

(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2012-523425

(P2012-523425A)

(43) 公表日 平成24年10月4日 (2012.10.4)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 F 5/02 (2006.01)	C 0 7 F 5/02 C S P C	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 H 0 4 8
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2012-504832 (P2012-504832)
 (86) (22) 出願日 平成22年4月7日 (2010.4.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年11月30日 (2011.11.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/030276
 (87) 国際公開番号 W02010/118159
 (87) 国際公開日 平成22年10月14日 (2010.10.14)
 (31) 優先権主張番号 61/167,464
 (32) 優先日 平成21年4月7日 (2009.4.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 511242122
 インフイニトイ プハルマセウトイカルス
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 2 1 3 9 カムブリIDGE メモリアル ド
 ライブ 7 8 0
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 アルフレド シー. カストロ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 1 8 9 0 ウィンクヘステル ウィルドウ
 オオド ストリート 4 3

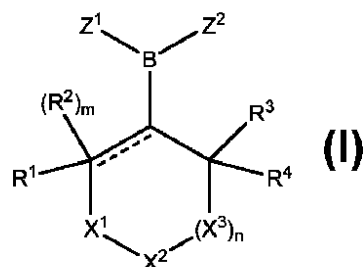
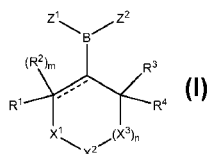
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脂肪酸アミドヒドロラーゼの阻害薬

(57) 【要約】

本明細書では、式(I) (式中、Z¹、Z²、X¹、X²、X³、R¹、R²、R³、R⁴、m及びnは本明細書に定義されている通りである)の化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物が提供される。式Iの化合物及び医薬として許容し得る賦形剤を含む医薬として許容し得る組成物も提供される。FAAH媒介障害を治療する方法であって、FAAH媒介障害の治療を必要とする対象に対して、治療有効量の本発明の化合物又は組成物を投与することを含む方法も提供される。

【化1】



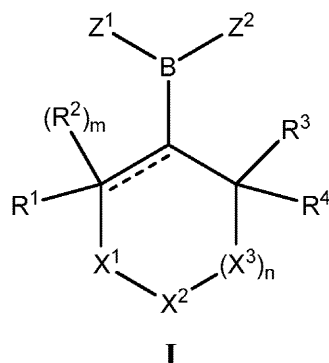
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式Iの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物

【化 1】



10

(式中、

【化 2】

は、一重結合及び二重結合から選択され；

20

【化 3】

が一重結合であるときは、mは1であり；

【化 4】

が二重結合であるときは、mは0であり；

X¹は、NR⁵及びCR⁶R⁷から選択され；

X²は、NR⁸及びCR⁹R¹⁰から選択され；

30

X³は、NR¹¹及びCR¹²R¹³から選択され；

nは、0又は1であり；

但し、X¹、X²及びX³の少なくとも1つは、NR⁵、NR⁸又はNR¹¹から選択され；

Z¹は、-OR¹⁴及びC₁-₆アルキルから選択され；

Z²は、-OR¹⁵及びC₁-₆アルキルから選択され；

又は代替的に、Z¹及びZ²は、それらが結合しているホウ素原子と一緒に、該ホウ素原子に直接結合した少なくとも1つのO原子を有する5から8員環を形成し、該環は、炭素原子、並びに場合によりN、S及びOからなる群から独立して選択される1以上の追加のヘテロ原子で構成され、該環は、ハロゲン、C₁-₆アルキル、C₇-₁₂アラルキル及びオキソから選択される1~4個の置換基を有し、該環は、フェニル環に場合により縮合されており；

40

R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、R¹²及びR¹³は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、C₁-₆ペルハロアルキル、-CN、-OR¹⁶、NR¹⁷R¹⁸、-C(O)R¹⁹、C₃-₁₀カルボシクリル、C₆-₁₀アリール、C₇-₁₂アラルキル、3~10員シクロヘテロアルキル及び5~10員ヘテロアリールから選択され；

R⁵、R⁸及びR¹¹は、それぞれ独立して、H、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²¹、-C(O)NR²²R²³、S(O)₂R²⁴、C₃-₁₀カルボシクリル、C₆-₁₀アリール、3~10員シクロヘテロアルキル、5~10員ヘテロアリール及び-(CH₂)ₚ-R²⁵から選択され；

R¹⁴及びR¹⁵は、出現毎にそれぞれ独立して、H、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル及びC₂-₆アルキニルから選択され；

50

R^{16} は、出現毎にそれぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-12} アラルキル、3～10員シクロヘテロアルキル及び5～10員ヘテロアリールから選択され；

R^{17} 及び R^{18} は、出現毎にそれぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^{26}$ 、 $-C(O)OR^{27}$ 、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-12} アラルキル、3～10員シクロヘテロアルキル及び5～10員ヘテロアリールから選択され；

R^{19} は、出現毎にそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-12} アラルキル、3～10員シクロヘテロアルキル及び5～10員ヘテロアリールから選択され；

R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員シクロヘテロアルキル、5～10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_q-R^{28}$ から選択され；

R^{22} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員シクロヘテロアルキル、5～10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_r-R^{29}$ から選択され；

R^{24} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員シクロヘテロアルキル、5～10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_t-R^{30}$ から選択され；

R^{25} は、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員シクロヘテロアルキル及び5～10員ヘテロアリールから選択され；

R^{26} 及び R^{27} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-12} アラルキル、3～10員シクロヘテロアルキル及び5～10員ヘテロアリールから選択され；

R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} は、出現毎にそれぞれ独立して、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員シクロヘテロアルキル及び5～10員ヘテロアリールから選択され；

R^{31} 、 R^{32} 及び R^{33} は、出現毎にそれぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-12} アラルキル、3～10員シクロヘテロアルキル及び5～10員ヘテロアリールから選択され；且つ

p 、 q 、 r 及び t は、出現毎にそれぞれ独立して、1、2、3、4、5及び6から選択される)。

【請求項 2】

X^2 が NR^8 であり、 X^1 が CR^6R^7 である、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

R^8 が、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $S(O)_2R^{24}$ 及び $-(CH_2)_p-R^{25}$ から選択される、請求項2記載の化合物。

【請求項 4】

R^8 が $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} が C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員シクロヘテロアルキル、5～10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_q-R^{28}$ から選択される、請求項2記載の化合物。

【請求項 5】

R^{20} が $-(CH_2)_q-R^{28}$ であり、 R^{28} が C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員シクロヘテロアルキル及び5～10員ヘテロアリールから選択される、請求項4記載の化合物。

【請求項 6】

R^{20} が $-(CH_2)_q-R^{28}$ であり、 $-R^{28}$ が $-NR^{32}R^{33}$ である、請求項4記載の化合物。

【請求項 7】

R^{32} 及び R^{33} が、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル及び C_{7-12} アラルキルから選択される、請求項6記載の化合物。

【請求項 8】

R^8 が $-C(O)OR^{21}$ である、請求項2記載の化合物。

【請求項 9】

10

20

30

40

50

R^{21} が C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_q-R^{28}$ から選択される、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

R^{28} が C_{6-10} アリール及び5～10員ヘテロアリールから選択される、請求項9記載の化合物。

【請求項11】

R^8 が $-C(O)NR^{22}R^{23}$ である、請求項2記載の化合物。

【請求項12】

R^{22} 及び R^{23} が、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_r-R^{29}$ から選択される、請求項11記載の化合物。

【請求項13】

R^{29} が C_{6-10} アリール及び5～10員ヘテロアリールから選択される、請求項12記載の化合物。

10

【請求項14】

R^8 が $-S(O)_2R^{24}$ である、請求項2記載の化合物。

【請求項15】

R^{24} が C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_t-R^{30}$ から選択される、請求項14記載の化合物。

【請求項16】

R^8 が $-(CH_2)_p-R^{25}$ である、請求項2記載の化合物。

【請求項17】

R^{25} が C_{6-10} アリール及び5～10員ヘテロアリールから選択される、請求項16記載の化合物。

20

【請求項18】

n が1である、請求項1～17のいずれか一項記載の化合物。

【請求項19】

X^3 が $CR^{12}R^{13}$ である、請求項18記載の化合物。

【請求項20】

R^{12} がHであり、 R^{13} がHである、請求項19記載の化合物。

【請求項21】

n が0である、請求項1～17のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項22】

R^6 がHであり、 R^7 がHである、請求項1～21のいずれか一項記載の化合物。

【請求項23】

【化5】

が二重結合であり、 m が0である、請求項1～22のいずれか一項記載の化合物。

【請求項24】

【化6】

40

が一重結合であり、 m が1である、請求項1～22のいずれか一項記載の化合物。

【請求項25】

R^2 がHである、請求項24記載の化合物。

【請求項26】

R^1 がHである、請求項1～25のいずれか一項記載の化合物。

【請求項27】

R^3 がHであり、 R^4 がHである、請求項1～26のいずれか一項記載の化合物。

【請求項28】

Z^1 が $-OR^{14}$ であり、 Z^2 が $-OR^{15}$ である、請求項1～27のいずれか一項記載の化合物。

50

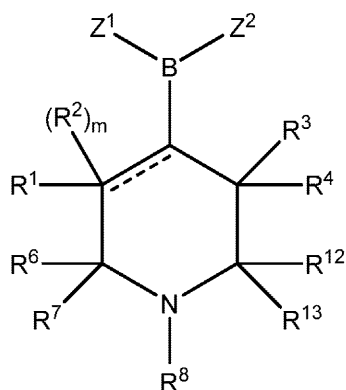
【請求項 29】

R^{14} がHであり、 R^{15} がHである、請求項28記載の化合物。

【請求項 30】

式IIIの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である、請求項1記載の化合物

【化 7】



III

10

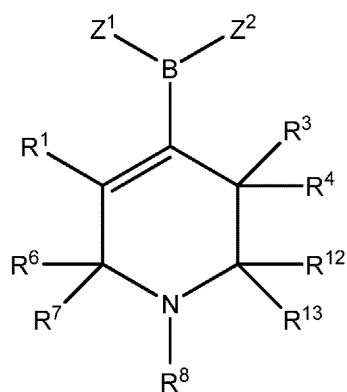
。

【請求項 31】

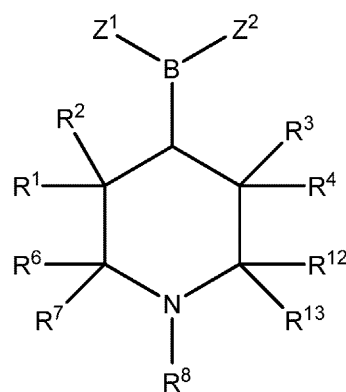
20

式IIIa又はIIIbの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である、請求項30記載の化合物

【化 8】



IIIa



IIIb

30

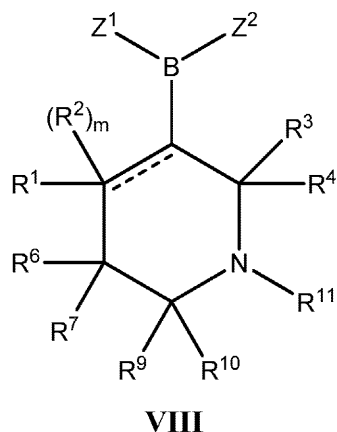
。

【請求項 32】

式VIIIの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である、請求項1記載の化合物

40

【化 9】

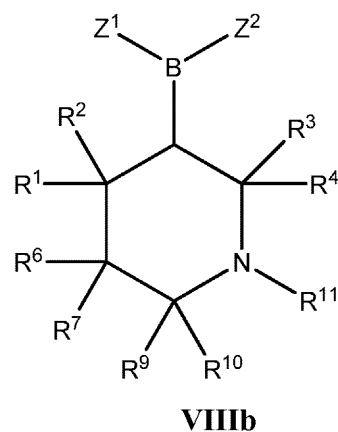
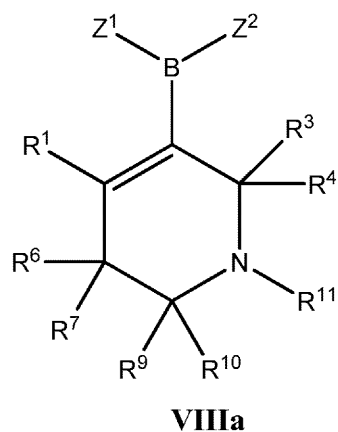


10

【請求項 3 3】

式VIIIa又はVIIIbの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である、請求項32記載の化合物

【化 1 0】



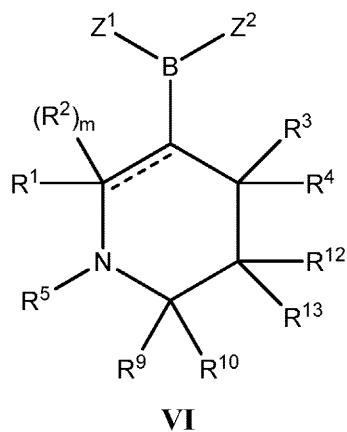
20

30

【請求項 3 4】

式VIの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である、請求項1記載の化合物

【化 1 1】



40

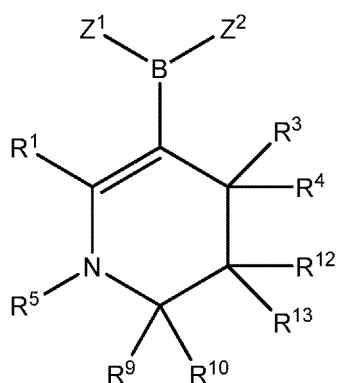
【請求項 3 5】

式VIa又はVIbの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラ

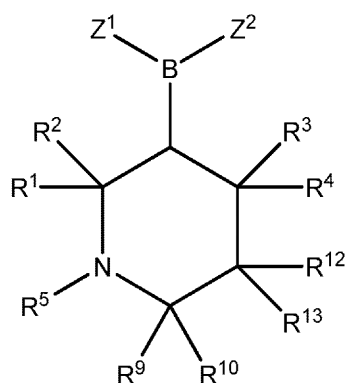
50

ッグ、又はそれらの混合物である、請求項34記載の化合物

【化 1 2】



VIa



VIb

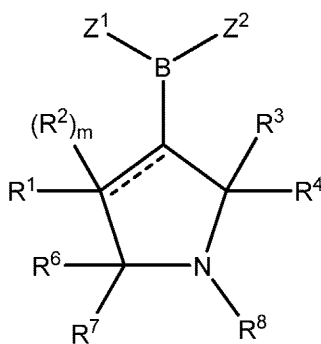
10

。

【請求項 3 6】

式IVの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である、請求項1記載の化合物

【化 1 3】



IV

20

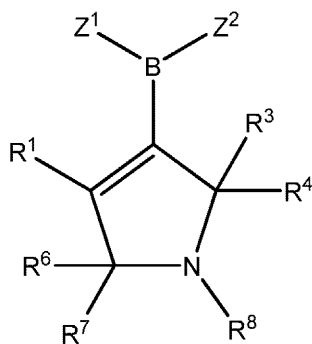
30

。

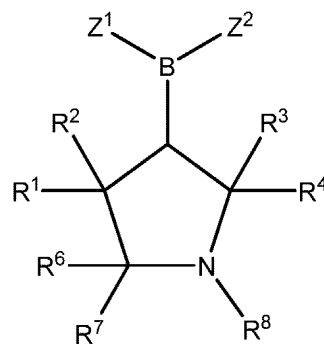
【請求項 3 7】

式IVa又はIVbの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である、請求項36記載の化合物

【化 1 4】



IVa



IVb

40

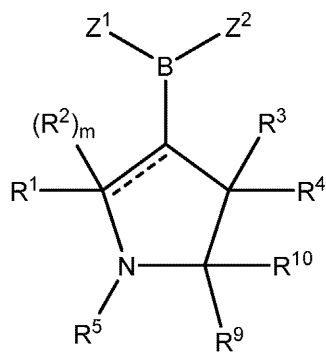
。

【請求項 3 8】

式VIIの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である、請求項1記載の化合物

50

【化 1 5】



VII

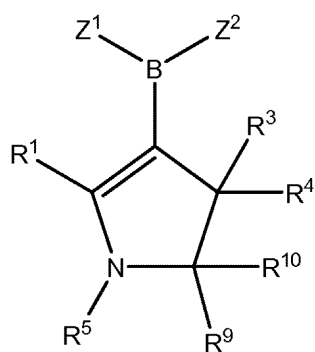
10

。

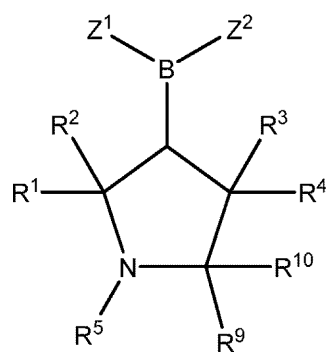
【請求項 3 9】

式VIIa又はVIIbの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である、請求項38記載の化合物

【化 1 6】



VIIa



VIIb

20

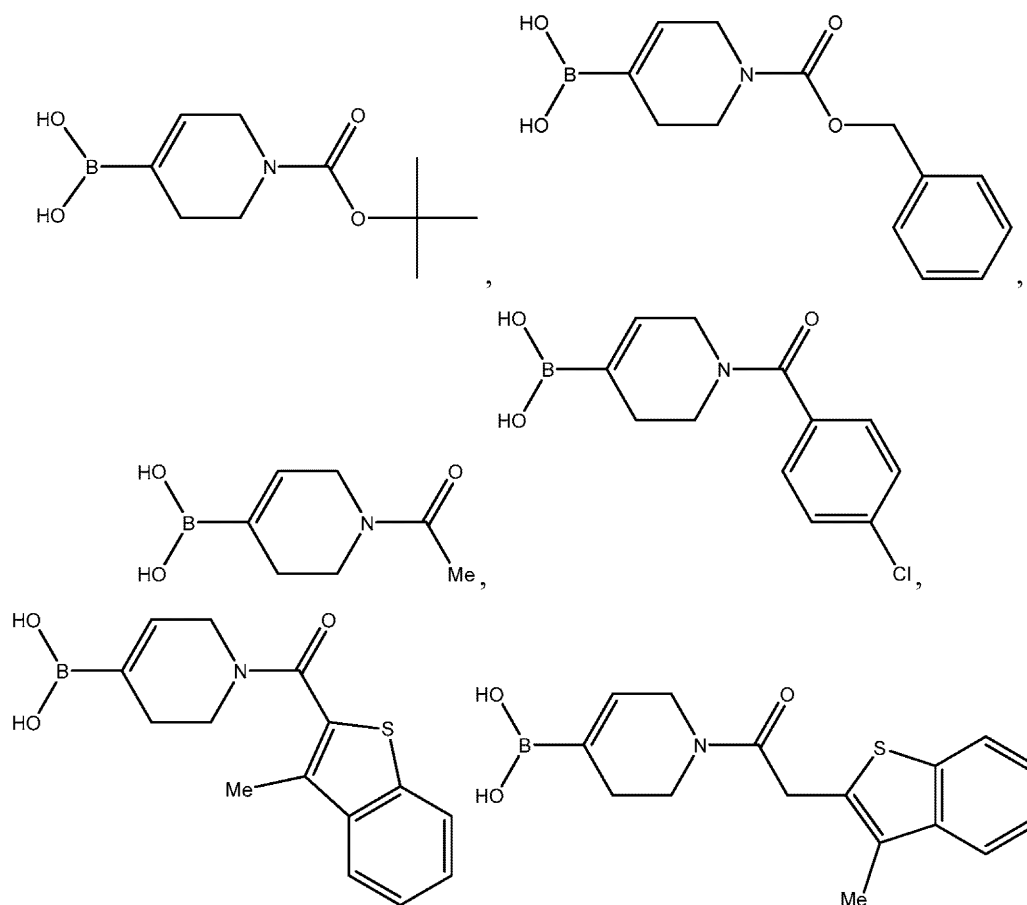
。

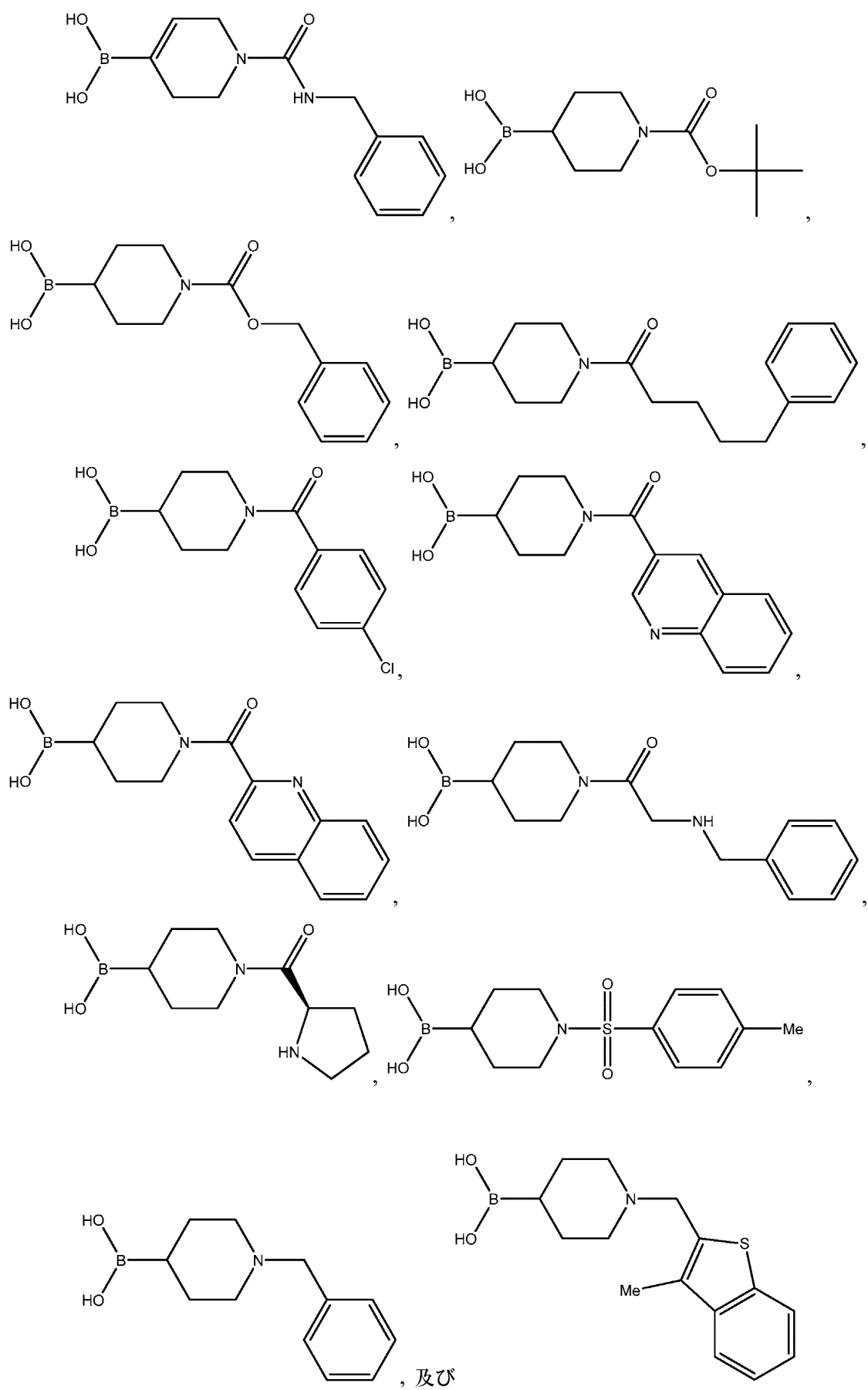
【請求項 4 0】

下記から選択される化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である、請求項1記載の化合物。

30

【化 1 7】





10

20

30

40

。

【請求項 4 1】

50

請求項1～40のいずれか一項記載の化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物、及び医薬として許容し得る賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項42】

FAAH媒介障害を治療する方法であって、FAAH媒介障害の治療を必要とする対象に対して、治療有効量の、請求項1～41のいずれか一項記載の化合物又は組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項43】

前記FAAH媒介障害が、疼痛性障害、炎症性障害、免疫障害、鬱病、不安、不安関連障害、睡眠障害、摂食行動、運動障害、緑内障、神経保護及び心血管疾患から選択される、請求項42記載の方法。

10

【請求項44】

前記FAAH媒介障害が疼痛性障害である、請求項43記載の方法。

【請求項45】

前記疼痛性障害が、神経障害性疼痛、中枢性疼痛、求心路遮断性疼痛、慢性疼痛、侵害受容体の刺激、急性疼痛、非炎症性疼痛、炎症性疼痛、癌に伴う疼痛、手術前疼痛、関節炎性疼痛、腰仙痛、筋骨格痛、頭痛、偏頭痛、筋痛、下背及び頸部痛、並びに歯痛から選択される、請求項44記載の方法。

【請求項46】

前記疼痛性障害が神経障害性疼痛である、請求項42記載の方法。

20

【請求項47】

前記疼痛性障害が関節炎性疼痛である、請求項42記載の方法。

【請求項48】

前記関節炎性疼痛が骨関節炎性疼痛である、請求項45記載の方法。

【請求項49】

前記関節炎性疼痛が関節リウマチ性疼痛である、請求項45記載の方法。

【請求項50】

前記炎症性疼痛が炎症性障害に関連する、請求項45記載の方法。

【請求項51】

前記FAAH媒介障害が炎症性障害である、請求項43記載の方法。

30

【請求項52】

前記炎症性障害が過敏性腸疾患である、請求項51記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、その全体が引用により本明細書に組み込まれている、2009年4月7日に出願された米国特許仮出願第61/167,464号の優先権を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

(背景)

