

새로운 Fatty Acid Amide Hydrolase 저해제로서 5,5'-Diphenylimidazolidine-2,4-dione 유도체의 리간드 설계

조종운 · 성민규 · 성낙도*

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부

Ligand Design of 5,5'-Diphenylimidazolidine-2,4-dione Analogues as A New Class of Potent Inhibitors of Fatty Acid Amide Hydrolase

Jong-Un Cho, Min-Gyu Soung and Nack-Do Sung*

Division of Applied Biologies and Chemistry, College of Agriculture and Life Science,
Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

Received February 1, 2008; Accepted May 26, 2008

3D-QSARs (3 dimensional quantitative structure-activity relationships) on the inhibition activities of 3-substituted-5,5'-diphenylimidazolidine-2,4-dione derivatives (1-22) against FAAH (fatty acid amide hydrolase) were studied quantitatively using CoMFA (comparative molecular field analysis) and CoMSIA (comparative molecular similarity indice analysis) methods. The statistical results of the CoMFA 1A and CoMSIA 2F model are better predictability and fitness. And also, the designed X=I, Y=N₂⁺-substituent (P1: Pred.PI₅₀=6.55), according to the contour maps with information of the two models, showed the most inhibition activity against FAAH.

Key words: 3D-QSARs, 5,5'-diphenylimidazolidine-2,4-dione derivatives, fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibition activity, ligand design

서 론

지방산 아미드 가수분해효소(fatty acid amide hydrolase, FAAH)¹⁾는 중추신경계 세포막에 위치하여 몇몇 지방 신호전달 분자들을 세포막 밖으로 이동시켜 분해하며^{2,3)} 수면 유도제 oleamide(OEA)⁴⁾, 식욕 억제제 N-oleoylethanolamide, 항염제 N-palmitoylethanolamide(PEA)⁵⁾ 등, 지방산 아미드에 대한 가수분해 반응성을 나타낸다는 의약적인 보고가 발표된 후에 anandamide에 대한 항 위해 수용작용(antinociception)⁶⁾, 불안 조절⁷⁾, 재생산(reproduction) 조절⁸⁾에 관한 보고가 이어졌다.

지방산 아미드의 대표적인 물질로는 oleamide^{9,10)}와 anandamide^{11,12)}가 있으며 이들은 화학적 전달자¹³⁾로 작용한다. Oleamide는 생리적인 수면을 유도할 수 있으며 또한 신체는 anandamide로 불리우는 cannabinoids를 분비하므로써 통증완화 작용을 한다.^{14,15)} FAAH는 oleamide와 anandamide를 포함한 fatty acid primary amides와 ethanolamides를 빨리 분해하여^{2,3,16)} 생체 내 반감기는 단지 몇 분에 불과하다. 따라서 의료 현장에서는 부작용 없이 통증을 빨리 완화시키고 효과적이면서 지속

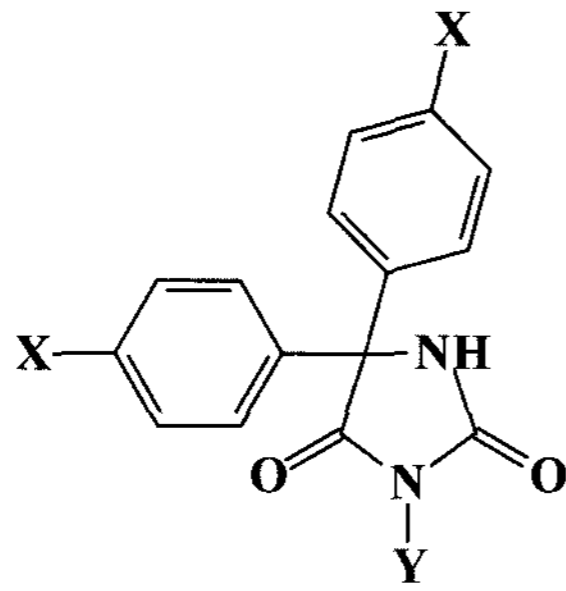
적으로 작용할 수 있는 진통제를 찾아왔으나 아편에서부터 최근 면제, 전기충격, 방향제에 이르기까지 모든 진통제는 부작용을 가지고 있다. 또한 Gaoni와 Mechoulam에 의해 밝혀진 마리화나(marijuana)의 정신활성 구성 성분인 Δ⁹-tetrahydrocannabinol (THC) 같은 cannabinoid agonists도 endocannabinoids의 작용과 비슷한 작용을 한다고 보고되었으나 해마(hippocampus)의 정보 전달 센터의 receptor CB-1과 결합하여 왜곡된 인지, 문제 해결능력 저하, 심박, 혈압의 증가, 걱정 및 공포, 등과 같은 부작용도 나타낸다.¹⁷⁾ 또한, 내인성 cannabinoid^{18,19)}가 존재한다는 것이 계속된 연구를 통하여 밝혀졌으며 체내에서는 외부나 내부 자극에 의한 통증이 유발되었을 때 내인성 카나비노이드(endocannabinoids)를 분비하고 그들이 나타내는 활성의 기간과 감도는 얼마만큼 그들이 빨리 지방산 FAAH에 의해서 분해되느냐에 달려 있기 때문에 FAAH를 억제함으로써 anandamide의 분해를 저해하고 반감기를 증가시켜 정신질환과 관련된 염증^{20,21)} 및 통증 완화효과를 지속시킬 수 있는 방법이 요구된다.

