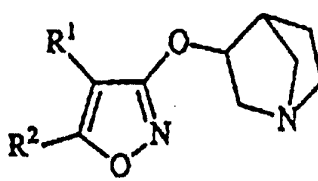




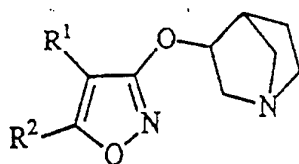
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 487/08, A61K 31/42, 31/44	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/18201 (43) 国際公開日 1994年8月18日(18.08.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00201 (22) 国際出願日 1994年2月10日(10. 02. 94) (30) 優先権データ 特願平5/24028 1993年2月12日(12. 02. 93) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 三共株式会社(SANKYO COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 佐藤 進(SATO, Susumu)[JP/JP] 酒井純一(SAKAI, Junichi)[JP/JP] 大川信幸(OHKAWA, Nobuyuki)[JP/JP] 狐塚政雄(KOZUKA, Masao)[JP/JP] 岩田宜芳(IWATA, Nobuyoshi)[JP/JP] 長野光男(NAGANO, Mitsuo)[JP/JP] 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, CA, CN, CZ, FI, HU, KR, NO, NZ, RU, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: ISOXAZOLEOXY DERIVATIVE (54) 発明の名称 イソオキサゾールオキシ誘導体  (I) (57) Abstract An isoxazole compound represented by general formula (I) or an acid-addition salt thereof, wherein R ¹ represents hydrogen, halogen, lower alkyl or cycloalkyl; R ² represents hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl, a phenyl group which may have substituent(s) selected from the following substituent group A, or an aromatic heterocyclic group which may have substituent(s) selected from the following substituent group A; or alternatively R ¹ and R ² may be combined together to represent -CR ⁴ =CR ⁵ -CR ⁶ =CR ⁷ -, wherein R ⁴ through R ⁷ may be the same or different from one another and each represents hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, halomethyl, lower alkylamino, lower alkanoylamino, hydroxy, nitro or amino. [Substituent group A] lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, halogen, nitro, amino, and lower alkylamino. The above compound has the effects of treating dementia, ameliorating the cerebral functions, and so forth.		

(57) 要約

式



(I)

を有するイソオキサゾールまたはその酸付加塩。

式中R¹ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基またはシクロアルキル基を示し、R² は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、下記置換基群Aより選択された置換基を有するか有しないフェニル基、下記置換基群Aより選択された置換基を有するか有しない芳香族複素環基、またはR¹ とR² が一緒になって-CR⁴=CR⁵-CR⁶=CR⁷- 基(式中、R⁴ ~R⁷ は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロメチル基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、水酸基、ニトロ基またはアミノ基を示す)を示す。

[置換基群A]

低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；ハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基。

上記イソオキサゾールオキシ誘導体は、抗痴呆、脳機能改善作用などを有する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM アルメニア	CZ チェッコ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	NZ ニュー・ジージーランド
AT オーストリア	DE ドイツ	KR 大韓民国	PL ポーランド
AU オーストラリア	DK デンマーク	KZ カザフスタン	PT ポルトガル
BB バルバドス	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	RO ルーマニア
BE ベルギー	ES スペイン	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BF ブルキナ・ファソ	FI フィンランド	LT リトアニア	SD スーダン
BG ブルガリア	FR フランス	LU ルクセンブルグ	SE スウェーデン
BJ ベナン	GA ガボン	LV ラトヴィア	SI スロヴェニア
BR ブラジル	GB イギリス	MC モナコ	SK スロヴァキア共和国
BY ベラルーシ	GE ゲルジア	MD モルドバ	SN セネガル
CA カナダ	GN ギニア	MG マダガスカル	TD チャード
CF 中央アフリカ共和国	GR ギリシャ	ML マリ	TG トーゴ
CG コンゴ	HU ハンガリー	MN モンゴル	TJ タジキスタン
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	TT トリニダード・トバゴ
CI コート・ジボアール	IT イタリア	MW マラウイ	UA ウクライナ
CM カメルーン	JP 日本	NE ニジェール	US 米国
CN 中国	KE ケニア	NL オランダ	UZ ウズベキスタン共和国
CS チェッコスロヴァキア	KG キルギスタン	NO ノルウェー	VN ヴィエトナム

明細書

イソオキサゾールオキシ誘導体

技術分野

本発明は抗痴呆、脳機能改善作用などを有するイソオキサゾールオキシ誘導体(1)に関する。

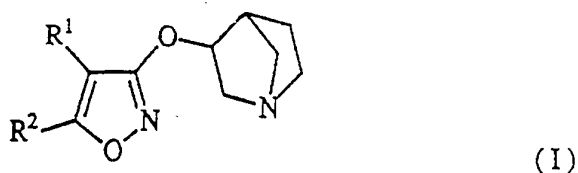
背景技術

アルツハイマー病を含めた老人性痴呆症患者では脳内アセチルコリンの合成系に損傷があるものの、レセプターには比較的損傷が少ないことが明らかにされている。一般に神経伝達物質の合成系に損傷が生ずるとレセプターの感受性が増大する。また、脳内のアセチルコリン系を賦活する薬剤を開発する場合には、副作用から主作用を如何に分離することが出来るかと言うことが最も重要な課題である。

発明の開示

心臓並びに腸管等にはM2レセプターが多く、他方、記憶・認知機能を司っている大脳皮質並びに海馬にはM1レセプターが多いので、出来るだけM2と分離されたM1アゴニストを見出す事が出来れば、より副作用の少ない抗痴呆剤を開発することが出来る。更に、M1レセプターはシナプス後膜にあって神経細胞を興奮させるが、M2レセプターはシナプス前終末部にあってアセチルコリンの遊離を抑制している。従ってM1に対する選択性が高い化合物であればよりシナプス後膜を興奮させることが出来るので、薬効がより強くなると予想される。本発明はこの様な目的で鋭意探索を行なった結果、今迄に判明しているどの化合物よりも選択的にM1レセプターに結合する化合物を見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は式



を有するイソオキサゾールまたはその酸付加塩に関する。

式中 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基またはシクロアルキル基を示し、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、下記置換基群Aより選択された置換基を有するか有しないフェニル基、下記置換基群Aより選択された置換基を有するか有しない芳香族複素環基または R^1 と R^2 が一緒になって $-CR^4=CR^5-CR^6=CR^7-$ 基（式中、 $R^4 \sim R^7$ は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロメチル基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、水酸基、ニトロ基またはアミノ基を示す）を示す。

