

【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22年12月2日 (2010.12.2)

【公表番号】特表2010-505955(P2010-505955A)

【公表日】平成22年2月25日 (2010.2.25)

【年通号数】公開・登録公報2010-008

【出願番号】特願2009-532388(P2009-532388)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/69	(2006.01)
C 0 7 F	5/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	25/22	(2006.01)
A 6 1 P	25/20	(2006.01)
A 6 1 P	1/14	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	25/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/14	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
C 1 2 N	9/80	(2006.01)
C 1 2 N	9/99	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/69	Z N A
C 0 7 F	5/02	C S P C
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	1/14	

A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 9/14
A 6 1 P 5/14
A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 21/04
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 27/02
C 1 2 N 9/80
C 1 2 N 9/99

【誤訳訂正書】

【提出日】平成22年10月8日(2010.10.8)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】脂肪酸アミドヒドロラーゼのインヒビター

【技術分野】

【0001】

(優先権の情報)

本願は、米国特許法第119条(e)項の下、2006年10月10日に出願された米国仮特許出願第60/850,520号の優先権を主張し、この米国仮特許出願の全体は、本明細書中に参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

脂肪酸アミドヒドロラーゼ(FAAH)は、オレアミドヒドロラーゼおよびアナンダミドアミドヒドロラーゼとも呼ばれ、脂肪酸第1級アミドおよびエタノールアミド(オレアミドおよびアナンダミドが含まれる)を分解する膜内在性タンパク質である。FAAHは、その作用部位で神経修飾脂肪酸アミドを分解し、その調節と密接に関連する。

【0003】

FAAHは、多数の生物学的過程に関与することが証明されており、その阻害は種々の容態の治療で有効であることが示されている。例えば、FAAHの阻害は、慢性疼痛、急性疼痛、神経因性疼痛、不安、鬱病、摂食行動、運動障害、緑内障、神経防護作用、およ

び心血管疾患の治療で有用であることが示されている。

【0004】

しかし、現在のFAAHの阻害は、*in vivo*研究および治療用途に必要な標的選択性、生物活性、および／または生物学的利用能が欠如している。したがって、今日まで、FAAHインヒビターの治療的潜在性は依然として本質的に調査されていない。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

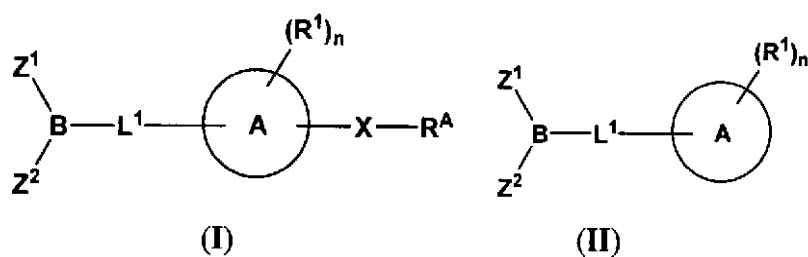
【0005】

(発明の要旨)

本発明の化合物およびその薬学的組成物は、脂肪酸アミドヒドロラーゼ (FAAH) の有効なインヒビターである。本明細書中に提供したかかる化合物は、式 (I)、(II)、または (III) :

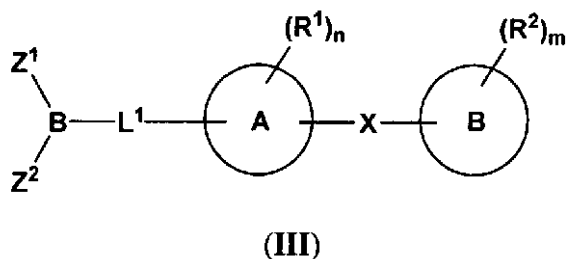
【0006】

【化1】



【0007】

【化2】



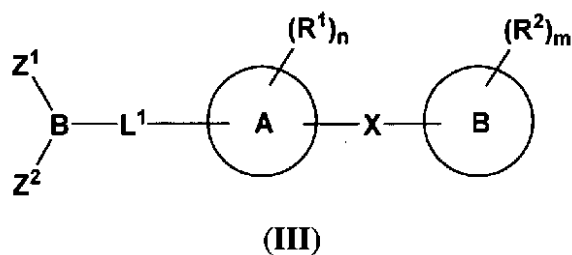
(式中、 Z^1 、 Z^2 、 L^1 、X、環A、環B、 R^1 、 R^2 、n、およびmは本明細書中に定義のとおりである) のいずれかまたはその薬学的に許容可能な形態に含まれる。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

式III:

【化249】



(式中、

(i) Z^1 は $-OR$ であり、 Z^2 は、 $-OR$ 、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基、 $C_{1\sim6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6\sim12}$ アリール基、または $C_{6\sim12}$ ヘテロアリール基であるか、

(i i) Z^1 および Z^2 が共に B に直接結合した少なくとも 1 つの O 原子を有する 5 ～ 8 員環を形成し、該環は、炭素原子ならびに任意選択的に N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のさらなるヘテロ原子から構成されるか、

(i i i) Z^1 は $-OR$ であり、 Z^2 および環 A が共に任意選択的に置換された 5 ～ 7 員環を形成し、該環は、炭素原子ならびに任意選択的に N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のさらなるヘテロ原子から構成され、

各 R は、水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基、 $C_{1 \sim 6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6 \sim 12}$ アリール基、もしくは $C_{6 \sim 12}$ ヘテロアリール基であり、

L^1 は、共有結合であるか、任意選択的に置換された直鎖または分岐鎖の $C_{1 \sim 6}$ アルキレン部分または $C_{2 \sim 6}$ アルケニレン部分であり、

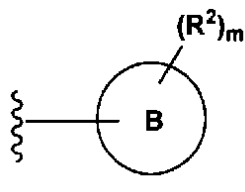
環 A は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を任意選択的に含む置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_{5 \sim 8}$ 単環系、 $C_{6 \sim 10}$ 二環系、または $C_{10 \sim 16}$ 三環系であり、環 A は少なくとも 1 つのフッ素置換基を有し、

X は共有結合または 2 価の $C_{1 \sim 6}$ 炭化水素鎖であり、X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位は、1 つまたは複数の $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 $-NR'-$ 、 $-(C=NR')$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または任意選択的に置換されたフェニレン部分で任意選択的且つ独立して置換され、

各 R' は、水素、 $-C(O)R$ 、適切なアミノ保護基、または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基、 $C_{1 \sim 6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6 \sim 12}$ アリール基、または $C_{6 \sim 12}$ ヘテロアリール基であり、

R^A は、(i) 水素、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-CHO$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、もしくは $-N(R')_2$ または (i i) 式：

【化 250】



(式中、環 B は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_{5 \sim 8}$ 単環系、 $C_{6 \sim 10}$ 二環系、または $C_{10 \sim 16}$ 三環系である) を有する環 B であり、

R^1 の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-CHO$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-B(OH_2)$ 、または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 8}$ 脂肪族基であり、

R^2 の各例は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 8}$ 脂肪族基または $C_{6 \sim 12}$ アリール基であり、

n および m の各例は、独立して、0 ～ 10 の整数であり、

但し、X が $-NHCH_2-$ である場合、環 A のフッ素置換基はホウ素 (B) 原子に対してオルト位である) の化合物またはその薬学的に許容可能な形態および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、薬学的に許容可能な組成物。

(項目 2)

環 A および環 B の両方が芳香族である、項目 1 に記載の組成物。

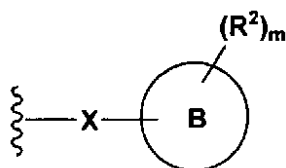
(項目 3)

環 A および環 B の両方がフェニルである、項目 3 に記載の組成物。

(項目 4)

環 A がフェニルであり、基：

【化 2 5 1】



が、ホウ素 (B) 原子に対してパラ位で環 A に結合する、項目 1 に記載の組成物。

(項目 5)

X が共有結合である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 6)

X が 2 価の $C_{1 \sim 6}$ 炭化水素鎖であり、X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位が、1 つまたは複数の $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 $-NR'-$ 、 $-(C=NR')-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または任意選択的に置換されたフェニレン部分で任意選択的且つ独立して置換される、項目 1 に記載の組成物。

(項目 7)

X が 2 価の $C_{1 \sim 6}$ 炭化水素鎖であり、X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位が、1 つまたは複数の $-O-$ で任意選択的且つ独立して置換される、項目 1 に記載の組成物。

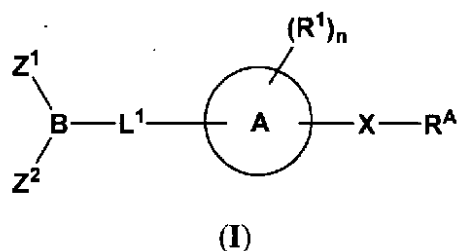
(項目 8)

X が 2 価の $C_{1 \sim 6}$ 炭化水素鎖であり、X の 1 つのメチレン単位が $-O-$ で置換される、項目 7 に記載の組成物。

(項目 9)

治療有効量の式 I：

【化 2 5 2】



(式中、

(i) Z^1 は $-OR$ であり、 Z^2 は、 $-OR$ 、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基、 $C_{1 \sim 6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6 \sim 12}$ アリール基、または $C_{6 \sim 12}$ ヘテロアリール基であるか、

(ii) Z^1 および Z^2 が共に B に直接結合した少なくとも 1 つの O 原子を有する 5 ～ 8 員環を形成し、該環は、炭素原子ならびに任意選択的に N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のさらなるヘテロ原子から構成されるか、

(iii) Z^1 は $-OR$ であり、 Z^2 および環 A が共に任意選択的に置換された 5 ～ 7 員環を形成し、該環は、炭素原子ならびに任意選択的に N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のさらなるヘテロ原子から構成され、

各 R は、水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基、 $C_{1 \sim 6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6 \sim 12}$ アリール基、もしくは $C_{6 \sim 12}$ ヘテロアリール基であり、

L^1 は、共有結合であるか、任意選択的に置換された直鎖または分岐鎖の $C_{1 \sim 6}$ アル

キレン部分または $C_2 \sim 6$ アルケニレン部分であり、

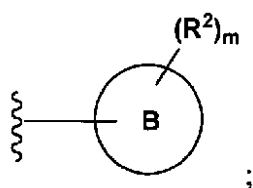
環 A は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系、 $C_6 \sim 10$ 二環系、または $C_{10} \sim 16$ 三環系であり、

X は共有結合または 2 価の $C_1 \sim 6$ 炭化水素鎖であり、X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位は、1 つまたは複数の $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 $-NR'-$ 、 $-(C=NR')$ $-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または任意選択的に置換されたフェニレン部分で任意選択的且つ独立して置換され、

各 R' は、水素、 $-C(O)R$ 、適切なアミノ保護基、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $C_1 \sim 6$ ヘテロ脂肪族基、 $C_6 \sim 12$ アリール基、または $C_6 \sim 12$ ヘテロアリール基であり、

R^A は、(i) 水素、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-CHO$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、もしくは $-N(R')_2$ または (ii) 式：

【化 2 5 3】



(式中、環 B は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系、 $C_6 \sim 10$ 二環系、または $C_{10} \sim 16$ 三環系である) を有する環 B であり、

R^1 の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-CHO$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-B(OH)_2$ 、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 8$ 脂肪族基であり、

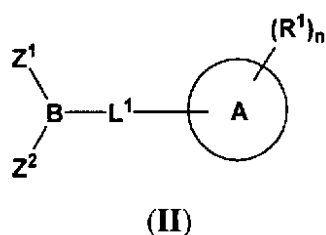
R^2 の各例は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、任意選択的に置換された $C_1 \sim 8$ 脂肪族基または $C_6 \sim 12$ アリール基であり、

n および m の各例は、独立して、0 ~ 10 の整数である) の化合物、その薬学的に許容可能な形態、またはその薬学的に許容可能な組成物を、FAAH 媒介性の疾患、障害、または容態の治療を必要とする患者に投与することによる、該疾患、障害、または容態を治療するための方法。

(項目 10)

前記化合物が、式 I I :

【化 2 5 4】



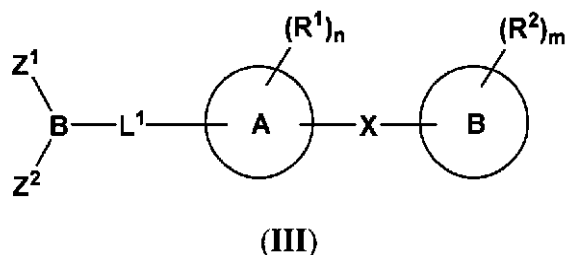
の化合物、その薬学的に許容可能な形態、またはその薬学的に許容可能な組成物である、

項目 9 に記載の方法。

(項目 1 1)

前記化合物が、式 I I I :

【化 2 5 5】



の化合物、その薬学的に許容可能な形態、またはその薬学的に許容可能な組成物である、
項目 9 に記載の方法。

(項目 1 2)

環 A および環 B の両方が芳香族である、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 3)

環 A および環 B の両方がフェニルである、項目 1 2 に記載の方法。

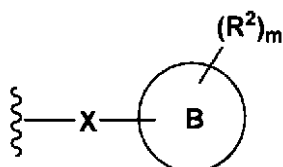
(項目 1 4)

環 A がフェニルであり、少なくとも 1 つの R¹ 基がホウ素原子に対してオルト位のフル
オロである、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 5)

環 A がフェニルであり、基：

【化 2 5 6】



が、ホウ素 (B) 原子に対してパラ位で環 A に結合する、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 6)

X が共有結合である、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 7)

X が 2 価の C₁ ~ 6 炭化水素鎖であり、X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位が
、1 つまたは複数の -O-、-N=N-、-NR'-、-(C=NR')-、-S-、-
C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、または任意選択的に置換されたフェ
ニレン部分で任意選択的且つ独立して置換される、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 8)

X が 2 価の C₁ ~ 6 炭化水素鎖であり、X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位が
、1 つまたは複数の -O- で任意選択的且つ独立して置換される、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 9)

X が 2 価の C₁ ~ 6 炭化水素鎖であり、X の 1 つのメチレン単位が -O- で置換される
、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記 F A A H 媒介性の疾患、障害、または容態が、有痛性の症候群、疾患、および／ま
たは障害、炎症性障害、免疫障害、鬱病、不安、睡眠障害、摂食行動、運動障害、緑内障
、神経防護作用、または心血管疾患である、項目 9 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記有痛性の症候群、疾患、および／または障害が、神経因性疼痛、中心性疼痛、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、癌に関連する疼痛、術前疼痛、関節痛、仙腰痛、筋骨格痛、頭痛、片頭痛、筋肉痛、腰痛および頸痛、および歯痛から選択される、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

前記有痛性の症候群、疾患、および／または障害が神経因性疼痛である、項目 21 に記載の方法。

(項目 23)

前記炎症性障害が、有害物質の生成および神経の刺激由来の疼痛の 1 つまたは複数の徴候によって特徴づけられる炎症；血管拡張由来の熱によって特徴づけられる炎症；血管拡張および血流増加由来の発赤によって特徴づけられる炎症；流体の過剰な流入または制限された流出由来の腫脹によって特徴づけられる炎症；機能喪失によって特徴づけられる炎症；血管に影響を及ぼす炎症、関節に影響を及ぼす炎症；胃腸管に影響を及ぼす炎症；皮膚に影響を及ぼす炎症；複数の臓器および組織に影響を及ぼす炎症；脈管疾患に関連する炎症；片頭痛に関連する炎症；緊張性頭痛に関連する炎症；乾癬、過敏性腸疾患、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、強皮症、リウマチ熱、I 型糖尿病、重症筋無力症、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、過敏症、結膜炎、多発性硬化症、および虚血に関連する炎症；脳障害に関連する神経炎症；頭蓋放射線損傷に関連する慢性炎症；急性炎症状態および慢性炎症状態；外傷および非炎症性筋肉痛に関連する炎症；急性炎症、癒着性炎症、萎縮性炎症、カタル性炎症、慢性炎症、硬変性炎症、びまん性炎症、播種性炎症、滲出性炎症、線維索性炎症、線維性炎症、局所性炎症、肉芽腫性炎症、増殖性炎症 (hyperplastic inflammation)、肥大性炎症、間質性炎症、転移性炎症、壊死性炎症、閉鎖性炎症、実質性炎症、増殖性炎症 (plastic inflammation)、増殖性炎症 (productive inflammation)、増殖性炎症 (proliferous inflammation)、偽膜性炎症、化膿性炎症 (purulent inflammation)、硬化性炎症、漿液形成性炎症、漿液性炎症、単純炎症、特異性炎症、亜急性炎症、化膿性炎症 (suppurative inflammation)、中毒性炎症、外傷性炎症、および／または潰瘍性炎症である、項目 20 に記載の方法。

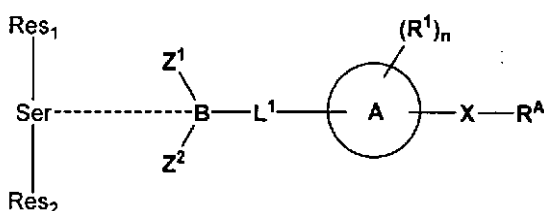
(項目 24)

前記炎症性障害が、乾癬または過敏性腸疾患に関連する炎症である、項目 23 に記載の方法。

(項目 25)

式 (I) - 複合体：

【化 257】



(I) - 複合体

(式中、

Z^1 および Z^2 は $-OH$ であり、

L^1 は、共有結合であるか、任意選択的に置換された直鎖または分岐鎖の $C_{1 \sim 6}$ アルキレン部分または $C_{2 \sim 6}$ アルケニレン部分であり、

環 A は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ

原子を任意選択的に含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系、 $C_6 \sim 10$ 二環系、または $C_{10} \sim 16$ 三環系であり、

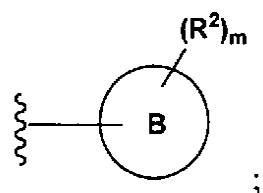
X は共有結合または 2 価の $C_1 \sim 6$ 炭化水素鎖であり、X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 $-NR'-$ 、 $-(C=NR')-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または任意選択的に置換されたフェニレン部分で任意選択的に置換され、

各 R' は、水素、 $-C(O)R$ 、適切なアミノ保護基、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $C_1 \sim 6$ ヘテロ脂肪族基、 $C_6 \sim 12$ アリール基、または $C_6 \sim 12$ ヘテロアリール基であり、

各 R は、水素または任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $C_1 \sim 6$ ヘテロ脂肪族基、 $C_6 \sim 12$ アリール基、もしくは $C_6 \sim 12$ ヘテロアリール基であり、

R^A は、(i) 水素、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-CHO$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、もしくは $-N(R')_2$ または (ii) 式：

【化 258】



(式中、環 B は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系、 $C_6 \sim 10$ 二環系、または $C_{10} \sim 16$ 三環系である) を有する環 B であり、

R^1 の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-CHO$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-B(OH)_2$ 、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 8$ 脂肪族基であり、

R^2 の各例は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、任意選択的に置換された $C_1 \sim 8$ 脂肪族基または $C_6 \sim 12$ アリール基であり、

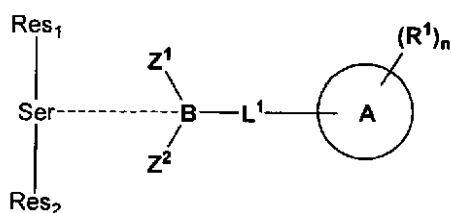
n および m の各例は、独立して、0 ~ 10 の整数であり、

$Res_1-Ser-Res_2$ は、約 400 残基 ~ 600 残基の長さを有するタンパク質であり、Ser は F A A H のセリン残基 Ser_{241} である) を有するタンパク質のセリン残基と結合した化合物を含む複合体。

(項目 26)

前記化合物が、式 (I I) - 複合体：

【化 259】

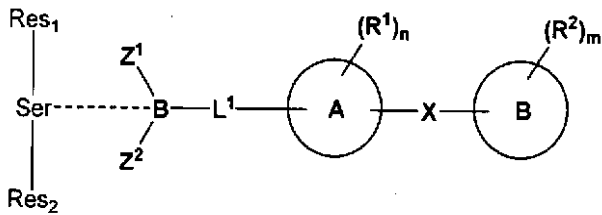


(II) - 複合体

の化合物である、項目 2 5 に記載の複合体。
(項目 2 7)

前記化合物が、式 (I I I) - 複合体：

【化 2 6 0】

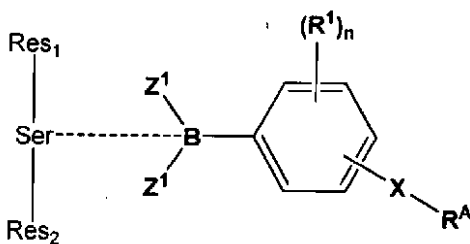


(III) - 複合体

の化合物である、項目 2 5 に記載の複合体。
(項目 2 8)

前記化合物が、式 (I I I - a) - 複合体：

【化 2 6 1】



(III-a) - 複合体

の化合物である、項目 2 5 に記載の複合体。
【0008】

本発明はまた、治療有効量の式 (I)、(I I)、または (I I I) の化合物またはその薬学的組成物を、過剰な F A A H 活性に関連する容態の治療を必要とする患者に投与することによる、この容態を治療する方法を提供する。

【0009】

さらに、本発明は、治療有効量の式 (I)、(I I)、または (I I I) の化合物またはその薬学的組成物を、F A A H の阻害を必要とする患者に投与することによる患者の F A A H を阻害する方法を提供する。

【0010】

本発明のさらなる実施形態または別の実施形態の詳細は、下記の一定の実施形態の詳細な説明および実施例に記載されている。本発明の他の特徴、目的、および利点は、本説明および特許請求の範囲から明らかであろう。

【0011】

配列番号

配列番号 1：ヒト F A A H アミノ酸配列

【0012】

【化 3】

MVQYELWAALPGASGVALACCFVAAVAALRWSGRRTARGAVVRARQRQRAGLEN
 MDRAAQRFRLLQNPDLSEALLALPLPQLVQKLHSRELAPEAVLFTYVGKAWEVNKG
 TNCVTSYLADCETQLSQAPRQGLLYGVPSLKECFTYKQDSTLGLSLNEGVP AECD
 SVVVHVVLKLQGAVPFVHTNVPQSMFSYDCSNPLFGQTVNPWKSSKSPGGSSGGEGA
 LIGSGGSPLGLGTDIGGSIRFPSSFCGICGLKPTGNRLSKSGLKGC VYGQEAVRLSVGP
 MARDVESLALCLRALLCEDMFRLLDPTVPPLPFREEVYTSSQPLRVGYEYTDNYTMP
 PAMRRVLETQKSLEAAGHTLV PFLPSNIPHALET LSTGGLFSDGGHTFLQNFKGDFV
 DPCLGDLVSILKLPQWLKGLLAFLVKPLL PRLSAFLSNMKSR SAGKLWELQHEIEVY
 RKTVIAQWRALDLDVVLTPMLAPALDLNAPGRATGAVSYTMLYNCLDFPAGVVPV
 TTVTAEDEAQMEHYRGYFGDIWDKMLQKGMKKS VGLPVA VQCVALPWQEELCLR
 FMREVERLMTPEKQSS

【発明を実施するための形態】

【0013】

(本発明の特定の実施形態の詳細な説明)

1. 本発明の化合物の概要

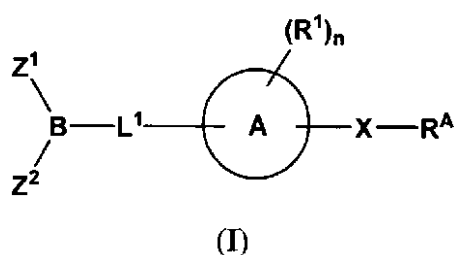
本発明は、少なくとも1つのルイス酸性ホウ素頭部基 (head group) (例えば、ボロン酸、ボロン酸エステル、ボリン酸、またはボリン酸エステル頭部基など) を含む F A A H のインヒビターは F A A H 機能の高度に活性なアンタゴニストであるという発見に基づく。

【0014】

したがって、1つの態様では、本発明は、式 (I) :

【0015】

【化 4】



(式中、

(i) Z^1 は $-OR$ であり、 Z^2 は、 $-OR$ 、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基、 $C_{1\sim6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6\sim12}$ アリール基、または $C_{6\sim12}$ ヘテロアリール基であるか、

(ii) Z^1 および Z^2 が共に B に直接結合した少なくとも1つの O 原子を有する 5～8 員環を形成し、該環は、炭素原子ならびに任意選択的に N、S、および O からなる群から独立して選択される1つまたは複数のさらなるヘテロ原子から構成されるか、

(iii) Z^1 は $-OR$ であり、 Z^2 および環 A が共に任意選択的に置換された 5～7 員環を形成し、該環は、炭素原子ならびに任意選択的に N、S、および O からなる群から独立して選択される1つまたは複数のさらなるヘテロ原子から構成され、

各 R は、水素または任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基、 $C_{1\sim6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6\sim12}$ アリール基、もしくは $C_{6\sim12}$ ヘテロアリール基であり、

L^1 は、共有結合であるか、任意選択的に置換された直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim6}$ アル

キレン部分または $C_2 \sim 6$ アルケニレン部分であり、

環 A は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系、 $C_6 \sim 10$ 二環系、または $C_{10} \sim 16$ 三環系であり、

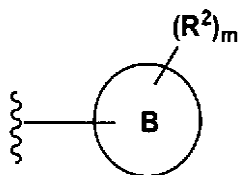
X は共有結合または 2 価の $C_1 \sim 6$ 炭化水素鎖であり、X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位は、1 つまたは複数の $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 $-NR'-$ 、 $-(C=NR')$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または任意選択的に置換されたフェニレン部分で任意選択的且つ独立して置換され、

各 R' は、水素、 $-C(O)R$ 、適切なアミノ保護基、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $C_1 \sim 6$ ヘテロ脂肪族基、 $C_6 \sim 12$ アリール基、または $C_6 \sim 12$ ヘテロアリール基であり、

R^A は、(i) 水素、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-CHO$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、もしくは $-N(R')_2$ または (ii) 式：

【0016】

【化 5】



(式中、環 B は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系、 $C_6 \sim 10$ 二環系、または $C_{10} \sim 16$ 三環系である) を有する環 B であり、

R^1 の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-CHO$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-B(OH_2)$ 、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 8$ 脂肪族基であり、

R^2 の各例は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、任意選択的に置換された $C_1 \sim 8$ 脂肪族基または $C_6 \sim 12$ アリール基であり、

n および m の各例は、独立して、0 ~ 10 の整数である) の化合物およびその薬学的に許容可能な形態を提供する。

【0017】

一定の実施形態では、本発明は、以下の表 1 の任意の化合物を除く式 I の化合物を提供する。

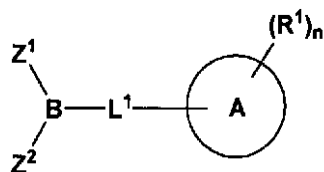
【0018】

一定の実施形態では、X は共有結合であり、 R^A は水素である。本発明は、式 (II)

:

【0019】

【化 6】



(II)

(式中、 Z^1 、 Z^2 、 L^1 、環 A、 R^1 、および n は、上記および本明細書中に定義のとおりである) の化合物およびその薬学的に許容可能な形態を提供する。

【0020】

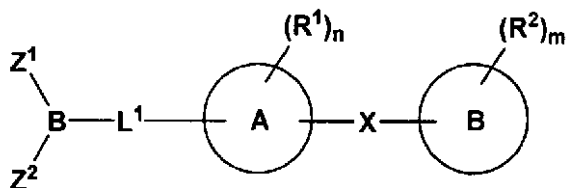
一定の実施形態では、本発明は、以下の表 1 の任意の化合物を除く式 I I の化合物を提供する。

【0021】

さらに、他の実施形態では、 R^A は環 B である。本発明は、式 (I I I) :

【0022】

【化 7】



(III)

(式中、 Z^1 、 Z^2 、 L^1 、X、環 A、環 B、 R^1 、 R^2 、 n 、および m は、上記および本明細書中に定義のとおりである) の化合物およびその薬学的に許容可能な形態を提供する。

【0023】

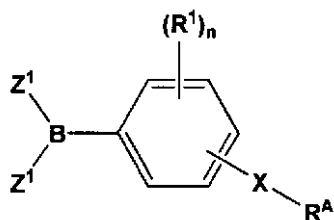
一定の実施形態では、本発明は、以下の表 1 の任意の化合物を除く式 I I I の化合物を提供する。

【0024】

例えば、一定の実施形態では、本発明は、式 (I I I - a) :

【0025】

【化 8】



(III-a)

(式中、 Z^1 、 Z^2 、 L^1 、X、および R^A は、上記および本明細書中に定義のとおりであり、 n は 0 ~ 4 の整数である) の化合物およびその薬学的に許容可能な形態を提供する。

【0026】

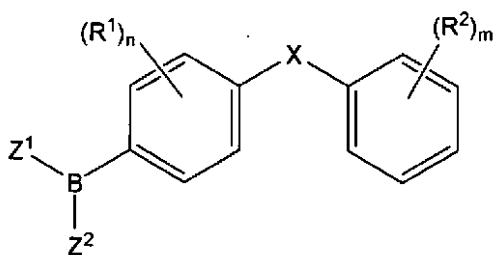
一定の実施形態では、本発明は、以下の表 1 の任意の化合物を除く式 I I I - a の化合物を提供する。

【0027】

一定の実施形態では、本発明は、式 (I I I - b) :

【0028】

【化9】



(III-b)

(式中、 Z^1 、 Z^2 、 L^1 、 X 、 R^1 、および R^2 は、上記および本明細書中に定義のとおりであり、 n は0～4の整数であり、 m は0～5の整数である)の化合物およびその薬学的に許容可能な形態を提供する。

【0029】

一定の実施形態では、以下の表1の任意の化合物を除く式III-bの化合物を提供する。

【0030】

2. 化合物および定義

特定の官能基および化学用語の定義を、以下により詳細に記載する。本発明の目的のために、化学元素を、元素周期表、CAS版、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. の表紙裏に従って定義し、特定の官能基を一般にそれに記載のように定義する。さらに、有機化学の原則ならびに特定の官能部分および反応は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987 (それぞれの内容全体が本明細書中で参考として援用される)に記載されている。

【0031】

本発明の一定の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含むことができ、それにより、種々の異性体(例えば、立体異性体および/またはジアステレオマー)で存在することができる。したがって、本発明の化合物およびその薬学的組成物は、それぞれ、鏡像異性体、ジアステレオマー、または幾何異性体の形態であり得るか、立体異性体の混合物の形態であり得る。一定の実施形態では、本発明の化合物は、エナンチオピュアな化合物である。一定の他の実施形態では、立体異性体またはジアステレオマーの混合物を提供する。

【0032】

さらに、本明細書中に記載の一定の化合物は、他で示さない限り、1つまたは複数の二重結合を有することができるので、Z異性体またはE異性体のいずれかとして存在することができる。本発明は、実質的に他の異性体を含まない各異性体、あるいは、種々の異性体の混合物(例えば、立体異性体のラセミ混合物)としての化合物をさらに含む。上記化合物自体に加えて、本発明はまた、これらの化合物の薬学的に許容可能な誘導体および1つまたは複数の化合物を含む組成物を含む。

【0033】

特定の鏡像異性体が好ましい場合、いくつかの実施形態では、対応する鏡像異性体を実質的に含まなくてよく、これを、「光学的に豊富な」と言うこともできる。本明細書中で

使用される場合、「光学的に豊富な」は、化合物が有意により高い比率の1つの鏡像異性体で構成されていることを意味する。一定の実施形態では、化合物は、少なくとも90重量%の好ましい鏡像異性体から構成される。他の実施形態では、化合物は、少なくとも約95%、98%、または99重量%の好ましい鏡像異性体から構成される。好ましい鏡像異性体を、当業者に公知の任意の方法（キラル高圧液体クロマトグラフィ（HPLC）ならびにキラル塩の形成および結晶化が含まれる）によってラセミ混合物から単離するか、不斉合成によって調製することができる。例えば、Jacquesら、*Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H.ら、*Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, N Y, 1962); Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Ind. 1972) を参照のこと。

【0034】

本明細書中で使用される場合、「直接結合」または「共有結合」は、単結合をいう。

【0035】

本明細書中で使用される場合、用語「ボロン酸」は、 $-B(OH)_2$ 部分を含む任意の化合物をいう。アリールボロン酸は、ボロン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、*J. Am. Chem. Soc.* (1958) 80: 3611 を参照のこと）。したがって、文脈から明らかでない限り、用語「ボロン酸」は、遊離ボロン酸、オリゴマー無水物（二量体、三量体、および四量体、ならびにその混合物が含まれるが、これらに限定されない）を含むことが明確に意図される。さらに、用語「ボロン酸エステル」は、 $-B(OR)_2$ 部分を含む任意の化合物をいう。用語「ボリン酸」は、 $-B(R)OH$ 部分を含む任意の化合物をいう。用語「ボリン酸エステル」は、 $-B(R)OR$ 部分を含む任意の化合物をいう。

【0036】

本明細書中で使用される場合、用語「ハロ」および「ハロゲン」は、フッ素（フルオロ、 $-F$ ）、塩素（クロロ、 $-Cl$ ）、臭素（ブロモ、 $-Br$ ）、およびヨウ素（ヨード、 $-I$ ）から選択される原子をいう。

【0037】

本明細書中で使用される場合、用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、直鎖（すなわち、非分岐）、分岐鎖、または環状（縮合、架橋、およびスピロ縮合多環が含まれる）であり得、完全に飽和しているか1つまたは複数の不飽和単位を含むことができるが、芳香族ではない炭化水素部分を示す。他で特定しない限り、脂肪族基は、1～6個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、脂肪族基は1～4個の炭素原子を含み、さらに他の実施形態では、脂肪族基は1～3個の炭素原子を含む。適切な脂肪族基には、直鎖または分岐鎖のアルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基、ならびにそのハイブリッド（（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルなど）が含まれるが、これらに限定されない。

【0038】

本明細書中で使用される場合、用語「不飽和」は、ある部分が1つまたは複数の二重結合または三重結合を有することを意味する。

【0039】

単独またはより大きな部分の一部として使用される用語「脂環式」、「炭素環」、または「炭素環の」は、本明細書中に記載のように、3～10員の飽和または部分的に不飽和の環式脂肪族単環系または二環系をいい、この脂肪族環系は上記に定義され、本明細書中に記載のように任意選択的に置換される。脂環式基には、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、シクロヘプ

チル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、およびシクロオクタジエニルが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、3～6個の炭素原子を有する。用語「脂環式」、「炭素環」、または「炭素環の」には、1つまたは複数の芳香環または非芳香環（デカヒドロナフチルまたはテトラヒドロナフチルなど）に縮合した脂肪族環（ラジカルまたは結合点が脂肪族環上に存在する）も含まれる。

【0040】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキル」は、1つの水素原子の除去によって1個と6個との間の炭素原子を含む脂肪族部分に由来する飽和、直鎖、または分岐鎖の炭化水素ラジカルをいう。いくつかの実施形態では、本発明で使用されるアルキル基は、1～5個の炭素原子を含む。別の実施形態では、使用されるアルキル基は、1～4個の炭素原子を含む。さらに他の実施形態では、アルキル基は、1～3個の炭素原子を含む。さらに別の実施形態では、アルキル基は、1～2個の炭素原子を含む。アルキルラジカルの例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*sec*-ペンチル、イソペンチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、*sec*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-デシル、*n*-ウンデシル、およびドデシルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0041】

本明細書中で使用される場合、用語「アルケニル」は、1つの水素原子の除去によって少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分岐鎖の脂肪族部分に由来する1価の基を示す。一定の実施形態では、本発明で使用されるアルケニル基は、2～6個の炭素原子を含む。一定の実施形態では、本発明で使用されるアルケニル基は、2～5個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、本発明で使用されるアルケニル基は、2～4個の炭素原子を含む。別の実施形態では、使用されるアルケニル基は、2～3個の炭素原子を含む。アルケニル基には、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、および1-メチル-2-ブテン-1-イルなどが含まれる。

【0042】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキニル」は、1つの水素原子の除去によって少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分岐鎖の脂肪族部分に由来する1価の基を示す。一定の実施形態では、本発明で使用されるアルキニル基は、2～6個の炭素原子を含む。一定の実施形態では、本発明で使用されるアルキニル基は、2～5個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、本発明で使用されるアルキニル基は、2～4個の炭素原子を含む。別の実施形態では、使用されるアルキニル基は、2～3個の炭素原子を含む。代表的なアルキニル基には、エチニル、2-プロピニル（プロパルギル）、および1-プロピニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0043】

単独またはより大きな部分の一部として使用される用語「アリール」（例えば、「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」は、全部で5～10個の環員を有し、系中の少なくとも1つの環が芳香族であり、系中の各環が3～7個の環員を含む、単環系および二環系をいう。用語「アリール」を、用語「アリール環」と交換可能に使用することができる。本発明の一定の実施形態では、「アリール」は、1つまたはそれを超える置換基を有することができる芳香環（フェニル、ビフェニル、ナフチル、およびアントラシルなどが含まれるが、これらに限定されない）をいう。本明細書中で使用される場合、芳香環が1つまたは複数の非芳香環に縮合した基（インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル（*naphthimidyl*）、フェナントリイジニル（*phenantridinyl*）、またはテトラヒドロナフチルなど）も用語「アリール」の範囲内に含まれる。

【0044】

単独またはより大きな部分の一部として使用される用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアリー」（例えば、「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」）は、5～

10個の環原子、好ましくは、5、6、または9個の環原子を有し、環状配列で共有した6、10、または14個の π 電子を有し、炭素原子に加えて1～5個のヘテロ原子を有する基をいう。用語「ヘテロ原子」は、窒素、酸素、または硫黄をいい、窒素または硫黄の任意の酸化形態および塩基性窒素の任意の四級化形態が含まれる。ヘテロアリール基には、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、およびプテリジニルが含まれるが、これらに限定されない。本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアルー」には、複素環式芳香環が1つまたは複数のアリール環、脂環式環、またはヘテロシクリル環に縮合した基（ラジカルまたは結合点が複素環式芳香環上に存在する）も含まれる。非限定的な例には、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2, 3-b]-1, 4-オキサジニ-3(4H)-オンが含まれる。ヘテロアリール基は、単環または二環であり得る。用語「ヘテロアリール」を、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「複素環式芳香環」と交換可能に使用することができる。これらの用語のいずれかには、任意選択的に置換された環が含まれる。用語「ヘテロアラルキル」は、アルキル部分およびヘテロアリール部分が独立して任意選択的に置換された、ヘテロアリールで置換されたアルキル基をいう。

【0045】

本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「複素環ラジカル」、および「複素環」は、交換可能に使用され、飽和または部分不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて、1つまたは複数、好ましくは1～4個の上記定義のヘテロ原子を有する安定な5～7員の単環の複素環部分または7～10員の二環の複素環部分をいう。ヘテロ環の環原子に関して使用する場合、用語「窒素」には、置換窒素が含まれる。例として、酸素、硫黄、または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和または部分不飽和の環では、窒素は、N(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルなどの場合)、NH(ピロリジニルなどの場合)、または⁺NR(N置換ピロリジニルなどの場合)であり得る。

【0046】

複素環を任意のヘテロ原子または炭素原子でその懸垂基に結合して安定な構造を得ることができ、任意の環原子を任意選択的に置換することができる。かかる飽和または部分不飽和の複素環ラジカルの例には、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびキヌクリジニルが含まれるが、これらに限定されない。用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環基」、「複素環部分」、および「複素環ラジカル」は、本明細書中で交換可能に使用され、ヘテロシクリル環が1つまたは複数のアリール、ヘテロアリール、または脂環式環（インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニルなど）に縮合した基（ラジカルまたは結合点がヘテロシクリル環上に存在する）も含まれる。ヘテロシクリル基は、単環または二環であり得る。用語「ヘテロシクリルアルキル」は、アルキル部分およびヘテロシクリル部分が独立して任意選択的に置換された、ヘテロシクリルで置換されたアルキル基をいう。

【0047】

本明細書中で使用される場合、用語「部分不飽和」は、少なくとも1つの二重結合また

は三重結合を含む環部分をいう。用語「部分不飽和」は、複数の不飽和部分を有する環を含むことを意図するが、本明細書中で定義するアリール部分またはヘテロアリール部分を含むことを意図しない。

【0048】

用語「アルキレン」は、2価のアルキル基をいう。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基（すなわち、 $-(CH_2)_n-$ （式中、 n は正の整数、好ましくは1～6、1～4、1～3、1～2、または2～3である）である。置換アルキレン鎖は、1つまたは複数のメチレン水素原子が置換基で置換されたポリメチレン基である。適切な置換基には、置換脂肪族基について以下に記載の置換基が含まれる。

【0049】

用語「アルケニレン」は、2価のアルケニル基をいう。置換アルケニレン鎖は、1つまたは複数の水素原子が置換基で置換された、少なくとも1つの二重結合を含むポリメチレン基である。適切な置換基には、置換脂肪族基について以下に記載の置換基が含まれる。

【0050】

本明細書中で使用される場合、本発明の化合物は、「任意選択的に置換された」部分を含むことができる。一般に、用語「置換された」は、用語「任意選択的に」が先行するかどうかに関係なく、指名した部分の1つまたは複数の水素が適切な置換基で置換されていることを意味する。他で示さない限り、「任意選択的に置換された」基は、基の各置換可能な位置で適切な置換基を有することができ、任意の所与の構造中の1つを超える位置を特定の基から選択される1つを超える置換基で置換することができる場合、置換基は、全ての位置で同一であっても異なってもよい。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定または化学的に実現可能な化合物が形成される組み合わせである。本明細書中で使用される場合、用語「安定な」は、その生成、検出、一定の実施形態では、その回収、精製、および本明細書中に開示の1つまたは複数の目的のための使用が可能な条件に供した場合に実質的に変化しない化合物をいう。

【0051】

「任意選択的に置換された」基の置換可能な炭素原子上の適切な1価の置換基は、独立して、ハロゲン； $-(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ ； $-O-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SR^\circ$ ； R° で置換することができる $-(CH_2)_{0\sim4}Ph$ ； R° で置換することができる $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ ； R° で置換することができる $-CH-CHPh$ ；

【0052】

【数1】

$-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ； $SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(NH)NR^\circ_2$ ； $-P(O)_2R^\circ$ ； $-P(O)R^\circ$ ； $-OP(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ； SiR°_3

； $-(C_{1\sim4} \text{直鎖または分岐鎖アルキレン})O-N(R^\circ)_2$ ；または $-(C_{1\sim4} \text{直$

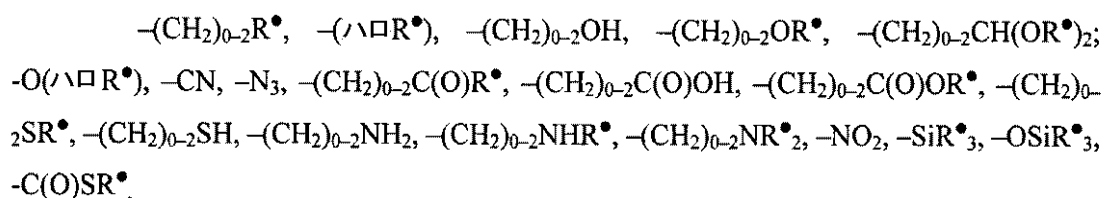
鎖または分岐鎖アルキレン) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ (式中、各 R° を以下に定義のように置換することができ、 R° は、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和環、部分不飽和環、またはアリール環であるか、上記定義にもかかわらず、独立して存在する 2つの R° がその介在原子と共に窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 3～12 員の飽和、部分不飽和、またはアリールの単環または二環を形成する)。

【0053】

R° (または独立して存在する 2つの R° のその介在原子と共に形成される環) 上の適切な 1 価の置換基は、独立して、ハロゲン、

【0054】

【数 2】



$-(C_1 \sim 4 \text{ 直鎖または分岐鎖アルキレン}) C(O)OR^\circ$ 、または $-SSR^\circ$ (式中、各 R° は非置換であるか、前に「ハロ」が付く場合、1つまたは複数のハロゲンとのみ置換され、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、または窒素、酸素、また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 5～6 員の飽和環、部分不飽和環、またはアリール環から独立して選択される) である。 R° の飽和炭素原子上の適切な 2 価の置換基には、 $=O$ および $=S$ が含まれる。

【0055】

「任意選択的に置換された」基の適切な炭素原子上の適切な 2 価の置換基には、以下が含まれる： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2 \sim 3}O-$ 、または $-S(C(R^*_2))_{2 \sim 3}S-$ (式中、独立して存在する各 R^* は、水素、以下に定義のように置換することができる $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または窒素、酸素、また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 5～6 員環の飽和、部分不飽和、またはアリール環から選択される)。「任意選択的に置換された」基の隣接する置換可能な炭素に結合する適切な 2 価の置換基には以下が含まれる： $-O(C(R^*_2))_{2 \sim 3}O-$ (式中、独立して存在する各 R^* は、水素、以下に定義のように置換することができる $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または窒素、酸素、また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 5～6 員環の飽和、部分不飽和、またはアリール環から選択される)。

【0056】

R^* の脂肪族基上の適切な置換基には、ハロゲン、 $-R^\circ$ 、 $-(ハロR^\circ)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\circ$ 、 $-O(ハロR^\circ)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\circ$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\circ$ 、 $-NR^\circ_2$ 、または $-NO_2$ (式中、各 R° は非置換であるか、前に「ハロ」が付く場合、1つまたは複数のハロゲンとのみ置換され、独立して、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、または窒素、酸素、また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 5～6 員の飽和環、部分不飽和環、またはアリール環である) が含まれる。

【0057】

「任意選択的に置換された」基の置換可能な窒素上の適切な置換基には、 $-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NH)NR^\dagger_2$ 、または $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$ (式中、各 $R^\dagger$ は、独立して、水

素、以下に定義のように置換することができる $C_1 \sim 6$ 脂肪族、非置換 $-OPh$ 、または窒素、酸素、また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 5～6 員環の飽和、部分不飽和、またはアリール環であるか、上記定義にもかかわらず、独立して存在する 2 つの R^+ がその介在原子と共に窒素、酸素、また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 3～12 員の飽和、部分不飽和、またはアリールの単環または二環を形成する) が含まれる。

【0058】

R^+ 脂肪族基上の適切な置換基は、独立して、ハロゲン、 $-R^+$ 、 $-(ハロR^+)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^+$ 、 $-O(ハロR^+)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^+$ 、 $-NR^+_2$ 、または $-NO_2$ (式中、 R^+ は非置換であるか、前に「ハロ」が付く場合、1 つまたは複数のハロゲンとのみ置換され、独立して、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、または窒素、酸素、また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 5～6 員の飽和環、部分不飽和環、またはアリール環である) である。

【0059】

本明細書中で使用される場合、「適切なアミノ保護基」は当該分野で周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 (その全体が本明細書中で参考として援用される) に詳述されるアミノ保護基が含まれる。適切なアミノ保護基には、メチルカルバマート、エチルカルバマート (ethyl carbamate)、9-フルオレニルメチルカルバマート (Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバマート、9-(2, 7-ジプロモ)フルオロエニルメチルカルバマート、2, 7-ジ-*t*-ブチル-[9-(10, 10-ジオキソ-10, 10, 10, 10-テトラヒドロチオキサント)]メチルカルバマート (DBD-Tmoc)、4-メトキシフェニルカルバマート (Phenoc)、2, 2, 2-トリクロロエチルカルバマート (Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバマート (Teoc)、2-フェニルエチルカルバマート (hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバマート (Adpoc)、1, 1-ジメチル-2-ハロエチルカルバマート、1, 1-ジメチル-2, 2-ジプロモエチルカルバマート (DB-*t*-BOC)、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエチルカルバマート (TCBOC)、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチルカルバマート (Bpoc)、1-(3, 5-ジ-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバマート (*t*-Bumoc)、2-(2'-および 4'-ピリジル)エチルカルバマート (Pyoc)、2-(N, N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバマート、*t*-ブチルカルバマート (BOC)、1-アダマンチルカルバマート (Adoc)、ビニルカルバマート (Voc)、アリルカルバマート (Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバマート (Ipaoc)、シンナミルカルバマート (Coc)、4-ニトロシンナミルカルバマート (Noc)、8-キノリルカルバマート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバマート、アルキルジチオカルバマート、ベンジルカルバマート (Cbz)、*p*-メトキシベンジルカルバマート (Moz)、*p*-ニトロベンジルカルバマート、*p*-プロモベンジルカルバマート、*p*-クロロベンジルカルバマート、2, 4-ジクロロベンジルカルバマート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバマート (MsZ)、9-アントリルメチルカルバマート、ジフェニルメチルカルバマート、2-メチルチオエチルカルバマート、2-メチルスルホニルエチルカルバマート、2-(*p*-トルエンスルホニル)エチルカルバマート、[2-(1, 3-ジチアニル)]メチルカルバマート (Dmoc)、4-メチルチオフェニルカルバマート (Mtpc)、2, 4-ジメチルチオフェニルカルバマート (Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバマート (Peoc)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバマート (Ppoc)、1, 1-ジメチル-2-シアノエチルカルバマート、*m*-クロロ-*p*-アシルオキシベンジルカルバマート、*p*-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバマート、5-ベンズイソオキサゾリルメチルカルバマート、2-(トリ

フルオロメチル) - 6 - クロモニル (chromonyl) メチルカルバマート (Tcr oc)、m - ニトロフェニルカルバマート、3, 5 - ジメトキシベンジルカルバマート、o - ニトロベンジルカルバマート、3, 4 - ジメトキシ - 6 - ニトロベンジルカルバマート、フェニル (o - ニトロフェニル) メチルカルバマート、フェノチアジニル - (10) - カルボニル誘導体、N' - p - トルエンスルホニルアミノカルボニル誘導体、N' - フェニルアミノチオカルボニル誘導体、t - アミルカルバマート、S - ベンジルチオカルバマート、p - シアノベンジルカルバマート、シクロブチルカルバマート、シクロヘキシルカルバマート、シクロペンチルカルバマート、シクロプロピルメチルカルバマート、p - デシルオキシベンジルカルバマート、2, 2 - ジメトキシカルボニルビニルカルバマート、o - (N, N - ジメチルカルボキサミド) ベンジルカルバマート、1, 1 - ジメチル - 3 - (N, N - ジメチルカルボキサミド) プロピルカルバマート、1, 1 - ジメチルプロピニルカルバマート、ジ (2 - ピリジル) メチルカルバマート、2 - フラニルメチルカルバマート、2 - ヨードエチルカルバマート、イソボリニル (isoborynl) カルバマート、イソブチルカルバマート、イソニコチニルカルバマート、p - (p' - メトキシフェニルアゾ) ベンジルカルバマート、1 - メチルシクロブチルカルバマート、1 - メチルシクロヘキシルカルバマート、1 - メチル - 1 - シクロプロピルメチルカルバマート、1 - メチル - 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) エチルカルバマート、1 - メチル - 1 - (p - フェニルアゾフェニル) エチルカルバマート、1 - メチル - 1 - フェニルエチルカルバマート、1 - メチル - 1 - (4 - ピリジル) エチルカルバマート、フェニルカルバマート、p - (フェニルアゾ) ベンジルカルバマート、2, 4, 6 - トリ - t - ブチルフェニルカルバマート、4 - (トリメチルアンモニウム) ベンジルカルバマート、2, 4, 6 - トリメチルベンジルカルバマート、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3 - フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3 - ピリジルカルボキサミド、N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p - フェニルベンズアミド、o - ニトロフェニルアセトアミド、o - ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N' - ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ) アセトアミド、3 - (p - ヒドロキシフェニル) プロパンアミド、3 - (o - ニトロフェニル) プロパンアミド、2 - メチル - 2 - (o - ニトロフェノキシ) プロパンアミド、2 - メチル - 2 - (o - フェニルアゾフェノキシ) プロパンアミド、4 - クロロブタンアミド、3 - メチル - 3 - ニトロブタンアミド、o - ニトロシンナミド、N - アセチルメチオニン誘導体、o - ニトロベンズアミド、o - (ベンゾイルオキシメチル) ベンズアミド、4, 5 - ジフェニル - 3 - オキサゾリン - 2 - オン、N - フタルイミド、N - ジチアスクシンイミド (Dts)、N - 2, 3 - ジフェニルマレイミド、N - 2, 5 - ジメチルピロール、N - 1, 1, 4, 4 - テトラメチルジシリルアザシクロシクロペンタン付加物 (STABASE)、5 - 置換 1, 3 - ジメチル - 1, 3, 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、5 - 置換 1, 3 - ジベンジル - 1, 3, 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、1 - 置換 3, 5 - ジニトロ - 4 - ピリドン、N - メチルアミン、N - アリルアミン、N - [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチルアミン (SEM)、N - 3 - アセトキシプロピルアミン、N - (1 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 2 - オキソ - 3 - ピロオリン (pyroolin) - 3 - イル) アミン、第四級アンモニウム塩、N - ベンジルアミン、N - ジ (4 - メトキシフェニル) メチルアミン、N - 5 - ジベンゾスベリルアミン、N - トリフェニルメチルアミン (Tr)、N - [(4 - メトキシフェニル) ジフェニルメチル] アミン (MMTr)、N - 9 - フェニルフルオレニルアミン (PhF)、N - 2, 7 - ジクロロ - 9 - フルオレニルメチレンアミン、N - フェロセニルメチルアミノ (Fcm)、N - 2 - ピコリルアミノ N' - オキシド、N - 1, 1 - ジメチルチオメチレンアミン、N - ベンジリデンアミン、N - p - メトキシベンジリデンアミン、N - ジフェニルメチレンアミン、N - [(2 - ピリジル) メシチル] メチレンアミン、N - (N', N' - ジメチルアミノメチレン) アミン、N, N' - イソプロピリデンジアミン、N - p - ニトロベンジリデンアミン、N - サリチリデンアミン、N - 5 - クロロサリチリデンアミン、N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) フェニ

ルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデンアミン、N-(5,5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル)アミン、N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボリン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタカルボニルクロム-またはタングステン)カルボニル]アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミン N-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド (Dpp)、ジメチルチオホスフィンアミド (Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド (Ppt)、ジアルキルホスホルアミダート、ジベンジルホスホルアミダート、ジフェニルホスホルアミダート、ベンゼンスルフェンアミド、o-ニトロベンゼンスルフェンアミド (Nps)、2,4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、3-ニトロピリジンスルフェンアミド (Npys)、p-トルエンスルホンアミド (Ts)、ベンゼンスルホンアミド、2,3,6-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド (Mtr)、2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド (Mtb)、2,6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド (Pme)、2,3,5,6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド (Mte)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド (Mbs)、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホンアミド (Mts)、2,6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド (iMds)、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド (Pmc)、メタンスルホンアミド (Ms)、 β -トリメチルシリルエタンスルホンアミド (SES)、9-アントラセンスルホンアミド、4-(4',8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド (DNMBS)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、およびフェナシルスルホンアミドが含まれる。

【0060】

本明細書中で使用される場合、「適切なヒドロキシル保護基」は当該分野で周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 (その全体が本明細書中で参考として援用される) に詳述されるヒドロキシル保護基が含まれる。適切なヒドロキシル保護基には、メチル、メトキシメチル (MOM)、メチルチオメチル (MTM)、t-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル (SMOM)、ベンジルオキシメチル (BOM)、p-メトキシベンジルオキシメチル (PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル (p-AOM)、グアヤコールメチル (GUM)、t-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル (POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル (MEM)、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEMOR)、テトラヒドロピラニル (THP)、3-ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル (MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル S, S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル (CTMP)、1,4-ジオキサ-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロ-7,8,8-トリメチル-4,7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、t-ブチル、アリル、p-クロロフェニル、p-メトキシフェニル、2,4-ジニトロフェニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル、p-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリル N-オキシド、ジフェニルメチル、p, p'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニ

ルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、 p -メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ
 (p -メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(p -メトキシフェニル)メチル、4-
 (4'-ブROMOFENIL)ジフェニルメチル、4, 4', 4''-トリ
 ス(4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(レブ
 リノイルオキシフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニ
 ル)メチル、3-(イミダゾール-1-イル)ビス(4', 4''-ジメトキシフェニル)
)メチル、1, 1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ビレニルメチル、9-アント
 リル、9-(9-フェニル)キサントニル、9-(9-フェニル-10-オキシ)アント
 リル、1, 3-ベンゾジチオラン-2-イル、ベンズイソチアゾリルS, S-ジオキシド
 、トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TES)、トリイソプロピルシリル
 (TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル(IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル
 (DEIPS)、ジメチルテキシルシリル、 t -ブチルジメチルシリル(TBDMS)
 、 t -ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、トリベンジルシリル、トリ- p -キシリ
 ルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル(DPMS)、 t -ブチルメト
 キシフェニルシリル(TBMPs)、ホルマート、ベンゾイルホルマート、アセタート、
 クロロアセタート、ジクロロアセタート、トリクロロアセタート、トリフルオロアセタ
 ート、メトキシアセタート、トリフェニルメトキシアセタート、フェノキシアセタート、 p -
 クロロフェノキシアセタート、3-フェニルプロピオナート、4-オキシペンタノア
 ート(レプリナート)、4, 4-(エチレンジチオ)ペンタノアート(レプリノイルジチオ
 アセタール)、ピバラート、アダマントアート(adamantoate)、クロトナ
 ート、4-メトキシクロトナート、ベンゾアート、 p -フェニルベンゾアート、2, 4, 6
 -トリメチルベンゾアート(メシタート(mesitate))、アルキルメチルカル
 ボナート、9-フルオレニルメチルカルボナート(Fmoc)、アルキルエチルカルボ
 ナート、アルキル2, 2, 2-トリクロロエチルカルボナート(Troc)、2-(トリ
 メチルシリル)エチルカルボナート(TMSEC)、2-(フェニルスルホニル)エチル
 カルボナート(Psec)、2-(トリフェニルホスホニオ)エチルカルボナート(Pe
 oc)、アルキルイソブチルカルボナート、アルキルビニルカルボナートアルキルアリル
 カルボナート、アルキル p -ニトロフェニルカルボナート、アルキルベンジルカルボナ
 ート、アルキル p -メトキシベンジルカルボナート、アルキル3, 4-ジメトキシベンジル
 カルボナート、アルキル o -ニトロベンジルカルボナート、アルキル p -ニトロベンジル
 カルボナート、アルキルS-ベンジルチオカルボナート、4-エトキシ-1-ナフチル(
 naphthyl)カルボナート、メチルジチオカルボナート、2-ヨードベンゾア
 ート、4-アジドブチラート、4-ニトロ-4-メチルペンタノアート、 o -(ジブROMメ
 チル)ベンゾアート、2-ホルミルベンゼンスルホナート、2-(メチルチオメトキシ)
 エチル、4-(メチルチオメトキシ)ブチラート、2-(メチルチオメトキシメチル)ベ
 ンゾアート、2, 6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセタート、2, 6-ジクロロ-
 4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノキシアセタート、2, 4-ビス(1
 , 1-ジメチルプロピル)フェノキシアセタート、クロロジフェニルアセタート、イソブ
 チラート、モノスクシノアート(monosuccinoate)、(E)-2-メチル
 -2-ブテノアート、 o -(メトキシカルボニル)ベンゾアート、 α -ナフトアート、ニ
 トラート、アルキルN, N, N', N'-テトラメチルホスホロジアミダート、アルキル
 N-フェニルカルバマート、ボラート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2, 4-
 ジニトロフェニルスルフェナート、スルファート、メタンスルホナート(メシラート)、
 ベンジルスルホナート、およびトシラート(Ts)が含まれる。1, 2-または1, 3-
 ジオールの保護のための保護基には、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、1-
 t -ブチルエチリデンケタール、1-フェニルエチリデンケタール、(4-メトキシフェ
 ニル)エチリデンアセタール、2, 2, 2-トリクロロエチリデンアセタール、アセトニ
 ド、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリデンケ
 タール、ベンジリデンアセタール、 p -メトキシベンジリデンアセタール、2, 4-ジメ
 トキシベンジリデンケタール、3, 4-ジメトキシベンジリデンアセタール、2-ニトロ

ベンジリデンアセタール、メトキシメチレンアセタール、エトキシメチレンアセタール、ジメトキシメチレンオルトエステル、1-メトキシエチリデンオルトエステル、1-エトキシエチリジンオルトエステル、1, 2-ジメトキシエチリデンオルトエステル、 α -メトキシベンジリデンオルトエステル、1-(N, N-ジメチルアミノ)エチリデン誘導体、 α -(N, N'-ジメチルアミノ)ベンジリデン誘導体、2-オキサシクロペンチリデンオルトエステル、ジ-*t*-ブチルシリレン類(DTBS)、1, 3-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサニリデン(1, 3-(1, 1, 3, 3-tetra isopropyl disiloxanylidene))誘導体(TIPDS)、テトラ-*t*-ブトキシジシロキサン-1, 3-ジイリデン誘導体(TBDS)、環状カルボナート、環状ボロナート、エチルボロナート、およびフェニルボロナートが含まれる。

【0061】

本明細書中で使用される場合、「その薬学的に許容可能な形態」には、以下および本明細書中定義の本発明の化合物の任意の薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、異性体、および／または多形相が含まれる。

【0062】

本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に許容可能な塩」は、医学上の正しい判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、およびアレルギー反応などを起こすことがなく、妥当な便益／リスク比(benefit/risk ratio)に見合った、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適切な塩をいう。薬学的に許容可能な塩は、当該分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19(本明細書中で参考として援用される)中で薬学的に許容可能な塩を詳述している。本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩には、適切な無機および有機の酸および塩基由来の塩が含まれる。薬学的に許容可能な非毒性酸付加塩の例は、無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸など)または有機酸(酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸など)を使用するかイオン交換などの当該分野で使用されている他の方法によって形成したアミノ基の塩である。他の薬学的に許容可能な塩には、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、ショウノウ酸塩、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、ヘキサノ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、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、パモン酸塩、ペクチン酸塩(pectinate)、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、ピバリン酸塩、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、および吉草酸塩などが含まれる。適切な塩基由来の塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、および $N^+(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$ 塩が含まれる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容可能な塩には、適切な場合、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、ならびにハライド、水酸化物、炭酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、およ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したアミンカチオンが含まれる。

【0063】

本明細書中で使用される場合、用語「プロドラッグ」は、親化合物を放出するために体内で変換する必要がある親化合物の誘導体をいう。一定の場合、プロドラッグは、親化合物を超える改良された物理的特性および／または送達特性を有する。プロドラッグを、典型的には、親化合物に関連する薬学および／または薬物動態学を基本とした性質を増強す

るようにデザインする。物理的性質（親化合物と比較して生理学的 pH での非経口投与のための水溶性が増強されていること、消化管からの吸収が増強されること、または長期保存に対する薬物の安定性を増強することができることなど）にプロドラッグの利点があり得る。本発明の化合物は、ボロン酸部分の脱水によって容易に脱水されてオリゴマー無水物を形成し、それにより、二量体、三量体、および四量体ならびにその混合物が形成される。これらのオリゴマー種は、生理学的条件下で加水分解してボロン酸を再形成する。そのようなものとして、オリゴマー無水物は、本発明の化合物の「プロドラッグ」として意図され、FAAH の阻害によって治療効果が得られる障害および／または容態の治療で使用する事ができる。

【0064】

ボロン酸のプロドラッグは、ホウ素がその四面体である場合、「～酸塩 (ate)」形態であり得る。この例は、トリフルオロボレートであり、これは、ボロン酸に容易に加水分解される。ボロン酸の塩形態（例えば、 Na^+ 、 Li^+ 、 Mg^{2+} 、および Ca^{2+} など）を、「～酸塩」としても存在すると見なすことができる。他の 1, 2 および 1, 3 ヒドロキシ糖を使用して、上記の「～酸塩」プロドラッグを形成することができる（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、アルトリトール、ガラクトール、ソルビトール、マンニトール、およびイジトールなど）。プロドラッグ形成に有用な他の糖には、マルチトール、ラクチトール、およびイソマルト；他のモノサッカリド（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）およびペントース（例えば、リボース、アラビナオース (arabinose)、キシロース、リキソース）が含まれる）；ペンタエリスリトールおよびその構造誘導体（メチル化誘導体、エチル化誘導体、アセタート誘導体、エトキシラート誘導体、およびプロポキシラート誘導体など）；およびフェノール系ポリオール（1, 2, 4 ベンゼントリオール、5-メチルベンゼン 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、および 3, 4, 5-トリヒドロキシベンズアミドなど）が含まれるが、これらに限定されない。プロドラッグには、実施例中に提供した NMIDA 誘導体も含まれる（実施例 113 の化合物 (165) の合成など）。

【0065】

本明細書中で使用される場合、用語「互変異性体」には、水素原子の少なくとも 1 つの形式的移動および少なくとも 1 つの価数の変化（例えば、単結合から二重結合、三重結合から単結合、またはその逆）に起因する 2 つまたはそれを超える相互変換性化合物が含まれる。正確な互変異性体の比は、いくつかの要因（温度、溶媒、および pH が含まれる）に依存する。互変異性（すなわち、互変異性体対が得られる反応）を、酸または塩基によって触媒することができる。例示的な互変異性には、ケト-エノール互変異性、アミド-イミド互変異性、ラクタム-ラクチム互変異性、エナミン-イミン互変異性、およびエナミン-（異なる）エナミン互変異性が含まれる。

【0066】

本明細書中で使用される場合、用語「異性体」には、任意および全ての幾何異性体および立体異性体が含まれる。例えば、本発明の範囲内に含まれる場合、「異性体」には、シス異性体およびトランス異性体、E-異性体および Z-異性体、R-鏡像異性体および S-鏡像異性体、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、そのラセミ混合物、ならびにその混合物が含まれる。例えば、いくつかの実施形態では、対応する鏡像異性体を実質的に含まない異性体／鏡像異性体を得ることができ、「光学的に豊富」と言うこともできる。本明細書中で使用される場合、「光学的に豊富」は、化合物が有意に高い比率の 1 つの鏡像異性体から構成されることを意味する。一定の実施形態では、本発明の化合物は、少なくとも約 90 重量%の好ましい鏡像異性体から構成される。他の実施形態では、化合物は、少なくとも約 95%、98%、または 99 重量%の好ましい鏡像異性体から構成される。好ましい鏡像異性体を、当業者に公知の任意の方法（キラル高圧液体クロマトグラフィ (HPLC) ならびにキラル塩の形成および結晶化が含まれる）によってラ

セミ混合物から単離することができるか、不斉合成によって調製することができる。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H. ら、Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Ind. 1972)を参照のこと。

【0067】

本明細書中で使用される場合、「多形相」は、1つを超える結晶形態／構造で存在する結晶の本発明の化合物をいう。多形が結晶パッキング (crystal packing) の相違の結果として存在する場合、これをパッキング多形と呼ぶ。多形は、配座多形 (conformational polymorphism) における同一分子の異なる配座異性体の存在にも起因し得る。擬似結晶多形 (pseudopolymorphism) では、水和または溶媒和の結果、結晶型が異なる。

【0068】

3. 化合物例の説明

(i) Z^1 および Z^2

上記で一般的に定義されるように、 Z^1 は—ORであり得、 Z^2 は—OR、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基、 $C_{1\sim6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6\sim12}$ アリール基、または $C_{6\sim12}$ ヘテロアリール基であり得、Rは、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基、 $C_{1\sim6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6\sim12}$ アリール基、または $C_{6\sim12}$ ヘテロアリール基である。

【0069】

一定の実施形態では、 Z^1 は—OHであり、 Z^2 は—OHである。

【0070】

いくつかの実施形態では、 Z^1 は—OHであり、 Z^2 は—ORである。

【0071】

他の実施形態では、 Z^1 は—ORであり、 Z^2 は—ORである。

【0072】

さらに他の実施形態では、 Z^1 は—OHまたは—ORであり、 Z^2 は任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。

