

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-534657

(P2007-534657A)

(43) 公表日 平成19年11月29日(2007.11.29)

(51) Int. Cl.	F I	テマコード (参考)
C07D 261/20 (2006.01)	C O 7 D 261/20 C S P	4 C O 5 6
A61K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	4 C O 8 6
A61P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	4 C 2 0 6
A61P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A61P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-547443 (P2006-547443)
 (86) (22) 出願日 平成16年12月28日 (2004.12.28)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年8月29日 (2006.8.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/043547
 (87) 国際公開番号 W02005/066143
 (87) 国際公開日 平成17年7月21日 (2005.7.21)
 (31) 優先権主張番号 60/532,978
 (32) 優先日 平成15年12月29日 (2003.12.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

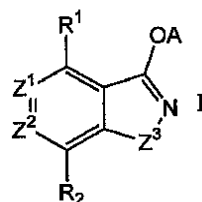
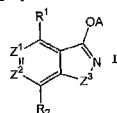
(71) 出願人 502337516
 セプラコア インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 01752 マサチュー
 セッツ州 マールボロー ウォーターフ
 ォード ドライブ 84
 (74) 代理人 100090251
 弁理士 森田 憲一
 (74) 代理人 100139594
 弁理士 山口 健次郎
 (72) 発明者 ファン キュー, ケビン
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O
 2482, ウェレスリー, アトウッド ス
 トリート 35

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンゾ [d] イソオキサゾール阻害剤

(57) 【要約】

D - セリンの濃度を増加する及びD - セリン酸化毒性生成物の濃度を低下する方法、学習、記憶及び/又は認知を増強する方法、又は統合失調症、アルツハイマー病、運動失調若しくは神経因性疼痛を治療する方法、又は神経変性疾患に特徴的なニューロン機能喪失を予防する方法であって、一般式 I :



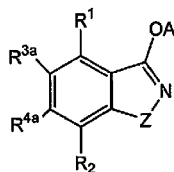
(式中、Z¹ はN又はCR³ であり; Z² はN又はCR⁴ であり; Z³ はO又はSであり; Aは素原子、アルキル基又はM⁺ であり; Mは、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛又はそれらの混合物であり; R¹ , R² , R³ 及びR⁴ は水素原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、アシル基、ハロ基、シアノ基、ハロアルキル基、NHCOOR⁵ 及びSO₂NH₂ から独立に選択され; R⁵ は、アリール基、アリールアルキル基、

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I A :

【化 1】



IA

10

(式中、

A は、水素原子、アルキル基又は M^+ であり；

M は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛又はそれらの混合物であり；

Z は、O 又は S であり；

R¹ 及び R² は、水素原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、アシル基、ハロ基、シアノ基、ハロアルキル基、NHCOOR⁵ 及び SO₂NH₂ から独立に選択され；R⁵ は、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基及びヘテロアリールアルキル基から選択され；そしてR^{3a} は及び R^{4a} は、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、アシル基、ハロ基、シアノ基、ハロアルキル基、NHCOOR⁵ 及び SO₂NH₂ から独立に選択される)

20

で表される化合物、又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物。

【請求項 2】

R^{3a} 及び R^{4a} が、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びハロ基から独立に選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

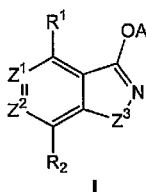
R^{3a} 及び R^{4a} が、アルキル基及びハロ基から独立に選択される、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 4】

哺乳動物において、D - セリンの濃度を増加する及び / 又は DAAO による D - セリン酸化の有毒生成物の濃度を低下する方法であって、前記方法が、一般式 I :

【化 2】



I

40

(式中、

Z¹ は、N 又は CR³ であり；Z² は、N 又は CR⁴ であり；Z³ は、O 又は S であり；A は、水素原子、アルキル基又は M^+ であり；

M は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛又はそれらの混合物であり；

R¹、R²、R³、及び R⁴ は、水素原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、アシル基、ハロ基、シアノ基、ハロアルキル基、NHCOOR⁵ 及び SO₂

50

NH₂ から独立に選択され；

R⁵ は、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基から選択され；そして

Z¹ 及び Z² のうち少なくとも 1 個は、N 以外の基である)

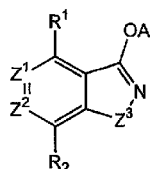
で表される化合物、又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物の治療的有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。