[置換基群A]

低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；ハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基。

好ましい実施態様の説明

上記において R^1 、 $R^4 \sim R^7$ 及び置換基群Aの定義における「ハロゲン原子」とは、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子を示し、好適には弗素原子、塩素原子、臭素原子であり、更に好適には塩素原子である。

上記において R^1 、 R^2 、 $R^4 \sim R^7$ 及び置換基群Aの定義における「低級アルキル基」とは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル及び2-エチルブチルのような $C_1 - C_6$ 直鎖又は分枝鎖アル

キル基を示し、好適にはC₁ - C₄直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、更に好適にはメチル又はエチルである。

上記においてR¹ 及びR² の定義における「シクロアルキル基」とは、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、アダマンチルのような縮環していてもよいC₃ - C₁₀飽和環状炭化水素基を示し、好適にはC₃ - C₆飽和環状炭化水素基を示し、更に好適にはシクロプロピルである。

上記においてR² の定義における「下記置換基群Aより選択された置換基を有するか有しない芳香族複素環基」の「芳香族複素環基」とは、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員複素環基を示し、例えばフリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができ、好適には、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子を1個含む5乃至6員複素環基を示し、例えばチエニル、フリル、ピラニル、ピロリル、ピリジルのような芳香族複素環基及びピロリジニル、ピロリニル、ピペリジルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができ、さらに好適には、チエニル、ピリジル、フリルである。

上記においてR⁴ ~ R⁷ 及び置換基群Aの定義における「低級アルコキシ基」とは、前記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブト

キシのような C_1-C_4 直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を示し、好適には C_1-C_4 直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、更に好適にはメトキシ、エトキシである。

上記において $R^4 \sim R^7$ の定義における「ハロメチル基」とは、前記「ハロゲン原子」より選択された基が1乃至3個メチル基に結合した基を示し、例えばフルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、ジヨードメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリヨードメチル基を示し、好適には1乃至3個の弗素原子又は塩素原子で置換されたメチル基であり、更に好適にはトリフルオロメチル、トリクロロメチルである。

上記において $R^4 \sim R^7$ 及び置換基群Aの定義における「低級アルキルアミノ基」とは、前記「低級アルキル基」が1乃至2個アミノ基に結合した基であり、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、n-ヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 1-ジメチルブチルアミノ、1, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 3-ジメチルブチルアミノ、2-エチルブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジs-ブチルアミノ、ジt-ブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジ2-メチルブチルアミノ、ジネオペンチルアミノ、ジ1-エチルプロピルアミノ、ジヘキシルアミノ、ジ4-メチルペンチルアミノ、ジ3-メチルペンチルアミノ、ジ2-メチルペンチルアミノ、ジ1-メチルペンチルアミノ、ジ3, 3-ジメチルブチルアミノ、ジ2, 2-ジメチルブチルアミノ、ジ1, 1-ジメチルブチルアミノ、ジ1, 2-ジメチルブチルアミノ、ジ1, 3-ジメチルブチルアミノ、ジ2, 3-ジメチルブチルアミノ、ジ2-エチルブチルアミノのような、 C_1-C_4 直鎖又は分枝鎖アルキル基が1乃至2個アミノ基と結合した基であり、好適には、ジ C_1-C_4 直鎖

又は分枝鎖アルキルアミノ基であり、更に好適には、ジエチルアミノ又はジメチルアミノである。

上記において $R^4 \sim R^7$ の定義における「低級アルカノイルアミノ基」とは、例えばホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ、ピバロイルアミノ、ヘキサノイルアミノのような $C_1 - C_6$ 直鎖又は分枝鎖アルカノイル基がアミノ基に結合した基であり、好適には $C_1 - C_4$ 直鎖又は分枝鎖アルカノイルアミノ基であり、更に好適には、ホルミルアミノ、アセチルアミノ又はプロピオニルアミノである。

本発明の化合物(I)において、好適な化合物としては、

R^1 が水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_1 - C_4$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル基又は $C_3 - C_6$ 飽和環状炭化水素基であり、

R^2 が水素原子、 $C_1 - C_4$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル基、 $C_3 - C_6$ 飽和環状炭化水素基或はメチル、エチル、水酸基、メトキシ、エトキシ、弗素原子、塩素原子、ニトロ基又はアミノ基を同一若しくは異なって置換基として有してもよいフェニル基であるか、

或は R^1 と R^2 が一緒になって示す基が、一般式 $-CR^4=CR^5-CR^6=CR^7-$ を有する基(式中 $R^4 \sim R^7$ は同一又は異なって、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル又はニトロ基である。)である化合物を挙げることができる。

更に好適には、

R^1 が水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル又はシクロヘキシルであり、

R^2 が水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル或はメチル、エチル、メトキシ、弗素原子又は塩素原子を同一若しくは異なって置換基として有してもよいフェニル基である化合物を挙げることができる。

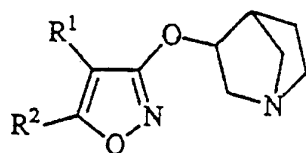
特に好適には、

R^1 が水素原子、塩素原子、メチル又はエチルであり、

R^2 が水素原子、メチル、エチル、シクロプロピル又はフェニル基である化合物を挙げることができる。

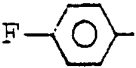
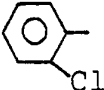
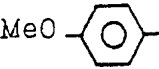
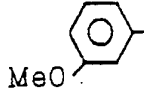
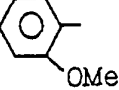
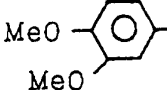
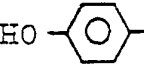
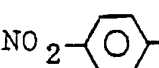
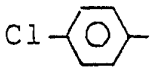
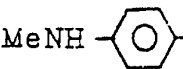
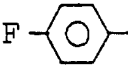
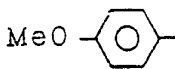
本発明によって得られる前記一般式(I) で表わされる好適な化合物としては、例えば、以下に記載する化合物をあげることができる。