オレアミドヒドロラーゼ及びアナンダミドアミドヒドロラーゼとも呼ばれる脂肪酸アミドヒドロラーゼ(FAAH)は、オレアミド及びアナンダミドを含む脂肪酸第一級アミド及びエタノールアミドを分解する膜内在性タンパク質である。FAAHは、神経調節脂肪酸アミドをそれらの作用部位で分解し、それらの調節に密に関与する。

【0003】

FAAHは、多くの生物学的プロセスに関与することが証明されており、その阻害は、多種多様な状態を治療するのに有効であることが示された。例えば、FAAHを阻害することは、慢性疼痛、急性疼痛、神経障害性疼痛、不安、鬱病、摂食行動、運動障害、緑内障、神経保護及び心血管疾患を治療するのに有用であることが示された。

50

【発明の概要】

【0004】

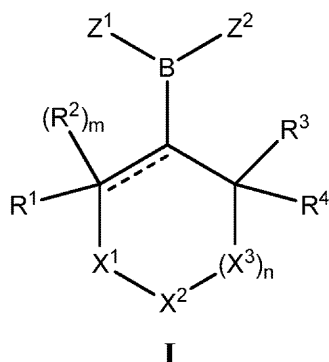
(要旨)

本明細書に記載の化合物、及びその医薬として許容し得る組成物は、脂肪酸アミドヒドロラーゼ (FAAH) の効果的な阻害薬である。

【0005】

一態様において、式Iの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物が本明細書で提供される。

【化1】



10

式中、

20

【化2】

は、一重結合及び二重結合から選択され；

【化3】

が一重結合であるときは、mは1であり；

【化4】

30

が二重結合であるときは、mは0であり；

X¹は、NR⁵及びCR⁶R⁷から選択され；

X²は、NR⁸及びCR⁹R¹⁰から選択され；

X³は、NR¹¹及びCR¹²R¹³から選択され；

nは、0又は1であり；

但し、X¹、X²及びX³の少なくとも1つは、NR⁵、NR⁸又はNR¹¹から選択され；

Z¹は、-OR¹⁴及びC₁₋₆アルキルから選択され；

Z²は、-OR¹⁵及びC₁₋₆アルキルから選択され；

又は代替的に、Z¹及びZ²は、それらが結合しているホウ素原子と一緒に、ホウ素原子に直接結合した少なくとも1つのO原子を有する5から8員環を形成し、該環は、炭素原子、並びに場合によりN、S及びOからなる群から独立して選択される1以上の追加のヘテロ原子で構成され、該環は、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₇₋₁₂アラルキル及びオキソから選択される1~4個の置換基を有し、該環は、フェニル環に場合により縮合されており；

40

R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、R¹²及びR¹³は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ペルハロアルキル、-CN、-OR¹⁶、NR¹⁷R¹⁸、-C(O)R¹⁹、C₃₋₁₀カルボシクリル、C₆₋₁₀アリール、C₇₋₁₂アラルキル、3~10員シクロヘテロアルキル及び5~10員ヘテロアリールから選択され；

R⁵、R⁸及びR¹¹は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²¹、-C(O)NR²²R²³、S(O)₂R²⁴、C₃₋₁₀カルボシクリル、C₆₋₁₀アリール、3~10員シクロヘテロアルキル、5~10員ヘテロアリール及び-(CH₂)_p-R²⁵から選択

50

され;

R^{14} 及び R^{15} は、出現毎にそれぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルから選択され;且つ

R^{16} は、出現毎にそれぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-12} アラルキル、3~10員シクロヘテロアルキル及び5~10員ヘテロアリールから選択され;

R^{17} 及び R^{18} は、出現毎にそれぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^{26}$ 、 $-C(O)OR^{27}$ 、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-12} アラルキル、3~10員シクロヘテロアルキル及び5~10員ヘテロアリールから選択され;

R^{19} は、出現毎にそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-12} アラルキル、3~10員シクロヘテロアルキル及び5~10員ヘテロアリールから選択され;

R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3~10員シクロヘテロアルキル、5~10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_q-R^{28}$ から選択され;

R^{22} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3~10員シクロヘテロアルキル、5~10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_r-R^{29}$ から選択され;

R^{24} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3~10員シクロヘテロアルキル、5~10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_t-R^{30}$ から選択され;

R^{25} は、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3~10員シクロヘテロアルキル及び5~10員ヘテロアリールから選択され;

R^{26} 及び R^{27} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-12} アラルキル、3~10員シクロヘテロアルキル及び5~10員ヘテロアリールから選択され;

R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} は、出現毎にそれぞれ独立して、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3~10員シクロヘテロアルキル及び5~10員ヘテロアリールから選択され;

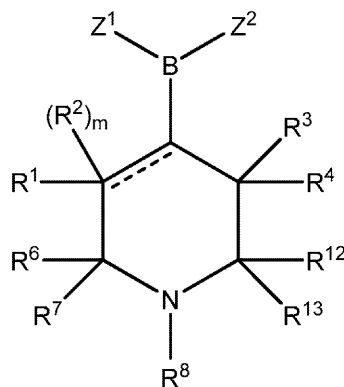
R^{31} 、 R^{32} 及び R^{33} は、出現毎にそれぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-12} アラルキル、3~10員シクロヘテロアルキル及び5~10員ヘテロアリールから選択され;

p 、 q 、 r 及び t は、出現毎にそれぞれ独立して、1、2、3、4、5及び6から選択される)。

【0006】

特定の実施態様において、該化合物は、式IIIの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である。

【化5】

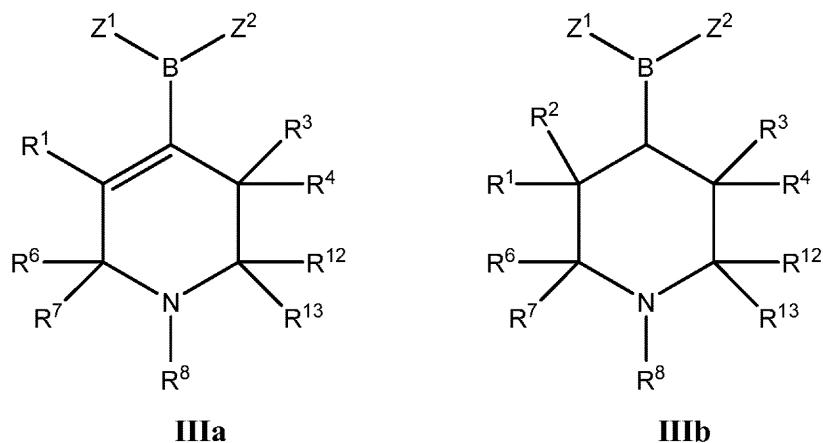


III

【 0 0 0 7 】

特定の実施態様において、該化合物は、式IIIa又はIIIbの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である。

【 化 6 】

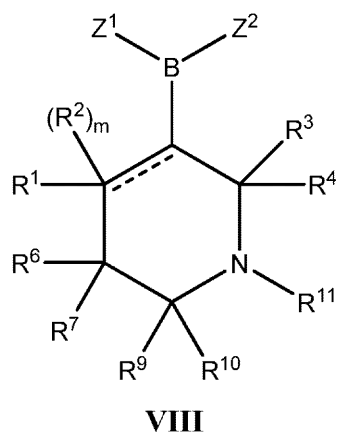


10

【 0 0 0 8 】

特定の実施態様において、該化合物は、式VIIIの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である。

【 化 7 】

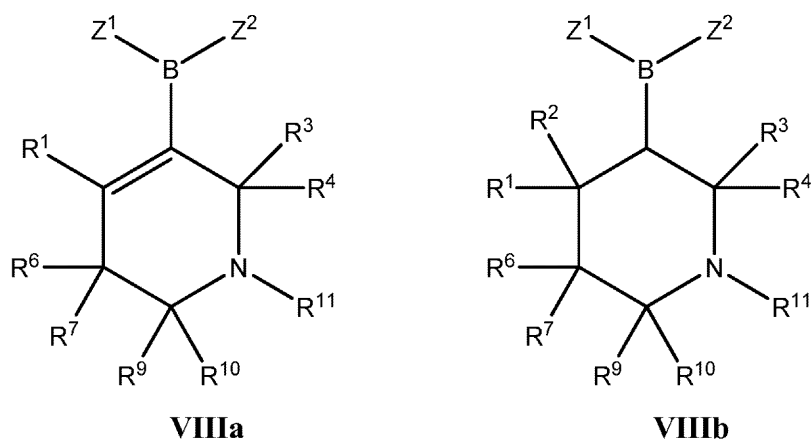


30

【 0 0 0 9 】

特定の実施態様において、該化合物は、式VIIIa又はVIIIbの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である。

【 化 8 】



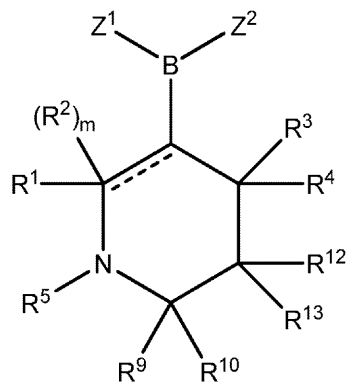
40

【 0 0 1 0 】

50

特定の実施態様において、該化合物は、式VIの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である。

【化 9】



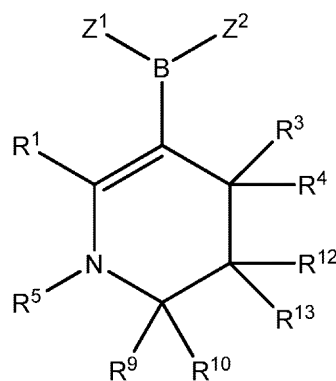
VI

10

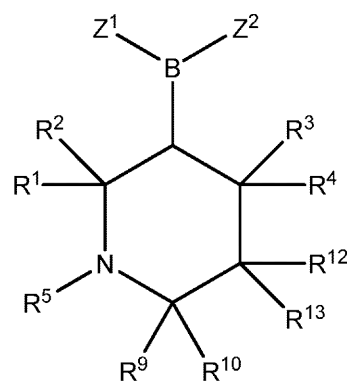
【 0 0 1 1】

特定の実施態様において、該化合物は、式VIa又はVIbの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である。

【化 1 0】



VIa



VIb

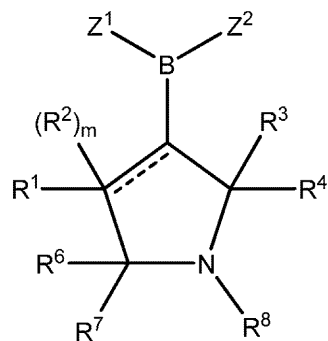
20

30

【 0 0 1 2】

特定の実施態様において、式IVの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である。

【化 1 1】



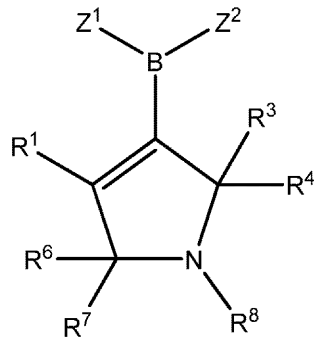
IV

40

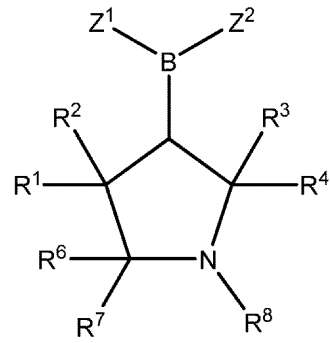
【 0 0 1 3】

特定の実施態様において、該化合物は、式IVa又はIVbの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である。

【化 1 2】



IVa



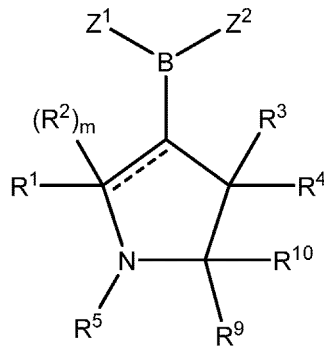
IVb

10

【0014】

特定の実施態様において、該化合物は、式VIIの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である。

【化 1 3】



VII

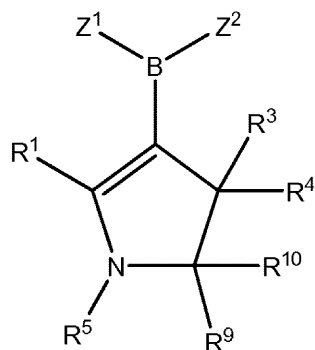
20

【0015】

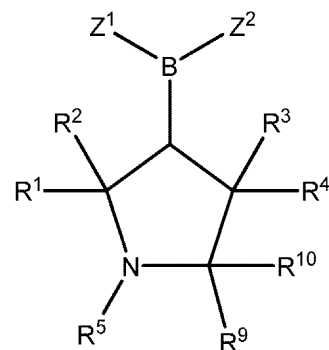
特定の実施態様において、該化合物は、式VIIa又はVIIbの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である。

30

【化 1 4】



VIIa



VIIb

40

【0016】

特定の実施態様において、

【化 1 5】

は二重結合であり、mは0である。

【0017】

50

特定の実施態様において、
【化 1 6】

は一重結合であり、 m は1である。

【0 0 1 8】

特定の実施態様において、 R^1 はHである。

【0 0 1 9】

特定の実施態様において、 R^2 はHである。

【0 0 2 0】

特定の実施態様において、 R^3 はHであり、 R^4 はHである。

【0 0 2 1】

特定の実施態様において、 Z^1 は $-OR^{14}$ であり、 Z^2 は $-OR^{15}$ である。特定の実施態様において、 R^{14} はHであり、 R^{15} はHである(即ち、 Z^1 及び Z^2 は、共に $-OH$ である)。

【0 0 2 2】

特定の実施態様において、 X^1 は CR^6R^7 である。特定の実施態様において、 R^6 はHであり、 R^7 はHである。

【0 0 2 3】

特定の実施態様において、 X^2 は NR^8 である。特定の実施態様において、 R^8 は、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $S(O)_2R^{24}$ 及び $-(CH_2)_p-R^{25}$ から選択される。

【0 0 2 4】

特定の実施態様において、 R^8 は $-C(O)R^{20}$ であり、 R^{20} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3~10員シクロヘテロアルキル、5~10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_q-R^{28}$ から選択される。特定の実施態様において、 R^{20} は $-(CH_2)_q-R^{28}$ であり、 R^{28} は、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3~10員シクロヘテロアルキル及び5~10員ヘテロアリールから選択される。特定の実施態様において、 R^{20} は $-(CH_2)_q-R^{28}$ であり、 R^{28} は $-NR^{32}R^{33}$ である。特定の実施態様において、 R^{32} 及び R^{33} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル及び C_{7-12} アララルキルから選択される。

【0 0 2 5】

特定の実施態様において、 R^8 は $-C(O)OR^{21}$ である。特定の実施態様において、 R^{21} は、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_q-R^{28}$ から選択される。特定の実施態様において、 R^{28} は、 C_{6-10} アリール及び5~10員ヘテロアリールから選択される。

【0 0 2 6】

特定の実施態様において、 R^8 は $-C(O)NR^{22}R^{23}$ である。特定の実施態様において、 R^{22} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_r-R^{29}$ から選択される。特定の実施態様において、 R^{29} は、 C_{6-10} アリール及び5~10員ヘテロアリールから選択される。

【0 0 2 7】

特定の実施態様において、 R^8 は $-S(O)_2R^{24}$ である。特定の実施態様において、 R^{24} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_t-R^{30}$ から選択される。

【0 0 2 8】

特定の実施態様において、 R^8 は $-(CH_2)_p-R^{25}$ である。特定の実施態様において、 R^{25} は、 C_{6-10} アリール及び5~10員ヘテロアリールから選択される。

【0 0 2 9】

特定の実施態様において、 X^1 は CR^6R^7 であり、 X^2 は NR^8 である。

【0 0 3 0】

特定の実施態様において、 n は1であり、 X^3 は $CR^{12}R^{13}$ である。特定の実施態様において、 R^{12} はHであり、 R^{13} はHである。しかし、特定の実施態様において、 X^3 は存在しない(即ち、 n は0である)。

【0 0 3 1】

特定の実施態様において、該化合物は、下記から選択されるもの、又は医薬として許容

10

20

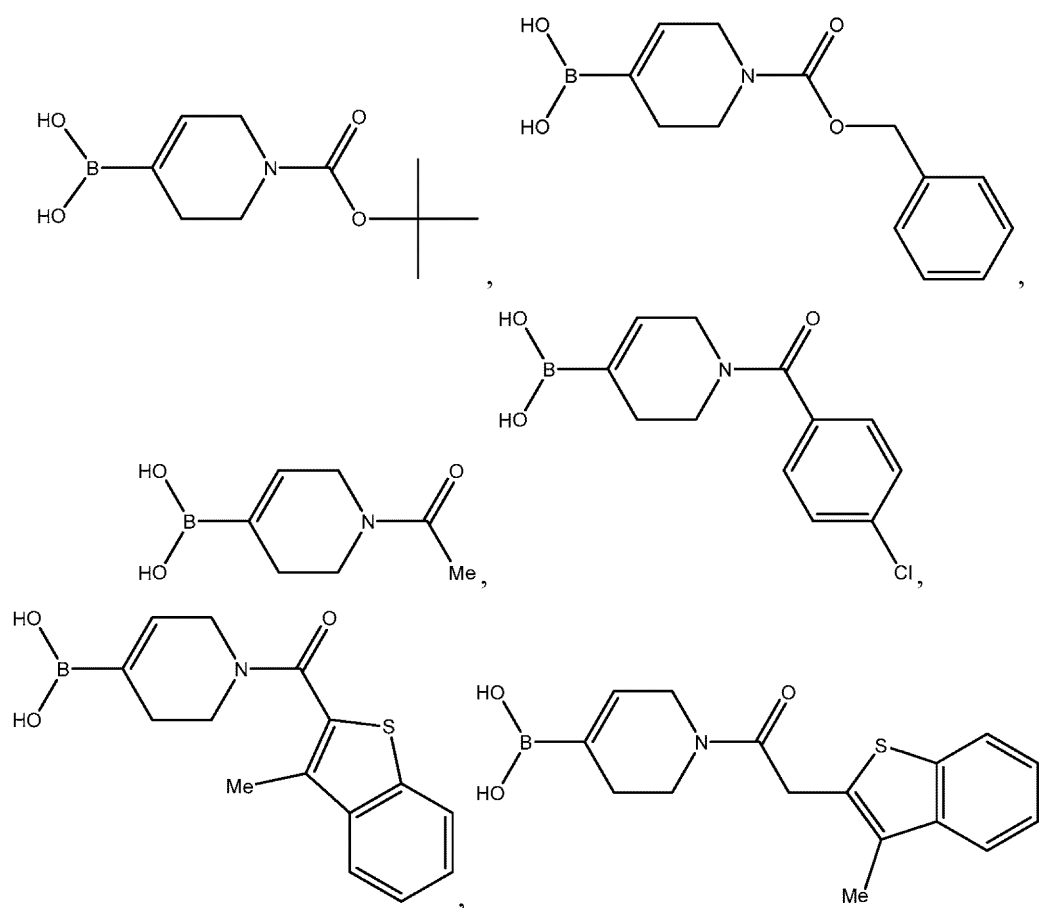
30

40

50

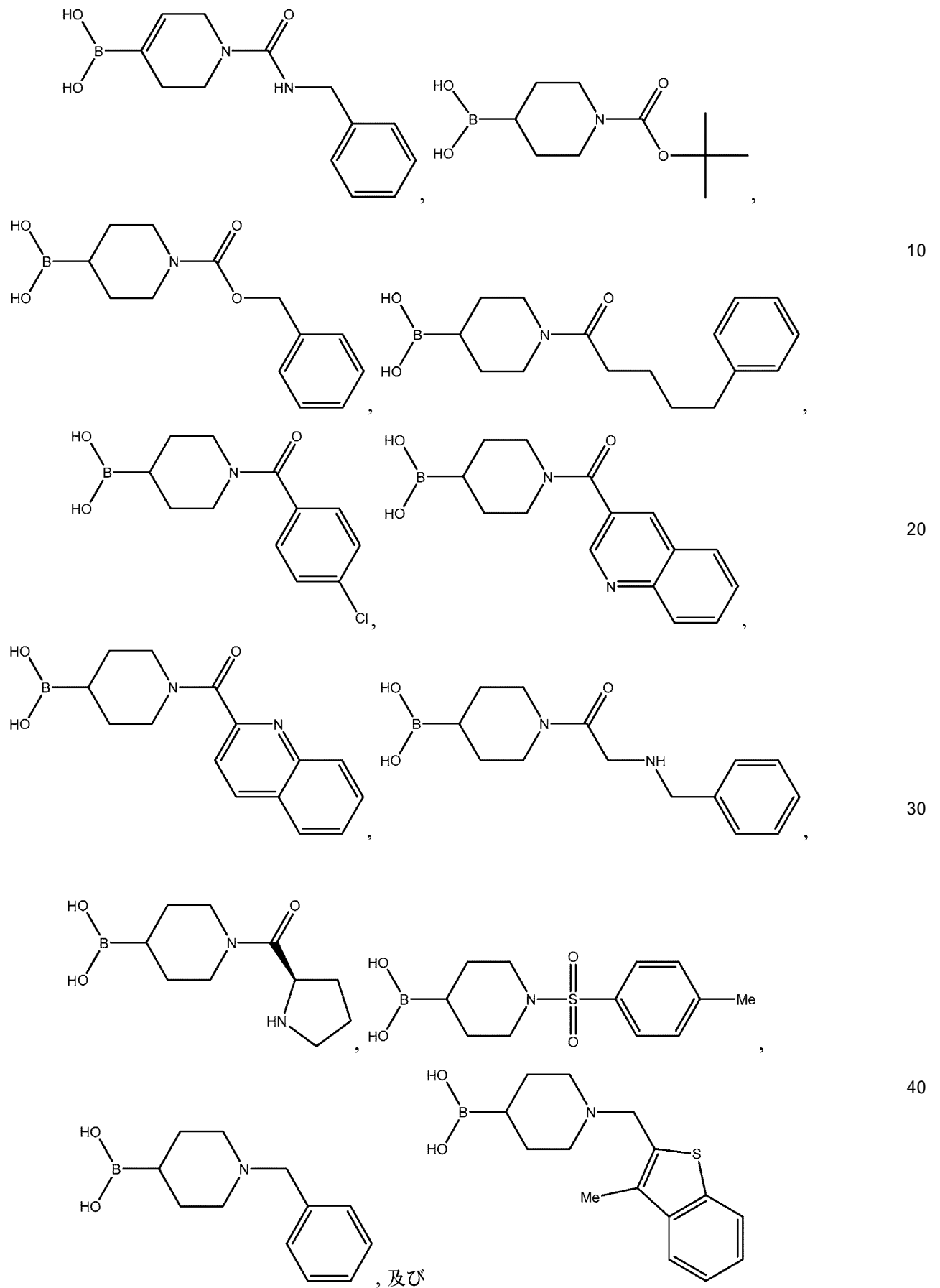
し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である。

【化 17】



10

20



【 0 0 3 2 】

別の態様において、本発明の化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物、及び医薬として許容し得る賦形剤を含む医薬組

成物が本明細書で提供される。

【0033】

さらに別の態様において、FAAH媒介障害を治療する方法であって、FAAH媒介障害の治療を必要とする対象に、治療有効量の本発明の化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物、或いはその医薬組成物を投与することを含む方法が本明細書で提供される。

【0034】

特定の実施態様において、FAAH媒介障害は、疼痛性障害、炎症性障害、免疫障害、鬱病、不安、不安関連障害、睡眠障害、摂食行動、運動障害、緑内障、神経保護及び心血管疾患から選択される。

10

【0035】

特定の実施態様において、FAAH媒介障害は疼痛性障害である。特定の実施態様において、疼痛性障害は、神経障害性疼痛、中枢性疼痛、求心路遮断性疼痛、慢性疼痛、侵害受容体の刺激、急性疼痛、非炎症性疼痛、炎症性疼痛、癌に伴う疼痛、手術前疼痛、関節炎性疼痛、腰仙痛、筋骨格痛、頭痛、偏頭痛、筋痛、下背及び頸部痛、並びに歯痛から選択される。特定の実施態様において、疼痛性障害は神経障害性疼痛である。特定の実施態様において、疼痛性障害は関節炎性疼痛である。特定の実施態様において、関節炎性疼痛は骨関節炎性疼痛である。特定の実施態様において、関節炎性疼痛は関節リウマチ性疼痛である。特定の実施態様において、炎症性疼痛は、炎症性障害に関連する。

20

【0036】

特定の実施態様において、FAAH媒介障害は炎症性障害である。特定の実施態様において、炎症性障害は過敏性腸疾患である。

【発明を実施するための形態】

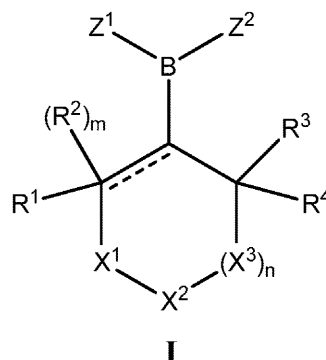
【0037】

(詳細な説明)

ボロン酸、ボロン酸エステル、ボリン酸又はボリン酸エステル頭基などの少なくとも1つのルイス酸性ホウ素頭基を含むFAAHの阻害薬が提供される。当該化合物は、式Iの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物を含む。

30

【化18】



40

式中、

【化19】



は、一重結合及び二重結合から選択され;

【化20】



が一重結合であるときは、mは1であり;