【0073】

さらに他の実施形態では、 Z^1 は—OHまたは—ORであり、 Z^2 は任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ ヘテロ脂肪族である。

【0074】

さらに他の実施形態では、 Z^1 は—OHまたは—ORであり、 Z^2 は $C_{6\sim12}$ アリールである。

【0075】

さらに他の実施形態では、 Z^1 は—OHまたは—ORであり、 Z^2 は $C_{6\sim12}$ ヘテロアリールである。

【0076】

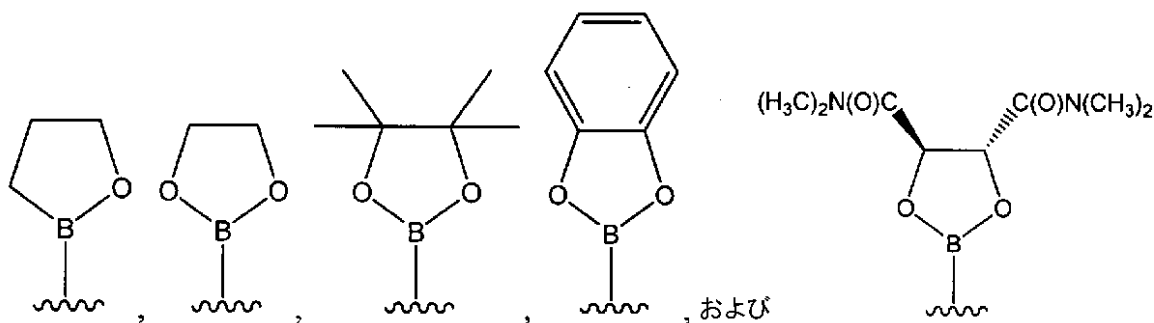
あるいは、上記で一般的に定義されるように、 Z^1 および Z^2 は共にBに直接結合した少なくとも1つのO原子を有する5～8員環を形成することができ、環は、炭素原子ならびに任意選択的にN、S、およびOからなる群から独立して選択される1つまたは複数のさらなるヘテロ原子から構成される。

【0077】

いくつかの実施形態では、 Z^1 および Z^2 は5員環を形成する。5員環構造の例には、

【0078】

【化10】



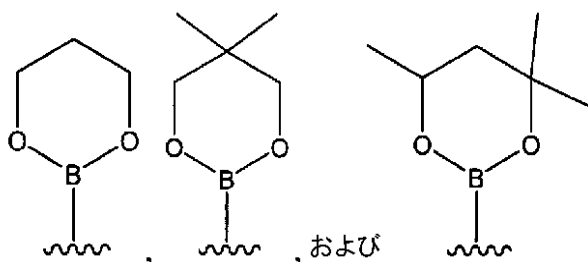
が含まれるが、これらに限定されない。

【0079】

他の実施形態では、 Z^1 および Z^2 は6員環を形成する。6員環構造の例には、

【0080】

【化11】



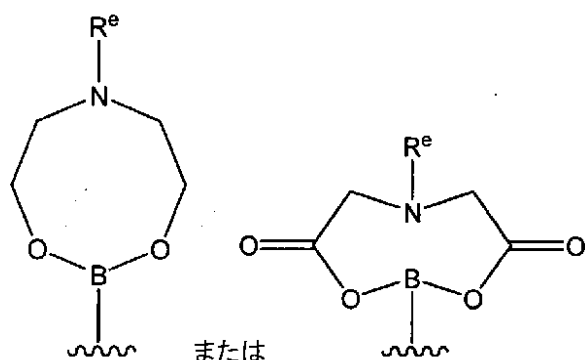
が含まれるが、これらに限定されない。

【0081】

さらに他の実施形態では、 Z^1 および Z^2 は8員環を形成する。8員環構造の例には、

【0082】

【化12】



(式中、 R^e は、水素、適切なアミノ保護基、または任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基、 $C_{1\sim6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6\sim12}$ アリール基、または $C_{6\sim12}$ ヘテロアリール基である)が含まれるが、これらに限定されない。

【0083】

さらに、上記で一般的に定義されるように、 Z^1 は $-OR$ (式中、 R は水素または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、 $C_{1\sim6}$ ヘテロ脂肪族、 $C_{6\sim12}$ アリール、もしくは $C_{6\sim12}$ ヘテロアリール基である) であり得、 Z^2 および環Aは共に任意選択的に置換された5～7員環を形成し、環は、炭素原子ならびに任意選択的にN、S、およびOからなる群から独立して選択される1つまたは複数のさらなるヘテロ原子から構成される。

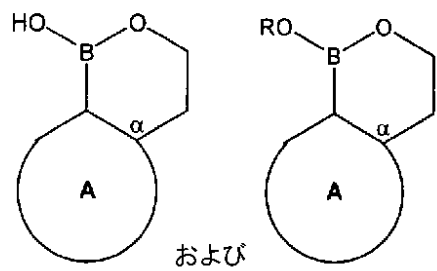
【0084】

例えば、一定の実施形態では、 Z^1 は $-OR$ であり、 Z^2 および環Aは共に任意選択的

に置換された6員環を形成する。環構造の例には、

【0085】

【化13】



(式中、環Aは上記および本明細書中に定義のとおりである)が含まれるが、これらに限定されない。

【0086】

(iii) L^1

上記にも一般的に定義されるように、 L^1 は、共有結合であり得るか、任意選択的に置換された直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキレン部分または $C_2 \sim 6$ アルケニレン部分であり得る。

【0087】

一定の実施形態では、 L^1 は共有結合である。

【0088】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキレン部分である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキレン部分である。他の実施形態では、 L^1 は、任意選択的に置換された $C_1 \sim 2$ アルキレン部分である。

【0089】

さらに他の実施形態では、 L^1 は、 $-CH(R^\circ)-$ 基(式中、 R° は本明細書中に定義のとおりである)である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2-$ 基である。

【0090】

他の実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2CH(R^\circ)-$ 基(式中、 R° は本明細書中に定義のとおりである)である。さらに他の実施形態では、 L^1 は $-CH_2CH_2-$ 基である。

【0091】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、任意選択的に置換された $C_2 \sim 6$ アルケニレン部分である。他の実施形態では、 L^1 は、任意選択的に置換された $C_2 \sim 4$ アルケニレン部分である。さらに他の実施形態では、 L^1 は $-CH=CH-$ 基である。

【0092】

(iii) 環A

上記にも一般的に定義されるように、環Aは、任意選択的にN、S、およびOからなる群から独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系、 $C_6 \sim 10$ 二環系、または $C_{10} \sim 16$ 三環系である。

【0093】

一定の実施形態では、環Aは、任意選択的にN、S、およびOからなる群から独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系、 $C_6 \sim 10$ 二環系、または $C_{10} \sim 16$ 三環系であり、環Aは、少なくとも1つのフッ素置換基(例えば、 R^1 によって定義のとおりである)を有する。一定の実施形態では、環Aは、少なくとも2つのフッ素置換基を有する。一定の実施形態では、環Aは、少なくとも3つのフッ素置換基を有する。

【0094】

一定の実施形態では、環 A は、芳香環系である。一定の実施形態では、環 A および環 B の両方は芳香環系である。しかし、一定の実施形態では、環 A は、飽和または部分不飽和の環系である。

【0095】

(a) 単環の環 A 群

一定の実施形態では、環 A は、任意選択的に N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系である。

【0096】

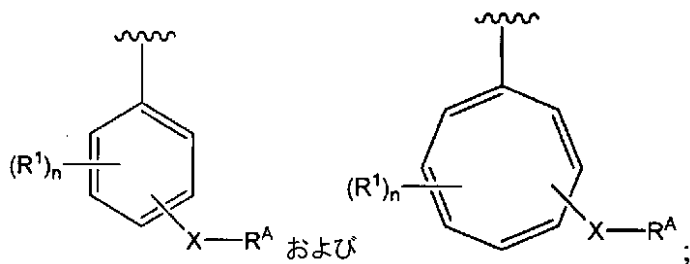
いくつかの実施形態では、環 A は、任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環式炭素環系である。

【0097】

例えば、いくつかの実施形態では、環 A は、任意選択的に置換された芳香族 C_6 または C_8 単環式炭素環系である。かかる単環式炭素環系には、

【0098】

【化 14】



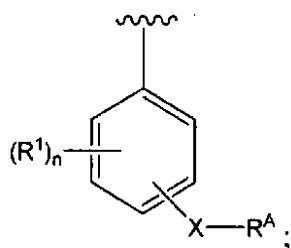
(式中、X、 R^A 、 R^1 、および n は、上記および本明細書中に定義のとおりである) が含まれるが、これらに限定されない。

【0099】

一定の実施形態では、環 A は、式：

【0100】

【化 15】



(式中、X、 R^A 、 R^1 は、上記および本明細書中に定義のとおりであり、 n は 0 ~ 5 の整数である) の任意選択的に置換されたフェニル環系である。

【0101】

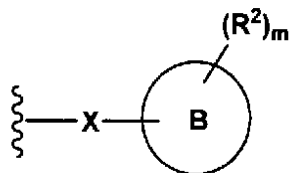
一定の実施形態では、環 A はフェニルである。一定の実施形態では、環 A はフェニルであり、少なくとも 1 つの R^1 基は、ホウ素原子に対してオルト位のフルオロである。

【0102】

一定の実施形態では、環 A はフェニルであり、 R^A は環 B であり、環 B もフェニルである。他の実施形態では、環 A はフェニルであり、基：

【0103】

【化 1 6】



は、ホウ素（B）原子に対してパラ位で環 A に結合する。

【0104】

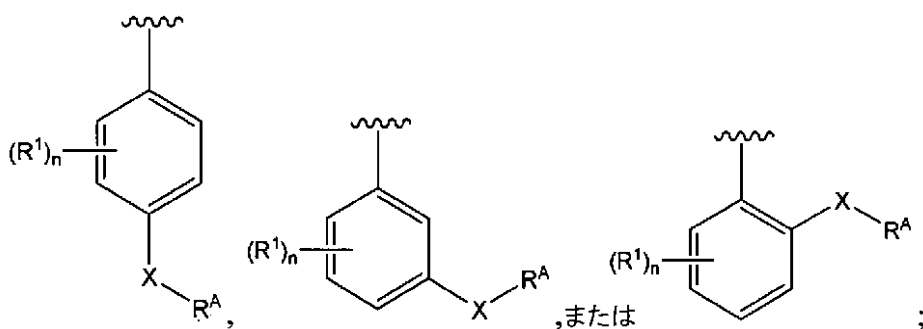
一定の実施形態では、 n は 0 ～ 3 の整数である。いくつかの実施形態では、 n は 0 ～ 2 である。他の実施形態では、 n は 1 または 2 である。さらに他の実施形態では、 n は 1 である。なおさらに他の実施形態では、 n は 2 である。なおさらに他の実施形態では、 n は 0 である。

【0105】

一定の実施形態では、環 A は、式：

【0106】

【化 1 7】



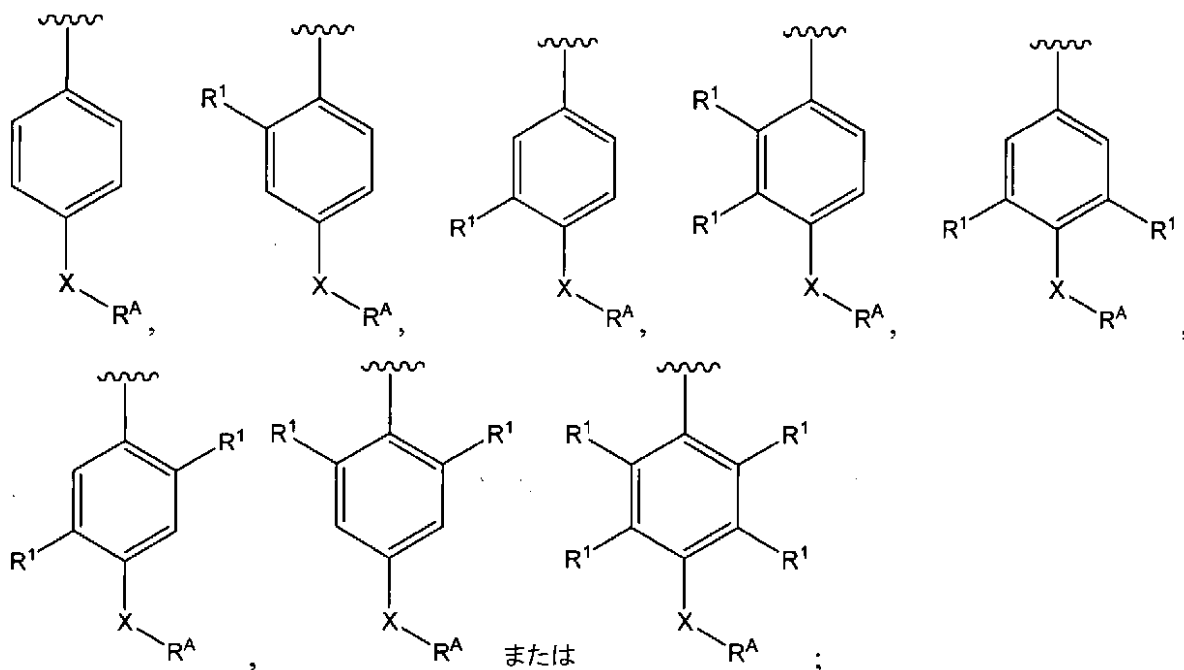
（式中、 X 、 R^A 、 R^1 、および n は、上記および本明細書中に定義のとおりである）のいずれか 1 つの任意選択的に置換されたフェニル環系である。

【0107】

他の実施形態では、環 A は、式：

【0108】

【化 1 8】



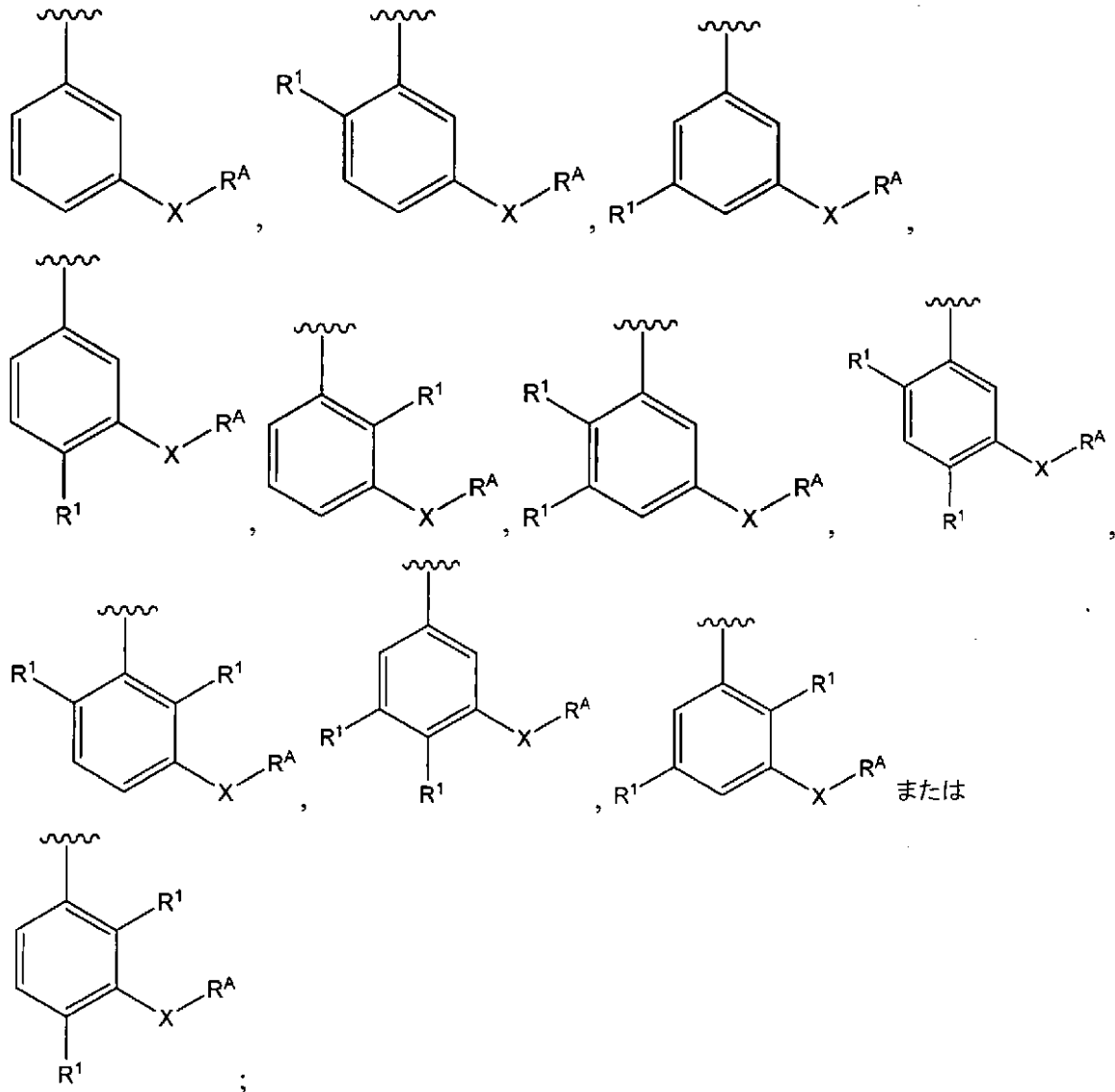
(式中、 X 、 R^A 、 R^1 、および n は、上記および本明細書中に定義のとおりである) のいずれか 1 つのホウ素原子に対してパラ位の $-X R^A$ 基を有する任意選択的に置換されたフェニル環系である。

【0109】

さらに他の実施形態では、環 A は、式：

【0110】

【化19】



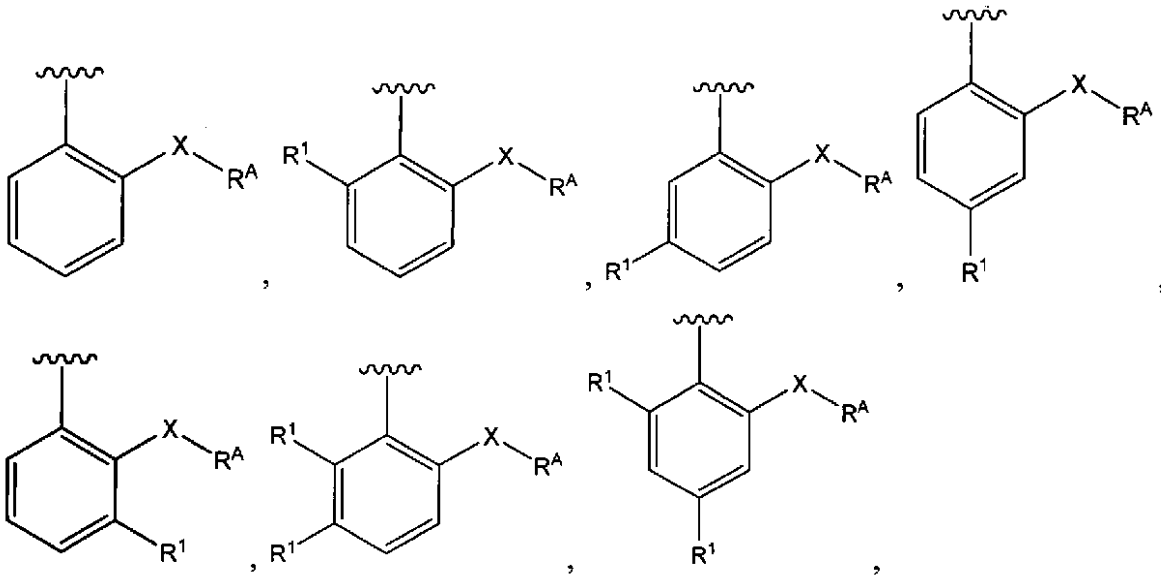
(式中、 X 、 R^A 、 R^1 、および n は、上記および本明細書中に定義のとおりである) のいずれか 1 つのホウ素原子に対してメタ位の $-X R^A$ 基を有する任意選択的に置換されたフェニル環系である。

【0111】

さらに他の実施形態では、環 A は、式：

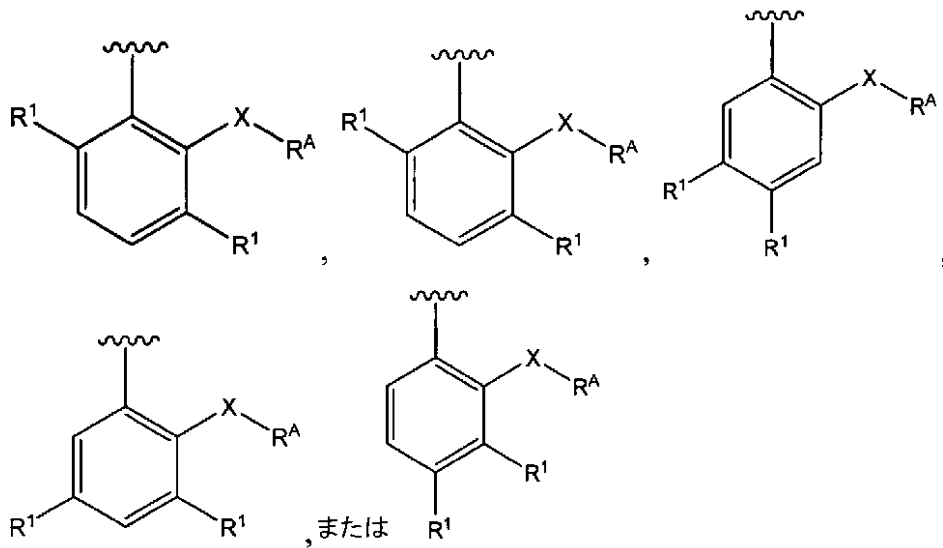
【0112】

【化 2 0】



【 0 1 1 3】

【化 2 1】



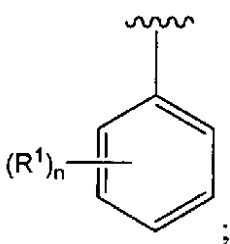
(式中、X、 R^A 、 R^1 、およびnは、上記および本明細書中に定義のとおりである)のいずれか1つのホウ素原子に対してオルト位の $-X R^A$ 基を有する任意選択的に置換されたフェニル環系である。

【 0 1 1 4】

しかし、一定の実施形態でも、Xは共有結合であり、 R^A は水素であり、環Aは、式：

【 0 1 1 5】

【化 2 2】



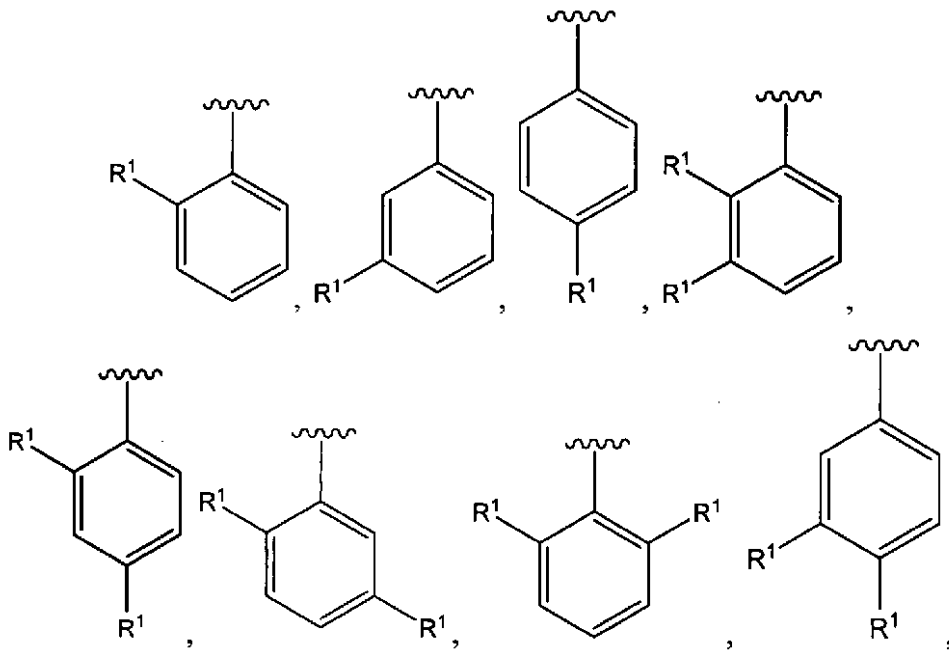
(式中、 R^1 およびnは、上記および本明細書中に定義のとおりである)の任意選択的に置換されたフェニル環系である。

【0116】

例えば、一定の実施形態では、Xは共有結合であり、R^Aは水素であり、環Aは、式：

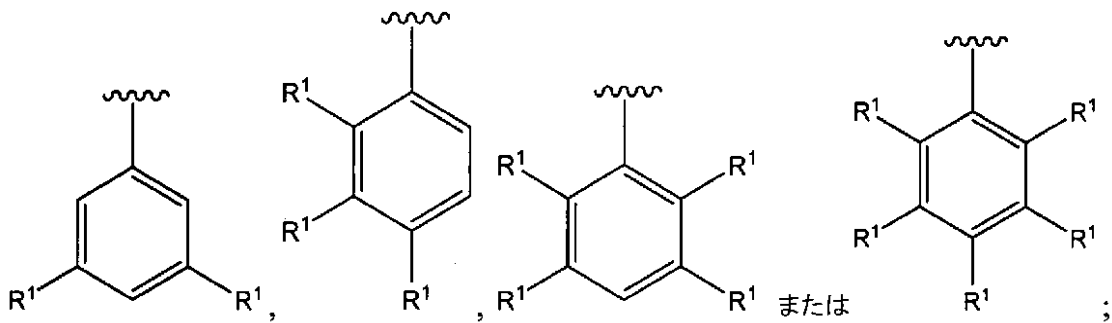
【0117】

【化23】



【0118】

【化24】



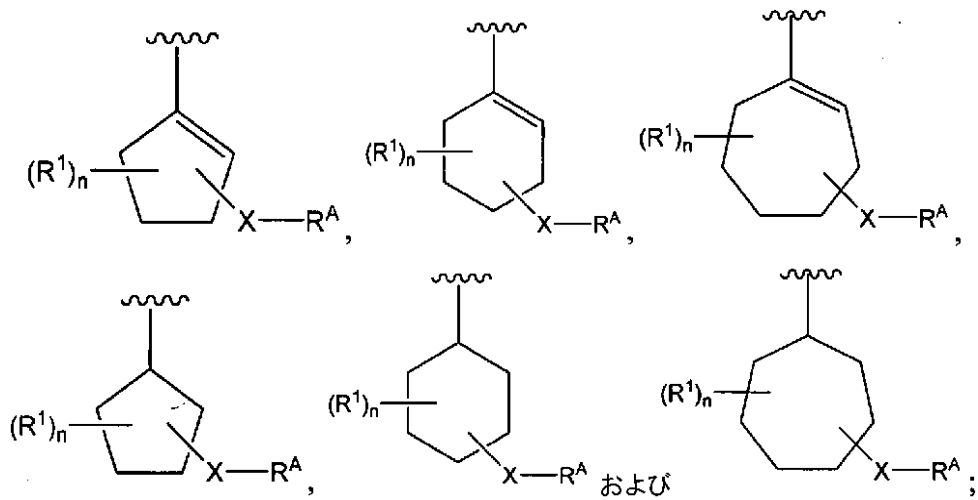
(式中、R¹およびnは、上記および本明細書中に定義のとおりである)のいずれか1つの任意選択的に置換されたフェニル環系である。

【0119】

他の実施形態では、環Aは、任意選択的に置換された飽和または部分不飽和のC₅~8単環式炭素環系である。かかる単環式炭素環系には、

【0120】

【化 2 5】



(式中、X、 R^A 、 R^1 、および n は、上記および本明細書中に定義のとおりである) が含まれるが、これらに限定されない。

【0121】

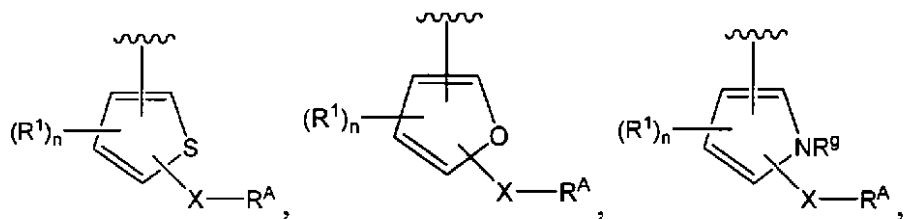
他の実施形態では、環 A は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系である。

【0122】

例えば、一定の実施形態では、環 A は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された芳香族 $C_5 \sim 8$ 単環系である。かかる芳香族単環系には、

【0123】

【化 2 6】

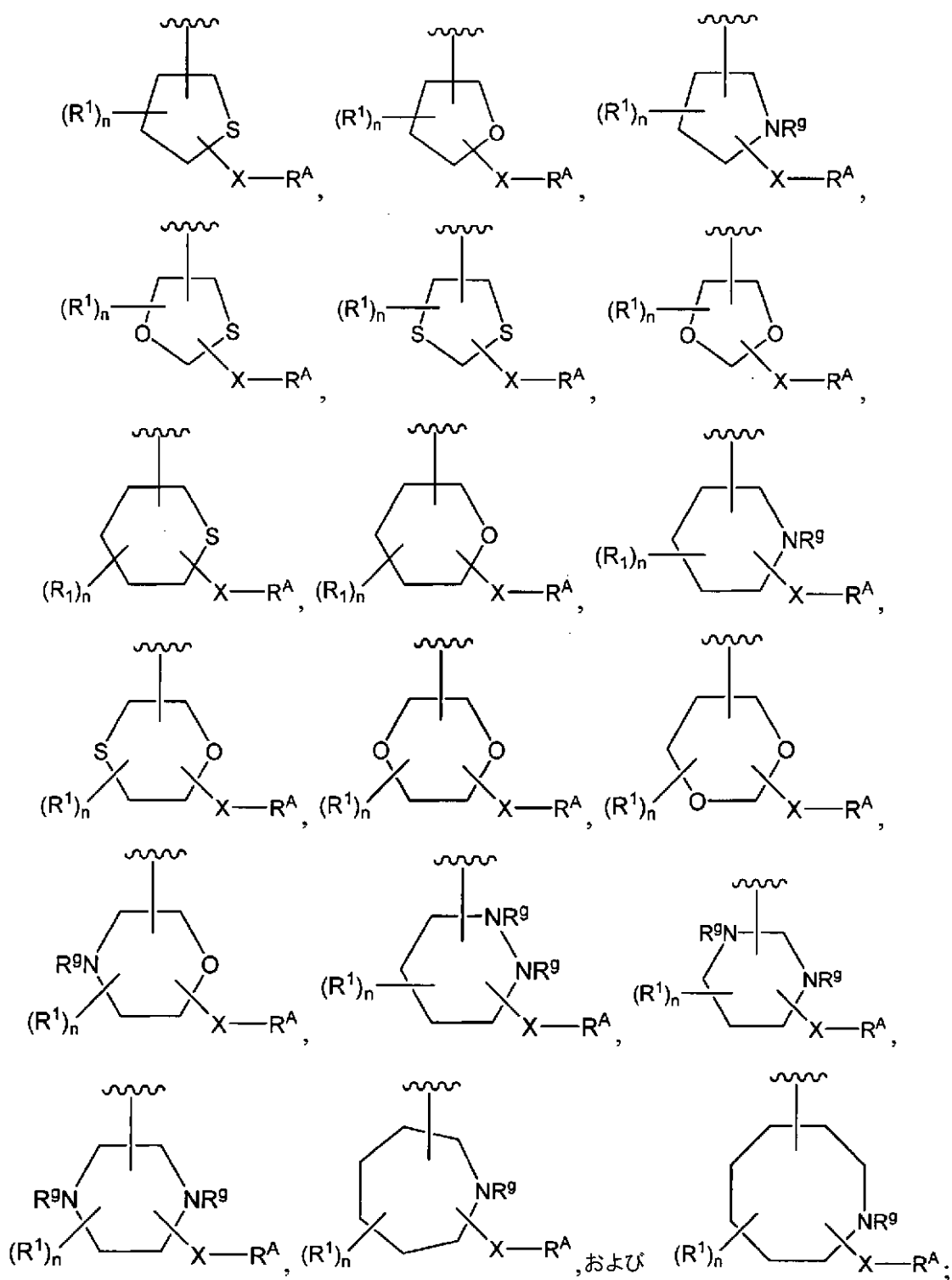


【0124】

【 0 1 2 5 】

【 0 1 2 6 】

【化 2 8】



(式中、X、R^A、R¹、R^g、およびnは、上記および本明細書中に定義のとおりである)が含まれるが、これらに限定されない。

【0127】

(b) 二環式A群

一定の実施形態では、環Aは、任意選択的にN、S、およびOからなる群から独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族のC₆~₁₀二環系である。

【0128】

一定の実施形態では、環Aは、任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族のC₆~₁₀二環式炭素環系である。

【0129】

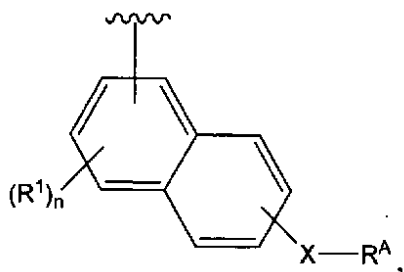
一定の実施形態では、環Aは、任意選択的に置換された芳香族 $C_{6 \sim 10}$ 二環式炭素環系である。この芳香族 $C_{6 \sim 10}$ 二環系型は、完全な芳香族（すなわち、両方の環が芳香族である）または部分的な芳香族（すなわち、一方の環が芳香族であり、他方の環が芳香族ではない）のいずれかであり得る。

【0130】

例えば、一定の実施形態では、環Aは、任意選択的に置換された完全な芳香族 $C_{6 \sim 10}$ 二環式炭素環系である。かかる二環式炭素環系には、

【0131】

【化29】



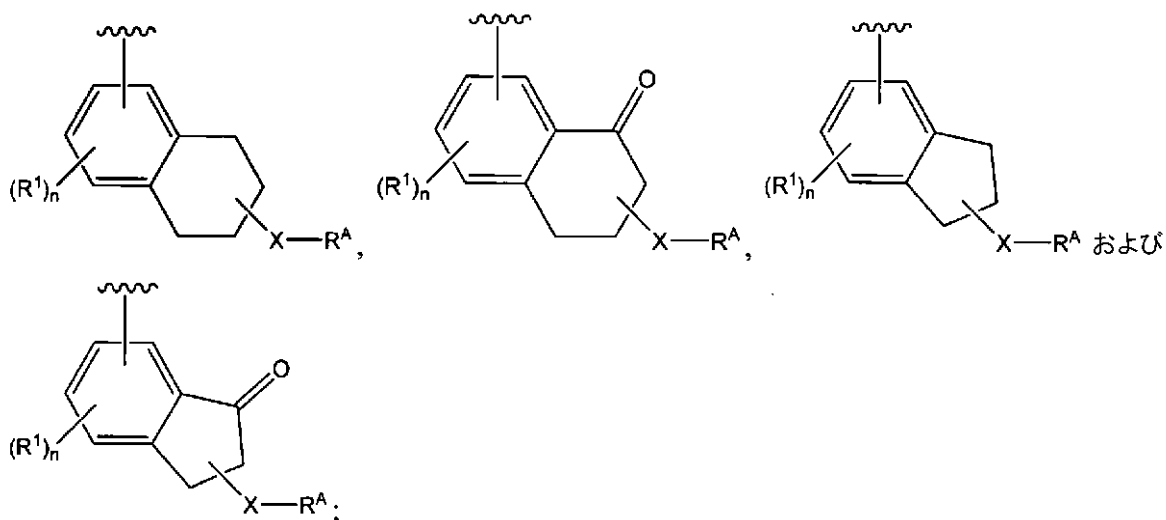
（式中、X、 R^A 、 R^1 、およびnは、上記および本明細書中に定義のとおりである）が含まれるが、これらに限定されない。

【0132】

他の実施形態では、環Aは、任意選択的に置換された部分的な芳香族 $C_{6 \sim 10}$ 二環式炭素環系である。かかる二環式炭素環系には、

【0133】

【化30】



（式中、X、 R^A 、 R^1 、およびnは、上記および本明細書中に定義のとおりである）が含まれるが、これらに限定されない。

【0134】

さらに他の実施形態では、環Aは、任意選択的に置換された飽和または部分不飽和の $C_{6 \sim 10}$ 二環式炭素環系である。

【0135】

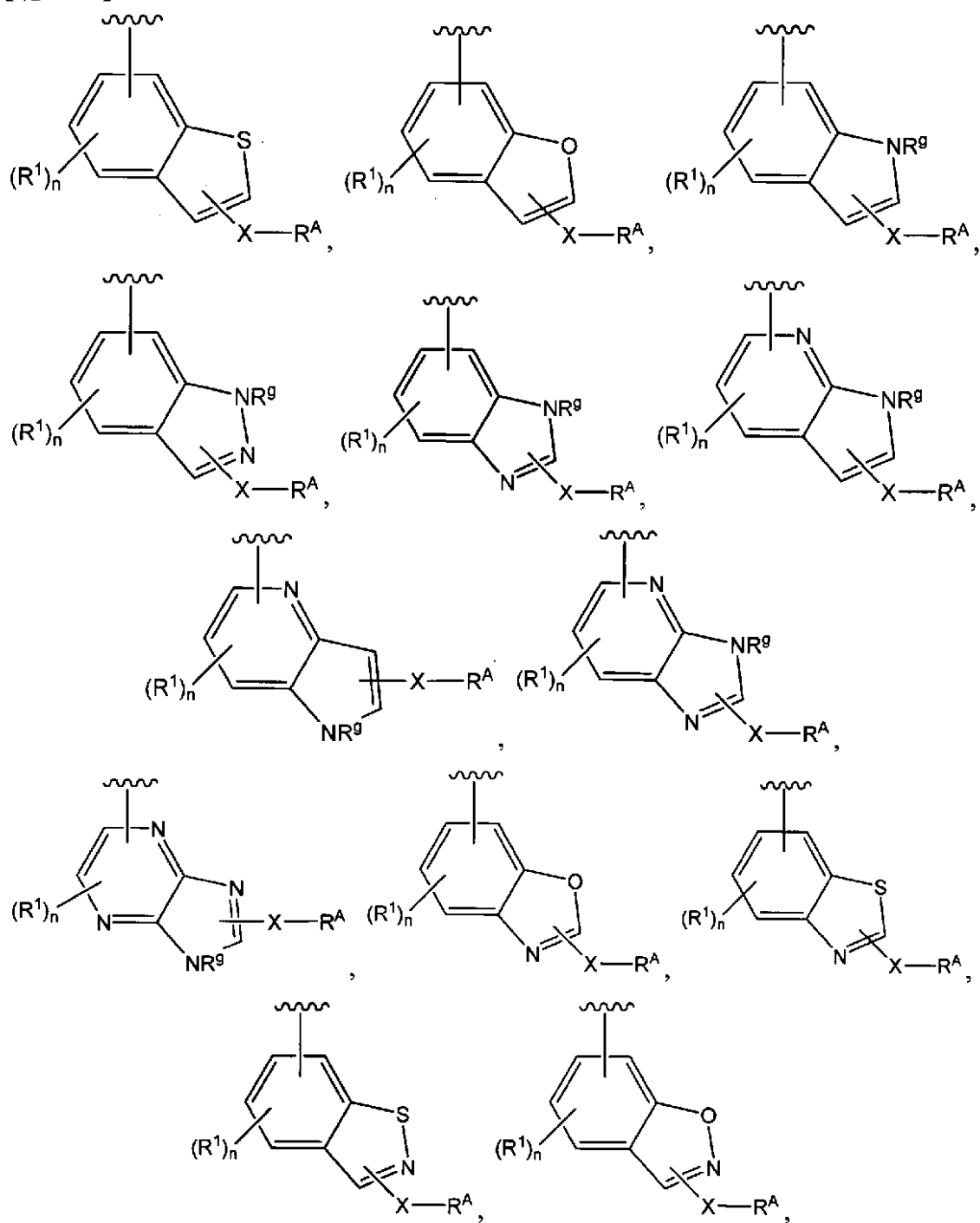
一定の実施形態では、環Aは、N、S、およびOからなる群から独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された芳香族 $C_{6 \sim 10}$ 二環系である。この芳香族 $C_{6 \sim 10}$ 二環系型は、完全な芳香族（すなわち、両方の環が芳香族である）または部分的な芳香族（すなわち、一方の環が芳香族であり、他方の環が芳香族ではない）のいずれかであり得る。

【0136】

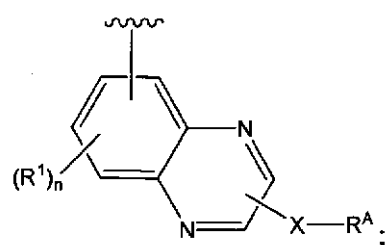
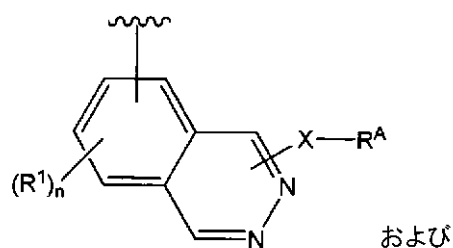
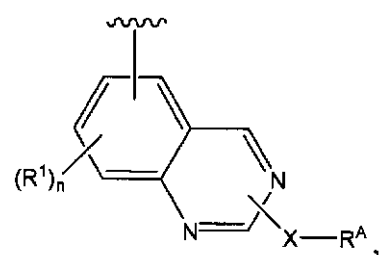
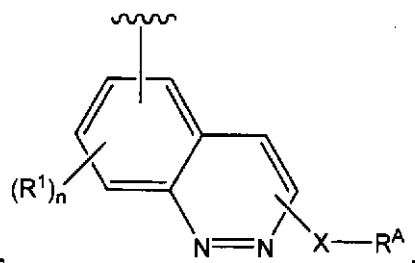
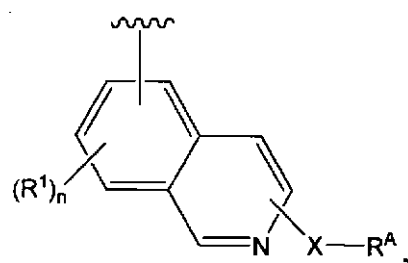
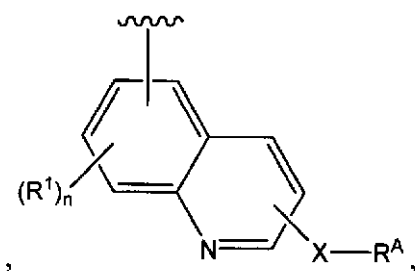
例えば、一定の実施形態では、環Aは、N、S、およびOからなる群から独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された完全な芳香族C₆~₁₀二環系である。かかる芳香族二環系には、

【0137】

【化31】



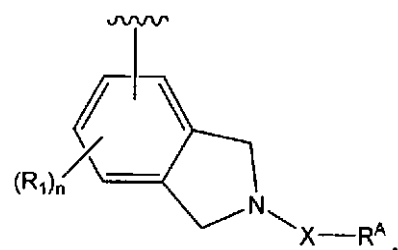
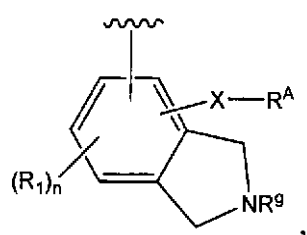
【0138】



および

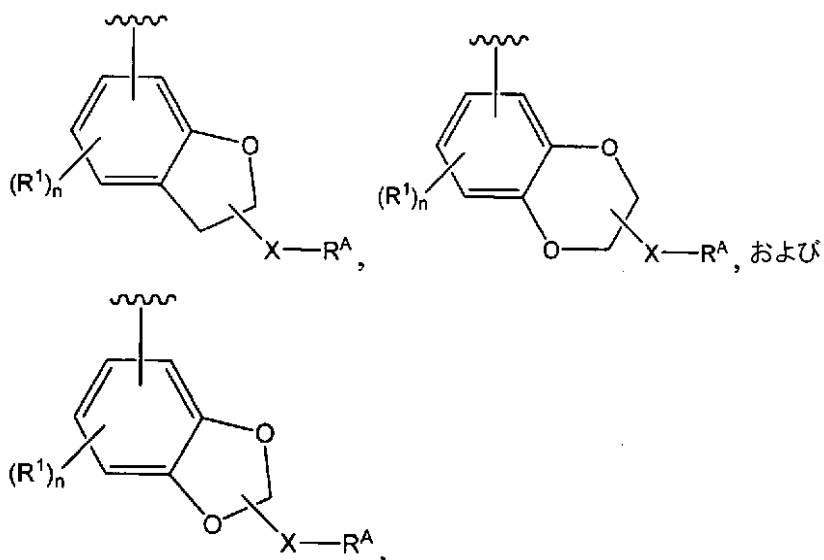
【 0 1 3 9 】

【 0 1 4 0 】



【 0 1 4 1 】

【化 3 4】



(式中、X、R^A、R¹、R^g、およびnは、上記および本明細書中に定義のとおりである)が含まれるが、これらに限定されない。

【0142】

さらに他の実施形態では、環Aは、N、S、およびOからなる群から独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和または部分不飽和のC₆~₁₀二環系である。

【0143】

(c) 三環式環A群

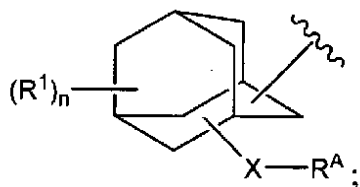
一定の実施形態では、環Aは、任意選択的にN、S、およびOからなる群から独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族のC₁₀~₁₆三環系である。

【0144】

一定の実施形態では、環Aは、任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族のC₁₀~₁₆三環式炭素環系である。かかる三環式炭素環系には、

【0145】

【化 3 5】



(式中、X、R^A、R¹、およびnは、上記および本明細書中に定義のとおりである)が含まれるが、これらに限定されない。

【0146】

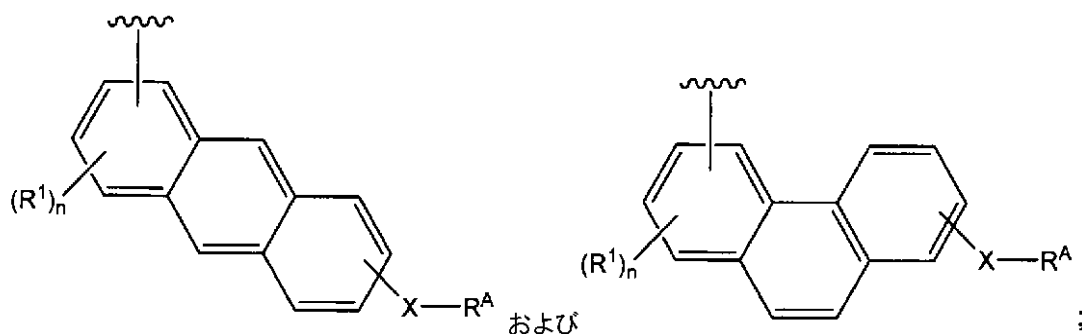
一定の実施形態では、環Aは、任意選択的に置換された芳香族C₁₀~₁₆三環式炭素環系である。この芳香族C₆~₁₄三環系は、完全な芳香族(すなわち、3つ全ての環が芳香族である)または部分的な芳香族(すなわち、少なくとも1つの環が芳香族であり、少なくとも1つの環が芳香族ではない)のいずれかであり得る。

【0147】

例えば、一定の実施形態では、環Aは、任意選択的に置換された完全な芳香族C₁₀~₁₆三環式炭素環系である。かかる三環式炭素環系には、

【0148】

【化 3 6】



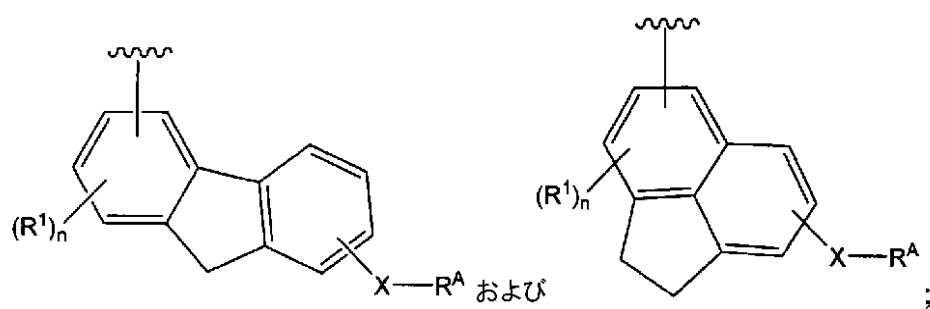
(式中、X、R^A、R¹、およびnは、上記および本明細書中に定義のとおりである)が含まれるが、これらに限定されない。

【0149】

他の実施形態では、環Aは、任意選択的に置換された部分的な芳香族C₁₀~₁₆三環式炭素環系である。かかる三環式炭素環系には、

【0150】

【化 3 7】



(式中、X、R^A、R¹、およびnは、上記および本明細書中に定義のとおりである)が含まれるが、これらに限定されない。

【0151】

一定の実施形態では、環Aは、N、S、およびOからなる群から独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族のC₁₀~₁₆三環系である。

【0152】

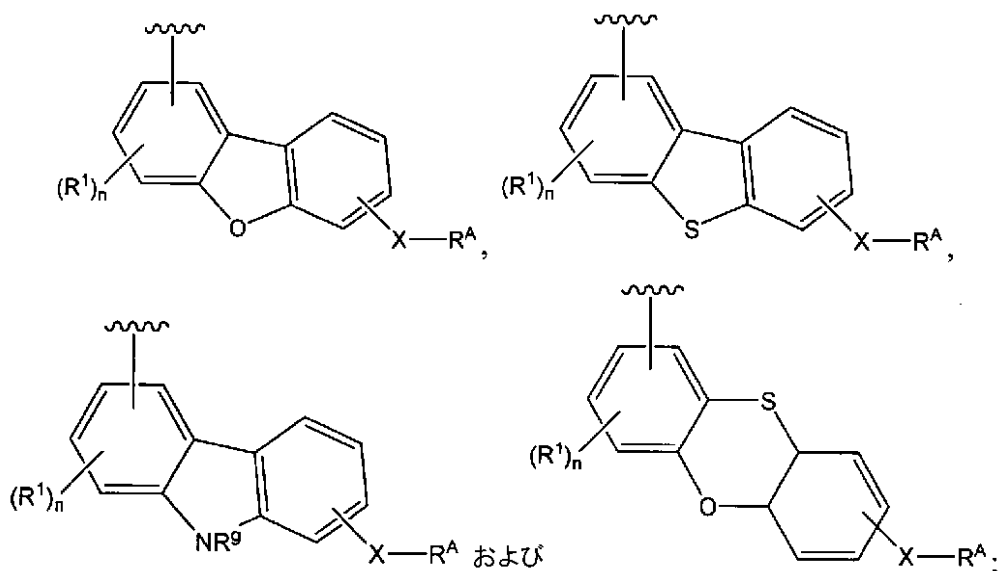
例えば、一定の実施形態では、環Aは、N、S、およびOからなる群から独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された芳香族C₁₀~₁₆三環系である。この芳香族C₆~₁₄三環系型は、完全な芳香族(すなわち、3つ全ての環が芳香族である)または部分的な芳香族(すなわち、少なくとも1つの環が芳香族であり、少なくとも1つの環が芳香族ではない)のいずれかであり得る。

【0153】

例えば、一定の実施形態では、環Aは、N、S、およびOからなる群から独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された完全な芳香族C₁₀~₁₆三環系である。かかる三環系には、

【0154】

【化 3 8】



(式中、 X 、 R^A 、 R^1 、 R^G 、および n は、上記および本明細書中に定義のとおりである)が含まれるが、これらに限定されない。

【0155】

他の実施形態では、環 A は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された部分的な芳香族 $C_{10} \sim C_{16}$ 三環系である。

【0156】

さらに他の実施形態では、環 A は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和または部分不飽和の $C_{10} \sim C_{16}$ 三環系である。

【0157】

(iv) X

上記にも一般的に定義されるように、 X は共有結合または 2 価の $C_{1} \sim C_6$ 炭化水素鎖であり、 X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位は、1 つまたは複数の $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR')-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または任意選択的に置換されたフェニレン部分で任意選択的に且つ独立して置換される。

【0158】

本明細書中で使用される場合、 X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位が、1 つまたは複数の $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR')-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または任意選択的に置換されたフェニレン部分で任意選択的に且つ独立して置換される場合、1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位を、 $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR')-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、および/またはその任意の組み合わせ (例えば、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=O)NR'-$ 、および $-O-$ フェニレン- など) の任意の基で置換することができることを意味する。

【0159】

一定の実施形態では、 X は共有結合である。

【0160】

一定の実施形態では、 X は 2 価の $C_{1} \sim C_6$ 炭化水素鎖である。他の実施形態では、 X は 2 価の $C_{1} \sim C_4$ 炭化水素鎖である。さらに他の実施形態では、 X は 2 価の $C_{1} \sim C_2$ 炭化水素鎖である。さらに他の実施形態では、 X は $-CH_2-$ である。

【0161】

一定の実施形態では、Xは2価のC₁～₆炭化水素鎖であり、Xの1つ、2つ、または3つのメチレン単位は、1つまたは複数の—O—、—N=N—、—CH=CH—、—NR'—、—S—、—C(=O)—、—C(=NR')—、—S(=O)—、—S(=O)₂—、または任意選択的に置換されたフェニレン部分で任意選択的且つ独立して置換される。

【0162】

一定の実施形態では、Xは2価のC₁～₆炭化水素鎖であり、1つのXのメチレン単位は、1つまたは複数の—O—、—N=N—、—CH=CH—、—NR'—、—S—、—C(=O)—、—C(=NR')—、—S(=O)—、—S(=O)₂—、または任意選択的に置換されたフェニレン部分で任意選択的且つ独立して置換される。

【0163】

一定の実施形態では、Xは2価のC₁～₆炭化水素鎖であり、1つのXのメチレン単位を、—O—で置換する。

【0164】

一定の実施形態では、Xは2価のC₁～₆炭化水素鎖であり、1つのXのメチレン単位を、—NR'—で置換する。

【0165】

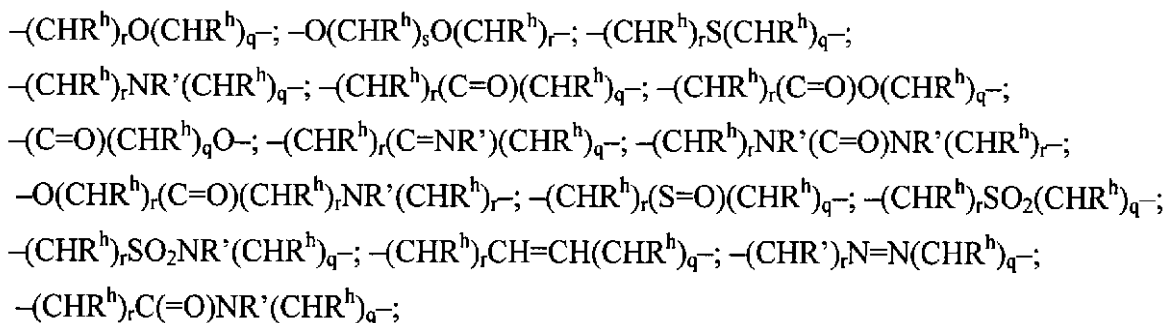
一定の実施形態では、Xは2価のC₁～₆炭化水素鎖であり、1つのXのメチレン単位を、任意選択的に置換されたフェニレン部分で置換する。

【0166】

Xの2価のC₁～₆炭化水素鎖の例には、

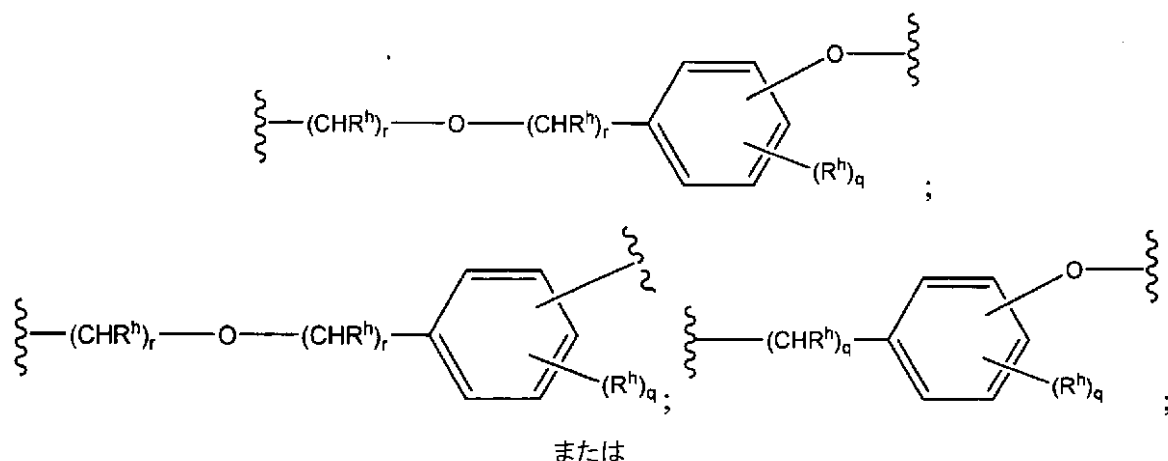
【0167】

【化39】



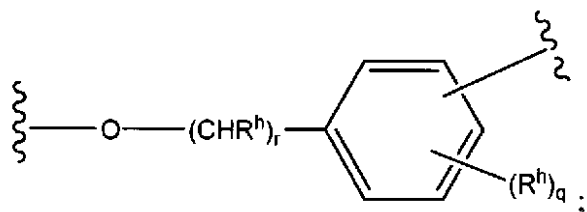
【0168】

【化40】



【0169】

【化 4 1】



(式中、

R' は、上記および本明細書中に定義のとおりであり、

R^h は、水素、ハロゲン、 $-OR^i$ 、 $-NR^k_2$ 、 $-C(=O)R^m$ 、 $-C(=O)OR^i$ 、 $-C(=O)N(R^k)_2$ 、または任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基、 $C_{1\sim6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6\sim12}$ アリール基、または $C_{6\sim12}$ ヘテロアリール基であり、 R^i は、水素、適切なヒドロキシル保護基、または任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基、 $C_{1\sim6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6\sim12}$ アリール基、または $C_{6\sim12}$ ヘテロアリール基であり、 R^k の各例は、独立して、水素、適切なアミノ保護基、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基、 $C_{1\sim6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6\sim12}$ アリール基、または $C_{6\sim12}$ ヘテロアリール基であるか、2つの R^k が結合して5～6員環を形成し、 R^m は、水素、または任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基、 $C_{1\sim6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6\sim12}$ アリール基、または $C_{6\sim12}$ ヘテロアリール基であり、

q は0～4であり、

r は0～1であり、

s は1～3である)が含まれるが、これらに限定されない。

【0170】

一定の実施形態では、 X が $-(CHR^h)_r NR' (CHR^h)_q -$ である場合、環Aの少なくとも1つのフッ素置換基はホウ素(B)原子に対してオルト位である。他の実施形態では、 X が $-(CH_2)_r NR' (CH_2)_q -$ である場合、環Aの少なくとも1つのフッ素置換基はホウ素(B)原子に対してオルト位である。さらに他の実施形態では、 X が $-NHCH_2 -$ である場合、環Aの少なくとも1つのフッ素置換基はホウ素(B)原子に対してオルト位である。なおさらに他の実施形態では、 X が $-NHCH_2 -$ である場合、環Aの1つのフッ素置換基はホウ素(B)原子に対してオルト位である。

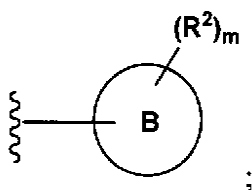
【0171】

(v) R^A

上記で一般的に定義されるように、 R^A は、(i) 水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、または $-N(R')$ (式中、 R および R' は本明細書中に記載のとおりである) または (ii) 式：

【0172】

【化 4 2】



(式中、環Bは、任意選択的にN、S、およびOからなる群から独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_{5\sim8}$ 単環系、 $C_{6\sim10}$ 二環系、または $C_{10\sim16}$ 三環系である) を有する環Bである。

【0173】

一定の実施形態では、 R^A は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、

$-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NC}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SOR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{N}_2\text{R}$ 、または $-\text{N}(\text{R}')_2$ （式中、 R および R' は上記および本明細書中に定義のとおりである）である。

【0174】

一定の実施形態では、 X は共有結合であり、 R^{A} は、水素、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NC}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SOR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{N}_2\text{R}$ 、または $-\text{N}(\text{R}')_2$ （式中、 R および R' は上記および本明細書中に定義のとおりである）である。

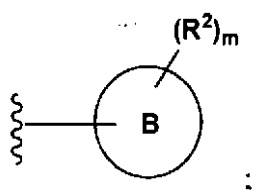
【0175】

(vi) 環 B

上記で一般的に定義されるように、 R^{A} は、一定の実施形態では、式：

【0176】

【化43】



（式中、環 B は、任意選択的に N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $\text{C}_5 \sim 8$ 単環系、 $\text{C}_6 \sim 10$ 二環系、または $\text{C}_{10} \sim 16$ 三環系である）の環 B である。

【0177】

一定の実施形態では、環 B は芳香環系である。一定の実施形態では、環 B および環 A の両方が芳香環系である。しかし、一定の実施形態では、環 B は、飽和または部分不飽和の環系である。

【0178】

(a) 単環系

一定の実施形態では、環 B は、任意選択的に N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $\text{C}_5 \sim 8$ 単環系である。

【0179】

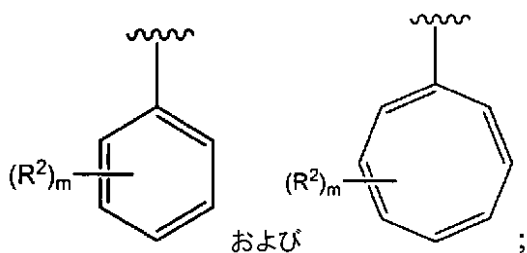
いくつかの実施形態では、環 B は、任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $\text{C}_5 \sim 8$ 単環式炭素環系である。

【0180】

例えば、いくつかの実施形態では、環 B は、任意選択的に置換された芳香族 C_6 または C_8 単環式炭素環系である。かかる単環式炭素環系には、

【0181】

【化44】



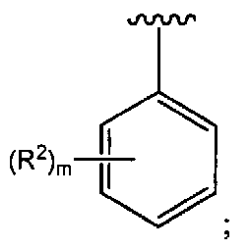
（式中、 R^2 および m は、上記および本明細書中に定義のとおりである）が含まれるが、これらに限定されない。

【0182】

一定の実施形態では、環 B は、式：

【0183】

【化45】



(式中、 R^2 および m は、上記および本明細書中に定義のとおりであり、 m は 0 ～ 5 の整数である) の任意選択的に置換されたフェニル環系である。

【0184】

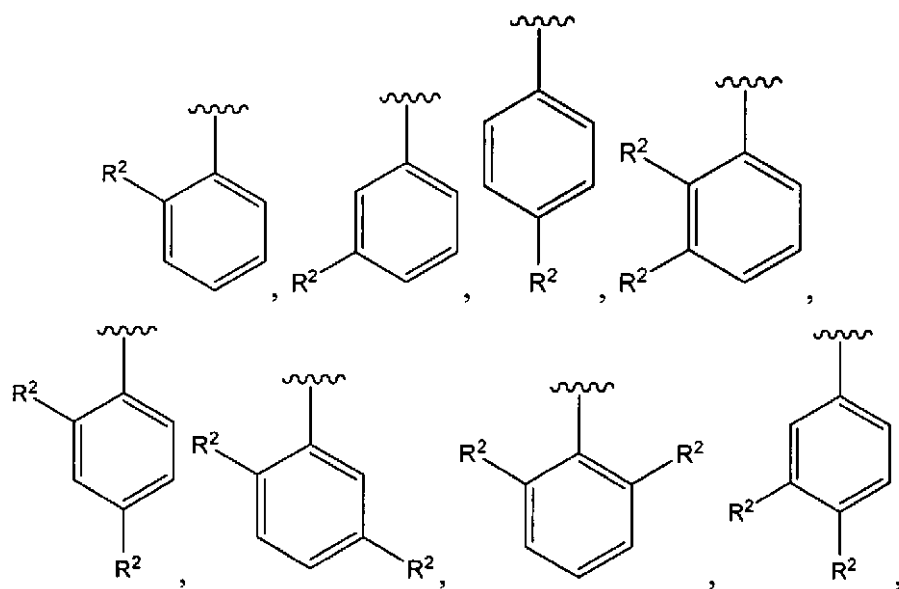
一定の実施形態では、 m は 0 ～ 3 の整数である。いくつかの実施形態では、 m は 0 ～ 2 の整数である。他の実施形態では、 m は 1 または 2 である。さらに他の実施形態では、 m は 1 である。なおさらに他の実施形態では、 m は 2 である。なおさらに他の実施形態では、 m は 0 である。

【0185】

一定の実施形態では、環 B は、式：

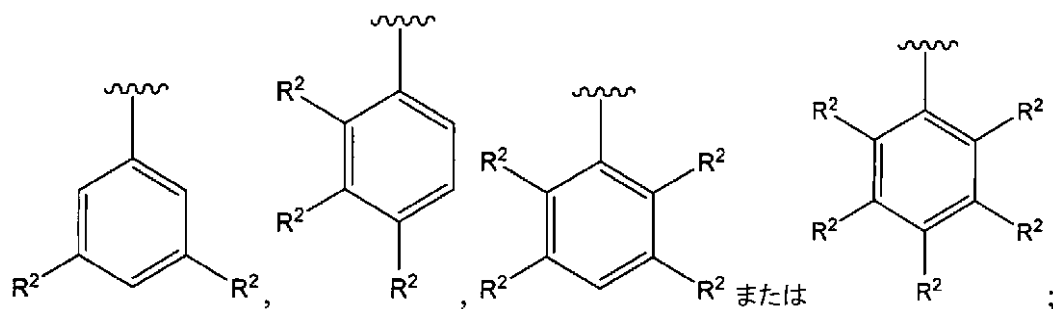
【0186】

【化46】



【0187】

【化47】



(式中、 R^2 は上記および本明細書中に定義のとおりである) のいずれか 1 つの任意選択

的に置換されたフェニル環系である。

【0188】

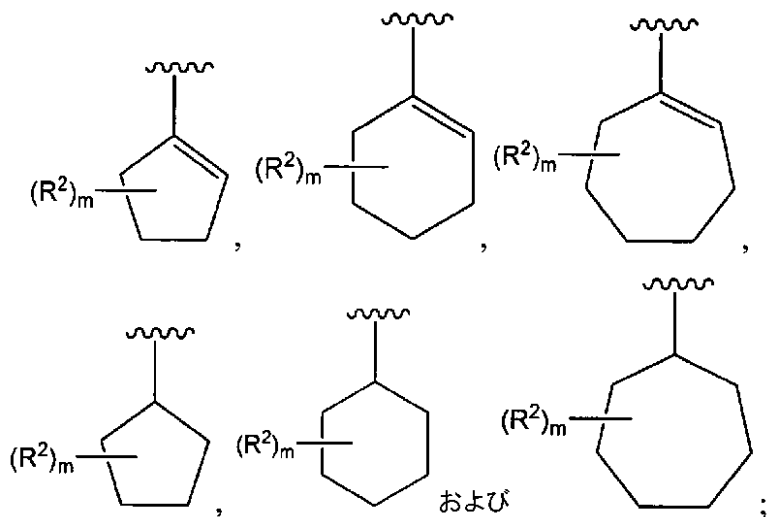
一定の実施形態では、環 B はフェニルである。一定の実施形態では、環 B および環 A がフェニルである。

