼痛、神経原性疼痛、片頭痛；炎症（例えば、関節炎、骨関節炎、脊椎炎、慢性関節リウマチ、クローン病および刺激性腸症候群）によって引き起こされた疼痛、神経因性疼痛）、不安、摂食障害（例えば、食欲不振、過食症）、肥満、上昇した眼内圧、緑内障、心血管障害、鬱病、炎症障害（アレルギー、呼吸器系炎症、皮膚の炎症および胃腸炎症）、喘息、クローン病、および炎症性腸病、食物アレルギー、喘息、皮膚炎症、嘔吐、異痛症、痛覚過敏、頭痛、内臓疼痛、歯疼痛、火傷に関連する疼痛、月経疼痛、月経困難症、原発性月経困難症、慢性関節リウマチ、若年性慢性関節リウマチ、骨関節炎、手術後疼痛（例えば、整形外科手術、婦人科外科手術、腹部外科手術、切開、口腔外科手術に関連）および背中疼痛、癲癇および癲癇型誘導傷害、興奮毒性ニューロトキシンへの暴露、興奮毒性、虚血性脳傷害、大脳虚血症、外傷負傷（例えば、脳負傷）、鬱病、不安、睡眠障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、チューレット症候群、統合失調症、緑内障、疼痛、依存症、炎症、アレルギー反応、摂食障害、低血圧、高血圧、呼吸器系問題、癌（腫瘍成長）、化学療法合併症、窒息、注意集中障害、ならびに吐気および嘔吐、胃潰瘍、分泌性下痢、麻痺性腸閉塞、炎症性腸病、結腸癌、胃・食道反射

40

50

疾患、搔痒、脂肪肝病、および非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、および刺激性腸症候群（IBS）を含めた胃腸病を治療するのに有用である属がある。

【0021】

当該発明は、式IまたはIIによる化合物および第二の活性剤を含む組成物を投与することを含む、急性疼痛、慢性疼痛、神経原性疼痛、片頭痛；炎症によって引き起こされた疼痛、および神経因性疼痛、不安、摂食障害、肥満、上昇した眼内圧、緑内障、心血管障害、鬱病、炎症障害、喘息、クローン病、および炎症性腸病、食物アレルギー、喘息、皮膚炎症、嘔吐、異痛症、痛覚過敏、頭痛、内臓疼痛、歯疼痛、火傷に関連する疼痛、月経疼痛、月経困難症、原発性月経困難症、慢性関節リウマチ、若年性慢性関節リウマチ、骨関節炎、手術後疼痛、婦人科外科手術、腹部外科手術、切開、口腔外科手術および背中疼痛、癲癇および癲癇型誘導傷害、興奮毒性ニューロトキシンへの暴露、興奮毒性、虚血性脳傷害、大脳虚血症、外傷負傷、鬱病、不安、睡眠障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、チューレット症候群、統合失調症、緑内障、疼痛、依存症、炎症、アレルギー反応、摂食障害、低血圧、高血圧、呼吸器系問題、癌腫瘍成長、化学療法合併症、窒息、注意集中障害、ならびに吐気および嘔吐、胃潰瘍、分泌性下痢、麻痺性腸閉塞、炎症性腸病、結腸癌、胃・食道反射疾患、搔痒、脂肪肝病、および非アルコール性脂肪性肝炎、および刺激性腸症候群を含めた胃腸病から選択される病気を治療する方法にも向けられる。

10

【0022】

この属内で、第二の活性剤が骨関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性疼痛、神経因性疼痛および侵害受容性疼痛、糖尿病性神経障害、疱疹症後神経痛、骨格筋疼痛、および線維筋痛症ならびに急性疼痛、片頭痛、睡眠障害、アルツハイマー病およびパーキンソン病を治療するのに有用な亜属がある。

20

【0023】

この亜属内には、第二の活性剤が炎症性疼痛、神経因性疼痛および侵害受容性疼痛を治療するのに有用なクラスがある。

【0024】

このクラス内には、第二の活性剤がエトリシキブであるサブクラスがある。

【0025】

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は広い範囲の障害の治療で有用である。該障害の中には：疼痛（例えば、急性疼痛、慢性疼痛、神経原性疼痛、片頭痛；炎症（例えば、関節炎、骨関節炎、脊椎炎、慢性関節リウマチ、クローン病および刺激性腸症候群）によって引き起こされた疼痛、視床痛症候群、および神経因性疼痛）、不安、摂食障害（例えば、食欲不振、過食症）、肥満、上昇した眼内圧、緑内障、心血管障害、鬱病、炎症障害（アレルギー、呼吸器系炎症、皮膚の炎症および胃腸炎症）、喘息、クローン病、および炎症性腸病がある。治療することができる他の障害は、食物アレルギー、喘息、皮膚炎症、嘔吐、異痛症、痛覚過敏、頭痛、内臓疼痛、歯疼痛、火傷に関連する疼痛、月経疼痛、月経困難症、原発性月経困難症、慢性関節リウマチ、若年性慢性関節リウマチ、骨関節炎、手術後疼痛（例えば、整形外科手術、婦人科外科手術、腹部外科手術、切開、口腔外科手術に関連）および背中疼痛を含む。

30

【0026】

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は広い範囲の障害の治療および/または予防で有用であると期待される。これらのFAAH阻害剤は1以上のそのような障害の1以上の兆候を低下させると期待される。

40

【0027】

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤を用いて、例えば、癲癇および癲癇型誘導傷害、興奮毒性ニューロトキシンへの暴露、興奮毒性、虚血性脳傷害、大脳虚血症、外傷負傷（例えば、脳負傷）、鬱病、不安、睡眠障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、チューレット症候群、統合失調症、緑内障、疼痛、依存症、炎症、アレルギー反応、摂食障

50

害、低血圧、高血圧、呼吸器系問題、癌（腫瘍成長）、化学療法合併症、窒息、注意集中障害、ならびに吐気および嘔吐、胃潰瘍、分泌性下痢、麻痺性腸閉塞、炎症性腸病、結腸癌、胃・食道反射疾患、搔痒、脂肪肝病、および非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を予防および／または治療することができる。FAAH阻害剤を用いて、刺激性腸症候群（IBS）、筋痙攣に通常関連する障害、腹部疼痛、腹部膨満、便秘、および下痢を治療することもできる。便秘および下痢の双方が起こる3つの主なタイプのIBS：便秘型（IBS-C）、下痢型（IBS-D）および交替型（IBS-A）がある。

【0028】

緑内障および目の障害

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤を用いて、緑内障および目高血圧によって特徴付けられる他の障害を予防および／または治療することができる。10

【0029】

睡眠障害

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤を用いて、寝入るおよび／または寝たままでいる、および／または不快な睡眠がもたらされる対象の能力に悪影響する睡眠障害を予防し、および／または治療することができる。用語「睡眠障害」は不眠症、夜驚症、歯ぎしり、夢遊病、睡眠時無呼吸、脚不穩症候群、不快な睡眠、季節的情動障害、概日リズム調整障害等を含む。20

【0030】

不眠症は、典型的には、対象が寝入るのに30分を超えて必要とする睡眠開始不眠症；および対象が、予測される睡眠時間、または例えば、睡眠に戻ることができない所望の目覚め時間前の覚醒の間に30分を超えて消費する睡眠維持不眠症に分類される。睡眠障害は睡眠時無呼吸のような内因性障害、および挙動または外部環境因子に関連する障害の双方を含む。睡眠障害は、例えば、時差；夜の、延長された、または不規則な仕事のシフト等による、新しい概日リズムに調整するにおける対象の困難性を含む。睡眠障害は、他の障害、病気または負傷を有する対象において、あるいは他の投薬で治療している対象においても起こり得るが、そこでは、対象は、結果として、寝入るおよび／または寝たままでいる困難性を有し、あるいは不快な睡眠を経験する。例えば、開示された方法は、化学療法を受ける結果として、あるいは負傷の結果として、あるいはストレス、または鬱病、不安等のような気分障害の結果として睡眠困難を有する対象において睡眠を誘導するのに有用である。30

【0031】

睡眠障害は、睡眠障害として当業者によって認識される疾患 - 例えば、当該分野で公知の疾患、あるいは睡眠障害であると提案されている、あるいは睡眠障害であることが発見された疾患を含む。例えば、Thorpy.MJ International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual. American Sleep Disorders Association; Rochester, Minnesota 1997; およびJCD CM, International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification, National Center for Health Statistics. Hyattsville, MD参照。40

【0032】

睡眠障害は、一般には、睡眠不全、例えば、内因性、外因性、および概日リズム障害；錯睡眠、例えば、覚醒、睡眠-覚醒移転、および迅速な目の運動（REM）関連障害、および他の錯睡眠；精神的、神経学的および脂性医学的障害に関連する障害；および他の睡眠障害に分類することができる。

【0033】

内因性睡眠障害は、例えば、心理生理学的不眠症、睡眠状態錯覚、特発性睡眠障害、ナ

50

ルコレプシー、再発性過剰睡眠、特発性過剰睡眠、外傷後過剰睡眠、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、中枢性睡眠時無呼吸症候群、中枢性肺胞低換気症候群、周期的四肢運動障害、脚不穩症候群等を含む。

【0034】

外因性睡眠障害は、例えば、不適切な睡眠衛生、環境的睡眠障害、高地不眠症、調整睡眠障害、不十分睡眠症候群、制限設定睡眠障害、睡眠・アプシロンセット(upsilon nunset)関連障害、食物アレルギー不眠症、夜間摂食(飲酒)症候群、催眠依存性睡眠障害、ステイインユーレイユ(stayinu laiu)依存性睡眠障害、アルコール依存性睡眠障害、トキシン誘導睡眠障害等を含む。

【0035】

概日リズム睡眠障害は、例えば、時間帯変化(時差)症候群、シフトワーク睡眠障害、不規則睡眠・覚醒パターン、遅延睡眠相症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠・覚醒障害等を含む。

【0036】

覚醒睡眠障害は、例えば、錯乱性覚醒、夢遊病、夜驚症等を含む。

【0037】

睡眠・覚醒転移障害は、例えば、リズム運動障害、睡眠開始、寝言、夜間下肢こむら返り等を含む。

【0038】

REM関連睡眠障害は、例えば、悪夢、睡眠麻痺、損なわれた睡眠関連ペニス勃起、睡眠関連苦痛勃起、REM睡眠関連洞停止、REM睡眠拳動障害等を含む。

【0039】

他の錯睡眠は、例えば、睡眠時歎きしり、睡眠夜尿症、睡眠関連異常嚥下症候群、夜間発作性ジストニア、原因不明夜間突然死症候群、原発性いびき、幼児性睡眠時無呼吸、先天性中枢性低換気症候群、幼児性突然死症候群、良性新生児睡眠ミオクローヌス等を含む。「睡眠障害」は、他の医学的障害、病気または負傷を有する対象において、または他の投薬または医学的処置で治療されている対象においても起こり得るが、そこでは、対象は結果として寝入りおよび/または睡眠継続困難を有し、または不快な睡眠を経験し、例えば、対象は睡眠遮断を経験する。例えば、いくらかの対象は、他の疾患についての医学的処置、例えば、化学療法または外科的処置を受けた後に、あるいは物理的負傷の疼痛または他の効果の結果として睡眠困難を有する。

【0040】

ある種の医学的障害、例えば、中枢神経系(CNS)障害、例えば、精神的または神経学的障害、例えば、不安は睡眠障害コンポーネント、例えば、睡眠遮断を有し得るのは当該分野でよく知られている。かくして、睡眠障害の治療は、他の障害、例えば、CNS障害の睡眠障害コンポーネントの治療も含む。さらに、CNS障害の睡眠障害コンポーネントは、該障害に関連する他の兆候を緩和する有益な効果を有することもできる。例えば、睡眠遮断とカッピングされた不安を経験しているいくらかの対象において、睡眠遮断コンポーネントの治療は不安コンポーネントも治療する。かくして、本発明はそのような医学的障害を治療する方法も含む。

【0041】

精神的障害に関連する睡眠障害は精神病、気分障害、不安障害、恐慌障害、依存症等を含む。具体的な精神障害は、例えば、鬱病、強迫障害、情動的神経病/障害、鬱病神経病/障害、不安神経病、気分変調性障害、拳動障害、気分障害、統合失調症、躁鬱病、精神錯乱、アルコール依存症等を含む。

【0042】

神経学的障害に関連する睡眠障害は、例えば、大脳変性障害、認知症、パーキンソン症候群、致命的家族性不眠症、睡眠関連癲癇、睡眠の電気的状態癲癇重積、睡眠関連頭痛等を含む。他の医学的障害に関連する睡眠障害は、例えば、睡眠病、夜間心臓虚血症、慢性閉塞性肺病、睡眠関連喘息、睡眠関連胃食道反射、消化性潰瘍疾患、結合組織炎症候群等

10

20

30

40

50

を含む。

【0043】

いくつかの状況においては、睡眠障害は疼痛、例えば、脚不穩症候群に関連する神経因性疼痛；片頭痛；痛覚過敏、灼熱痛および異痛症のような疼痛に対する増強されたまたは過剰な感度；急性疼痛；尻疼痛；非典型的顔面疼痛；神経因性疼痛；背中疼痛；複合性局所疼痛症候群1および11；関節疼痛；スポーツ負傷疼痛；感染に関連する疼痛、例えば、HIV、ボリオ後症候群、およびヘルペス後神経痛；幻肢痛；労働疼痛；癌疼痛；化学療法後疼痛；発作後疼痛、手術後疼痛；神経痛；刺激性腸症候群、片頭痛および狭心症を含めた内臓疼痛に関連する疾患等にも関連している。

【0044】

他の睡眠障害は、例えば、短時間睡眠者、長時間睡眠者、覚醒下性症候群、断片的ミオクローヌス、睡眠多汗症、月経関連睡眠障害、妊娠関連睡眠障害、恐ろしい入眠時幻覚、睡眠関連神経原性頻呼吸、睡眠関連喉頭痙攣、睡眠窒息症候群等を含む。

【0045】

不眠症は、典型的には、対象が寝入るのに30分を超えて必要とする睡眠開始不眠症；および対象が、予測される睡眠時間、または例えば、睡眠に戻ることができない所望の目覚め時間前の覚醒の間に30分を超えて消費する睡眠維持不眠症に分類される。開示された化合物のいくつかは、睡眠開始および睡眠維持不眠症、概日リズム調整障害に由来する不眠症またはCNS障害に由来する不眠症を治療するのに有効である。1つの実施態様において、対象は概日リズム調整障害について治療される。もう1つの実施態様において、対象は気分障害に由来する不眠症について治療される。他の実施態様において、対象は睡眠時無呼吸、夢遊病、夜驚症、脚不穩症候群、睡眠開始不眠症、および睡眠維持不眠症について治療される。他の実施態様において、対象は睡眠開始不眠症または睡眠維持不眠症について治療される。

【0046】

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は、睡眠を誘導し、延長し、および/または増強させるのに用いることができる。これは睡眠障害、すなわち、いくつかの内的または外的因子、例えば、疼痛、ストレスまたは不安、刺激剤または抗鬱剤の誤用、またはライフスタイルの一時的乱れにより満足な睡眠を達成する困難性の治療を含むことができ、それは睡眠の特に有益な期間を達成するユーザーの一部に対する選択的希望を含むことができる。そのような希望は、例えば、個人が十分覚醒しており、かつリフレッシュされるのを望む、翌日または近い将来における重要な事象の予測で起こり得る。

【0047】

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は以下の目標のいずれかを達成するのを助けることができる：寝入ること、特に、段階1の睡眠；眠っていること；よく寝ていること；リフレッシュされた寝覚め；アラームでの目覚め；段階1の睡眠へのより速い開始；睡眠時間の持続の増大；目覚めの数および持続の減少；睡眠の合計持続の増加；よく眠る確率の増加；不眠症、特に、慢性または温和な-中程度の不眠症の低下；睡眠時間の間における乱れの減少；および睡眠の質の改良。これらの目標を満足することは、いずれかの標準的、または公知の主観的または客観的尺度、例えば、Karolinskaスケール、Loughborough睡眠の記録またはアクチメトリーによって決定することができる。

【0048】

改良された睡眠は、覚醒を維持し；警戒を維持し；リフレッシュされたのを維持し；および翌日をうまく過ごすのを助けることができる。

【0049】

リフレッシュ性および睡眠の質の程度はLoughborough睡眠記録の朝記録によって決定してよく、リフレッシュ性または睡眠の質の最高の程度は1として表され、最低は5として表される。従って、リフレッシュ性または睡眠の質のパーセント増加は、平

10

20

30

40

50

均のリフレッシュ性または睡眠の質の増加によってこの関連では測定される。

【0050】

極端な警戒態勢、非常な警戒態勢または警戒態勢を感じる応答は、例えば、Krolinskaの9点スケールによって決定することができる。睡眠パラメーターの他の尺度は睡眠乱れ指標(SDI)および睡眠開始までの時間(TTSO)を含み、共に、アクチメトリーによって測定することができる。

【0051】

当該発明のFAAH阻害剤は睡眠障害の治療で現在用いられている治療剤、例えば、アルデスロイキン(プロロイキン(Proleukin))、アマンタジン(シメトレル(Symmetrel))、バクロフェン(リオレザール(Lioresal))、ベプリジル(バスコール(Vascor))、カリソプロドール(ソーマ(Soma))、クロナゼパム(クロノピン(Klonopin))、ジアゼパム(バリウム(Valium))、ジフェンヒドラミン(ソミネックス(Sominex))、ニトイ(Nytoil))、ドキシルアミピー(ユニソム(Unisom))、エスタゾラム(プロソニ(Prosoni))、フルラゼパム(ダルマン(Dalmane))、ガバベンチン、ロラゼパム(アチバン(Ativan))、レボドオパカルブイドパ(シノメット(Sinemet))、メラトニン、メチルフェニデート(リタリン(Ritalin))、モダンフィニル(プロビジル(Provigil))、ペモリン(シラート(Cylert))、ペルゴリド、プラミペキソール、プロニートリアジン(フェネルガン(Phenergan))、クアゼパム(ドラル(Doral))、リマンタジン(フルマジン(Flumadine))、シブトキサムイエ(メリジア(Meridia))、ナトリウムオキシベート、合成統合型エストロゲン(セネスチン(Cenestin))、テマゼパム(レストリル(Restoril))、トリアゾラム(ハルシオン(Halcion))、ザレプロン(ソナタ(Sonata))、およびゾルピデム(アルンビエン(Arnobien))、と組み合わせて用いることができる。

【0052】

肥満関連障害

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤を用いて、肥満を治療し、および/または体重(または脂肪)を低下させ、または制御し、または肥満、または食物、エタノールおよび他の食欲促進物質の過剰な消費に関連する他の食欲関連障害を予防し、および/または治療することができる。当該化合物を用いて、脂肪代謝を変調し、体脂肪を(例えば、脂肪利用の増大を介して)低下させ、または食欲を(例えば、満腹の誘導を介して)低下させ(または抑制する)ことができる。肥満は体脂肪が過剰である疾患である。多くの場合には、もし個人が $30\text{ kg}/\text{nr}$ よりも大きな、またはそれと同等の体質量指標(BMA)を有するならば、あるいはもし個人が少なくとも1つの共罹患率および $27\text{ kg}/\text{m}^2$ よりも大きな、またはそれと等しいBMIを有するならば、該個人は肥満であると考えられる。ある状況では、肥満に対して危険な対象は $25\text{ kg}/\text{m}^2$ ないし $30\text{ kg}/\text{m}^2$ 未満のBMIを持つそうでなければ健康な対象、または $25\text{ kg}/\text{m}^2$ ないし $27\text{ kg}/\text{in}^2$ 未満のBMIとともに少なくとも1つの共罹患率を持つ対象である。

【0053】

肥満に関連する増大した危険性は、アジア人においてはより低いBMIで起こると考えられる。いくつかの状況では、アジア人における肥満とは、それにより、体重の低下を必要とする、あるいは体重の低下によって改善されるであろう少なくとも1つの肥満誘導または肥満関連共罹患率を持つ対象が $25\text{ kg}/\text{nr}$ よりも大きな、またはそれと等しいBMIを有する疾患有いう。アジア人においては、肥満対象とは、時々、体重低下を必要とする、あるいは体重低下によって改善されるであろう少なくとも1つの肥満誘導または肥満関連共罹患率を持ち、 $25\text{ kg}/\text{m}^2$ よりも大きな、またはそれと等しいBMIを持つ対象をいう。いくつかの状況においては、肥満の危険性があるアジア人は $23\text{ kg}/\text{m}^2$ よりも大きく、 $25\text{ kg}/\text{m}^2$ 未満のBMIを持つ対象である。

10

20

30

40

50

【0054】

肥満誘導または肥満関連共罹患率は、限定されるものではないが、糖尿病、非インスリン依存性真性糖尿病2型、損なわれたグルコース耐性、損なわれた絶食グルコース、インスリン抵抗性症候群、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、痛風、冠動脈病、心筋梗塞、狭心症、睡眠時無呼吸症候群、ピックウイック症候群、脂肪肝、脳梗塞、脳、血栓症、一過性虚血性発作、整形外科障害、変形関節炎、腰痛（lumbodysnia）、月経異常、および不妊症を含む。特に、共罹患率は高血圧、高脂血症、脂質異常症、グルコース耐性、心血管病、睡眠時無呼吸、真性糖尿病、および他の肥満関連疾患を含む。

【0055】

（肥満および肥満関連障害の）治療とは、本明細書中に記載された化合物を投与して、肥満対象の体重を低下させ、または維持することをいう。処理の1つの結果は、本明細書中に記載された化合物の投与の直前の対象の体重に対する肥満対象の体重を低下させることであってよい。治療のもう1つの結果は、ダイエット、運動、または薬理療法の結果として従前に失われた体重の体重獲得を予防することであってよい。治療のもう1つの結果は、肥満関連病の出現および／または重症度を低下させることであってよい。該治療は、全食物摂取の低下、炭水化物または脂肪のようなダイエットの特別な成分の摂取の低下；および／または栄養素吸収の阻害；および／または代謝速度の低下の阻害；およびそれを必要とする患者における体重低下を含めた対象による食物またはカロリー摂取の低下を適当にもたらし得る。該治療は、代謝速度の低下の阻害よりはむしろ、またはそれに加えて、代謝速度の増加のような代謝速度の改変；および／または体重喪失に通常は由来する代謝抵抗性の最小化ももたらし得る。

10

20

30

40

50

【0056】

（肥満および肥満関連障害の）予防とは、本明細書中に記載された化合物を投与して、肥満の危険性がある対象の体重を低下させ、または維持することをいう。予防の1つの結果は、本明細書中に記載された化合物の投与の直前の対象の体重に対して肥満の危険性がある対象の体重を低下させることであってよい。予防のもう1つの結果は、ダイエット、運動、または薬理療法の結果として従前に失われた体重の体重回復を予防することであってよい。予防のもう1つの結果は、もし該治療が肥満の危険性がある対象における肥満の開始に先立って投与されたならば、肥満が起こるのを妨げることであってよい。予防のもう1つの結果は、もし該治療が肥満の危険性がある対象において肥満の開始に先立って投与されるのならば、肥満関連障害の出現および／または重症度を減少させるものであってよい。さらに、もし治療が肥満対象において既に開始されていれば、そのような治療は、限定されるものではないが、アテローム性動脈硬化症、I型糖尿病、多囊胞性卵巣病、心血管病、骨関節炎、皮膚科学的障害、高血圧、インスリン抵抗性、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、および胆石症のような肥満関連障害の出現、進行または重症度を妨げることができる。肥満関連障害は、肥満に関連する、肥満によって引き起こされる、または肥満に由来する障害である。肥満関連障害の例は過剰摂食および過食症、高血圧、糖尿病、上昇した血漿中インスリン濃度およびインスリン抵抗性、脂質異常症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌および結腸癌、骨関節炎、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心臓病、異常な心臓リズムおよび不整脈、心筋梗塞、鬱血性心不全、冠動脈心臓病、突然死、卒中、多囊胞性卵巣病、頭蓋咽頭腫、プラダー・ウィリー症候群、Frushionhch症候群、GH欠乏対象、正常変異低身長症、ターナー症候群、および低下した代謝活性、または全無脂肪質量のパーセンテージとしての静止時エネルギー消費の減少を示す他の病理学的疾患、例えば、急性リンパ球性白血病を持つ子供を含む。本明細書中に記載された化合物を用いて、体重（または脂肪）を低下させ、または制御し、あるいは肥満、または食物、エタピオール（etapiprol）および他の食欲増進物質の過剰な消費に関連する他の食欲関連障害を予防し、および／または治療することができる。当該化合物を用いて、脂質代謝を変調し、（例えば、脂肪利用の増大を介して）体重を低下させ、または（例えば、満腹の誘導を介して）食欲を低下させ（または抑制する）ことができる。

【0057】

肥満関連障害のさらなる例は、症候群Xとしても知られた代謝症候群、インスリン抵抗性症候群、不妊症のような性的および生殖機能障害、男性における生殖機能不全および女性における多毛症、肥満関連胃食道反射のような腸運動障害、肥満・低換気症候群（ピックウィック症候群）のような呼吸系障害、心血管障害、血管系の全身性炎症のような炎症、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、高尿酸血症、腰疼痛、膀胱病、痛風、および腎臓癌である。本明細書中に記載された化合物は、左心室肥大の危険性の低下のような、肥満の二次的結果の危険性を低下させるのにも有用である。

【0058】

当該発明のFAAH阻害剤は、限定されるものではないが：BVT3498、BVT2733、3-(1-アダマンチル)-4-エチル-5-(エチルチオ)-4H-1,2,4-ルリアゾール(1riazole)、3-(1-アダマンチル)-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール、3-アダマンチル-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3a-デカヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a][11]アヌレン、および国際公開第01/90091号、同第01/90090号、同第01/90092号および同第02/072084号のような11-HSD-I(11-ベータヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型)阻害剤；パロキセチン、フルオキセチン、フェンフルラミン、フルボキサミン、セルトラリン、およびイミプラミピー、および国際公開第03/00663号に開示されたもののような5HT(セロトニン)トランスポーター；国際公開第03/037871号、同第03/037887号等におけるもののような5HTアゴニスト；国際公開第03/031439号等に開示されたもののような5HTIaモジュレーター；5HT-2アゴニスト；BVT933、DPCA37215、IK264、PNU22394、WAY161503、R-1065およびYM348、および米国特許第3,914,250号およびPCT公開番号国際公開第02/36596号、同第02/48124号、同第02/10169号、同第01/66548号、同第02/44152号、同第02/51844号、同第02/40456号、および同第02/40457号に開示されたもののような5HT2c(セロトニン受容体2c)アゴニスト；国際公開第03/030901号、同第03/035061号、同第03/039547号等におけるもの、ACC2(アセチル-CoAカルボキシラーゼ-2)阻害剤のような5HT6受容体モジュレーター；de1Mara-Crasa.M.et al., Obesity Research, 9:202-9(2001)および日本国特許出願番号第2000256190号に開示されたオレオイル-エストロンのようなアシル-エストロゲン；アルファ-リポ酸(アルファ-LA)；1426(Avepitidis)および1954(Aventis)、および国際公開第00/18749号、同第01/32638号、同第01/62746号、同第01/62747および同第03/015769号に開示された化合物のような食欲抑制性二環化合物；AOD9604；国際公開第03/40107号におけるもののような食欲抑制剤；ATL-962(Alizymc PLC)；ベンゾカイン；ベンズフェタミン塩酸塩(Didrex)。ヒバマタ(focus vesiculosus)；BKS3(ボンベシン受容体サブタイプ3)アゴニスト；ブプロビオン；カフェイン；リモナバント(Acomplia; Sanofi Synthelab)、SR-147778(Sanofi Synthelab)、BAY65-2520(Bayer)、およびSLV319(Solvay)、米国特許第4,973,587号、同第5,013,837号、同第5,081,122号、同第5,112,820号、同第5,292,736号、同第5,532,237号、同第5,624,941号、同第6,028,084号、および同第6,509,367号、および国際公開第96/33159号、同第97/29079号、同第98/31227号、同第98/33765号、同第98/37061号、同第98/41519号、同第98/43635号、同第98/43636号、同第99/02499号、同第00/10967号、同第00/10968号、同第01/09120号、同第01/58869号、同第01/64632号、同第01/64633号。

10

20

30

40

50

号、同第 01 / 64634 号、同第 01 / 70700 号、同第 01 / 96330 号、同第 02 / 076949 号、同第 03 / 006007 号、同第 03 / 007887 号、同第 03 / 020217 号、同第 03 / 026647 号、同第 03 / 026648 号、同第 03 / 027069 号、同第 03 / 027076 号、同第 03 / 027114 号、同第 03 / 037332 号、同第 03 / 040107 号、同第 03 / 086940 号、同第 03 / 084943 号および米国特許第 6,509,367 号および EPO 出願番号第 658546 号に開示されたもののような CB1 (カンナビノイド - 1 受容体) アンタゴニスト / 逆アゴニスト ; CCK アゴニスト、AR-R15849, GI181771, JMV-180、A-71378、A-71623 および SR146131、および米国特許第 5,739,106 号に記載されたもののような CCK-A (コレシストキニン - A) アゴニスト ; キトサン ; C1-181771 (Galxo-SmithKline) 、SR146131 (Sanofi Synthelab) 、ブタビンダイド、PD170292、および PD149164 (Pfizer) のようなCNTF (毛様体神経栄養因子) ; アキソキン (Regeneron) 、および PCT 出願番号国際公開第 94/09134 号、同第 98/22128 号、および同第 99/43813 号に開示されたもののような CNTF 誘導体 ; コンジュゲートされたリノール酸 ; コルチコトロピン - 放出ホルモンアゴニスト ; デヒドロエピアンドロステロン ; DGAT1 (ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1) 阻害剤 ; DGAT2 (ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 2) 阻害剤 ; ジカルボキシレートトランスポーター阻害剤 ; ジエチルプロピオン塩酸塩 (Tenuate) ; イソロイシントリイアゾリダイド (tliiazolidide) 、バリンピロリダイド、NVP-DPP728、LLAMDAF237、P93/01、TSL225、TMC-2A / 2B / 2C、FE999011、P9310/K364、VIP0177、SDZ274-444、シタグリブチン、および Pratley and Salsali (2007) Curr Med Res Opin. 23 : 919-31 に開示された DP-I V 阻害剤、および PCT 公開番号国際公開第 02/083128 号、同第 02/062764 号、同第 03/000180 号、同第 03/000181 号、同第 03/000250 号、同第 03/002530 号、同第 03/002531 号、同第 03/002553 号、同第 03/002593 号、同第 03/004498 号、同第 03/004496 号、同第 03/017936 号、同第 03/024942 号、同第 03/024965 号、同第 03/033524 号、同第 03/037327 および欧洲特許第 1258476 号に開示された化合物のようなジペプチジルペプチダーゼ IV (DP-I V) 阻害剤 ; エフェドラ ; エキセンジン - 4 (g1p-1 の阻害剤) ; セルレニンおよび C75 のような FAS (脂肪酸シンターゼ) 阻害剤 ; 国際公開第 03/053451 号等におけるもののような脂肪再吸収阻害剤 ; 脂肪酸トランスポーター阻害剤 ; 繊維 (オオバコ、プランタゴ、グアー纖維) ; ガラニンアンタゴニスト ; ガレガ (Goat's Rue. French Lilac) ; Garcinia cambogia ; ニガクサ (Teucrium chamaedrys) ; PCT 出願番号国際公開第 01/87335 および同第 02/08250 号に開示されたもののようなグレリンアンタゴニスト ; GLP-I (グルカゴン様ペプチド 1) アゴニスト (例えば、エキセンジン - 4) ; g1p-1 (グルカゴン様ペプチド 1) ; グルココルチコイドアンタゴニスト ; グルコペプチドトランスポーター阻害剤 ; NN703、ヘキサレリン、MK-0677、SM-5130686、CP-424.391、L-G92.429 および L-163.255 のような、および米国特許第 6,358,951 号、米国特許出願第 2002/049196 号および第 2002/022637 号、および PCT 出願番号国際公開第 01/56592 号および同第 02/32888 号に開示されたもののような成長ホルモン分泌促進剤受容体アゴニスト / アンタゴニスト ; 米国特許第 5,536,716 号に開示され、かつ具体的に記載されたもののような成長ホルモン分泌促進剤 ; チオペラミド、3-(1M-イミダゾール 4 - ガンマ) プロピル N - (4 - ペンテニル) カルバメート) 、クロベンプロピット、ヨードフェンプロピット、イモプロキシファン、GT2394 (Gliatech) 、A331440 および PCT 公開番号国際公開第 02/15905 号に開示され

10

20

30

40

50

たもの、およびO-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノール]カルバメート(Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55:349-55(2000))、ピペリジン-含有ヒスタミンH3受容体アンタゴニスト(Lazewska, D. et al., Phapinazie, 56:927-32(2001))、ベンゾフェノン誘導体および関連化合物(Sasse, 15A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52(2001))、置換されたN-フェニルカルバメート(Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6(2000))、およびプロキシファン誘導体(Sasse, A. et al., J. Med. Chem. 43:3335-43(2000))、および国際公開第03/024928および同第03/024929号に開示されたもののようなヒスタミンH3受容体モジュレーターのようなH3(ヒスタミン113)アンタゴニスト/逆アゴニスト；国際公開第03/057237号等におけるようなインターロイキン-6(II.-6)およびそのモジュレーター；Lカルニチン；米国特許第5,552,524号、同第5,552,523号、同第5,552,522号、同第5,521,283号、およびPCT国際公開第96/23513号、同第96/23514号、同第96/23515号、同第96/23516号、同第96/23517号、同第96/23518号、同第96/23519号および同第96/23520号に開示されたもののようなレプチン誘導体；組換えヒトレプチン(P E G - O B, Hoffmann La Roche)および組換えメチオニルヒトレプチン(Amgen)を含めたレプチン；テトラヒドロリピスタチン(オルリストット/Xenical(登録商標))、Trition WR 1339、RHC80-267、リピスタチン、お茶サポニン、およびリン酸ジドヒウムベリフェリル、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン、エステラシン、エベラクトンA、エベラクトンB、およびRH C80267、およびPCT公開番号国際公開第01/77094号、および米国特許第4,598,089号、同第4,452,813号、同第5,512,565号、同第5,391,571号、同第5,602,151号、同第4,405,644号、同第4,189,438号および同第4,242,453号に開示されたもののようなリバーぜ阻害剤；マスリン酸、エリスロジオール、ウルソル酸ウバオール、ベツリン酸、ベツリン等、および国際公開第03/011267号に開示された化合物のような脂質代謝モジュレーター；Mc3r(メラノコルチン3受容体)アゴニスト；CHIR86036(Chiron)、ME-10142、ME-10145、およびHS-131(Melacur)、およびPCT公開番号国際公開第99/64002号、同第00/74679号、同第01/991752号、同第01/25192号、同第01/52880号、同第01/74844号、同第01/70708号、同第01/70337号、同第01/91752号、同第02/059095号、同第02/Q59107号、同第02/059108号、同第02/059117号、同第02/06276号、同第02/1216G、同第02/11715号、同第02/12178号、同第02/15909号、同第02/38544号、同第02/068387号、同第02/068388号、同第02/06869号、同第02/081430号、同第03/06604号、同第03/007949号、同第03/009847号、同第03/009850号、同第03/013509号、および同第03/031410号に開示されたもののようなMc4r(メラノコルチン4受容体)アゴニスト；国際公開第97/19952号、同第00/15826号、同第00/15790号、米国特許出願公開第20030092041号に開示されたもののようなMc5r(メラノコルチン5受容体)モジュレーター；MCH2R(メラニン濃縮ホルモン2)アゴニスト/アンタゴニスト；メラニン濃縮ホルモンアンタゴニスト；T-226296(Takeda)、SNP-7941(Synaptic)、国際公開第01/21169号、同第01/82925号、同第01/87834号、同第02/051809号、同第02/06245号、同第02/076929号、同第02/076947号、同第02/04433号、同第02/51809号、同第02/083134

号、同第 02 / 094799 号、同第 03 / 004027 号、同第 03 / 13574 号、
同第 03 / 15769 号、同第 03 / 028641 号、同第 03 / 035624 号、同第
03 / 033476 号、同第 03 / 033480 および日本国特許出願番号第 13226
269 号、および日本国特許第 1437059 号に開示されたもののようなメラニン濃縮
ホルモン 1 受容体 (MCHR) アンタゴニスト；メラノタン II、または国際公開第 99
/ 64002 および同第 00 / 74679 号に記載されたもののようなメラノコルチニ
ゴニスト；メトフォルミン (Glucophage (登録商標))；国際公開第 03 /
029210 号、同第 03 / 047581 号、同第 03 / 048137 号、同第 03 / 0
51315 号、同第 03 / 051833 号、同第 03 / 053922 号、同第 03 / 05
9904 号等に開示されたもののような mGluRS モジュレーター；シブトラルミン (Meridina (登録商標)) / Reductil (登録商標) およびその塩、および米国特許第 4,746,680 号、同第 4,806,570 号、および同第 5,436,272 号および米国特許出願公開第 2002 / 0006964 号および国際公開第 01 / 27068 号および同第 01 / 62341 号に開示された化合物のようなモノアミン再取込阻害剤；GW320659、デスピラミン、タルスプラム、およびノミフェンシンのような NE (ノルエピネフリン) 輸送阻害剤；ノマメ・ハーブ (nomame herba)；シブトラミンまたはフェンフルラミンのような非選択的セロトニン / ヌプシロンエピネフリン輸送阻害剤；BIBP3226、J-115814、BIBO3304、LY-357897、CP-671906、G1-264879A、米国特許第 6,001,836 号、および PCT 特許公開番号国際公開第 96 / 14307 号、同第 01 / 23387 号、同第 99 / 51600 号、同第 01 / 85690 号、同第 01 / 85098 号、同第 01 / 85173 号、および同第 01 / 89528 号に開示されたもののような NPY1 アンタゴニスト；152,804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、CW-548118X、FR235208、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、C1-264879A、CGP71683 LAMDA、LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562 LAMDA、SR-120819 LAMDA、JCF-104、および H409 / 22、および米国特許第 6,140,354 号、同第 6,191,160 号、同第 6,258,837 号、同第 6,313,298 号、同第 6,326,375 号、同第 6,329,395 号、同第 6,335,345 号、同第 6,337,332 号、同第 6,329,395 号、および同第 6,340,683 号、欧州特許第 0.010691 号、および同第 01044970 号、および PCT 公開番号国際公開第 97 / 19682 号、同第 97 / 20820 号、同第 97 / 20281 号、同第 97 / 20822 号、同第 97 / 20823 号、同第 98 / 27063 号、同第 00 / 107409 号、同第 00 / 185714 号、同第 00 / 185730 号、同第 00 / 64880 号、同第 00 / 68197 号、同第 00 / 69849 号、同第 01 / 09120 号、同第 01 / 14376 号、同第 01 / 85714 号、同第 01 / 85730 号、同第 01 / 07409 号、同第 01 / 02379 号、同第 01 / 23388 号、同第 01 / 23389 号、同第 01 / 44201 号、同第 01 / 62737 号、同第 01 / 62738 号、同第 01 / 09120 号、同第 02 / 20488 号、同第 02 / 22592 号、同第 02 / 48152 号、同第 02 / 49648 号、同第 02 / 051806 号、同第 02 / 094789 号、同第 03 / 009845 号、同第 03 / 014083 号、同第 03 / 022849 号、同第 03 / 028726 号および Norman et al., J. Med. Clin. Res. 43 : 4288 - 4312 (2000) に開示された化合物のような NPY5 (ニューロペプチド YY5) アンタゴニスト；ナルメフェン (Revelex (登録商標))、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン、およびナルトレキソン、および国際公開第 00 / 21509 号に開示されたもののようなオピオイドアンタゴニスト；SB-334867-A、および PCT 公開番号国際公開第 01 / 96302 号、同第 01 / 68609 号、同第 02 / 44172 号、同第 02 / 51232 号、同第 02 / 51838 号、同第 02 / 08980 号、同第 02 / 090355 号、同第 03 / 023561 号、同第 03 / 03299 号

1号、および同第03/037847号に開示されたもののようなオレキシンアンタゴニスト；テオフィリン、ペントキシフィリン、ザブリナスト、シルデナフィル、アニリノン、ミルリノン、シロスタイナイト、ロリプラム、およびシロミラストのようなPDE（ホスホジエステラーゼ）阻害剤；ペプチドYYおよびその断片および変種（例えば、YY₃₋₃₆（PYY₃₋₃₆）（N. Engl. J. Med. 349: 941, 2003; ikapeapge daspeelnry yaslrliylnl vtrqry）および国際公開第03/026591号に開示されたもののようなPYYアゴニスト；フェンジメトラキシン；フェンテルミン、ホスフェートトランスポーター阻害剤；ホスホジエステラーゼ-3B（PDE3B）阻害剤；ファイトファピン（phytophapin）化合物57（CP644.673）；ピルベート；SCD-I（ステアロイル-CoAデサチュラーゼ-1）阻害剤；デクスフェンフルラミン、フルオキセチン、および米国特許第6,365,633号、および国際公開第01/27060号および同第01/162341号におけるもののようなセロトニン再取込阻害剤；T7I（Tularik Inc.; Boulder CO）；KB-2611（KarobioBMS）、および国際公開第02/15845および日本国特許出願番号第2000256190号に開示されたもののようなチロイド・ホルモン・ベータ・アゴニスト；トピラメート（Topimax（登録商標））；国際公開第03/026576号に開示されたもののような転写因子モジュレーター；フィタン酸、4-((E)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル)安息香酸（TTNPB）、レチノイン酸、およびPCT特許出願番号国際公開第99/00123号に開示されたもののようなUCP-I（アンカップリングプロテイン-1）、2または3アクチベータ；AD9677/TAK677（Dainippon/Takeda）、CL-316,243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196985、BRL-35135LAMDA、CGP12177A、BTA-243、GW427353、トレカドリン、ゼネカD7114、N5984（Nisshin Kyorin）、LY-377604（Lilly）、およびSR59119ラムダ、および米国特許第5,705,515号、同第5,451,677号、およびPCT公開番号国際公開第94/18161号、同第95/29159号、同第97/46556号、同第98/04526号、および同第98/32753号、同第01/74782号、同第02/32897号、同第03/014113号、同第03/016276号、同第03/016307号、同第03/024948号、同第03/024953号および同第03/037881号に開示されたもののような3（ベータアドレナリン作動性受容体3）アゴニスト；ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-1阻害剤（ベータ-HSD-I）；ベータ-ヒドロキシ-ベータ-メチルブチレート（metliybutyrate）を含めた抗肥満剤と組み合わせて投与することができる。

【0059】

不安関連障害

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤を用いて、（全般性不安障害、恐慌障害、および社会不安障害を含めた）不安障害および鬱病を治療することができる。不安障害は、鍵となる特徴が過剰な不安、恐れ、心配、回避、および強迫性儀式を含む心理学的問題の一群であって、ヘルスケアサービスの利用、および機能的損傷にわたって、異常な病態を生じ、またはもたらす。それらは、合衆国およびほとんどの他の国において最も蔓延している精神医学的な疾患の中にある。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（第4版、改訂1994、American Psychiatric Association, Washington DC. によって出版、393-444頁）にリストされた不安障害は、広場恐怖症に伴うおよび伴わない恐慌障害、恐慌障害の病歴を伴わない広場恐怖症、単一恐怖、社会恐怖、強迫性障害（OCD）、外傷後ストレス障害（PTSD）、急性ストレス障害、全般性不安障害（GAD）、一般的な医学的疾患による不安障害、物質誘導不安障害、単一恐怖、および特定されない不安障害を含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 0 】

強迫性障害は、再発および執拗な考え、思考、自我異和的および／または反復的な衝動またはイメージ（妄想）、個人によって過剰または不合理と認識される目的的かつ意図した拳動（強迫）によって特徴付けられる。妄想または脅迫は顕著な苦悩を引き起こし、時間を消費し、および／または社会的または職業的機能に有意に干渉する。

【 0 0 6 1 】

恐慌障害は、再発不測の恐慌発作およびさらなる発作を有することについての関連する心配事、発作の示唆または結果についての心配、および／または発作に関する拳動の有意な変化によって特徴付けられる。恐慌発作は強い心配または不快の区別される期間と定義され、そこでは、4（またはそれを超える）の以下の兆候が突然発生し、10分以内にピークに達する：（1）心悸亢進、激しく鼓動する心臓、または加速された心拍；（2）発汗；（3）怯えまたは震え；（4）呼吸の短さまたは鼻口閉塞の感知；（5）窒息感；（6）胸の痛みまたは不快；（7）吐き気または腹部苦痛；（8）一定でない眩暈、ふらふらする頭、または気絶を感じること；（9）現実感消失（非現実性を感じること）または個性喪失（自己からの脱却）；（10）制御喪失の恐れ；（11）死亡の恐怖；（12）感覚異常（知覚麻痺または刺痛感知）；および（13）悪寒またはのぼせ。恐慌障害は広場恐怖症に関係してもまたはしなくてもよく、または理不尽であり、しばしば公衆中で恐れが無くならない。

10

【 0 0 6 2 】

社会恐怖としても知られた社会不安障害は、個人が不慣れな人々に、または他人によって見られる可能性にさらされる、1以上の社会的または実行状況の顕著かつ執拗な恐れによって特徴付けられる。恐れる状況への暴露はほとんど常に不安を誘発し、これは恐慌発作の強度に近づくであろう。恐れた状況は強い不安または苦悩で回避され、または耐えられる。恐れた状況における回避、不安の予測、または苦悩は個人の通常の日常、職業的またはアカデミックな機能、または社会的な活動または関係に有意に干渉し、あるいは恐怖を有することについて顕著な苦悩がある。より小さな程度の実行不安または恥ずかしさは、一般に、心理薬理学的処置を必要としない。

20

【 0 0 6 3 】

全般性不安障害は、少なくとも6ヶ月間は執拗に続き、かつ個人が制御するのが困難な過剰な不安および心配（不安予測）によって特徴付けられる。それは以下の6つの兆候のうち少なくとも3つに関連しなければならない：鍵を掛けられるまたは縁にいる不穏または感じ、容易に疲れること、集中する困難性または軽く頭が空になること、刺激性、筋肉の緊張、および睡眠の乱れ。

30

【 0 0 6 4 】

この障害についての診断基準は、ここに引用して援用するDSM-IV（アメリカ精神医学会、1994）にさらに詳細に記載されている。

【 0 0 6 5 】

DSM111-R/IVによって定義された外傷後ストレス障害（PTSD）は、現実または怯えた死または深刻な負傷、または自己または他人の物理的一体性に対する脅威に関連する外傷事象への暴露、および強い不安、孤立、または恐怖に関連する応答を必要とする。外傷事象への暴露の結果として起こる兆候は、命令的思考、フラッシュバックまたは夢、および該事象への手がかりへの暴露に対する強い心理学的苦悩および生理学的反応性の形態の事象の再経験；外傷事象を思い出させる状況の回避、事象の詳細を呼び起さないこと、および／または有意な活動における消失した興味、他人からの疎遠、制限された範囲の情動、または近い将来の感覚として示される一般的応答性の麻痺；および過覚醒、過剰な驚きの応答、睡眠の乱れ、損なわれた集中、および怒りの刺激性または爆発を含めた自律神経覚醒の兆候を含む。PTSD診断は、該兆候が少なくとも1ヶ月存在し、およびそれらが臨床的に有意な苦悩、または機能の社会的、職業的または他の重要な領域における損傷を引き起こすことを要求する。

40

【 0 0 6 6 】

50

単独で、または組み合わせて、当該化合物は、限定されるものではないが、以下の：(成人についての)エールプラウン強迫スケール(YBOCS)、National Institute of Mental HealthグローバルOCDスケール(NIMH GOCs)、およびCGI-病気重症度スケールのいずれかを含むことができる、適切なテストの実施に基づいて強迫障害を有すると診断された患者において妄想および強迫を治療するのに有効であると考えられる。さらに、当該化合物は、YBOCS合計スコアのいくつかの点の低下のような、これらのテストで測定した因子のあるものの改良を誘導するのに有効であると考えられる。また、本発明の化合物は、妄想-強迫障害の再発を予防するのに有効であると考えられる。

【0067】

10

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は、恐慌発作の出現の頻度に基づいて、またはCGI-病気重症度スケールによって恐慌障害と診断された患者において恐慌障害を治療するのに有効である。さらに、本明細書中に記載された化合物は、恐慌発作の頻度の低下または排除、CGI-病気重症度スケールの改良、または1(非常にかなり改良された)、2(かなり改良された)または3(最小に改良された)のCGIグローバル改良スコアのような、これらの評価で測定された因子のあるものの改良を誘導するのに有効であると考えられる。また、本発明の化合物は恐慌障害の再発を予防するのに有効であると考えられる。

【0068】

20

単独で、または第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は、以下のテスト：リボビッツ社会的不安スケール(LSAS)、CGI-病気重症度スケール、不安についてのハミルトンランク付けスケール(HAM-A)、鬱病についてのハミルトンランク付けスケール(HAM-D)、DSM-IVの軸V社会的および職業的機能評価スケール、軸II(ICD10)世界保健機構不能評価、スケジュール2(DAS-2)、シーハン(Sheehan)不能スケール、シュナイエル(Schneier)不能プロフィール、世界保健機構の生活の質-100(WHOQOL-100)、またはここに引用して援用する、Bandler.J.C et al.1998, J Clin Psychiatry 59 Suppl 17:54-60のいずれかの実施に基づいて社会不安障害を有すると診断された患者において社会不安障害を治療するのに有効であろう。さらに、当該発明のFAAH阻害剤は、リボビッツ社会不安スケール(LSAS)、または1(非常にかなり改良された)、2(かなり改良された)または3(最小に改良された)のCGI-グローバル改良スコアにおけるベースラインからの変化のようなこれらのテストによって測定して、改良を誘導するのに有効であろうと考えられる。また、当該発明のFAAH阻害剤は、社会不安障害の再発を予防するのに有効であろう。

30

【0069】

40

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は、DSM-IVに記載された診断基準に基づいてこの障害を有すると診断された患者において全般性不安障害を治療するのに有効であろう。さらに、本明細書中に記載された化合物は、以下の：過剰な心配および不安、心配を制御する困難性、鍵を掛けられた、または縁にいるとの不穏または感じ、容易に疲労すること、集中する困難性、または軽く頭が空になること、刺激性、筋肉の緊張、または睡眠の乱れのような、この障害の兆候を低下させるのに有効であろうと考えられる。また、本発明の化合物は、全般性不安障害の再発を予防するのに有効であろうと考えられる。

【0070】

50

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は、以下のテスト：臨床家投与PTSDスケールパート2(CAPS)および患者がランク付けした事象スケールのインパクト(IES)のいずれかの実施に基づいてPTSDを有すると診断された患者においてPTSDを治療するのに有効であろう。さらに、本明細書中に記載された化合物は、CAPS、IES、CCI-病気の重症度またはCGI-グローバル改良テストのスコアの改善を誘導するのに有効であろうと考えられる。また、本発明の化合

物は P T S D の再発を予防するのに有効であろうと考えられる。

【 0 0 7 1 】

単独で、または第二の活性剤と組み合わせて、当該発明の F A A H 阻害剤を用いて、統合失調症、妄想症またはドーパミン伝達の他の関連障害を予防し、制御し、または治療することができる。

【 0 0 7 2 】

当該発明の F A A H 阻害剤は抗不安剤と組み合わせて投与することができる。抗不安剤のクラスは：ベンゾジアゼピン（例えば、アルプラゾラム（Xanax（登録商標））、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼペート、ジアゼパム、ハラゼパム、ルブシロンラゼパム、オキサゼラム、およびプラゼパム、およびその医薬上許容される塩）；5-HT1Aアゴニストまたはアンタゴニスト、特に、5HT1A部分アゴニスト（例えば、5-HT1A受容体部分アゴニスト、ブスピロン、フレシノキサン、ゲピロンおよびイプサビロン、およびその医薬上許容される塩）；（国際公開第94/13643号、同第94/13644号、同第94/13661号、同第94/13676号、および同第94/13677号に記載されたものを含めた）コルチコトロビン放出因子（CRF）アンタゴニスト；プロメタジン、クロルプロマジンおよびトリフルオペラジンを含めた）フェノチアジン（phenothiazines）；モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI、例えば、イソカルボキサジド（Marpalan（登録商標））、フェネルジン（Nardil（登録商標））、トラニルシプロミン（Parnate（登録商標））およびセレジリン、およびその医薬上許容される塩）；モノアミンオキシダーゼの可逆性阻害剤（RIMA、例えば、モクロベミドおよびその医薬上許容される塩）；三環抗鬱剤（TCA、例えば、アミトリプチリン（Elavil（登録商標））、アニオキサピン、クロミプラミン、デシプラミン（Norpramgin（登録商標））、ドキセピン、イミプライニン（Tofranil（登録商標））、マブトロリン、ノルトリプチリン（Aventyl（登録商標）およびPamelor（登録商標））、ペルフェナジン、プロトリプチリン、およびトリミプラミン（Surmontil（登録商標））、およびその医薬上許容される塩）；ブプロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドンおよびビロキサジン、およびその医薬上許容される塩を含めた非典型的抗鬱剤；および選択的セロトニン再取込阻害剤（SSRI、例えば、パロキセチン（Paxil（登録商標））、ベンラファキシン、フルボキサミン、フルオキセチン（Prozac（登録商標））、シタロプラム（Celexa（登録商標））、エシタロプライン、およびセルトラリン（Zoloft（登録商標））、およびその医薬上許容される塩）を含む。

【 0 0 7 3 】

当該発明の F A A H 阻害剤は、鎮痛活性を有する第二の剤との共療法で用いることができる。共療法で用いることができる鎮痛剤は、限定されるものではないが：NSAID（例えば、アセメタシン、アセタミノフェン、サリチル酸アセチル、アルクロフェナック、アルミノプロフェン、アパゾン、アスピリン、ベノキサプロフェン、ベズピペリロン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、クリダナック、ジクロフェナック、ジクロフェナック、ジフルニザール、ジフルシナール、エトドラック、フェンブフェン、フェンブフェン、フェンドフェナック、フェンクロジック酸、フェノプロフェン、フェンチアザック、フェンブラゾン、フルフェナム酸、フルフェニザール、フルフェニザール、フルプロフェン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェン、フロフェナック、イブフェナック、イブプロフェン、インドメタシン、インドニートリアシン（indometacin）、インドプロフェン、イソキセパック、イソキシカム、ケトプロフェン、ケロブルブシロンフェン、ケトロラック、イネドフェナニック酸、メクロフェナム酸、nifeenanic acid、メフェナム酸、ミロプロフェン、ルピオフェブタゾン、ナブメトン、オキサプロジン、ナブロキセン、ナブロキセン、ニフルム酸、オキサプロジン、オクスピナック、オキシフェンブタゾン、フェナセチン、フェニルブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピロキシカム、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スドキシカム、テノキシカン、スルファサラジン、スリンダック、スプロフェン、チアプロフェン酸、チオピナック、

10

20

30

40

50

チオキサプロフェン、トルフェナム酸、トルメチン、トルメチン、ジドメタシン、ゾメピラック、およびゾメピラック)、トラマドールのような非麻薬性鎮痛剤、オピオイドまたは麻薬性鎮痛剤(例えば、APF112、ベータファナルトレキサミン、ブプレノルフィン、ブトルファヌプシノール(butorphanulone)、コデイン、シブリジム、デゾシン、ジヒドロコデイン、ジフェニルオキシレート、エンケファリンペントペプチド、フェドト亜鉛、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモフィホン、レボルファノール、ロペラミド、メペリジン、メビバカイン、メタドン、メチルナロゾン、モルフィン、ナルブフィン、ナルメフェン、ナロキソナジン、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルトリンドール、ノル-ビナルトルフィミン(nor-binaltorphimine)、オキシコドン、オキシモルフォン(oxyrnorphone)、ペントゾシン、プロポキシフェン、およびトリメブチン)、NK1受容体アンタゴニスト(例えば、エズロピタントおよびSR-14033、SSR-241585)、CCK受容体アンタゴニスト(例えば、ロキシグルマイド)、NK3受容体アンタゴニスト(例えば、タルネタント、オサネタントSR-HZSO1、SSR-ZdISSS)、ノルエピネフリン-セロトニン再取込阻害剤(NSRI;例えば、ミルナシプラン)、バニロイド受容体アゴニストおよびアンタゴニスト、カンナビノイド受容体アゴニスト(例えば、アルバニル)、シアロルフィン、ネブリリシンフラケファミドの阻害剤である化合物またはペプチド(H-Tyr-D-Ala-Phe(F)-Phe-NH₂;国際公開第01/019849号)Tyr-Arg(キヨトルフィン)、CCK受容体アゴニスト(例えば、セルプシロンレイン)、コノトキシンペプチド、チルヌリンのペプチドアナログ、デクスロキシグルマイド(ロキシグルマイドのR-異性体:国際公開第88/05774号)、および鎮痛性ペプチド(例えば、エンドムプシロンフィン-1(endomapsilonrphin-1)、エンドモルフィン-2、ノシスタチン、ダラルジン、ルブルプシロン、およびサブスタンスP)を含む。

【0074】

加えて、ある種の抗鬱剤を共療法で用いることができる。なぜならば、それらは鎮痛活性を有するか、そうでなければ、鎮痛剤と組み合わせて用いるのが有益だからである。そのような抗鬱剤の例は:選択的セロトニン再取込阻害剤(例えば、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン)、セロトニン-ノレビネフリンデュアル取込阻害剤(dual uptake inhibitors)、ベンラファキシンおよびネファザドンを含む。ある種の抗痙攣剤は鎮痛活性を有し、共療法で有用である。そのような抗痙攣剤は:ガバペンチン、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロエート、クロナゼパム、トピラメートおよびラモトリジンを含む。そのような剤は、神経因性疼痛の治療、例えば、三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、および痛性糖尿病神経症の治療で特に有用であると考えられる。共療法で有用なさらなる化合物は:アルファ-2-アドレナリン作動性受容体アゴニスト(例えば、チザニジンおよびクロニジン)、メキシレチン、コルチコステロイド、NMDA(*i*N-メチル-ダスパルテート)受容体をブロックする化合物(例えば、デクストロメトルファン、ケタミン、およびアマンタジン)、グリシンアンタゴニスト、カリソプロドール、シクロベンザブリン、種々のオピエート、非ミューオピオイド鎮咳剤(例えば、デクストロメトルファン、カピニフェン、カラミフェンおよびカルベタベンタン)、オピオイド鎮咳剤(例えば、コデイン、ヒドロコドン、メタキソロン)を含む。本明細書中に記載された化合物は(肺血管収縮または気道収縮を治療するための)吸入可能なガス状一酸化窒素、トロンボキサンA2受容体アンタゴニスト、刺激剤(すなわち、カフェイン)、H₂-アンタゴニスト(例えば、ラニチジン)、制酸剤(例えば、水酸化アルミニウムまたはマグネシウム)、整腸剤(例えば、シメチコン)、充血除去剤(例えば、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プロソイドフェドリン、オキシメタゾリン、エフィネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン、またはレボデスオキシエフェドリン)、プロスタグラニジン(例えば、ミソプロストール、エンプロステイル、リオプロスタイル、オルノプロストールまたはロサプロストール)、利尿剤、限定されるものではないが、4アステルニゾール、アクリバスチン、アンタゾリン、アステミ

