



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 261/20 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0128978

(43) 공개일자 2006년12월14일

(21) 출원번호 10-2006-7015383

(22) 출원일자 2006년07월28일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년07월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/043547

(87) 국제공개번호 WO 2005/066143

국제출원일자 2004년12월28일

국제공개일자 2005년07월21일

(30) 우선권주장 60/532,978 2003년12월29일 미국(US)

(71) 출원인 세프라코 아이엔시.
미국, 매사추세츠 01752-7010, 말보로, 워터포드 드라이브 84

(72) 발명자 팡, 큐. 케빈
미국, 매사추세츠 02482, 웰레슬리, 35 앳우드 스트리트
홉킨스, 세쓰
미국, 매사추세츠 01510, 클린턴, 18 윈터 스트리트
존스, 스티븐
미국, 매사추세츠 01757, 밀포드, 10 래그드 힐 로드

(74) 대리인 서종완

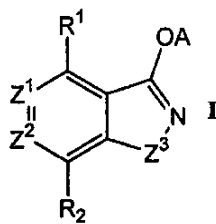
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 벤조 [디] 이속사졸 3 올 디에이에이오 억제제

(57) 요약

D-세린 농도의 증가 및 D-세린 산화의 독성 생성물 농도의 감소, 학습, 기억 및/또는 인지의 향상, 또는 정신분열증, 알츠하이머병, 조화운동불능증, 또는 신경병 통증의 치료, 또는 신경퇴행성 질병의 신경 기능 특성 상실의 예방 방법은 상기 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료 량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함한다:

화학식 I



상기 식에서,

Z^1 은 N 또는 CR^3 이고;

Z^2 은 N 또는 CR^4 이고;

Z^3 은 O 또는 S이고;

A는 수소, 알킬 또는 M^+ 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록시 알콕시, 아릴, 아실, 할로, 시아노, 할로알킬, $NHCOOR^5$ 및 SO_2NH_2 중에서 선택되고;

R^5 는 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

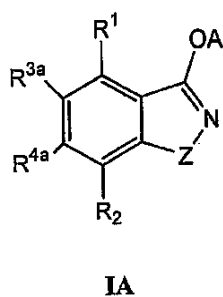
R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중 하나 이상은 수소 이외의 것이고;

Z^1 및 Z^2 중 하나 이상은 N 이외의 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 IA의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



상기 식에서,

A는 수소, 알킬 또는 M^+ 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

Z는 O 또는 S이고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아릴, 아실, 할로, 시아노, 할로알킬, NHCOOR^5 및 SO_2NH_2 중에서 선택되고;

R^5 는 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

R^{3a} 및 R^{4a} 는 독립적으로 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아릴, 아실, 할로, 시아노, 할로알킬, NHCOOR^5 및 SO_2NH_2 중에서 선택된다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

R^{3a} 및 R^{4a} 가 독립적으로 알킬, 하이드록시, 알콕시 및 할로 중에서 선택되는 화합물.

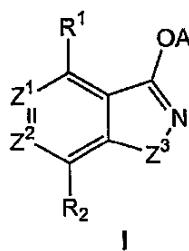
청구항 3.

제 1 항에 있어서,

R^{3a} 및 R^{4a} 가 독립적으로 알킬 및 할로 중에서 선택되는 화합물.

청구항 4.

포유동물에서 DAAO에 의해 D-세린의 농도를 증가 및/또는 D-세린 산화의 독성 생성물의 농도를 감소시키는 방법으로, 상기 증가 및/또는 감소가 필요한 환자에게 치료학적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함하는 방법:



상기 식에서,

Z^1 은 N 또는 CR^3 이고;

Z^2 은 N 또는 CR^4 이고;

Z^3 은 O 또는 S이고;

A는 수소, 알킬 또는 M^+ 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

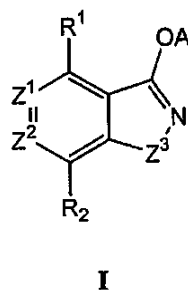
R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록시 알콕시, 아릴, 아실, 할로, 시아노, 할로알킬, $NHCOOR^5$ 및 SO_2NH_2 중에서 선택되고;

R^5 는 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

Z^1 및 Z^2 중 하나 이상은 N 이외의 것이다.

청구항 5.

정신분열증 치료, 알츠하이머 병과 관련된 기억 및/또는 인지 상실의 치료 또는 예방, 조화운동불능증의 치료, 신경병 통증의 치료 또는 신경퇴행성 질병의 신경 기능 특성 상실의 예방 방법으로, 상기 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료학적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함하는 방법:



상기 식에서,

Z^1 은 N 또는 CR^3 이고;

Z^2 은 N 또는 CR^4 이고;

Z^3 은 O 또는 S이고;

A는 수소, 알킬 또는 M^+ 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

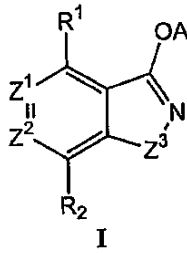
R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록시 알콕시, 아릴, 아실, 할로, 시아노, 할로알킬, $NHCOOR^5$ 및 SO_2NH_2 중에서 선택되고;

R^5 는 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

Z^1 및 Z^2 중 하나 이상은 N 이외의 것이다.

청구항 6.

학습, 기억 및/또는 인지를 향상시키는 방법으로, 상기 향상이 필요한 환자에게 치료학적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함하는 방법:



상기 식에서,

Z^1 은 N 또는 CR^3 이고;

Z^2 은 N 또는 CR^4 이고;

Z^3 은 O 또는 S이고;

A는 수소, 알킬 또는 M^+ 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

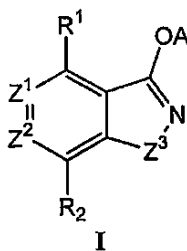
R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록시 알콕시, 아릴, 아실, 할로, 시아노, 할로알킬, $NHCOOR^5$ 및 SO_2NH_2 중에서 선택되고;

R^5 는 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

Z^1 및 Z^2 중 하나 이상은 N 이외의 것이다.

청구항 7.

신경병 통증의 치료 방법으로, 상기 치료가 필요한 환자에게 치료학적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함하는 방법:



상기 식에서,

Z^1 은 N 또는 CR^3 이고;

Z^2 은 N 또는 CR^4 이고;

Z^3 은 O 또는 S이고;

A는 수소, 알킬 또는 M^+ 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록시 알콕시, 아릴, 아실, 할로, 시아노, 할로알킬, $NHCOOR^5$ 및 SO_2NH_2 중에서 선택되고;

R^5 는 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

Z^1 및 Z^2 중 하나는 N 이외의 것이다.

청구항 8.

제 4 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 수소인 방법.

청구항 9.

제 4 항 내지 제 7 항 및 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

Z^3 가 O인 방법.

청구항 10.

제 8 항에 있어서,

Z^1 이 CR^3 이거나 Z^2 가 CR^4 인 방법.

청구항 11.

제 8 항에 있어서,

Z^1 이 CR^3 이고 Z^2 가 CR^4 인 방법.

청구항 12.

제 8 항에 있어서,

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중 2 개가 수소인 방법.

청구항 13.

제 8 항에 있어서,

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중 3 개가 수소인 방법.

청구항 14.

제 8 항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 수소인 방법.

청구항 15.

제 8 항에 있어서,

R^1 , R^2 , 및 R^3 및 R^4 중 하나가 수소인 방법.

청구항 16.

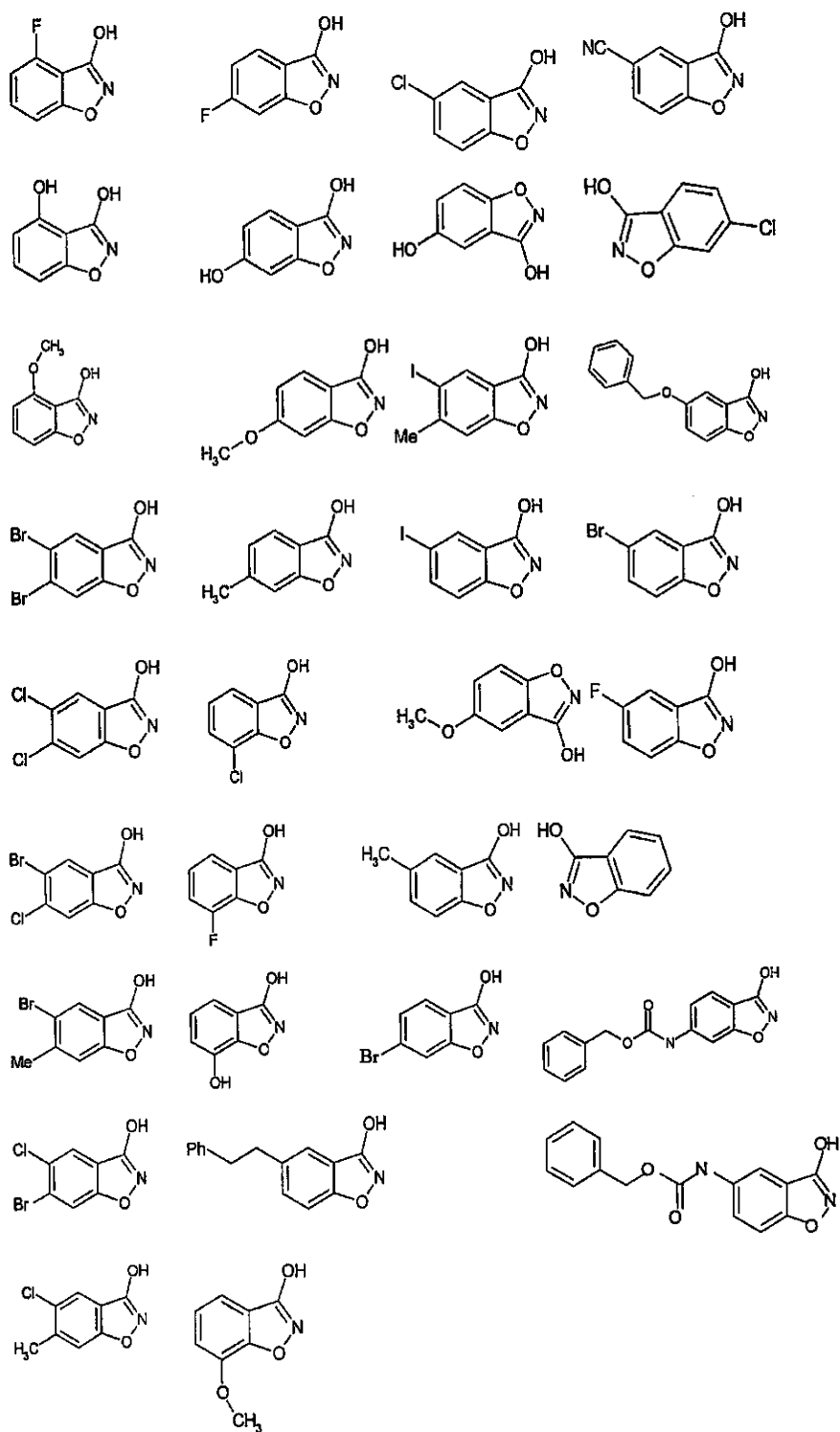
제 8 항에 있어서,

R^3 및 R^4 중 하나가 클로로인 방법.

청구항 17.

제 4 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물이 하기 중에서 선택되는 방법:



청구항 18.

제 4 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소, C₆-C₂₀ 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아릴, 아실, 할로, 시아노, 할로알킬, NHCOOR⁵ 및 SO₂NH₂ 중에서 선택되는 방법.

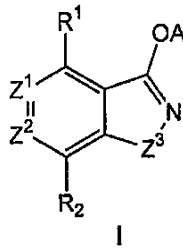
청구항 19.

제 4 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

D-세린 또는 사이클로세린을 동시투여함을 또한 포함하는 방법.

청구항 20.

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물:



상기 식에서,

Z^1 은 N 또는 CR^3 이고;

Z^2 은 N 또는 CR^4 이고;

Z^3 은 O 또는 S이고;

A는 수소, 알킬 또는 M^+ 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록시 알콕시, 아릴, 아실, 할로, 시아노, 할로알킬, $NHCOOR^5$ 및 SO_2NH_2 중에서 선택되고;

R^5 는 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

Z^1 및 Z^2 중 하나 이상은 N 이외의 것이다.

청구항 21.

제 20 항에 있어서,

A가 수소인 약학 조성물.

청구항 22.

제 20 항에 있어서,

Z^3 가 0인 약학 조성물.

청구항 23.

제 21 항에 있어서,

Z^1 이 CR^3 이거나 Z^2 가 CR^4 인 약학 조성물.

청구항 24.

제 21 항에 있어서,

Z^1 이 CR^3 이고 Z^2 가 CR^4 인 약학 조성물.

청구항 25.

제 21 항에 있어서,

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중 2 개가 수소인 약학 조성물.

청구항 26.

제 21 항에 있어서,

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중 3 개가 수소인 약학 조성물.

청구항 27.

제 21 항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 수소인 약학 조성물.

청구항 28.

제 21 항에 있어서,

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중 하나가 수소인 약학 조성물.