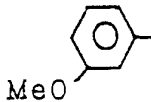
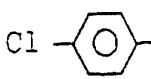
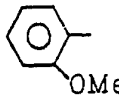
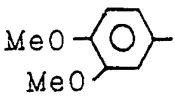
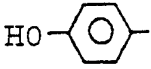
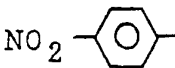
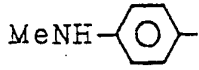
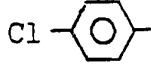
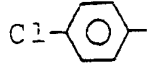
第 1 表

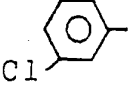
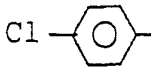
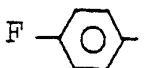
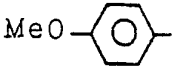
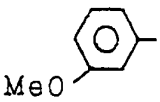
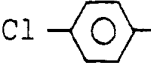
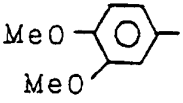
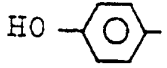
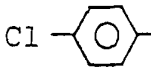
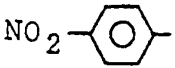
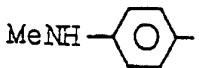
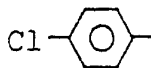


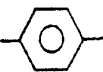
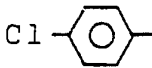
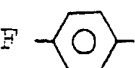
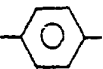
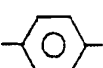
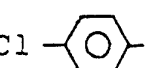
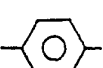
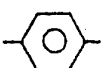
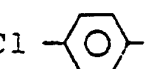
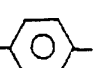
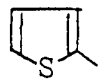
(I)

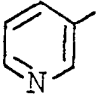
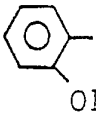
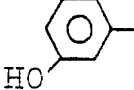
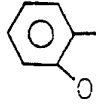
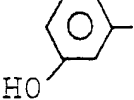
No.	R^1	R^2	No.	R^1	R^2
1	H	H	6	H	n-Bu
2	"	Me	7	"	i-Bu
3	"	Et	8	"	s-Bu
4	"	n-Pr	9	"	t-Bu
5	"	i-Pr	10	"	Cl- 

No	R ¹	R ²	No	R ¹	R ²
11	H		22	Cl	Et
12	//		23	//	n-Pr
13	//		24	//	i-Pr
14	//		25	//	n-Bu
15	//		26	//	i-Bu
16	//		27	//	s-Bu
17	//		28	//	t-Bu
18	//		29	//	
19	//		30	//	
20	Cl	H	31	//	
21	//	Me	32	//	

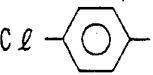
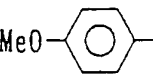
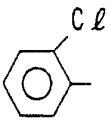
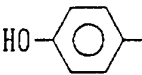
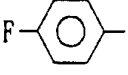
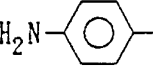
No	R ¹	R ²	No	R ¹	R ²
33	Cl		44	F	
34	"		45	Me	H
35	"		46	"	Me
36	"		47	"	Et
37	"		48	"	n-Pr
38	"		49	"	i-Pr
39	Br	H	50	"	n-Bu
40	"	Me	51	"	i-Bu
41	"		52	"	s-Bu
42	F	H	53	"	t-Bu
43	"	Me	54	"	

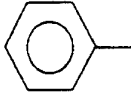
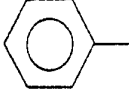
No	R ¹	R ²	No	R ¹	R ²
55	Me		66	Et	
56	"		67	n-Pr	H
57	"		68	"	Me
58	"		69	"	
59	"		70	i-Pr	H
60	"		71	"	Me
61	"		72	"	
62	"		73	n-Bu	H
63	"		74	"	Me
64	Et	H	75	"	
65	"	Me	76	i-Bu	H

No	R ¹	R ²	No	R ¹	R ²
77	i-Bu	Me	88	n-Pent	Cl- 
78	"	Cl- 	89	"	F- 
79	s-Bu	H	90	"	MeO- 
80	"	Me	91	"	HO- 
81	"	Cl- 	92	"	NO ₂ - 
82	t-Bu	H	93	"	Me ₂ N- 
83	"	Me	94	n-Hex	H
84	"	Cl- 	95	"	Me
85	n-Pent	H	96	"	Cl- 
86	"	Me	97	H	
87	"	n-Pr	98	Cl	"

No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
99	H		103	Cl	
100	Cl	"	104	"	
101	H		105	H	
102	Cl	"	106	"	

No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
107	H		119	n-Pent	
108	Cl		120	n-Hex	
109	Br		121		
110	F		122		H
111	Me		123		Me
112	Et		124		Et
113	n-Pr		125		n-Pr
114	i-Pr		126		i-Pr
115	n-Bu		127		n-Bu
116	i-Bu		128		s-Bu
117	s-Bu		129		t-Bu
118	t-Bu		130		

No	R ¹	R ²	No	R ¹	R ²
131			134		
132			135		
133			136		

No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
137	H		144	i-Pr.	
138	Cl	"	145	n-Bu.	"
139	Br	"	146	i-Bu.	"
140	F	"	147	s-Bu.	"
141	Me	"	148	t-Bu.	"
142	Et	"	149	n-Pent.	"
143	n-Pr.	"	150	n-Hex.	"

No.	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1 5 1	H	H	H	H
1 5 2	Me	H	H	H
1 5 3	H	Me	H	H
1 5 4	H	H	Cl	H
1 5 5	Cl	H	H	H
1 5 6	H	MeO	H	H
1 5 7	MeO	H	H	H
1 5 8	H	H	H	CF ₃
1 5 9	H	H	H	NO ₂

表中Me：メチル、Et：エチル、Pr：プロピル、Bu：ブチル、Hex：ヘキシル、Pent：ペンチルを示す。

上記の表において、好適な化合物の番号は、1、2、3、4、5、10、11、12、13、14、15、16、20、21、22、23、24、29、30、31、32、33、34、35、36、42、43、44、45、46、47、48、49、54、55、56、57、58、59、60、64、65、66、67、68、69、70、71、72、107、108、110、111、112、113、114、121、122、123、124、125、126、130、131、132、133、134、137、138、140、141、142、143及び144である。