10

20

30

40

50

ゾール、アザタジン、アゼラスリン、アスラミゾール、プロムフェニラミン、プロムフェニラミンマレイン酸、カルビノキサミン、カレバスチン、セチリジン、クロルフェニラミン、クロルフェニラミンマレイン酸、シメチジン、クレマスチン、シクリジン、シプロヘプタジン、デスカルボエトキシリオラタジン、デクスクロルフェニラミン、ジメチンデン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、ドキシラミンコハク酸、ドキシラミン、エバスチン、エフレチピジン、エピナステチン、ファモチジン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、レボカバストチン、レボセチリジン、レボセチリジン、ロラタジン、メクリジン、メピラミン、メキタジン、メトジラジン、ミアンセリン、ミゾラスチン、ノベラスチン、ノラステルニゾール、イオラズトイニゾール、フェニンダミン、フェニラミン、ピクルナスト、プロメタジン、ピンラミン、ピリラミン (p y r i l a m i i e) 、イアニチジン、テメラスチン、テルフェナジン、トリメプラジン、トリペレナルニン、およびトリプロリジンを含めた、鎮静または非鎮静ヒスタミン H I 受容体アンタゴニスト / 抗ヒスタミン（すなわち、ヒスタミンおよびその受容体の間の相互反応をブロックし、阻害し、低下させ、またはそうでなければ中断させることができるいずれかの化合物）；トリプタンのような 5 HT 1 アゴニスト（例えば、スマトリプタンまたはナラトリプラン）、アデノシン A 1 アゴニスト、H P リガンド (l i g a n d) 、ナトリウム・チャネル・ブロッカー（例えば、ラモトリジン）、サブスタンス P アンタゴニスト（例えば、N K アンタゴニスト）、カンナビノイド、5 - リポキシゲナーゼ阻害剤、限定されるものではないが、ザフィルルカスト、モンテルカスト、モンテルカストナトリウム（シングラール (S i n g u l a i r ?) ）、プランルカスト、イラルカスト、ポビルカスト、S K B - 1 0 6 , 2 0 3 および米国特許第 5 , 5 6 5 , 4 7 3 号に記載された L T D 4 拮抗活性を有すると記載された化合物を含めた、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト / ロイコトリエンアンタゴニスト / L T D 4 アンタゴニスト（すなわち、ロイコトリエンおよび C y s L T 1 受容体の間の相互作用をブロックし、阻害し、低下させ、またはそうでなければ中断させることができるいずれかの化合物）、D M A R U （例えば、メトレキセート）、ニューロン安定化抗癲癇薬物、モノアミン作動性取込阻害剤（例えば、ベンラファキシン）、マトリクス金属ロプロテイナー阻害剤、一酸化窒素、i N O S または n N O S 阻害剤のようなシンターゼ (N O S) 阻害剤、腫瘍壞死因子の放出または作用の阻害剤、モノクローナル抗体療法のような抗体療法、ヌクレオシド阻害剤（例えば、ラミブジン）または免疫系モジュレーター（例えば、インターフェロン）のような抗ウイルス剤、局所麻酔剤、公知の F L A M D A L A M D A H 阻害剤（例えば、P M S F 、U K B 5 3 2 、U R B 5 9 7 、または B M S - I 、ならびに国際公開第 0 4 0 3 3 6 5 2 号、米国特許第 6 , 4 6 2 , 0 5 4 号、同第 2 0 0 3 / 0 0 9 2 7 3 4 号、同第 2 0 0 2 / 0 1 8 8 0 0 9 号、同第 2 0 0 3 / 0 1 9 5 2 2 6 号、および国際公開第 0 4 / 0 3 3 4 2 2 号に記載されたもの）、抗鬱剤（例えば、V P I - 0 1 3 ）、脂肪酸アミド（例えば、アナンダマイド、N パルミトイールエタノールアミン、N - オレオイルエタノールアミド (N - o l e o y l e t h a n o i a m i d e) 、2 - アラキドノイルグリセロール、またはオレアミド）、アルバニル、米国特許第 2 0 0 4 0 1 2 2 0 8 9 号に記載されたアナダマイドおよびアルバニルのアナログ、およびプロトンポンプ阻害剤（例えば、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントラゾールおよびラベプラゾール）を含む。
10
20
30
40

【 0 0 7 5 】

当該発明の F A A H 阻害剤は、カンナビノイド受容体アンタゴニストである第二の剤とともに共療法で用いて、肥満および他の食欲関連障害を予防し、および / または治療することもできる。

【 0 0 7 6 】

共 - 病態疾患のための組合せ

本明細書中に記載された化合物と組み合わされて投与される療法は、本明細書中に記載された化合物によって標的とされるものと同一または異なる障害標的に向けることができるには当業者によって認識されるであろう。

【0077】

本明細書中に記載される化合物の投与をまず行い、続いて他の療法を行ってよく；あるいは他の療法の投与をまず行ってよく、あるいはそれらを2つの別々の組成物にて、または単一の組成物と組み合わせて同時に投与してもよい。他の療法は、標的とされる障害、例えば、睡眠障害または他の障害、例えば、他のCNS障害の兆候を治療し、予防し、または低下させることが当該分野で知られたいずれかのものである。加えて、本発明のいくつかの実施態様は、標的障害のために他の公知の療法と組み合わせて投与される化合物を有する。さらに、他の療法は、開示されたFAAH阻害剤と組み合わせて投与される場合、患者に有益ないずれかの剤を含む。

【0078】

10

例えば、他の療法が薬物であるいくつかの実施態様においては、それは、別々の処方として、または本明細書中に記載された化合物と同一の処方に投与される。本明細書中に記載されたFAAH阻害化合物は、限定されるものではないが、抗微生物剤、静真菌剤、殺菌剤、ホルモン、解熱剤、抗糖尿病剤、気管支拡張剤、抗下痢剤、抗不整脈剤、冠動脈拡張剤、グリコシド、鎮痙剤、抗高血圧剤、抗鬱剤、抗不安剤、他の精神治療剤、コルチコステロイド、鎮痛剤、避妊剤、非ステロイド性抗炎症薬物、血中グルコース降下剤、コレステロール降下剤、抗痙攣剤、他の抗癲癇剤、免疫変調剤、抗コリン作動性剤、交感神経遮断剤、交感神経様作用剤、血管拡張剤、抗凝固剤、抗不整脈剤、種々の薬理学的活性を有するプロスタグランジン、利尿剤、睡眠助剤、抗ヒスタミン剤、抗新形成剤、腫瘍崩壊剤、抗アンドロゲン剤、抗マラリア剤、抗ハンセン病剤、および種々の他のタイプの薬物を含めた、商業的に入手可能な店頭販売または処方箋投薬のいずれかの1以上との組合せ療法で投与される。Goodman and Gilman's The Basis of Therapeutics(英語版、Pergamon Press, Inc., USA, 1990)およびThe Merck Index(第11版, iMerck AND Co., Inc., USA, 1989)参照。

20

【0079】

糖尿病の治療で有用な組合せ

当該発明のFAAH阻害剤と組み合わせて用いられる適当な剤は、(1)グリタゾン(例えば、シグリタゾン；ダルグリタゾン；エングリタゾン；イサグリタゾン(MCCC-555)；ピオグリタゾン；ロシグリタゾン；トログリタゾン；BR L 49653；CLX-0921；5-BTZD、およびGW-0207、LG-100641、およびLY-300512等およびPCT公開番号国際公開第97/10813号、同第97/27857号、同第97/28115号、同第97/28137号、同第97/27847号、同第03/000685号、同第03/027112号、同第03/035602号、同第03/048130号、同第03/055867号等に開示された化合物のようなPPARGAMMAアゴニスト；(2)ブフォルミン：メトフォルミン；およびフェンフォルミン等のようなビグアニド；(3)ISI S 11371、および国際公開第03/032916号、同第03/032982号、同第03/041729号、同第03/055883号に開示されたもののようなプロテイン・チロシン・ホスファターゼ-IB(PTP-IB)阻害剤；(4)アセトヘキサミド；カルブタミド；クロルプロパミド；ジアビネセ：グリベンクラミド；グリピジド；グルブリド(グリベンクラミド)；グリメピリド；グリクラジド；グリベンチド；グリキドン；グリソラミド；トラザミド；およびトルブタミド等のようなスルホニル尿素；(5)レパグリニド、およびナテグリニド等のようなメグリチニド；(6)アカルボーズ；アジポシン；カミグリホース；エミグリテート；ミグリト-ル；ボグリボーズ；プラジミシン-Q；サルボスタチン；CKD-711；MDL-25,637；MDL-73,945；およびMOR14等のようなアルファグルコシドヒドロラーゼ阻害剤；(7)テンダミstatt、トレスタチン、およびA1-3688等のようなアルファ-アミラーゼ阻害剤；(8)リノグリリクル：およびA-4166等のようなインスリン分泌促進剤；(9)クロモキシール、およびエトモキシール等のような脂肪酸酸化阻害剤；(10)ミダグリゾール；イサグリクロール；デリグリドール；イ

30

40

50

ダゾキサン；エアロキサン；およびフルパロキサン等のようなA2アンタゴニスト；(1)ビオタ、LP-100、ノバラピド、インスリンデテミール、インスリンリスプロ、インスリングラルジン、インスリン亜鉛懸濁液（レンテおよびウルトラレンテ）；Lyso-PROインスリン、GLP-I(73-7)（インスリントロピン）；およびGLP-I(7-36)-NH₂等のようなインスリンまたはインスリンミメティック；(12)JT-501、およびファルグリタザール(GW-2570/G1-262579)等のような非チアゾリジンジオン；(13)BVT-142、CLX-0940、GW-1536、CW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767、SB219994、イヌラグリタザールおよびレグリタザール(JTT-501)、および国際公開第99/1G758号、同第99/19313号、同第99/20614号、同第99/38850号、同第00/23415号、同第00/23417号、同第00/23445号、同第00/50414号、同第01/00579号、同第01/79150号、同第02/062799号、同第03/004458号、同第03/016265号、同第03/018010号、同第03/033481号、同第03/033450号、同第03/033453号、同第03/043985号、同第031053976号に開示されたもののようなPPARALPHA/ガンマデュアルアゴニスト；(14)他のインスリン抵抗性改善薬物；(15)Vpac2受容体アゴニスト；(16)国際公開第03/015774号に開示されたもののようなGLKモジュレーター；(17)国際公開第03/000249号に開示されたもののようなレチノイドモジュレーター；(18)4-[2-(2-プロモフェニル)-4-(4-フルオロフェニル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン、および国際公開第03/024447号、同第03/037869号、同第03/037877号、同第03/037891号、同第03/068773号、欧州特許第1295884号、欧州特許第1295885号等に開示された化合物のようなGSK3/GSK3阻害剤；(19)同第03/037864号に開示されたもののようなグリコーゲンホスホリラーゼ(glycogen phosphorylase)(HGLPa)阻害剤；(20)国際公開第03/007990号に開示されたもののようなATP消費促進剤；(21)TRB3阻害剤、(22)国際公開第03/049702号に開示されたもののようなバニロイド受容体リガンド、(23)国際公開第03/015781号、同第03/040114号に開示されたもののような低血糖症剤、(24)国際公開第03/035663号に開示されたもののようなグリコーゲンシルターゼキナーゼ3阻害剤、(25)国際公開第99/51225号、および米国特許出願公開第20030134890号；および国際公開第01/24786号、同第03/059870号に開示されたもののような剤；(26)国際公開第03/057827号等に開示されたインスリン応答性DNA結合蛋白質-1(IRDBP-1)；(27)国際公開第03/035639号、同第03/035640号等に開示されたもののようなアデノシンA2アンタゴニストのような抗糖尿病剤を含む。

【0080】

高脂血症の治療で有用な組合せ

当該発明のFAAH阻害剤と組み合わせて用いるのに適した剤は：

(1)コレステラミン、コレセベレニ、コレステボール、架橋されたデキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体；Colestid(登録商標)；LoCholest(登録商標)；およびQuestran(登録商標)等のような胆汁酸隔離剤；(2)アトルバスタチン、ベルバスタチン、カルバスタチン、セリバスタチン、クリルバスタチン、ダルバスタチン、フルバスタチン、グレンバスタチン、イタバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピラバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、シリバスタチン、およびZD-4522等、および国際公開第03/033481号に開示された化合物のようなHMG-CoAレダクター阻害剤；(3)HMG-CoAシルターゼ阻害剤；(4)スタノールエステル、ベータ-シトステロールのようなコレステロール吸収阻害剤、チケシドのようなステロールグリコシド；およびエゼチミベ等のようなアゼチジノン；(5)アバシミベ(Current Opinion In

v e t i g a t i o n a l D r u g s . 3 (9) : 2 9 1 - 2 9 7 (2 0 0 3)) 、 エフルドミベ、 K Y 5 0 5 、 S M P 7 9 7 、 C L - 2 7 7 , 0 8 2 (C l i n P h a r m a c o l T h e r . 4 8 (2) : 1 8 9 - 9 4 (1 9 9 0)) 等のようなアシリル補酵素 A - コレステロールアシリルトランスフェラーゼ(A C A T) 阻害剤； (6) C u r r e n t O p i n i o n i n I n v e s t i g a t i o n a l D r u g s . 4 (3) : 2 9 1 - 2 9 7 (2 0 0 3) に記載されたものを含めた、 N a t u r e , 4 0 6 , (6 7 9 2) : 2 0 3 - 7 (2 0 0 0) において確認される J T T 7 0 5 、 トルセトラピブ(米国特許出願公開第 2 0 0 3 0 1 8 6 9 5 2 号および国際公開第 2 0 Q 0 0 1 7 1 G 4 号)、 C P 5 3 2 , 0 3 2 , B A Y 0 3 - 2 1 4 9 、 S C 5 9 1 、 S C 7 9 5 等のような C E T P 阻害剤； (7) スクアレンシンテターゼ阻害剤、 (8) ムロブコール、 A G I - 1 0 6 7 等のような抗酸化剤； (9) ベクロフィブレート、ベンザフィブレート、ビニフィブレート、シブロフィブレート、クリノフィブレート、クロフィブレート、エトフィブレート、フェノフィブレート、ゲムカベン、およびゲムフィブロジル、リフィプロ - ル、 G W 7 6 4 7 、 B M 1 7 0 7 4 4 、 L Y 5 1 8 6 7 4 ； アトロミド、ロビドおよびトリコール、および国際公開第 0 3 / 0 3 3 4 5 6 号、同第 0 3 / 0 3 3 4 8 1 号、同第 0 3 / 0 4 3 9 9 7 号、同第 0 3 / 0 4 8 1 1 6 号、同第 0 3 / 0 5 3 9 7 4 号、同第 0 3 / 0 5 9 8 6 4 号、同第 0 3 / 0 5 8 7 5 号等に開示されたもののような他のフィブリン酸誘導体のような P P A K A L P H A アゴニスト； (1 0) G W 4 0 6 4 、 S R 1 0 3 9 1 2 等のような F X R 受容体モジュレーター； (1 1) G W 3 9 6 5 、 B O 1 3 1 3 7 、および X T C O 1 7 9 6 2 8 、および米国特許出願公開第 2 0 0 3 0 1 2 5 3 5 7 号、国際公開第 0 3 / 0 4 5 3 8 2 号、同第 0 3 / 0 5 3 3 5 2 号、同第 0 3 / 0 5 9 8 7 4 号等に開示されたもののような L X R 受容体モジュレーター； (1 2) ナイアシンのようなリポ蛋白質合成阻害剤； (1 3) レニンアンジオテンシン系阻害剤； (1 4) 国際公開第 0 3 / 0 2 4 3 9 5 号に開示されたもののような P P A R D E L T A 部分アゴニスト； (1 5) B A R 1 1 4 5 3 、 S C 4 3 5 、 P H A 3 8 4 6 4 0 、 S 8 9 2 1 、 A Z D 7 7 0 6 等のような胆汁酸再吸収阻害剤； (1 6) 国際公開第 9 7 / 2 8 1 4 9 号、同第 0 1 / 7 9 1 9 7 号、同第 0 2 / 1 4 2 9 1 号、同第 0 2 / 4 6 1 5 4 号、同第 0 2 / 4 6 1 7 6 号、同第 0 2 / 0 7 6 9 5 7 号、同第 0 3 / 0 1 6 2 9 1 号、同第 0 3 / 0 3 3 4 9 3 号に開示されたもののような、 G W 5 0 1 5 1 6 、および G W 5 9 0 7 3 5 等のような P P A R D E L T A アゴニスト； (1 7) トリグリセリド合成阻害剤； (1 8) インプリタピド、 L A B 6 8 7 、および C P 3 4 6 0 8 6 等のようなミクロソームトリグリセリド輸送(M T I ?) 阻害剤； (1 9) 転写モジュレーター； (2 0) スクアレンエポキダーゼ阻害剤； (2 1) 低密度リポ蛋白質(L D L) 受容体インデュ サー； (2 2) 血小板凝集阻害剤； (2 3) 5 - L O または F L A P 阻害剤； および (2 4) ナイアシン受容体アゴニスト； (2 5) 国際公開第 9 9 / 0 7 3 5 7 号、同第 9 9 / 1 1 2 5 5 号、同第 9 9 / 1 2 5 3 4 号、同第 9 9 / 1 5 5 2 0 号、同第 9 9 / 4 6 2 3 2 号、同第 0 0 / 1 2 4 9 1 号、同第 0 0 / 2 3 4 4 2 号、同第 0 0 / 2 3 6 3 3 1 号、同第 0 0 / 2 3 6 3 3 2 号、同第 0 0 / 2 1 8 3 5 5 号、同第 0 0 / 2 3 8 5 5 3 号、同第 0 1 / 2 5 1 8 1 号、同第 0 1 / 7 9 1 5 0 号、同第 0 2 / 7 9 1 6 2 号、同第 0 2 / 1 0 0 4 0 3 号、同第 0 2 / 1 0 2 7 8 0 号、同第 0 2 / 0 8 1 4 2 8 号、同第 0 3 / 0 1 6 2 G 5 号、同第 0 3 / 0 3 3 4 5 3 号、同第 0 3 / 0 4 2 1 9 4 号、同第 0 3 / 0 4 3 9 9 7 号、同第 0 3 / 0 6 6 5 8 1 号等に開示されたもののような P P A R モジュレーター； (2 6) 国際公開第 0 3 / 0 3 9 5 3 5 号に開示されたナイアシン結合クロム； (2 7) 国際公開第 0 3 / 0 4 0 1 1 4 号に開示された置換された酸誘導体； (2 8) 国際公開第 0 2 / 0 9 0 3 4 7 号、同第 0 2 / 2 8 8 3 5 号、同第 0 3 / 0 4 5 9 2 1 号、同第 0 3 / 0 4 7 5 7 5 号に開示されたもののようなアポリポ蛋白質 B 阻害剤； (2 9) 国際公開第 0 3 / 0 4 7 5 1 7 号、同第 0 3 / 0 4 7 5 2 0 号および同第 0 3 / 0 4 8 0 8 1 号に開示されたもののような第 X a 因子モジュレーターのような脂質降下剤を含む。

【 0 0 8 1 】

高血圧の治療で有用な組合せ

10

20

30

40

50

当該発明の F A A H 阻害剤と合わせて用いられる適当な剤は：（1）クロルサリドン、クロルチアジド（c l i l o r t h i a z i d e）、ジクロロフェナミド、ヒドロフルメチアジド、インダパニド、ポリスナジド（p o l y t l n a z i d e）、およびヒドロクロロチアジド（h y d r o c h l o r o t l i i a z i d e）を含めたチアジド、ブメタニド、エタクリニック酸、フロセミドおよびトルセミドのようなループ利尿剤；アミロリドおよびトリアムテレンのようなカリウム保持性利尿剤；およびスピロノラクトン、エピレノン等のようなアルドステロンアンタゴニストのような利尿剤；（2）アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ビソプロロール、ボビンドロール、カルテオロール、カイベジロール、セリプロロール、エスマロール、インデノロール、メタプロロール、ナドロール、ネビボロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロパンロール、ソタロール、テルタトロール、チリソロール、およびチモロール等のようなベータ-アドレナリン作動性プロッカー；（3）アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、ベブリドール（b e p r i d t l）、シナルジピン、クレビジピン、ジルチアゼム、エフォニジピン、フェロジピン、ガロパミル、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモデピン、ニソルジピン（n t s o l d i p i n e）、ニトレングジピン、マニジピン、プラニジピンおよびベラパミル等のようなカルシウムチャネルプロッカー；（4）ベナゼプリル；カプトプリル；セラナブリル；シラザブリル；デラブリル；エナラブリル；エナロブリル；フォシノブリル；イミダブリル；リシノブリル；ロシノブリル；モエキシブリル；キナブリル；キナブリラート；ラミブリル；ペリピドブリル；ペリンドロブリル；クアニブリル；スピラブリル；テノカブリル；トランドラブリル、およびゼフェノブリル等のようなアンジオテンシン変換酵素（L A M D A C E）阻害剤；（5）オイナバトリラート、カドキサトリルおよびエカドトリル、フォシドトリル、サムパトリラート、L A M D A V E 7 6 8 8、E R 4 0 3 0 等のような中性エンドペプチダーゼ阻害剤；（6）テゾセンタン、ラムダ 3 0 8 1 6 5、およびY M 6 2 8 9 9 等のようなエンドセリンアンタゴニスト；（7）ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル、およびニコチニルアルコール等のような血管拡張剤；（8）アプロサルタン、カンデサルタン、エプロサルラン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタビ、プラトサルタン、タソサルタン、レルミサルタン、バイサルタン、ならびにE X P - 3 1 3 7、F I G 8 2 8 K およびR N H 6 2 7 0 等のようなアンジオテンシンⅠ受容体アンタゴニスト；（9）ニプラジロール、アロチノロールおよびアモスラロール等のようなアルファ/ベータアドレナリン作動性プロッカー；（10）テラゾシン、ウラピジル、プラゾシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、ウイドラミン、W H P 1 6 4、およびX E N O 1 0 等のようなアルファ1プロッカー；（11）ロフェキシジン、チアメニジン、モキソニジン、リルメニジン、およびグアノベンズ等のようなアルファ2アゴニスト；（12）アルドステロン阻害剤等；および（13）国際公開第03/030833号に開示されたもののようなアンジオポエチン-2-結合剤のような高血圧剤を含む。

【0082】

C O X - 2 および F A A H 関連治療方法

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明の F A A H 阻害剤を用いて、C O X - 2 活性および/または F A A H 活性および/または M A G L を低下させ、または排除するのが望ましいと考えられる疾患または障害を治療することができる。かくして、それらは、C O X - 2 阻害剤または F A A H 阻害剤または M A G L 阻害剤が使用されるいずれかの状況において、ならびに他の状況において用いることができる。例えば、化合物および関連プロドラッグを用いて、炎症が障害の重要なコンポーネントと考えられる障害、および炎症が、急性および慢性疼痛を治療するのに（鎮痛）、および熱を治療するのに（解熱）、障害の比較的従たるコンポーネントと考えられる障害の双方を含めた、炎症障害を治療することができる。治療することができる炎症障害の中には自己免疫障害がある。

【0083】

10

20

30

40

50

治療することができる障害は：（慢性関節リウマチ、脊椎関節症、痛風性関節炎、変性関節病（すなわち、骨関節炎）、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、急性痛性肩、乾癬、および若年性関節炎を含めた）関節炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、骨粗鬆症、気管支炎、腱炎、滑液包炎、皮膚炎症障害（すなわち、乾癬、湿疹、火傷、皮膚炎）、遺尿症、好酸性病、（炎症性腸病、消化性潰瘍、限局性腸炎、憩室炎、胃腸出血、クローアン病、胃炎、刺激性腸症候群（IBS-C、IBS-AおよびIBS-D）および潰瘍性結腸炎を含めた）胃腸障害、および胃運動促進性剤によって緩和される障害（すなわち、腸閉塞、例えば、手術後腸閉塞および敗血症の間における腸閉塞：胃食道反射病（GOR-D、またはその同義語GERD）；好酸球性食道炎、糖尿病性胃麻痺のような胃麻痺：食物不耐性および食物アレルギー、および非潰瘍性消化不良症（NUD）および非心臓胸疼痛（NCCP））のような機能性腸障害を含む。

10

【0084】

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は、インフルエンザまたは他のウイルス感染、通常の風邪、捻挫および挫傷、筋肉炎、神経痛、滑膜炎、スポーツ負傷、および外科的および歯科的手法後の負傷のような負傷、凝固障害、腎臓病（例えば、損なわれた腎臓機能）、（線内障、網膜炎、網膜障害、ぶどう膜炎および目の組織に対する急性負傷を含めた）目の障害、肝臓病（すなわち、慢性ウイルス性B型肝炎、慢性ウイルス性C型肝炎、アルコール性肝臓負傷、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（NAASH）および肝臓移植拒絶を含めた炎症性肝臓病）、および（喘息、アレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、慢性気管支炎および肺気腫を含めた）肺炎症性病に関連する兆候の治療で用いることもできる。本明細書中に記載されたFAAH化合物およびその関連プロドラッグを含む組成物を用いて、例えば：血管病、片頭痛、緊張性頭痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、強皮症、リウマチ熱、I型糖尿病、重症筋無力症、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、過敏、結膜炎、多発性硬化症、および虚血症（例えば、心筋梗塞）等に関連する兆候の治療で用いることもできる。当該化合物は、脳障害（例えば、パーキンソン病およびアルツハイマー病）に関連する神経炎症、および頭蓋放射線負傷に関連する慢性炎症を治療するのに有用であろう。当該化合物は（感染に由来するもののような）急性炎症性疾患、および（喘息、関節炎、および炎症性腸病に由来するもののような）慢性炎症性疾患を治療するのに有用であろう。FAAH化合物は、外傷および非炎症性筋痛に関連する炎症を治療するにも有用であろう。当該化合物は、外科的処置または抗凝固剤の摂取に先立って投与することもできる。当該化合物は、血小板凝集、血栓症によって引き起こされることが知られたタイプのいずれかの突然事象と定義される血栓性心血管事象、および血栓性または血栓塞栓性卒中、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、一過性虚血症発作（TIA；一過性黒内症）、可逆性虚血性神経学的欠陥、およびいずれかの血管症（内臓、腎臓、大動脈、末梢等）におけるいずれかの同様の血栓性事象を含めた引き続いての虚血性臨床的事象の危険性を低下させることができる。

20

【0085】

当該発明のFAAH阻害剤は、ホルモンおよびプロスタノイド誘導平滑筋収縮によって引き起こされる子宮収縮を阻害することができる。当該化合物は、未熟産、月経痙攣、月経不規則、および月経困難症を治療するのに有用であろう。

30

【0086】

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は、細胞新生物形成形質転換および転移性腫瘍成長を阻害することができる。本明細書中に記載された化合物は、腺腫性結直腸ポリープの死亡の数の低下に関連し得る。かくして、化合物およびプロドラッグは、ある種の癌、例えば、結腸癌または結直腸癌のような固体腫瘍癌の危険性を低下させるのにも有用であろう。当該化合物およびプロドラッグは、膀胱の癌、非小細胞肺癌、腎臓、脾臓、前立腺、膀胱および胆管および子宮内膜癌を含めたHER-2/neuの過剰発現に関連する癌、頸部、皮膚、食道、頭部および首、肺、胃癌、神経膠腫、肝細胞癌腫、結腸：腺腫、乳癌、卵巣癌および唾液腺癌を含めた、全ての癌の治療

40

50

または予防で用いることができる。加えて、当該化合物およびプロドラッグは、大腸癌および前立腺癌を治療するのに有用であろう。当該化合物は、患者が、口腔前悪性病巣、頸部上皮内新形成、慢性肝炎、胆管過形成、肺、前立腺の非典型的腺腫性過形成、上皮内新形成、膀胱形成異常、皮膚の日光角化症、結直腸腺腫、胃異形成、およびバレット食道を含めた癌の危険性がある場合にも有用であろう。

【0087】

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は、認知症、特に、（老人性認知症、アルツハイマー病（およびその前駆病）、ピック病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病およびクロイツフェルト・ヤコブ病を含めた）変性認知症、および（多発梗塞性認知症を含めた）血管認知症、ならびに頭蓋内空間占有病巣、外傷、（HIV感染を含めた）感染および関連疾患、代謝、トキシン、無酸素症およびビタミン欠乏に関連する認知症；および加齢に関連する軽い認知性障害、特に、加齢関連記憶障害のような認知性障害の治療でも有用である。10

【0088】

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は、ニューロンのフリーラジカル（および、よって、酸化的ストレス）の発生を阻害することによってニューロンの負傷を予防することもでき、従って、卒中、癲癇；および（大発作、小発作、ミオクローヌス性癲癇、および部分的発作を含めた）癲癇性発作の治療で用いられるものである。当該化合物は、（化学的に誘導されるものを含めた）発作を制御または抑制するのに有用であろう。20

【0089】

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は、咳疾患に関連する疼痛、癌に関連する疼痛、手術前疼痛、関節炎性疼痛、ならびに手術後疼痛、腰仙疼痛、骨格筋疼痛、頭痛、片頭痛、筋肉痛、下背および首疼痛、歯痛等のような他の形態の慢性疼痛を含めた全ての種類の疼痛の治療で用いることができる。当該化合物は、神経因性疼痛の治療でも有用である。神経因性疼痛症候群はニューロン負傷に続いて発生する可能性があり、結果としての疼痛は、元の負傷が治癒された後でさえ数カ月または数年間執拗に存在し得る。ニューロン負傷は、末梢神経、後根、脊髄、または脳中のある領域で起こり得る。神経因性疼痛症候群は、伝統的には、当該病気、またはそれを予測させる事象に従って分類される。神経因性疼痛症候群は：糖尿病性神経障害；坐骨神経痛；背中疼痛、非特異的下背疼痛；多発性硬化症疼痛；線維筋痛症；HIV関連神経障害；ヘルペス後神経痛および三叉神経痛のような神経痛；慢性アルコール依存症、甲状腺機能低下症、尿毒症、またはビタミン欠乏に関連する疼痛；神経の圧迫に関連する疼痛（例えば、手根管症候群）、および物理的外傷、切断／幻肢痛、癌、トキシンまたは慢性炎症性疾患に由来する疼痛を含む。神経因性疼痛の兆候は信じられないほど不均一であって、しばしば、自然発生電撃痛および乱刺痛または継続的火傷疼痛と記載される。加えて、「ピンおよび針」のような通常は痛みを伴わない感知（知覚異常症および知覚不全）、接触に対する増大した感度（知覚過敏症）、非侵害性刺激に続いての痛い感知（動的、静的または熱異痛症）、有毒刺激に対する増大した感度（熱的、冷的、機械的痛覚過敏）、刺激の除去後ににおける継続する痛い感知（ヒペルパチー）または選択的感覚経路の不存在または欠乏（痛覚鈍磨）を含む。30

【0090】

単独で、または第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は、糖尿病性網膜障害および腫瘍血管形成で起こり得るような、シクロオキシゲナーゼ媒介増殖性障害の治療および／または予防で用いることができる。当該化合物を用いて、湿潤性斑変性で起こるような、血管形成（angiogenesis）を阻害することができる。40

【0091】

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は、性的拳動の問題を治療し、および／または性的行為を改善するのにも用いることができる。

【0092】

10

20

30

40

50

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は、疼痛、特に、急性または慢性神経原性疼痛、片頭痛、ヘルペスウイルスおよび糖尿病に関連する形態を含めた神経因性疼痛、炎症病に関連する急性または慢性疼痛：関節炎、慢性関節リウマチ、骨関節炎、脊椎炎、痛風、脈管、クローン病、刺激性腸症候群、および末梢における急性／鋭いまたは慢性疼痛の予防および／または治療で有用である。当該化合物を用いて、特に、化学療法後における、催吐、眩暈、吐気および嘔吐、食物摂動問題／摂食障害（すなわち、摂食障害、特に、種々の性質の食欲不振および悪液質、癌および他の消耗性疾患に関連する体重喪失、または過食症）、神経学的病態、精神医学的振戻（例えば、運動障害、ジストニア、痙攣、強迫神経症、チューレット症候群、いずれかの性質および起源の鬱病および不安の全ての形態、気分の乱れ、精神障害）、急性または慢性神経変性病（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、老人性痴呆、ハンチントン舞蹈病、脳虚血症および頭蓋および延髄外傷に関連する病巣、癲癇、睡眠障害（睡眠時無呼吸）、心血管病（特に、高血圧、心臓不整脈、アテローム性動脈硬化症、心臓発作、心臓虚血症、腎臓虚血症）、癌（皮膚の病性腫瘍、乳頭腫および脳腫瘍、前立腺腫瘍、脳腫瘍（神経膠芽腫、延髄上皮腫、延髄芽細胞腫、神経芽細胞腫、原発腫瘍、星状細胞腫、星芽細胞腫、上衣腫、希突起神経膠芽腫、叢網状組織腫瘍、神経上皮腫、骨端腫瘍、上衣芽腫（ependymblastoma in a）、悪性髄膜腫、肉腫症、悪性メラノーマ、シュワン細胞癌）、免疫系の障害（特に、乾癬、紅斑性狼瘡を含めた自己免疫病）、結膜または結合組織の病気、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、未分化脊髄炎、ベーチェット病、自己免疫溶血性貧血、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、穀粉症、移植片拒絶、および芽細胞に影響する病気、アレルギー病（例えば、即時型または遅延過敏、アレルギー性鼻炎または結膜炎、接触皮膚炎）、ウイルス性または細菌性寄生感染症（すなわち、AIDS、髄膜炎）、炎症病（特に、関節炎病：関節炎、慢性関節リウマチ、骨関節炎、脊椎炎、痛風、脈管、クローン病、刺激性腸症候群、骨粗鬆症、乾癬、目の感染および障害（例えば、目高血圧、緑内障、湿潤性斑変性）、肺病（すなわち、呼吸器官の病気、気管支症攀、咳、喘息、慢性気管支炎、呼吸器系管の慢性閉塞、肺気腫）、胃腸障害（すなわち、刺激性腸症候群、腸炎症性障害、潰瘍、下痢、酸反射）、尿失禁、膀胱炎症、運動障害、精神運動障害、高血圧、およびAIDS関連合併症を予防し、および／または治療することもできる。当該化合物は、睡眠助剤として用いて、不眠症を治療し、または睡眠を誘導することができる。当該化合物を用いて、体重（または脂肪（fati））を低下させ、または制御し、または肥満、または食物、エタノールおよび他の食欲増進物質の過剰な消費に関連する他の食欲関連障害を予防し、および／または治療することもできる。当該化合物を用いて、脂質代謝を変調し、（例えば、脂肪利用を増大させることを介して）体脂肪を低下させ、または（例えば、満腹の誘導を介して）食欲を低下させ（または抑制する）ことができる。当該化合物を用いて、統合失調症、妄想症または他の関連障害、またはドーパミン伝達の他の障害を予防し、制御し、または治療することができる。

【0093】

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤を用いて、（全般性不安障害、恐慌障害、および社会的不安障害を含めた）不安、および鬱病を治療することもできる。

【0094】

単独で、あるいは第二の活性剤と組み合わせて、当該発明のFAAH阻害剤は、頻尿症の治療で、例えば、尿失禁、尿意切迫感、または過剰活性膀胱の治療で用いることができる。頻尿症とは、正常よりも頻繁に少量の尿を排泄し、または通過させることによって特徴付けられる疾患有いう。間質性膀胱炎、慢性前立腺炎、（例えば、神経原性膀胱、脳梗塞に由来する）神経障害、下部尿管前立腺肥大、および加齢は、頻尿症に関連する疾患の中にある。

【0095】

1つの局面において、当該発明は、以下のものを含む組成物に向けられる：

式I：

10

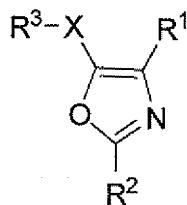
20

30

40

50

【化3】



【0096】

10

[式中、

- XはSまたはSOであり；
nは0、1または2であり；
R¹は：
(1)アリール、および
(2)HET¹

よりなる群から選択され、ここに、R¹は置換基R⁴およびR⁵でモノまたはジ置換されていてもよく；およびここに、R⁴およびR⁵は、独立して：

- (a)ハロ、
(b)-CN、
(c)モノ、ジまたはトリ-ハロC₁-₄アルキル、
(d)モノ、ジまたはトリ-ハロOC₁-₄アルキル、
(d)ヒドロキシル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい-OOC₁-₄アルキル、
(e)ヒドロキシル、CN、-CHF₂および-CF₃から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい-C₁-₄アルキル、
(f)ヒドロキシ、ハロまたはCNで置換されていてもよい-C₁-₂アルキル-C₃-₆シクロアルキル、
(g)-S(O)_nC₁-₄アルキル、
(h)-S(O)_nNR⁶R⁷、
(i)-C(O)-NH-NR⁸R⁹、
(j)-C(O)-OH、
(k)ハロまたはヒドロキシで置換されていてもよい-C(O)-OC₁-₄アルキル、
(l)-C(O)-NR¹⁰R¹¹、
(m)ハロでモノ、ジまたはトリ置換されていてもよい-C(O)-C₁-₄アルキル、

- (o)-C(NR¹²)-NR¹³R¹⁴、
(p)HET⁴、
(q)アリール、
(r)-C(O)-NH-NH-C(O)H、
(s)-CH₂-C(O)-O-C₁-₄アルキル、ここに、CH₂はC₁-₄アルキルまたはOHで置換されていてもよく、
(t)-CH₂-C(O)NR¹⁵R¹⁶、ここに、CH₂はC₁-₄アルキルまたはOHで置換されていてもよく、および
(u)-NR¹⁷R¹⁸

よりなる群から選択され、

- ここに、選択(p)および(q)は、各々、
(1)ハロ、
(2)-CN、

20

30

40

50

- (3) - O H 、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C₁ -₄ アルキル、
- (5) - C F₃ 、
- (6) ヒドロキシリルまたはハロで置換されていてもよい - O C₁ -₄ アルキル、
- (7) - C (O) O H 、および
- (8) - C (O) O - C₁ -₃ アルキル、
- (9) - C (O) - N R¹₉ R²₀ 、
- (10) - N H₂ 、
- (11) オキソ、
- (12) = S

10

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

但し、選択 (q) での置換基はオキソまたは = S 以外であり、

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹ および R²⁰ は、各々、独立して、H または C₁ -₄ アルキルから選択され、あるいは

R⁶ および R⁷、または R⁸ および R⁹、または R¹⁰ および R¹¹、または R¹³ および R¹⁴、または R¹⁵ および R¹⁶、または R¹⁷ および R¹⁸、または R¹⁹ および R²⁰ は一緒に連結して、それらが結合している窒素と一緒に環を形成し、4ないし7の原子の5員の複素環が形成され、該環はN、O および S から選択される1、2、3または4のヘテロ原子を含有し、該環は、ハロ、ヒドロキシリル、オキソ、C₁ -₄ アルキル、ヒドロキシ C₁ -₄ アルキル、ハロ C₁ -₄ アルキル、- C (O) - C₁ -₄ アルキルおよび - S (O)_n C₁ -₄ アルキルから独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

20

R² は：

- (1) アリール、
- (2) H E T³ 、
- (3) - C H₂ - アリール、
- (4) - C H₂ - H E T³ 、
- (5) - C₁ -₆ アルキル、および
- (6) - C₃ -₆ シクロアルキル

30

よりなる群から選択され、

ここに、R² は、

- (a) ハロ、
- (b) - C N 、
- (c) - O H 、
- (d) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C₁ -₄ アルキル
- 、
- (e) - C F₃ 、
- (f) ヒドロキシリルまたはハロで置換されていてもよい - O C₁ -₄ アルキル、
- (g) - C (O) O - C₁ -₃ アルキル、および
- (h) ハロ、C₁ -₄ アルキルまたは - O C₁ -₄ アルキル

40

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R³ は：

- (1) アリール、
- (2) H E T⁵ 、および
- (3) C₃ -₆ シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、R³ は、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) ハロ、

50

- (c) - C₃-₆ シクロアルキル、
- (d) - O C₃-₅ シクロアルキル、
- (e) - C₁-₄ アルキル、
- (f) - O C₁-₄ アルキル、
- (g) - C(O)CH₃、
- (h) モノ、ジまたはトリ-ハロC₁-₄ アルキル、
- (i) モノ、ジまたはトリ-ハロ-O C₁-₄ アルキル、および
- (j) - S(O)_n-C₁-₄ アルキル

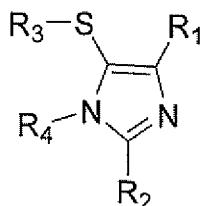
よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

ここに、アリールは単環または二環性の芳香族環系であり；およびHET¹、HET³
、HET⁴、HET⁵は、各々、独立して、5ないし10員の芳香族、部分的芳香族または、非芳香族単環または二環、またはそのN-オキサイドであり、それはO、SおよびN
から選択される1ないし4のヘテロ原子を含有し、かつ1ないし2のオキソ基で置換され
ていてもよい】

のFAAH阻害性化合物、またはその医薬上許容される塩、

または式I：

【化4】



20

II

【0097】

[式中、

n = 0、1または2であり、

R₁は：

- (1) フェニル、および
- (2) HET₁

30

よりなる群から選択され、

ここに、選択(1)および(2)は、

【化5】



【0098】

で置換されており、

ここに、R₅は：

40

- (a) ハロ、
- (b) - CN、
- (c) ハロC₁-₄ アルキル、
- (d) ヒドロキシ、ハロまたはアミノで置換されていてもよい-O C₁-₄ アルキ
ル、
- (e) ヒドロキシル、CN、-CH₂F₂ および-CF₃ から選択される1または2
の置換基で置換されていてもよい-C₁-₄ アルキル、
- (f) ヒドロキシ、ハロまたはCNで置換されていてもよい-C₁-₂ アルキル-
C₃-₆ シクロアルキル、
- (g) - S(O)_nC₁-₄ アルキル、

50

(h) - S (O) _n N R ₆ R ₇、

(i) - C (O) - O H、

(j) ハロまたはヒドロキシで置換されていてもよい - C (O) - O C ₁ - ₄ アルキル、

(k) - C (O) - N R ₁ ₀ R ₁ ₁、

(l) ハロでモノ、ジまたはトリ置換されていてもよい - C (O) - C ₁ - ₄ アルキル、

(m) H E T ₂、

(n) アリール、

(o) - C H ₂ - C (O) - O - C ₁ - ₄ アルキルであるが、 C H ₂ は C ₁ - ₄ アルキルまたは O H で置換されていてもよく、

(t) - C H ₂ - C (O) N R ¹ ₅ R ¹ ₆ であるが、 C H ₂ は C ₁ - ₄ アルキルまたは O H で置換されていてもよく、および

(u) - N R ₁ ₇ R ₁ ₈

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (m) および (m) は、各々、

(1) ハロ、

(2) - C N、

(3) - O H、

(4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C ₁ - ₄ アルキル、

(5) - C F ₃、

(6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい - O C ₁ - ₄ アルキル、

(7) - C (O) O H、

(8) - C (O) - N R ₁ ₉ R ₂ ₀、

(9) - N H ₂、

(10) オキソ、

(11) = S

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、 R ₆ 、 R ₇ 、 R ₁ ₀ 、 R ₁ ₁ 、 R ₁ ₅ 、 R ₁ ₆ 、 R ₁ ₇ 、 R ₁ ₈ 、 R ₁ ₉ および R ₂ ₀ は、各々、独立して、 H および C ₁ - ₄ アルキルから選択され、ここに、 C ₁ - ₄ アルキルはハロでモノ、ジ、またはトリ置換されていてもよく、あるいは

R ₆ および R ₇ 、または R ₁ ₀ および R ₁ ₁ 、または R ₁ ₅ および R ₁ ₆ 、または R ₁ ₇ および R ₁ ₈ 、または R ₁ ₉ および R ₂ ₀ は、それらが結合している原子と一緒にになって、4ないし7の原子の5員の複素環が形成されるように一緒に結合し、該環は N 、 O および S から選択される1、2、3または4のヘテロ原子を含有し、該環は、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、 C ₁ - ₄ アルキル、ヒドロキシ C ₁ - ₄ アルキル、ハロ C ₁ - ₄ アルキル、 - C (O) - C ₁ - ₄ アルキルおよび - S (O) _n C ₁ - ₄ アルキルから独立して選択される置換基で、モノまたはジ置換されていてもよく；

R ₂ は：

(1) 水素、

(2) アリール、

(3) H E T ₃、

(4) - C H ₂ - アリール、

(5) - C H ₂ - H E T ₃、

(6) - C ₁ - ₆ アルキル、および

(7) - C ₃ - ₆ シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (2) 、 (3) 、 (4) 、 (5) 、 (6) および (7) は、

(a) ハロ、

(b) - C N、

(c) - O H、

(d) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C₁ - ₄ アルキル

(e) - C F₃、

(f) ヒドロキシリまたはハロで置換されていてもよい - O C₁ - ₄ アルキル、

(g) - C (O) O - C₁ - ₃ アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R₃ は：

(1) アリール、

(2) H E T₄、および

(3) C₃ - ₆ シクロアルキル

10

よりなる群から選択され、

ここに、選択(1)、(2) および(3) は、各々、

(a) ヒドロキシ、

(b) ハロ、

(c) - C₃ - ₆ シクロアルキル、

(d) - O C₃ - 5 シクロアルキル、

(e) - C₁ - ₄ アルキル、

(f) - O C₁ - ₄ アルキル、

(g) - C (O) C H₃、

20

(h) モノ、ジまたはトリ - ハロ - C₁ - ₄ アルキル、

(i) モノ、ジまたはトリ - ハロ - O C₁ - ₄ アルキル、および

(j) - S (O)_n - C₁ - ₄ アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；および

R₄ は：

(1) - C₁ - ₄ アルキル、

(2) - ハロ C₁ - ₄ アルキル、

(3) H

よりなる群から選択され；および

30

H E T₁、H E T₂、H E T₃ および H E T₄ は、各々、独立して、O、S、およびN から選択される 1 ないし 4 のヘテロ原子を含有し、かつ 1 ないし 2 のオキソ基で置換されていてもよい 5 ないし 10 員の芳香族、部分的芳香族または非芳香族、単環または二環である。

【 0 0 9 9 】

本局面内には、

R₁ が：

(1) フェニル、

(2) ピリジニル、

(3) ピリダジニル、

(4) ピリミジニル、

40

(5) ピラジニル、

(6) チアゾリル、

(7) チエニル、

(8) ピロリル、および

(9) オキサゾリル

よりなる群から選択され、

ここに、(1) ないし (9) の選択は

【化6】



【0100】

で置換されており、

ここに、R₅は、

(b) -CN、

(c) ハロC₁-₄アルキル、

(d) ヒドロキシル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい-O-C₁-₄アルキル、

(e) ヒドロキシルまたはCNで置換されていてもよい-C₁-₄アルキル、

(f) ヒドロキシで置換されていてもよい-C₁-₂アルキル-C₃-₆シクロアルキル、

(g) -S(O)_nC₁-₄アルキル、ここに、nは1または2であり、

(h) -S(O)₂NR₆R₇、

(i) -C(O)-NR₁₀R₁₁、

(j) HET₂、

(k) アリール

よりなる群から選択され、

ここに、選択(k)および(l)は、各々、

(1) ハロ、

(2) -CN、

(3) -OH、

(4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい-C₁-₄アルキル、

(5) -CF₃、

(6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい-O-C₁-₄アルキル、

(7) -C(O)OH、

(8) -C(O)O-C₁-₃アルキル、および

(9) -C(O)-NR₁₉R₂₀

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R₆、R₇、R₁₀、R₁₁、R₁₉およびR₂₀は、各々、独立して、HおよびC₁-₄アルキルから選択され、

ここに、C₁-₄アルキルはハロでモノ、ジまたはトリ置換されていてもよい属がある。】

のFAHH阻害性化合物、またはその医薬上許容される塩、

および(エトリコキシブ(ARC O X I A)またはセレコキシブ(C E L E B R E X)のような)COX-2阻害剤；(アセチルサリチル酸、サリチル酸、サリチルアミド、サルサレート、ジフルニザール、ゲンチシン酸、インドメタシン、スリンダック、トルメチン、ジクロフェナック、エトドラック、ナブメトン、イブプロフェン(1b up r o f e n)、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、スプロフェン、カルプロフェン、ナブロキセン、ケトロラック、オキサプロジン、メフェナム酸、メフェナム酸ナトリウム、ピロキシカムおよびメロキシカムのような)NSAID；(トラマドールのような)M-オピオイド受容体アゴニスト；(ガバペンチンのような)GABAアナログ、プレガバリン；PPARアゴニスト、CB1またはCB2受容体アンタゴニスト；アセトアミノフェン；ドーパミンD2受容体アンタゴニスト；およびメラノコルチン受容体変調剤よりなる群から選択される剤のような第二の活性剤。

【0101】

NSAIDおよびCOX-2阻害剤は、抗炎症剤、解熱剤および疼痛軽減剤として有用であることが知られている。

20

30

40

50

【0102】

この局面内には、以下の、式Iの化合物の属があり、ここにおいて、

R¹が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル、
- (3) ピリダジニル、
- (4) ピリミジル、
- (5) ピラジニル、
- (6) チアゾリル、
- (7) チエニル、
- (8) ピロリル、
- (9) オキサゾリル、および
- (10) オキサジアゾリル

10

よりなる群から選択され；

ここに、R¹は置換基R⁴およびR⁵でモノまたはジ置換されていてもよく、ここに、R⁴およびR⁵は、独立して：

- (a) ハロ、
- (b) -CN、
- (c) モノ、ジまたはトリ-ハロC₁-₄アルキル、
- (d) ヒドロキシル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい-O-C₁-₄アルキル、
- (e) ヒドロキシルまたはCNで置換されていてもよい-C₁-₄アルキル、
- (f) ヒドロキシで置換されていてもよい-C₁-₂アルキル-C₃-₆シクロアルキル、
- (g) -S(O)_nC₁-₄アルキル、ここに、nは0、1または2であり、
- (h) -S(O)_nNR⁶R⁷、
- (i) -C(O)-NR¹₀R¹₁、
- (j) HET⁴、
- (k) アリール

よりなる群から選択され、および

30

ここに、選択(k)および(l)は、各々、

- (1) ハロ、
- (2) -CN、
- (3) -OH、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい-C₁-₄アルキル、
- (5) -CF₃、
- (6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい-OC₁-₄アルキル、
- (7) -C(O)OH、
- (8) -C(O)O-C₁-₃アルキル、および
- (9) -C(O)-NR¹₉R²₀

40

より選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R⁶、R⁷、R¹₀、R¹₁、R¹₉およびR²₀が、各々、独立して、HおよびC₁-₄アルキルから選択される。

【0103】

この属内には、以下の、式Iの化合物の亜属があり、ここにおいて、

R¹が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル、
- (3) ピリミジル、
- (4) ピラジニル、

50

- (5) ピリダジニル、
- (6) 1, 2, 4-オキサジアゾリル、および
- (7) 1, 3, 4-オキサジアゾリル

よりなる群から選択され、これらは置換基 R⁴ および R⁵ でモノまたはジ置換されていてもよく、該置換基は、独立して、

- (a) ヒドロキシで置換されていてもよい - C₁₋₄ アルキル、
- (b) - S(O)_n C₁₋₄ アルキル、
- (c) - C(O) - NR¹⁰ R¹¹、
- (d) HET⁴、および
- (e) ハロ

10

よりなる群から選択され、

ここに、HET⁴ は：

- (1) ハロ、
- (2) - CN、
- (3) - OH、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C₁₋₄ アルキル、
- (5) - CF₃、
- (6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい - OC₁₋₄ アルキル、
- (7) - C(O)OH、および
- (8) - C(O)O - C₁₋₃ アルキル、および
- (9) - C(O) - NR¹⁹ R²⁰

20

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R¹⁰、R¹¹、R¹⁹ および R²⁰ が、各々、独立して、H および C₁₋₄ アルキルから選択される。

【0104】

この局面内には、以下の、式 I の化合物の属があり、ここに、R² が：

- (1) アリール、
- (2) HET³、
- (3) - CH₂ アリール、
- (4) - CH₂ HET³

30

よりなる群から選択され、

ここに、R² は：

- (a) ハロ、
- (b) - CN、
- (c) - OH、
- (d) - ヒドロキシ C₁₋₄ アルキル、
- (e) - C₁₋₄ アルキル、
- (f) - C₁₋₄ ハロアルキル、および
- (g) ハロまたはヒドロキシルで置換されていてもよい - OC₁₋₄ アルキル

40

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよい。

【0105】

この属内には、以下の、式 I の化合物の亜属があり、ここにおいて、R² が：

- (1) アリール、および
- (2) HET³

よりなる群から選択され、

ここに、R² が、

- (a) ハロ、
- (b) - CN、

50

- (c) - OH、
- (d) - ヒドロキシ C₁ - 4 アルキル、
- (e) - CH₃、
- (f) - CF₃、および
- (g) - OCH₃

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよい。

【0106】

この亜属内には、以下の、式Iの化合物のクラスがあり、ここに、

R² が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル、
- (3) ピリダジニル、
- (4) ピリミジル、
- (5) ピラジニル、
- (6) チアゾリル、
- (7) オキサゾリル、
- (8) ピラゾリル、
- (9) 1, 2, 4 - オキサジアゾリル、および
- (10) 1, 3, 4 - オキサジアゾリル

よりなる群から選択され、

ここに、R² がハロ、ハロゲンで置換されていてもよいOC₁ - 4 アルキル、 - C₁ - 4 ハロアルキル、ヒドロキシリルおよびCNでモノまたはジ置換されていてもよい。

【0107】

この局面内には、以下の、式Iの化合物の属があり、ここにおいて、

R³ が：

- (1) アリール、および
- (2) HET⁵

よりなる群から選択され、

ここに、選択(1)および(2)は、各々：

- (a) ハロ、
- (b) - C₃ - 6 シクロアルキル、
- (c) - OCH₁ - 4 アルキル、
- (d) モノ、ジまたはトリ - ハロC₁ - 4 アルキル、および
- (e) モノ、ジまたはトリ - ハロ - OC₁ - 4 アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよい。

【0108】

この属内には、以下の、式Iの化合物の亜属があり、ここにおいて、

R³ が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリミジル、
- (3) ピリジル

よりなる群から選択され

ここに、R³ はハロ、ハロC₁ - 4 アルキル、またはハロで置換されていてもよい - OC₁ - 4 アルキルでモノまたはジ置換されていてもよい。

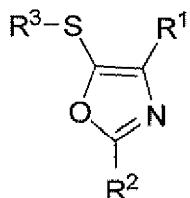
【0109】

この局面内には、XがSである式Iの化合物の属がある。

【0110】

この局面内には、式：

【化7】



Ia

【0 1 1 1】

10

[式中、

R¹は：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル、
- (3) ピリダジニル、
- (4) ピリミジル、
- (5) ピラジニル、
- (6) チアゾリル、
- (7) チエニル、
- (8) ピロリル、
- (9) オキサゾリル、および
- (10) オキサジアゾリル

20

よりなる群から選択され；

ここに、R¹は置換基R⁴およびR⁵でモノまたはジ置換されていてもよく、これらは

- (a) ハロ
- (b) -CN、
- (c) モノ、ジまたはトリ-ハロC₁~₄アルキル、
- (d) ヒドロキシル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい-O-C₁~₄アルキル、
- (e) ヒドロキシルまたはCNで置換されていてもよい-C₁~₄アルキル、
- (f) ヒドロキシで置換されていてもよい-C₁~₂アルキル-C₃~₆シクロアルキル、
- (g) -S(O)_nC₁~₄アルキル、ここに、nは0、1または2であり
- (h) -S(O)_nNR⁶R⁷、
- (i) -C(O)-NR¹~⁰R¹~¹、
- (j) HET⁴、
- (l) アリール

30

よりなる群から独立して選択され、

ここに、選択(k)および(l)は、各々、

40

- (1) ハロ
- (2) -CN、
- (3) -OH、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい-C₁~₄アルキル、
- (5) -CF₃、
- (6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい-OC₁~₄アルキル、
- (7) -C(O)OH、
- (8) -C(O)O-C₁~₃アルキル、および
- (9) -C(O)-NR¹~⁹R²~⁰

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R⁶、R⁷、R¹~⁰、R¹~¹、R¹~⁹およびR²~⁰は、各々、独立して、Hお

50

より C₁ - C₄ アルキルから選択され；

R² は：

- (1) アリール、
- (2) H E T³、
- (3) - C₁ - C₆ アルキル、および
- (4) - C₃ - C₆ シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、選択 R² は、

- (a) ハロ、
- (b) - C N、
- (c) - O H、
- (d) - ヒドロキシ C₁ - C₄ アルキル、
- (e) - C₁ - C₄ アルキル、
- (f) - C₁ - C₄ ハロアルキル、および
- (g) ハロまたはヒドロキシリで置換されていてもよい - O C₁ - C₄ アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

および

R³ は：

- (1) アリール、および
- (2) H E T⁵

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (1) および (2) は、各々、

- (a) ハロ、
- (b) - C₃ - C₆ シクロアルキル、
- (c) - C₁ - C₄ アルキル、
- (d) - O C₁ - C₄ アルキル、
- (e) モノ、ジまたはトリ - ハロ C₁ - C₄ アルキル、および
- (f) モノ、ジまたはトリ - ハロ - O C₁ - C₄ アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよい】

の属がある。

【0112】

この属内には、式 I a の化合物：

[式中、

R¹ が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジニル、
- (3) ピリミジニル、
- (4) ピラジニル、
- (5) ピリダジニル、
- (6) 1, 2, 4 - オキサジアゾリル、および
- (7) 1, 3, 4 - オキサジアゾリル

よりなる群から選択され、

これらは置換基 R⁴ および R⁵ でモノまたはジ置換されていてもよく、それらは、独立して、

- (a) ヒドロキシで置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル、
- (b) - S (O)_n C₁ - C₄ アルキル、
- (c) - C (O) - N R¹⁰ R¹¹、
- (d) H E T⁴、および
- (e) ハロ