청구항 29.

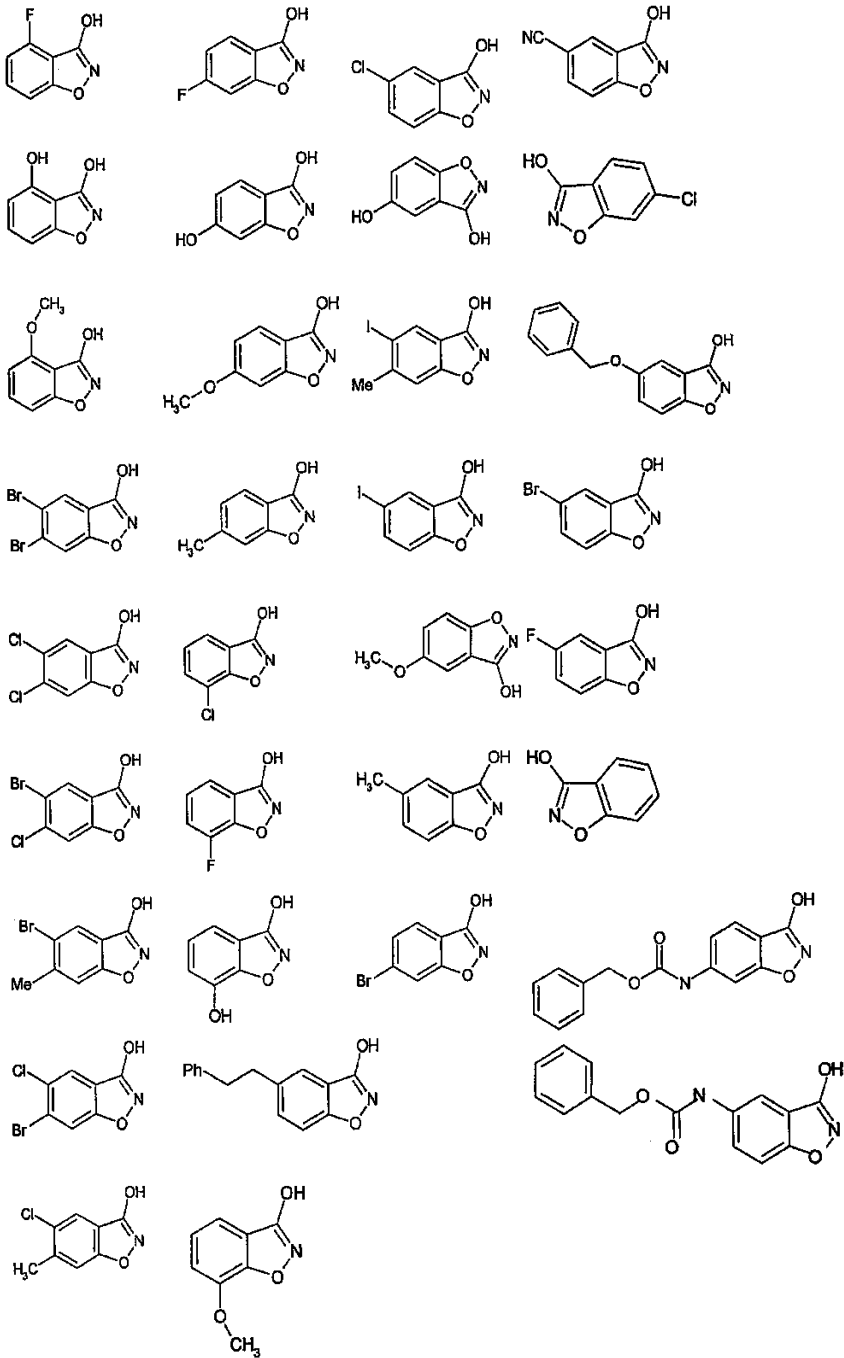
제 21 항에 있어서,

R³ 및 R⁴ 중 하나가 클로로인 약학 조성물.

청구항 30.

제 20 항에 있어서,

화합물이 하기 중에서 선택되는 약학 조성물:



청구항 31.

제 20 항에 있어서,

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소, C_6-C_{20} 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아릴, 아실, 할로, 시아노, 할로알킬, $NHCOOR^5$ 및 SO_2NH_2 중에서 선택되는 약학 조성물.

청구항 32.

제 20 항에 있어서,

D-세린 또는 사이클로세린을 동시투여함을 또한 포함하는 약학 조성물.

명세서

배경기술

관련 출원의 상호참조

본 출원은 2003년 12월 29일자 출원된 미국 가 출원 제 60/532,978 호의 정규 출원이며 그의 이점을 청구한다. 미국 가 출원 제 60/532,978 호의 전체 내용은 본 발명에 참고로 인용된다.

발명의 배경 기술

D-아미노산 옥시다제(DAAO) 효소는 D-아미노산을 대사하며, 특히 생체 외에서 생리학적 pH에서 D-세린을 대사한다. DAAO는 포유동물의 뇌와 말초 부위에서 발현된다. 신경전달물질로서 D-세린의 역할은 글루타메이트 수용체(신경세포에서 발현되는 이온 채널로, 본 발명에서는 NMDA 수용체로서 나타난다)의 N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 선택성 하위 유형(selective subtype)의 활성화에 중요하다. DAAO의 효소 주기를 억제하는 작은 유기 분자들은 D-세린의 수준을 조절할 수 있으며, 따라서 뇌에서 NMDA 수용체의 활성화에 영향을 미친다. NMDA 수용체 활성화는 다양한 질병 상태들, 예를 들어 정신분열증, 정신병, 조화운동불능증, 허혈, 신경병 통증을 포함한 여러 형태의 통증, 및 기억력 및 인지 결손에 중요하다.

DAAO의 효소 주기를 억제하는 작은 유기 분자들은 D-세린 산화의 독성 대사산물, 예를 들어 과산화 수소 및 암모니아의 생성을 또한 억제할 수 있다. 따라서, 이러한 분자들은 신경퇴행성 장애에서 세포 손실의 진행에 영향을 미칠 수 있다. 신경퇴행성 질병은 CNS 신경세포 및/또는 말초 신경세포가, 대개는 상기 신경세포 자체 또는 다른 신경세포들과의 접촉면(interface) 구조의 물리적 열화(deterioration)를 수반하는(또한 추정 상 이에 의해 유발되는) 진행성 기능 상실(progressive loss of function)을 겪는 질병이다. 상기와 같은 이상에는 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병 및 신경병 통증이 있다. N-메틸-D-아스파테이트(NMDA)-글루타메이트 수용체는 중추신경계(CNS) 전체를 통해 흥분시냅스에서 발현된다. 상기 수용체는 광범위한 뇌 과정들, 예를 들어 특정 유형의 기억 형성 및 학습과 관련된 시냅스 가소성을 매개한다. NMDA-글루타메이트 수용체는 신경전달을 수행하기 위해 2 개의 작용물질들의 결합을 필요로 한다. 이러한 작용물질 중 하나는 흥분 아미노산 L-글루타메이트이고, 반면에 소위 "스트리크닌-불감성 글리신 부위"의 두 번째 작용물질은 현재 D-세린인 것으로 생각된다. 동물에서, D-세린은 세린 라세마제에 의해 L-세린으로부터 합성되고, DAAO에 의해 그의 상응하는 케토산으로 분해된다. 이와 함께, 세린 라세마제와 DAAO는 D-세린의 CNS 농도 조절에 의해 NMDA 신경전달을 조절하는데 결정적인 역할을 하는 것으로 생각된다.

알츠하이머병은 전형적으로는 기억 상실, 혼동(confusion) 및 지남력장애(disorientation)을 나타내는, 정신 황폐(mental deterioration)를 수반하는 치매의 형태로서 나타난다. 본 발명과 관련하여, 치매는 다수의 인지 기능 영역에서의 진행성 감퇴 증후군으로서 정의되며, 결국에는 정상적인 사회적 및/또는 업무상 수행능을 유지할 수 없게 된다. 초기 증상으로는 기억 착오(memory lapse), 및 가볍지만 진행성인 특정 인지 기능, 예를 들어 언어(언어상실), 운동 기능(행위상실) 및 지각(인식불능)의 저하가 있다. 알츠하이머병의 가장 초기 소견은 종종 기억력 손상이며, 이는 국립 신경 및 의사소통 장애 및 중풍-알츠하이머병 연구소 및 알츠하이머병 및 관련 장애 협회(NINCDS-ADRDA) 기준(McKhann et al., 1984, Neurology 34:939-944)(알츠하이머병에 특이적이다), 및 정신 장애에 대한 미국 정신병 협회의 진단 및 통계 매뉴얼, 제 4 판(DSM-IV) 기준(모든 형태의 치매에 적용될 수 있다) 모두의 치매 진단에서 요구되어 진다. 환자의 인지 기능을 또한 알츠하이머병 평가 검사-인지 하위검사(ADAS-cog; Rosen et al., 1984, Am. J. Psychiatry 141:1356-1364)에 의해 평가할 수 있다. 알츠하이머병을 전형적으로는 아세틸콜린 에스테라제 억제제, 예를 들어 타크린 하이드로클로라이드

또는 도네페질에 의해 치료한다. 불행하게도, 현재 이용가능한 몇몇 형태의 기억상실 및 손상된 학습 치료는 환자에게 어떤 현저한 차이를 나타낼 정도로 충분히 효과적인 것으로 간주되지 않으며, 현재 상기와 같은 치료에 사용하기 위한 표준 뇌기능개선제 (nootropic drug)는 없다.

신경정신병 장애는 정신분열증, 자폐증 및 주의력 결핍 장애를 포함한다. 임상가들은 상기와 같은 장애들 간의 차이를 인정하고 있으며, 이들을 분류하는 다수의 분류표가 존재한다. 미국 정신병 협회에서 발행한 문헌[*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised, Fourth Ed., (DSM-IV-R)*]은 숙련가가 신뢰하는 표준 진단 시스템을 제공하며, 이는 본 발명에 참고로 인용된다. 상기 DSM-IV의 틀에 따라, 추측 I의 정신 질환은 아동기에 진단된 장애(예를 들어 주의력 결핍 장애(ADD) 및 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)) 및 성인기에 진단된 장애를 포함한다. 성인기에 진단된 장애로는 (1) 정신분열증(schizophrenia) 및 정신병; (2) 인지 장애; (3) 기분 장애 (mood disorder); (4) 불안 관련 장애; (5) 식사 장애; (6) 물질 관련 장애; (7) 성격 장애; 및 (8) 상기 분류표에 "아직 포함되지 않은 장애"가 있다.

ADD 및 ADHD는 어린이들에게 가장 만연한 장애이며, 증가된 운동 활동 및 감소된 주의력 기간 (span)과 관련이 있다. 이러한 장애는 통상적으로 정신자극제, 예를 들어 메틸페니데이트 및 텍스트로암페타민 설페이트의 투여에 의해 치료된다.

정신분열증은 사고 과정의 기능장애, 예를 들어 망상 (delusion), 환각 (hallucination), 및 타인으로부터의 환자의 관심의 광범위한 도피를 특징으로 하는 일단의 신경정신의학 장애를 나타낸다. 전세계 인구의 약 1%가 정신분열증에 걸려 있으며, 상기 장애는 높은 이환률 (morbidity)과 사망률 (mortality)을 동반한다. 소위 정신분열증의 음성 증상은 감정적인 둔화, 무반응, 자발적인 언어의 제한 (alogia) 및 사회적 도피를 포함하며, SANS(Andreasen, 1983, Scales for the Assessment of Negative Symptoms(SANS), Iowa City, Iowa)를 사용하여 측정될 수 있다. 정신분열증의 양성 증상은 망상 및 환각을 포함하며, PANSS(양성 및 음성 증상 검사)(Kay et al., 1987, Schizophrenia Bulletin 13:261-276)를 사용하여 측정될 수 있다. 정신분열증의 인지 증상은 습득, 조직화, 및 지식 사용의 손상을 포함하며, 양성 및 음성 증후군 검사-인지 하위검사(PANSS-인지 하위검사)(Lindenmayer et al., 1994, J. Nerv. Ment. Dis. 182:631-638)에 의해서 또는 위스콘신 카드 분류 검사(Wisconsin Card Sorting Test)와 같은 인지 과제를 사용하여 측정될 수 있다. 도파민 D₂ 수용체 상에서 작용하는 통상적인 정신병 치료제들을 사용하여 정신분열증의 양성 증상, 예를 들어 망상 및 환각을 치료할 수 있다. 일반적으로, 도파민 D₂ 및 5HT₂ 세로토닌 수용체 상에서 작용하는 통상적인 정신병 치료제 및 비전형적인 정신병 치료제는, 감정 둔화(즉 얼굴 표정의 결여), 무반응 및 사회적 도피 등의 음성 증상 및 인지 부족을 치료하는 능력에 있어서 제한된다.