更に好適な化合物の番号は、1、2、3、20、21、22、45、46、47、64、65、107、108、111、112、137、138、141及び142である。

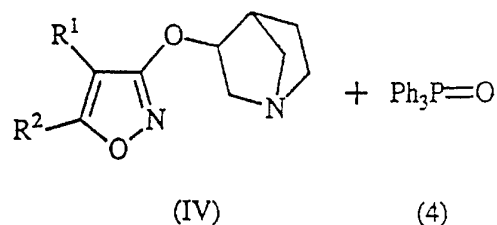
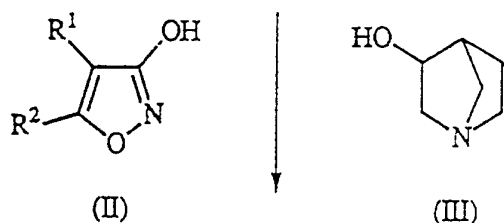
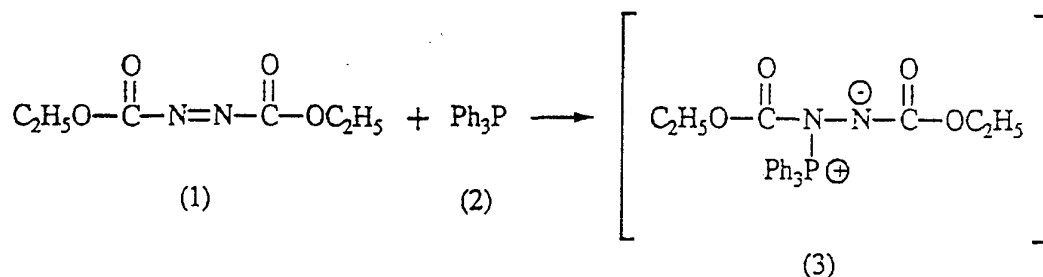
前記一般式(I)を有するイソオキサゾールオキシ誘導体の酸付加塩としては、好適には弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

なお一般式(I)を有する化合物に不斉炭素原子が存在する場合、式(I)はその光学異性体の一つまたはそれらの混合物を示す。

本発明における一般式(I)を有する化合物は、以下に記載する方法によって製造することができる。

1) イソオキサゾールオキシ誘導体(I)の合成

方法1



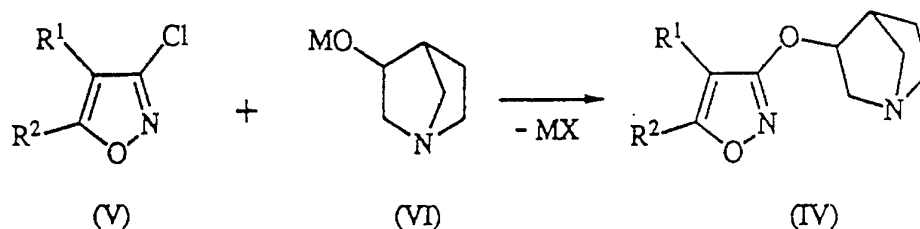
上記式中、 R^1 および R^2 は、前記と同意義を示す。

方法1は一般式 (IV) を有する化合物の製造法に関するものである。

本製法による発明化合物 (IV) は、一般式 (II) で表される3-ヒドロキシイソオキサゾール類とジャーナル オブ オルガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 34, 3671 (1969) に記載の方法によって得られる1-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-3-オール (III) とをブレティンケミカルソサイアティジャパン (Bull. Chem. Soc. Jap.) 40, 2380 (1967) に記載のミツノブ反応により、不活性溶媒 (例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類) 中で脱水縮合反応させることにより製造することができる。反応温度は -30°C 乃至 100°C で行なわれるが、好適には -10°C 乃至 50°C である。反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常1時間乃至20時間である。反応終了後、本発明化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物に水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物 (IV) は必要ならば、常法、例えば再結晶、再

沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

方法 2

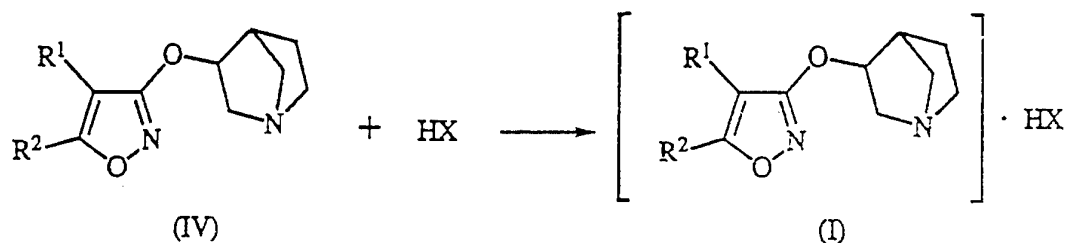


上記式中、 R^1 および R^2 は、前記と同意義を示し、Mは、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属を示す。

方法 2 は一般式 (I V) を有する化合物の製造法に関する別法である。

本製法による発明化合物 (I V) は、ヘミッシュェベリヒテ(Chem. Ber.) 100, 3326-3330 (1967)に記載の方法によって得られる 3-クロロイソオキサゾール類 (V) 1 モル量と 1-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-3-オール類のアルカリ塩 (V I) 1 モル量とを非水溶剤 (例えばジメチルホルムアミド、ヘキサメチルスルホアミド(HMPA 等) 中で通常 0℃乃至 50℃で反応を行うことにより製造することができる。反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常 1 時間乃至 20 時間である。反応終了後、本発明化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物に水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物 (I V) は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

2) イソオキサゾールオキシ誘導体 (I) の塩の合成



上記において HX は弗化水素酸、塩酸塩、臭化水素酸、沃化水素酸のようなハロゲン化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸、燐酸等の無機酸、メタンスルホン酸、

トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸のような低級アルカンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のようなアリースルホン酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、蔞酸、マレイン酸等の有機酸及びグルタミン酸、アスパラギン酸のようなアミノ酸を示す。

上記の工程は一般式 (I) を有する化合物の製造法に関するものである。

方法1又は方法2で得られた一般式 (I V) で表される3-(1-アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプタンオキシ)イソオキサゾール類1モル量をメタノール、エタノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類に溶解し、-5℃乃至30℃において1乃至1.2当量の弗化水素酸、塩酸塩、臭化水素酸、沃化水素酸のようなハロゲン化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸、磷酸等の無機酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸のような低級アルカンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のようなアリースルホン酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、蔞酸、マレイン酸等の有機酸及びグルタミン酸、アスパラギン酸のようなアミノ酸を加え、析出する固形物を濾取し、エタノール等のアルコール類で再結晶化することにより目的化合物 (I) を得ることができる。