【0189】

他の実施形態では、環 B は、任意選択的に置換された飽和または部分不飽和の $C_5 \sim 8$ 単環式炭素環系である。かかる単環式炭素環系には、

【0190】

【化48】



(式中、 R^2 および m は、上記および本明細書中に定義のとおりである) が含まれるが、これらに限定されない。

【0191】

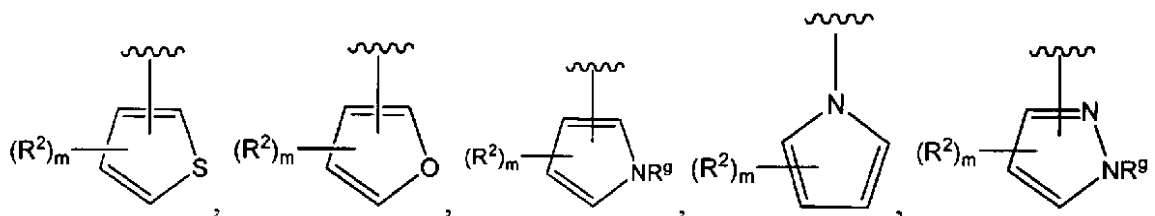
他の実施形態では、環 B は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系である。

【0192】

例えば、一定の実施形態では、環 B は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された芳香族 $C_5 \sim 8$ 単環系である。かかる芳香族単環系には、

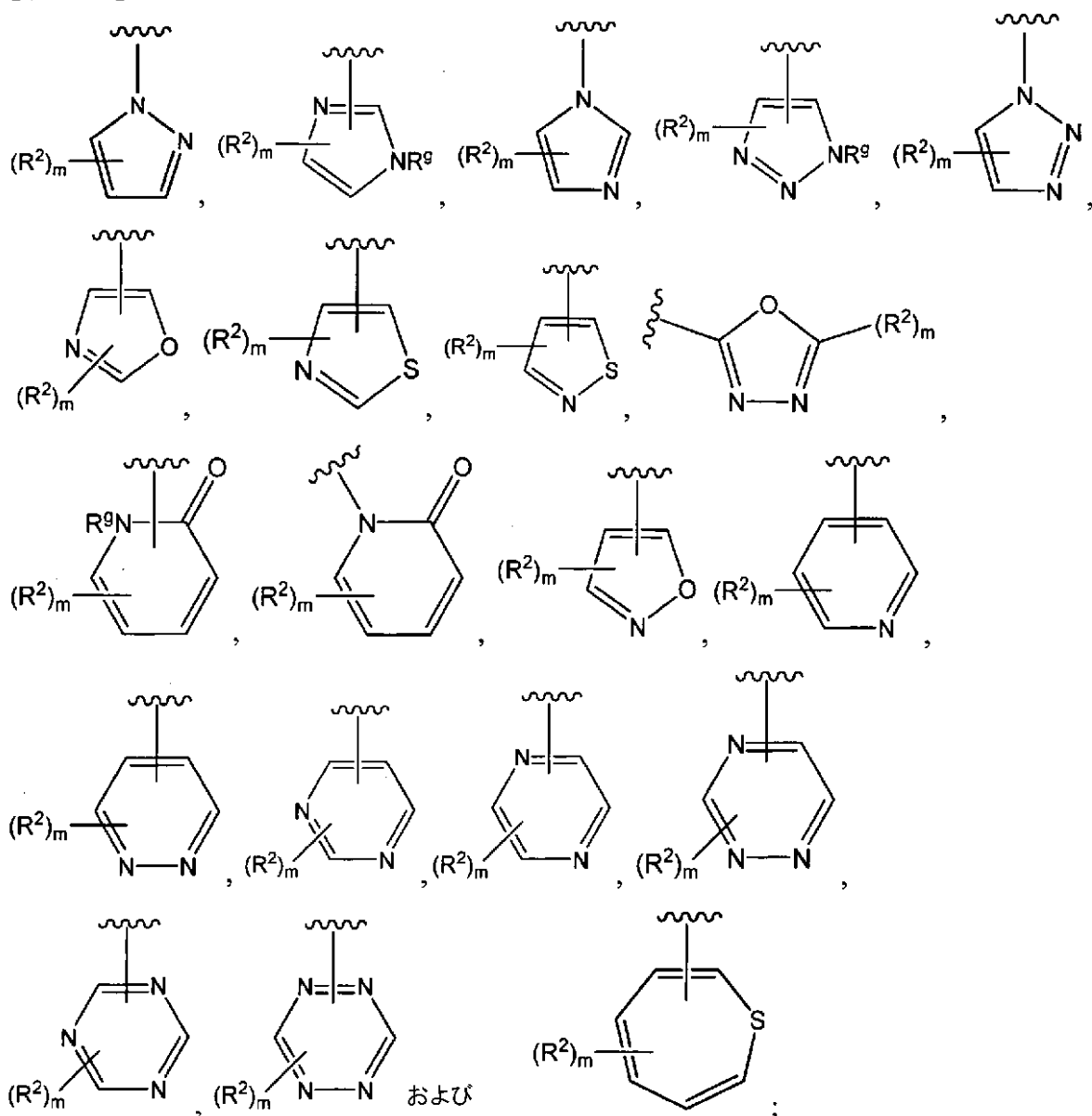
【0193】

【化49】



【0194】

【化50】



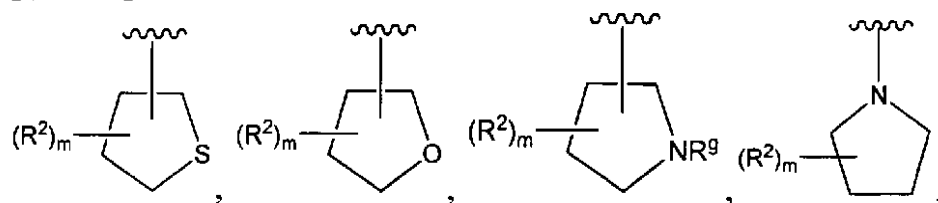
(式中、 R^2 および m は、上記および本明細書中に定義のとおりであり、 R^g は、水素、適切なアミノ保護基、または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基、 $C_{1 \sim 6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6 \sim 12}$ アリール基、または $C_{6 \sim 12}$ ヘテロアリール基である) が含まれるが、これらに限定されない。

【0195】

他の実施形態では、環 B は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和または部分不飽和の $C_{5 \sim 8}$ 単環系である。かかる飽和または部分不飽和の単環系には、

【0196】

【化51】



【0197】

【 0 1 9 8 】

一定の実施形態では、環 B は、任意選択的に N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_{6 \sim 10}$ 二環系である。

【0199】

一定の実施形態では、環Bは、任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_6 \sim 10$ 二環式炭素環系である。

【0200】

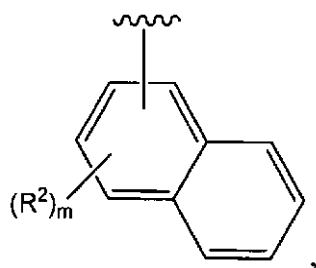
一定の実施形態では、環Bは、任意選択的に置換された芳香族 $C_6 \sim 10$ 二環式炭素環系である。この芳香族 $C_6 \sim 10$ 二環系型は、完全な芳香族（すなわち、両方の環が芳香族である）または部分的な芳香族（すなわち、一方の環が芳香族であり、他方の環が芳香族ではない）のいずれかであり得る。

【0201】

例えば、一定の実施形態では、環Bは、任意選択的に置換された完全な芳香族 $C_6 \sim 10$ 二環式炭素環系である。かかる二環式炭素環系には、

【0202】

【化53】



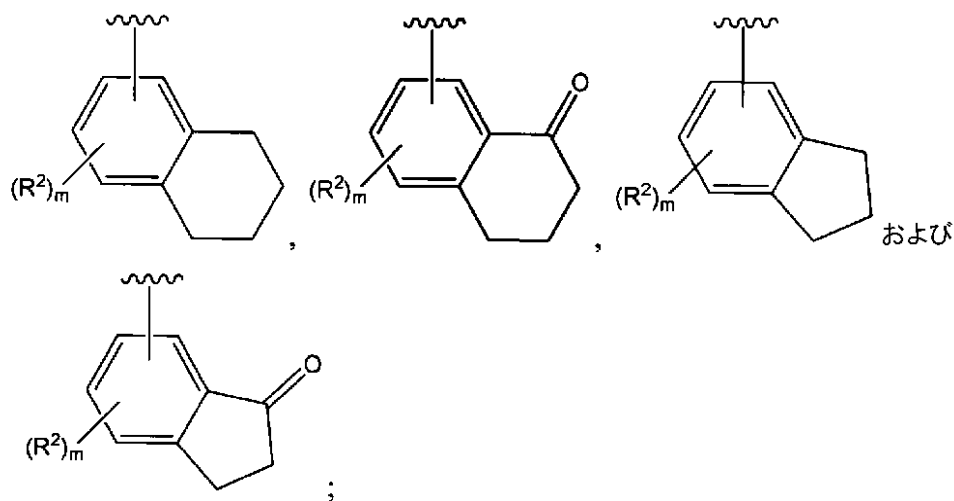
（式中、 R^2 および m は、上記および本明細書中に定義のとおりである）が含まれるが、これらに限定されない。

【0203】

他の実施形態では、環Aは、任意選択的に置換された部分的な芳香族 $C_6 \sim 10$ 二環式炭素環系である。かかる二環式炭素環系には、

【0204】

【化54】



（式中、 R^2 および m は、上記および本明細書中に定義のとおりである）が含まれるが、これらに限定されない。

【0205】

さらに他の実施形態では、環Bは、任意選択的に置換された飽和または部分不飽和の $C_6 \sim 10$ 二環式炭素環系である。

【0206】

一定の実施形態では、環Bは、N、S、およびOからなる群から独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された芳香族 $C_6 \sim 10$ 二環系である。この芳香族 $C_6 \sim 10$ 二環系型は、完全な芳香族（すなわち、両方の環が芳香族である

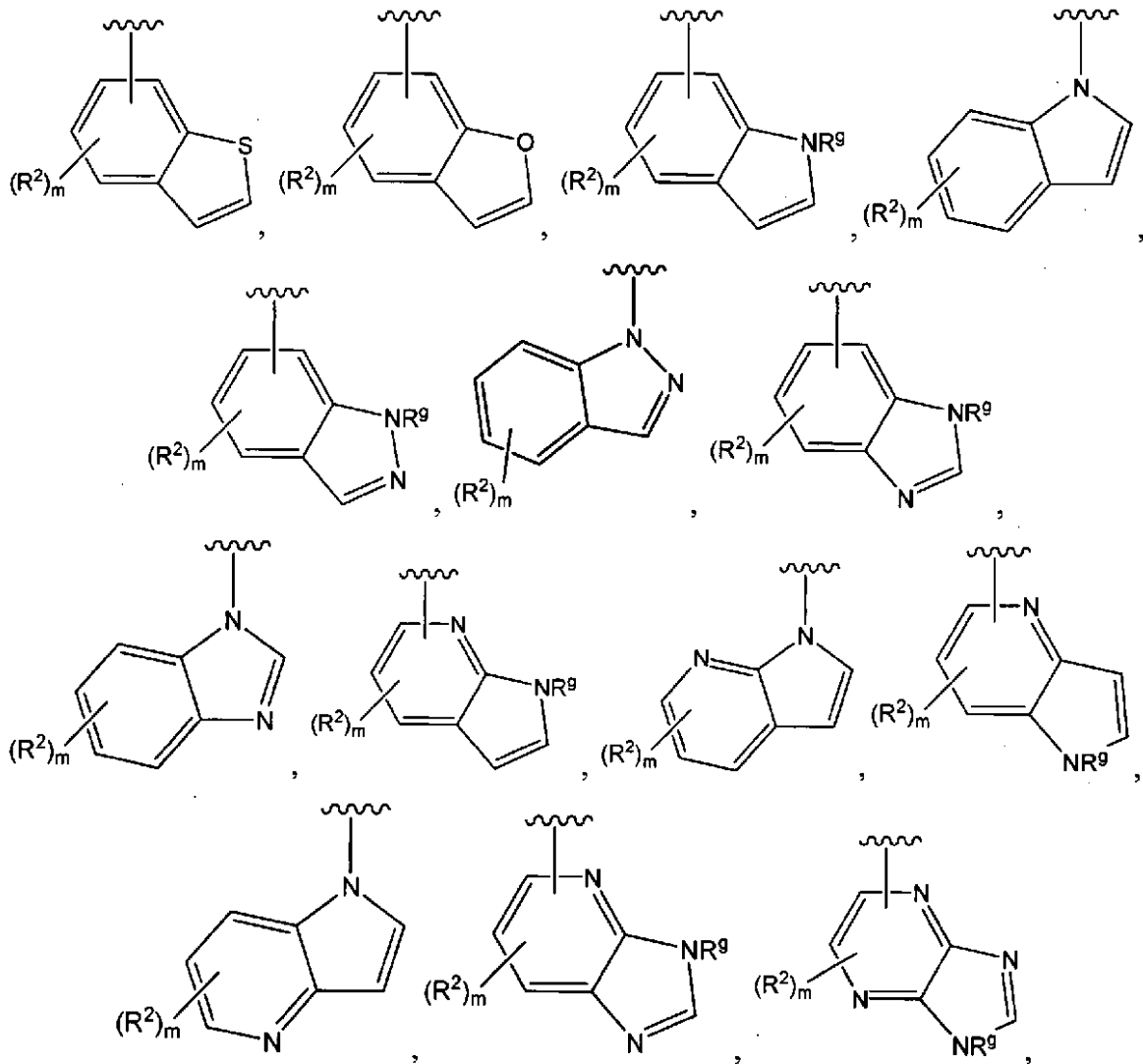
）または部分的な芳香族（すなわち、一方の環が芳香族であり、他方の環が芳香族ではない）のいずれかであり得る。

【0207】

例えば、一定の実施形態では、環Bは、N、S、およびOからなる群から独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された完全な芳香族C₆~₁₀二環系である。かかる芳香族二環系には、

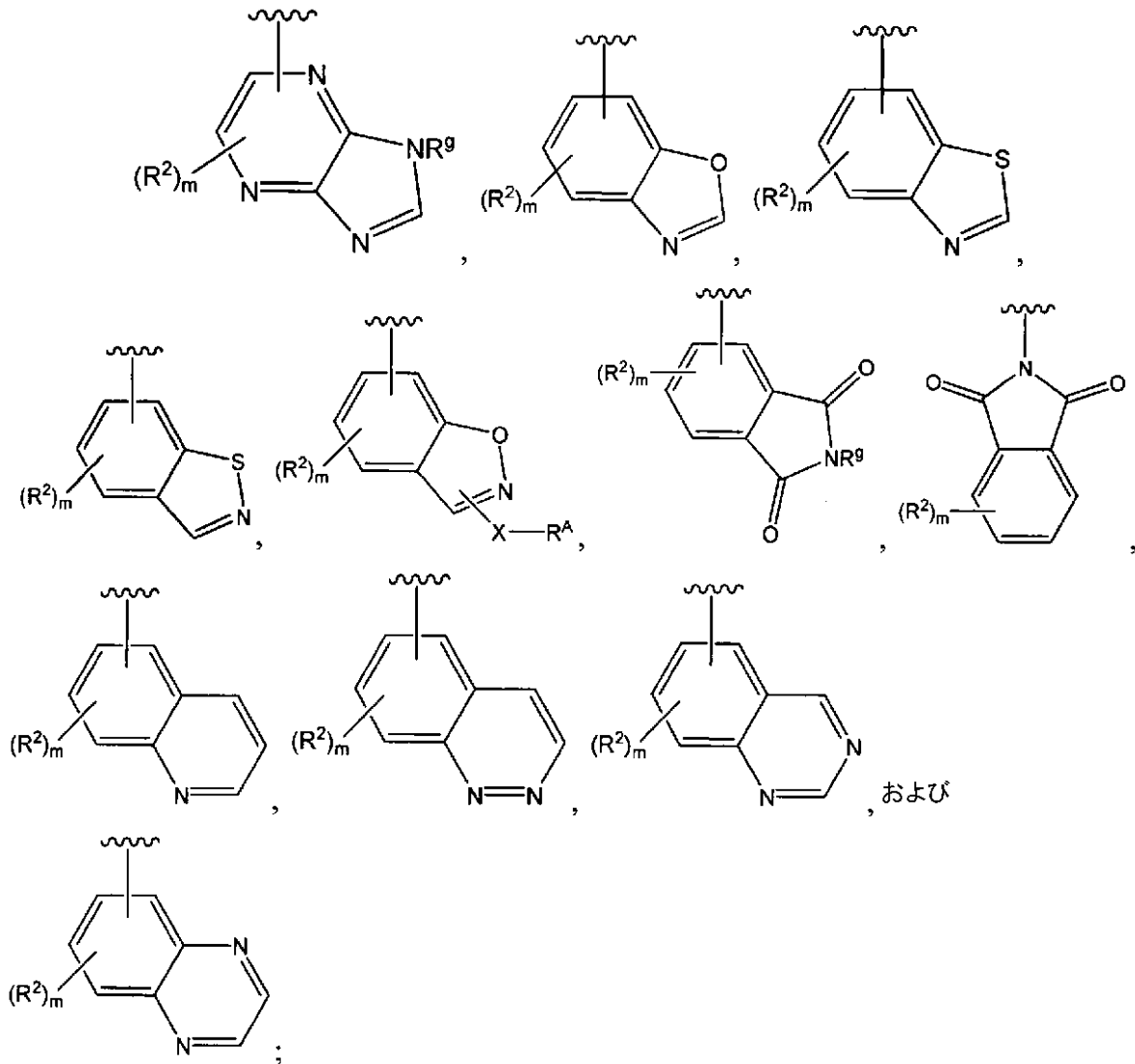
【0208】

【化55】



【0209】

【化 5 6】



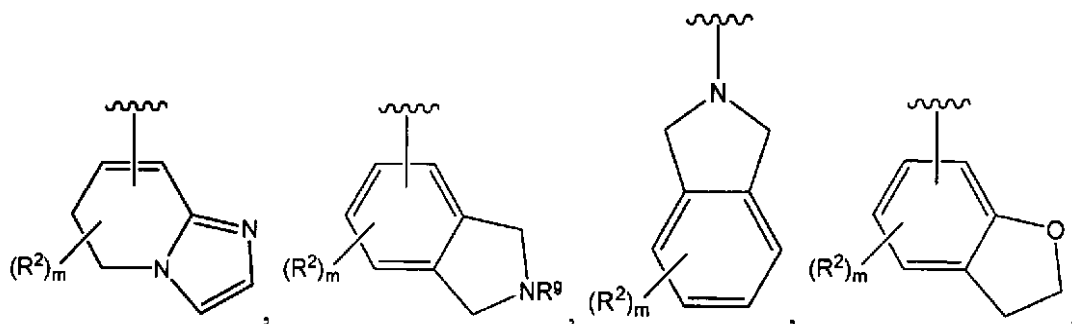
(式中、 R^2 、 R^9 、および m は、上記および本明細書中に定義のとおりである) が含まれるが、これらに限定されない。

【0210】

他の実施形態では、環 B は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された部分的な芳香族 $C_{6 \sim 10}$ 二環系である。かかる二環系には、

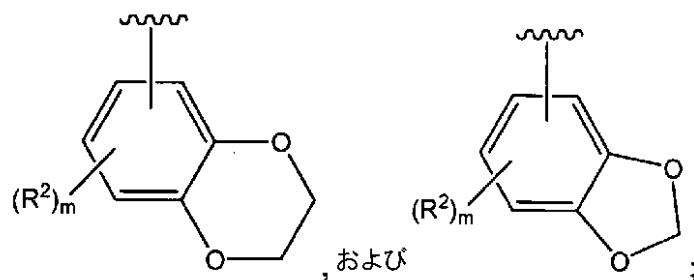
【0211】

【化 5 7】



【0212】

【化 5 8】



(式中、 R^2 、 R^3 、および m は、上記および本明細書中に定義のとおりである) が含まれるが、これらに限定されない。

【0 2 1 3】

さらに他の実施形態では、環 B は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和または部分不飽和の $C_{6 \sim 10}$ 二環系である。

【0 2 1 4】

(c) 三環式環 B 群

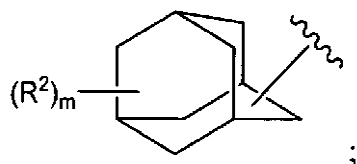
一定の実施形態では、環 B は、任意選択的に N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_{10 \sim 16}$ 三環系である。

【0 2 1 5】

一定の実施形態では、環 B は、任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_{10 \sim 16}$ 三環式炭素環系である。かかる三環式炭素環系には、

【0 2 1 6】

【化 5 9】



(式中、 R^2 および m は、上記および本明細書中に定義のとおりである) が含まれるが、これらに限定されない。

【0 2 1 7】

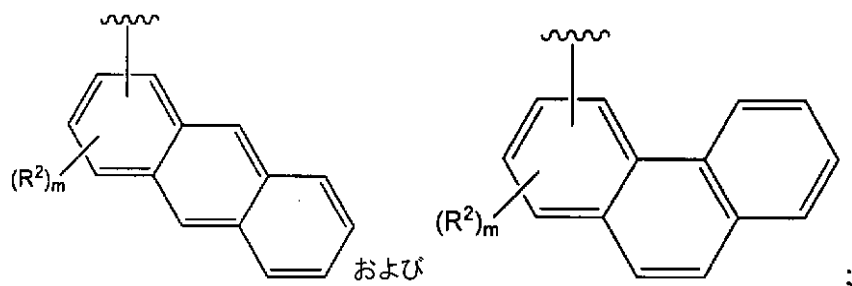
一定の実施形態では、環 B は、任意選択的に置換された芳香族 $C_{10 \sim 16}$ 三環式炭素環系である。この芳香族 $C_{6 \sim 14}$ 三環系は、完全な芳香族 (すなわち、3 つ全ての環が芳香族である) または部分的な芳香族 (すなわち、少なくとも 1 つの環が芳香族であり、少なくとも 1 つの環が芳香族ではない) のいずれかであり得る。

【0 2 1 8】

例えば、一定の実施形態では、環 B は、任意選択的に置換された完全な芳香族 $C_{10 \sim 16}$ 三環式炭素環系である。かかる三環式炭素環系には、

【0 2 1 9】

【化 6 0】



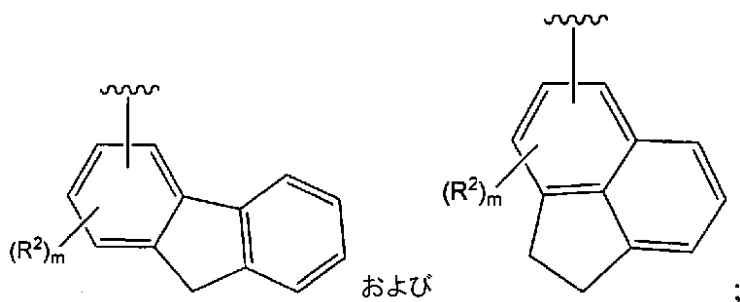
(式中、 R^2 および m は、上記および本明細書中に定義のとおりである) が含まれるが、これらに限定されない。

【0220】

他の実施形態では、環 B は、任意選択的に置換された部分的な芳香族 $C_{10} \sim C_{16}$ 三環式炭素環系である。かかる三環式炭素環系には、

【0221】

【化61】



(式中、 R^2 および m は、上記および本明細書中に定義のとおりである) が含まれるが、これらに限定されない。

【0222】

一定の実施形態では、環 B は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_{10} \sim C_{16}$ 三環系である。

【0223】

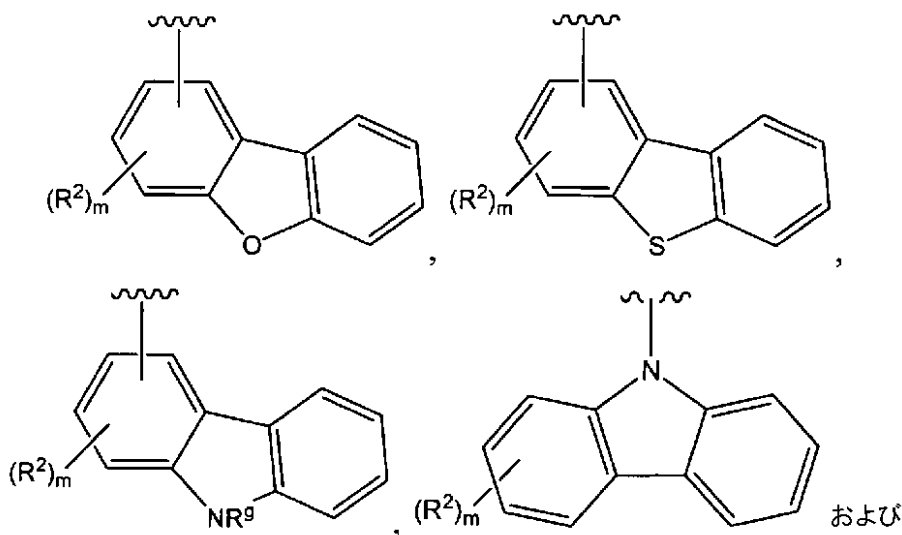
例えば、一定の実施形態では、環 B は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された芳香族 $C_{10} \sim C_{16}$ 三環系である。この芳香族 $C_{6} \sim C_{14}$ 三環系は、完全な芳香族（すなわち、3 つ全ての環が芳香族である）または部分的な芳香族（すなわち、少なくとも 1 つの環が芳香族であり、少なくとも 1 つの環が芳香族ではない）のいずれかであり得る。

【0224】

例えば、一定の実施形態では、環 B は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された完全な芳香族 $C_{10} \sim C_{16}$ 三環系である。かかる三環系には、

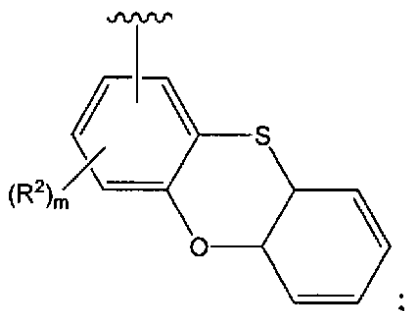
【0225】

【化62】



【0226】

【化 6 3】



(式中、 R^2 、 R^g 、および m は、上記および本明細書中に定義のとおりである) が含まれるが、これらに限定されない。

【0227】

他の実施形態では、環 B は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された部分的な芳香族 $C_{10} \sim C_{16}$ 三環系である。

【0228】

さらに他の実施形態では、環 B は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和または部分不飽和の $C_{10} \sim C_{16}$ 三環系である。

【0229】

(vii) R^1

上記にも一般的に定義されるように、 R^1 の各例は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-B(OH_2)$ 、または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 8}$ 脂肪族基 (式中、 R および R' の各例は本明細書中に記載のとおりである) であるか、2 つの R^1 基が共に 5 ～ 6 員環の複素環を形成する。

【0230】

一定の実施形態では、 R^1 の各例は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、または $-N(R')_2$ である。

【0231】

一定の実施形態では、 R^1 の各例は、独立して、ハロゲンまたは $-OR$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 はハロゲンである。他の実施形態では、 R^1 は $-F$ または $-Cl$ である。さらに他の実施形態では、 R^1 は $-F$ である。

【0232】

一定の実施形態では、少なくとも 1 つの R^1 はホウ素原子に対してオルト位である。他の実施形態では、少なくとも 1 つの R^1 はホウ素原子に対してメタ位である。さらに他の実施形態では、少なくとも 1 つの R^1 はホウ素原子に対してパラ位である。

【0233】

さらに他の実施形態では、 n は 1 であり、 R^1 はホウ素原子に対してオルト位である。他の実施形態では、 n は 1 であり、 R^1 はホウ素原子に対してメタ位である。さらに他の実施形態では、 n は 1 であり、 R^1 はホウ素原子に対してパラ位である。

【0234】

(viii) R^2

上記にも一般的に定義されるように、 R^2 の各例は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 8}$ 脂肪族基 (式中、 R および R' の各例は本明細書中に記載のとおりである) である。

【0235】

一定の実施形態では、 R^2 の各例は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、または任意選択的に置換された $C_{1\sim 6}$ 脂肪族基である。

【0236】

一定の実施形態では、 R^2 の各例は、独立して、ハロゲンまたは $-OR$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 はハロゲンである。他の実施形態では、 R^2 は $-F$ または $-Cl$ である。さらに他の実施形態では、 R^2 は $-F$ である。

【0237】

一定の実施形態では、少なくとも1つの R^2 は、リンカー基 X に対してオルト位である。他の実施形態では、少なくとも1つの R^2 は、リンカー基 X に対してメタ位である。さらに他の実施形態では、少なくとも1つの R^2 は、リンカー基 X に対してパラ位である。

【0238】

さらに他の実施形態では、 m は1であり、 R^2 は、リンカー基 X に対してオルト位である。他の実施形態では、 m は1であり、 R^2 は、リンカー基 X に対してメタ位である。さらに他の実施形態では、 m は1であり、 R^2 は、リンカー基 X に対してパラ位である。

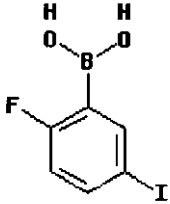
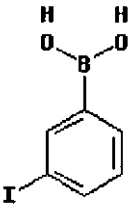
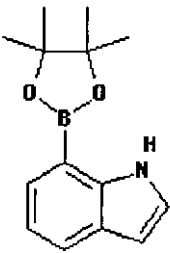
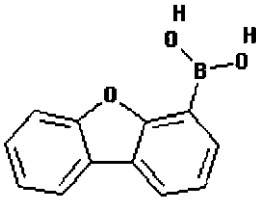
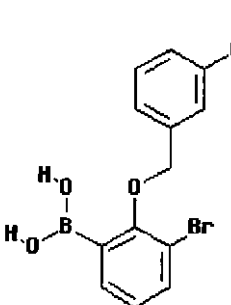
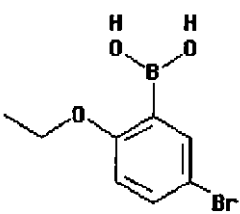
【0239】

(ix) 化合物例

本発明の化合物の例を、以下に示す実施例ならびに表1および2に示す。本発明の化合物を、実施例172に詳述した方法を使用して、ヒトまたはラットのFAAHのインヒビターとしてアッセイした。例示した化合物の活性を、以下の表1および2に示し、ここで、「A」と指定した活性は、 $0.01\mu M$ 以下の K_i を有する化合物をいい、「B」は $0.01\mu M$ と $0.1\mu M$ との間の K_i を有する化合物をいい、「C」は $0.01\mu M$ と $1\mu M$ との間の K_i を有する化合物をいい、「D」は $1\mu M$ を超える K_i を有する化合物をいう。

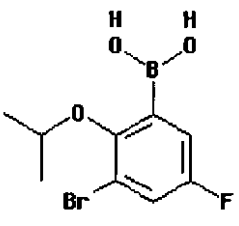
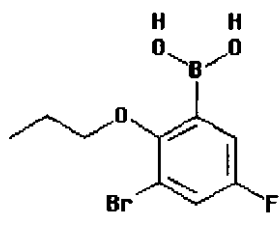
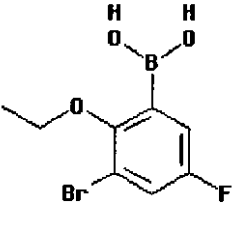
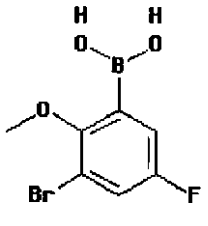
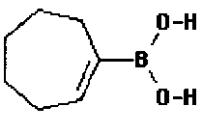
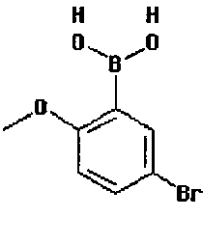
【0240】

【表 1】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	C		B
I-1		I-2	
	D		C
I-3		I-4	
	D		D
I-5		I-6	

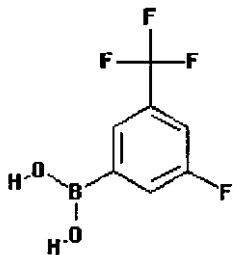
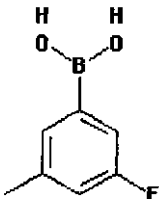
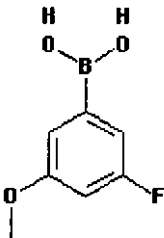
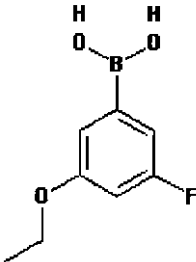
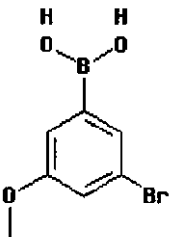
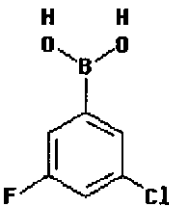
【 0 2 4 1 】

【表 2】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	D		D
I-7		I-8	
	C		B
I-9		I-10	
	D		D
I-11		I-12	

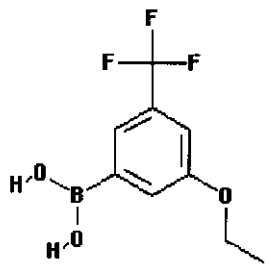
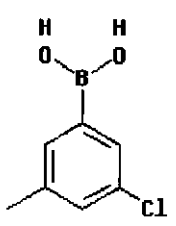
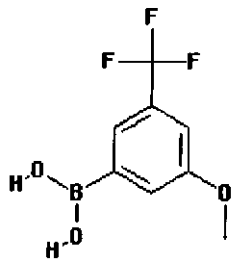
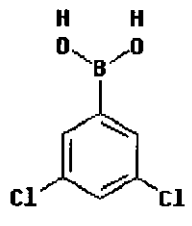
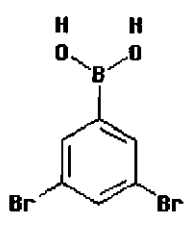
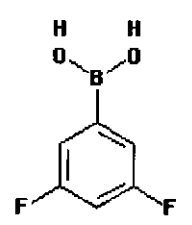
【 0 2 4 2 】

【表 3】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	B		C
I-13		I-14	
	C		C
I-15		I-16	
	D		B
I-17		I-18	

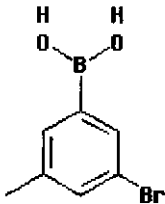
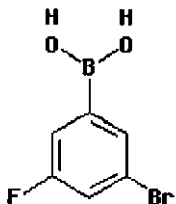
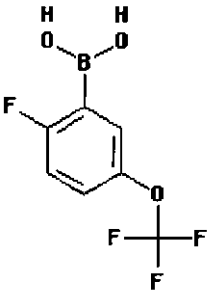
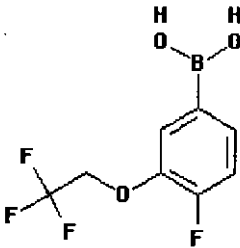
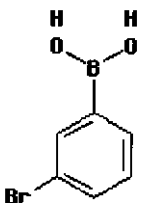
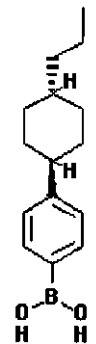
【 0 2 4 3 】

【表 4】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	D		C
I-19		I-20	
	D		C
I-21		I-22	
	C		C
I-23		I-24	

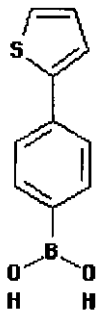
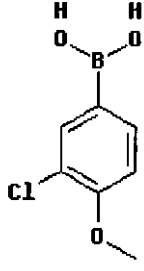
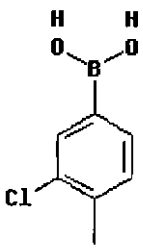
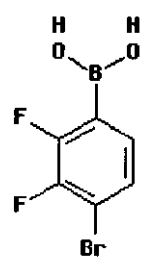
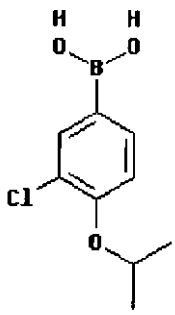
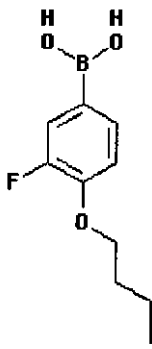
【 0 2 4 4 】

【表 5】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	C		B
I-25		I-26	
	B		C
I-27		I-28	
	B		A
I-29		I-30	

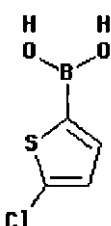
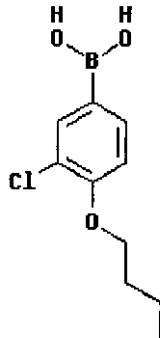
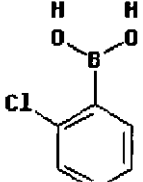
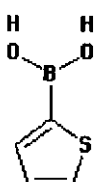
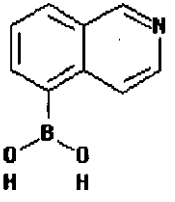
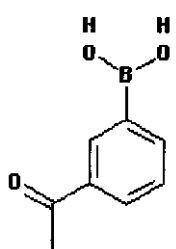
【 0 2 4 5 】

【表 6】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	B		C
I-31		I-32	
	C		B
I-33		I-34	
	B		A
I-35		I-36	

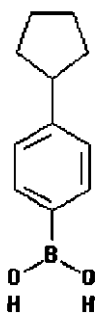
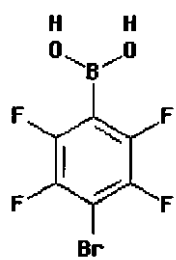
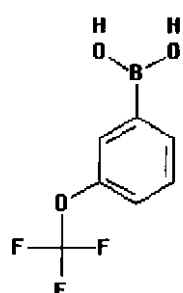
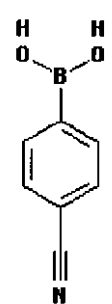
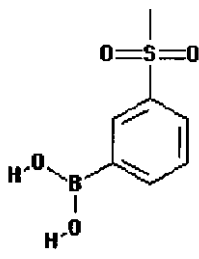
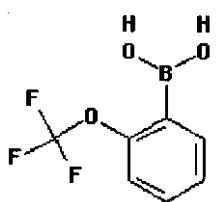
【 0 2 4 6 】

【表 7】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	C		A
I-37		I-38	
	C		D
I-39		I-40	
	D		C
I-41		I-42	

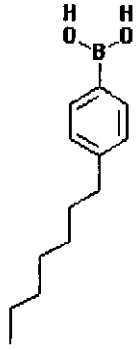
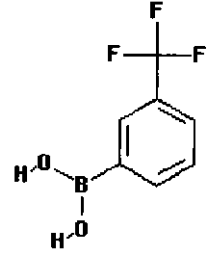
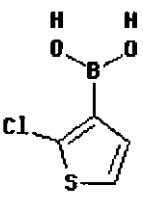
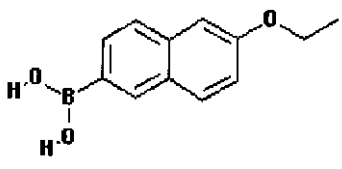
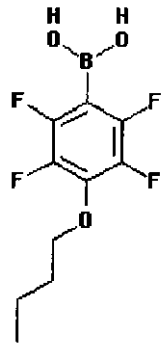
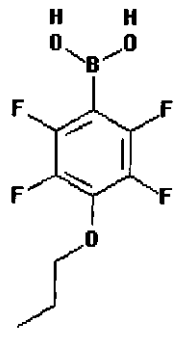
【 0 2 4 7 】

【表 8】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	A		D
I-43		I-44	
	C		C
I-45		I-46	
	D		C
I-47		I-48	

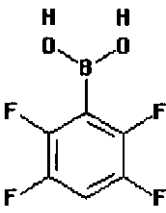
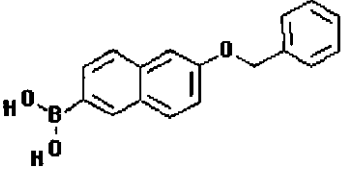
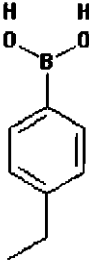
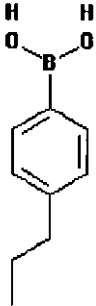
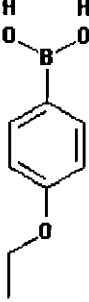
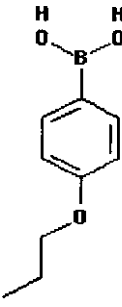
【 0 2 4 8 】

【表 9】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	A		B
I-49		I-50	
	C		A
I-51		I-52	
	D		D
I-53		I-54	

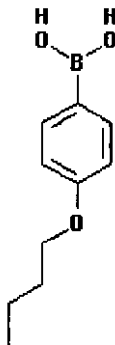
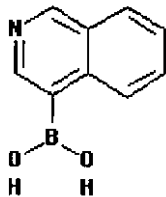
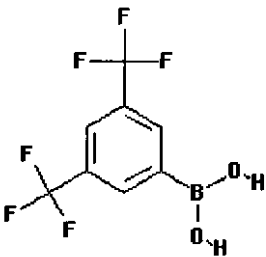
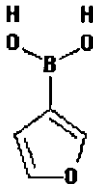
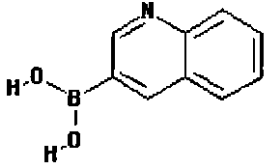
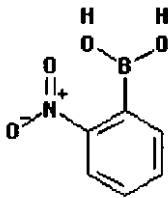
【 0 2 4 9 】

【表 10】

表 1			
化合物	活性	化合物	活性
	D		A
I-55		I-56	
	C		B
I-57		I-58	
	C		B
I-59		I-60	

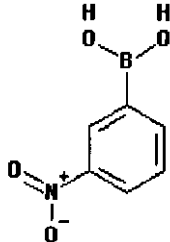
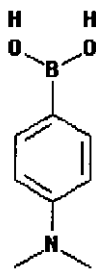
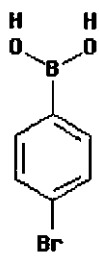
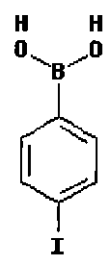
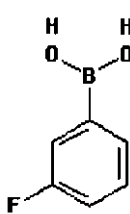
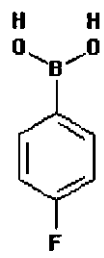
【0250】

【表 1 1】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	B		D
I-61		I-62	
	D		D
I-63		I-64	
	D		D
I-65		I-66	

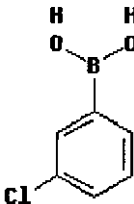
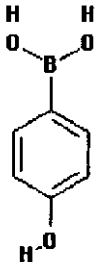
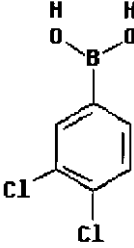
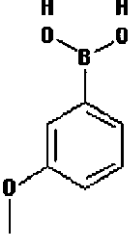
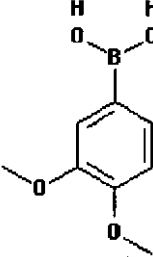
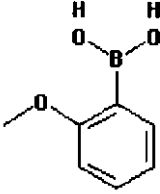
【 0 2 5 1 】

【表 1 2】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	C		D
I-67		I-68	
	C		B
I-69		I-70	
	D		D
I-71		I-72	

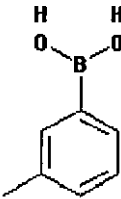
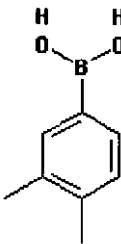
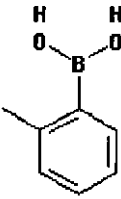
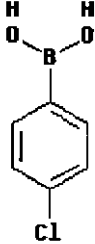
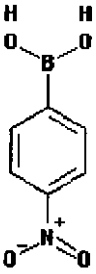
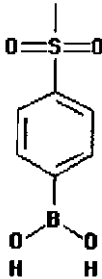
【 0 2 5 2 】

【表 1 3】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	C		D
I-73		I-74	
	B		D
I-75		I-76	
	D		D
I-77		I-78	

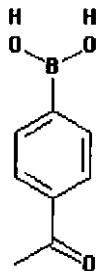
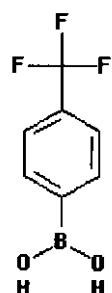
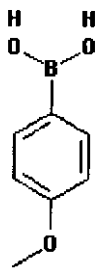
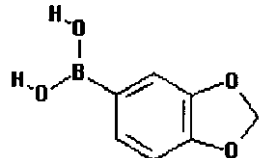
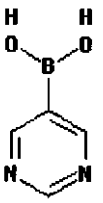
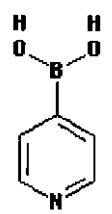
【 0 2 5 3 】

【表 1 4】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	D		C
I-79		I-80	
	D		C
I-81		I-82	
	C		C
I-83		I-84	

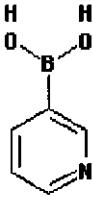
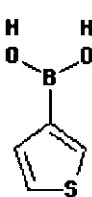
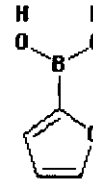
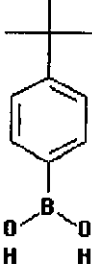
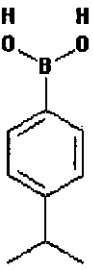
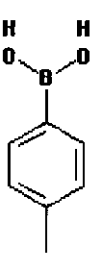
【 0 2 5 4 】

【表 1 5】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	C		B
I-85		I-86	
	D		D
I-87		I-88	
	D		D
I-89		I-90	

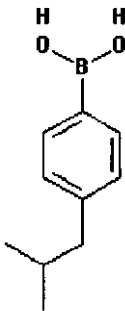
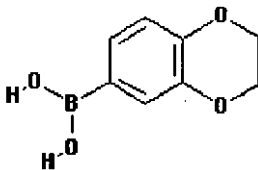
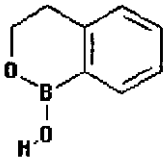
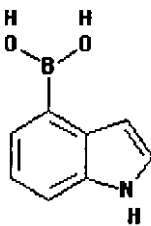
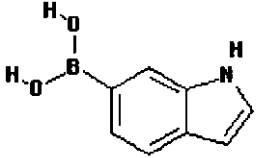
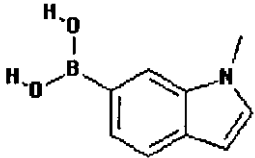
【 0 2 5 5 】

【表 16】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	D		D
I-91		I-92	
	D		B
I-93		I-94	
	B		D
I-95		I-96	

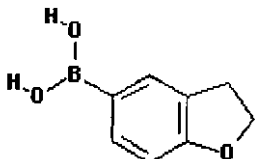
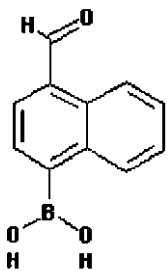
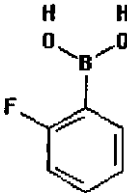
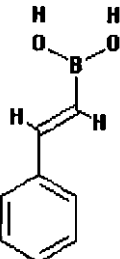
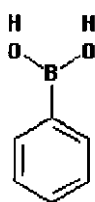
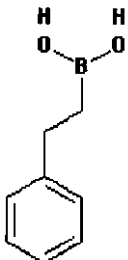
【0256】

【表 17】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	B		C
I-97		I-98	
	D		D
I-99		I-100	
	D		D
I-101		I-102	

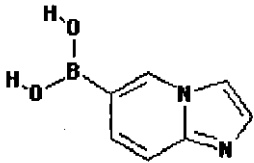
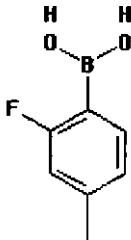
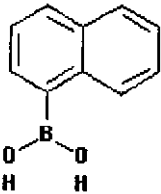
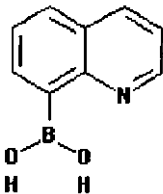
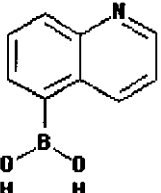
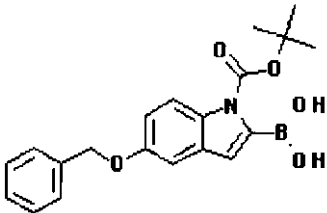
【0257】

【表 18】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	D		C
I-103		I-104	
	C		D
I-105		I-106	
	D		D
I-107		I-108	

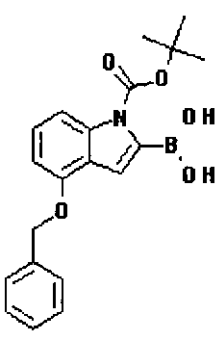
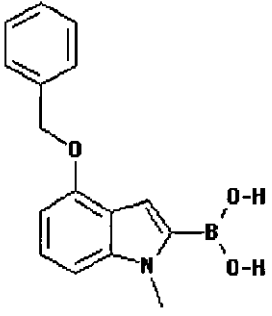
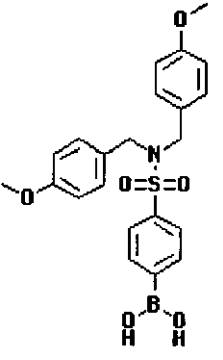
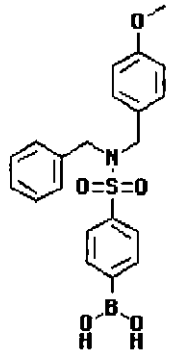
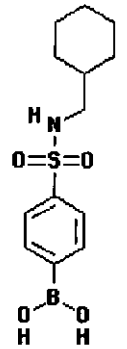
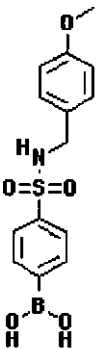
【0258】

【表 19】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	D		C
I-109		I-110	
	C		D
I-111		I-112	
	C		D
I-113		I-114	

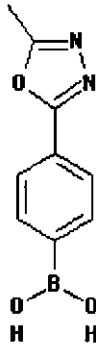
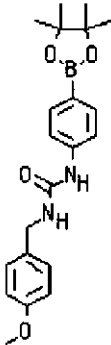
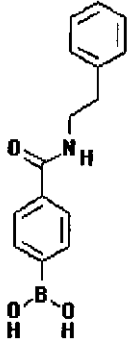
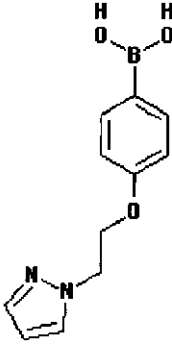
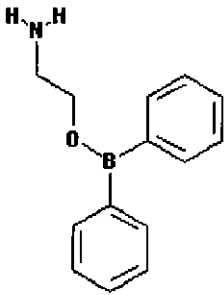
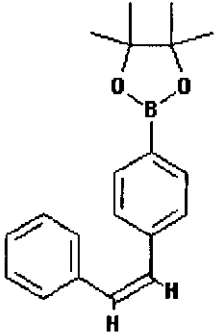
【0259】

【表 20】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	D		D
I-115		I-116	
	D		C
I-117		I-118	
	C		B
I-119		I-120	

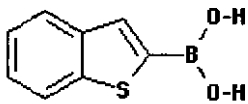
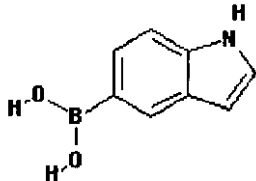
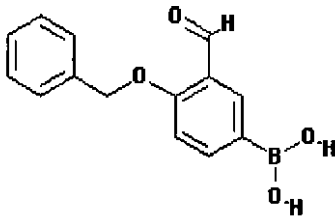
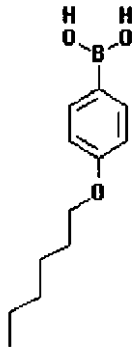
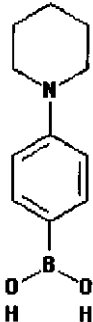
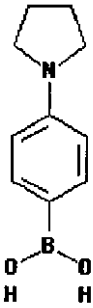
【0260】

【表 2 1】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	B		C
I-121		I-122	
	A		B
I-123		I-124	
	D		D
I-125		I-126	

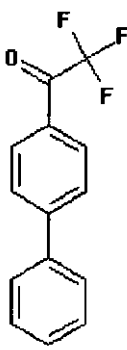
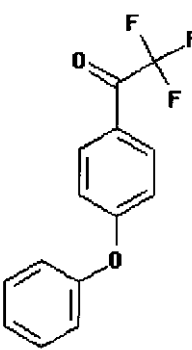
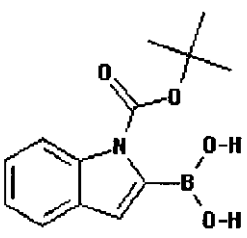
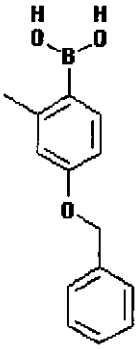
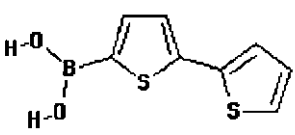
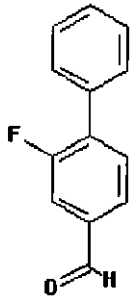
【0 2 6 1】

【表 2 2】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	C*		D
I-127		I-128	
	—		C*
I-129		I-130	
	D		—
I-131		I-130	

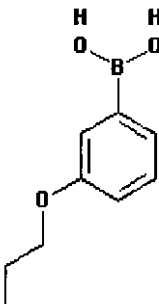
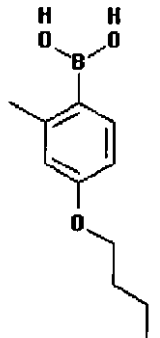
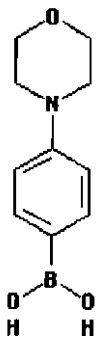
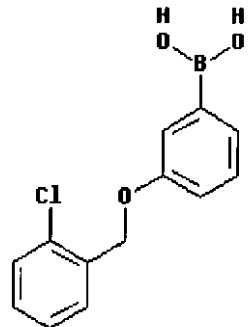
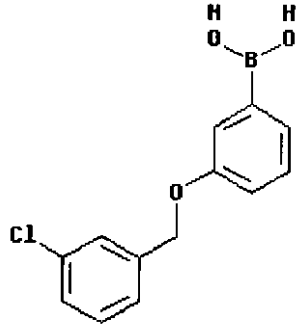
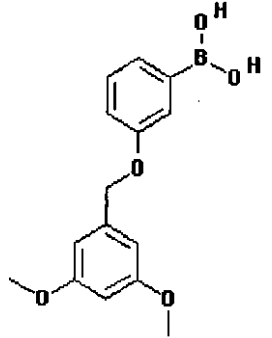
【 0 2 6 2 】

【表 2 3】

表 1			
化合物	活性	化合物	活性
	D		D
I-131		I-132	
	D		B
I-133		I-134	
	C		D
I-135		I-136	

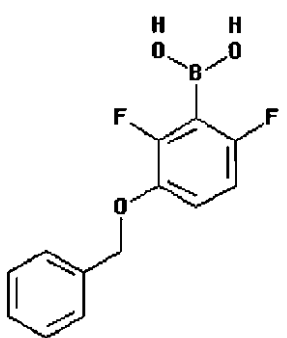
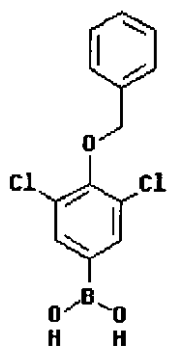
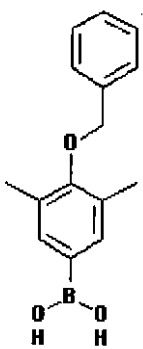
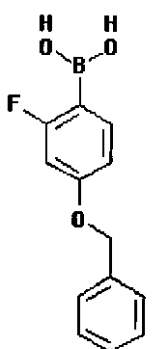
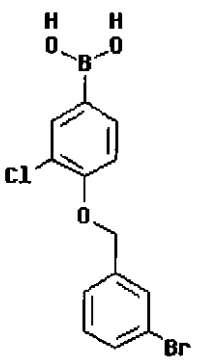
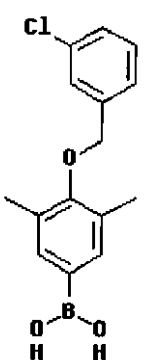
【 0 2 6 3 】

【表 2 4】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	—		C
I-137		I-138	
	C		B
I-139		I-140	
	B		—
I-141		I-142	

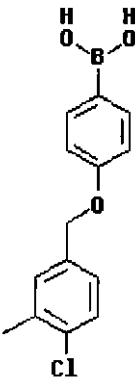
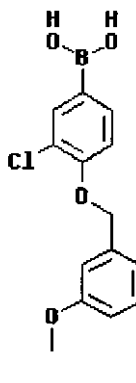
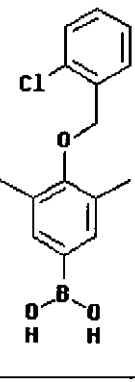
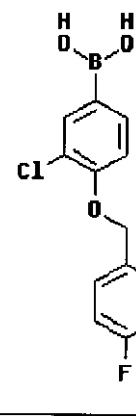
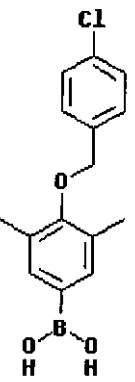
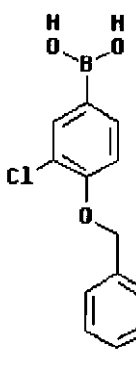
【 0 2 6 4 】

【表 2 5】

表 1			
化合物	活性	化合物	活性
	D		—
I-143		I-144	
	—		A
I-145		I-146	
	A		A
I-147		I-148	

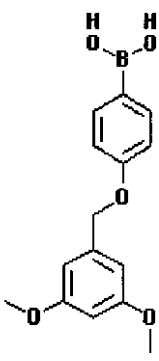
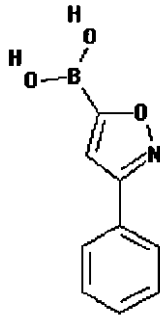
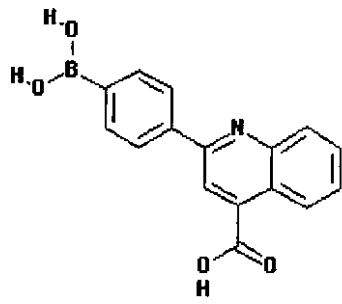
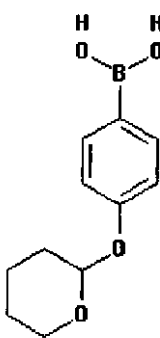
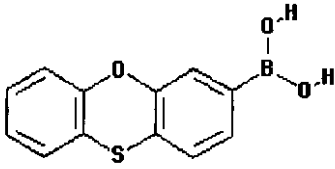
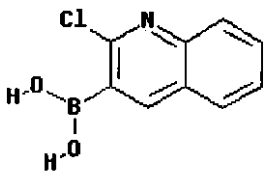
【 0 2 6 5 】

【表 2 6】

表 1			
化合物	活性	化合物	活性
	—		—
I-149		I-150	
	—		A
I-151		I-152	
	—		A
I-153		I-154	

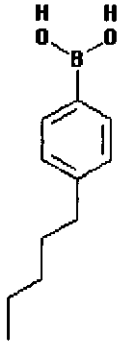
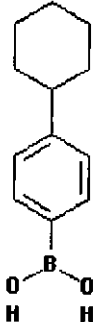
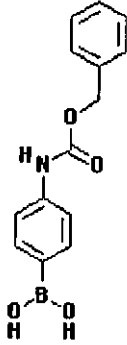
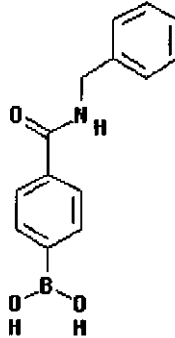
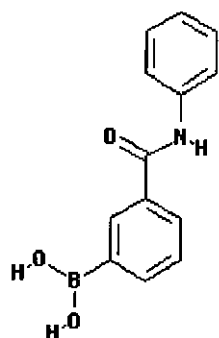
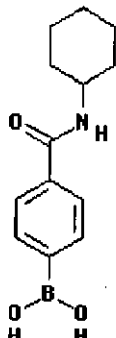
【 0 2 6 6 】

【表 2 7】

表 1			
化合物	活性	化合物	活性
	—		—
I-155		I-156	
	—		B
I-157		I-158	
	D		D
I-159		I-160	

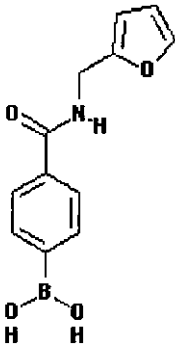
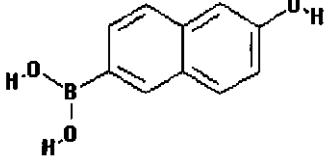
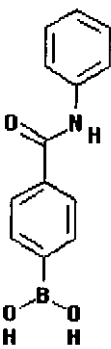
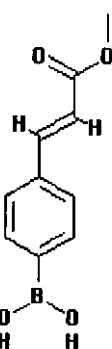
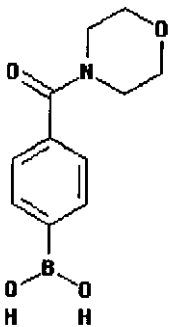
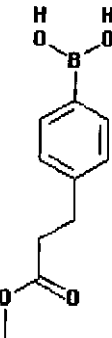
【 0 2 6 7 】

【表 28】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
I-161		I-162	
	B		A
I-163		I-164	
	D		—
I-165		I-166	

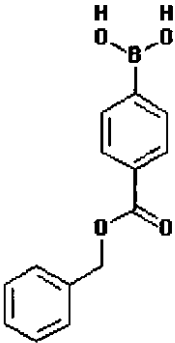
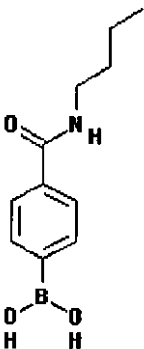
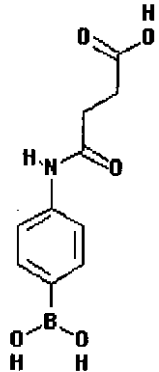
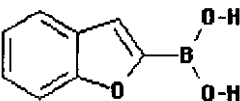
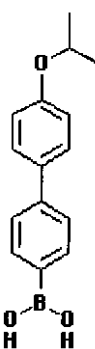
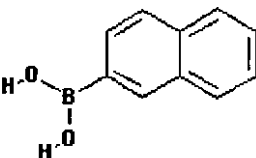
【0268】

【表 2 9】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	B		B
I-167		I-168	
	B		—
I-169		I-170	
	C		—
I-171		I-172	

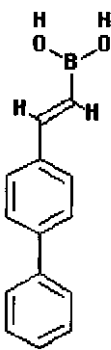
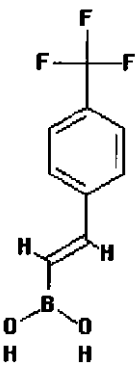
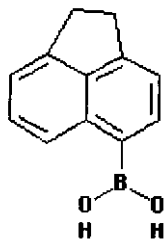
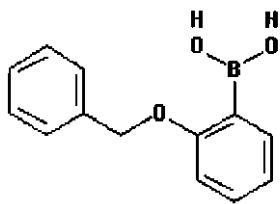
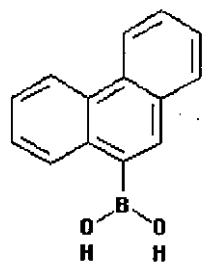
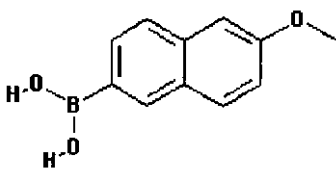
【 0 2 6 9 】

【表 3 0】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	A		—
I-173		I-174	
	—		D
I-175		I-176	
	—		B
I-177		I-178	

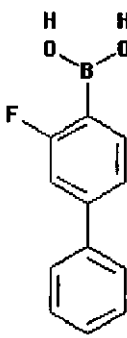
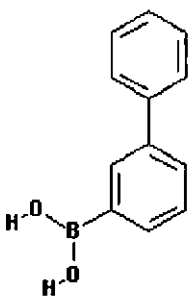
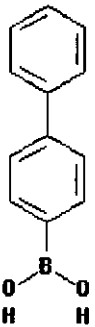
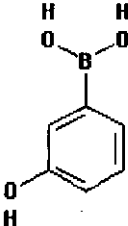
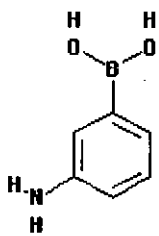
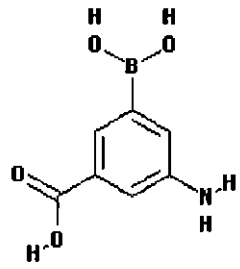
【 0 2 7 0 】

【表 3 1】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	—		—
I-179		I-180	
	C		D
I-181		I-182	
	D		B
I-183		I-184	

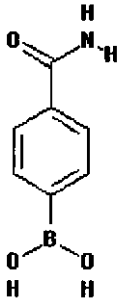
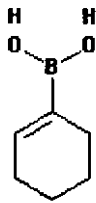
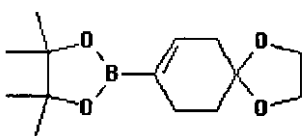
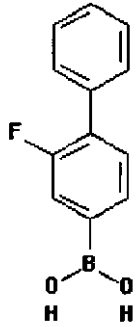
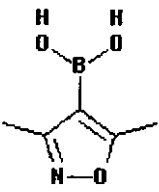
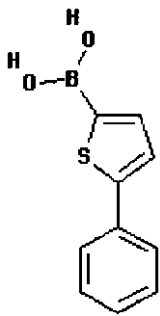
【0 2 7 1】

【表 3 2】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	A		C
I-185		I-186	
	B		—
I-187		I-188	
	—		—
I-189		I-190	

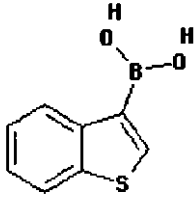
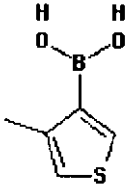
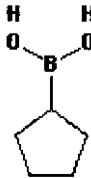
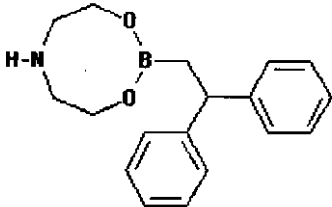
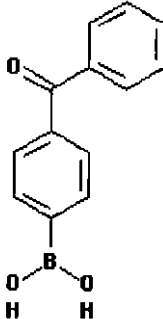
【 0 2 7 2 】

【表 3 3】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	—		—
I-191		I-192	
	—		A
I-193		I-194	
	—		B
I-195		I-196	

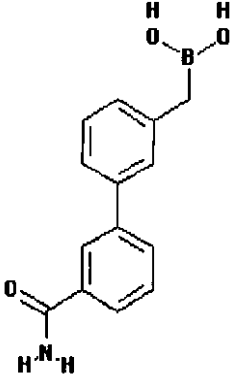
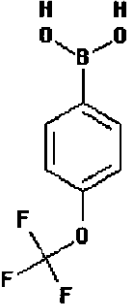
【 0 2 7 3 】

【表 3 4】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	B		B
I-197		I-198	
	—		—
I-199		I-200	
	—		A
I-201		I-202	