【請求項 5】

統合失調症を治療する、アルツハイマー病に関連する記憶及び / 又は認知の喪失を治療若しくは予防する、運動失調を治療する、神経因性疼痛を治療する、又は神経変性疾患に特徴的なニューロン機能の喪失を予防する方法であって、前記方法が、一般式 I :

10

【化 3】



I

(式中、

Z¹ は、N 又は CR³ であり；

20

Z² は、N 又は CR⁴ であり；

Z³ は、O 又は S であり；

A は、水素原子、アルキル基又は M⁺ であり；

M は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛又はそれらの混合物であり；

R¹、R²、R³、及び R⁴ は、水素原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、アシル基、ハロ基、シアノ基、ハロアルキル基、NHCOOR⁵ 及び SO₂NH₂ から独立に選択され；

R⁵ は、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基から選択され；そして

30

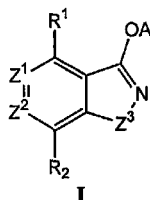
Z¹ 及び Z² のうち少なくとも 1 個は、N 以外の基である)

で表される化合物、又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物の治療的有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。

【請求項 6】

学習、記憶及び / 又は認知を増強する方法であって、前記方法が、一般式 I :

【化 4】



I

40

(式中、

Z¹ は、N 又は CR³ であり；

Z² は、N 又は CR⁴ であり；

Z³ は、O 又は S であり；

A は、水素原子、アルキル基又は M⁺ であり；

M は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛又はそれらの混合物であり；

R¹、R²、R³、及び R⁴ は、水素原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、

50

アリール基、アシル基、ハロ基、シアノ基、ハロアルキル基、 NHCOOR^5 及び SO_2NH_2 から独立に選択され；

R^5 は、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基から選択され；そして

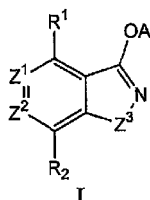
Z^1 及び Z^2 のうち少なくとも1個は、N以外の基である）

で表される化合物、又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物の治療的有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。

【請求項7】

一般式 I：

【化5】



10

(式中、

Z^1 は、N又は CR^3 であり；

Z^2 は、N又は CR^4 であり；

Z^3 は、O又はSであり；

Aは、水素原子、アルキル基又は M^+ であり；

Mは、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛又はそれらの混合物であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、水素原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、アシル基、ハロ基、シアノ基、ハロアルキル基、 NHCOOR^5 及び SO_2NH_2 から独立に選択され；

R^5 は、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基から選択され；そして

Z^1 及び Z^2 のうち少なくとも1個は、N以外の基である）

で表される化合物、又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物の治療的有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む神経因性疼痛を治療する方法。

