

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成26年3月13日 (2014.3.13)

【公表番号】特表2013-518110(P2013-518110A)

【公表日】平成25年5月20日 (2013.5.20)

【年通号数】公開・登録公報2013-025

【出願番号】特願2012-551232(P2012-551232)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/421 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4965 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4164 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 5/24 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/20 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/421
 A 6 1 K 31/4965
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/501
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/4164
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 5/24
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/20
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 P 3/04

【手続補正書】

【提出日】平成26年1月24日(2014.1.24)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

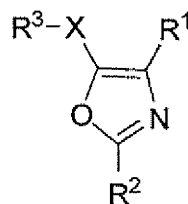
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

[式中、

X は S または SO であり ;

n は 0、1 または 2 であり ;

R¹ は :

(1) アリール、および

(2) HET¹

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

(a) ハロ、

(b) - CN、

(c) モノ、ジまたはトリ - ハロ C₁ - 4 アルキル、(d) モノ、ジまたはトリ - ハロ OC₁ - 4 アルキル、

(d) ヒドロキシル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい - OC₁ - 4 アルキル、

(e) ヒドロキシル、CN、- CHF₂ および - CF₃ から選択される 1 または 2 の置換基で置換されていてもよい - C₁ - 4 アルキル、

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

(g) - S(O)_n C₁ - 4 アルキル、(h) - S(O)_n NR⁶ R⁷、(i) - C(O) - NH - NR⁸ R⁹、

(j) - C(O) - OH、

(k) ハロまたはヒドロキシで置換されていてもよい - C(O) - OC₁ - 4 アルキル、

(l) - C (O) - N R ^{1 0} R ^{1 1}、

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

(o) - C (N R ^{1 2}) - N R ^{1 3} R ^{1 4}、

(p) H E T ⁴、

(q) アリール、

(r) - C (O) - N H - N H - C (O) H、

(s) - C H ₂ - C (O) - O - C _{1 - 4} アルキル、ここに、C H ₂ は C _{1 - 4} アルキルまたは O H で置換されていてもよく、

(t) - C H ₂ - C (O) N R ^{1 5} R ^{1 6}、ここに、C H ₂ は C _{1 - 4} アルキルまたは O H で置換されていてもよく、および

(u) - N R ^{1 7} R ^{1 8}

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (p) および (q) は、各々、

(1) ハロ、

(2) - C N、

(3) - O H、

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

(5) - C F ₃、

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

(7) - C (O) O H、および

(8) - C (O) O - C _{1 - 3} アルキル、

(9) - C (O) - N R ^{1 9} R ^{2 0}、

(1 0) - N H ₂、

(1 1) オキソ、

(1 2) = S

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

但し、選択 (q) での置換基はオキソまたは = S 以外であり、

R ⁶、R ⁷、R ⁸、R ⁹、R ^{1 0}、R ^{1 1}、R ^{1 2}、R ^{1 3}、R ^{1 4}、R ^{1 5}、R ^{1 6}、R ^{1 7}、R ^{1 8}、R ^{1 9} および R ^{2 0} は、各々、独立して、H または C _{1 - 4} アルキルから選択され、あるいは

R ⁶ および R ⁷、または R ⁸ および R ⁹、または R ^{1 0} および R ^{1 1}、または R ^{1 3} および R ^{1 4}、または R ^{1 5} および R ^{1 6}、または R ^{1 7} および R ^{1 8}、または R ^{1 9} および R ^{2 0} は一緒に連結して、それらが結合している窒素と一緒に環を形成し、4 ないし 7 の原子の 5 員の複素環が形成され、該環は N、O および S から選択される 1、2、3 または 4 のヘテロ原子を含有し、該環は、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、C _{1 - 4} アルキル、ヒドロキシ C _{1 - 4} アルキル、ハロ C _{1 - 4} アルキル、- C (O) - C _{1 - 4} アルキルおよび - S (O) _n C _{1 - 4} アルキルから独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R ² は：