よりなる群から独立して選択され、

10

20

30

40

50

ここに、H E T⁴ は：

- (1) ハロ、
- (2) - C N、
- (3) - O H、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C_{1~4} アルキル、
- (5) - C F₃、
- (6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい - O C_{1~4} アルキル、
- (7) - C(O) O H、および
- (8) - C(O) O - C_{1~3} アルキル、および
- (9) - C(O) - N R_{1~9} R_{2~0}

10

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R^{1~0}、R^{1~1}、R^{1~9} および R^{2~0} が、各々、独立して、H および C_{1~4} アルキルから選択され、

R² が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル、
- (3) ピリダジニル、
- (4) ピリミジル、
- (5) ピラジニル、
- (6) チアゾリル、
- (7) オキサゾリル、
- (8) ピラゾリル、
- (9) 1, 2, 4 - オキサジアゾリル、および
- (10) 1, 3, 4 - オキサジアゾリル

20

よりなる群から選択され、

ここに、R² はハロ、ハロゲンで置換されていてもよい O C_{1~4} アルキル、- C_{1~4} ハロアルキル、ヒドロキシルおよび C N でモノまたはジ置換されていてもよく；および R³ が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリミジル
- (3) ピリジル

30

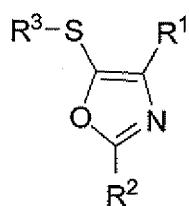
よりなる群から選択され、

ここに、R³ はハロ、ハロ C_{1~4} アルキル、またはハロで置換されていてもよい - O C_{1~4} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよい】の亜属がある。

【0113】

この属内には、式：

【化8】



40

Ia

【0114】

[式中、

R¹ は：

- (1) フェニル、

50

- (2) ピリジル、
- (3) ピリダジニル、
- (4) ピリミジル、
- (5) ピラジニル

よりなる群から選択され、

ここに、 R^1 は置換基 R^4 および R^5 でモノまたはジ置換されていてもよく、これらは

- 、
- (a) ハロ
- (b) - CN、
- (c) モノ、ジまたはトリ - ハロ $C_{1 \sim 4}$ アルキル、
- (d) ヒドロキシル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい - O - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、
- (e) - C (CH₃)₂ - OH

よりなる群から独立して選択され；

R^2 は：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル、
- (3) ピリダジニル、
- (4) ピリミジル、
- (5) ピラジニル、
- (6) ピラゾリル

よりなる群から選択され、

ここに、 R^2 はハロ、ハロゲンで置換されていてもよい OC_{1 ~ 4} アルキル、- CN_{1 ~ 4} ハロアルキル、ヒドロキシルおよび CN でモノまたはジ置換されていてもよく；および R^3 は：

- (1) フェニル、
- (2) ピリミジル、
- (3) ピリジル

よりなる群から選択され

ここに、 R^3 はハロ、ハロ $C_{1 \sim 4}$ アルキル、またはハロで置換されていてもよい - O C_{1 ~ 4} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよい] の亜属がある。

【 0 1 1 5 】

この亜属には、式 I a の化合物のクラスがあり、ここにおいて、

R^1 が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル、
- (3) ピラジニル

よりなる群から選択され、

ここに、 R^1 は置換基 R^4 および R^5 でモノまたはジ置換されていてもよく、それらは

- ：
- (a) ハロ、
- (b) - CN、
- (c) モノ、ジまたはトリ - ハロ $C_{1 \sim 4}$ アルキル、
- (d) ヒドロキシル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい - O - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、
- (e) - C (CH₃)₂ - OH

よりなる群から独立して選択され；

R^2 が：

- (1) フェニル、

10

20

30

40

50

(2) ピリジル

よりなる群から選択され、

ここに、 R^2 はハロ、ハロゲンで置換されていてもよい $O C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}^2$ ハロアルキル、ヒドロキシルおよび CN でモノまたはジ置換されていてもよく；および R^3 が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリミジル、
- (3) ピリジル

よりなる群から選択され、

ここに、 R^3 はハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、またはハロで置換されていてもよい $-O C_{1-4}$ アルキルでモノまたはジ置換されていてもよい。 10

【0116】

式Iの化合物を、実施例1から138において説明する。

【0117】

この局面内には、式IIの化合物の属があり、ここにおいて、

R_1 が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジニル、
- (3) ピリミジニル、
- (4) ピラジニル、および
- (5) ピリダジニル

よりなる群から選択され、

ここに、(1)ないし(5)の選択は

【化9】



【0118】

で置換されており、

および R_5 が、

- (a) ヒドロキシで置換されていてもよい $-C_{1-4}$ アルキル、
- (b) $-S(O)_2 C_{1-4}$ アルキル、
- (c) $-C(O)-NR_{10}R_{11}$ 、
- (d) HET_2 、および
- (e) ハロ

よりなる群から選択され、

ここに、選択(d)は：

- (1) ハロ
- (2) $-CN$ 、
- (3) $-OH$ 、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい $-C_{1-4}$ アルキル、
- (5) $-CF_3$ 、
- (6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい $-OC_{1-4}$ アルキル、
- (7) $-C(O)OH$ 、および
- (8) $-C(O)O-C_{1-3}$ アルキル、および
- (9) $-C(O)-NR_{19}R_{20}$

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{19} および R_{20} が、各々、独立して、Hおよび C_{1-4} アルキルから選択され、ここに、 C_{1-4} アルキルはハロでモノ、ジ、またはトリ置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【0119】

この局面内には、式IIの化合物の属があり、ここにおいて、

R₂が：

- (1) 水素、
- (2) アリール、
- (3) HET₃、
- (4) -C₁-₆アルキル、および
- (5) -C₃-₆シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、選択(2)、(3)、(4)および(5)は

- (a) ハロ、
- (b) -CN、
- (c) -OH、
- (d) -ヒドロキシC₁-₄アルキル、
- (e) -C₁-₄アルキル、
- (f) -C₁-₄ハロアルキル、および
- (g) ハロまたはヒドロキシルで置換されていてもよい-O-C₁-₄アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよい。

【0120】

この属内には、式IIの化合物の亜属があり、ここにおいて、

R₂が：

- (1) 水素、
- (2) -C₁-₆アルキル、および
- (3) -C₃-₆シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、選択(2)および(3)は、各々、

- (a) ハロ、
- (b) -CN、
- (c) -OH、
- (d) -ヒドロキシC₁-₄アルキル、
- (e) -CH₃、
- (f) -CF₃、および
- (g) -OCH₃

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよい。

【0121】

この局面内には、式IIの化合物の属があり、ここにおいて、

R₃が：

- (1) フェニル、および
- (2) HET₄

よりなる群から選択され、

ここに、選択(1)および(2)は、各々：

- (a) ハロ、
- (b) -C₃-₆シクロアルキル、
- (c) -C₁-₄アルキル、
- (d) -OC₁-₄アルキル、
- (e) モノ、ジまたはトリ-ハロC₁-₄アルキル、および
- (f) モノ、ジまたはトリ-ハロ-O-C₁-₄アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよい。

【0122】

この属内には、式IIの化合物の亜属があり、ここにおいて、

10

20

30

40

50

R₃ が：

- (1) フェニル、
 (2) ピリミジニル、
 (3) ピリジニル、
 (4) ピリダジニル、
 (5) ピラジニル

よりなる群から選択され、

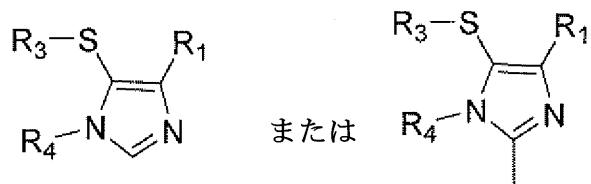
ここに、選択(1)、(2)、(3)、(4)および(5)は、各々、ハロ、ハロ C_1
 $-C_4$ アルキル、またはハロで置換されていてもよい-OC $_1-C_4$ アルキルでモノまたはジ
 置換されていてもよい。

10

[0 1 2 3]

この画面内には、式 II の化合物の属があり、ここにおいて、

【化 1 0】



11a

11b

20

[0 1 2 4]

または

「式中」

R₁ は：

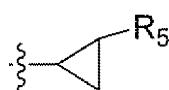
- (1) フェニル、
 - (2) ピリジニル、
 - (3) ピリダジニル、
 - (4) ピリミジニル、
 - (5) ピラジニル、
 - (6) チアゾリル、
 - (7) チエニル、
 - (8) ピロリル、および
 - (9) オキサゾリル

30

よりなる群から選択され

ここに、(1)ないし(9)の選択は

【化 11】



40

[0 1 2 5]

で置換されており、

および R_5 は、

- (a) - C N、
 (b) ハロ C₁ - C₄ アルキル、
 (c) ヒドロキシリル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい - O - C₁ - C₄ アルキル、
 (d) ヒドロキシリルまたは C N で置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル、
 (e) ヒドロキシで置換されていてもよい - C₁ - C₂ アルキル - C₃ - C₆ シクロアルキル。

50

- (g) - S (O) _n C _{1 - 4} アルキル、ここに、n は 1 または 2 であり、
 (h) - S (O) ₂ N R ₆ R ₇、
 (i) - C (O) - N R _{1 0} R _{1 1}、
 (j) H E T ₂、
 (k) アリール

よりなる群から選択され、および

ここに、選択 (j) および (k) は、各々、

- (1) ハロ、
- (2) - C N、
- (3) - O H、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C _{1 - 4} アルキル、
- (5) - C F ₃、
- (6) ヒドロキシリルまたはハロで置換されていてもよい - O C _{1 - 4} アルキル、
- (7) - C (O) O H、
- (8) - C (O) O - C _{1 - 3} アルキル、および
- (9) - C (O) - N R _{1 9} R _{2 0}

10

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R ₆、R ₇、R _{1 0}、R _{1 1}、R _{1 9} および R _{2 0} は、各々、独立して、H および C _{1 - 4} アルキルから選択され、

ここに、C _{1 - 4} アルキルはトリチウム化されていてもよく、あるいは、ハロでモノ、ジ、またはトリ置換されていてもよく、あるいは

20

R ₂ は：

- (1) 水素、
- (2) アリール、
- (3) H E T ₃、
- (4) - C _{1 - 6} アルキル、および
- (5) - C _{3 - 6} シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (2)、(3)、(4) および (5) は、

- (a) ハロ、
- (b) - C N、
- (c) - O H、
- (d) - ヒドロキシ C _{1 - 4} アルキル、
- (e) - C _{1 - 4} アルキル、
- (f) - C _{1 - 4} ハロアルキル、および

30

- (g) ハロまたはヒドロキシリルで置換されていてもよい - O C _{1 - 4} アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；および

R ₃ は：

- (1) フェニル、および
- (2) H E T ₄

40

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (1) および (2) は、各々、

- (a) ハロ、
- (b) - C _{3 - 6} シクロアルキル、
- (c) - C _{1 - 4} アルキル、
- (d) - O C _{1 - 4} アルキル、
- (e) モノ、ジまたはトリ - ハロ C _{1 - 4} アルキル、および
- (f) モノ、ジまたはトリ - ハロ - O C _{1 - 4} アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R ₄ は：

50

- (1) トリチウム化されていてもよい - C₁ -₄ アルキル、および
(3) H

よりなる群から選択される]
のものである。

【0126】

この属内には、式IIの化合物の亜属があり、ここにおいて、

R₁ が：

- (1) フェニル、
(2) ピリジニル、
(3) ピリミジニル、
(4) ピラジニル、および
(5) ピリダジニル

10

よりなる群から選択され、

ここに、選択(1)ないし(5)は

【化12】



【0127】

で置換されており、

20

および R₅ が、

- (a) ヒドロキシで置換されていてもよい - C₁ -₄ アルキル、
(b) - S (O)₂ C₁ -₄ アルキル、
(c) - C (O) - N R₁₀ R₁₁、および
(d) H E T₂

よりなる群から選択され、

ここに、選択(d)は：

- (1) ハロ、
(2) - CN、
(3) - OH、
(4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C₁ -₄ アルキル、
(5) - CF₃、
(6) ヒドロキシリルまたはハロで置換されていてもよい - OC₁ -₄ アルキル、
(7) - C (O) OH、および
(8) - C (O) O - C₁ -₃ アルキル、および
(9) - C (O) - N R₁₉ R₂₀

30

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R₁₀、R₁₁、R₁₉ および R₂₀ は、各々、独立して、H および C₁ -₄ アルキルから選択され、ここに、

C₁ -₄ アルキルはトリチウム化されていてもよく、あるいはハロでモノ、ジ、またはトリ置換されていてもよく、あるいは

40

R₂ が：

- (1) 水素、
(2) - C₁ -₆ アルキル、および
(3) - C₃ -₆ シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、選択(2)および(3)は、各々、

- (a) ハロ、
(b) - CN、
(c) - OH、

50

- (d) - ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、
- (e) - CH_3 、
- (f) - CF_3 、および
- (g) - OCH_3

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R_3 が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリミジニル、
- (3) ピリジニル、
- (4) ピラジニル、および
- (5) ピリダジニル

10

よりなる群から選択され、

ここに、選択(1)、(2)、(3)、(4)および(5)は、各々、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、またはハロで置換されていてもよい - OCH_{1-4} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよい。

【0128】

この亜属内には、式IIの化合物のクラスがあり、ここにおいて、

R_1 が：

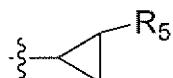
- (1) フェニル、および
- (2) ピリジニル

20

よりなる群から選択され、

ここに、選択(1)および(2)は

【化13】



【0129】

で置換されており、

および、 R_5 が

- (a) ヒドロキシで置換されていてもよい - C_{1-4} アルキル
- (b) - $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル
- (c) - $C(O)-NR_{10}R_{11}$ 、
- (d) HET_2

30

よりなる群から選択され、

ここに、選択(d)は：

- (1) ハロ、
- (2) - CN 、
- (3) - OH 、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C_{1-4} アルキル、
- (5) - CF_3 、
- (6) ヒドロキシリルまたはハロで置換されていてもよい - OCH_{1-4} アルキル、
- (7) - $C(O)OH$ 、および
- (8) - $C(O)O-C_{1-3}$ アルキル、および
- (9) - $C(O)-NR_{19}R_{20}$

40

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{19} および R_{20} は、各々、独立して、H および C_{1-4} アルキルから選択され、ここに、

C_{1-4} アルキルはトリチウム化されていてもよく、ハロでモノ、ジ、またはトリ置換されていてもよく、あるいは

R_2 は：

50

- (1) 水素、
- (2) -C₁-₆アルキル、および
- (3) -C₃-₆シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、選択(2)および(3)は、各々、

- (a) ハロ、
- (b) -CN、
- (c) -OH、
- (d) -ヒドロキシC₁-₄アルキル、
- (e) -CH₃、
- (f) -CF₃、および
- (g) -OC₃

10

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R₃が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリミジニル、
- (3) ピリジニル

よりなる群から選択され、

ここに、選択(1)、(2)および(3)は、各々、ハロ、ハロC₁-₄アルキル、またはハロで置換されていてもよい-OOC₁-₄アルキルでモノまたはジ置換されていてもよい。

20

【0130】

式IIの化合物を、実施例1Bから43Bにおいて説明する。

【0131】

本発明の化合物は、1以上の不斉中心を含有してもよく、かくして、ラセメートおよびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および、個々のジアステレオマーとして起こり得る。さらなる不斉中心は、分子上の種々の置換基の性質に依存して存在してよい。各そのような不斉中心は、独立して、2つの光学異性体を生じさせ、混合物中の可能な光学異性体およびジアステレオマー、および純粋な、または部分的に純粋な成分の全ては本発明の範囲内に含まれることを意図する。本発明は、これらの化合物の全てのそのような異性体形態を含ませるつもりである。式IIは、好まれる立体化学なくして化合物のクラスの構造を示す。これらのジアステレオマーの独立した合成、またはそれらのクロマトグラフィー分離は、本明細書中に開示された方法の適当な修飾によって当該分野で知られているように達成することができる。それらの絶対立体化学は、必要であれば、公知の絶対立体配置の不斉中心を含有する試薬で誘導体化された結晶性生成物または結晶性中間体のX線結晶学によって決定してよい。所望であれば、当該化合物のラセミ混合物を、個々のエナンチオマーが単離されるように分離してよい。該分離は、化合物のラセミ混合物をエナンチオマー的に純粋な化合物にカップリングさせて、ジアステレオマー混合物を形成させ、続いて、分別結晶化、またはクロマトグラフィーのような標準的方法によって、個々のジアステレオマーを分離するような、当該分野でよく知られた方法によって行うことができる。カップリング反応は、しばしば、エナンチオマー的に純粋な酸または塩基を用いる塩の形成である。次いで、ジアステレオマー誘導体を、付加されたキラル残基の開裂によって純粋なエナンチオマーに変換してよい。当該化合物のラセミ混合物は、キラル固定相を利用するクロマトグラフィー方法によって直接的に分離することができ、その方法は当該分野でよく知られている。別法として、化合物のエナンチオマーは、当該分野でよく知られた方法によって、既知の立体配置の光学的に純粋な出発物質または試薬を用いる立体選択的合成によって得ることができる。

30

【0132】

本発明は、1以上の原子が同一の原子番号を有するが、天然で通常見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられた、式

40

50

Iの化合物の全ての医薬的に許容される同位体変種も含む。

【0133】

当該発明の化合物に含ませるのに適当な同位体の例は、²Hおよび³Hのような水素、¹¹C、¹³Cおよび¹⁴Cのような炭素、¹³Nおよび¹⁵Nのような窒素、¹⁵O、¹⁷Oおよび¹⁸Oのような酸素、³²Pのようなリン、³⁵Sのような硫黄、¹⁸Fのようなフッ素、²³Iおよび¹²⁵Iのようなヨウ素、および³⁶C¹のような塩素の同位体を含む。

【0134】

式Iのある種の同位体により標識された化合物、例えば、放射性同位体を取り込んだ化合物は薬物および/または基質の組織分布の研究で有用である。放射性同位体のトリチウム、すなわち、³Hおよび炭素-14、すなわち、¹⁴Cは、取り込みのそれらの容易性および、検出の整った手段に鑑みると、この目的で特に有用である。

10

【0135】

ジューテリウム、すなわち、²Hのような、より重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性に由来するある種の治療的利点、例えば、増大したイン・ビボ半減期、または低下した投与量の要件を供することができ、よって、ある状況では好ましいであろう。¹¹C、¹⁸F、¹⁵Oおよび¹³Nのような陽電子放出同位体での置換は、基質受容体の専有を調べるための陽電子放出断層撮影(PET)研究で有用であり得る。式Iの同位体標識の化合物は、当業者に知られた慣用的な技術によって、または、添付の実施例に記載されたのと同様なプロセスによって、従前に使用された非標識試薬の代わりに適当な同位体標識試薬を用いて一般的には調製することができる。

20

【0136】

本発明は、そうでないことが示されるのでなければ、以下の定義を用いて記載される。

【0137】

用語「ハロゲン」または「ハロ」はF、Cl、Br、およびIを含む。

【0138】

用語「アルキル」は、示された数の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖構造およびその組合せを意味する。かくして、例えば、C₁-₆アルキルはメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、s-およびt-ブチル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、1,1-ジメチルエチルを含む。

30

【0139】

用語「アルコキシ」は、示された数の炭素原子を有する直鎖、分岐鎖または環状立体配置のアルコキシ基を意味する。C₁-₆アルコキシは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等を含む。

【0140】

用語「アルキルチオ」は、直鎖、分岐鎖または環状立体配置の、示された数の炭素原子を有するアルキルチオ基を意味する。C₁-₆アルキルチオは、例えば、メチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ等を含む。

40

【0141】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素対炭素二重結合を有する、示された数の炭素原子の、直鎖または分岐鎖の構造およびその組合せを意味し、ここに、水素はさらなる炭素対炭素二重結合によって置換されていてよい。C₂-₆アルケニルは、例えば、エテニル、プロペニル、1-メチルエテニル、ブテニル等を含む。

【0142】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素対炭素三重結合を有し、示された数の炭素原子の、直鎖、または分岐鎖の構造およびその組合せを意味する。C₃-₆アルキニルは、例えば、プロピニル、1-メチルエチニル、ブチニル等を含む。

【0143】

用語「シクロアルキル」は、示された数の炭素原子の、直鎖または分岐鎖の構造と組み合わされてもよい、単環、二環または三環構造を意味する。シクロアルキル基の例はシク

50

ロプロピル、シクロペンチル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロドデシルメチル、2 - エチル - 1 - ビシクロ [4 . 4 . 0] デシル等を含む。

【0144】

用語「アリール」は、単環または二環芳香族環系と定義され、例えば、フェニル、ナフチル等を含む。

【0145】

用語「アラルキル」は、アルキルの水素原子の1つについて前記のように置換されたアリール基を持つ、1ないし6の炭素原子の前記定義のアルキル基、例えば、ベンジル等を意味する。

【0146】

用語「アリールオキシ」は、酸素原子によって分子に結合した前記定義のアリール基(アリール-O)を意味し、例えば、フェノキシ、ナフトキシ等を含む。

【0147】

用語「アラルコキシ」は、酸素原子によって分子に結合した前記定義のアラルキル基(アラルキル-O)を意味し、例えば、ベンジルオキシ等を含む。

【0148】

用語「アリールチオ」は、硫黄原子によって分子に結合した前記定義のアリール基(アリール-S)と定義され、例えば、チオフェノキシ(thiophenoxyl)、チオナフトキシ等を含む。

【0149】

用語「アロイル」は、カルボニル基によって分子に結合した前記定義のアリール基(アリール-C(=O)-)を意味し、例えば、ベンゾイル、ナフトイル等を含む。

【0150】

用語「アロイルオキシ」は、酸素原子によって分子に結合した前記定義のアロイル基(アロイル-O)を意味し、例えば、ベンゾイルオキシまたはベンゾキシ、ナフトイルオキシ等を含む。

【0151】

「HET¹」、「HET²」、「HET³」、「HET⁴」、「HET₁」、「HET₂」、「HET₃」、「HET₄」におけるような、用語「HET」は、O、SおよびNから選択される1ないし4のヘテロ原子を含有し、かつ1ないし2のオキソ基で置換されていてもよい、5ないし10員の、芳香族、部分的芳香族または非芳香族の単環または二環と定義される。適用可能な場合、HET基はN-オキサイドを含むと定義されるべきである。好ましくは、「HET」は、O、SおよびNから選択される1ないし3のヘテロ原子を含有する5または6員の芳香族または非芳香族単環、例えば、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール等であり、あるいはHETは、O、SおよびNから選択される1ないし3のヘテロ原子を含有する9または10員の芳香族または部分的芳香族二環、例えば、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、ピラノピロール、ベンゾピラン、キノリン、ベンゾシクロヘキシリ、ナフチリジン等である。「HET」は以下の：ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペジニリル、ピロリジニル、モルホニリル、チオモルホニリル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサ

10

20

30

40

50

ジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチエニルも含む。1つの局面において「HET」は、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、およびオキサジアゾールから選択される。

【0152】

前記定義の全てについて、基への各言及は、明細書中にて言及する場合、同一の基の他の全ての言及から独立している。例えば、もしR¹およびR²の双方が、HETであれば、HETの定義は相互に独立しており、R¹およびR²は、異なるHET基、例えば、フランおよびチオフェンであってよい。

10

【0153】

FAAHを選択的に阻害する式Iの化合物の能力は、それらを、炎症および非炎症病および疾患の進行を治療し、予防し、または逆行させるのに有用とする。

【0154】

FAAH酵素活性の阻害から利益を受けるであろう病気、障害、症候群および／または疾患は、例えば、アルツハイマー病、統合失調症、鬱病、アルコール依存症、麻薬中毒、自殺、パーキンソン病、ハンチントン病、卒中、催吐、流産、胚着床、エンドトキシンショック、肝硬変、アテローム性動脈硬化症、癌、外傷頭部負傷、縫内障、および骨セメント注入症候群を含む。

20

【0155】

FAAH活性の阻害から利益を受けるであろう他の病気、障害、症候群および／または疾患は、多発性硬化症、網膜炎、筋萎縮性側索硬化症、免疫不全ウイルス誘導脳炎、注意欠乏過剰活性障害、疼痛、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、炎症性疼痛、非炎症性疼痛、痛みを伴う出血性膀胱炎、ヘルペスウイルスに関連する疼痛、糖尿病に関連する疼痛、末梢神経因性疼痛、中枢疼痛、視床痛症候群、求心路遮断性疼痛、慢性侵害受容性疼痛、侵害受容性受容体の刺激、妄想および一過性急性疼痛、手術後疼痛、癌疼痛、多発性硬化症に関連する疼痛および痙攣、クモ膜炎、神経根障害、神経痛、体細胞疼痛、深部体細胞疼痛、表面疼痛、内臓疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、漏出疼痛、慢性背中疼痛、失敗した背中外科的処置症候群、線維筋痛、卒中後疼痛、三叉神経痛、坐骨神経痛、放射線療法による疼痛、複合局所疼痛症候群、灼熱痛、反射交換神経性ジストロフィー、幻肢痛、筋膜疼痛を含む。

30

【0156】

FAAH活性の阻害から利益を受けるであろう他の病気、障害、症候群および／または疾患は、肥満、高脂血症、代謝障害、摂食および絶食、食欲の変化、ストレス、記憶、老化、高血圧、敗血症ショック、心原性ショック、腸炎症および運動性、刺激性腸症候群、結腸炎、下痢、回腸炎、虚血症、脳虚血症、肝臓虚血症、心筋梗塞、脳興奮毒性、発作、熱病発作、神経毒性、神経障害、睡眠、睡眠の誘導、睡眠の延長、不眠症、および免疫病を含む。FAAH活性の阻害から利益を受けるであろう神経学的および心理学的障害は、例えば、疼痛、鬱病、不安、全般性不安障害（GAD）、強迫性障害、ストレス、ストレス性尿失禁、注意欠乏過剰活性障害、統合失調症、精神病、パーキンソン病、筋肉痙攣、癲癇、ジスキネジー、発作障害、時差、および不眠症を含む。

40

【0157】

FAAH阻害剤は、限定されるものではないが、インスリン抵抗性症候群、糖尿病、高脂血症、脂肪肝病、肥満、アテローム性動脈硬化症および動脈硬化症を含めた、種々の代謝症候群、病気、障害および／または疾患の治療で用いることができる。FAAH阻害剤は、限定されるものではないが、非炎症性疼痛、炎症性疼痛、末梢神経因性疼痛、中枢疼痛、求心路遮断疼痛、慢性侵害受容性疼痛、侵害受容性受容体の刺激、妄想および一過性急性疼痛によって特徴付けられる種々の有痛性症候群、病気、障害および／または疾患の

50

治療で有用である。

【0158】

F A A H活性の阻害は、炎症に関連する種々の疾患の治療で用いることもできる。これらの疾患は、限定されるものではないが、（慢性関節リウマチ、肩腱炎または滑液包炎、痛風性関節炎、およびリウマチ性多発筋痛症のような）関節炎、（甲状腺炎、肝炎、炎症性腸病のような）器官特異的炎症病、喘息、（多発性硬化症のような）他の自己免疫疾患、慢性閉塞性肺病（C O P D）、アレルギー性鼻炎、および心血管病を含む。

【0159】

いくつかの場合において、F A A H阻害剤は、神経変性を予防するのに、また神経保護に有用である。

10

【0160】

加えて、F A A H活性が低下し、または存在しない場合、その基質、アンダマイドの1つは、アンダマイドをプロスタマイドに変換するC O X - 2に対する基質として作用することが示されている（Weber et al., J Lipid Res. 2004; 45: 757）。ある種のプロスタマイドの濃度は、F A A H阻害剤の存在下で上昇し得る。ある種のプロスタマイドは、低下した眼内圧力および目血圧降下性と関連する。かくして、1つの実施態様において、F A A H阻害剤は緑内障を治療するのに有用であろう。

20

【0161】

いくつかの実施態様において、F A A H阻害剤を用いて、限定されるものではないが、肥満、食欲障害、体重過剰、セルライト、I型およびII型糖尿病、高脂血症、脂質異常症、脂肪性肝炎、肝臓脂肪症、非アルコール性脂肪性肝炎、症候群X、インスリン抵抗性、糖尿病性脂肪異常症、食欲不振、過食症、拒食症、高脂血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、炎症性障害または疾患、アルツハイマー病、クローン病、血管炎症、炎症性腸障害、慢性関節リウマチ、喘息、血栓症または悪液質を含めたE M Dを治療し、またはその危険性を低下させることができる。

20

【0162】

他の実施態様において、F A A H阻害剤を用いて、インスリン抵抗性症候群および糖尿病、すなわち、I型糖尿病またはII型糖尿病のような原発性本態性糖尿病および二次的非本態性糖尿病の双方を治療し、またはその危険性を低下させることができる。治療上有効量のイン・ビボF A A H阻害剤を含有する組成物の投与は、アテローム性動脈硬化症、高血圧、高脂血症、肝臓脂肪症、腎症、神経障害、網膜障害、足潰瘍、または白内障のような、糖尿病の兆候の重症度、または糖尿病の兆候を発生する危険性を低下させる。

30

【0163】

もう1つの実施態様において、F A A H阻害剤を用いて、食物乱用挙動、特に、過剰な体重を引き起こしやすいもの、例えば、過食症、糖または脂肪に対する食欲、および非インスリン依存性糖尿病を治療することができる。

【0164】

いくつかの実施態様において、F A A H阻害剤を用いて、E M Dに罹った、および鬱病性障害、または不安障害に罹った対象を治療することができる。好ましくは、対象は、F A A H阻害剤組成物の投与に先立って鬱病性または精神病性障害に罹っていると診断されたものである。かくして、E M Dおよび鬱病性または不安障害双方に対して治療的に有効なF A A H阻害剤の用量を対象に投与する。

40

【0165】

好ましくは、治療されるべき対象はヒトである。しかしながら、該方法を用いて、非ヒト哺乳動物を治療することもできる。例えば、米国特許第6,946,491号に記載されたもののようなE D Mの動物モデルが特に有用である。

【0166】

F A A H阻害剤組成物を用いて、化粧のためその体重を減少させたいが、医学的考慮が必ずしも望まない個体において体重を減少させることもできる。

50

【0167】

本明細書中に記載されたいずれかの組合せを用いた場合、本発明のFAAH化合物および他の活性剤は共に合理的な期間内に患者に投与されるのは認識されるであろう。当該化合物は同一の医薬上許容される担体中に存在していてよく、従って、同時に投与される。それらは、同時に摂取される慣用的な経口投与形態のような別々の医薬担体中に存在してよい。用語「組合せ」は、当該化合物が別々の剤形で供され、順次に投与される場合もいう。従って、例として、1つの活性成分は錠剤として投与でき、次いで、合理的な期間内に、第二の活性成分は、錠剤または速溶解経口剤形のような経口剤形として投与することができる。「速溶解経口処方」とは、患者の舌の上に置いた場合に、約10秒以内に溶解する経口送達形態が意図される。「合理的な期間」とは、約1時間を超えない期間を意味する。すなわち、例えば、もし第一の活性成分が錠剤で提供されるならば、次いで、1時間以内に、第二の活性剤は、同一のタイプの剤形にて、または、医薬の有効な送達を提供するもう1つの剤形のいずれかで投与されるべきである。

10

【0168】

FAAH阻害剤組成物は、循環コレステロールレベルを降下させるための薬物（例えば、スタチン、ナイアシン、フィブリン酸誘導体、または胆汁酸結合樹脂）と組み合わせて投与することができる。FAAH阻害剤組成物は、体重喪失薬物、例えば、オルリストット、またはジエチルプロピオン、マジンドール、オルリストット、フェンジメトラジン、フェンテルミン、またはシブトラミンのような食欲抑制剤と組み合わせて用いることができる。

20

【0169】

用語「治療する」は、患者を治療して、病気または疾患の症状および兆候を患者から軽減するのみならず、無症状患者を予防的に処置して、病気または疾患の開始を予防し、あるいは病気または疾患の進行を予防し、遅延させ、または逆行させることを含む。用語「治療するのに有効な量」は、研究者、獣医、医師または他の臨床家によって求められている、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘導する薬物または医薬剤の量を意味することを意図する。該用語は、研究者、獣医、医師または他の臨床家によって組織、系、動物またはヒトにおいて予防することが求められる生物学的または医学的事象の発生を予防し、またはその危険性を低下させる医薬薬物の量も含む。

30

【0170】

用語「治療する」は、患者を処置して、病気または疾患の症状および兆候を患者から軽減するのみならず、無症状患者を予防的に処置して、病気または疾患の開始を妨げ、または病気または疾患の進行を予防し、遅延させ、または逆行させることも含む。用語「治療するのに有効な量」は、研究者、獣医、医師または他の臨床家によって求められている、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘導する薬物または医薬剤の量を意味することを意図する。該用語は、研究者、獣医、医師または他の臨床家によって組織、系、動物またはヒトにおいて予防することが求められる生物学的または医学的事象の発生を予防し、またはその危険性を低下させる医薬薬物の量も含む。

【0171】

40

以下の略語は示された意味を有する：

AIBN = 2 . 2 ' - アゾビスイゾブチロニトリル

B . P . = 過酸化ベンゾイル

Bn = ベンジル

CCl₄ = 四塩化炭素

D = - O (CH₂)₃ O -

DAST = 三フッ化ジエチルアミン硫黄

DCC = ジシクロヘキシリカルボジイミド

DCI = 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド

DEAD = アゾジカルボン酸ジエチル

DIBAL = 水素化アルミニウムジイソブチル

50

D M E = エチレングリコールジメチルエーテル
 D M A P = 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン
 D M F = N , N - デジメチルホルムアミド
 D M S O = デジメチルスルホキシド
 E t₃ N = トリエチルアミン
 L D A = リチウムジイソプロピルアミド
 m - C P B A = メタクロロ過安息香酸
 N B S = N - ブロモスクシンイミド
 N S A I D = 非ステロイド抗炎症薬物
 P C C = クロロクロロム酸ピリジニウム
 P D C = ニクロロム酸ピリジニウム
 P h = フェニル
 1 , 2 - P h = 1 , 2 - ベンゼンジイル
 P y r = ピリジンジイル
 Q n = 7 - クロロキノリン - 2 - イル
 R^s = - C H₂ S C H₂ C H₂ P h
 r . t . = 室温
 r a c . = ラセミ
 T H F = テトラヒドロフラン
 T H P = テトラヒドロピラン - 2 - イル
 アルキル基の略語

M e = メチル
 E t = エチル
 n - P r = ノーマルプロピル
 i - P r = イソプロピル
 n - B u = ノーマルブチル
 i - B u = イソブチル
 s - B u = 第二級ブチル
 t - B u = 第三級ブチル
 C - P r = シクロプロピル
 C - B u = シクロブチル
 C - P e n = シクロペンチル
 C - H e x = シクロヘキシリ

本明細書中に記載された化合物のいくつかは、1以上の不斉中心を含有し、かくして、ジアステレオマーおよび光学異性体を生じ得る。本発明は、そのような可能なジアステレオマーならびにそれらのラセミおよび分割された、エナンチオマー的に純粋な形態およびその医薬上許容される塩を含むことを意図する。

【0172】

本明細書中に記載された化合物のいくつかは、オレフィン性二重結合を含有し、そうでないことが特定されているのでなければ、EおよびZ幾何異性体の双方を含むことを意図する。

【0173】

本発明の医薬組成物は有効成分としての式Iの化合物またはその医薬上許容される塩を含み、また、医薬上許容される担体および所望により他の治療成分も含有する。用語「医薬上許容される塩」とは、無機塩基および有機塩基を含めた医薬上許容される非毒性塩基から調製された塩をいう。無機塩基に由来する塩はアルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン塩、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛等を含む。特に好ましいのは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、およびナトリウム塩である。医薬上許容される有機、非毒性塩基に由来する塩は、第一級、第二級および第三級アミン、天然に生じる置換されたアミン

10

20

30

40

50

に含めた置換されたアミン、環状アミン、およびアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチル-モルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオ臭素、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等のような塩基性イオン交換樹脂の塩を含む。

【0174】

本発明の化合物が塩基性である場合、塩は、無機および有機酸を含めた医薬上許容される非毒性酸から調製することができる。そのような酸は酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等を含む。特に好ましいのはクエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、および酒石酸である。

【0175】

以下の治療の方法の議論において、式Iの化合物への言及は、医薬上許容される塩も含むのが意図されるのは理解されるであろう。

【0176】

式Iの化合物の予防または治療用量の大きさは、もちろん、治療すべき疾患の性質および重症度、および式Iの特定の化合物および投与の経路で変化するであろう。それは、年齢、体重、一般的な健康、性別、ダイエット、投与の時間、排出の速度、薬物の組合せ、および個々の患者の応答を含めた種々の因子に従っても変化するであろう。一般に、哺乳動物の体重kg当たり約0.001mgないし約100mg、好ましくは、kg当たり0.01mgないし約10mgの日用量。他方、ある場合には、これらの限界の外側の投与量を用いるのが必要であろう。

【0177】

単一の剤形を生じさせるための担体物質と組み合わせてもよい有効成分の量は、治療すべき対象および投与の特定の態様に依存して変化するであろう。例えば、ヒトへの経口投与で意図される処方は、合計組成物の約5ないし約95パーセントで変化し得る担体物質の適切かつ便宜な量を配合した約0.5mgないし約5gの有効成分を含有することができる。投与単位剤形は、一般に、約1mgないし約2gの有効成分、典型的には、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、または1000mgを含有するであろう。

【0178】

F A A H 媒介病の治療では、式Iの化合物は、慣用的な非毒性医薬上許容される担体、補助剤およびビヒクリルを含有する投与単位処方にて、経口、局所、非経口、吸入スプレー、または直腸投与することができる。本明細書中で用いる用語非経口は、皮下、静脈内、筋肉内、鼻内注射または注入技術を含む。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコなどのような温血動物の治療に加えて、当該発明の化合物は、ヒトの治療で効果的である。

【0179】

有効成分を含有する医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、溶液、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、ハードまたはソフトカプセル、シロップまたはエリキシルとして、経口使用に適した形態で存在させることができる。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造についての当該分野で知られたいずれの方法に従って調製することができ、そのような組成物は甘味剤、フレーバー剤、着色剤および保存剤よりなる群から選択される1以上の剤を含有して、医薬上エレガントかつ味の良い製剤を提供することができる。錠剤は、錠剤の製造に適した非毒性、医薬上許容される

10

20

30

40

50

賦形剤と混合された有効成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムのような不活性な希釈剤；造粒および崩壊剤、例えば、トウモロコシ澱粉、アルギン酸；結合剤、例えば、澱粉、ゼラチンまたはアカシア、および滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであってよい。錠剤はコーティングしなくてもよく、あるいは胃腸管中での崩壊および吸収を遅延させるために公知の技術によって被覆し、それにより、長時間にわたる維持された作用を供することができる。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような時間遅延物質を使用してもよい。それらは米国特許第4,256,108号、同第4,166,452号、および同第4,265,874号に記載された技術によって被覆して、制御放出用の浸透圧治療錠剤を形成することもできる。

10

【0180】

経口使用用の処方はハードゼラチンカプセルとして供することもでき、そこでは、有効成分は不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、またはカオリンと混合されており、あるいはソフトゼラチンカプセルとして供することもでき、そこでは有効成分はプロピレングリコール、PEGおよびエタノール、または油媒体、例えば、落花生油、流動パラフィン、またはオリーブ油のような水混和性溶媒と混合されている。

【0181】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合された活性な物質を含有する。そのような賦形剤は懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムであり；分散または湿潤剤は天然に生じるホスファチド、例えば、レシチン、あるいはアルキレンオキサイドと脂肪酸との縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、あるいはエチレンオキサイドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、あるいはポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートのような脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分エステルとエチレンオキサイドとの縮合生成物、あるいはエチレンオキサイドと、脂肪酸およびヘキシトールアンヒドライドに由来する部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエートであってよい。水性懸濁液は、1以上の保存剤、例えば、エチル、またはn-プロピル、p-ヒドロキシベンゾエート、1以上の着色剤、1以上のフレーバー剤、およびスクロース、サッカリン、またはアスパルテームのような1以上の甘味剤を含有することもできる。

20

【0182】

油性懸濁液は、有効成分を植物油、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油中に、あるいは流動パラフィンのような鉛油中に懸濁することによって処方することができる。油性懸濁液は増粘剤、例えば、ミツロウ、ハードパラフィンまたはセチルアルコールを含有することができる。前記したもののような甘味剤、およびフレーバー剤を加えて、味がよい経口製剤を供することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤の添加によって維持することができる。

30

【0183】

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散性粉末および顆粒は、分散または湿潤剤、懸濁化剤および1以上の保存剤と混合された有効成分を提供する。適當な分散または湿潤剤、および懸濁化剤は先に既に述べたものによって例示される。さらなる賦形剤、例えば、甘味剤、フレーバー剤および着色剤を存在させてもよい。

40

【0184】

本発明の医薬組成物は、水中油型エマルジョンの形態とすることもできる。油相は植物油、例えば、オリーブ油または落花生油、または鉛物油、例えば、流動パラフィン、またはこれらの混合物であってもよい。適當な乳化剤は天然に生じるホスファチド、例えば、大豆、レシチン、および脂肪酸およびヘキシトールアンヒドライドに由来するエステルまたは部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレエート、および該部分エステルとエチレ

50

ンオキサイドとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってよい。エマルジョンは甘味剤およびフレーバー剤を含有してもよい。

【0185】

シロップおよびエリキシルは甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースとで処方することができる。そのような処方は粘滑剤、保存剤、フレーバー剤および着色剤を含有してもよい。医薬組成物は、滅菌注射水性または油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、先に述べた適当な分散または湿润剤、および懸濁化剤を用いて公知の技術に従って処方することができる。滅菌注射製剤は、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液であってもよい。使用できる許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リングル液、および等張塩化ナトリウム溶液がある。エタノール、プロピレングリコール、またはポリエチレングリコールのような共溶媒を用いてよい。加えて、滅菌不揮発性油が溶媒または懸濁媒体として慣用的に使用される。この目的では、いずれかの無刺激性の不揮発性油を使用してよく、これは合成モノまたはジグリセリドを含む。加えて、オレイン酸のような脂肪酸は注射剤の調製で使用される。

10

【0186】

式Iの化合物は、薬物の直腸投与用の座薬の形態で投与してもよい。これらの組成物は、薬物を、霧囲気温度においては固体であるが、直腸温度では液体である適当な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができ、従って、直腸中で融解して、薬物を放出する。そのような物質はカカオバターおよびポリエチレングリコールである。

20

【0187】

局所使用では、式Iの化合物を含有するクリーム、軟膏、ゲル、溶液または懸濁液等が使用される（この適用の目的では、局所適用はマウスウォッシュおよび含嗽剤を含むべきである）。局所処方は、一般に、医薬担体、共溶媒、乳化剤、浸透促進剤、保存系、およびエモリエントを含むことができる。

20

【0188】

アッセイ

以下のアッセイは当該発明の利用性を説明する：

当該発明の化合物は、酵素FAAH（脂肪酸アミドヒドロラーゼ）に対するそれらの阻害効果を決定するために薬理学的評価を受けた。

30

【0189】

アッセイ開発を助けるために、ヒト、ネズミおよびラットの全長FAAHについて安定な細胞系を開発した。ヒトFAAH cDNA（アクセション番号：NM_001441.1）はOrigene（Rockville, MD）から購入した。Xba IおよびEco RI制限部位を用い、全長FAAHを哺乳動物発現ベクターpCDF.neoにサブクローンし、安定な細胞系の発生のために用いた。

【0190】

構築体	プライマー	配列
全長げっ歯類FAAH	1	C A A G G T A C C G C C A C C A T G G T G
C T G A G C G A A G T G T G G		
全長ネズミFAAH	2	C C G G A A T T C T C A A G A T G G C C G
C T T T T C A G G		
全長ラットFAAH	3	C C G G A A T T C T C A C G A T G G C T G
C T T T T G A G G		

40

ネズミ（アクセション番号NM_010173）およびラットFAAH（アクセション番号NM_024132）は、各々、プライマー1および2、またはプライマー1および3を用い、逆転写ポリメラーゼ鎖反応（RT-PCR）によって脳cDNA（BD Biosciences, San Jose, CA）から増幅した（表参照）。得られたPCR産物をpCR4 TOPOに連結し、DNA配列を確認した。Eco RI（ネズミ）またはKpn IおよびEco RI（ラット）制限部位いずれかを用い、全長ネズミFAAHを哺

50

乳動物発現ベクター p c D E F n e o にサブクローンした。チャイニーズハムスター卵巣細胞 (C H O) を製造業者のプロトコル (A M A X A) に従ってトランスフェクトした。トランスフェクションから 4 8 時間後に、細胞をトリプシン処理し、2 mM グルタミン、10% 胎児子ウシ血清、1 mg / ml ゲネチシンおよび H T 補充物 (0 . 1 mM ナトリウムヒポキサンチン、0 . 0 1 6 mM チミジン) を補足した I s c o v e の D M E M 培地中の 9 6 ウエルプレートに移して、単一クローニングを単離した。ゲネチシンにおける選択に統いて、個々のクローニングを選択し、および R a m a r a o et al (2 0 0 5) から修飾した全細胞蛍光アナンダマイドアッセイを用いて F A A H 活性を評価した。組織培養基の除去の後に、C e l l s t r i p p e r (M e d i a t e c h , I n c . M a n a s s a s , V A) の添加に統いて細胞を取り出し、9 6 ウエルの黒色透明底アッセイプレートに移し、1 , 0 0 0 r p m において 3 分間遠心し、培地を除去し、アッセイ緩衝液 (5 0 mM トリス pH 8 . 0 、1 mM E D T A 、0 . 1 % 無脂肪酸 B S A) で交換した。反応は、蛍光基質 A M C アラキドノイルアミド (C a y m a n C h e m i c a l , A n n Arbor , M i c h i g a n) の 1 μ Mまでの添加によって開始し、反応を室温で 2 時間進行させた。蛍光の放出は C y t o F l u o r マルチプレートリーダーでモニターした。最高量の F A A H 活性を発現する細胞を F A A H 阻害剤についての実験のために選択した。

10

【 0 1 9 1 】

溶解物およびミクロソームの調製

F A A H を発現する C H O 細胞を用いて、粗製細胞溶解物またはミクロソーム画分いずれかを調製した。細胞を収穫するために、組織培養基をデカントし、单層を C a ⁺⁺ M g ⁺⁺ を含まない P B S で 3 回洗浄し、酵素フリー解離媒体 (M i l l i p o r e C o r p , B i l l e r i c a , M A) 中で細胞を 1 5 分後に回収した。2 0 0 0 r p m で 1 5 分間遠心することによって細胞を収集し、1 mM E D T A およびプロテアーゼ阻害剤のアプロチニン (1 mg / ml) およびロイペプチド (1 0 0 μ M) を含有する 5 0 mM H E P E S (p H 7 . 4) で細胞ペレットを再度懸濁させた。懸濁液を 4 で音波処理し、1 2 , 0 0 0 \times g (1 4 , 6 0 0 r p m 、 S S 3 4 ローター) での 4 における 2 0 分間の遠心の後に細胞溶解物を回収して、細胞デブリス、核、ペルオキシソーム、リソソームおよびミトコンドリアの粗製ペレットを形成し；上清または細胞溶解物を F A A H 酵素アッセイで用いた。いくつかの場合には、細胞溶解物を S W 2 8 ローター中で 2 7 , 0 0 0 r p m (1 0 0 , 0 0 0 \times g) にて 4 で 5 0 分間遠心することによって、F A A H が豊富化されたミクロソーム画分を調製した。F A A H が豊富化されたミクロソームを含有するペレットを、5 0 mM H E P E S 、(p H 7 . 4) 、1 mM E D T A に再度懸濁し、および 2 3 ゲージの針に物質を通すことによって剪断したいずれの残存する D N A 、および酵素のアリコットを使用に先立って - 8 0 で貯蔵した。

20

【 0 1 9 2 】

F A A H アッセイ

いくつかのアッセイが阻害活性を示すのに用いられてきた。酵素活性は、F A A H でのアナンダマイドの加水分解の生成物 (エタノールアミン [³ H]) [エタノールアミン 1 - . s u p . 3 H] (A m e r i c a n R a d i o l a b e l e d C h e m i c a l s ; 1 m C i / ml) の測定に基づいて放射性酵素テストで示した (L i f e S c i e n c e s (1 9 9 5) , 5 6 , 1 9 9 9 - 2 0 0 5 および J o u r n a l o f P h a r m a c o l o g y a n d E x p e r i m e n t e d T h e r a p e u t i c s (1 9 9 7) , 2 3 8 , 7 2 9 - 7 3 4) , A n a l y t i c a l , B i o c h e m i s t r y (2 0 0 3) , 3 1 8 , 2 7 0 - 5 。加えて、ルーチン的なアッセイを行って、アラキドニル - 7 - アミノ - 4 - メチルクマリンアミド (A A M C A) の加水分解、統いての、7 - アミノ - 4 - メチルクマリンの放出に際しての蛍光の増加をモニターした (ϵ = 3 5 5 n m (ϵ ₂ = 4 6 0 n m) 、 A n a l y t i c a l B i o c h e m i s t r y (2 0 0 5) , 3 4 3 , 1 4 3 - 5 1) 。

30

【 0 1 9 3 】

40

50

アッセイは、蛍光基質 A A M C A (Cayman Chemical , Ann Arbor , MI) または 3 H - アナンダマイド ([E T H A N O L A M I N E - 1 - 3 H] American Radiolabeled Chemicals ; 1 mCi / ml) いずれかを使用し、記載されたように、または全細胞様式で調製された細胞溶解物またはミクロソーム画分のいずれかで行った。細胞溶解物またはミクロソームアッセイは、アッセイ緩衝液 (5 0 mM ホスフェート、 pH 8 . 0 、 1 mM EDTA 、 2 0 0 mM KCl 、 0 . 2 % グリセロール、 0 . 1 % 無脂肪酸 B S A) 中の F A A H _ C H O (全細胞、細胞溶解物またはミクロソーム) を各ウエルに加え、続いて、 D M S O または化合物いずれかを加えることによって、 C o s t a r 黒色壁の透明底プレート中で行い、 2 2 ないし 2 5 にて 1 5 分間インキュベートした。 A A M C A 基質を用いて、 1 μ M の最終濃度を達成し、反応を室温で 1 時間ないし 3 時間進行させた。 F A A H 活性の尺度としての蛍光放出を、該プレートを C y t o F l u o r マルチプレ - トリーダー (E x : 3 6 0 / 4 0 nM ; E m : 4 6 0 / 4 0 nM) で読むことによってモニターした。全細胞アッセイは、組織培養フラスコを C a ⁺⁺ M c ⁺⁺ を含まない P B S ですすいだ後に収穫された細胞で行い、無酵素解離媒体中で 1 0 分間インキュベートし、テーブルトップ遠心機中で 1 , 0 0 0 r p m にて 5 分間遠心した。細胞を (9 6 ウエル様式で $4 \times 1 0 ^4$ 細胞 / アッセイ ; 3 8 4 ウエル様式で $1 \times 1 0 ^4$ 細胞 / アッセイ) にて、所望の細胞数でアッセイ緩衝液に再度懸濁させ、記載されたようにアッセイした。

【 0 1 9 4 】

別法として、冷アナンダマイドで希釈されたアナンダマイド [エタノールアミン 1 . . s u p . 3 H] (1 0 C i / ミリモルの比活性) を用いてアッセイを行って、 1 μ M アナンダマイドの最終アッセイ濃度を達成する (~ 5 0 , 0 0 0 c p m) 。酵素 (C H O 細胞溶解物、脳または肝臓ホモゲネート) を、阻害剤と共にアッセイ緩衝液 (5 0 mM ホスフェート、 pH 8 . 0 、 1 mM EDTA 、 2 0 0 mM KCl 、 0 . 2 % グリセロール、 0 . 1 % 無脂肪酸 B S A) 中で 2 5 で 3 0 分間インキュベートした。反応は、 2 容量のクロロホルム : メタノール (1 : 1) の添加によって終了させ、渦巻かせることによって混合した。室温での 2 0 0 0 r p m での 1 0 分間の遠心に続いて、放出させた 3 H - エタノールアミドを含有する水性相を回収し、 F A A H 酵素活性の反映として液体シンチレーションによって定量した。

【 0 1 9 5 】

R amarao M . K . , et al . A fluorescence - based assay for fatty acid amide hydrolase compatible with high - throughput screening , Anal . Biochem . , 3 4 3 : 1 4 3 - 5 1 (2 0 0 5)
Wilson S . J . , et al . A high - throughput - compatible assay for determining the activity of fatty acid amide hydrolase , Anal . Biochem . , 3 1 8 : 2 7 0 - 5 (2 0 0 3) 。

【 0 1 9 6 】

実施例 1 ないし 2 9 の各々をテストし、生物学的活性を示すことが判明した。具体的実施例の結果を以下に供する。実施例 1 ないし 2 7 の各々は、これらのアッセイにおいて 3 μ M 以下の I C 5 0 を有することが判明した。

【 0 1 9 7 】

当該発明の化合物の調製

本発明の化合物は、容易に入手可能な出発物質、試薬、および合成有機化学の分野における当業者によく知られたその慣用的な手法を用い、以下の反応スキームおよび実施例に示された手法、またはその修飾に従って調製することができる。スキーム中の変数の具体的定義は、説明目的でのみ与えられ、記載された手法を限定する意図のものではない。

【 0 1 9 8 】

当該発明の化合物の調製

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、容易に入手可能な出発物質、試薬、および合成有機化学の分野における当業者によく知られたその慣用的な手法を用い、以下の反応スキームおよび実施例に示された手法、またはその修飾に従って調製することができる。スキーム中の変数の具体的定義は、説明目的でのみ与えられ、記載された手法を限定する意図のものではない。

【0199】

当該発明の化合物の調製

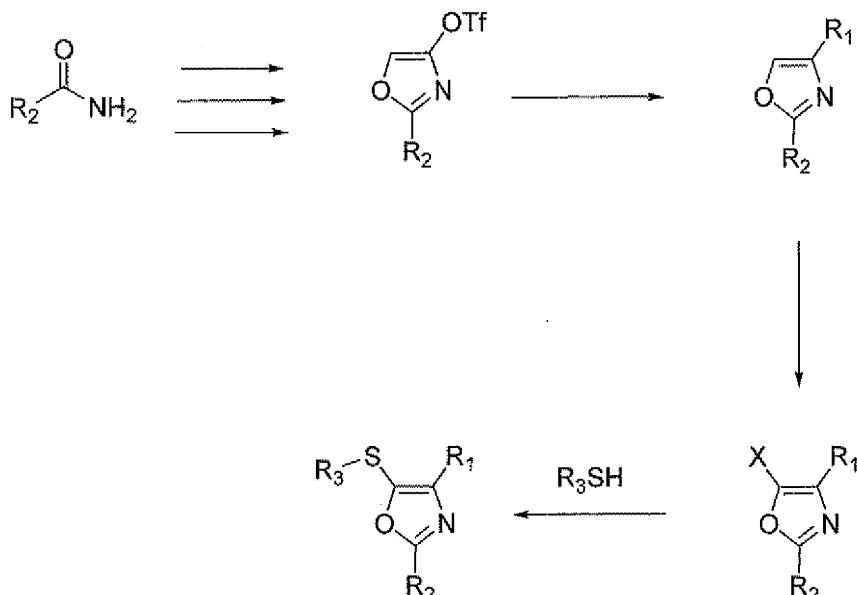
本発明の化合物は、容易に入手可能な出発物質、試薬、および合成有機化学の分野における当業者によく知られたその慣用的な手法を用い、以下の反応スキームおよび実施例に示された手法、またはその修飾に従って調製することができる。スキーム中の変数の具体的定義は、説明目的でのみ与えられ、記載された手法を限定する意図のものではない。

10

【0200】

一般的スキーム

【化14】

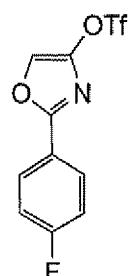


30

【0201】

中間体1

【化15】



40

【0202】

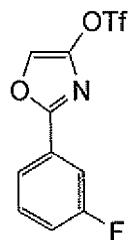
2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 1 - イルトリフルオロメタンスルホネート

表記化合物は、Langille, N., F.; Dakin, L.A.; Panek, J.S. Org. Lett., 2002, 4, 2485 によって記載された手法を用いて調製した。

【0203】

中間体2

【化16】



【0204】

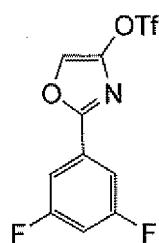
2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート 10

表記化合物は、Langille, N, F.; Dakin, L.A.; Panek, J.S. Org. Lett., 2002, 4, 2485 によって記載された手法を用いて調製した。

【0205】

中間体3

【化17】



20

【0206】

2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート

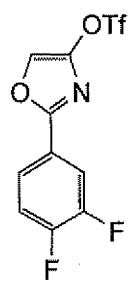
表記化合物は、Langille, N, F.; Dakin, L.A.; Panek, J.S. Org. Lett., 2002, 4, 2485 によって記載された手法を用いて調製した。

30

【0207】

中間体4

【化18】



40

【0208】

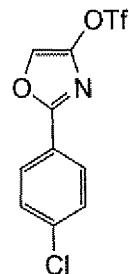
2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート

表記化合物は、Langille, N, F.; Dakin, L.A.; Panek, J.S. Org. Lett., 2002, 4, 2485 によって記載された手法を用いて調製した。

【0209】

中間体5

【化19】



【0210】

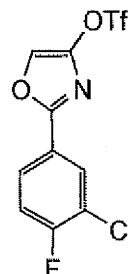
(2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

表記化合物は、Langille, N., F.; Dakin, L.A.; Panek, J.S. Org. Lett., 2002, 4, 2485によって記載された手法を用いて調製した。

【0211】

中間体6

【化20】



【0212】

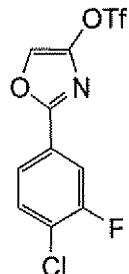
2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

表記化合物は、Langille, N., F.; Dakin, L.A.; Panek, J.S. Org. Lett., 2002, 4, 2485によって記載された手法を用いて調製した。

【0213】

中間体7

【化21】



【0214】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

表記化合物は、Langille, N., F.; Dakin, L.A.; Panek, J.S. Org. Lett., 2002, 4, 2485によって記載された手法を用いて調製した。

【0215】

10

20

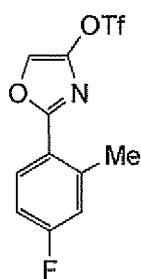
30

40

50

中間体 8

【化 2 2】



10

【0 2 1 6】

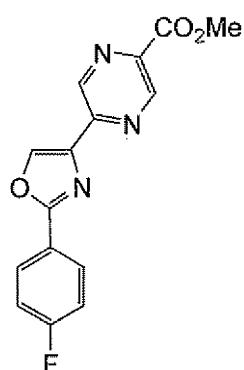
2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート

表記化合物は、Langille, N., F.; Dakin, L.A.; Panek, J.S. Org. Lett., 2002, 4, 2485 によって記載された手法を用いて調製した。

【0 2 1 7】

中間体 9

【化 2 3】



20

30

【0 2 1 8】

5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピラジン - 2 - カルボン酸メチル

工程 A。1 , 4 - ジオキサン(25 mL) 中の中間体 1(2.66 g、8.55ミリモル)、ビス - ピナコラトニホウ素(2.60 g、10.3ミリモル)、KOAc(1.68 g、17.1ミリモル)、およびPd(dppf)Cl₂(0.70 g、0.86ミリモル)の溶液を30分間で140℃まで加熱した。TLC分析によって判断して反応の完了に際して、溶液を濃縮乾固し、シリカゲル上で精製して、対応するボロン酸中間体が得られ、これを直ちに採取した。

【0 2 1 9】

工程 B。工程 A で調製したボロン酸(1.00 g、4.80ミリモル)、5 - クロロピラジン - 2 - カルボン酸メチル(1.70 g、10.0ミリモル)、Pd(PPh₃)₄(558 mg、0.48ミリモル)、K₂CO₃(2.00 g、14.5ミリモル)をトルエン(10 mL)およびH₂O(1 mL)に溶解させ、5分間脱気した。その後、溶液をマイクロ波リアクターにて30分間で120℃まで加熱した。TLC分析によって判断して反応の完了に際し、溶液を蒸留水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を取り出し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、表記化合物(290 mg)を得た。LC / MS : m / e 300.1(M + H)。

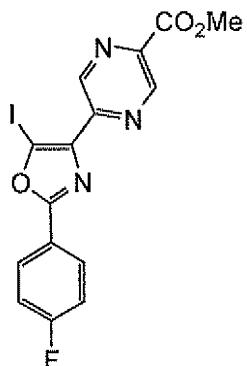
【0 2 2 0】

中間体 1 0

40

50

【化24】



10

【0221】

2 - ピラジンカルボン酸、5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヨード - 4 - オキサゾリル] - メチルエステル

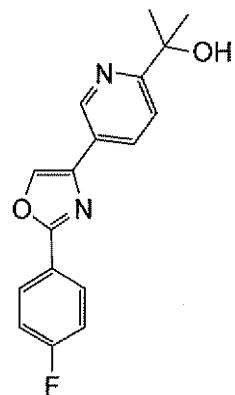
CH_3CN (100 mL) 中の中間体 9 (1.40 g, 4.70 ミリモル) 、 NIS (1.30 g, 5.60 ミリモル) 、 TFA (0.40 mL) の溶液を室温で 12 時間攪拌した。反応の完了に際して、溶液を飽和水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機層を取り出し、 MgSO_4 上で乾燥し、 濾過し、 濃縮して、 油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、 表記化合物 (684 mg) を得た。 LC / MS : m / e 425.9 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。¹H NMR (500 MHz, アセトン - d₆) : 4.01 (s, 3 H) 、 7.41 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H) 、 8.20 - 8.25 (m, 2 H) 、 9.28 (s, 1 H) 、 9.39 (s, 1 H)。

20

【0222】

中間体 11

【化25】



30

【0223】

2 - { 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピリジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オール

1 , 4 - デオキサン (1.6 L) 中の中間体 1 (60 g, 0.20 モル) 、 ビス - ピナコラトニホウ素 (500 g, 0.25 モル) 、 KOAc (57.0, 0.58 モル) 、 Pd (dppf) Cl₂ (7.90 g, 9.60 ミリモル) および dppf (5.34 g, 9.60 ミリモル) の溶液を 3 時間で 101 まで加熱した。 TLC 分析によつて判断して反応の完了に際し、反応を 65 まで放冷した。その時点で、 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (62.6 g, 0.30 モル) および Pd (PPh₃)₂Cl₂ (13.6 g, 0.02 モル) を加え、 続いて、 水性 Na_2CO_3 (193 mL, 0.40 モル、 2 M) を滴下した。溶液を 12 時間で 91 まで加熱した。 LC / MS 分析によつて判断して反応の完了に際して、 溶液を蒸留水で希釈し、 EtOAc (2 ×) で抽出した。合わせた有機層を取り出し、 MgSO_4 上で乾燥し、 濾過し、 濃縮して、 油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、 表記化合物 (38.50 g) を得た。 LC

40

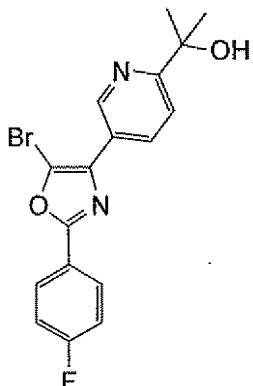
50

/ M S : m / e 2 9 9 . 1 (M + H) 。

【 0 2 2 4 】

中間体 1 2

【 化 2 6 】



10

【 0 2 2 5 】

2 - { 5 - [5 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピリジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オール

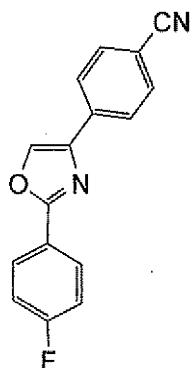
C H₂ C l₂ (1 3 4 0 m L) 中の中間体 1 1 (3 8 . 5 g 、 0 . 1 3 モル) および N B S (2 8 . 0 g 、 0 . 1 6 モル) の溶液を室温で 1 2 時間攪拌した。反応の完了に際して、溶液を飽和水性 N a S₂O₃ 溶液で希釈した。有機層を取り出し、M g S O₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、表記化合物 (3 1 . 9 7 g) を得た。L C / M S : m / e 3 7 7 . 0 (M + H)⁺。

20

【 0 2 2 6 】

中間体 1 3

【 化 2 7 】



30

【 0 2 2 7 】

4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ベンゾニトリル

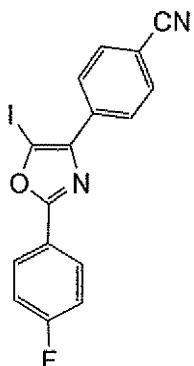
1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 中の中間体 1 (5 6 0 m g 、 1 . 8 0 モル) 、 (4 - シアノフェニル) ボロン酸 (2 9 1 m g 、 2 . 0 0 ミリモル) 、 K₂ C O₃ (4 9 7 m g 、 3 . 6 0 ミリモル) 、 および P d (P P h₃)₄ (1 0 4 m g 、 0 . 0 9 ミリモル) の溶液を 2 0 分間で 1 1 0 ℃まで加熱した。T L C 分析によって判断して反応の完了に際して、反応を濃縮乾固し、シリカゲル上で精製して、表記化合物 (4 7 0 m g) を得た。L C / M S : m / e 2 6 5 . 2 (M + H)⁺。

40

【 0 2 2 8 】

中間体 1 4

【化28】



10

【0229】

4-[2-[4-(フルオロフェニル)-5-ヨード-1,3-オキサゾール-4-イル]ベンゾニトリル

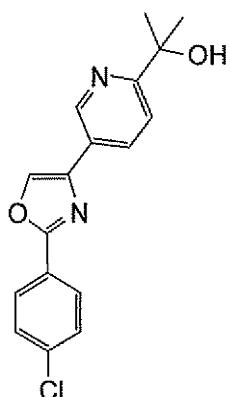
$\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2$ (15 mL) 中の中間体 13 (476 mg、1.80 ミリモル)、NIS (608 mg、2.70 ミリモル)、TFA (0.14 mL) の溶液を室温で 12 時間攪拌した。反応の完了に際して、溶液を飽和水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を取り出し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、表記化合物 (700 mg) を得た。LC/MS: m/e 391.1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆): 7.41 (t, 2 H)、7.94 (d, 2 H)、8.20 (m, 2 H)、8.36 (d, 2 H)。

20

【0230】

中間体 15

【化29】



30

【0231】

2-{5-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]ピリジン-2-イル}プロパン-2-オール

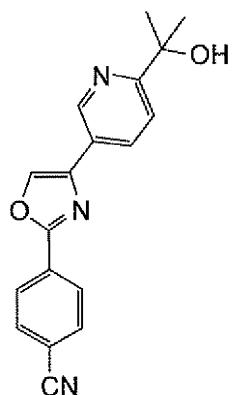
中間体 5 を 2-(5-プロモピリジン-2-イル)プロパン-2-オール (XXX g) とカップリングさせた以外は、標的化合物は中間体 11 と同様にして調製した。LC/MS: m/e 315.1 ($\text{M} + \text{H}$)。

40

【0232】

中間体 16

【化30】



10

【0233】

4 - { 4 - [6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル } ベンゾニトリル

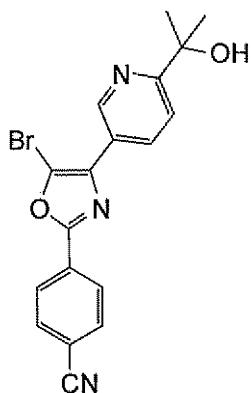
10 mL の 99 : 1 v : v D M F : H₂O 中の中間体 15 (200 mg, 0.60 ミリモル) 、 P d₂ d b a₃ (93 mg, 0.10 ミリモル) 、 S - Ph o s (104 mg, 0.25 ミリモル) および Z n (C N)₂ (112 mg, 0.90 ミリモル) の溶液をマイクロ波リアクターにて 30 分間で 180 °C まで加熱した。 L C / M S 分析によって判断して反応の完了に際して、溶液を蒸留水で希釈し、 E t O A c (2 ×) で抽出した。合わせた有機層を取り出し、 M g S O₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、表記化合物 (194 mg) を得た。 L C / M S : m / e 306.1 (M + H)⁺。

20

【0234】

中間体 17

【化31】



30

【0235】

4 - { 5 - ブロモ - 4 - [6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル } ベンゾニトリル

C H₂ C l₂ (15 mL) 中の中間体 16 (476 mg, 1.80 ミリモル) および N B S (608 mg, 2.70 ミリモル) の溶液を室温で 12 時間攪拌した。反応の完了に際して、溶液を飽和水性 N a₂ S₂ O₃ で希釈し、 E t O A c で抽出した。有機層を取り出し、 M g S O₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、表記化合物 (43.7 mg) を得た。 L C / M S : m / e 384.0 (M + H)⁺。

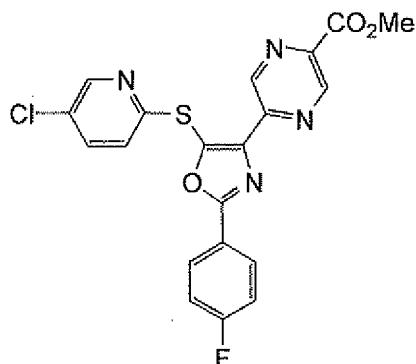
40

【実施例】

【0236】

実施例 1

【化32】



10

【0237】

メチル - 5 - [5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピラジン - 2 - カルボキシレート

18 mL の NMP に溶解させた 5 - クロロピリジン - 2 - チオール (305 mg, 2.10 ミリモル) の溶液を NaH (84 mg, 2.10 ミリモル) で処理した。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌し、その後、中間体 10 (684 mg, 1.60 ミリモル) および CuI (306 mg, 1.60 ミリモル) を溶液に加えた。得られた暗色溶液を 2 時間で 120 ℃ まで加熱した。その時点の後、溶液を、 9 : 1 $\text{NH}_4\text{Cl} : \text{NH}_4\text{OH}$ および EtOAc の迅速に攪拌した溶液に注いだ。有機層の清澄化に際して、有機層を取り出し、続いて、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、表記化合物 (410 mg) を得た。LC/MS: m/e 443.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。¹H NMR (500 MHz, アセトン - d₆): 4.01 (s, 3 H)、 7.37 - 7.41 (m, 2 H)、 8.04 (m, 2 H)、 8.70 (s, 1 H)、 9.28 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)、 9.44 (d, J = 1.0 Hz, 1 H)。

20

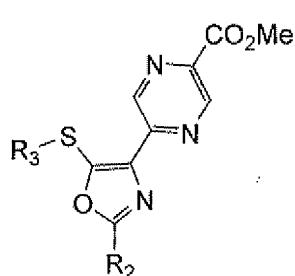
【0238】

表 1 中の化合物は、実施例 1 についての手法を用いて適当な出発物質から調製した。

【表 1】

表 1

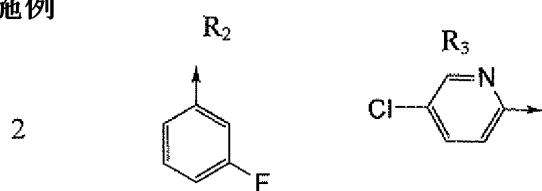
30



実施例

LCMS: 実測値
m/e ($\text{M} + \text{H}$)

40

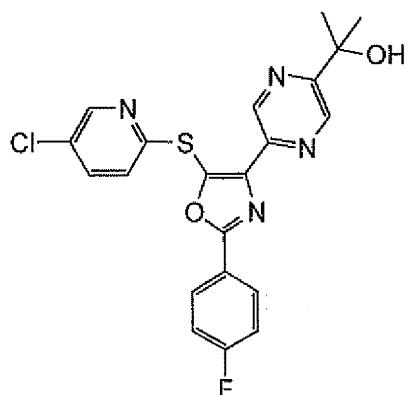


442.9

【0239】

実施例 3

【化33】



10

【0240】

2 - { 5 - [5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピラジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オール

T H F (2 0 m L) 中のメチル - 5 - [5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピラジン - 2 - カルボキシレート (実施例 1) (4 1 0 m g 、 0 . 9 3 ミリモル) の溶液を臭化メチルマグネシウム (3 . 1 m L 、 9 . 3 ミリモル、 T H F 中の 3 . 0 M) で室温にて処理した。

T L C 分析によって判断して反応の完了に際して、溶液を飽和水性 N H ₄ C l 溶液で希釈し、 E t O A c で抽出した。有機層を取り出し、 M g S O ₄ 上で乾燥し、 濾過し、 濃縮して、 油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、 表記化合物 (9 0 m g) を得た。 L C / M S : m / e 4 4 2 . 9 (M + H) ⁺ 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , アセトン - d 6) : 1 . 5 8 (s , 6 H) 、 4 . 5 8 (s , 1 H) 、 7 . 4 2 (m , 3 H) 、 7 . 7 6 (d d , J = 2 . 6 , 8 . 8 H z , 2 H) 、 8 . 3 2 (m , 2 H) 、 8 . 4 3 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) 、 8 . 9 6 (s , 1 H) 、 9 . 1 9 (s , 1 H) 。

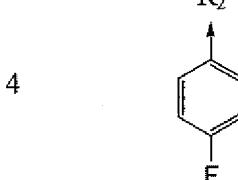
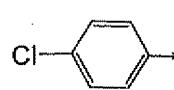
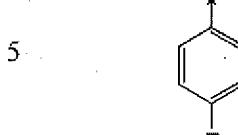
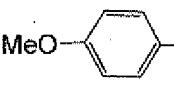
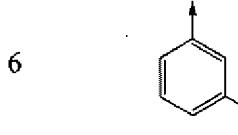
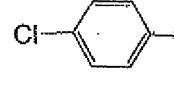
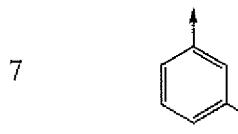
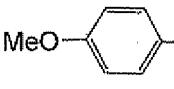
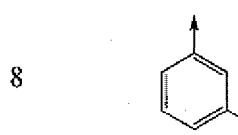
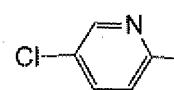
20

【0241】

表 2 中の化合物は、実施例 3 についての手法を用いて適当な出発物質から調製した。

【表 2】

表 2

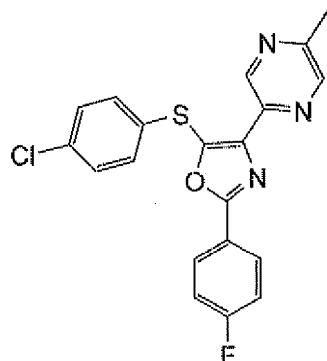
実施例	LCMS: 実測値 m/e (M+H)		10
	R ₂	R ₃	
4			441.9
5			438.2
6			441.9
7			438.0
8			442.9

【0 2 4 2】

実施例 9

40

【化34】



10

【0243】

2 - [5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 - メチルピラジン

T H F (5 m L) 中のメチル - 5 - [5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピラジン - 2 - カルボキシレート (実施例 1) (2 4 m g 、 0 . 0 5 ミリモル) の溶液を、室温において、臭化メチルマグネシウム (0 . 2 m L 、 0 . 5 ミリモル、 T H F 中の 3 . 0 M) で処理した。 T L C 分析によって判断して反応の完了に際して、溶液を飽和水性 N H 4 C l 溶液で希釈し、 E t O A c で抽出した。有機層を取り出し、 M g S O 4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、表記化合物 (6 . 3 m g) を得た。 L C / M S : m / e 3 9 7 . 0 (M + H) + 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , アセトン - d 6) : 2 . 5 5 (s , 3 H) 、 7 . 4 6 (m , 5 H) 、 8 . 0 6 (m , 2 H) 、 8 . 5 0 (s , 1 H) 、 8 . 5 5 (s , 1 H) 、 9 . 1 0 (d , J = 1 . 1 H z , 1 H) 。

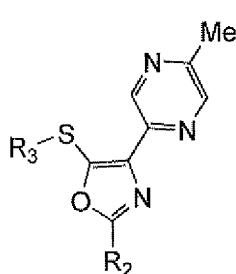
20

【0244】

表3中の化合物は、実施例9についての手法を用いて適当な出発物質から調製した。

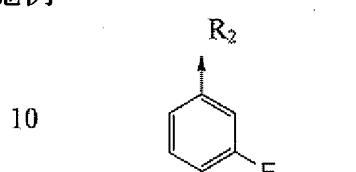
【表3】

表3



30

実施例

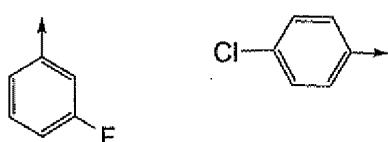


LCMS: 実測値
m/e (M+H)

394.1

40

11



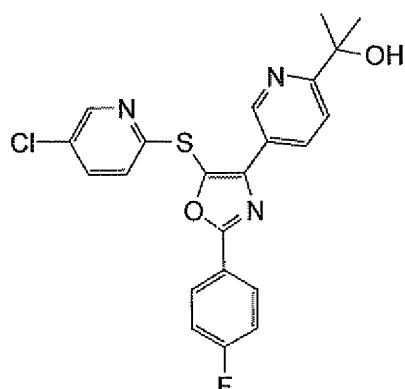
397.9

50

【0245】

実施例 12

【化35】



10

【0246】

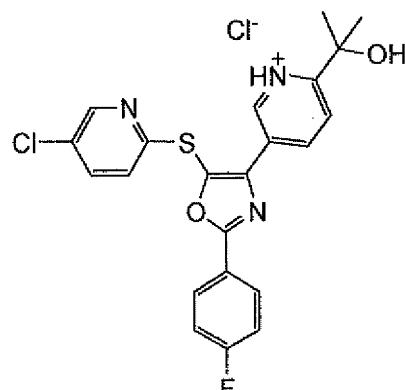
2 - { 5 - [5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピリジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オール 200 mL の NMP に溶解させた 5 - クロロピリジン - 2 - チオール (27.3 g 、 0 . 20 モル) の溶液を NaH (7.7 g 、 0 . 20 モル) で処理した。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌し、その後、 200 mL の NMP に溶解させた 中間体 12 (31.9 g 、 0 . 08 モル) を滴下漏斗によって加えた。最後に、 CuI (16.3 g 、 0 . 08 モル) を溶液に加えた。得られた暗色溶液を 2 時間で 120 ℃ まで加熱した。その時点の後、溶液を室温前冷却した。一旦室温において、溶液を、 9 : 1 NH₄Cl : NH₄OH および EtOAc の迅速に攪拌した溶液に注いだ。清澄化に際して、有機層を取り出し、続いて、 MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、表記化合物 (31.87 g) を得た。 LC / MS : m / e 442.1 (M + H)⁺。¹H NMR (500 MHz, アセトン - d₆) : 1.76 (s , 6 H) 、 5.01 (s , 1 H) 、 7.40 (m , 3 H) 、 7.80 (m , 2 H) 、 8.25 (m , 2 H) 、 8.44 (dd , J = 2.3 , 8.2 Hz , 1 H) 、 8.44 (d , J = 2.3 Hz , 1 H) 、 9.20 (d , J = 1.4 Hz , 1 H)。

20

【0247】

実施例 12^a

【化36】



30

40

【0248】

2 - { 5 - [5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピリジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オール 、 塩化水素塩

実施例 12 (138 mg 、 0 . 31 ミリモル) の溶液を 7 mL の IPA/C 中に取り、 65 ℃ まで加熱した。完全な溶解に際して、 HCl (78 μl 、 0 . 31 ミリモル、 ジオキ

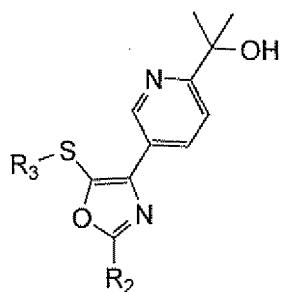
50

サン中の4Nを滴下した。得られたスラリーを65℃にて2時間維持し、その後、室温まで放冷した。スラリーを濾過し、白色固体(100.7mg)を得た。LC/MS: m/e 442.1 ($M + H$)⁺。

【0249】

表4中の化合物は、実施例12についての手法を用いて適当な出発物質から調製した。
【表4】

表4

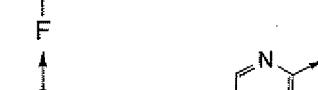
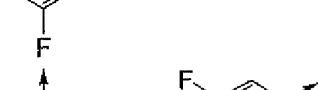
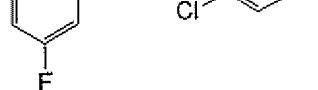
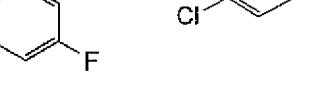
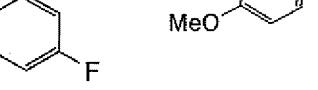
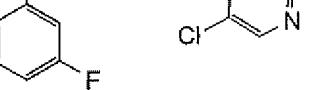
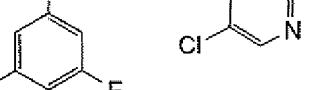


10

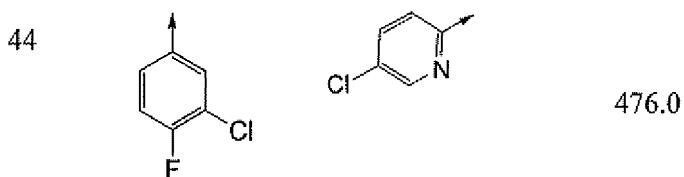
実施例	R ₂	R ₃	LCMS: 実測値 m/e ($M+H$)
13			441.0

20

14		437.0	
15		443.0	
16		459.0	10
17		443.0	
18		445.0	20
19		426.1	
20		442.9	30
21		438.1	
22		427.0	40
23		439.0	

24		439.0	
25		422.1	
26		448.1	10
27		461.3	
28		459.3	20
29		440.9	
30		437.0	30
31		442.0	
32		459.9	40
33		455.0	

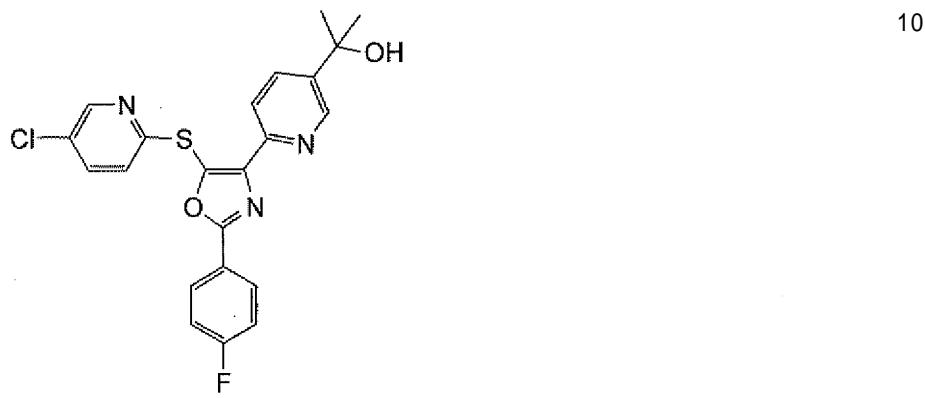
34			459.0	
35			460.0	
36			461.3	10
37			456.6	
38			457.9	20
39			442.0	
40			459.0	30
41			475.0	
42			476.0	40
43			475.0	



【0250】

実施例 45

【化37】



【0251】

2 - { 6 - [(5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール
表記化合物は、2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オールを2 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オールで置き換える、実施例 12 で記載した手法に従って調製した。油をシリカゲル上で精製して、表記化合物 (7.4 mg) を得た。
LC / MS : m / e 442.0 (M + H)⁺。
¹H NMR (500 MHz, アセトン - d₆) : 1.59 (s, 6 H)、4.42 (s, 1 H)、7.36 (m, 3 H)、7.75 (dd, J = 2.6, 8.6 Hz, 1 H)、8.06 (m, 2 H)、8.21 (m, 2 H)、8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1 H)、8.77 (s, 1 H)。

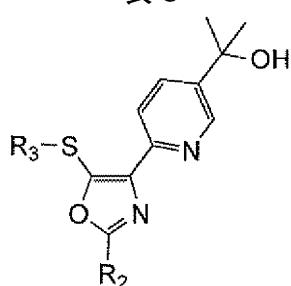
30

【0252】

表5中の化合物は、実施例 45 についての手法を用いて適当な出発物質から調製した。

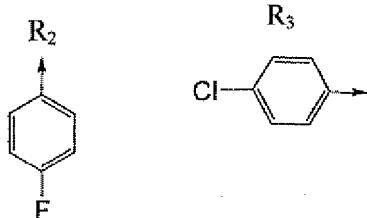
【表5】

表5



実施例

46

LCMS: 実測値
m/e (M+H)

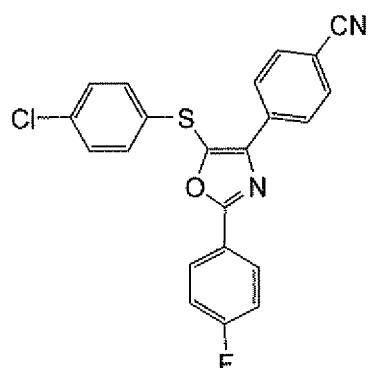
441.0

50

【0253】

実施例47

【化38】



10

【0254】

4 - [5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ベンゾニトリル

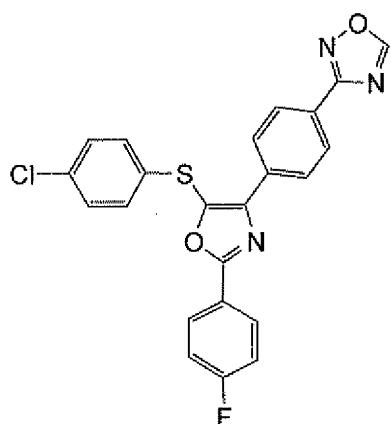
5 mL の N M P に溶解させた 4 - クロロベンゼンチオール (3 8 9 m g 、 2 . 7 0 ミリモル) の溶液を N a H (1 0 8 m g 、 2 . 7 0 ミリモル) で処理した。得られた溶液を室温で 3 0 分間攪拌し、その後中間体 1 4 (7 0 0 m g 、 1 . 8 0 ミリモル) および C u I (3 4 2 m g 、 1 . 8 0 ミリモル) を溶液に加えた。得られた暗色溶液を 2 時間で 1 2 0 まで加熱した。その時点の後、溶液を、 9 : 1 N H 4 C l : N H 4 O H および E t O A c の迅速に攪拌した溶液に注いだ。有機層の清澄化に際し、有機層を取り出し、続いて M g S O 4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、表記化合物を得た。 L C / M S : m / e 4 0 7 . 8 (M + H) + 。

20

【0255】

実施例48

【化39】



30

【0256】

3 - { 4 - [5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] フェニル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール

1 0 m L の E t O H 中の実施例 4 7 (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 ミリモル) に、 1 . 0 m L の 5 0 w t % 水性 N H 2 O H および 1 5 m g の K 2 C O 3 を加えた。反応を、マイクロ波照射を介して、 5 分間で 1 2 0 まで加熱した。得られた混合物を濃縮乾固し、残渣を 5 m L のトリエチルオルトフォルメート、 1 0 m L の E t O H および 1 m L の T F A に溶解させた。反応を、マイクロ波照射を介して、 1 0 分間で 1 0 0 まで加熱した。揮発物を取り出し、残渣をシリカゲル上で精製して、表記化合物 (1 1 1 m g) を得た。 L C / M S : m / e 4 5 0 . 0 (M + H) + 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , アセトン - d 6) : 7 . 3 7 - 7 . 4 1 (m , 6 H) 、 8 . 2 1 (m , 4 H) 、 8 . 4 0 (m , 2 H) 、 9

40

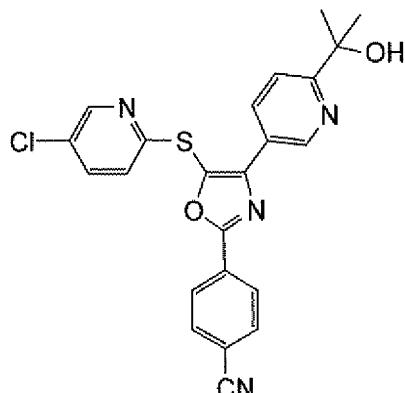
50

. 4 1 (s , 1 H)。

【 0 2 5 7 】

実施例 4 9

【 化 4 0 】



10

【 0 2 5 8 】

4 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 4 - [6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル } ベンゾニトリル

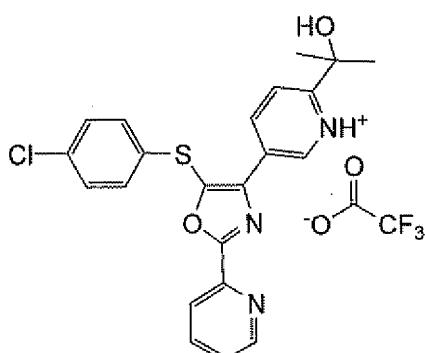
表記化合物は、中間体 17 (4.2 mg 、 0.10 ミリモル) および 5 - クロロピリジン - 2 - チオール (3.5 . 0 mg 、 0.24 ミリモル) を用いて実施例 12 に記載された手法に従って調製した。油をシリカゲル上で精製して、表記化合物 (4.4 . 6 mg) を得た。 LC / MS : m / e 449.0 (M + H)⁺。¹H NMR (500 MHz , アセトン - d₆) : 1.53 (s , 6 H) 、 4.61 (s , 1 H) 、 7.44 (d , J = 8.7 Hz , 1 H) 、 7.80 (m , 2 H) 、 8.03 (d , J = 8.5 Hz , 2 H) 、 8.36 (d , J = 8.5 Hz , 2 H) 、 8.43 (d , J = 2.5 Hz , 1 H) 、 8.45 (t , J = 2.5 Hz , 1 H) 、 9.20 (d , J = 2.1 Hz , 1 H) 。

20

【 0 2 5 9 】

実施例 5 0

【 化 4 1 】



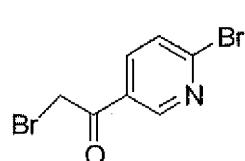
30

【 0 2 6 0 】

2 - (5 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール、トリフルオロ酢酸塩

40

【 化 4 2 】



50

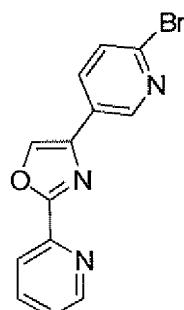
【0261】

2 - ブロモ - 1 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) エタノン

工程 A。クロロホルム (288 mL) 中の 1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) エタノン (20.3 g、101ミリモル) および塩化アンモニウム (200 mg、1.5ミリモル) の溶液に臭素 (5.23 mL、101ミリモル) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。LC / MS 分析によって判断して反応の完了に際して、溶液を飽和水性 NaHCO₃ で希釈し、DCM で抽出した。有機層を取り出し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、31 g の 2 - ブロモ - 1 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) エタノンが得られ、これを直ちに採取した。LC / MS : m / e 277.9 (M + H)。

【化43】

10



【0262】

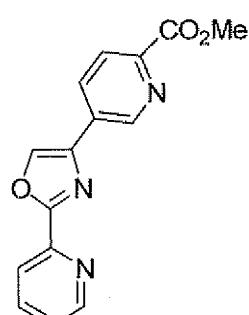
20

2 - ブロモ - 5 - (2 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) ピリジン

工程 B。工程 A からの 2 - ブロモ - 1 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) エタノン (2.3 g、8.25ミリモル) およびピリジン - 2 - カルボキサミド (1 g、8.25ミリモル) の混合物を 85° で融解させた。混合物が 140° に到達するまで加熱を継続し、その時点で生成物が固化した。氷、EtOAc、および飽和水性 NaHCO₃ を加えた。次いで、水性層を EtOAc / THF (3 : 1) で逆抽出した。プールされた有機物を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲル上で精製して、250 mg (10 % 収率) の 2 - ブロモ - 5 - (2 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) ピリジンを得た。LC / MS : m / e 302.0 (M + H)。

30

【化44】



40

【0263】

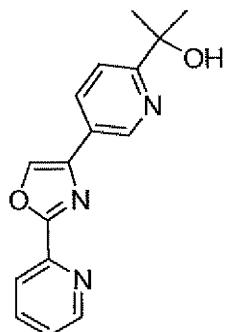
5 - (2 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - カルボン酸メチル

工程 C。MeOH (1.4 mL) および DMF (1.4 mL) 中の工程 B からの 2 - ブロモ - 5 - (2 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) ピリジン (250 mg、0.827ミリモル) 、dppf (92 mg、0.166ミリモル) 、Pd(OAc)₂ (19 mg、0.0826ミリモル) 、TEA (0.137 mL、0.993ミリモル) の混合物を一酸化炭素で 15 分間バーリングした。次いで、混合物を、一酸化炭素を充填したバルーン下に置き、室温で 0.5 時間攪拌し、その後、16 時間で 75° まで加熱した。LCMS 分析によって判断して反応の完了に際して、溶液を蒸留水で希釈

50

し、EtOAcで抽出した。有機層を取り出し、MgSO₄上で乾燥し、セライトのパッドを通して濾過し、濃縮し、シリカゲル上で精製して、200mg(86%収率)の5-(2-ピリジン-2-イル-1,3-オキサゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボン酸メチルを得た。LC/MS: m/e 282.1 (M+H)⁺。

【化45】



10

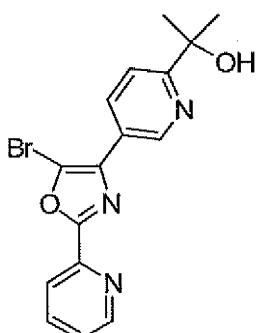
【0264】

2-[5-(2-ピリジン-2-イル-1,3-オキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル]プロパン-2-オール

工程D。0°のTHF(1mL)中の工程Cからの5-(2-ピリジン-2-イル-1,3-オキサゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボン酸メチル(75mg、0.267ミリモル)の溶液に、ジエチルエーテル(0.533mL、1.6ミリモル)中の臭化メチルマグネシウムの3M溶液に加えた。氷浴を取り除き、反応混合物を窒素の雰囲気下で1時間攪拌した。LCMS分析によって判断して反応の完了に際して、溶液を飽和水性NH₄Clで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を取り出し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、2-[5-(2-ピリジン-2-イル-1,3-オキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル]プロパン-2-オールが得られ、これを直ちに採取した。LC/MS: m/e 282.1 (M+H)⁺。

20

【化46】



30

【0265】

2-[5-(5-ブロモ-2-ピリジン-2-イル-1,3-オキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル]プロパン-2-オール

工程E。DCM(1mL)中の工程Dからの2-[5-(2-ピリジン-2-イル-1,3-オキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル]プロパン-2-オール(75mg、0.267ミリモル)の溶液にNBS(62mg、0.347ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。水を加え、混合物をDCMで抽出した。有機物を乾燥し(MgSO₄)、濃縮して、2-[5-(5-ブロモ-2-ピリジン-2-イル-1,3-オキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル]プロパン-2-オールが得られ、これをさらに精製することなく用いた。LCMS: m/z 360.0 (M+H)⁺。

40

【0266】

工程F。NMP(0.5mL)中の4-クロロチオフェノール(38mg、0.264

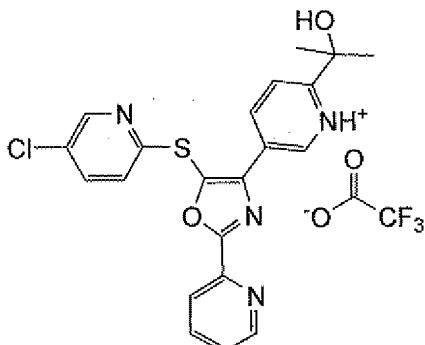
50

ミリモル)の溶液にNaH(11mg、0.264ミリモル)を加え、窒素の雰囲気下で、室温にて0.5時間攪拌した。得られたナトリウム塩に、NMP(0.5mL)中の工程Eからの2-[5-(5-ブロモ-2-ピリジン-2-イル-1,3-オキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル]プロパン-2-オール(38mg、0.105ミリモル)の溶液を加え、続いて、CuI(20mg、0.105ミリモル)を加えた。次いで、窒素の雰囲気下で、混合物を120°で2時間加熱した。飽和水性塩化アンモニウム(4.5mL)および水酸化アンモニウム(0.5mL)を加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機物を乾燥し(MgSO₄)、濃縮し、逆相HPLCによって精製して、20mg(3工程にわたって35%収率)の表記化合物をTFA塩として得た。LCMS:m/z 424.1(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz, CO(CD₃)₂): 9.25(1H, s)、8.75(1H, m)、8.50(1H, m)、8.32(1H, d)、8.06(1H, m)、7.82(1H, m)、7.60(1H, m)、7.43(4H, br)、1.55(6H, s)。

【0267】

実施例51

【化47】



10

20

【0268】

2-(5-{5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-2-ピリジン-2-イル-1,3-オキサゾール-4-イル]ピリジン-2-イル}プロパン-2-オール、トリフルオロ酢酸塩

30

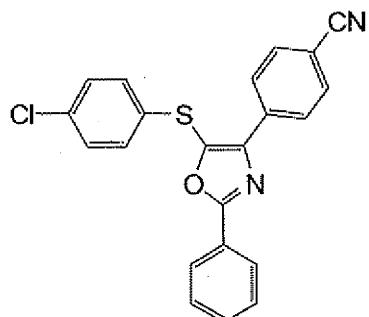
NMP(0.5mL)中の5-クロロピリジン-2-チオール(38mg、0.264ミリモル)の溶液にNaH(11mg、0.264ミリモル)を加え、窒素の雰囲気下で、室温で0.5時間攪拌した。得られたナトリウム塩に、NMP(0.5mL)中の2-[5-(5-ブロモ-2-ピリジン-2-イル-1,3-オキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル]プロパン-2-オール(38mg、0.105ミリモル)の溶液、続いて、CuI(20mg、0.105ミリモル)を加えた。次いで、窒素の雰囲気下で、混合物を120°で2時間加熱した。飽和水性塩化アンモニウム(4.5mL)および水酸化アンモニウム(0.5mL)を加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機物を乾燥し(MgSO₄)、濃縮し、逆相HPLCによって精製して、18mg(3工程にわたって32%収率)の表記化合物をTFA塩として得た。LCMS:m/z 425.1(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz, CO(CD₃)₂): 9.22(1H, s)、8.77(1H, s)、8.55(2H, br)、8.34(1H, m)、8.07(1H, m)、7.81(2H, br)、7.61(1H, m)、7.42(1H, d)、1.54(6H, s)。

40

【0269】

実施例52

【化48】

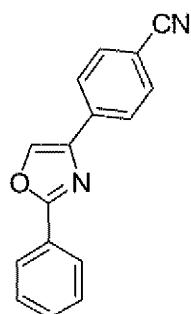


10

【0270】

5-[(4-クロロフェニル)チオ] - 4 - (4-シアノフェニル) - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール

【化49】



20

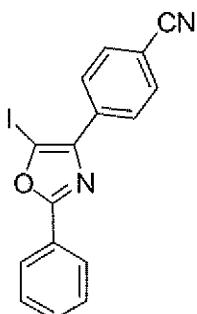
【0271】

4 - (2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) ベンゾニトリル

工程 A。2 - ブロモ - 1 - (4 - シアノフェニル) エタノン (4 g、17.85ミリモル) およびベンズアミド (5.41 g、44.6ミリモル) の混合物を3時間で135まで加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、ジエチルエーテルおよび水の間に分配した。水性層をエーテルで2回抽出し、合わせた有機層を1N NaOH、1N HCl、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濃縮の後に、固体残渣をCHCl₃に溶解させた。不溶性固体をフリッツ漏斗を通して濾過し、捨てた。CHCl₃溶液をシリカのパッドを通して濾過し、蒸発乾固して、2.9 g (66% 収率) の4 - (2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) ベンゾニトリルを得た。LCMS : m/z 247.1 (M + H)⁺。

30

【化50】



40

【0272】

4 - (5 - ヨード - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) ベンゾニトリル

工程 B。工程 A の生成物 (140 mg、0.57ミリモル) を2 mL のクロロホルムに溶解させ、それにNIS (282 mg、1.35ミリモル) およびTFA の2滴を加えた。室温で2日間攪拌した後、反応をジクロロメタンで希釈し、水性NaHCO₃、水性N

50

$\text{a}_2\text{s}_2\text{o}_3$ 、水およびブラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、186 mg (88% 収率) の 4-(5-ヨード-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)ベンゾニトリルを得た。LCMS : m/z 373.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0273】

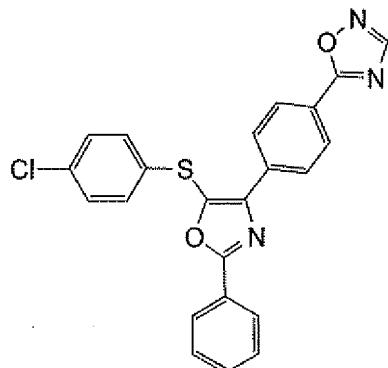
工程C。CuI (4.8 mg、0.025ミリモル)、 K_2CO_3 (138 mg、1ミリモル)、工程Bの生成物 (186 mg、0.5ミリモル)、および4-クロロベンゼンチオール (72 mg、0.5ミリモル) をフラスコに加え、これを減圧し、 N_2 で逆充填した (3サイクル)。室温にて、2-プロパノール (2 mL) およびエチレングリコール (0.056 mL、1ミリモル) をシリングによって加えた。反応混合物を 80 で 18 時間加熱した。次いで、反応を EtOAc で希釈し、濾過し、濃縮し、残渣をシリカカラム (ヘキサン中の 0ないし 20% EtOAc) に付して、表記化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.38 (d, 2 H)、8.19 (d, 2 H)、7.78 (d, 2 H)、7.57 (m, 3 H)、7.31 (d, 2 H)、7.25 (d, 2 H)。LCMS : m/z 389.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

10

【0274】

実施例 53

【化51】



20

【0275】

3-(4-{5-[[(4-クロロフェニル)チオ]-2-フェニル-1,3オキサゾール-4-イル}フェニル)-1,2,4オキサジアゾール

30

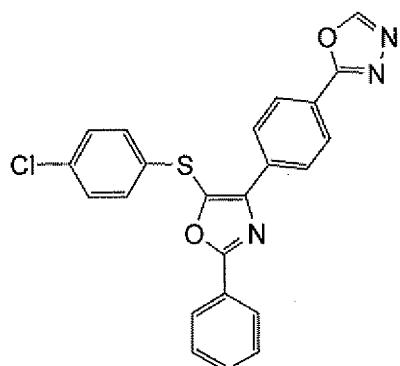
2 mL の EtOH 中の 3-(4-{5-[[(4-クロロフェニル)チオ]-2-フェニル-1,3オキサゾール-4-イル}ベンゾニトリル (30 mg、0.075ミリモル) に、0.25 mL の 50% 水性 NH_2OH および触媒量の K_2CO_3 を加えた。反応をマイクロ波照射を介して 120 で 1 時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、残渣を 5 mL のオルトギ酸トリエチルに溶解させた。触媒量の TFA を加え、反応を 130 で 3 時間加熱した。揮発物を除去し、残渣を逆相 HPLC によって精製して、12 mg (37% 収率) の表記化合物を得た : m/z 432.1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.8 (1 H, s)、8.39 (2 H, d)、8.21 (2 H, d)、8.19 (1 H, m)、7.59 (4 H, br)、7.24 (4 H, br)。

40

【0276】

実施例 54

【化52】

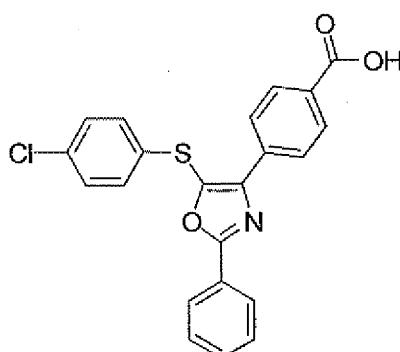


10

【0277】

2 - { 4 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - フェニル - 1 , 3 オキサゾール - 4 - イル } フェニル } - 1 , 3 , 4 オキサジアゾール

【化53】



20

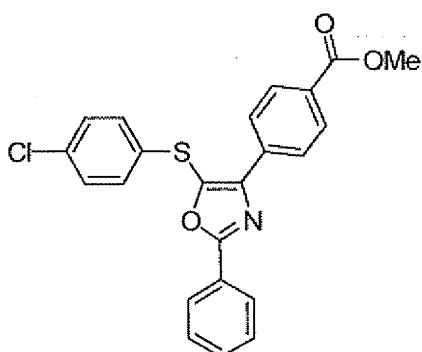
【0278】

4 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - フェニル - 1 , 3 , - オキサゾール - 4 - イル } 安息香酸

工程A。エタノール(1mL)および2N NaOH(1mL)中の3 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - フェニル - 1 , 3 オキサゾール - 4 - イル } ベンゾニトリル(30mg、0.077ミリモル)の溶液を16時間加熱還流した。EtOAcを加え、続いて、飽和水性塩化アンモニウムを加えた。有機物を乾燥し(MgSO₄)、濃縮して、4 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - フェニル - 1 , 3 , - オキサゾール - 4 - イル } 安息香酸が得られ、これをさらに精製することなく用いた。LCMS: m/z 407.1 (M + H)⁺。

30

【化54】



40

【0279】

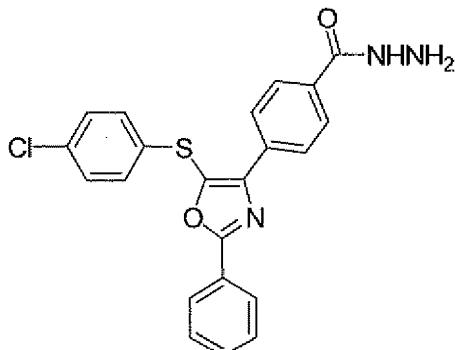
4 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - フェニル - 1 , 3 , - オキサゾール - 4 - イル } 安息香酸メチル

工程B。工程Aからの4 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - フェニル - 1

50

, 3 , - オキサゾール - 4 - イル } 安息香酸 (3 2 m g 、 0 . 0 7 7 ミリモル) を M e O H (0 . 5 m L) および D C M (0 . 5 m L) に溶解させた。黄色が消えなくなるまで、トリメチルシリルジアゾメタン (エーテル中の 2 . 0 M) を 0 度ゆっくりと加えた。揮発物を蒸発させて、4 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - フェニル - 1 , 3 , - オキサゾール - 4 - イル } 安息香酸メチルが得られ、これをさらに精製することなく用いた。 L C M S : m / e 4 2 1 . 1 (M + H) ⁺ 。

【化 5 5】



10

【0 2 8 0】

4 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - フェニル - 1 , 3 , - オキサゾール - 4 - イル } ベンゾヒドラジド

20

工程 C。工程 B からの 4 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - フェニル - 1 , 3 , - オキサゾール - 4 - イル } 安息香酸メチル (3 3 m g 、 0 . 0 7 7 ミリモル) を 1 m L の E t O H および 0 . 5 m L の無水ヒドラジンに懸濁させ、2 時間加熱還流した。E t O A c を加え、水で 3 回洗浄した。有機物を乾燥し (M g S O ₄) 、濃縮して、4 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - フェニル - 1 , 3 , - オキサゾール - 4 - イル } ベンゾヒドラジドが得られ、これをさらに精製することなく用いた。 L C M S : m / z 4 2 1 . 1 (M + H) ⁺ 。

【0 2 8 1】

工程 D。工程 C からの 4 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - フェニル - 1 , 3 , - オキサゾール - 4 - イル } ベンゾヒドラジド (3 3 m g 、 0 . 0 7 7 ミリモル) を 5 m L のオルトギ酸トリエチルに溶解させた。触媒量の T F A を加え、反応を 1 3 0 度 2 時間加熱した。揮発物を除去し、残渣を逆相 H P L C によって精製して、1 2 m g (4 工程にわたって 3 6 %) の表記化合物 2 - (4 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 2 - フェニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾールを得た。 L C M S : m / z 4 3 2 . 1 (M + H) ⁺ 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 5 5 (1 H , s) 、 8 . 4 0 (2 H , d) 、 8 . 1 9 (4 H , b r) 、 7 . 5 5 (3 H , b r) 、 7 . 3 0 (4 H , b r) 。

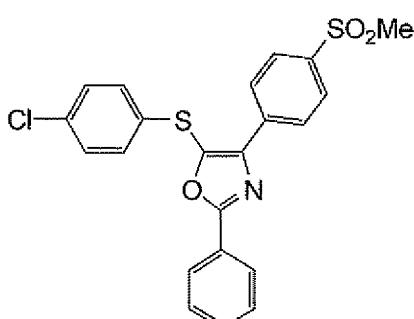
30

【0 2 8 2】

実施例 5 5

【化 5 6】

40

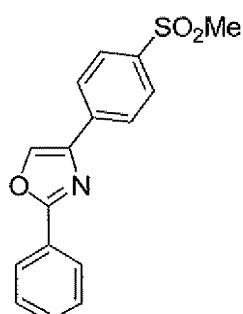


【0 2 8 3】

50

5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール

【化 5 7】



10

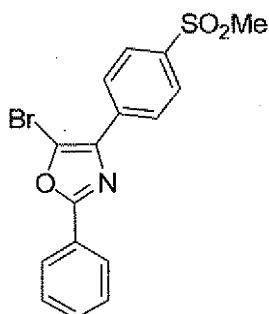
【0284】

4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール

工程 A。2 - ブロモ - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] エタノン (2 g 、 7 . 2 ミリモル) およびベンズアミド (0 . 87 g 、 7 . 2 ミリモル) の混合物を 4 時間で 140 ないし 180 ℃ まで加熱した。TLC が反応が完了したことを示すと、混合物を冷却し、EtOAc および水の間に分配した。水性層を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥した。濃縮の後、残渣を (PE : EA = 10 : 1 によって溶出する) カラムによって精製して、0 . 6 g (収率 30 %) の 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾールを得た。

20

【化 5 8】



30

【0285】

5 - ブロモ - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール

工程 B。AcOH (20 mL) および CHCl₃ (30 mL) 中の工程 A 生成物 (0 . 7 g 、 2 . 34 ミリモル) の溶液に、室温にて、Br₂ (0 . 41 g) を滴下し、混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を水性 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。濃縮の後に、残渣をカラム (PE : EA = 4 : 1) によって精製して、0 . 7 g (収率 80 %) の 5 - ブロモ - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾールを得た。

40

【0286】

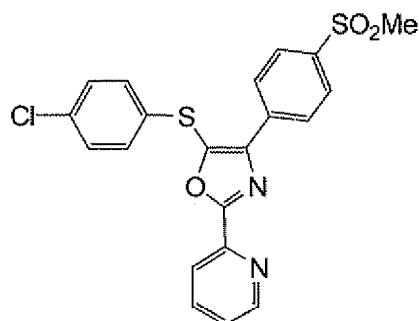
工程 C。室温にて、N₂ 下で、エタノール中の工程 B の生成物 (0 . 2 g 、 0 . 53 ミリモル) および 4 - クロロベンゼンチオール (0 . 076 g 、 0 . 53 ミリモル) の溶液に KOH (34 mg 、 0 . 6 ミリモル) を加え、次いで、混合物を一晩加熱還流した。冷却の後、沈澱を吸引によって収集し、濾過ケーキをエタノールで洗浄した。乾燥の後、200 mg (収率 80 %) の表記化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ . 30 (d , 2 H , Ar - H) 、 8 . 06 (m , 4 H , Ar - H) 、 7 . 60 (m , 3 H , Ar - H) 、 7 . 40 (m , 4 H , Ar - H) 、 3 . 26 (s , 3 H , CH₃) 。

50

【0287】

実施例 56

【化59】

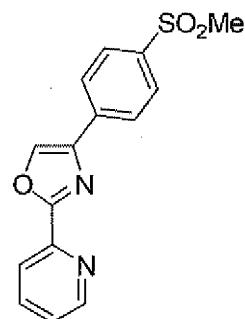


10

【0288】

2 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル } ピリジン

【化60】



20

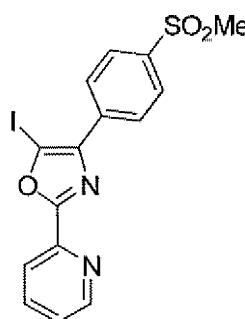
【0289】

2 - { 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル } ピリジン

工程 A。2 - ブロモ - 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] エタノン (500 mg 、 1.8 ミリモル) およびピリジン 2 - カルボキサミド (551 mg 、 4.51 ミリモル) の混合物を 1 時間で 150 ℃ まで加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、酢酸エチルおよび水の間に分配した。水性層を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、 MgSO₄ 上で乾燥した。濃縮の後、固体残渣をメタノールに溶解させ、質量指向性 HPLC 精製に付して、 21 mg の 2 - { 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル } ピリジンを得た。LCMS : m/z 301.0 (M + H)⁺。

30

【化61】



40

【0290】

2 - { 5 - ヨード - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル } ピリジン

工程 B。工程 A の生成物 (20 mg 、 0.067 ミリモル) を 1 mL のクロロホルムに

50

溶解させ、それにNIS(22.5mg、0.1ミリモル)およびTFAの1滴を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応をジクロロメタンで希釈し、水性NaHCO₃、水性Na₂S₂O₃、水、およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、2-[5-ヨード-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル]ビリジンを得た。LCMS: m/z 427.0 (M+H)⁺。

【0291】

工程C。CuI(2mg、0.01ミリモル)、K₂CO₃(6.5mg、0.05ミリモル)、工程Bの生成物(10mg、0.023ミリモル)、および4-クロロベンゼンチオール(3.4mg、0.023ミリモル)をフラスコに加え、それを減圧し、N₂で逆充填した(3サイクル)。2-プロパノール(0.5mL)および0.01mLのエチレングリコールを、室温にて、シリنجによって加えた。反応混合物を80℃にて18時間加熱した。次いで反応をアセトニトリルで希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を質量指向性HPLCに付して、表記化合物を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): 8.82(ブロードs, 1H)、8.47(d, 2H)、8.23(d, 1H)、8.05(d, 2H)、7.91(t, 1H)、7.46(t, 1H)、7.23(A,Bカルテット, 4H)、3.11(s, 3H)。LCMS: m/z 443.0 (M+H)⁺。

【表6】

実施例	ヒト溶解物 IC50 (nM)	ヒト全細胞 IC50 (nM)	ラット全細胞 IC50 (nM)
Ex 58	37	112	74
Ex 59	20	67	40
Ex 62	23	41	29
Ex 65	27	29	21
Ex 68	15	100	83
Ex 71	10	30	14
Ex 74	8	37	34

Ex 78	28	69	39
Ex 80	35	67	25
Ex 90	46	1002	247
Ex 96	17	133	63
Ex 97	20	NA	10
Ex 98	44	222	35
Ex 100	161	337	39
Ex 102	12	35	17
Ex 107	24	91	11
Ex 108	5	20	17
Ex 111	11	64	24
Ex 119	28	47	20

10

20

30

40

Ex 122	161	474	146
Ex 123	74	510	286
Ex 124	11	98	16
Ex 125	93	2291	680
Ex 131	140	1119	782

10

20

30

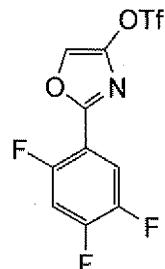
40

50

【0292】

中間体18

【化62】



【0293】

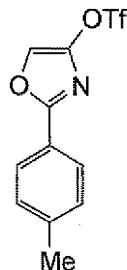
2 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート

表記化合物は、Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett., 2002, 4, 2485 によって記載された手法を用いて調製した。

【0294】

中間体19

【化63】



【0295】

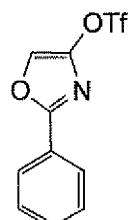
2 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート

表記化合物は、Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett., 2002, 4, 2485 によって記載された手法を用いて調製した。

【0296】

中間体20

【化64】



10

【0297】

2 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート

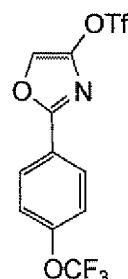
表記化合物は、Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett., 2002, 4, 2485 によって記載された手法を用いて調製した。

20

【0298】

中間体21

【化65】



30

【0299】

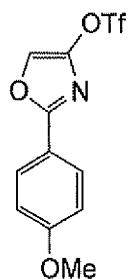
2 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート

表記化合物は、Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett., 2002, 4, 2485 によって記載された手法を用いて調製した。

【0300】

中間体22

【化66】



40

【0301】

2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート

50

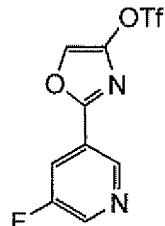
ルホネート

表記化合物は、Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett., 2002, 4, 2485 によって記載された手法を用いて調製した。

【0302】

中間体23

【化67】



10

【0303】

2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-オキサゾール-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

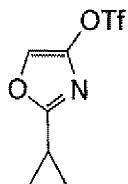
表記化合物は、Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett., 2002, 4, 2485 によって記載された手法を用いて調製した。