【 0 2 7 4 】

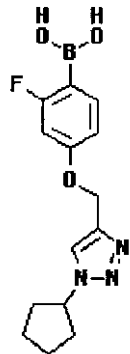
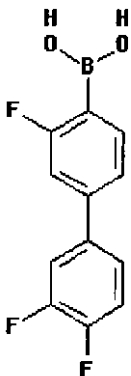
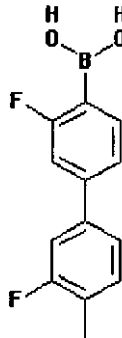
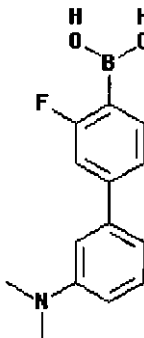
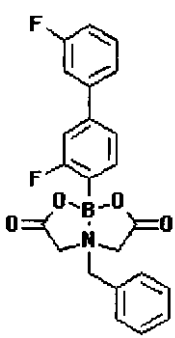
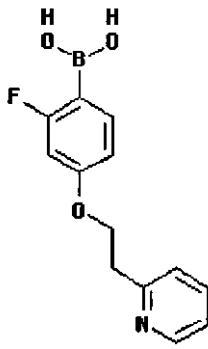
【表 3 5】

表1			
化合物	活性	化合物	活性
	—		B
I-203		I-204	

(*)ラットFAAH活性

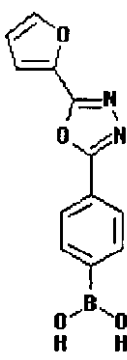
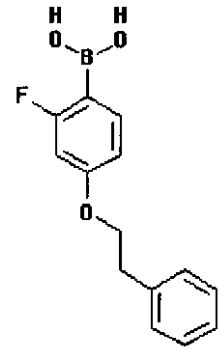
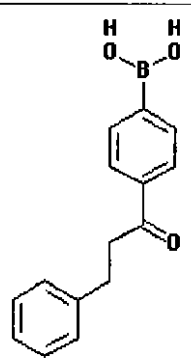
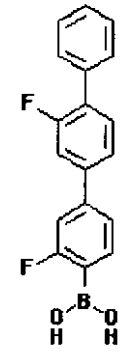
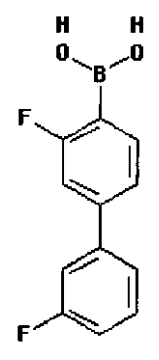
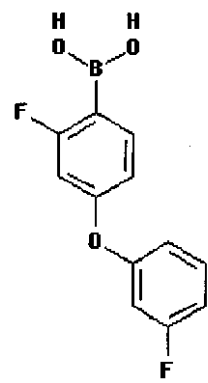
【 0 2 7 5 】

【表 3 6】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	B		A
II-1		II-2	
	A		A
II-3		II-4	
	A		A
II-5		II-6	

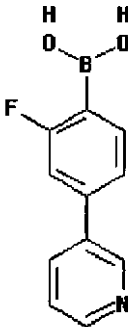
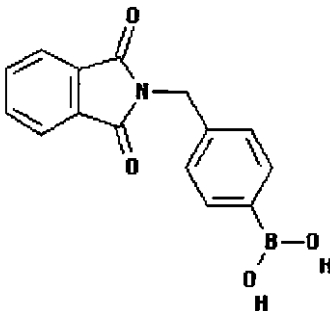
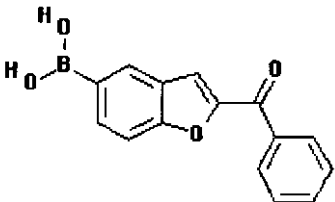
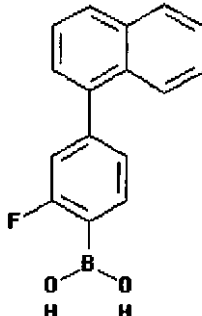
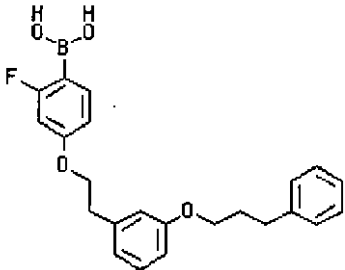
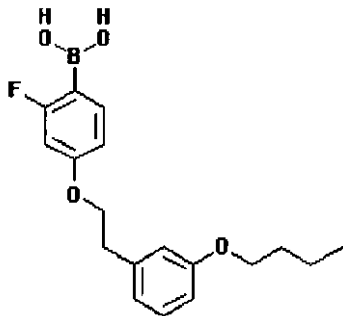
【0 2 7 6】

【表 3 7】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-7		II-8	
	A		A
II-9		II-10	
	A		A
II-11		II-12	

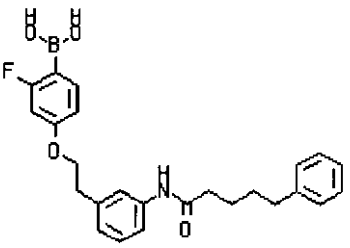
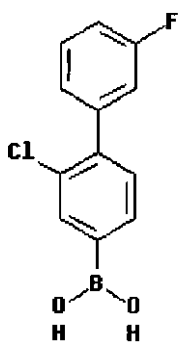
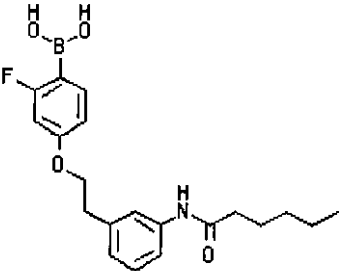
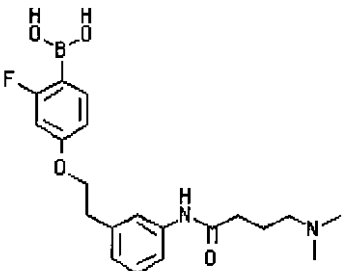
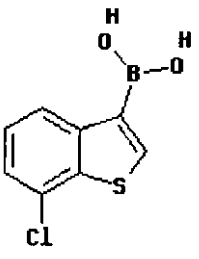
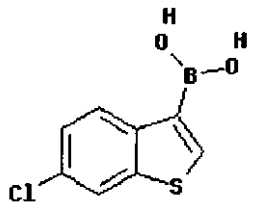
【0 2 7 7】

【表 3 8】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	B		B
II-13		II-14	
	B		B
II-15		II-16	
	A		A
II-17		II-18	

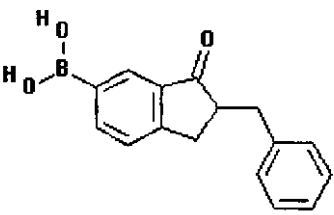
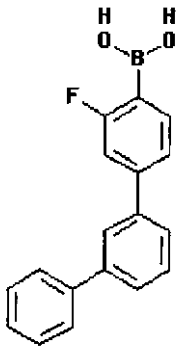
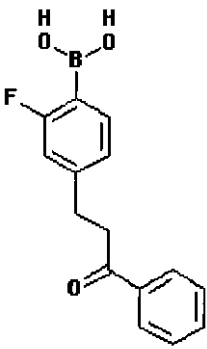
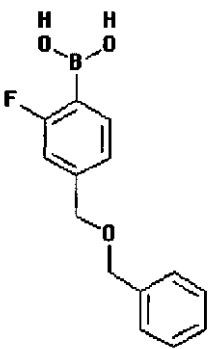
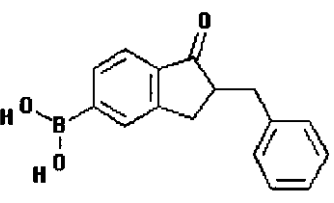
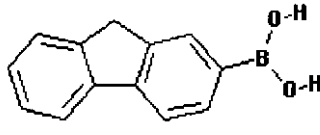
【 0 2 7 8 】

【表 3 9】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		B
II-19		II-20	
	A		C
II-21		II-22	
	B		B
II-23		II-24	

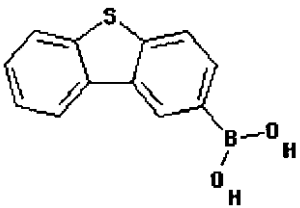
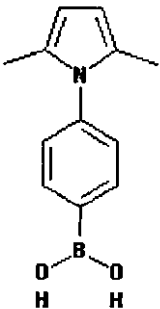
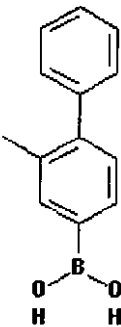
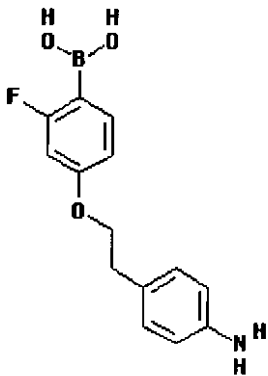
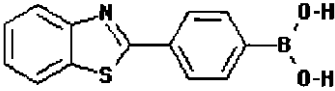
【0 2 7 9】

【表 40】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-25		II-26	
	A		A
II-27		II-28	
	A		B
II-29		II-30	

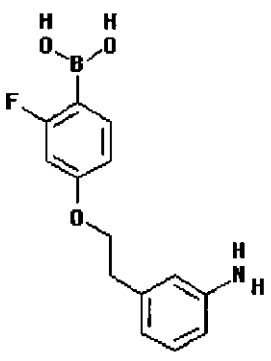
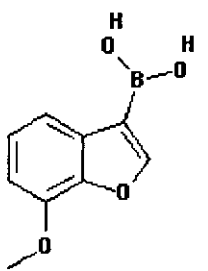
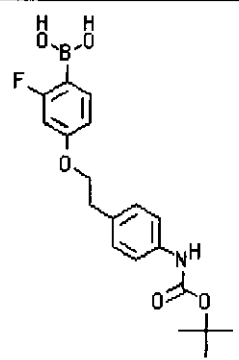
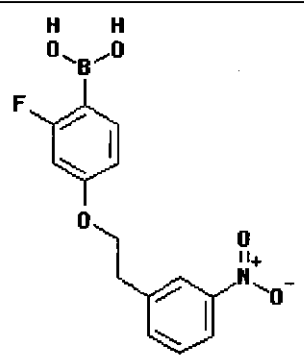
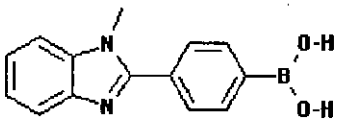
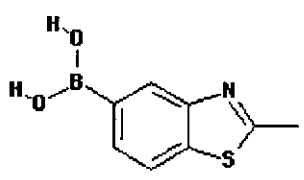
【0280】

【表 4 1】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	C		D
II-31		II-32	
	B		
II-33			
	A		D
II-35		II-36	

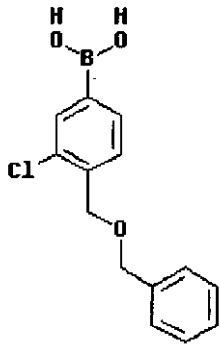
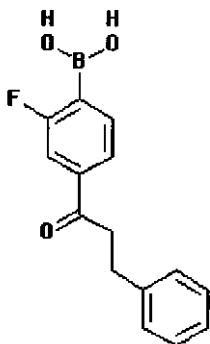
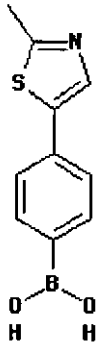
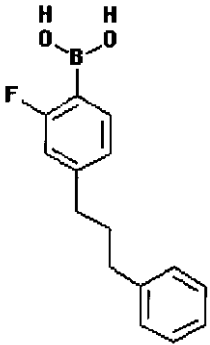
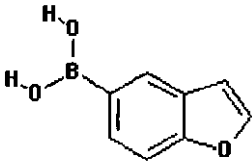
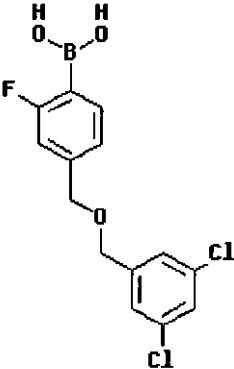
【 0 2 8 1 】

【表 4 2】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		D
II-37		II-38	
	B		D
II-39		II-40	
	D		C
II-41		II-42	

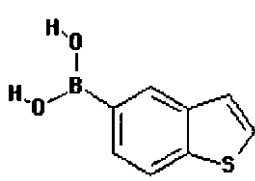
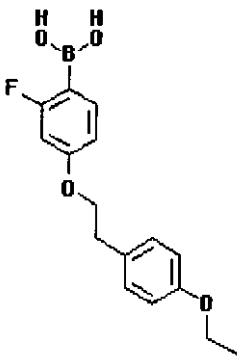
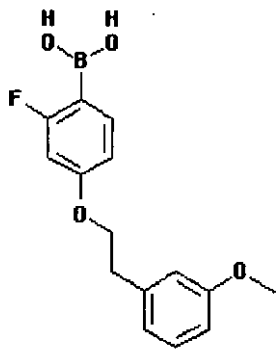
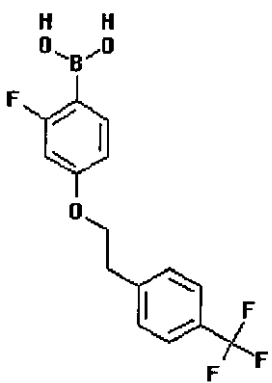
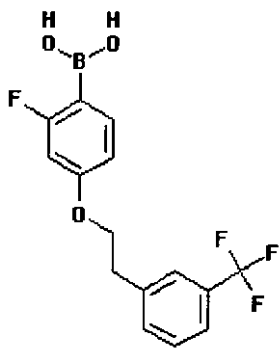
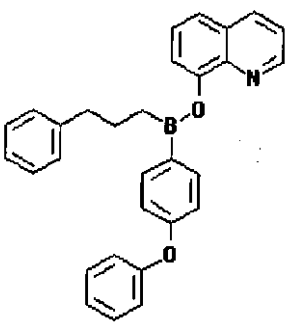
【 0 2 8 2 】

【表 4 3】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-43		II-44	
	D		A
II-45		II-46	
	C		A
II-47		II-48	

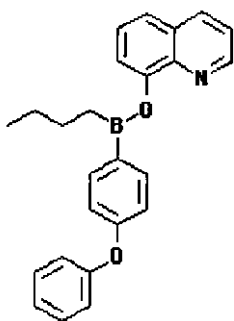
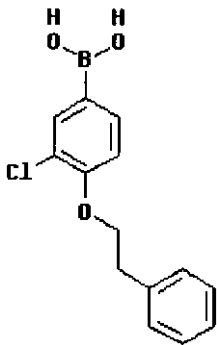
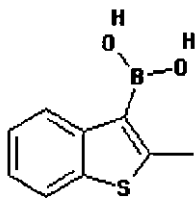
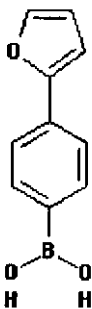
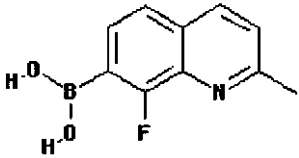
【0 2 8 3】

【表 4 4】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	C		A
II-49		II-50	
	A		A
II-51		II-52	
	A		A
II-53		II-54	

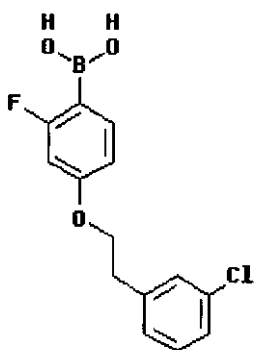
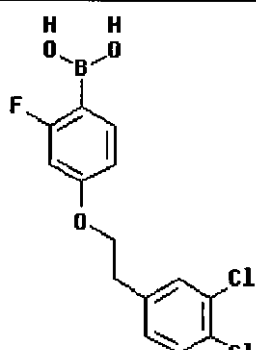
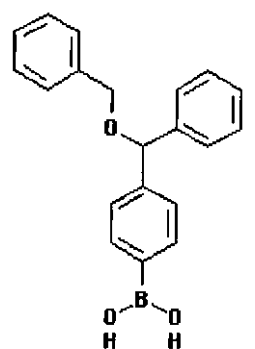
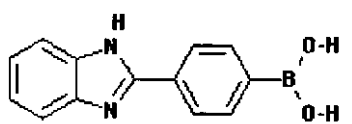
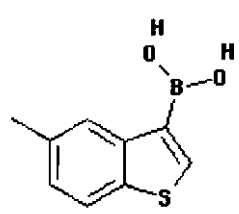
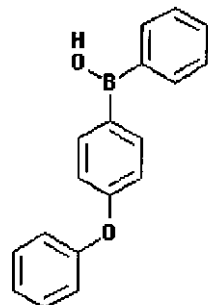
【 0 2 8 4 】

【表 4 5】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		
II-55			
	A		D
II-57		II-58	
	B		D
II-59		II-60	

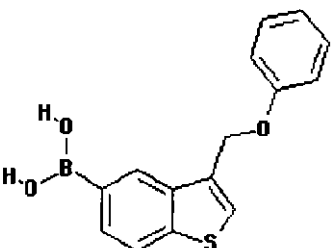
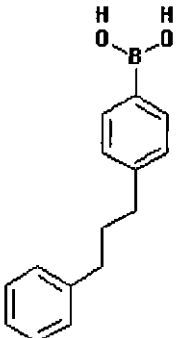
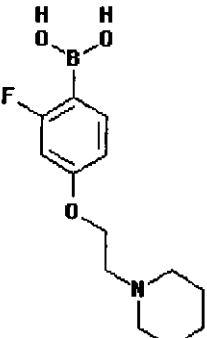
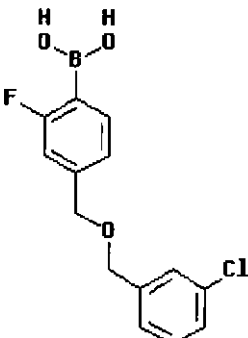
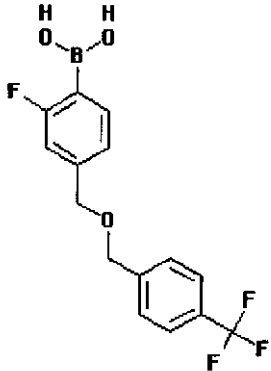
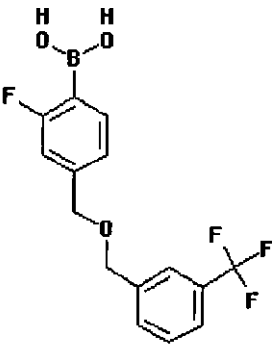
【 0 2 8 5 】

【表 4 6】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-61		II-62	
	C		D
II-63		II-64	
	C		B
II-65		II-66	

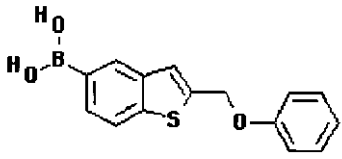
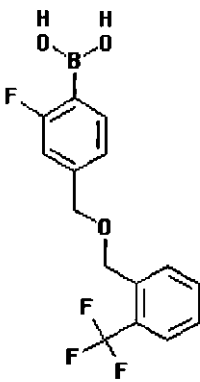
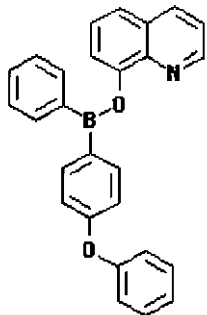
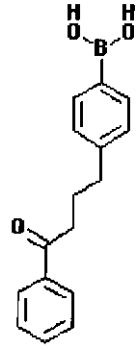
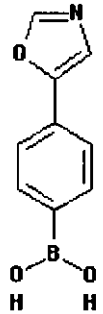
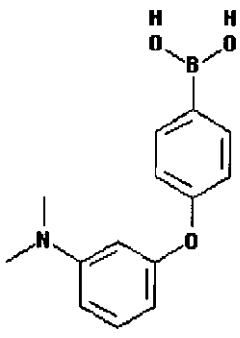
【 0 2 8 6 】

【表 4 7】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	D		A
II-67		II-68	
	C		A
II-69		II-70	
	A		A
II-71		II-72	

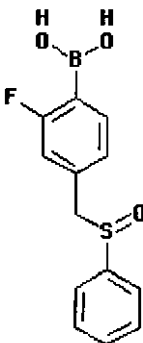
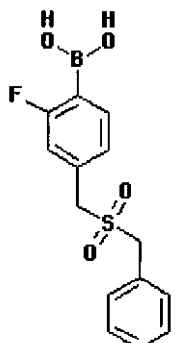
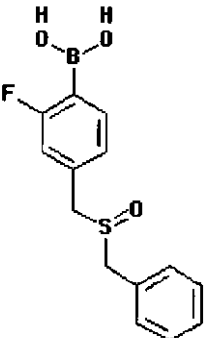
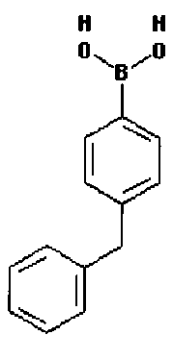
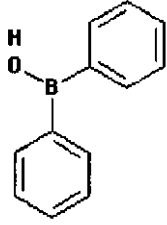
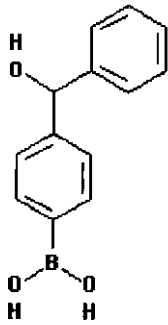
【 0 2 8 7 】

【表 4 8】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-73		II-74	
	A		A
II-75		II-76	
	B		A
II-77		II-78	

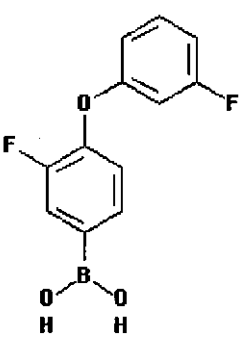
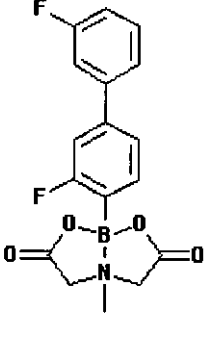
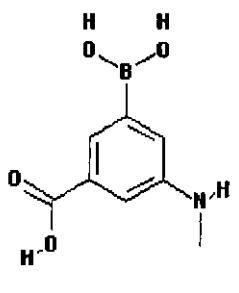
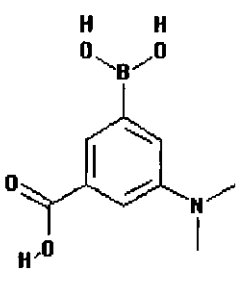
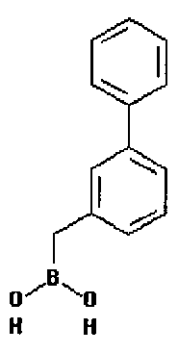
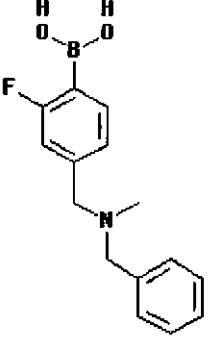
【 0 2 8 8 】

【表 4 9】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	D		D
II-79		II-80	
	C		A
II-81		II-82	
	D		B
II-83		II-84	

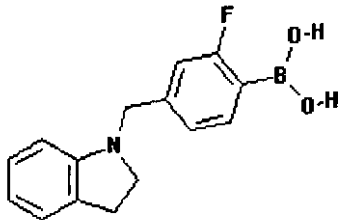
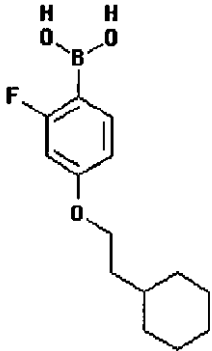
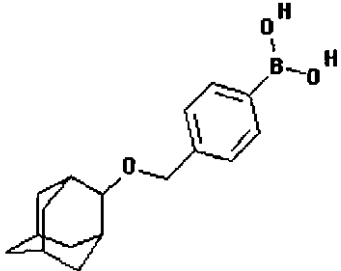
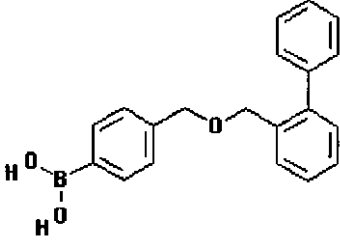
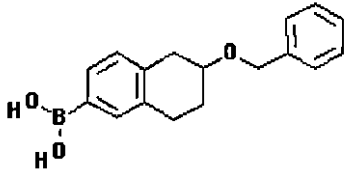
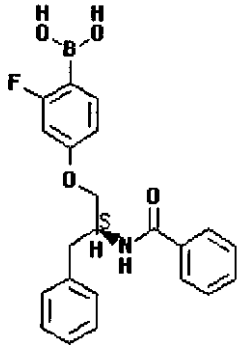
【 0 2 8 9 】

【表 50】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-85		II-86	
	D		D
II-87		II-88	
	—		B
II-89		II-90	

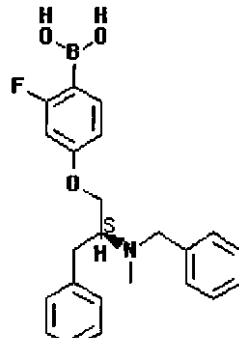
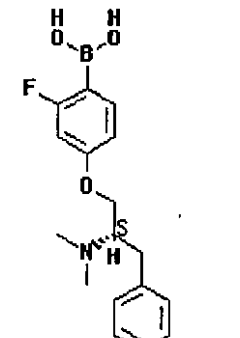
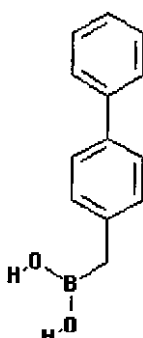
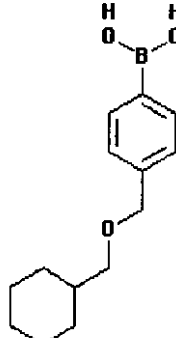
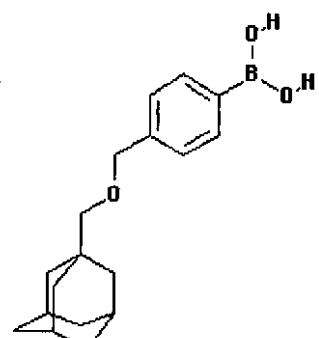
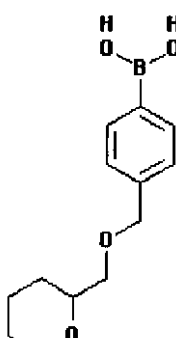
【0290】

【表 5 1】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-91		II-92	
	B		B
II-93		II-94	
	A		B
II-95		II-96	

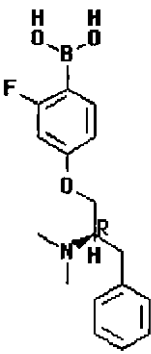
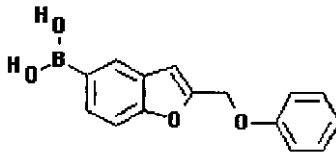
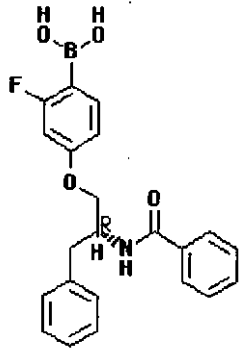
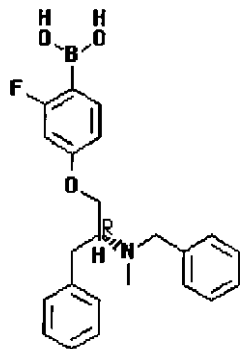
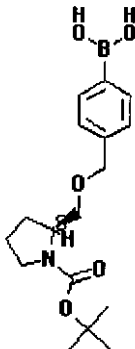
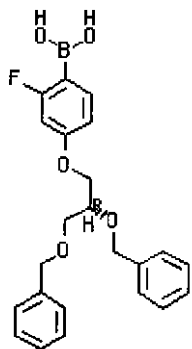
【 0 2 9 1 】

【表 5 2】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	C		D
II-97		II-98	
	D		B
II-99		II-100	
	B		B
II-101		II-102	

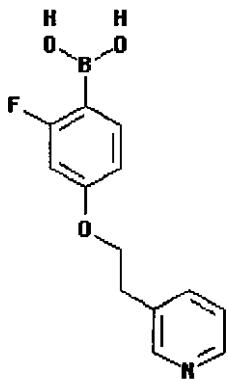
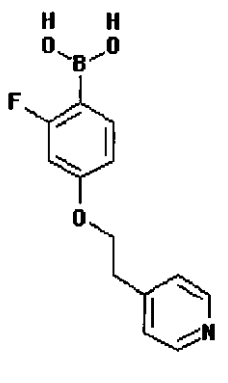
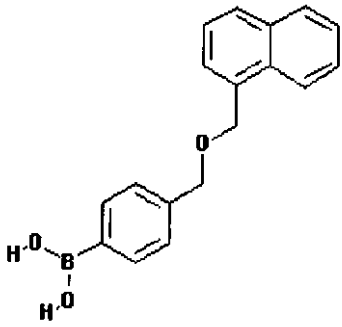
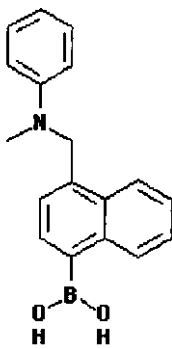
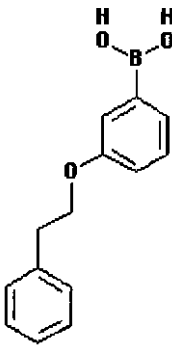
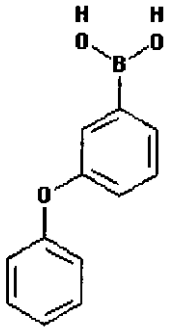
【 0 2 9 2 】

【表 5 3】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	D		A
II-103		II-104	
	C		C
II-105		II-106	
	B		B
II-107		II-108	

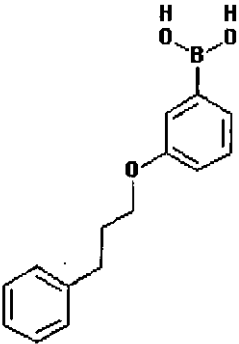
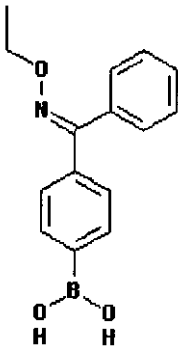
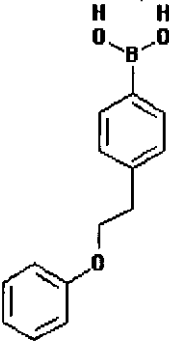
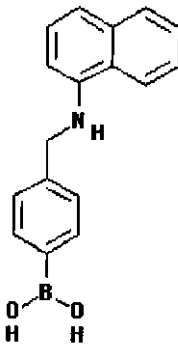
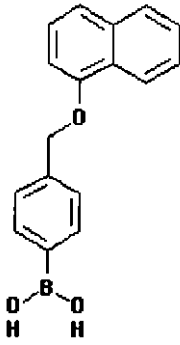
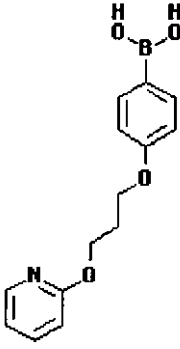
【 0 2 9 3 】

【表 5 4】

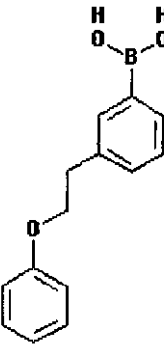
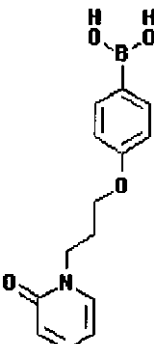
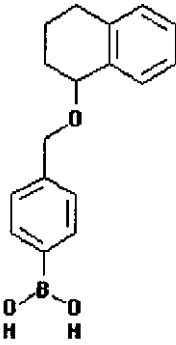
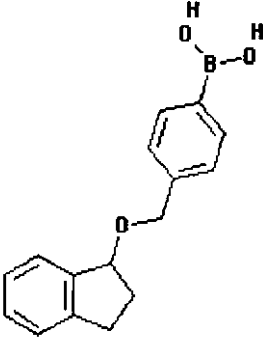
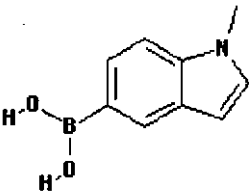
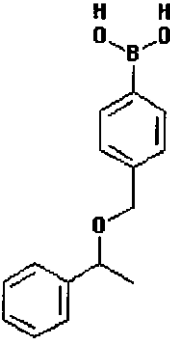
表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-109		II-110	
	A		D
II-111		II-112	
	B		A
II-113		II-114	

【 0 2 9 4 】

【表 5 5】

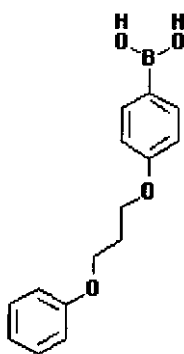
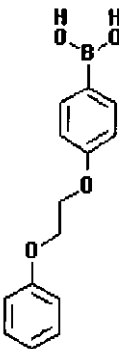
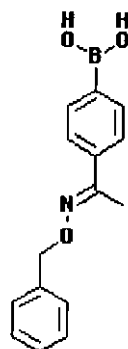
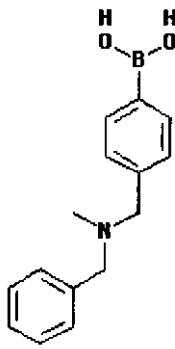
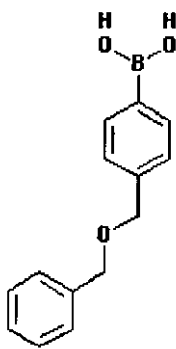
表2			
化合物	活性	化合物	活性
	B		B
II-115		II-116	
	B		D
II-117		II-118	
	A		B
II-119		II-120	

【表 5 6】

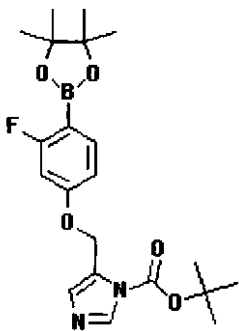
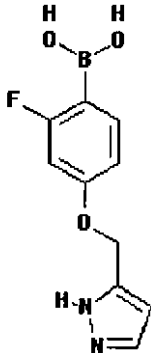
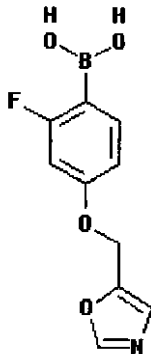
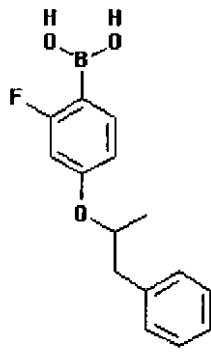
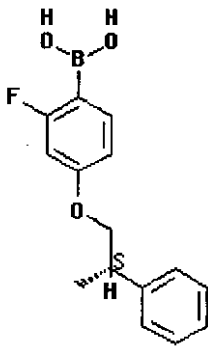
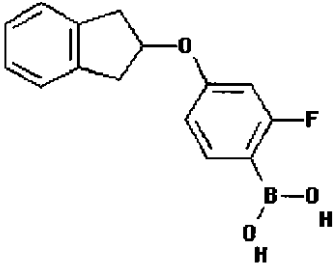
表2			
化合物	活性	化合物	活性
	B		B
II-121		II-122	
	B		A
II-123		II-124	
	D		A
II-125		II-126	

【 0 2 9 6 】

【表 5 7】

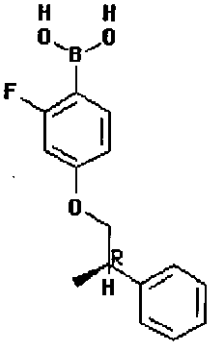
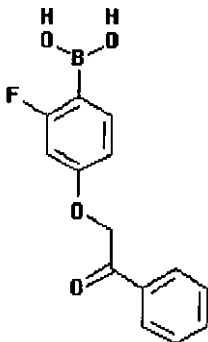
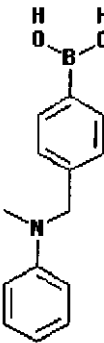
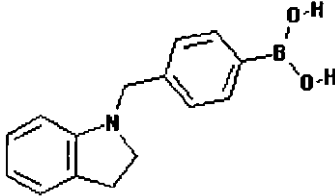
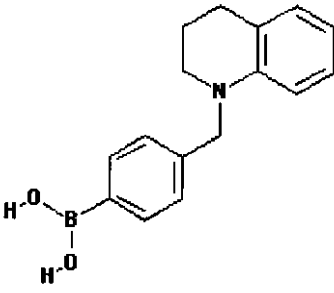
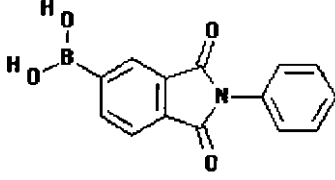
表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-127		II-128	
	A		A
II-129		II-130	
	A		A
II-131		II-132	

【表 5 8】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		B
II-133		II-134	
	B		A
II-135		II-136	
	A		A
II-137		II-138	

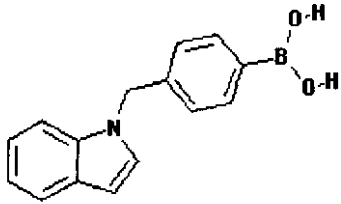
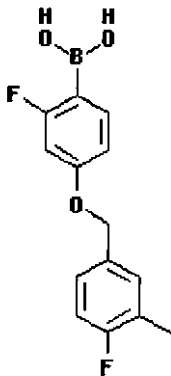
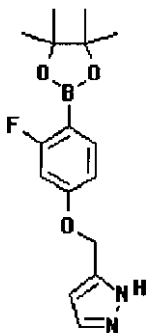
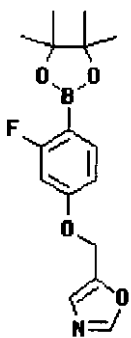
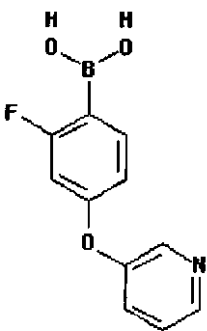
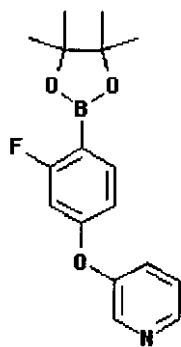
【0298】

【表 5 9】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-139		II-140	
	A		A
II-141		II-142	
	A		B
II-143		II-144	

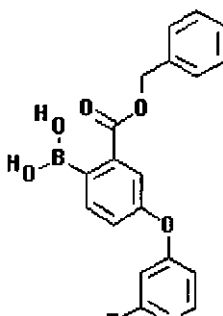
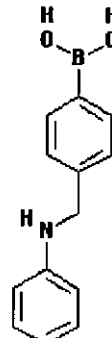
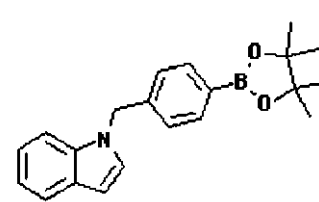
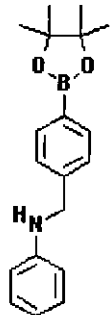
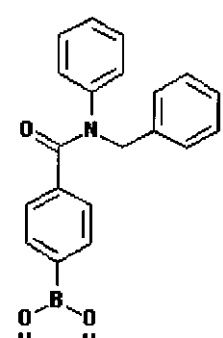
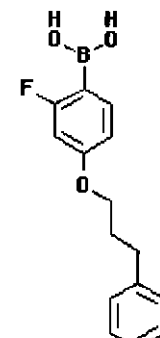
【 0 2 9 9 】

【表 6 0】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-145		II-146	
	B		B
II-147		II-148	
	A		A
II-149		II-150	

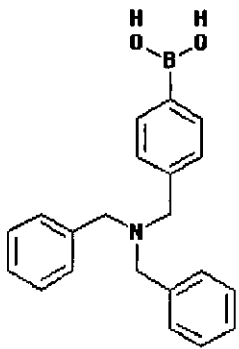
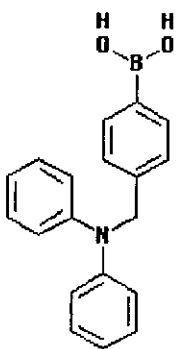
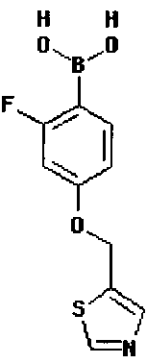
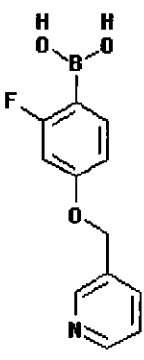
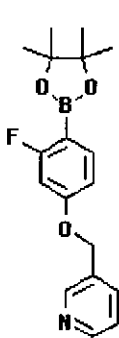
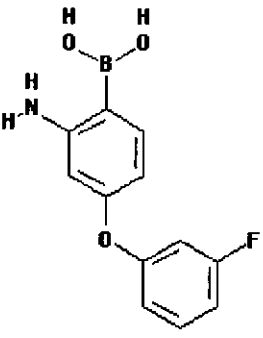
【 0 3 0 0 】

【表 6 1】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	C		A
II-151		II-152	
	A		A
II-153		II-154	
	B		A
II-155		II-156	

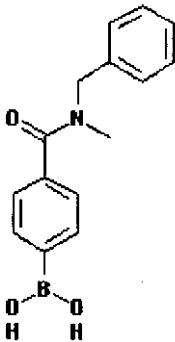
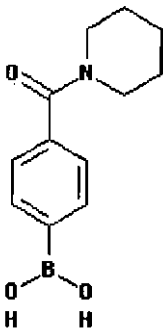
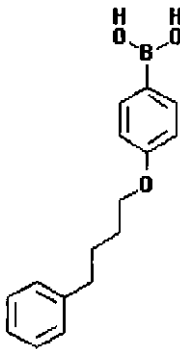
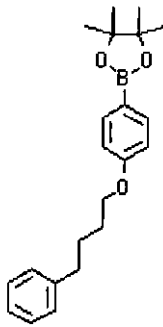
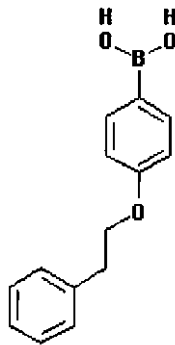
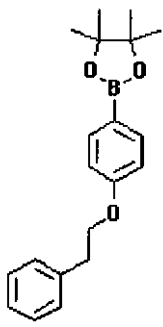
【0301】

【表 6 2】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	C		D
II-157		II-158	
	B		B
II-159		II-160	
	B		D
II-161		II-162	

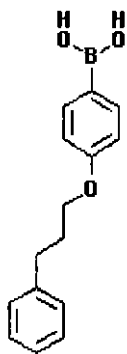
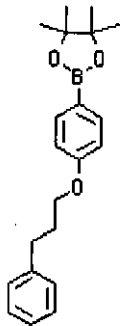
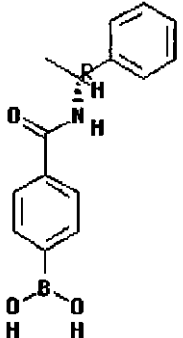
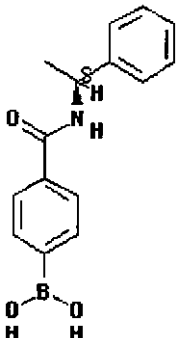
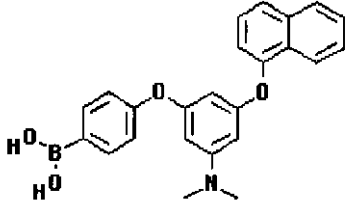
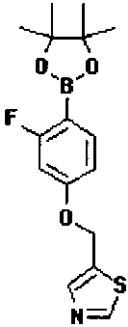
【0302】

【表 6 3】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	B		B
II-163		II-164	
	B		B
II-165		II-166	
	A		B
II-167		II-168	

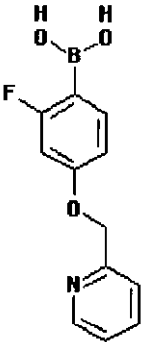
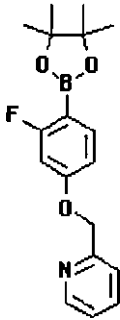
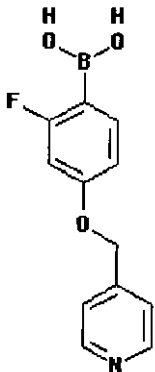
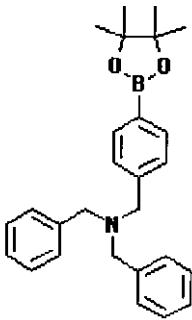
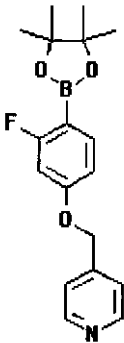
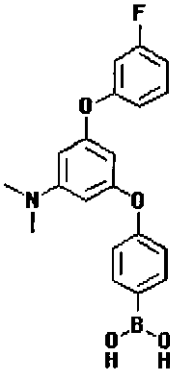
【 0 3 0 3 】

【表 6 4】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		B
II-169		II-170	
	B		B
II-171		II-172	
	D		A
II-173		II-174	

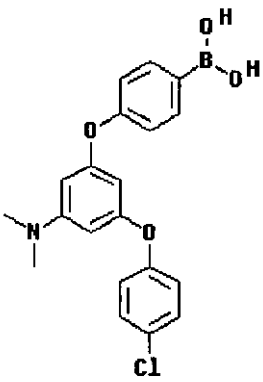
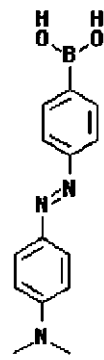
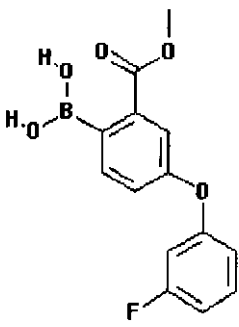
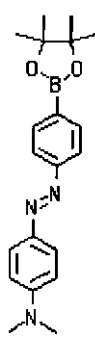
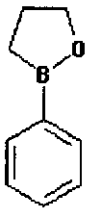
【 0 3 0 4 】

【表 6 5】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	D		A
II-175		II-176	
	B		D
II-177		II-178	
	B		D
II-179		II-180	

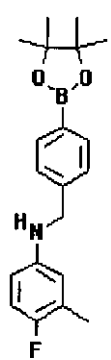
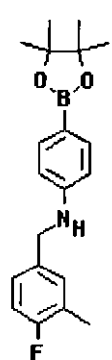
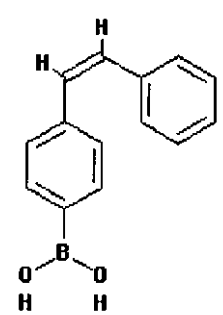
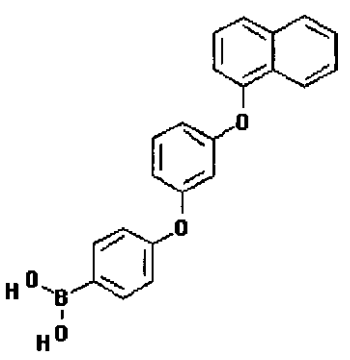
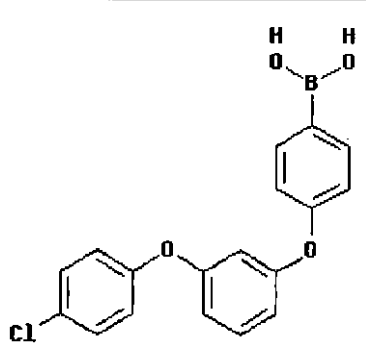
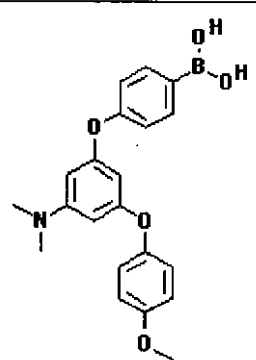
【 0 3 0 5 】

【表 6 6】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	C		B
II-181		II-182	
	B		B
II-183		II-184	
	C		D
II-185		II-186	

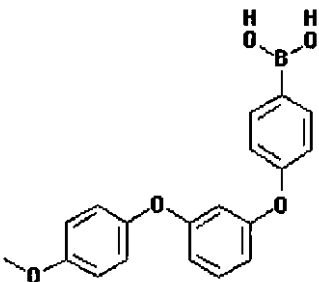
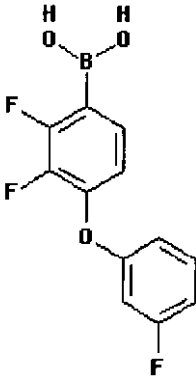
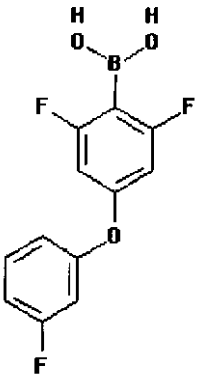
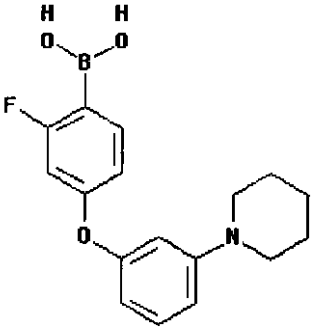
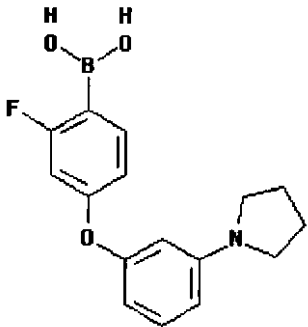
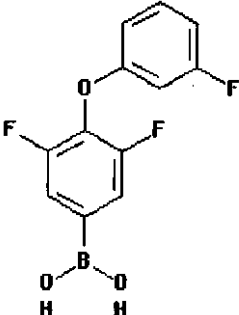
【0306】

【表 6 7】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	B		D
II-187		II-188	
	D		B
II-189		II-190	
	A		B
II-191		II-192	

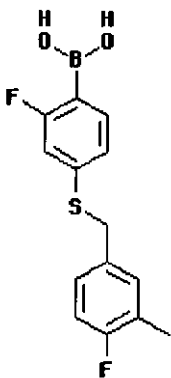
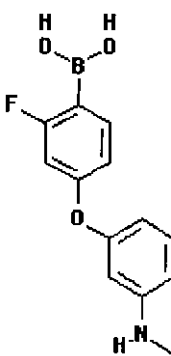
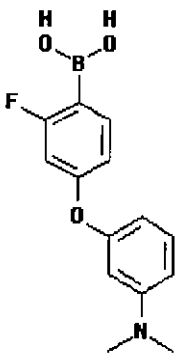
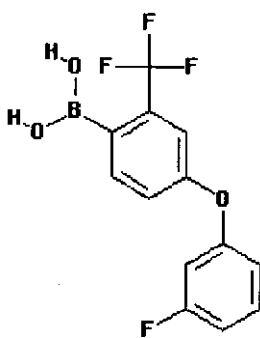
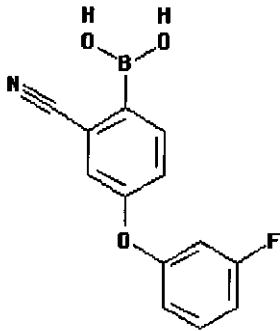
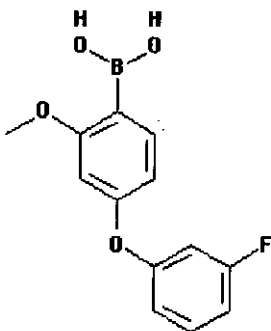
【0307】

【表 6 8】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-193		II-194	
	A		D
II-195		II-196	
	B		A
II-197		II-198	

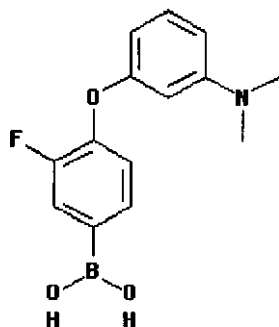
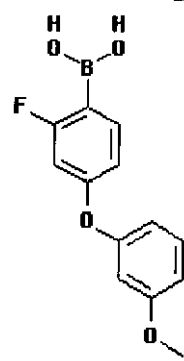
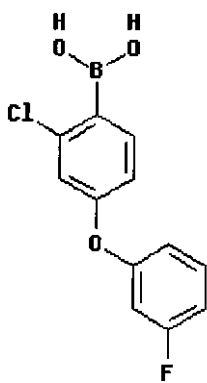
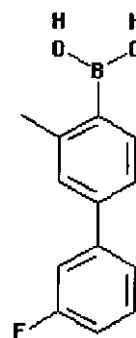
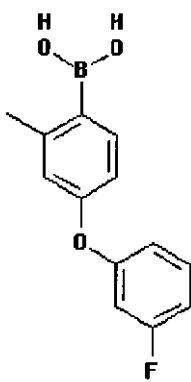
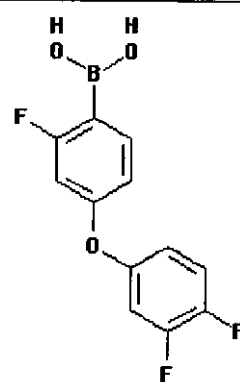
【 0 3 0 8 】

【表 6 9】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-199		II-200	
	B		B
II-201		II-202	
	A		A
II-203		II-204	

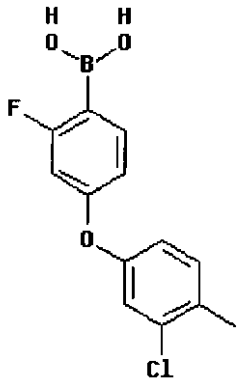
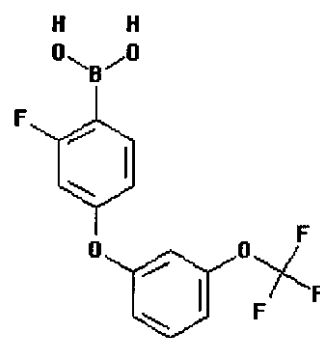
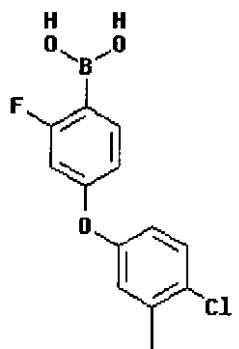
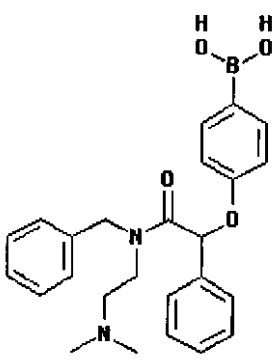
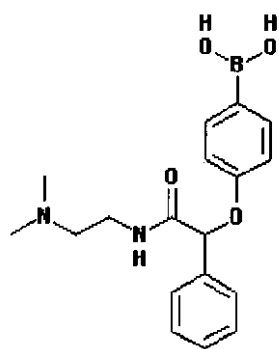
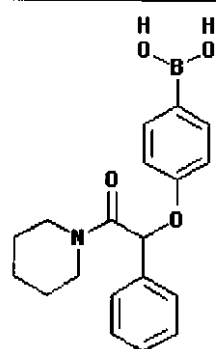
【0309】

【表 7 0】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-205		II-206	
	A		B
II-207		II-208	
	B		A
II-209		II-210	

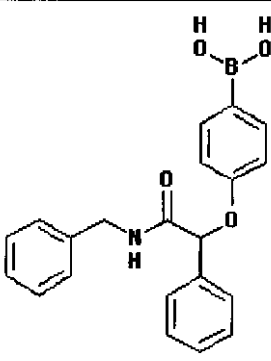
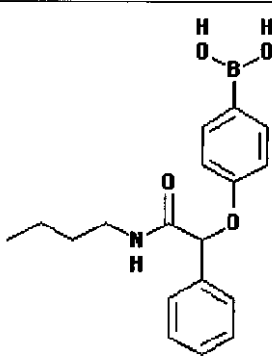
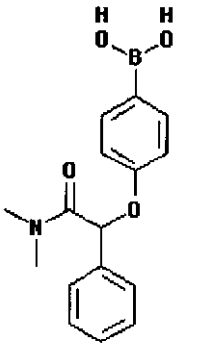
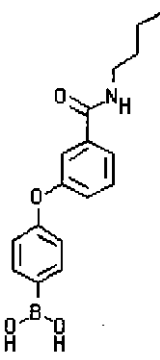
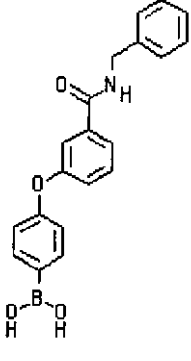
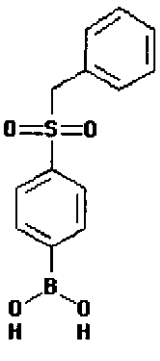
【 0 3 1 0 】

【表 7 1】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-211		II-212	
	A		D
II-213		II-214	
	D		C
II-215		II-216	

【 0 3 1 1 】

【表 7 2】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	C		C
II-217		II-218	
	C		A
II-219		II-220	
	A		D
II-221		II-222	

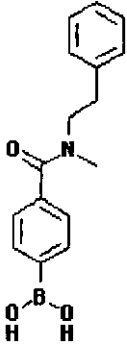
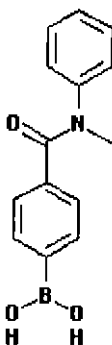
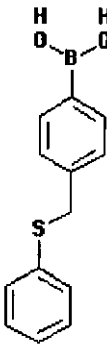
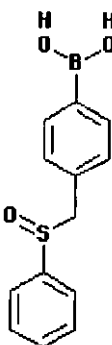
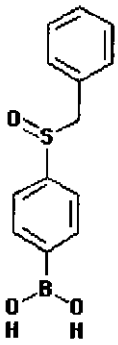
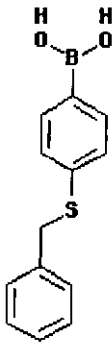
【 0 3 1 2 】

【表 7 3】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	C		B
II-223		II-224	
	A		B
II-225		II-226	
	B		B
II-227		II-228	

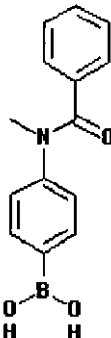
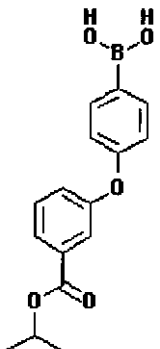
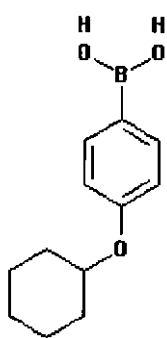
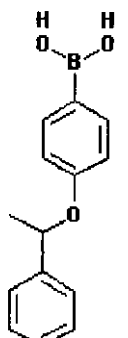
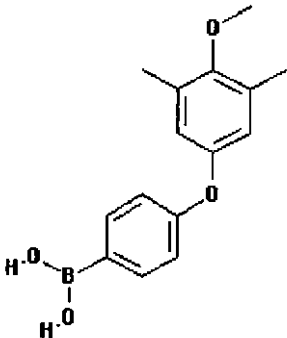
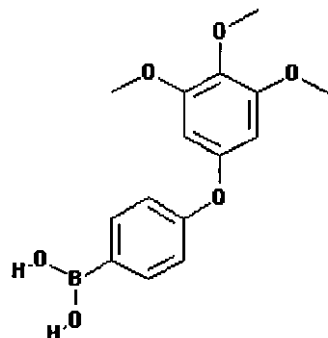
【 0 3 1 3 】

【表 7 4】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		B
II-229		II-230	
	A		C
II-231		II-232	
	B		A
II-233		II-234	

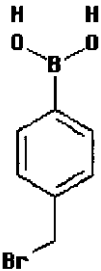
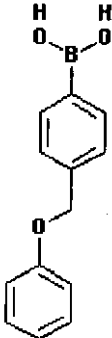
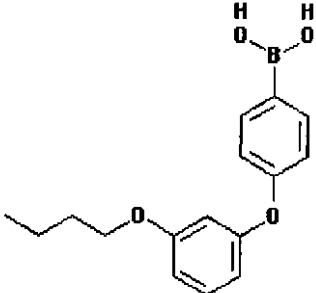
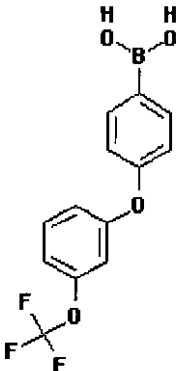
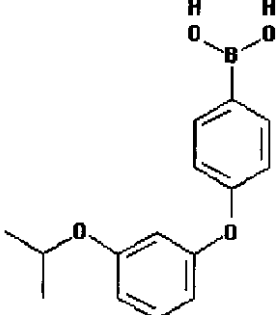
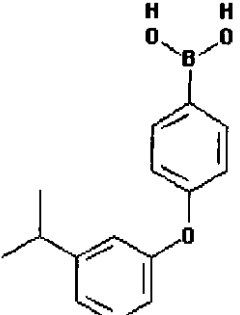
【0 3 1 4】

【表 7 5】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	C		A
II-235		II-236	
	A		B
II-237		II-238	
	B		B
II-239		II-240	

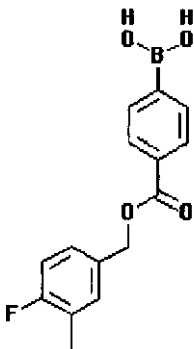
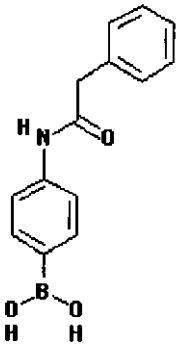
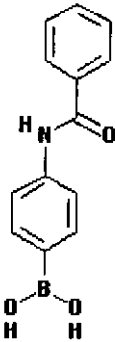
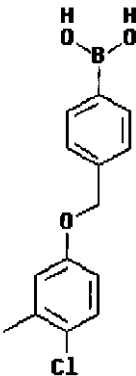
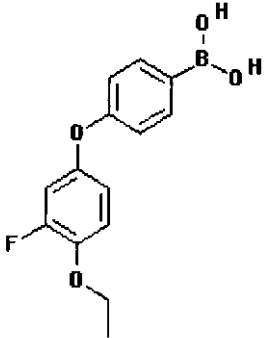
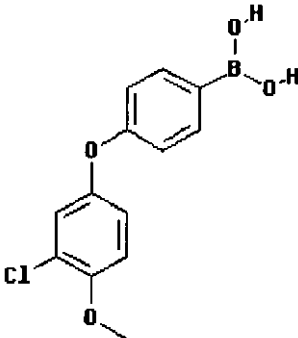
【0315】

【表 7 6】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	D		A
II-241		II-242	
	A		A
II-243		II-244	
	A		A
II-245		II-246	

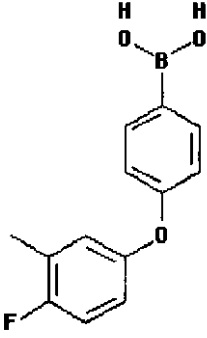
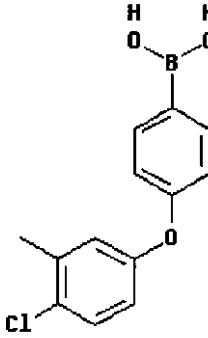
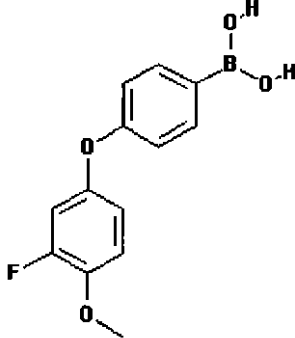
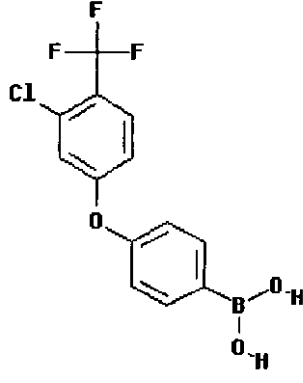
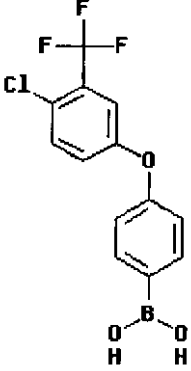
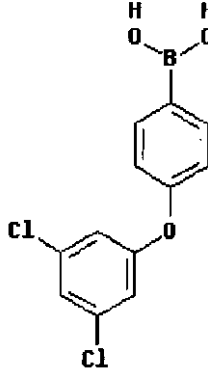
【 0 3 1 6 】

【表 7 7】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	B		B
II-247		II-248	
	C		A
II-249		II-250	
	A		A
II-251		II-252	

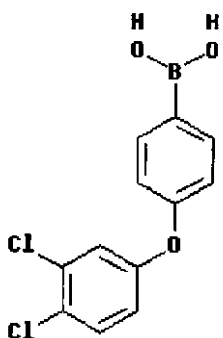
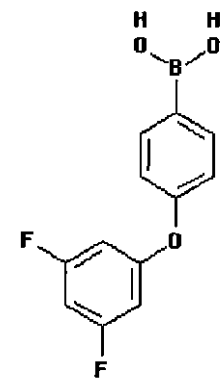
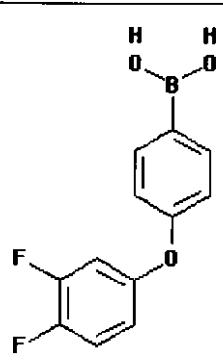
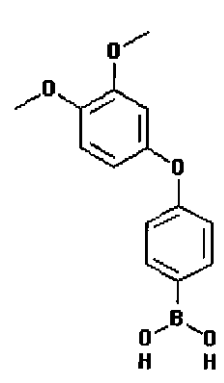
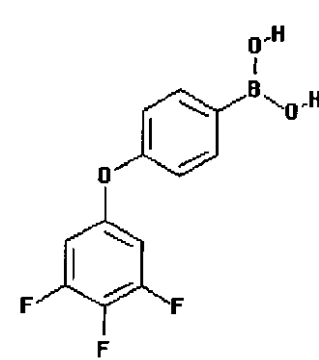
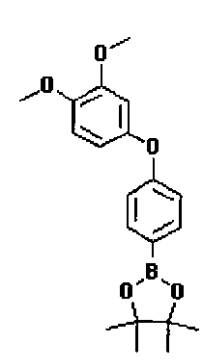
【 0 3 1 7 】

【表 7 8】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-253		II-254	
	A		A
II-255		II-256	
	A		B
II-257		II-258	

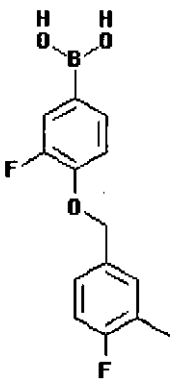
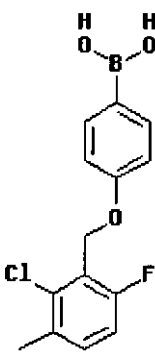
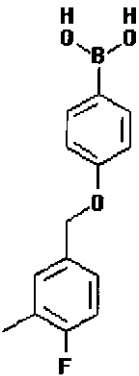
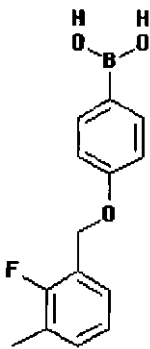
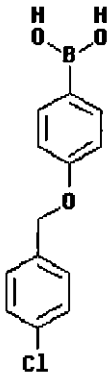
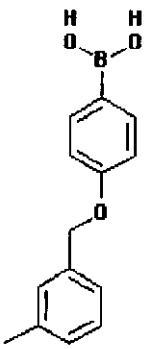
【 0 3 1 8 】

【表 7 9】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-259		II-260	
	A		A
II-261		II-262	
	A		A
II-263		II-264	