(1) アリール、

(2) H E T ³、

(3) - C H ₂ - アリール、

(4) - C H ₂ - H E T ³、

(5) - C _{1 - 6} アルキル、および

(6) - C _{3 - 6} シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、R ² は、

(a) ハロ、

(b) - C N、

(c) - OH、

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

(e) - CF₃、

(f) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい - OC₁ - 4 アルキル、

(g) - C(O)O - C₁ - 3 アルキル、および

(h) ハロ、C₁ - 4 アルキルまたは - OC₁ - 4 アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R³ は：

(1) アリール、

(2) HET⁵、および

(3) C₃ - 6 シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、R³ は、

(a) ヒドロキシ、

(b) ハロ、

(c) - C₃ - 6 シクロアルキル、

(d) - OC₃ - 5 シクロアルキル、

(e) - C₁ - 4 アルキル、

(f) - OC₁ - 4 アルキル、

(g) - C(O)CH₃、

(h) モノ、ジまたはトリ - ハロ C₁ - 4 アルキル、

(i) モノ、ジまたはトリ - ハロ - OC₁ - 4 アルキル、および

(j) - S(O)_n - C₁ - 4 アルキル

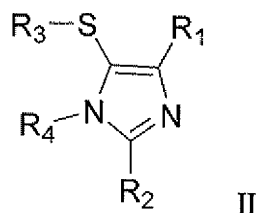
よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

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

の FAAH 阻害性化合物、またはその医薬上許容される塩、

または式 I I：

【化 2】



[式中、

n = 0、1 または 2 であり、

R₁ は：

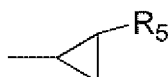
(1) フェニル、および

(2) HET₁

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (1) および (2) は、

【化 3】



で置換されており、

ここに、 R_5 は：

- (a) ハロ、
 - (b) $-CN$ 、
 - (c) ハロ C_{1-4} アルキル、
 - (d) ヒドロキシ、ハロまたはアミノで置換されていてもよい $-OC_{1-4}$ アルキル、
 - (e) ヒドロキシル、 CN 、 $-CHF_2$ および $-CF_3$ から選択される 1 または 2 の置換基で置換されていてもよい $-C_{1-4}$ アルキル、
 - (f) ヒドロキシ、ハロまたは CN で置換されていてもよい $-C_{1-2}$ アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、
 - (g) $-S(O)_n C_{1-4}$ アルキル、
 - (h) $-S(O)_n NR_6 R_7$ 、
 - (i) $-C(O)-OH$ 、
 - (j) ハロまたはヒドロキシで置換されていてもよい $-C(O)-OC_{1-4}$ アルキル、
 - (k) $-C(O)-NR_{10} R_{11}$ 、
 - (l) ハロでモノ、ジまたはトリ置換されていてもよい $-C(O)-C_{1-4}$ アルキル、
 - (m) HET_2 、
 - (n) アリール、
 - (o) $-CH_2-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキルであるが、 CH_2 は C_{1-4} アルキルまたは OH で置換されていてもよく、
 - (t) $-CH_2-C(O)NR^{15} R^{16}$ であるが、 CH_2 は C_{1-4} アルキルまたは OH で置換されていてもよく、および
 - (u) $-NR_{17} R_{18}$
- よりなる群から選択され、

ここに、選択 (m) および (m) は、各々、

- (1) ハロ、
- (2) $-CN$ 、
- (3) $-OH$ 、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい $-C_{1-4}$ アルキル、
- (5) $-CF_3$ 、
- (6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい $-OC_{1-4}$ アルキル、
- (7) $-C(O)OH$ 、
- (8) $-C(O)-NR_{19} R_{20}$ 、
- (9) $-NH_2$ 、
- (10) オキソ、
- (11) $=S$

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、 R_6 、 R_7 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} および R_{20} は、各々、独立して、 H および C_{1-4} アルキルから選択され、ここに、 C_{1-4} アルキルはハロでモノ、ジ、またはトリ置換されていてもよく、あるいは