20

【0304】

中間体24

【化68】



30

【0305】

2-シクロプロピル-1,3-オキサゾール-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

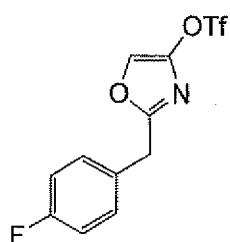
表記化合物は、Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett., 2002, 4, 2485 によって記載された手法を用いて調製した。

40

【0306】

中間体25

【化69】



50

【0307】

2-(4-フルオロベンジル)-1,3-オキサゾール-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

A. 25 mL の CH₂Cl₂ 中の塩化4-フルオロフェニルアセチル (2.0 g, 12.0 ミリモル) の攪拌溶液に、1.7 g (12.0 ミリモル) のシアノ化銀を加えた。得られたスラリーを室温で3時間攪拌した。その時点の後、溶液をセライトを通して濾過し

、濾液を次の工程に粗製のまま採取した。

【0308】

B. DCMに溶解させたイソシアニ化アシルを0まで冷却し、TMSジアゾメタン(6.9mL、14.0ミリモル、Et₂O中の2.0M溶液)で処理した。得られた黄色溶液を室温まで温め、1時間攪拌した。TLC分析によって判断して反応の完了に際して、溶液を濃縮乾固し、シリカゲル上で精製して、1.3gのオキサゾリジノン中間体が得られ、これを直接的にトリフレーションに移した。

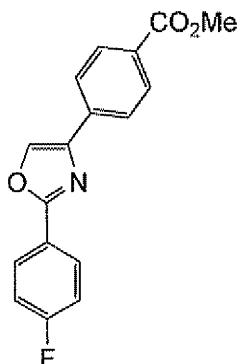
【0309】

C. オキサゾリジノン(1.3g、7ミリモル)を、-78にて、Tf₂O(1.7mL、10.0ミリモル)およびTEA(2.0mL、14.0ミリモル)で処理した。
1時間後、溶液を飽和NaCl水溶液で希釈し、室温まで温めた。有機層を取り出し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、表記化合物(768mg)を得た。¹H NMR(500MHz, アセトン-d₆) : 4.21(s, 2H)、7.16(m, 2H)、7.40(m, 2H)、8.23(s, 1H)。

【0310】

中間体26

【化70】



10

20

【0311】

4-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]安息香酸メチル
ル

30

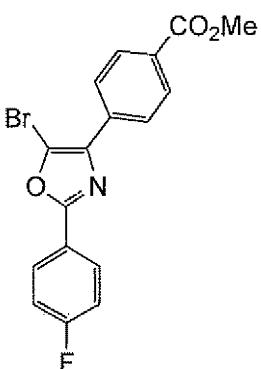
中間体1(3.09g、9.9ミリモル)、4-[メトキシカルボニル]フェニル]ボロン酸(2.1g、12.0ミリモル)、Pd(dppf)Cl₂(405mg、0.5ミリモル)、およびCsF(3.0g、19.9ミリモル)の溶液をジオキサン(150mL)に溶解させ、12時間で100まで加熱した。TLC分析によって判断して反応の完了に際して、溶液を濃縮乾固し、シリカゲル上で精製して、表記化合物(2.50g)を得た。LC/MS:m/e 395.8(M+H)。

【0312】

中間体27

【化71】

40



50

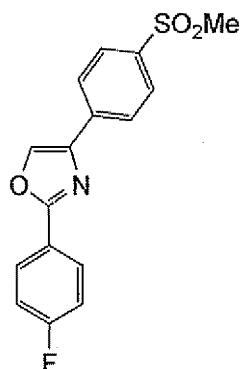
【0313】

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Cl}_2$ (50 mL) 中の中間体 26 (1.06 g, 3.6 ミリモル) および NB_3 (952 mg, 5.4 ミリモル) の溶液を室温で 12 時間攪拌した。反応の完了に際し、溶液を飽和 NaHSO_3 水溶液で希釈した。有機層を取り出し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、表記化合物 (1.01 g) を得た。LC/MS : m/e 375.8 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0314】

中間体 28

【化72】



10

20

【0315】

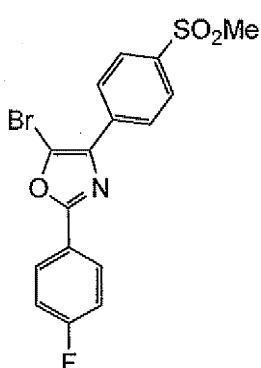
2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール

標的化合物は、中間体 1 を [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ボロン酸とカップリングさせた以外は中間体 26 と同様に調製した。LC/MS : m/e 318.1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0316】

中間体 29

【化73】



30

40

【0317】

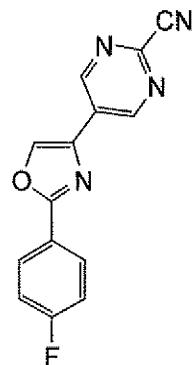
5 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール

標的化合物は、中間体 27 と同様に調製した。LC/MS : m/e 395.9 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0318】

中間体 30

【化74】



10

【0319】

5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - カルボニトリル

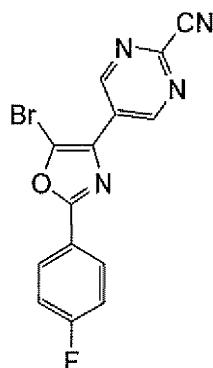
表記化合物は、中間体 1 を 5 - プロモピリミジン - 2 - カルボニトリルとカップリングさせた以外は、中間体 11 と同様に調製した。 L C / M S : m / e 267 . 0 (M + H)⁺。

【0320】

中間体 31

【化75】

20



30

【0321】

5 - [5 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - カルボニトリル

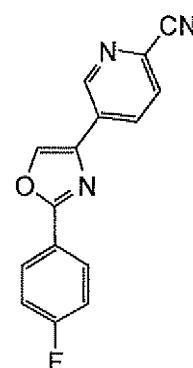
標的化合物は中間体 27 と同様に調製した。 L C / M S : m / e 345 . 0 (M + H)⁺。

【0322】

中間体 32

【化76】

40



【0323】

5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピリジン - 2

50

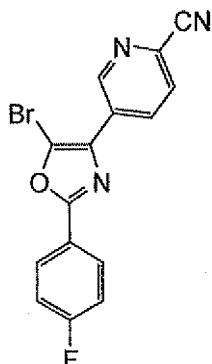
- カルボニトリル

標的化合物は、中間体1を5-ブロモピリジン-2-カルボニトリルとカップリングさせた以外は、中間体11と同様に調製した。L C / M S : m / e 266.0 (M + H)。

【0324】

中間体33

【化77】



10

【0325】

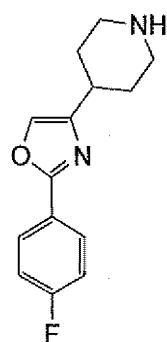
5-[5-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]ピリジン-2-カルボニトリル

標的化合物は、中間体27と同様に調製した。L C / M S : m / e 343.9 (M + H)⁺。

【0326】

中間体34

【化78】



30

【0327】

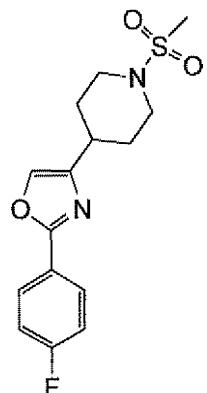
4-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]ピペリジン
D M F (40 mL) 中の4-フルオロベンズアミド (4.54 g, 32.7ミリモル) および4-(ブロモアセチル)-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル (5.0 g, 16.3ミリモル) の溶液を145 °Cで16時間加熱した。反応の完了に際して、溶液を室温まで放冷し、濃縮して暗色油とした。該油を逆相HPLCによって精製して、表記化合物 (760 mg)を得た。L C / M S : m / e 247.08 (M + H)⁺。

40

【0328】

中間体35

【化79】



10

【0329】

4-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]-1-(メチルスルホニル)ピペリジン

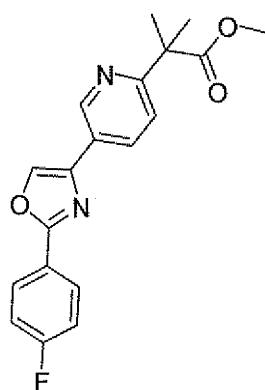
D C M (20 mL) 中の 4-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]ピペリジン (220 mg、0.90 ミリモル) の溶液を D I E A (0.31 mL、1.8 ミリモル) で処理し、室温で 15 分間攪拌した。塩化メタンスルホニル (0.2 mL、2.7 ミリモル) を該溶液にゆっくりと加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応の完了に際して、D C M (20 mL) および水 (40 mL) を混合物に加え、2つの層を分配した。有機層を Mg SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を逆相 H P L C によって精製して、表記化合物 (100 mg) を得た。L C / M S : m / e 325.2 (M + H)⁺。

20

【0330】

中間体 36

【化80】



30

【0331】

2-{5-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルプロパン酸メチル

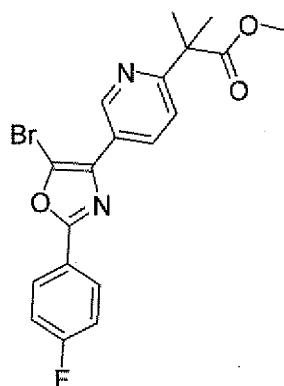
標的化合物は、中間体 I を 2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2-メチルプロパン酸メチルとカップリングさせた以外は、中間体 11 と同様に調製した (Kodaneko, J. J.; Morrys, A. J.; Lipppard, S. J. Org. Lett. 2005, 7, 4585)。L C / M S : m / e 295.4 (M + H)⁺。

40

【0332】

中間体 37

【化 8 1】



10

【0 3 3 3】

2 - { 5 - [5 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピリジン - 2 - イル } - 2 - メチルプロパン酸メチル

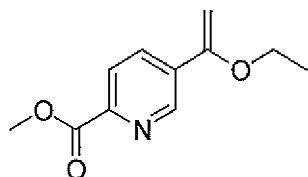
標的化合物は、中間体 27 と同様に調製した。L C / M S : m / e 373 . 05 (M + H)⁺。

【0 3 3 4】

中間体 38

【化 8 2】

20



【0 3 3 5】

5 - (1 - エトキシエテニル) ピリジン - 2 - カルボン酸メチル

ジオキサン (30 mL) 中の 5 - ブロモピリジン - 2 - カルボン酸メチル (25 g, 116 ミリモル) の溶液に Pd (P P h₃)₄ (6.7 g, 5.8 ミリモル) およびトリプチル (1 - エトキシビニル) スズ (46 g, 127.0 ミリモル) を加えた。得られた溶液を、N₂ 下で、12 時間加熱還流した。L C / M S 分析によって判断して反応の完了に際して、反応を EtOAc で希釈し、KF 溶液 (10 % 水性) で洗浄し、セライトを通して濾過し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲル上で精製して、表記化合物 (20.4 g) を得た。L C / M S : m / e 208 . 1 (M + H)⁺。

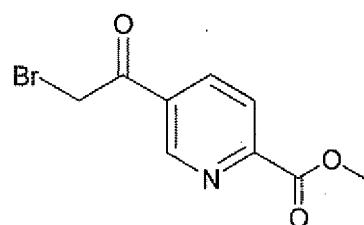
30

【0 3 3 6】

中間体 39

【化 8 3】

40



【0 3 3 7】

5 - (ブロモアセチル) ピリジン - 2 - カルボン酸メチル

室温にて、THF / H₂O (700 mL / 46 mL) 中の中間体 38 (20.3 g, 98.0 ミリモル) の溶液に NBS (15.0 g, 98.0 ミリモル) を一度に加えた。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌した。L C / M S 分析によって判断して反応の完了に際し、反応を濃縮乾固し、シリカゲル上で精製して、表記化合物 (19.5 g) を得た。L

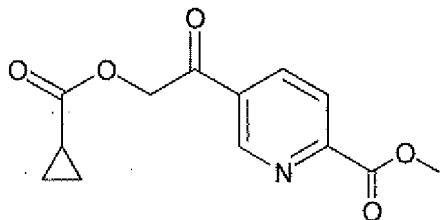
50

C / M S : m / e 2 5 9 . 9 (M + H) ⁺。

【 0 3 3 8 】

中間体 4 0

【 化 8 4 】



10

【 0 3 3 9 】

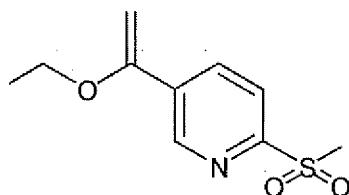
5 - { [(シクロプロピルカルボニル) オキシ] アセチル } ピリジン - 2 - カルボン酸メチル

D M F (5 0 m L) 中のシクロプロピルカルボン酸 (5 . 0 g 、 5 8 . 1 ミリモル) 、中間体 3 9 (1 5 . 0 g 、 5 8 . 1 ミリモル) および K₂ C O₃ (9 . 6 3 g 、 6 9 . 7 ミリモル) の混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。 L C / M S 分析によって判断して反応の完了に際し、反応を H₂ O で希釈し、得られた沈澱を濾過して、表記化合物 (8 . 5 4 g) を得た。 L C / M S : m / e 2 6 3 . 9 (M + H) ⁺。

【 0 3 4 0 】

中間体 4 1

【 化 8 5 】



20

【 0 3 4 1 】

5 - (1 - エトキシエテニル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリジン

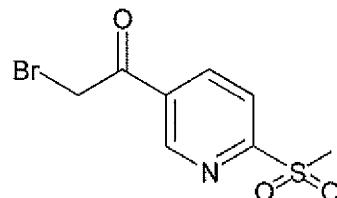
30

標的化合物は、 5 - ブロモ - 2 - メチルスルホニルピリジンで出発する以外は、 中間体 3 8 と同様に調製した。 L C / M S : m / e 2 2 8 . 0 5 (M + H) ⁺。

【 0 3 4 2 】

中間体 4 2

【 化 8 6 】



40

【 0 3 4 3 】

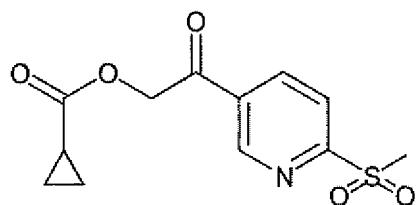
2 - ブロモ - 1 - [6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] エタノン

表記化合物は、 中間体 3 9 と同様に調製した。 L C / M S : m / e 2 7 9 . 7 6 (M + H) ⁺。

【 0 3 4 4 】

中間体 4 3

【化87】



【0345】

シクロプロパンカルボン酸 2 - [6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 -
オキソエチル

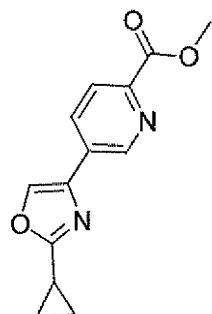
10

表記化合物は、中間体 40 と同様に調製した。L C / M S : m / e 283.9 (M + H)
+。

【0346】

中間体 44

【化88】



20

【0347】

5 - (2 - シクロプロピル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - カルボン
酸メチル

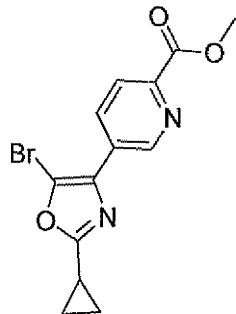
p - キシレン (130 mL) 中の中間体 40 (2.0 g, 7.6 ミリモル) の溶液にアセトアミド (2.24 g, 38.0 ミリモル) 、および $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.9 mL, 15.2 ミリモル) を加えた。得られた溶液を 72 時間還流下で加熱した。その時点の後、反応を飽和 NaHCO_3 溶液で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機層をブライインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲル上で精製して、表記化合物 (862 mg) を得た。L C / M S : m / e 245.0 (M + H)
+。

30

【0348】

中間体 45

【化89】



40

【0349】

5 - (5 - ブロモ - 2 - シクロプロピル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) ピリジン -
2 - カルボン酸メチル

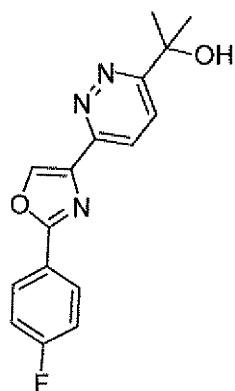
標的化合物は、中間体 44 で出発して中間体 27 と同様に調製した。L C / M S : m / e 324.8 (M + H)
+。

50

【0350】

中間体46

【化90】



10

【0351】

2 - { 6 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピリダジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール

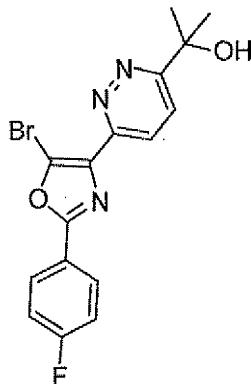
標的化合物は、中間体1を2-(6-クロロピリダジン-3-イル)プロパン-2-オールとカップリングさせた以外は中間体11と同様に調製した。L C / M S : m / e 380 . 0 (M + H) ⁺。

20

【0352】

中間体47

【化91】



30

【0353】

2 - { 6 - [5 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピリダジン - 3 - イル } プロパン - 2 - オール

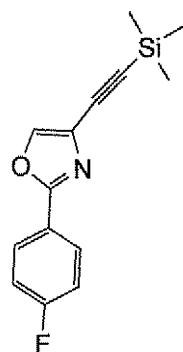
標的化合物は、中間体27と同様に調製した。L C / M S : m / e 380 . 0 (M + H) ⁺。

40

【0354】

中間体48

【化92】



10

【0355】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [(トリメチルシリル)エチニル] - 1 , 3 - オキサゾール

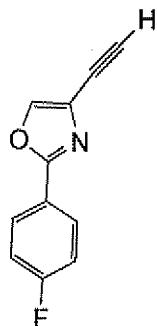
D M F (5 mL) 中の中間体 1 (2 . 1 g、6 . 8 ミリモル) の溶液に T M S アセチレン (1 . 9 mL、13 . 6 ミリモル)、P d (P P h₃) C l₂ (4 9 m g、0 . 0 7 ミリモル)、C u I (2 6 m g、0 . 1 4 ミリモル)、L i C l (4 3 3 m g、1 0 . 2 ミリモル) およびジエチルアミン (9 . 2 mL、8 9 ミリモル) を加えた。得られた溶液をマイクロ波リアクターにて 1 2 0 °で 5 分間加熱した。その時点の後、反応を飽和 N H₄ C l 溶液で希釈し、E t O A c で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲル上で精製して、表記化合物 (1 . 4 0 g) を得た。

L C / M S : m / e 2 6 2 . 1 (M + H)⁺。

【0356】

中間体 4 9

【化93】



30

【0357】

4 - エチニル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール

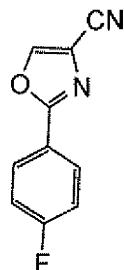
M e O H (2 5 mL) 中の中間体 4 8 (1 . 4 g、5 . 4 ミリモル) の溶液に K₂ C O₃ (7 4 6 m g、5 . 4 ミリモル) を加えた。得られた溶液を加熱し、1 2 時間攪拌した。その時点の後、溶液を H₂ O および E t₂ O で希釈した。有機層を M g S O₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、表記化合物 (1 . 0 1 g) を得た。L C / M S : m / e 1 8 8 . 1 (M + H)⁺。

40

【0358】

中間体 5 0

【化94】



【0359】

10

2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボニトリル

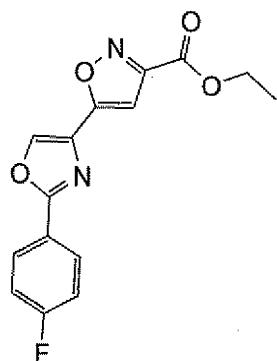
D M F (1 5 m L) 中の中間体 1 (2 . 1 g 、 6 . 8 ミリモル) の溶液に P d (P P h₃)₄ (7 8 7 m g 、 0 . 6 8 ミリモル) 、 および Z n (C N)₂ (1 . 2 0 g 、 1 0 . 2 ミリモル) を加えた。得られた溶液をマイクロ波リアクターにて 1 2 0 ° で 1 5 分間加熱した。その時点の後、反応を飽和 N H₄ C l 溶液で希釈し、 E t O A c で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 M g S O₄ 上で乾燥し、 濾過し、 濃縮し、 シリカゲル上で精製して、 表記化合物 (2 6 0 m g) を得た。 L C / M S : m / e 1 8 9 . 2 (M + H)⁺。

【0360】

20

中間体 5 1

【化95】



30

【0361】

5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] イソオキサゾール - 3 - カルボン酸エチル

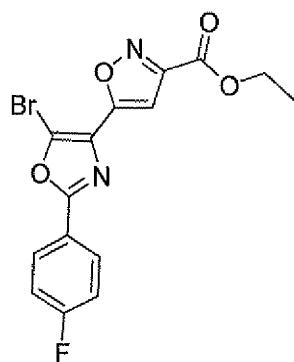
T H F / D C M 1 : 1 (4 0 m L) 中の中間体 4 9 (1 . 1 g 、 5 . 9 ミリモル) の攪拌溶液に、 (2 Z) - クロロ (ヒドロキシイミノ) エタン酸エチル (1 . 3 g 、 8 . 8 ミリモル) および T E A (2 . 4 m L 、 1 7 . 6 ミリモル) を加えた。得られた溶液を室温で 4 8 時間攪拌した。その時点の後、溶液を濃縮し、シリカゲル上で精製して、表記化合物 (4 6 9 m g) を得た。 L C / M S : m / e 3 0 3 . 0 (M + H)⁺。

【0362】

40

中間体 5 2

【化96】



10

【0363】

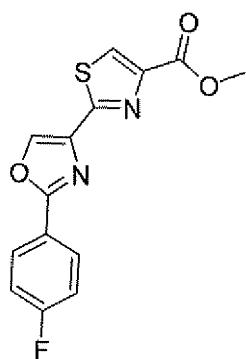
5-[5-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]イソオキサゾール-3-カルボン酸エチル

標的化合物は、中間体51で出発して、中間体27と同様に調製した。LC/MS: m/e 382.9 ($M + H$)⁺。

【0364】

中間体53

【化97】



20

【0365】

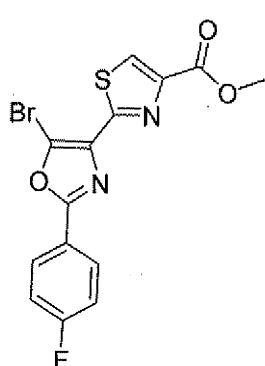
2-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル

標的化合物は、中間体1を2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸メチルとカップリングさせた以外は、中間体11と同様に調製した。LC/MS: m/e 04.9 ($M + H$)⁺。

【0366】

中間体54

【化98】



40

【0367】

2-[5-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]

50

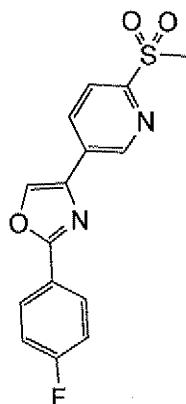
- 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸メチル

標的化合物は、中間体 5 3 で出発して中間体 2 7 と同様に調製した。L C / M S : m / e 3 8 4 . 9 (M + H) ⁺。

【 0 3 6 8 】

中間体 5 5

【 化 9 9 】



10

【 0 3 6 9 】

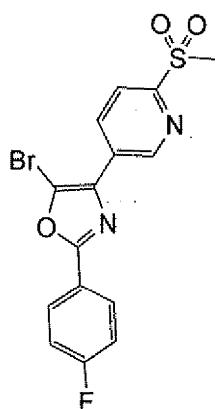
5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] - 2 - (メチルスルホニル) ピリジン

標的化合物は、中間体 1 を 2 - プロモ - 5 - メチルスルホニルピリジンとカップリングさせた以外は、中間体 1 1 と同様に調製した。L C / M S : m / e 3 1 8 . 9 (M + H) ⁺。

【 0 3 7 0 】

中間体 5 6

【 化 1 0 0 】



30

【 0 3 7 1 】

5 - [5 - プロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] - 2 - (メチルスルホニル) ピリジン

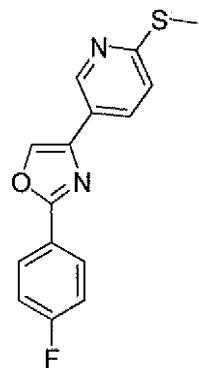
標的化合物は、中間体 5 5 で出発して中間体 2 7 と同様に調製した。L C / M S : m / e 3 9 8 . 9 (M + H) ⁺。

【 0 3 7 2 】

中間体 5 7

40

【化101】



10

【0373】

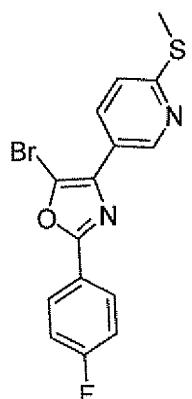
5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] - 2 - (メチルスルファニル) ピリジン

標的化合物は、中間体1を5-ブロモ-2-メチルチオピリジンとカップリングさせた以外は、中間体11と同様に調製した。L C / M S : m / e 286.9 (M + H)⁺。

【0374】

中間体58

【化102】



20

30

【0375】

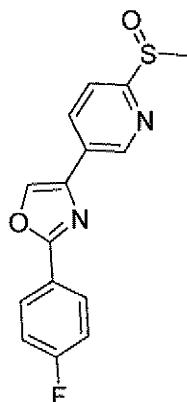
5 - [5 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] - 2 - (メチルスルファニル) ピリジン

標的化合物は、中間体57で出発して中間体27と同様に調製した。L C / M S : m / e 366.8 (M + H)⁺。

【0376】

中間体59

【化103】



40

【0377】

50

(R)-5-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]-2-(メチルスルフィニル)ピリジンおよび(S)-5-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]-2-(メチルスルフィニル)ピリジン

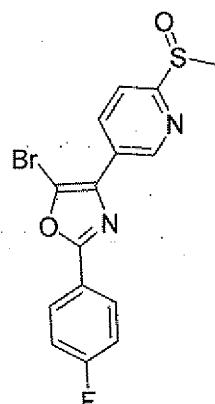
0にて、DCM(400mL)中の中間体54(1.8g、6.3ミリモル)の溶液に、DCM(100mL)中のmCPBA(1.4g、6.3ミリモル)の溶液を4時間にわたって滴下した。滴下完了に際して、溶液をさらに30分間攪拌した。LC/MS分析によって判断して反応の完了に際し、反応を飽和NaHSO₃溶液でクエンチし、DCMで抽出し、飽和Na₂CO₃溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲル上で精製して、表記化合物(1.14g)を得た。LC/MS: m/e 302.9(M+H)⁺。

10

【0378】

中間体60

【化104】



20

【0379】

(R)-5-[5-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]-2-(メチルスルフィニル)ピリジンおよび(S)-5-[5-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]-2-(メチルスルフィニル)ピリジン

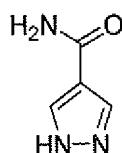
標的化合物は、中間体59で出発して中間体27と同様に調製した。LC/MS: m/e 282.8(M+H)⁺。

30

【0380】

中間体61

【化105】



40

【0381】

1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

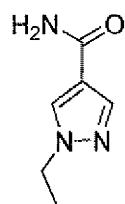
1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2.0g、17.8ミリモル)および塩化チオニル(20mL、168ミリモル)の混合物を加熱還流した。4時間後に、反応混合物を濃縮し、次いで、減圧下で0.5時間乾燥した。得られた残渣をCH₂Cl₂(35mL)に溶解させ、0まで冷却し、CH₂Cl₂(20mL)中の水酸化アンモニウム(46.8mL、357ミリモル)の溶液に加えた。反応混合物を室温まで温め、12時間攪拌した。その時点の後、混合物を濃縮し、CH₃OH/CH₂Cl₂(1:10、40mL)を加え、10分間攪拌した。溶液を濾過し、CH₃OH/CH₂Cl₂(1:10)で洗浄した。濾液を濃縮して、表記化合物(1.5g)が得られ、これを精製することなく次の工程で用いた。LC/MS: m/e 112.0(M+H)⁺。

50

【0382】

中間体62

【化106】



【0383】

10

1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

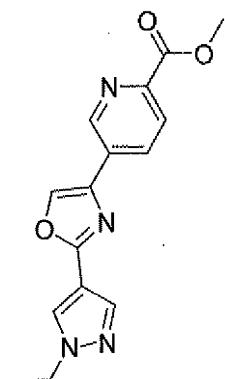
D M F (4 mL) 中の中間体61 (1.5 g、13.5ミリモル) の溶液に粉末化K₂C O₃ (5.6 g、40.5ミリモル) を加えた。10分後、プロモエタン (1.2 mL、16.2ミリモル) を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物をE t O A cで希釈し、水で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥し、濃縮して、表記化合物が白色固体 (1.0 g) として得られ、これを精製することなく次の工程で用いた。L C / M S : m / e 140.1 (M + H)⁺。

【0384】

20

工程63

【化107】



30

【0385】

5-[2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチル

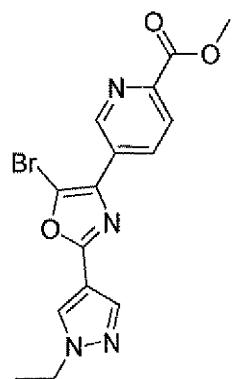
シールされたチューブ中のトルエン (20 mL) 中の中間体39 (650 mg、2.5ミリモル) の溶液に中間体62 (876 mg、6.3ミリモル) を加えた。反応混合物を12時間で120℃まで加熱した。次いで、反応混合物を濃縮し、シリカゲル上で精製して、表記化合物を白色固体 (100 mg) として得た。L C / M S : m / e 299.2 (M + H)⁺。

【0386】

40

中間体64

【化108】



10

【0387】

5-[5-ブロモ-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチル

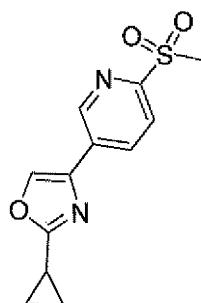
標的化合物は、中間体63で出発して中間体27と同様に調製した。LC/MS: m/e 379.2 ($M + H$)⁺。

【0388】

中間体65

【化109】

20



30

【0389】

5-(2-シクロプロピル-1,3-オキサゾール-4-イル)-2-(メチルスルホニル)ピリジン

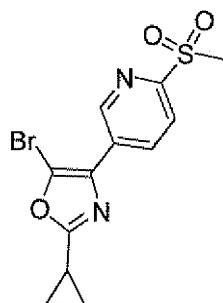
標的化合物は、中間体43で出発する以外は中間体44と同様に調製した。LC/MS: m/e 264.9 ($M + H$)⁺。

【0390】

中間体66

【化110】

40



【0391】

5-(5-ブロモ-2-シクロプロピル-1,3-オキサゾール-4-イル)-2-(メチルスルホニル)ピリジン

標的化合物は、中間体62で出発して中間体27と同様に調製した。LC/MS: m/e

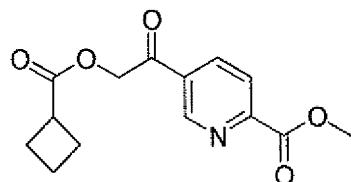
50

e 3 4 4 . 8 (M + H) ⁺。

【0 3 9 2】

中間体 6 7

【化 1 1 1】



10

【0 3 9 3】

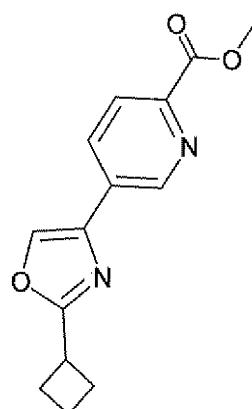
5 - { [(シクロブチルカルボニル) オキシ] アセチル } ピリジン - 2 - カルボン酸メチル

標的化合物は、中間体 39 をシクロブチルカルボン酸とカップリングさせた以外は、中間体 40 と同様に調製した。L C / M S : m / e 278 . 0 (M + H) ⁺。

【0 3 9 4】

中間体 6 8

【化 1 1 2】



20

【0 3 9 5】

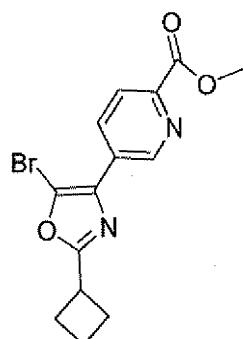
5 - (2 - シクロブチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - カルボン酸メチル

標的化合物は、中間体 64 で出発して中間体 44 と同様に調製した。L C / M S : m / e 259 . 1 (M + H) ⁺。

【0 3 9 6】

中間体 6 9

【化 1 1 3】



40

【0 3 9 7】

5 - (5 - ブロモ - 2 - シクロブチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - カルボン酸メチル

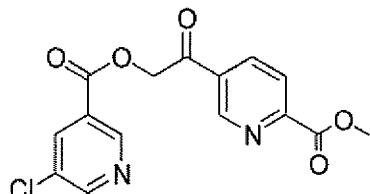
50

標的化合物は、中間体 68 で出発して中間体 27 と同様に調製した。L C / M S : m / e 338.9 ($M + H$)⁺。

【0398】

中間体 70

【化114】



10

【0399】

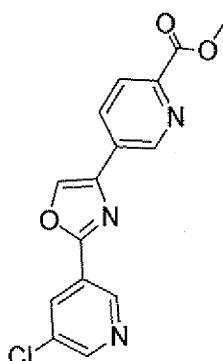
5-[{(5-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]オキシ}アセチル)ピリジン-2-カルボン酸メチル

標的化合物は、中間体 39 を 5-クロロピリジン-3-カルボン酸とカップリングさせた以外は、中間体 40 と同様に調製した。L C / M S : m / e 335.0 ($M + H$)⁺。

【0400】

中間体 71

【化115】



20

【0401】

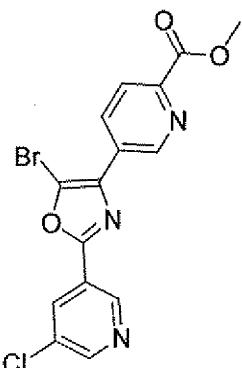
5-[2-(5-クロロピリジン-3-イル)-1,3-オキサゾール-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチル

標的化合物は、中間体 70 で出発して中間体 44 と同様に調製した。L C / M S : m / e 315.9 ($M + H$)⁺。

【0402】

中間体 72

【化116】



40

【0403】

5-[5-ブロモ-2-(5-クロロピリジン-3-イル)-1,3-オキサゾール-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチル

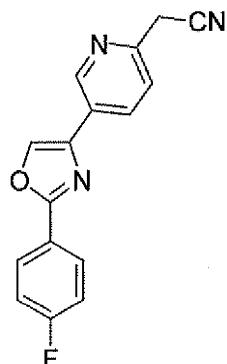
50

標的化合物は、中間体 7 1 で出発して中間体 2 7 と同様に調製した。L C / M S : m / e 3 9 5 . 8 (M + H) ⁺。

【 0 4 0 4 】

中間体 7 3

【 化 1 1 7 】



10

【 0 4 0 5 】

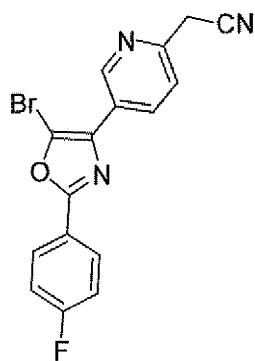
{ 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピリジン - 2 - イル } アセトニトリル

標的化合物は、中間体 1 を (5 - プロモピリジン - 2 - イル) アセトニトリルとカップリングさせた以外は、中間体 1 1 と同様に調製した。L C / M S : m / e 2 8 0 . 0 (M + H) ⁺。

【 0 4 0 6 】

中間体 7 4

【 化 1 1 8 】



30

【 0 4 0 7 】

{ 5 - [5 - プロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピリジン - 2 - イル } アセトニトリル

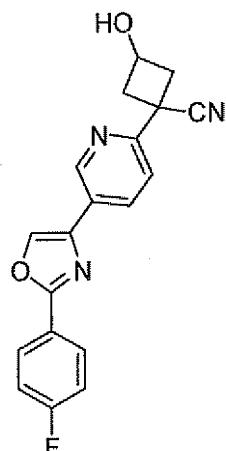
標的化合物は、中間体 2 7 と同様に調製した。L C / M S : m / e 3 5 9 . 8 (M + H) ⁺。

【 0 4 0 8 】

中間体 7 5

40

【化119】



10

【0409】

1-[5-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]ピリジン-2-イル]-3-ヒドロキシシクロプロタンカルボニトリル

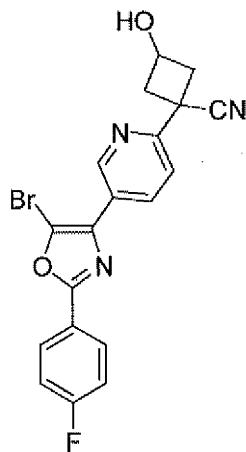
室温にて、DMF (8 mL) 中の中間体 73 (100 mg、0.4 ミリモル) の溶液に、NaH (31.5 mg、0.8 ミリモル)、続いて、エピクロロヒドリン (39.8 mg、0.4 ミリモル) を加えた。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。TLC 分析によって判断して反応の完了に際し、反応を H₂O でクエンチし、EtOAc で抽出し、ブランで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲル上で精製して、表記化合物 (16 mg)を得た。LC / MS : m / e 336.1 (M + H)⁺。

20

【0410】

中間体 76

【化120】



30

【0411】

1-[5-[5-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]ピリジン-2-イル]-3-ヒドロキシシクロプロタンカルボニトリル

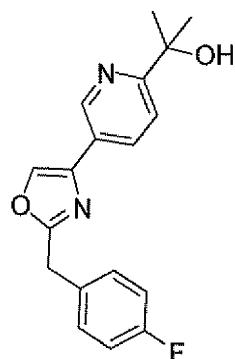
40

標的化合物は、中間体 27 と同様に調製した。LC / MS : m / e 415.9 (M + H)⁺。

【0412】

中間体 77

【化121】



10

【0413】

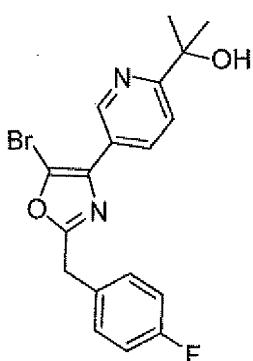
2-[{5-[2-(4-fluorophenyl)-3-oxazolyl]ethyl}-1,3-dioxolane-4-ylmethyl]-4-hydroxy-2-methylbutyl ether

標的化合物は、中間体1を中間体25で置き換えた以外は、中間体11と同様に調製した。LC/MS: m/e 313.1 (M+H)⁺。

【0414】

中間体78

【化122】



20

【0415】

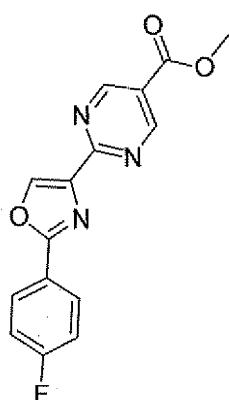
2-[{5-[2-(4-fluorophenyl)-3-oxazolyl]ethyl}-1,3-dioxolane-4-ylmethyl]-4-hydroxy-2-methylbutyl ether

標的化合物は、中間体27と同様に調製した。LC/MS: m/e 393.0 (M+H)⁺。

【0416】

中間体79

【化123】



40

【0417】

2-[{2-(4-fluorophenyl)-3-oxazolyl}ethyl]-1,3-dioxolane-4-ylmethyl]-4-hydroxy-2-methylbutyl ether

50

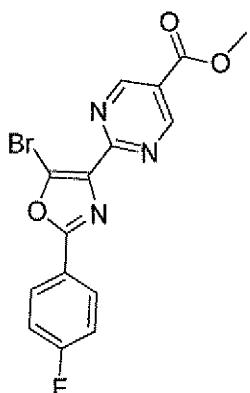
5 - カルボン酸メチル

標的化合物は、中間体 1 を 2 - クロロピリミジン - 5 - カルボン酸メチルとカップリングさせた以外は、中間体 11 と同様に調製した。L C / M S : m / e 300.1 (M + H)⁺。

【0418】

中間体 8 0

【化 124】



10

【0419】

2 - [5 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] ピリミジン - 5 - カルボン酸メチル

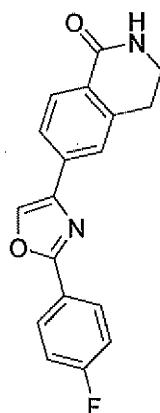
20

標的化合物は、中間体 79 で出発して中間体 27 と同様に調製した。L C / M S : m / e 377.9 (M + H)⁺。

【0420】

中間体 8 1

【化 125】



30

【0421】

6 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン

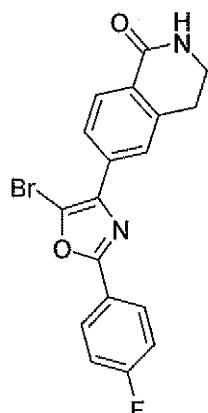
40

標的化合物は、中間体 1 を 6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オンとカップリングさせた以外は、中間体 11 と同様に調製した (Bioorg. Med. Chem. Lett. , 2006 , 16 , 2584) 。L C / M S : m / e 309.3 (M + H)⁺。

【0422】

中間体 8 2

【化 1 2 6】



10

[0 4 2 3]

6 - [5 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル]
- 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - (2 H) - オン

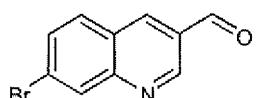
標的化合物は、中間体 8-1 で出発して中間体 2-7 と同様に調製した。LC/MS: m/e 388.9 ($M + H$)⁺。

[0 4 2 4]

中間体 8 3

【化 1 2 7 】

20



【 0 4 2 5 】

7 - ブロモキノリン - 3 - カルバルデヒド

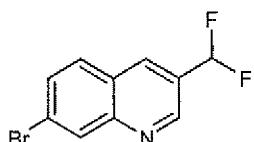
標的化合物は、Sato, I.; Nakano, T.; Sugie, R.; Kawasaki, T.; Soai, K. *Synthesis* 2004, 9, 1419によって記載された手法を用いて調製した。

[0 4 2 6]

中間体 8 4

【化 1 2 8】

30



[0 4 2 7]

7 - ブロモ - 3 - (ジフルオロメチル)キノリン

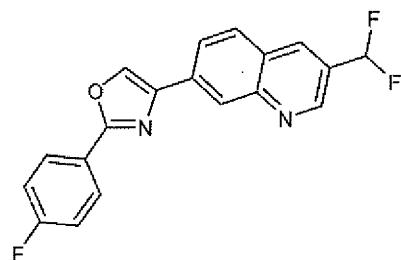
中間体 8 3 (7 2 m g 、 0 . 3 0 ミリモル) を C H₂ C l₂ (1 m L) に溶解させ、 C H₂ C l₂ (1 m l) 中のデオキソ - フルオール (0 . 0 9 6 m L 、 0 . 5 1 9 ミリモル) の溶液、 続いて、 E t O H (0 . 0 0 4 m L 、 0 . 0 6 9 ミリモル) を加えた。室温で一晩攪拌した。 C H₂ C l₂ で希釈し、 飽和 N a H C O₃ を加えた。 C H₂ C l₂ (3 ×) で抽出し、 M g S O₄ 上で乾燥し、 濾過し、 蒸発させ、 室温にて高真空下で乾燥した。淡黄色油。分取用 T L C (S i O₂ 、 2 0 × 2 0 c m 、 1 0 0 0 ミクロン、 1 プレート； ヘキサン - E t O A c 、 9 : 1) によって精製して、 表記化合物 (5 9 m g) を得た。 L C / M S : [M + H]⁺ m / e 2 5 8 , 2 6 0 (M + H)⁺ 。

【 0 4 2 8 】

中間体 8 5

40

【化129】



【0429】

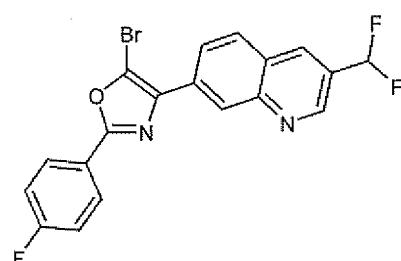
3 - (ジフルオロメチル) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] キノリン 10

標的化合物は、中間体 1 を 7 - ブロモ - 3 - (ジフルオロメチル) キノリンとカップリングさせた以外は、中間体 11 と同様に調製した。L C / M S : m / e 341.5。

【0430】

中間体 8 6

【化130】



20

【0431】

7 - [5 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] - 3 - (ジフルオロメチル) キノリン

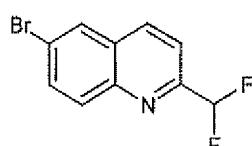
標的化合物は、中間体 8 5 で出発して中間体 2 7 と同様に調製した。L C / M S : m / e 421 (M + H)⁺。

【0432】

中間体 8 7

30

【化131】



【0433】

6 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) キノリン

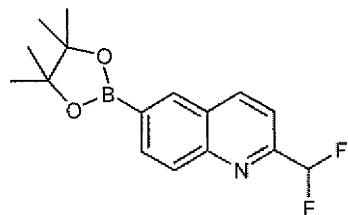
6 - ブロモキノリン - 2 - カルバルデヒド (4.72 mg 、 2 ミリモル) を C H₂ C l₂ (2 mL) に懸濁させ、 C H₂ C l₂ (2 mL) 中のデオキソ - フルオール (0.627 mL 、 3.4 ミリモル) の溶液、続いて、 E t O H (0.023 mL 、 0.4 ミリモル) を加えた。室温で 48 時間攪拌した。C H₂ C l₂ で希釈し、飽和 N a H C O₃ を加えた。C H₂ C l₂ (3 ×) で抽出し、抽出物をブライン (1 ×) で洗浄し、 M g S O₄ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、室温にて高真空中で乾燥した。明るい茶色固体を少量の C H₂ C l₂ - M e O H に溶解させ、少量のシリカゲルと共に 15 分間攪拌した。濾過し、蒸発させ、室温にて高真空中で乾燥して、表記化合物 (4.91 mg) を得た。L C / M S : m / e 258 , 260 (M + H)⁺。

40

【0434】

中間体 8 8

【化132】



【0435】

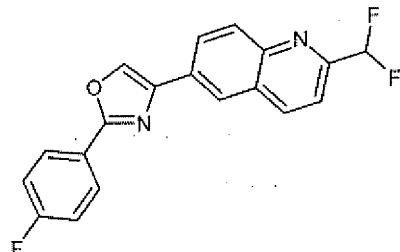
2-(ジフルオロメチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン 10

シールされたバイアル中で、中間体87(504mg、1.953ミリモル)、ビス(ピナコラト)ニホウ素(506mg、1.992ミリモル)、PdCl₂(dppf)(43mg、0.059ミリモル)およびKOAc(575mg、5.86ミリモル)をDMSO(4.0mL)と混合した。N₂ガス中でバブリングし、次いで、容器をN₂で覆うことによって脱気し、テフロン(登録商標)ストッパーでシールした。80まで加熱した。加熱し、一晩攪拌した。16時間後に室温まで冷却した。水で希釈し、EtOAc(3×)で抽出し、ブライン(1×)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、チャーコールで脱色し、濾過し、蒸発させて、室温にて高真空中で乾燥して、表記化合物(788mg)を得た。LC/MS: m/e 306(M+H)⁺。 20

【0436】

中間体89

【化133】



30

【0437】

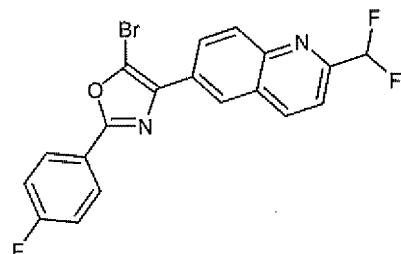
2-(ジフルオロメチル)-6-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]キノリン

トリフルオロメタンスルホン酸2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル(185mg、0.595ミリモル)および中間体88(263mg、0.652ミリモル)をDMF(3.2mL)に溶解させ、PdCl₂(dppf)(13mg、0.018ミリモル)、続いて、Na₂CO₃(314mg、2.97ミリモル)および水(0.72mL)をシールされたチューブに加えた。フラスコをテフロン(登録商標)ストッパーでシールし、90で加熱した。5時間後に、反応を室温まで冷却し、水で希釈し、CH₂Cl₂(3×)で抽出した。抽出物をブライン(1×)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、チャーコールで脱色し、フィルターセルを通して濾過した。濾液を蒸発乾固させ、室温にて高真空中で乾燥した。茶色固体を分取用TLC(SiO₂、20×20cm、1000ミクロン、3プレート；ヘキサン-EtOAc、3:1)によって精製して、表記化合物(109mg)を得た。LC/MS: m/e 341(M+H)⁺。 40

【0438】

中間体90

【化134】



【0439】

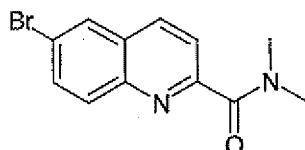
6 - [5 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル]
- 2 - (ジフルオロメチル) キノリン 10

標的化合物は、中間体 89 で出発して中間体 27 と同様に調製した。L C / M S : m / e 421 (M + H) ⁺。

【0440】

中間体 91

【化135】



20

【0441】

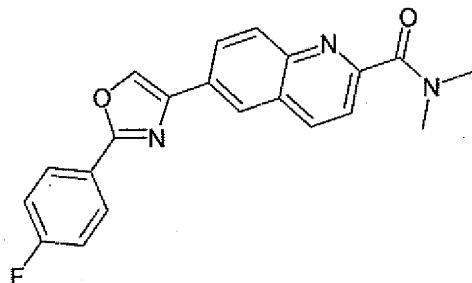
6 - ブロモ - N , N - ジメチルキノリン - 2 - カルボキサミド

6 - ブロモキノリン - 2 - カルボン酸 (1 . 0 g, 3 . 93 ミリモル) を C H ₂ C l ₂ (20 mL) に懸濁させ、D M F (0 . 91 mL, 11 . 78 ミリモル) を加え、氷浴中で冷却した。塩化オキサリル (0 . 688 mL, 7 . 86 ミリモル) を数分間にわたって滴下した。室温まで温め、1時間攪拌し、次いで、ジメチルアミンガス中で数分間バーピングした。暗コハク色混合物を室温で一晩攪拌した。午前中に、溶液を水で希釈し、C H ₂ C l ₂ (3 ×) で抽出した。抽出物をブライン (1 ×) で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥し、チャーコールで脱色し、濾過し、蒸発させ、室温で高真空下で乾燥して、表記化合物 (990 mg) を得た。L C / M S : m / e 279, 281 (M + H) ⁺。 30

【0442】

中間体 92

【化136】



40

【0443】

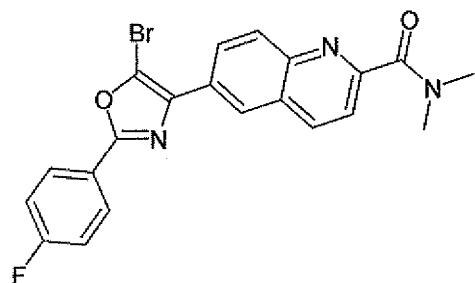
6 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] - N , N - ジメチルキノリン - 2 - カルボキサミド

標的化合物は、中間体 1 を中間体 91 とカップリングさせた以外は、中間体 11 と同様に調製した。L C / M S : m / e 362 . 4 (M + H) ⁺。

【0444】

中間体 93

【化137】



【0445】

10

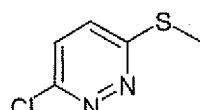
6-[5-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]-N,N-ジメチルキノリン-2-カルボキサミド

標的化合物は、中間体92で出発して中間体27と同様に調製した。LC/MS: m/e 442.1 ($M + H$)⁺。

【0446】

中間体94

【化138】



20

【0447】

3-クロロ-6-(メチルスルファニル)ピリダジン

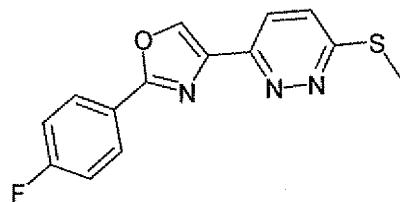
2,5-ジクロロピリダジン(8.7g、58.4ミリモル)をDMF(30mL)に溶解させ、DMF(60mL)中のCH₃SNa(4.1g、58.5ミリモル)の溶液を15分間にわたって加えた。温和な発熱があり、これは冷たい水浴を用いることによって制御した。室温で12時間攪拌した。DMF(~50mL)の多くを蒸発させ、次いで、固体が沈澱すると、大容量の水で希釈した。室温で2時間攪拌し、次いで、白色固体を濾過し、水で洗浄した。固体をCH₂Cl₂に溶解させ、水から分離し、MgSO₄上で乾燥した。濾過し、蒸発させ、室温にて高真空中で乾燥して、表記化合物(5.77g)を得た。LC/MS: m/e 161 ($M + H$)⁺。

30

【0448】

中間体95

【化139】



40

【0449】

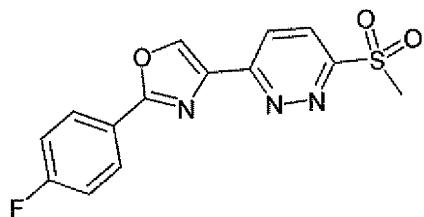
3-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]-6-(メチルスルファニル)ピリダジン

標的化合物は、中間体1を中間体94とカップリングさせた以外は、中間体11と同様に調製した。LC/MS: m/e 288 ($M + H$)⁺。

【0450】

中間体96

【化140】



【0451】

3-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]-6-メチルスルフォニル)ピリダジン

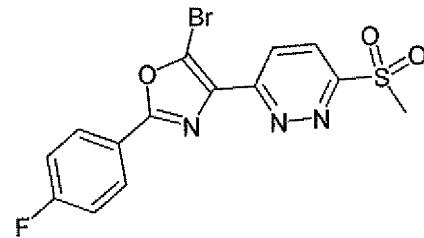
10

MeOH (25.0 mL) 中の中間体 95 (135 mg、0.47ミリモル) を、水(5.0 mL) 中のオキソノン (867 mg、1.41ミリモル) の溶液で滴下処理し、室温で攪拌した。次いで、溶液を蒸発乾固し、 CH_2Cl_2 (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、蒸発させて、表記化合物 (134 mg) を得た。LC/MS: m/e 320 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0452】

中間体 97

【化141】



【0453】

3-[5-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]-6-(メチルスルホニル)ピリダジン

20

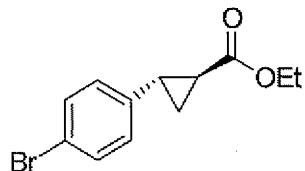
標的化合物は、中間体 96 で出発して中間体 27 と同様に調製した。LC/MS: m/e 399.7 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

30

【0454】

中間体 98

【化142】



【0455】

(1S,2S)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボン酸エチル

40

磁気スターラーを備えた 1 L の一頸丸底フラスコに 265 mL のメチルtert-ブチルエーテルを加えた。フラスコを減圧し、窒素で 3 回フラッシュした。 $2,2'$ -イソプロピリデンビス[(4R)-4-tert-ブチル-2-オキサゾリジン] (2.39 g、8.03 ミリモル)、続いて、トリフルオロメタンスルホン酸 (trifluoromethanesulfonate) 銅(I) ベンゼン錯体 (4.49 g、8.03 ミリモル) を加えた。緑色懸濁液を室温で約 2 時間攪拌し、次いで、濾過した。濾液を、機械的スターラー、熱電対、窒素バブラー、および滴下漏斗を備えた 5 L の四頸丸底フラスコに加えた。次いで、4-ブロモスチレン (150 g、0.803 モル) をこの溶液に加え、反応を氷 / 水浴を介して 0 度まで冷却した。ジアゾ酢酸エチル (167 mL、1.606 モル) を 1675 mL の MTBE に溶解させ、溶液を減圧し / 窒素で 3 回フラッシュした

50

。次いで、この溶液を滴下漏斗に加え、反応混合物に滴下した。わずかな発熱が観察された。ジアゾ酢酸エチルを週末にわたってゆっくりと加え、反応をゆっくりと室温まで温めた。反応を大きなエクストラクターに注ぎ、4 LのMTBEで希釀した。有機物を2×1 Lの3%水性水酸化アンモニウムおよび2 Lのブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をヘプタンおよび少量のジクロロメタンに溶解させ、ヘプタンを予めパックしたISCO 1500 gカラムに注入した。カラムを1カラム容量に割って100%ヘプタンで、6.5カラム容量にわたって0ないし20%酢酸エチル/ヘプタンで溶出し、8カラム容量にわたって20%酢酸エチル/ヘプタンに保持した。生成物含有画分を収集し、濃縮して、191 g(収率88%)の表記化合物を得た。¹

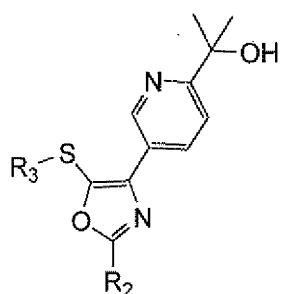
¹⁰
H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 7.42 (d, 2 H)、7.01 (d, 2 H)
)、4.21 (q, 2 H)、2.49 (m, 1 H)、1.88 (m, 1 H)、1.62 (m, 2 H)、1.25 (t, 3 H)。

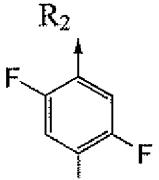
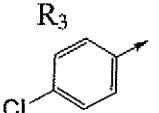
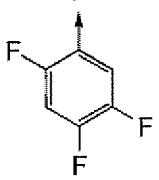
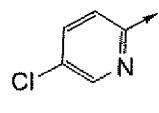
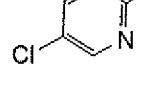
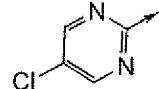
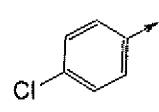
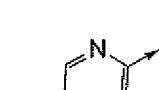
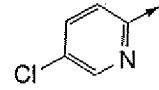
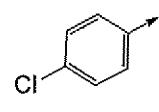
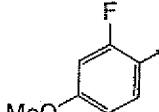
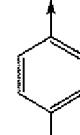
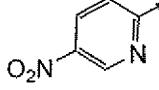
【0456】

表5中の化合物は、実施例12についての手法を用いて適当な出発物質から調製した。

【表7】

表5



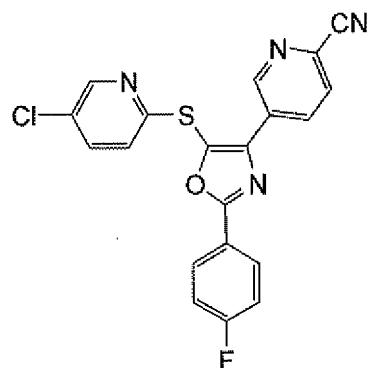
実施例	R_2	R_3	LCMS: 実測値 m/e (M+H)
57			477.1
58			478.1
59			438.1
60			439.1
61			437.2
62			425.1
63			424.2
64			423.1
65			455.0
66			453.0