본 연구에서는 중추신경계를 조절하는 지방산 아미드 가수분해 효소(FAAH)의 저해활성에 미치는 5,5'-diphenylimidazolidine-2,4-dione²²⁾ 유도체들의 치환기가 변화함에 따른 3차원적인 구조와 활성관계(QSAR)를 비교 분자장 분석(CoMFA)과 비교 분자유사성 지수분석(CoMSIA) 방법으로 검토하고 높은 FAAH 저해활성을 나타내는 활성분자를 예측하고 설계하였다.

*Corresponding author

Phone: +82-42-821-6737; Fax +82-32-825-3306

E-mail: ndsung15@hanmail.net



X, Y = Various substituents (1~22)

Fig. 1. General structure of 3-substituted 5,5'-diphenylimidazolidine-2,4-dione analogues as potent FAAH inhibitor.

재료 및 방법

3D-QSAR/PLS 계산. 기질 분자로서 3-치환된 5,5'-diphenylimidazolidine-2,4-dione 유도체(Fig. 1) 중, X와 Y-치환기 변화에 따른 FAAH에 대한 저해활성($obs.pI_{50}$)은 문헌값²²⁾을 활용하였으며 3D-QSAR 분석(CoMFA 및 CoMSIA)은 Sybyl 분자 모델링 프로그램(Tripos, Ver. 8.0)을 사용하였다. 원자의 부분적인 전하는 Gasteiger-Hückel charge를 적용하였으며²³⁾ 분자의 정렬은 atom based fit (AF)²⁴⁾과 field fit (FF)²⁵⁾ 조건에서 이루어 졌다. Data set 화합물($n=22$) 중, training set 화합물 17개를 대상으로 3D-QSAR 모델을 유도하였으며 무작위로 추출된 5개의 화합물을 test set으로 설정하였다. 3차원 공간상에 정렬된 화합물들의 3차원적인 구조적 특징에 관한 설명인자와 생물 활성간의 상관관계를 부분최소자승(PLS)법²⁶⁾으로 분석하여 최적의 CoMFA 및 CoMSIA 모델들을 유도하여 통계값을 산출하였다. 또한, 모델의 정보에 기초하여 optimized QSAR을 실행하여 고효성 화합물을 예측하고 설계하였다.

결과 및 고찰

기질 분자인 3-치환된 5,5'-diphenylimidazolidine-2,4-dione 유도체(Fig. 1)들의 X 및 Y-치환기 변화에 따른 FAAH에 대한 저해활성($Obs.pI_{50}$)과 두 정렬 조건에서 가장 양호한 통계값을 보인 CoMFA 1A 모델 및 CoMSIA 2F 모델로 예측된 활성값($Pred.pI_{50}$) 그리고 관측값과 예측값의 차이값($Dev.$) 및 오차값(Ave. 및 PRESS)을 Table 1에 정리하였다. 관측값을 기준으로 가장 높은 저해활성을 보인 화합물은 X=H, Y=n-heptyl 치환체(7: $pI_{50}=5.12$)이었고 가장 낮은 저해활성을 나타낸 화합물은 X=Br, Y=n-octyl 치환체(13: $pI_{50}=3.30$)이었다.

CoMFA 및 CoMSIA 모델. 두 정렬 조건과 grid의 범위(1.0~3.0Å) 그리고 CoMFA 장과 CoMSIA 장의 조합에 따라 유도된 모델들의 통계값을 Table 2에 요약하였다. CoMFA 모델에서는 FF보다 AF에서 그리고 CoMSIA 모델은 반대로 AF보다 FF조건에서 통계적으로 양호한 모델이 유도되었으며 조성의 수는 모두 5이었다. 즉, CoMFA 모델중에서는 AF 정렬조건에서 유도된 CoMFA 1A 모델이 grid 1.0Å에서 예측성과 상관성이 각각 $r_{cv}^2(q^2)=0.593$ 및 $r_{ncv}^2=0.950$ 이었다. CoMSIA 모델에서는 FF 정렬조건에서 유도된 CoMSIA 2F 모델이 grid 3.0Å에서 높은 예측성과 상관성($r_{cv}^2(q^2)=0.665$ 및 $r_{ncv}^2=0.941$)을 나타내었다. 따라서 두 모델의 상관성 차이가 작기는 하지만 ($\Delta r_{ncv}^2=0.01$), 가장 최적의 모델은 CoMFA 1A 모델이었다.