R_6 および R_7 、または R_{10} および R_{11} 、または R_{15} および R_{16} 、または R_{17} および R_{18} 、または R_{19} および R_{20} は、それらが結合している原子と一緒にあって、4 ないし 7 の原子の 5 員の複素環が形成されるように一緒に連結され、該環は N 、 O および S から選択される 1、2、3 または 4 のヘテロ原子を含有し、該環はハロ、ヒドロキシル、オキソ、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキルおよび $-S(O)_n C_{1-4}$ アルキルから独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R₂ は :

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

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (2)、(3)、(4)、(5)、(6) および (7) は、

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

、

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

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

R₃ は :

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

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (1)、(2) および (3) は、各々、

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

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

R₄ は :

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

よりなる群から選択され ; および

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

本局面内には、

R₁ が :

- (1) フェニル、
- (2) ピリジニル、
- (3) ピリダジニル、

- (4) ピリミジニル、
- (5) ピラジニル、
- (6) チアゾリル、
- (7) チエニル、
- (8) ピロリル、および
- (9) オキサゾリル

よりなる群から選択され、

ここに、(1) ないし (9) の選択は

【化4】



で置換されており、

ここに、 R_5 は、

- (b) $-CN$ 、
- (c) ハロ C_{1-4} アルキル、
- (d) ヒドロキシル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい $-O-C_{1-4}$ アルキル、
- (e) ヒドロキシルまたは CN で置換されていてもよい $-C_{1-4}$ アルキル、
- (f) ヒドロキシで置換されていてもよい $-C_{1-2}$ アルキル $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (h) $-S(O)_n C_{1-4}$ アルキル、ここに、 n は 1 または 2 であり、
- (i) $-S(O)_2 NR_6 R_7$ 、
- (j) $-C(O)-NR_{10} R_{11}$ 、
- (k) HET_2 、
- (l) アリール

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (k) および (l) は、各々、

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

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

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

ここに、 C_{1-4} アルキルはハロでモノ、ジまたはトリ置換されていてもよい属がある。]

の FAHH 阻害性化合物、またはその医薬上許容される塩、

および：急性疼痛、慢性疼痛、神経原性疼痛、片頭痛；炎症によって引き起こされた疼痛、および神経因性疼痛、不安、摂食障害、肥満、上昇した眼内圧、緑内障、心血管障害、鬱病、炎症性障害、喘息、クローン病、および炎症性腸病、食物アレルギー、喘息、皮膚炎症、催吐、異痛症、痛覚過敏、頭痛、内臓疼痛、歯痛、火傷に関連する疼痛、月経疼痛、月経困難症、原発性月経困難症、慢性関節リウマチ、若年性慢性関節リウマチ、骨関節炎、手術後疼痛、婦人科外科的処置、腹部外科的処置、切開、口腔外科的処置および背中疼痛、癲癇および癲癇型誘導損傷、興奮毒性ニューロトキシンへの暴露、興奮毒性、虚

血性脳損傷、脳虚血症、外傷負傷、鬱病、不安、睡眠障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、チューレット症候群、統合失調症、緑内障、疼痛、依存症、炎症、アレルギー応答、摂食障害、低血圧、高血圧、呼吸器系問題、癌腫瘍成長、化学療法合併症、窒息、注意欠乏障害、および嘔吐および吐気を含めた胃腸病、胃潰瘍、分泌性下痢、麻痺性腸閉塞、炎症性腸病、結腸癌、胃 - 食道反射疾患、掻痒、脂肪肝病、および非アルコール性脂肪性肝炎、および刺激性腸症候群を治療するのに有用な第二の活性剤を含む医薬組成物。

【請求項 2】

第二の活性剤が急性疼痛、慢性疼痛、神経原性疼痛、片頭痛に関連する疼痛、片頭痛予防、炎症によって引き起こされた疼痛、神経因性疼痛、ヘルペス後神経痛、化学療法誘導末梢神経障害による疼痛、HIV 誘導末梢神経障害による疼痛、ヌオクレオシド逆転写酵素阻害剤誘導末梢神経障害による疼痛、痛性糖尿病性神経障害、線維筋痛症による疼痛、異痛症、痛覚過敏、内臓疼痛、歯痛、火傷に関連する疼痛、月経疼痛、月経困難症、原発性月経困難症、慢性関節リウマチ、若年性慢性関節リウマチ、骨関節炎、手術後疼痛、婦人科外科的処置、腹部外科的処置、切開、口腔外科的処置および背中疼痛、頭痛、片頭痛、鬱病、不安、睡眠障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、摂食障害および肥満を治療するのに有用な請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