【化 2 1】

が二重結合であるときは、 m は0であり；

X^1 は、 NR^5 及び CR^6R^7 から選択され；

X^2 は、 NR^8 及び CR^9R^{10} から選択され；

X^3 は、 NR^{11} 及び $CR^{12}R^{13}$ から選択され；

n は、0又は1であり；

但し、 X^1 、 X^2 及び X^3 の少なくとも1つは、 NR^5 、 NR^8 又は NR^{11} から選択され；

Z^1 は、 $-OR^{14}$ 及び C_{1-6} アルキルから選択され；

10

Z^2 は、 $-OR^{15}$ 及び C_{1-6} アルキルから選択され；

又は代替的に、 Z^1 及び Z^2 は、それらが結合しているホウ素原子と一緒にあって、ホウ素原子に直接結合した少なくとも1つのO原子を有する5から8員環を形成し、該環は、炭素原子、並びに場合によりN、S及びOからなる群から独立して選択される1以上の追加のヘテロ原子で構成され；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 及び R^{13} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ペルハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^{16}$ 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-12} アラルキル、3～10員ヘテロシクリル及び5～10員ヘテロアリールから選択され；

R^5 、 R^8 及び R^{11} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $S(O)_2R^{24}$ 、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_p-R^{25}$ から選択され；

20

R^{14} 及び R^{15} は、出現毎にそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルから選択され；

R^{16} は、出現毎にそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-12} アラルキル、3～10員ヘテロシクリル及び5～10員ヘテロアリールから選択され；

R^{17} 及び R^{18} は、出現毎にそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^{26}$ 、 $-C(O)OR^{27}$ 、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-12} アラルキル、3～10員ヘテロシクリル及び5～10員ヘテロアリールから選択され；

30

R^{19} は、出現毎にそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-12} アラルキル、3～10員ヘテロシクリル及び5～10員ヘテロアリールから選択され；

R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_q-R^{28}$ から選択され；

R^{22} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_r-R^{29}$ から選択され；

R^{24} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_t-R^{30}$ から選択され；

40

R^{25} は、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル及び5～10員ヘテロアリールから選択され；

R^{26} 及び R^{27} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-12} アラルキル、3～10員ヘテロシクリル及び5～10員ヘテロアリールから選択され；

R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} は、出現毎にそれぞれ独立して、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル及び5～10員ヘテロアリールから選択され；

R^{31} 、 R^{32} 及び R^{33} は、出現毎にそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_2

50

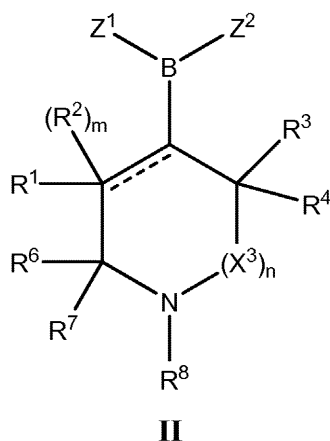
-₆アルキニル、C₃₋₁₀カルボシクリル、C₆₋₁₀アリール、C₇₋₁₂アラルキル、3~10員ヘテロシクリル及び5~10員ヘテロアリールから選択され;且つ

p、q、r及びtは、出現毎に独立して、1、2、3、4、5及び6から選択される。

【0038】

いくつかの実施態様において、X²はNR⁸であり、X¹はCR⁶R⁷である。即ち、該化合物は、式IIの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である。

【化22】



10

20

式中、

【化23】



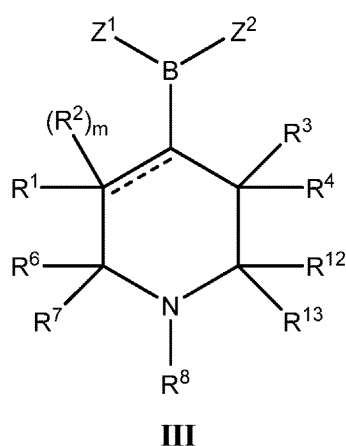
、Z¹、Z²、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸、X³、n及びmは、上記及び本明細書に定義されている通りである。一部の好ましい実施態様において、Z¹及びZ²は、共にOHである。

【0039】

式IIの化合物の実施態様は、式III(即ち、nは1であり、X³はCR¹²R¹³である)の化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物を含む。

30

【化24】



40

式中、

【化25】



、Z¹、Z²、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸、R¹²、R¹³及びmは、上記及び本明細書に定義されている通りである。一部の好ましい実施態様において、Z¹及びZ²は、共にOHである。

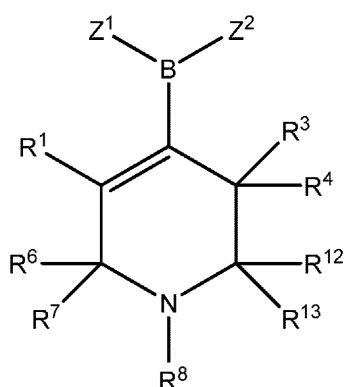
【0040】

式IIは、式IIIa又はIIIbの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくは

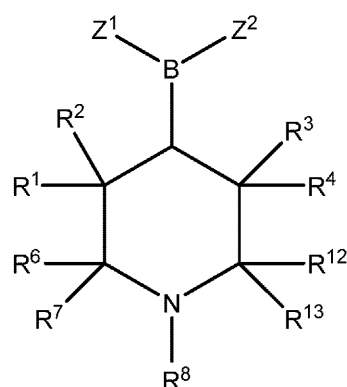
50

はプロドラッグ、又はそれらの混合物をも包含する。

【化 2 6】



IIIa



IIIb

10

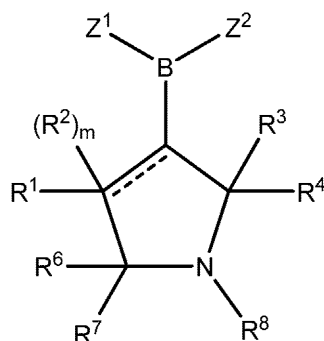
式中、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{12} 及び R^{13} は、上記及び本明細書に定義されている通りである。一部の好ましい実施態様において、 Z^1 及び Z^2 は、共にOHである。

【0041】

式IIの化合物の他の実施態様は、式IV(即ち、 n は0である)の化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物を含む。

【化 2 7】

20



IV

30

式中、

【化 2 8】



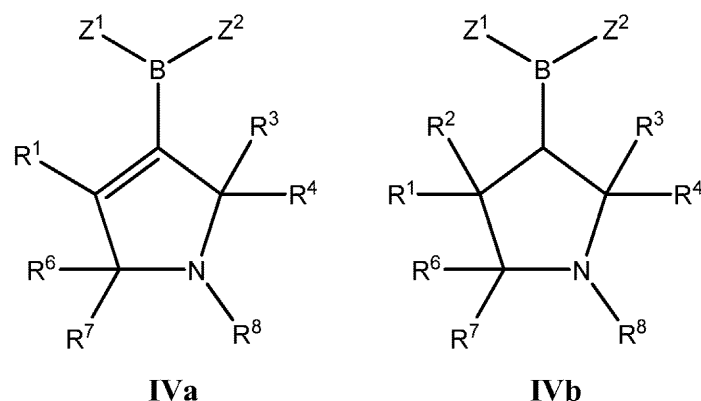
、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び m は、上記及び本明細書に定義されている通りである。一部の好ましい実施態様において、 Z^1 及び Z^2 は、共にOHである。

【0042】

式IVは、式IVa又はIVbの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物をも包含する。

40

【化 2 9】



10

式中、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び m は、上記及び本明細書に定義されている通りである。一部の好ましい実施態様において、 Z^1 及び Z^2 は、共にOHである。

【0043】

式II、III、IIIa、IIIb、IV、IVa及びIVbのいずれかを有する化合物のいくつかの実施態様において、 R^8 はHではない。特定の実施態様において、 R^8 は $-CH^3$ ではない。特定の実施態様において、 R^8 は、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $S(O)_2R^{24}$ 及び $-(CH_2)_p-R^{25}$ から選択される。

20

【0044】

R^8 が $-C(O)R^{20}$ であるいくつかの実施態様において、 R^{20} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3~10員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_q-R^{28}$ から選択される。

【0045】

R^8 が $-C(O)R^{20}$ であるいくつかの実施態様において、 R^{20} は $-(CH_2)_q-R^{28}$ であり、 R^{28} は、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3~10員ヘテロシクリル及び5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施態様において、 q は1又は2であり、 R^{28} は、 C_{6-10} アリール又は5~10員ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、 q は3又は4であり、 R^{28} は、 C_{6-10} アリール又は5~10員ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、 R^{28} は、フェニルである。他の実施態様において、 R^{28} は、5~10員ヘテロアリール(例えば、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル又はベンゾチオフェニル)である。

30

【0046】

R^8 が $-C(O)R^{20}$ であるいくつかの実施態様において、 R^{20} は $-(CH_2)_q-R^{28}$ であり、 R^{28} は $-NR^{32}R^{33}$ である。いくつかの実施態様において、 R^{32} 及び R^{33} の各々は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル及び C_{7-12} アラルキルから選択される。特定の実施態様において、 q は1又は2である。特定の実施態様において、 q は1である。いくつかの実施態様において、 R^{32} 及び R^{33} の一方がHであり、他方が C_{1-6} アルキル又は C_{7-12} アラルキル(例えばベンジル)である。他の実施態様において、 R^{32} 及び R^{33} の各々は、独立して、 C_{1-6} アルキル又は C_{7-12} アラルキル(例えばベンジル)である。

40

【0047】

いくつかの実施態様において、 R^8 は $-C(O)OR^{21}$ であり、 R^{21} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_q-R^{28}$ から選択される。特定の実施態様において、 q は1又は2であり、 R^{28} は、 C_{6-10} アリール及び5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施態様において、 R^{21} はベンジルである(即ち、 q は1であり、 R^{28} はフェニルである)。

【0048】

いくつかの実施態様において、 R^8 は $-C(O)NR^{22}R^{23}$ であり、 R^{22} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_r-R^{29}$ から選択される。特定の実施態様において、 r は1又は2である。特定の実施態様において、 r は1である。いくつかの実施態様において、 R^{29}

50

は、 C_{6-10} アリール又は5～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、 R^{29} はフェニルである。いくつかの実施態様において、 R^{22} 及び R^{23} の一方がHであり、他方が C_{1-6} アルキル又は $-(CH_2)_r-R^{29}$ である。他の実施態様において、 R^{22} 及び R^{23} の各々は、独立して、 C_{1-6} アルキル又は $-(CH_2)_r-R^{29}$ である。いくつかの実施態様において、 $-(CH_2)_r-R^{29}$ はベンジルである(即ち、 r は1であり、 R^{29} はフェニルである)。

【0049】

いくつかの実施態様において、 R^8 は $-S(O)_2R^{24}$ であり、 R^{24} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_t-R^{30}$ から選択される。特定の実施態様において、 R^{24} はフェニルである。

【0050】

10

いくつかの実施態様において、 R^8 は $-(CH_2)_p-R^{25}$ であり、 R^{25} は、 C_{6-10} アリール及び5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施態様において、 p は1又は2である。特定の実施態様において、 p は1である。特定の実施態様において、 R^{25} はフェニルである。他の実施態様において、 R^{25} は5～10員ヘテロアリール(例えば、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル又はベンゾチオフェニル)である。

【0051】

式II、III、IIIa、IIIb、IV、IVa及びIVbのいずれかを有する化合物のいくつかの実施態様において、 R^3 及び R^4 の各々は、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^3 及び R^4 の各々はHである。

【0052】

20

式II、III、IIIa、IIIb、IV、IVa及びIVbのいずれかを有する化合物のいくつかの実施態様において、 R^6 及び R^7 の各々は、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^6 及び R^7 の各々はHである。

【0053】

n が1であり、 X^3 が $CR^{12}R^{13}$ である式IIの化合物(即ち、式III、IIIa及びIIIbのいずれかの化合物)のいくつかの実施態様において、 R^{12} 及び R^{13} の各々は、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^{12} 及び R^{13} の各々はHである。

【0054】

【化30】

30

が二重結合であり、 m が0である式II、III又はIVの化合物(即ち、式IIIa又はIVaの化合物)のいくつかの実施態様において、 R^1 は、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はHである。

【0055】

【化31】

が一重結合であり、 m が1である式II、III又はIVの化合物(即ち、式IIIb又はIVbの化合物)のいくつかの実施態様において、 R^1 及び R^2 の各々は、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 及び R^2 の各々はHである。

40

【0056】

式IIの化合物のいくつかの実施態様において、

【化32】

は二重結合であり; m は0であり; X^1 は CR^6R^7 であり、 X^2 は NR^8 であり; n は1であり; X^3 は $CR^{12}R^{13}$ であり; R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^{12} 及び R^{13} の各々はHである。他の実施態様において、

【化33】

は一重結合であり; m は1であり; X^1 は CR^6R^7 であり、 X^2 は NR^8 であり; n は1であり; X^3 は $CR^{12}R^{13}$

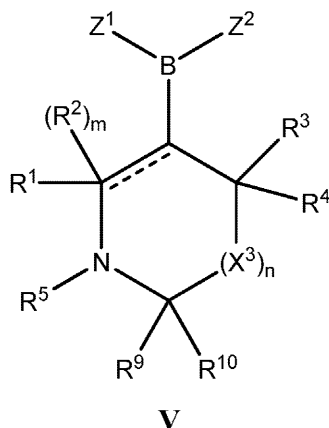
50

³であり;R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R¹²及びR¹³の各々はHである。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施態様において、X¹はNR⁵であり;X²はCR⁹R¹⁰である。即ち、該化合物は、式Vを有する化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である。

【 化 3 4 】



10

式中、

【 化 3 5 】

20

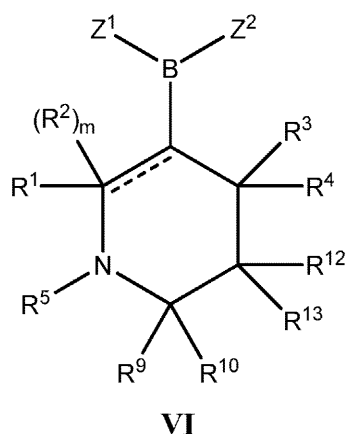


、Z¹、Z²、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁹、R¹⁰、X³、n及びmは、上記及び本明細書に定義されている通りである。一部の好ましい実施態様において、Z¹及びZ²は、共にOHである。

【 0 0 5 8 】

式Vの化合物の実施態様は、式VI(即ち、nは1であり、X³はCR¹²R¹³である)の化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物を含む。

【 化 3 6 】



30

40

式中、

【 化 3 7 】



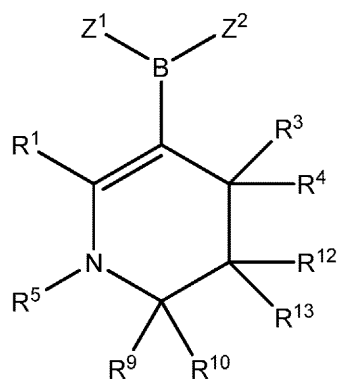
、Z¹、Z²、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁹、R¹⁰、R¹²、R¹³及びmは、上記及び本明細書に定義されている通りである。一部の好ましい実施態様において、Z¹及びZ²は、共にOHである。

【 0 0 5 9 】

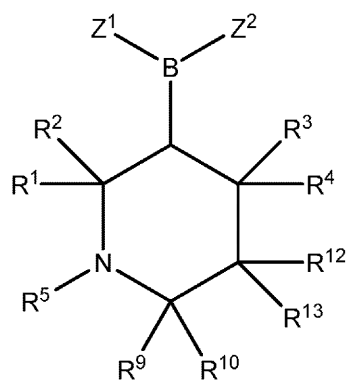
式VIは、式VIa又はVIbの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物をも包含する。

50

【化 3 8】



VIa



VIb

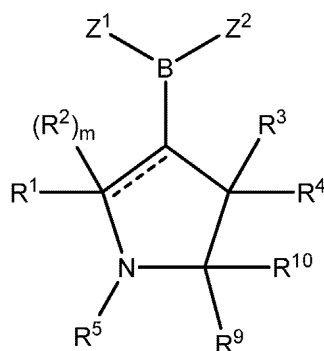
10

式中、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 及び R^{13} は、上記及び本明細書に定義されている通りである。一部の好ましい実施態様において、 Z^1 及び Z^2 は、共にOHである。

【0060】

式Vの化合物の他の実施態様は、式VII(即ち、 n は0である)の化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物をも包含する。

【化 3 9】



VII

20

30

式中、

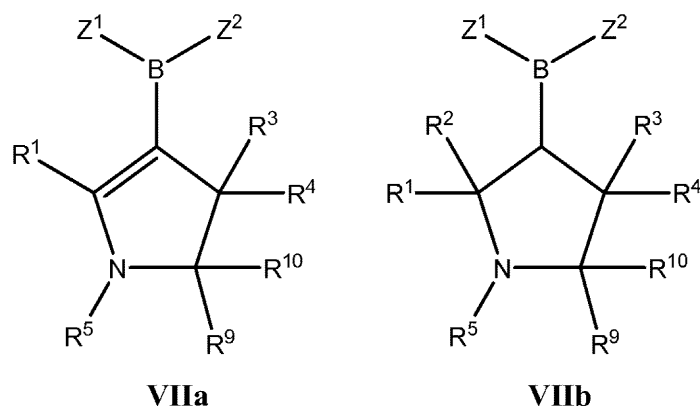
【化 4 0】

、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、 R^{10} 及び m は、上記及び本明細書に定義されている通りである。一部の好ましい実施態様において、 Z^1 及び Z^2 は、共にOHである。

【0061】

式VIIは、式VIIa又はVIIbの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物をも包含する。

【化 4 1】



10

式中、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 及び R^{10} は、上記及び本明細書に定義されている通りである。一部の好ましい実施態様において、 Z^1 及び Z^2 は、共にOHである。

【0062】

式V、VI、VIa、VIb、VII、VIIa及びVIIbの式のいずれかを有する化合物の実施態様において、 R^5 はHではない。特定の実施態様において、 R^5 は $-CH^3$ ではない。特定の実施態様において、 R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $S(O)_2R^{24}$ 及び $-(CH_2)_p-R^{25}$ から選択される。

20

【0063】

R^5 が $-C(O)R^{20}$ であるいくつかの実施態様において、 R^{20} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3~10員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_q-R^{28}$ から選択される。

【0064】

R^5 が $-C(O)R^{20}$ であるいくつかの実施態様において、 R^{20} は $-(CH_2)_q-R^{28}$ であり、 R^{28} は、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3~10員ヘテロシクリル及び5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施態様において、 q は1又は2であり、 R^{28} は、 C_{6-10} アリール又は5~10員ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、 q は3又は4であり、 R^{28} は、 C_{6-10} アリール又は5~10員ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、 R^{28} はフェニルである。他の実施態様において、 R^{28} は5~10員ヘテロアリール(例えば、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル又はベンゾチオフェニル)である。

30

【0065】

R^5 が $-C(O)R^{20}$ であるいくつかの実施態様において、 R^{20} は $-(CH_2)_q-R^{28}$ であり、 R^{28} は $-NR^{32}R^{33}$ である。いくつかの実施態様において、 R^{32} 及び R^{33} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル及び C_{7-12} アラルキルから選択される。特定の実施態様において、 q は1又は2である。特定の実施態様において、 q は1である。いくつかの実施態様において、 R^{32} 及び R^{33} の一方がHであり、他方が C_{1-6} アルキル又は C_{7-12} アラルキル(例えばベンジル)である。他の実施態様において、 R^{32} 及び R^{33} の各々は、独立して、 C_{1-6} アルキル又は C_{7-12} アラルキル(例えばベンジル)である。

40

【0066】

いくつかの実施態様において、 R^5 は $-C(O)OR^{21}$ であり、 R^{21} は、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_q-R^{28}$ から選択される。特定の実施態様において、 q は1又は2であり、 R^{28} は、 C_{6-10} アリール及び5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施態様において、 R^{21} はベンジルである。

【0067】

いくつかの実施態様において、 R^5 は $-C(O)NR^{22}R^{23}$ であり、 R^{22} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_r-R^{29}$ から選択される。特定の実施態様において、 r は1又は2である。特定の実施態様において、 r は1である。いくつかの実施態様において、 R^{29} は、 C_{6-10} アリール又は5~10員ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、 R^2

50

⁹はフェニルである。いくつかの実施態様において、 R^{22} 及び R^{23} の一方がHであり、他方が C_{1-6} アルキル又は $-(CH_2)_r-R^{29}$ である。他の実施態様において、 R^{22} 及び R^{23} の各々は、独立して、 C_{1-6} アルキル又は $-(CH_2)_r-R^{29}$ である。いくつかの実施態様において、 $-(CH_2)_r-R^{29}$ はベンジルである(即ち、 r は1であり、 R^{29} はフェニルである)。

【0068】

いくつかの実施態様において、 R^5 は $-S(O)_2R^{24}$ であり、 R^{24} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_t-R^{30}$ から選択される。特定の実施態様において、 R^{24} はフェニルである。

【0069】

いくつかの実施態様において、 R^5 は $-(CH_2)_p-R^{25}$ であり、 R^{25} は、 C_{6-10} アリール及び5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施態様において、 p は1又は2、或いは p は1である。特定の実施態様において、 R^{25} はフェニルである。他の実施態様において、 R^{25} は5~10員ヘテロアリール(例えば、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル又はベンゾチオフェニル)である。

10

【0070】

式V、VI、VIa、VIb、VII、VIIa及びVIIbのいずれかを有する化合物の特定の実施態様において、 R^3 及び R^4 の各々は、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^3 及び R^4 の各々はHである。

【0071】

式V、VI、VIa、VIb、VII、VIIa及びVIIbのいずれかを有する化合物の特定の実施態様において、 R^9 及び R^{10} の各々は、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^9 及び R^{10} の各々はHである。

20

【0072】

n が1であり、 X^3 が $CR^{12}R^{13}$ である式Vの化合物(即ち、式VI、VIa及びVIbのいずれかの化合物)のいくつかの実施態様において、 R^{12} 及び R^{13} の各々は、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^{12} 及び R^{13} の各々はHである。

【0073】

【化42】

30

が二重結合であり、 m が0である式V、VI又はVIIの化合物(即ち、式VIa又はVIIaの化合物)のいくつかの実施態様において、 R^1 は、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はHである。

【0074】

【化43】

が一重結合であり、 m が1である式V、VI又はVIIの化合物(即ち、式VIb又はVIIbの化合物)のいくつかの実施態様において、 R^1 及び R^2 の各々は、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 及び R^2 の各々はHである。

40

【0075】

式Vの化合物のいくつかの実施態様において、

【化44】

は二重結合であり; m は0であり; X^1 は NR^8 であり; X^2 は CR^9R^{10} であり; n は1であり; X^3 は $CR^{12}R^{13}$ であり; R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 及び R^{13} の各々はHである。他の実施態様において、

【化45】

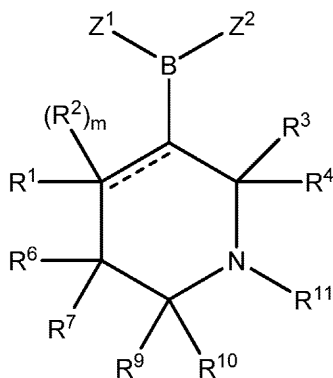
は一重結合であり; m は1であり; X^1 は NR^8 であり; X^2 は CR^9R^{10} であり; n は1であり; X^3 は $CR^{12}R^{13}$ であり; R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 及び R^{13} の各々はHである。

【0076】

50

いくつかの実施態様において、 X^1 は CR^6R^7 であり、 X^2 は CR^9R^{10} であり、 X^3 は NR^{11} である。即ち、該化合物は、式VIIIの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物である。

【化46】



VIII

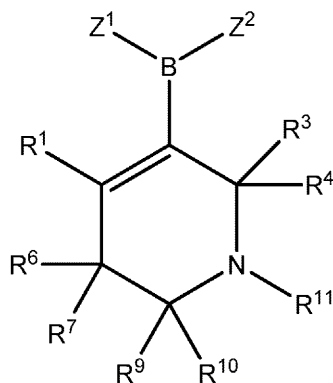
式中、

【化47】

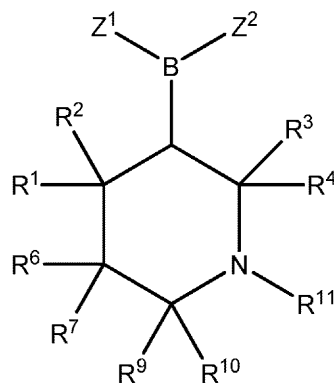


Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び m は、上記及び本明細書に定義されている通りである。一部の好ましい実施態様において、 Z^1 及び Z^2 は、共にOHである。式VIIIは、式VIIIa又はVIIIbの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物をも包含する。

【化48】



VIIIa



VIIIb

式中、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、上記及び本明細書に定義されている通りである。一部の好ましい実施態様において、 Z^1 及び Z^2 は、共にOHである。

【0077】

式VIII、VIIIa及びVIIIbのいずれかを有する化合物のいくつかの実施態様において、 R^1 はHではない。特定の実施態様において、 R^{11} は $-CH^3$ ではない。 R^{11} は、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $S(O)_2R^{24}$ 及び $-(CH_2)_p-R^{25}$ から選択される。

【0078】

R^{11} が $-C(O)R^{20}$ であるいくつかの実施態様において、 R^{20} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3~10員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_q-R^{28}$ から選択される。

【0079】

R^{11} が $-C(O)R^{20}$ であるいくつかの実施態様において、 R^{20} は $-(CH_2)_q-R^{28}$ であり、 R^{28} は、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、3~10員ヘテロシクリル及び5~10員ヘテロアリー

ルから選択される。いくつかの実施態様において、 q は1又は2であり、 R^{28} は、 C_{6-10} アリール又は5～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、 q は3又は4であり、 R^{28} は、 C_{6-10} アリール又は5～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、 R^{28} は、フェニルである。他の実施態様において、 R^{28} は、5～10員ヘテロアリール(例えば、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル又はベンゾチオフエニル)である。