기억 및 학습 결손으로서 나타나는 다른 이상들에는 양성 건망증 및 폐쇄된 두부 손상이 있다. 양성 건망증은 기억에 한번 기록, 학습 및 저장된 정보를 생각해내거나 상기할 수 없는 가벼운 성향(예를 들어 열쇠를 둔 곳이나 차를 주차한 곳을 기억하지 못함)을 지칭한다. 양성 건망증은 전형적으로는 40 세 이후의 개인이 걸리며 표준 평가 수단, 예를 들어 웨슬러 기억력 검사(Wechsler Memory Scale)에 의해 인지될 수 있다. 폐쇄된 두부 손상은 두부 손상이나 외상 (trauma) 후의 임상적인 이상을 지칭한다. 인지 및 기억 손상을 특징으로 하는 상기와 같은 이상은 DSM-IV에 따라 "일반적인 의학적 이상으로 인한 기억상실장애"로서 진단될 수 있다.

DAAO의 공지된 억제제는 문헌[Frisell, et al., *J. Biol. Chem.*, **223:75-83**(1956); 및 Parikh et al., *JACS*, **80:953** (1958)]에 개시된 바와 같은 벤조산, 피롤-2-카복실산, 및 인돌-2-카복실산을 포함한다. 인돌 유도체 및 특히 몇몇 인돌-2-카복실레이트가 상기 문헌에 신경퇴행성 질병 및 신경독성 손상의 치료에 대해 개시되었다. EP 396124에는 CNS 장애 또는 외상 사건으로부터 발생하는 신경독성 손상의 치료 또는 관리, 또는 신경퇴행성 질병의 치료 또는 관리를 위한 인돌-2-카복실레이트 및 유도체가 개시되어 있다. 출산전후 질식(perinatal asphyxia)과 관련된 저산소증, 무산소증, 허혈, 심장 정지 또는 발작을 포함한, 신경독성 손상을 발생시킬 수 있는 외상 사건의 다수의 예들이 제공되어 있다. 신경퇴행은 경련 및 간질과 같은 CNS 장애와 관련이 있다. 쿠콜라(Cugola)의 미국 특허 제 5,373,018; 5,374,649; 5,686,461; 5,962,496; 및 6,100,289 호에는 인돌 유도체를 사용하는 신경독성 손상 및 신경퇴행성 질병의 치료가 개시되어 있다. 상기 참고문헌들 중 어느 것도 학습, 기억 또는 인지의 개선이나 향상을 언급하고 있지 않다.

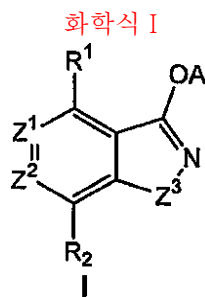
WO 03/039540에는 인돌-2-카복실산을 포함한 DAAO 억제제를 사용하는 학습, 기억 및 인지의 향상 및 신경퇴행성 장애의 치료가 개시되어 있다. 그러나, 기억 결함(defect), 손상된 학습 및 인지 상실, 및 NMDA 수용체 활성화와 관련된 다른 증상, 또는 그의 결여의 치료에 임상적으로 유효한 새로운 약물이 여전히 필요하다.

발명의 요약

뜻밖에도 몇몇 벤조[d]이속사졸-3-올 유도체가 공지된 억제제들보다 DAAO 활성의 보다 효능 있는 억제를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 상기 화합물은 생체 외에서, 특히 공지된 DAAO 억제제, 예를 들어 벤조산, 피롤-2-카복실산 및 인돌-2-카복실산에 비해 극적으로 낮은 농도로 DAAO를 억제하는 것이 관찰되었다. DAAO 활성을 억제하는 이러한 능력으로 인해, 몇몇 벤조이속사졸 유도체들이 각종 질병 및/또는 이상의 치료에 유용한데, 이때 바람직하지 못한 부작용의 감소와 함께 증상들을 개선하는데 D-세린 수준 및/또는 그의 산화 생성물의 조절이 효과적이다. 특히, 상기 화합물은 D-세린 수준을 증가시키고 D-세린 산화의 독성 생성물 수준을 감소시키는데 유용할 수 있으며; 따라서 상기 화합물은 학습(learning), 기억(memory) 및/또는 인지(cognition)의 향상, 또는 정신분열증(schizophrenia)의 치료, 알츠하이머 병(Alzheimer's disease)과 관련된 기억 및/또는 인지 상실의 치료 또는 예방, 조화운동불능증(ataxia)의 치료, 또는 신경퇴행성 질병(neurodegenerative disease)의 신경 기능 특성 상실(loss of neuronal function characteristic)의 예방에 유용하다.

따라서, 하나의 태양에서, 본 발명은 D-세린의 증가 및 D-세린 산화의 독성 생성물의 감소, 학습, 기억 및/또는 인지의 향상, 또는 정신분열증의 치료, 알츠하이머 병과 관련된 기억 및/또는 인지 상실의 치료 또는 예방, 조화운동불능증의 치료, 또는 신경퇴행성 질병의 신경 기능 특성 상실의 예방 방법에 관한 것이다.

상기 방법은 상기의 치료가 필요한 환자에게 치료량의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함한다:



상기 식에서,

Z^1 은 N 또는 CR^3 이고;

Z^2 은 N 또는 CR^4 이고;

Z^3 은 O 또는 S이고;

A는 수소, 알킬 또는 M^+ 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

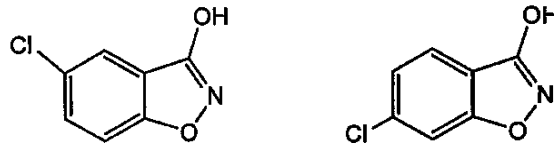
R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록시 알콕시, 아릴, 아실, 할로, 시아노, 할로알킬, $NHCOOR^5$ 및 SO_2NH_2 중에서 선택되고;

R^5 는 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

Z^1 및 Z^2 중 하나 이상은 N 이외의 것이다.

두 번째 태양에서 본 발명은 자폐증(autism), 정신분열증, 알츠하이머병, 조화운동불능증 및 신경퇴행성 질병 중 하나 이상의 치료가 필요한 환자에게 치료 유효량의 상기 화학식 I의 D-아미노산 옥시다제(DAAO) 억제제를 투여함을 포함하는, 상기 이상의 치료 방법에 관한 것이다.

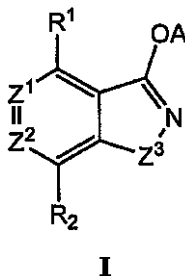
바람직한 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 치환된 벤조[d]이소자졸-3-올, 즉, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중 하나 이상이 수소 이외의 것인 상기 화합물이다. 대표적인 화합물은 하기와 같다:



발명의 상세한 설명

본 발명은 D-세린의 증가 및 D-세린 산화의 독성 생성물의 감소; 학습, 기억 및/또는 인지의 향상; 또는 정신분열증의 치료; 알츠하이머 병과 관련된 기억 및/또는 인지 상실의 치료 또는 예방; 조화운동불능증의 치료; 또는 신경퇴행성 질병의 신경 기능 특성 상실의 예방 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 환자에게 치료 량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함한다:

화학식 I



상기 식에서,

Z^1 은 N 또는 CR^3 이고;

Z^2 은 N 또는 CR^4 이고;

Z^3 은 O 또는 S이고;

A는 수소, 알킬 또는 M^+ 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록시 알콕시, 아릴, 아실, 할로, 시아노, 할로알킬, $NHCOOR^5$ 및 SO_2NH_2 중에서 선택되고;

R^5 는 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

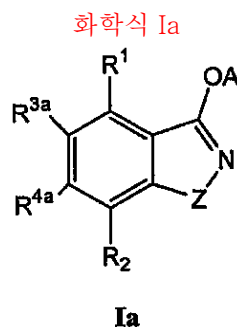
Z^1 및 Z^2 중 하나 이상은 N 이외의 것이다.

화학식 I의 화합물에 의한 치료학적 치료는, 특히 신경퇴행성 질병, 예를 들어 알츠하이머병, 헌팅톤 (Huntington's) 또는 파킨슨병 (Parkinson's disease)을 앓고 있는 개인에서 기억, 학습 및 인지를 개선 및/또는 향상시킨다. 상기 화합물은 또한 노화와 관련된 인지 기능장애를 개선시키고, 긴장성 정신분열증을 개선시킨다.

화학식 I의 화합물은 DAAO의 억제에 대해서 독특한 약물학적 특징을 가지며 뇌에서, 특히 D-세린 수준의 조절에 의해 NMDA 수용체의 활성화에 영향을 미친다. 따라서, 상기 화합물은 현행 치료 표준 투여와 비교하여 감소된 부작용과 함께, DAAO, D-세린 및/또는 NMDA 수용체 활성화에 의해 조절되는 이상 (condition) 및 장애(disorder), 특히 CNS-관련된 장애의 치료에 유효하다. 상기 이상 및 장애에는 비 제한적으로 신경정신의학 장애, 예를 들어 정신분열증, 자폐증, 주의력 결핍 장애(ADD 및 ADHD) 및 아동기 학습 장애; 그리고 신경퇴행성 질병 및 장애, 예를 들어 MLS(소뇌 조화운동불능증), 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 다운 증후군, 신경병 통증(neuropathic pain), 다발경색 치매(multi-infarct dementia), 간질중첩증(status epilepticus), 타박상(예를 들어 척수 손상 및 두부 손상), 바이러스 감염 유발된 신경퇴행(예를 들어 AIDS, 뇌병증), 간질, 양성 건망증, 및 폐쇄된 두부 손상이 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 대뇌 발작(cerebral stroke), 혈전색전성 발작(thromboembolic stroke), 출혈성 발작(hemorrhagic stroke), 대뇌 허혈(cerebral ischemia), 대뇌 혈관경련(cerebral vasospasm), 저혈당증(hypoglycemia), 기억상실(amnesia), 저산소증(hypoxia), 무산소증(anoxia), 출산전후 질식(perinatal asphyxia) 및 심장 정지에 따른 신경독성 손상의 치료에 유용할 수 있다.

화학식 I의 화합물은 전형적으로는 공지된 DAAO 억제제, 예를 들어 인돌-2-카복실레이트보다 더 선택성이며, NMDA 수용체의 D-세린 결합 부위에서의 결합에 관하여 DAAO 억제에 더 높은 선택성을 나타낸다. 상기 화합물은 또한 양호한 생체 이용률을 포함한 활성의 유리한 프로파일을 나타낸다. 따라서, 상기 화합물은 DAAO, D-세린 또는 NMDA 수용체 활성화에 의해 조절되는 장애의 치료에 대해, 다수의 당해 분야에 공지된 방법들보다 이점을 제공한다. 예를 들어, 다수의 통상적인 정신병 치료제들과 달리, DAAO 억제제는 정신분열증의 인지 증상을 바람직하게 감소시킬 수 있다. 통상적인 정신병 치료제는 종종 바람직하지 못한 부작용들, 예를 들어 지연 운동 이상증(tardive dyskinesia)(비가역적인 불수의 운동 장애), 추체외로 증상(extra pyramidal symptom), 및 정좌불능(akathisia)을 유발하며, 이는 화학식 I 화합물의 투여에 의해 감소되거나 제거될 수 있다.

또 다른 태양에서, 본 발명은 또한 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 이것을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다:



상기 식에서,

A는 수소, 알킬 또는 M^+ 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

Z는 O 또는 S이고;

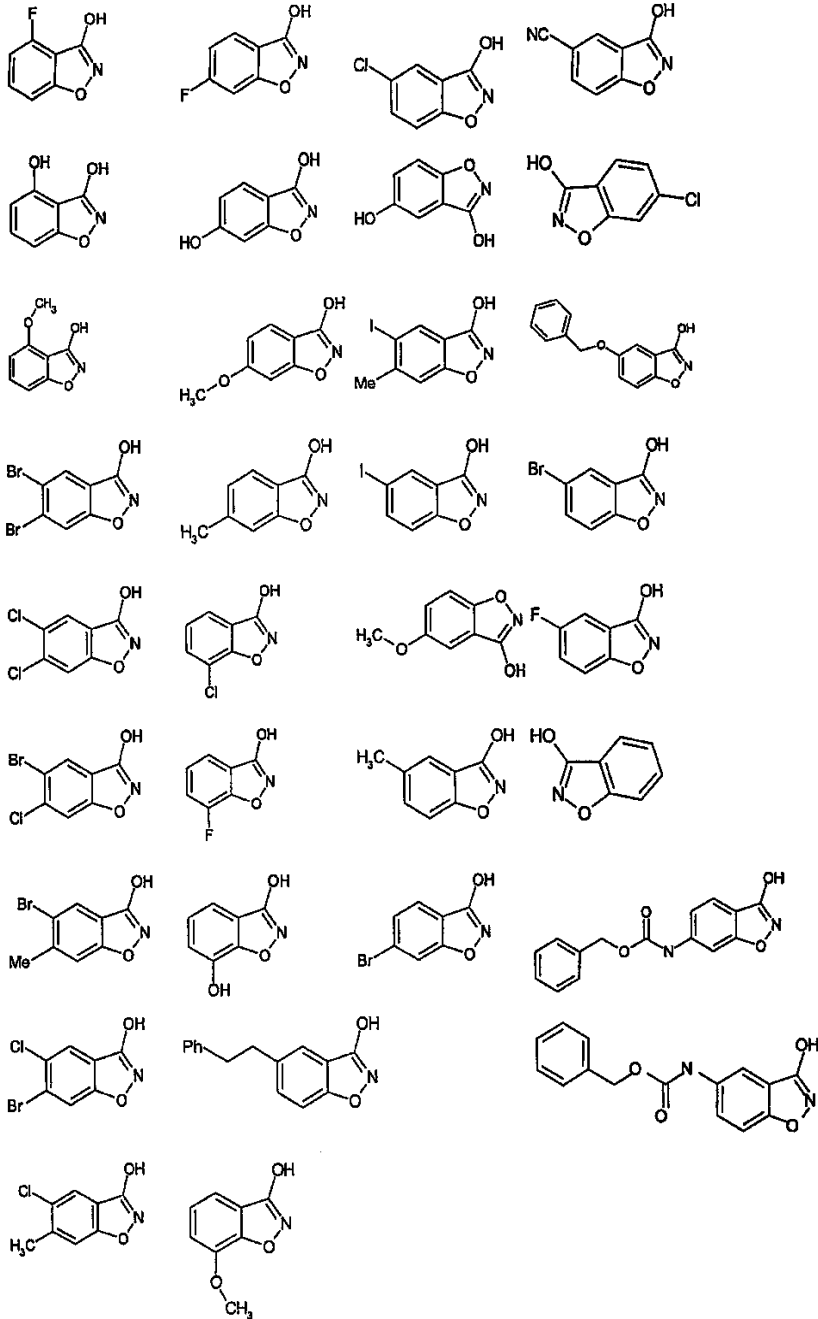
R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아릴, 아실, 할로, 시아노, 할로알킬, $NHCOOR^5$ 및 SO_2NH_2 중에서 선택되고;