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

【請求項 4】

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

【請求項 5】

該第二の活性剤がエトリコキシブである請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 1 記載の F A A H 阻害剤が式 I のものであり、ここに、

R¹ が：

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

よりなる群から選択され；

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

- (a) ハロ、
- (b) -CN、
- (c) モノ、ジまたはトリ - ハロ C₁₋₄ アルキル、
- (d) ヒドロキシル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい - O - C₁₋₄ アルキル、
- (e) ヒドロキシルまたは CN で置換されていてもよい - C₁₋₄ アルキル、
- (f) ヒドロキシで置換されていてもよい - C₁₋₂ アルキル - C₃₋₆ シクロア

ルキル、

(h) - $S(O)_n C_{1-4}$ アルキル、ここに、n は 0、1 または 2 であり、

(i) - $S(O)_n NR^6 R^7$ 、

(j) - $C(O) - NR^{10} R^{11}$ 、

(k) HET^4 、

(l) アリール

よりなる群から選択され、および

ここに、選択 (k) および (l) は、各々、

(1) ハロ、

(2) - CN、

(3) - OH、

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

(5) - CF_3 、

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

(7) - $C(O)OH$ 、

(8) - $C(O)O - C_{1-3}$ アルキル、および

(9) - $C(O) - NR^{19} R^{20}$

より選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{19} および R^{20} が、各々、独立して、H および C_{1-4} アルキルから選択される医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 6 記載の F A A H 阻害剤が式 I のものであり、ここに、

R^1 が：

(1) フェニル、

(2) ピリジル、

(3) ピリミジル、

(4) ピラジニル、

(5) ピリダジニル、

(6) 1, 2, 4 - オキサジアゾリル、および

(7) 1, 3, 4 - オキサジアゾリル

よりなる群から選択され、これらは置換基 R^4 および R^5 でモノまたはジ置換されていてもよく、該置換基は、独立して、

(a) ヒドロキシで置換されていてもよい - C_{1-4} アルキル、

(b) - $S(O)_n C_{1-4}$ アルキル、

(c) - $C(O) - NR^{10} R^{11}$ 、

(d) HET^4 、および

(e) ハロ

よりなる群から選択され、

ここに、 HET^4 は：

(1) ハロ、

(2) - CN、

(3) - OH、

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

(5) - CF_3 、

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

(7) - $C(O)OH$ 、および

(8) - $C(O)O - C_{1-3}$ アルキル、および

(9) - $C(O) - NR^{19} R^{20}$

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{19} および R^{20} が、各々、独立して、H および C_{1-4}

アルキルから選択される医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 記載の F A A H 阻害剤が式 I のものであり、ここに、