20

30

【請求項8】

Aが水素原子である請求項4～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】

Z^3 がOである請求項4～7、又は16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

Z^1 が CR^3 であるか、又は、 Z^2 が CR^4 である請求項8に記載の方法。

【請求項11】

Z^1 が CR^3 であり、そして、 Z^2 が CR^4 である請求項8に記載の方法。

【請求項12】

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの2個が水素原子である請求項8に記載の方法。

40

【請求項13】

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの3個が水素原子である請求項8に記載の方法。

【請求項14】

R^1 及び R^2 が水素原子である請求項8に記載の方法。

【請求項15】

R^1 及び R^2 と、 R^3 及び R^4 のうちの1個とが水素原子である請求項8に記載の方法。

【請求項16】

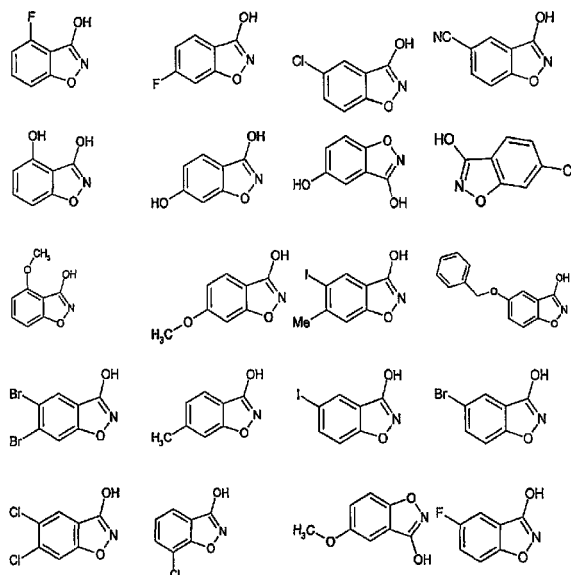
R^3 及び R^4 のうちの1個がクロロ基である請求項8に記載の方法。

50

【請求項 17】

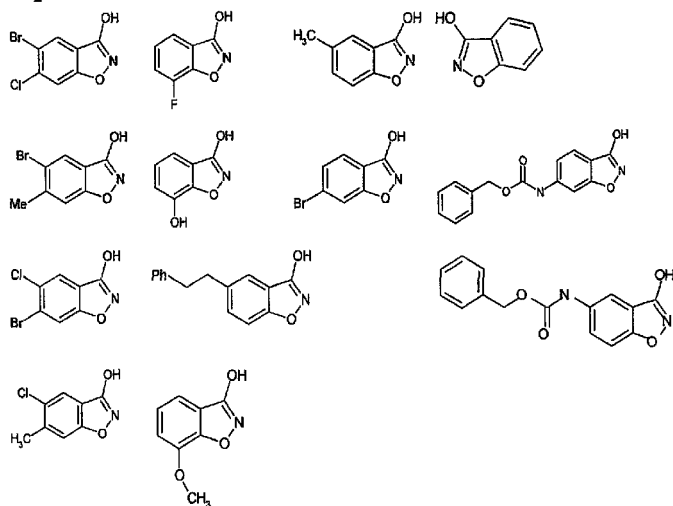
前記化合物が、

【化 6】



10

【化 7】



20

30

から選択される請求項 4 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が、水素原子、 $C_6 - C_{20}$ アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、アシル基、ハロ基、シアノ基、ハロアルキル基、 $NHCOOR^5$ 及び SO_2NH_2 から独立に選択される請求項 4 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

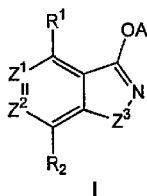
更にD-セリン又はシクロセリンを併用投与することを含む請求項 4 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 20】

一般式 I :

【化 8】



(式中、

Z^1 は、N又は CR^3 であり；

Z^2 は、N又は CR^4 であり；

Z^3 は、O又はSであり；

Aは、水素原子、アルキル基又は M^+ であり；

Mは、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛又はそれらの混合物であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、水素原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、アシル基、ハロ基、シアノ基、ハロアルキル基、 $NHCOOR^5$ 及び SO_2NH_2 から独立に選択され；

R^5 は、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基から選択され；そして

Z^1 及び Z^2 のうち少なくとも1個は、N以外の基である)

で表される化合物、又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物、及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

【請求項 2 1】

Aが水素原子である請求項 2 0に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

Z^3 がOである請求項 2 0に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

Z^1 が CR^3 であるか、又は、 Z^2 が CR^4 である請求項 2 1に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

Z^1 が CR^3 であり、そして、 Z^2 が CR^4 である請求項 2 1に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうち2個が水素原子である請求項 2 1に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうち3個が水素原子である請求項 2 1に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

R^1 及び R^2 が水素原子である請求項 2 1に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

R^1 及び R^2 と、 R^3 及び R^4 のうち1個とが水素原子である請求項 2 1に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

R^3 及び R^4 のうち1個がクロロ基である請求項 2 1に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記化合物が、