なおR²の置換フェニル基の置換基がOH、NH₂、アルキルアミノ、R⁴~R⁷がアミノ、アルキルアミノの場合、例えばOHの場合では保護基としてメトキシメチル基、アセチル基等を用い、NH₂、1級置換アミノ基の場合では保護基としてt-ブトキシカルボニル基、アセチル基等を用い、それぞれ相当する生成物を酸、又はアルカリで保護基を除去して目的物が得られる。

本発明の前記一般式 (I) を有する化合物は、以下に示す試験例(1)、(2)により神経伝達物質であるアセチルコリンのレセプターのうち、脳内に多く分布しているムスカリン性レセプター、しかも特にシナプス後膜に局在するムスカリン1 (M1) レセプターに、極めて特異的に且つ強力に結合する事が明らかにされた。この特徴はこれらの化合物が心臓或いは腸管等に対する副作用の少ない、アセチルコリンの合成系が損傷することによって生ずるとされているアルツハイマー型痴呆症、老人性痴呆症、ハンチントン氏病等の治療に有用である。その投与

形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与方法、注射剤、坐剤などによる非経口投与方法が挙げられる。これらの各種製剤は、常法に従って目的に応じて主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味剤など医薬の製剤技術分野に於いて通常使用し得る既知の補助剤を用いて製剤化することが出来る。その使用量は症状、年齢、体重などによって異なるが、経口投与の場合、通常は成人に対し、1回5mg乃至50mgを1日1乃至3回投与することが出来る。次に試験例、製剤例および製造例をあげて更に具体的に説明する。

(1) ムスカリニックレセプター結合試験方法：

ラット大脳皮質膜標品に被検化合物と³H-オキシトレモリン-M (Oxo-M、最終濃度；3 nM)を加え、摂氏30度で60分間反応させた。反応停止後フィルターを通して濾紙上の膜標品に結合した³H放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。ムスカリンレセプターに対して結合能を持つ化合物は、³H-Oxo-Mに置き換わってムスカリンレセプターに結合するため、膜標品の³H放射活性が低下する。コントロールの³H放射活性を50%低下させる化合物の濃度(IC₅₀)を化合物のムスカリンレセプター結合能の指標とした。

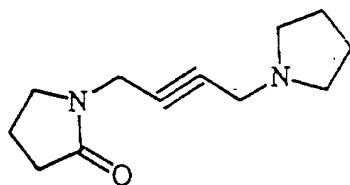
(2) M1選択的結合試験

M1レセプターが多く局在しているラット大脳皮質膜標品に被検化合物とM1レセプターに選択的に結合する³H-ピレンゼピン(Pirenzep., 最終濃度：1 nM)を加え、摂氏30度で60分間反応させた。また、M2レセプターが多く局在しているラット心臓の膜標品にM1並びにM2レセプターに約同等に結合する³H-キナクリジンベンゾエート(QNB、最終濃度：0.12 nM)を加え、摂氏30度で120分間反応させた。両反応とも反応停止後フィルターを通して濾紙上の膜標品に結合した³H放射活性を(1)と同様に測定した。Mアゴニストインデックスが大きい程、アセチルコリンのMレセプター刺激作用が強く、またM1インデックスが大きい程、記憶或いは知能に関与する大脳皮質のM1レセプターに対する親和性が強いので、M2レセプターを介する副作用、特に心臓並びに胃腸管に対する副作用との分離を期待する事が出来る。成績を第2表に纏めたように、オキシトレモリン及びアレコリンはMアゴニストインデックスは大きい、M1イン

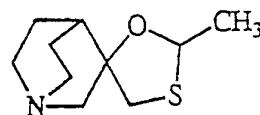
デックスが小さいのでM2レセプターに対するよりM1レセプターに対する親和性が強いとは言えず、このために医薬としての価値は殆どないが、エンドー3-(1-アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプタンオキシ)-4-クロロ-5-メチルイソオキサゾール塩酸塩およびエンドー3-(1-アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプタンオキシ)-4-クロロイソオキサゾール塩酸塩は従来知られているM1アゴニストよりも遥かに選択性に優れたM1レセプター結合性を示すことが明らかにされた。しかもこれらの化合物の内、特にエンドー3-(1-アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプタンオキシ)-4-クロロイソオキサゾール塩酸塩はアルツハイマー病治療薬として開発中であるAF-102BよりMアゴニストインデックスも大きく、化合物(I)は大脳皮質におけるM1レセプターを強く刺激することを使用できる。従って本発明の化合物は(I)アルツハイマー型痴呆症の治療剤として有用である。

表 2

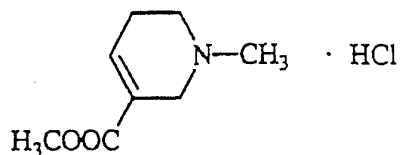
化合物	IC ₅₀ (μM)				Mアゴニスト インデックス (a)/(b)	M1 インデックス (c)/(d)
	³ H-QNB (a) (大脳皮質)	³ H-Oxo-M (b) (大脳皮質)	³ H-QNB (c) (心臓)	³ H-Pirenz (d) (大脳皮質)		
インド-3-(1-アザビシロ [2,2,1]ヘプタオキシ) -4-クロ-5-メチルイ オキサゾール塩酸塩	220	3.2	46	3.6	69	13
インド-3-(1-アザビシロ [2,2,1]ヘプタオキシ) -4-クロイオキサゾール 塩酸塩	52	0.29	16	1.3	180	12
オキソトレモリン	11	0.018	1.2	1.2	610	1.0
アレコリン	180	0.10	12	7.2	1800	1.7
AF-102-B	57	0.49	13	3.8	100	9.2



オキソトレモリン



AF-102-B



アレコリン

次に製剤例および製造例を挙げて更に具体的に説明する。

製剤例 1. カプセル剤

エンドー 3 - (1 - アザビシクロ

[2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 -

クロロイソオキサゾール塩酸塩	10.0 mg
乳糖	138.6 mg
トウモロコシ澱粉	100.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.4 mg

計 250.0 mg

上記の澱粉の粉末を混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末 250 mg を 3 号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とした。

上記の処方のもを通常の製剤操作によって 1 錠 120 mg の錠剤とした。

製造例 1

エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロロ
イソオキサゾール

トリフェニルホスフィン 1.21 g のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を 5℃ に冷却下、アゾジカルボン酸ジエチル 0.80 g を滴下し、次いで 4 - クロル - 3 - ヒ

ドロキシイソオキサゾール0.55 g及びエキソー1-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-3-オール0.50 gを加え、室温で24時間攪拌した。溶剤を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開剤：メタノール／酢酸エチル＝1／10）で精製し、無色・油状の目的物0.28 g（29.5％）を得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃) δ ppm:

1.44-1.58(1H, m), 1.88-2.00(1H, m), 2.38-2.58(2H, m), 2.64-2.78(2H, m), 2.90-3.08(2H, m), 3.18-3.30(1H, m), 5.00-5.10(1H, m), 8.20(1H, s).