【0080】

R^{11} が $-C(O)R^{20}$ であるいくつかの実施態様において、 R^{20} は $-(CH_2)_q-R^{28}$ であり、 R^{28} は $-NR^{32}R^{33}$ である。いくつかの実施態様において、 R^{32} 及び R^{33} は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル及び C_{7-12} アラルキルから選択される。特定の実施態様において、 q は1又は2、或いは q は1である。いくつかの実施態様において、 R^{32} 及び R^{33} の一方が H であり、他方が C_{1-6} アルキル又は C_{7-12} アラルキル(例えばベンジル)である。他の実施態様において、 R^{32} 及び R^{33} の各々は、独立して、 C_{1-6} アルキル又は C_{7-12} アラルキル(例えばベンジル)である。

10

【0081】

いくつかの実施態様において、 R^{11} は $-C(O)OR^{21}$ であり、 R^{21} は、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_q-R^{28}$ から選択される。特定の実施態様において、 q は1又は2であり、 R^{28} は、 C_{6-10} アリール及び5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施態様において、 R^{21} はベンジルである。

【0082】

いくつかの実施態様において、 R^{11} は $-C(O)NR^{22}R^{23}$ であり、 R^{22} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_r-R^{29}$ から選択される。特定の実施態様において、 r は1又は2である。特定の実施態様において、 r は1である。いくつかの実施態様において、 R^{29} は、 C_{6-10} アリール又は5～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、 R^{29} はフェニルである。いくつかの実施態様において、 R^{22} 及び R^{23} の一方が H であり、他方が C_{1-6} アルキル又は $-(CH_2)_r-R^{29}$ である。他の実施態様において、 R^{22} 及び R^{23} の各々は、独立して、 C_{1-6} アルキル又は $-(CH_2)_r-R^{29}$ である。いくつかの実施態様において、 $-(CH_2)_r-R^{29}$ はベンジルである(即ち、 r は1であり、 R^{29} はフェニルである)。

20

【0083】

いくつかの実施態様において、 R^{11} は $-S(O)_2R^{24}$ であり、 R^{24} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール及び $-(CH_2)_t-R^{30}$ から選択される。特定の実施態様において、 R^{24} はフェニルである。

30

【0084】

いくつかの実施態様において、 R^{11} は $-(CH_2)_p-R^{25}$ であり、 R^{25} は、 C_{6-10} アリール及び5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施態様において、 p は1又は2である。特定の実施態様において、 p は1である。特定の実施態様において、 R^{25} はフェニルである。他の実施態様において、 R^{25} は5～10員ヘテロアリール(例えば、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル又はベンゾチオフエニル)である。

【0085】

式VIII、VIIIa及びVIIIbのいずれかを有する化合物の特定の実施態様において、 R^3 及び R^4 の各々は、 H 又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^3 及び R^4 の各々は H である。

40

【0086】

式VIII、VIIIa及びVIIIbのいずれかを有する化合物の特定の実施態様において、 R^6 及び R^7 の各々は、 H 又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^6 及び R^7 の各々は H である。

【0087】

式VIII、VIIIa及びVIIIbのいずれかを有する化合物の特定の実施態様において、 R^9 及び R^{10} の各々は、 H 又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^9 及び R^{10} の各々は H である。

【0088】

50

【化 4 9】

が二重結合であり、 m が0である式VIIIの化合物(即ち、VIIIaの化合物)の実施態様において、 R^1 は、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はHである。

【0 0 8 9】

【化 5 0】

が一重結合であり、 m が1である式VIIIの化合物(即ち、VIIIbの化合物)の実施態様において、 R^1 及び R^2 の各々は、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 及び R^2 の各々はHである。

10

【0 0 9 0】

式VIIIの化合物のいくつかの実施態様において、

【化 5 1】

は二重結合であり; m は0であり; X^1 は CR^6R^7 であり; X^2 は CR^9R^{10} であり; n は1であり; X^3 は NR^{11} であり; R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 及び R^{10} の各々はHである。他の実施態様において、

【化 5 2】

20

は一重結合であり; m は1であり; X^1 は CR^6R^7 であり; X^2 は CR^9R^{10} であり; n は1であり; X^3 は NR^{11} であり; R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 及び R^{10} の各々はHである。

【0 0 9 1】

式I、II、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa又はVIIIbの化合物のいくつかの実施態様において、 Z^1 は $-OR^{14}$ であり、 Z^2 は $-OR^{15}$ である。特定の実施態様において、 R^{14} はHであり、 R^{15} はHである。

【0 0 9 2】

他の実施態様において、 Z^1 及び Z^2 は、それらが結合しているホウ素原子と一緒にあって、ホウ素原子に直接結合した少なくとも1つのO、S、N又は NR^A 原子を有する5から8員環を形成し、 R^A は、水素、 $-SO_2R^B$ 、 $-SOR^B$ 、 $-C(O)R^B$ 、 $-CO_2R^B$ 、 $-C(O)N(R^B)_2$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5~10員ヘテロアリールから選択され; R^B の各例は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール又は5~10員ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、5から8員環は、ハロゲン、オキソ(=O)、 $-SO_2R^C$ 、 $-SOR^C$ 、 $-C(O)R^C$ 、 $-C(O)OR^C$ 、 $-C(O)N(R^C)_2$ 、 $-C(O)NHR^C$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール又は5~10員ヘテロアリール基から選択される1つ以上の基を有し、或いは環上に存在する2つの基が結合して、O、S、N又は NR^A から選択される1つ以上のヘテロ原子を場合により含む5から8員一環式又は二環式環を形成し; R^C の各例は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール又は5~10員ヘテロアリールである。

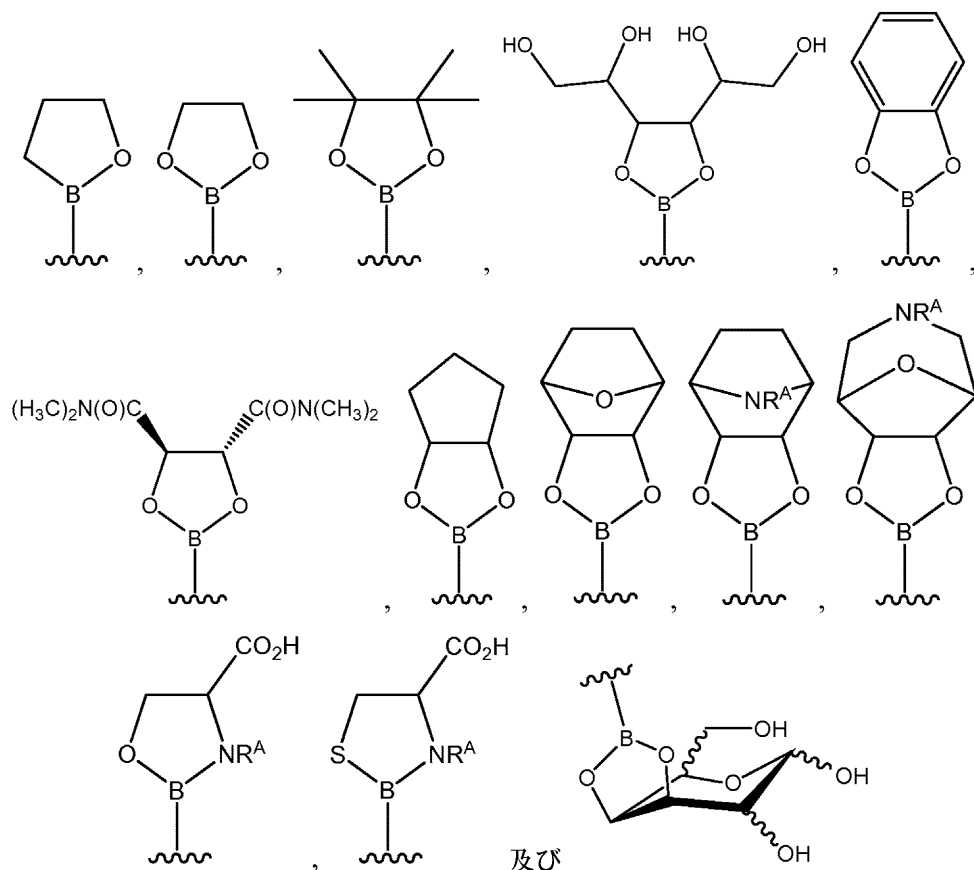
30

40

【0 0 9 3】

例えば、特定の実施態様において、 Z^1 及び Z^2 は、それらが結合しているホウ素原子と一緒にあって、ホウ素原子に直接結合した少なくとも1つのO、S又は NR^A 原子を有する任意に置換された5員環を形成する。例示的な5員環としては、下記のもの(式中、 R^A は、本明細書に定義されている通りである。)が挙げられるが、それらに限定されない。

【化 5 3】



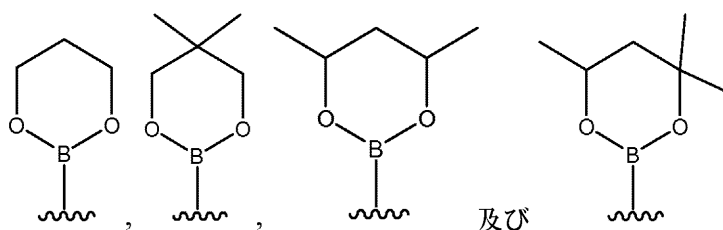
10

20

【 0 0 9 4 】

他の実施態様において、 Z^1 及び Z^2 は、それらが結合しているホウ素原子と一緒にあって、ホウ素原子に直接結合した少なくとも1つのO、S又はNR^A原子を有する6員環を形成する。例示的な6員環としては、下記のもの挙げられるが、それらに限定されない。

【化 5 4】



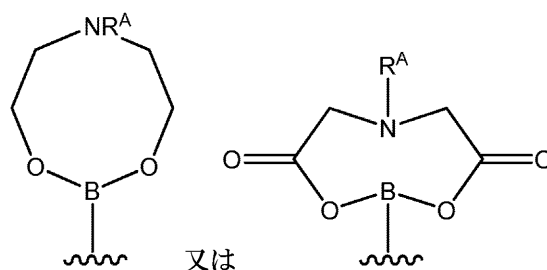
30

【 0 0 9 5 】

さらに他の実施態様において、 Z^1 及び Z^2 は、ホウ素原子に直接結合した少なくとも1つのO、S又は NR^A 原子を有する8員環を形成する。例示的な8員環構造としては、下記のもの(式中、 R^A は、本明細書に定義されている通りである。)が挙げられるが、それらに限定されない。

40

【化 5 5】

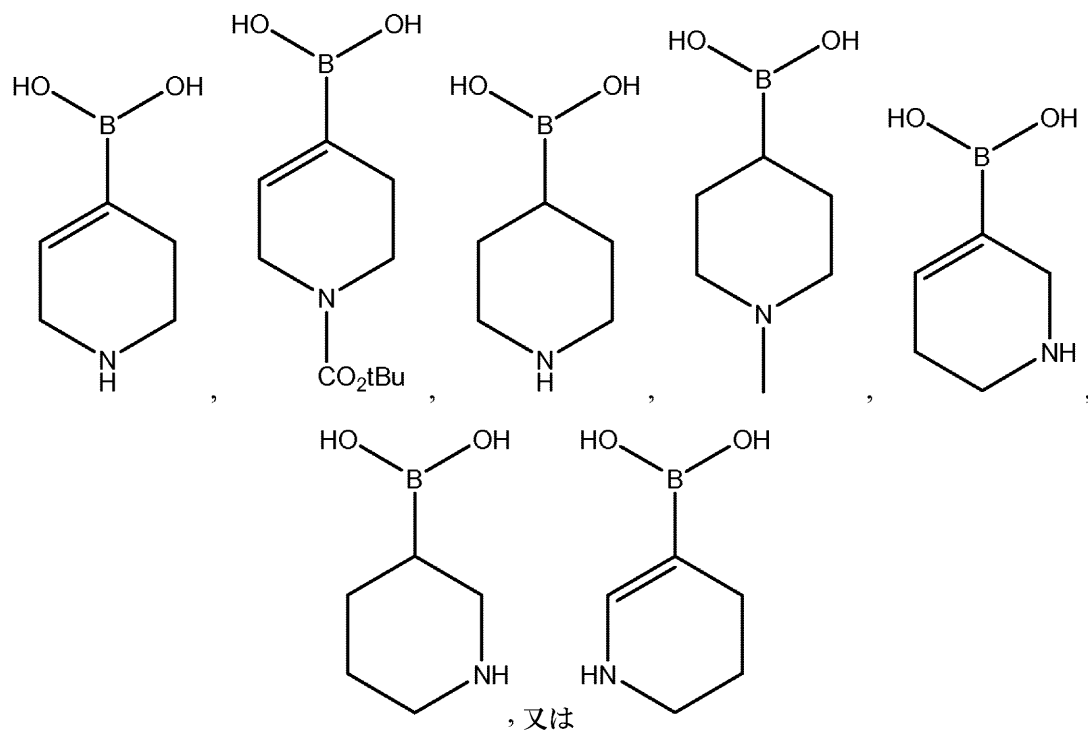


50

【 0 0 9 6 】

特定の実施態様において、式Iの化合物又はそのサブセット(例えば、式II、III、IIIa、IIIb、V、VI、VIa、VIb、VIII、VIIIa又はVIIIbの化合物)は、下記化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物のいずれかではない。

【 化 5 6 】



10

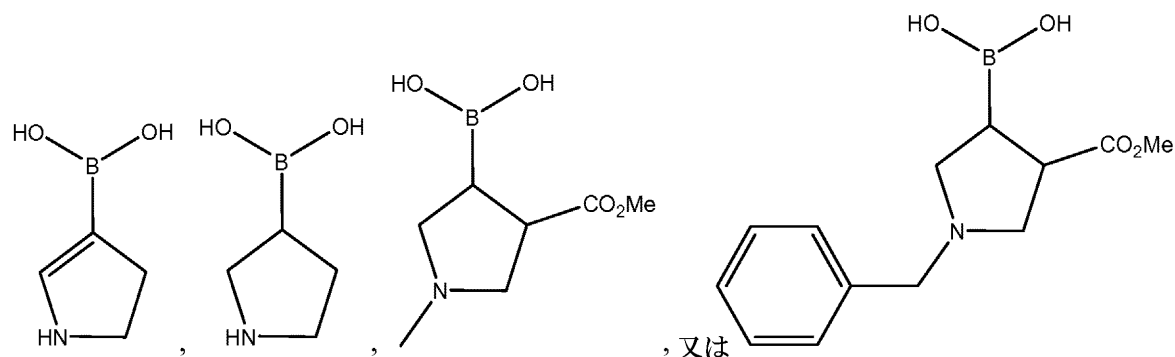
20

【 0 0 9 7 】

特定の実施態様において、式Iの化合物又はそのサブセット(例えば、式IV、IVa、IVb、VII、VIIa又はVIIbの化合物)は、下記化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物のいずれかではない。

30

【 化 5 7 】



40

【 0 0 9 8 】

(定義)

具体的な官能基及び化学用語の定義を以下により詳細に記載する。化学元素は、化学及び物理のハンドブックCASバージョン(CAS version, Handbook of Chemistry and Physics)、第75版の裏表紙の元素周期表によって同定され、具体的な官能基は、全般的にそこに定義されている通りである。また、有機化学の一般的原理、並びに具体的な官能性部分及び反応性は、有機化学(Organic Chemistry)、Thomas Sorrellの文献(University Science Books, Sausalito, 1999); Smith及びMarchの文献、マーチの先端有機化学(March's Advanced Organic Chemistry)(第5版、John Wiley & Sons社、New York, 2001); Larockの文

50

献、包括的有機変換(Comprehensive Organic Transformations)(VCH Publishers社、New York、1989);並びにCarruthersの文献、有機合成の近代的手法(Some Modern Methods of Organic Synthesis)(第3版、Cambridge University Press、Cambridge、1987)に記載されている。

【0099】

本発明の特定の化合物は、1つ以上の不斉中心を含むため、様々な異性体の形、例えば鏡像異性体及び/又はジアステレオ異性体で存在できる。本明細書で提供される化合物は、個々の鏡像異性体、ジアステレオ異性体又は幾何異性体の形態であり得るか、或いはラセミ混合物、及び1つ以上の立体異性体が豊富な混合物を含む立体異性体の混合物の形態であり得る。特定の実施態様において、本発明の化合物はエナンチオピュアな化合物である。特定の他の実施態様において、立体異性体の混合物が提供される。

10

【0100】

また、本明細書に記載される特定の化合物は、他に指定する場合を除いて、シス若しくはトランス、又はE若しくはZ異性体として存在できる1つ以上の二重結合を有することができる。本発明は、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての化合物、及びもう一つの選択肢として、様々な異性体の混合物、例えば、E/Z異性体のラセミ混合物又は1つのE/Z異性体が富化された混合物としての化合物をさらに包含する。

【0101】

特定の鏡像異性体が好ましい場合は、それを、対応する鏡像異性体を実質的に含まない形で提供することができる。即ち、光学的に富化することができる。本明細書に使用されている「光学的に富化する」とは、化合物が、他の鏡像異性体と比較して、より高比率の1つの鏡像異性体で構成されることを意味する。特定の実施態様において、化合物が、少なくとも約90重量%の好ましい鏡像異性体で構成される。他の実施態様において、化合物が、少なくとも約95重量%、98重量%又は99重量%の好ましい鏡像異性体で構成される。好ましい鏡像異性体を、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)並びにキラル塩の形成及び結晶化を含む当業者に既知の方法によって混合物から単離することができるか、又は好ましい鏡像異性体を不斉合成によって調製することができる。例えば、Jacquesらの文献「鏡像異性体、ラセミ体及び分割(Enantiomers, Racemates and Resolutions)」(Wiley Interscience、New York、1981);Wilén, S.H.らの文献、(Tetrahedron(33:2725(1977)));Elie, E.L.の文献「炭素化合物の立体化学(Stereochemistry of Carbon Compounds)」(McGraw-Hill、NY、1962);及びWilén, S.H.の文献「分割剤及び光学分割の一覧表(Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions)」(p. 268、E.L. Elie編、Univ. of Notre Dame Press、Notre Dame、IN 1972)を参照されたい。

20

30

【0102】

値の範囲が記載されているときは、その範囲内の各値及び小範囲を包含することを意図する。例えば、「C₁₋₆アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅及びC₅₋₆アルキルを包含することを意図する。

【0103】

本明細書に使用されている「直接結合」又は「共有結合」は、一重結合を指す。

40

【0104】

本明細書に使用されている「ホウ酸」という用語は、-B(OH)₂部分を含む任意の化学化合物を指す。アリールホウ酸化合物は、ホウ酸部分の脱水によってオリゴマー無水物を容易に形成する(例えば、Snyderらの文献、J. Am. Chem. Soc. (1958) 80:3611を参照されたい。)。したがって、文脈からそうではないことが明らかである場合を除いて、「ホウ酸」という用語は、遊離ホウ酸、二量体、三量体及び四量体を含むが、それらに限定されないオリゴマー無水物、並びにそれらの混合物を包含することを明白に意図する。

【0105】

「ホウ酸エステル」、「ボリン酸」及び「ボリン酸エステル」は、Rが水素以外の基である(例えば、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、カルボシクリル、ヘテ

50

ロシクリル、アリール又はヘテロアリール基であるか;或いは2つのR基が結合して、1から4つのヘテロ原子を場合により含む5から8員環を形成する。)それぞれ-B(OR)₂部分、-B(R)OH部分及び-B(R)OR部分を指す、当該技術分野で理解されている用語である。

【0106】

本明細書に使用されている、単独で又は別の基の一部としての、「ハロ」及び「ハロゲン」は、フッ素(フルオロ、-F)、塩素(クロロ、-Cl)、臭素(ブロモ、-Br)又はヨウ素(ヨード、-I)を指す。

【0107】

本明細書に使用されている、単独で又は別の基の一部としての、「アルキル」は、1から8個の炭素原子を有する直鎖又は分枝状飽和炭化水素基のモノラジカル(「C₁₋₈アルキル」)を指す。いくつかの実施態様において、アルキル基は、1から6個の炭素原子を有することができる(「C₁₋₆アルキル」)。いくつかの実施態様において、アルキル基は、1から4個の炭素原子を有することができる(「C₁₋₄アルキル」)。C₁₋₄アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチルが挙げられる。C₁₋₆アルキル基の例としては、前記C₁₋₄アルキル基、並びにペンチル、イソペンチル、ネオペンチル及びヘキシル等が挙げられる。アルキル基のさらなる例としては、ヘプチル及びオクチル等が挙げられる。他に指定する場合を除いて、アルキル基の各例は、独立して、非置換であるか、又は以下に記載される1~5個の基で置換されている。

10

【0108】

本明細書に使用されている、単独で又は別の基の一部としての、「アルケニル」は、2から8個の炭素原子及び1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分枝状炭化水素基のモノラジカル(「C₂₋₈アルケニル」)を指す。いくつかの実施態様において、アルケニル基は、2から6個の炭素原子を有することができる(「C₂₋₆アルケニル」)。いくつかの実施態様において、アルケニル基は、2から4個の炭素原子を有することができる(「C₂₋₄アルケニル」)。1つ以上の炭素-炭素二重結合は、内部(2-ブテニルなど)又は末端(1-ブテニルなど)であり得る。C₂₋₄アルケニル基の例としては、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル及びブタジエニル等が挙げられる。C₂₋₆アルケニル基の例としては、前記C₂₋₄アルケニル基、並びにペンテニル、ペンタジエニル及びヘキセニル等が挙げられる。アルケニルのさらなる例としては、ヘプテニル、オクテニル及びオクタトリエニル等が挙げられる。他に指定する場合を除いて、アルケニル基の各例は、独立して、非置換であるか、又は以下に記載される1~5個の基で置換されている。

20

30

【0109】



本明細書に使用されている、単独で又は別の基の一部としての、「アルキニル」は、2から8個の炭素原子及び1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分枝状炭化水素基のモノラジカル(「C₂₋₈アルキニル」)を指す。いくつかの実施態様において、アルキニル基は、2から6個の炭素原子を有することができる(「C₂₋₆アルキニル」)。いくつかの実施態様において、アルキニル基は、2から4個の炭素原子を有することができる(「C₂₋₄アルキニル」)。1つ以上の炭素-炭素三重結合は、内部(2-ブチニルなど)又は末端(1-ブチニルなど)であり得る。C₂₋₄アルキニル基の例としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル及び2-ブチニル等が挙げられる。C₂₋₆アルケニル基の例としては、前記C₂₋₄アルキニル基、並びにペンチニル及びヘキシニル等が挙げられる。アルキニルのさらなる例としては、ヘプチニル及びオクチニル等が挙げられる。他に指定する場合を除いて、アルキニル基の各例は、独立して、非置換であるか、又は以下に記載される1~5個の基で置換されている。

40

【0110】



本明細書に使用されている、単独で又は別の基の一部としての、「アルキレン」は、1から6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝状飽和アルキル基のジラジカル(「C₁₋₆アルキレン」)を指す。いくつかの実施態様において、アルキレン基は、1から4個の炭素原子を有することができる(「C₁₋₄アルキレン」)。いくつかの実施態様において、アルキレン基は

50

、1から2個の炭素原子を有することができる(「 C_{1-2} アルキレン」)。 C_{1-2} アルキレン基の例としては、メチレン及びエチレンが挙げられる。 C_{1-4} アルキレン基の例としては、前記 C_{1-2} アルキレン基、並びにトリメチレン(1,3-プロパンジイル)、プロピレン(1,2-プロパンジイル)、テトラメチレン(1,4-ブタンジイル)、ブチレン(1,2-ブタンジイル)、1,3-ブタンジイル及び2-メチル-1,3-プロパンジイル等が挙げられる。 C_{1-6} アルキレン基の例としては、前記 C_{1-4} アルキレン基、並びにペンタメチレン(1,5-ペンタンジイル)、ペンチレン(1,2-ペンタンジイル)、ヘキサメチレン(1,6-ヘキサジイル)、ヘキシレン(1,2-ヘキサジイル)及び2,3-ジメチル-1,4-ブタンジイル等が挙げられる。いくつかの実施態様において、アルキレン基は、, -ジラジカルである。, -ジラジカルアルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン及びヘキサメチレンが挙げられる。他に指定する場合を除いて、アルキレン基の各例は、独立して、非置換であるか、又は以下に記載される1~5個の基で置換されている。



10

【0111】

本明細書に使用されている、単独で又は別の基の一部としての、「アルケニレン」は、2から6個の炭素原子及び1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分枝状アルケニルのジラジカル(「 C_{2-6} アルケニレン」)を指す。いくつかの実施態様において、アルケニレン基は、2から4個の炭素原子を有することができる(「 C_{2-4} アルケニレン」)。いくつかの実施態様において、アルケニレン基は、2個の炭素原子を有することができる(即ちエテンジイル)。1つ以上の炭素-炭素二重結合は、内部(1,4-ブタ-2-エンジイルなど)又は末端(1,4-ブタ-1-エンジイルなど)であり得る。 C_{2-4} アルケニレン基の例としては、エテンジイル、1,2-プロペンジイル、1,3-プロペンジイル、1,4-ブタ-1-エンジイル及び1,4-ブタ-2-エンジイル等が挙げられる。 C_{2-6} アルケニレン基の例としては、前記 C_{2-4} アルケニレン基、並びに1,5-ペンタ-1-エンジイル、1,4-ペンタ-2-エンジイル、1,6-ヘキサ-2-エンジイル、2,5-ヘキサ-3-エンジイル及び2-メチル-1,4-ペンタ-2-エンジイル等が挙げられる。いくつかの実施態様において、アルケニレン基は、, -ジラジカルである。, -ジラジカルアルケニレン基の例としては、エテンジイル、1,3-プロペンジイル、1,4-ブタ-2-エンジイル、1,5-ペンタ-1-エンジイル及び1,6-ヘキサ-3-エンジイル等が挙げられる。他に指定する場合を除いて、アルケニレン基の各例は、独立して、非置換であるか、又は以下に記載される1~5個の基で置換されている。