R^5 는 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

R^{3a} 및 R^{4a} 는 독립적으로 알킬, 하이드록시 알콕시, 아릴, 아실, 할로, 시아노, 할로알킬, $NCOOR^5$ 및 SO_2NH_2 중에서 선택된다.

화학식 Ia의 화합물은 화학식 I 화합물들의 부분집합(subset)을 형성하며, 따라서 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 본 발명에서 화학식 I의 화합물에 대한 언급(reference)은 화학식 Ia의 화합물을 포함하고자 한다.

바람직한 실시태양에서, 화학식 I 및 Ia의 화합물은 5번 위치 및/또는 6번 위치에서 치환된 벤조[d]이소자졸-3-올이다. 화학식 I 및 Ia의 화합물 및 5-, 6- 및 5,6-치환된 벤조[d]이소자졸-3-올에 바람직한 치환체는 할로, 특히 클로로, 하이드록시, 알킬, 특히 고급 알킬(C₆-C₂₀) 및 알콕시이다. 특히 바람직한 벤조[d]이소자졸-3-올 D-아미노산 옥시다제 억제제는 하기를 포함한다:



본 발명은 화학식 I 및 Ia의 화합물뿐만 아니라 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물을 포함한다. "화합물 또는 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물"이란 용어는 "또는"의 의미를 포함함, 즉 염이고 용매화물인 물질을 포함함을 의미한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 비 제한적으로 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연의 무기 염; 그리고 리신, N,N'-디벤질에틸렌 디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민), 프로카인 및 트로메타민의 유기 염을 포함한다.

본 발명에 따른 치료 대상은 상술한 이상의 치료가 필요한 인간(환자) 및 다른 포유동물을 포함한다. 학습 및 기억의 개선 또는 항상 요법이 필요한 환자는 치매 또는, 학습 및 기억 상실의 증상들을 나타내는 환자이다. 기억상실장애(amnesic disorder)가 있는 개인은 새로운 정보를 학습하는 능력이 손상되거나, 또는 이전에 학습한 정보 또는 과거의 사건들을 상기할 수 없다. 상기 기억력 결손(memory deficit)은 자발적인 상기를 요하는 일에서 가장 분명하며, 검사관이 그 개인에게 나중에 상기할 자극을 제공할 때 또한 분명히 나타날 수 있다. 기억 장애(memory disturbance)는 사회적 또는 업무상 역할수행에 현저한 손상을 일으키기에 충분히 심각해야 하며, 선행의 역할수행 수준으로부터 현저한 퇴보를 나타내어야 한다. 상기 기억력 결손은 연령과 관련되거나(age-related), 질병 또는 다른 원인의 결과일 수 있다. 치매는 선행의 역할수행 수준으로부터 현저한 변화를 나타내는, 다수의 임상적으로 현저한 인지 결손, 예를 들어 새로운 물질을 학습하지 못하거나 또는 이전에 학습한 물질을 잊어버리는 것을 포함한 기억력 손상을 특징으로 한다. 기억력은, 정보를 기록하고, 유지하고, 상기하고 인식하는 능력을 측정함으로써 형식적으로(formally) 검사할 수 있다. 치매의 진단은 또한 하기의 인지 장애들 중 하나 이상을 요한다: 언어상실증, 행위상실증, 인식불능증 또는 실행 기능의 장애. 이러한 언어, 운동 수행성능, 목적 인식 및 추상적인 사고 각각의 결손은 기억력 결손과 함께 업무상 또는 사회적 역할 수행에 손상을 일으키기에 충분히 심각해야 하며, 선행의 보다 높은 수준의 역할 수행으로부터의 퇴보를 나타내어야 한다.

화합식 I 및 Ia의 화합물을 또한 D-세린 또는 그의 동족체(analog), 예를 들어 D-세린의 염, D-세린의 에스테르, 알킬화된 D-세린 또는 D-세린의 전구체의 투여를 수반하는 요법과 함께 사용하거나, 또는 정신병 치료제, 우울증 치료제, 정신 자극제 및/또는 알츠하이머병 치료제의 투여를 수반하는 요법과 함께 사용할 수 있다.

동물에서, 학습 및 기억에 대한 여러가지 확립된 모델을, 유리한 인지 향상 효과 및 잠재적인 치료 관련 부작용의 검사에 이용할 수 있다. 비 인간 종에서의 인지 변화를 평가하는데 사용될 수 있는 검사에 대한 기재이 문헌[Sarter, Martin, *Intern. J. Neuroscience*, 32:765-774(1987)]에 제공되어 있다. 상기 검사는 모리스 물 미로(Morris water maze) (Stewart and Morris, *Behavioral Neuroscience*, R. Saghal, Ed., p. 107(1993)), 샘플에 대한 지연된 불일치(delayed non-match to sample), 및 사회적 분별 모델을 포함한다.

상기 모리스 물 미로는 학습과 기억에 대한 가장 유효한 모델들 중 하나이며, 각종 약제의 인지 향상 효과에 민감하다. 미로에서 수행된 과제는, 동물의 공간 학습 및 인간의 기억력 강화에 중요한 뇌 영역인 뇌의 해마 조작에 특히 민감하다. 더욱이, 모리스 물 미로 수행성능의 개선은 인지 향상제로서 화합물의 임상 효능을 예견한다. 예를 들어, 콜린에스테라제 억제제 또는 선택적인 무스카린 콜린성 작용물질에 의한 치료는, 상기 학습 및 기억에 대한 모리스 물 미로 동물 모델뿐만 아니라 치매에 걸린 임상 집단에서 학습 결손을 역전시킨다. 또한, 상기 동물 패러다임은 기억상실 환자의 특징인 지연 또는 간섭을 예비검사하기 위한, 나이에 따른 손상의 증가 정도, 및 증가된 기억력 추적(memory trace) 취약성의 정확한 모델을 이룬다. 상기 검사는 동물을 미온수의 탱크(가루 우유의 첨가로 인해 불투명함)에 넣는 간단한 공간 학습 과제이다. 상기 동물은 미로 및 시험 방 내에 배치된 가지적인 단서에 대한 플랫폼의 위치를 학습하고; 이러한 학습을 장소 학습(place learning)이라 칭한다. 동물 그룹에 대조용 용액 또는 적량의 치료제를 훈련 전 또는 훈련 후에 목격하는 시간 간격으로 제공한다. 대조용 동물은 전형적으로는 3일 훈련 후 5 내지 10 초 내에 상기 플랫폼에 도달한다. 치료제의 기억력 조절 효과의 척도는 상기 기간의 이동이다. 상기 검사의 두 번째 또는 탐침 단계에서, 상기 플랫폼의 위치를 이미 학습한 동물들을, 상기 플랫폼을 제거한 탱크에 넣는다. 상기 플랫폼의 위치를 기억하는 동물들은 상기 플랫폼을 함유했던 4분역(quadrant) 안에서 보다 많은 시간을 소비할 것이며, 이전에 상기 플랫폼이 차지했던 위치를 보다 많이 건널 것이다. 기억력 또는 인지 능력의 증가는, 동물들이 대조용 동물에 비해 올바른 4분역에서 더 많은 시간을 소비하거나 이전에 상기 플랫폼이 차지했던 위치를 더 많이 건넌에 의해 명백하게 나타난다. 기억력 또는 인지능력의 감소는 동물들이 대조용 동물에 비해 올바른 4분역에서 더 적은 시간을 소비하거나 상기 플랫폼 위치를 덜 건넌에 의해 분명히 나타난다.

샘플에 대한 지연된 불일치 검사에서 동물에게 자극(예를 들어 레버 A)을 제공한다. 일정 시간 후에, 상기 동물에게 두 번째 선택(예를 들어 레버 A 및 레버 B)을 제공한다. 원래의 자극과 일치하지 않는 선택(레버 B)을 택한 경우 리워드(reward)가 주어진다. 적합한 선택을 선택할 기회보다 더 많은 횟수로 선택함은 원래의 자극을 기억하였음을 가리킨다. 자극과 선택 반응 간의 시간이 증가함에 따라, 수행성능은 감소하고 순수한 기회에 접근한다. 소정의 시간에서 올바른 선택 횟수는 인지 능력과 관련이 있다. 인지 또는 기억력 결손은 물리적으로, 생화학적으로, 또는 나이 든 동물의 사용에 의해 유발될 수 있다.

사회성 상호작용 검사에서, 외부 동물(동물 B)을 시험 동물(동물 A)의 본 우리에 도입시킨다. 동물 A는 상기 도입된 동물을 외부동물로서 인식할 것이며 탐색할 것이다. 동물 B를 제거하고 나중에 다시 도입시키는 경우, 시험 동물(동물 A)은 상기 동물이 앞서 도입된 것을 기억하므로 새로운 우리 짝(cage mate)을 찾는데 시간을 덜 소비할 것이다. 도입들 사이의 시

간이 증가함에 따라, 두 번째는 더 잘 기억하지 못하므로 새로운 동물을 찾는데 보다 많은 시간이 소비된다. 상기 두 번째 도입 중에 새로운 우리 짝을 찾는데 소비된 시간은 인지 능력에 역으로 관련된다. 인지 또는 기억력의 결손은 물리적으로, 생화학적으로 또는 나이 든 동물의 사용에 의해 유발될 수 있다.

인간에서, 학습 및 기억력의 개선 방법을 웨슬러 (wechsler) 기억력 검사 및 약식정신상태 (mini mental test) 검사와 같은 검사에 의해 측정할 수 있다. 환자, 특히 두부 외상, 코르사코프병 또는 발작을 앓고 있는 환자가 손상된 학습 및 기억력을 갖는지의 여부를 결정하기 위한 표준 임상 검사는 학습 및 기억력에 대한 약식정신상태 검사(Folstein et al., J. Psychiatric Res. 12:185, 1975)이다. 상기 검사 결과는 치매 또는 기억상실 장애의 초기 단계에서 급속하게 나빠지는 종류의 단기 작업 기억 (short-term, working memory)의 지표로서 작용한다. 10 쌍의 관련이 없는 단어(예를 들어 군대 리스트)를 환자에게 읽게 한다. 이어서 환자들에게 각 쌍의 첫 단어를 제공한 경우 두 번째 단어를 상기할 것을 요청한다. 기억력 손상의 척도는 짝을 맞춘 대조용 그룹에 비해 생각해낸 연상 (paired-associate) 단어들의 감소된 수이다. 학습 및 기억력의 개선은 (a) 위약 그룹 (placebo group)의 구성원들에 비해 치료된 환자들의 수행성능들 간의 통계학적으로 현저한 차이; 또는 (b) 질병 모델과 관련된 척도들에 대한 정상 방향의 수행성능의 통계학적으로 현저한 변화를 구성한다. 질병의 동물 모델 또는 임상적 경우는 정상 대조군들과 구별될 수 있는 규정(definition)에 의한 증상을 나타낸다. 따라서, 유효 약물요법의 평가는 중요하지만, 반드시 완전한 증상의 역전을 나타낼 필요는 없다. 기억 과제의 수행성능을 개선시키는 작용을 하는 임상적으로 유효한 "인지 향상" 약물에 의해서 기억 병리상태의 동물 및 인간 모델 모두에서 개선이 촉진될 수 있다. 예를 들어, 치매 및 알츠하이머 유형의 기억력 상실을 앓고 있는 환자에서 콜린유사물질 대체 요법으로서 작용하는 인지 향상제는, 연상(paired-associate) 과제와 같은 상기 패러다임에서 단기 작업 기억을 현저하게 개선시킨다. 기억력 손상에 대한 치료적 중재(therapeutic intervention)를 위한 또 다른 잠재적인 용도가, 노화 마우스에서 최근 기억에 대한 장기적인 연구에 의해 유효하게 모델화된 나이 관련 수행성능의 결손에 의해 제시된다.