製造例2

エンドー3-(1-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ)-4-クロロイソオキサゾール塩酸塩

エンドー3-(1-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ)-4-クロロイソオキサゾール0.25 gのエタノール (2 ml) 溶液を5℃に冷却し、4 N-塩酸／ジオキサン溶液(0.29 ml)を滴下し、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた固形物をエタノールより再結晶化し、融点195-198℃(分解)を示す無色、粉末の目的物0.26 g (89.6％)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(D₂O) δ ppm:

2.07-2.16(1H, m), 2.37-2.44(1H, m), 3.29-3.34(1H, m), 3.36-3.50(4H, m), 3.52-3.62(1H, m), 3.87-3.93(1H, m), 5.35-5.40(1H, m), 8.56(1H, s).

製造例3

エキソー3-(1-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ)-4-クロルー5-フェニルイソオキサゾール塩酸塩

エキソー1-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-3-オール0.50 gのジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を窒素気流下5℃に冷却し、水素化ナトリウム (含量55％) 0.21 gを加え、室温で30分間攪拌した。次いで反応液を5℃に冷却し、3, 4-ジクロルー5-フェニルイソオキサゾール1.04 gを加え、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水 (50 ml) 中に注入し、酢酸エチル(50 ml)にて抽出した後、酢酸エチル層に0.1 N-塩酸 (50 ml) を加え抽出した。水層を分取し、炭酸ナトリウムでpH≒10に調製後、酢酸エチル (50 ml) にて抽出

し、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。乾燥剤を濾去した後、溶剤を減圧下留去し、無色、油状の目的物フリー体1.04 g (73.7%)を得た。これをエタノール(10 ml)に溶解し、5℃に冷却下、4 N-塩酸/ジオキサン溶液1.07 mlを滴下し、同温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた固形物をエタノールより再結晶化し、融点241-243℃(分解)を示す無色・粉末の目的物0.94 g (65.0%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(D₂O) δ ppm:

1.71-1.83(1H, m), 2.20-2.35(1H, m), 3.20-3.37(3H, m), 3.42-3.62(3H, m), 3.72-3.82(1H, m), 4.84-4.89(1H, m), 7.55-7.63(3H, m), 7.92-7.96(2H, m).

製造例1～3の方法に準じて以下の化合物を製造した。

製造例	化 合 物	NMR(D ₂ O) δ ppm (J=Hz)	融点 (°C)
4	エキソー 3 - (1 - アザ ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) イソオ キサゾール塩酸塩	1.73-1.85(1H, m), 2.18-2.32(1H, m), 3.19-3.60(6H, m), 3.73-3.81(1H, m), 4.95-4.98(1H, m), 6.21(1H, d, J=1.96), 8.41(1H, d, J=1.96).	228-230 (分解)
5	エンドー 3 - (1 - アザ ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) イソオ キサゾール塩酸塩	2.05-2.15(1H, m), 2.32-2.43(1H, m), 3.21-3.61(6H, m), 3.83-3.93(1H, m), 5.28-5.35(1H, m), 6.24(1H, d, J=1.96), 8.41(1H, d, J=1.96).	225-228 (分解)
6	エンドー 3 - (1 - アザ ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - メチルイソオキサゾール 塩酸塩	2.04-2.13(1H, m), 2.31-2.40(1H, m), 2.35(3H, s), 3.19-3.25(1H, m), 3.34-3.45(4H, m), 3.51-3.60(1H, m), 3.82-3.89(1H, m), 5.23-5.28(1H, m), 5.92(1H, s).	204-207 (分解)

7	エンドー 3 - (1 - アザ ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - シクロプロピルイソオキ サゾール塩酸塩	0.88-0.44(2H, m), 1.05-1.13(2H , m), 1.73-1.81(1H, m), 2.03-2.1 5(1H, m), 2.30-2.42(1H, m), 3.20 -3.31(1H, m), 3.35-3.46(4H, m), 3.52-3.90(1H, m), 5.28-5.33(1H , m), 5.82(1H, s).	200-203 (分解)
8	エキソ 3 - (1 - アザ ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - シクロプロピルイソオキ サゾール塩酸塩	0.90-0.94(2H, m), 1.06-1.11(2H , m), 1.72-1.79(1H, m), 2.00-2.0 6(1H, m), 2.18-2.27(1H, m), 3.18 -3.29(3H, m), 3.38-3.46(1H, m), 3.50-3.53(2H, m), 3.69-3.74(1H , m), 4.76-4.88(1H, m), 5.81(1H, s).	225-228 (分解)
9	エンドー 3 - (1 - アザ ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロル 5 - メチルイソ オキサゾール塩酸塩	2.06-2.15(1H, m), 2.35-2.42(1H , m), 2.37(3H, s), 3.26-3.31(1H, m), 3.37-3.47(4H, m), 3.53-3.61 (1H, m), 3.85-3.91(1H, m), 5.32- 5.36(1H, m).	190-193 (分解)
10	エンドー 3 - (1 - アザ ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロル 5 - エチルイソ オキサゾール塩酸塩	1.24(3H, t, J=7.8), 2.06-2.42(1 H, m), 2.78(2H, q, J=7.8), 3.26-3 .31(1H, m), 3.38-3.48(4H, m), 3. 53-3.61(1H, m), 3.85-3.91(1H, m , 5.32-5.36(1H, m).	183-186 (分解)