20

【0112】

本明細書に使用されている、単独で又は別の基の一部としての、「アルキニレン」は、2から6個の炭素原子及び1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分枝状アルキニル基のジラジカル(「 C_{2-6} アルキニレン」)を指す。いくつかの実施態様において、アルキニレン基は、2から4個の炭素原子を有することができる(「 C_{2-4} アルキニレン」)。いくつかの実施態様において、アルキニレン基は、2個の炭素原子を有することができる(即ちエチンジイル)。1つ以上の炭素-炭素三重結合は、内部(1,4-ブタ-2-インジイルなど)又は末端(1,4-ブタ-1-インジイルなど)であり得る。 C_{2-4} アルキニレン基の例としては、エチンジイル、プロピンジイル、1,4-ブタ-1-インジイル及び1,4-ブタ-2-インジイル等が挙げられる。 C_{2-6} アルキニレン基の例としては、前記 C_{2-4} アルキニレン基、並びに1,5-ペンタ-1-インジイル、1,4-ペンタ-2-インジイル、1,6-ヘキサ-2-インジイル、2,5-ヘキサ-3-インジイル及び3-メチル-1,5-ヘキサ-1-インジイル等が挙げられる。いくつかの実施態様において、アルキニレン基は、, -ジラジカルである。, -ジラジカルアルキニレン基の例としては、エチンジイル、プロピンジイル、1,4-ブタ-2-インジイル、1,5-ペンタ-1-インジイル及び1,6-ヘキサ-3-インジイルが挙げられる。他に指定する場合を除いて、アルキニレン基の各例は、独立して、非置換であるか、又は以下に記載される1~5個の基で置換されている。

30

40

【0113】

本明細書に使用されている、単独で又は別の基の一部としての、「ペルハロアルキル」は、水素原子のすべてが、それぞれ独立して、フルオロ又はクロロで置き換えられている、1から6個の炭素原子を有するアルキル基を指す。いくつかの実施態様において、水素原

50

子のすべてがそれぞれフルオロで置き換えられている。いくつかの実施態様において、水素原子のすべてがそれぞれクロロで置き換えられている。ペルハロアルキル基の例としては、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CFCl}_2$ 及び $-\text{CF}_2\text{Cl}$ 等が挙げられる。

【0114】

本明細書に使用されている、単独で又は別の基の一部としての、「アルコキシ」又は「アルキルオキシ」は、1から8個の炭素原子を有する-O-アルキル基(「 C_{1-8} アルコキシ」)を指す。いくつかの実施態様において、アルコキシ基は、1から6個の炭素原子を有することができる(「 C_{1-6} アルコキシ」)。いくつかの実施態様において、アルコキシ基は、1から4個の炭素原子を有することができる(「 C_{1-4} アルコキシ」)。 C_{1-4} アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ及びtert-ブトキシ等が挙げられる。 C_{1-6} アルコキシ基の例としては、前記 C_{1-4} アルコキシ基、並びにペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ及びヘキシルオキシ等が挙げられる。アルコキシ基のさらなる例としては、ヘプチルオキシ及びオクチルオキシ等が挙げられる。他に指定する場合を除いて、アルコキシ基の各例は、独立して、非置換であるか、又は以下に記載される1~5個の基で置換されている。

10

【0115】

本明細書に使用されている、単独で又は別の基の一部としての、「ペルハロアルコキシ」は、水素原子のすべてが、それぞれ独立して、フルオロ又はクロロで置き換えられている、1から3個の炭素原子を有するアルコキシ基を指す。いくつかの実施態様において、水素原子のすべてがそれぞれフルオロで置き換えられている。いくつかの実施態様において、水素原子のすべてがそれぞれクロロで置き換えられている。ペルハロアルコキシ基の例としては、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCFCl}_2$ 及び $-\text{OCF}_2\text{Cl}$ 等が挙げられる。

20

【0116】

本明細書に使用されている、単独で又は別の基の一部としての、「アルキルチオ」は、1から8個の炭素原子を有する-S-アルキル基を指す。いくつかの実施態様において、アルキルチオ基は、1から6個の炭素原子を有することができる。いくつかの実施態様において、アルキルチオ基は、1から4個の炭素原子を有することができる。 C_{1-4} アルキルチオ基の例としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ及びイソブチルチオ等が挙げられる。 C_{1-6} アルキルチオ基の例としては、前記 C_{1-4} アルキルチオ基、並びにペンチルチオ、イソペンチルチオ及びヘキシルチオ等が挙げられる。アルキルチオ基のさらなる例としては、ヘプチルチオ及びオクチルチオ等が挙げられる。他に指定する場合を除いて、アルキルチオ基の各例は、独立して、非置換であるか、又は以下に記載される1~5個の基で置換されている。

30

【0117】

本明細書に使用されている、単独で又は別の基の一部としての、「カルボシクリル」又は「炭素環」は、3から10個の環炭素原子を有する非芳香族環式炭化水素基のラジカル(「 C_{3-10} カルボシクリル」)を指す。いくつかの実施態様において、カルボシクリル基は、3から8個の環炭素原子を有することができる(「 C_{3-8} カルボシクリル」)。いくつかの実施態様において、カルボシクリル基は、3から6個の環炭素原子を有することができる(「 C_{3-6} カルボシクリル」)。 C_{3-6} カルボシクリル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル及びシクロヘキサジエニル等が挙げられる。 C_{3-8} カルボシクリル基の例としては、前記 C_{3-6} カルボシクリル基、並びにシクロヘプチル、シクロヘプタジエニル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル及びビシクロ[2.2.2]オクタニル等が挙げられる。 C_{3-10} カルボシクリル基の例としては、前記 C_{3-8} カルボシクリル基、並びにオクタヒドロ-1H-インデニル、デカヒドロナフタレニル及びスピロ[4.5]デカニル等が挙げられる。先述の例が示すように、いくつかの実施態様において、カルボシクリル基は、一環式基(「一環式カルボシクリル」)、又は二環式基(例えば、縮合、架橋又はスピロ環系を含む「二環式カルボシクリル」)であり、飽和され得るか、又は1つ以上の炭素-炭素二重結合

40

50

若しくは三重結合を含み得る。「カルボシクリル」は、単環式カルボシクリル基に縮合された(以下に定義される)フェニル基をも指す。当該カルボシクリル基の例としては、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(例えば、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル及び1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-5-イル等)、2,3-ジヒドロ-1H-インデン(例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル及び2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル等)、インデン(例えば、1H-インデン-1-イル及び1H-インデン-7-イル等)、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(例えば、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-イル及び5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル等)、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール(例えば、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-4-イル及び4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-3-イル等)、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン(例えば、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-7-イル及び4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-2-イル等)等が挙げられる。他に指定する場合を除いて、カルボシクリル又は炭素環基の各例は、独立して、非置換であるか、又は以下に記載される1~5個の基で置換されている。

10

20

30

40

50

【0118】

いくつかの実施態様において、「カルボシクリル」又は「炭素環」は、3から10個の環炭素原子を有する一環式飽和カルボシクリル基(「シクロアルキル」)(「 C_{3-10} シクロアルキル」)を指すことができる。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基は、3から6個の環炭素原子を有することができる(「 C_{3-6} シクロアルキル」)。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基は、5から6個の環炭素原子を有することができる(「 C_{5-6} シクロアルキル」)。 C_{5-6} シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられる。 C_{3-6} シクロアルキル基の例としては、前記 C_{5-6} シクロアルキル基、並びにシクロプロピル及びシクロブチルが挙げられる。 C_{3-8} シクロアルキル基の例としては、前記 C_{3-6} シクロアルキル基、並びにシクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。他に指定する場合を除いて、シクロアルキル基の各例は、独立して、非置換であるか、又は以下に記載される1~5個の基で置換されている。

【0119】

本明細書に使用されている、単独で又は別の基の一部としての、「ヘテロシクリル」又は「複素環」は、環炭素原子、並びに各ヘテロ原子が独立して窒素、酸素及び硫黄から選択される1から4個の環ヘテロ原子を有する3から10員の非芳香族環系のラジカルを指す。いくつかの実施態様において、ヘテロシクリル基は、炭素原子、並びに各ヘテロ原子が独立して窒素、酸素及び硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子から選択される3から7個の環原子を有することができる。いくつかの実施態様において、ヘテロシクリル基は、炭素原子、並びに各ヘテロ原子が独立して窒素、酸素及び硫黄から選択される1又は2個のヘテロ原子から選択される5から7個の環原子を有することができる。いくつかの実施態様において、ヘテロシクリル基は、炭素原子、並びに各ヘテロ原子が独立して窒素、酸素及び硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子から選択される5から6個の環原子を有することができる。ヘテロシクリル基は、飽和されていてよく、或いは1つ以上の炭素-炭素二重結合、炭素-窒素二重結合又は炭素-炭素三重結合を含み得る。1つ以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基において、結合の点は、原子価に応じて炭素原子又は窒素原子であり得る。

【0120】

1~2個の環ヘテロ原子を有するヘテロシクリル基の例としては、オキシラニル、アジリジニル、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、ペペリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ペペラジニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、モルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジアゼピニル、オキセパニル、ジオキセパニル、オキサゼパニル及びオキサゼピニル等が挙げられる。1~3個のヘテロ原子を有するヘテロシクリル基の例としては、前記ヘテロシクリル基、並びにトリアゾリジニル、オキサジアゾリジニル及びトリアジナニル等が挙げられる

。ヘテロシクリル基は、前記例のような一環式(「一環式ヘテロシクリル」)、二環式(「二環式ヘテロシクリル」)又は三環式(「三環式ヘテロシクリル」)であり得る。二環式ヘテロシクリル基は、一方又は双方の環に1つ以上のヘテロ原子を含むことができる。当該二環式ヘテロシクリル基の例としては、テトラヒドロインドリル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ-1,8-ナフチリジニル及びオクタヒドロピロロ[3,2-b]ピロール等が挙げられる。

【0121】

「ヘテロシクリル」又は「複素環」はまた、環炭素原子、並びに各ヘテロ原子が独立して窒素、酸素及び硫黄から選択される1から4個の環ヘテロ原子を有し、一方の環が芳香族であり、他方の環が非芳香族である5から10員の縮合環系のラジカルを指す。いくつかの実施態様において、芳香族又は非芳香族環に少なくとも1つのヘテロ原子が存在し、他の実施態様において、両方の環に少なくとも1つのヘテロ原子が存在する。1つ以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基において、結合の点は、原子価に応じて炭素原子又は窒素原子であり得る。当該ヘテロシクリル基の例としては、インドリニル(例えば、インドリン-1-イル及びインドリン-4-イル等)、イソインドリニル(例えば、イソインドリン-1-イル及びイソインドリン-4-イル等)、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドリル(例えば、テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル及び4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-4-イル等)、ジヒドロベンゾフラン(例えば、ジヒドロベンゾフラン-3-イル及びジヒドロベンゾフラン-5-イル等)、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン(例えば、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-2-イル及び4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-5-イル等)、ジヒドロベンゾチエニル(例えば、ジヒドロベンゾチエン-2-イル及びジヒドロベンゾチエン-4-イル等)、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチオフエニル(例えば、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチオフエン-2-イル及び4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチオフエン-7-イル等)、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル(例えば、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル及び1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル等)、クロマニル(例えば、クロマン-2-イル及びクロマン-5-イル等)、クロメニル(クロメン-4-イル及びクロメン-8-イル等)、チオクロマニル(例えば、チオクロマン-3-イル及びイソクロマン-7-イル等)、1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピニル(例えば、1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-イル及び1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-6-イル等)、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル(例えば、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル及び2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル等)、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル(例えば、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル及び4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル等)、1,4,5,7-テトラヒドロピラノ[3,4-b]ピロリル(例えば、1,4,5,7-テトラヒドロピラノ[3,4-b]ピロール-2-イル及び1,4,5,7-テトラヒドロピラノ[3,4-b]ピロール-4-イル等)、2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジニル(例えば、2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル及び2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-5-イル等)、4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,2-c]ピリジニル(例えば、4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル及び4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,2-c]ピリジン-5-イル等)、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-b]ピリジニル(例えば、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル及び4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル等)、5,6-ジヒドロ-4H-フロ[3,2-b]ピロリル(例えば、5,6-ジヒドロ-4H-フロ[3,2-b]ピロール-6-イル及び5,6-ジヒドロ-4H-フロ[3,2-b]ピロール-2-イル等)、6,7-ジヒドロ-5H-フロ[3,2-b]ピラニル(例えば、6,7-ジヒドロ-5H-フロ[3,2-b]ピラン-2-イル及び6,7-ジヒドロ-5H-フロ[3,2-b]ピラン-6-イル等)、5,7-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピラニル(例えば、5,7-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピラン-2-イル及び5,7-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピラン-4-イル等)、並びに1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジニル(例えば、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-8-イル等)などが挙げられる。

【0122】

他に指定する場合を除いて、ヘテロシクリル基の各例は、独立して、非置換であるか、

10

20

30

40

50

又は以下に記載される1～5個の基で置換されている。

【0123】

本明細書に使用されている、単独で又は別の基の一部としての、「アリール」は、6又は10個の環炭素原子を有する芳香族一環式又は二環式環系のラジカルを指す。当該アリール基の例としては、フェニル、1-ナフチル及び2-ナフチルが挙げられる。他に指定する場合を除いて、アリール基の各例は、独立して、非置換であるか、又は以下に記載される1～5個の基で置換されている。

【0124】

「アラルキル」という用語は、アルキル部及びアリール部が独立して以下に記載される通りである、アリール基によって置換されたアルキル基を指す。

10

【0125】

本明細書に使用されている、単独で又は別の基の一部としての、「ヘテロアリール」は、環炭素原子、並びに各ヘテロ原子が独立して窒素、酸素及び硫黄から選択される1から4個の環ヘテロ原子を有する5から10員の芳香族環系のラジカルを指す。当該ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、フラニル(フリル)、チオフェニル(チエニル)、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル(ピリジル)、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル(ベンゾチエニル)、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、シノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル及びナフチリジニル等が挙げられる。先述の例が示すように、いくつかの実施態様において、ヘテロアリール基は一環式(「一環式ヘテロアリール」)であり、いくつかの実施態様において、ヘテロアリール基は二環式(「二環式ヘテロアリール」)であり得る。1つの環がヘテロ原子を含まない二環式ヘテロアリール基(例えば、インドリル及びキノリニル等)では、結合の点は、いずれかの環、即ちヘテロ原子を有する環(例えば2-インドリル)、又はヘテロ原子を含まない環(例えば5-インドリル)上に存在し得る。他に指定する場合を除いて、ヘテロアリール基の各例は、独立して、非置換であるか、又は以下に記載される1～5個の基で置換されている。

20

【0126】

「ヘテロアラルキル」という用語は、アルキル部及びヘテロアリール部が独立して以下に記載される通りである、ヘテロアリール基によって置換されたアルキル基を指す。

30

【0127】

本明細書に使用されている「部分不飽和」という用語は、少なくとも1つの二重結合又は三重結合を含む環部分を指す。「部分不飽和」という用語は、複数の不飽和部位を有する環を包含することを意図するが、本明細書に定義されているアリール部分又はヘテロアリール部分を含むことを意図しない。

【0128】

本明細書に記載されているように、上記及び本明細書に記載されているアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、アルコキシ基、アルキルチオ基、炭素環、複素環、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基及びヘテロアラルキル基は、置換されているか、又は非置換である(即ち場合により置換されている)。概して、「置換された」という用語は、「場合により」という用語が先行するか否かにかかわらず、指定部分の1つ以上の水素原子が好適な置換基で置き換えられていることを意味する。他に指定する場合を除いて、置換された基は、その基の各置換可能位置に好適な置換基を有することができ、任意の所定の構造における複数の位置が複数の置換基で置換されている場合は、置換基は、これらの位置で同一であるか、又は異なり得る。本発明によって想定される置換基の組合せは、好ましくは、安定な化合物の形成をもたらす組合せである。本明細書に使用されている「安定な」という用語は、それらの製造、検出、並びに特定の実施態様においてそれらの回収、精製、及び/又は本明細書に開示されている1つ以上の目的のための使用を可能にするための条件が施されたときに実質

40

50

的に変化しない化合物を指す。

【0129】

炭素原子上の好適な一価の置換基は、独立して、ハロゲン； $-(CH_2)_{0-4}R$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR$ ； $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}SR$ ；1つ以上のRで置換されていてよい $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ；Rで置換されていてよい $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ；1つ以上のRで置換されていてよい $-CH=CHPh$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)R$ ； $-N(R)C(S)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)NR_2$ ； $-N(R)C(S)NR_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)OR$ ； $-N(R)N(R)C(O)R$ ； $-N(R)N(R)C(O)NR_2$ ； $-N(R)N(R)C(O)OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R$ ； $-C(S)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}O$ 10
 $C(O)R$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$ ， $SC(S)SR$ ； $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR_2$ ； $-C(S)NR_2$ ； $-C(S)SR$ ； $-SC(S)SR$ ， $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR_2$ ； $-C(O)N(OR)R$ ； $-C(O)C(O)R$ ； $-C(O)CH_2C(O)R$ ； $-C(NOR)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}SSR$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R$ ； $-S(O)_2NR_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)R$ ； $-N(R)S(O)_2NR_2$ ； $-N(R)S(O)_2R$ ； $-N(OR)R$ ； $-C(NH)NR_2$ ； $-P(O)_2R$ ； $-P(O)R_2$ ； $-OP(O)R_2$ ； $-OP(O)(OR)_2$ ； SiR_3 ； $-(C_{1-4}$ 20
 $アルキレン)O-N(R)_2$ ；又は $-(C_{1-4}アルキレン)C(O)O-N(R)_2$ であり、各Rは、以下に定義されるように置換されていてよく、独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{1-8} ヘテロアルキル、 C_{2-8} ヘテロアルケニル、 C_{2-8} ヘテロアルキニル、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、或いは窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5若しくは6員の飽和、部分不飽和又は芳香族環であり；或いは上記定義にもかかわらず、Rの2つの独立した出現は、それらが結合している原子(複数可)と一緒に 20
 なって、以下に定義されるように置換されていてよい、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する3から12員の飽和、部分不飽和又は芳香族一環式又は二環式環を形成する。

【0130】

R (又はRの2つの独立した出現が、それらが結合している原子と一緒になって形成する環)上の好適な一価の置換基は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-2}R$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR)_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR_3$ 、 $-OSiR_3$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-(C_{1-4}アルキレン)C(O)OR$ 、又は-S 30
 SR であり、各Rは、非置換であるか、或いは1つ以上のハロゲンで置換されており、独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、或いは窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5又は6員の飽和、部分不飽和又は芳香族環である。Rの飽和炭素原子上の好適な二価の置換基は、 $=O$ 及び $=S$ を含む。

【0131】

飽和炭素原子上の好適な二価の置換基としては、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 又は $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ (R^* の各々の独立した出現は、水素；それぞれが以下に定義されているように置換されていてよい C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル；或いは窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換の5又は6員の飽和、部分不飽和又は芳香族環から選択される)が挙げられる。隣接の置換可能な炭素に結合した好適な二価の置換基としては、 $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$ (R^* の各々の独立した出現は、水素；それぞれが以下に定義されているように置換されていてよい C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル；或いは窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換の5又は6員の飽和、部分不飽和又は芳香族環から選択される)が挙げられる。 40

【0132】

C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルの R^* 基上の好適な置換基としては、ハロゲン、 $-R$ 、 $-(ハロR)$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 又は $-NO_2$ (各Rは、非置換であるか、或いは1つ以上のハロゲンで置換されており、独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、或 50

いは窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する5又は6員の飽和、部分不飽和又は芳香族環である)が挙げられる。

【0133】

置換可能な窒素上の好適な置換基としては、 $-R^+$ 、 $-NR_2^+$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR_2^+$ 、 $-C(S)NR_2^+$ 、 $-C(NH)NR_2^+$ 又は $-N(R^+)S(O)_2R^+$ (各 R^+ は、独立して、水素;それぞれが以下に定義されているように置換されていてよい C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル;非置換の $-OPh$;或いは窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する非置換の5又は6員の飽和、部分不飽和又は芳香族環であり;或いは上記定義にかかわらず、 R^+ の2つの独立した出現は、それらが結合している原子(複数可)と一緒にあって、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する非置換の3から12員の飽和、部分不飽和又は芳香族一環式若しくは二環式環を形成する)が挙げられる。

10

【0134】

C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルの R^+ 基上の好適な置換基は、独立してハロゲン、 $-R$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 又は $-NO_2$ であり、各 R は、非置換であるか、或いは1つ以上のハロゲンで置換されており、独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、或いは窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する5又は6員の飽和、部分不飽和又は芳香族環である。

20

【0135】

特定の実施態様において、各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-12} アラルキル、3~10員ヘテロシクリル、及び5~10員ヘテロアリールは、単独で又は別の基の一部としての、独立しており、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ペルハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 及び $-CN$ から選択される1~5個の置換基を有する。

【0136】

本明細書に使用されている「溶媒和物」は、非共有結合性分子間力によって結合された化学量論量又は非化学量論量の溶媒をさらに含む本発明の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくはプロドラッグを指す。溶媒が水である場合は、溶媒和物は水和物である。

30

【0137】

本明細書に使用されている「医薬として許容し得る塩」は、適正な医学的判断の範囲内で、不適当な毒性、刺激及びアレルギー反応等を伴わずに、ヒト及びより下等な動物の組織と接触して使用するのに好適であり、合理的な便益/リスク比に相応する塩を指す。医薬として許容し得る塩は、当該技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、引用により本明細書中に組み込まれているJ. Pharmaceutical Sciences、1977、66、1-19において医薬として許容し得る塩を詳細に説明している。本発明の化合物の医薬として許容し得る塩は、好適な無機及び有機酸及び塩基から誘導されたものを含む。医薬として許容し得る無毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸などの無機酸、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸などの有機酸を用いて、或いはイオン交換などの当該技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されたアミノ基の塩である。他の医薬として許容し得る塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ヒドロヨウ化物、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリル酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニ

40

50

コチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチネート、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩及び吉草酸塩等が挙げられる。適切な塩基から誘導された塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム及びマグネシウム等を含む。さらなる医薬として許容し得る塩としては、適切であれば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩及びアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成された無毒性のアンモニウムカチオン、第四級アンモニウムカチオン及びアミンカチオンが挙げられる。

10

【0138】

他に指定する場合を除いて、本明細書に使用される「プロドラッグ」という用語は、生理的条件下(インビトロ又はインビボ)で加水分解、酸化又は他の形で反応して薬理的に活性な化合物を与えることができる化合物の生物活性誘導体を指す。また、プロドラッグは生体外環境で化学的又は生化学的方法によって本発明の化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグを、好適な酵素又は化学試薬と共に経皮パッチリザーバーに配置すると、徐々に本発明の化合物に変換することができる。プロドラッグは、状況によっては、親薬物より容易に投与できるため、しばしば有用である。例えば、プロドラッグは、経口投与により生物学的に利用可能であり得るのに対して、親薬物はそうではない。プロドラッグは、また、親薬物と比較して医薬組成物への溶解度が向上し得る。プロドラッグの例としては、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カーボネート、生加水分解性ウレイド及び生加水分解性ホスフェート類似体などの生加水分解性部分を含む化合物が挙げられるが、それらに限定されない。プロドラッグの他の例としては、 $--NO$ 、 $--NO_2$ 、 $--ONO$ 又は $--ONO_2$ 部分を含む化合物が挙げられる。本発明の化合物は、ホウ酸部分の脱水により容易に脱水してオリゴマー無水物を形成して、二量体、三量体及び四量体並びにそれらの混合物を形成する。これらのオリゴマー種は、生理的条件下で加水分解してホウ酸を再形成する。それ故に、オリゴマー無水物は、本明細書に記載の化合物の「プロドラッグ」と考えられ、FAAHの阻害が治療効果を提供する障害及び/又は状態の治療に使用され得る。

20

30

【0139】

本明細書に記載の化合物の例示的なプロドラッグとしては、 Z^1 及び Z^2 が、一緒になって、ホウ素に直接結合した窒素、酸素及び硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を有する5から8員環を形成し、該環が、炭素原子、並びに場合により窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1つ以上のさらなるヘテロ原子で構成される化合物が挙げられるが、それらに限定されない。

【0140】

本明細書に記載の化合物のプロドラッグの他の例は、酸性pHで加水分解してホウ酸になる(即ち $-BF_3$ が加水分解して $-B(OH)_2$ になる)トリフルオロホウ酸塩プロドラッグである。ホウ酸の塩形態(例えば、 Na^+ 、 Li^+ 、 Mg^{2+} 及び Ca^{2+} 等)もプロドラッグと見なされる。アミノ酸を使用して、例えばセリン及びシステイン保護ホウ酸などのプロドラッグを形成することができる。1,2及び1,3ヒドロキシ糖を使用して、例えば、グリセロール、エリスリトール、トレイトール、リビトール、アラビニトール、キシリトール、アリトール、アトリトール、ガラクトール、ソルビトール、マンニトール及びイジトール保護ホウ酸などのプロドラッグを形成することができる。プロドラッグの形成に有用である他の糖としては、マルチトール、ラクチトール及びイソマルト;ヘキソース(例えば、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース)及びペントース(例えば、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース)を含む他の単糖;ペンタエリスリトール、並びにメチル化、エチル化、酢酸塩、エトキシレート及びプロポキシレート誘導体などのその構造誘導体;並びに1,2,4ベンゼントリオール、5-メチルベ