웨슬러 기억력 검사는 인지 기능 및 기억력에 대해 널리 사용되는 지필 시험이다. 정상 집단에서, 표준화된 검사는 평균 100 및 표준 편차 15를 산출하며, 따라서 가벼운 기억상실증은 10 내지 15 점 감소로 검출할 수 있고, 보다 심한 기억상실증은 20 내지 30 점 감소 등으로 검출할 수 있다. 임상 인터뷰 중, 종합 검사(battery of test), 예를 들어 비 제한적으로 약식정신상태 검사, 웨슬러 기억력 검사 또는 연상학습방식을 적용시켜 징후적인 기억 상실을 진단한다. 상기 검사는 일반적인 인지 손상과 특정한 학습/기억력 상실 모두에 대한 일반적인 민감도를 제공한다(Squire, 1987). 특정한 치매 또는 기억상실 장애 진단과 별도로, 상기 임상 수단은 소정 개인 연령의 정상 범위 내에 있는 노화 과정에 따른 정신 기능의 객관적인 감소를 반영하는 연령 관련된 인지 감퇴를 또한 식별한다(DSM IV, 1994). 상기 나타난 바와 같이, 본 발명과 관련하여 학습 및 기억의 "개선"은, 연상방식 검사에서, 예를 들어 위약 그룹의 구성원들과 비교한 치료제 처리된 환자의 수행성능 사이에서, 또는 동일한 환자에게 제공된 후속 검사들 사이에서 정상 방향의 통계학적으로 현저한 차이가 존재하는 경우 일어난다.

프리펄스 억제 검사(prepulse inhibition test)를 사용하여 정신분열증 치료에 유효한 화합물들을 확인할 수 있다. 상기 검사는 큰 소리에 노출된 동물 또는 인간이 놀람 반사(startle reflex)를 나타내거나, 보다 높은 강도의 검사 소리에 앞서 일련의 보다 낮은 강도의 소리에 노출된 동물 또는 인간이 더 이상은 놀람 반사를 나타내지 않는 관찰을 기본으로 한다. 이를 프리펄스 억제라 칭한다. 정신분열증으로 진단된 환자는 프리펄스 억제에 결함을 보인다, 즉 보다 낮은 강도의 프리펄스는 강한 검사 소리에 대해 놀람 반사를 더 이상 억제하지 않는다. 프리펄스 억제의 유사 결함을 약물 처리(스코포라민, 케타민, PCP 또는 MK801)를 통해서 또는 새끼를 격리하여 기름으로써 유발시킬 수 있다. 동물에서 프리펄스 억제에서 이러한 결함은 정신분열증 환자에서 효능 있는 것으로 공지된 약물에 의해 부분적으로 역전될 수 있다. 동물 프리펄스 억제 모델은 정신분열증 환자의 치료에서 화합물의 효능을 예견하는데 액면 가치를 갖는 것으로 여겨진다.

척수 신경 결찰(SNL) 모델(Kim SH and Chung JM(1992), 래트에서 분절 척수 신경 결찰에 의해 발생한 말초 신경병증의 실험적 모델, *Pain* 50:355-63)을 사용하여 만성 신경병 통증에 대한 치료제의 효과를 측정할 수 있다. 동물들을 이소플루란으로 마취시키고, 좌측 L5 가로돌기(transverse process)를 제거하고, L5 및 L6 척수신경을 6-0 견사봉합으로 단단히 결찰한다. 이어서 상처를 내부 봉합 및 외부 봉합으로 닫는다. 상처 클립을 수술 후 10 내지 11일째에 제거한다. 무해 기계 감도(non-noxious mechanical sensitivity)에 대한 기준선, 손상 후 및 치료 후 값들을 업-다운 방법(the up-down method)(Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM and Yaksh TL(1994) 래트 발에서 촉각(tactile) 이질통(allodynia)의 정량적인 평가. *J Neurosci Methods* 53:55-63)에 따라 다양한 강도(0.4, 0.7, 1.2, 2.0, 3.6, 5.5, 8.5 및 15 g)로 8 개의 쉘스 웨인스테인(Semmes-Weinstein) 필라멘트(Stoelting, Wood Dale, IL, USA)를 사용하여 평가한다. 동물들을 천공된 금속 플랫폼상에 놓고 검사 전 최소 30 분간 환경을 익히게 한다. 평균 및 평균의 표준 오차(SEM)를 각 처리 그룹에서 각 동물에 대해 측정한다. 상기 자극은 통상적으로 아픈 것으로 인식되지 않기 때문에, 상기 검사의 반응에서 현저한 손상 유발된 증가를 기계적 이질통의 척도로서 해석한다. 손상된 발의 기계적 과민성을 비히클 그룹 내에서 같은 쪽 발에 대한 반대쪽 발의 값을 비교함으로써 측정한다. 데이터를 만 휘트니 시험(Mann-Whitney test)을 사용하여 분석한다. 시간에 따른 비히클 그룹 손상된 발 값의 안정성을, 변화에 대한 프리드만(Friedman) 양방향(two-way) 분석을

사용하여 순위를 매겨 검사한다. 약물 효과를, 변화에 대한 크루스칼 왈리스(Kruskal-Wallis) 일방(one-way) 분석을 사용하여 순위를 매겨 수행한 다음 Dunn의 포스트 호크(Dunn's *post hoc*) 검사 또는 만 휘트니 부호 순위 검정(signed rank test)에 의해 매 시점에서 분석한다.

경우에 따라, 화학식 I 및 Ia의 화합물을 또한 D-세린 또는 그의 동족체, 예를 들어 D-세린의 염, D-세린의 에스테르, 알킬화된 D-세린 또는 D-세린의 전구체의 투여를 수반하는 요법과 함께 사용할 수 있다. 상기 화합물을 또한 정신병 치료제(정신분열증 및 다른 정신 이상 치료용), 정신자극제(주의력 결핍 장애, 우울증 또는 학습 장애 치료용), 우울증 치료제, 뇌 기능 개선제(예를 들어 피라세탐, 옥시라세탐 또는 아니라세탐), 아세틸콜린에스테라제 억제제(예를 들어 피소스티그민 관련 화합물, 타크린 또는 도네페질) 및/또는 알츠하이머병 치료제(알츠하이머병 치료용)의 투여를 수반하는 요법과 함께 사용할 수 있다. 상기와 같은 연합 요법의 방법들은 본 발명 내에 포함된다.

본 발명에 사용된 "치료학적 유효량"이란 용어는, 임의의 의학적 치료에 적용 가능한 합당한 이점/위험 비율에서, 동물 중의 하나 이상의 하위 세포 집단에서 DAAO의 억제, 및 그에 따라 상기 처리된 세포에서 그러한 경로의 생물학적 결과를 차단함으로써 일부 목적하는 치료 효과를 생성시키는데 유효한 본 발명의 화합물을 포함하는 화합물, 물질 또는 조성물의 양을 의미한다.

"약학적으로 허용 가능한 염"이란 용어는 무기 염기 및 유기 염기를 포함하여 약학적으로 허용 가능한 무독성 염기로부터 제조된 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물에 적합한 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염으로는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속 염, 또는 리신, N,N'-디벤질에틸렌 디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민)프로카인 및 트로메타민으로부터 제조된 유기 염이 있다.

일반적으로, 본 발명의 화합물을 상업적으로 입수하거나 당해 분야의 숙련가에게 널리 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 또한 쉽게 입수할 수 있는 출발 물질, 시약 및 통상적인 합성 과정을 사용하여 하기 개시되는 방법 또는 그의 변형을 적용해도 된다. 이러한 반응들에서, 그 자체가 공지되었지만 여기에서는 언급되지 않은 변형물들도 또한 사용할 수 있다.

본 발명과 관련하여, 알킬은 저급 알킬 및 고급 알킬을 포함하여, 선형, 분지 또는 환상 탄화수소 구조 및 이들의 조합을 포함함을 의미한다. 바람직한 알킬 그룹은 C_{20} 이하의 것들이다. 저급 알킬은 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹을 지칭하며, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필 및 *n*-, *s*- 및 *t*-부틸을 포함한다. 고급 알킬은 7 개 이상의 탄소 원자, 바람직하게는 7 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 알킬 그룹을 지칭하며, *n*-, *s*- 및 *t*-헵틸, 옥틸 및 도데실을 포함한다. 사이클로알킬은 알킬의 부분집합이며 탄소수 3 내지 8의 환상 탄화수소를 포함한다. 사이클로알킬 그룹의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 노르보닐이 있다.

아릴 및 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리; 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 비사이클릭 9- 또는 10-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리; 또는 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 트리사이클릭 13- 또는 14-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 의미한다. 상기 방향족 6- 내지 14-원 카보사이클릭 고리는, 예를 들어 벤젠, 나프탈렌, 인단, 테트라린 및 플루오렌이 있으며; 상기 5- 내지 10-원 방향족 헤테로사이클릭 고리의 예로는 이미다졸, 피리딘, 인돌, 티오펜, 벤조피라진, 티아졸, 푸란, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴놀살린, 피리미딘, 피라진, 테트라졸 및 피라졸이 있다.

아릴알킬은 아릴 고리에 결합된 알킬 잔기를 의미한다. 예로는 벤질 및 펜에틸이 있다. 헤테로아릴알킬은 헤테로아릴 고리에 결합된 알킬 잔기를 의미한다. 예로는 피리디닐메틸 및 피리미디닐에틸이 있다. 아릴알킬은 하나 이상의 알킬 그룹이 결합된 아릴 잔기를 의미한다. 예로서 톨릴 및 메시틸이 있다.

알콕시 또는 알콕실은 산소를 통해 모 구조에 결합된 직쇄, 분지, 환상 형태 및 이들의 조합의 하나 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 그룹을 지칭한다. 예로서 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 사이클로프로필옥시, 및 사이클로헥실옥시가 있다. 저급 알콕시는 하나 내지 4 개의 탄소를 함유하는 그룹을 지칭한다.

아실은 카보닐 작용기를 통해 모 구조에 결합된, 직쇄, 분지, 환상 형태의 포화, 불포화 및 방향족 및 이들의 조합의 하나 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 그룹을 지칭한다. 아실 잔기 중의 하나 이상의 탄소를, 모 화합물에 대한 결합 지점이 카보닐에 남아있는 한, 질소, 산소 또는 황으로 대체(replaced)시킬 수 있다. 예로서 아세틸, 벤조일, 프로피오닐, 이소부틸릴, *t*-부톡시카보닐 및 벤질옥시카보닐이 있다. 저급 아실은 하나 내지 4 개의 탄소를 함유하는 그룹을 지칭한다.

헤테로사이클은 탄소들 중 하나 내지 2 개가 산소, 질소 또는 황과 같은 헤테로원자에 의해 대체된 사이클로알킬 또는 아릴 잔기를 의미한다. 본 발명의 범위 내에 있는 헤테로사이클의 예로는 피롤리딘, 피라졸, 피롤, 인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 테트라하이드로이소퀴놀린, 벤조푸란, 벤조디옥산, 벤조디옥솔(치환체로서 존재하는 경우 통상적으로 메틸렌디옥시페닐이라 칭한다), 테트라졸, 모르폴린, 티아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 티오펜, 푸란, 옥사졸, 옥사졸린, 이속사졸, 디옥산 및 테트라하이드로푸란이 있다.

치환된(substituted)이란 용어는 비 제한적으로 알킬, 알킬아릴, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴을 포함하는 잔기를 일컫는데, 이 때, 상기 잔기 중의 3 개 이하의 H 원자가 저급 알킬, 치환된 알킬, 치환된 알킬닐, 할로알킬, 알콕시, 카보닐, 카복시, 카복스알콕시, 카복스아미도, 아실옥시, 아미디노, 니트로, 할로젠, 하이드록시, $\text{OCH}(\text{COOH})_2$, 시아노, 1차 아미노, 2차 아미노, 아실아미노, 알킬티오, 설펜사이드, 설펜, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴옥시로 치환된 잔기를 지칭한다.

할로알킬은 하나 이상의 H 원자가 할로젠 원자에 의해 대체된 알킬 잔기를 지칭하며; 할로알킬이란 용어는 퍼할로알킬을 포함한다. 본 발명의 범위 내에 있는 할로알킬 그룹의 예로는 CH_2F , CHF_2 및 CF_3 가 있다.

본 발명과 관련하여, DAAO 억제제로서 활성을 갖는 것으로 간주되는 화합물은 약 $\leq 100 \mu\text{M}$, 바람직하게는 약 $\leq 10 \mu\text{M}$, 보다 바람직하게는 약 $\leq 1 \mu\text{M}$ 의 농도에서 DAAO의 효소 주기의 50% 억제(IC_{50})를 나타내는 화합물이다.