R² が：

- (1) アリール、
- (2) H E T³、
- (3) - C H₂ アリール、
- (4) - C H₂ H E T³

よりなる群から選択され、

ここに、R² は：

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

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

【請求項 9】

請求項 8 記載の F A A H 阻害剤が式 I のものであり、ここに、

R² が：

- (1) アリール、および
- (2) H E T³

よりなる群から選択され、

ここに、R² が、

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

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

【請求項 10】

請求項 9 記載の F A A H 阻害剤が式 I のものであり、ここに、

R² が：

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

よりなる群から選択され、

ここに、R² がハロ、ハロゲンで置換されていてもよい O C₁ - 4 アルキル、- C₁ -

4 ハロアルキル、ヒドロキシルおよびCNでモノまたはジ置換されていてもよい医薬組成物。

【請求項 1 1】

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

R³ が：

(1) アリール、および

(2) H E T⁵

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (1) および (2) は、各々：

(a) ハロ、

(b) - C₃ - ₆ シクロアルキル、

(c) - O C₁ - ₄ アルキル、

(d) モノ、ジまたはトリ - ハロ C₁ - ₄ アルキル、および

(e) モノ、ジまたはトリ - ハロ - O C₁ - ₄ アルキル

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

【請求項 1 2】

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

R³ が：

(1) フェニル、

(2) ピリミジル、

(3) ピリジル

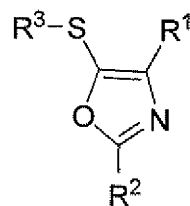
よりなる群から選択され

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

【請求項 1 3】

請求項 1 記載の F A A H 阻害剤が式 I a：

【化 5】



Ia

[式中、

R¹ は：

(1) フェニル、

(2) ピリジル、

(3) ピリダジニル、

(4) ピリミジル、

(5) ピラジニル、

(6) チアゾリル、

(7) チエニル、

(8) ピロリル、

(9) オキサゾリル、および

(10) オキサジアゾリル

よりなる群から選択され；

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

- (a) ハロ
- (b) - C N、
- (c) モノ、ジまたはトリ - ハロ C_{1-4} アルキル、
- (d) ヒドロキシル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい - O - C_{1-4} アルキル、
- (e) ヒドロキシルまたは C N で置換されていてもよい - C_{1-4} アルキル、
- (f) ヒドロキシで置換されていてもよい - C_{1-2} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、
- (h) - S (O) $_n$ C_{1-4} アルキル、ここに、n は 0、1 または 2 であり
- (i) - S (O) $_n$ N R 6 R 7 、
- (j) - C (O) - N R 10 R 11 、
- (k) H E T 4 、
- (l) アリール

よりなる群から独立して選択され、

ここに、選択 (k) および (l) は、各々、

- (1) ハロ
- (2) - C N、
- (3) - O H、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C_{1-4} アルキル、
- (5) - C F $_3$ 、
- (6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい - O C_{1-4} アルキル、
- (7) - C (O) O H、
- (8) - C (O) O - C_{1-3} アルキル、および
- (9) - C (O) - N R 19 R 20

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R 6 、R 7 、R 10 、R 11 、R 19 および R 20 は、各々、独立して、H および C_{1-4} アルキルから選択され；

R 2 は：

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

よりなる群から選択され、

ここに、選択 R 2 は、

- (a) ハロ、
- (b) - C N、
- (c) - O H、
- (d) - ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、
- (e) - C_{1-4} アルキル、
- (f) - C_{1-4} ハロアルキル、および
- (g) ハロまたはヒドロキシルで置換されていてもよい - O C_{1-4} アルキル

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

および

R 3 は：

- (1) アリール、および
- (2) H E T 5

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (1) および (2) は、各々、

- (a) ハロ、
- (b) - C_{3-6} シクロアルキル、

- (c) - C_{1-4} アルキル、
- (d) - OC_{1-4} アルキル、
- (e) モノ、ジまたはトリ - ハロ C_{1-4} アルキル、および
- (f) モノ、ジまたはトリ - ハロ - OC_{1-4} アルキル

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

【請求項 14】

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

R^1 が：

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

よりなる群から選択され、

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

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

よりなる群から独立して選択され、

ここに、 HET^4 は：

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

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

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

R^2 が：

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

よりなる群から選択され、

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

- (1) フェニル、
- (2) ピリミジル
- (3) ピリジル

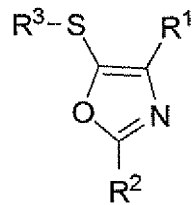
よりなる群から選択され、

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

【請求項 15】

請求項 14 記載の F A A H 阻害剤が式 I a：

【化 6】



Ia

[式中、

R^1 は：

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

よりなる群から選択され、

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

、

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

アルキル、

- (e) $-C(CH_3)_2-OH$

よりなる群から独立して選択され；

R^2 は：

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

よりなる群から選択され、

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

R^3 は：

- (1) フェニル、
- (2) ピリミジル、

(3) ピリジル

よりなる群から選択され

ここに、 R^3 はハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、またはハロで置換されていてもよい - O C_{1-4} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよい] のものである医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 15 記載の F A A H 阻害剤が式 I a のものであり、ここに、