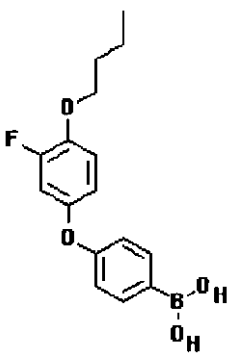
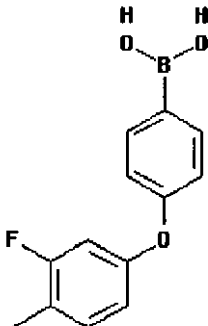
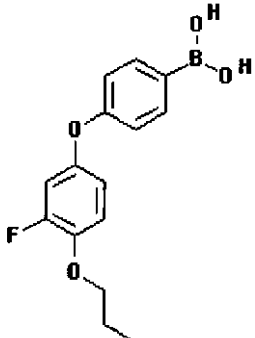
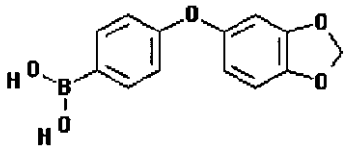
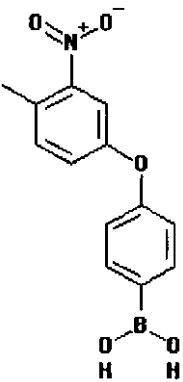
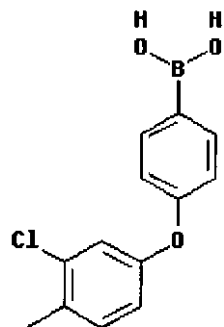
【0319】

【表 80】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		B
II-265		II-266	
	B		B
II-267		II-268	
	A		B
II-269		II-270	

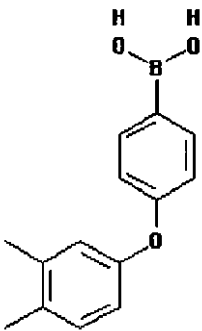
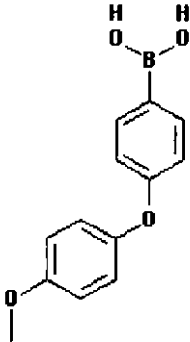
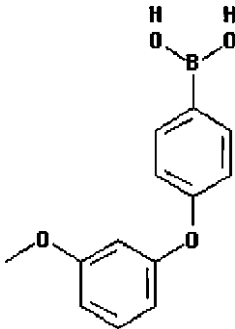
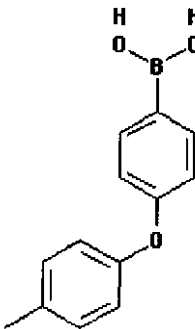
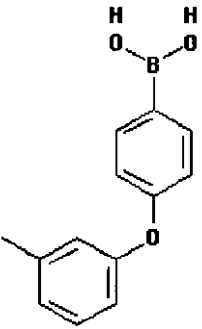
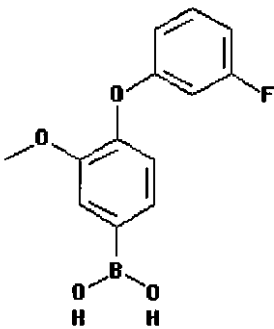
【0320】

【表 8 1】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-271		II-272	
	A		A
II-273		II-274	
	A		A
II-275		II-276	

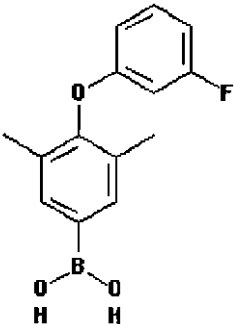
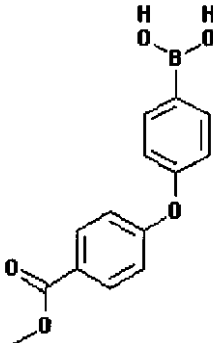
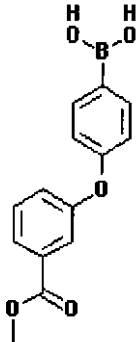
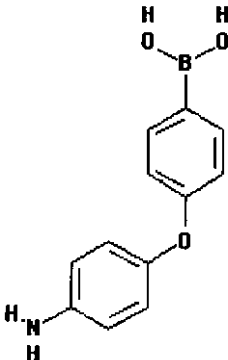
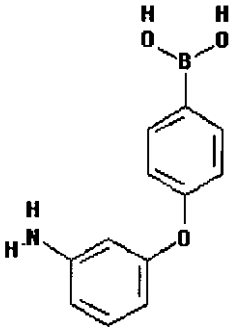
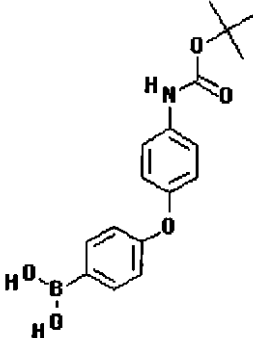
【 0 3 2 1 】

【表 8 2】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		A
II-277		II-278	
	A		A
II-279		II-280	
	A		A
II-281		II-282	

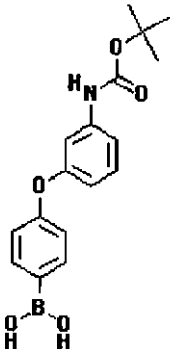
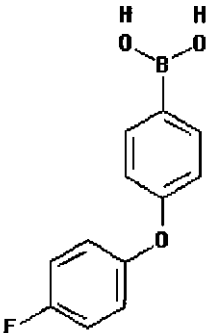
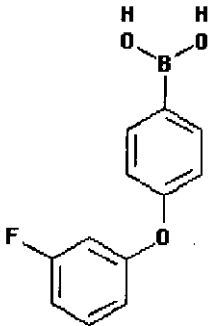
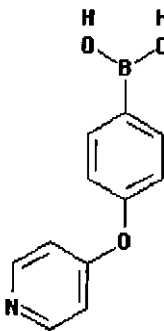
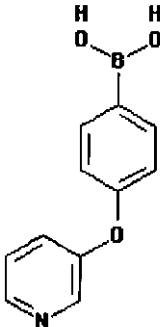
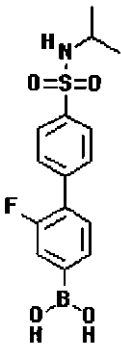
【 0 3 2 2 】

【表 8 3】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	B		A
II-283		II-284	
	A		B
II-285		II-286	
	B		B
II-287		II-288	

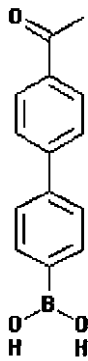
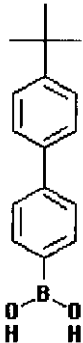
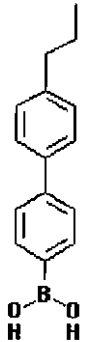
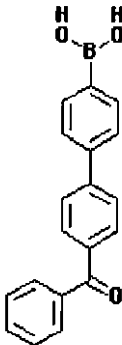
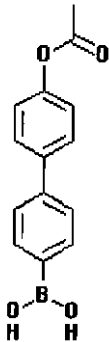
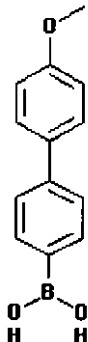
【 0 3 2 3 】

【表 8 4】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	B		A
II-289		II-290	
	A		C
II-291		II-292	
	A		—
II-293		II-294	

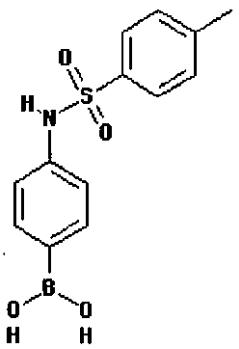
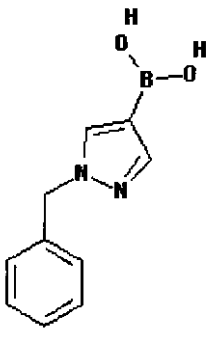
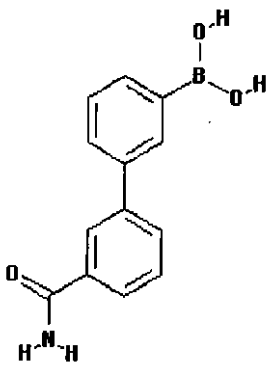
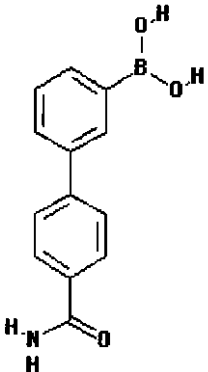
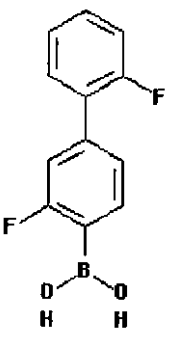
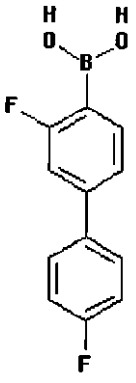
【 0 3 2 4 】

【表 8 5】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	A		C
II-295		II-296	
	B		B
II-297		II-298	
	B		B
II-299		II-300	

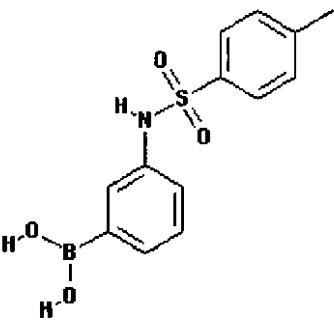
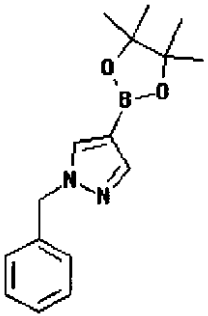
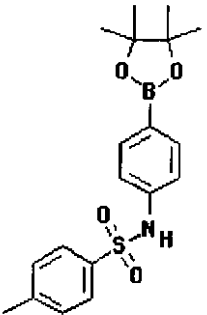
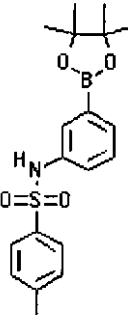
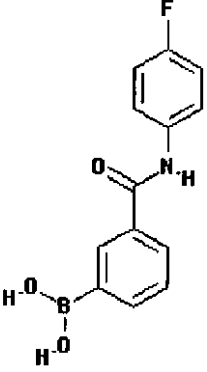
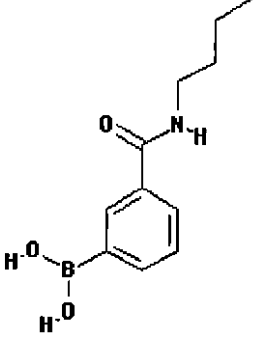
【 0 3 2 5 】

【表 8 6】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	—		D
II-301		II-302	
	D		D
II-303		II-304	
	A		A
II-305		II-306	

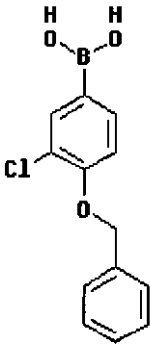
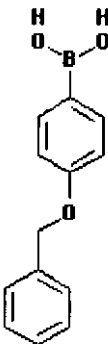
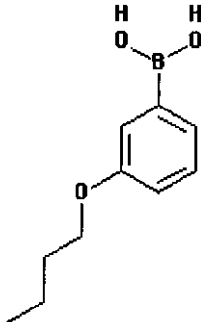
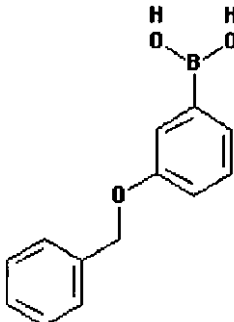
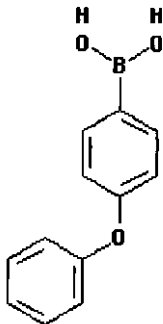
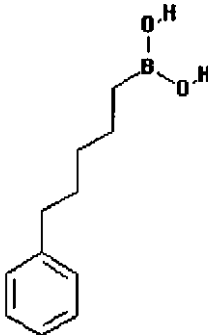
【 0 3 2 6 】

【表 8 7】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	—		—
II-307		II-308	
	—		—
II-309		II-310	
	—		—
II-311		II-312	

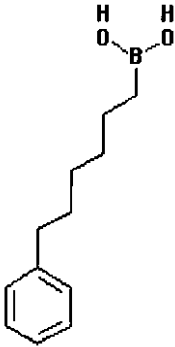
【0 3 2 7】

【表 8 8】

表2			
化合物	活性	化合物	活性
	B		B
II-313		II-314	
	C*		B
II-315		II-316	
	A		—
II-317		II-318	

【0 3 2 8】

【表 8 9】

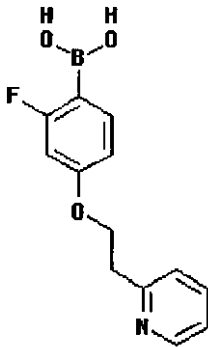
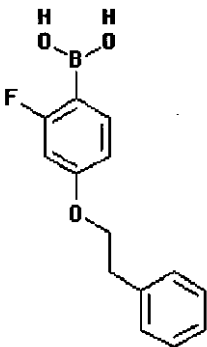
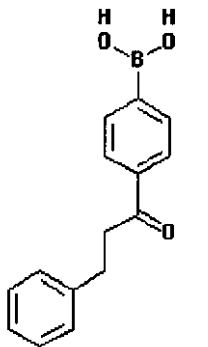
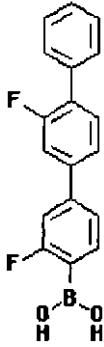
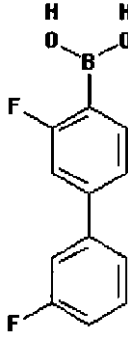
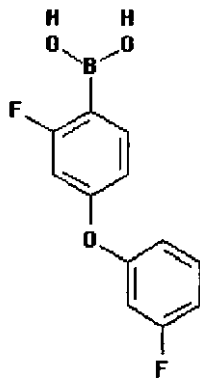
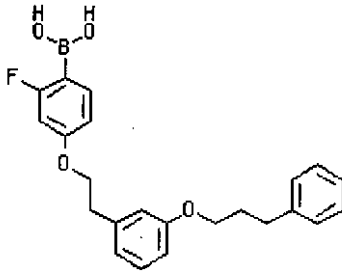
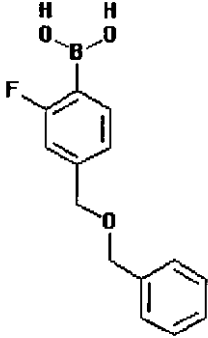
表2			
化合物	活性	化合物	活性
	—		
II-319			

(*)ラットFAAH活性

一定の実施形態では、本発明は、表2に示す式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、 $0.01\ \mu\text{M}$ 以下の K_i または $0.01\ \mu\text{M}$ と $0.1\ \mu\text{M}$ との間の K_i を有する表2に示す式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物（すなわち、「A」または「B」と示す活性を有する化合物）またはその薬学的に許容可能な形態を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、 $0.01\ \mu\text{M}$ 以下の K_i を有する表2に示す式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物（すなわち、活性「A」を有する化合物）またはその薬学的に許容可能な形態を提供する。一定の実施形態では、本発明は、以下の表3に示す化合物のいずれか1つから選択される式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を提供する。

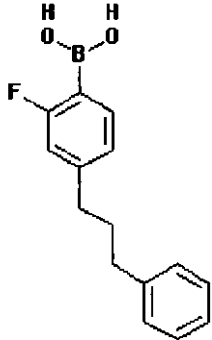
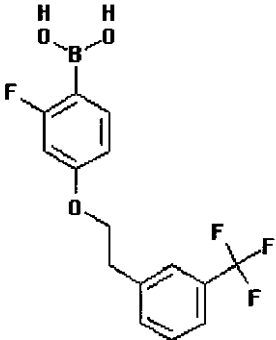
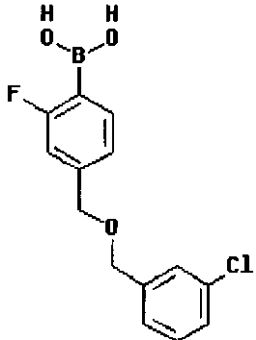
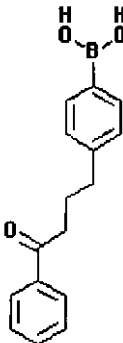
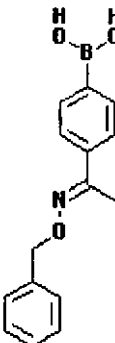
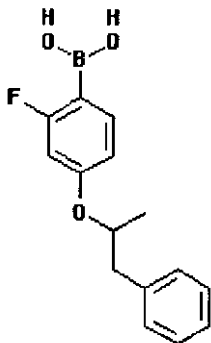
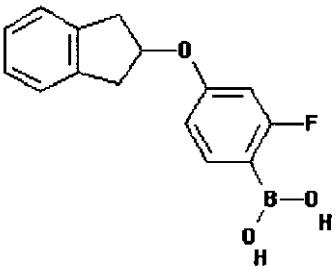
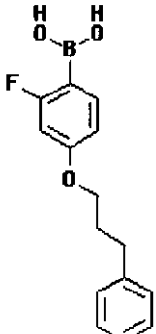
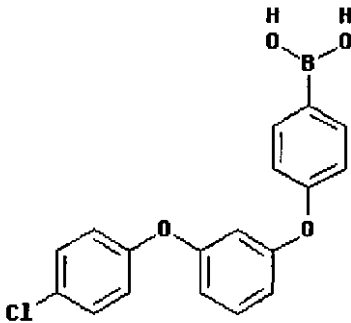
【0329】

【表 9 0】

表3		
		
II-6	II-8	II-9
		
II-10	II-11	II-12
		
II-17	II-28	

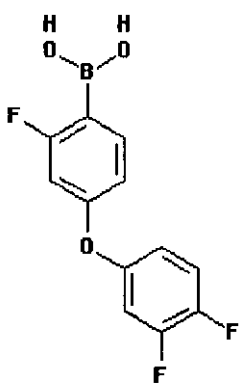
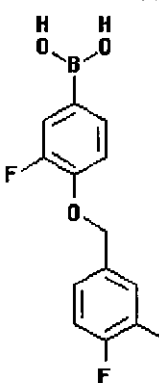
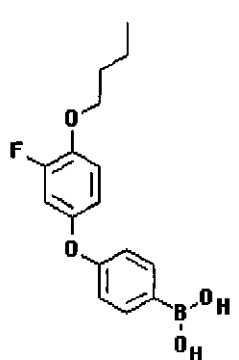
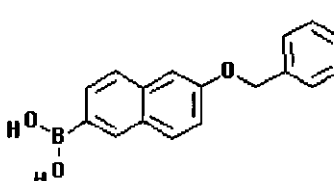
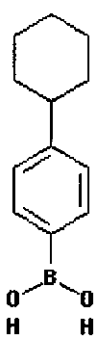
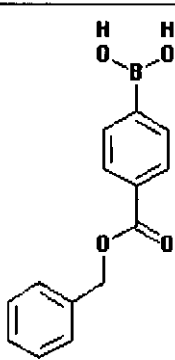
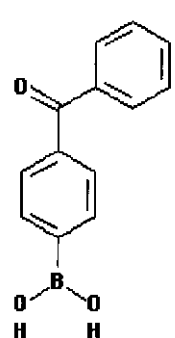
【 0 3 3 0 】

【表 9 1】

表3		
		
II-46	II-53	II-70
		
II-76	II-130	II-136
		
II-138	II-156	II-191

【0 3 3 1】

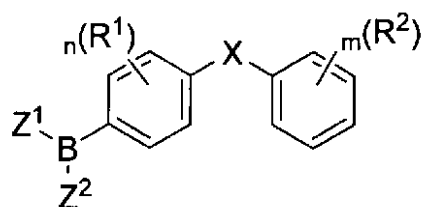
【表 9 2】

表3		
		
II-210	II-265	II-271
		
I-56	I-162	I-173
		
I-202		

一定の実施形態では、本発明は、式 A：

【 0 3 3 2 】

【化 6 4】

**A**

(式中、

Z¹ および Z² は、それぞれについて独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、またはアラルキルオキシを示すか、Z¹ および Z² は共に、鎖または環内の少なくとも2つの連結する炭素原子によって分離される少なくとも2つのヒドロキシル基を有するジヒドロキシル化合物に由来する部分を形成し、鎖および環は、炭素原子ならびに任意選択的にN、S、およびOからなる群から独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含み、

n は、0、1、2、3、または4であり、

m は、0、1、2、3、4、または5であり、

X は、結合、O、S、NR³、CR⁴R⁵、OCR⁴R⁵、CR⁴R⁵O、SCR⁴R⁵、CR⁴R⁵S、NR³CR⁴R⁵、またはCR⁴R⁵NR³であり、

R¹ は、それぞれ独立して、ハライド、アルキル、ペルハロアルキル、アルコキシ、またはトリハロアルコキシであり、

R² は、それぞれ独立して、ハライド、アルキル、ペルハロアルキルニトロ、アルコキシ、トリハロアルコキシ、アリーールオキシ、カルボキシ、アミド、エステル、または-NR⁴CO₂R⁵であるか、隣接炭素上の2つのR²は共に、N、O、およびSからなる群から選択される0～3個のヘテロ原子を含む5～7員環の任意選択的に置換された環を形成し、

R³、R⁴、およびR⁵は、それぞれ独立して、H、アルキル、アラルキル、アリーール、エステル、またはアミドである)の化合物を提供する。

【0333】

一定の実施形態では、式AのZ¹およびZ²基はそれぞれヒドロキシルである。他の実施形態では、本発明は、

【0334】

[illegible]

【 0 3 3 5 】

一定の実施形態では、本発明は、式（I）、（II）、もしくは（III）の化合物またはその薬学的に許容可能な形態および薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。

いくつかの実施形態では、本発明は、表 1、2、または 3 に示す式 (I)、(I I)、もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態および薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。他の実施形態では、本発明は、 $0.01\text{ }\mu\text{M}$ 以下の K_i または $0.01\text{ }\mu\text{M}$ と $0.1\text{ }\mu\text{M}$ との間の K_i を有する表 1、2、または 3 に示す式 (I)、(I I)、もしくは (I I I) の化合物（すなわち、「A」および「B」と示す活性を有する化合物）またはその薬学的に許容可能な形態および薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。さらに他の実施形態では、本発明は、 $0.01\text{ }\mu\text{M}$ 以下の K_i を有する表 1、2、または 3 に示す式 (I)、(I I)、もしくは (I I I) の化合物（すなわち、「A」と示す活性を有する化合物）またはその薬学的に許容可能な形態および薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。なおさらに他の実施形態では、本発明は、式 (I)、(I I)、もしくは (I I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な形態および薬学的に許容可能な賦形剤を含み、化合物が表 3 に示す任意の化合物から選択される、薬学的組成物を提供する。

上記のように、本発明の薬学的に許容可能な組成物は、さらに、薬学的に許容可能な賦形剤を含み、本明細書中で使用する場合、薬学的に許容可能な賦形剤には、特定の望ましい投薬形態に適合した任意および全ての溶媒、希釈剤、もしくは他の液体ビヒクル、分散物、もしくは懸濁液の助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤、もしくは乳化剤、防腐剤、固体結合剤、および滑沢剤などが含まれる。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) は、薬学的に許容可能な組成物の処方で使用される種々のキャリアおよびその調製のため

の公知の技術を開示している。任意の望ましくない生物学的影響または有害な様式での薬学的に許容可能な組成物の任意の他の成分との相互作用などによって任意の従来のキャリア媒質が本発明の化合物と適合しない場合を除き、その使用は、本発明の範囲内であることが意図される。薬学的に許容可能なキャリアとしての機能を果たすことができる材料のいくつかの例には、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウムなど）、飽和植物性脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質（硫酸プロタミンなど）、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリラート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロック重合体、羊毛脂、糖（ラクトース、グルコース、およびスクロースなど）；デンプン（トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなど）；セルロースおよびその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、およびセルロースアセタートなど）；トラガカント末；モルト；ゼラチン；タルク；賦形剤（カカオバターおよび坐剤用ワックスなど）；油（ラッカセイ油、綿実油；ベニバナ油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油、およびダイズ油など）；グリコール（プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなど）；エステル（オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなど）；寒天；緩衝剤（水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなど）；アルギン酸；無発熱物質水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、リン酸緩衝化生理食塩水、ならびに非毒性の適合可能な滑沢剤（ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなど）が含まれるが、これらに限定されない。処方者（formulator）の判断に従って、着色剤、放出剤（releasing agent）、コーティング剤、甘味剤、香味物質、香料、防腐剤、および抗酸化剤も組成物中に存在することができる。

【0338】

本明細書中に記載の薬学的組成物を、薬理学分野で公知であるかその後に開発された任意の方法によって処方することができる。一般に、かかる調製方法は、有効成分をキャリアおよび／または1つまたは複数の副成分と組み合わせ、必要性および／または好みに応じて、生成物を所望の単回単位または複数回単位に成形および／または包装する工程を含む。

【0339】

本発明の薬学的組成物を、調製し、包装し、そして／または1つの単一の単位用量にてばらで販売し、そして／または複数の単一の単位用量として販売することができる。本明細書中で使用する場合、「単位用量」は、所定量の有効成分を含む個別の薬学的組成物量である。有効成分の量は、一般に、被験体に投与される有効成分の投薬量および／またはかかる投薬量の都合のよい一部分（例えば、かかる投薬量の1/2または1/3）に等しい。

【0340】

本発明の薬学的組成物中の有効成分、薬学的に許容可能なキャリア、および／または任意のさらなる成分の相対量は、治療を受ける被験体の同一性、サイズ、および／または容態に依存し、組成物が投与される経路にさらに依存して変化するであろう。一例として、組成物は、0.1%と100%（w/w）との間の有効成分を含むことができる。

【0341】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、少なくとも純度95%、96%、97%、98%、99%、または100%である。いくつかの実施形態では、賦形剤は、ヒトおよび動物への使用が承認されている。いくつかの実施形態では、賦形剤は、米国食品医薬品局によって承認されている。いくつかの実施形態では、賦形剤は、医薬品等級である。いくつかの実施形態では、賦形剤は、米国薬局方（USP）、欧州薬局方（EP）、英国薬局方、および／または国際薬局方の基準を満たしている。

【0342】

薬学的組成物の製造で使用する薬学的に許容可能な賦形剤には、不活性希釈剤、分散

剤および／または造粒剤、界面活性剤および／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、防腐剤、緩衝剤、滑沢剤、および／または油が含まれるが、これらに限定されない。かかる賦形剤を、任意選択的に、本発明の処方物に含めることができる。処方者の判断に従って、カカオバターおよび坐剤用ワックス、着色剤、コーティング剤、甘味剤、香味物質、ならびに香料などの賦形剤が組成物中に存在することができる。

【0343】

例示的希釈剤には、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウムラクトース、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、粉糖など、およびその組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0344】

例示的造粒剤および／または分散剤には、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、グリコール酸デンプンナトリウム、クレイ、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ (c i t r u s p u l p)、寒天、ベントナイト、セルロース、および木由来の生成物 (w o o d p r o d u c t)、海綿、陽イオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ (ビニルーピロリドン) (クロスボビドン)、カルボキシメチルデンプンナトリウム (グリコール酸デンプンナトリウム)、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム (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、水溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、マグネシウムケイ酸アルミニウム (ビーガム (V e e g u m))、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物など、およびその組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0345】

界面活性剤および／または乳化剤の例には、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、コンドラックス (c h o n d r u x)、コレステロール、キサントラン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、およびレシチン)、コロイド粘土 (例えば、ベントナイト [ケイ酸アルミニウム] およびビーガム [マグネシウムケイ酸アルミニウム])、鎖状アミノ酸誘導体、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、エチレングリコールジステアラート、モノステアリン酸グリセリル、およびプロピレングリコールモノステアラート、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、およびカルボキシビニルポリマー)、カラギーナン、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ラート [T w e e n 2 0]、ポリオキシエチレンソルビタン [T w e e n 6 0]、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート [T w e e n 8 0]、ソルビタンモノパルミタート [S p a n 4 0]、ソルビタンモノステアラート [S p a n 6 0]、ソルビタントリステアラート [S p a n 6 5]、グリセリルモノオレアート、ソルビタンモノオレアート [S p a n 8 0])、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ラート [M y r j 4 5]、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアラート、およびソルトール (S o l u t o l))、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、クレモフォル)、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 [B r i j 3 0])、ポリ (ビニルーピロリドン)、ジエチレングリコールモノラウラート、トリエタノールアミンオレアート、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、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、プルロニック F 6 8、ポロキサマー 1 8 8、セトリモニウムブロミド、セチルピリジニウムクロリ

ド、塩化ベンザルコニウム、ドクサートナトリウムなどおよび／またはその組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0346】

例示的結合剤には、デンプン（例えば、トウモロコシデンプンおよびデンプンペースト）；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、マンニトールなど）；天然ゴムおよび合成ゴム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、パンワーゴム（panwar gum）、ガティガム、イサポール皮（isapol husk）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、セルロースアセタート、ポリ（ビニルピロリドン）、マグネシウムケイ酸アルミニウム（ビーガム）、およびカラマツアラボガラクトタン（arabogalactan））；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；ケイ酸；ポリメタクリレート；ワックス；水；アルコールなどおよびその組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0347】

例示的防腐剤には、抗酸化剤、キレート剤、抗菌防腐剤、抗真菌性防腐剤、アルコール防腐剤、酸性防腐剤、および他の防腐剤が含まれ得る。例示的抗酸化剤には、 α トコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、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、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。キレート剤の例には、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、クエン酸一水和物、エデト酸二ナトリウム、エデト酸二カリウム、エデト酸、フマル酸、リンゴ酸、リン酸、エデト酸ナトリウム、酒石酸、およびエデト酸三ナトリウムが含まれる。抗菌防腐剤の例には、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、セチルピリジニウムクロリド、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、およびチロメサルが含まれるが、これらに限定されない。抗菌防腐剤の例には、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、およびソルビン酸が含まれるが、これらに限定されない。アルコール防腐剤の例には、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、ヒドロキシベンゾアート、およびフェニルエチルアルコールが含まれるが、これらに限定されない。酸性防腐剤の例には、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、 β -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、およびフィチン酸が含まれるが、これらに限定されない。他の防腐剤には、トコフェロール、酢酸トコフェロール、デテロキシメシレート（deteroxime mesylate）、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、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（SLES）、亜硫酸水素ナトリウム、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、グリダントプラス（Glydant Plus）、フェノニプ（Phenonip）、メチルパラベン、ジェルマール115、ジェルマベンII（Germaben II）、ネオロン（Neolone）、カトン、およびユーキシル（Euxyl）が含まれるが、これらに限定されない。一定の実施形態では、防腐剤は抗酸化剤である。他の実施形態では、防腐剤はキレート剤である。

【0348】

緩衝剤の例には、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、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、リン酸二カルシウム、リン酸、リン酸三カルシウム、第三リン酸カルシウム、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、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、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、リン酸二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、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、無発熱物質水、等張生理食塩水、リングル液、エチルアルコールなど、およびその組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0349】

滑沢剤の例には、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、モルト、ベヘン酸グリセリル (glyceryl behanate)、硬化植物油、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、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど、およびその組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0350】

油の例には、アーモンド油、杏仁油、アボカド油、パパス油、ベルガモット油、クロフサスグリオイル (black current seed)、ルリヂサ油、ケイド油 (cade)、カモミール油、ナタネ油、カラウエー油、カルナバ油、ヒマシ油、桂皮油、カカオバター油、ココナッツ油、肝油、コーヒー油 (coffee)、トウモロコシ油、綿実油、エミュー油 (emu)、ユーカリ油、月見草油、魚油、アマニ油、ゲラニオール油 (geraniol)、瓢箪油 (gourd)、グレープシードオイル、ハシバミ油、ヒソップ油、ミリスチン酸イソプロピル油、ホホバ油、ククイナッツ油、ラバンディン油 (lavandin)、ラベンダー油、レモン油、アオモジ油、マカダミアナッツ油、アオイ油 (mallow)、マンゴーシードオイル、メドウフォームシードオイル、ミンク油、ニクズク油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジラッフィー油、ヤシ油、パーム核油、杏仁油、ラッカセイ油、ケシ油、パンプキンシードオイル、ナタネ油、ヌカ油、ローズマリー油、ベニバナ油、ビャクダン油、サスクアナ油 (sasquana)、セイボリー油 (savoury)、シーバックソーン油 (sea buckthorn)、ゴマ油、シアバター油、シリコーン油、ダイズ油、ヒマワリ油、ティーツリー油、アザミ油 (thistle)、ツバキ油、ベチベル油、クルミ油、およびコムギ胚種油が含まれるが、これらに限定されない。油の例には、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、鉱物油、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、およびその組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0351】

経口投与および非経口投与のための液体投薬形態には、薬学的に許容可能な乳濁液、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが含まれるが、これらに限定されない。有効成分に加えて、液体投薬形態は、当該分野で一般的に使用される不活性希釈剤（例えば、水または他の溶媒など）、溶解補助剤、および乳化剤（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（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、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、およびソルビタンの脂肪酸エステルなど）、およびその混合物を含むことができる。不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、アジュバント（湿潤剤、乳化剤および懸濁剤など）、甘味剤、香味物質、および香料を含むことができる。一定の実施形態では、非経口投与のために、本発明の抱合体 (conjugate) を、溶解補助剤（クレモフォル、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、およびその組み合わせなど）と混合する。

【0352】

注射用調製物（例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁液）を、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、当該分野にしたがって処方することができる。滅菌注射用調製物は、非毒性の非経口で許容可能な希釈剤または溶媒を含む滅菌注射用溶液、懸濁液、または乳濁液（例えば、1, 3-ブタンジオール溶液として）であり得る。使用することができる許容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液、U. S. P.、および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、従来のように溶媒または懸濁媒質として滅菌不揮発性油を使用する。この目的のために、任意の無刺激性の不揮発性油（合成モノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる）を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を、注射液の調製で使用する。

【0353】

注射用処方物を、例えば、細菌保持フィルターでの濾過または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒質に溶解または分散することができる滅菌固体組成物の形態での安定剤の組み込みによって滅菌することができる。

【0354】

薬物の効果を延長するために、しばしば、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅延させることが望ましい。水溶性の低い結晶または無定形材料の液体懸濁液の使用によってこれを行うことができる。次いで、薬物の吸収率は、その溶解率に依存し、言い換えると、結晶のサイズおよび結晶の形態に依存し得る。あるいは、非経口投与される薬物の吸収を、オイルビヒクルへの薬物の溶解または懸濁によって遅延させる。

【0355】

直腸または腔投与のための組成物は、典型的には、本発明の抱合体を適切な非刺激性の賦形剤またはキャリア（カカオバター、ポリエチレングリコール、または周囲温度で固体であるが、体温で液体となり、直腸または腔で融解して有効成分を放出する坐剤用ワックスなど）と混合することによって調製することができる坐剤である。

【0356】

経口投与のための固体投薬形態には、カプセル、錠剤、丸薬、粉末、および顆粒が含まれる。かかる固体投薬形態では、有効成分を、少なくとも1つの不活性な薬学的に許容可能な賦形剤またはキャリア（クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムなど）および／またはa) 充填剤または増量剤（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、およびケイ酸など）、b) 結合剤（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、およびアカシアなど）、c) 保湿剤（グリセロールなど）、d) 崩壊剤（寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカのデンプン、アルギン酸、一定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなど）、e) 溶液緩染剤（solution retarding agent）（パラフィンなど）、f) 吸収促進剤（第四級アンモニウム化合物など）、g) 湿潤剤（例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなど）、h) 吸収剤（カオリンおよびベントナイトクレイなど）、およびi) 滑沢剤（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、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、ならびにその混合物と混合する。カプセル、錠剤、および丸薬の場合、投薬形態は、緩衝剤を含むことができる。

【0357】

類似の型の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用した軟カプセルおよび硬カプセルにおける充填剤として使用することができる。錠剤、ドラジェ、カプセル、丸薬、および顆粒の固体投薬形態を、腸溶コーティングおよび製薬分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを使用して調製することができる。固体投薬形態は、任意選択的に、乳白剤（opacifying agent）を含むことができ、任意選択的に遅延様式で、腸管の一定の部分のみまたは優先して有効成分を放出する組成物であり得る。使用することができる包埋組成

物の例には、高分子物質およびワックスが含まれる。類似の型の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用した軟カプセルおよび硬カプセルにおける充填剤として使用することができる。

【0358】

有効成分は、1つまたは複数の上記の賦形剤を含むマイクロカプセル化形態であり得る。錠剤、ドラジェ、カプセル、丸薬、および顆粒の固体投薬形態を、腸溶コーティング、放出調節コーティング、および製薬分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを使用して調製することができる。かかる固体投薬形態では、有効成分を、少なくとも1つの不活性希釈剤（スクロース、ラクトース、またはデンプンなど）と混合することができる。かかる投薬形態は、通常の慣行どおり、不活性希釈剤以外のさらなる物質（例えば、錠剤化滑沢剤（*tabletting lubricant*）および他の錠剤化助剤（ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなど））を含むことができる。カプセル、錠剤、および丸薬の場合、投薬形態は、緩衝剤を含むことができる。固体投薬形態は、任意選択的に、乳白剤を含むことができ、任意選択的に遅延様式で、腸管の一定の部分のみまたは優先して有効成分を放出する組成物であり得る。使用することができる包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが含まれる。

【0359】

本発明の化合物の局所および／または経皮投与のための投薬形態には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、および／またはパッチが含まれ得る。一般に、有効成分を、必要に応じて、滅菌条件下で、薬学的に許容可能なキャリアおよび／または任意の必要な防腐剤および／または緩衝液と混合する。さらに、本発明は、経皮パッチの使用を意図する。経皮パッチは、身体への有効成分の送達を調製する利点が付加される。かかる投薬形態を、例えば、適切な媒質への有効成分の溶解および／または懸濁によって調製することができる。あるいはまたはさらに、速度制御膜（*rate controlling membrane*）の使用および／またはポリマーマトリックスおよび／またはゲルへの有効成分の分散のいずれかによって速度を制御することができる。

【0360】

本明細書中に記載の皮内薬学的組成物の送達での使用に適切なデバイスには、ショートニードルデバイス（*short needle device*）（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；および同第5,417,662号に記載のものなど）が含まれる。皮内組成物を、皮膚への針の有効な貫通長を制限するデバイス（PCT公開WO99/34850号に記載のものなど）およびその機能的等価物によって投与することができる。液体ジェット注射器および／または角質層に突き刺して真皮に到達するジェットを得るニードルによって液体ワクチンを真皮に送達させるジェット式注射デバイスが適切である。ジェット注射デバイスは、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；およびPCT公開WO97/37705号およびWO97/13537に記載されている。皮膚外層から真皮に粉末形態のワクチンを加速させるために圧縮ガスを使用する弾道粉末および／または粒子送達デバイスが適切である。あるいはまたはさらに、古典的なマントー皮内投与法にて従来のシリンジを使用することができる。

【0361】

局所投与に適切な処方物には、液体および／または半液体調製物（塗布剤、ローション

、水中油滴型および／または油中水滴型乳濁液（クリーム、軟膏、および／またはペーストなど）、および／または溶液および／または懸濁液など）が含まれるが、これらに限定されない。局所投与用処方物は、例えば、約１％～約１０％（w/w）の有効成分を含むことができるが、有効成分の濃度は、溶媒中の有効成分の溶解限度までであり得る。局所投与用処方物は、１つまたは複数の本明細書中に記載のさらなる成分をさらに含むことができる。

【０３６２】

本発明の薬学的組成物を、口腔を介した肺投与に適切な処方物として調製し、包装し、そして／または販売することができる。かかる処方物は、有効成分を含み、直径が約０．５～約７ナノメートルまたは約１～約６ナノメートルの範囲である乾燥粒子を含むことができる。かかる組成物は、噴射剤が粉末を分散するように流れることができる乾燥粉末リザーバを含むデバイスおよび／または自己噴射溶媒／粉末分散コンテナ（密封容器中に低沸点噴射剤に溶解および／または懸濁した有効成分を含むデバイスなど）を使用した投与のために乾燥粉末の形態が都合がよい。かかる粉末は、重量の少なくとも９８％の粒子の直径が０．５ナノメートルを超え、数の少なくとも９５％の粒子の直径が７ナノメートル未満である。あるいは、重量の少なくとも９５％の粒子の直径が１ナノメートルを超え、数の少なくとも９０％の粒子の直径が６ナノメートル未満である。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、単位用量形態で提供されることが都合がよい。

【０３６３】

低沸点噴射剤には、一般に、大気圧で６５°F未満の沸点を有する液体噴射剤が含まれる。一般に、噴射剤は、組成物の５０～９９．９％（w/w）を構成することができ、有効成分は組成物の０．１～２０％（w/w）を構成することができる。噴射剤は、液体非イオン性および／もしくは固体陰イオン性界面活性剤ならびに／または固体希釈剤（有効成分を含む粒子と同一規模の粒子サイズを有し得る）などのさらなる成分をさらに含むことができる。

【０３６４】

肺送達のために処方した本発明の薬学的組成物は、溶液および／または懸濁液の液滴形態で有効成分を供給することができる。かかる処方物を、調製し、包装し、そして／または任意選択的に無菌の有効成分を含む水性および／または希釈アルコール溶液および／または懸濁液として販売することができ、任意の噴霧および／または微粒化デバイスを使用して都合良く投与することができる。かかる処方物は、さらに、１つまたは複数の成分（香味物質（サッカリンナトリウムなど）、揮発性油、緩衝剤、界面活性剤、および／または防腐剤（メチルヒドロキシベンゾアートなど）を含むことができるが、これらに限定されない）を含むことができる。この投与経路によって供給される液滴の平均直径は、約０．１～約２００ナノメートルの範囲であり得る。

【０３６５】

肺送達に有用である本明細書中に記載の処方物は、本発明の薬学的組成物の鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与に適切な別の処方物は、有効成分を含み、平均的な粒子の直径が約０．２～５００マイクロメートルである粗末である。かかる処方物を、嗅ぐ様式で（すなわち、鼻道を介した鼻孔付近に保持した粉末の容器からの急速な吸入によって）投与する。

【０３６６】

経鼻投与に適切な処方物は、例えば、およそ最低で０．１％（w/w）および最高で１００％（w/w）の有効成分を含むことができ、１つまたは複数の本明細書中に記載のさらなる成分を含むことができる。本発明の薬学的組成物を、調製し、包装し、そして／または口腔投与に適切な処方物として販売することができる。かかる処方物は、例えば、従来の方法、例えば、０．１～２０％（w/w）有効成分、経口溶解性および／または分解性組成物を含むバランス、および任意選択的に１つまたは複数の本明細書中に記載のさらなる成分を使用して作製した錠剤および／またはロゼンジの形態であり得る。あるいは、口腔投与に適切な処方物は、有効成分を含む粉末および／またはエアゾール化および／ま

たは微粒化溶液および／または懸濁液を含むことができる。かかる粉末化、エアゾール化、および／または微粉化処方物は、分散させる場合、平均粒子および／または液滴サイズが約 0.1 ～ 約 200 ナノメートルの範囲であり得、1 つまたは複数のさらなる本明細書中に記載の成分をさらに含むことができる。

【0367】

本発明の薬学的組成物を、調製し、包装し、そして／または眼投与に適切な処方物として販売することができる。かかる処方物は、例えば、点眼薬（例えば、0.1 / 1.0 % (w/w) の有効成分を含む水性または油性の液体キャリアの溶液および／または懸濁液が含まれる）の形態であり得る。かかる液滴は、さらに、本明細書中に記載の緩衝剤、塩、および／または 1 つまたは複数の他のさらなる成分を含むことができる。有用な他の眼に投与可能な処方物には、微結晶形態および／またはリポソーム調製中に有効成分を含む処方物が含まれる。点耳薬および／または点眼薬は、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【0368】

医薬品の処方および／または製造における一般的検討事項を、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005に見出すことが出来る。

【0369】

本明細書中に提供した薬学的組成物の説明は主にヒトへの投与に適切な薬学的組成物に関するが、かかる組成物が一般に全種の動物への投与に適切であることが当業者に理解されるであろう。組成物の種々の動物への投与に適切にするようなヒトへの投与に適切な薬学的組成物の改変は十分に理解されており、獣医薬理学者は、あるとすれば、日常的に過ぎない実験を使用してかかる改変をデザインおよび／または実施することができる。

キット

1 つまたは複数の本発明の化合物（またはその薬学的に許容可能な形態）および／または本発明の薬学的組成物を含むキットがなおさらに本発明に含まれる。キットは、典型的には、適切な容器（例えば、ホイル、プラスチック、またはボール紙のパッケージ）中に提供する。一定の実施形態では、本発明のキットは、本明細書中に記載の 1 つまたは複数の薬学的賦形剤、薬学的添加剤、および治療活性剤などを含むことができる。一定の実施形態では、本発明のキットは、適切な投与のための手段（例えば、目盛りつきカップ、シリンジ、ニードル、および清浄助剤など）を含むことができる。一定の実施形態では、本発明のキットは、適切な投与のための説明書および／または適切な投与のための調製法を含むことができる。

【0370】

5. 治療方法

本発明はまた、治療有効量の式 (I)、(II)、または (III) の化合物またはその薬学的組成物を、FAAH 媒介性の疾患、障害、または容態の治療を必要とする患者に投与することによる、この疾患、障害、または容態の治療方法を提供する。

【0371】

さらに、本発明は、治療有効量の式 (I)、(II)、または (III) の化合物またはその薬学的組成物を、FAAH の阻害を必要とする患者に投与することによる患者の FAAH を阻害する方法を提供する。

【0372】

投与される患者には、ヒト（例えば、男性、女性、乳児、児童、青年期、成人、高齢者など）および／または他の霊長類；哺乳動物（商業的に関連する哺乳動物（ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ、および／またはイヌなど）が含まれる）；および／または鳥類（商業的に関連する鳥類（ニワトリ、カモ、ガチョウ、および／またはシチメンチョウなど）が含まれる）が含まれるが、これらに限定されない。本明細書中で使用される場合、「治療」は、患者が罹患している容態の部分的または完全な阻害または軽減をいう。本明細書

中で使用される場合、「治療有効量」は、投与した場合に患者の治療に十分な本発明の化合物または本発明の薬学的組成物の最少の量または濃度をいう。治療は、予防的または治療的療法により得る。

【0373】

他の実施形態では、本発明は、式 I、II、または III の化合物または表 1、2、または 3 のいずれかに記載の化合物とサンプルを接触させる工程を含む生体サンプル中の FAH の阻害方法を提供する。

【0374】

FAH 媒介性の疾患、障害、または容態には、有痛性の症候群、疾患、および／または障害、炎症性障害、免疫障害、鬱病、不安、睡眠障害、摂食行動、運動障害、緑内障、神経防護作用、および心血管疾患が含まれるが、これらに限定されない。

【0375】

一定の実施形態では、FAH 媒介性の疾患、障害、または容態は、有痛性の症候群、疾患、および／または障害である。本明細書中で使用される場合、「有痛性の症候群、疾患、および／または障害」には、神経因性疼痛（例えば、末梢神経因性疼痛）、中心性疼痛、求心路遮断性疼痛（*deafferentiation pain*）、慢性疼痛（例えば、慢性侵害受容性疼痛、および術後疼痛などの慢性疼痛の他の形態）、侵害受容体の刺激、急性疼痛（例えば、幻覚性および一過性の急性疼痛）、非炎症性疼痛、炎症性疼痛、癌に関連する疼痛、術前疼痛、関節痛、仙腰痛、筋骨格痛、頭痛、片頭痛、筋肉痛、腰痛および頸痛、ならびに歯痛などによって特徴づけられるものが含まれるが、これらに限定されない。

【0376】

一定の実施形態では、FAH 媒介性の疾患、障害、または容態は、神経因性疼痛である。用語「神経因性疼痛」は、神経損傷に起因する痛みを意味する。神経因性疼痛は、侵害受容性疼痛と区別され、これは、小さな皮膚神経または筋肉もしくは結合組織中の小さな神経が関与する急性組織損傷によって生じる疼痛である。神経因性疼痛は、典型的には、長期持続または慢性であり、しばしば、最初の急性組織損傷から数日間または数ヵ月間発症する。神経因性疼痛は、持続性の自発痛および異痛症（通常は痛みのない刺激に対する疼痛反応である）が含まれ得る。神経因性疼痛を、ピンプリックなどの通常はささいな疼痛刺激に対する反応増強である痛覚過敏によって特徴づけることもできる。神経因性疼痛症候群は神経損傷後に発症し得、生じた疼痛は、最初の損傷が治癒した後でさえも、数ヵ月または数年持続し得る。神経損傷は、末梢神経、後根、脊髄、または脳内の一定の領域で起こり得る。神経因性疼痛症候群には、糖尿病性ニューロパシー；坐骨神経痛；非特異的腰痛；多発性硬化症性疼痛；線維筋痛；HIV 関連ニューロパシー；神経痛（疱疹後神経痛および三叉神経痛など）；身体外傷、切断術、癌、毒素、または慢性炎症状態に起因する疼痛が含まれる。神経因性疼痛は、神経腫；神経圧迫；神経圧挫；神経伸延、または不完全な神経切離；単ニューロパシー、または多発ニューロパシーなどの末梢神経障害に起因し得る。神経因性疼痛はまた、後根神経節圧迫；脊髄の炎症；挫傷、腫瘍、または脊髄の片側切断；脳幹、視床、または皮質の腫瘍；または脳幹、視床、または皮質の外傷などの障害に起因し得る。

【0377】

神経因性疼痛の症状は不均質であり、しばしば、自発的刺痛および電撃痛、または継続的疼痛、灼熱痛と説明される。さらに、「痺れ」などの通常は無痛の感覚に関連する痛み（感覚異常および知覚異常）、接触に対する感度の増加（知覚過敏）、無害の刺激後の痛み（動的、静的、または熱による異痛症）、有害刺激に対する感度の増加（熱、低温、機械的痛覚過敏）、刺激除去後の痛覚の持続（痛覚異常鋭敏）、または選択的感覚系伝導路の非存在または欠損（痛覚減退症）が存在する。

【0378】

一定の実施形態では、FAH 媒介性の疾患、障害、または容態は非炎症性痛覚および／または炎症性痛覚である。非炎症性痛覚型には、末梢神経因性疼痛（例えば、末梢神経

系の病変または機能障害に起因する疼痛)、中心性疼痛(例えば、中枢神経系の病変または機能障害に起因する疼痛)、求心路遮断痛(例えば、中枢神経系への感覚の影響(sensory impart)の喪失に起因する疼痛)、慢性侵害受容性疼痛(例えば、一定の癌性疼痛型)、有害な侵害受容体の刺激(例えば、組織損傷または差し迫った組織損傷に対して感じた痛み)、幻痛(例えば、もはや存在しない身体の一部に感じる痛み)、精神病患者によって感じられる痛み(例えば、身体的な原因が存在しない痛み)、および移動性疼痛(例えば、体内の位置が繰り返し変化する痛み)が含まれるが、これらに限定されない。一定の実施形態では、非炎症性痛覚および/または炎症性痛覚は、炎症性障害(例えば、自己免疫障害)などの障害に関連する。

【0379】

一定の実施形態では、FAAH媒介性の疾患、障害、または容態は炎症性障害である。用語「炎症性障害」は、痛み(有害物質の生成および神経の刺激由来の疼痛)、熱(血管拡張由来の熱)、発赤(血管拡張および血流増加による紅潮)、腫脹(流体の過剰な流入または制限された流出由来の腫瘍)、および機能喪失(部分的または完全、一過性または継続的であり得る機能喪失)の1つまたは複数の徴候によって特徴づけられる疾患または容態をいう。炎症性障害には、血管(多発性動脈炎、側頭動脈炎);関節(関節炎:結晶性、骨、乾癬性、反応性、リウマチ様、ライター);胃腸管(クローン病、潰瘍性大腸炎);皮膚(皮膚炎);または複数の臓器および組織(全身性エリテマトーデス)に影響を及ぼす炎症性障害が含まれるが、これらに限定されない。炎症性障害には、血管疾患、片頭痛、緊張性頭痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、強皮症(scleroderma)、リウマチ熱、I型糖尿病、重症筋無力症、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、過敏症、結膜炎、多発性硬化症、および虚血(例えば、心筋虚血)などに関連する炎症が含まれるが、これらに限定されない。化合物および組成物は、脳障害(例えば、パーキンソン病およびアルツハイマー病)に関連する神経炎症(neuroinflammation)および頭蓋放射線損傷に関連する慢性炎症の治療に有用であり得る。化合物は、急性炎症状態(例えば、感染に起因する容態)および慢性炎症状態(例えば、喘息、関節炎、および炎症性腸疾患に起因する容態)の治療に有用であり得る。化合物はまた、外傷および非炎症性筋肉痛に関連する炎症の治療で有用であり得る。炎症は多数の形態を取り、急性炎症、癒着性炎症、萎縮性炎症、カタル性炎症、慢性炎症、硬変性炎症、びまん性炎症、播種性炎症、滲出性炎症、線維素性炎症、線維性炎症、局所性炎症、肉芽腫性炎症、増殖性炎症(hyperplastic inflammation)、肥大性炎症、間質性炎症、転移性炎症、壊死性炎症、閉鎖性炎症、実質性炎症、増殖性炎症(plastic inflammation)、増殖性炎症(productive inflammation)、増殖性炎症(proliferous inflammation)、偽膜性炎症、化膿性炎症(purulent inflammation)、硬化性炎症、漿液形成性炎症、漿液性炎症、単純炎症、特異性炎症、亜急性炎症、化膿性炎症(suppurative inflammation)、中毒性炎症、外傷性炎症、および/または潰瘍性炎症が含まれるが、これらに限定されない。

【0380】

一定の実施形態では、FAAH媒介性の疾患、障害、または容態は免疫障害である。自己免疫障害などの免疫障害には、関節炎(関節リウマチ、脊椎関節炎、痛風性関節炎、変性関節疾患(骨関節炎、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、未分化脊椎炎、ベーチェット病、溶血性自己免疫性貧血性、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、穀粉症、急性肩甲痛、乾癬性関節炎、および若年性関節炎など)、喘息、アテローム性動脈硬化症、骨粗鬆症、気管支炎、腱炎、滑液包炎、皮膚炎障害(例えば、乾癬、湿疹、熱傷、皮膚炎)、夜尿症、好酸球性疾患、胃腸障害(例えば、炎症性腸疾患(IBD)、消化性潰瘍、限局性腸炎、憩室炎、胃腸管出血、クローン病、胃炎、下痢、過敏性腸症候群、および潰瘍性大腸炎)、胃運動改善薬(gastropromotetic agent)によって改善される障害(例えば、腸閉塞、術後腸閉塞、および敗血症時の

腸閉塞；胃食道逆流疾患（GORDまたはその同義語GERD）；好酸球性食道炎、胃不全麻痺（糖尿病性胃不全麻痺など）；食物不耐症および食物アレルギー、ならびに他の機能性腸障害（非潰瘍性消化不良（NUD）および非心臓性胸痛（NCCP）など）が含まれるが、これらに限定されない。

【0381】

一定の実施形態では、免疫障害は胃腸障害である。いくつかの実施形態では、免疫障害は、炎症性腸疾患（IBD）、消化性潰瘍、限局性腸炎、憩室炎、胃腸管出血、クローン病、胃炎、下痢、過敏性腸症候群、および潰瘍性大腸炎である。他の実施形態では、免疫障害は炎症性腸疾患（IBD）である。

【0382】

一定の実施形態では、免疫障害は、皮膚炎障害である。いくつかの実施形態では、免疫障害は、乾癬、湿疹、熱傷、または皮膚炎である。さらに他の実施形態では、免疫障害は乾癬である。

【0383】

一定の実施形態では、FAAH媒介性の疾患、障害、または容態は不安である。本明細書中で使用される場合、「不安」には、不安および不安障害または不安容態（例えば、臨床的不安（clinical anxiety）、パニック障害、広場恐怖症、全般性不安障害、特定恐怖症、社交恐怖症、強迫性障害、急性ストレス障害、および心的外傷後ストレス障害など）；ならびに不安の特徴を有する適応障害、一般的病状に起因する不安障害、および物質誘発性不安障害が含まれるが、これらに限定されない。この治療は、患者（例えば、不安症患者）に眠りも誘導または促進し得る。

【0384】

一定の実施形態では、FAAH媒介性の疾患、障害、または容態は睡眠障害である。「睡眠障害」には、不眠症（insomnia）、睡眠時無呼吸、下肢静止不能症候群（RLS）、睡眠相遅延症候群（DSPS）、周期性四肢運動障害（PLMD）、低呼吸症候群、急速眼球運動障害（rapid eye movement behavior disorder）（RBD）、交代勤務睡眠障害（SWSD）、睡眠上の問題（sleep problems）（例えば、睡眠時随伴症）（悪夢、夜驚症、寝言、叩頭、いびき、および歯のくいしばり（clenched jaw）および／または歯軋り（ブラキシズム）など）が含まれるが、これらに限定されない。

【0385】

一定の実施形態では、FAAH媒介性の疾患、障害、または容態は鬱病である。本明細書中で使用される場合、「鬱病」には、抑鬱障害または病態（例えば、大鬱病性障害（単極性鬱病）、気分変調性障害（慢性、軽症鬱病）、および双極性障害（躁鬱病）など）が含まれるが、これらに限定されない。鬱病は、臨床的鬱病または亜臨床的鬱病（subclinical depression）であり得る。

【0386】

一定の実施形態では、FAAH媒介性の疾患、障害、または容態は摂食行動である。本明細書中で使用される場合、「摂食行動」には、摂食障害（例えば、食欲不振および種々の性質の悪液質、肥満を誘導する過食）、癌に関連する体重減少、および他の消耗容態が含まれるが、これらに限定されない。本明細書中に開示の化合物を使用して、体脂肪を軽減し、哺乳動物の肥満の治療または防止に使用することもできる。本明細書中に開示の化合物を、これらの健康状態に関連する疾患の防止または治療のために使用することもできる。

【0387】

一定の実施形態では、FAAH媒介性の疾患、障害、または容態は運動障害である。他の実施形態では、FAAH媒介性の疾患、障害、または容態は緑内障である。さらに他の実施形態では、FAAH媒介性の疾患、障害、または容態は神経防護作用である。なおさらに他の実施形態では、FAAH媒介性の疾患、障害、または容態は心血管疾患である。

【0388】

一定の実施形態では、上記方法は、式 (I)、(II)、または (III) の化合物またはその薬学的に許容可能な形態を必要とする患者に投与する。いくつかの実施形態では、上記方法は、表 1、2、または 3 に示す式 (I)、(II)、もしくは (III) の化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。他の実施形態では、上記方法は、 $0.01 \mu\text{M}$ 以下の K_i または $0.01 \mu\text{M}$ と $0.1 \mu\text{M}$ との間の K_i を有する表 1、2、または 3 に示す式 (I)、(II)、もしくは (III) の化合物（すなわち、「A」または「B」と示す活性を有する化合物）またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。さらに他の実施形態では、上記方法は、 $0.01 \mu\text{M}$ 以下の K_i を有する表 1、2、または 3 に示す式 (I)、(II)、もしくは (III) の化合物（すなわち、「A」と示す活性を有する化合物）またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。

【0389】

6. 投与

本発明の化合物を、治療に有効な任意の投与量および任意の投与経路を使用して投与することができる。正確な必要量は、被験体によって変化し、被験体の種、年齢、および全身状態、感染重症度、特定の組成物、その投与様式、およびその活性様式などに依存する。本発明の化合物を、典型的には、投与を容易にし、投薬量を均一にするために単位投薬形態で処方する。しかし、本発明の組成物の総 1 日使用量を、医学上の正しい判断の範囲内で担当医が決定すると理解されるであろう。任意の特定の被験体または生物のための特定の治療有効用量は、種々の要因（治療を受ける疾患、障害、または容態、障害の重症度、使用した特定の有効成分の活性、使用した特定の組成物、被験体の年齢、体重、全身の健康状態、性別、および食事、使用した特定の有効成分の投与時間、投与経路、および排泄率、治療持続時間、使用した特定の有効成分と組み合わせるか同時に使用する薬物、ならびに医学分野で周知の要因などが含まれる）に依存するであろう。

【0390】

本発明の化合物および組成物を、任意の経路で投与することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物および組成物を、種々の経路（経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、髄腔内、皮下、脳室内、経皮、皮膚間（interdermal）、直腸、腔内、腹腔内、局所（粉末、軟膏、クリーム、および／または球薬などによる）、粘膜、鼻、口腔、経腸、舌下；気管内点滴、気管支点滴、および／または吸入；および／または経口噴霧、鼻内噴霧、および／またはエアゾールが含まれる）によって投与する。特に意図される経路は、全身静脈内注射、血液および／またはリンパを介した局所投与、および／または罹患部位への直接投与である。一般に、最も適切な投与経路は、種々の要因（薬剤の性質（例えば、胃腸管環境内でのその安定性）、被験体の容態（例えば、被験体が経口投与に耐えることができるかどうか）などが含まれる）に依存するであろう。現在、経口および／または鼻内噴霧および／またはエアゾールの経路は、肺および／または呼吸器系に治療薬を直接送達させるのに最も一般的に使用される。しかし、本発明は、薬物送達技術における起こり得る利点を考慮した、任意の適切な経路による本発明の薬学的組成物の送達を含む。

【0391】

治療有効量を達成するのに必要な化合物の量は、被験体によって変化し、被験体の種、年齢、および全身状態、副作用または障害の重症度、特定の化合物の同一性、および投与様式などによって変化するであろう。所望の投薬量を、1 日 3 回、1 日 2 回、1 日 1 回、1 日おき、3 日おき、毎週、2 週間毎、3 週間毎、または 4 週間毎に送達させることができる。一定の実施形態では、所望の投薬量を、複数回投与（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、またはそれを超える回数の投与）を使用して送達させることができる。

【0392】

本発明の一定の実施形態では、 70 kg の成人への 1 日あたり 1 回または複数回の投与のための本発明の化合物の治療有効量は、単位投薬形態あたり約 0.0001 mg ～ 約 1000 mg の本発明の化合物を含むことができる。本明細書中に記載の用量範囲は、成人

への本発明の薬学的組成物の投与のガイドンスとなると認識されるであろう。例えば、児童または青年期への投与量を、医師または当業者によって決定することができ、この投与量は、成人への投与量より低いか同一であり得る。

【0393】

上記および本明細書中に記載のように、本発明の化合物または組成物を1つまたは複数のさらなる治療作用薬 (therapeutically active agent) と組み合わせて投与することができることも認識されるであろう。

【0394】

「～と組み合わせて」は、薬剤を同時に投与し、そして／または送達のために共に処方されなければならないことを意味しないことが意図されるが、これらの送達方法は、確実に本発明の範囲内に含まれる。組成物を、1つまたは複数の他のさらなる治療作用薬と同時に、前、または後に投与することができる。一般に、各薬剤を、この薬剤のために決定した用量および／または時間のスケジュールで投与するであろう。この組み合わせで使用されるさらなる治療作用薬を単一組成物中で投与するか、異なる組成物中で個別に投与することができることがさらに認識されるであろう。レジメンで使用するための特定の組み合わせでは、本発明の化合物の治療作用薬および／または達成すべき所望の治療効果との適合性を考慮するであろう。

【0395】

一般に、組み合わせて使用されるさらなる治療作用薬を個別に使用されるレベルを超えないレベルで使用する事が期待される。いくつかの実施形態では、組み合わせでの使用レベルは個別での使用レベルよりも低いであろう。

【0396】

「治療作用薬」または「作用薬 (active agent)」は、療法（予防的治療および治療上の処置が含まれる）で有用な任意の物質をいう。

【0397】

本発明は、その生物学的利用能を改良し、その代謝を減少および／または改変し、その排泄を阻害し、そして／または体内でのその分布を改変することができる薬剤と組み合わせた本発明の薬学的組成物の送達を含む。使用した療法がその障害について所望の効果を達成することができ（例えば、本発明の化合物を抗炎症薬、抗不安薬、および／または抗鬱薬などと組み合わせ投与することができる）、そして／またはこれらが異なる効果を達成することができる（例えば、任意の副作用の制御）ことも認識されるであろう。

【0398】

活性成分の例には、抗癌薬、抗生物質、抗ウイルス薬、麻酔薬、抗凝固薬、酵素のインヒビター、ステロイド薬 (steroidal agent)、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬、抗ヒスタミン、免疫抑制剤、抗新生物薬、抗原、ワクチン、抗体、充血除去薬、鎮静剤、オピオイド、鎮痛剤、鎮痛薬、解熱薬、ホルモン、プロスタグランジン、プロゲステロン作用薬、抗緑内障薬、眼科系薬剤 (ophthalmic agent)、抗コリン作動薬、抗鬱薬、抗精神病薬、睡眠薬、精神安定薬、抗痙攣薬、筋弛緩薬、抗攣縮薬、筋収縮薬 (muscle contractant)、チャネル遮断薬、縮瞳薬、抗分泌薬、抗血栓薬、抗凝固薬、抗コリン作動薬、 β -アドレナリン遮断薬、利尿薬、心血管作用薬 (cardiovascular active agent)、血管作用薬、血管拡張薬、抗高血圧薬、血管新生薬、細胞-細胞外基質相互作用の修飾因子（例えば、細胞成長インヒビターおよび抗接着分子）、またはDNA、RNA、タンパク質-タンパク質相互作用、タンパク質-受容体相互作用のインヒビター／緩衝物質などが含まれるが、これらに限定されない。作用薬には、薬物化合物 (drug compound)（例えば、連邦規則集 (CFR) に示す食品医薬品局によって承認された化合物）、ペプチド、タンパク質、炭水化物、モノサッカリド、オリゴサッカリド、ポリサッカリド、核タンパク質、ムコタンパク質、リボタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質に結合する小分子、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、および細胞が含まれるが、これらに限定されない。

【0399】

一定の実施形態では、さらなる治療作用薬は、鎮痛剤である。他の実施形態では、さらなる治療作用薬は抗炎症薬である。

【0400】

7. 生物活性の決定方法

種々の治療用途についての本発明の化合物の活性を決定する方法は、当該分野で周知である。これらには、単離したFAAHに結合し、そして／またはその活性を調整する化合物ならびに療法のための動物モデルおよび細胞モデルを見出すための高処理スクリーニングが含まれるが、これに限定されない。

【0401】

本明細書中に記載の化合物のアッセイは、高処理スクリーニングを受入られる。本発明の化合物のスクリーニングに有用なアッセイは、FAAHへのインヒビターの結合またはオレイルエタノールアミドまたはアナナダミン(ananamide)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、脂肪酸アミドまたはエタノールアミン)の放出を検出することができる。放出された反応生成物の検出を容易にするために、基質を標識することができる。米国特許第5,559,410号は、タンパク質の高処理スクリーニング法を開示し、米国特許第5,576,220号および同第5,541,061号は、リガンド／抗体結合の高処理スクリーニング法を開示している。

【0402】

抗侵害受容効果についてのFAAHインヒビターのスクリーニング方法は、当業者に周知である。例えば、試験化合物を、マウスホットプレート試験(hot-plate test)およびマウスホルマリン試験で被験動物に投与し、熱または化合物による組織損傷に対する侵害受容反応を測定することができる(例えば、抗侵害受容活性のスクリーニング方法を教示した米国特許第6,326,156号を参照のこと。Cravattら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (2001) 98:9371-9376も参照のこと)。

【0403】

2つの薬理的に有効な不安動物モデルは、高架式ゼロ迷路試験、隔離誘導性超音波放出試験(isolation-induced ultrasonic emission test)である。ゼロ迷路は、2つの開口した四分円および2つの閉じた四分円を備えた高架式環状プラットフォームからなり、動物がその環境を探索する本能と捕食者に攻撃され得る空間に対するその恐怖との間の葛藤に基づく(例えば、Bickerdike, M. J. ら、Eur. J. Pharmacol., (1994) 271, 403-411; Shepherd, J. K. ら、Psychopharmacology, (1994) 116, 56-64を参照のこと)。臨床的に使用される抗不安薬(ベンゾジアゼピンなど)は、開放された区画での滞在時間の比率および開放された区画への侵入回数を増大させる。