40

50

ンゼン1,2,3-トリオール、2,3,4-トリヒドロキシベンズアルデヒド及び3,4,5-トリヒドロキシベンズアミドなどのフェノールポリオールが挙げられるが、それらに限定されない。プロドラッグは、NMIDA誘導体をも含む。

【0141】

(医薬として許容し得る組成物及び製剤)

特定の実施態様において、本発明は、式I、II、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa及びVIIIbのいずれかの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物、及び医薬として許容し得る賦形剤を含む医薬として許容し得る組成物を提供する。

【0142】

医薬として許容し得る賦形剤としては、所望される特定の剤形に適する任意及びすべての溶媒、希釈剤又は他の液体媒体、分散又は懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤又は乳化剤、防腐剤、固体結合剤及び潤滑剤等が挙げられる。医薬として許容し得る組成物の配合及び/又は製造における一般的検討事項を、例えば、レミントンの薬学(Remington's Pharmaceutical Sciences)、第16版、E. W. Martin (Mack Publishing社、Easton、Pa.、1980)及びレミントン：薬学の科学及び実践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)、第21版(Lippincott Williams & Wilkins、2005)に見いだすことができる。

【0143】

本明細書に記載の医薬として許容し得る組成物を、薬理学の技術分野で既知の任意の方法によって製造することができる。概して、当該調製方法は、活性成分を賦形剤及び/又は1種以上の他の補助成分と結合させる工程と、次いで必要な場合及び/又は望ましい場合は製造物を所望の単回投与単位又は多回投与単位に成形及び/又は梱包する工程とを含む。

【0144】

医薬として許容し得る組成物を単一単位投与量として、且つ/又は複数の単一単位投与量として、バルクで製造、梱包及び/又は販売することができる。本明細書に使用されている「単位投与量」は、所定の量の活性成分を含む医薬として許容し得る組成物の個別の量である。活性成分の量は、一般に、対象に投与される活性成分の用量、及び/又は例えば当該用量の2分の1若しくは3分の1などの当該用量の便宜的な分率に等しい。

【0145】

本発明の医薬として許容し得る組成物における活性成分、医薬として許容し得る賦形剤及び/又は任意の追加的成分の相対量は、治療される対象の個性、大きさ及び/又は状態に応じて、さらに該組成物を投与する経路に応じて異なってくる。例として、該組成物は、約0.1%から約100%(w/w)の活性成分、又は約2%から約90%(w/w)の活性成分、又は約5%から約80%(w/w)の活性成分を含むことができる。

【0146】

提供される医薬として許容し得る組成物の製造に使用される医薬として許容し得る賦形剤としては、不活性希釈剤、分散剤及び/又は造粒剤、表面活性剤及び/又は乳化剤、崩壊剤、結合剤、防腐剤、緩衝剤、潤滑剤及び/又は油が挙げられる。ココアバター及び坐薬蠟、着色剤、コーティング材、甘味料、香料及び芳香剤などの賦形剤も該組成物中に存在し得る。

【0147】

例示的な希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、乳酸リン酸ナトリウム、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、トウモロコシデンプン、粉末糖等、及びそれらの組合せが挙げられる。

【0148】

例示的な造粒剤及び/又は分散剤としては、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、タピオカデンプン、ナトリウムデンプングリコレート、クレー、アルギン酸、ガーゴ

10

20

30

40

50

ム、柑橘類パルプ、寒天、ベントナイト、セルロース及び木製品、天然海綿体、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、珪酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ(ビニル-ピロリドン)(クロスポビドン)、ナトリウムカルボキシメチルデンプン(ナトリウムデンプングリコレート)、カルボキシメチルセルロース、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース(クロスカルメロース)、メチルセルロース、アルファ化デンプン(デンプン1500)、微結晶性デンプン、水不溶性デンプン、カルシウムカルボキシメチルセルロース、珪酸アルミニウムマグネシウム(ビーガム)、硫酸ラウリルナトリウム、第四級アンモニウム化合物等、及びそれらの組合せが挙げられる。

【0149】

例示的な表面活性剤及び/又は乳化剤としては、天然乳化剤(例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、チョンドラックス(Chondrux)、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、蠟及びレシチン)、コロイダルクレー(例えば、ベントナイト[珪酸アルミニウム]及びビーガム[珪酸アルミニウムマグネシウム])、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール(例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、モノステアリン酸トリアセチン、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリル及びモノステアリン酸プロピレングリコール、ポリビニルアルコール)、カルボマー(例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー及びカルボキシビニルポリマー)、カラゲナン、セルロース誘導体(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース)、ソルビタン脂肪酸エステル(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート[Tween 20]、ポリオキシエチレンソルビタン[Tween 60]、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート[Tween 80]、モノパルミチン酸ソルビタン[Span 40]、モノステアリン酸ソルビタン[Span 60]、トリステアリン酸ソルビタン[Span 65]、モノオレイン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン[Span 80])、ポリオキシエチレンエステル(例えば、ポリオキシエチレンモノステアレート[Myrj 45]、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレート及びソルトール)、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(例えばクレモホル)、ポリオキシエチレンエーテル(例えばポリオキシエチレンラウリルエーテル[Brij 30])、ポリ(ビニル-ピロリドン)、モノラウリル酸ジエチレングリコール、オレイン酸トリエタノールアミン、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリル酸エチル、硫酸ラウリルナトリウム、プルトニックF 68、ポロキサマー188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンズアルコニウム、ドクセートナトリウム等、及び/又はそれらの組合せが挙げられる。

【0150】

例示的な結合剤としては、デンプン(例えば、トウモロコシデンプン及びデンプン糊)、ゼラチン、糖(例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール等)、天然及び合成ゴム(例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイルランドコケの抽出物、バンワゴム、ガッチゴム、イサポール皮の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロース、ポリ(ビニル-ピロリドン)、珪酸アルミニウムマグネシウム(ビーガム)及びカラマツアラボガラクトン)、アルギン酸塩、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、珪酸、ポリメタクリレート、蠟、水、アルコール等、及び/又はそれらの組合せが挙げられる。

【0151】

例示的な防腐剤としては、抗酸化剤、キレート剤、抗微生物防腐剤、抗真菌防腐剤、アルコール防腐剤、酸性防腐剤及び他の防腐剤が挙げられる。

【0152】

10

20

30

40

50

例示的な抗酸化剤としては、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム及び亜硫酸ナトリウムが挙げられる。

【0153】

例示的なキレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)並びにその塩及び水和物(例えば、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸二ナトリウムカルシウム及びエデト酸二カリウム等)、クエン酸並びにその塩及び水和物(例えばクエン酸一水和物)、フマル酸並びにその塩及び水和物、マレイン酸並びにその塩及び水和物、リン酸並びにその塩及び水和物、並びに酒石酸並びにその塩及び水和物が挙げられる。例示的な抗微生物防腐剤としては、塩化ベンズアルコニウム、塩化ベンズエトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール及びチメロサルが挙げられる。

10

【0154】

例示的な抗真菌防腐剤としては、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム及びソルビン酸が挙げられる。

20

【0155】

例示的なアルコール防腐剤としては、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシ安息香酸塩及びフェニルエチルアルコールが挙げられる。

【0156】

例示的な酸性防腐剤としては、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ベータ-カロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸及びフィチン酸が挙げられる。

【0157】

他の防腐剤としては、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロオキシム、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、エチレンジアミン、硫酸ラウリルナトリウム(SLS)、硫酸ラウリルエーテルナトリウム(SLES)、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Glydant Plus、Phenonip、メチルパラベン、Germall 115、Germaben II、Neol one、Kathon及びEuxylが挙げられる。特定の実施態様において、防腐剤は抗酸化剤である。他の実施態様において、防腐剤はキレート剤である。

30

【0158】

例示的な緩衝剤としては、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロピオン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱性物質除去水、等張性食塩水、リンゲル液、エチルアルコール等、及びそれらの組合せが挙げられる。

40

【0159】

50

例示的な潤滑剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベハン酸グリセリル、水素化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、硫酸ラウリルマグネシウム、硫酸ラウリルナトリウム等、及びそれらの組合せが挙げられる。

【0160】

例示的な油としては、扁桃油、杏仁油、アボカード油、ババス油、ベルガモット油、ブラックカラント種油、ルリチシャ油、カデ油、カモミール油、カノーラ油、カラウェイ油、カルナウバ油、ヒマシ油、桂皮油、ココアバター油、ヤシ油、タラ肝油、コーヒー油、トウモロコシ油、綿実油、エミュー油、ユーカリ油、ママツヨイグサ油、魚油、亜麻仁油、ゲラニオール油、ウリ油、ブドウ種子油、ヘーゼルナッツ油、ヒソップ油、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ油、ククイナッツ油、ラバンジン油、ラベンダー油、レモン油、リシュアクベバ油、マカデミアナッツ油、ゼニアオイ油、マンゴー種子油、メドウフォーム種子油、ミンク油、ナッツメグ油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジラフィー油、パーム油、パーム核油、ピーチ核油、ピーナッツ油、ポピー種子油、パンプキン種子油、ナタネ油、米糠油、ローズマリー油、ベニバナ油、ビャクダン油、サザンカ油、セイバリー油、シーバックソーン油、ゴマ油、シアバター油、シリコーン油、大豆油、ヒマワリ油、ティーツリー油、アザミ油、ツバキ油、ベチバー油、クルミ油及び麦芽油が挙げられる。例示的な油としては、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン360、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油及びそれらの組合せが挙げられるが、それらに限定されない。

10

20

【0161】

経口及び非経口投与のための液体剤形としては、医薬として許容し得る乳剤、ミクロ乳剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤及びエリキシル剤が挙げられる。液体剤形は、活性成分に加えて、当該技術分野で広く使用されている不活性希釈剤、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(例えば、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物を含むことができる。経口組成物は、不活性希釈剤に加えて、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味料、香料及び芳香剤などの補助剤を含むことができる。非経口投与のための特定の実施態様において、本発明の結合体をクレモホル、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー及びそれらの組合せなどの安定剤と混合する。

30

【0162】

好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、注射可能製剤、例えば、無菌注射可能水性又は油性懸濁液を既知の技術により配合することができる。無菌注射可能製剤は、例えば1,3-ブタンジオールの溶液などの無毒性の非経口的に許容し得る希釈剤又は溶媒中の無菌注射可能溶液、懸濁液又はエマルジョンであり得る。採用できる許容可能な媒体及び溶媒のなかには、水、リンゲル液、U.S.P.及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌不揮発油が溶媒又は懸濁媒体として従来通り使用される。この目的のために、合成モノ又はジグリセリドを含む任意の無刺激性不揮発油を採用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射薬の製造に使用される。

40

【0163】

例えば、細菌捕捉フィルタを介する濾過によって、又は使用前に無菌水若しくは他の無菌注射可能媒体に溶解若しくは分散させることができる無菌固体組成物の形で滅菌剤を組み込むことによって、注射可能製剤を滅菌することができる。

【0164】

薬物の効果を延長するために、皮下又は筋肉内注射による薬物の吸収を遅くすることが

50

しばしば望ましい。これは、水溶性の低い結晶質又は非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成することができる。次いで、薬物の吸収速度は、結晶サイズ及び結晶形に左右され得るその溶解速度に依存する。代替的に、非経口投与された薬剤の吸収の遅延は、薬物を油媒体に溶解又は懸濁させることによって達成される。

【0165】

直腸又は膣投与のための組成物は、一般には、本発明の結合体と、周囲温度では固体であるが、体温では液体であるため、直腸又は膣口において溶解し、活性成分を放出するココアバター、ポリエチレングリコール又は坐薬蠟などの好適な無刺激の賦形剤又は担体とを混合することによって製造できる坐薬である。

【0166】

10

経口投与のための固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤及び顆粒剤が挙げられる。当該固体剤形において、活性成分は、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1つの不活性の医薬として許容し得る賦形剤若しくは担体、及び/又はa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及び珪酸などの充填剤若しくは増量剤、b)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース及びアカシアなどの結合剤、c)グリセロールなどの保湿剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定の珪酸塩及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶解遅延剤、f)第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g)例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h)カオリン及びベントナイトクレーなどの吸収剤、並びにi)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、硫酸ラウリルナトリウム及びそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合は、剤形は緩衝剤を含むことができる。

20

【0167】

ラクトース又は乳糖、並びに高分子量ポリエチレングリコール等の賦形剤を使用して、類似のタイプの固体組成物を軟質及び硬質の充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として採用することができる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤の固体剤形を、製薬技術分野で周知の腸溶性コーティング及び他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて製造することができる。それらは、乳白剤を場合により含むことができ、活性成分(複数可)のみを、又は場合により遅延した形で腸管の特定の部分において優先的に活性成分(複数可)を放出する組成を有することができる。使用できる包埋組成物の例としては、ポリマー物質及び蠟が挙げられる。ラクトース又は乳糖、並びに高分子量ポリエチレングリコール等の賦形剤を使用して、類似のタイプの固体組成物を軟質及び硬質の充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として採用することができる。

30

【0168】

活性成分は、上記の1種以上の賦形剤を含むマイクロカプセル型であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤の固体剤形を、製薬技術分野で周知の腸溶性コーティング、放出制御コーティング及び他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて製造することができる。当該固体剤形において、活性成分をスクロース、ラクトース又はデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合することができる。当該剤形は、通例通り、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば、打錠潤滑剤、並びにステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースなどの他の打錠助剤を含むことができる。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合は、剤形は緩衝剤を含むことができる。それらは、乳白剤を場合により含むことができ、活性成分(複数可)のみを、又は場合により遅延した形で腸管の特定の部分において優先的に活性成分(複数可)を放出する組成を有することができる。使用できる包埋組成物の例としては、ポリマー物質及び蠟が挙げられる。

40

【0169】

本発明の化合物の局所及び/又は経皮投与のための剤形としては、軟膏剤、糊剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉剤、溶液剤、スプレー剤、吸入剤及び/又は貼付剤を挙げることができる。一般に、活性成分を、必要に応じて、無菌条件下で、医薬として許

50

容し得る担体及び/又はあらゆる必要な防腐剤及び/又は緩衝剤と混合する。また、本発明では、活性成分の身体への制御送達をもたらすという付加的な利点をしばしば有する経皮貼付剤の使用も考えられる。当該剤形を、例えば、活性成分を適正な媒体に溶解及び/又は分注させることによって製造することができる。代替的又は追加的に、その速度を、測度制御膜を設け、且つ/又は活性成分をポリマーマトリックス及び/又はゲルに分散させることによって制御することができる。

【0170】

本明細書に記載の医薬として許容し得る皮内組成物を送達するのに使用される好適なデバイスとしては、米国特許第4,886,499号;同第5,190,521号;同第5,328,483号;同第5,527,288号;同第4,270,537号;同第5,015,235号;同第5,141,496号;及び同第5,417,662号に記載されているものなどの短針デバイスが挙げられる。PCT国際公開第99/34850号に記載されているものなどの、皮膚への針の有効貫入長さを制限するデバイス、及びその機能的同等物によって皮内組成物を投与することができる。液体ジェット式注射器、及び/又は角質層を貫通し、真皮に到達する噴流を生成する針を介して液体ワクチンを真皮に送達するジェット式注射デバイスが好適である。ジェット式注射デバイスは、例えば、米国特許第5,480,381号;同第5,599,302号;同第5,334,144号;同第5,993,412号;同第5,649,912号;同第5,569,189号;同第5,704,911号;同第5,383,851号;同第5,893,397号;同第5,466,220号;同第5,339,163号;同第5,312,335号;同第5,503,627号;同第5,064,413号;同第5,520,639号;同第4,596,556号;同第4,790,824号;同第4,941,880号;同第4,940,460号;及びPCT国際公開第97/37705号及び同第97/13537号に記載されている。圧縮ガスを使用して、粉末形のワクチンを皮膚の外層から真皮に加速させる弾道(ballistic)粉末/粒子送達デバイスが好適である。代替的又は追加的に、従来のシリンジを皮内投与の古典的なマントー法に使用することができる。

10

20

30

40

50

【0171】

局所投与に好適な配合物としては、リニメント剤、ローション剤、クリーム剤などの水中油及び/又は油中水乳剤、軟膏剤及び/又は糊剤、及び/又は溶液剤及び/又は懸濁液剤などの液体及び/又は半液体製剤が挙げられるが、それらに限定されない。局所投与可能な配合物は、例えば、約1%から約10%(w/w)の活性成分を含むことができるが、活性成分の濃度は、溶媒への活性成分の溶解度の限度と同じくらい高くてもよい。局所投与のための配合物は、本明細書に記載のさらなる成分の1種以上をさらに含むことができる。

【0172】

本発明の医薬として許容し得る組成物を、口腔を介する肺投与に好適な配合で製造、梱包及び/又は販売することができる。当該配合物は、活性成分を含み、約0.5から約7ナノメートル又は約1から約6ナノメートルの範囲の直径を有する乾燥粒子を含むことができる。当該組成物は、便利には、推進剤流をそれに誘導して粉末を分散させることができる乾燥粉末リザーバーを含むデバイスを使用し、且つ/又は密閉容器内で低沸点推進剤に溶解及び/又は懸濁された活性成分を含むデバイスなどの自己推進溶媒/粉末分配容器を使用する投与のための乾燥粉末の形態である。当該粉末は、粒子の少なくとも98重量%が0.5ナノメートルを超える直径を有し、粒子の少なくとも95数量%が7ナノメートル未満の直径を有する粒子を含む。代替的に、粒子の少なくとも95重量%が1ナノメートルを超える直径を有し、粒子の少なくとも90数量%が6ナノメートル未満の直径を有する。乾燥粉末組成物は、糖などの固体微粉希釈剤を含むことができ、便利には、単位剤形で提供される。

【0173】

低沸点推進剤は、一般に、大気圧で65°F (18.3°C)を下回る沸点を有する液体推進剤を含む。一般には、推進剤は、組成物の50から99.9%(w/w)を構成することができ、活性成分は、組成物の0.1から20%(w/w)を構成することができる。推進剤は、液体の非イオン性及び/又は固体のアニオン性界面活性剤及び/又は(活性成分を含む粒子と同位の粒径を有することができる)固体希釈剤などの別の成分をさらに含むことができる。

【0174】

肺送達のために配合された本発明の医薬として許容し得る組成物は、溶液及び/又は懸

濁液の液滴の形で活性成分を提供することができる。当該配合物を、活性成分を含む場合により無菌の水性及び/又は希アルコール性溶液及び/又は懸濁液として製造、梱包及び/又は販売することができ、便利には、任意の噴霧及び/又は霧化デバイスを使用して投与することができる。当該配合物は、サッカリンナトリウムなどの香料、揮発油、緩衝剤、表面活性剤、及び/又はヒドロキシ安息香酸メチルなどの防腐剤を含むが、それらに限定されない1種以上のさらなる成分をさらに含むことができる。この投与経路によって提供される液滴は、約0.1から約200ナノメートルの範囲の平均直径を有することができる。

【0175】

肺送達に有用である本明細書に記載の配合物は、本発明の医薬として許容し得る組成物の鼻内送達に有用である。鼻内投与に好適な別の配合物は、活性成分を含み、約0.2から500マイクロメートルの平均粒径を有する粗粉末である。当該配合物は、鼻孔の近くに保持された粉末容器から鼻の通路を介して高速吸入することによって投与される。

【0176】

鼻投与に好適な製剤は、例えば、0.1%(w/w)程度から100%(w/w)程度の活性成分を含むことができ、本明細書に記載のさらなる活性成分の1種以上を含むことができる。本発明の医薬として許容し得る組成物を口腔投与に好適な配合で製造、梱包及び/又は販売することができる。当該配合物は、例えば、従来の方法を使用して製造された錠剤及び/又はトロッチ剤の形態をとることができ、例えば0.1から20%(w/w)の活性成分を含み、残りが経口溶解性及び/又は分解性組成物、並びに場合により本明細書に記載のさらなる成分の1種以上を含むことができる。代替的に、口腔投与に好適な配合物は、活性成分を含む粉末及び/又はエアロゾル化及び/又は霧化溶液及び/又は懸濁液を含むことができる。当該粉末化、エアロゾル化及び/又はエアロゾル化配合は、分散されると、約0.1から約200ナノメートルの範囲の平均粒子及び/又は液滴径を有することができ、本明細書に記載の別の成分の1種以上をさらに含むことができる。

【0177】

本発明の医薬として許容し得る組成物を、眼投与に好適な配合で製造、梱包及び/又は販売することができる。当該配合物は、例えば、水性又は油性液体担体中に活性成分の0.1/1.0%(w/w)溶液及び/又は懸濁液を含む点眼薬の形態をとることができる。当該点眼薬は、緩衝剤、塩、及び/又は本明細書に記載の他の別の成分1種以上をさらに含むことができる。有用である他の眼投与可能配合物としては、活性成分を微結晶の形態及び/又はリポソーム製剤で含むものが挙げられる。点耳薬及び/又は点眼薬は、本発明の範囲内であると考えられる。

【0178】

本明細書で提供される医薬として許容し得る組成物の説明は、主として、ヒトへの投与に好適である医薬組成物に向けられるが、当該組成物は、全般的にすべての種類の動物への投与に好適であることを当業者は理解するであろう。組成物を様々な動物への投与に好適なものにするために、ヒトへの投与に好適な医薬として許容し得る組成物を改質することは、十分に理解され、獣医薬理の当業者は、当該改質を通常の実験により設計及び/又は実施することができる。

【0179】

本発明の1種以上の化合物(又はその医薬として許容し得る塩若しくはプロドラッグ)、及び/又は本明細書に記載されている1種以上の医薬として許容し得る組成物を含むキットも提供される。キットは、一般には、好適な容器(例えば、箔、プラスチック又は厚紙)で提供される。特定の実施態様において、キットは、本明細書に記載されている1種以上の医薬賦形剤、医薬添加剤及び治療活性薬等を含むことができる。特定の実施態様において、キットは、例えば、目盛り付きカップ、シリンジ、針及び洗浄助剤などの、適正に投与するための手段を含むことができる。特定の実施態様において、適正な投与のための説明書及び/又は適正な投与のための製剤を含むことができる。

【0180】

(治療方法)

FAAH媒介障害の治療を必要とする対象に対して、治療有効量の式I、II、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa及びVIIIbのいずれかの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物を投与することによってFAAH媒介障害を治療するための方法が提供される。

【0181】

FAAHの阻害を必要とする対象に対して、治療有効量の式I、II、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa及びVIIIbのいずれかの化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物を投与することによって対象におけるFAAHを阻害するための方法も提供される。

10

【0182】

他に指定する場合を除いて、本明細書に使用されている「治療する」、「治療すること」及び「治療」という用語は、対象が特定の疾患、状態若しくは障害にかかっている間に生じ、該疾患若しくは障害の重症度を軽減するか、又は該疾患若しくは障害の進行を遅延若しくは緩慢化させる作用を意図する。治療は、予防的又は治療的療法によるものであり得る。

【0183】

他に指定する場合を除いて、本明細書に使用されている化合物の「治療有効量」は、疾患、障害又は状態の治療又は管理における治療便益を提供するか、或いは疾患、障害又は状態に伴う1つ以上の症候を遅らせるか、又は最小限に抑えるのに十分な量である。化合物の治療有効量は、疾患又は状態の治療又は管理における治療便益を提供する単独の、又は他の治療と組み合わせた治療薬の量を指す。「治療有効量」という用語は、治療全体を向上させ、疾患、障害又は状態の症候又は原因を軽減又は回避し、或いは別の治療薬の治療効力を強化する量を包含することができる。対象における治療有効量は、化合物、疾患及びその重症度、並びに治療される対象の年齢、体重等に応じて異なることになる。いくつかの実施態様において、「治療有効量」は、「予防有効量」を包含することができる。

20

【0184】

他に指定する場合を除いて、本明細書に使用されている化合物の「予防有効量」は、疾患、障害若しくは状態、又は疾患、障害若しくは状態に伴う1つ以上の症候を予防するか、或いはその再発を防止するのに十分な量である。化合物の予防有効量は、疾患の予防における予防便益を提供する単独の、又は他の薬剤と組み合わせた治療薬の量を指す。「予防有効量」という用語は、予防全体を向上させるか、又は別の予防薬の予防効力を強化する量を包含することができる。

30

【0185】

他に指定する場合を除いて、本明細書に使用されている「管理する」、「管理すること」及び「管理」という用語は、既に疾患若しくは障害にかかっている対象における特定の疾患、障害若しくは状態の再発を防止すること、及び/又は疾患、障害若しくは状態にかかっている対象が緩解に留まる時間を延長することを包含する。該用語は、疾患、障害又は状態の発端、発達及び/又は持続時間をモジュレートすること、或いは対象の疾患、障害又は状態への応答の仕方を変化させることを包含する。

40

【0186】

「対象」という用語は、本明細書では、霊長類(例えば、ヒト(例えば、男性、女性、幼児、児童、青年、成人、高齢者等))、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、トリ、ウサギ、ラット及びマウス等を含むが、それらに限定されない哺乳類などの動物を含むように定義される。好ましい実施態様において、対象はヒトである。

【0187】

他の実施態様において、本発明は、生体サンプルにおけるFAAHを阻害するための方法であって、前記サンプルと、式I、II、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa及びVIIIbのいずれかの化合物、又は医薬として許容し

50

得るその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、又はそれらの混合物とを接触させる工程を含む方法を提供する。

【0188】

区別なく使用される「FAAH媒介疾患」、「FAAH媒介障害」及び「FAAH媒介状態」という語句は、疼痛性状態、疼痛性疾患又は疼痛性障害、炎症性障害、免疫障害、鬱病、不安、不安関連障害、睡眠障害、摂食行動、運動障害、緑内障、神経保護及び心血管疾患を含むが、それらに限定されない。「疾患」、「障害」及び「状態」という用語は、区別なく使用される。