R^1 が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル、
- (3) ピラジニル

よりなる群から選択され、

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

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

- (e) - C(CH₃)₂ - OH

よりなる群から独立して選択され；

R^2 が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル

よりなる群から選択され、

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

- (1) フェニル、
- (2) ピリミジル、
- (3) ピリジル

よりなる群から選択され、

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

【請求項 17】

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

R_1 が：

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

よりなる群から選択され、

ここに、(1) ないし (5) の選択は

【化 7】



で置換されており、

および R_5 が、

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

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (d) は：

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

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

ここに、R₁₀、R₁₁、R₁₉ および R₂₀ が、各々、独立して、H および C₁ - 4 アルキルから選択され、ここに、C₁ - 4 アルキルはハロでモノ、ジ、またはトリ置換されていてもよい医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 1 記載の FAAH 阻害剤が式 II のものであり、ここに、

R₂ が：

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

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (2)、(3)、(4) および (5) は

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

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

【請求項 19】

請求項 18 記載の FAAH 阻害剤が式 II のものであり、ここに、

R₂ が：

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

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (2) および (3) は、各々、

- (a) ハロ、
- (b) - CN、
- (c) - OH、

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

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

【請求項 20】

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

R_3 が：

- (1) フェニル、および
- (2) HET_4

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (1) および (2) は、各々：

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

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

【請求項 21】

請求項 20 記載の F A A H 阻害剤が式 I I のものであり、ここに、

R_3 が：

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

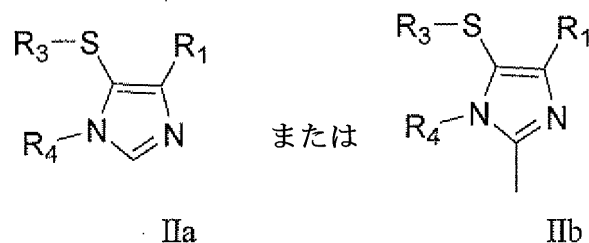
よりなる群から選択され、

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

【請求項 22】

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

【化 9】



または

[式中、

R_1 は：

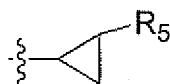
- (1) フェニル、
- (2) ピリジニル、
- (3) ピリダジニル、
- (4) ピリミジニル、

- (5) ピラジニル、
- (6) チアゾリル、
- (7) チエニル、
- (8) ピロリル、および
- (9) オキサゾリル

よりなる群から選択され、

ここに、(1) ないし (9) の選択は

【化 10】



で置換されており、

および R_5 は、

- (a) - C N、
- (b) ハロ C_{1-4} アルキル、
- (c) ヒドロキシル、ハロまたはアミノで置換されていてもよい - O - C_{1-4} アルキル、
- (d) ヒドロキシルまたは C N で置換されていてもよい - C_{1-4} アルキル、
- (e) ヒドロキシで置換されていてもよい - C_{1-2} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、
- (g) - S (O) $_n$ C_{1-4} アルキル、ここに、 n は 1 または 2 であり、
- (h) - S (O) $_2$ N R_6 R_7 、
- (i) - C (O) - N R_{10} R_{11} 、
- (j) H E T $_2$ 、
- (k) アリール

よりなる群から選択され、および

ここに、選択 (j) および (k) は、各々、

- (1) ハロ、
- (2) - C N、
- (3) - O H、
- (4) ヒドロキシ、ハロまたはシアノで置換されていてもよい - C_{1-4} アルキル、
- (5) - C F $_3$ 、
- (6) ヒドロキシルまたはハロで置換されていてもよい - O C_{1-4} アルキル、
- (7) - C (O) O H、
- (8) - C (O) O - C_{1-3} アルキル、および
- (9) - C (O) - N R_{19} R_{20}