Table 3에는 모델의 예측성을 검토하기 위하여 test set에 대한 관측값, 예측값 및 두값의 차이값을 정리하였다. 대부분의 경우, 차이값이 관측값의 10% 미만의 값을 보이는 경향이였다. 또한, Table 4에는 모델별 및 training set과 test set에 대한 오차값을 비교한 결과, 두 set의 화합물 집단에 대하여 CoMFA 1A 모델이 PRESS=0.21 및 0.62 그리고 Ave.=0.08 및 0.28로 가장 작은 값을 나타내므로 예측성이 매우 양호한 모델이었다.

Table 1. Observed FAAH inhibition activities ($Obs.$) of 5,5'-diphenylimidazolidine-2,4-dione derivatives and predicted inhibition activities ($Pred.$) by 3D-QSAR model for training set

No.	Substituents		Obs. pI_{50}	CoMFA 1A ^{a)}		CoMSIA 2F	
	X	Y		Pred. ^{b)}	Dev. ^{c)}	Pred. ^{b)}	Dev. ^{c)}
2	H	n-C ₄ H ₉	4.29	4.48	-0.19	4.40	-0.11
3	Cl	n-C ₄ H ₉	4.99	4.80	0.19	4.80	0.19
4	Br	n-C ₄ H ₉	4.71	4.72	-0.01	4.80	-0.09
5	H	n-C ₅ H ₁₁	4.53	4.47	0.06	4.55	-0.02
7	H	n-C ₇ H ₁₅	5.12	5.04	0.08	5.14	-0.02
8	Cl	n-C ₇ H ₁₅	4.31	4.59	-0.28	4.46	-0.15
9	Br	n-C ₇ H ₁₅	4.56	4.50	0.06	4.45	0.11
12	Cl	n-C ₈ H ₁₇	3.62	3.49	0.13	3.54	0.08
13	Br	n-C ₈ H ₁₇	3.30	3.40	-0.1	3.60	-0.30
14	Me	n-C ₈ H ₁₇	3.79	3.76	0.03	3.60	0.19
15	OMe	n-C ₈ H ₁₇	3.52	3.51	0.01	3.47	0.05
16	H	n-C ₁₀ H ₂₁	4.31	4.24	0.07	4.22	0.09
17	H	n-C ₁₄ H ₂₉	3.98	4.01	-0.03	4.07	-0.09
19	H	ph	4.13	4.08	0.05	4.16	-0.03
20	H	Benzyl	4.73	4.80	-0.07	4.83	-0.10
21	Cl	Benzyl	5.00	4.96	0.04	4.90	0.10
22	H	(CH ₂) ₂ ph	4.30	4.33	-0.03	4.22	0.08

^{a)}Optimized model, ^{b)}predicted values by the model, ^{c)}difference of observed ($Obs.pI_{50}$) values and predicted ($Pred.pI_{50}$) values.

Table 2. Summary of statistical parameters of 3D-QSAR models with two alignments

Model No.	Alignments	α^a	Grid (Å)	PLS Analyses				
				Components	$r^2_{cv.}{}^b$	$r^2_{ncv.}{}^c$	$SE_{ncv.}{}^d$	F^e
CoMFA 1A ⁰	AF	-	1.0	5	0.593	0.950	0.144	24.277
CoMFA 2F	FF	-	1.0	5	0.511	0.875	0.228	15.393
CoMSIA 1A	AF	0.3	3.0	5	0.529	0.908	0.195	21.765
CoMSIA 2F	FF	0.3	3.0	5	0.665	0.940	0.157	30.060

^aattenuation factor, ^bcross-validated r^2 , ^cnon-cross-validated r^2 , ^dstandard error estimate, ^efraction of explained versus unexplained variance, ⁰optimized model.

Table 3. Observed inhibition activities (Obs.), predicted inhibition activities (Pred.) by the 3D-QSAR models and their deviation (Dev.) for the test set

No.	Substituents		Obs.pI ₅₀	CoMFA 1A ^a		CoMSIA 2F	
	X	Y		Pred.	Dev.	Pred.	Dev.
1	H	n-C ₂ H ₅	3.76	4.38	-0.62	4.21	-0.45
6	H	n-C ₆ H ₁₃	5.02	5.12	-0.10	4.47	0.05
10	H	n-C ₈ H ₁₇	4.87	4.96	0.09	4.55	0.32
11	F	n-C ₈ H ₁₇	4.89	4.45	0.44	3.56	1.33
18	H	n-C ₆ H ₁₁	3.88	4.04	-0.16	4.00	-0.12

^aOptimized model.

Table 4. Summary of field contribution and PLS results of 3D-QSAR models

Model No.	Field contribution (%)				Training set		Test set	
	S	Hy	E	HD	PRESS	Ave.	PRESS	Ave.
CoMFA 1A ^a	59.8	9.4	31.8	-	0.21	0.08	0.62	0.28
CoMFA 2F	87.2	7.9	4.9	-	0.57	0.14	3.63	0.78
CoMSIA 1A	-	69.5	23.0	7.5	0.39	0.12	3.05	0.71
CoMSIA 2F	-	68.4	31.6	-	0.27	0.10	2.09	0.45

Notes: S; steric, E; electrostatic, Hy; hydrophobic, HD; H-bond donor field., PRESS; predictive residual sum of squares., Ave.; average residual, ^aoptimized model.