67			508.9	
68			507.9	
69			454.0	10

【0457】

実施例70

【化143】



20

【0458】

5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリジン - 2 - カルボニトリル

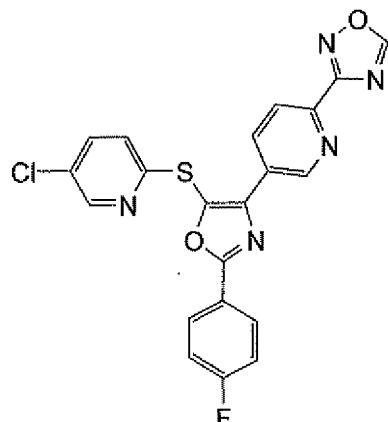
30

表記化合物は、中間体33で出発して実施例12と同様に調製した。LC / MS : m / e 409.9 ($M + H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d6) : 7.39 (m, 2H)、7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.83 (m, 1H)、8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、8.24 (m, 2H)、8.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、8.72 (m, 1H)、9.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H)。

【0459】

実施例71

【化144】



10

【0460】

5 - クロロ - 2 - ({ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [6 - (1 , 2 - 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル } スルファニル) ピリジン

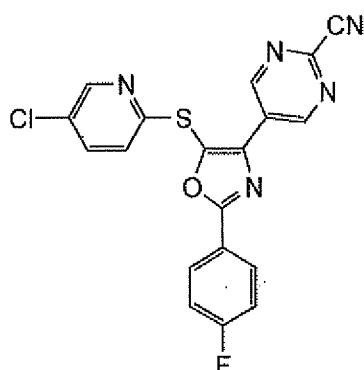
10 mL の EtOH 中の実施例 70 (100 mg 、 0.25 ミリモル) に 1.0 mL の 50 wt % 水性 NH₂OH および 15 mg の K₂CO₃ を加えた。反応をマイクロ波照射を介して 5 分間で 120 まで加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、残渣を 5 mL のクロロギ酸トリエチル、10 mL の EtOH および 1 mL の TFA に溶解させた。反応をマイクロ波照射を介して 10 分間で 100 まで加熱した。揮発物を除去し、残渣をシリカゲル上で精製して、表記化合物 (64 mg) を得た。LC/MS : m/e 452.0 (M + H)⁺。¹H NMR (500 MHz, アセトン - d₆) : 7.37 - 7.41 (m , 3 H) 、 7.82 (m , 1 H) 、 8.27 (m , 2 H) 、 8.47 (d , J = 2.0 Hz , 1 H) 、 8.69 (d , J = 6.5 Hz , 1 H) 、 9.47 (s , 1 H)。

20

【0461】

実施例 72

【化145】



30

【0462】

5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリミジン - 2 - カルボニトリル

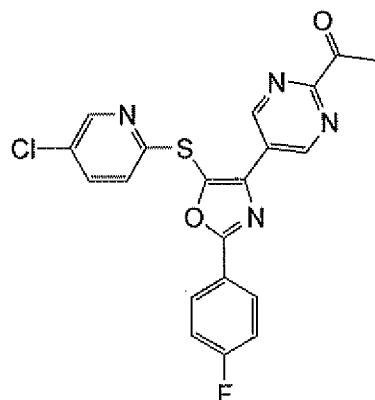
表記化合物は、中間体 31 で出発して実施例 12 と同様に調製した。LC/MS : m/e 410.0 (M + H)⁺。¹H NMR (500 MHz, アセトン - d₆) : 7.41 (m , 2 H) 、 7.53 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) 、 7.84 (m , 1 H) 、 8.26 (m , 2 H) 、 8.45 (d , J = 2.5 Hz , 1 H) 、 9.61 (s , 2 H)。

40

【0463】

実施例 73

【化146】



10

【0464】

1 - (5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリミジン - 2 - イル) エタノン

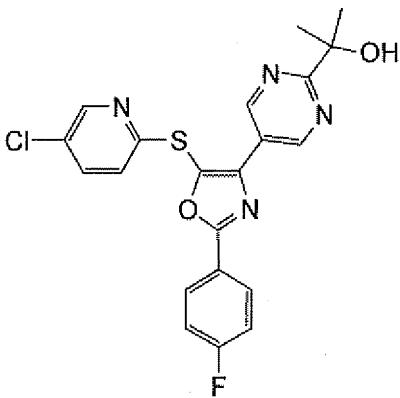
T H F (5 m L) 中の 5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリミジン - 2 - カルボニトリル (実施例 72) (8.7 m g 、 0.21 ミリモル) の溶液を、室温にて、臭化メチルマグネシウム (0.7 m L 、 2.1 ミリモル、 T H F 中の 3.0 M) で処理した。 T L C 分析によって判断して反応の完了に際して、溶液を飽和 N H₄ C l 水溶液で希釈し、 E t O A c で抽出した。有機層を取り出し、 M g S O₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、表記化合物 (1.3 m g) を得た。 L C / M S : m / e 427.0 (M + H)⁺。¹ H N M R (500 M H z , アセトン - d 6) : 2.70 (s , 3 H) 、 7.41 (m , 2 H) 、 7.51 (d , J = 9.0 H z , 1 H) 、 7.83 (m , 1 H) 、 8.27 (m , 2 H) 、 8.45 (d , J = 2.5 H z , 1 H) 、 9.57 (s , 2 H) 。

20

【0465】

実施例 74

【化147】



30

【0466】

2 - (5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリミジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール

T H F (5 m L) 中の 1 - (5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリミジン - 2 - イル) エタノン (実施例 73) (1.2 m g 、 0.03 ミリモル) の溶液を、室温にて、臭化メチルマグネシウム (0.09 m L 、 0.3 ミリモル、 T H F 中の 3.0 M) で処理した。 T L C 分析によって判断して反応の完了に際し、溶液を飽和 N H₄ C l 水溶液で希釈し、 E t O A c で抽出した。有機層を取り出し、 M g S O₄ 上で乾燥し、濾過し、

40

50

濃縮して、油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、表記化合物(6.3mg)を得た。
LC/MS: m/e 443.0 ($M + H$)⁺。
¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆): 1.54 (s, 6H)、4.56 (s, 1H)、7.39 (m, 2H)、7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.82 (m, 1H)、8.25 (m, 2H)、8.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、9.39 (s, 2H)。

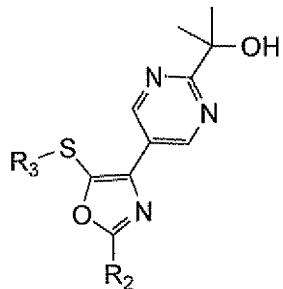
【0467】

表6中の化合物は、実施例12についての手法を用いて適当な出発物質から調製した。

【表8】

表6

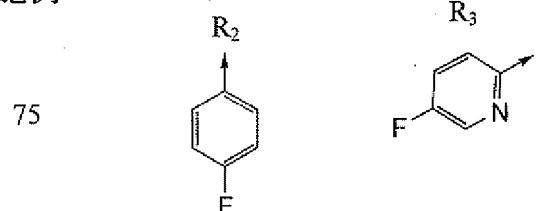
10



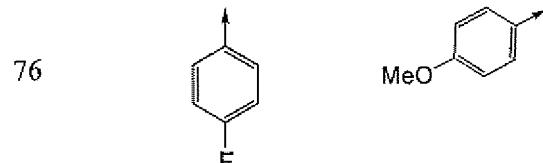
実施例

LCMS: 実測値
m/e ($M + H$)

20

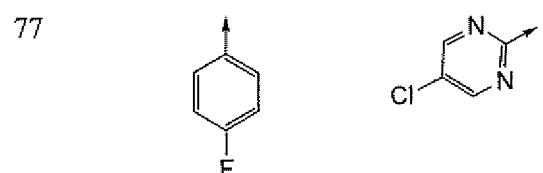


427.0



438.0

30



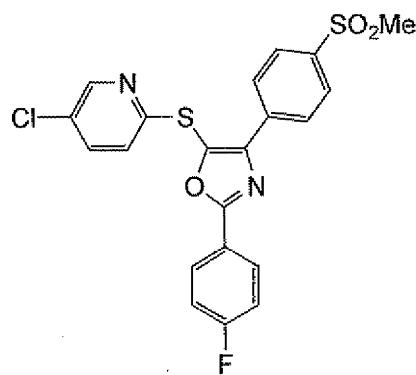
443.9

【0468】

実施例78

【化148】

40



50

【0469】

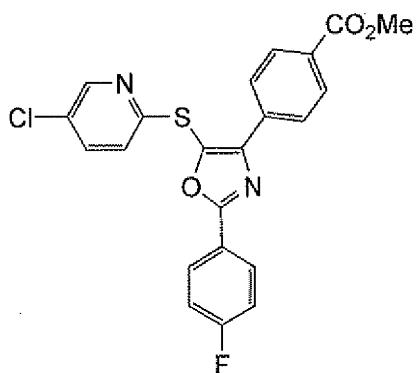
5 - クロロ - 2 - { 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル } スルファニル) ピリジン

60 mL の NMP に溶解させた中間体 29 (1 . 30 g, 3 . 30 ミリモル) 、 5 - クロロピリジン - 2 - チオール (573 mg, 3 . 90 ミリモル) 、 および K_2CO_3 (1 . 36 g, 9 . 80 ミリモル) の攪拌された溶液を 1 時間で 60 まで加熱した。その時点の後、溶液を蒸留水および EtOAc で希釈した。有機層を取り出し、続いて、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、表記化合物 (130 mg) を得た。LC/MS : m/e 460 . 7 (M + H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 3 . 09 (s, 3 H) 、 7 . 05 (d, J = 8 . 5 Hz, 1 H) 、 7 . 22 (m, 2 H) 、 7 . 56 (m, 1 H) 、 8 . 01 (d, J = 8 . 5 Hz, 2 H) 、 8 . 19 (m, 2 H) 、 8 . 37 (d, J = 8 . 5 Hz, 2 H) 、 8 . 41 (d, J = 2 . 5 Hz, 1 H)。

【0470】

実施例 79

【化149】



10

20

【0471】

メチル - 4 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ベンゾエート

20 mL の NMP に溶解させた中間体 27 (500 mg, 1 . 30 ミリモル) 、 5 - クロロピリジン - 2 - チオール (290 mg, 2 . 00 ミリモル) 、 および K_2CO_3 (551 mg, 4 . 00 ミリモル) の攪拌された溶液を 12 時間で 80 まで加熱した。その時点の後、溶液を蒸留水および EtOAc で希釈した。有機層を取り出し、続いて、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、表記化合物 (330 mg) を得た。LC/MS : m/e 440 . 9 (M + H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 3 . 95 (s, 3 H) 、 7 . 02 (d, J = 8 . 5 Hz, 1 H) 、 7 . 22 (m, 2 H) 、 7 . 56 (m, 1 H) 、 8 . 11 (d, J = 8 . 5 Hz, 2 H) 、 8 . 13 (m, 2 H) 、 8 . 25 (d, J = 8 . 5 Hz, 2 H) 、 8 . 43 (d, J = 2 . 5 Hz, 1 H)。

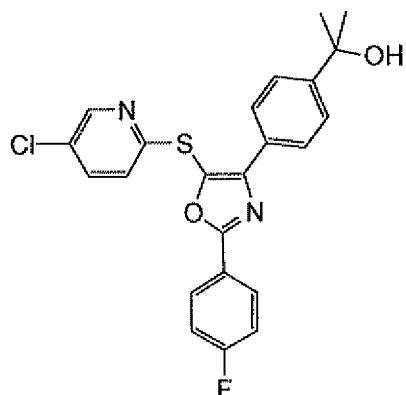
30

40

【0472】

実施例 80

【化150】



10

【0473】

2 - (4 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } フェニル) プロパン - 2 - オール

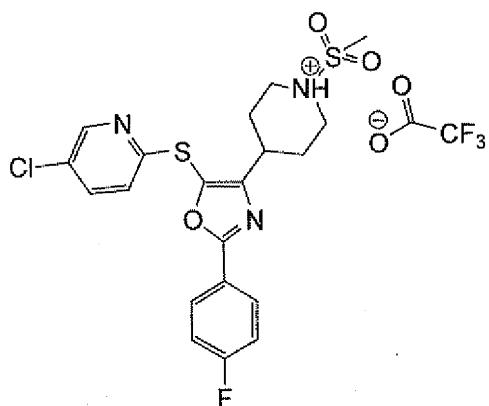
T H F (1 0 m L) 中のメチル - 4 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ベンゾエート (実施例 79) (1 2 7 m g 、 0 . 2 9 ミリモル) の溶液を、室温にて、臭化メチルマグネシウム (0 . 5 0 m L 、 1 . 4 ミリモル、 T H F 中の 3 . 0 M) で処理した。 T L C 分析によって判断して反応の完了に際して、溶液を飽和 N H ₄ C l 水溶液で希釈し、 E t O A c で抽出した。有機層を取り出し、 M g S O ₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、表記化合物 (1 0 0 m g) を得た。 L C / M S : m / e 4 4 1 . 0 (M + H) ⁺ 。

20

【0474】

実施例 8 1

【化151】



30

【0475】

4 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジニウムトリフルオロアセテート

40

C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) 中の中間体 35 (1 0 0 m g 、 0 . 9 2 5 ミリモル) の溶液を室温で 1 6 時間攪拌した。 T L C によって判断して反応の完了に際して、溶液を C H ₂ C l ₂ (2 0 m L) および飽和水性 N a ₂ S ₂ O ₃ (3 0 m L) で希釈した。有機層を取り出し、 M g S O ₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、対応する臭化物を得た。物質を直接的に次の工程に移した。この時点において、 D M E (2 m L) 中の 5 - クロロピリジン - 2 - チオール (7 9 m g 、 0 . 5 6 4 ミリモル) の溶液に K ₂ C O ₃ (1 1 3 m g 、 0 . 8 1 8 ミリモル) を加え、室温で 1 5 分間攪拌した。 D M E (2 m L) 中の新たに調製した臭化物 (1 1 0 m g 、 0 . 2 7 3 ミリモル) 、ネオクプロイン (1 4 . 0 m g 、 0 . 0 6 8 ミリモル) および C u I (1 3 m g 、 0 . 0 6 8 ミリモル) の溶液を該混合物に加え

50

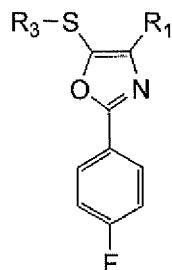
、2時間で90まで加熱した。溶液を室温まで放冷し、真空下で濃縮し、残渣を逆相HPLCによって精製して、9mgの最終化合物をTFA塩として得た。LCMS: m/z 468.0 ($M + H$)⁺。

【0476】

表7中の化合物は、実施例12についての手法を用いて適当な出発物質から調製した。

【表9】

表7



10

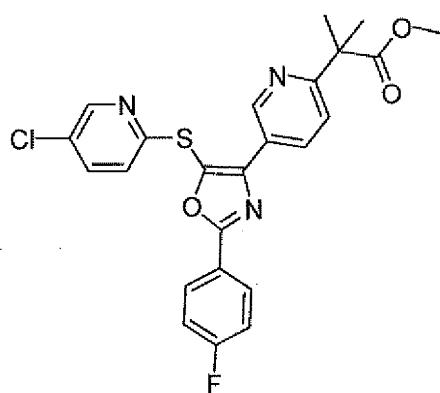
実施例	R ₁	R ₃	LCMS: 実測値 m/e ($M + H$)	20
82			442.1	
83			442.1	

【0477】

実施例84

【化152】

30



40

【0478】

2-(5-[5-[5-(クロロピリジン-2-イル)スルファニル]-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]ピリジン-2-イル)-2-メチルプロパン酸メチル

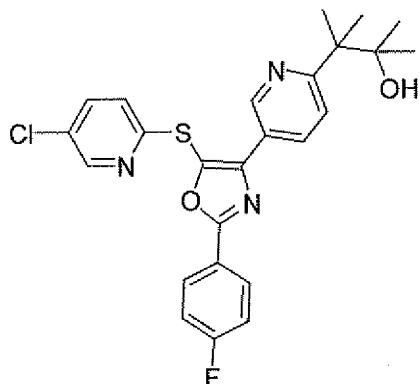
表記化合物は、中間体37で出発して実施例12と同様に調製した。LC/MS: m/e 484.1 ($M + H$)⁺。

【0479】

実施例85

50

【化153】



10

【0480】

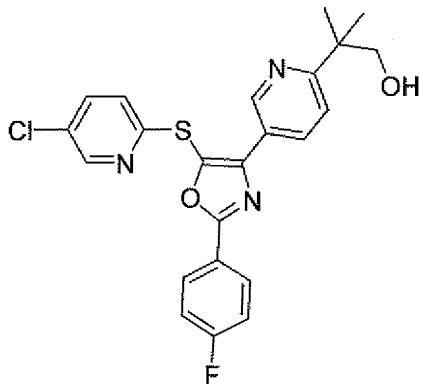
3 - (5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリジン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジメチルブタン - 2 - オール

表記化合物は、実施例84で出発して実施例80と同様に調製した。LC/MS: m/e 484.2 ($M + H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆): 1.04 (s, 6 H)、1.41 (s, 6 H)、7.39 (m, 3 H)、7.36 (d, J = 8 Hz, 1 H)、7.80 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1 H)、8.24 (m, 2 H)、8.44 (m, 2 H)、9.23 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)。

【0481】

実施例86

【化154】



30

【0482】

2 - (5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

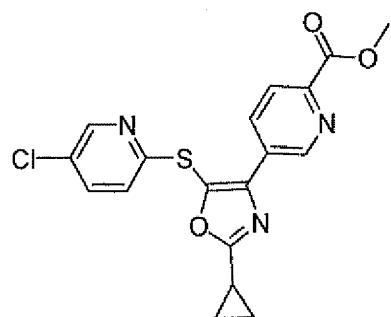
-78にて、THF (10 mL) 中の実施例84 (120 mg, 0.2ミリモル) の溶液に、DIBA1-H (1.0 M / トルエン、0.6 mL, 0.6ミリモル) を加えた。得られた溶液を-78で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を、激しく攪拌されたロッシェル塩溶液/EtOAc (1:1) に注いだ。有機層の清澄化に際して、層を分離し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲル上で精製して、表記化合物 (95.7 mg)を得た。LC/MS: m/e 456.1 ($M + H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆): 1.35 (s, 6 H)、3.73 (d, J = 5.5 Hz, 2 H)、4.08 (t, J = 5.5 Hz, 1 H)、7.40 (m, 3 H)、7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1 H)、7.82 (dd, J = 3, 9 Hz, 1 H)、8.25 (m, 2 H)、8.39 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1 H)、8.47 (d, 2.5 J = 2.5 Hz, 1 H)、9.21 (s, 1 H)。

50

【0483】

実施例87

【化155】



10

【0484】

5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - シクロプロピル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリジン - 2 - カルボン酸メチル

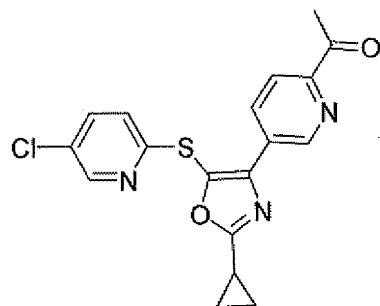
室温で、NMP (65 mL) 中の中間体 45 (2 . 2 g 、 6 . 8 ミリモル) の溶液に、5 - クロロピリジン - 2 - チオール (1 . 19 g 、 8 . 17 ミリモル) および K₂CO₃ (2 . 82 g 、 20 . 4 ミリモル) を加えた。得られた溶液を 60 °C で一晩加熱した。LC / MS 分析によって判断して反応の完了に際して、溶液を水で希釈し、EtOAc で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲル上で精製して、表記化合物 (2 . 54 g) を得た。LC / MS : m / e 387 . 9 (M + H)⁺。

20

【0485】

実施例88

【化156】



30

【0486】

1 - (5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - シクロプロピル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリジン - 2 - イル) エタノン

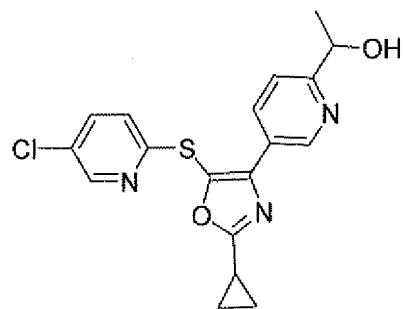
室温にて、THF (260 mL) 中の中間体 87 (2 . 54 g 、 6 . 55 ミリモル) の溶液に、MeMgBr (3 . 0 M / Et₂O 、 21 . 8 mL 、 65 . 5 ミリモル) を加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC 分析によって判断して反応の完了に際して、反応を飽和 NH₄Cl 溶液の添加によってクエンチし、EtOAc で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲル上で精製して、表記化合物 (188 mg) を得た。LC / MS : m / e 371 . 8 (M + H)⁺。

40

【0487】

実施例89

【化157】



10

【0488】

1 - (5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - シクロプロピル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリジン - 2 - イル) エタノール

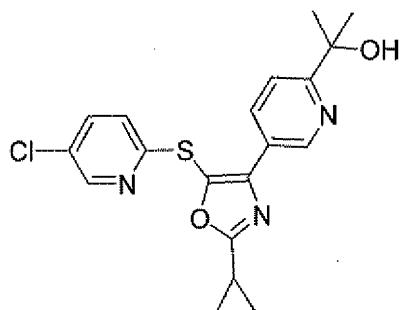
室温にて、MeOH (10 mL) 中の実施例 88 (10 mg, 0.04 ミリモル) の溶液に NaBH₄ (1.6 mg, 0.04 ミリモル) を加えた。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。TLC 分析によって判断して反応の完了に際して、反応を濃縮乾固し、シリカゲル上で精製して、表記化合物 (12 mg) を得た。LC / MS : m / e 373.9 (M + H)⁺。

【0489】

実施例 90

20

【化158】



30

【0490】

2 - (5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - シクロプロピル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール

室温にて、THF (260 mL) 中の実施例 87 (2.54 g, 6.5 ミリモル) の溶液に MeMgBr (3.0 M / Et₂O, 21.8 mL, 65.5 ミリモル) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC 分析によって判断して反応の完了に際して、反応を飽和 NH₄Cl 溶液の添加によってクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブライインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲル上で精製して、表記化合物 (1.77 g) を得た。LC / MS : m / e 387.9 (M + H)⁺。
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.22 (m, 4 H)、1.56 (s, 6 H)、2.19 (m, 1 H)、4.85 (s, 1 H)、6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1 H)、7.42 (d, J = 8 Hz, 1 H)、7.55 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1 H)、8.32 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1 H)、8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1 H)、9.14 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)。

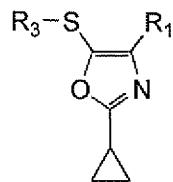
40

【0491】

表 8 中の化合物は、実施例 12 についての手法を用いて適当な出発物質から調製した。

【表 10】

表8



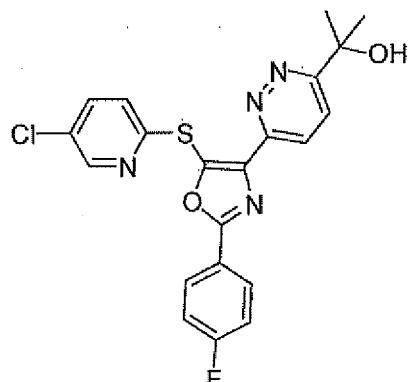
10

実施例	R ₁	R ₃	LCMS: 実測値 m/e (M+H)	
91			383.1	
92			388.3	20
93			405.1	
94			405.1	30
95			389.0	

【0492】

実施例 96

【化159】



40

【0493】

50

2 - (6 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリダジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール

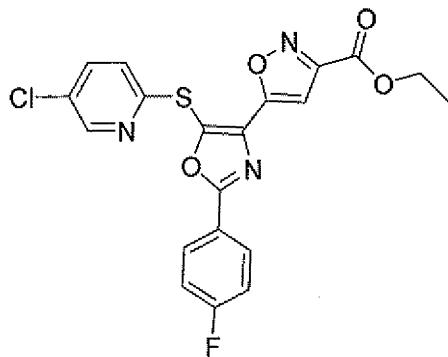
標的化合物は、中間体 12 を中間体 47 で置き換えた以外は、実施例 12 と同様に調製した。LC / MS : m / e 443.2 (M + H)⁺。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) : 1.64 (s, 6H)、4.70 (s, 1H)、7.38 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.76 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H)、8.09 (d, J = 9 Hz, 1H)、8.22 (m, 2H)、8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H)。

【0494】

10

実施例 97

【化160】



20

【0495】

5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } イソキサゾール - 3 - カルボン酸エチル

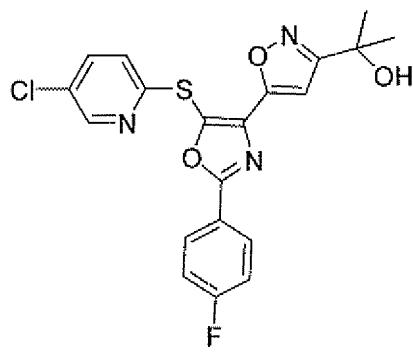
標的化合物は、中間体 29 を中間体 52 で置き換えた以外は、実施例 78 と同様に調製した。LC / MS : m / e 445.9 (M + H)⁺。

【0496】

30

実施例 98

【化161】



40

【0497】

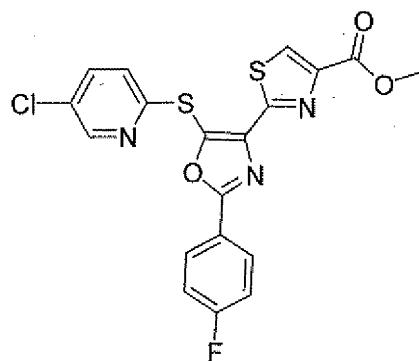
2 - (5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } イソオキサゾール - 3 - イル) プロパン - 2 - オール

表記化合物は、実施例 97 で出発して実施例 80 と同様に調製した。LC / MS : m / e 431.9 (M + H)⁺。

【0498】

実施例 99

【化162】



10

【0499】

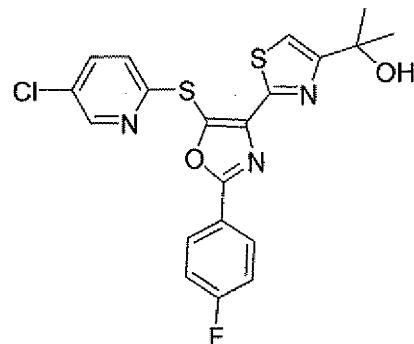
2 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸メチル

標的化合物は、中間体 29 を中間体 54 で置き換えた以外は、実施例 78 と同様に調製した。LC / MS : m / e 447.9 ($M + H$)⁺。

【0500】

実施例 100

【化163】



20

30

【0501】

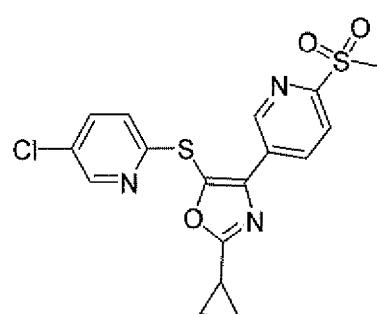
2 - (2 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - オール

表記化合物は実施例 99 で出発して実施例 80 と同様に調製した。LC / MS : m / e 447.9 ($M + H$)⁺。

【0502】

実施例 101

【化164】



40

【0503】

5 - クロロ - 2 - ({ 2 - シクロプロピル - 4 - [6 - (メチルスルホニル) ピリジン -

50

3 - イル] - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル } スルファニル) ピリジン

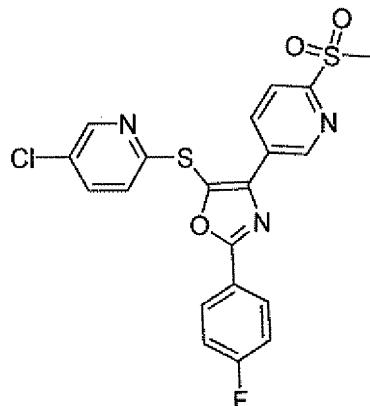
標的化合物は、中間体 29 を中間体 66 で置き換えた以外は、実施例 78 と同様に調製した。LC / MS : m / e 407.8 (M + H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.22 (m, 4H)、2.20 (m, 1H)、3.25 (s, 3H)、7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.59 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H)、8.12 (d, J = 8 Hz, 1H)、8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、8.59 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H)、9.38 (s, 1H)。

(0 5 0 4)

实施例 102

【化165】

10



20

(0 5 0 5)

5 - クロロ - 2 - ({ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル } スルファニル) ピリジン

標的化合物は、中間体 29 を中間体 56 で置き換えた以外は、実施例 78 と同様に調製した。LC/MS: m/e 461.8 ($M + H$)⁺ NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.28 (s, 3H)、7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.24 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、7.60 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H)、8.18 (m, 3H)、8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、8.72 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H)、9.49 (d, J = 2 Hz, 1H)。

30

[0 5 0 6]

表9中の化合物は、実施例7-8についての手法を用いて適当な出発物質から調製した。

【表 1 1】

表 9

実施例	R ₁	R ₂	LCMS: 実測値 m/e (M+H)
103			462.7
104			461.7
105			429.8
106 A および 106B			445.8

10

20

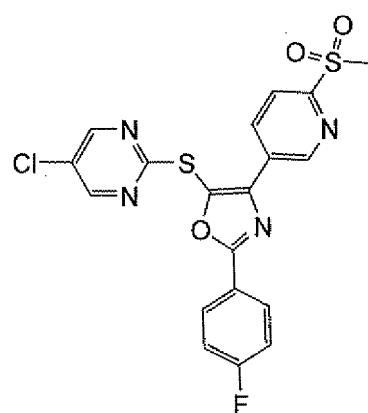
30

注: 実施例106はラセミ体である

【0 5 0 7】

実施例 1 0 7

【化 1 6 6】



40

【0 5 0 8】

50

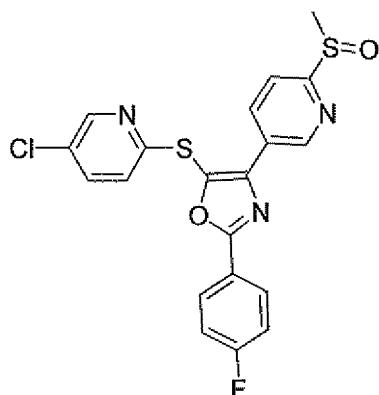
5 - クロロ - 2 - ({ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル } スルファニル) ピリミジン

標的化合物は、中間体 56 を 5 - クロロピリミジン - 2 - チオールとカップリングさせた以外は実施例 78 と同様に調製した。LC/MS : m/e 461.8 (M + H)⁺ NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 3.28 (s, 3H)、7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.24 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、7.60 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H)、8.18 (m, 3H)、8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、8.72 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H)、9.49 (d, J = 2 Hz, 1H)。

【0509】

実施例 108

【化 167】



10

20

【0510】

(R) - 5 - クロロ - 2 - ({ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [6 - (メチルスルフィニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル } スルファニル) ピリジンおよび(S) - 5 - クロロ - 2 - ({ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [6 - (メチルスルフィニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル } スルファニル) ピリジン

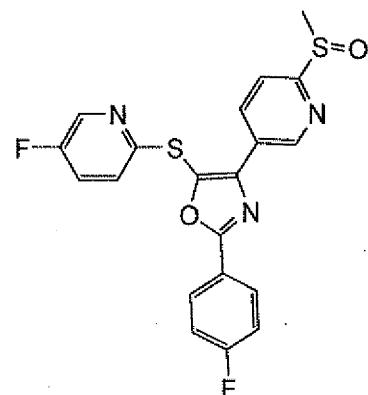
標的化合物は、中間体 29 を中間体 60 で置き換えた以外は、実施例 78 と同様に調製した。LC/MS : m/e 445.8 (M + H)⁺。

30

【0511】

実施例 109

【化 168】



40

40

【0512】

(R) - 5 - フルオロ - 2 - ({ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [6 - (メチルスルフィニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル } スルファニル) ピリジンおよび(S) - 5 - フルオロ - 2 - ({ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [6 - (メチルスルフィニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル } スルファニル) ピリジン

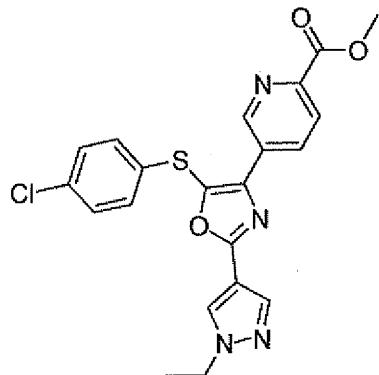
50

標的化合物は、中間体 6 0 で出発し、かつ 5 - クロロピリジン - 2 - チオールを 5 - フルオロピリジン - 2 - チオールで置き換えて、実施例 1 0 8 と同様に調製した。L C / M S : m / e 4 4 5 . 8 (M + H) ⁺。

【 0 5 1 3 】

実施例 1 1 0

【 化 1 6 9 】



10

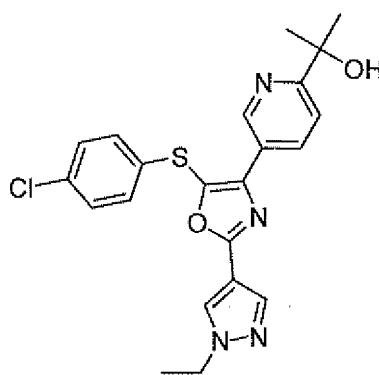
【 0 5 1 4 】

5 - (5 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 2 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - カルボン酸メチル
表記化合物は中間体 6 1 で出発して実施例 1 2 と同様に調製した。L C / M S : m / e 20
4 4 1 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 5 1 5 】

実施例 1 1 1

【 化 1 7 0 】



30

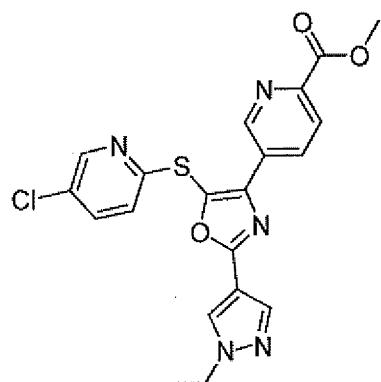
【 0 5 1 6 】

2 - (5 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 2 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール
表記化合物は、実施例 1 1 0 で出発して実施例 8 0 と同様に調製した。L C / M S : m / e 40
4 4 1 . 3 (M + H) ⁺。

【 0 5 1 7 】

実施例 1 1 2

【化171】



10

【0518】

5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリジン - 2 - カルボン酸メチル

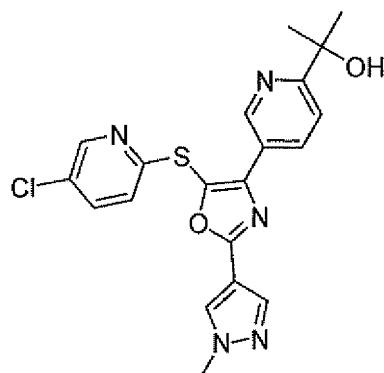
表記化合物は、中間体 64 で出発し、かつ 4 - クロロベンゼンチオールを 5 - クロロピリジン - 2 - チオールで置き換えて、実施例 12 と同様に調製した。L C / M S : m / e 441.9 ($M + H$)⁺。

【0519】

20

実施例 113

【化172】



30

【0520】

2 - (5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール

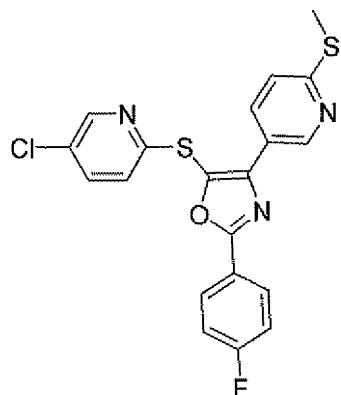
表記化合物は、実施例 112 で出発して実施例 80 と同様に調製した。L C / M S : m / e 442.1 ($M + H$)⁺。

【0521】

40

実施例 114

【化 1 7 3】



10

【 0 5 2 2 】

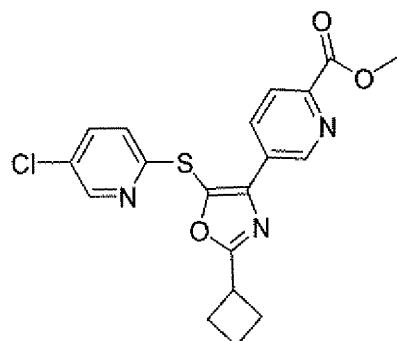
5 - クロロ - 2 - ({ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [6 - (メチルスルファニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル } スルファニル) ピリジン

標的化合物は、中間体 29 を中間体 58 で置き換えた以外は、実施例 78 と同様に調製した。LC / MS : m / e 429.8 ($M + H$)⁺。NMR (500 MHz, CDCl₃) : 2.62 (s, 3H)、7.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.22 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.55 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H)、8.17 (m, 2H)、8.24 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H)、8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、9.20 (s, 1H)。

(0 5 2 3)

実施例 1 1 5

【化 1 7 4 】



30

【 0 5 2 4 】

5 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - シクロブチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリジン - 2 - カルボン酸メチル

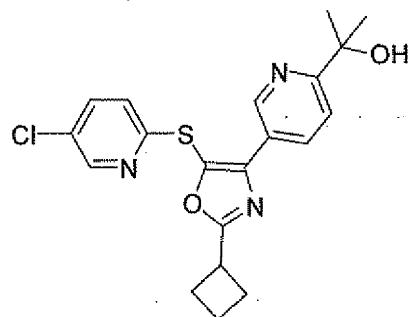
標的化合物は、中間体 4-5 を中間体 6-9 で置き換えた以外は、実施例 8-7 と同様に調製した。LC/MS: m/e 401.9 ($M + H$)⁺。

〔 0 5 2 5 〕

実施例 1 1 6 A および実施例 1 1 6 B

40

【化175】

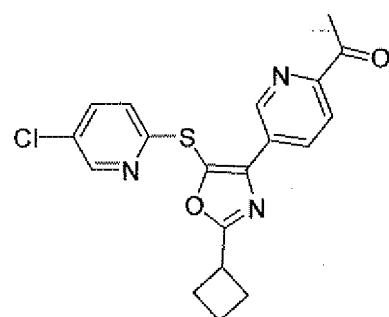


10

【0526】

2 - (5 - {5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - シクロブチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル} ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール

【化176】



20

【0527】

1 - (5 - {5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - シクロブチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル} ピリジン - 2 - イル) エタノン

室温にて、T H F (2 0 m l) 中の実施例 1 1 5 (2 6 4 m g 、 0 . 6 ミリモル) の溶液に M e M g B r (3 . 0 M / E t₂O、 2 . 1 9 m L 、 6 . 6 ミリモル) を加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。T L C 分析によって判断して反応の完了に際して、反応を飽和 N H₄C l 溶液の添加によってクエンチし、 E t O A c で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、 M g S O₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲル上で精製して、副産物としてのメチルケトンと共に表記化合物 (2 0 1 m g) を得た。

30

【0528】

1 1 6 A については : L C / M S : m / e 4 0 1 . 9 (M + H) ⁺ 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l₃) : 1 . 5 7 (s , 6 H) 、 2 . 1 2 (m , 2 H) 、 2 . 5 1 (m , 4 H) 、 3 . 7 6 (m , 1 H) 、 4 . 8 8 (s , 1 H) 、 6 . 9 7 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 4 3 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 5 6 (d d , J = 3 . 0 , 8 . 5 H z , 1 H) 、 8 . 3 4 (d d , J = 2 . 5 , 8 . 5 H z , 1 H) 、 8 . 4 2 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) 、 9 . 1 6 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) 。

40

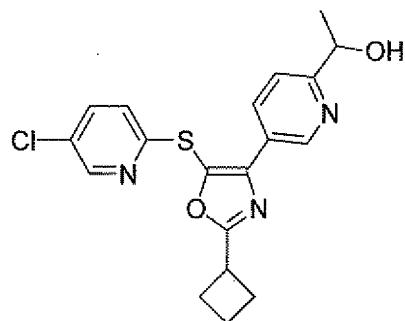
【0529】

1 1 6 B については : m / e 3 8 5 . 9 (M + H) ⁺ 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l₃) : 2 . 1 0 (m , 2 H) 、 2 . 5 1 (m , 4 H) 、 2 . 7 4 (s , 3 H) 、 3 . 7 7 (m , 1 H) 、 4 . 9 0 (s , 1 H) 、 7 . 0 2 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 5 6 (t , J = 7 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 1 0 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) 、 8 . 4 1 (s , 1 H) 、 8 . 5 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) 、 9 . 3 2 (s , 1 H) 。

【0530】

実施例 1 1 7

【化177】



10

【0531】

(R) - 1 - (5 - {5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - シクロブチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル} ピリジン - 2 - イル) エタノールおよび
(S) - 1 - (5 - {5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - シクロブチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル} ピリジン - 2 - イル) エタノール

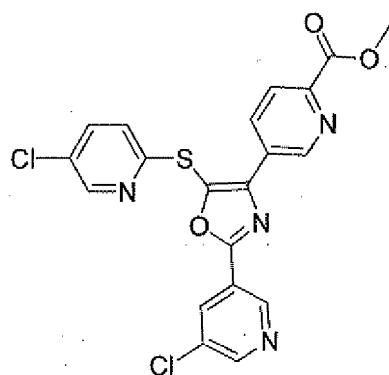
標的化合物は、実施例88を実施例116Bで置き換えた以外は、実施例89と同様に調製した。LC/MS: m/e 387.9 ($M + H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 3H)、2.08 (m, 2H)、2.50 (m, 4H)、3.75 (m, 1H)、4.13 (br, 1H)、4.93 (m, 1H)、6.95 (d, J = 9 Hz, 1H)、7.33 (d, J = 8 Hz, 1H)、7.54 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H)、8.33 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1Hz)、8.40 (d, J = 2 Hz, 1H)、8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H)。

20

【0532】

実施例118

【化178】



30

【0533】

5 - {2 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル} ピリジン - 2 - カルボン酸メチル

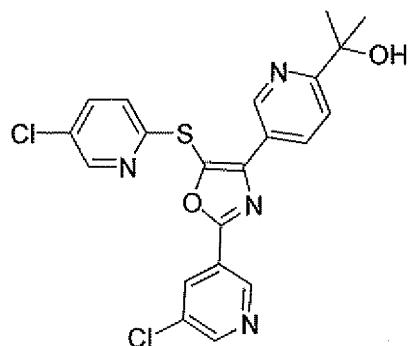
40

標的化合物は、中間体29を中間体72で置き換えた以外は、実施例78と同様に調製した。LC/MS: m/e 458.8 ($M + H$)⁺。

【0534】

実施例119

【化179】



10

【0535】

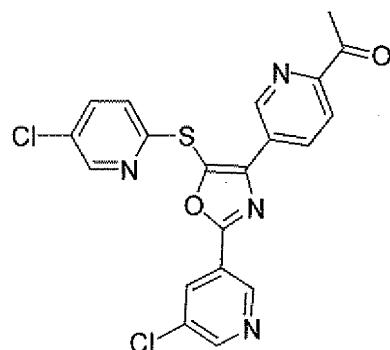
2 - (5 - { 2 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール

表記化合物は、実施例 118 で出発して実施例 80 と同様に調製した。LC/MS : m/e 458.8 ($M + H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.60 (s, 6 H)、4.81 (s, 1 H)、7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1 H)、7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.60 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1 H)、8.44 (m, 3 H)、8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1 H)、9.27 (dd, J = 2.0, 6.5 Hz, 2 H)。

【0536】

実施例 120

【化180】



30

【0537】

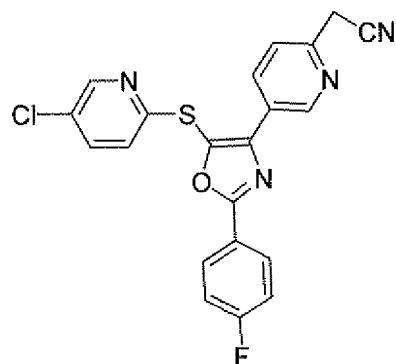
1 - (5 - { 2 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリジン - 2 - イル) エタノン

標的化合物は実施例 118 で出発して実施例 116B と同様に調製した。LC/MS : m/e 442.8 ($M + H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 2.77 (s, 3 H)、7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1 H)、8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1 H)、8.39 (s, 1 H)、8.44 (s, 1 H)、8.58 (d, J = 7.5 Hz, 1 H)、8.75 (s, 1 H)、9.28 (s, 1 H)、9.45 (s, 1 H)。

【0538】

実施例 121

【化181】



10

【0539】

(5 - {5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル} ピリジン - 2 - イル) アセトニトリル

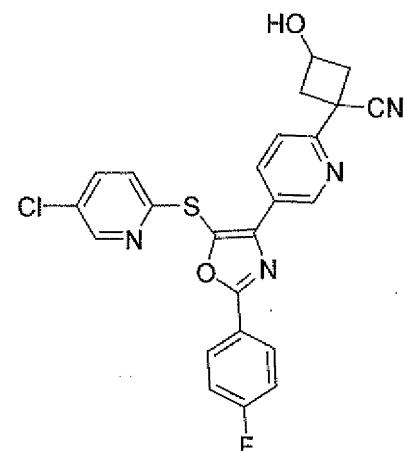
標的化合物は、中間体29を中間体74で置き換えた以外は、実施例78と同様に調製した。LC/MS: m/e 422.8 ($M + H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 4.00 (s, 3H)、7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.23 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.57 (d, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H)、8.19 (m, 2H)、8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、8.49 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H)、9.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H)。

20

【0540】

実施例122

【化182】



30

【0541】

1 - (5 - {5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル} ピリジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボニトリル

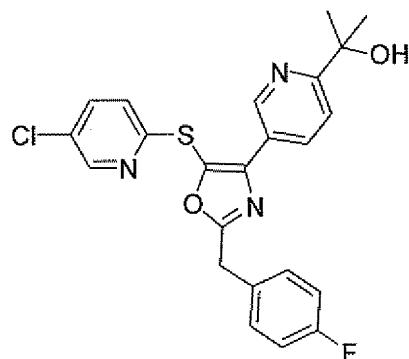
40

標的化合物は、中間体29を中間体76で置き換えた以外は、実施例78と同様に調製した。LC/MS: m/e 478.9 ($M + H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, Acetone-d₆): 1.68 (m, 1H)、2.01 (m, 1H)、2.33 (m, 1H)、3.73 (m, 1H)、4.03 (m, 1H)、7.40 (m, 3H)、7.80 (m, 2H)、8.24 (m, 2H)、8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、8.52 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H)、9.18 (s, 1H)。

【0542】

実施例123

【化183】



10

【0543】

2 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール

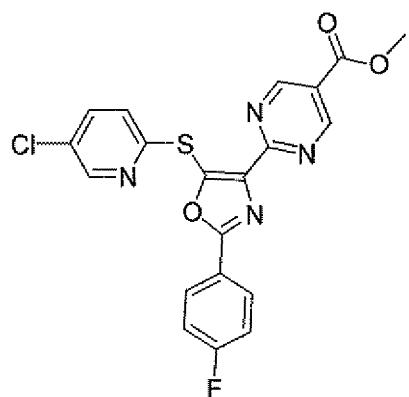
標的化合物は、中間体 29 を中間体 78 で置き換えた以外は、実施例 78 と同様に調製した。LC / MS : m / e 456.0 (M + H)⁺。¹H NMR (500 MHz, アセトニ d₆) : 1.51 (m, 1H)、4.31 (s, 2H)、4.59 (s, 1H)、7.15 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.47 (m, 2H)、7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.79 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H)、8.33 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H)、8.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、9.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

20

【0544】

実施例 124

【化184】



30

【0545】

2 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } ピリジン - 5 - カルボン酸メチル

標的化合物は、中間体 29 を中間体 80 で置き換えた以外は、実施例 78 と同様に調製した。LC / MS : m / e 442.9 (M + H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 4.02 (s, 3H)、7.20 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、7.27 (m, 1H)、7.60 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H)、8.19 (m, 2H)、8.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、9.39 (s, 2H)。

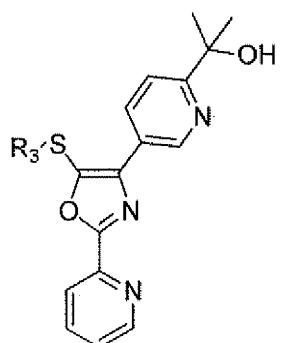
40

【0546】

表10中の実施例は、実施例 50、工程 F に記載された手法に従って調製した。

【表 1 2】

表 1 0



10

実施例	R ₃	LCMS: 実測値 m/e (M+H)
125		409.2
126		442.1
127		442.1
128		421.2
129		426.1
130		426.1
131		426.1
132		420.2

20

30

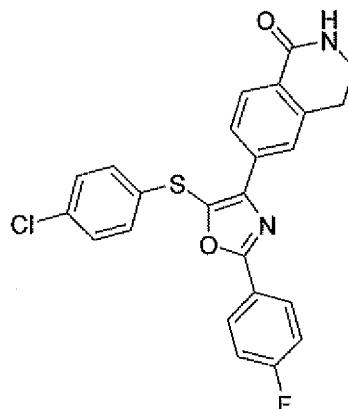
40

【0 5 4 7】

実施例 1 3 3

50

【化185】



10

【0548】

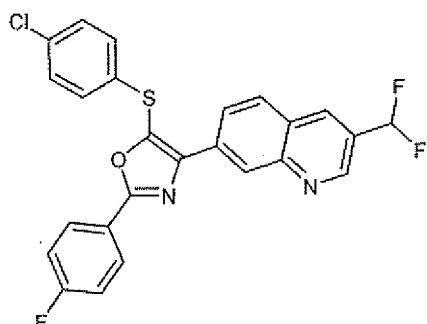
6 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン
表記化合物は中間体 8 2 で出発して実施例 1 2 と同様に調製した。LC / MS : m / e 451 . 2 (M + H) ⁺。

【0549】

実施例 134

20

【化186】



30

【0550】

7 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } - 3 - (ジフルオロメチル) キノリン

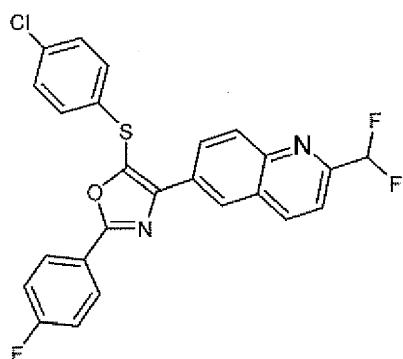
中間体 8 6 を NMP (1 mL) 中の 4 - クロロチオフェノール (23 mg, 0 . 157 ミリモル) に溶解させ、NaH (6 . 3 mg, 0 . 157 ミリモル) の 60 % 油分散液を加えた。激しいガスの発生があり、反応混合物は色が暗い紫色になった。室温で 20 分間攪拌し、次いで、シールされたバイアル中で、NMP (1 mL) 中の中間体 (36 mg, 0 . 071 ミリモル) の溶液、および前記で調製したチオレート溶液および CuI (13 . 6 mg, 0 . 071 ミリモル) を合わせ、N₂ で脱気し、テフロン (登録商標) ストッパーでシールし、120 ℃ まで加熱した。7 時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、一晩攪拌した。飽和 NaHCO₃ (9 mL) および濃 NH₃ (1 mL) で希釈し、EtOAc (3 ×) で抽出した。抽出物をブライン (1 ×) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、室温にて高真空下で乾燥した。コハク色油を分取用 TLC (SiO₂, 20 × 20 cm, 1000 ミクロン、3 プレート；ヘキサン - EtOAc, 3 : 1) によって精製して、表記化合物 (26 mg) を得た。LC / MS : m / e 482 . 9 (M + H) ⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6 . 94 (t , J = 55 . 85 Hz , 1 H) 、 7 . 24 (t , J = 8 . 55 Hz , 2 H) 、 7 . 3 (m , 4 H) 、 8 . 01 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) 、 8 . 22 (m , 2 H) 、 8 . 36 (s , 1 H) 、 8 . 52 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) 、 9 . 06 (s , 1 H) 、 9 . 1 (s , 1 H) 。

40

【0551】

50

実施例 135
【化187】



10

【0552】

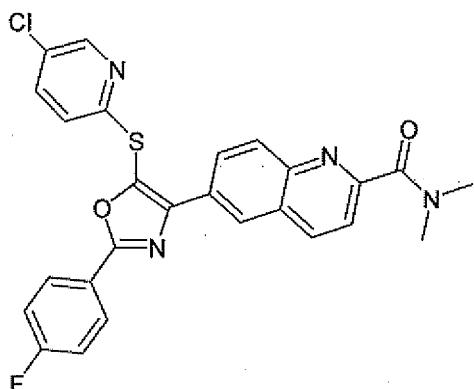
6 - { 5 - [(4 - クロロフェニル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } - 2 - (ジフルオロメチル) キノリン

標的化合物は、中間体 90 で出発して実施例 12 と同様に調製した。LC / MS : m / e 483.1 ($M + H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, アセトン-*d*6) 6.84 (t, J = 55.35, 1H)、7.25 (t, J = 8.6 Hz, 2H)、7.3 (m, 4H)、7.8 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、8.22 (m, 3H)、8.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、8.69 (dd, J = 1.8, 8.9 Hz, 1H)、8.72 (s, 1H)。

【0553】

実施例 136

【化188】



30

【0554】

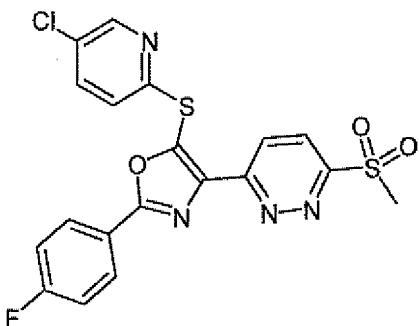
6 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル } - N , N - デミチルキノリン - 2 - カルボキサミド

標的化合物は、中間体 93 で出発して実施例 12 と同様に調製した。LC / MS : m / e 505.1 ($M + H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 3.21 (s, 3H)、3.24 (s, 3H)、7.085 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、7.25 (t, J = 8.2 Hz, 2H)、7.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.24 (m, 2H)、8.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、8.45 (s, 1H)、8.6 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、8.69 (s, 1H)。

【0555】

実施例 137

【化189】



10

【0556】

3-[{5-[2-(4-chlorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)isoxazol-4-yl]methyl}thio]-2-(4-methylsulfonylpyridin-2-yl)propanoic acid

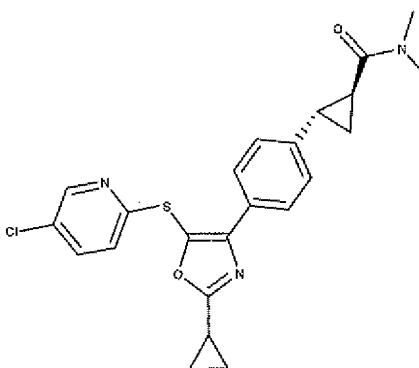
標的化合物は、中間体97で出発して実施例12と同様に調製した。LC/MS: m/z 462.8 ($M + H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.50 (s, 3H)、7.23 (m, 2H)、7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、7.63 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 1H)、8.15 (m, 2H)、8.3 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.58 (t, J = 8.7 Hz, 1H)。

【0557】

実施例138

20

【化190】



30

【0558】

(1S,2S)-2-[4-{5-[2-(4-chlorophenyl)-3-(4-((R,S)-2,2-dimethylcyclopropylmethyl)isoxazol-4-yl)phenoxy]methyl}thio]-N,N-dimethylcyclopropanecarboxylic acid

工程A。ジオキサン(4.3 mL)中の中間体24(478 mg、1.858ミリモル)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂アダクト(68 mg、0.093ミリモル)、dppf(51 mg、0.093ミリモル)、KOAc(オープン乾燥)(547 mg、5.57ミリモル)、ビス(ピナコラト)二ホウ素(613 mg、2.415ミリモル)の溶液を窒素の雰囲気下に置き、マイクロ波照射を介して150 °Cで20分間加熱した。この混合物に中間体98(500 mg、1.858ミリモル)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(130 mg、0.186ミリモル)、炭酸ナトリウム(1 mLの1 M水溶液)を加えた。混合物をマイクロ波照射を介して150 °Cで45分間加熱した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機物を乾燥し(MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカカラム(ヘキサン中の0ないし30% EtOAc)に付して、(1S,2S)-2-[4-(2-シクロプロピル-1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸エチル(239 mg、43%)を得た。LC/MS: m/z 298.1 ($M + H$)⁺。

40

【0559】

50

工程B。CH₂Cl₂(4.5mL)中の先の工程からの生成物(400mg、1.345ミリモル)およびNBS(311mg、1.749ミリモル)の溶液を室温で5時間攪拌した。反応の完了に際して、溶液を飽和NaS₂O₃水溶液で希釈した。有機層を取り出し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、(1S,2S)-2-[4-(5-ブロモ-2-シクロプロピル-1,3-オキサゾール-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸エチル(335mg、66%)を得た。LC/MS: m/z 376.2(M+H)⁺。

【0560】

工程C。2mLのNMPに溶解させた5-クロロピリジン-2-チオール(201mg、1.382ミリモル)の溶液をNaH(55mg、1.382ミリモル)で処理した。
得られた溶液を室温で30分間攪拌し、その後、先の工程からの生成物(260mg、0.691ミリモル)およびCuI(132mg、0.691ミリモル)を加えた。得られた暗色溶液を16時間で120まで加熱した。その時点の後、溶液を9:1 NH₄C₁:NH₄OHおよびEtOAcの迅速に攪拌した溶液に注いだ。有機層の清澄化に際して、有機層を取り出し、続いて、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油を得た。該油をシリカゲル上で精製して、(1S,2S)-2-(4-{5-[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-2-シクロプロピル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェニル)シクロプロパンカルボン酸エチルを得た。LC/MS: m/z 441.1(M+H)⁺。

【0561】

工程D。先の工程からの生成物(140mg、0.318ミリモル)を1mLのアセトニトリルに溶解させ、これに1mLの水を加え、続いて、過剰のKOHペレットを加えた。反応を80で3時間攪拌した。それを室温まで冷却した後、反応混合物のpHを濃HClで6に調整した。EtOAcを加え、混合物を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮乾固して、(1S,2S)-2-(4-{5-[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-2-シクロプロピル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェニル)シクロプロパンカルボン酸が得られ、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。LC/MS: m/z 413.1(M+H)⁺。