본 발명에 개시된 화합물들 중 다수는 하나 이상의 비대칭 중(asymmetric center)심을 함유할 수 있으며, 따라서 거울상 이성질체(enantiomer), 부분입체 이성질체(diastereomer), 및 (R)- 또는 (S)-의 절대 입체 화학의 용어로 정의될 수 있는 다른 입체 이성질체들을 제공할 수 있다. 본 발명은 모든 상기와 같은 가능한 이성질체들뿐만 아니라 그들의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태들도 포함하고자 한다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)- 이성질체를 키랄 합성단위체(synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조하거나, 또는 통상적인 기법을 사용하여 분리(resolve)시킬 수 있다. 본 발명에 개시된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 다른 기하 비대칭 중심을 함유하고, 달리 나타내지 않는 한, 상기 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체를 모두 포함하고자 한다. 마찬가지로, 모든 토오토머 형태들도 또한 포함하고자 한다.

화학식 I 및 Ia의 화합물을 원료 화합물로서 투여하는 것이 가능할 수도 있지만, 상기 화합물을 약학 조성물로서 제공하는 것이 바람직하다. 추가의 태양에 따라, 본 발명은 화학식 I 및 Ia의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 하나 이상의 약학 담체 및 임의로 하나 이상의 다른 치료 성분들과 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 상기 담체(들)는 제형의 다른 성분들과 혼화성(compatible)이고 상기 제형의 수용자에게 해롭지 않다는 의미에서, "허용 가능(acceptable)"해야 한다.

상기 제형은 경구, 비 경구(피하, 피 내, 근육 내, 정맥 내 및 관절 내 포함), 직장 및 국소(피부, 볼, 설하 및 안 내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 가장 적합한 경로는 수용자의 상태 및 장애에 따라 다를 수 있다. 상기 제형을 편의상 단위 투여형으로 제공할 수 있으며 제약 분야에 널리 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 모든 방법들은 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물("유효 성분")을 하나 이상의 보조 성분들을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 제형을 상기 유효 성분과 액체 담체 또는 미분 고체 담체 또는 이들 모두와 균일하고 긴밀하게 회합하고, 이어서 필요에 따라 생성물을 목적하는 제형으로 성형함으로써 제조한다. 경구 제형은 당해 분야의 숙련자들에게 널리 공지되어 있으며, 이의 일반적인 제조 방법은 임의의 표준 제약 학부 교과서, 예를 들어 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A.R. Gennaro, ed. (1995)](상기 문헌의 전체 내용은 본 발명에 참고로 인용된다)에서 발견된다.

경구 투여에 적합한 본 발명의 제형을 별도의 단위, 예를 들어 캡슐, 향낭(cachet) 또는 정제(각각 소정량의 유효 성분을 함유한다)로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비 수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중 유적형 액체 유화액 또는 유중 수적형 액체 유화액으로서 제공할 수 있다. 상기 유효 성분을 또한 환약(bolues), 연약 또는 페이스트로서 제공할 수도 있다.

정제를 임의로 하나 이상의 보조 성분들과 함께 압착(compression) 또는 성형(molding)에 의해 제조할 수 있다. 압착 정제는 적합한 기계에서, 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 윤활, 표면 활성 또는 분산제와 혼합된 유효 성분을, 자유 흐름 형태(free-flowing form), 예를 들어 분말 또는 과립으로 압착시켜 제조할 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 적신 분말화된 화합물의 혼합물을 성형시켜 제조할 수 있다. 상기 정제를 임의로 코팅하거나 상기 정제에 금을 새길 수 있으며, 상기 중의 유효 성분의 지속적이거나, 지연되거나 조절되는 방출을 제공하도록 제형화할 수 있

다. 경구 및 비 경구 서방성 약물 전달 시스템은 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지되어 있으며, 경구 또는 비 경구로 투여된 약물의 서방성을 성취하기 위한 일반적인 방법은 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, pages 1660-1675(1995)]에서 발견된다.

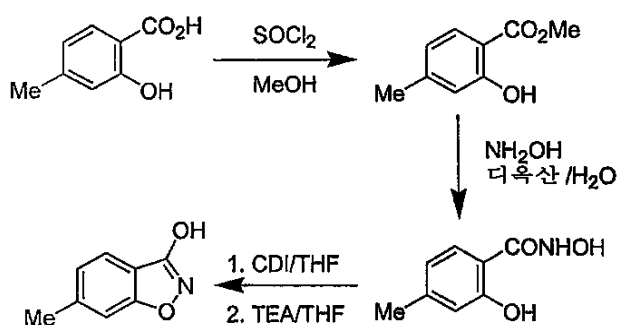
비 경구 투여용 제형은 산화방지제, 완충제, 세균 발육 저지제(bacteriostats), 및 상기 제형을 목적하는 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질(solute)을 함유할 수 있는 수성 및 비 수성 멸균 주사 용액을 포함한다. 비 경구 투여용 제형은 수성 및 비 수성 멸균 현탁액을 포함하며, 이는 또한 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있다. 상기 제형을 수회 용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플(ampoule) 및 바이알의 단위 용량으로 제공할 수 있으며, 사용 직전에, 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어 염수, 인산염 완충 염수(PBS) 등의 첨가만을 필요로 하는 냉동 건조(동결 건조) 조건에서 보관할 수 있다. 일시 주사 용액 및 현탁액을 앞서 개시한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조할 수 있다. 직장 투여용 제형을 통상적인 담체, 예를 들어 코코아 버터 또는 폴리에틸렌 글리콜과 함께 좌약으로서 제공할 수 있다. 구강, 예를 들어 볼 또는 설하 국소 투여용 제형은, 슈크로즈 및 아라비아 고무(acacia) 또는 트라가칸트와 같은 풍미 베이스 중에 유효 성분을 포함하는 로젠지, 그리고 젤라틴 및 글리세린 또는 슈크로즈 및 아라비아 고무와 같은 베이스 중에 유효 성분을 포함하는 파스틸(pastille)을 포함한다.

화학식 I 및 Ia의 화합물을 함유하는 약학 조성물을 편의상 단위 투여형으로 제공하며 제약 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다. 바람직한 단위 투여 제형은 유효 용량, 또는 그의 적합한 분획의 유효 성분, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 것이다. 예방학적 또는 치료학적 용량의 크기는 전형적으로는 치료하려는 이상의 성질 및 중증도, 및 투여 경로에 따라 변한다. 용량 및 추정 상 투여 회수도 또한 개인 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 변할 것이다. 일반적으로, 총 1일 용량 범위는 단일 또는 수회 용량으로, 하루에 약 1 mg 내지 약 7000 mg, 바람직하게는 하루에 약 1 mg 내지 약 100 mg, 보다 바람직하게는 하루에 약 25 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시태양에서, 상기 총 1일 용량 범위는 하루에 약 50 mg 내지 약 500 mg, 바람직하게는 하루에 약 100 mg 내지 약 500 mg일 수 있다. 어린이, 65 세 이상 환자, 및 신장 또는 간 기능이 손상된 환자에게는 처음에 낮은 용량을 제공하고, 상기 용량을 개인의 반응 및 혈액 수준을 기준으로 적정할 것이 추가로 권장된다. 일부의 경우, 당해 분야의 숙련가에게 자명한 바와 같이, 상기 범위 밖의 투여량을 사용하는 것이 필요할 수도 있다. 더욱이, 임상이나 치료 의사는 요법을 개별 환자의 반응과 함께, 어떻게 그리고 언제 중단, 조절 또는 종료할 것인가를 알고 있음에 주목한다.

상기 특별히 언급한 성분들 이외에, 본 발명의 제형은 문제의 제형 유형에 관해 당해 분야에 통상적인 다른 작용제들을 포함할 수 있음은 물론이다, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제형은 풍미제를 포함할 수 있다.

실시예

실시예 1: 벤조[d]이속사졸-3-올의 일반적인 제조 과정



2-하이드록시-4-메틸-벤조산 메틸 에스테르:

무수(dry) 질소 분위기 하에서 교반 봉이 구비된 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 4-메틸살리실산(1.5 g, 10.0 밀리몰, 1.0 당량)에 이어서 무수(dry) MeOH(15 ml)를 충전하였다. 반응 혼합물을 얼음 욕조 상에서 0 °C로 냉각시키고 순수한(neat) SOCl₂(1.1 ml, 15.0 밀리몰, 1.5 당량)을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 이어서 환류 하에 5 시간 동안 교반하였다. 이 시간 후에, 과잉의 MeOH를 진공 하에서 제거하고, 잔사를 EtOAc에 용해시키고 포화된 NaHCO₃로 추출하고,

유기층을 MgSO_4 로 건조시키고 여과하였다. 진공 하에서 여액으로부터 과잉의 용매를 제거하여 투명한 오일로서 표제 화합물 1.20 g(72%)을 제공하였다.

(^1H CDCl_3 , 400 MHz): δ 10.71 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

2-N-디하이드록시-4-메틸-벤즈아미드:

교반 봉이 구비된 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(3.5 g, 50.0 밀리몰, 25.0 당량)에 이어서 H_2O (35 ml) 및 NaOH 수용액(3.0 M/ H_2O , 38 ml, 114 밀리몰, 57.0 당량)을 충전하였다. 별도의 플라스크에, 조 2-하이드록시-4-메틸-벤조산 메틸 에스테르(332 mg, 2.0 밀리몰, 1.0 당량)를 디옥산에 용해시키고 상기 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하고, 빙 욕 상에서 0 °C로 냉각시키고 농 수성 HCl(10.0 M/ H_2O)로 pH=5 (pH 페이퍼 스트립)로 중화시켰다. 반응을 실온으로 가온시키고, EtOAc를 가하고, 조 생성물을 분별 깔때기(3xEtOAc)에 분배시키고, 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고 여과하였다. 진공 하에서 여액으로부터 과잉의 용매를 제거하여 미색(off-white) 고체로서 표제 화합물 331 mg(99%)을 제공하였다.

(^1H DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.29 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.648 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 2.24 (s, 3H).

6-메틸-벤조[d]이속사졸-3-올:

무수 질소 분위기 하에서 교반 봉이 구비된 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 2-N-디하이드록시-4-메틸-벤즈아미드(331 mg, 2.0 밀리몰, 1.0 당량) 및 카보닐디이미다졸(1.0 g, 6.0 밀리몰, 3.0 당량)에 이어서 무수 THF(20 ml)를 충전시켰다. 반응 혼합물을 환류 하에서 30 분 동안 교반하고 이어서 순수한 TEA(415 μl , 3.0 밀리몰, 1.5 당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 추가로 20 시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고 진공 하에서 과잉의 THF를 제거하였다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 수성 HCl(1.0 M/ H_2O)로 추출하고, 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 여액으로부터 과잉의 용매를 제거하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 0%~40% 구배의 헥산 중의 2% AcOH/EtOAc)에 의해 정제시켜 백색 고체로서 167 mg(56%)을 제공하였다.

(^1H DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.19 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.12 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 2.07 (s, 3H); (^{13}C DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 165.09, 163.59, 141.18, 124.588, 120.76, 112.08, 109.80, 21.33.

5-메틸-벤조[d]이속사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 2-N-디하이드록시-5-메틸-벤즈아미드로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(^1H DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.19 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 2.38 (s, 3H); (^{13}C DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 165.01, 161.61, 132.22, 131.92, 120.38, 114.47, 109.64, 20.45.

5-클로로-벤조[d]이속사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 2-N-디하이드록시-5-클로로-벤즈아미드로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(^1H DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.55 (s, 1H), 7.78, (s, 1H), 7.60 (m, 2H); (^{13}C DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 164.67, 161.65, 130.66, 127.17, 120.63, 115.90, 111.88.

5-메톡시-벤조[d]이속사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 2-하이드록시-5-메톡시-벤조산 메틸 에스테르로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.21 (s, 1H), 7.45 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.18 (dd, J=9.5Hz, J'=11.5Hz, 1H), 7.14 (d, J'=11.5Hz), 3.80 (d, J'=11.5Hz, 3H); (¹³C DMSO-d₆, 100 MHz) δ 165.23, 158.26, 155.44, 120.50, 114.51, 110.90, 101.60, 55.67.

5-하이드록시-벤조[d]이속사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 2,5-디하이드록시-벤조산 메틸 에스테르로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.03 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.34 (d, J=9.0Hz, 1H) 7.02 (dd, J=9.4Hz, J'=2.4Hz, 1H), 6.94 (d, J=2.4Hz, 1H); (¹³C DMSO-d₆, 100 MHz) δ 164.97, 157.41, 153.22, 120.14, 114.74, 110.52, 103.89.

6-하이드록시-벤조[d]이속사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 2,4-디하이드록시-벤조산 메틸 에스테르로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.00 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.49 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.75- 6.73 (m, 2H); (¹³C DMSO-d₆, 100 MHz) δ 165.17, 164.91, 160.57, 121.90, 113.13, 106.52, 95.10.

5-브로모-벤조[d]이속사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 5-브로모-2-하이드록시-벤조산으로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.55 (s, 1H), 7.93 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.73 (dd, J=1.8Hz, J'=8.9Hz), 7.56 (d, J'=8.8Hz); (¹³C DMSO-d₆, 100 MHz) δ 164.48, 161.98, 133.26, 123.70, 116.52, 114.76, 112.29.