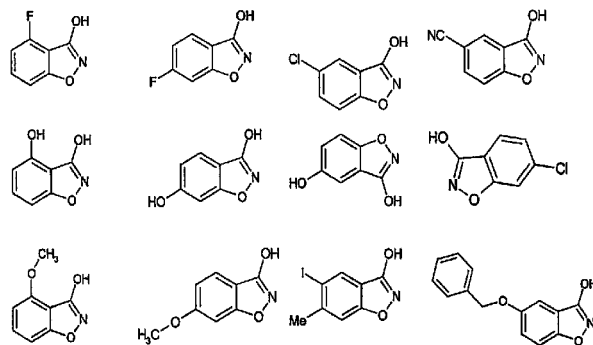
10

20

30

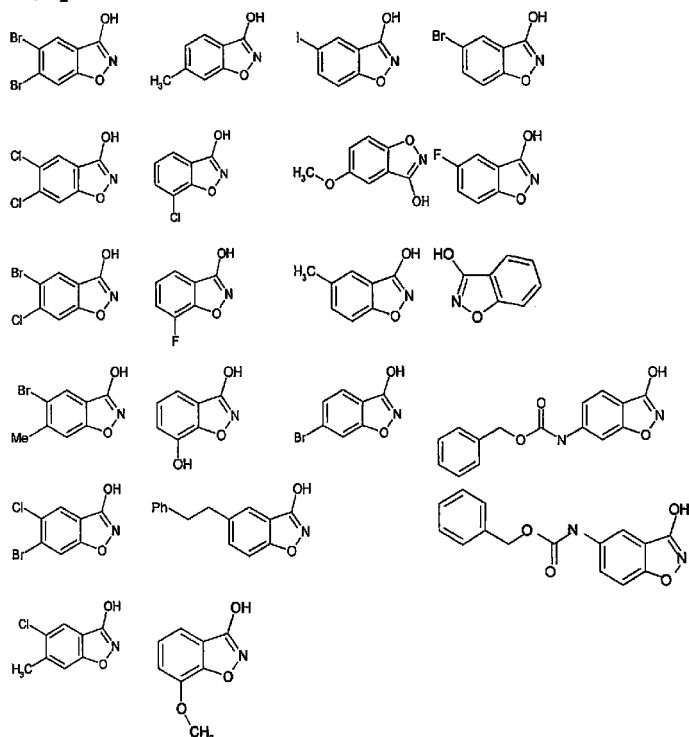
40

【化 9】



10

【化 10】



20

30

から選択される請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が、水素原子、 $C_6 - C_{20}$ アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、アシル基、ハロ基、シアノ基、ハロアルキル基、 $NHCOOR^5$ 及び SO_2NH_2 から独立に選択される請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

更にD-セリン又はシクロセリンを含む請求項 20 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【発明の分野】

【0001】

《関連出願に対する相互参照》

本出願は、2003年12月29日に米国仮出願出願番号60/532,978の非仮出願であり、仮出願の利益を請求する。米国仮出願出願番号60/532,978の開示全体が参照することによりここに含まれる。

【発明の背景】

【0002】

酵素D-アミノ酸オキシダーゼ(DAAO)は、D-アミノ酸を代謝し、特に、生理的pHにおいてインビトロでD-セリンを代謝する。DAAOは、哺乳動物の脳及び末梢に

50

発現する。神経伝達物質としてのD-セリンの役割は、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)選択的なグルタミン酸受容体サブタイプ、すなわちニューロンに発現するイオンチャンネル、ここではNMDA受容体と表示するが、これの活性化において重要である。DAAOの酵素回路を阻害する有機小分子はD-セリンの体液濃度を制御し、こうして脳におけるNMDA受容体の活性に影響を及ぼすことができる。NMDA受容体の活性は、統合失調症、精神病、運動失調、虚血、神経因性疼痛を含むいくつかの型の疼痛、並びに記憶障害及び認知障害などのいろいろな病態において重要である。

【0003】

DAAOの酵素回路を阻害する有機小分子は、D-セリン酸化の有毒代謝物、例えば過酸化水素やアンモニアの産生を制御することもできる。従って、これらの分子は、神経変性障害における細胞消失の進行に影響する可能性がある。神経変性疾患は、CNSニューロン及び/又は末梢ニューロンが機能の進行性喪失を受ける疾患であり、通常、ニューロン自体又は他のニューロンとのその境界面のいずれかの構造の物理的劣化を伴う(及び恐らくそれにより引き起こされる)。そのような病態は、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病及び神経因性疼痛を含む。N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)-グルタミン酸受容体は、中枢神経系(CNS)の全体にわたる興奮性シナプスで発現する。これらの受容体は、ある種の記憶形成及び学習に関連するシナプス可塑性を含む広範囲な脳プロセスを仲介する。NMDA-グルタミン酸受容体は、神経伝達を達成するために2種のアゴニストの結合を必要とする。これらのアゴニストの一つは、興奮性アミノ酸L-グルタミン酸であるのに対して、いわゆる「ストリキニーネ-非感受性グリシン部位」にある第2のアゴニストは、D-セリンであると現在考えられている。動物において、D-セリンは、L-セリンからセリンラセマーゼにより合成され、DAAOによりその対応ケト酸に分解する。共に、セリンラセマーゼ及びDAAOは、D-セリンのCNS濃度を制御することによりNMDA神経伝達の調節において重要な役割を果たすと考えられている。