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

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

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

R_2 は：

- (1) 水素、
- (2) アリール、
- (3) H E T $_3$ 、
- (4) - C_{1-6} アルキル、および
- (5) - C_{3-6} シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (2)、(3)、(4) および (5) は、

- (a) ハロ、

- (b) - CN、
- (c) - OH、
- (d) - ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、
- (e) - C_{1-4} アルキル、
- (f) - C_{1-4} ハロアルキル、および
- (g) ハロまたはヒドロシルで置換されていてもよい - OC_{1-4} アルキル

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

R_3 は：

- (1) フェニル、および
- (2) HET_4

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (1) および (2) は、各々、

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

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R_4 は：

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

よりなる群から選択される]

のものである医薬組成物。

【請求項 23】

請求項 22 記載の F A A H 阻害剤が式 I I a または I I b のものであり、ここに、

R_1 が：

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

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (1) ないし (5) は

【化 11】



で置換されており、

および R_5 が、

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

よりなる群から選択され、

ここに、選択 (d) は：

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

(5) - CF_3 、

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

(7) - $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、および

(8) - $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-3}$ アルキル、および

(9) - $\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

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

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

R_2 が：

(1) 水素、

(2) - C_{1-6} アルキル、および

(3) - C_{3-6} シクロアルキル

よりなる群から選択され、

ここに、選択(2)および(3)は、各々、

(a) ハロ、

(b) - CN 、

(c) - OH 、

(d) - ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、

(e) - CH_3 、

(f) - CF_3 、および

(g) - OCH_3

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R_3 が：

(1) フェニル、

(2) ピリミジニル、

(3) ピリジニル、

(4) ピラジニル、および

(5) ピリダジニル

よりなる群から選択され、

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

【請求項 24】

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

R_1 が：

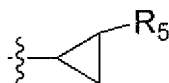
(1) フェニル、および

(2) ピリジニル

よりなる群から選択され、

ここに、選択(1)および(2)は

【化 12】



で置換されており、

および、 R_5 が

(a) ヒドロキシで置換されていてもよい - C_{1-4} アルキル

(b) - $\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ アルキル

(c) - $\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、

(d) HET₂

よりなる群から選択され、

ここに、選択(d)は：

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

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく、

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

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

R₂ は：

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

よりなる群から選択され、

ここに、選択(2)および(3)は、各々、

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

よりなる群から独立して選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよく；

R₃ が：

- (1) フェニル、
- (2) ピリミジニル、
- (3) ピリジニル

よりなる群から選択され、

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

【請求項 25】

急性疼痛、慢性疼痛、神経原性疼痛、片頭痛；炎症によって引き起こされた疼痛、および神経因性疼痛、不安、摂食障害、肥満、上昇した眼内圧、緑内障、心血管障害、鬱病、炎症性障害、喘息、クローン病、および炎症性腸病、食物アレルギー、喘息、皮膚炎症、催吐、異痛症、痛覚過敏、頭痛、内臓疼痛、歯痛、火傷に関連する疼痛、月経疼痛、月経困難症、原発性月経困難症、慢性関節リウマチ、若年性慢性関節リウマチ、骨関節炎、手術後疼痛、婦人科外科的処置、腹部外科的処置、切開、口腔外科的処置および背中疼痛、癲癇および癲癇型誘導損傷、興奮毒性ニューロトキシンへの暴露、興奮毒性、虚血性脳損傷、脳虚血症、外傷負傷、鬱病、不安、睡眠障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、チューレット症候群、統合失調症、緑内障、疼痛、依存症、炎症、アレルギー応答、摂食障害、低血圧、高血圧、呼吸器系

問題、癌腫瘍成長、化学療法合併症、窒息、注意欠乏障害、および嘔吐および吐気を含めた胃腸病、胃潰瘍、分泌性下痢、麻痺性腸閉塞、炎症性腸病、結腸癌、胃 - 食道反射疾患、掻痒、脂肪肝、および非アルコール性脂肪性肝炎、および刺激性腸症候群から選択される病気を治療する医薬の製造における請求項 1 記載の組成物の使用。