7-메톡시-벤조[d]이속사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 2-하이드록시-3-메톡시-벤조산 메틸 에스테르로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.29 (s, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 3.92 (s, 3H); (¹³C DMSO-d₆, 100 MHz) δ 165.48, 153.07, 143.98, 124.17, 115.95, 112.41, 111.57, 55.97.

4-하이드록시-벤조[d]이속사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 2,6-디하이드록시-벤조산 메틸 에스테르로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.90 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.30 (t, J=8.0Hz, J'=8.2Hz, 1H), 6.85 (d, J'=8.3Hz, 1H), 6.55 (d, J=7.9Hz, 1H); (¹³C DMSO-d₆, 100 MHz) δ 165.24, 164.89, 153.41, 132.00, 107.55, 103.44, 100.24.

6-플루오로-벤조[d]이소사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 4-플루오로-2-하이드록시-벤조산 메틸 에스테르로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.47 (s, 1H), 7.77 (dd, ⁴J(H,F)=5.4Hz, J=8.7Hz, 1H), 7.53 (dd, J'=1.7Hz, ³J(H,F)=10.0Hz, 1H), 7.19 (dt J'=1.4Hz, ³J(H,F)=9.5Hz, J=9.0Hz, 1H); (¹³C DMSO-d₆, 100 MHz) δ 165.02, 163.65 (d, ³J(C,F)=14Hz), 163.33 (d, ¹J(C,F)=247Hz), 122.90 (d, ³J(C,F)=11Hz), 111.97 (d, ²J(C,F)=26Hz), 111.27, 97.70 (d, ²J(C,F)=27Hz).

4-플루오로-벤조[d]이소사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 6-플루오로-2-하이드록시-벤조산 메틸 에스테르로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.69 (s, 1H), 7.60 (dt, ⁴J(H,F)=5.4Hz, J=8.2Hz, J'=8.2Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.19 (t, ³J(H,F)=9.7Hz, J=8.1Hz, 1H); (¹³C DMSO-d₆, 100 MHz) δ 165.15, 163.45, 155.13 (d, ¹J(C,F)=254Hz), 132.50 (d, ³J(C,F)=18Hz), 108.55 (d, ²J(C,F)=18Hz), 106.74, 106.78.

6-메톡시-벤조[d]이소사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 2-하이드록시-4-메톡시-벤조산 메틸 에스테르로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.14 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.09 (d, J'=1.9Hz, 1H), 6.87 (dd, J=8.7Hz, J'=1.9Hz, 1H), 3.82 (s, 3H); (¹³C DMSO-d₆, 100 MHz) δ 165.08, 164.99, 162.23, 121.68, 113.21, 107.43, 93.34, 55.79.

4-메톡시-벤조[d]이소사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 2-하이드록시-6-메톡시-벤조산으로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(¹H CD₃OD, 400 MHz) δ 7.52 (t, J=J'=8.2Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.74 (d, J'=8.0Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); (¹³C CD₃OD, 100 MHz) δ 165.83, 165.37, 155.89, 132.83, 104.28, 103.26, 102.25, 55.12.

5-플루오로-벤조[d]이소사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 5-플루오로-2-하이드록시-벤조산 으로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆,

400 MHz) δ 12.48 (s, 1H), 7.61 (dd, ⁴J(H,F)=5.3Hz, J=9.0Hz, 1H), 7.53 (dd, J'=2.2Hz, ³J(H,F)=7.7Hz, 1H), 7.49 (dt J'=2.2Hz, ³J(H,F)=9.0Hz, J=9.0Hz, 1H); (¹³C DMSO-d₆, 100 MHz) δ 165.31, 159.62, 158.02 (d, ¹J(C,F)=238Hz), 119.00 (d, ²J(C,F)=27Hz), 111.61 (d, ³J(C,F)=9Hz), 106.47, 106.22.

6-브로모-벤조[d]이속사졸-3-올:

표제 화합물을 6-브로모-2-하이드록시-벤조산(*J. Med. Chem.* (1992), 35, 739)으로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(¹H CD₃OD, 400

MHz) δ 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.3Hz, 1H); (¹³C CD₃OD, 100 MHz) δ 166.77, 165.43, 127.79, 126.08 123.62, 115.27, 114.56.

7-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 3-플루오로-2-하이드록시-벤조산 으로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆,

400 MHz) δ 12.73 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.53 (dd, ³J(H,F)=11.3Hz, J=8.0Hz, 1H), 7.31 (dt, ⁴J(H,F)=4.0Hz, J=7.9Hz, J'=7.9Hz, 1H); (¹³C CD₃OD, 100 MHz) δ 167.05 (d, ⁴J(C,F)=3Hz), 152.49 (d, ²J(C,F)=14Hz), 147.88 (d, ¹J(C,F)=249Hz), 125.22 (d, ³J(C,F)=5Hz), 119.92 (d, ⁴J(C,F)=3Hz), 118.13 (d, ³J(C,F)=5Hz), 117.11 (d, ²J(C,F)=14Hz).

7-클로로-벤조[d]이속사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 3-클로로-2-하이드록시-벤조산으로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆,

400 MHz) δ 12.74 (s, 1H), 7.74, (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.33 (t, J=J'=7.8Hz, 1H); (¹³C CD₃OD, 100 MHz) δ 167.18, 160.58, 131.51, 125.37, 121.18, 117.87, 116.71.

7-하이드록시-벤조[d]이속사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 2,3-디하이드록시-벤조산으로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400

MHz) δ 12.17 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 7.11 (dd, J=8.0Hz, J'=1.7Hz, 1H), 7.07 (t, J=J'=7.7Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.0Hz, J'=1.7Hz, 1H); (¹³C CD₃OD, 100 MHz) δ 167.29, 154.69, 143.12, 125.26, 117.58, 116.69, 112.51.

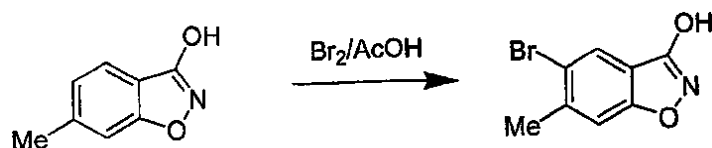
5-요오도-벤조[d]이속사졸-3-올:

표제 화합물을 상업적으로 입수할 수 있는 5-요오도-2-하이드록시-벤조산으로부터 상술한 바와 같이 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400 MHz) δ

12.48 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.7Hz, 1H); (¹³C DMSO-d₆, 100 MHz) δ 164.11, 162.43, 138.62, 129.68, 117.15, 112.49, 86.28.

실시예 2: 벤조[d]이속사졸-3-올의 일반적인 브롬화 과정



5-브로모-6-메틸-벤조[d]이속사졸-3-올:

교반 봉 및 스크류-온 테플론 캡(screw-on Teflon cap)이 구비된 25 ml 고압 튜브에 6-메틸-벤조[d]이속사졸-3-올 (745 mg, 5.0 밀리몰, 1.0 당량) 및 빙초산(5.0 ml)을 충전시켰다. 순수한 Br₂(774 μl, 15.0 밀리몰, 3.0 당량)를 적가하였다. 80 °C에서 20 시간 동안 교반한 후에, 반응물을 실온으로 서서히 냉각시켰다. 생성되는 침전물을 여과에 의해 수거하고 3x1.0 ml의 빙초산으로 신속히 세척하였다. 50 ml의 MeCN으로부터의 상기 조 생성물(624 mg)의 결정화는 567 mg의 표제 화합물(RP-HPLC 측정된 96% 순도)을 제공하였다. 70 ml의 톨루엔으로부터의 추가의 결정화는 백색 고체(HPLC에 의해 측정된 98.1% 순도)로서 519 mg(46%)을 제공하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.45 (s, 1H), 7.94 (s, 1H),

7.61 (s, 1H), 2.45 (s, 3H); (¹³C CD₃OD, 100 MHz) δ 165.96, 164.50, 142.34, 125.39, 119.73, 115.78, 112.67, 24.10.

5,6-디브로모-벤조[d]이속사졸-3-올:

표제 화합물을 상술한 바와 같이 브롬화에 의해 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.72 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H);

(¹³C CD₃OD, 100 MHz) δ 165.90, 164.04, 117.33, 116.46, 128.08, 126.48, 119.30.

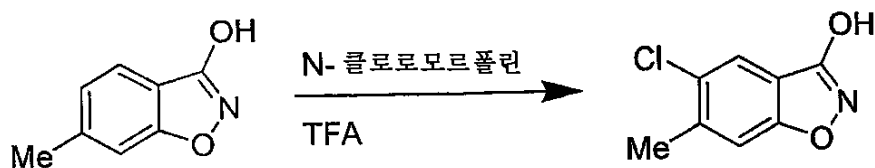
5-브로모-6-클로로-벤조[d]이속사졸-3-올:

표제 화합물을 상술한 바와 같이 브롬화에 의해 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03

(s, 1H); (¹³C CD₃OD, 100 MHz) δ 165.83, 164.03, 137.92, 126.71, 117.19, 116.71, 113.14.

실시예 3: 벤조[d]이속사졸-3-올의 일반적인 염소화 과정



5-클로로-6-메틸-벤조[d]이속사졸-3-올:

교반 봉이 구비된 25 ml 둥근 바닥 플라스크에 6-메틸-벤조[d]이소자졸-3-올(298 mg, 2.0 밀리몰, 1.0 당량) 및 TFA (2.0 ml)를 충전시키고 빙 욕에서 0 °C로 냉각시켰다. 순수한 N-클로로모르폴린(242 μ l, 2.0 밀리몰, 1.0 당량, *Organic Syntheses*, CV 8, 167)을 적가하고 반응 혼합물을 30 분의 기간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. EtOAc를 가하고 조 생성물을 분별 깔때기(EtOAc/1.0 M 수성 HCl)에 분배시키고, 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 진공 하에서 과잉의 용매를 여액으로부터 제거하였다. 톨루엔 20 ml 및 EtOAc 6 ml의 혼합물로부터 조 생성물(383 mg)을 결정화시켜 백색 고체로서 206 mg(HPLC에 의해 측정된 94% 순도)을 제공하였다.

(¹H DMSO-d₆,

400 MHz) δ 12.41 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 2.43 (s, 3H); (¹³C DMSO-d₆, 100 MHz) δ 164.46, 161.87, 138.53, 128.08, 120.59, 113.78, 111.83, 20.49.

5,6-디클로로-벤조[d]이소자졸-3-올:

표제 화합물을 상술한 바와 같이 염소화(chlorination)에 의해 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (s, 1H);

(¹³C DMSO-d₆, 100 MHz) δ 164.46, 161.39, 133.60, 125.82, 122.27, 114.85, 112.40.

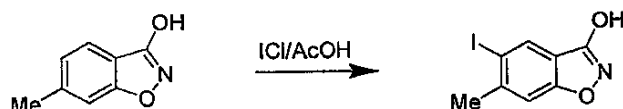
5-클로로-6-브로모-벤조[d]이소자졸-3-올:

표제 화합물을 상술한 바와 같이 염소화에 의해 제조하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99

(s, 1H); (¹³C CD₃OD 100 MHz) δ 166.11, 163.47, 130.04, 126.00, 122.95, 116.87, 116.53.

실시예 4: 벤조[d]이소자졸-3-올의 일반적인 요오드화 과정



5-요오도-6-메틸-벤조[d]이소자졸-3-올:

교반 봉 및 스크류-온 테플론 캡이 구비된 25 ml 고압 튜브에 고체 ICl(648 mg, 4.0 밀리몰, 2.0 당량) 및 AcOH(6.0 ml)를 충전시켰다. 고체 6-메틸-벤조[d]이소자졸-3-올(298 mg, 2.0 밀리몰, 1.0 당량)을 한 번에 가한 다음 물(15 ml)을 가하였다. 불균일한(heterogeneous) 반응 혼합물을 80 °C에서 64 시간 동안 교반하였다. 고체 침전물을 여과에 의해 제거하고, EtOAc를 상기 여액에 가하고, 조 생성물을 분별 깔때기(EtOAc/1.0 M 수성 HCl)에 분배시키고, 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 진공 하에서 과잉의 용매를 여액으로부터 제거하였다. 합한 침전물, 및 수성 후처리 후 조 생성물(471 mg)을 각각 톨루엔 15 ml 및 10 ml로부터 이중 재결정화시켜 백색 고체로서 106 mg(19%)(HPLC에 의해 측정된 92% 순도)을 제공하였다.

(¹H DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.35

(s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 2.48 (s, overlapping with DMSO-d₆); (¹³C DMSO-d₆, 100 MHz) δ 163.76, 163.37, 142.88, 130.47, 114.87, 110.72, 93.42, 28.204.