【0189】

特定の実施態様において、FAAH媒介障害は、疼痛性障害である。本明細書に使用されている、「疼痛性障害」は、神経障害性疼痛(例えば、末梢神経障害性疼痛)、中枢性疼痛、求心路遮断性疼痛、慢性疼痛(例えば、慢性侵害性疼痛、及び手術後疼痛などの他の形の慢性疼痛)、侵害受容体の刺激、急性疼痛(例えば、幻肢痛及び過渡的急性疼痛)、非炎症性疼痛、炎症性疼痛、癌に伴う疼痛、創傷痛、火傷痛、手術後疼痛、医療処置に伴う疼痛、関節炎性疼痛(例えば、関節リウマチ、骨関節炎に伴う疼痛)、腰仙痛、筋骨格痛、頭痛、偏頭痛、筋痛、下背及び頸部痛、並びに歯痛等を含むが、それらに限定されない。

【0190】

特定の実施態様において、疼痛性障害は、神経障害性疼痛である。「神経障害性疼痛」という用語は、神経の傷害に起因する疼痛を指す。神経障害性疼痛は、筋肉又は結合組織における小皮神経又は小神経を巻き込む急性組織傷害によって引き起こされる疼痛である侵害受容性疼痛から区別される。神経障害性疼痛は、一般には、長期間持続するか、又は慢性であり、最初の急性組織傷害の後に何日間又は何ヶ月間にわたってしばしば発達する。神経障害性疼痛は、持続的な自然発生的疼痛、並びに通常は無痛の刺激に対する疼痛的応答である異痛症を含み得る。神経障害性疼痛はまた、ピンの突き刺しなどの通常は軽微な疼痛刺激に対して反応増強がある痛覚過敏によって特徴づけることもできる。神経障害性状態は、神経傷害に続いて発生し、生じた疼痛は、最初の傷害が治癒した後も何ヶ月間又は何年間にわたって持続し得る。神経傷害は、末梢神経、後根、脊髄又は脳の特定領域に生じ得る。神経障害性疼痛状態としては、糖尿病性神経障害;坐骨神経痛;非特定下背痛;多発性硬化症疼痛;線維筋痛;HIV関連神経障害;疱疹後神経痛及び三叉神経痛などの神経痛;並びに物理的外傷、切断術、癌、化学療法誘発疼痛、化学療法、外科手術、侵襲的医療処置、毒素、火傷、感染又は慢性炎症状態に起因する疼痛が挙げられる。神経障害性疼痛は、神経腫;神経圧迫;神経圧挫、神経緊張若しくは不完全神経横切;単神経障害若しくは多神経障害などの末梢神経障害に起因し得る。神経障害性疼痛は、後根神経節圧迫;脊髄の炎症;脊髄の挫傷、腫瘍若しくは半側切断;脳幹、視床若しくは皮質の腫瘍;又は脳幹、視床若しくは皮質の外傷にも起因し得る。

【0191】

神経障害性疼痛の症状は、異種性であり、しばしば自然発生的な激痛及び電撃痛、又は継続的な火傷痛として表現される。加えて、「ピン及び針」などの通常は無痛の感覚に伴う疼痛(知覚異常及び感覚異常)、接触に対する増大された感受性(感覚過敏)、非侵害性刺激後の痛感(動的、静的又は熱的異痛症)、侵害性刺激に対する強い感受性(熱的、低温、機械的痛覚過敏)、刺激除去後の継続的痛感(痛覚異常鋭敏)又は選択的感覚経路の不在若しくは欠陥(痛覚過敏)が存在する。

【0192】

特定の実施態様において、疼痛性障害は、非炎症性疼痛及び/又は炎症性疼痛である。非炎症性疼痛のタイプとしては、限定することなく、末梢神経障害性疼痛(例えば、末梢神経系の病変又は機能障害によって引き起こされる疼痛)、中枢性疼痛(例えば、中枢神経系の病変又は機能障害によって引き起こされる疼痛)、求心路遮断性疼痛(例えば、中枢神経系への感覚入力欠失による疼痛)、慢性侵害受容性疼痛(例えば、特定のタイプの癌痛)、侵害性受容体の侵害性刺激(例えば、組織損傷又は切迫組織損傷に対する応答で感じられる疼痛)、幻肢痛(例えば、切断された肢などの、最早存在しない身体の一部で感じられ

る疼痛)、精神病患者によって感じられる疼痛(例えば、物理的原因が存在し得ない疼痛)並びに移動性疼痛(例えば、疼痛の箇所が身体中で繰り返し変化する)が挙げられる。特定の実施態様において、非炎症性疼痛及び/又は炎症性疼痛は、炎症性疾患(例えば自己免疫疾患)などの障害に関連する。

【0193】

特定の実施態様において、FAAH媒介障害は、炎症性障害である。「炎症性障害」という用語は、疼痛の徴候(侵害性物質及び神経の刺激の発生による疼痛)、熱(血管拡張による熱)、赤色化(血管拡張及び血流の増加による潮紅)、膨れ(流体の過度の流入又は制限された流出による腫瘍)、及び/又は機能の喪失(部分的又は全体的、一時的又は永続的であり得る機能喪失)によって特徴づけられる疾患又は状態を指す。炎症性障害としては、限定することなく、血管(例えば、多発性動脈炎、側頭動脈炎);関節(例えば、関節炎:結晶性関節炎、骨関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、関節リウマチ、ライター症候群);胃腸管(例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎);皮膚(例えば、皮膚炎);又は複数の臓器及び組織(例えば、全身性紅斑性狼瘡)に影響を与える炎症性障害が挙げられる。炎症性障害としては、血管病、偏頭痛、緊張性頭痛、動脈炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、硬化症、リウマチ熱、1型糖尿病、重症筋無力症、類肉腫、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、過敏症、結膜炎、多発性硬化症及び虚血(例えば、心筋虚血)等が挙げられるが、それらに限定されない。該化合物及び組成物は、脳障害に伴う神経炎症(例えば、パーキンソン病及びアルツハイマー病)並びに頭蓋放射線障害に伴う慢性炎症を治療するのに有用であり得る。該化合物は、急性炎症性状態(例えば、感染に起因する状態)及び慢性炎症性状態(例えば、喘息、関節炎及び炎症性腸疾患に起因する状態)を治療するのに有用であり得る。該化合物は、また、外傷及び非炎症性筋痛に伴う炎症を治療するのに有用であり得る。炎症は、多くの形をとり、急性、接着性、萎縮性、カタル性、慢性、硬化性、拡散性、散在性、滲出性、線維索性、線維性、時局性、肉芽腫性、過形成性、肥大性、間質性、転移性、壊死性、閉塞性、実質性、可塑性、増殖性、繁殖性、偽膜性、化膿性、硬化性、漿液可塑性、漿液性、単純性、特異性、亜急性、化膿性、毒性、外傷性及び/又は潰瘍性炎症を含むが、それらに限定されない。

【0194】

特定の実施態様において、FAAH媒介障害は、免疫障害である。自己免疫障害などの免疫障害としては、関節炎(関節リウマチ、脊椎関節症、通風性関節炎、骨関節炎などの変性関節疾患、全身性紅斑性狼瘡、シェーグレン症候群、硬直性脊椎炎、未分化脊椎炎、ベーチェット病、溶血性自己免疫貧血、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、澱粉肺症、急性肩痛、乾癬性及び若年性関節炎を含む)、喘息、アテローム硬化症、骨粗鬆症、気管支炎、腱炎、髄液囊炎、皮膚炎症障害(例えば、乾癬、湿疹、火傷、皮膚炎)、遺尿症、好酸性球性疾患、胃腸障害(例えば、炎症性腸疾患(IBD)、十消化性潰瘍、局所性腸炎、憩室炎、胃腸出血、クローン病、胃炎、下痢、刺激性腸症候群及び潰瘍性大腸炎)、並びに胃運動促進薬によって改善される障害(例えば、腸閉塞、手術後腸閉塞及び敗血症時の腸閉塞;胃食道逆流疾患(GORD又はその異名のGERD);好酸性球性食道炎;糖尿病性胃不全麻痺などの胃不全麻痺;食物不耐性及び食物アレルギー、並びに非潰瘍性消化不良(NUD)などの他の機能的腸障害、並びに非心臓性胸痛(肋軟骨炎を含むNCCP))が挙げられるが、それらに限定されない。

【0195】

特定の実施態様において、免疫障害は、胃腸障害である。いくつかの実施態様において、免疫障害は、炎症性腸疾患(例えば、クローン病及び/又は潰瘍性大腸炎)、消化性潰瘍、局所性腸炎、憩室炎、胃腸出血、クローン病、胃炎、下痢、刺激性腸症候群及び潰瘍性大腸炎である。他の実施態様において、免疫障害は、炎症性腸疾患(IBD)である。

【0196】

特定の実施態様において、FAAH媒介障害は、皮膚障害である。いくつかの実施態様において、皮膚障害は、そう痒症(疥癬)、乾癬、湿疹、火傷又は皮膚炎である。特定の実施態様において、皮膚障害は乾癬である。特定の実施態様において、皮膚障害はそう痒症であ

る。

【0197】

特定の実施態様において、FAAH媒介障害は不安である。本明細書に使用されている「不安」は、不安及び不安障害又は状態、例えば、重篤不安、パニック障害、広所恐怖症、全身性不安障害、単一恐怖、社交恐怖、強迫性障害、急性ストレス障害及び外傷後ストレス障害；並びに不安の特徴を伴う適応障害、鬱病に伴う不安障害、一般的な医学的状态による不安障害、及び物質誘発性不安障害を含むが、それらに限定されない。この治療は、患者(例えば不安を患う対象)の睡眠を誘発又は促進するためのものでもあり得る。

【0198】

特定の実施態様において、FAAH媒介障害は、睡眠障害である。「睡眠障害」としては、不眠症、睡眠時無呼吸、非安静脚症候群(RLS)、遅延睡眠相症候群(DSPS)、周期性四肢運動障害(PLMD)、減呼吸症候群、急速眼球運動挙動症候群(RBD)、交替勤務睡眠障害(SWSD)、並びに悪夢、夜驚、寢言、頭部強打、いびき、かみしめ及び/又は歯のすり合わせ(歯ぎしり)などの睡眠問題(例えば、睡眠時異常行動)が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0199】

特定の実施態様において、FAAH媒介障害は鬱病である。本明細書に使用されている「鬱病」は、鬱病性障害又は状態、例えば、大鬱病性障害(単極性鬱病)、気分変調性障害(慢性の軽度鬱病)及び双極性障害(躁鬱病)を含むが、それらに限定されない。鬱病は、臨床的鬱病又は無症状鬱病であり得る。

20

【0200】

特定の実施態様において、FAAH媒介障害は摂食行動である。本明細書に使用されている「摂食行動」は、摂食障害(例えば、様々な性質の食欲不振及び悪液質、肥満に至る過食)、癌に伴う体重低下、他の全般的な医学的状态に伴う体重低下、成長不良に伴う体重低下、及び他の消耗障害を含むが、それらに限定されない。体脂肪を減少させるために、且つ哺乳類における肥満を治療又は予防するために、本明細書に開示されている化合物を使用することもできる。これらの健康状態に伴う疾患を予防又は治療するために、本明細書に開示されている化合物を使用することもできる。

【0201】

特定の実施態様において、FAAH媒介障害は運動障害である。他の実施態様において、FAAH媒介障害は緑内障である。さらに他の実施態様において、FAAH媒介障害は神経保護である。さらに他の実施態様において、FAAH媒介障害は心血管疾患である。

30

【0202】

(投与)

治療に効果的な任意の投与量及び任意の投与経路を用いて、提供される化合物を投与することができる。必要とされる正確な量は、対象の種類、年齢及び全般的な状態、感染の重症度、具体的な組成物、その投与方法及びその作用等に応じて対象毎に異なることになる。

【0203】

本明細書で提供される化合物は、一般には、投与の容易さ及び用量の均一性のために投与単位形態で配合される。しかし、本発明の組成物の全日用量は、担当医が適正な医学的判断の範囲内で判断することになることが理解されるであろう。任意の特定の対象又は生物に対する具体的な治療有効投与レベルは、治療される疾患、障害又は状態、及び障害の重症度；採用される具体的な活性成分の活性；採用される具体的な組成物；対象の年齢、体重、全般的な健康状態、性別及び食餌性；投与時間、投与経路、及び採用される具体的な活性成分の排泄速度；治療の継続期間；採用される具体的な活性成分と組み合わせ、又はそれと同時に使用される薬物；並びに医療技術分野で周知の同様の要因を含む多種多様な要因に左右されることになる。

40

【0204】

本明細書で提供される化合物及び組成物を、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、ク

50

モ膜下腔内、皮下、心室内、経皮、皮内、直腸、膣内、腹腔内、局所(粉剤、軟膏剤、クリーム剤及び/又は滴剤による)、粘膜、鼻、頬、経腸、舌下を含む任意の経路によって; 器官内滴下注入、気管支滴下注入及び/又は吸入によって; 且つ/又は経口スプレー剤、経鼻スプレー剤及び/又はエアロゾル剤として投与することができる。具体的に考えられる経路は、全身静脈注射、血液及び/又はリンパ液供給による局部投与、及び/又は患部への直接投与である。概して、最も適切な投与経路は、薬剤の性質(例えば、胃腸管の環境内でのその安定性)、対象の状態(例えば、対象が経口投与に耐えられるかどうか)等を含む多種多様な要因に左右されることになる。

【0205】

治療有効量を達成するのに必要とされる化合物の正確な量は、例えば、対象の種類、年齢及び全般的な状態、副作用又は障害の重症度、具体的な化合物(複数可)の個性並びに投与方法等に応じて対象ごとに異なることになる。所望の用量を1日3回、1日2回、1日1回、1日おき、3日毎、毎週、2週間毎、3週間毎又は4週間毎に送達することができる。特定の実施態様において、所望の用量を、複数回の投与(例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回又は15回以上の投与)を用いて送達することができる。

10

【0206】

特定の実施態様において、70kgの成人に対して1日1回以上投与するための化合物の治療有効量は、単位剤形当たり本発明の化合物の約0.0001mgから約1000mgを含むことができる。例えば、本発明の化合物の治療有効量は、化合物、疾患及びその重症度、並びに治療される対象の年齢、体重等に応じて、約0.01mg、約0.5mg、約1mg、約2mg、約3mg、約5mg、約10mg、約25mg、約50mg、約70mg、約100mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg又は約1000mgを含むことができる。本明細書に記載されている投与量範囲は、提供される医薬として許容し得る組成物を成人に投与するためのガイドンスを提供することが理解されるであろう。例えば児童又は青年に投与される量は、医療実務者又は当業者によって決定され、成人に投与される量より少ないか、又はそれと同じであり得る。

20

【0207】

本明細書に記載されている化合物又は組成物を、1種以上のさらなる治療活性剤と組み合わせる投与することができることも理解されるであろう。該化合物又は組成物を1種以上のさらなる治療活性剤と同時に、又はその前に、又はその後に投与することができる。概して、各薬剤は、その薬剤に対して決定された投与量及び/又は時間スケジュールで投与されることになる。この組合せに利用されるさらなる治療活性剤を単一組成物にて一緒に投与するか、又は異なる組成物にて個別に投与することができることがさらに理解されるであろう。投薬に採用する特定の組合せには、本発明の化合物とさらなる治療活性剤との相溶性、及び/又は達成すべき所望の治療効果が考慮される。概して、組み合わせる利用されるさらなる治療活性剤は、それらが個々に利用されるレベルを超えないレベルで利用されることが想定される。いくつかの実施態様において、組み合わせる利用されるレベルは、個々に利用されるレベルより小さくなる。

30

【0208】

該化合物又は組成物を、それらの生物学的利用能を向上させ、それらの代謝を低減及び/又は改変し、それらの排泄を抑制し、且つ/又は体内におけるそれらの分布を改変する薬剤と組み合わせる投与することができる。採用される治療法は、同じ障害に対して所望の効果を達成することができ(例えば、化合物を抗炎症薬、抗不安薬及び/又は抗鬱薬等と組み合わせる投与することができる)、且つ/又は異なる効果(例えば、有害な副作用の抑制)を達成できることも理解されるであろう。

40

【0209】

例示的な活性剤としては、抗癌薬、抗生物質、抗ウイルス薬、麻酔薬、抗凝血薬、酵素の阻害薬、ステロイド薬、ステロイド性若しくは非ステロイド性抗炎症薬、抗ヒスタミン、免疫抑制薬、抗新生物薬、抗原、ワクチン、抗体、鬱血除去薬、鎮静薬、オピオイド、

50

鎮痛剤(pain-relieving agents)、鎮痛薬(analgesics)、解熱薬、ホルモン、プロスタグランジン、プロゲステロン薬、抗緑内障薬、眼薬、抗コリン作用薬、抗鬱薬、抗精神病薬、催眠薬、精神安定薬、抗痙攣薬、筋弛緩薬、鎮痙薬、筋収縮薬、チャンネル遮断薬、縮瞳薬、抗分泌薬、抗血栓薬、抗凝血薬、抗コリン作用薬、 α -アドレナリン作用遮断薬、利尿薬、心臓血管活性薬、血管作用薬、血管拡張薬、抗高血圧薬、血管形成薬、細胞-細胞外マトリックス相互作用のモジュレータ(例えば、細胞成長阻害薬及び抗接着分子)、又はDNA、RNA、タンパク質-タンパク質相互作用、タンパク質-受容体相互作用等の阻害薬/挿入剤が挙げられるが、それらに限定されない。活性薬としては、薬物化合物(例えば、連邦規則コード(CFR)に提示されている、食品医薬品局によって承認された化合物)などの小有機分子、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチド若しくはタンパク質、タンパク質に結合した小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンス、オリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン及び細胞が挙げられる。

10

【0210】

特定の実施態様において、さらなる治療活性薬は鎮痛剤である。他の実施態様において、さらなる治療活性薬は抗炎症薬である。

【0211】

(生物活性を測定する方法)

様々な治療用途のための、本明細書で提供される化合物の活性を測定する方法は、当該技術分野で既知である。これらの方法としては、単離FAAHに結合し、且つ/又はその活性をモジュレートする化合物を識別するための高スループットスクリーニング、並びにインビトロ及びインビボ治療モデルが挙げられるが、それらに限定されない。

20

【0212】

本明細書で提供される化合物をスクリーニングするのに有用なアッセイは、阻害薬のFAAHへの結合、又はオレオイルエタノールアミド若しくはアナンアダミドなどの基質の加水分解によって生成された反応生成物(例えば、脂肪酸アミド若しくはエタノールアミン)の放出を検出することができる。基質を標識して、放出された反応生成物の検出を容易にすることができる。米国特許第5,559,410号には、タンパク質に対する高スループットスクリーニング方法が開示されており、米国特許第5,576,220号及び同第5,541,061号には、リガンド/抗体結合に対するスクリーニングの高スループットの方法が開示されている。

30

【0213】

抗侵害性効果についてFAAH阻害薬をスクリーニングするための方法は、当該技術分野で既知である。例えば、化合物をマウスホットプレート試験及びマウスホルマリン試験で試験し、熱的又は化学的組織損傷に対する侵害性反応を測定することができる(例えば、抗侵害性活性に対するスクリーニングの方法の説明については米国特許第6,326,156号参照; Cravattらの文献、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2001)、98:9371-9376をも参照)。

【0214】

2つの薬理学的に検証された不安の動物モデルは、高所ゼロ迷路試験及び隔離誘発超音波放射試験である。ゼロ迷路は、2つの開放及び2つの閉鎖四分区間を備えた高所環状プラットフォームからなり、その環境を探索する動物の本能と開放空間に対する恐怖との矛盾に基づく(例えば、Bickerdike, M. J.らの文献、Eur. J. Pharmacol. (1994) 271、403-411; Shepherd, J. K.らの文献、Psychopharmacology、(1994)116、56-64参照)。臨床的に使用されたベンゾジアゼピンなどの抗不安薬は、開放区間で費やされる時間の割合、及び当該区間に入る回数を増大させる。

40

【0215】

抗不安化合物に対する第2の試験は、それらの巣から取り出した子ラットによって発せられるストレス誘発発声の数測定する超音波発声発出モデルである(例えば、Insel, T. R.らの文献、Pharmacol. Biochem. Behav.、24、1263-1267(1986); Miczek, K. A.らの文献、Psychopharmacology、121、38-56(1995); Winslow, J. T.らの文献、Biol. Psychiatr

50

y、15、745-757(1991)参照)。

【0216】

本明細書で提供される化合物の鬱病の治療における効果を、ラットの慢性軽度ストレス誘発快感消失のモデルで試験することができる。このモデルは、慢性軽度ストレスが報酬に対する敏感性、例えばスクロースの消費を徐々に低下させ、この低下が抗鬱薬による慢性治療により投与量に依存して逆転される観察に基づいている(例えば、Willner, Paulの文献、Psychopharmacology、1997、134、319-329参照)。

【0217】

抗鬱活性に対する別の試験は、強制水泳試験である(Nature 266、730-732、1977)。この試験では、水の容器内に配置する30又は60分前に薬剤を動物に投与し、動物が静止状態を維持する時間を記録する。マウスの静止時間の減少が抗鬱活性を示す。

【0218】

抗鬱活性に対する同様の試験は、マウスの尾の吊下げ試験である(Psychopharmacology、85、367-370、1985)。この試験では、尾を吊り下げる30又は60分前に薬剤を動物に投与し、動物の静止時間を記録する。マウスの静止時間の減少が抗鬱活性を示す。

【0219】

試験化合物の抗痙攣活性を評価するために動物モデルが利用可能である(例えば米国特許第6,309,406号及び同第6,326,156号参照)。

【0220】

FAAHの阻害は、試験動物において睡眠を誘発することが報告されている(例えば、米国特許第6,096,784号参照)。睡眠誘発化合物を試験するための方法は、当該技術分野で既知である(例えば、米国特許第6,096,784号及び同第6,271,015号参照)。化合物を試験動物(例えばラット若しくはマウス)又はヒトに投与し、睡眠(例えば、目を閉じた状態、運動休止)に費やされたその後の時間(例えば、開始時間、継続時間)を監視することができる(国際公開第98/24396号をも参照)。

【0221】

カタレプシーを誘発するFAAH阻害薬をスクリーニングするための方法も当該技術分野で周知である(例えば、Quistandらの文献、Toxicology and Applied Pharmacology 173:48-55(2001);Cravattらの文献、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98:9371-9376(2001)参照)。

【0222】

食欲行動を評価する方法は、当該技術分野で既知である(例えば、米国特許第6,344,474号参照)。食欲行動に対する影響を評価する一方法は、FAAH阻害薬をラットに投与し、スクロース溶液の摂取に対するその影響を評価することである(例えば、W. C. Lynchらの文献、Physiol. Behav.、1993、54、877-880参照)。

【0223】

(合成方法)

有機金属種と、ホウ酸トリメチルなどの有機ホウ酸エステルとの反応を用いて、ボロン酸エステルを合成することができる。好適な有機金属種としては、アルキルリチウム及びグリニャール試薬が挙げられるが、それらに限定されない。ボロン酸エステルが、アルキルリチウム試薬又はグリニャール試薬に対して耐容性のない敏感な官能基を含む場合は、ボロン酸エステルの他の合成方法を使用する。これらの方法は、ハロゲン化アリール又はアルケニルとジボロン酸エステル又はジアルコキシボランとのパラジウムカップリング反応、並びにアルケン又はアルキンのヒドロホウ素化を含む。これらの方法を使用して、ボロン酸エステルの多様な集合を合成することができる。好適な酸を使用して水性酸性条件下でボロン酸エステルを加水分解することによって、ボロン酸エステルをボロン酸に容易に変換することができる。好適な酸としては、HCl、H₂SO₄及びHBrが挙げられるが、それらに限定されない。ボロン酸エステルを加水分解する別の方法は、NaIO₄などの酸化剤を採用する酸化加水分解である。本発明のホウ酸化合物は、アルコールに曝露されるとボロン酸エステルを容易に形成する。得られたボロン酸エステルを本明細書で提供される方法

に使用することもできる。特定のジオール(例えば、1,2-及び1,3-ジオール)を使用すると環式ボロン酸エステルが形成される。本明細書で提供されるボロン酸化合物は、ボロン酸部分の脱水により容易にオリゴマー無水物を形成して、二量体、三量体及び四量体並びにそれらの混合物を形成する。これらの種は、水の存在下及び生理的条件下で、加水分解によりホウ酸に変換する。

【0224】

(例証)

ここで、本発明を全般的に説明する。本発明は、単に本発明の特定の態様及び実施態様を例示する目的で含められ、本発明を限定することを意図しない以下の実施例を参照することによってより容易に理解される。

10

【0225】

(一般的な合成方法)

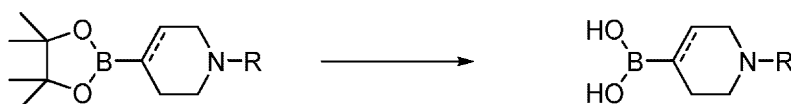
以下は、本発明の化合物を調製するために使用できる一般的な合成経路の説明である。また、当業者は、特定の化合物の調製に保護基が必要であり得ることを認識し、選択された保護基に適合する条件を認識するであろう。当該保護基の例としては、例えば、有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)、Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, N.Y., (第3版、1999)に記載されている保護基が挙げられる。したがって、本明細書に記載の例示的な方法及び実施例は、本発明を例示するものであり、その範囲を制限するものと見なされるべきではない。

20

【0226】

(方法1)

【化58】



ボロン酸エステルをボロン酸に変換するための一般的条件:ボロン酸エステル(1.0当量)、過ヨウ素酸ナトリウム(5.0当量)及び酢酸アンモニウム(5.0当量)をアセトン/水(2:1)に(0.05Mのボロン酸エステル濃度で)溶解させ、ホウ酸の変換が完了したことがTLC又はLCMSによって確認されるまで23℃で12時間攪拌する。単離のための1つの選択肢は、1Nの水性HClとの混合物で希釈することによって生成物を沈殿させ、固体ボロン酸を濾過によって回収することである。代替的に、該混合物を水と酢酸エチルとの間で分離させ、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮する。残渣を再結晶及びトリチュレート(ヘプタン、アセトニトリル若しくは他の溶媒)によって、又はフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0.5%から10%のメタノール/ジクロロメタン)によって精製して、純粋なボロン酸を得る。