10

20

【0004】

アルツハイマー病は、記憶喪失、錯乱、及び見当識障害に反映される精神的衰えを典型的に含む認知症の一形態として明示される。本発明の文脈において、認知症は、最終的には正常な社会的及び/又は職業的実行の維持不能につながる認知機能の複数領域における進行性衰退症候群と定義される。初期の症状は、記憶違い、並びに言語(失語症)、運動技能(失行症)及び知覚(失認症)などの特定認知機能の軽度だが進行性の低下を含む。アルツハイマー病の最初期の徴候は、しばしば記憶障害であり、アルツハイマー病に特異的な、National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association(NINCDS-ADRDA)基準(McKhann et al., 1984, Neurology 34:939-944)、及び認知症のあらゆる形態に適用可能な、American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition(DSM-IV)基準の両方における認知症の診断を必要とする。患者の認知機能はまた、Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale(ADAS-cog; Rosen et al., 1984, Am. J. Psychiatry 141:1356-1364)によって判断してもよい。アルツハイマー病は典型的に、塩酸タクリンやドネペジルなどのアセチルコリン・エステラーゼ阻害剤によって治療される。残念ながら、現在入手可能な記憶喪失及び学習障害のための少数の治療(treatment)形態は、患者に何らかの著しい違いを引き起こすに十分効果的とは考えられないので、現在のところ、そのような治療に使うための標準的向知性薬は不足している。

30

40

【0005】

50

精神神経疾患は、統合失調症、自閉症、及び注意欠陥障害を含む。臨床医はそのような障害間の区別を認識し、障害を分類する多くのスキームが存在する。American Psychiatric Associationによって発行されたDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised, Fourth Ed., (DSM-IV-R)は、当業者が頼れる標準的診断システムを提供するし、参照することによりここに含まれる。DSM-IVの枠組みによれば、Axis Iの知的障害は次のものを含む：幼児期に診断される障害（注意欠陥障害（ADD）や注意欠陥過活動性障害（ADHD）など）及び成人期に診断される障害。成人期に診断される障害は、（1）統合失調症及び精神異常；（2）認知障害；（3）気分障害；（4）不安関連障害；（5）摂食障害；（6）物質関連障害；（7）人格障害；並びに（8）スキームに「未だ含まれない障害」を含む。 10

【0006】

ADD及びADHDは、子供に最も広く存在する障害であり、自発運動量の増加及び注意持続時間の減少と関連する。これらの障害は一般に、メチルフェニデートや硫酸デキストロアンフェタミンなどの精神刺激薬の投与により治療される。

【0007】

統合失調症は、妄想、幻覚、及び患者の関心の他人からの広範囲な引きこもりなどの、思考過程の機能障害により特徴付けられる一群の精神神経疾患を表す。世界人口のおよそ1パーセントが、統合失調症に苦しんでおり、この障害は高い罹患率と死亡率を伴う。統合失調症のいわゆる陰性症状は、情緒鈍感、アネルギー、アロギー及び引きこもりを含み、SANS (Andreasen, 1983, Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City, Iowa)を用いて評価することができる。統合失調症の陽性症状は、妄想及び幻覚を含み、PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) (Kay et al., 1987, Schizophrenia Bulletin 13: 261-276)を用いて評価することができる。統合失調症の認知的症状は、知的知識の獲得、組織化、及び使用における機能障害を含み、Positive and Negative Syndrome Scale - cognitive subscale (PANSS - cognitive subscale) (Lindenmayer et al., 1994, J. Nerv. Ment. Dis. 182: 631-638)により又はWisconsin Card Sorting Testなどの認知的課題を用いて評価することができる。ドーパミンD₂受容体に作用する従来の抗精神病薬は、統合失調症の陽性症状、例えば妄想や幻覚を治療することができる。一般に、従来の抗精神病薬及び典型的でない抗精神病薬は、ドーパミンD₂及び5HT₂セロトニン受容体に作用するが、認知欠陥並びに情緒鈍感（すなわち表情の欠如）、アネルギー、及び引きこもりのような陰性症状を治療する能力に限度がある。 20 30

【0008】

記憶障害や学習障害として認められる他の病状は、良性の健忘症及び閉鎖性頭部外傷を含む。良性の健忘症は、一度記録し、学習し、記憶に保存した情報を検索したり想起したりすることができない（例えば、自分の鍵をどこに置いたか又は自分の車をどこに駐車したかを思い出すことができない）軽度の傾向を指す。良性健忘症は典型的に、40歳以降の人々を冒し、ウェクスラー記憶検査 (Wechsler Memory Scale) などの標準的評価手段により見分けることができる。閉鎖性頭部外傷は、頭部損傷又は外傷後の臨床病態を指す。そのような病態は、認知及び記憶機能障害により特徴付けられるが、DSM-IVによる「一般病状による健忘障害」として診断することができる。 40