모델별 특성장에 대한 기여비율(%)로부터 CoMFA 1A 모델의 기여비율은 입체장 59.8%, 정전기장 31.8% 및 소수성장이 9.4%의 순으로 FAAH에 대한 저해활성에 입체장과 정전기장이 2:1의 비율로 입체장이 가장 크게 기여하였다. CoMSIA 2F 모델의 기여비율은 소수성장 68.4%, 정전기장 31.6%로 두 특성장이 2:1 비율로 기질분자의 소수성장이 가장 큰 기여비율을 나타내었다. 이와같이 CoMFA 1A 모델은 입체장 그리고 CoMSIA 2F 모델은 소수성장에 대한 기여비율이 높은 경향을 나타내었다. Fig. 2에는 관측된 저해 활성값(Obs.pI₅₀)과 CoMFA 1A 모델에 의해 예측된 저해활성값(Pred.pI₅₀) 사이의 비례관계식($Pred.pI_{50}=0.954 Obs.pI_{50}+0.196$, n=17, s=0.115, F=315.026, $r^2=0.955$ 및 $q^2=0.942$)을 나타내었다. 또한, CoMSIA 2F 모델에 의한 비례관계식($Pred.pI_{50}=0.940Obs.pI_{50}+0.258$, n=17, s=0.130, F=238.948, $r^2=0.941$ 및 $q^2=0.885$)으로부터 CoMFA 1A 모델보다 낮은 경향을 보였다. 그러므로 CoMFA 1A 모델이 FAAH에 대한 저해활성을 가장 잘 설명하는 최적의 모델임이 확인되었다.

등고도 및 리간드 설계. 가장 높은 저해활성을 보인 X=H, Y=n-heptyl 치환체(7)의 구조상에 FAAH에 대한 저해활성을 가장 잘 설명하는 CoMFA 1A 모델의 입체장과 정전기장에 관한 정보를 Fig. 3에 등고도로 나타내었다. 녹색(green)은 입체적으