30

【0227】

(方法2)

ボロン酸エステルをボロン酸に変換するための一般的条件:ボロン酸エステル(1.0当量)及び過ヨウ素酸ナトリウム(3.0当量)をアセトン/水(2:1)に(0.05Mのボロン酸エステル濃度で)溶解させた後、1NのHCl(1.5当量)を添加し、ホウ酸の変換が完了したことがTLC又はLCMSによって確認されるまで反応物を23℃で12時間攪拌する。単離のための1つの選択肢は、該混合物を追加の1NのHCl水溶液で希釈することによって生成物を沈殿させ、固体ボロン酸を濾過によって回収することである。代替的に、該混合物を水と酢酸エチルとの間で分離させ、有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することができる。残渣を再結晶及びトリチュレート(ヘプタン、アセトニトリル若しくは他の溶媒)によって、又は(0.5%から10%メタノール/ジクロロメタン)フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して純粋なボロン酸を得る。

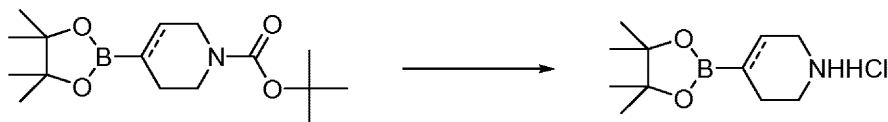
40

【0228】

(方法3)

50

【化 5 9】



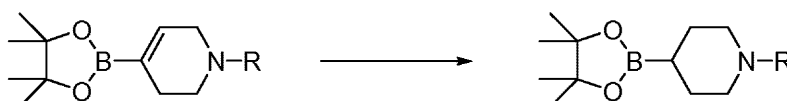
ボロン酸エステルの存在下でN-Bocカルバメートを脱保護するための一般的条件:ボロン酸エステルをtert-ブチルメチルエーテルに(0.4Mの最終エステル濃度で)溶解させた後、HCl(g)を15分間にわたって吹き込む。反応物を室温でさらに1時間にわたって撹拌させた後、溶媒を窒素流の下で除去して、所望のHClアミン塩を白色固体として定量的収率で得る。

10

【 0 2 2 9】

(方法4)

【化 6 0】



ボロン酸エステルの存在下でテトラヒドロピリジンをピペリジンへ還元するための一般的条件:ボロン酸エステルを酢酸エチル/メタノール(1:1v/v)に(0.4Mの最終エステル濃度で)溶解させた後、Pd(OH)₂(0.35当量)を添加し、反応物をH₂の雰囲気下で14時間撹拌させる。この時点で、反応物を濾過し、真空中で濃縮して、所望のピペリジンを定量的収率で得る。

20

【実施例】

【 0 2 3 0】

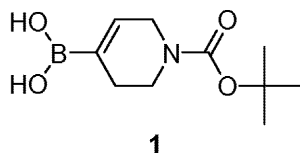
例示的な化合物を、以下に提示する実施例に記載する。実施例19に詳細に記載される方法を使用して、ヒトFAAHの阻害薬として化合物をアッセイした。「A」で示される活性は、0.01 μM以下のK_iを有する化合物を指し、「B」は、0.01 μMから0.1 μMのK_iを有する化合物を指し、「C」は、0.1 μMから1 μMのK_iを有する化合物を指し、「D」は、1 μMを超えるK_iを有する化合物を指す。

30

【 0 2 3 1】

(実施例1)

【化 6 1】



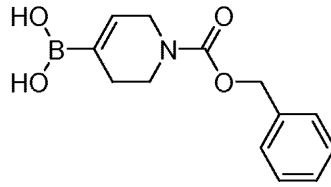
方法1を使用して、テトラヒドロピリジン1を市販の4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボキシレートから1段階で調製し、反応混合物からの沈殿後に単離した。[M-H]⁻=226.1m/z。活性:C。

40

【 0 2 3 2】

(実施例2)

【化 6 2】



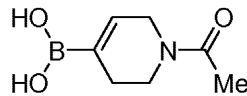
2

方法3を使用して、化合物1の脱保護から出発して3段階でテトラヒドロピリジン2を調製した。得られたHClアミン塩をジクロロメタン(0.2M)に溶解させた。クロロギ酸ベンジル(1.2当量)を添加した後に、トリエチルアミン(3.0当量)を添加した。反応物を室温で2時間撹拌させた後、それを1NのHClで希釈し、過剰のジクロロメタンで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して所望のカルバメートを定量的収率で得て、それを、方法2を使用してホウ酸2に直接変換した。[M-H]⁻=260.1m/z。活性:B。

【 0 2 3 3】

(実施例3)

【化 6 3】



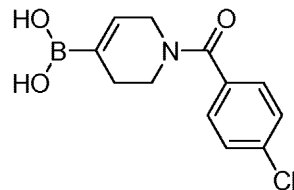
3

クロロギ酸ベンジルの代わりに塩酸アセチルを使用した点を除いては、実施例2に記載されている通りにテトラヒドロピリジン3を調製した。活性:D。

【 0 2 3 4】

(実施例4)

【化 6 4】



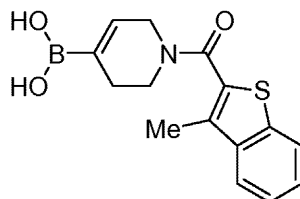
4

クロロギ酸ベンジルの代わりに4-クロロベンゾイルクロリドを使用した点を除いては、実施例2に記載されている通りにテトラヒドロピリジン4を調製した。活性:B。

【 0 2 3 5】

(実施例5)

【化 6 5】



5

10

20

30

40

50

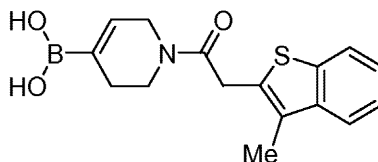
方法3を使用して、化合物1の脱保護から出発して2段階でテトラヒドロピリジン5を調製した。得られたHClアミン塩をN,N-ジメチルホルムアミド(0.2M)に溶解させた。3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(1.0当量)及びPyBOP(1.0当量)を添加した後、トリエチルアミン(3.0当量)を滴加した。室温で30分間攪拌した後、反応物を水で希釈し、濾過した。次いで、準分取液体クロマトグラフィーを用いて、単離した材料を精製して、酸カップリングの過程を通じてピナコールエステルの脱保護により得られた所望のボロン酸5のフラクションを単離した。[M-H]⁻=300.1m/z。活性:B。

【0236】

(実施例6)

【化66】

10



6

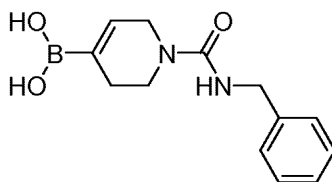
3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸の代わりに(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)酢酸を使用した点を除いては、実施例5に記載されている通りにテトラヒドロピリジン6を調製した。活性:B。

20

【0237】

(実施例7)

【化67】



7

30

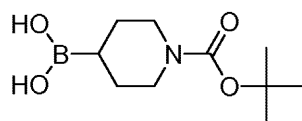
方法3を使用して、化合物1の脱保護から出発して3段階でテトラヒドロピリジン7を調製した。得られたHClアミン塩をジクロロメタン(0.2M)に懸濁させた。トリホスゲン(0.67当量)に続いてベンジルアミン(2.67当量)及びトリエチルアミン(5.0当量)を添加後、反応物が均質になった。反応物を室温で2時間攪拌させた後、それを1NのHClで希釈し、過剰のジクロロメタンで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して所望の尿素を得て、それを、方法2を使用してボロン酸7に直接変換し、準分取逆相液体クロマトグラフィーを用いて単離した。[M-H]⁻=259.1m/z。活性:B。

【0238】

(実施例8)

【化68】

40



8

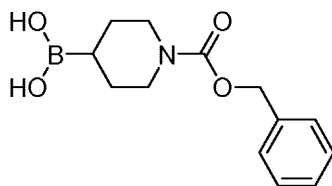
方法4を使用して化合物1から2段階でピペリジン8を調製した後、方法2を使用してピナコールエステル脱保護を行った。[M-H]⁻=228.2m/z。活性:B。

【0239】

(実施例9)

50

【化 6 9】



9

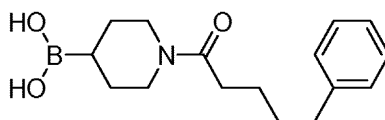
方法4を使用して化合物1から4段階でピペリジン9を調製した後、方法3を使用してBoc脱保護を行った。実施例2と同じ条件を使用して、得られたアミンHCl塩をクロロギ酸ベンジルで処理した後、方法2を使用してピナコールエステル脱保護を行った。[M-H]⁻=262.1m/z。活性:B。

10

【 0 2 4 0】

(実施例10)

【化 7 0】



10

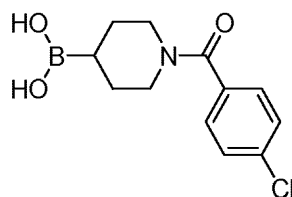
20

方法4を使用して、化合物1から4段階でピペリジン10を調製した後、方法3を使用してBoc脱保護を行った。実施例5に概要が示されているカップリング条件を使用して、得られたアミンHCl塩を5-フェニルプロピオン酸で処理した後、方法2を使用してピナコールエステル保護を行った。準分取逆相液体クロマトグラフィーを用いて生成物を単離した。[M-H]⁻=288.2m/z。活性:B。

【 0 2 4 1】

(実施例11)

【化 7 1】



11

30

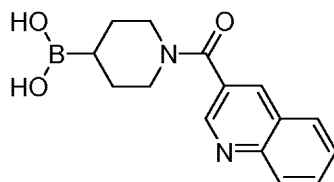
方法4を使用して、化合物1から4段階でピペリジン11を調製した後、方法3を使用してBoc脱保護を行った。実施例2に概要が示されているカップリング条件を使用して、得られたアミンHCl塩を4-クロロベンゾイルクロリドで処理した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルの勾配)を使用して生成物を単離した。準分取逆相液体クロマトグラフィーを用いて所望のボロン酸を単離した後、方法2を使用してピナコールエステル脱保護を行った。[M-H]⁻=266.1m/z。活性:C。

40

【 0 2 4 2】

(実施例12)

【化 7 2】



12

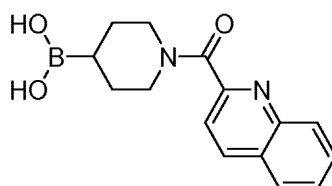
方法4を使用して、化合物1から4段階でピペリジン12を調製した後、方法3を使用してBo
c脱保護を行った。実施例5に概要が示されているカップリング条件を使用して、得られた
アミンHCl塩をキノリン-3-カルボン酸で処理した。準分取逆相液体クロマトグラフィーを
用いて所望のボロン酸を単離した後、方法2を使用してピナコールエステル脱保護を行っ
た。[M-H]⁻=288.2m/z。活性:C。

10

【 0 2 4 3】

(実施例13)

【化 7 3】



13

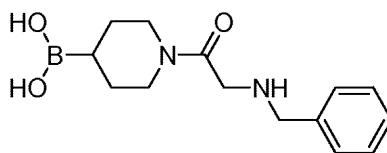
方法4を使用して、化合物1から4段階でピペリジン13を調製した後、方法3を使用してBo
c脱保護を行った。実施例5に概要が示されているカップリング条件を使用して、得られた
アミンHCl塩をキナルジン酸で処理した。準分取逆相液体クロマトグラフィーを用いて所
望のボロン酸を単離した後、方法2を使用してピナコールエステル脱保護を行った。[M-H]
⁻=288.2m/z。活性:C。

20

【 0 2 4 4】

(実施例14)

【化 7 4】



14

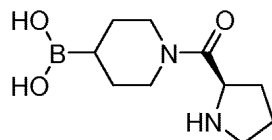
方法4を使用して、化合物1から3段階でピペリジン14を調製した後、方法3を使用してBo
c脱保護を行った。実施例5に概要が示されているカップリング条件を使用して、得られた
アミンHCl塩をN-ベンジルグリシンで処理して、ピナコールボロン酸エステルと所望のボ
ロン酸14との混合物を得て、それを、準分取逆相液体クロマトグラフィーを用いて単離し
た。[M-H]⁻=275.2m/z。活性:D。

40

【 0 2 4 5】

(実施例15)

【化 7 5】



15

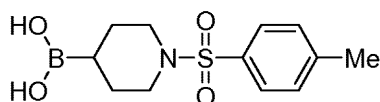
方法4を使用して、化合物1から3段階でピペリジン15を調製した後、方法3を使用してBoc脱保護を行った。実施例5に概要が示されているカップリング条件を使用して、得られたアミンHCl塩をL-プロリンで処理して、Boc脱保護ピナコールボロン酸エステルと所望のボロン酸15との混合物を得て、それを、準分取逆相液体クロマトグラフィーを用いて単離した。[M-H]⁻=225.1m/z。活性:D。

10

【 0 2 4 6】

(実施例16)

【化 7 6】



16

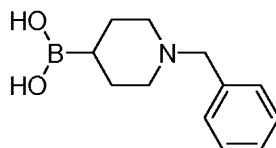
20

方法4を使用して、化合物1から4段階でピペリジン16を調製した後、方法3を使用してBoc脱保護を行った。実施例2に概要が示されているのと同じカップリング条件を使用して、得られたアミンHCl塩を塩化4-メチルベンゼンスルホニルで処理した後、方法2を使用してピナコールエステル脱保護を行った。[M-H]⁻=282.1m/z。活性:C。

【 0 2 4 7】

(実施例17)

【化 7 7】



17

30

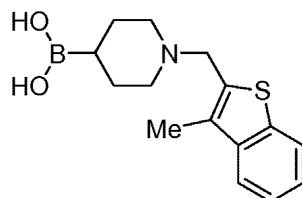
方法4を使用して、化合物1から4段階でピペリジン17を調製した後、方法3を使用してBoc脱保護を行った。得られたアミンHCl塩を塩化メチレン(0.2M)に懸濁させ、臭化ベンジル(3.0当量)を添加した後、トリエチルアミン(1.0当量)を添加した。反応物を室温で14時間撹拌させた後、それを1NのHClで希釈し、過剰のジエチルエーテル/ヘキサン(1:1v/v)で抽出した。次いで、水層をNaHCO₃で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して所望の第三級アミンを得て、それを、方法2を使用してボロン酸17に直接変換し、準分取逆相液体クロマトグラフィーを用いて単離した。[M-H]⁻=218.1m/z。活性:D。

40

【 0 2 4 8】

(実施例18)

【化 7 8】



18

(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)メタノールを塩化メチレン(0.2M)に溶解させた。塩化メタンスルホニル(1.1当量)に続いてトリエチルアミン(1.1当量)を添加し、反応物を室温で終夜撹拌させた後、1NのHClで希釈し、過剰のジクロロメタンで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して所望のメシルアルコールを定量的収率で得た。このメシルアルコール(1.3当量)を(方法4を使用して化合物1から形成した後、方法3を使用してBoc脱保護した)塩酸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)ピペリジエンの懸濁液に添加した後、トリエチルアミン(4.0当量)を添加した。反応物を室温で終夜撹拌させた後、それを1NのHClで希釈し、過剰のジクロロメタンで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮してピナコールボロン酸エステルと所望のボロン酸18との混合物を得て、準分取逆相液体クロマトグラフィーを用いて単離した。[M-H]⁻=288.1m/z。活性:B。

10

【0249】

(実施例19:ラット及びヒトFAAHの阻害)

20

以下のアッセイ、即ち(1)蛍光ベースのアッセイ(Manjunathらの文献、Analytical Biochemistry(2005)、343:143-151);及び(2)ミクロソームベースの蛍光アッセイ(Wangらの文献、Biomolecular Screening(2006)、1-9)を使用して、FAAHの阻害を測定することができる。

【0250】

(ラットFAAHの調製)

5匹のラットの肝臓を、Ultra Turrax T25ホモジナイザにより、氷冷トリス(20mM、pH8.0)及び0.32Mスクロース溶液を用いて5倍容でホモジナイズした。後続のすべての調製工程は4で実施した。ホモジネートを6000gで20分間遠心し、核屑及びミトコンドリアを含むペレットを廃棄した。上清を40,000gで30分間遠心した。上清を廃棄し、ペレットをダウンスホモジナイザにより再懸濁緩衝液(20mMのHepes、pH7.8、10%v/vグリセロール、1mMのEDTA、1%トリトンX-100)に4で終夜溶解させて、膜結合FAAHを再溶解させた。該溶液を40,000gで30分間遠心し、ペレットを廃棄した。ラットFAAHを含む上清を分取し、液体窒素で急速凍結させ、長期間の使用に向けて-80で貯蔵した。

30

【0251】

(ヒトFAAHの調製)

COS-7細胞を前日に1:5に分割して150mm×25mmの細胞培養皿(Corning社、カタログ番号430599)に仕込んだ。FuGENE 6形質移入試薬(Roche、カタログ番号11814443001)により30~40%コンフルエンスで一過性形質移入が生じた。

40

【0252】

(形質移入手順)

FuGENE形質移入6試薬(45uL)を15mLの円錐管中で1410μLの培地(DMEM、無血清でペニシリン/ストレプトマイシンを含まない)に添加し、室温で5分間インキュベートした後、FAAHプラスミドDNA(15μg)(OriGeneカタログ番号TC119221、Genbank受入番号NM_001441.1、0.67ug/uL)を添加し、さらに室温で15分間インキュベートした。得られた溶液を30~40%コンフルエントのCOS-7細胞の1つの皿に一滴ずつ加えた。続いて、COS-7細胞皿を48時間インキュベートした。次いで細胞を収穫した。

【0253】

(収穫手順)

培地を皿から吸引し、細胞を10mLのPBSで濯いだ。PBSを除去し、3mLのPBSを皿に加えた

50

。皿を擦って細胞を再懸濁させ、後の細胞懸濁液を15mLの円錐管に回収した。ベンチトップ遠心器にて1200rpmで5分間遠心することによって細胞をペレット化した。PBSを除去し、細胞ペレットを液体窒素中で急速凍結させ、-80℃で貯蔵した。

【0254】

(COS-7細胞-FAAHの精製)

(1)分画:一過性形質移入による凍結細胞ペレットを氷上で解凍し、12.5mMのHepes(pH8.0)、100mMのNaCl、1mMのEDTA(10mL/0.2g細胞ペレット)に再懸濁させた。ペレットをダウンスホモジナイズし、次いで音波処理して細胞抽出物を製造した。続いて、細胞抽出物を1000gで遠心して細胞屑を除去した。ペレットを廃棄し、上清を13000gで20分間遠心した。ペレットは、膜結合FAAHを含んでいた。上清を廃棄し、ペレットを再溶解させた。

10

【0255】

(2)再溶解:対象となるフラクション(13000g、膜フラクション)を2.3mLの再懸濁緩衝液(20mMのHepes(pH7.8)、10%v/vのグリセロール、1mMのEDTA、1%のトリトンX-100)に再懸濁させ、サンプルを氷上で1時間インキュベートし、次いで遠心して粒子状物体を除去した。溶解したヒトFAAHを含む上清を分取し、液体窒素中で急速凍結させ、使用するまで-80℃で貯蔵した。

【0256】

(3)特徴付け:ブラッドフォードアッセイによってタンパク質濃度を測定した。

FAAHの存在を確認するためのSDSゲル及びウェスタンブロット。

20

FAAH活性アッセイ。

Km測定-96ウェルアッセイ。

線形依存-96ウェルアッセイ。

標準化合物Ki測定-384ウェルアッセイ。

【0257】

(ラットFAAH生化学的阻害アッセイ;材料及び方法)

ラットFAAH生化学的アッセイを96ウェル平底黒色無処理ポリスチレンプレート(Corning Costarカタログ#3915)にて実施した。FAAH反応緩衝液:50mMのHepes(pH7.5)、1mMのEDTA、0.2%のトリトンX-100。FAAH基質-AMCアラキドノイルアミド(Cayman Chemicals社、カタログ#10005098)。反応をエンビジョンマイクロタイタプレートリーダー[励起フィルタ355nm(帯域幅40nm);発光フィルタ460nm(帯域幅25nm)]。原蛍光をy軸にプロットし、阻害薬濃度をx軸にプロットして投与量応答阻害曲線を得た。データを単一部位競合阻害式に適合させて、ラット酵素及びヒト酵素のKmをそれぞれ12µM及び9µMとした。

30

【0258】

(ラットFAAH生化学的阻害アッセイ;実験手順)

このアッセイの原理は、アラキドン酸及びAMCを形成させるアナンダミドの蛍光類似体であるAMC-アリコドノイルの加水分解であった。AMCの形成は、蛍光の増加をもたらす(例えば、Manjunathらの文献、Analytical Biochemistry(2005)343:143-151;及びWangらの文献、Biomolecular Screening(2006)1-9参照)。阻害薬濃度の関数としての生成物形成の阻害、従って蛍光の阻害は、化合物のKiの測定を可能にする。

40

【0259】

0.49mg/mlのラット肝臓FAAH溶液をFAAH反応緩衝液中で作製し、78µlを96ウェルプレートにピペット採取した。これに、DMSO原液から3倍に連続希釈した阻害薬2µlを添加した。FAAH溶液及び阻害薬を室温で30分間インキュベートした。80µLの40µMのAMCアラキドノイルアミドをFAAH反応緩衝液中に添加して、最終反応FAAHラット肝臓調製物濃度を0.25mg/mLとし、AMC-アラキドノイル基質濃度を20µMとし、反応容量を160µLとすることによってFAAH反応を開始した。反応を室温で4時間進行させた。80µLの12µMのα-ケトヘテロシクル(Cayman Chemicals社、カタログ#10435)を添加することによって反応を停止した。マイクロタイタプレートリーダーで読み取った。

【0260】

(ヒトFAAHアッセイ;実験手順)

50

0.1mg/mLのヒトFAAH溶液をFAAH反応緩衝液中で作製し、24 μ lを384ウェルプレートにピペット分注した。これに、DMSO原液から3倍に連続希釈した阻害薬1 μ Lを添加した。FAAH溶液及び阻害薬を室温で30分間インキュベートした。25 μ Lの40 μ MのAMCアラキドノイルアミドをFAAH反応緩衝液中に添加して、最終反応ヒトFAAH調製物濃度を0.05mg/mLとし、AMC-アラキドノイル基質濃度を20 μ Mとし、反応容量を50 μ LとすることによってFAAH反応を開始した。反応を室温で4時間進行させた。25 μ Lの12 μ Mの α -ケトヘテロシクル(Cayman Chemicals社、カタログ#10435)を添加することによって反応を停止した。マイクロタイタプレートを読み取り、エンビジョンプレートリーダーで読み取った。

【0261】

原蛍光をy軸にプロットし、阻害薬濃度をx軸にプロットして投与量応答阻害曲線を得た。データを単一部位競合阻害式に適合させて、ラット酵素及びヒト酵素のKmをそれぞれ12 μ M及び9 μ Mとした。

10

【0262】

本出願全体を通じて引用されているすべての参考文献、係属中の特許出願及び公開特許出願の内容は、それぞれの個々の文献又は特許出願が、具体的且つ個別に引用により組み込まれていることが示されているかの如く、それらの全体が引用により本明細書に組み込まれている。

【0263】

当業者は、これ以上日常的な実験を使用せずとも、本明細書に記載の本発明の具体的な実施態様の多くの同等物を認識するか、又は確認することができるであろう。当該同等物は、以下の請求項によって包含されることを意図する。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/30276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - C07D 277/00 (2010.01)

USPC - 548/200

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

USPC: 548/200

IPC: C07D 277/00 (2010.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

USPC: 548/200 ; 548/236 ; 548/237 ; 548/333.5 (See keywords below)

IPC: C07D 277/00 (2010.01) (See keywords below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WEST: DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB

Google: Scholar/patents: inhibitors fatty acid amide hydrolase piperidine FAAH boron boronic acid Irrital bowel syndrome

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	WO 2008/063300 A2 (ADAMS et al) 29 May 2008 (29.05.2008) para ;[0010];[0011]; [0028];[0046];-[0047];[0065]-[0068];[0083]-[0092];[00115]-[00121];[00124]- [00126];[00159];[00217]-[00218]	1-5;8-10;14-15;18-21; 30-40
Y	McKinney, et al. Structure and Function of Fatty Acid Amide Hydrolase, Ann. Rev. Biochem. 2005, Vol 74, pg 411-432. pg 418, para 1-2; pg 419, para 1-2; pg 428, para 1-2; Figures 4 to 6)	6-7;11-13;16-17 6-7; 11-13; 16-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 May 2010 (28.05.2010)

Date of mailing of the international search report

07 JUL 2010

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

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/30276

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 22-29 and 41-52
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)		A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)		A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)		A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)		A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)		A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 K 31/69 (2006.01)		A 6 1 P 1/00	
		A 6 1 K 31/69	

(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, T M), EP(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, SE, S I, 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, ID, IL, I N, 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

(72)発明者 カトヘリネ エー・エブアンス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 4 5 ソメルビルレ ジャクエス ストリート
8 3

(72)発明者 ロウイス グレニエル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 5 8 ネウトン サルゲント ストリート 1 4 0

(72)発明者 ミチャエル ジェイ・グロガン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 8 9 0 ウインクヘステル ドウンステル ロード
2 7

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA43 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA03 ZA05
ZA08 ZA12 ZA33 ZA36 ZA66 ZA96 ZB07 ZB11 ZB15
4H048 AA01 AB20 VA32 VA75