【0009】

既知のDAAO阻害剤は、Friseil, et al., J. Biol. Chem., 223: 75-83 (1956)及びParikh et al., JACS, 80: 953 (1958)に記載されるように、安息香酸、ピロール-2-カルボン酸、及びインドール-2-カルボン酸を含む。インドール誘導体及び特にある種のインドール-2- 50

カルボキシレートは神経変性疾患及び神経毒性損傷の治療のために文献に記載されてきた。EP 3 961 24 は、CNS 障害若しくは衝撃的な出来事から生じる神経毒性損傷の治療又は管理のための、又は神経変性疾患の治療若しくは管理における、インドール - 2 - カルボキシレート及び誘導体を記載する。結果として神経毒性損傷になるかもしれない衝撃的な出来事の例のいくつかは与えられており、周産期呼吸停止・心臓停止・脳卒中と関連のある低酸素症、酸素欠乏症、及び虚血を含む。神経変性は、痙攣や癲癇などの CNS 障害と関連がある。Cugola の米国特許第 5, 373, 018 号；第 5, 374, 649 号；第 5, 686, 461 号；第 5, 962, 496 号及び第 6, 100, 289 号明細書は、インドール誘導体を用いる神経毒性損傷及び神経変性疾患の治療を開示する。上の引用文献のいずれも、学習、記憶又は認知の改善又は増強については述べていない。

10

【0010】

WO 03 / 039540 は、インドール - 2 - カルボン酸を含む DAAO 阻害剤を用いる学習、記憶、及び認知の増強並びに神経変性障害の治療を開示する。しかしながら、記憶障害、学習障害及び認知喪失、並びに NMDA 受容体活性に関連する他の症状を治療する臨床的に有効な新規な医薬に対する必要性は残っているし、又はそのような医薬は欠けたままである。

【発明の要約】

【0011】

ある種のベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - オール誘導体が既知の阻害剤よりも強力な DAAO 活性阻害を示すことを思いがけなく発見した。特に安息香酸、ピロール - 2 - カルボン酸、及びインドール - 2 - カルボン酸などの既知の DAAO 阻害剤に比較して、劇的に低濃度のこれらの化合物が、インビトロで DAAO を阻害することが観察されたのである。DAAO 活性を阻害するこの能力のために、ある種のベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - オール誘導体は、望ましくない副作用を減少するとともに、D - セリンの体液濃度、及び / 又はその酸化生成物の調節が症状改善に有効であるような、いろいろな疾患及び / 又は病態の治療に有用である。特に、前記化合物は D - セリンの体液濃度を増加し、D - セリン酸化の有毒生成物の体液濃度を低下するのに有用である可能性がある；従って、前記化合物は学習、記憶及び / 又は認知を増強し、又は統合失調症を治療し、アルツハイマー病に関連する記憶及び / 又は認知の喪失を治療又は予防し、運動失調を治療し、又は神経変性疾患に特徴的なニューロン機能の喪失を予防するのに有用である。

20

30

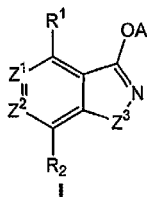
【0012】

従って、一つの観点において、本発明は、D - セリンの体液濃度を増加し、D - セリン酸化の有毒生成物の体液濃度を低下する方法、学習、記憶及び / 又は認知を増強する方法、又は統合失調症を治療する方法、アルツハイマー病に関連する記憶及び / 又は認知の喪失を治療又は予防する方法、運動失調を治療する方法、又は神経変性疾患に特徴的なニューロン機能の喪失を予防する方法に関する。

【0013】

前記方法は、一般式 I :

【化 1】



40

(式中、

Z¹ は、N 又は C R³ であり；

Z² は、N 又は C R⁴ であり；

Z³ は、O 又は S であり；

A は、水素原子、アルキル基又は M⁺ であり；

50

Mは、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛又はそれらの混合物であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、水素原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、アシル基、ハロ基、シアノ基、ハロアルキル基、 $NHCOOR^5$ 及び SO_2NH_2 から独立に選択され；

Zは、N又は CR^4 であり；

R^5 は、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基から選択され；そして

Z^1 及び Z^2 のうち少なくとも1個は、N以外の基である）

で表される化合物、又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物の治療的有効量を対象に投与することを含む。 10