1 1	エンドー 3 - (1 - アザ ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロルー 5 - フェニルイ ソオキサゾール塩酸塩	2.07-2.21(1H, m), 2.29-2.41(1H , m), 3.21-3.31(1Hm), 3.35-3.52 (4H, m), 3.55-3.69(1H, m), 3.85- 3.97(1H, m), 5.23-5.32(1H, m), 7 .52-7.65(3H, m)7.87-7.94(2H, m).	246-248 (分解)
1 2	エキソー 3 - (1 - アザ ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロルイソオキサゾール 塩酸塩	1.76-1.84(1H, m), 2.22-2.31(1H , m), 3.21-3.29(1H, m), 3.31-3.3 7(2H, m), 3.42-3.50(1H, m), 3.59 -3.66(2H, m), 3.76-3.82(1H, m), 5.02-5.05(1H, m), 8.57(1H, s).	202-204 (分解)
1 3	エキソー 3 - (1 - アザ ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - メチルイソオキサゾール 塩酸塩	1.74-1.82(1H, m), 2.19-2.29(1H , m), 2.35(3H, s), 3.20-3.32(3H, m), 3.40-3.49(1H, m), 3.52-3.57 (2H, m), 3.72-3.78(1H, m), 4.89- 4.92(1H, m), 5.90(1H, s).	185-187 (分解)
1 4	エキソー 3 - (1 - アザ ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - エチルイソオキサゾール 塩酸塩	1.24(3H, t, J=8.0), 1.74-1.82(1 H, m), 2.20-2.29(1H, m), 2.70(2H , q, J=8.0), 3.20-3.32(3H, m), 3. 40-3.49(1H, m), 3.52-3.57(2H, m ,), 3.72-3.78(1H, m), 4.90-4.92 (1H, m), 5.92(1H, s).	202-205 (分解)

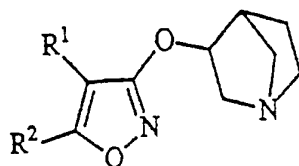
1 5	エンドー 3 - (1 - アザ ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - エチルイソオキサゾール 塩酸塩	1. 23(3H, t, J=8. 0), 2. 04-2. 20(1 H, m), 2. 31-2. 40(1H, m), 2. 70(2H , q, J=8. 0), 3. 20-3. 27(1H, m), 3. 34-3. 48(4H, m), 3. 52-3. 60(1H, m , 3. 83-3. 91(1H, m), 5. 24-5. 29(1H, m), 5. 95(1H, s).	163-166 (分解)
1 6	エキソ 3 - (1 - アザ ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4, 5 - ジメチルイソオキサ ゾール塩酸塩	1. 74-1. 82(1H, m), 1. 81(3H, s), 2 . 20-2. 30(1H, m), 2. 27(3H, s), 3. 21-3. 28(1H, m), 3. 29-3. 33(2H, m , 3. 40-3. 50(1H, m), 3. 54-3. 60(2H, m), 3. 72-3. 78(1H, m), 4. 90-4 . 93(1H, m).	220-224 (分解)
1 7	エンドー 3 - (1 - アザ ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4, 5 - ジメチルイソオキサ ゾール塩酸塩	1. 84(3H, s), 2. 04-2. 13(1H, m), 2 . 27(3H, s), 2. 35-2. 42(1H, m), 3. 22-3. 27(1H, m), 3. 36-3. 46(4H, m , 3. 52-3. 60(1H, m), 3. 82-3. 89(1H, m), 5. 24-5. 29(1H, m).	190-192 (分解)
* 1 8	(+) - エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロルイソオキ サゾール塩酸塩	2. 07-2. 16(1H, m), 2. 37-2. 44(1H , m), 3. 29-3. 34(1H, m), 3. 36-3. 5 0(4H, m), 3. 52-3. 62(1H, m), 3. 87 -3. 93(1H, m), 5. 35-5. 40(1H, m), 8. 56(1H, s).	225-228 (分解) [α] _D ²⁵ +23. 7 ° (c=1. 0, D ₂ O)

* 1 9	(-) -エンドー 3 - (	2. 07-2. 16(1H, m), 2. 37-2. 44(1H	225-228
	1 -アザビシクロ [2,	, m), 3. 29-3. 34(1H, m), 3. 36-3. 5	(分解)
* 1 8	2, 1] ヘプタンオキシ	0(4H, m), 3. 52-3. 62(1H, m), 3. 87	$[\alpha]_D^{25}$
	) - 4 -クロルイソオキ	-3. 93(1H, m), 5. 35-5. 40(1H, m),	-23. 8 °
	サゾール塩酸塩	8. 56(1H, s).	(c=1. 0, D ₂ O)

* 1 8、1 9 は実施例 2 の化合物の光学活性体である。製造法は実施例 1 の化合物をダイセル社CHIRALCEL ODを用いた分取カラムクロマトグラフィー（展開溶媒：Isopropanol/n-Hexane=15/85）にて（+）体、（-）体を分離した後、各々 1 N-HC l /E t OHにて塩酸塩とした。

請求の範囲

1. 一般式



(I)

を有するイソキサゾールオキシ誘導体及びその薬理上許容される塩。

式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基またはシクロアルキル基を示し、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、下記置換基群Aより選択された置換基を有するか有しないフェニル基、又は下記置換基群Aより選択された置換基を有するか有しない芳香族複素環基を示し、或は R^1 と R^2 が一緒になって $-CR^4=CR^5-CR^6=CR^7-$ 基（式中、 $R^4 \sim R^7$ は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロメチル基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、水酸基、ニトロ基またはアミノ基を示す。）を示す。

〔置換基群A〕

低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；ハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基。

2. R^1 が水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_1 - C_4$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル基又は $C_3 - C_6$ 飽和環状炭化水素基である請求項1のイソキサゾールオキシ誘導体及びその薬理上許容される塩。
3. R^1 が水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル又はシクロヘキシルである請求項1のイソキサゾールオキシ誘導体及びその薬理上許容される塩。
4. R^1 が水素原子、塩素原子、メチル又はエチルである請求項1のイソキサゾールオキシ誘導体及びその薬理上許容される塩。
5. R^2 が水素原子、 $C_1 - C_4$ 直鎖又は分枝鎖アルキル基、 $C_3 - C_6$ 飽和環状炭化水素基或はメチル、エチル、水酸基、メトキシ、エトキシ、弗素原子、