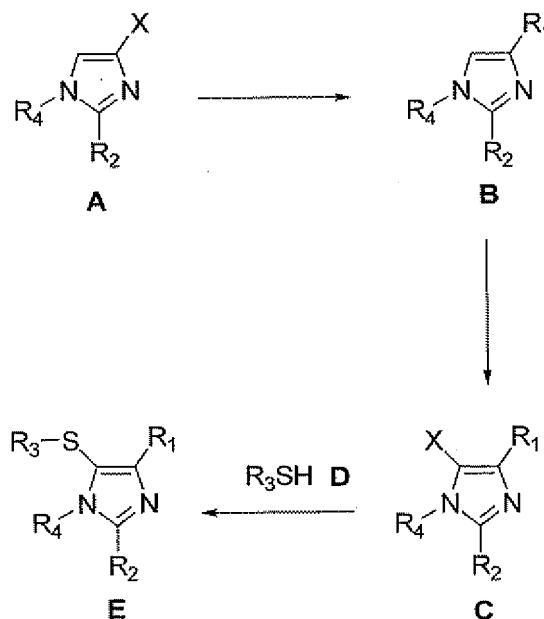
【0562】

工程E。先の工程からの生成物(30mg、0.073ミリモル)、HOBT(28mg、0.182ミリモル)、およびEDC(35mg、0.182ミリモル)を1mLのDMFに溶解させ、それに、Hunigの塩基(0.075mL、0.436ミリモル)およびジメチルアミン(2M THF溶液、0.363mL、0.727ミリモル)を加えた。反応を75で45分間加熱した。室温に冷却すると、反応をEtOAcで希釈し、反応混合物を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮乾固した。表記化合物は熱メタノールに溶解させ、次いで、-20までゆっくりと冷却することによって結晶化させた。LC/MS: m/z 440.1(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz, CD₃OD): 8.39(s, 1H)、7.84(d, 2H)、7.71(d, 1H)、7.20(d, 2H)、7.06(d, 1H)、3.16(s, 3H)、2.97(s, 3H)、4.22(m, 1H)、2.4-2.2(br, 2H)、1.6-1.1(br, 2H)。

【0563】

一般的スキームB
スキーム1B

【化191】



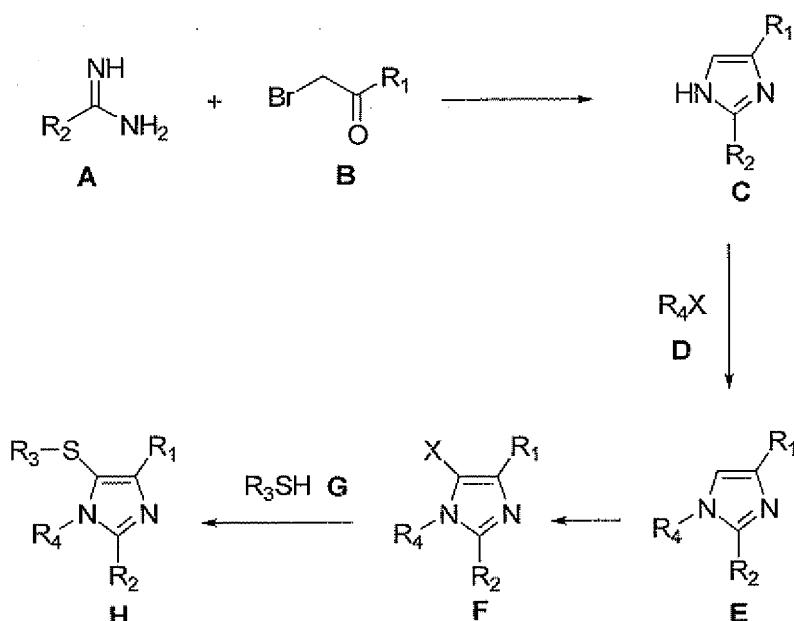
【0564】

スキーム1Bにおいて、 $X = B$ オ I である適切に置換された商業的に入手可能なイミダゾールAを、パラジウム媒介交差カップリング条件下で、 R_1 を含有するカップリングパートナーと反応させてBを得る。NISまたはNCSを用いる標準的なハロゲン化反応を介して、BをCに変換する。最後に、銅またはパラジウムによって触媒されたCおよびチオールDの間の硫化物形成により、最終生成物Eを得る。

【0565】

スキーム2B

【化192】



【0566】

スキーム2Bは、適切に置換されたイミダゾールが商業的に入手可能でない例の合成を示す。この場合、アミジンAおよび-ブロモケトンBを、 NaHCO_3 の存在下で、THF / 水中で還流させて、イミダゾールCが得られ、これを R_4X でアルキル化して、Eを得る。一旦置換されたイミダゾールEに到達すれば、残りの工程はスキーム1に記載されたのと同一である。

10

20

30

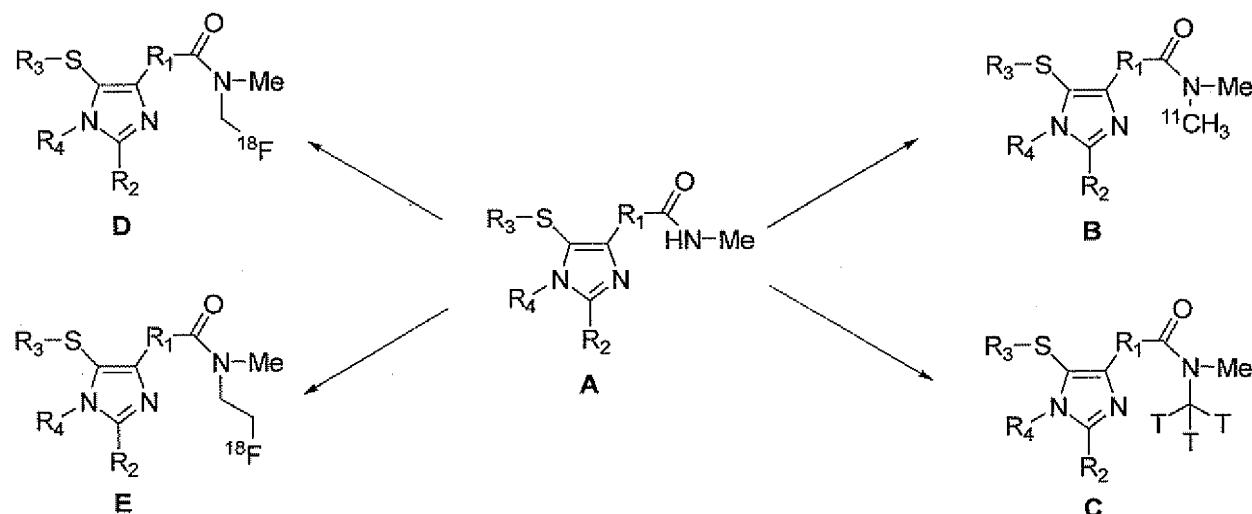
40

50

【0567】

スキーム3B

【化193】



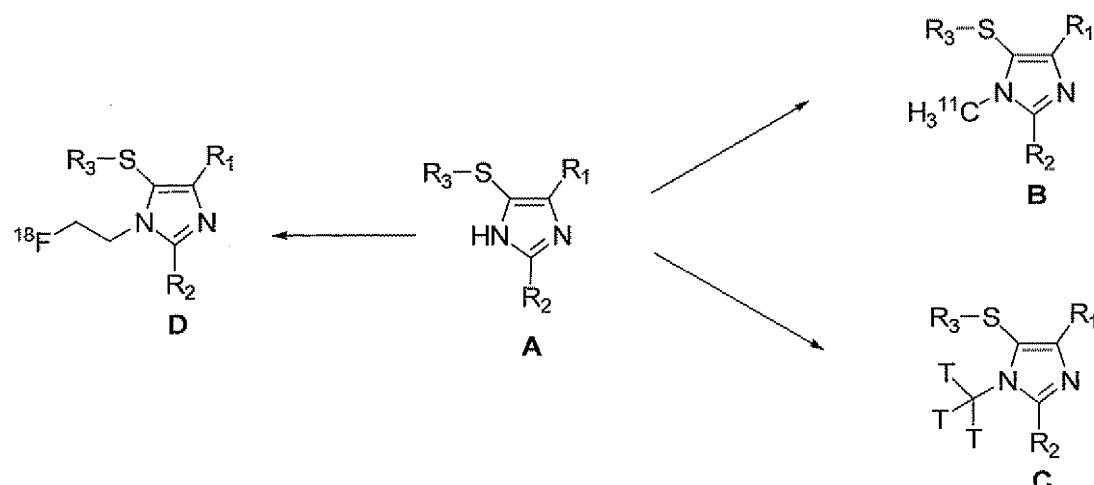
【0568】

スキーム3Bにおいては、Aにおける第二級アミンを、NaHのような塩基の存在下で、ヨウ化 [^{11}C] - メチル、ヨウ化 [^3H] - メチル、臭化 [^{18}F] - フルオロメチル、または臭化 [^{18}F] - フルオロエチルのような、適当な放射性ヌクレオイド (nucleide) 含有試薬でアルキル化して、各々、第三級アミドB、C、DまたはEを得る。

【0569】

スキーム4B

【化194】



【0570】

同様に、スキーム4Bにおいては、 Cs_2CO_3 または K_2CO_3 のような塩基の存在下で、イミダゾールAを、ヨウ化 [^{11}C] - メチル、ヨウ化 [^3H] - メチル、または臭化 [^{18}F] - フルオロエチルのような適当な放射性ヌクレオイド (nucleide) 含有試薬でアルキル化して、各々、N - 置換イミダゾールB、CまたはDを得る。

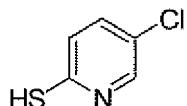
【0571】

中間体1B

5 - クロロピリジン - 2 - チオール

40

【化195】



【0572】

2,5-ジクロロピリジン(5.0 g)およびチオ尿素(2.57 g)を50.0 mLのEtOHに懸濁させ、混合物を95°で加熱した。22時間後、反応溶液を冷却し、5.0 mLの水中の2.84 gのKOHの溶液をゆっくりと加えた。溶液を95°で2時間加熱し、冷却し、酢酸で酸性とした100 mLの0.5 N NaOHに注いだ。生成物をジクロロメタンで抽出し、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過した。有機層を濃縮して、2.3 gの表記化合物を得た。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD): δ 7.78(s, 1H), 7.44(d, 1H), 7.39(d, 1H), 4.39(s, 1H)。LCMS: m/z 146.0(M+H)⁺。

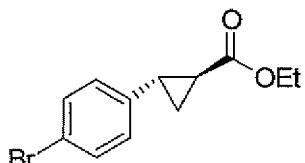
10

【0573】

中間体2B

(1S,2S)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボン酸エチル

【化196】



20

【0574】

磁気スターラーを備えた1 Lの一頸丸底フラスコに265 mLのメチルtert-ブチルエーテルを加えた。フラスコを減圧し、窒素で3回フラッシュした。2,2'-イソブロピリデンビス[(4R)-4-tert-ブチル-2-オキサゾリジン](2.39 g、8.03ミリモル)、続いて、トリフルオロメタンスルホン酸銅(I)ベンゼン錯体(4.49 g、8.03ミリモル)を加えた。緑色懸濁液を室温で約2時間攪拌し、次いで、濾過した。機械的スターラー、熱電対、窒素バブラー、および滴下漏斗を備えた5 Lの四頸丸底フラスコに濾液を加えた。次いで、4-ブロモスチレン(150 g、0.803モル)をこの溶液に加え、反応を氷/水浴を介して0まで冷却した。ジアゾ酢酸エチル(167 mL、1.606モル)を1675 mLのMTBEに溶解させ、溶液を減圧し/窒素で3回フラッシュした。次いで、この溶液を滴下漏斗に加え、反応混合物に滴下した。わずかな発熱が観察された。ジアゾ酢酸エチルを週末にわたってゆっくりと加え、反応を室温までゆっくりと温めた。反応を大きなエクストラクターに注ぎ、4 LのMTBEで希釈した。有機物を2×1 Lの3%水性水酸化アンモニウムおよび2 Lのブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をヘプタンおよび少量のジクロロメタンに溶解させ、ヘプタンを予めパックしたISCO 1500 gカラムに注入した。カラムを、1カラム容量にわたって100%ヘプタン、6.5カラム容量にわたって0ないし20%酢酸エチル/ヘプタンで溶出させ、8カラム容量にわたって20%酢酸エチル/ヘプタンに保持した。生成物を含有する画分を収集し、濃縮して、191 g(収率88%)の表記化合物を得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 7.42(d, 2H), 7.01(d, 2H), 4.21(q, 2H), 2.49(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.62(m, 2H), 1.25(t, 3H)。

30

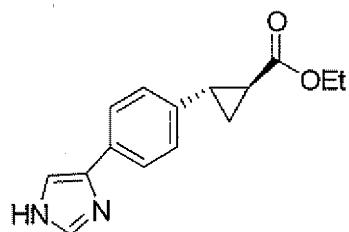
【0575】

中間体3B

(1S,2S)-2-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸エチル

40

【化197】



【0576】

工程1：ジエチルエーテル(4.58 mL、13.75ミリモル)中の3M EtMgBrを、100mLのTHF中の4-ヨード-1-トリチル-1H-イミダゾール(5g、11.46ミリモル)の溶液にゆっくりと加え、室温で攪拌した。30分後に、ZnCl₂(3.12g、23ミリモル)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。中間体2(3.08g、11.46ミリモル)、続いて、Pd(PPh₃)₄(662mg、0.573ミリモル)を加え、反応混合物を還流下で4時間加熱した。この時点において、LCMSは生成物への100%変換を示した(rt = 1.19分)。反応を室温まで冷却し、水性NH₄Cl(30mL)でクエンチした。無機塩を破碎し、これを濾過によって取り出した。水性層を分離し、有機物を水(30mL)およびブライン(30mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の10ないし80%EA)によって精製して、4.1g(収率71.8%)の(1S,2S)-2-[4-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸エチルを得た。LCMS: m/z 499 (M+H)⁺。

【0577】

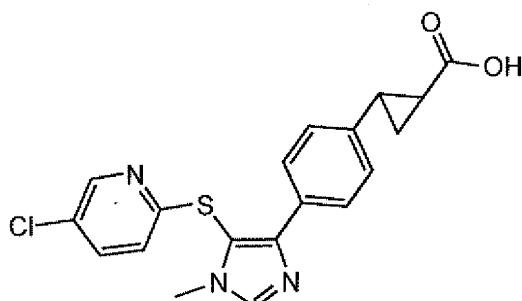
工程2：(1S,2S)-2-[4-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸エチル(工程1からの4.1g)を30mLのメタノールおよび30mLの1N HClに懸濁させた。反応混合物を還流下で2時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をエーテル(100mL)でトリチュレートした。液状有機層を捨てた。固体は所望の生成物HCl塩であった。固体に、100mLのEtOAcおよび13mLの1N NaOHを加えて、遊離塩基を放出させた。水性/有機混合物を分離漏斗中で振盪した。水性層を捨て、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、表記化合物(1.4g、66.4%)を得た。
1H NMR(500MHz, CD₃OD): 7.98(s, 1H)、7.58(d, 2H)、7.39(s, 1H)、7.17(d, 2H)、4.18(q, 2H)、2.43(m, 1H)、1.86(m, 1H)、1.57(m, 1H)、1.37(m, 1H)、1.24(t, 3H)。LCMS: m/z 257 (M+H)⁺。

【0578】

中間体4B

2-(4-{5-[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)シクロプロパンカルボン酸

【化198】



【0579】

10

20

30

40

50

工程 1 : 30 mL のホルムアミド中の 2 - プロモ - 1 - (4 - プロモフェニル) エタノン (8 g、28.8 ミリモル) の溶液を 140 °C で 24 時間攪拌した。反応を室温まで冷却し、EtOAc で希釈した。反応混合物を NaHCO₃、水 (3 回) 、およびブライントで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮して、3.1 g の粗製 4 - (4 - プロモフェニル) - 1 H - イミダゾールが得られ、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。

【 0580 】

工程 2 : 50 mL の THF 中の工程 1 生成物 (3.1 g、13.90 ミリモル) の溶液にヨードメタン (1.74 mL、27.8 ミリモル) および炭酸セシウム (5.43 g、16.68 ミリモル) を加えた。反応を室温で一晩攪拌した。EtOAc (150 mL) を反応に加え、混合物を水 (2 回) およびブライントで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固した。残渣をシリカカラム (ヘキサン中の 10ないし 80% EtOAc) によって精製して、2.8 g (収率 85%) の 4 - (4 - プロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾールを得た。LCMS : [M + 1]⁺ = 237。

10

【 0581 】

工程 3 : ジクロロメタン (30 mL) 中の 4 - (4 - プロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール (工程 2 生成物、2.8 g、9.45 ミリモル) の溶液に N - ヨードスクシンイミド (1.913 g、8.50 ミリモル) およびトリフルオロ酢酸の 6 滴を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を水性炭酸水素ナトリウムで中和し、有機物をジクロロメタンで抽出した。次いで、有機物を水性チオ硫酸ナトリウムで洗浄し、続いて、水で 3 回洗浄し、次いで、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を濃縮して、4 - (4 - プロモフェニル) - 5 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - イミダゾールが得られ、これをさらに精製することなく用いた。LCMS : [M + 1]⁺ = 363。

20

【 0582 】

工程 4 : 窒素の雰囲気下で、31.5 mL のイソプロパノール中の先の工程からの生成物 (3.4 g、9.45 ミリモル) 、炭酸カリウム (2.61 g、18.90 ミリモル) 、ヨウ化銅 (I) (0.18 g、0.945 ミリモル) 、および中間体 1 (2.064 g、14.17 ミリモル) の乾燥懸濁液にエチレングリコール (1.054 mL、18.90 ミリモル) を加えた。反応混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機物を乾燥し (MgSO₄) 、濃縮し、ヘキサン中の 20ないし 100% 酢酸エチルのグラジェントで溶出する 100 g のシリカゲル上で精製して、2 - { [4 - (4 - プロモフェニル) - 1 - メチル - 1 h - イミダゾール - 5 - イル] チオ } - 5 - クロロピリジン (1.9 g、5.0 ミリモル) を得た。LCMS : [M + 1]⁺ = 380。

30

【 0583 】

工程 5 : DMF (15 mL) 中の Pd₂(dba)₃ (0.481 g、0.525 ミリモル) 、テトラフルオロホウ酸トリ - tert - プチルホスホニウム (0.305 g、1.051 ミリモル) の溶液を室温で 10 分間攪拌した。次いで、先の工程からの生成物 (1 g、2.63 ミリモル) を加え、得られた混合物を室温でさらに 10 分間攪拌し、その後、N - シクロヘキシル - N - メチルシクロヘキサンミン (1.350 mL、6.30 ミリモル) 、アクリル酸メチル (2.3 mL、25.4 ミリモル) 、および DMF (50 mL) を加えた。室温で 15 分間攪拌した後、反応を 1 時間で 120 °C まで加熱した。室温まで冷却した後、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機物を乾燥し (MgSO₄) 、濃縮し、ヘキサン中の 50ないし 100% 酢酸エチルのグラジェントで溶出させる 40 g のシリカゲル上で精製して、3 - (4 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) アクリル酸メチル (0.9 g、2.3 ミリモル) を得た。LCMS : [M + 1]⁺ = 386。

40

【 0584 】

工程 6 : DMSO (40 mL) 中の水素化ナトリウム (鉛油中の 60%) (0.233 g、5.83 ミリモル) およびヨウ化トリメチルスルホキソニウム (1.540 g、7.00 ミリモル) の溶液を室温で 1 時間攪拌した。先の工程からの生成物 (0.9 g、2.

50

3ミリモル)を加え、得られた混合物を室温で30分間攪拌し、その後、30分間で50まで加熱した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機物を乾燥し($MgSO_4$)、濃縮して、2-[4-{5-[5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル]シクロプロパンカルボン酸メチル(0.5g、1.250ミリモル)を得た。LCMS: [M+1]⁺ = 400。

【0585】

工程7: エタノール(22mL)および水(8mL)中の先の工程からの生成物(0.5g、1.250ミリモル)の溶液に過剰な水酸化カリウムを加えた。得られた混合物を1時間加熱還流し、冷却し、水性塩化アンモニウムで中和し、酢酸エチルで数回抽出して、表記化合物が粗製残渣として得られ、これはさらに精製することなく次の工程で用いることができた。別法として、残渣は逆相HPLCによって精製することができた。生成物を含有する画分を収集し、酢酸エチルで希釈し、水性炭酸水素ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、濃縮して、表記化合物を得た。^{1H}NMR(500MHz)、[$(CD_3)_2CO$]: 8.43(s, 1H)、8.00(s, 2H)、7.96(d, 2H)、7.73(d, 1H)、7.18(d, 2H)、6.95(d, 1H)、3.71(s, 3H)、2.44(m, 1H)、1.89(m, 1H)、1.50(m, 1H)、0.96(m, 1H)。LCMS: [M+1]⁺ = 385。

10

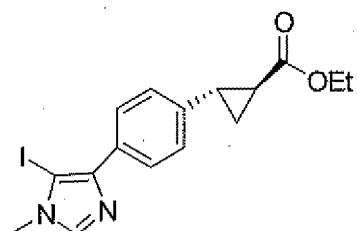
【0586】

中間体5B

20

(1S, 2S)-2-[4-(5-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸エチル

【化199】



30

【0587】

工程1: ジエチルエーテル(6.27mL、18.81ミリモル)中の3M $EtMgBr$ を、100mLのTHF中の4-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール(3.26g、15.67ミリモル)の溶液にゆっくりと加え、室温で攪拌した。30分後に、ZnCl₂(4.27g、31.3ミリモル)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。中間体2(4.22g、15.67ミリモル)を加え、続いて、Pd(PPh₃)₄(906mg、0.784ミリモル)を加え、反応混合物を還流下で4時間加熱した。この時点において、LCMSは生成物への100%変換を示した(rt = 0.95分)。反応を室温まで冷却し、水性NH₄Cl(30mL)でクエンチした。無機塩は破碎され、これを濾過によって取り出した。水性層を分離し、有機物を水(30mL)およびブライン(30mL)で洗浄した。有機層を乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、真空中で蒸発させた。残渣をDCM(200mL)に再度溶解させ、有機層を水(2×)およびブラインで洗浄して(いくつかのBr-含有無機種を除いた)。DCM層を乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、真空中で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の60ないし90% EtOAc)によって精製して、2.9g(収率68%)の(1S, 2S)-2-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸エチルを得た。LCMS: m/z 271(M+H)⁺。

40

【0588】

工程2: ジクロロメタン(104mL)中の(1S, 2S)-2-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸エチル(工程1

50

の生成物、2.8 g、10.36ミリモル)の溶液にN-ヨードスクシンイミド(2.1 g、9.33ミリモル)を加えた。反応混合物を室温にて16時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、水性チオ硫酸ナトリウムで洗浄し、続いて、水で3回洗浄し、次いで、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を濃縮して、表記化合物がオレンジ色油として得られ、これはさらに精製することなく次の工程で用いることができた。LCMS: [M+1]⁺ = 396。

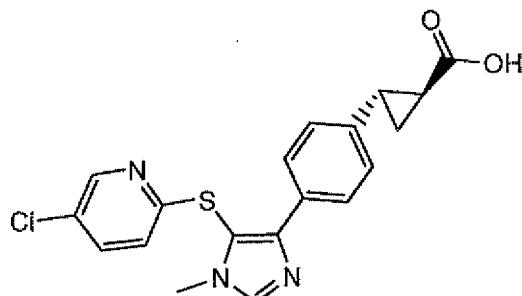
【0589】

中間体6B

(1S,2S)-2-(4-{5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)シクロプロパンカルボン酸

10

【化200】



【0590】

表記化合物は、中間体5で出発し、かつ中間体4について記載したのと同一の手法(工程4および7)に従って調製した。¹H NMR(500 MHz)、[(CD₃)₂CO]: 8.43(s, 1H)、8.00(s, 2H)、7.96(d, 2H)、7.73(d, 1H)、7.18(d, 2H)、6.95(d, 1H)、3.71(s, 3H)、2.44(m, 1H)、1.89(m, 1H)、1.50(m, 1H)、0.96(m, 1H)。LCMS: [M+1]⁺ = 386。

20

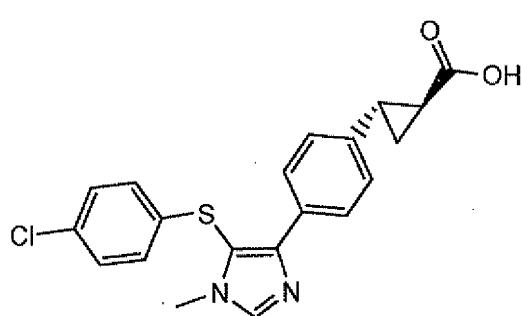
【0591】

中間体7B

(1S,2S)-2-(4-{5-[[(4-クロロフェニル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)シクロプロパンカルボン酸

30

【化201】



40

【0592】

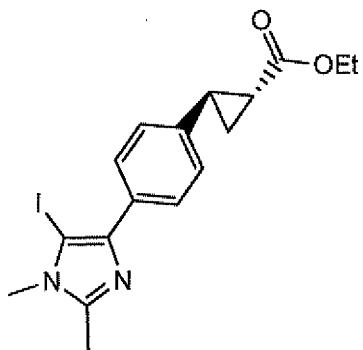
表記化合物は、4-クロロチオフェノールおよび中間体5Bで出発し、かつ中間体4について記載されたのと同一の手法(工程4および7)に従って調製した。LCMS: [M+1]⁺ = 385。

【0593】

中間体8B

(1R,2R)-2-[4-(5-ヨード-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキシレート

【化202】



10

【0594】

工程1：ジオキサン（17mL）中の2g（7.43ミリモル）の（1R, 2R）-2-（4-ブロモフェニル）シクロプロパンカルボン酸エチル（2, 2'-イソプロピリデンビス[（4S）-4-tert-ブチル-2-オキサゾリジン]を用いる以外は同一の方法で製造した中間体2のエナンチオマー）、PdCl₂(dpbf)-CH₂Cl₂アダクト（0.303g、0.372ミリモル）、dpbf（0.206g、0.372ミリモル）、炭酸カリウム（オープン乾燥）（2.188g、22.29ミリモル）、ビス（ピナコラト）二ホウ素（2.453g、9.66ミリモル）の溶液を窒素の雰囲気下に置き、マイクロ波照射を介して150℃で20分間加熱した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機物を乾燥し（MgSO₄）、濃縮し、ヘキサン中の0ないし20%酢酸エチルのグラジェントを溶出させる50gのシリカゲル上で精製して、（1R, 2R）-2-[4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル]シクロプロパンカルボン酸エチル（2.4g、7.59ミリモル）を得た。1H NMR（500MHz）、[（CD₃）₂CO]：7.67(d, 2H)、7.20(d, 2H)、4.15(m, 1H)、2.06(m, 1H)、1.33(s, 12H)、1.24(m, 2H)。

20

【0595】

工程2：先の工程からの生成物（0.5g、1.581ミリモル）、4-ブロモ-1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール（0.692g、3.95ミリモル）、およびテトラキス（0.365g、0.316ミリモル）の溶液に炭酸ナトリウム（3.2mLの2M水溶液）を加えた。混合物をマイクロ波照射を介して150℃にて45分間加熱した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機物を乾燥し（MgSO₄）、濃縮して、（1R, 2R）-2-[4-（1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル）フェニル]シクロプロパンカルボン酸エチルが得られ、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。LCMS：[M+1]⁺ = 284。

30

【0596】

工程3：ジクロロメタン（5mL）中の先の工程からの生成物（0.45g、1.583ミリモル）の溶液に、N-ヨードスクシンイミド（0.427g、1.90ミリモル）および3滴のトリフルオロ酢酸を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水性炭酸水素ナトリウムで中和し、有機物をジクロロメタンで抽出した。次いで、有機物を水性チオ硫酸ナトリウムで洗浄し、続いて、水で3回洗浄し、次いで乾燥した（MgSO₄）。溶媒を濃縮して、表記化合物が得られ、これをさらに精製することなく用いた。LCMS：[M+1]⁺ = 410。

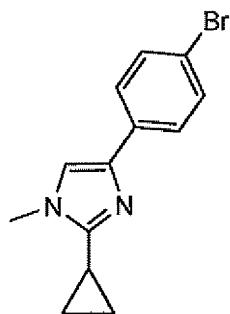
40

【0597】

中間体9B

4-（4-ブロモフェニル）-2-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール

【化203】



10

【0598】

工程1：シクロプロピルアミドHCl塩（5.99g、50ミリモル）、NaHCO₃（10g、119ミリモル）、THF（40mL）および水（10mL）を含有する三頸フラスコに、還流下で、滴下漏斗を用い、30mLのTHF中の2-ブロモ-1-(4-ブロモフェニル)エタノン（15.2g、55ミリモル）の溶液を加えた。滴下が完了した後、反応混合物を還流下で一晩加熱した。THFをストリップし、EtOAcを加えた。混合物を水およびブライൻで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮して、油を得た。粗生成物を、EtOAc/DCM/ヘキサンの1:1:1混合物で溶出するシリカカラムによって精製して、2.43g（収率18%）の4-(4-ブロモフェニル)-2-シクロプロピル-1H-イミダゾールを得た。LCMS: [M+1]⁺ = 263。

20

【0599】

工程2：THF（30mL）中の4-(4-ブロモフェニル)-2-シクロプロピル-1H-イミダゾール（2.43g、9.23ミリモル）および炭酸セシウム（6.02g、18.47ミリモル）の溶液にヨードメタン（1.27mL、20.31ミリモル）を加えた。反応を室温で19時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機物を乾燥し（MgSO₄）、濃縮して、表記化合物が得られ、これをさらに精製することなく用いた。LCMS: [M+1]⁺ = 277。

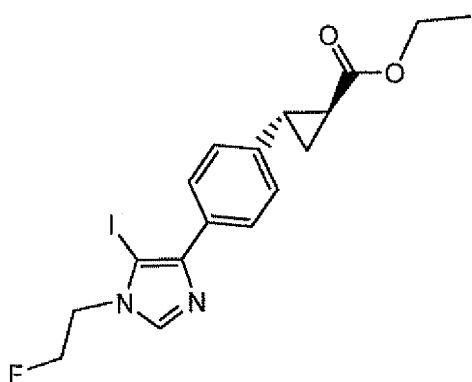
【0600】

中間体10B

(1S,2S)-2-{4-[1-(2-フルオロエチル)-5-ヨード-1H-イミダゾール-4-イル]フェニル}シクロプロパンカルボン酸エチル

30

【化204】



40

【0601】

工程1：4mLのDMF中の中間体3（0.5g、1.95ミリモル）の溶液に、1-フルオロ-2-ヨードエタン（0.34g、1.95ミリモル）および炭酸セシウム（0.7g、2.15ミリモル）を加えた。反応を90℃で3時間攪拌した。EtOAc（50mL）を反応に加え、混合物を水（2回）およびブライൻで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮乾固した。残渣をシリカカラム（ヘキサン中の10ないし80% EtOAc）によって精製して、0.45g（収率76%）の(1S,2S)-2-{4-[1-(2-フルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-イル]フェニル}シクロプロパンカルボン酸エチル

50

ン酸エチルを得た。LCMS : [M + 1]⁺ = 303。

【0602】

工程2：ジクロロメタン(5mL)中の(1S,2S)-2-{4-[1-(2-フルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-イル]フェニル}シクロプロパンカルボン酸エチル(450mg、1.488ミリモル)の溶液に、N-ヨードスクシンイミド(352mg、1.563ミリモル)および3滴のトリフルオロ酢酸を加えた。反応を室温で3時間攪拌した。混合物を水性炭酸水素ナトリウムで中和し、有機物をジクロロメタンで抽出した。次いで、有機物を水性チオ硫酸ナトリウムで洗浄し、続いて、水で3回洗浄した。有機物を乾燥し(MgSO₄)、濃縮し、ヘキサン中の35ないし100%酢酸エチルのグラジェントを溶出する20gのシリカゲル上で精製して、表記化合物を茶色油(110mg、0.257ミリモル)として得た。LCMS : [M + 1]⁺ = 429。

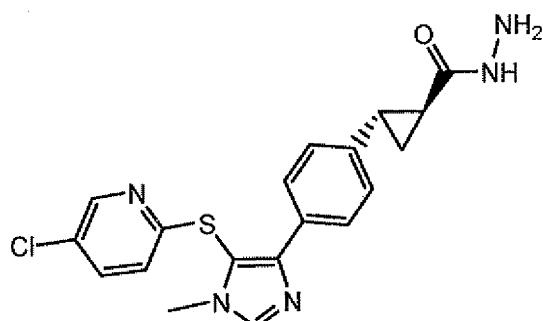
10

【0603】

中間体11B

(1S,2S)-2-(4-{5-[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)シクロプロパンカルボヒドラジド

【化205】



20

【0604】

工程1：中間体5で出発し、かつ中間体4について記載されたのと同一の手法(工程4)に従い、(1S,2S)-2-(4-{5-[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)シクロプロパンカルボン酸エチル中間体を調製した。LCMS : [M + 1]⁺ = 414。

30

【0605】

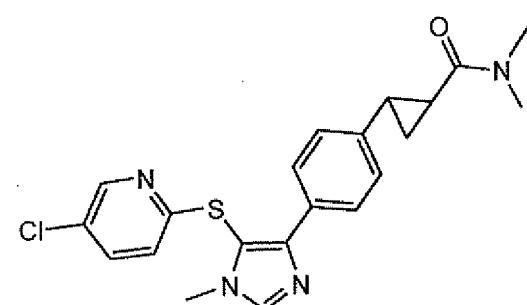
工程2：先の工程からの生成物(0.5g、1.208ミリモル)をエタノール(3mL)およびヒドラジン水和物(2mL)に懸濁させ、還流下で6時間加熱した。揮発物を真空中で蒸発させ、表記化合物を得た。LCMS : [M + 1]⁺ = 400。

【0606】

実施例1B

2-(4-{5-[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-N,N-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド

【化206】



40

【0607】

DMF(1mL)の中の中間体4(50mg、0.130ミリモル)、1-ヒドロキシリル

50

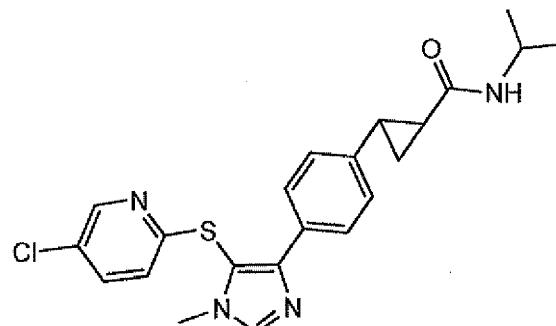
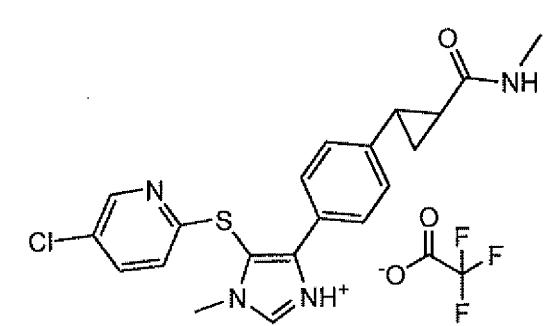
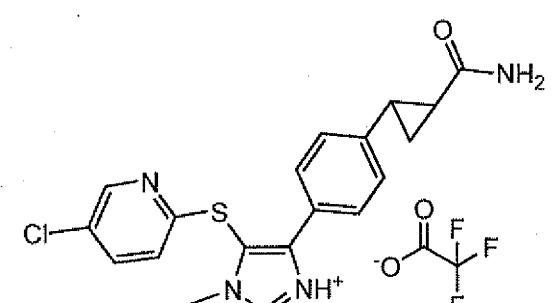
ベンゾトリアゾール水和物 (24 mg、0.155ミリモル)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (20 mg、0.155ミリモル)、およびジメチルアミン塩酸塩 (63 mg、0.777ミリモル) の溶液にHunigの塩基 (0.226 mL、1.296ミリモル) を加えた。得られた混合物を30分間で80まで加熱し、混合物を逆相HPLCに付した。生成物を含有する画分を収集し、濃縮した。もしトリフルオロ酢酸塩が望まれるならば、溶媒は凍結乾燥器を介して除去することができた。もし遊離塩基が望まれれば、残渣を酢酸エチルで希釈し、水性炭酸水素ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、表記化合物を得た。¹⁰ 1H NMR (500 MHz)、[(CD₃)₂CO] : 8.43 (s, 1 H)、7.99 (s, 1 H)、7.92 (d, 2 H)、7.71 (d, 1 H)、7.15 (d, 2 H)、6.93 (d, 1 H)、3.71 (s, 6 H)、3.15 (s, 3 H)、2.32 (m, 1 H)、2.21 (m, 1 H)、1.46 (m, 1 H)、1.21 (m, 1 H)。LCMS : [M + 1]⁺ = 413。ヒトFAAH溶解物アッセイ : IC₅₀ = 1.4 nM。

【0608】

表1中の実施例は、出発物質として適当なアミンおよび中間体4を用いて実施例1に記載された手法に従って調製した。

【表 1 3】

表 1

実施例	化合物の構造	LCMS rt (分)	M+1	hFAAH 溶解物	IC ₅₀ (nM)	
2B		1.04	427	6.3		10
3B		0.99	399	1.4		20
4B		2.18*	385	2.6		30

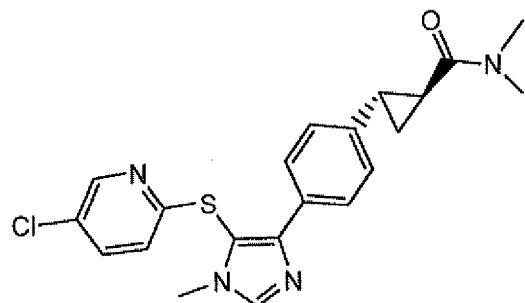
*LCMS5分方法

【0 6 0 9】

実施例 5 B

(1S, 2S) - 2 - (4 - {5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル)チオ] - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル}フェニル) - N, N - ジメチルシクロプロパンカルボキサミド

【化 2 0 7】



10

【0 6 1 0】

ジオキサン（1M1）中の中間体6（100mg、0.259ミリモル）、1-ヒドロキシリルベンゾトリアゾール水和物（99mg、0.648ミリモル）、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩（124mg、0.648ミリモル）、およびジメチルアミン（THF中の2M）（3mL、1.500ミリモル）の溶液にHunigの塩基（0.272M1、1.555ミリモル）を加えた。得られた混合物を30分間で80まで加熱し、混合物を逆相（HPLC）に付した。生成物を含有する画分を収集し濃縮した。もしトリフルオロ酢酸塩が望まれれば、溶媒を凍結乾燥器を介して除去することができた。もし遊離塩基が望まれるならば、残渣を酢酸エチルで希釈し、水性炭酸水素ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機物を乾燥し（MgSO₄）、濾過し、濃縮して、表記化合物を得た。²⁰ ¹H NMR (500MHz), [CD₃]₂CO] : 8.43 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.92 (d, 2H)、7.71 (d, 1H)、7.15 (d, 2H)、6.93 (d, 1H)、3.71 (s, 6H)、3.15 (s, 3H)、2.32 (m, 1H)、2.21 (m, 1H)、1.46 (m, 1H)、1.21 (m, 1H)。LCMS : [M+1]⁺ = 413。ヒトFAAH溶解物アッセイ : IC₅₀ = 1.0nM。

【0 6 1 1】

表2B中の実施例は、出発物質として適当なアミンおよび中間体6を用いて実施例5に記載された手法に従って調製した。

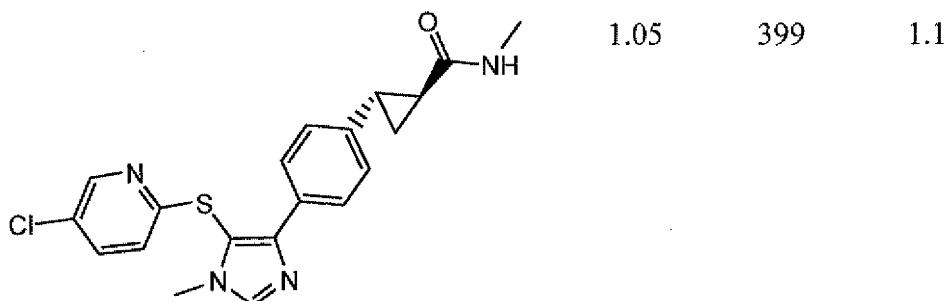
【表 1 4】

30

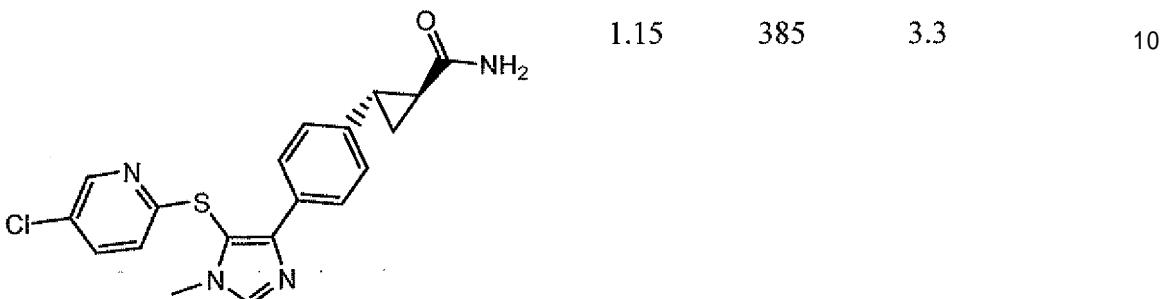
表2

実施例	化合物の構造	LCMS rt (分)	M+1	hFAAH 溶解物 IC ₅₀ (nM)
-----	--------	----------------	-----	--

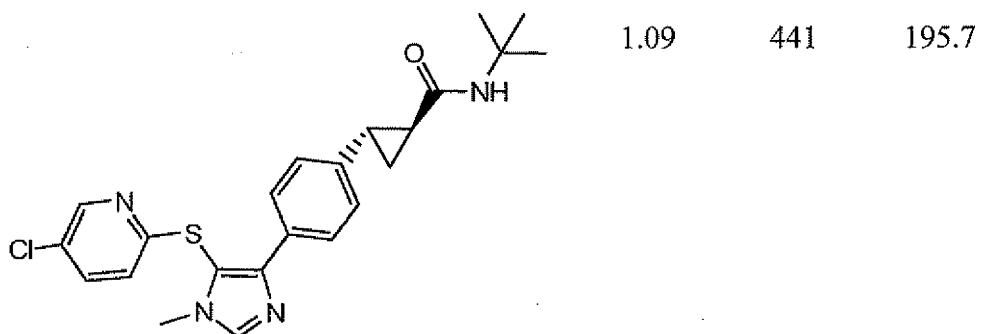
6B



7B



8B



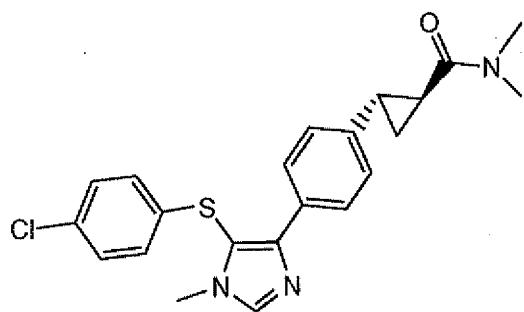
【0612】

実施例 9 B

(1S, 2S) - 2 - (4 - {5 - [(4 - クロロフェニル)チオ] - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル}フェニル)シクロプロパンカルボキサミド

30

【化208】



40

【0613】

表記化合物は、実施例5について記載されたのと同一の手法に従って中間体7Bで出発して調整した。¹H NMR (500 MHz)、[(CD₃)₂CO]：7.97 (br, 3H)、7.32 (d, 2H)、7.16 (d, 2H)、7.05 (d, 2H)、3.66 (s, 3H)、3.14 (s, 3H)、3.02 (s, 3H)、2.34 (m, 1H)、2.21 (m, 1H)、1.47 (m, 1H)、1.21 (m, 1H)。LCMS: [M + 1]⁺ = 412。ヒトFAAH溶解物アッセイ: IC₅₀ = 0.3 nM。

【0614】

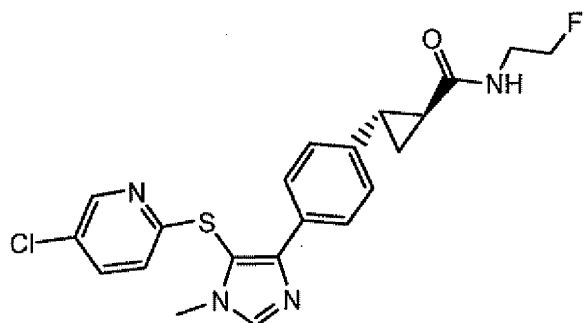
実施例 10 B

(1S, 2S) - 2 - (4 - {5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル)チオ] - 1 - メ

50

チル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - N - (2 - フルオロエチル) シクロプロパンカルボキサミド

【化 2 0 9】



10

【0 6 1 5】

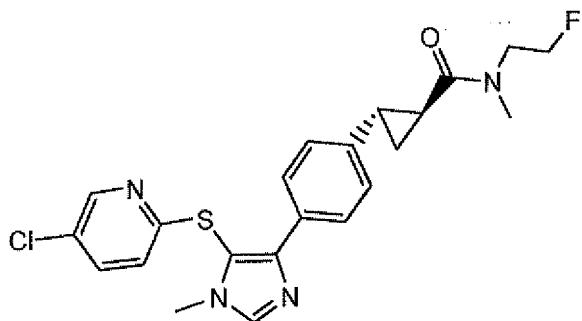
2 - フルオロエタナミン塩酸塩および中間体 6B で出発し、実施例 5 について記載されたのと同一の合成手法に従い、続いて、メタノールからの再結晶を介して精製し、表記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz)、[CDCl₃] : 8.30 (s, 1H)、7.82 (br, 3H)、7.60 (d, 1H)、7.19 (d, 2H)、6.80 (d, 1H)、4.60 (m, 1H)、4.50 (m, 1H)、3.90 (s, 3H)、3.60 (br, 2H)、2.45 (m, 1H)、1.85 (m, 1H)、1.65 (m, 1H)、1.20 (m, 1H)。LCMS : [M + 1]⁺ = 430。ヒトFAAH 溶解物アッセイ : IC₅₀ = 1.5 nM。²⁰

【0 6 1 6】

実施例 11B

(1S, 2S) - 2 - (4 - {5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - N - (2 - フルオロエチル) - N - メチルシクロプロパンカルボキサミド

【化 2 1 0】



30

【0 6 1 7】

D MF (1 M 1) 中の実施例 10 (10 mg、0.023 ミリモル) の溶液に、水素化ナトリウム (鉛油中の 60%) (6 mg、0.139 ミリモル) およびヨードメタン (0.009 M 1、0.139 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機物を乾燥し (MgSO₄)、濃縮し、酢酸エチル中の 0 ないし 5% トリエチルアミンのグラジエントを溶出させる 4 g のシリカゲル上で精製して、表記化合物を得た。¹H NMR (500 MHz)、[CD₃OD] : 8.34 (s, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.73 (m, 2H)、7.63 (d, 1H)、7.14 (m, 2H)、6.92 (d, 1H)、4.58 (m, 1H)、4.48 (m, 1H)、3.66 (s, 3H)、3.19 (s, 3H)、3.00 (br, 2H)、2.37 (m, 1H)、2.18 (m, 1H)、1.53 (m, 1H)、1.31 (m, 1H)。LCMS : [M + 1]⁺ = 445。ヒトFAAH 溶解物アッセイ : IC₅₀ = 3.0 nM。⁴⁰

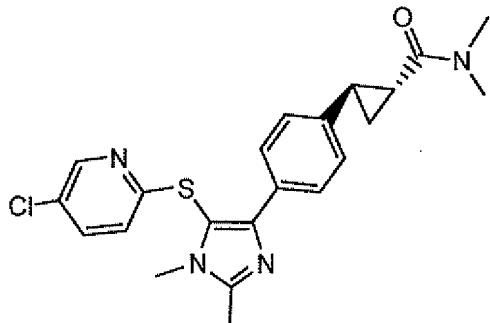
【0 6 1 8】

50

実施例 1 2 B

(1R, 2R)-2-(4-{5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-N,N-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド

【化211】



10

【0619】

工程1：中間体4について記載したのと同一の手法（工程4および7）に従って中間体8で出発し、(1R, 2R)-2-(4-{5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)シクロプロパンカルボン酸を調製した。

【0620】

工程2：実施例5についてのと同一の手法に従って先の工程からの生成物から出発して表記化合物を調整した。¹H NMR (500 MHz), [(CD₃)₂CO] : 8.45 (s, 1H)、7.84 (d, 2H)、7.82 (d, 1H)、7.31 (d, 1H)、7.25 (d, 2H)、3.79 (s, 3H)、3.15 (s, 3H)、2.91 (s, 3H)、2.78 (s, 3H)、2.36 (m, 1H)、2.28 (m, 1H)、1.48 (m, 1H)、1.25 (m, 1H)。LCMS : [M + 1]⁺ = 427。ヒトFAAH溶解物アッセイ : IC₅₀ = 13.6 nM。

20

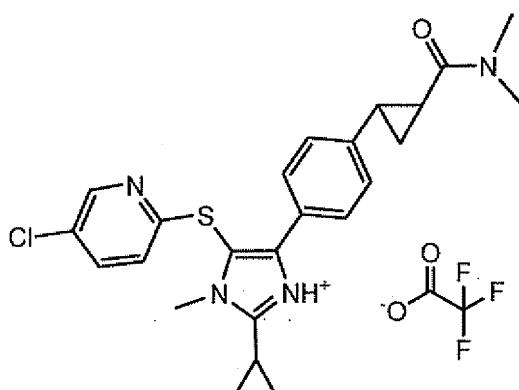
【0621】

実施例 1 3 B

5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-2-シクロプロピル-4-(4-{2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロプロピル}フェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート

30

【化212】



40

【0622】

表記化合物は、実施例1に記載したのと同一の手法に従って中間体9で出発して調製した。¹H NMR (500 MHz), [(CD₃)₂CO] : 8.45 (s, 1H)、7.78 (br, 3H)、7.20 (br, 3H)、3.87 (s, 3H)、2.33 (m, 1H)、2.30 (m, 1H)、2.24 (m, 1H)、1.47 (m, 1H)、1.32 (m, 2H)、1.23 - 1.18 (br, 3H)。LCMS : [M + 1]⁺ = 455

50

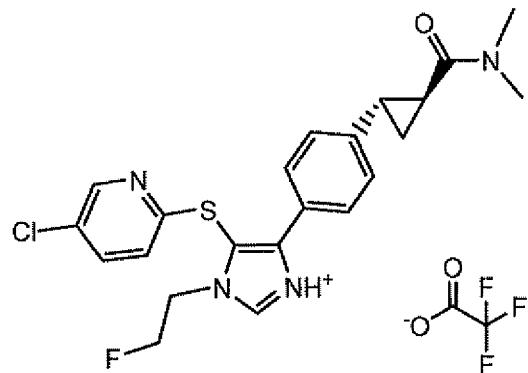
3。ヒトFAAH溶解物アッセイ：IC₅₀ = 4.8.3nM。

【0623】

実施例14B

5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-4-{[4-[(1S,2S)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロプロピル]フェニル]-1-(2-フルオロエチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート

【化213】



10

20

30

【0624】

工程1：中間体4について記載したのと同一の手法（工程4および7）に従って中間体10Bで出発し、(1S,2S)-2-{4-[5-[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-(2-フルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-イル]フェニル}シクロプロパンカルボン酸を調製した。

【0625】

工程2：表記化合物は、実施例5について記載したのと同一の手法に従って先の工程からの生成物で出発して調製した。1H NMR (500 MHz)、[CD₃COD]：8.37 (s, 1H)、7.76 (d, 1H)、7.67 (br, 2H)、7.27 (br, 4H)、4.77 (m, 1H)、4.68 (m, 1H)、4.60 (m, 1H)、4.55 (m, 1H)、3.16 (s, 3H)、2.96 (s, 3H)、2.40 (m, 1H)、2.24 (m, 1H)、1.54 (m, 1H)、1.34 (m, 1H)。LCMS：[M+1]⁺ = 445。ヒトFAAH溶解物アッセイ：IC₅₀ = 3.2nM。

【0626】

表3B中の実施例は、適当なアミンおよび(1S,2S)-2-{4-[5-[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-(2-フルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-イル]フェニル}シクロプロパンカルボン酸（実施例14、工程1）を出発物質として用い、実施例5について記載した手法に従って調製した。

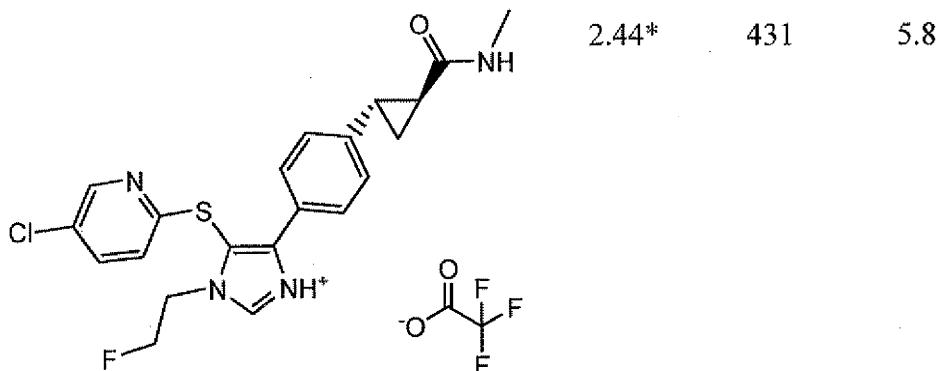
【表15】

表3B

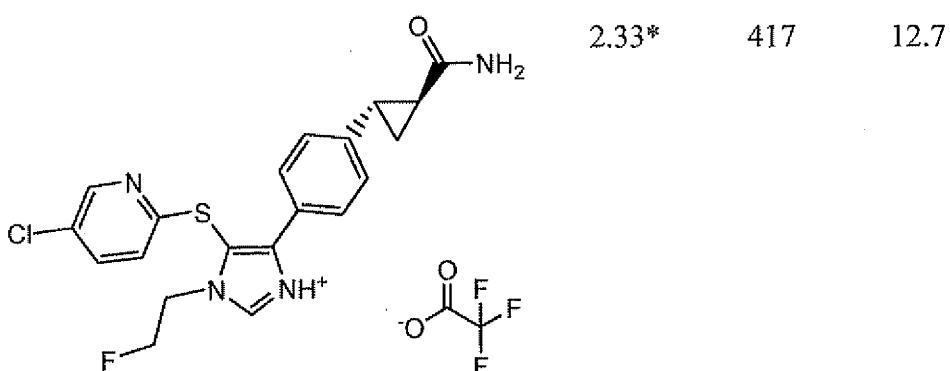
実施例	化合物の構造	LCMS rt (分)	M+1	hFAAH 溶解物 IC ₅₀ (nM)
-----	--------	----------------	-----	--

40

15B



16B



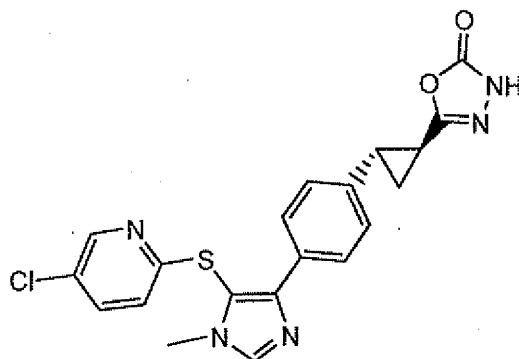
*LCMS5分方法

【0627】

実施例 17B

5 - [(1 S , 2 S) - 2 - (4 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) シクロプロピル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン

【化214】



【0628】

中間体 11B (275 mg、0 . 688 ミリモル) を T H F (0 . 5 mL) に溶解させ、-78 °C にてこれにホスゲン (PhMe 溶液、1 . 375 ミリモル) を加えた。それを -78 °C で 30 分間攪拌した後、反応を水性 N a H C O 3 でクエンチし、生成物を E t O A c で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、 M g S O 4 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を逆相 H P L C によって精製した。生成物を含有する画分を収集し、酢酸エチルで希釈し、水性炭酸水素ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し (M g S O 4) 、濾過し、濃縮して、表記化合物を得た。 1 H N M R (500 MHz) 、 [(C D 3) 2 S O] : 8 . 47 (s , 1 H) 、 8 . 09 (s , 1 H) 、 7 . 79 (b r , 3 H) 、 7 . 18 (d , 2 H) 、 6 . 93 (d , 1 H) 、 2 . 44 (m , 1 H) 、 2 . 17 (b r , 4 H) 、 1 . 52 (m , 1 H) 、 1 . 45 (m , 1 H) 。 L C M S : [M + 1] + = 426 。ヒト F A A H 溶解物アッセイ : I C 50 = 4 . 5 n M 。

40

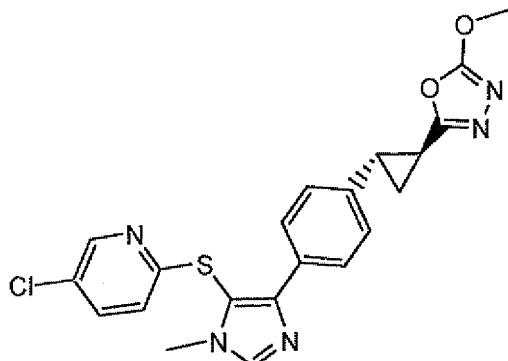
50

【0629】

実施例 18 B

5-クロロ-2-[[(4-{4-[(1S,2S)-2-(5-メトキシ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)シクロプロピル]フェニル}-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)チオ]ピリジン

【化215】



10

【0630】

テトラメトキシメタン(2 mL)中の中間体11B(45 mg、0.113ミリモル)の溶液に2滴のトリフルオロオロ酢酸を加えた。混合物を30分間加熱還流した。揮発物を蒸発させ、残渣を逆相HPLCによって精製した。生成物を含有する画分を収集し、酢酸エチルで希釈し、水性炭酸水素ナトリウム、水、およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、表記化合物を得た。¹H NMR(500 MHz)、[(CD₃)₂SO]: 8.88(s, 1H)、8.47(s, 1H)、7.83(d, 2H)、7.29(br, 2H)、7.15(br, 2H)、3.15(s, 3H)、2.57-2.48(br, 1H)、2.42(s, 3H)、1.63(br, 2H)、1.27(m, 1H)。LCMS: [M+1]⁺ = 440。ヒトFAAH溶解物アッセイ: IC₅₀ = 15.6 nM。