실시예 4: DAAO 활성의 생체 외 측정:

50 mM D-세린의 완충 혼합물에 첨가된 정제된 돼지 DAAO는 산화된 각각의 D-세린 분자에 대해 화학량론적 양의 H_2O_2 를 생산한다. H_2O_2 생산을 상업적으로 입수할 수 있는 염료 암플렉스 레드(Amplex Red)(H_2O_2 의 존재 하에서 형광 생성물인 레소루핀으로 전환된다)로 모니터할 수 있다. 각각의 개시된 억제제에 대해서, DAAO의 부재 하에 상기 염료 전환의 인위적인 억제를 조절하고 생산되는 H_2O_2 의 양을 정량화하기 위해서, 80 μ M H_2O_2 의 첨가 중에 형광을 또한 측정하였다. DAAO 활성의 또 다른 분석에서, 정제된 돼지 DAAO를 화합물의 존재 하에서 1 mM 페닐글리신의 완충 혼합물에 가한다. DAAO의 활성을 252 nm에서 광 흡수를 갖는 페닐글리신의 벤조일포름산으로의 효소적 전환에 의해 분광광도측정으로 모니터한다.

DAAO의 효소 주기의 억제제를 연속적으로 희석하여 억제 수준을 감소시켰다. 비선형 식의 매개변수들을 생성되는 일련의 억제 수준에 맞도록 조절하여 50% 억제가 성취되는 화합물의 농도(IC_{50})를 외삽법에 의해 추정(extrapolate)하였다. 이러한 수치들을 상기 억제의 독립적인 측정(별도의 날들에) 회수(n)에 대해 평균한다.

[표 1]

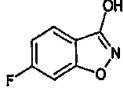
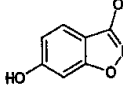
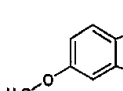
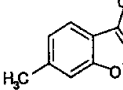
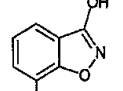
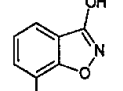
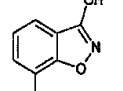
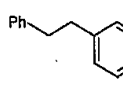
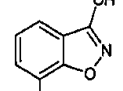
표 1			
화합물	DAAO의 억제 IC ₅₀	화합물	DAAO의 억제 IC ₅₀
	<10 μ M		<1 μ M
	>100 μ M		<10 μ M
	<100 μ M		<10 μ M
	<100nM		<1 μ M
	<100nM		>100 μ M
	<100nM		<100 μ M
	<100nM		<100 μ M
	<100nM		<100 μ M
	<100nM		<100 μ M

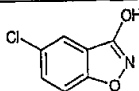
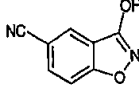
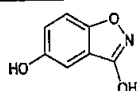
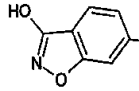
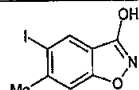
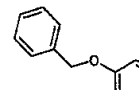
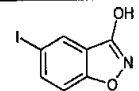
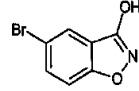
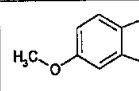
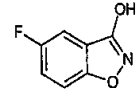
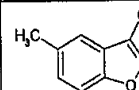
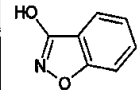
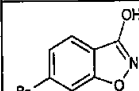
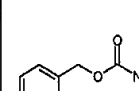
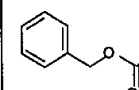
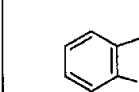
표 1			
화합물	DAAO의 억제 IC ₅₀	화합물	DAAO의 억제 IC ₅₀
	<1μM		<100μM
	>100μM		<100nM
	<100nM		<10μM
	<10μM		<1μM
	<10μM		<1μM
	<10μM		<1μM
	<1μM		>100μM
피롤-2-카복실산	<10μM		>100μM
인돌-2-카복실산	<10μM		> 100 μM

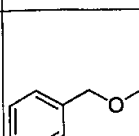
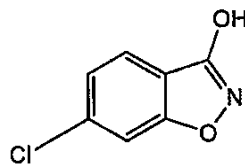
표 1			
화합물	DAAO의 억제 IC ₅₀	화합물	DAAO의 억제 IC ₅₀
			> 100 μM

표 1로부터 앞서 보고된 DAAO 억제제들의 IC₅₀ 값들이 DAAO 활성의 50% 억제보다 큰 경우 모두 화합물 1 μM 보다 더 큰 값을 알 수 있다. 본 발명의 벤즈이속사졸 유도체는 적어도 이렇게 큰 억제 활성을 나타내며, 몇가지 개별적인 예들은 5 배 이상 더 활성이고, 이는 DAAO 활성의 50%를 억제하기 위해서 200 nM 미만의 화합물을 필요로 한다.

실시예 5: NMDA 수용체 친화성의 측정

NMDA 수용체(또한 "글리신 부위" 또는 "스트리크닌-불감성 글리신 부위"로서도 알려짐) 상의 D-세린의 결합 부위에 대한 본 발명에 보고된 화합물의 친화성을 측정하기 위해서, 래트 대뇌 피질로부터 준비한 막을 사용하여 방사성 리간드 결합 분석을 수행하였다. 상기 방사성 리간드는 $[3H]$ MDL105,519이었다. 상기 화합물에 의해 나타난 방사능의 양을 섬광 계측(scintillation counting)에 의해 평가하였다. 비 특이적 결합은 1 mM 글리신의 존재에 기인한다. 친화성을 상기 시험 화합물들에 의한 특이적 $[3H]$ MDL105,519 결합의 억제% 값으로부터 계산한다.

인돌-2-카복실산은, 100 μ M에서 시험 시 방사성 표지된 화합물의 특이적인 결합을 77% 억제하는 반면, 하기의 화합물(예를 들어 치환된 벤조[d]이소자졸-3-올)은 NMDA 수용체의 D-세린 결합 부위에 대해 친화성을 나타내지 않는다(100 μ M에서 시험 시 $[3H]$ MDL-509,519 특이적 결합의 10% 미만의 억제).



실시예 6: 래트 뇌 흡수의 측정

시험 화합물의 래트 뇌 침투를 평가하는 실험은 좌측 경동맥에 캐놀러를 꽂고 가지 동맥은 혈행을 묶는 관류 시스템(perfusion system)을 사용한다. 상기 시험 화합물 + 내부 대조군을, 인산염 완충 염수(pH 7.4) 중의 좌뇌 반구에 30 초간 관류시킨다. 상기 내부 대조군은 아테놀올(낮은 뇌 흡수를 가짐) 및 안티피린(높은 뇌 흡수를 가짐)이다. 관류액(perfusate)에 의한 30 초 세척 후에 뇌를 수술에 의해 제거한다. 상기 좌뇌 반구는 균질하며; 시험 화합물(+ 내부 대조군)을 뇌 균질물로부터 추출하고, 뇌 중의 시험 화합물과 내부 대조군의 농도를 측정하기 위해 LC/MS/MS를 사용하여 분석한다. 선택된 화합물에 대한을 4마리 래트의 N에 대한 pmol/g 뇌/초 $\pm$ SD로 표시하여 표 2에 나타낸다.

[표 2]

표 2	
화합물	래트 뇌 흡수율 pmol/g brain/sec
	199
	162

실시예 7: 뇌 D-세린 수준의 측정

포유동물의 뇌에서 d-세린의 측정은 내생적인 생산 수준이 d-세린의 분해에 의해 균형을 이룸을 가리킨다. D-세린은 세린 라세마제의 작용에 의해 1-세린으로부터 생산되는 반면, d-세린은 DAAO의 작용에 의해 대사된다. 외부적으로 투여된 d-세린은 DAAO의 작용으로 인해 짧게 지속되는 뇌 d-세린의 증가를 발생시킨다. 마찬가지로, DAAO의 억제제는 본 발명에서 d-세린의 뇌 수준을 수배 증가시키는 것으로 나타났다. 외부적으로 투여된 d-세린의 임상적 유용성은 정신분열증

에서 입증되었다(Coyle, Joseph J., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1003:318-327(2003) 및 미국 특허 제 6,227,875; 6,420,351; 및 6,667,297 호를 참조하십시오. 따라서, 래트에서 뇌 d-세린 수준의 측정은, 정신분열증 치료를 위한 d-세린 증가에 대한 DAAO 억제제의 잠재적인 치료 작용을 평가하는데 유용하다.

뇌 D-세린의 생체 내 증가

화합물을 인산염 완충 염수(2% 트윈80에 의해 pH 7.4)에 현탁하고 실험 시에 중량이 185 내지 225 g인 다 자란 수컷 스프래그 달리 래트(40 내지 60일 된 것, Charles River Laboratories, Inc.)에 복강 내 투여하였다. 수 시간 후에, 상기 래트를 참수(decapitation)시키고 소뇌를 신속하게 제거하고 추가의 분석을 위해 -80 °C에서 동결시켰다. 상기 뇌의 나머지를 마찬가지로 제거하여 동결시켰다. 분석일에, 상기 뇌 조직을 상기 조직 부피의 5 배의 빙냉 5% 트리클로로아세트산 중 균질화시켰다. 균질물을 30 분 동안 18,000 배 중력으로 원심분리시켰다. 펠렛은 버렸다. 상등액을 수-포화된(water-saturated) 디에틸 에테르로 3 회 세척하고, 유기층은 버렸다. 수성 층을 0.45 μ m 기공 크기 필터 멤브레인을 통해 여과한 후에, 샘플은 하시모토와 동료들의 방법(Hashimoto A, et al., *J Chromatogr.*, 582(1-2):41-8(1992))에 따라 o-프탈디알데히드(OPA) 및 BOC L-Cys-OH에 의해 유도체화 될 준비가 되어 있었다. 간단히, 50 mg의 각 유도체화 시약을 메탄올 5 ml에 용해시켰다. 상기의 200 μ l 분액을 보레이트 완충액(수산화 나트륨에 의해 9.0으로 조절된 0.4 M pH) 700 μ l에 용해된 샘플 100 μ l에 가하였다. 이어서 D-세린 수준을, 10 μ l 분액을 고성능 액체 크로마토그래피 시스템에 주입함으로써 형광측정에 의해 검출하였다(344 nm 여기 파장, 443 nm 방출 파장).

본 특허의 예시적인 화합물들은 래트 뇌에서 D-세린 수준을 확고하고 현저하게 증가시켰다. 특히, 2 개의 별도의 용량(125 mg/kg에 이어서 3 시간 후에 75 mg/kg)으로 투여된 벤조[d]이속사졸-3-올 유도체는 첫 번째 복용 후 6 시간째에 소뇌 D-세린 수준을 2 배 증가시켰다.

실시예 8: 투여형

락토오즈-비 함유 정제 투여형

표 3은 화학식 I 및 Ia의 화합물의 락토오즈 비 함유 정제 투여형에 대한 성분들을 제공한다.

[표 3]

성분	정제 당 양(mg)
5-클로로-벤조[d]이속사졸-3-올	75
미정질 셀룰로즈	125
활석	5.0
물(정제 1000 개 당)	30.0 ml*
마그네슘 스테아레이트	0.5

* 물은 제조 도중 증발한다.

유효 성분을 균일한 블렌드가 형성될 때까지 셀룰로즈와 블렌딩한다. 보다 적은양의 옥수수전분을 적합한 양의 물과 블렌딩하여 옥수수 전분 페이스트를 제조한다. 이어서 상기를 균일한 습성 덩어리(wet mass)가 형성될 때까지 균일한 블렌드와 혼합한다. 나머지 옥수수 전분을 상기 생성되는 습성 덩어리에 가하고 균일한 과립이 수득될 때까지 혼합한다. 이어서 상기 과립을 1/4 인치 스테인레스 스틸 스크린을 사용하여 적합한 분쇄기를 통해 선별한다. 이어서 분쇄된 과립을 목적하는 수분 함량이 얻어질 때까지 적합한 건조 오븐에서 건조시킨다. 이어서 상기 건조된 과립을 1/4 메쉬 스테인레스 스틸 스크린을 사용하여 적합한 분쇄기를 통해 분쇄시킨다. 이어서 마그네슘 스테아레이트를 블렌딩하고 생성 혼합물을 목적하는 형상, 두께, 경도 및 분해의 정제로 압착시킨다. 상기 정제를 표준 수성 또는 비 수성 기법에 의해 코팅시킨다.

정제 투여형

본 발명의 유효 성분과 함께 사용하기에 적합한 또 다른 정제 투여 제형을 표 4에 나타낸다.

[표 4]

성분	정제 당 양(mg)		
	제형 A	제형 B	제형 C
5-클로로-벤조[d]이속사졸-3-올	20	40	100
미정질 셀룰로즈	134.5	114.5	309.0
전분 BP	30	30	60
예비젤라틴화된 옥수수 전분 BP	15	15	30
마그네슘 스테아레이트	0.5	0.5	1.0
압착 중량	200	200	500

유효 성분을 체질(sieve)하고 셀룰로즈, 전분 및 예비젤라틴화된 옥수수 전분과 블렌딩한다. 적합한 부피의 정제된 물을 가하고 분말을 과립화한다. 건조 후, 상기 과립을 선별하고 마그네슘 스테아레이트와 블렌딩한다. 이어서 상기 과립을 펀치를 사용하여 정제로 압착시킨다.

다른 강도의 정제를 유효 성분 대 약학적으로 허용 가능한 담체의 비율, 압착 중량을 변경시키거나, 또는 다른 펀치를 사용하여 제조할 수 있다.