【0404】

抗不安化合物の第2の試験は、超音波発声モデルであり、これは、巣から取り出された子ラットによって放出されるストレス誘導性の発声数を測定する(例えば、Insel, T. R. ら、Pharmacol. Biochem. Behav., 24, 1263-1267 (1986); Miczek, K. A. ら、Psychopharmacology, 121, 38-56 (1995); Winslow, J. T. ら、Biol. Psychiatry, 15, 745-757 (1991)を参照のこと)。

【0405】

鬱病治療における本発明の化合物の効果を、慢性軽度ストレス誘導性無快感症ラットモデルで試験することができる。このモデルは、慢性の軽度ストレスによって褒美(reward)(例えば、スクロースの消費)に対する感受性が段階的に減少し、この減少が抗鬱薬の慢性治療によって用量依存的に逆転するという所見に基づく。本方法は、以前に記

載されており、試験に関するよりさらなる情報は、Willner, Paul, Psychopharmacology, 1997, 134, 319-329に認められる。

【0406】

抗鬱活性についての別の試験は、強制水泳試験 (Nature 266, 730-732, 1977) である。この試験では、好ましくは、腹腔内経路または経口経路によって試験の30分前または60分前に動物に薬剤を投与する。動物を、水を充填した結晶皿に入れ、不動状態の時間を記録する。次いで、不動時間を、蒸留水で処置したコントロール群の不動時間と比較する。イミプラミン25mg/kgを、ポジティブコントロールとして使用することができる。抗鬱化合物は、マウスの不動時間を減少させ、それにより、沈む。

【0407】

抗鬱活性についての別の試験は、マウスに対する尾懸垂試験 (caudal suspension test) である (Psychopharmacology, 85, 367-370, 1985)。この試験では、動物を、好ましくは、腹腔内経路または経口経路によって試験の30分前または60分前に研究化合物で処置する。次いで、動物を、尾によって懸垂させ、コンピュータシステムによって不動時間を自動的に記録する。次いで、不動時間を、蒸留水で処置したコントロール群の不動時間と比較する。イミプラミン25mg/kgを、ポジティブコントロールとして使用することができる。抗鬱化合物は、マウスの不動時間を減少させる。

【0408】

当業者は、動物モデルを試験化合物の抗痙攣活性の研究のために利用可能である。例えば、かかる試験の実施方法を記載している米国特許第6,309,406号および米国特許第6,326,156号を参照のこと。

【0409】

FAAHの阻害により、試験動物の睡眠を誘導することが報告されている (米国特許第6,096,784号)。睡眠誘導化合物の研究方法は当業者に周知である。特に、FAAH阻害化合物が睡眠を誘導するか不眠症を治療する能力を試験する方法は、米国特許第6,096,784号および米国特許第6,271,015号に開示されている。最も明らかに、化合物を、試験動物 (例えば、ラットまたはマウス) またはヒトに投与することができ、その後の睡眠 (閉眼、運動停止) に要した時間 (例えば、開始時間、持続時間) をモニタリングすることができる。WO98/24396号も参照のこと。

【0410】

強硬症を誘導するFAAHインヒビターのスクリーニング方法も当業者に周知である。Quistandra, in Toxicology and Applied Pharmacology 173:48-55 (2001)を参照のこと。Cravattら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98:9371-9376 (2001)を参照のこと。

【0411】

欲求行動の評価方法は、当業者に公知である。例えば、Maruaniら、(米国特許第6,344,474号)は、2つのかかるアッセイを教示している。欲求行動に及ぼす影響の1つの評価方法は、FAAHインヒビターをラットに投与し、スクロース溶液の取り込みに及ぼすその影響を評価することである。この方法は、W. C. Lynchら、Physiol. Behav., 1993, 54, 877-880に教示されている。

8. FAAHのセリン-241とボロン酸インヒビターとの間の共有結合性複合体形成

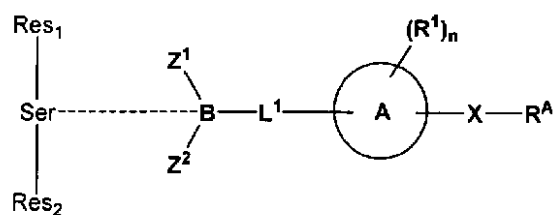
本発明によって提供される化合物は、Ser-241 FAAHの求核側鎖と可逆性の共有結合性複合体を形成する。

【0412】

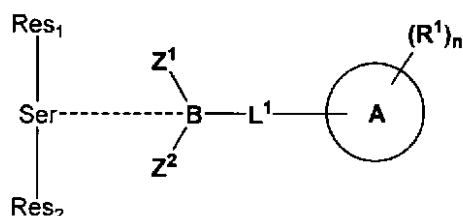
したがって、本発明はまた、以下のタンパク質のセリン残基と結合した (例えば、複合体化した) 上記および本明細書中に記載の式 (I)、(II)、または (III) の化合物を提供する。

【 0 4 1 3 】

【 化 6 6 】



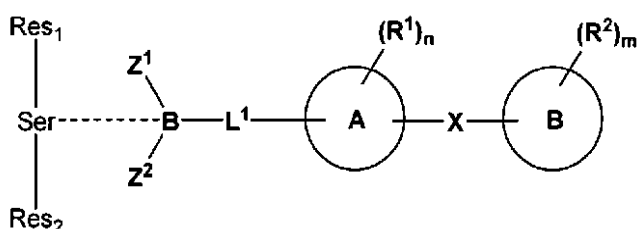
(I)－複合体



(II)－複合体

【 0 4 1 4 】

【 化 6 7 】



(III)－複合体

(式中、Res₁－Ser－Res₂は、約400～約600残基長のタンパク質である)

「Ser」はセリン残基を意味する。一定の実施形態では、Serは、FAAHタンパク質のSer₂₄₁である。いくつかの実施形態では、タンパク質はラットFAAHである。他の実施形態では、タンパク質はヒトFAAH（配列番号1）である。一定の実施形態では、タンパク質の活性部位は142にLys、217にSer、241にSerを有する。一定の実施形態では、化合物は、Ser₂₄₁で結合する。

【 0 4 1 5 】

Res₁は、SerよりもN末端に近い残基を意味する。Res₂はSerよりもC末端に近い残基を意味する。一定の実施形態では、Res₁は、(Ser)よりもN末端に近い24個のアミノ酸であるセリン残基および(Ser)よりもN末端に近い99個のアミノ酸であるリジン残基を有する。

【 0 4 1 6 】

一定の実施形態では、Z¹およびZ²は共に－OHである。したがって、一定の実施形態では、化合物はボロン酸化合物である。

【 0 4 1 7 】

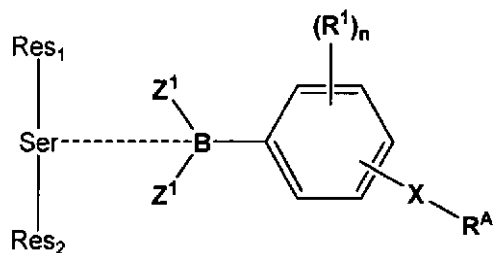
一定の実施形態では、環Aは任意選択的に置換されたフェニルである。

【 0 4 1 8 】

例えば、一定の実施形態では、本発明は、以下のタンパク質のセリン残基に結合した上記および本明細書中に記載の式(III-a)の化合物を提供する。

【 0 4 1 9 】

【化 6 8】



(Ⅲ-a)－複合体

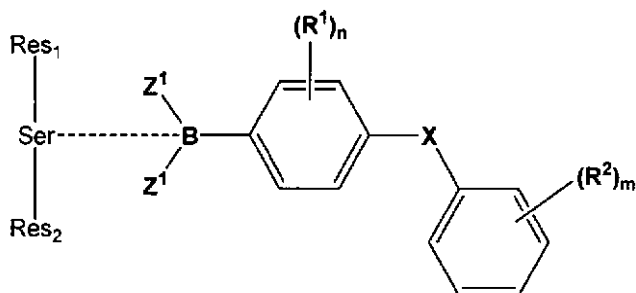
一定の実施形態では、環 A は、少なくとも 1 つのフッ素置換基を含む置換フェニルである。一定の実施形態では、 n は 1 であり、 R^1 はフッ素である。一定の実施形態では、 R^1 は、ホウ素原子に対してオルト位である。

【0420】

他の実施形態では、環 B は任意選択的に置換されたフェニルである。例えば、一定の実施形態では、本発明は、以下のタンパク質のセリン残基に結合した上記および本明細書中に記載の式 (I I I - b) の化合物を提供する。

【0421】

【化 6 9】



(Ⅲ-b)－複合体

一定の実施形態では、環 B 少なくとも 1 つのフッ素置換基を含む置換フェニルである。一定の実施形態では、 m は 1 であり、 R^2 はフッ素である。一定の実施形態では、 R^2 は、リンカー基 X に対してメタ位である。

【0422】

9. 合成方法

本発明の化合物を合成するための多数の方法が当業者に公知である。一般的なボロン酸エステルの合成方法は、有機金属種のホウ酸トリメチルなどの有機ホウ酸塩との反応である。一般的な有機金属種には、アルキルリチウムおよびグリニャール試薬が含まれるが、これらに限定されない。ボロン酸塩がアルキルリチウム試薬およびグリニャール試薬に耐えることができない高感度の官能基を含む場合、他のボロン酸塩の合成方法を使用する。これらの方法は、アリールまたはアルケニルハライドおよびジボロナートまたはジアルコキシボランのパラジウムカップリング反応ならびにアルケンまた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、種々のボロン酸塩類 (collection) を合成することができる。適切な酸を使用した酸性水溶液条件下でのボロン酸塩の加水分解によってボロン酸塩をボロン酸に容易に変換することができる。適切な酸には、 HCl 、 H_2SO_4 、および HBr が含まれるが、これらに限定されない。ボロン酸塩の別の加水分解方法は、実施例 5 に例示されるように、酸化剤 ($NaIO_4$ など) を使用した酸化的加水分解である。本発明のボロン酸化合物は、アルコールに曝露した場合に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、本発明の方法で使用することもできる。一定のジオール (例えば、1, 2-ジオールおよび 1, 3-ジオール) を使用した場合、環状ボロン酸塩が形成される。本発明のボロン酸化合物は、ボロン酸部分の脱水によってオリゴマー無水物を容易に形成し、それにより、二量体、三量体、および四量体、

ならびにその混合物が形成される。これらの種は、水の存在下および生理学的条件下で、加水分解によってボロン酸に再度変換される。

【実施例】

【0423】

本発明をここに一般的に記載し、これは、以下の実施例を参照してさらに容易に理解される。実施例は、本発明の一定の態様および実施形態の例示のみを目的とし、本発明を制限することを意図しない。

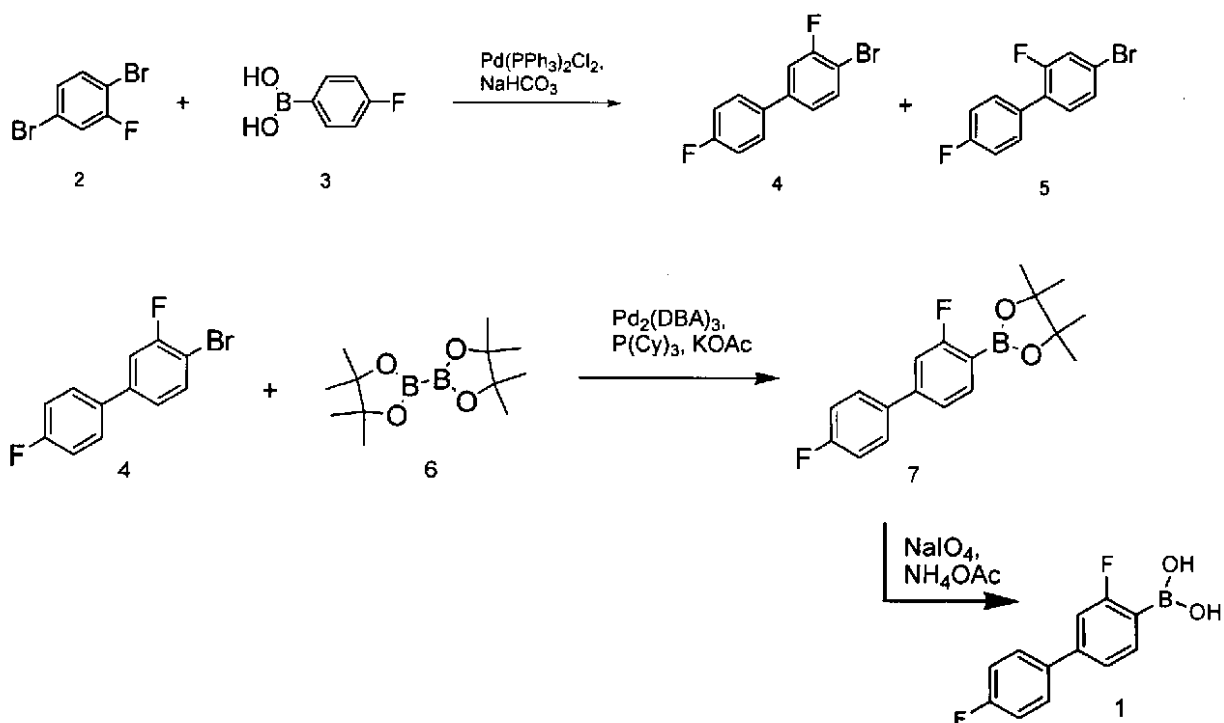
【0424】

(実施例1)

3, 4'-ジフルオロビフェニル-4-イルボロン酸(1)の合成

【0425】

【化70】



化合物(5)：絶乾した100 mL丸底フラスコ中に、ボロン酸3(1.00 g、1.0当量)を添加し、その後にジプロモベンゼン2(3.60 g、2.0当量)およびパラジウム試薬(150 mg)をジオキサンに溶解して黄色液体を得た。重炭酸ナトリウム水溶液(2 M、14 mL)を添加してベージュ色の懸濁液を形成させた。懸濁液を、80℃で20時間加熱した。反応物を蒸発乾燥させ、EtOAc(75 mL)と水(25 mL)との間で残渣を分配した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色オイルを得た。オイルをヘキサンでクロマトグラフにかけて、白色固体として1.07 g(収率57%)の4および白色固体として528 mg(収率30%)の5を得た。

【0426】

化合物(7)：パラジウム試薬(61 mg、0.12当量)およびトリシクロヘキシルホスフィン(70 mg、0.28当量)を、Ar雰囲気下でジオキサンに溶解し、室温で30分間攪拌した。赤色溶液に、ボロン試薬6(246 mg、1.1当量)、酢酸カリウム(130 mg、1.5当量)、およびビフェニルプロミド4(237 mg、1.0当量)をこの順序で添加した。次いで、暗赤色溶液を、80℃で72時間加熱し、その間に、緑色に変色する。LCMSは、不完全な反応を示すので、新規の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ および $(\text{C}_6\text{H}_{11})_3\text{P}$ を添加し、加熱をさらに24時間継続した。反応物を室温に冷却し、水(7 mL)で処理し、EtOAc(3×35 mL)で抽出した。有機相を合わせ、ブライン(25 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて暗褐色

オイルを得た。オイルを 9 : 1 ヘキサン／酢酸エチルでクロマトグラフにかけて白色固体を単離し、白色固体として 66 mg（収率 27 %）の 7 を得た。

【0427】

化合物（1）：ボロン酸エステル 7（66 mg、1.0 当量）、過ヨウ素酸ナトリウム（130 mg、3.0 当量）、および酢酸アンモニウム（48 mg、3.0 当量）を、アセトン／水 2 : 1（12 mL／6 mL）に溶解し、LCMS が完全な反応を示すまで、48 時間攪拌した。次いで、反応物を蒸発させて白色固体を得て、これを水に取り出し、1 N HCl で酸性化した。懸濁液を EtOAc で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて白色固体を得て、これをヘキサンで粉碎して、20 mg（収率 40 %）の所望の生成物 1 を単離した。MS（ESI（-））m/e 233.01（M-H）。

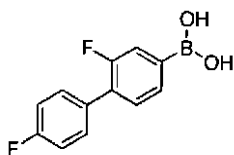
【0428】

（実施例 2）

化合物（8）の合成：化合物 8 を、4 の代わりに化合物 5 を使用して、実施例 1 に記載と同様の手順を使用して合成することができる。MS（ESI（-））m/e 233.04（M-H）。

【0429】

【化 7 1】



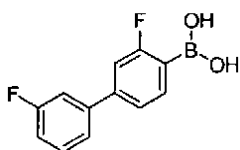
8

（実施例 3）

化合物 9 を、3 の代わりに 3-フルオロフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS（ESI（-））m/e 233.04（M-H）。

【0430】

【化 7 2】



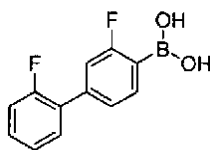
9

（実施例 4）

化合物 10 を、3 の代わりに 2-フルオロフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS（ESI（-））m/e 233.04（M-H）。

【0431】

【化 7 3】



10

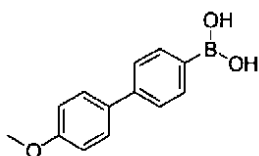
（実施例 5）

化合物 11 を、4 の代わりに 4-ブロモ-4'-メトキシビフェニルを使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS（ESI（-））m/e 227.03（

M-H) .

【 0 4 3 2 】

【 化 7 4 】



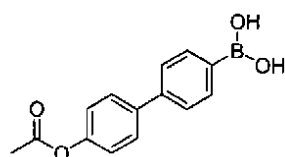
11

(実施例 6)

化合物 1 2 を、4 の代わりに 4-アセトキシ-4'-ブロモビフェニルを使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 256.09 (M-H) .

【 0 4 3 3 】

【 化 7 5 】



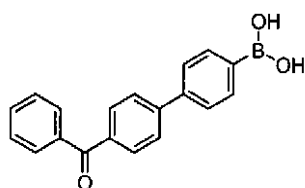
12

(実施例 7)

化合物 1 3 を、4 の代わりに 4-ベンゾイル-4'-ブロモビフェニルを使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 301.10 (M-H) .

【 0 4 3 4 】

【 化 7 6 】



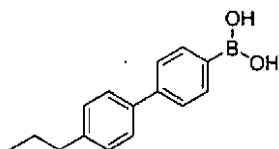
13

(実施例 8)

化合物 1 4 を、4 の代わりに 4-ブロモ-4'-n-プロピルビフェニルを使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 239.09 (M-H) .

【 0 4 3 5 】

【化 7 7】

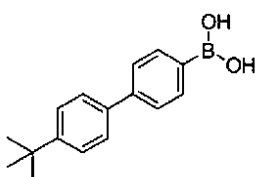
**14**

(実施例 9)

化合物 15 を、4 の代わりに 4-ブロモ-4'-tert-ブチルビフェニルを使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 253.11 (M-H).

【0 4 3 6】

【化 7 8】

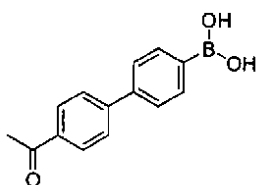
**15**

(実施例 10)

化合物 16 を、4 の代わりに 4-アセチル-4'-ブロモビフェニルを使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 240.04 (M-H).

【0 4 3 7】

【化 7 9】

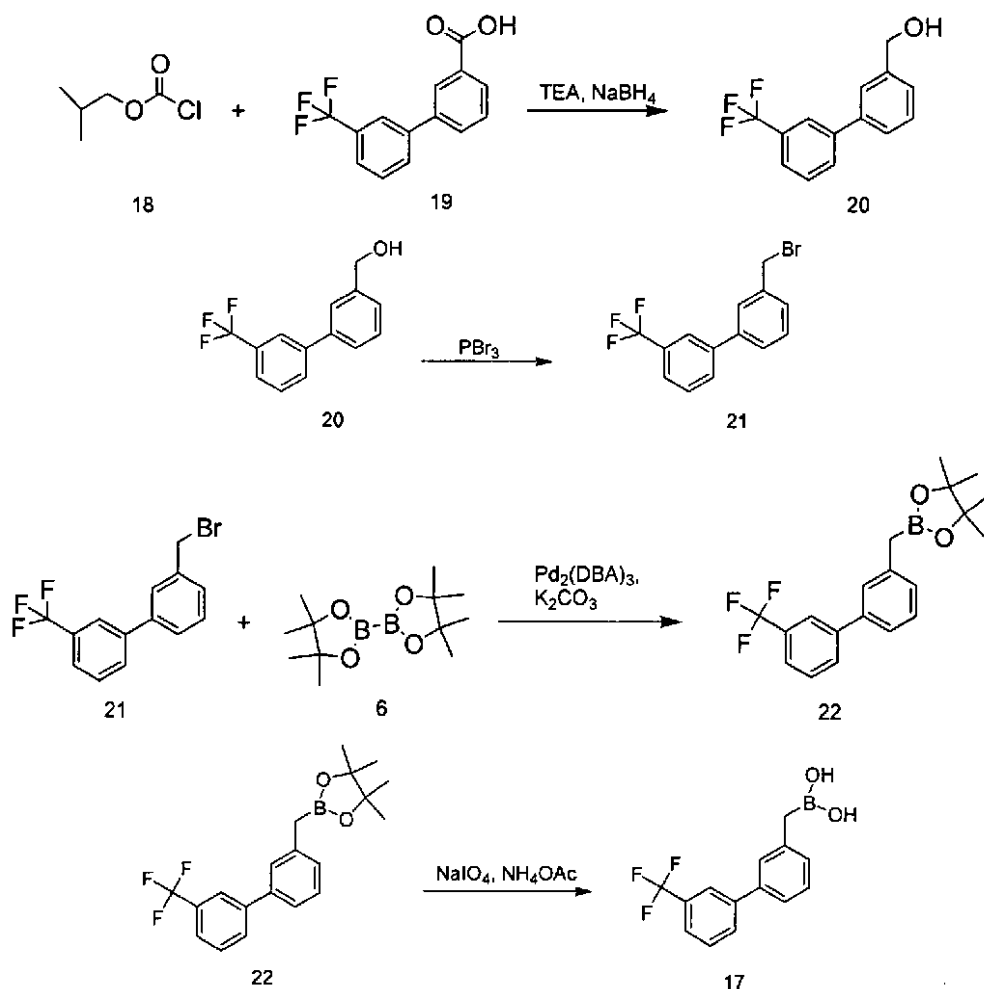
**16**

(実施例 11)

5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)メチルボロン酸 (17) の合成

【0 4 3 8】

【化 8 0】



化合物（20）：カルボン酸19（500mg、1.0当量）およびトリエチルアミン（0.5mL、2.0当量）をTHFに溶解し、氷浴で冷却した。透明な溶液に、イソブチルクロロホルマート18（0.4mL、1.5当量）を添加して、白色沈殿を形成させた。懸濁液を、室温に加温しながら2時間攪拌した。懸濁液を濾過し、回収した固体をTHF（10mL）で洗浄した。次いで、濾液を氷浴中で冷却し、固体水素化ホウ素ナトリウム（400mg、6.0当量）を添加し、懸濁液を継続的に冷却しながら1時間攪拌した。次いで、水（1mL）を添加し、反応物を攪拌し、一晚室温に加温した。反応物をHCl（1N、5mL）で処理し、EtOAc（30mL）で希釈した。二相性混合物を分離し、有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液（10mL）、水（10mL）、およびブライン（10mL）で洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて透明オイルを得た。オイルを10%EtOAc／90%ヘキサンでクロマトグラフにかけて、透明オイルとして410mg（収率87%）の20を単離した。

【0439】

化合物（21）：ベンジルアルコール20（410mg、1.0当量）をTHF（10mL）に溶解し、氷浴中で冷却した。透明な溶液に、THF（5mL）に溶解した亜リン酸トリプロミド（0.18mL、1.2当量）を滴下した。透明な溶液を、継続的に冷却しながら2.5時間攪拌した。反応混合物を水（20mL）に注ぎ、EtOAc（20mL）で希釈した。層を分離し、有機層をブライン（10mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて透明なオイル21を得た。オイルを、さらに精製することなく次の工程で使用した。

【0440】

化合物（22）：ビフェニルプロミド21（510mg、1.0当量）、ボロン試薬6（490mg、1.2当量）、パラジウム試薬（110mg、0.1当量）、および炭酸

カリウム（670 mg、3.0当量）を全て、Ar雰囲気下でジオキサンを含む絶乾フラスコに入れた。次いで、得られた黄色懸濁液を、80℃に加熱し、36時間攪拌した。ここで暗色になった溶液を、EtOAc（50 mL）および水（25 mL）で希釈した。層を分離し、有機層をブライン（25 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色オイルを得た。オイルを、95：5 ヘキサン／酢酸エチルでのクロマトグラフにかけて、55 mg（収率9%）の所望の生成物22を得た。

【0441】

化合物（17）：ボロン酸エステル22（55 mg、1.0当量）、過ヨウ素酸ナトリウム（110 mg、3.0当量）、および酢酸アンモニウム（40 mg、3.0当量）を、アセトン／水2：1（12 mL／6 mL）に溶解し、LCMSが完全な反応を示すまで、48時間攪拌した。次いで、反応物を蒸発させて白色固体を得て、これを水に取り出し、1N HClで酸性化した。懸濁液をEtOAcで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、これをヘキサンで粉碎し、白色固体を濾過して、8 mg（収率16%）の所望の生成物17を単離した。

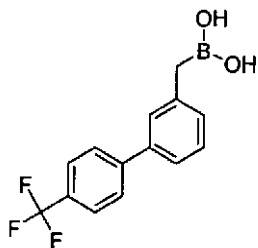
【0442】

（実施例12）

化合物23を、3'-トリフルオロメチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸の代わりに4'-トリフルオロメチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸を使用して、実施例11に記載の手順にしたがって合成した。

【0443】

【化81】



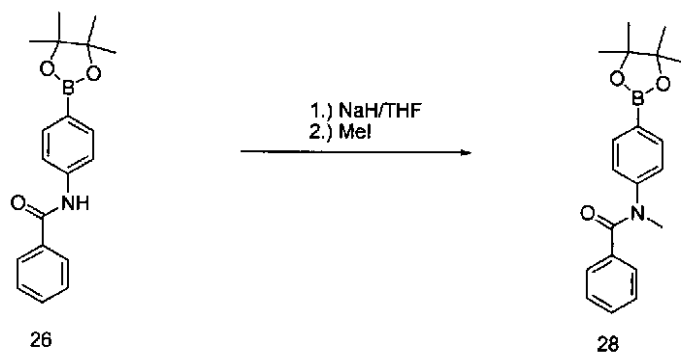
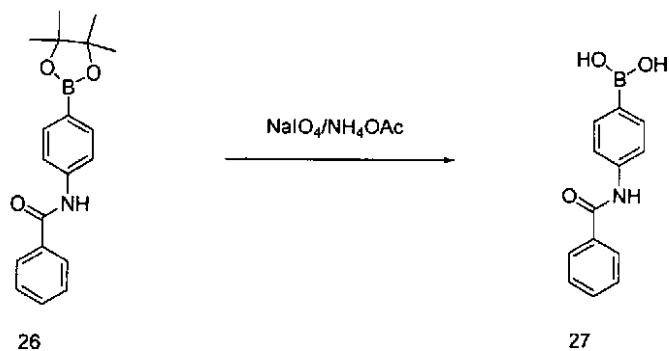
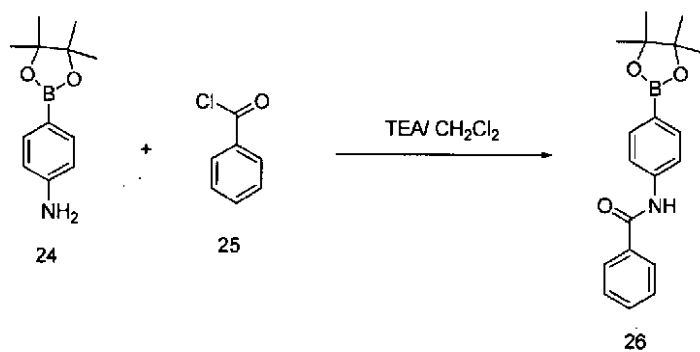
23

（実施例13）

4-ベンズアミドフェニルボロン酸（29）の合成

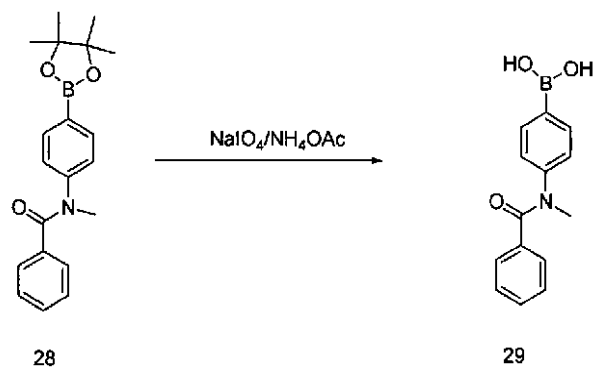
【0444】

【化 8 2】



【 0 4 4 5】

【化 8 3】



化合物 (26) : ボロン酸エステル 24 (500 mg、1.0 当量) を、DCM (10 mL) に溶解した。この溶液に、トリエチルアミン (0.60 mL、1.5 当量) および塩化ベンゾイル 25 (0.29 mL、1.1 当量) を添加し、溶液を 3 時間攪拌し、この時点で LCMS は完全な反応を示した。次いで、溶液を、水、1 N HCl、5% NaHCO_3 、水、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて白色固体を得て、これを酢酸エチルから結晶化して、420 mg (収率 57%) の白色固体として所望の生成物 26 を得た。

【0446】

化合物(27)：化合物27を、ボロン酸エステル26から出発して、実施例1のパートCに記載のように合成した。MS (ESI (-)) m/e 240.01 (M-H)。

化合物(28)：ボロン酸エステル26 (200 mg、1.0当量)をTHF (5 mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。冷却溶液に水素化ナトリウム (30 mg、1.2当量)を添加し、継続的に冷却しながら30分間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル (132 mg、1.5当量)を添加し、反応物を16時間攪拌した。水で反応を停止させ、EtOAcで希釈した。層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて黄色オイルを得た。オイルを、ヘキサン／酢酸エチル (0～80%で勾配20%)でのシリカゲルでクロマトグラフにかけて、ベージュ色固体として52 mgの28を単離した。

【0447】

化合物(29)：ボロン酸エステル26 (52 mg、1.0当量)、過ヨウ素酸ナトリウム (100 mg、3.0当量)、および酢酸アンモニウム (40 mg、3.0当量)を、アセトン／水 2：1 (1 mL／0.5 mL)に溶解し、TLCが完全な反応を示すまで室温で24時間攪拌した。次いで、反応物を蒸発させて白色固体を得て、これを水に取り出し、1N HClで酸性化した。懸濁液をEtOAcで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて白色固体を得て、これをクロマトグラフ (DCM／MeOH；50 mL毎に0.5%の勾配で0%～3%)にかけて、白色固体として29 (30 mg；収率20%)を得た。MS (ESI (-)) m/e 254.05 (M-H)。

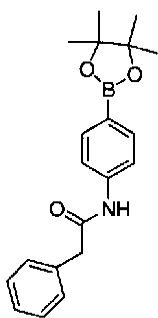
【0448】

(実施例14)

化合物30を、塩化ベンゾイルを2-フェニル塩化アセチルに置き換えることによって実施例13のパートAに記載の手順にしたがって合成した。

【0449】

【化84】



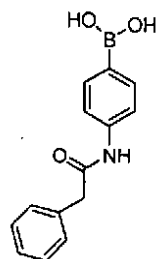
30

(実施例15)

化合物31を、化合物26を化合物30に置き換えることによって実施例13のパートBに記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 254.05 (M-H)。

【0450】

【化 8 5】



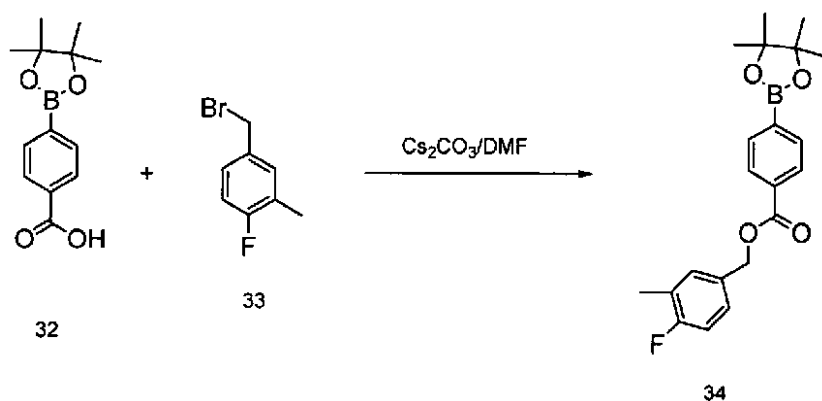
31

(実施例 16)

4-((4-フルオロ-3-メチルベンジルオキシ)カルボニル)フェニルボロン酸(35)の合成

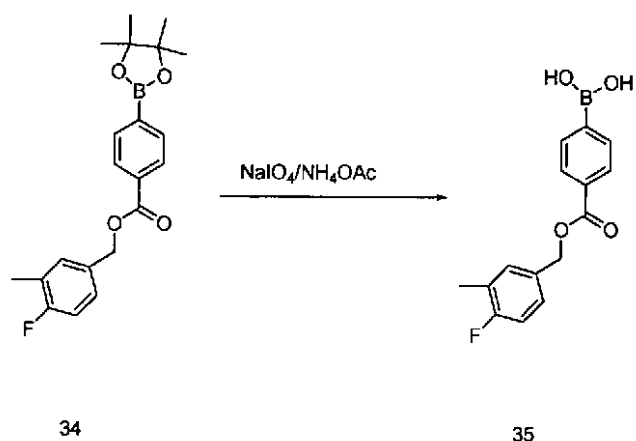
【0451】

【化 8 6】



【0452】

【化 8 7】



化合物(34): ボロン酸エステル32(500mg、1.0当量)、臭化ベンジル33(450mg、1.1当量)、および炭酸セシウム(920mg、1.4当量)を無水DMFに溶解し、室温で3時間攪拌した。反応物をEtOAc(25mL)で希釈した。次いで、溶液を、水、5%NaHCO₃、水、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて白色固体を得て、これをカラムクロマトグラフィ(ヘキサン)によって精製して、白色固体として34(320mg、収率43%)を得た。

【0453】

化合物(35): ボロン酸エステル34を実施例13のパートDに記載のように切断して、白色固体としてボロン酸35(収率79%)を得た。MS(ESI(-))m/e

287.08 (M-H)。

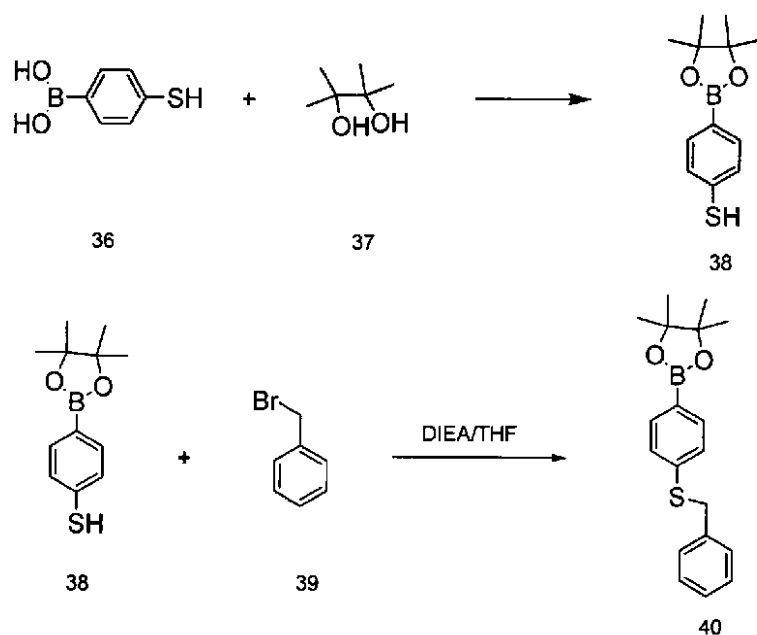
【0454】

(実施例17)

4-(ベンジルスルホニル)フェニルボロン酸(43)の合成

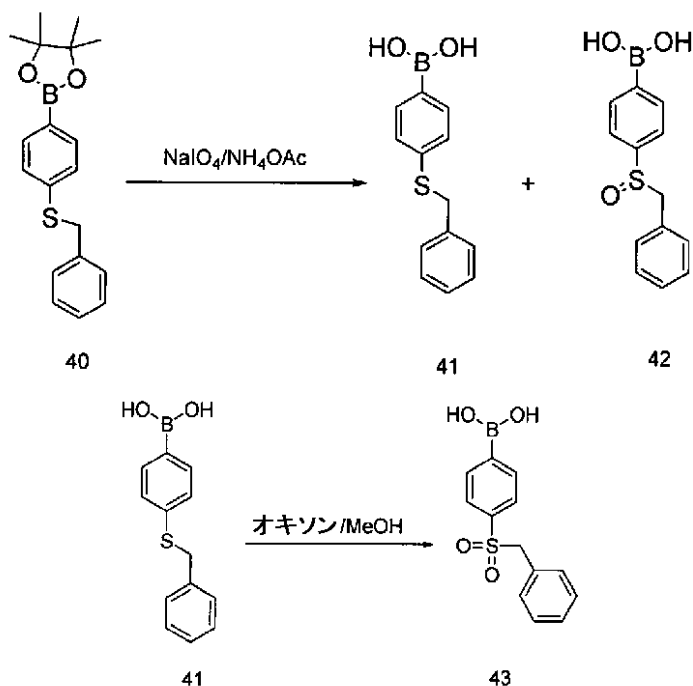
【0455】

【化88-1】



【0456】

【化88-2】



化合物(38)：ボロン酸36(535mg、1.0当量)およびピナコール37(430mg、1.0当量)を、室温でジエチルエーテル(10mL)に溶解した。溶液に硫酸マグネシウムを添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を濾過し、硫酸マグネシウムを、エーテルで洗浄した。濾液を蒸発させて、ベージュ色の固体として38(790mg；収率96%)を得た。

【0457】

化合物(40)：臭化ベンジル39(0.10mL、1.1当量)およびヒューニッヒ塩基(0.30mL、2.0当量)をTHF(5mL)に溶解し、これにチオール38(200mg、1.0当量)を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応物をEtOAc(50mL)で希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて淡黄色オイルを得て、これをヘキサン/EtOAc(100mL毎に5%勾配の100%~80%ヘキサン)でクロマトグラフにかけて、透明オイルとして40(105mg; 収率38%)を得た。

【0458】

化合物(41)：ボロン酸エステル40を実施例13のPart Dに記載のように切断して、白色固体としてボロン酸41(収率38%; MS(ESI(-))m/e 243.12(M-H))および42(収率12%; MS(ESI(-))m/e 259.10(M-H))を単離した。

【0459】

化合物(43)：スルフィド41(40mg、1当量)をMeOH(1mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。溶液に水(100μL)に溶解したオクソン(50mg、1当量)を滴下して、白色懸濁液を形成させた。次いで、水(100μL)に溶解した別のオクソン部分(50mg、1当量)を添加した。懸濁液を、室温に加温しながら2.5時間攪拌した。懸濁液を10%Na₂S₂O₃水溶液(2mL)で処理し、次いで、水(5mL)で希釈した。溶液を、DCM(2×10mL)で抽出し、蒸発させて白色固体を得て、これをDCM/メタノール(0%MeOHから5%MeOHまで100mL毎に1%増加させる)でクロマトグラフにかけて白色固体を単離し、これをアセトニトリル/水に溶解し、凍結乾燥させて白色固体として12mg(27%)の43を得た。MS(ESI(-))m/e 275.11(M-H)。

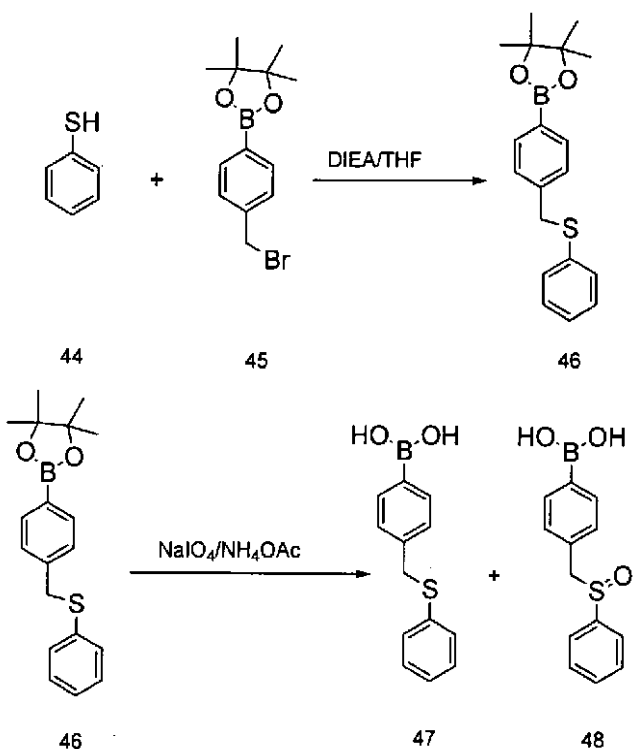
【0460】

(実施例18)

4-(フェニルチオメチル)フェニルボロン酸(47)および4-(フェニルスルフィニルメチル)フェニルボロン酸(48)の合成

【0461】

【化89】



化合物(46)：臭化ベンジル45(200mg、1.0当量)およびヒューニッヒ塩

基 (0.24 mL、3.0 当量) を THF (5 mL) に溶解し、これにチオール 44 (0.07 mL、1.0 当量) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。約 30 分後、溶液は白濁した懸濁液になった。反応物を、EtOAc (50 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて透明オイルを得て、これをヘキサン/EtOAc (100%~80%ヘキサン、100 mL 毎に 5% 勾配) でクロマトグラフにかけて、透明オイルとして 46 (135 mg、収率 61%) を得た。

【0462】

化合物 (47) および (48) : ボロン酸エステル 46 を実施例 13 に記載のように切断して、白色固体としてボロン酸 47 (収率 27%) MS (ESI (-)) m/e 243.09 (M-H) および 48 (収率 30%) MS (ESI (-)) m/e 259.11 (M-H) を単離した。

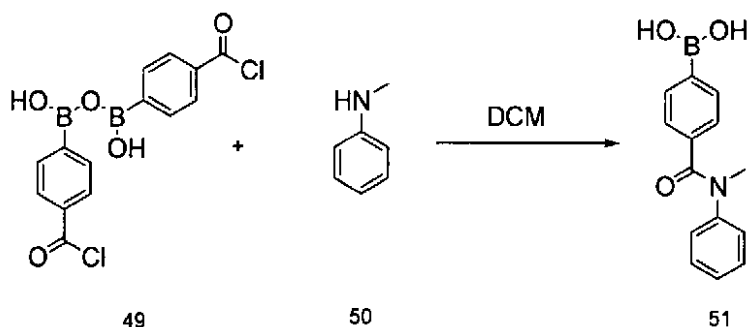
【0463】

(実施例 19)

4-(メチル(フェニル)カルバモイル)フェニルボロン酸 (51) の合成

【0464】

【化 90】



ボロン酸無水物 49 (200 mg、1.0 当量) およびアミン 50 (0.25 mL、4.0 当量) を DCM に懸濁し、室温で一晩攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、水を添加し、反応物を 10 分間攪拌した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色オイルを得た。オイルを DCM/メタノールでクロマトグラフにかけて白色固体を得て、これをアセトニトリル水に溶解し、凍結乾燥させて、白色固体として 40 mg (収率 28%) の 51 を得た。MS (ESI (-)) m/e 254.08 (M-H)。

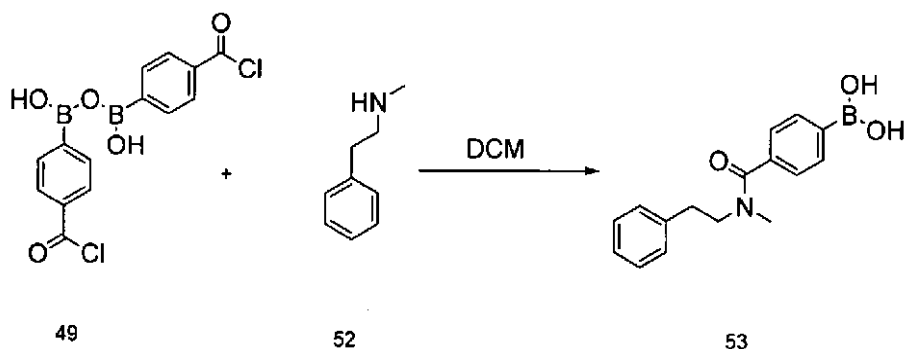
【0465】

(実施例 20)

4-(メチル(フェネチル)カルバモイル)フェニルボロン酸 (53) の合成

【0466】

【化 91】



ボロン酸 53 を、アミン 50 の代わりにアミン 52 を用いることによって、実施例 19 に記載の様式で合成し、白色固体として 5 mg (収率 3%) の 53 を得た。MS (ESI (-)) m/e 282.11 (M-H)。

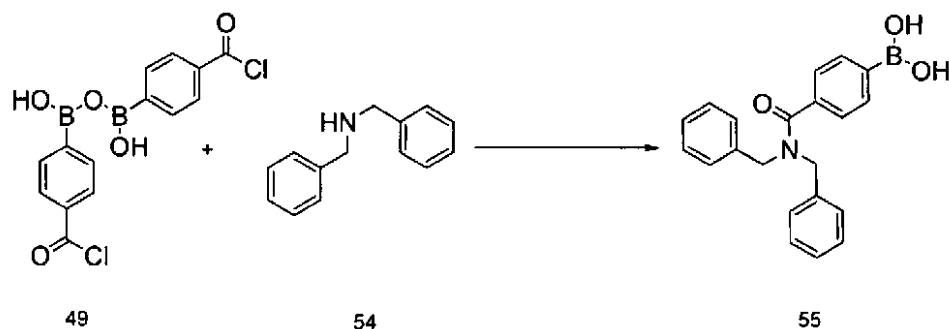
【 0 4 6 7 】

(実施例 2 1)

4- (ジベンジルカルバモイル) フェニルボロン酸 (55) の合成

【 0 4 6 8 】

【化 9 2】



ボロン酸 55 を、アミン 50 の代わりにアミン 54 を用いることによって、実施例 18 に記載の様式で合成し、白色固体として 5 mg の 55 (100 mg、収率 52%) を得た。MS (ESI (-)) m/e 344.12 (M-H)。

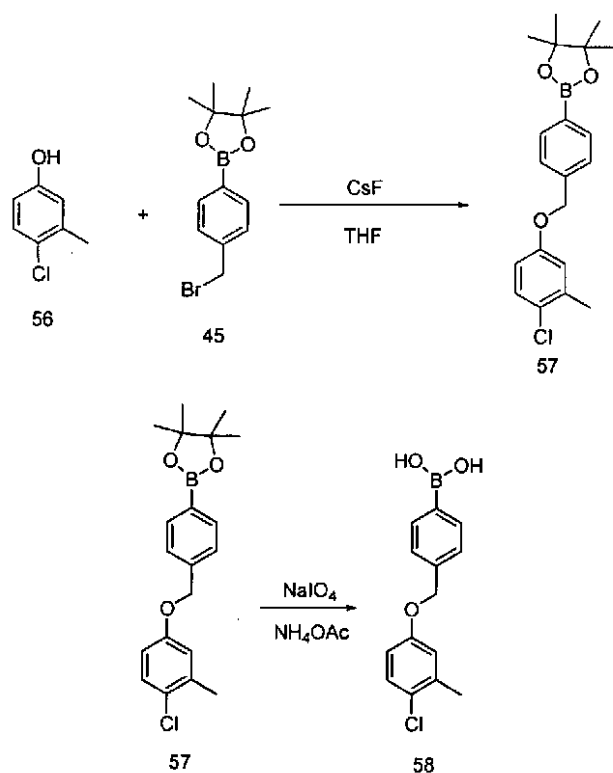
【 0 4 6 9 】

(実施例 2 2)

4- ((4-クロロ-3-メチルフェノキシ) メチル) フェニルボロン酸 (58) の合成

【 0 4 7 0 】

【化 9 3】



化合物 (57) : フェノール 56 (392 mg、3.5 当量) を THF (10 mL) に溶解し、セライト上のフッ化セシウム (695 mg、3.5 当量) を添加し、次いで、ボロン酸エステル 45 (233 mg、1.0 当量) を添加した。40 分間加熱し、濾過し、濃縮した。ヘキサン、次いで、10:1 ヘキサン: EtOAc、次いで 5:1 を使用してシリカカラムを運転した。ベージュ色の固体として 158 mg (収率 56%) の 57 を単離した。

【 0 4 7 1 】

化合物（５８）：ボロン酸エステル５７を実施例１３に記載のように切断して、白色固体としてボロン酸５８（収率２２％）を単離した。MS（ESI（－）） m/e 275.51（ $M-H$ ）。

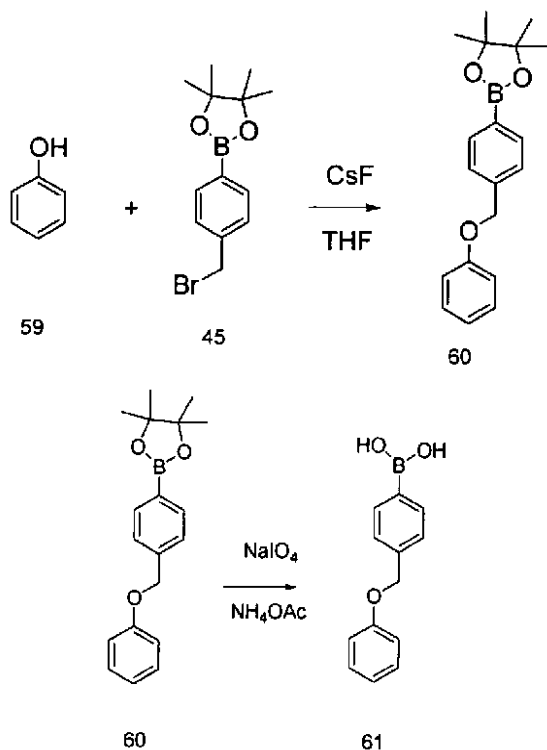
【０４７２】

（実施例２３）

４－（フェノキシメチル）フェニルボロン酸（６１）の合成

【０４７３】

【化９４】



化合物（６０）：ボロン酸エステル６０を、フェノール５６の代わりにフェノール５９を使用することによって、実施例２１に記載のように合成し、白色固体として６１ｍｇ（収率５８％）の６０を単離した。

【０４７４】

化合物（６１）：ボロン酸エステル６０を、実施例１３のパートＤに記載のように切断して、白色固体としてボロン酸６１（収率２０％）を単離した。MS（ESI（－）） m/e 227.05（ $M-H$ ）。

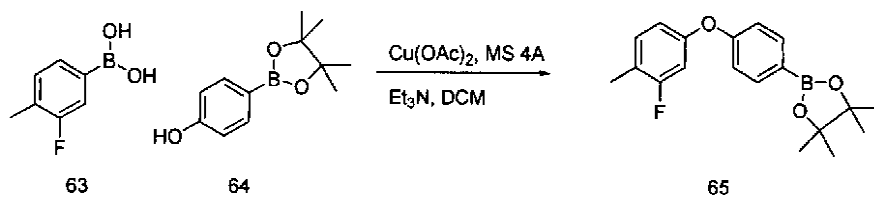
【０４７５】

（実施例２４）

４－（３－フルオロ－４－メチルフェノキシ）フェニルボロン酸（６２）の合成

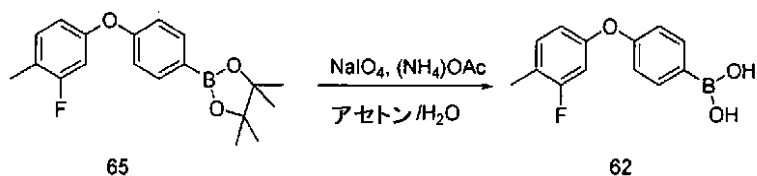
【０４７６】

【化９５】



【０４７７】

【化 96】



フラスコに、フェノール 64 (100 mg、0.45 mmol、1 当量)、Cu(OAc)₂ (83 mg、1 当量)、アリールボロン酸 63 (140 mg、2 当量)、および粉末モレキュラーシーブ (300 mg) を充填した。混合物を DCM (10 mL) で希釈し、その後に Et₃N (0.32 mL、5 当量) を添加した。反応混合物を、室温で 20 時間攪拌した。TLC 分析により、所望の生成物が示された。反応混合物をセライト 545 で濾過し、濾液を EtOAc で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (5% EtOAc のヘキサン溶液から 10% EtOAc) によって精製して、部分的に純粋な所望の生成物 89 mg を得た。

【0478】

ボロン酸エステル 65 (89 mg、1 当量) を、アセトン/水 (10 mL、1:1) に溶解した。酢酸アンモニウム (132 mg、8 当量) および過ヨウ素酸ナトリウム (326 mg、8 当量) を、溶液に添加した。濁った溶液を 16 時間攪拌した。反応混合物を、セライトおよび硫酸ナトリウムのショートプラグで濾過した。プラグを EtOAc で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (25% EtOAc のヘキサン溶液、次いで 50% EtOAc ~ 1% MeOH の DCM 溶液) によって精製して、部分的に純粋な所望の生成物 41 mg を得た。収率 78%。MS (ESI (-)) m/e 245.04 (M-H)。

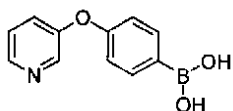
【0479】

(実施例 25)

化合物 66 を、ボロン酸 63 の代わりにピリジン-3-ボロン酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 214.09 (M-H)。

【0480】

【化 97】



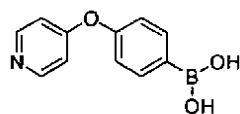
66

(実施例 26)

化合物 67 を、ボロン酸 63 の代わりにピリジン-4-ボロン酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 214.08 (M-H)。

【0481】

【化 98】



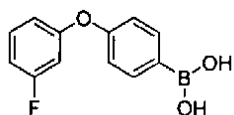
67

(実施例 27)

化合物 68 を、ボロン酸 63 の代わりに 3-フルオロフェニルボロン酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 231.02 (M-H)。

【 0 4 8 2 】

【 化 9 9 】

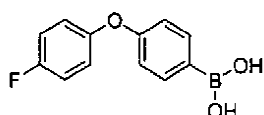
**68**

(実施例 28)

化合物 69 を、ボロン酸 63 の代わりに 4-フルオロフェニルボロン酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 231.02 (M-H)⁻.

【 0 4 8 3 】

【 化 1 0 0 】

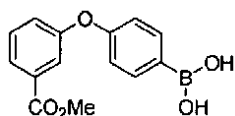
**69**

(実施例 29)

化合物 70 を、ボロン酸 63 の代わりに 3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 271.05 (M-H)⁻.

【 0 4 8 4 】

【 化 1 0 1 】

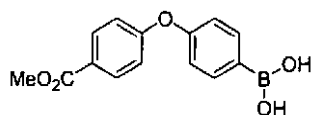
**70**

(実施例 30)

化合物 71 を、ボロン酸 63 の代わりに 4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 271.05 (M-H)⁻.

【 0 4 8 5 】

【 化 1 0 2 】

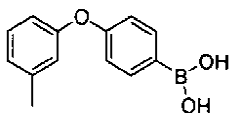
**71**

(実施例 31)

化合物 72 を、ボロン酸 63 の代わりに 3-メチルフェニルボロン酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 227.12 (M-H)⁻.

【 0 4 8 6 】

【化 1 0 3】

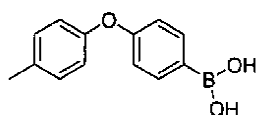
**72**

(実施例 3 2)

化合物 7 3 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 4-メチルフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 227.07 (M-H)⁻.

【0 4 8 7】

【化 1 0 4】

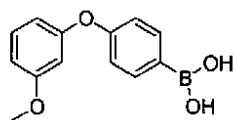
**73**

(実施例 3 3)

化合物 7 4 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3-メトキシフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 3 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 243.03 (M-H)⁻.

【0 4 8 8】

【化 1 0 5】

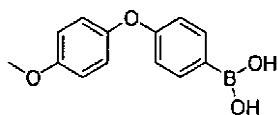
**74**

(実施例 3 4)

化合物 7 5 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 4-メトキシフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 243.05 (M-H)⁻.

【0 4 8 9】

【化 1 0 6】

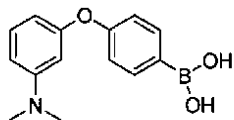
**75**

(実施例 3 5)

化合物 7 6 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3-(N, N-ジメチルアミノ)フェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 256.09 (M-H)⁻.

【0 4 9 0】

【化 1 0 7】

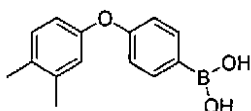
**76**

(実施例 3 6)

化合物 77 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3, 4-ジメチルフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 241.04 (M-H)⁻.

【0 4 9 1】

【化 1 0 8】

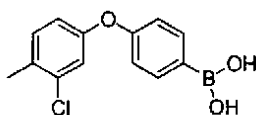
**77**

(実施例 3 7)

化合物 78 を、ボロン酸 6 3 の代わりに (3-クロロ-4-メチルフェニル) ボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 261.16 (M-H)⁻.

【0 4 9 2】

【化 1 0 9】

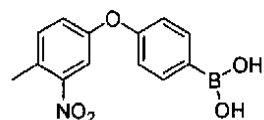
**78**

(実施例 3 8)

化合物 79 を、ボロン酸 6 3 の代わりに (4-メチル-3-ニトロフェニル) ボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 272.06 (M-H)⁻.

【0 4 9 3】

【化 1 1 0】

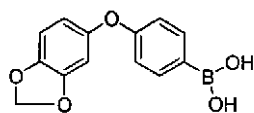
**79**

(実施例 3 9)

化合物 80 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3, 4-メチレンジオキシベンゼンボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 257.03 (M-H)⁻.

【0 4 9 4】

【化 1 1 1】

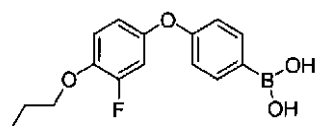
**80**

(実施例 4 0)

化合物 8 1 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3-フルオロ-4-プロピルオキシフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 289.32 (M-H)⁻.

【0 4 9 5】

【化 1 1 2】

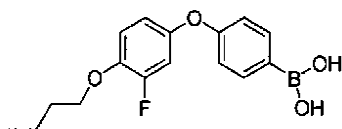
**81**

(実施例 4 1)

化合物 8 2 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 4-ブチルオキシ-3-フルオロフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 302.97 (M-H)⁻.

【0 4 9 6】

【化 1 1 3】

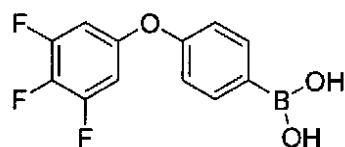
**82**

(実施例 4 2)

化合物 8 3 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3, 4, 5-トリフルオロフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 266.99 (M-H)⁻.

【0 4 9 7】

【化 1 1 4】

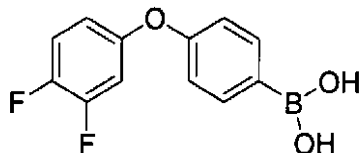
**83**

(実施例 4 3)

化合物 8 4 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3, 4-ジフルオロフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 249.03 (M-H)⁻.

【0 4 9 8】

【化 1 1 5】

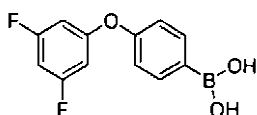
**84**

(実施例 4 4)

化合物 8 5 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3, 5-ジフルオロフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 249.01 (M-H)⁻.

【0 4 9 9】

【化 1 1 6】

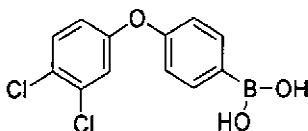
**85**

(実施例 4 5)

化合物 8 6 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3, 4-ジクロロフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 281.32 (M-H)⁻.

【0 5 0 0】

【化 1 1 7】

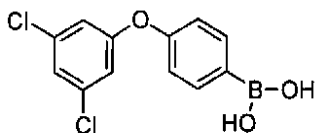
**86**

(実施例 4 6)

化合物 8 7 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3, 5-ジクロロフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 281.32 (M-H)⁻.

【0 5 0 1】

【化 1 1 8】

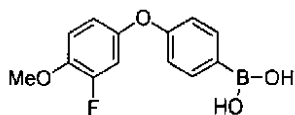
**87**

(実施例 4 7)

化合物 8 8 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3-フルオロ-4-メトキシフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 261.03 (M-H)⁻.

【0 5 0 2】

【化 1 1 9】

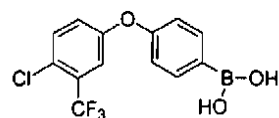
**88**

(実施例 4 8)

化合物 8 9 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 314.83 (M-H)⁻.

【0 5 0 3】

【化 1 2 0】

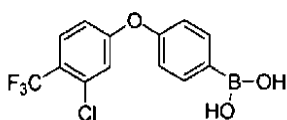
**89**

(実施例 4 9)

化合物 9 0 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 315.47 (M-H)⁻.

【0 5 0 4】

【化 1 2 1】

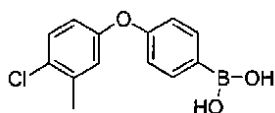
**90**

(実施例 5 0)

化合物 9 1 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 4-クロロ-3-メチルフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 261.41 (M-H)⁻.

【0 5 0 5】

【化 1 2 2】

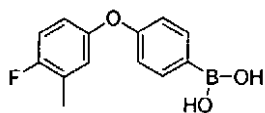
**91**

(実施例 5 1)

化合物 9 2 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 4-フルオロ-3-メチルフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 245.45 (M-H)⁻.

【0 5 0 6】

【化 1 2 3】

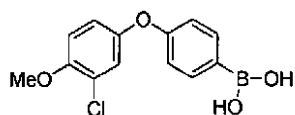
**92**

(実施例 5 2)

化合物 9 3 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3-クロロ-4-メトキシフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 277.45 (M-H)⁻.

【0 5 0 7】

【化 1 2 4】

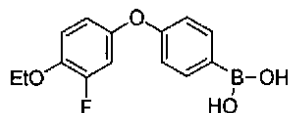
**93**

(実施例 5 3)

化合物 9 4 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 4-エトキシ-3-フルオロフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 275.07 (M-H)⁻.

【0 5 0 8】

【化 1 2 5】

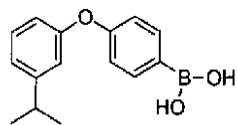
**94**

(実施例 5 4)

化合物 9 5 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3-イソプロピルフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 255.07 (M-H)⁻.

【0 5 0 9】

【化 1 2 6】

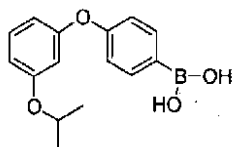
**95**

(実施例 5 5)

化合物 9 6 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3-イソプロポキシフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 271.77 (M-H)⁻.

【0 5 1 0】

【化 1 2 7】

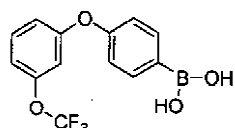
**96**

(実施例 5 6)

化合物 97 を、ボロン酸 63 の代わりに 3-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 297.05 (M-H)⁻.

【0 5 1 1】

【化 1 2 8】

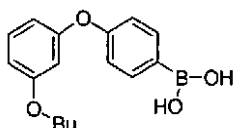
**97**

(実施例 5 7)

化合物 98 を、ボロン酸 63 の代わりに 3-ブトキシフェニルボロン酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 285.11 (M-H)⁻.

【0 5 1 2】

【化 1 2 9】

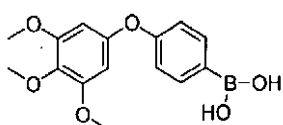
**98**

(実施例 5 8)

化合物 99 を、ボロン酸 63 の代わりに 3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 302.96 (M-H)⁻.

【0 5 1 3】

【化 1 3 0】

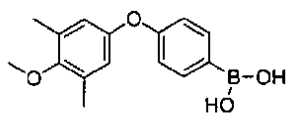
**99**

(実施例 5 9)

化合物 100 を、ボロン酸 63 の代わりに 4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニルボロン酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 271.08 (M-H)⁻.

【0 5 1 4】

【化 1 3 1】

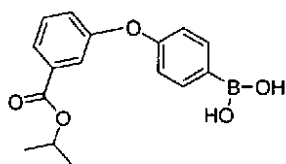
**100**

(実施例 6 0)

化合物 1 0 1 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3-イソプロポキシカルボニルフェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 299.11 (M-H)⁻.

【0 5 1 5】

【化 1 3 2】

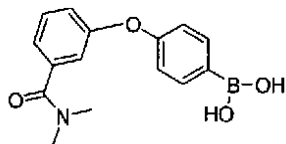
**101**

(実施例 6 1)

化合物 1 0 2 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3-(N, N-ジメチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 284.66 (M-H)⁻.

【0 5 1 6】

【化 1 3 3】

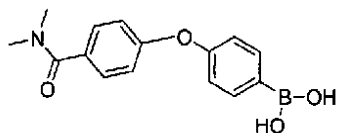
**102**

(実施例 6 2)

化合物 1 0 3 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 4-(N, N-ジメチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 284.32 (M-H)⁻.

【0 5 1 7】

【化 1 3 4】

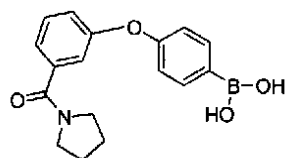
**103**

(実施例 6 3)

化合物 1 0 4 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルボロン酸を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 310.16 (M-H)⁻.

【0 5 1 8】

【化 1 3 5】

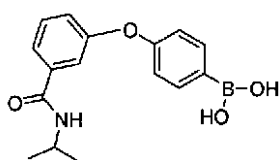
**104**

(実施例 6 4)

化合物 105 を、ボロン酸 63 の代わりに 3- (N-イソプロピルアミノカルボニル) フェニルボロン酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 298.06 (M-H)⁻.

【0 5 1 9】

【化 1 3 6】

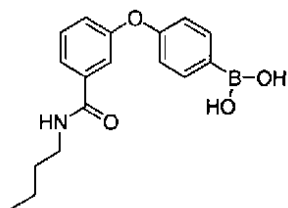
**105**

(実施例 6 5)

化合物 106 を、ボロン酸 63 の代わりに 3- (ブチルアミノカルボニル) フェニルボロン酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 312.14 (M-H)⁻.

【0 5 2 0】

【化 1 3 7】

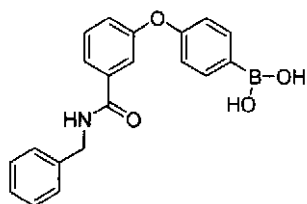
**106**

(実施例 6 6)

化合物 107 を、ボロン酸 63 の代わりに 3- (N-ベンジルアミノカルボニル) フェニルボロン酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 346.11 (M-H)⁻.

【0 5 2 1】

【化 1 3 8】

**107**

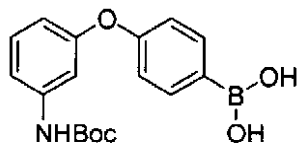
(実施例 6 7)

化合物 108 を、ボロン酸 63 の代わりに 3- (t-Boc-アミノ) フェニルボロン

酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 327.94 (M-H)⁻.