塩素原子、ニトロ基又はアミノ基を同一若しくは異なって置換基として有してもよいフェニル基である請求項1のイソオキサゾールオキシ誘導体及びその薬理上許容される塩。

6. R^2 が水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル或はメチル、エチル、メトキシ、弗素原子又は塩素原子を同一若しくは異なって置換基として有してもよいフェニル基である請求項1のイソオキサゾールオキシ誘導体及びその薬理上許容される塩。
7. R^2 が水素原子、メチル、エチル、シクロプロピル又はフェニル基である請求項1のイソオキサゾールオキシ誘導体及びその薬理上許容される塩。
8. R^1 と R^2 が一緒になって示す基が、一般式 $-CR^4=CR^5-CR^6=CR^7-$ を有する基（式中 $R^4 \sim R^7$ は同一又は異なって、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル又はニトロ基である。）である請求項1のイソオキサゾールオキシ誘導体及びその薬理上許容される塩。
9. R^1 が水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、 C_1-C_4 直鎖若しくは分枝鎖アルキル基又は C_3-C_6 飽和環状炭化水素基であり、
 R^2 が水素原子、 C_1-C_4 直鎖又は分枝鎖アルキル基、 C_3-C_6 飽和環状炭化水素基或はメチル、エチル、水酸基、メトキシ、エトキシ、弗素原子、塩素原子、ニトロ基又はアミノ基を同一若しくは異なって置換基として有してもよいフェニル基である請求項1のイソオキサゾールオキシ誘導体及びその薬理上許容される塩。
10. R^1 が水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル又はシクロヘキシルであり、
 R^2 が水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル或はメチル、エチル、メトキシ、弗素原子又は塩素原子を同一若しくは異なって置換基として有してもよいフェニル基である請求項1のイソオキサゾールオキシ誘導体及びその薬理上許容される塩。
11. R^1 が水素原子、塩素原子、メチル又はエチルであり、
 R^2 が水素原子、メチル、エチル、シクロプロピル又はフェニル基である請求項1のイソオキサゾールオキシ誘導体及びその薬理上許容される塩。

12. エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩。
13. エキソ - 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロル - 5 - フェニルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩。
14. エキソ - 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) イソオキサゾール及びその薬理上許容される塩。
15. エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) イソオキサゾール及びその薬理上許容される塩。
16. エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - メチルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩。
17. エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - シクロプロピルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩。
18. エキソ - 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - シクロプロピルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩。
19. エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロル - 5 - メチルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩。
20. エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロル - 5 - エチルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩。
21. エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロル - 5 - フェニルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩。
22. エキソ - 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩。
23. エキソ - 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - メチルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩。
24. エキソ - 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - エチルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩。
25. エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - エチルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩。
26. エキソ - 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4, 5

ージメチルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩。

27. エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4, 5

ージメチルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩。

28. 請求項 1 のイソオキサゾールオキシ誘導体及びその薬理上許容される塩を有効成分とする抗痴呆剤。

29. 有効成分が、

R^1 が水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_1 - C_4$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル基又は $C_3 - C_6$ 飽和環状炭化水素基であり、

R^2 が水素原子、 $C_1 - C_4$ 直鎖又は分枝鎖アルキル基、 $C_3 - C_6$ 飽和環状炭化水素基或はメチル、エチル、水酸基、メトキシ、エトキシ、弗素原子、塩素原子、ニトロ基又はアミノ基を同一若しくは異なって置換基として有してもよいフェニル基であるイソオキサゾールオキシ誘導体及びその薬理上許容される塩である請求項 28 の抗痴呆剤。

30. 有効成分が、

R^1 と R^2 が一緒になって示す基が、一般式 $-CR^4=CR^5-CR^6=CR^7-$ を有する基 (式中 $R^4 \sim R^7$ は同一又は異なって、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル又はニトロ基である。) であるイソオキサゾールオキシ誘導体及びその薬理上許容される塩である請求項 28 の抗痴呆剤。

31. 有効成分が、

R^1 が水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル又はシクロヘキシルであり、

R^2 が水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル或はメチル、エチル、メトキシ、弗素原子又は塩素原子を同一若しくは異なって置換基として有してもよいフェニル基であるイソオキサゾールオキシ誘導体及びその薬理上許容される塩である請求項 28 の抗痴呆剤。

32. 有効成分が、

R^1 が水素原子、塩素原子、メチル又はエチルであり、

R² が水素原子、メチル、エチル、シクロプロピル又はフェニル基であるイソオキサゾールオキシ誘導体及びその薬理上許容される塩である請求項 28 の抗痴呆剤。

33. 有効成分が、

エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩、

エキソ 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロル - 5 - フェニルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩、

エキソ 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) イソオキサゾール及びその薬理上許容される塩、

エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) イソオキサゾール及びその薬理上許容される塩、

エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - メチルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩、

エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - シクロプロピルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩、

エキソ 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - シクロプロピルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩、

エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロル - 5 - メチルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩、

エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロル - 5 - エチルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩、

エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロル - 5 - フェニルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩、

エキソ 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4 - クロルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩、

エキソ 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - メチルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩、

エキソ 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - エ

チルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩、

エンドー 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 5 - エ
チルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩、

エキソ - 3 - (1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4, 5
- ジメチルイソオキサゾール及びその薬理上許容される塩又はエンドー 3 -
(1 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンオキシ) - 4, 5 - ジメチルイソ
オキサゾール及びその薬理上許容される塩である請求項 28 の抗痴呆剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00201

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D487/08, A61K31/42, 31/44

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D487/08, A61K31/42, 31/44

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

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

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 63-290878 (Beecham Group PLC), November 28, 1988 (28. 11. 88) & EP, A, 287356	1-33
A	JP, A, 1-299277 (Sankyo Co., Ltd.), December 4, 1989 (04. 12. 89) & EP, A, 456519	1-33



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 7, 1994 (07. 04. 94)

Date of mailing of the international search report

April 26, 1994 (26. 04. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁵ C07D487/08, A61K31/42, 31/44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁵ C07D487/08, A61K31/42, 31/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 63-290878 (ビーチャム・グループ・ビーエルシー), 28. 11月. 1988 (28. 11. 88) & EP, A, 287356	1-33
A	JP, A, 1-299277 (三共株式会社), 4. 12月. 1989 (04. 12. 89) & EP, A, 456519	1-33

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 04. 94

国際調査報告の発送日

26.04.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博

4 C 7 0 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線

3452