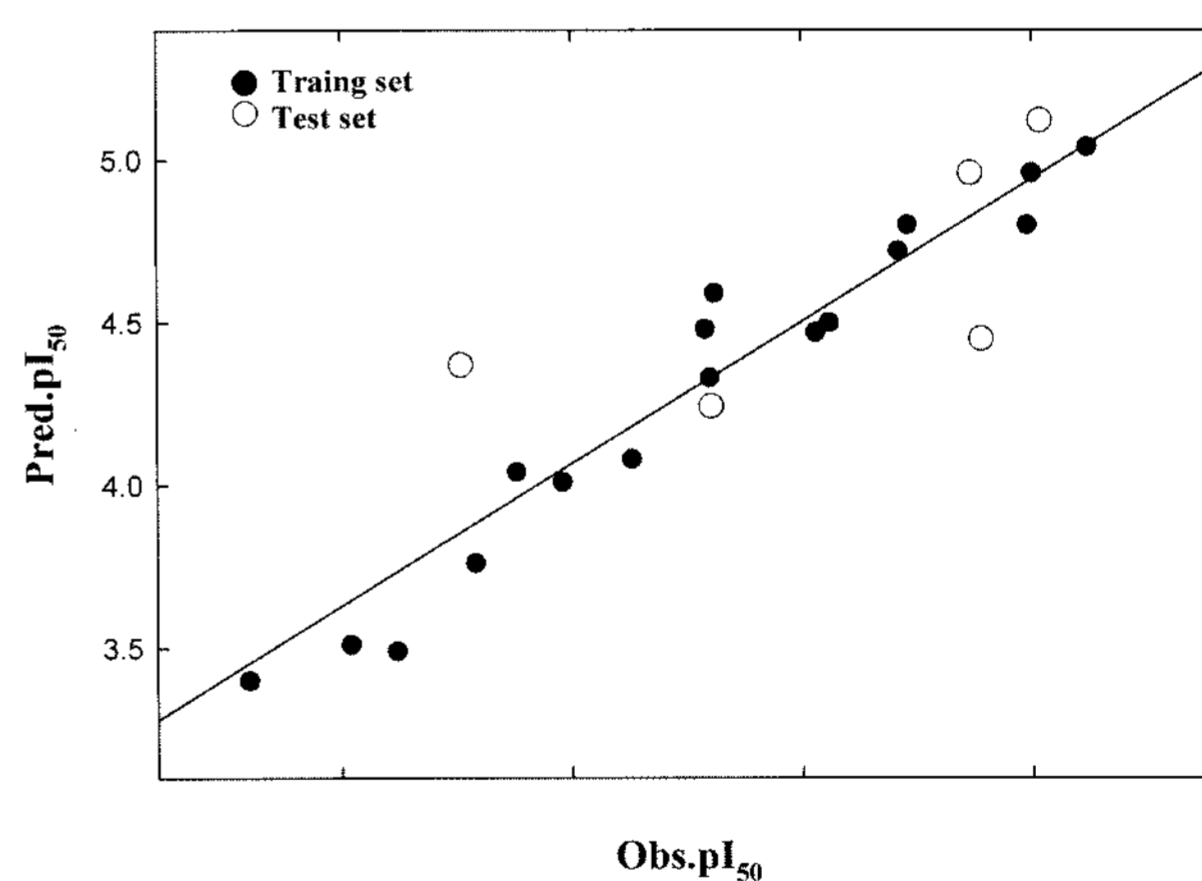


Fig. 2. Relationships between observed inhibition activities (Obs.pI₅₀) and predicted inhibition activities (Pred.pI₅₀) by CoMFA 1A model (For training set; $Pred.pI_{50}=0.954Obs.pI_{50}+0.196$, n=17, s=0.115, F=315.026, $r^2=0.955$ & $q^2=0.942$).

로 크고 노란색(yellow)은 입체적으로 작은 치환기가 도입 될 수록 활성이 증가함을 의미한다. 또한, 파란색(blue)은 양전하를 그리고 붉은색(red)은 음전하를 띠는 치환기일수록 활성이 증가함을 나타낸다. 이에 따라서 Y-치환기는 중간 부분에 큰 입체

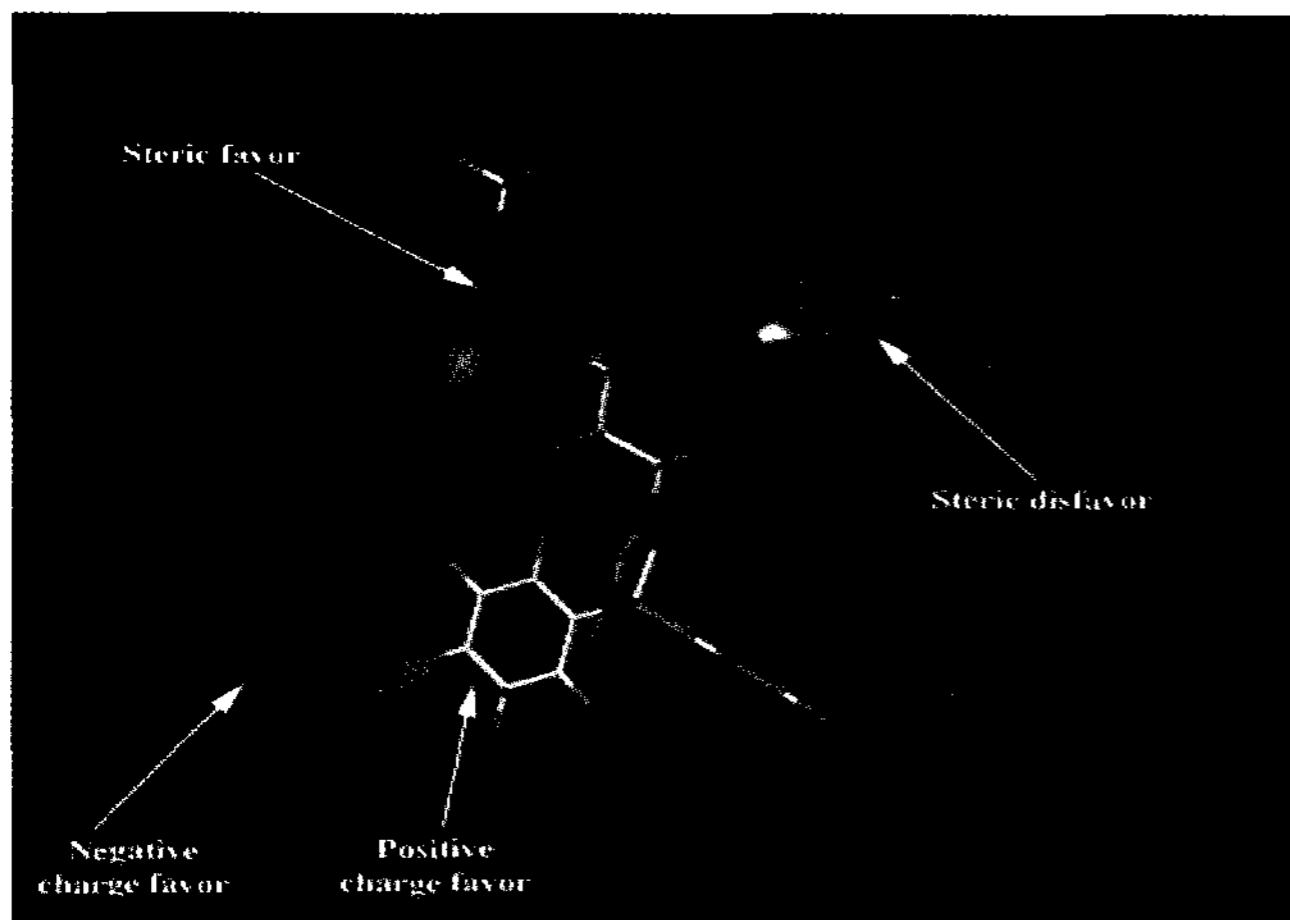


Fig. 3. The CoMFA contour plots of steric and electrostatic fields (stdev*coeff) with CoMFA 1A model. The highest active compound (7) is shown in capped sticks. (favor: 80, disfavor: 20).