【0522】

【化139】



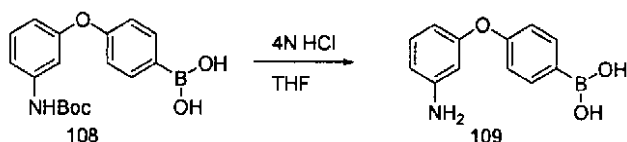
108

(実施例 68)

4-(3-アミノフェノキシ)フェニルボロン酸 (109) の合成

【0523】

【化140】



ボロン酸 108 (30 mg) を、窒素下で乾燥 THF (2 mL) に溶解した。HCl (4 N ジオキサン溶液、1 mL) を添加した。2 時間後、反応混合物を濃縮し、得られた固体を EtOAc で洗浄し、スラリーを綿のショートプラグで濾過した。固体残渣をメタノールに再溶解して、22 mg の所望の生成物 109 を得た。MS (ESI (-)) m/e 228.09 (M-H)⁻。

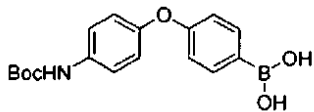
【0524】

(実施例 69)

化合物 110 を、ボロン酸 63 の代わりに 4-(tert-butoxycarbonylamino)フェニルボロン酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 327.92 (M-H)⁻。

【0525】

【化141】



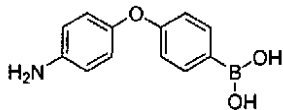
110

(実施例 70)

化合物 111 を、108 の代わりに 110 を使用して、実施例 68 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 228.03 (M-H)⁻。

【0526】

【化142】



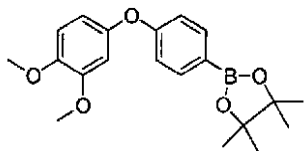
111

(実施例 71)

化合物 112 を、ボロン酸 63 の代わりに 3,4-ジメトキシフェニルボロン酸を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 373.07 (M+H₂O-H)⁻。

【0527】

【化 1 4 3】

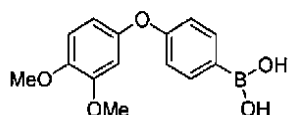
**112**

(実施例 7 2)

化合物 1 1 3 を、化合物 6 5 の代わりに 1 1 2 を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 273.09 (M-H)⁻.

【0 5 2 8】

【化 1 4 4】

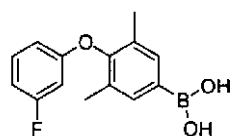
**113**

(実施例 7 3)

化合物 1 1 4 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3-フルオロフェニルボロン酸およびフェノール 6 4 の代わりに 2, 6-ジメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノールを使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 259.02 (M-H)⁻.

【0 5 2 9】

【化 1 4 5】

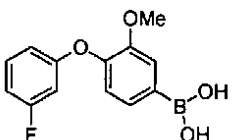
**114**

(実施例 7 4)

化合物 1 1 5 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3-フルオロフェニルボロン酸およびフェノール 6 4 の代わりに 2-メトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノールを使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 260.99 (M-H)⁻.

【0 5 3 0】

【化 1 4 6】

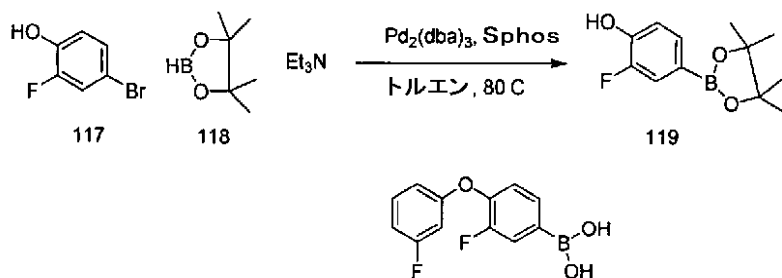
**115**

(実施例 7 5)

3-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニルボロン酸 (1 1 6) の合成

【0 5 3 1】

【化 1 4 7】



116

化合物 (119) : 2-フルオロ-4-ブロモフェノール 117 (2 g、10 mmol、1 当量)、ボロラン 118 (2 g、1 当量)、SPHOS (100 mg、0.03 当量)、および Et_3N (1 g、1 当量) を含むトルエン (10 mL) を含むフラスコに、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1 g、0.015 当量) を添加した。フラスコを Ar でパージし、80°C で 5 時間加熱した。メタノールで反応を停止させ、セライトで濾過した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン 10% の後に 30% EtOAc のヘキサン溶液) により、所望の生成物 119 (1.9 g) を得た。

【0532】

化合物 (116) : 化合物 116 を、ボロン酸 63 の代わりに 3-フルオロフェニルボロン酸およびフェノール 64 の代わりにフェノール 119 を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 249.04 (M-H)⁻。

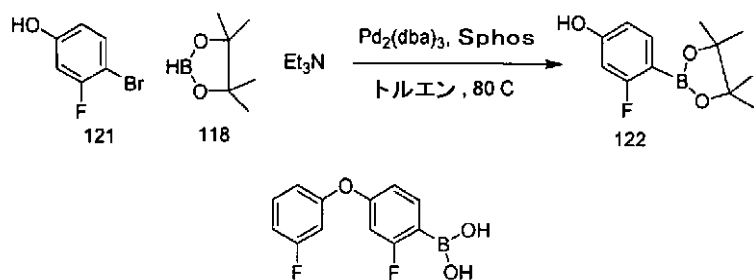
【0533】

(実施例 76)

2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニルボロン酸 (120) の合成

【0534】

【化 1 4 8】



120

化合物 (122) : フェノール 122 を、フェノール 117 の代わりに 3-フルオロ-4-ブロモフェノール 122 を使用して、実施例 75 に記載の手順にしたがって合成した。

【0535】

化合物 (120) : 化合物 120 を、ボロン酸 63 の代わりに 3-フルオロフェニルボロン酸およびフェノール 64 の代わりにフェノール 122 を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 249.01 (M-H)⁻。

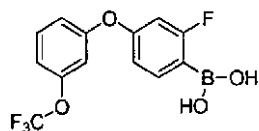
【0536】

(実施例 77)

化合物 123 を、ボロン酸 63 の代わりに 3-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸およびフェノール 64 の代わりにフェノール 122 を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 315.35 (M-H)⁻。

【0537】

【化 1 4 9】

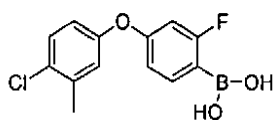
**123**

(実施例 7 8)

化合物 1 2 4 を、ボロン酸 6 3 の代わりに (4-クロロ-3-メチルフェニル) ボロン酸およびフェノール 6 4 の代わりにフェノール 1 2 2 を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 279.12 (M-H)⁻.

【0 5 3 8】

【化 1 5 0】

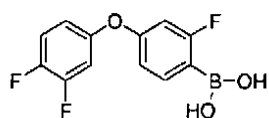
**124**

(実施例 7 9)

化合物 1 2 5 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3, 4-ジフルオロフェニルボロン酸およびフェノール 6 4 の代わりにフェノール 1 2 2 を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 266.48 (M-H)⁻.

【0 5 3 9】

【化 1 5 1】

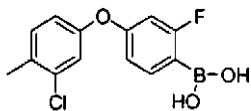
**125**

(実施例 8 0)

化合物 1 2 6 を、ボロン酸 6 3 の代わりに (3-クロロ-4-メチルフェニル) ボロン酸およびフェノール 6 4 の代わりにフェノール 1 2 2 を使用して、実施例 2 3 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 279.03 (M-H)⁻.

【0 5 4 0】

【化 1 5 2】

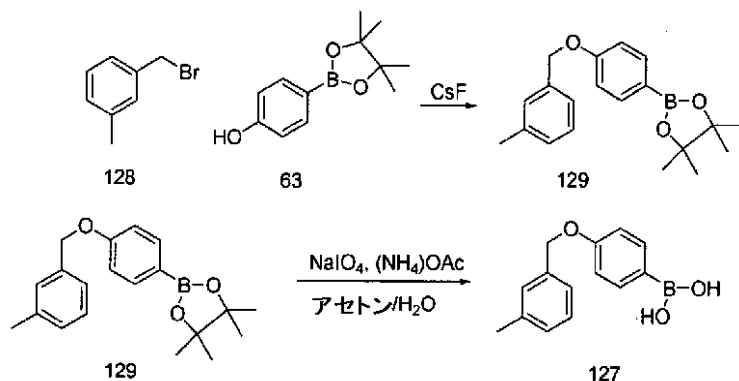
**126**

(実施例 8 1)

4-(3-メチルベンジルオキシ)フェニルボロン酸 (1 2 7) の合成

【0 5 4 1】

【化 1 5 3】



化合物 (129) : 管に、フェノール 63 (100 mg、1 当量)、セライト上の CsF (180 mg、60 重量%、1.5 当量)、アセトニトリル (6 mL) を充填した。この管に、3-メチル臭化ベンジル 128 (168 mg、2 当量) を添加した。反応物を、室温で 20 時間攪拌した。TLC により、所望の生成物が示された。反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィ (5% EtOAc のヘキサン溶液、その後 10% EtOAc) によって精製して、80 mg の所望の生成物 129 を得た。

【0542】

化合物 (127) : 化合物 127 を、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。

【0543】

MS (ESI (-)) m/e 241.03 ($\text{M}-\text{H}$)⁻。

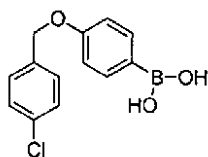
【0544】

(実施例 82)

化合物 130 を、3-メチル臭化ベンジル 128 の代わりに 4-クロロ臭化ベンジルを使用して、実施例 81 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 261.07 ($\text{M}-\text{H}$)⁻。

【0545】

【化 1 5 4】



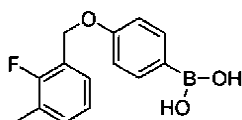
130

(実施例 83)

化合物 131 を、3-メチル臭化ベンジル 128 の代わりに 2-フルオロ-3-メチル臭化ベンジルを使用して、実施例 81 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 259.04 ($\text{M}-\text{H}$)⁻。

【0546】

【化 1 5 5】



131

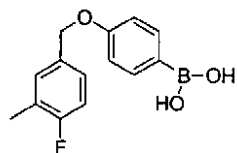
(実施例 84)

化合物 132 を、3-メチル臭化ベンジル 128 の代わりに 4-フルオロ-3-メチル臭化ベンジルを使用して、実施例 81 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI

(-)) m/e 259.05 (M-H)⁻.

【0547】

【化156】



132

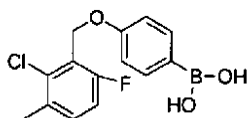
(実施例85)

化合物133を、3-メチル臭化ベンジル128の代わりに2-クロロ-5-フルオロ-3-メチル臭化ベンジルを使用して、実施例81に記載の手順にしたがって合成した。

MS (ESI (-)) m/e 293.91 (M-H)⁻.

【0548】

【化157】



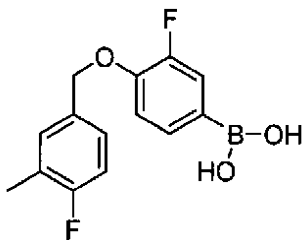
133

(実施例86)

化合物134を、3-メチル臭化ベンジル128の代わりに4-フルオロ-3-メチル臭化ベンジルおよびフェノール64の代わりにフェノール119を使用して、実施例81に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 277.06 (M-H)⁻.

【0549】

【化158】



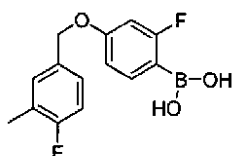
134

(実施例87)

化合物135を、3-メチル臭化ベンジル128の代わりに4-フルオロ-3-メチル臭化ベンジルおよびフェノール64の代わりにフェノール122を使用して、実施例81に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 277.13 (M-H)⁻.

【0550】

【化159】



135

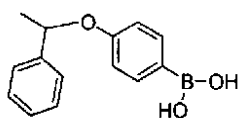
(実施例88)

化合物136を、3-メチル臭化ベンジル128の代わりに(1-ブロモエチル)ベン

ゼンを使用して、実施例 80 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 241.09 (M-H)⁻.

【0551】

【化160】



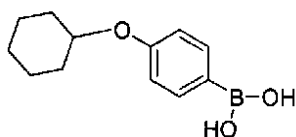
136

(実施例 89)

化合物 137 を、3-メチル臭化ベンジル 128 の代わりにブロモシクロヘキサンを使用して、実施例 80 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 219.07 (M-H)⁻.

【0552】

【化161】



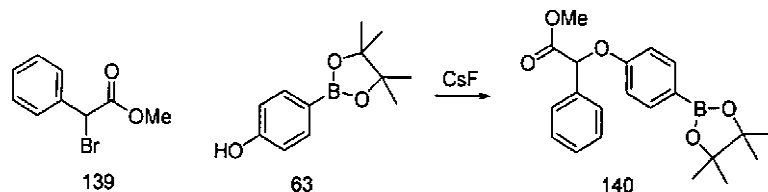
137

(実施例 90)

4-(2-メトキシ-2-オキソ-1-フェニルエトキシ)フェニルボロン酸 (138) の合成

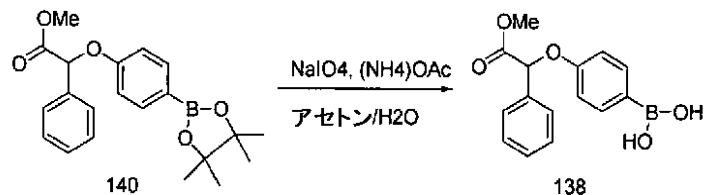
【0553】

【化162】



【0554】

【化163】



化合物 (140) : 化合物 140 を、3-メチル臭化ベンジル 128 の代わりにメチル α-ブロモフェニルアセタート 139 を使用して、実施例 81 に記載の手順にしたがって合成した。

【0555】

化合物 (138) : 化合物 138 を、実施例 23 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 285.46 (M-H)⁻。

【0556】

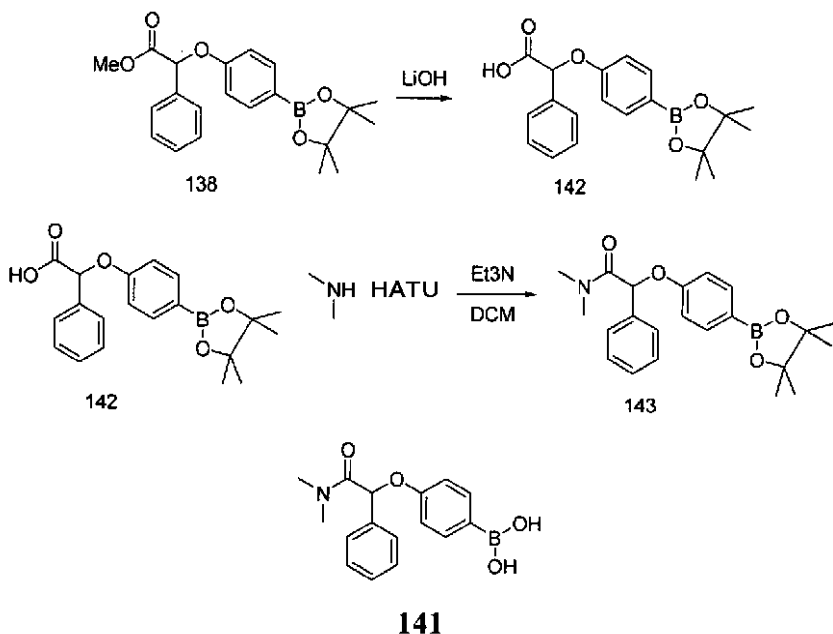
(実施例 91)

4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニルエトキシ)フェニルボロン酸

(141) の合成

【0557】

【化164】



化合物(142)：化合物138(300mg、1当量)を、THF／MeOH(3：2；2mL)に溶解した。LiOH一水和物(171mg、5当量)の水溶液(2mL)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(150mL)で希釈し、希塩酸、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、300mgの粗生成物142を得た。

【0558】

化合物(143)：フラスコに、酸142(60mg、1当量)、ジメチルアミン(9mg、1.2当量)、HATU(77mg、1.2当量)、およびEt₃N(51mg、3当量)を充填した。混合物にDCM(3mL)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。TLC分析により、所望の生成物が示された。反応混合物をDCMで希釈し、希塩酸で洗浄し、その後に重炭酸ナトリウムで洗浄し、その後にブラインで洗浄した。得られた有機混合物を乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン、10%～25%EtOAcのヘキサン溶液)により、45mgの所望の生成物143を得た。

【0559】

化合物(142)：化合物142を、実施例23の経路Bに記載の手順にしたがって143から合成した。MS(ESI(-))m/e 297.69(M-H)⁻。

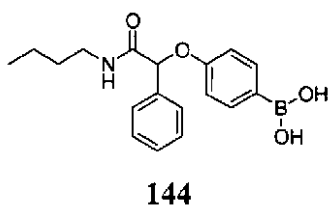
【0560】

(実施例92)

化合物144を、ジメチルアミンの代わりにブチルアミンを使用して、実施例91に記載の手順にしたがって合成した。MS(ESI(-))m/e 326.52(M-H)⁻。

【0561】

【化165】

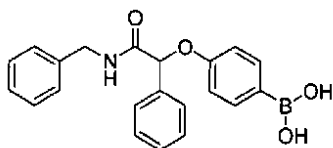


(実施例93)

化合物 145 を、ジメチルアミンの代わりにベンジルアミンを使用して、実施例 9 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 360.41 (M-H)⁻.

【0562】

【化166】



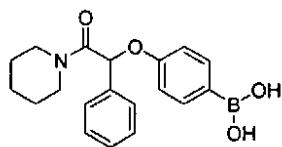
145

(実施例 9 4)

化合物 146 を、ジメチルアミンの代わりにピペリジンを使用して、実施例 9 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 338.37 (M-H)⁻.

【0563】

【化167】



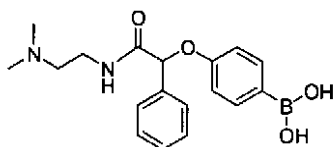
146

(実施例 9 5)

化合物 147 を、ジメチルアミンの代わりに N, N-ジメチルエチレンジアミンを使用して、実施例 9 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 341.13 (M-H)⁻.

【0564】

【化168】



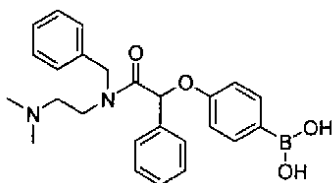
147

(実施例 9 6)

化合物 148 を、ジメチルアミンの代わりに N'-ベンジル-N, N-ジメチルエチレンジアミンを使用して、実施例 9 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 431.12 (M-H)⁻.

【0565】

【化169】



148

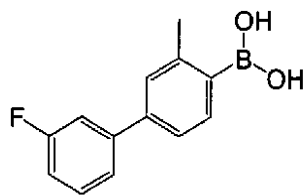
(実施例 9 7)

化合物 149 を、2 の代わりに 3-メチル-1, 4-ジブロモベンゼンおよび 3 の代

わりに 3-フルオロフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 229.14 (M-H).

【0566】

【化170】



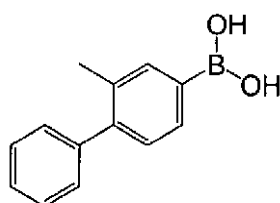
149

(実施例 98)

化合物 150 を、4-ブロモ-2-メチルビフェニルを使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 211.03 (M-H).

【0567】

【化171】



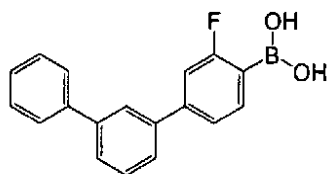
150

(実施例 99)

化合物 151 を、3 の代わりに 3-ビフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 291.04 (M-H).

【0568】

【化172】



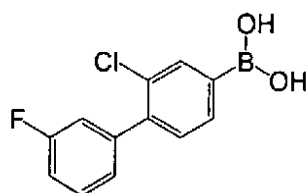
151

(実施例 100)

化合物 152 を、4 の代わりに 3-フルオロ-2'-クロロ-4'-ブロモビフェニルを使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 249.01 (M-H).

【0569】

【化173】



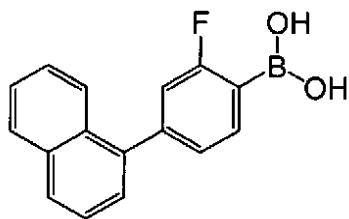
152

(実施例 101)

化合物 153 を、3 の代わりに 1-ナフチルボロン酸を使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 265.04 (M-H) .

【0570】

【化174】



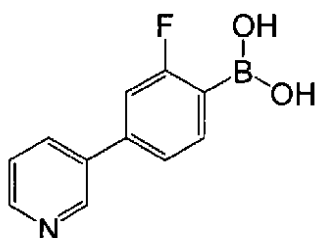
153

(実施例 102)

化合物 154 を、3 の代わりに 3-ピリジルボロン酸を使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 216.17 (M-H) .

【0571】

【化175】



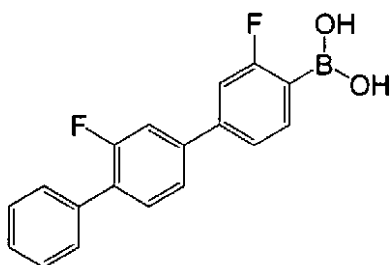
154

(実施例 103)

化合物 155 を、3 の代わりに 3-フルオロ-4-ビフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 309.10 (M-H) .

【0572】

【化176】



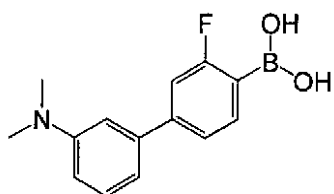
155

(実施例 104)

化合物 156 を、3 の代わりに 3-N, N-ジメチルアミノフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 258.08 (M-H) .

【0573】

【化 1 7 7】

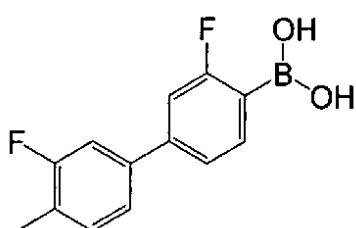
**156**

(実施例 1 0 5)

化合物 1 5 7 を、3 の代わりに 3-フルオロ-4-メチルフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 247.08 (M-H).

【0 5 7 4】

【化 1 7 8】

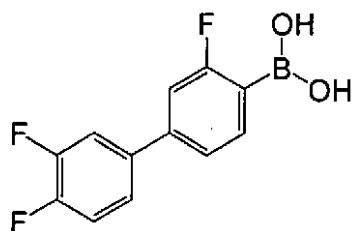
**157**

(実施例 1 0 6)

化合物 1 5 8 を、3 の代わりに 3,4-ジフルオロフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 251.11 (M-H).

【0 5 7 5】

【化 1 7 9】

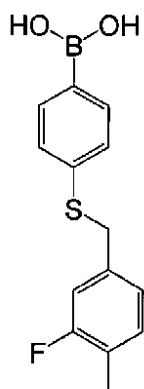
**158**

(実施例 1 0 7)

化合物 1 5 9 を、3 9 の代わりに 3-フルオロ-4-メチル臭化ベンジルを使用して、実施例 1 7 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 293.12 (M-H).

【0 5 7 6】

【化 1 8 0】

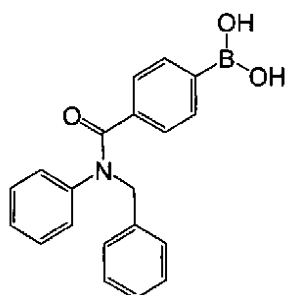
**159**

(実施例 1 0 8)

ボロン酸 1 6 0 を、アミン 5 0 の代わりに N-フェニルベンジルアミンを使用することによって実施例 1 9 に記載の様式で合成し、白色固体として 1 6 0 を単離した。MS (ESI (-)) m/e 330.12 (M-H).

【0 5 7 7】

【化 1 8 1】

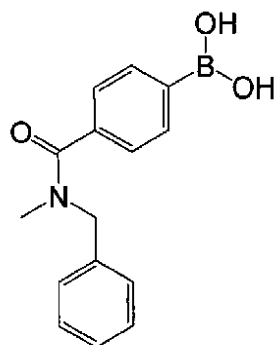
**160**

(実施例 1 0 9)

ボロン酸 1 6 1 を、アミン 5 0 の代わりに N-メチルベンジルアミンを使用することによって実施例 1 9 に記載の様式で合成し、白色固体として 1 6 1 を単離した。MS (ESI (-)) m/e 268.11 (M-H).

【0 5 7 8】

【化 1 8 2】

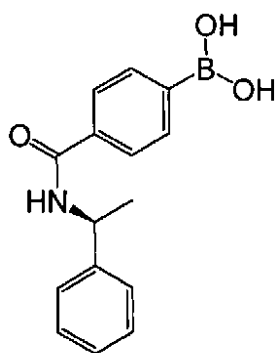
**161**

(実施例 1 1 0)

ボロン酸 1 6 2 を、アミン 5 0 の代わりに (S)-α-メチルベンジルアミンを使用することによって実施例 1 9 に記載の様式で合成し、白色固体として 1 6 2 を単離した。MS (ESI (-)) m/e 268.06 (M-H).

【0579】

【化183】

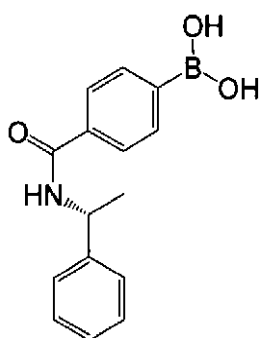
**162**

(実施例111)

ボロン酸163を、アミン50の代わりに(R)- α -メチルベンジルアミンを使用することによって実施例19に記載の様式で合成し、白色固体として163を単離した。MS (ESI (-)) m/e 268.10 (M-H).

【0580】

【化184】

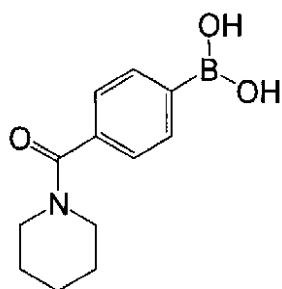
**163**

(実施例112)

ボロン酸164を、アミン50の代わりにピペリジンを使用することによって実施例19に記載の様式で合成し、白色固体として164を単離した。MS (ESI (-)) m/e 232.09 (M-H).

【0581】

【化185】

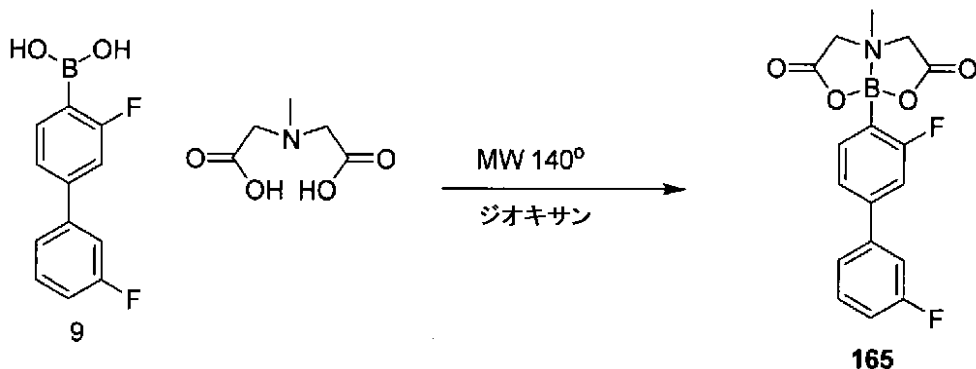
**164**

(実施例113)

化合物165の合成

【0582】

【化 186】



化合物 9 (50 mg、1.0 当量) および N-メチルイミノ二酢酸 (37.8 mg、1.2 当量) を 4 mL の 1,4-ジオキサンに溶解し、140℃で 40 分間マイクロ波照射下においた。反応物の冷却後、反応物を 10 mL の酢酸エチルと 5 mL の水との間で分配した。有機層を分離し、5 mL のブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて白色固体を得て、これを酢酸エチルから結晶化して白色固体として 15 mg の 165 を単離した。MS (ESI (-)) m/e 345.11 (M-H)。

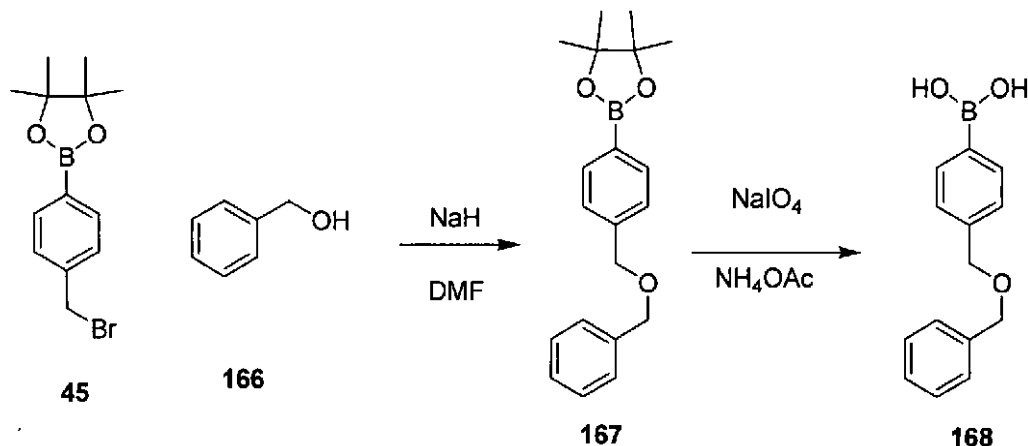
【0583】

(実施例 114)

4-(ベンジルオキシメチル)フェニルボロン酸 (168) の合成

【0584】

【化 187】



化合物 (167) : ボロン酸エステル 45 (200 mg、1.0 当量) およびアルコール 166 (146 mg、2.0 当量) を、2 mL の DMF に溶解した。溶液に、水素化ナトリウムの 60% オイル分散物 (81 mg、3.0 当量) を添加し、反応物を 18 時間攪拌した。反応物を 50 mL のエーテルで希釈し、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、4% 酢酸エチル/96% ヘキサンを使用したシリカゲルで精製して、100 mg のベージュ色の固体を得た。

【0585】

化合物 (168) : ボロン酸エステル 167 を、実施例 13 に記載のように切断して、ベージュ色の固体としてボロン酸 168 を単離した。MS (ESI (-)) m/e 241.07 (M-H)。

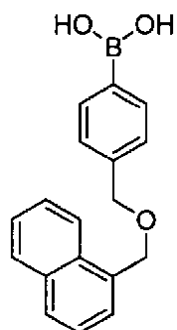
【0586】

(実施例 115)

化合物 169 を、アルコール 166 の代わりに 1-ヒドロキシメチルナフタテン (1-hydroxymethylnaphthathene) を使用して、実施例 114 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 291.13 (M-H) -

【 0 5 8 7 】

【 化 1 8 8 】

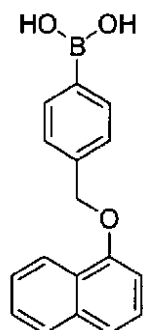
**169**

(実施例 1 1 6)

化合物 1 7 0 を、アルコール 1 6 6 の代わりに 1-ヒドロキシナフタテン (1-hydroxynaphthene) を使用して、実施例 1 1 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 277.13 (M-H) .

【 0 5 8 8 】

【 化 1 8 9 】

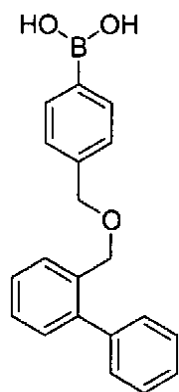
**170**

(実施例 1 1 7)

化合物 1 7 1 を、アルコール 1 6 6 の代わりに 2-ヒドロキシメチルビフェニルを使用して、実施例 1 1 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 317.17 (M-H) .

【 0 5 8 9 】

【 化 1 9 0 】

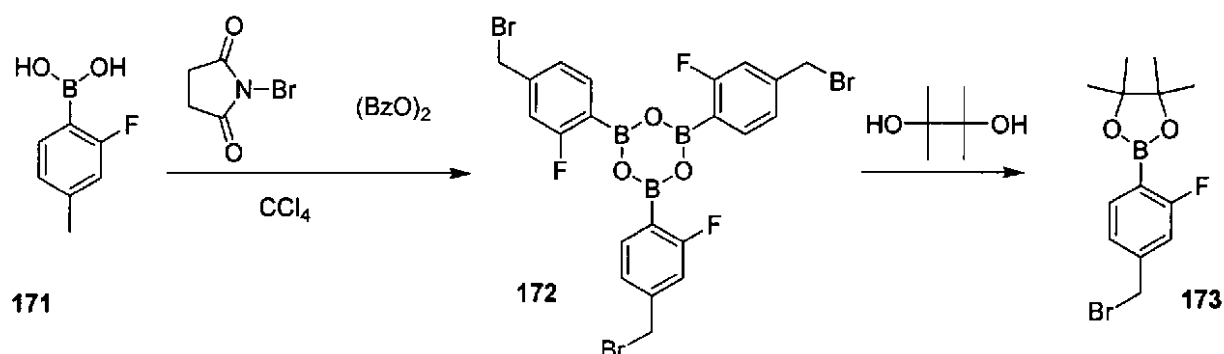
**171**

(実施例 1 1 8)

4-（ベンジルオキシメチル）-2-フルオロフェニルボロン酸（175）の合成

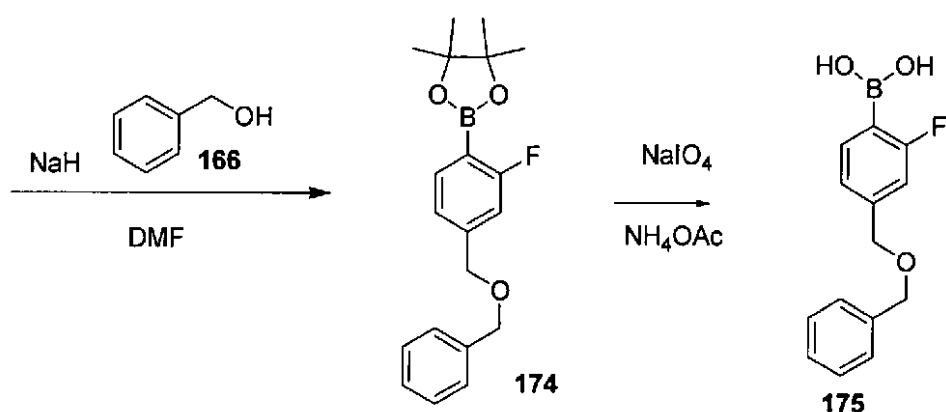
【0590】

【化191】



【0591】

【化192】



化合物（173）：ボロナート171（1.00g、1.0当量）および四塩化炭素（40mL）を共に加熱し、それにより、最終的に固体が溶液になり、フラスコの側面からいくらかの水が出てくる。混合物を、脱脂綿プラグを通して注ぎ、濾液をNBS（1.16g、1.0当量）および（BzO）₂（50mg、触媒量）で処理し、2時間還流する。加熱反応混合物を、溝つき濾紙で濾過し、濾液をフリーザーで冷却し、沈殿を濾去し、少量のヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させる。固体を20mLのエーテルに溶解し、これにピナコール（300mg、3.0当量）を添加し、溶液を30分間攪拌する。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、ワックス状の白色固体（500mg）としてボロン酸エステル173を得た。

【0592】

化合物（174）：ボロン酸エステル173（200mg、1.0当量）およびアルコール166（146mg、2.0当量）を、2mLのDMFに溶解した。溶液に、水素化ナトリウムの60%オイル分散物（81mg、3.0当量）を添加し、反応物を18時間攪拌した。反応物を50mLのエーテルで希釈し、水（10mL）、ブライン（10mL）で連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、4%酢酸エチル／96%ヘキサンを使用したシリカゲルで精製して、100mgのベージュ色の固体を得た。

【0593】

化合物（175）：ボロン酸エステル174を、実施例13に記載のように切断して、ベージュ色の固体としてボロン酸175を単離した。MS（ESI（-））m/e 259.06（M-H）。

【0594】

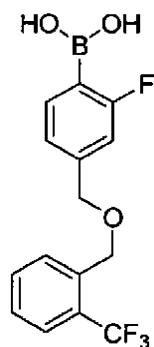
（実施例119）

化合物176を、アルコール166の代わりに2-トリフルオロメチルベンジルアルコ

ールを使用して、実施例 1 1 8 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 327.06 (M-H)⁻.

【0595】

【化193】



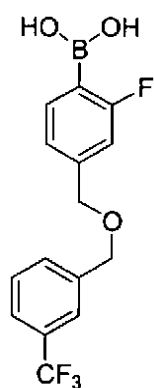
176

(実施例 1 2 0)

化合物 1 7 7 を、アルコール 1 6 6 の代わりに 3-トリフルオロメチルベンジルアルコールを使用して、実施例 1 1 8 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 327.06 (M-H)⁻.

【0596】

【化194】



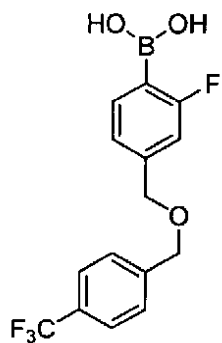
177

(実施例 1 2 1)

化合物 1 7 8 を、アルコール 1 6 6 の代わりに 4-トリフルオロメチルベンジルアルコールを使用して、実施例 1 1 8 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 327.06 (M-H)⁻.

【0597】

【化 1 9 5】

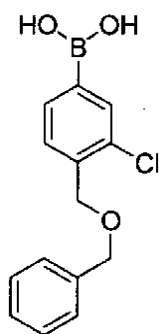
**178**

(実施例 1 2 2)

化合物 1 7 9 を、ボロナート 1 7 1 の代わりに 3-クロロ-4-メチルフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 1 8 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 275.02 (M-H)⁻.

【0 5 9 8】

【化 1 9 6】

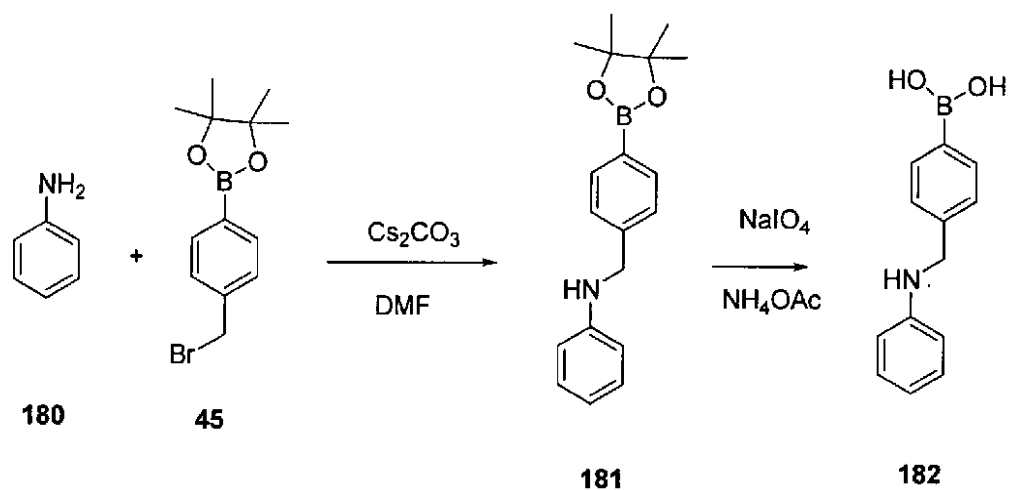
**179**

(実施例 1 2 3)

4-((フェニルアミノ)メチル)フェニルボロン酸 (1 8 2) の合成

【0 5 9 9】

【化 1 9 7】



化合物 (1 8 1) : アミン 1 8 0 (8 6 m g、1. 1 当量) を DMF (1 0 m L) に溶解し、炭酸セシウム (3 0 2 m g、1. 1 当量) を添加し、次いで、ボロン酸エステル 4 5 (2 5 0 m g、1. 0 当量) を添加した。1 8 時間加熱し、濾過し、濃縮した。9 5 : 5 ヘキサン : E t O A c、その後に 9 : 1 を使用してシリカカラムを運転した。ページ

色の固体として 169 mg (収率 65%) の 181 を単離した。

【0600】

化合物 (182) : ボロン酸エステル 181 を、実施例 13 に記載のように切断して、白色固体として ボロン酸 182 (43 mg、55%) を単離した。MS (ESI (-)) m/e 226.07 (M-H)。

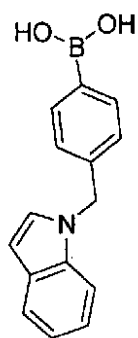
【0601】

(実施例 124)

化合物 183 を、アミン 180 の代わりにインドールを使用して、実施例 123 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 249.09 (M-H) -

【0602】

【化 198】



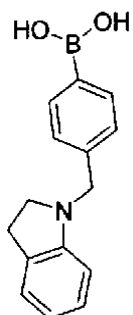
183

(実施例 125)

化合物 184 を、アミン 180 の代わりにインドリンを使用して、実施例 123 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 251.10 (M-H) -

【0603】

【化 199】



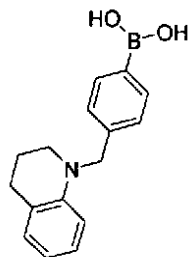
184

(実施例 126)

化合物 185 を、アミン 180 の代わりにテトラヒドロキノリンを使用して、実施例 123 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 266.13 (M-H) -

【0604】

【化 2 0 0】

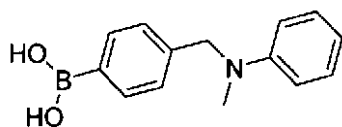
**185**

(実施例 1 2 7)

化合物 1 8 6 を、アミン 1 8 0 の代わりに N-メチルアニリンを使用して、実施例 1 2 3 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 240.09 (M-H)⁻.

【0 6 0 5】

【化 2 0 1】

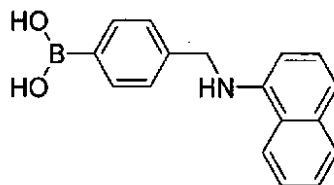
**186**

(実施例 1 2 8)

化合物 1 8 7 を、アミン 1 8 0 の代わりに 1-ナフチルアミンを使用して、実施例 1 2 3 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 276.12 (M-H)⁻.

【0 6 0 6】

【化 2 0 2】

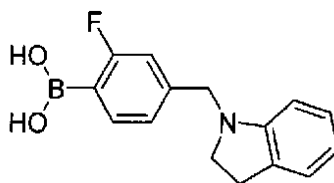
**187**

(実施例 1 2 9)

化合物 1 8 8 を、ボロン酸エステル 4 5 の代わりに 2-フルオロ置換ボロン酸エステルおよびアミン 1 8 0 の代わりにインドリンを使用して、実施例 1 2 3 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 270.10 (M-H)⁻.

【0 6 0 7】

【化 2 0 3】

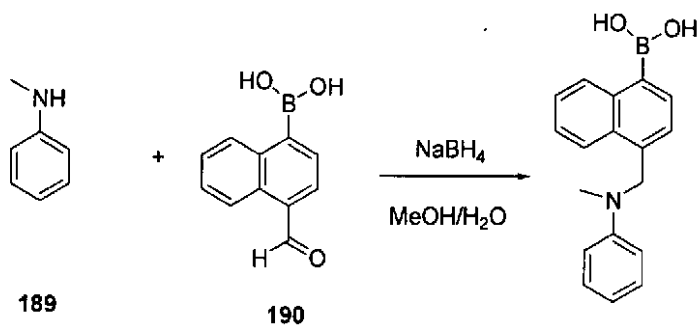
**188**

(実施例 1 3 0)

4-((フェニルアミノ)メチル)フェニルボロン酸(191)の合成

【0608】

【化204】



191

ボロン酸189(50mg、1.0当量)を、1%水を含むメタノール(1mL)に溶解し、これに、アミン190(53.6mg、2.0当量)を添加した。溶液を1時間攪拌した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム(10mg、1.0当量)を添加し、さらに1時間攪拌し続けた。反応物を10mLの塩化メチレンで希釈し、0.1mLの酢酸で反応停止させた。溶液をシリカ上に直接置き、30%酢酸エチル/70%ヘキサンで溶離して、黄色固体として191(4mg、収率5%)を単離した。MS(E SI(-))m/e 290.15(M-H)。

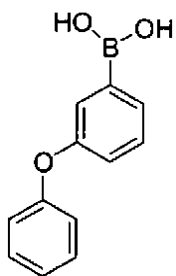
【0609】

(実施例131)

化合物192を、ボロン酸63の代わりに3-ヒドロキシフェニルボロン酸およびフェノール64の代わりに3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノールを使用して、実施例24に記載の手順にしたがって合成した。MS(E SI(-))m/e 214.09(M-H)。

【0610】

【化205】



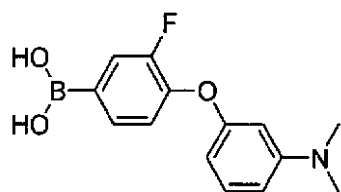
192

(実施例132)

化合物193を、ボロン酸63の代わりに3-N,N-ジメチルボロン酸およびフェノール64の代わりにフェノール119を使用して、実施例24に記載の手順にしたがって合成した。MS(E SI(-))m/e 274.08(M-H)。

【0611】

【化 2 0 6】

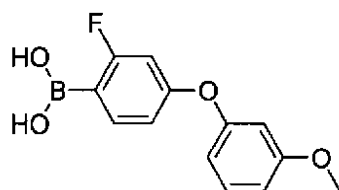
**193**

(実施例 1 3 3)

化合物 1 9 4 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3-メトキシボロン酸およびフェノール 6 4 の代わりにフェノール 1 2 2 を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 261.04 (M-H)⁻.

【0 6 1 2】

【化 2 0 7】

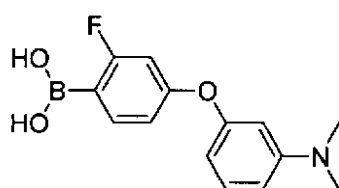
**194**

(実施例 1 3 4)

化合物 1 9 5 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3-N, N-ジメチルボロン酸およびフェノール 6 4 の代わりにフェノール 1 2 2 を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 274.08 (M-H)⁻.

【0 6 1 3】

【化 2 0 8】

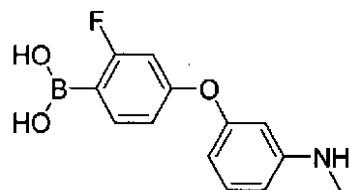
**195**

(実施例 1 3 5)

化合物 1 9 6 を、ボロン酸 6 3 の代わりに 3-N-メチルボロン酸およびフェノール 6 4 の代わりにフェノール 1 2 2 を使用して、実施例 2 4 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 260.05 (M-H)⁻.

【0 6 1 4】

【化 2 0 9】

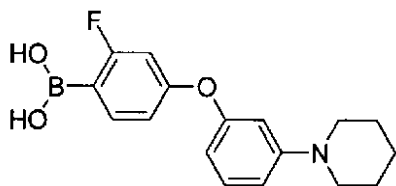
**196**

(実施例 136)

化合物 197 を、ボロン酸 63 の代わりに 3-ピペリジルボロン酸およびフェノール 64 の代わりにフェノール 122 を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 314.14 (M-H)⁻.

【0615】

【化210】

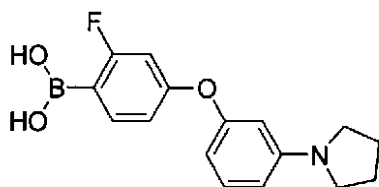
**197**

(実施例 137)

化合物 198 を、ボロン酸 63 の代わりに 3-ピロリジニルボロン酸およびフェノール 64 の代わりにフェノール 122 を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 300.12 (M-H)⁻.

【0616】

【化211】

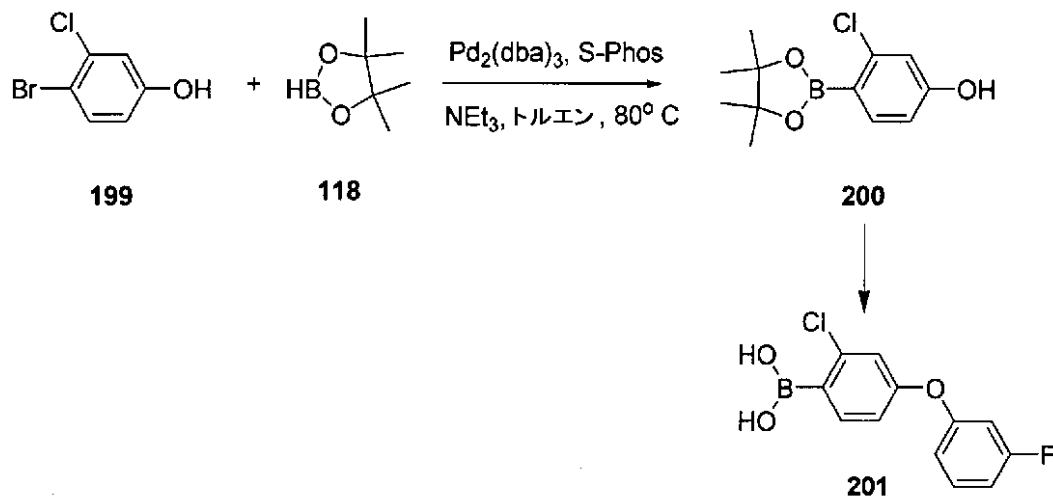
**198**

(実施例 138)

2-クロロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニルボロン酸 (201) の合成

【0617】

【化212】



化合物 (200) : フェノール 200 を、フェノール 117 の代わりに 3-クロロ-4-ブロモフェノール 199 を使用して、実施例 75 に記載の手順にしたがって合成した。

【0618】

化合物 (201) : 化合物 201 を、ボロン酸 63 の代わりに 3-フルオロフェニルボロン酸およびフェノール 64 の代わりにフェノール 200 を使用して、実施例 24 に記載

の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 265.06 (M-H)⁻。

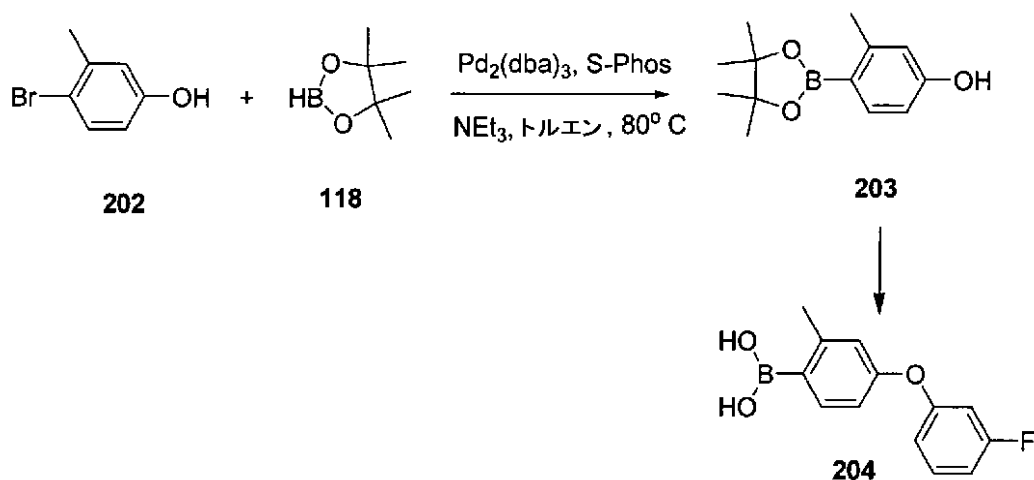
【0619】

(実施例139)

4-(3-フルオロフェノキシ)-2-メチルフェニルボロン酸(204)の合成

【0620】

【化213】



化合物(203)：フェノール203を、フェノール117の代わりに3-クロロ-4-ブロモフェノール202を使用して、実施例75に記載の手順にしたがって合成した。

【0621】

化合物(204)：化合物204を、ボロン酸63の代わりに3-フルオロフェニルボロン酸およびフェノール64の代わりにフェノール204を使用して、実施例24に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 265.06 (M-H)⁻。

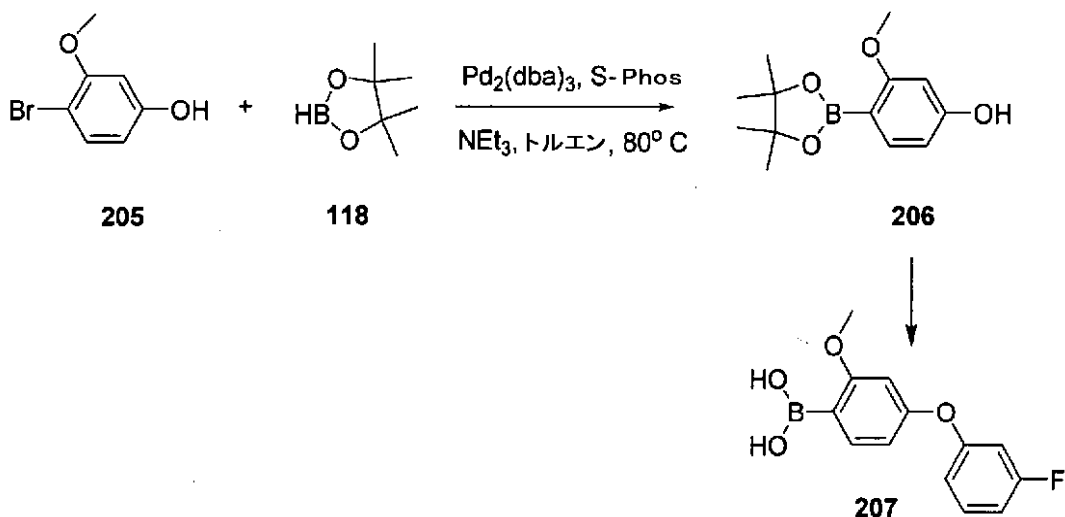
【0622】

(実施例140)

4-(3-フルオロフェノキシ)-2-メトキシフェニルボロン酸(207)の合成

【0623】

【化214】



化合物(206)：フェノール206を、フェノール117の代わりに3-メトキシ-4-ブロモフェノール205を使用して、実施例75に記載の手順にしたがって合成した。

【0624】

化合物（207）：化合物207を、ボロン酸63の代わりに3-フルオロフェニルボロン酸およびフェノール64の代わりにフェノール206を使用して、実施例24に記載の手順にしたがって合成した。MS（ESI（-）） m/e 261.04（M-H）⁻。

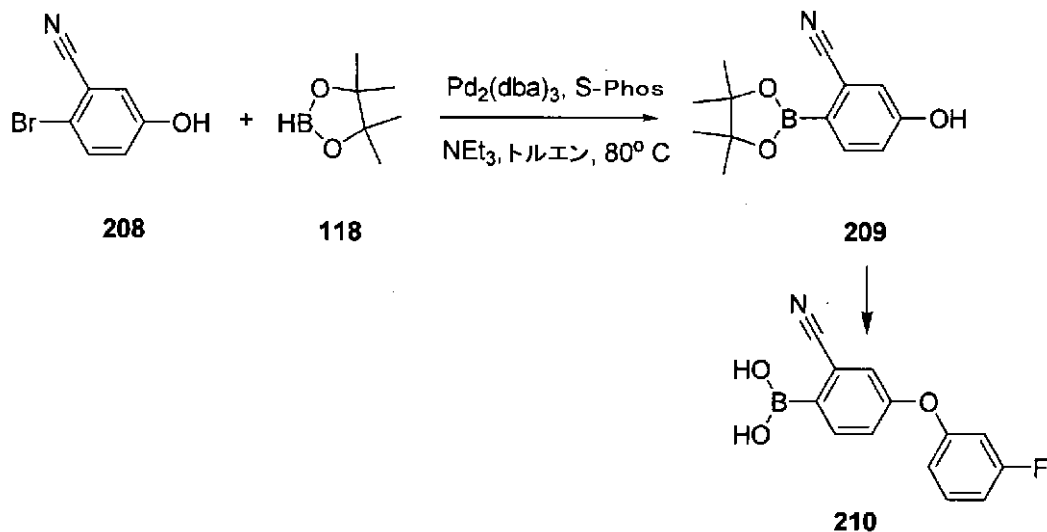
【0625】

（実施例141）

2-シアノ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニルボロン酸（210）の合成

【0626】

【化215】



化合物（209）：フェノール209を、フェノール117の代わりに3-シアノ-4-ブロモフェノール208を使用して、実施例75に記載の手順にしたがって合成した。

【0627】

化合物（210）：化合物210を、ボロン酸63の代わりに3-フルオロフェニルボロン酸およびフェノール64の代わりにフェノール209を使用して、実施例24に記載の手順にしたがって合成した。MS（ESI（-）） m/e 256.02（M-H）⁻。

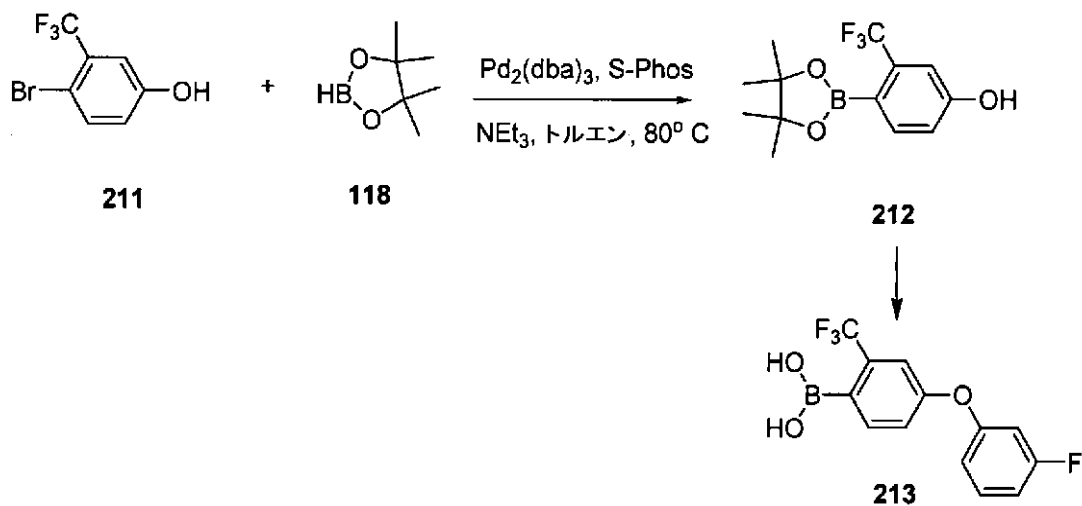
【0628】

（実施例142）

4-(3-フルオロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸（213）の合成

【0629】

【化216】



化合物 (212) : フェノール 212 を、フェノール 117 の代わりに 3-トリフルオロメチル-4-ブロモフェノール 211 を使用して、実施例 75 に記載の手順にしたがって合成した。

【0630】

化合物 (213) : 化合物 213 を、ボロン酸 63 の代わりに 3-フルオロフェニルボロン酸およびフェノール 64 の代わりにフェノール 212 を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 299.01 (M-H)⁻。

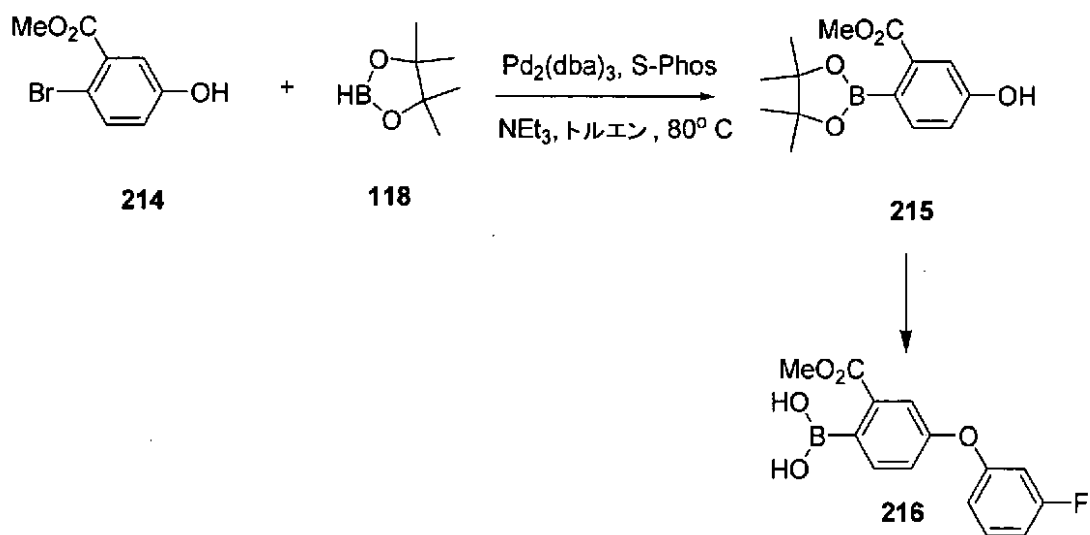
【0631】

(実施例 143)

4-(3-フルオロフェノキシ)-2-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (216) の合成

【0632】

【化217】



化合物 (215) : フェノール 215 を、フェノール 117 の代わりに メチル-2-ブロモ-5-ヒドロキシベンゾアート 214 を使用して、実施例 75 に記載の手順にしたがって合成した。

【0633】

化合物 (216) : 化合物 216 を、ボロン酸 63 の代わりに 3-フルオロフェニルボロン酸およびフェノール 64 の代わりにフェノール 215 を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 289.05 (M-H)⁻。

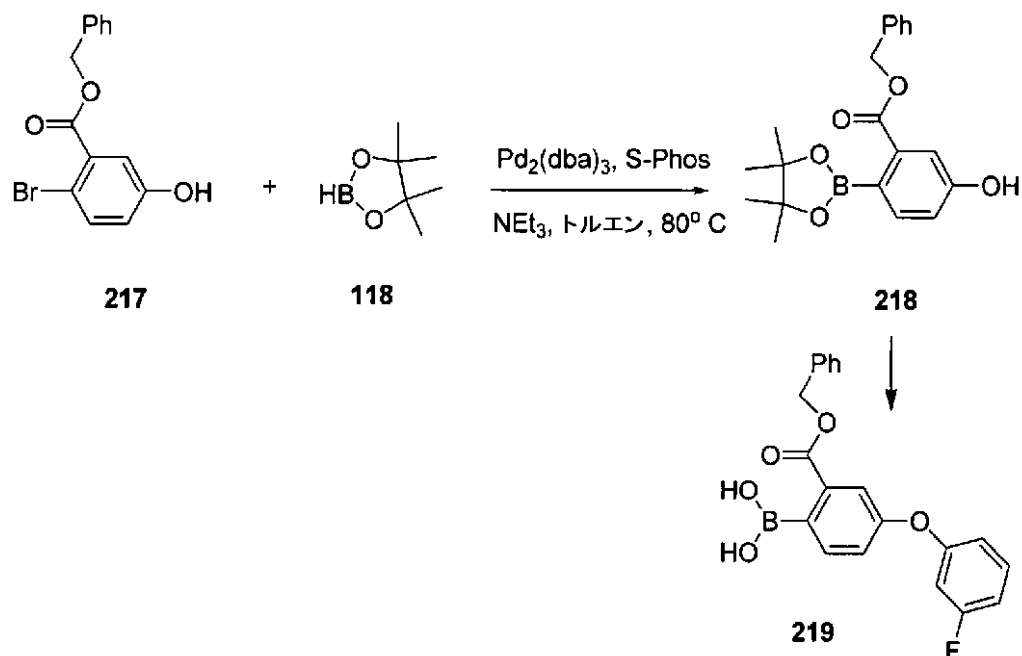
【0634】

(実施例 144)

2-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニルボロン酸 (219) の合成

【0635】

【化 2 1 8】



化合物（218）：フェノール218を、フェノール117の代わりに3-クロロ-4-ブロモフェノール217を使用して、実施例75に記載の手順にしたがって合成した。

【0636】

化合物（219）：化合物219を、ボロン酸63の代わりに3-フルオロフェニルボロン酸およびフェノール64の代わりにフェノール218を使用して、実施例24に記載の手順にしたがって合成した。MS（ESI（-）） m/e 365.14（M-H）⁻。

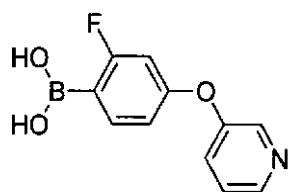
【0637】

（実施例145）

化合物220を、ボロン酸63の代わりに3-N,N-ジメチルボロン酸およびフェノール64の代わりにフェノール122を使用して、実施例24に記載の手順にしたがって合成した。MS（ESI（-）） m/e 232.00（M-H）⁻。

【0638】

【化 2 1 9】



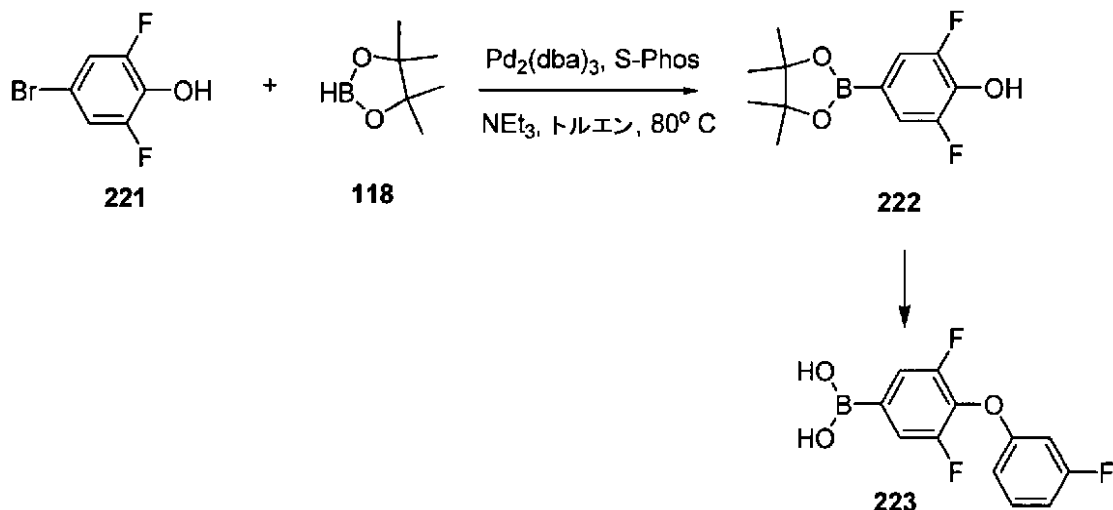
220

（実施例146）

3,5-ジフルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニルボロン酸（223）の合成

【0639】

【化 2 2 0】



化合物 (222) : フェノール 222 を、フェノール 117 の代わりに 3-トリフルオロメチル-4-ブロモフェノール 221 を使用して、実施例 75 に記載の手順にしたがって合成した。

【0640】

化合物 (223)。化合物 223 を、ボロン酸 63 の代わりに 3-フルオロフェニルボロン酸およびフェノール 64 の代わりにフェノール 222 を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 267.01 (M-H)⁻。

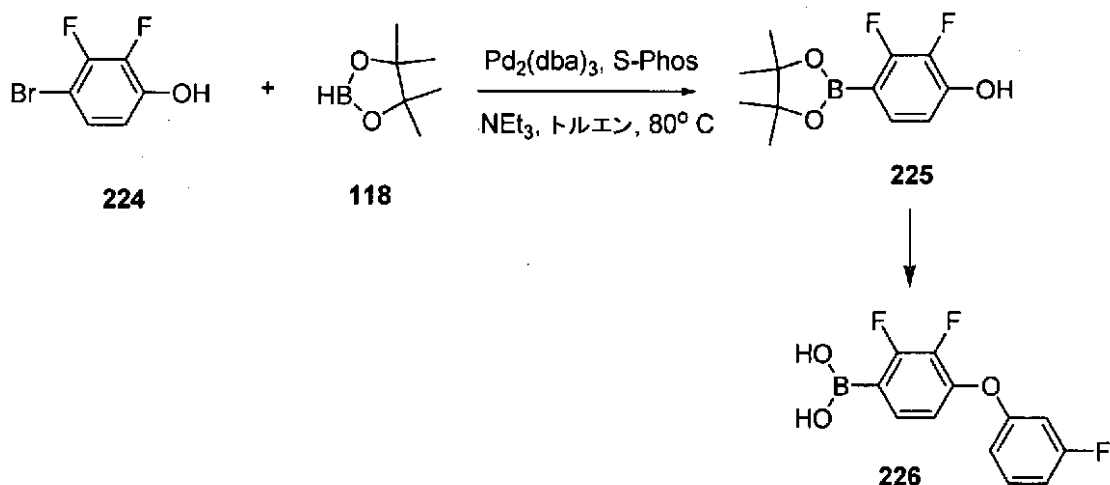
【0641】

(実施例 147)

2,3-ジフルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニルボロン酸 (226) の合成

【0642】

【化 2 2 1】



化合物 (225)。フェノール 225 を、フェノール 117 の代わりに 3-トリフルオロメチル-4-ブロモフェノール 224 を使用して、実施例 75 に記載の手順にしたがって合成した。

【0643】

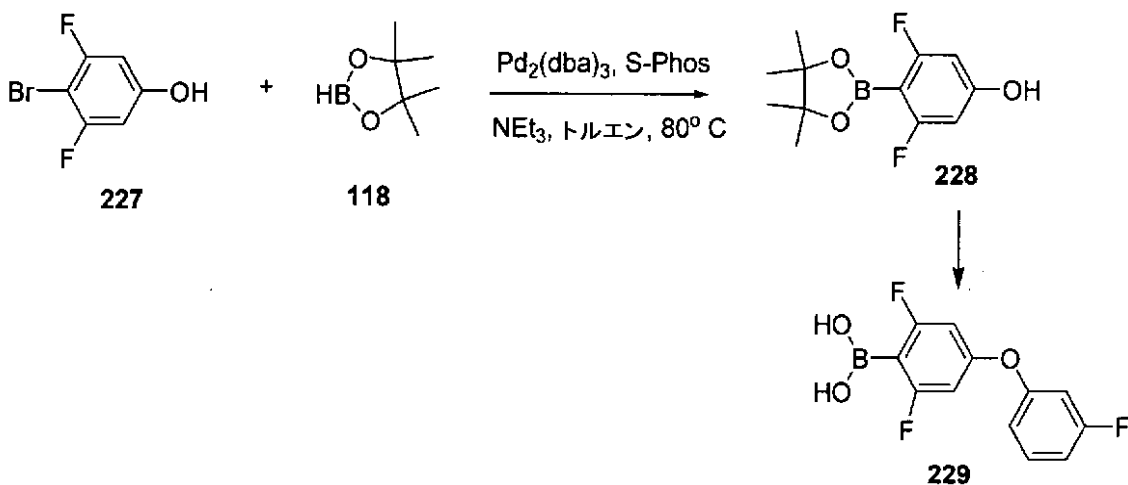
化合物 (226)。化合物 226 を、ボロン酸 63 の代わりに 3-フルオロフェニルボロン酸およびフェノール 64 の代わりにフェノール 225 を使用して、実施例 24 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 267.01 (M-H)⁻。

【 0 6 4 4 】

2, 6-ジフルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル硼酸(229)の合成

【 0 6 4 5 】

【化 2 2 2】



化合物(228)。フェノール228を、フェノール117の代わりに3-トリフルオロメチル-4-ブロモフェノール227を使用して、実施例75に記載の手順にしたがって合成した。

【 0 6 4 6 】

化合物(229)。化合物229を、ボロン酸63の代わりに3-フルオロフェニルボロン酸およびフェノール64の代わりにフェノール228を使用して、実施例24に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 267.01 (M-H)⁻

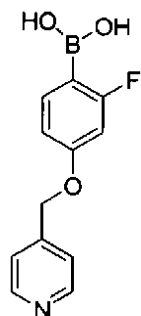
【 0 6 4 7 】

(实施例 149)

化合物 230 を、3-メチル臭化ベンジル 128 の代わりに 4-ブロモメチルピリジン
およびフェノール 64 の代わりにフェノール 122 を使用して、実施例 81 に記載の手順
にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 246.04 (M-H)⁻.