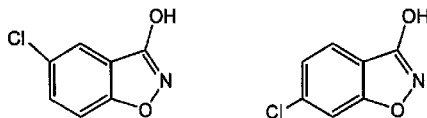
【0014】

第二の観点において、本発明は、自閉症、統合失調症、アルツハイマー病、運動失調又は神経変性疾患を治療する方法であって、一般式Iで表される前記D-アミノ酸オキシダーゼ(DAAO)阻害剤の治療的有効量を、これらの病態の1個以上のための治療が必要な対象に投与することを含む方法に関する。

【0015】

好ましい実施態様において、一般式Iで表される化合物は、置換ベンゾ[d]イソキサゾール-3-オール、つまり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうち少なくとも1個は水素原子以外の基である。典型的な化合物は： 20

【化2】



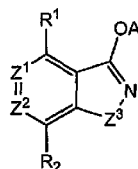
である。

【発明の詳細な説明】

【0016】

本発明は、D-セリンの体液濃度を増加し、D-セリン酸化の有毒生成物の体液濃度を低下する方法、学習、記憶及び/又は認知を増強する方法、又は統合失調症を治療する方法、アルツハイマー病に関連する記憶及び/又は認知の喪失を治療又は予防する方法、運動失調を治療する方法、又は神経変性疾患に特徴的なニューロン機能の喪失を予防する方法に関する。前記方法は、一般式I： 30

【化3】



I

(式中、

Z^1 は、N又は CR^3 であり；

Z^2 は、N又は CR^4 であり；

Z^3 は、O又はSであり；

Aは、水素原子、アルキル基又は M^+ であり；

Mは、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛又はそれらの混合物であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、水素原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、アシル基、ハロ基、シアノ基、ハロアルキル基、 $NHCOOR^5$ 及び SO_2NH_2 から独立に選択され； 40

R^5 は、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基から選択され；そして

Z^1 及び Z^2 のうち少なくとも 1 個は、N 以外の基である)

で表される化合物、又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物の治療的有効量を対象に投与することを含む。

【0017】

一般式 I で表される化合物を用いる治療的処置 (Therapeutic treatment) は、特にアルツハイマー病、ハンチントン病、又はパーキンソン病などの神経変性疾患に罹っている人々における、記憶、学習及び認知を改善及び / 又は増強する。前記化合物はまた、加齢に関連する認知機能障害も改善し、緊張型統合失調症も改善する。

10

【0018】

一般式 I で表される化合物は、DAAO 阻害に関して独特の薬理的特徴を所有し、特に D - セリンの体液濃度を制御することにより、脳内の NMDA 受容体活性に影響を与える。従って、これらの化合物は、現在標準の治療の投与に比較して副作用が少なく、諸病態及び諸障害の治療において、特に DAAO、D - セリン及び / 又は NMDA 受容体活性により調節される CNS - 関連障害の治療において有効である。これらの病態及び障害は、統合失調症、自閉症、注意欠陥障害 (ADD 及び ADHD) 及び幼児期学習障害などの精神神経疾患、並びに、MLS (小脳運動失調)、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、ダウン症候群、神経因性疼痛、多発脳梗塞性認知症、癲癇重積症、打撲損傷 (例えば、脊髄損傷及び頭部損傷)、ウイルス感染誘発の神経変性 (例えば、AIDS、脳症)、癲癇、良性健忘症、及び閉鎖性頭部外傷などの神経変性疾患及び障害を含むが、これに限定されない。一般式 I で表される化合物はまた、脳卒中、血栓塞栓性発作、脳出血、脳虚血、脳血管痙攣、低血糖症、健忘症、低酸素症、酸素欠乏症、周産期呼吸停止及び心臓停止に続く神経毒性損傷の治療に有用であるかもしれない。

20

【0019】

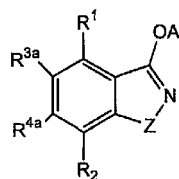
一般式 I で表される化合物は典型的に、インドール - 2 - カルボキシレートを含む既知の DAAO 阻害剤よりも選択的であり、NMDA 受容体の D - セリン結合部位における結合に比較して、DAAO 阻害に対してより高い選択性を発揮する。前記化合物はまた、良好な生体利用率を含む有利な活性プロファイルも示す。従って、DAAO、D - セリン又は NMDA 受容体活性により調節される障害を治療する多くの技術的に知られた方法を超える利点を提供する。例えば、従来多くの抗精神病治療法と異なり、DAAO 阻害剤は統合失調症の認知症状の望ましい低下を引き起こすことができる。従来抗精神病薬はしばしば、遅発性ジスキネシー (不可逆性不随意運動障害)、錐体外路症状、及び静座不能を含む望ましくない副作用を生じる。これらは、一般式 I で表される化合物を投与することにより低減又は除去することが可能である。