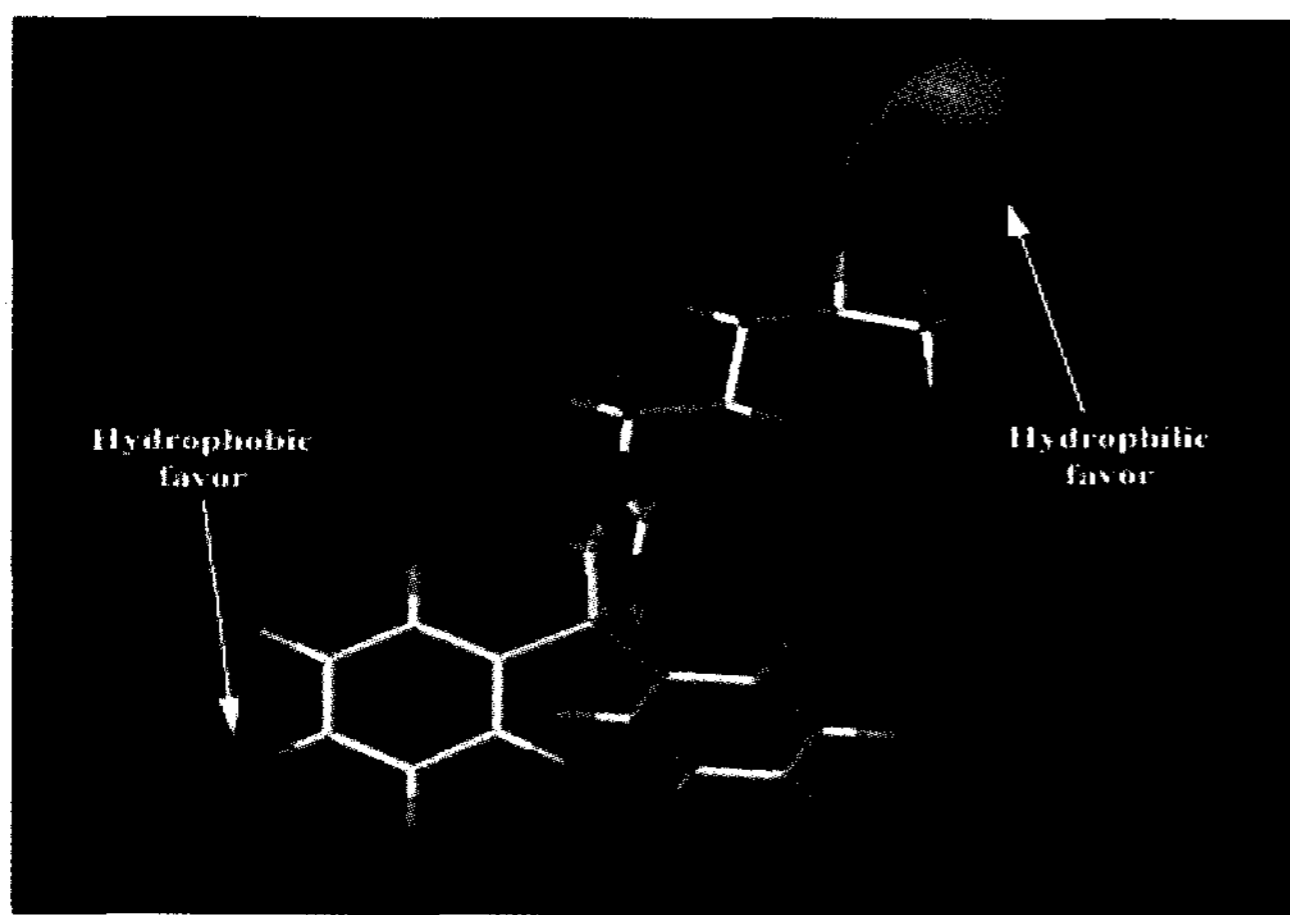


Fig. 4. CoMFA-HINT contour map for hydrophobic field (stdev*coeff) with CoMFA 1A model. Cyan color denotes the contribution to hydrophilicity while red color signifies contribution to hydrophobicity. (hydrophobic favor: 80, hydrophilic favor: 20).

성 그리고 N 원자에 가까운 부분은 입체적으로 작은 치환기이어야 활성 개선에 기여할 것이다. 또한, 두 X-치환기의 구조상 고리에 가까운 부분은 입체적으로 작고 바깥쪽으로 음하전을 갖는 치환기를 그리고 하나의 X-치환기로서 phenyl 고리상에 근접한 부분은 양하전을 띄는 치환기이어야 활성이 개선될 것이라 예상되었다.