【 0 6 4 8 】

【化 2 2 3】



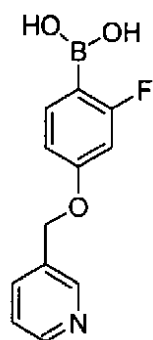
230

(实施例 1 5 0)

化合物 231 を、3-メチル臭化ベンジル 128 の代わりに 3-ブロモメチルピリジン
およびフェノール 64 の代わりにフェノール 122 を使用して、実施例 81 に記載の手順
にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 246.04 (M-H)⁻.

【 0 6 4 9 】

【 化 2 2 4 】

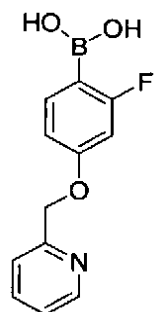
**231**

(実施例 1 5 1)

化合物 2 3 2 を、3-メチル臭化ベンジル 1 2 8 の代わりに2-ブロモメチルピリジンおよびフェノール 6 4 の代わりにフェノール 1 2 2 を使用して、実施例 8 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 246.04 (M-H)⁻.

【 0 6 5 0 】

【 化 2 2 5 】

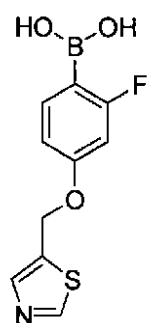
**232**

(実施例 1 5 2)

化合物 2 3 3 を、3-メチル臭化ベンジル 1 2 8 の代わりに5-ブロモメチルチアゾールおよびフェノール 6 4 の代わりにフェノール 1 2 2 を使用して、実施例 8 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 252.05 (M-H)⁻.

【 0 6 5 1 】

【 化 2 2 6 】

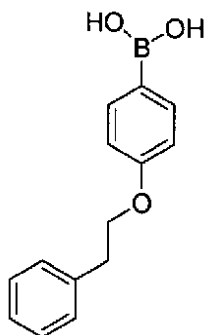
**233**

(実施例 1 5 3)

化合物 234 を、3-メチル臭化ベンジル 128 の代わりに 1-ブロモ 2-フェニルエタンを使用して、実施例 81 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 241.07 (M-H)⁻.

【0652】

【化227】



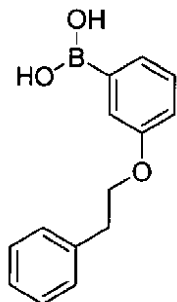
234

(実施例 154)

化合物 235 を、3-メチル臭化ベンジル 128 の代わりに 1-ブロモ 2-フェニルエタンおよびフェノール 64 の代わりに 3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノールを使用して、実施例 81 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 241.07 (M-H)⁻.

【0653】

【化228】



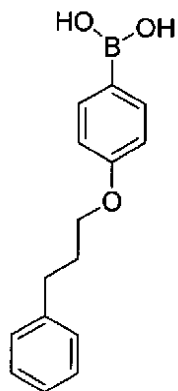
235

(実施例 155)

化合物 236 を、3-メチル臭化ベンジル 128 の代わりに 1-ブロモ-3-フェニルプロパンを使用して、実施例 81 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 255.07 (M-H)⁻.

【0654】

【化 2 2 9】

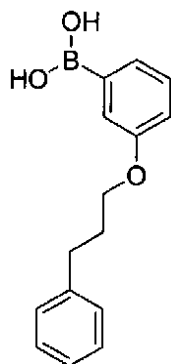
**236**

(実施例 1 5 6)

化合物 2 3 7 を、3-メチル臭化ベンジル 1 2 8 の代わりに 1-ブロモ-3-フェニルプロパンおよびフェノール 6 4 の代わりに 3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノールを使用して、実施例 8 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 255.07 (M-H)⁻.

【0 6 5 5】

【化 2 3 0】

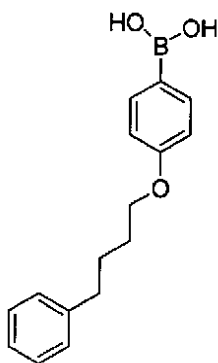
**237**

(実施例 1 5 7)

化合物 2 3 8 を、3-メチル臭化ベンジル 1 2 8 の代わりに 1-ブロモ-4-フェニルブタンを使用して、実施例 8 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 269.07 (M-H)⁻.

【0 6 5 6】

【化 2 3 1】

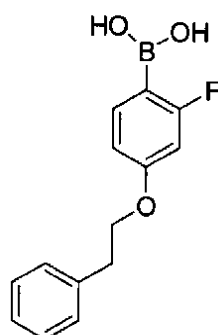
**238**

(実施例 1 5 8)

化合物 2 3 9 を、3-メチル臭化ベンジル 1 2 8 の代わりに 1-ブロモ-2-フェニルエタンおよびフェノール 6 4 の代わりにフェノール 1 2 2 を使用して、実施例 8 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 259.06 (M-H)⁻.

【0 6 5 7】

【化 2 3 2】

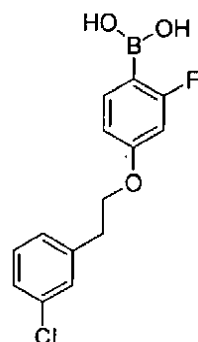
**239**

(実施例 1 5 9)

化合物 2 4 0 を、3-メチル臭化ベンジル 1 2 8 の代わりに 1-ブロモ-2-(3-クロロフェニル)エタンおよびフェノール 6 4 の代わりにフェノール 1 2 2 を使用して、実施例 8 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 293.06 (M-H)⁻.

【0 6 5 8】

【化 2 3 3】

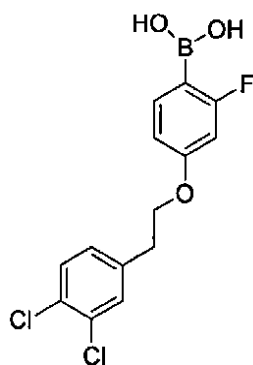
**240**

(実施例 160)

化合物 241 を、3-メチル臭化ベンジル 128 の代わりに 1-ブロモ-2-(3,4-ジクロロフェニル)エタンおよびフェノール 64 の代わりにフェノール 122 を使用して、実施例 81 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 327.08 (M-H)⁻.

【0659】

【化234】



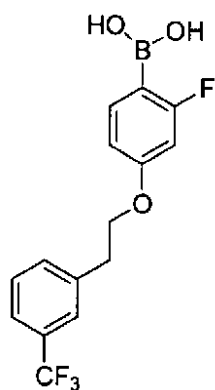
241

(実施例 161)

化合物 242 を、3-メチル臭化ベンジル 128 の代わりに 1-ブロモ-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタンおよびフェノール 64 の代わりにフェノール 122 を使用して、実施例 81 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 327.06 (M-H)⁻.

【0660】

【化235】



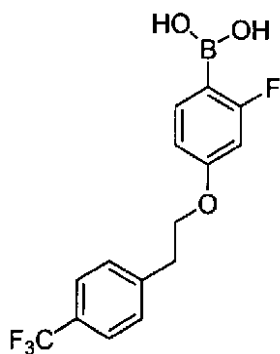
242

(実施例 162)

化合物 243 を、3-メチル臭化ベンジル 128 の代わりに 1-ブロモ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタンおよびフェノール 64 の代わりにフェノール 122 を使用して、実施例 81 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 327.06 (M-H)⁻.

【0661】

【化 2 3 6】

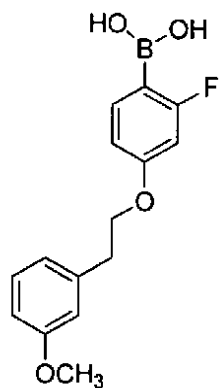
**243**

(実施例 1 6 3)

化合物 2 4 4 を、3-メチル臭化ベンジル 1 2 8 の代わりに 1-ブロモ-2-(3-メトキシフェニル)エタンおよびフェノール 6 4 の代わりにフェノール 1 2 2 を使用して、実施例 8 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 289 . 09 (M-H) ⁻.

【0 6 6 2】

【化 2 3 7】

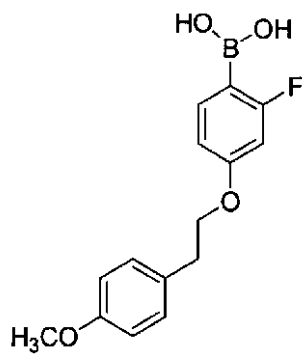
**244**

(実施例 1 6 4)

化合物 2 4 5 を、3-メチル臭化ベンジル 1 2 8 の代わりに 1-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)エタンおよびフェノール 6 4 の代わりにフェノール 1 2 2 を使用して、実施例 8 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 289 . 09 (M-H) ⁻.

【0 6 6 3】

【化 2 3 8】

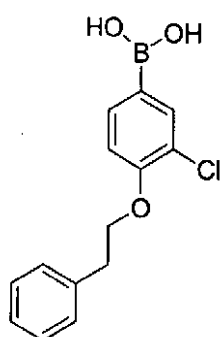
**245**

(実施例 1 6 5)

化合物 2 4 6 を、3-メチル臭化ベンジル 1 2 8 の代わりに 1-ブロモ 2-フェニルエタンおよびフェノール 6 4 の代わりに 2-クロロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノールを使用して、実施例 8 1 に記載の手順にしたがって合成した。MS (ESI (-)) m/e 275.02 (M-H)⁻

【0 6 6 4】

【化 2 3 9】

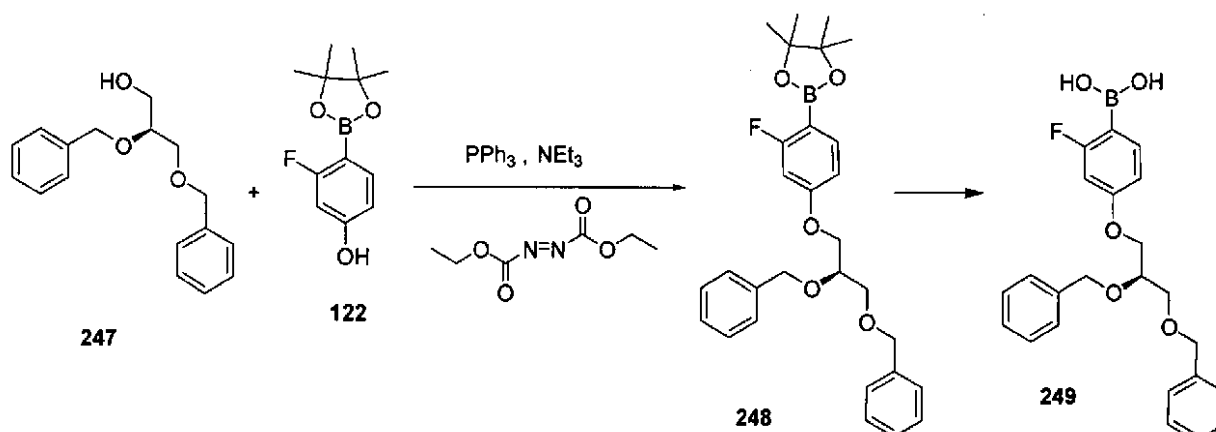
**246**

(実施例 1 6 6)

(R)-4-(2, 3-ビス(ベンジルオキシ)プロポキシ)-2-フルオロフェニルボロン酸 (2 4 9) の合成

【0 6 6 5】

【化 2 4 0】



化合物 (2 4 8) : フェノール 1 2 2 (250 mg、1.0 当量)、アルコール 2 4 7

(343 mg、1.2当量)、 PPh_3 (551 mg、2.0当量)、TEA (128 mg、1.2当量)を、50 mlの無水THFに溶解し、窒素雰囲気下にて0℃に冷却した。DIAD (366 mg、2.0当量)を滴下し、添加の完了後に反応物を室温に加熱した。反応物を18時間攪拌し、1N HCLで反応停止させ、EtOAcおよび水で抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、シリカ上で濃縮し、12～25% EtOAc/hexでクロマトグラフにかけて、白色固体として248 (130 mg、収率25%)を得た。

【0666】

化合物(249)：化合物249を、実施例24に記載の手順にしたがって合成した。

【0667】

MS (ESI (-)) m/e 409.12 (M-H)⁻。

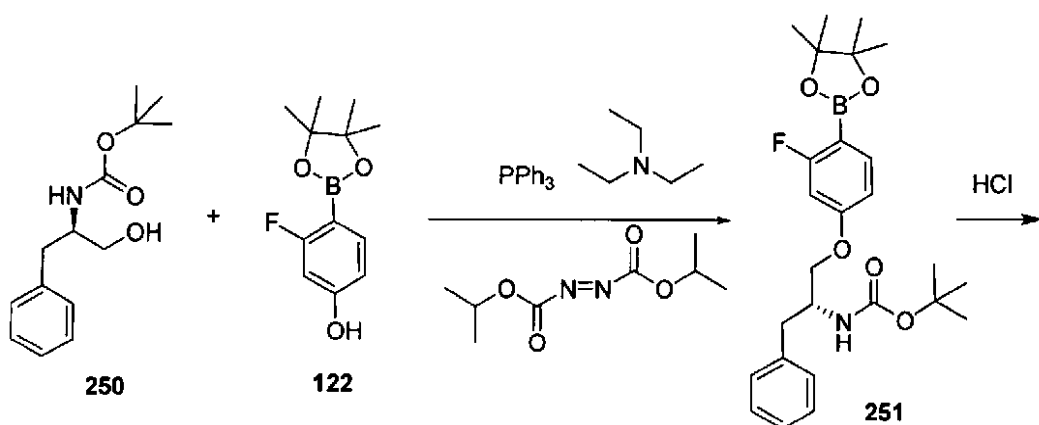
【0668】

(実施例167)

(R)-4-(2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロポキシ)-2-フルオロフェニル硼酸(254)の合成

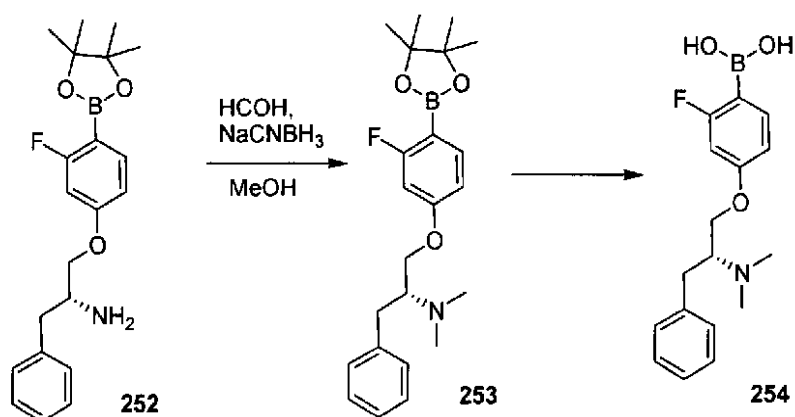
【0669】

【化241】



【0670】

【化242】



化合物(251)：化合物251を、アルコール247の代わりにアルコール250を使用することを除いて、実施例166に記載のように合成した。

【0671】

化合物(252)：化合物251 (700 mg、1.0当量)を、3 mlの乾燥THFに溶解した。HCl (4.0Mを含むジオキサン、200 mL、1.0当量)を添加した。混合物を10時間攪拌した。白色沈殿が溶液から得られるまでヘキサンを添加した。白色沈殿物を濾過によって回収して、170 mgの化合物252を得た。

【0672】

化合物(253)：アミン252(18.0mg、1.0当量)を、4ml MeOHに溶解した。ホルムアルデヒド(37%水溶液、0.021mL、6.0当量)を添加し、15分間攪拌した。次いで、シアノホウ素化水素ナトリウム(9.0mg、3.0当量)を添加し、反応物を2時間攪拌した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ(10～20% EtOAcのヘキサン溶液)により、17mgの化合物253を得た。

【0673】

化合物(254)：化合物254を、実施例24に記載の手順にしたがって合成した。

【0674】

MS(ESI(−)) m/e 316.12 (M−H)[−]。

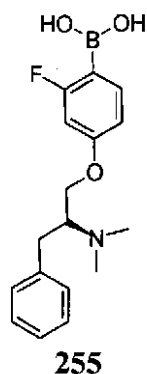
【0675】

(実施例168)

化合物255を、(R)−アルコール250の代わりにそのS異性体を使用することを除いて、実施例167に記載のように合成した。MS(ESI(−)) m/e 316.12 (M−H)[−]。

【0676】

【化243】

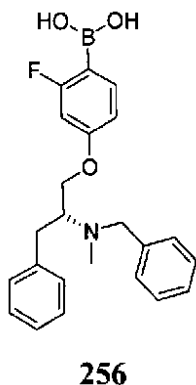


(実施例169)

化合物256を、ホルムアルデヒドの代わりにベンズアルデヒドを使用することを除いて、実施例167に記載のように合成した。MS(ESI(−)) m/e 392.15 (M−H)[−]。

【0677】

【化244】

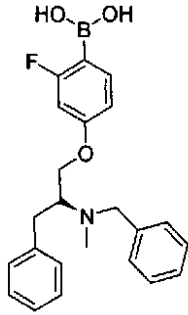


(実施例170)

化合物257を、(R)−アルコール250の代わりにそのS異性体を使用することを除いて、実施例169に記載のように合成した。MS(ESI(−)) m/e 392.15 (M−H)[−]。

【0678】

【化 2 4 5】

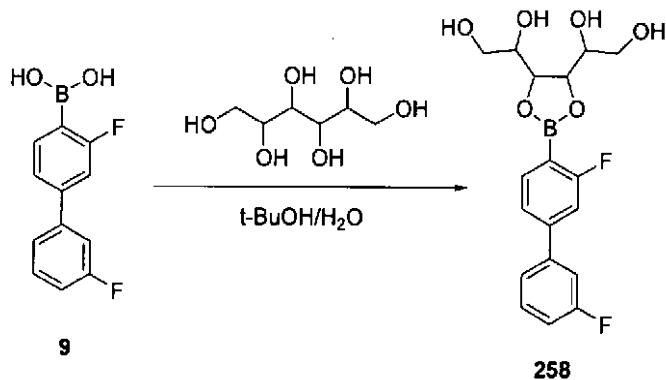
**257**

(実施例 1 7 1)

プロドラッグ

【0 6 7 9】

【化 2 4 6】

**9****258**

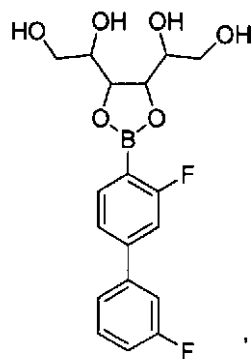
化合物 (258) : 300 mg (1.0 当量) のボロン酸 (9) を、2 mL の *t*-ブタノールに溶解する。これに、10 mL の水に溶解した 4.5 g (過剰量) のマンニトールを添加し、均一な溶液を 1 時間攪拌した。次いで、溶液を凍結乾燥させ、この物質をさらに特徴づけることなく使用した。

【0 6 8 0】

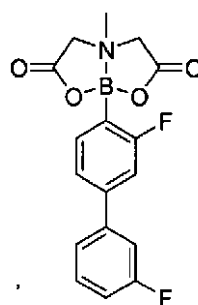
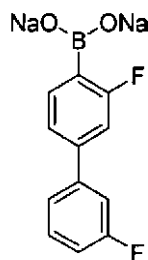
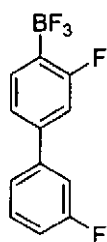
任意の上記化合物の他のプロドラッグが本発明に含まれる。ボロン酸のプロドラッグは、ホウ素がその四面体である場合、「～酸塩 (ate)」形態であり得る。化合物 (9) のプロドラッグの例には、以下の化合物のいずれかが含まれるが、これらに限定されない。

【0 6 8 1】

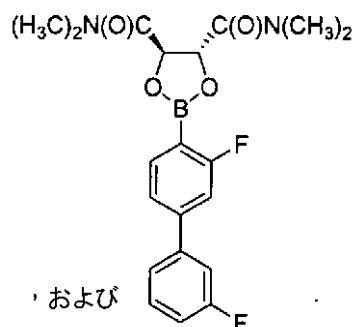
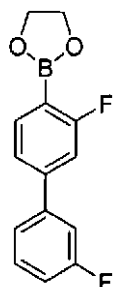
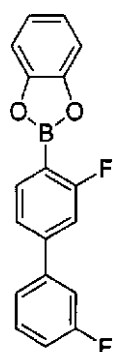
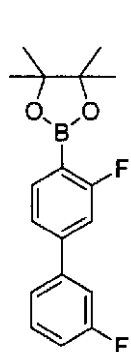
【化 2 4 7】



258



165



および

(実施例 1 7 2)

ラットおよびヒト F A A H の阻害

以下のアッセイを使用して、本発明の化合物による F A A H の阻害を決定することができる：(1) Manjunathら、Analytical Biochemistry (2005) 343:143-151に記載の高処理スクリーニングに適合する脂肪酸アミドヒドロラーゼについての蛍光ベースのアッセイ、および(2)マイクロソームベースの蛍光アッセイを使用した脂肪酸アミドヒドロラーゼインヒビターの発見のための高処理スクリーニング。Wangら、Biomolecular Screening (2006) 1-9。

【0682】

ラット F A A H の調製：5つのラット肝臓を5倍体積の氷冷 Tris (20 mM、pH 8.0) および 0.32 M スクロース溶液中で、Ultra Turrax T25 ホモジナイザーによってホモジナイズする。全てのその後の調製工程を、4℃で行う。ホモジネートを6000 gで20分間遠心分離し、核デブリおよびミトコンドリアを含むペレットを破棄する。上清を、40,000 gで30分間遠心分離する。上清を破棄し、ペレットをdounce ホモジナイザーによって再懸濁緩衝液 (20 mM Hepes (pH 7.8、10% v/v グリセロール、1 mM EDTA、1% triton X-100) 中にて4℃で一晩可溶化して、膜結合 F A A H を再溶解する。溶液を、40,000 gで30分間遠心分離し、ペレットを破棄する。ラットの F A A H を含む上清を等分し、液体窒素中で急速冷凍し、長期使用のために-80℃で保存する。

【0683】

ヒト F A A H の調製：前日に、COS-7細胞を、150 mm×25 mm細胞培養皿 (Corning Inc.、カタログ番号430599) に1:5に分割した。FuGENE 6トランスフェクション試薬 (Roche、カタログ番号11814443001) の説明書の手順に従って、培養密度30~40%で一過性トランスフェクションを行う。

【0684】

トランスフェクションの手順：FuGENE トランスフェクション6試薬 (45 uL)

を1410 μ Lの培地（DMEM、ペニシリン／ストレプトマイシンを含まない無血清培地）を含む15 mLコニカルチューブに添加し、室温で5分間インキュベートし、その後にFAAHプラスミドDNA（15 μ g）（OriGeneカタログ番号TC119221、Genbank受入番号NM_001441.1、0.67 μ g/ μ L）を添加し、室温でさらに15分間インキュベートする。得られた溶液を、培養密度30～40%のCOS-7細胞を含む1つの皿に滴下する。COS-7細胞皿を、その後に48時間インキュベートする。次いで、細胞を回収する。

【0685】

回収手順：皿から培地を吸引し、細胞を10 mL PBSでリンスした。PBSを除去し、3 mLのPBSを皿に添加した。皿を搔爬して細胞を再懸濁し、その後に細胞懸濁液を15 mLコニカルチューブに回収した。細胞を、ベンチトップ遠心分離機における1200 rpmで5分間の遠心分離によってペレット化した。PBSを除去し、細胞ペレットを液体窒素中で急速冷凍し、-80℃で保存した。

COS-7細胞-FAAHの精製：

（1）分画：一過性トランスフェクション由来の凍結細胞ペレットを、氷上で解凍し、以下に再懸濁した：12.5 mM Hepes（pH 8.0）、100 mM NaCl、1 mM EDTA（10 mL/0.2 g細胞ペレット）。ペレットをdounceホモジナイザーでホモジナイズし、超音波処理して細胞抽出物を生成した。細胞抽出物を、その後1000 gで遠心分離して細胞残屑を除去した。ペレットを破棄し、上清を、13,000 gで20分間遠心分離した。ペレットは、膜結合FAAHを含んでいた。上清を破棄し、ペレットを再溶解した。

【0686】

（2）再可溶化：目的の画分（13,000 g、膜画分）を、再懸濁緩衝液（20 mM Hepes（pH 7.8）、10% v/vグリセロール、1 mM EDTA、1% Triton X-100）中で再懸濁し（2.3 mL再懸濁）、サンプルを氷上で1時間インキュベートし、次いで、13,000 gで遠心分離して、任意の粒子状物質を除去した。可溶化ヒトFAAHを含む上清を等分し、液体窒素中で急速冷凍し、使用するまで-80℃で保存した。

【0687】

（3）特徴づけ：Bradfordアッセイによるタンパク質濃度の決定

SDSゲルおよびウェスタンブロットによるFAAHの存在の確認

FAAH活性アッセイ

K_m決定-96ウェルアッセイ

一次従属-96ウェルアッセイ。

【0688】

標準的な化合物のK_i決定-384ウェルアッセイ

ラットFAAHの生化学的阻害アッセイ；材料と方法：ラットFAAH生化学アッセイを、96ウェルの平底黒色未処理ポリスチレンプレート（Corning Costarカタログ番号3915）で行う。FAAH反応緩衝液：50 mM Hepes（pH 7.5）、1 mM EDTA、0.2% Triton X-100、FAAH基質-AMCアラキドノイルアミド（Cayman Chemicals Company、カタログ番号10005098）。反応を、Envisionマイクロタイタープレートリーダー（励起フィルター355 nm（帯域40 nm）；放射フィルター460 nm（帯域25 nm））で読み取る。統計処理をしていない（raw）蛍光をy軸上にプロットし、インヒビター濃度をx軸上にプロットして、用量反応阻害曲線を得る。データを、一部位（single site）競合阻害式に当てはめて、12 μ Mおよび9 μ Mに対するラットおよびヒト酵素についてのK_mをそれぞれ決定する。

【0689】

ラットFAAHの生化学的阻害アッセイ；実験プロトコール：本アッセイの原理は、AMC-アリコドノイル（AMC-Arichodonyl）（アナンダミドの蛍光アナ

ログ)の加水分解(アラキドン酸およびAMCが形成される)である。AMCの形成により、蛍光が増加する(例えば、Manjunathら、Analytical Biochemistry (2005) 343:143-151;およびWangら、Biomolecular Screening (2006) 1-9を参照のこと)。生成物形成およびそれによるインヒビター濃度の関数としての蛍光の阻害により、化合物の K_i を決定することが可能である。

【0690】

0.49 mg/mlのラット肝臓FAAH溶液を、FAAH反応緩衝液中で作製し、78 μ lを96ウェルプレートにピペティングする。これに、DMSO保存液での2 μ Lの3倍連続希釈インヒビターを添加する。FAAH溶液およびインヒビターを、室温で30分間インキュベートする。FAAH反応を、80 μ Lの40 μ M AMCアラキドノイルアミドを含むFAAH反応緩衝液の添加によって開始し、濃度が0.25 mg/mLの最終的な反応FAAHラット肝臓調製物および濃度が20 μ MのAMC-アラキドノイル基質(反応体積160 μ L)が得られる。反応を、室温で4時間進行させる。80 μ Lの12 μ M α -ケトヘテロ環(Cayman Chemicals、カタログ番号10435)の添加によって反応停止させる。マイクロタイタープレートを、envisionプレートリーダーで読み取る。

【0691】

ヒトFAAHアッセイ;実験プロトコール:0.1 mg/mL ヒトFAAH溶液を、FAAH反応緩衝液中に作製し、24 μ lを384ウェルプレートにピペティングする。これに、DMSO保存液での1 μ Lの3倍連続希釈インヒビターを添加する。FAAH溶液およびインヒビターを、室温で30分間インキュベートする。FAAH反応を、25 μ Lの40 μ M AMCアラキドノイルアミドを含むFAAH反応緩衝液の添加によって開始し、濃度が0.05 mg/mLの最終的な反応ヒトFAAH調製物および濃度が20 μ MのAMC-アラキドノイル基質(反応体積50 μ L)が得られる。反応を、室温で4時間進行させる。25 μ Lの12 μ M α -ケトヘテロ環(Cayman Chemicals、カタログ番号10435)の添加によって反応停止させる。マイクロタイタープレートを、envisionプレートリーダーで読み取る。

【0692】

統計処理をしていない蛍光をy軸上にプロットし、インヒビター濃度をx軸上にプロットして、用量反応阻害曲線を得る。データを、一部位競合阻害式に当てはめて、12 μ Mおよび9 μ Mに対するラットおよびヒト酵素についての K_m をそれぞれ決定する。

【0693】

(実施例173)

その天然の細胞環境におけるFAAHの阻害

細胞FAAH阻害アッセイ:本アッセイは、その天然の細胞環境におけるFAAH活性を測定する。そのエタノールアミン成分でトリチウム化した放射性標識アナンダミドを、細胞懸濁液に添加する。アナンダミドは細胞中に拡散し、それにより、天然の細胞FAAHがアナンダミドをアラキドン酸およびエタノールアミンに加水分解する。細胞反応を、メタノール/クロロホルム混合物中で停止させる。エタノールアミンを水相に分配し、シンチレーションカウンターによって計数して、細胞FAAH活性を測定する。細胞を連続希釈したインヒビターとプレインキュベートし、その後に放射性標識アナンダミドを添加することによって阻害研究を行う。

【0694】

細胞の調製:RBL-2H3およびT-47D接着細胞を、標準的プロトコールによって培養した。細胞をトリプシン処理し、RPMI緩衝液+0.1%BSAで3回洗浄した。細胞を再懸濁し、計数し、最終細胞密度 1×10^6 細胞/mlに希釈した。ヒトPBM Cを全血から単離し、RPMI+0.1%BSA緩衝液中にて最終細胞密度 4.5×10^6 細胞/mlで使用した。

【0695】

アナンダミド基質溶液：10 nM ^3H アナンダミド基質溶液を、RPMI 緩衝液 + 0.1% BSA での 16.7 μM (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$) ストックでの希釈によって調製し、室温で90分間インキュベートした。基質-インヒビター溶液を、基質溶液中での所望の濃度にDMSO保存液で連続希釈したインヒビターの添加によって作製する。

【0696】

アッセイ：350 μL 細胞懸濁液を、DMSO保存液を添加した連続希釈インヒビターとインキュベートし、継続的に震盪しながら30分間インキュベートした。細胞をペレット化し、上清を除去した。細胞を、300 μl の10 nM基質+連続希釈したインヒビター中に再懸濁して、反応期間中の遊離インヒビター濃度を一定に保持した。RBL-2H3細胞およびT-47D細胞を、基質-インヒビターと5分間インキュベートし、PBM Cと15分間インキュベートした。700 μL のメタノール：クロロホルム (1:1 v/v) の添加によって反応を停止させ、それにより、細胞が溶解してFAAHが不活化される。サンプルを渦攪拌し、遠心分離して水溶液と有機溶液に分離した。 ^3H エタノールアミン (アナンダミド加水分解の極性生成物) を水相に分配し、シンチレーションカウンターで計数する。

【0697】

データ分析：水相の放射能をインヒビター濃度に関してプロットして、用量反応阻害曲線を作成し、データを当てはめて IC_{50} を決定する。

【0698】

(実施例174)

ヒトおよびラットの全血についてのFAAH細胞ベースのアッセイプロトコール

本アッセイは、実施例172に記載の細胞ベースのアッセイで使用した方法および原理によって、放射性標識アナンダミドの加水分解によって全血中のFAAHの細胞活性を測定する。FAAHは、免疫系の細胞で発現することが見出された。

【0699】

基質溶液： ^3H アナンダミド (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ 、16.7 μM 保存液) を、ヒト全血アッセイについては40 nM (4 $\times$) の最終濃度、ラット全血アッセイについては20 nM (2 $\times$) の最終濃度になるようにRPMI 緩衝液 + 0.1% BSA に添加する。 ^3H アナンダミド保存液を、全血アッセイでの使用前に室温で90分間インキュベートする。

【0700】

ヒト全血細胞のFAAHアッセイ：ヒト血液 (262.5 μL) を、DMSO保存液を添加して連続希釈したインヒビターと30分間プレインキュベートする。アッセイを、40 nM ^3H アナンダミド (87.5 μL) の添加によって開始し、最終アッセイ体積350 μl および ^3H アナンダミド基質濃度10 nMが得られた。反応混合物を室温で30分間インキュベートし、700 μL のメタノール：クロロホルム (1:1 v/v) の添加によって反応を停止させる。これにより、細胞が溶解してFAAHが不活化される。溶液を渦攪拌し、 ^3H エタノールアミン (^3H アナンダミド加水分解の極性生成物) を水相に分配し、シンチレーションカウンターで計数する。

【0701】

ラット全血細胞のFAAHアッセイ：ラット血液 (175 μL) を、DMSO保存液を添加して連続希釈したインヒビターと30分間プレインキュベートする。アッセイを、20 nM ^3H アナンダミド (175 μL) の添加によって開始し、最終アッセイ体積350 μl および ^3H アナンダミド基質濃度10 nMが得られた。反応混合物を室温で30分間インキュベートし、700 μL のメタノール：クロロホルム (1:1 v/v) の添加によって反応を停止させる。これにより、細胞が溶解してFAAHが不活化される。溶液を渦攪拌し、 ^3H エタノールアミン (^3H アナンダミド加水分解の放射性生成物) を水相に分配し、シンチレーションカウンターで計数する。

【0702】

データ分析：水相の放射能をインヒビター濃度に関してプロットして、用量反応阻害曲線を作成し、データを当てはめて IC_{50} を決定する。

【0703】

(実施例175)

疼痛モデルにおけるボロン酸およびボロン酸エステル誘導体の *in vivo* 分析

本アッセイを使用して、急性有害刺激（熱面）からのラットの逃避反射（*reflexive withdrawal*）に及ぼす本発明の化合物の影響を評価することができる。

【0704】

（1）プレートを試験温度に加熱する（ホットプレート痛覚脱失メーター；*Harvard Apparatus*）。これには約10～15分かかる（実際の表面温度は、LED読み取り温度を反映しない。実際の表面温度は、読み取り温度が示すよりも10℃低い）。

【0705】

【化248】

読み取り	表面温度
57℃	47℃
62℃	52℃
65℃	55℃

（2）プレキシガラスシリンダーをホットプレート上に置く。ラットをシリンダー内に置き、タイマーを押す。ラットがその後足を舐めるかジャンプする場合、タイマーを停止させ、ホットプレートから取り出す。反応時間（秒）を記録する（通常、52℃で6～7秒）。全ラットについてベースライン反応時間を測定する。

【0706】

（3）薬物またはビヒクルを注射する。

【0707】

（4）薬物注射から5、15、30、60、90、120分後などで反応を測定する。52℃のカットオフ時間は30秒である。30秒まで反応しないラットを、反応時間30秒に割り当てる。

【0708】

（5）測定点の間でホットプレート表面を水で洗浄し、キムワイプで拭き取り、温度読み取りが57℃に回復するまで待機する。

【0709】

データを、反応時間または最大可能効果率（*percent maximum possible effect*） $[\%MPE = (\text{薬物反応時間} - \text{ベースライン反応時間}) / (\text{カットオフ} - \text{ベースライン反応時間}) \times 100]$ のいずれかとして示すことができる。

【0710】

他の温度を使用することができる（例えば、47、55℃）。それに応じてカットオフ時間を調整すべきである（例えば、47℃で40秒間；55℃で20秒間）。温度上昇によって有髄求心性神経（Aδ繊維）が強化されるのに対して、低温では無髄求心性神経（C繊維）が関与する。薬物効果に対する感受性は、プレート温度の相違によって変化し得る。

【0711】

(実施例176)

F A A Hのセリン-241とボロン酸インヒビターとの間の共有結合性複合体結合についての証拠

活性部位特異的不可逆性インヒビターメトキシアラキドニルフルオロホスフェートでのF A A Hタンパク質の処理により、メトキシアラキドニルホスホナートがSer-241の側鎖に共有結合した結晶構造が得られる（*Braceyら、Science (2002) 298:1793-1796*）。

【0712】

このデータに基づいて、本発明によって提供されるボロン酸化合物がSer-241の求核性側鎖と可逆的共有結合性複合体を形成すると仮説される。この仮説は速度データと一致する。本発明によって提供されるアリールボロン酸化合物の分子モデリング研究は、アリール環をSer241付近の酵素の狭い疎水性チャンネル（膜の一部およびアシル鎖結合ポケットと合流する）に結合するか、サイトゾル部分に結合するように方向付けることができることを示している。

【0713】

これらの2つの結合様式を識別するために、配列中の4つの位置（I491V、V495M、L192F、およびF194Y）以外はラットFAAHタンパク質配列が同一である変異タンパク質をクローン化し、発現させた。これら4つの残基は、ラットx線構造においてSer-241付近の狭い疎水性チャンネルに並んでいる。ラットFAAHの確立されたX線結晶構造から出発して、三次元ホモロジーモデルを、プログラムDeepView（Nicolas Guex, Manuel Peitsch, Torsten Schwede Alexandre Diemand “DeepView/Swiss-Pdbviewer” <http://www.expasy.org/spdbv>（1995-2001））を使用して、ヒトFAAHから構築した。このヒトタンパク質の三次元ホモロジーモデルに基づいて、ヒト配列中のこれらの4つの残基の対応するアミノ酸への変異により、アリール環がこれらの残基に極めて近接する場合にアリールボロン酸化合物の結合に有意に影響を及ぼすことが予想された。

【0714】

ラットおよびヒトFAAHの阻害能力が異なる11種のボロン酸含有化合物のパネルについて阻害定数（K_i）を測定した。以下の表4は、野生型ラットおよびヒトの酵素の阻害定数の比率（R/H）を変異ラットおよびヒトの酵素の阻害定数の比率（M/H）と比較した11種の化合物パネルの統計分析をまとめている。データは、化合物が狭い疎水性チャンネルに向かうアリール環を有するセリン-241に結合することを示す。

【0715】

【表93】

表4		
R/H	M/H	
11	11	nObs
2.99	1.08	平均
3.45	0.48	StDev
0.02	0.49	最小
11.86	1.8	最大

等価物

当業者は、日常の実験のみを使用して本明細書中に記載の本発明の特定の実施形態の多数の等価物を認識するか確認することができるであろう。かかる等価物は、以下の特許請求の範囲に含まれることが意図される。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

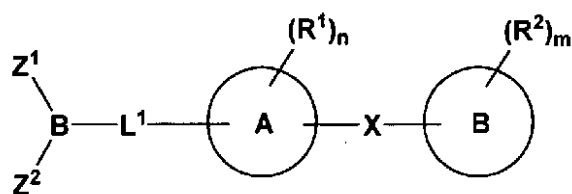
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I I I :
【化 2 4 9】



(III)

(式中、

(i) Z^1 は $-OR$ であり、 Z^2 は、 $-OR$ 、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $C_1 \sim 6$ ヘテロ脂肪族基、 $C_6 \sim 12$ アリール基、または $C_6 \sim 12$ ヘテロアリール基であるか、

(ii) Z^1 および Z^2 が共に B に直接結合した少なくとも 1 つの O 原子を有する 5 ～ 8 員環を形成し、該環は、炭素原子ならびに任意選択的に N 、 S 、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のさらなるヘテロ原子から構成されるか、

(iii) Z^1 は $-OR$ であり、 Z^2 および環 A が共に任意選択的に置換された 5 ～ 7 員環を形成し、該環は、炭素原子ならびに任意選択的に N 、 S 、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のさらなるヘテロ原子から構成され、

各 R は、水素または任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $C_1 \sim 6$ ヘテロ脂肪族基、 $C_6 \sim 12$ アリール基、もしくは $C_6 \sim 12$ ヘテロアリール基であり、

L^1 は、共有結合であるか、任意選択的に置換された直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキレン部分または $C_2 \sim 6$ アルケニレン部分であり、

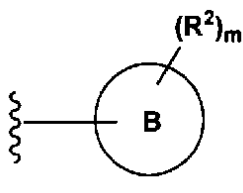
環 A は、 N 、 S 、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を任意選択的に含む置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系、 $C_6 \sim 10$ 二環系、または $C_{10} \sim 16$ 三環系であり、環 A は少なくとも 1 つのフッ素置換基を有し、

X は共有結合または 2 価の $C_1 \sim 6$ 炭化水素鎖であり、 X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位は、1 つまたは複数の $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 $-NR'-$ 、 $-(C=NR')$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または任意選択的に置換されたフェニレン部分で任意選択的に 1 つ独立して置換され、

各 R' は、水素、 $-C(O)R$ 、適切なアミノ保護基、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $C_1 \sim 6$ ヘテロ脂肪族基、 $C_6 \sim 12$ アリール基、または $C_6 \sim 12$ ヘテロアリール基であり、

R^A は、(i) 水素、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-CHO$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、もしくは $-N(R')$ または (ii) 式：

【化 2 5 0】



(式中、環 B は、 N 、 S 、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系、 $C_6 \sim 10$ 二環系、または $C_{10} \sim 16$ 三環系である) を有する環 B であり、

R^1 の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-CH$

O、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-B(OH_2)$ 、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 8$ 脂肪族基であり、

R^2 の各例は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、任意選択的に置換された $C_1 \sim 8$ 脂肪族基または $C_6 \sim 12$ アリール基であり、

n および m の各例は、独立して、 $0 \sim 10$ の整数であり、

但し、 X が $-NHCH_2-$ である場合、環 A のフッ素置換基はホウ素 (B) 原子に対してオルト位である) の化合物またはその薬学的に許容可能な形態および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 2】

環 A および環 B の両方が芳香族である、請求項 1 に記載の組成物。

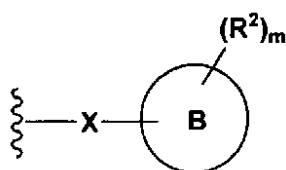
【請求項 3】

環 A および環 B の両方がフェニルである、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 4】

環 A がフェニルであり、基：

【化 251】



が、ホウ素 (B) 原子に対してパラ位で環 A に結合する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

X が共有結合である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

X が 2 価の $C_1 \sim 6$ 炭化水素鎖であり、 X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位が、1 つまたは複数の $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 $-NR'-$ 、 $-(C=NR')-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または任意選択的に置換されたフェニレン部分で任意選択的且つ独立して置換される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

X が 2 価の $C_1 \sim 6$ 炭化水素鎖であり、 X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位が、1 つまたは複数の $-O-$ で任意選択的且つ独立して置換される、請求項 1 に記載の組成物。

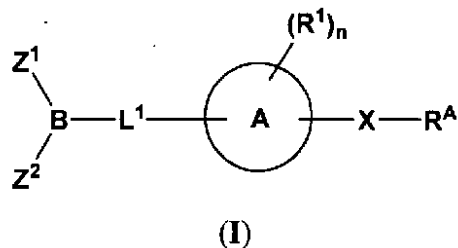
【請求項 8】

X が 2 価の $C_1 \sim 6$ 炭化水素鎖であり、 X の 1 つのメチレン単位が $-O-$ で置換される、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

治療有効量の式 I：

【化 252】



(式中、

(i) Z^1 は $-OR$ であり、 Z^2 は、 $-OR$ 、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $C_1 \sim 6$ ヘテロ脂肪族基、 $C_6 \sim 12$ アリール基、または $C_6 \sim 12$ ヘテロアリール

基であるか、

(i i) Z^1 および Z^2 が共に B に直接結合した少なくとも 1 つの O 原子を有する 5 ～ 8 員環を形成し、該環は、炭素原子ならびに任意選択的に N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のさらなるヘテロ原子から構成されるか、

(i i i) Z^1 は $-OR$ であり、 Z^2 および環 A が共に任意選択的に置換された 5 ～ 7 員環を形成し、該環は、炭素原子ならびに任意選択的に N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のさらなるヘテロ原子から構成され、

各 R は、水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基、 $C_{1 \sim 6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6 \sim 12}$ アリール基、もしくは $C_{6 \sim 12}$ ヘテロアリール基であり、

L^1 は、共有結合であるか、任意選択的に置換された直鎖または分岐鎖の $C_{1 \sim 6}$ アルキレン部分または $C_{2 \sim 6}$ アルケニレン部分であり、

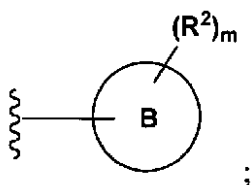
環 A は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系、 $C_{6 \sim 10}$ 二環系、または $C_{10 \sim 16}$ 三環系であり、

X は共有結合または 2 価の $C_{1 \sim 6}$ 炭化水素鎖であり、X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位は、1 つまたは複数の $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 $-NR'-$ 、 $-(C=NR')$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または任意選択的に置換されたフェニレン部分で任意選択的且つ独立して置換され、

各 R' は、水素、 $-C(O)R$ 、適切なアミノ保護基、または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基、 $C_{1 \sim 6}$ ヘテロ脂肪族基、 $C_{6 \sim 12}$ アリール基、または $C_{6 \sim 12}$ ヘテロアリール基であり、

R^A は、(i) 水素、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-CHO$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、もしくは $-N(R')_2$ または (i i) 式：

【化 2 5 3】



(式中、環 B は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系、 $C_{6 \sim 10}$ 二環系、または $C_{10 \sim 16}$ 三環系である) を有する環 B であり、

R^1 の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-CHO$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-B(OH_2)$ 、または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 8}$ 脂肪族基であり、

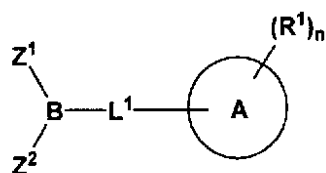
R^2 の各例は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 8}$ 脂肪族基または $C_{6 \sim 12}$ アリール基であり、

n および m の各例は、独立して、0 ～ 10 の整数である) の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む、該疾患、障害、または容態を治療するための組成物。

【請求項 10】

前記化合物が、式 I I :

【化 2 5 4】



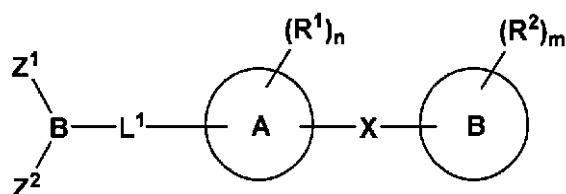
(II)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記化合物が、式 I I I :

【化 2 5 5】



(III)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

環 A および環 B の両方が芳香族である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

環 A および環 B の両方がフェニルである、請求項 1 2 に記載の組成物。

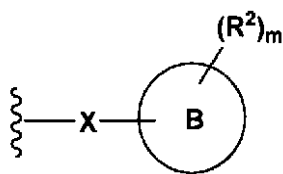
【請求項 1 4】

環 A がフェニルであり、少なくとも 1 つの R¹ 基がホウ素原子に対してオルト位のフルオロである、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

環 A がフェニルであり、基：

【化 2 5 6】



が、ホウ素 (B) 原子に対してパラ位で環 A に結合する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

X が共有結合である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

X が 2 価の C₁ ~ 6 炭化水素鎖であり、X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位が、1 つまたは複数の -O-、-N=N-、-NR'-、-(C=NR')-、-S-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、または任意選択的に置換されたフェニレン部分で任意選択的に且つ独立して置換される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

X が 2 価の C₁ ~ 6 炭化水素鎖であり、X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位が、1 つまたは複数の -O- で任意選択的に且つ独立して置換される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

X が 2 価の C₁ ~ 6 炭化水素鎖であり、X の 1 つのメチレン単位が -O- で置換される

、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記 F A A H 媒介性の疾患、障害、または容態が、有痛性の症候群、疾患、および／または障害、炎症性障害、免疫障害、鬱病、不安、睡眠障害、摂食行動、運動障害、緑内障、神経防護作用、または心血管疾患である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記有痛性の症候群、疾患、および／または障害が、神経因性疼痛、中心性疼痛、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、癌に関連する疼痛、術前疼痛、関節痛、仙腰痛、筋骨格痛、頭痛、片頭痛、筋肉痛、腰痛および頸痛、および歯痛から選択される、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記有痛性の症候群、疾患、および／または障害が神経因性疼痛である、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記炎症性障害が、有害物質の生成および神経の刺激由来の疼痛の 1 つまたは複数の徴候によって特徴づけられる炎症；血管拡張由来の熱によって特徴づけられる炎症；血管拡張および血流増加由来の発赤によって特徴づけられる炎症；流体の過剰な流入または制限された流出由来の腫脹によって特徴づけられる炎症；機能喪失によって特徴づけられる炎症；血管に影響を及ぼす炎症、関節に影響を及ぼす炎症；胃腸管に影響を及ぼす炎症；皮膚に影響を及ぼす炎症；複数の臓器および組織に影響を及ぼす炎症；脈管疾患に関連する炎症；片頭痛に関連する炎症；緊張性頭痛に関連する炎症；乾癬、過敏性腸疾患、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、強皮症、リウマチ熱、I 型糖尿病、重症筋無力症、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、過敏症、結膜炎、多発性硬化症、および虚血に関連する炎症；脳障害に関連する神経炎症；頭蓋放射線損傷に関連する慢性炎症；急性炎症状態および慢性炎症状態；外傷および非炎症性筋肉痛に関連する炎症；急性炎症、癒着性炎症、萎縮性炎症、カタル性炎症、慢性炎症、硬変性炎症、びまん性炎症、播種性炎症、滲出性炎症、線維索性炎症、線維性炎症、局所性炎症、肉芽腫性炎症、増殖性炎症（hyperplastic inflammation）、肥大性炎症、間質性炎症、転移性炎症、壊死性炎症、閉鎖性炎症、実質性炎症、増殖性炎症（plastic inflammation）、増殖性炎症（productive inflammation）、増殖性炎症（proliferous inflammation）、偽膜性炎症、化膿性炎症（purulent inflammation）、硬化性炎症、漿液形成性炎症、漿液性炎症、単純炎症、特異性炎症、亜急性炎症、化膿性炎症（suppurative inflammation）、中毒性炎症、外傷性炎症、および／または潰瘍性炎症である、請求項 20 に記載の組成物。

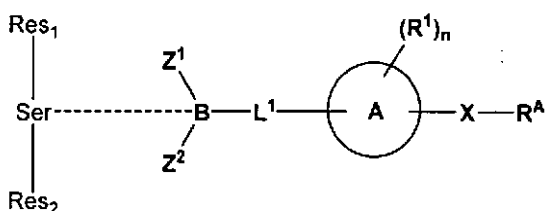
【請求項 24】

前記炎症性障害が、乾癬または過敏性腸疾患に関連する炎症である、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

式（I）－複合体：

【化 257】



(I)－複合体

(式中、

Z^1 および Z^2 は $-OH$ であり、

L^1 は、共有結合であるか、任意選択的に置換された直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキレン部分または $C_2 \sim 6$ アルケニレン部分であり、

環 A は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系、 $C_6 \sim 10$ 二環系、または $C_{10} \sim 16$ 三環系であり、

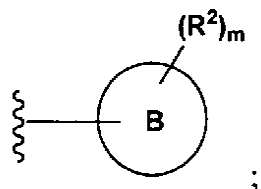
X は共有結合または 2 価の $C_1 \sim 6$ 炭化水素鎖であり、X の 1 つ、2 つ、または 3 つのメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 $-NR'-$ 、 $-(C=NR')-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または任意選択的に置換されたフェニレン部分で任意選択的に置換され、

各 R' は、水素、 $-C(O)R$ 、適切なアミノ保護基、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $C_1 \sim 6$ ヘテロ脂肪族基、 $C_6 \sim 12$ アリール基、または $C_6 \sim 12$ ヘテロアリール基であり、

各 R は、水素または任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $C_1 \sim 6$ ヘテロ脂肪族基、 $C_6 \sim 12$ アリール基、もしくは $C_6 \sim 12$ ヘテロアリール基であり、

R^A は、(i) 水素、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-CHO$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、もしくは $-N(R')_2$ または (ii) 式：

【化 258】



(式中、環 B は、N、S、および O からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換された飽和、部分不飽和、または芳香族の $C_5 \sim 8$ 単環系、 $C_6 \sim 10$ 二環系、または $C_{10} \sim 16$ 三環系である) を有する環 B であり、

R^1 の各存在は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-CHO$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-B(OH_2)$ 、または任意選択的に置換された $C_1 \sim 8$ 脂肪族基であり、

R^2 の各例は、独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NC$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N_3$ 、 $-N_2R$ 、 $-N(R')_2$ 、任意選択的に置換された $C_1 \sim 8$ 脂肪族基または $C_6 \sim 12$ アリール基であり、

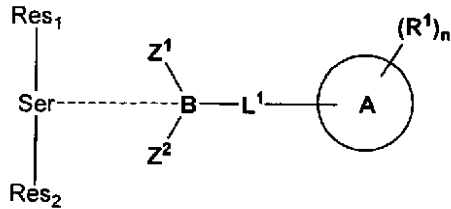
n および m の各例は、独立して、0 ~ 10 の整数であり、

$Res_1-Ser-Res_2$ は、約 400 残基 ~ 600 残基の長さを有するタンパク質であり、Ser は FAAH のセリン残基 Ser_{241} である) を有するタンパク質のセリン残基と結合した化合物を含む複合体。

【請求項 26】

前記化合物が、式 (II) - 複合体：

【化 2 5 9】



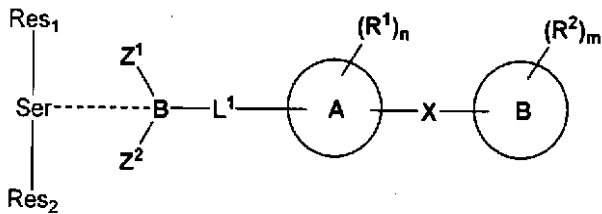
(II)－複合体

の化合物である、請求項 2 5 に記載の複合体。

【請求項 2 7】

前記化合物が、式 (I I I) －複合体：

【化 2 6 0】



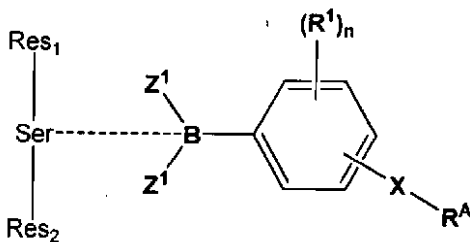
(III)－複合体

の化合物である、請求項 2 5 に記載の複合体。

【請求項 2 8】

前記化合物が、式 (I I I － a) －複合体：

【化 2 6 1】



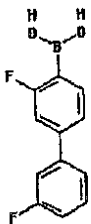
(III-a)－複合体

の化合物である、請求項 2 5 に記載の複合体。

【請求項 2 9】

以下の式：

【化 2 6 2】

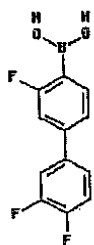


の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態。

【請求項 3 0】

以下の式：

【化 2 6 3】

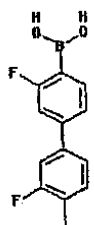


の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態。

【請求項 3 1】

以下の式：

【化 2 6 4】

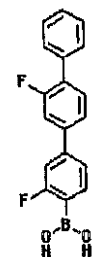


の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態。

【請求項 3 2】

以下の式：

【化 2 6 5】

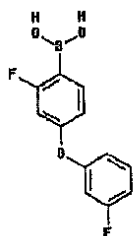


の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態。

【請求項 3 3】

以下の式：

【化 2 6 6】

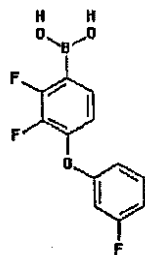


の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態。

【請求項 3 4】

以下の式：

【化 2 6 7】

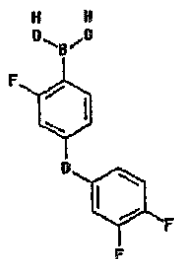


の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態。

【請求項 3 5】

以下の式：

【化 2 6 8】

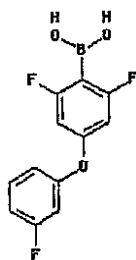


の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態。

【請求項 3 6】

以下の式：

【化 2 6 9】

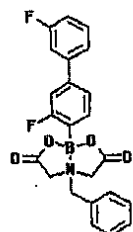


の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態。

【請求項 3 7】

以下の式：

【化 2 7 0】

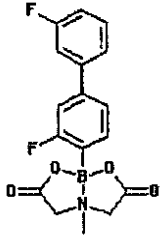


の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態。

【請求項 3 8】

以下の式：

【化 2 7 1】



の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態。

【請求項 3 9】

請求項 2 9～3 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 4 0】

F A A H 媒介性の疾患、障害、または容態の治療における使用のための、治療有効量の請求項 2 9～3 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態、またはその薬学的に許容可能な組成物を含む医薬であって、該 F A A H 媒介性の疾患、障害、または容態は、有痛性の症候群、疾患、および／または障害、炎症性障害、免疫障害、鬱病、不安、睡眠障害、摂食行動、運動障害、緑内障、神経防護作用、または心血管疾患である、医薬。

【請求項 4 1】

前記有痛性の症候群、疾患、および／または障害が、神経因性疼痛、中心性疼痛、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、癌に関連する疼痛、術前疼痛、関節痛、仙腰痛、筋骨格痛、頭痛、片頭痛、筋肉痛、腰痛および頸痛、および歯痛から選択され、好ましくは該有痛性の症候群、疾患、および／または障害が、神経因性疼痛、関節痛、または炎症性疼痛である、請求項 4 0 に記載の使用のための医薬。

【請求項 4 2】

前記神経因性疼痛が、糖尿病性ニューロパシー；坐骨神経痛；非特異的腰痛；多発性硬化症性疼痛；線維筋痛；H I V 関連ニューロパシー；神経痛；身体外傷、切断術、癌、毒素、または慢性炎症状態に起因する疼痛；末梢神経障害、神経圧迫、神経圧挫、神経伸延、または不完全な神経切離、後根神経節圧迫、脊髄の炎症、挫傷、腫瘍、または脊髄の片側切断、脳幹、視床、または皮質の腫瘍；または脳幹、視床、または皮質の外傷に起因する疼痛；「痺れ」などの通常は無痛の感覚に関連する痛み（感覚異常および知覚異常）、接触に対する感度の増加（知覚過敏）、無害の刺激後の痛み（動的、静的、または熱による異痛症）、有害刺激に対する感度の増加（熱、低温、機械的痛覚過敏）、刺激除去後の痛覚の持続（痛覚異常鋭敏）、または選択的感覚系伝導路の非存在または欠損（痛覚減退症）から選択される、請求項 4 1 に記載の使用のための医薬。

【請求項 4 3】

前記炎症性疼痛が、炎症性障害に関連する、請求項 4 1 に記載の使用のための医薬。

【請求項 4 4】

前記炎症性障害が、疼痛、熱、発赤、腫脹、または機能喪失の 1 つまたは複数の徴候によって特徴づけられ；該炎症性障害が、有害物質の生成および神経の刺激由来の疼痛の 1 つまたは複数の徴候によって特徴づけられる炎症；血管拡張由来の熱によって特徴づけられる炎症；血管拡張および血流増加由来の発赤によって特徴づけられる炎症；流体の過剰な流入または制限された流出由来の腫脹によって特徴づけられる炎症；機能喪失によって特徴づけられる炎症；血管に影響を及ぼす炎症、関節に影響を及ぼす炎症；胃腸管に影響を及ぼす炎症；皮膚に影響を及ぼす炎症；複数の臓器および組織に影響を及ぼす炎症；脈管疾患に関連する炎症；片頭痛に関連する炎症；緊張性頭痛に関連する炎症；乾癬、過敏性腸疾患、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、強皮症、リウマチ熱、I 型糖尿病、重症筋無力症、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット

症候群、多発性筋炎、歯肉炎、過敏症、結膜炎、多発性硬化症、および虚血に関連する炎症；脳障害に関連する神経炎症；頭蓋放射線損傷に関連する慢性炎症；急性炎症状態および慢性炎症状態；外傷および非炎症性筋肉痛に関連する炎症；急性炎症、癒着性炎症、萎縮性炎症、カタル性炎症、慢性炎症、硬変性炎症、びまん性炎症、播種性炎症、滲出性炎症、線維素性炎症、線維性炎症、局所性炎症、肉芽腫性炎症、増殖性炎症（hyperplastic inflammation）、肥大性炎症、間質性炎症、転移性炎症、壊死性炎症、閉鎖性炎症、実質性炎症、増殖性炎症（plastic inflammation）、増殖性炎症（productive inflammation）、増殖性炎症（proliferous inflammation）、偽膜性炎症、化膿性炎症（purulent inflammation）、硬化性炎症、漿液形成性炎症、漿液性炎症、単純炎症、特異性炎症、亜急性炎症、化膿性炎症（suppurative inflammation）であり、好ましくは該炎症性障害は、乾癬、過敏性腸疾患、関節に影響を及ぼす炎症である、請求項40または43のいずれかに記載の使用のための医薬。

【請求項45】

前記関節に影響を及ぼす炎症が、関節炎である、請求項44に記載の使用のための医薬。

【請求項46】

前記関節炎が、結晶性関節炎、骨関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、リウマチ様関節炎、ライター関節炎である、請求項45に記載の使用のための医薬。

【請求項47】

前記免疫障害が、関節炎、関節リウマチ、脊椎関節炎、痛風性関節炎、変性関節疾患、骨関節炎、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、未分化脊椎炎、ベーチェット病、溶血性自己免疫性貧血性、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、穀粉症、急性肩甲痛、乾癬性関節炎、および若年性関節炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、骨粗鬆症、気管支炎、腱炎、滑液包炎、皮膚炎障害、夜尿症、好酸球性疾患、胃腸障害、腸閉塞、術後腸閉塞、敗血症時の腸閉塞、胃食道逆流疾患、好酸球性食道炎、胃不全麻痺、食物不耐症および食物アレルギー、非潰瘍性消化不良、または非心臓性胸痛である、請求項40に記載の使用のための医薬。

【請求項48】

前記皮膚炎障害が、乾癬、湿疹、熱傷、および皮膚炎であるか、前記胃腸障害が、炎症性腸疾患、消化性潰瘍、限局性腸炎、憩室炎、胃腸管出血、クローン病、胃炎、下痢、過敏性腸症候群、および潰瘍性大腸炎である、請求項47に記載の使用のための医薬。

【請求項49】

前記摂食障害が、食欲不振、悪液質、肥満を誘導する過食、または癌に関連する体重減少もしくは他の消耗容態である、請求項40に記載の使用のための医薬。

【請求項50】

前記不安が、臨床的不安、パニック障害、広場恐怖症、全般性不安障害、特定恐怖症、社交恐怖症、強迫性障害、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害、不安の特徴を有する適応障害、一般的病状に起因する不安障害、または物質誘発性不安障害である、請求項40に記載の使用のための医薬。

【請求項51】

前記睡眠障害が、不眠症、睡眠時無呼吸、下肢静止不能症候群、睡眠相遅延症候群、周期性四肢運動障害、低呼吸症候群、急速眼球運動障害、交代勤務睡眠障害、ならびに、悪夢、夜驚症、寝言、叩頭、いびき、および歯のくいしばりおよび／または歯軋り（ブラキシズム）などの睡眠上の問題である、請求項40に記載の医薬。

【請求項52】

前記鬱病が、単極性鬱病、慢性鬱病、軽症鬱病、躁鬱病などの双極性障害、臨床的鬱病または亜臨床的鬱病である、請求項40に記載の医薬。