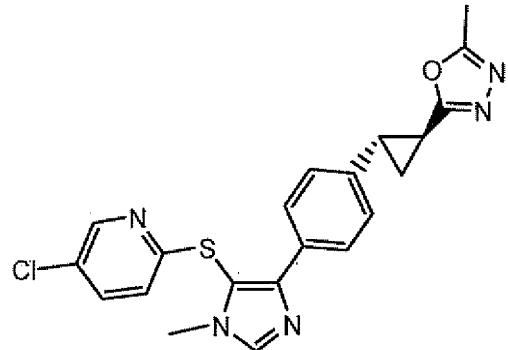
20

【0631】

実施例 19 B

5-クロロ-2-[[(1-メチル-4-{4-[(1S,2S)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)シクロプロピル]フェニル}-1H-イミダゾール-5-イル)チオ]ピリジン

【化216】



30

【0632】

中間体11Bおよびオルト酢酸トリメチルで出発し、表記化合物を実施例18で記載された手法に従って調製した。¹H NMR(500 MHz)、[(CD₃)₂CO]: 8.43(s, 1H)、8.01(s, 1H)、7.97(d, 2H)、7.71(s, 1H)、7.23(d, 2H)、6.95(d, 1H)、3.69(s, 3H)、3.61(m, 1H)、2.45(s, 3H)、1.69(m, 1H)、1.64(m, 1H)、0.89(m, 1H)。LCMS: [M+1]⁺ = 424。ヒトFAAH溶解物アッセイ

40

50

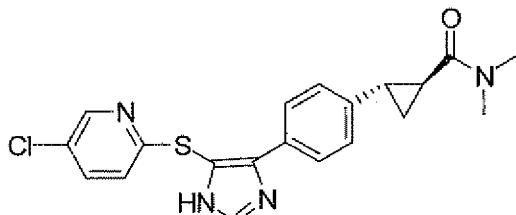
: I C₅O = 46 nM。

【0633】

実施例 20 B

(1S,2S)-2-(4-{5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1H-イミダゾール-4-イル]フェニル}-N,N-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド

【化217】



10

【0634】

工程1：中間体3B(860mg、3.36ミリモル)をジクロロメタン(15mL)に溶解させ、それにNIS(679mg、3.02ミリモル)を加えた。反応を室温で30分間攪拌し、次いで、それをジクロロメタン(60mL)で希釈し、水性NaHCO₃(30mL)でクエンチした。層を分離した後、有機層を水性Na₂S₂O₃、水(×2)、およびブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で用いた。LCMS: min [M+1] = 383。

20

【0635】

工程2：マイクロ波チューブにCuI(2mg、0.01ミリモル)、1,10-フェナントロリン(2mg、0.11ミリモル)、K₂CO₃(14mg、0.11ミリモル)、前記工程1の生成物(20mg、0.05ミリモル)、中間体1(9mg、0.06ミリモル)を充填し、減圧し、N₂で逆充填した(3サイクル)。チューブをシールし、N₂下で、DMSO(1mL)を加えた。シールされたチューブを、100まで予め加熱された油浴に入れ、反応混合物をこの温度で4時間攪拌した。それを室温まで冷却した後、反応混合物を10mLの水性NaClおよび20mLのEtOAcの間に分配した。有機層を分離し、水性層を10mLのEtOAcで抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄、乾燥し、濃縮した。残渣をヘキサン中の70ないし100% EtOAcで溶出するシリカカラムによって精製して5mg(26%収率)の(1S,2S)-2-(4-{5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1H-イミダゾール-4-イル]フェニル}シクロプロパンカルボン酸エチルを得た。LCMS: [M+1] = 400。

30

【0636】

工程3:(1S,2S)-2-(4-{5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1H-イミダゾール-4-イル]フェニル}シクロプロパンカルボン酸エチル(86mg、0.215ミリモル)を6mLのアセトニトリルに溶解させ、それに2mLの水、続いて、過剰なKOHペレットを加えた。反応を80で30分間攪拌した。それを室温まで冷却した後、反応混合物のpHを濃HClで6に調製した。EtOAc(50mL)を加え、混合物を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮乾固して、対応する酸が得られ、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。LCMS: m/z 372.0(M+H)+。

40

【0637】

工程4:(1S,2S)-2-(4-{5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1H-イミダゾール-4-イル]フェニル}シクロプロパンカルボン酸(工程3の生成物、73mg、0.196ミリモル)、HOBT(60mg、0.393ミリモル)、およびEDC(113mg、0.589ミリモル)を3mLのDMFに溶解させ、それに、Hunigの塩基(0.206mL、1.178ミリモル)およびジメチルアミン(2M THF溶液、0.294mL、0.589ミリモル)を加えた。反応を80で30

50

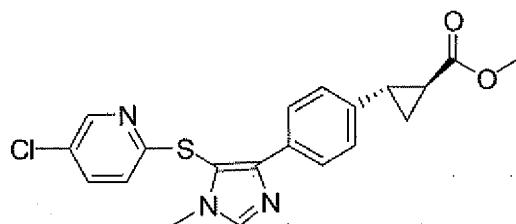
ないし 60 分間加熱した。室温まで冷却すると、反応を EtOAc (80 mL) で希釈し、反応混合物を水 (2ないし3回) およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮乾固した。残渣をシリカカラム (ヘキサン中の 80ないし100% EtOAc) によって精製して、62 mg (79%) の表記化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, (CD₃OD)) : 8.38 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.65 (d, 2H)、7.59 (d, 1H)、7.18 (d, 2H)、6.82 (d, 1H)、3.16 (s, 3H)、2.97 (s, 3H)、2.38 (m, 1H)、2.19 (m, 1H)、1.54 (m, 1H)、1.27 (m, 1H)。LCMS : m/z 399 (M+H)⁺。ヒトFAAH 溶解物アッセイ : IC₅₀ = 649.6 nM。

【0638】

実施例 21B

(1S,2S)-2-(4-{5-[{(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル}シクロプロパンカルボン酸メチル

【化218】



10

20

【0639】

中間体 6B (30 mg, 0.078 ミリモル) を 1 mL のジクロロメタンおよび 1 mL の MeOH に溶解させ、0 にて、オレンジ色 - 黄色の色が消えなくなるまで、それにトリメチルシリルジアゾメタン (2 M エーテル溶液) を加えた。反応混合物を濃縮し、シリカカラム (ヘキサン中の 20ないし80% EtOAc) によって残渣を精製して、表記化合物を得た。LCMS : m/z 400 (M+H)⁺。ヒトFAAH 溶解物アッセイ : IC₅₀ = 0.2 nM。

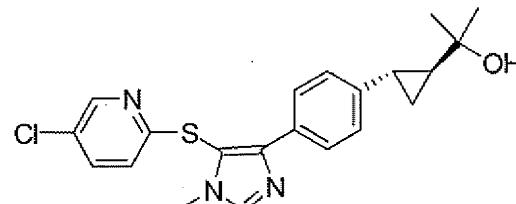
【0640】

実施例 22B

30

2-[{(1S,2S)-2-(4-{5-[{(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル}シクロプロピル]プロパン-2-オール

【化219】



40

40

【0641】

実施例 21B の生成物 (15 mg, 0.038 ミリモル) を 1 mL の THF に溶解させ、0 にて、それに MgBr (3 M エーテル溶液, 0.075 mL, 0.225 ミリモル) を加えた。0 にて 10 分間攪拌した後、反応を水性 NH₄Cl でクエンチした。EtOAc (20 mL) を加え、混合物を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮乾固した。残渣をシリカカラム (ヘキサン中の 70ないし100% EtOAc) によって精製して、表記化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, (CDCl₃)) : 8.41 (s, 1H)、8.39 (s, 1H)、7.86 (d, 2H)、7.51 (d, 1H)、7.13 (d, 2H)、6.86 (d, 1H)、3.78 (s, 3H)、1.95 (m, 1H)

50

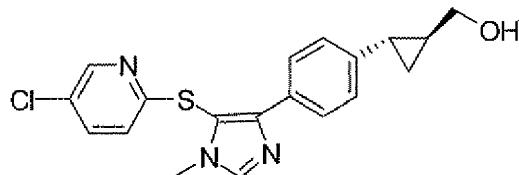
)、1.31 (s, 6 H)、1.29 (m, 1 H)、1.05 (m, 1 H)、0.86 (m, 1 H)。LCMS: m/z 400 (M+H)+。ヒトFAAH溶解物アッセイ: IC₅₀ = 8.7 nM。

【0642】

実施例23B

[(1S, 2S)-2-(4-{5-[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)シクロプロピル]メタノール

【化220】



10

【0643】

工程1: フラスコに中間体5B (4.02 g、10.15ミリモル)、中間体1 (1.77 g、12.17ミリモル)、CuI (97 mg、0.51ミリモル)、およびK₂CO₃ (2.8 g、20.29ミリモル)を充填し、減圧し、N₂で逆充填した (3サイクル)。N₂下で、DME (50 mL)を加え、反応を80°で一晩加熱した。それを室温まで冷却した後、反応混合物を150 mLのEtOAcで希釈した。反応混合物を、水、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中の40ないし80% EtOAcで溶出するシリカカラムによって精製して、3.75 g (89%収率)の(1S, 2S)-2-(4-{5-[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)シクロプロパンカルボン酸エチルを得た。LCMS: m/z 414 (M+H)+。

20

【0644】

工程2: 工程1の生成物 (150 mg、0.362ミリモル)をTHF (2 mL)に溶解させ、0°にて、それに100 mgのLAH (2.63ミリモル)を加えた。反応を0°で10分間攪拌し、フィッシャー仕上げ処理によってクエンチし: 0.1 mLの水、0.1 mLの15%NaOH溶液、および0.3 mLの水の注意深い連続的滴下により、すぎおよび濾過が容易な顆粒状無機沈澱を得た。顆粒状沈澱を濾過し、EtOAcで洗浄した。合わせた有機溶液を濃縮して、粗生成物が得られ、これをカラム(ヘキサン中の95ないし100% EtOAc)によって精製して、表記化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.39 (s, 1 H)、8.05 (s, 1 H)、7.86 (d, 2 H)、7.48 (d, 1 H)、7.06 (d, 2 H)、6.81 (d, 1 H)、3.67 (s, 3 H)、3.61 (d, 2 H)、3.02 (ブロードs, 1 H)、1.83 (m, 1 H)、1.45 (m, 1 H)、0.97 (m, 2 H)。LCMS: m/z 372 (M+H)+。ヒトFAAH溶解物アッセイ: IC₅₀ = 88.4 nM。

30

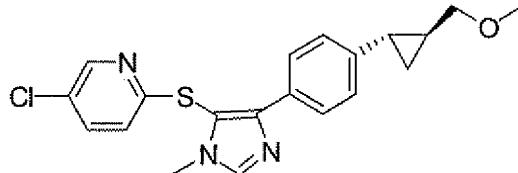
【0645】

実施例24B

40

5-クロロ-2-[(4-{4-[(1S, 2S)-2-(メトキシメチル)シクロプロピル]フェニル}-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)チオ]ピリジン

【化221】



【0646】

[(1S, 2S)-2-(4-{5-[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)シクロプロピル]メタノール

50

- メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) シクロプロピル] メタノール (実施例 23 の生成物、 20 mg 、 0.054 ミリモル) を D M F (1 mL) に溶解させ、 0 において、それに N a H (0.25 ミリモル) および M e I (0.25 ミリモル) を加えた。反応を室温まで温め、 30 分間攪拌した。反応を 1 mL の水性 N H 4 C l でクエンチし、 5 mL の E t O A c で希釈した。混合物を水 (2 回) およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮して、粗生成物が得られ、これをカラム (ヘキサン中の 60ないし 100% E t O A c) によって精製して、表記化合物を得た。 1 H N M R (500 MHz) 、 (C D C 1 3) : 9.82 (s , 1 H) 、 8.37 (s , 1 H) 、 7.88 (d , 2 H) 、 7.58 (d , 1 H) 、 7.15 (d , 2 H) 、 7.07 (d , 1 H) 、 3.97 (s , 3 H) 、 3.42 (d , 2 H) 、 3.39 (s , 3 H) 、 1.82 (m , 1 H) 、 1.44 (m , 1 H) 、 0.99 (m , 2 H) 。 L C M S : m / z 386 (M + H) + 。ヒト F A A H 溶解物アッセイ : I C 50 = 35.5 nM 。

10

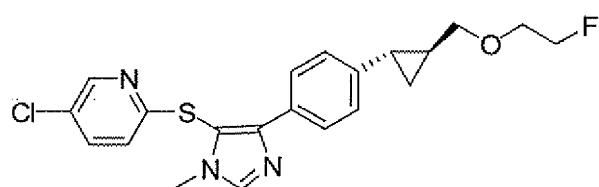
20

【 0647 】

実施例 25 B

5 - クロロ - 2 - { [4 - { (1 S , 2 S) - 2 - [(2 - フルオロエトキシ) メチル] シクロプロピル } フェニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] チオ } ピリジン

【 化 222 】



30

40

【 0648 】

[(1 S , 2 S) - 2 - (4 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) シクロプロピル] メタノール (実施例 23 の生成物、 20 mg 、 0.054 ミリモル) を D M F (1 mL) に溶解させ、 0 にて、それに N a H (0.25 ミリモル) および 1 - フルオロ - 2 - ヨードエタン (0.25 ミリモル) を加えた。反応を室温まで温め、次いで、 55 °C にて 2 時間加熱した。それを室温まで冷却した後、反応を 1 mL の水性 N H 4 C l でクエンチし、 5 mL の E t O A c で希釈した。混合物を水 (2 回) およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮して、粗生成物が得られ、これをカラム (ヘキサン中の 40ないし 100% E t O A c) によって精製して、表記化合物を得た。 1 H N M R (500 MHz , (C D C 1 3) : 9.83 (s , 1 H) 、 8.38 (s , 1 H) 、 7.88 (d , 2 H) 、 7.63 (d , 1 H) 、 7.19 (d , 1 H) 、 7.18 (d , 2 H) 、 4.63 (m , 1 H) 、 4.58 (m , 1 H) 、 4.02 (s , 3 H) 、 3.76 (m , 1 H) 、 4.71 (m , 1 H) 、 3.57 (d , 2 H) 、 1.85 (m , 1 H) 、 1.46 (m , 1 H) 、 1.03 (m , 2 H) 。 L C M S : m / z 418 (M + H) + 。ヒト F A A H 溶解物アッセイ : I C 50 = 69.3 nM 。

30

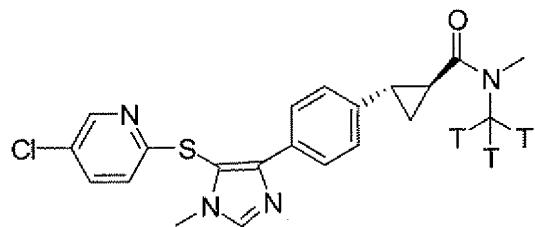
40

【 0649 】

実施例 26 B

[3 H] (1 S , 2 S) - 2 - (4 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - N , N - ジメチルシクロプロパンカルボキサミド

【化223】



【0650】

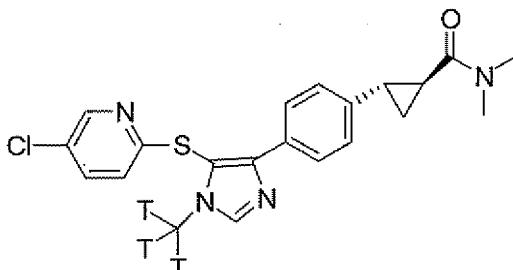
(1S, 2S)-2-[4-{5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル]N-メチルシクロプロパンカルボキサミド(実施例6の生成物、1mg、0.0025ミリモル)をD M F(200uL、無水)に溶解させ、窒素下で氷/水浴中で冷却した。Na H(1M、100ug)を50uLのT H Fと混合し、溶液に加え、冷却浴をドライアイス/メタノールに変更した。反応混合物を20分間激しく攪拌し、次いで、トルエン中の[³H]Me I(100mCi、80Ci/ミリモル、50uL)をシリングで加えた。シリングを2×50uLのトルエンによってすすぎ、全てのすすぎ用液を反応混合物に加えた。反応溶液を、ドライアイス/メタノール浴中で1時間、次いで、室温で一晩攪拌を維持した。H P L Cはメチル化生成物を示した。反応溶液をロータリーエバポレーターで徹底的に乾燥し、残渣を80%ACN/水(1%TFA)に溶解させた。H P L CおよびL C - M Sは、他の副産物および出発物質を伴う30%生成物を示した。混合物を、半分取用H P L C: Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl、4mL/分、254nm、70%水性(0.1%TFA): 30%ACN、イソクラティック、によって精製して、Tr = ~12.9分の所望の生成物3H-L-002311600を得た。sep-pak抽出の後に、トレーサーを、0289561-0003として脱気したエタノール中に貯蔵した。3.66mCi/11.5mL EtOHを収集した。SA = 66.76Ci/ミリモル。HPLC分析:a. Phenomenex Polar-RP 80A、1.0mL/分、254nm、20分での25ないし45%ACN/水(0.1%TFA)、Tr = 16.9分。b. Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl、1.0mL/分、254nm、20分における30%ACN/水(0.1%TFA)、Tr = 11.5分。

【0651】

実施例27B

[³H](1S, 2S)-2-[4-{5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル]-N,N-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド

【化224】



【0652】

攪拌棒を備えた2mLのH P L Cバイアルに、(1S, 2S)-2-[5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1H-イミダゾール-4-イル]フェニル]-N,N-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド(実施例20Bの生成物、1mg、0.0025ミリモル)、Cs₂CO₃(2.45mg、0.0075ミリモル)、およびD

10

20

30

40

50

M F (0 . 2 m L) を加え、続いて、 C T ₃ I のアンプルを加えた（アンプルは 0 . 1 m L の D M F で洗浄し、同様に反応に加えた）。混合物を 2 時間攪拌した。粗製物質を E t O H および A C N で希釈し、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、揮発物を除去した。残渣を R P H P L C (Synerg i Polar RP 80A、4 u、10 × 250 mm、5 mL / 分、45% A C N / H ₂O、P D A ディテクター、2 × 0 . 2 mL 注入) によって精製した。C 18 sep - pak 濾過を介する溶媒スイッチ後に、第一の注入により、75 . 83 Ci / ミリモルにおいて 33 . 88 mCi を生じ、これを 10 mL 無水 E t O H に送った。純度は同一のカラム (4 . 6 × 250 mm、1 mL / 分、254 および 220 nm) によってチェックした。第二の注入も保持された (10 mL E t O H 中に ~ 30 mCi) 。

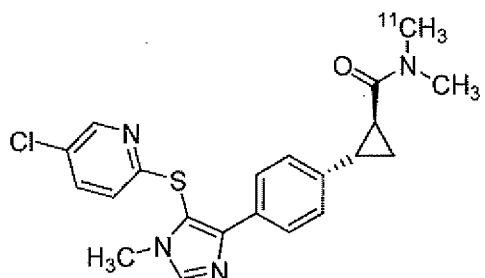
10

【 0 6 5 3 】

実施例 28 B

[¹¹ C] (1 S , 2 S) - 2 - (4 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - N , N - ジメチルシクロプロパンカルボキサミド

【 化 225 】



20

【 0 6 5 4 】

工程 1 : [¹¹ C] ヨードメタンの合成。[¹¹ C] C O ₂ は Siemens R D S - 111 サイクロトロンを用いて生じさせ、G E Medical Systems T R A C E R lab FCX システムを用いて [¹¹ C] C O ₂ を [¹¹ C] M e I に変換した。

30

【 0 6 5 5 】

工程 2 : (工程 1 からの) [¹¹ C] M e I を、16 u l の N a H (0 . 5 g / 20 mL の D M F) を含有する D M F (0 . 25 mL) 中の (1 S , 2 R) - 2 - (4 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - N - メチルシクロプロパンカルボキサミド (実施例 6 の生成物、0 . 25 mg) の R T 混合物中に捕獲した。反応混合物を 65 °C で 2 mL の v - バイアルに移し、5 分間加熱し、H ₂O (0 . 8 mL) で希釈し、H P L C (G e m i n i C 18 、10 × 150 mm、Phenomenex) に注入した。所望のピークを、25% A および 75% B (A = M e C N 、B = 95 : 5 : 0 . 1 H ₂O : M e C N : T F A 、5 mL / 分、保持時間 ~ 6 . 5 分) を含有する溶媒系で溶出させ、ロータリーエバポレーター上の加熱された丸底フラスコ中に収集した。溶液を濃縮し、セプタムでキャップした 5 mL の v - バイアルに真空で移した。丸底フラスコをエタノール (0 . 1 mL) およびセーライン (1 ないし 2 mL) ですすぎ、同一の v - バイアルに真空で移して、13 . 6 mCi の [¹¹ C] (1 S , 2 S) - 2 - (4 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - N , N - ジメチル - シクロプロパンカルボキサミドを得た。

40

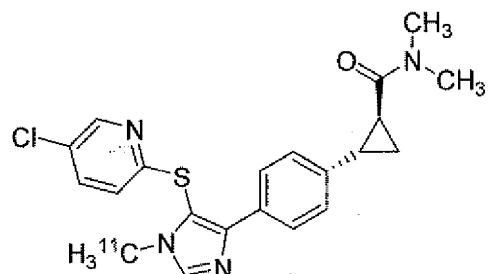
【 0 6 5 6 】

実施例 29 B

(1 S , 2 S) - 2 - (4 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 1 - [¹¹ C] メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - N , N - ジメチルシクロプロパンカルボキサミド

50

【化226】



【0657】

10

(実施例28Bに記載されたのと同一の手法によって合成された) [¹³C]MeIを、Cs₂CO₃を含有するDMF(0.20mL)中の(1S,2S)-2-(4-{5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-N,N-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド(実施例20の生成物、0.20mg)のRT混合物中に捕獲した。反応混合物を65において2mLのv-バイアルに移し、5分間加熱し、H₂O(0.8mL)で希釈し、HPLC(Gemin i C18、10×150mm、Phenomenex)に注入した。所望のピークを、22%Aおよび78%B(A=MeCN、B=95:5:0.1 H₂O:MeCN:TFA、5m1/分、保持時間~11.5分)を含有する溶媒系で溶出させ、ロータリーエバポレーター上の加熱された丸底フラスコ中に収集した。溶液を濃縮し、セプタムでキャップした5mLのv-バイアルに真空で移した。丸底フラスコをエタノール(0.1mL)およびセーライン(1ないし2mL)ですすぎ、同一のv-バイアルに真空で移して、35.4mCiの(1S,2S)-2-(4-{5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-[¹³C]メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-N,N-ジメチルシクロプロパンカルボキサミドを得た。

20

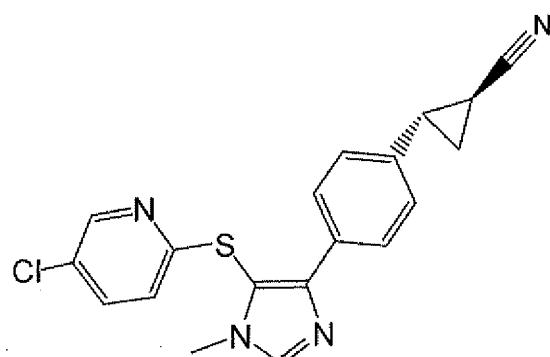
【0658】

中間体12B

(1S,2S)-2-(4-{5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-シクロプロパンカルボニトリル

30

【化227】



40

【0659】

0 のリン酸トリメチル(1mL、8.64ミリモル)中の実施例4B(300mg、0.779ミリモル)の溶液にクロロギ酸トリクロロメチル(0.145mL、1.169ミリモル)を滴下した。次いで、混合物を60まで加熱して、反応を完了し、ホスゲンを除去した。混合物を水性炭酸水素ナトリウムで中和し、有機物をEtOAcで抽出した。次いで、有機物を水およびブラインで洗浄し、次いで、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を濃縮して、表記化合物が得られ、これをさらに精製することなく用いた。LCMS:[M+1]⁺=367。

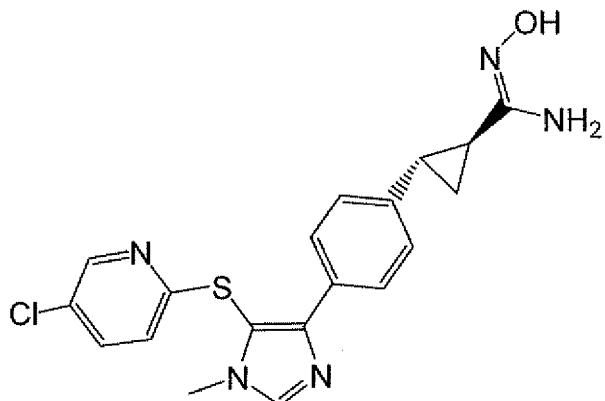
【0660】

50

中間体13B

(1S,2S)-2-[4-{5-[{(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル]-N'-ヒドロキシクロプロパンカルボキシミダマイド

【化228】



10

【0661】

2 mLのEtOH中の中間体11B(30mg、0.082ミリモル)の溶液に、0.25mLの50%水性NH₂OHおよび触媒量のK₂CO₃を加えた。反応をマイクロ波照射を介して120℃で1時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固して、表記化合物が得られ、これをさらに精製することなく用いた。LCMS: [M+1]⁺ = 400。

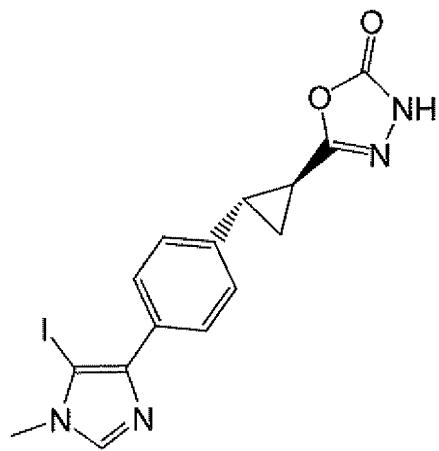
20

【0662】

中間体14B

5-{(1S,2S)-2-[4-(5-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]シクロプロピル}-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オノン

【化229】



30

【0663】

工程1: 中間体5Bで出発し、かつ中間体11について記載されたのと同一の手法(工程2)に従い、(1S,2S)-2-[4-(5-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]シクロプロパンカルボヒドラジドを調製した。LCMS: [M+1]⁺ = 383。

40

【0664】

工程2: 表記化合物は、先の工程からの生成物で出発し、かつ実施例17Bに記載された手法に従って調製した。LCMS: [M+1]⁺ = 409。

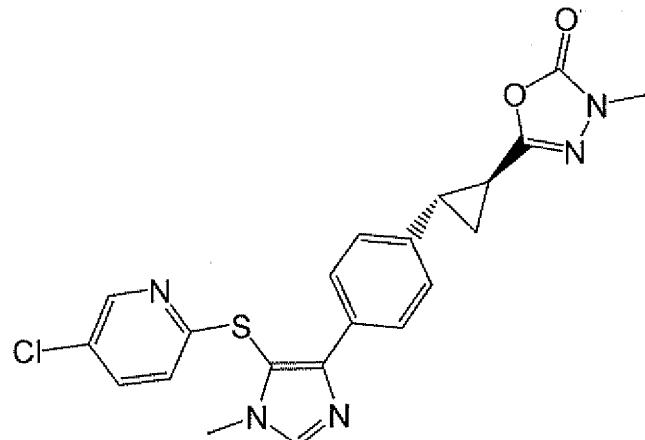
【0665】

実施例30B

5-[{(1S,2S)-2-[4-{5-[{(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル]-N'-ヒドロキシクロプロパンカルボキシミダマイド}-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル]シクロプロピル}-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オノン

50

1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) シクロプロピル] - 3 - メチル
- 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン
【化 2 3 0】



10

【0666】

0.5 mL の D M F 中の実施例 17 B (5 m g 、 0.012 ミリモル) および過剰な炭酸セシウムの溶液に 2 滴のヨードメタンを加えた。反応を室温で 16 時間攪拌し、その後、濾過し、逆相 H P L C を介する精製に付した。生成物を含有する画分を収集し、酢酸エチルで希釈し、水性炭酸水素ナトリウム、水、およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し (M g S O 4) 、濾過し、濃縮して、表記化合物を得た。 1 H N M R (5 0 0 M H z) 、 [(C D 3) 2 C O] : 8.43 (s , 1 H) 、 8.13 (s , 1 H) 、 7.96 (d , 2 H) 、 7.75 (d , 1 H) 、 7.24 (d , 2 H) 、 7.02 (d , 1 H) 、 3.75 (s , 3 H) 、 3.30 (s , 3 H) 、 2.56 (m , 1 H) 、 2.20 (m , 1 H) 、 1.60 (b r , 2 H) 。 L C M S : [M + 1] + = 440 。ヒト F A A H 溶解物 アッセイ : I C 50 = 170.6 n M 。

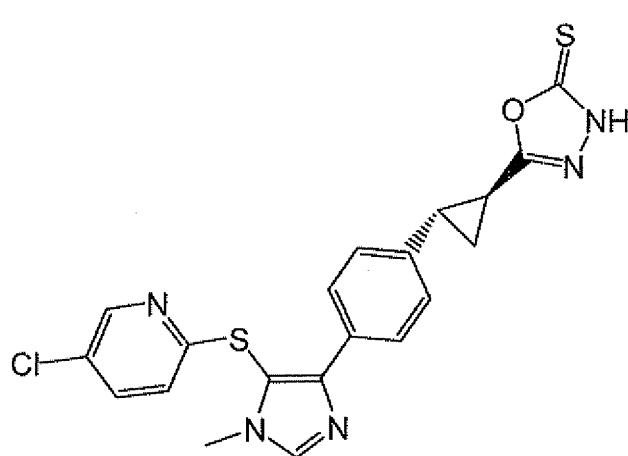
20

【0667】

実施例 31 B

5 - [(1 S , 2 S) - 2 - (4 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) シクロプロピル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - チオン
【化 2 3 1】

30



40

【0668】

D C M (1 m L) 中の中間体 11 B (5 0 m g 、 0.125 ミリモル) および 1 , 1 ' - カルボノチオイルビス (1 H - イミダゾール) (5 0 m g 、 0.281 ミリモル) の溶液に T E A (0.05 m L 、 0.359 ミリモル) を加えた。反応を室温で 1 時間攪拌し、その後、溶媒を蒸発させ、残渣を逆相 H P L C を介する精製に付した。生成物を含有す

50

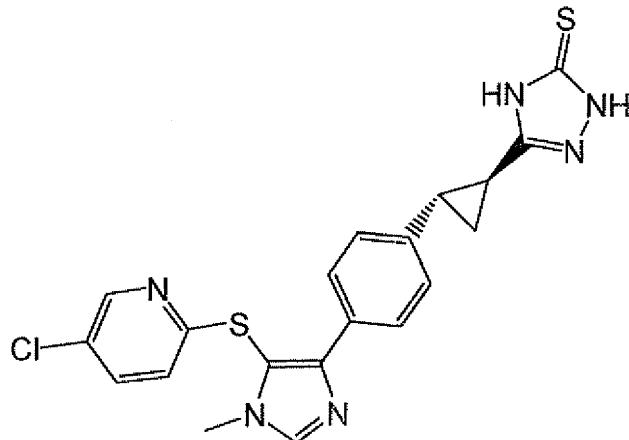
る画分を収集し、酢酸エチルで希釈し、水性炭酸水素ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、濃縮して、表記化合物を得た。 1H NMR(500MHz)、 $[(CD_3)_2CO]$: 8.42(s, 1H)、8.00-7.93(br, 2H)、7.71(d, 1H)、7.21(d, 2H)、6.95(d, 2H)、3.70(s, 3H)、2.40(m, 1H)、1.98(m, 1H)、1.55(m, 1H)、1.30(m, 2H)。LCMS: $[M+1]^+$ = 442。ヒトFAAH溶解物アッセイ: IC₅₀ = 677.3nM。

【0669】

実施例32B

5 - [(1 S , 2 S) - 2 - (4 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) シクロプロピル] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - チオン

【化232】



10

20

30

30

【0670】

酢酸(1mL)および水(1mL)中の中間体11B(100mg、0.250ミリモル)および過剰なイソチオシアノ化カリウムの溶液を3時間で60まで加熱した。pHをNaOHの水溶液(5N)で10に調整し、溶液を2時間還流し、その後、濾過し、逆相HPLCを介する精製に付した。生成物を含有する画分を収集し、酢酸エチルで希釈し、水性炭酸水素ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、濃縮して、表記化合物を得た。 1H NMR(500MHz)、 $[(CDC_3)]$: 8.42(s, 1H)、8.38(s, 1H)、7.73(d, 2H)、7.48(d, 1H)、6.91(d, 2H)、6.82(d, 1H)、3.68(s, 3H)、2.46(m, 1H)、1.95(m, 1H)、1.52(m, 1H)、1.28(m, 2H)。LCMS: $[M+1]^+$ = 441。ヒトFAAH溶解物アッセイ: IC₅₀ = 304nM。

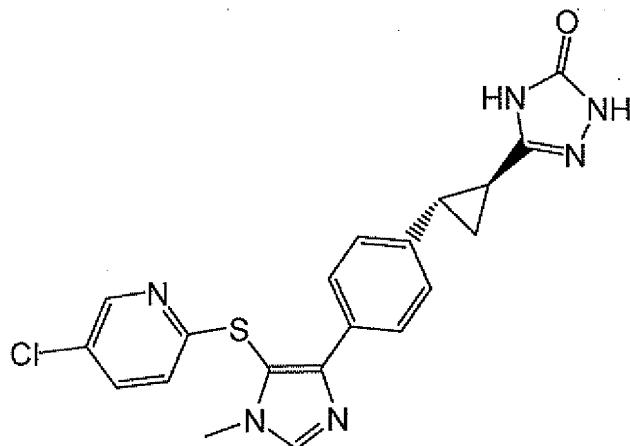
【0671】

実施例33B

5 - [(1 S , 2 S) - 2 - (4 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) シクロプロピル] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン

40

【化233】



10

【0672】

酢酸(1 mL)および水(1 mL)中の中間体11B(100 mg、0.250ミリモル)および過剰なイソシアニ化カリウムの溶液を室温で3時間攪拌した。pHをNaOHの水溶液(5 N)で10に調整し、溶液を2時間還流し、その後、濾過し、逆相HPLCを介する精製に付した。生成物を含有する画分を収集し、酢酸エチルで希釈し、水性炭酸水素ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して表記化合物を得た。¹H NMR(500 MHz)、[CDCl₃]：8.38(br, 2 H)、7.87(d, 2 H)、7.50(d, 1 H)、7.09(d, 2 H)、6.83(d, 1 H)、6.90(s, 3 H)、1.84(br, 2 H)、1.29(m, 2 H)。LCMS：[M+1]⁺ = 425。ヒトFAAH溶解物アッセイ：IC₅₀ = 545.3 nM。

20

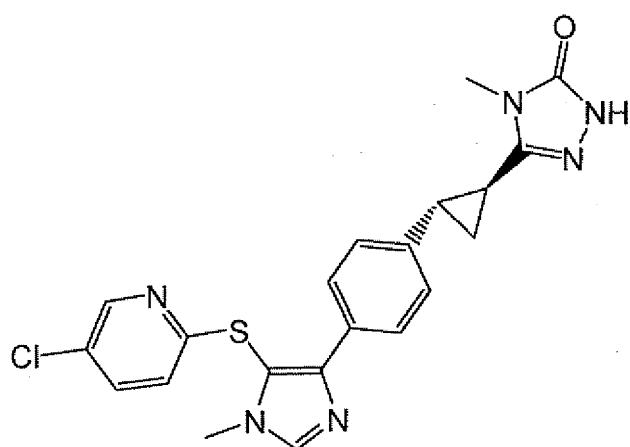
【0673】

実施例34B

5-[[(1S,2S)-2-(4-{5-[[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)シクロプロピル]-4-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

30

【化234】



40

【0674】

表記化合物は、イソシアニ化メチルを用いて実施例33Bについて記載された手法に従って調製した。¹H NMR(500 MHz)、[CDCl₃]：10.30(s, 1 H)、8.40(s, 1 H)、7.90(d, 2 H)、7.25(s, 1 H)、7.45(d, 1 H)、7.15(d, 2 H)、6.80(d, 1 H)、3.65(s, 3 H)、3.25(s, 3 H)、2.40(m, 1 H)、1.90(m, 1 H)、1.70(m, 1 H)、1.45(m, 1 H)。LCMS：[M+1]⁺ = 439。ヒトFAAH溶解物ア

50

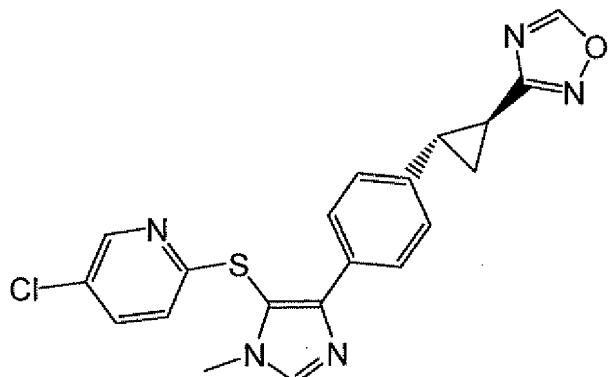
ツセイ : I C₅0 = 8 9 3 . 5 n M。

【 0 6 7 5 】

実施例 3 5 B

5 - クロロ - 2 - [(1 - メチル - 4 - { 4 - [(1 S , 2 S) - 2 - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) シクロプロピル] フェニル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) チオ] ピリジン

【 化 2 3 5 】



10

【 0 6 7 6 】

中間体 13B (30 m g 、 0 . 0 7 5 ミリモル) を 2 m L の オルトギ酸トリエチルに溶解させた。触媒量の T F A を加え、反応を 130 °C で 3 時間加熱した。揮発物を除去し、残渣を逆相 H P L C によって精製した。生成物を含有する画分を収集し、酢酸エチルで希釈し、水性炭酸水素ナトリウム、水、およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し (Mg SO₄) 、濾過し、濃縮して、表記化合物を得た。 1 H N M R (5 0 0 M H z) 、 [C D C l₃] : 8 . 6 0 (s , 1 H) 、 8 . 3 9 (s , 1 H) 、 8 . 0 1 (s , 1 H) 、 7 . 9 6 (d , 2 H) 、 7 . 5 0 (d , 1 H) 、 7 . 1 7 (d , 2 H) 、 6 . 8 0 (d , 1 H) 、 3 . 6 9 (s , 3 H) 、 2 . 5 9 (m , 1 H) 、 2 . 4 7 (m , 1 H) 、 1 . 7 3 (m , 1 H) 、 1 . 5 6 (m , 1 H) 。 L C M S : [M + 1]⁺ = 4 1 0 。ヒト F A A H 溶解物アッセイ : I C₅0 = 5 8 . 3 8 n M 。

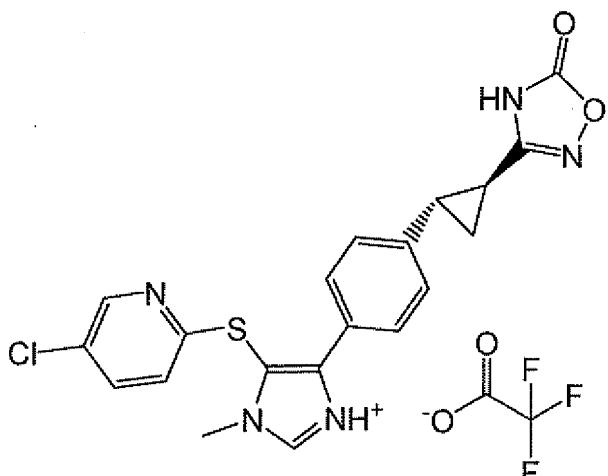
20

【 0 6 7 7 】

実施例 3 6 B

5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) チオ] - 1 - メチル - 4 - { 4 - [(1 S , 2 S) - 2 - (5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) シクロプロピル] フェニル } - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムトリフルオロアセテート

【 化 2 3 6 】



30

【 0 6 7 8 】

40

50

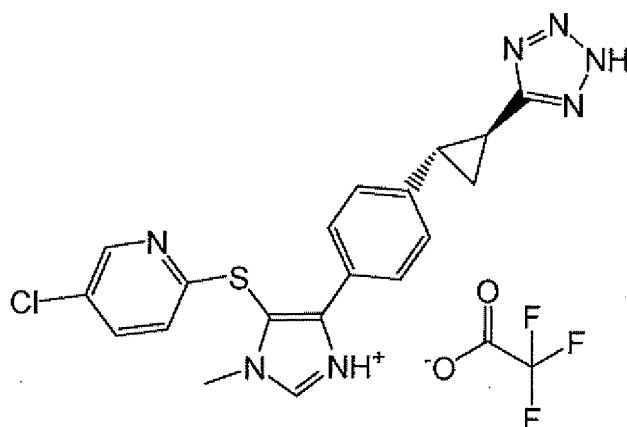
ピリジン(1 mL)中の中間体13B(107 mg、0.268ミリモル)の溶液にクロロギ酸エチル(0.025 mL、0.268ミリモル)を加えた。反応を2時間で100まで加熱した。揮発物を蒸発させ、残渣を逆相HPLCを介して精製した。生成物を含有する画分を蒸発させて、表記化合物を得た。¹H NMR(500 MHz)、[CD₃OD] : 8.38(s, 1 H)、7.77(d, 1 H)、7.69(br, 3 H)、7.29(br, 3 H)、3.83(s, 3 H)、2.54(m, 1 H)、2.13(m, 1 H)、1.65(m, 1 H)、1.60(m, 1 H)。LCMS : [M + 1]⁺ = 426。ヒトFAAH溶解物アッセイ : IC₅₀ = 95.45 nM。

【0679】

実施例37B

5-[(5-クロロピリジン-2-イル)チオ]-1-メチル-4-{4-[(1S,2S)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)シクロプロピル]フェニル}-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセート

【化237】



10

20

30

40

【0680】

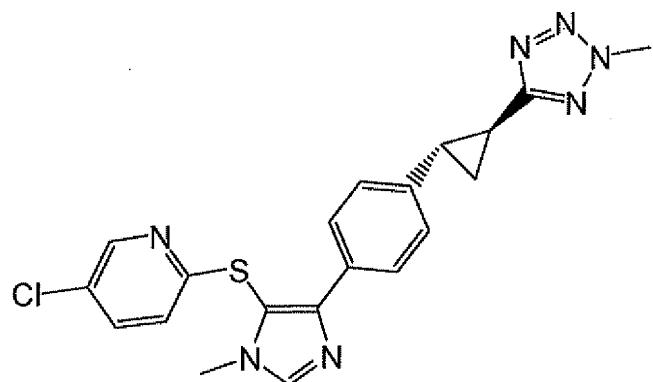
キシレン(1 mL)中の中間体12(100 mg、0.273ミリモル)およびアジ化トリメチルスズ(0.231 mL、1.363ミリモル)中の乾燥溶液を、窒素の雰囲気下で、2時間で140まで加熱した。揮発物を蒸発させ、残渣を逆相HPLCを介して精製した。生成物を含有する画分を蒸発させて、表記化合物を得た。¹H NMR(500 MHz)、[CD₃OD] : 9.04(br, 1 H)、8.38(s, 1 H)、7.78(d, 1 H)、7.67(br, 3 H)、7.28(br, 3 H)、3.86(s, 3 H)、2.64(m, 1 H)、2.53(m, 1 H)、1.80-1.75(br, 2 H)。LCMS : [M + 1]⁺ = 410。ヒトFAAH溶解物アッセイ : IC₅₀ = 167.3 nM。

【0681】

実施例38B

5-クロロ-2-[1-メチル-4-{4-[(1S,2S)-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)シクロプロピル]フェニル}-1H-イミダゾール-5-イル]チオ]ピリジン

【化238】



10

【0682】

D M F (0 . 5 m L) 中の実施例 37B (1 0 m g 、 0 . 2 7 4 ミリモル) および過剰の炭酸カリウムの溶液に 3 滴のヨードメタンを加えた。反応を室温で 1 時間攪拌し、その後、濾過し、逆相 H P L C を介する精製に付した。主な生成物を含有する画分を収集し、酢酸エチルで希釈し、水性炭酸水素ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し (M g S O 4) 、濾過し、濃縮して、表記化合物を得た。 1 H N M R (5 0 0 M H z) 、 [C D 3 O D] : 8 . 3 8 (s , 1 H) 、 7 . 7 8 (d , 2 H) 、 7 . 7 6 (b r , 3 H) 、 7 . 3 0 (b r , 3 H) 、 3 . 8 3 (s , 3 H) 、 3 . 6 6 (s , 3 H) 、 2 . 6 6 (m , 1 H) 、 2 . 4 5 (m , 1 H) 、 1 . 8 5 - 1 . 7 2 (b r , 2 H) 。 L C M S : [M + 1] + = 4 2 4 。ヒト F A A H 溶解物アッセイ : I C 5 0 = 3 7 n M 。

【0683】

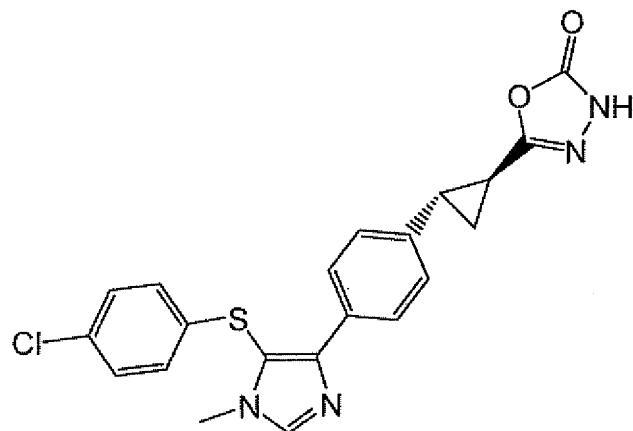
表 4 B 中の実施例は、中間体 14B および適当なチオールを出発物質として用いて中間体 4 について記載した手法 (工程 4) に従って調製した。

【表 16】

表 4

実施例	化合物の構造	LCMS (分)	M+1	hFAAH 溶解物
-----	--------	-------------	-----	--------------

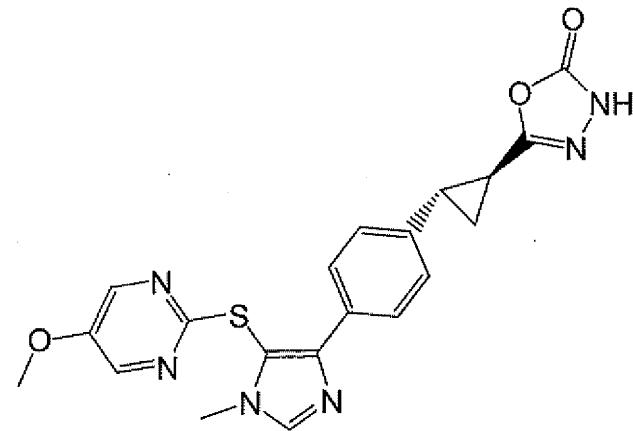
39B



1.10 425 24

10

40B

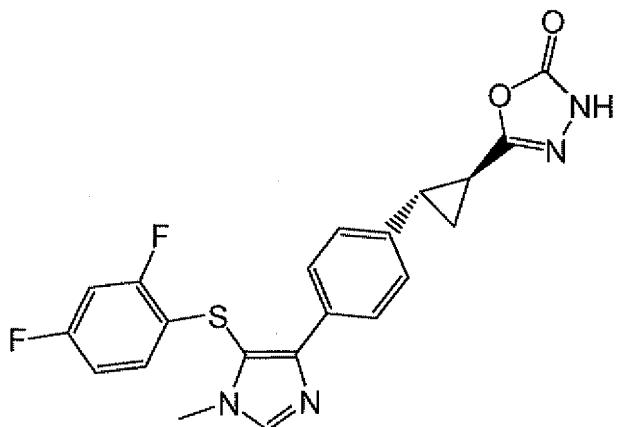


1.00 423 33

20

30

41B



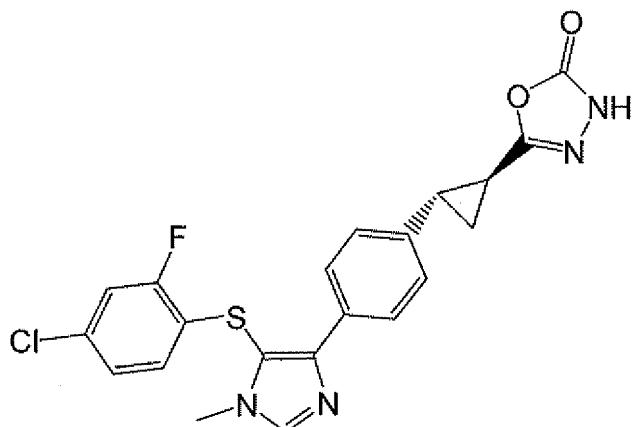
1.08

427

1.3

10

42B



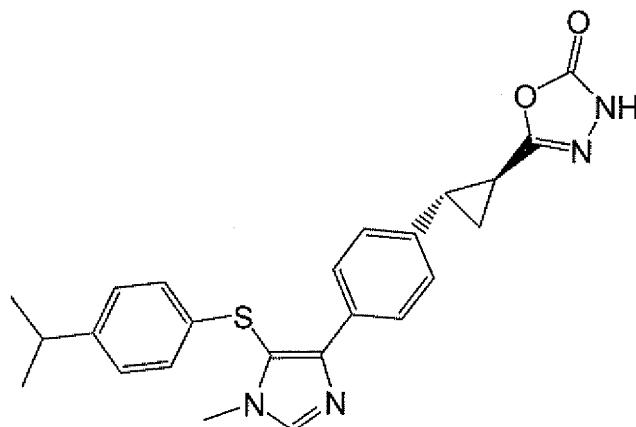
1.11

443

1.8

20

43B



1.13

433

20

30

【0684】

ミクロPETカメライメージング

40

1匹のラットを麻酔し（ケタミン／アセプロマジン）、カメラ中に位置させ、その尾静脈に注入の容易性のためにカニューレを挿入する。血液試料を収集するために、50 pCi カテールを大腿静脈に入れる。もう1匹のラットに、ラジオトレーサーの注入に2時間先立って、非標識脂肪酸アミドヒドロラーゼ（FAAH）阻害剤を経口投与して、非特異的結合および用量占有を示した。1mCi / ラットの¹¹C 標識FAAH阻害剤をその尾静脈を介して注入し、カテーテルを数mLのノーマルセーラインでフラッシュする。1匹のラットを一定時間にスキャンする。イメージの獲得は、ラジオトレーサーが注入された時に開始する。イメージは90分間獲得し、ラットは、引き続いて、ペントバルビタールナトリウムで安樂死させる。注目する領域（ROI）を、脳を含む集めたイメージ上に描き、次いで、これを用いて、引き続いてのイメージにおいてカウント率を分析する。ROI

50

Iにおけるカウント率を全ラットのそれで割り、次いで、それに100を掛けることによって、カウント率を%用量/R O Iに変換する。

【0685】

注入の時点において、大腿カテーテルから血液を収集し、2滴の血液を最初の2分間に各チューブに収集し、次いで、血液の300マイクロリットル試料を、5、15、30、45、60および90分において、代謝産物修正、および血漿および全血中の放射能の決定のために採取する。P E Tトレーサーの注入の直前、およびスキャンニングから90分後に、非標識脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害剤を予め注射したラットからの血漿中薬物濃度の決定のために、300マイクロリットルの血漿試料を採取する。

【0686】

アカゲザルにおけるP E Tイメージング：

絶食させたアカゲザル(7ないし11kg)をケタミンI.M.(15m p k)で麻酔し、該サルをP E Tカメラベッドに入れる。I.V.カテーテルを右側伏在静脈に挿入する。動脈サンプリングのために、右側大腿領域を無菌的に調製し、動脈カテーテルを入れ、縫合糸で固定する。引き続いての麻酔はイソフルランで維持する。該動物に挿管し、研究の持続のために、1分当たりほぼ23回の呼吸にて換気医療グレードの圧縮空気を含むイソフルラン(2ないし2.5%)上に置く。I:E比率、呼吸の容量および速度を調整して、CO₂のレベルを~40mmHgに維持し、およびSpO₂のレベルを95ないし100%に維持する。温度プローブ、パルスオキシメータ-、および末端換気CO₂モニターを連結する。体温は、動物をK-モジュール加熱パッドの上に置き、もう1つのパッドを頂部に置くことによって維持し、該動物をカメラのガントリー内部に仰向けで、頭を最初にして位置させる。一般的な流体療法を、実験全体を通じて、1ml/分の乳酸加リンゲルI Vで維持する。¹¹C標識FAAH阻害剤のアリコットを、注射の時に開始して発光イメージングとともにI V注射し、90分間継続する。

【0687】

全血および血漿中の放射能の測定のために、全血試料を動脈カテーテルを介してヘパリン中に集める。試料を遠心し、20u1の全血および血漿を、P E Tリガンド注射後10、20、30、45、60、90および120秒後にカウントする。血液の試料(0.5ml)を、代謝産物修正および血漿および全血中の放射能の決定のために、3、5、15、30、60および90分に採取する。

【0688】

別の実験において、絶食させたアカゲザルに、ラジオトレーサーの注射に21時間先立って、非標識FAAH阻害剤(ピークル:Imwitor/Tween)を経口投与する。血漿試料(1ml)を、血漿中薬物濃度の決定のために、20.5、21、22、22.5時間において採取する。21時間において、¹¹C標識FAAH阻害剤のアリコットをI V注射し、注射の時点で発光イメージングを開始し、前記したのと同一のプロトコルに従って90分間継続する。占有は、FAAH阻害剤での投与後の脳の種々の領域におけるトレーサー結合を、FAAH阻害剤の不存在下における脳の同一領域におけるトレーサー結合と比較することによって決定される。

【0689】

組合せ実験

10

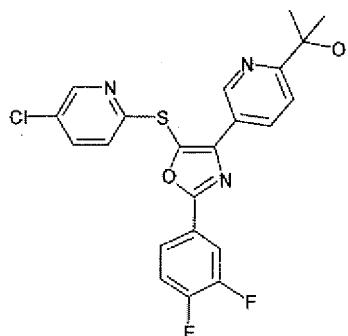
20

30

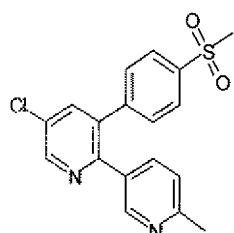
30

40

【化239】



化合物A



エトリコキシブ

10

20

30

【0690】

標準イソボログラフィー分析方法 (Tallarida et al. 1989) を用いて、ラットにおける炎症性疼痛のフロイント完全アジュvantモデルでエトリコキシブを共投与した場合に、FAAH阻害剤化合物Aが相加的または相乗的相互作用を示すかを評価した。(Eid et al. 2008)。エトリコキシブおよび化合物Aは1:1、0.3:1、および3:1のPO用量比率でテストした。

【0691】

総じて、データは、記録された観察および相加性の予測線の間に有意な差は無い(図1)ことを示す。従って、これらのデータは、エトリコキシブおよびFAAH阻害剤化合物Aが、炎症性疼痛に対するそれらの鎮痛効果において相加的であることを示す。

【0692】

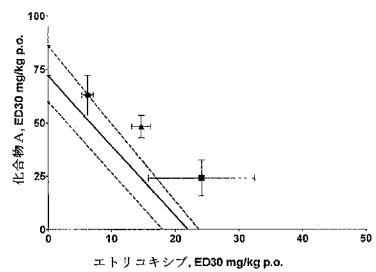
Tallarida R. J., et al. イソボログラムでの薬物-薬物および部位-部位相互作用の統計学的分析 (Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms). Life Sci., 45 (11): 947-961 (1989)。

【0693】

Eid S., et al. HC-030031、TRPA1選択的アンタゴニストは炎症および神経障害誘導メカニズム過敏を減衰させる(HC-030031, a TRPA1 selective antagonist, attenuates inflammatory- and neuropathy-induced mechanical hypersensitivity). Molecular Pain, 4: 48 (2008)。

【図1】

Figure 1



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 11/22412
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/42 (2011.01) USPC - 514/236.8 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) IPC(8) - A61K 31/42 (2011.01) USPC - 514/374,326,377;548/235;544/137; 546/187		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC(8) - C07D 413/00 (2011.01) USPC - 514/374,326,377;548/235;544/137; 546/187		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB); Google Search Terms Used: etoricoxib, h3 receptor, faah, imidazole toxicity, alzheimer's, oxazole, inflammation		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2010/0004261 A1 (APODACA et al.) 07 January 2010 (07.01.2010), abstract	1-25
Y	US 2008/0275046 A1 (CELANIRE et al.) 06 November 2008 (06.11.2008), para [0021-0032]	1-25
Y	WO/2009/152025 A1 (LIN et al.) 17 December 2009 (17.12.2009), page 3-6	17-24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 22 March 2011 (22.03.2011)	Date of mailing of the international search report 13 APR 2011	
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	

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 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)	A 6 1 K 31/4164	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 5/24 (2006.01)	A 6 1 P 5/24	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	

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

(74) 代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74) 代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74) 代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72) 発明者 チヨバニアン, ハリー

アメリカ合衆国、ニューアー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンク・アベニュー・126

(72) 発明者 リン, ライナス・エス

アメリカ合衆国、ニューアー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンク・アベニュー・126

(72) 発明者 リュウ, ピン

アメリカ合衆国、ニューアー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンク・アベニュー・126

(72) 発明者 チオダ, マーク・ディー

アメリカ合衆国、ニューアー・ジャージー・08901、ニューアー・プランズウイツク、スイート・3-シー、コマーシアル・アベニュー・10

(72) 発明者 デビタ, ロバート・ジェイ

アメリカ合衆国、ニューアー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンク・

ン・アベニュー・126

(72)発明者 ナガンド, ラバイ・ピー

アメリカ合衆国、ニューヨーク・ジヤージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 グオ, ヤン

アメリカ合衆国、ニューヨーク・ジヤージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ハミル, テレンス

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770

(72)発明者 リー, ウエンピン

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770

(72)発明者 ヘンゼ, ダレル・エー

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC38 BC60 BC62 BC69 BC71 BC82 GA07 GA08

GA09 GA10 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12

ZA16 ZA69 ZA70 ZA81 ZA96 ZB15