Fig. 4에는 소수성장에 관한 CoMFA-HINT 등고도를 나타내었다. 하늘색(blue)은 친수성, 또한 붉은색(red)은 소수성일수록 활성이 증가함을 의미한다. 따라서 Y-치환기 끝 부분과 하나의 X-치환기는 소수성이 클수록 그리고 Y-치환기는 끝 부분의 넓은 부분이 친수성이어야 활성을 개선하는데 기여할 것으로 해석되었다. 그러므로 대체로 기질분자의 Y-치환기와 잘 부합하는 수용체의 반응점은 소수성적인 상호작용이 있어야 하며 또한 X-치환기는 소수성이고 음하전이어야 FAAH에 대하여 개선된 저해 활성을 발현할 것으로 예상된다. 한편, 최적의 CoMFA 1A 및 CoMSIA 2F 모델의 정보에 따라 설계된 화합물로서 X=I로 일

Table 5. Predicted inhibitory activities ($Pred.pI_{50}$) of designed compounds by optimized 3D-QSAR models

No.	Y ^{a)}	CoMFA 1A ^{b)}	CoMSIA 2F	Ave. ^{c)}
P1	N ₂ ⁺	5.22	7.87	6.55
P2	NH ₃ ⁺	5.23	7.38	6.31
P3	CH ₂ N ⁺ (Me) ₃	5.54	6.89	6.22
P4	PF ₂	5.16	7.22	6.19
P5	POCl ₂	5.26	6.05	5.66
P6	CH ₂ NH ₂	5.17	5.25	5.21

^{a)}X=I, ^{b)}optimized model, ^{c)}Averages value of two predicted values

정하고 Y-치환기가 변화하는 치환체들의 예측된 저해활성값과 그 평균값(Ave.)을 각각 정리하였다. 그 결과, Y=N₂⁺-치환체(P1)가 가장 높은 저해활성($Pred.pI_{50}$ =6.55) 그리고 Y=NH₃⁺-치환체(P2)가 다음으로 높은 저해활성($Pred.pI_{50}$ =6.31)을 나타낼 것으로 예측되었다. 특히, 화합물, P1 (IC_{50} =0.15 ppm)은 여기에서 다른 화합물 중에서 가장 높은 저해활성을 나타낸 화합물(7: IC_{50} =2.66 ppm)에 비하여 약 18배 향상된 저해활성을 보였다.

초 록

3-치환된 5,5'-diphenylimidazolidine-2,4-dione 유도체(1-22)들의 fatty acid amide hydrolase (FAAH) 저해활성에 관한 3차원적인 정량적 구조와 활성과의 관계(3D-QSARs)를 비교 분자장 분석(CoMFA)과 비교분자 유사성 지수분석(CoMSIA) 방법으로 각각 검토하였다. CoMFA 1A 모델과 CoMSIA 2F 모델 모두 상관성과 예측성이 양호하였다. 두 모델의 정보에 의한 등고도에 따라 설계된 X=I, Y=N₂⁺-치환체(P1: $Pred.pI_{50}$ =6.55)는 FAAH에 대하여 가장 높은 저해활성을 나타내었다.

Key words: 3D-QSARs, 3-치환-5,5'-diphenylimidazolidine-2,4-dione 유도체, fatty acid amide hydrolase (FAAH) 저해활성, 리간드 설계

감사의 글

본 연구는 한국과학재단 우수연구센터(ERC) 육성사업의 지원으로(No. R-11-2002-100-0503) 수행되었음.

참고문헌

1. Bracey, M. H., Hanson, M. A., Masuda, K. R., Stevens, R. C. and Cravatt, B. F. (2002) Structural adaptations in a Membrane Enzyme that Terminates Endocannabinoid Signaling. *Science*, **298**, 1793-1796.
2. Giang, D. K. and Cravatt, B. F. (1997) Molecular characterization of human and mouse fatty acid amide hydrolases. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* **94**, 2238-2242.
3. Natsuo U., Robyn A. P., Shozo Y. and Dale, G. D. (2000) The fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Chem. Physics Lipids*, **108**, 107-121.

4. Rodriguez, F., F., Navarro, M., Gomez, R., Escuredo, L., Nava, F., Fu, J., Murillo-Rodriguez, E., Giuffrida, A., LoVerme, J., Gaetani, S., Kathuria, S., Gall, C. and Piomelli, D. (2001) An Anorexic Lipid Mediator Regulated by Feeding. *Nature*, **414**, 209-212.
5. Goparaju, S. K., Ueda, N., Taniguchi, K. and Yamamoto, S. (1999) Enzymes of Porcine Brain Hydrolyzing 2-arachidomoylglycerol, an Endogenous Ligand of Cannabinoid Receptors. *Biochem. Pharmacol.* **57**, 417-423.
6. Rice, A. S., Farquhar-Smith, W. P. and Nagy, I. (2002) Endocannabinoids and Pain Spinal and Peripheral Analgesia Inflammation and Neuropathy. *Prostaglandins Leukotrienes Essent. Fatty Acids*, **66**, 243-256.
7. Kathuria, S., Gaetani, S., Fagley, D., Valino, F., Duranti, A., Tontini, A., Mor, A., Tarzia, G., La Rana, G., Calignano, A., Giustino, A., Tattoli, M., Palmery, M., Cuomo, V. and Piomelli, D. (2003) Modulation of Anxiety Through Blockade of Anandamide Hydrolysis. *Nat. Med.*, **9**, 76-81.
8. Maccarone, M. and Finazzi-Agro, A. (2004) Anandamide Hydrolase: A Guardian Angel of Human Reproduction. *Trends Pharmacol. Sci.* **25**, 353-357.
9. Cravatt, B. F., Lerner, R. A. and Boger, D. L. (1996) Structure determination of an endogenous sleep-inducing lipid, *cis*-9-octadecenamide (oleamide): A synthetic approach to the chemical analysis of trace quantities of a natural product *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 580-590.
10. Boger, D. L., Henriksen, S. J. and Cravatt, B. F. (1998) Oleamide: an endogenous sleep-inducing lipid and prototypical member of a new class of biological signaling molecules. *Curr. Pharm. Des.* **4**, 303-314.
11. Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A. and Mechoulam, R. (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, **258**, 1946-1949.
12. Bisogno, T., Di Marzo, V., De Petrocellis, L., Melck, D. and Martin, B. R. (1999) Cannabimimetic fatty acid derivatives: the anandamide family and other endocannabinoids. *Curr. Med. Chem.* **6**, 721-744.
13. Schmid, H. H., Schmid, P. C. and Natarajan, V. (1996) The N-acylation-phosphodiesterase pathway and cell signalling. *Chem. Phys. Lipids* **80**, 133-142.
14. Huitron-Resendiz, S., Gombart, L., Cravatt, B. F. and Henriksen, S. J. (2001) Effect of Oleamide on Sleep and Its Relationship to Blood Pressure, Body Temperature, and Locomotor Activity in Rats. *Exp. Neurol.*, **172**, 235-243.
15. Di Marzo, V., Bisogno, T., De Petrocellis, L., Melck, D. and Martin, B. R. (1999) Cannabimimetic fatty acid derivatives: The anandamide family and other "endocannabinoids". *Curr. Med. Chem.* **6**, 721-744.
16. Wu Du, Christophe, H., Heng C., Hwang, I. and Boger, D. L. (2005) Heterocyclic sulfoxide and sulfone inhibitors of fatty acid amide hydrolase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**, 103-106.
17. Carl, R. L., Arthur, C. R. and Alexander, F. H. (2004) Marijuana and cannabinoid regulation of brain reward circuits. *British J. Pharm.*, **143**, 227-234.
18. Di Marzo, V. and Fontana, A. (1995) Anandamide, an endogenous cannabinomimetic eicosanoid: Killing two birds with one stone, Prostaglandins Leukot, Essent. *Fatty acids*, **53**, 1-11.
19. Tiziana, B., Maria, G. C., Bijali, S., Anu, M., Paolo, U., Alberto, M., Giovanni, A., Carmela, S., Billy, M., Raj, R. and Vincenzo, D. M. (2006) Development of the first potent and specific inhibitors of endocannabinoid biosynthesis. *Biochimica et Biophysica Acta* **1761**, 205-212.
20. Pazos, M. R., Nunez, E., Benito, C., Tolon, R. M. and Romero, J. (2004) Role of the endocannabinoid system in Alzheimer's disease: New perspectives. *Life Sciences*, **75**, 1907-1915.
21. Benito, C., Nunez, E., Tolon, R. M., Carrier, E. J., Rabano, A., Hillard, C. J. and Romero, J. (2003) Cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are selectively overexpressed in neuritic plaque-associated glia in Alzheimer's disease brains. *J. Neuroscience*, **23**, 11135-11141.
22. Giulio, G. M., Nicola, F., Gerhard, K. E. S., Wolfgang, P., Fabio, C., Jacques, H. P., Johan, W. and Didier, M. L. (2006) Substituted 2-Thioxoimidazolidin-4-ones and Imidazolidine-2,4-diones as Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitors templates. *J. Med. Chem.*, **49**, 417-425.
23. Purcell, W. P. and Singer, J. A. (1967) A brief review and table of semiempirical parameters used in the Hückel molecular orbital method. *J. Chem. Eng. Data*. **122**, 235-246.
24. Marshall, G. R., Barry, C. D., Bosshard, H. E., Dammkoehler, R. A. and Dunn, D. A. (1979) In *Computer-assisted drug design: The conformational parameter in drug design; active analog approach*. (ed. Olsen, E. C. and Christoffersen, R. E.), American Chemical Society, Washington, D.C., pp. 205-226.
25. Clark, M., Cramer III, R. D., Jones, D. M., Patterson, D. E. and Simeroth, P. E. (1990) Comparative molecular field analysis (CoMFA). 2. Toward its use with 3D-structural databases, *Tetrahedron Comput. Methodol.*, **3**, 47-59.
26. Cramer III, R. D., Bunce, J. D. and Patterson, D. E. (1988) Cross-validation, Bootstrapping, and partial least squares compared with multiple regression in conventional QSAR studies. *Quant. Struct. Act. Relat.* **7**, 18-25.