30

【0020】

もう一つの観点において、本発明はまた、一般式 Ia :

【化 4】



Ia

40

(式中、

Z^1 は、N 又は CR^3 であり；

Z^2 は、N 又は CR^4 であり；

Z^3 は、O 又は S であり；

A は、水素原子、アルキル基又は M^+ であり；

50

Mは、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛又はそれらの混合物であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、水素原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、アシル基、ハロ基、シアノ基、ハロアルキル基、 NHCOOR^5 及び SO_2NH_2 から独立に選択され；

R^5 は、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基から選択され；そして

Z^1 及び Z^2 のうち少なくとも1個は、N以外の基である）

で表される化合物、又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物、及びそれらを含む医薬組成物に関する。

10

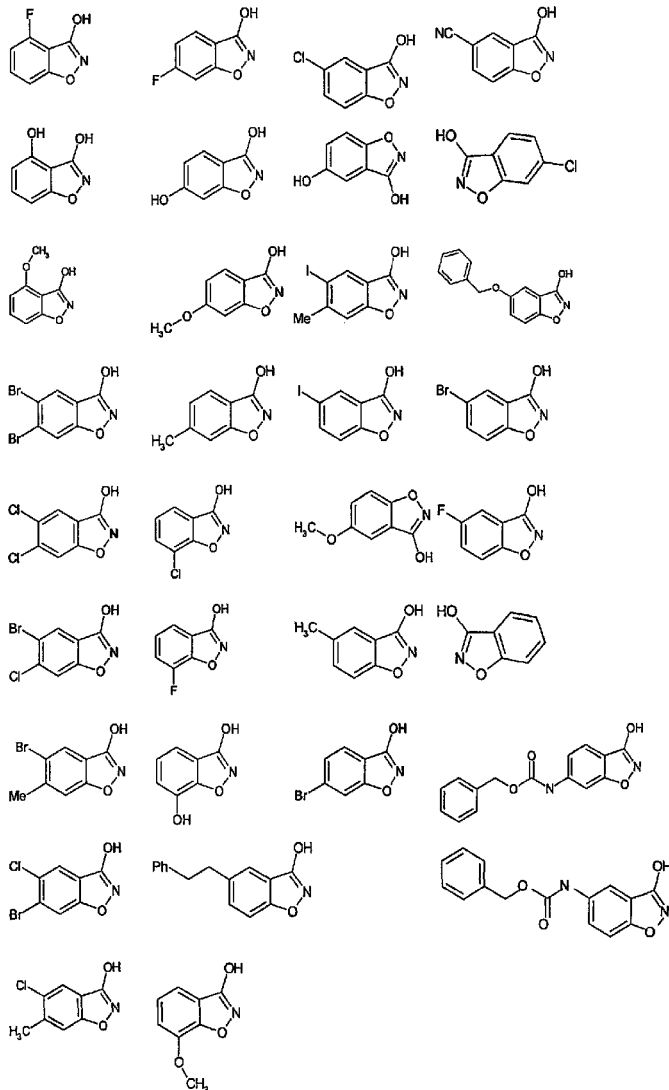
一般式 I a で表される化合物は、一般式 I で表される化合物の下位集合を形成し、従って、本発明の方法において使用してもよい。一般式 I で表される化合物に対する本明細書の参照は、一般式 I a で表される化合物を含むことを意図する。

【0021】

好ましい実施態様において、一般式 I 及び I a で表される化合物は、5 - 位及び / 又は 6 - 位に置換したベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - オールである。一般式 I 及び I a で表される化合物並びに 5 - 位、6 - 位、又は 5 - 、6 - 位に置換したベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - オールに対する好ましい置換基は、ハロ基、特に、クロロ基、ヒドロキシ基、アルキル基（特に、高級アルキル（ $\text{C}_6 - \text{C}_{20}$ ）基及びアルコキシ基）である。特に好ましいのは、ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - オール D - アミノ酸オキシダーゼ阻害剤は：

20

【化5】



10

20

30

を含む。

【0022】

本発明は、一般式 I 又は I a で表される化合物、並びにこれらの化合物の薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物を含む。用語「化合物又は化合物の薬学的に許容可能な塩若しくは溶媒和物」は、「又は（若しくは）」の包括的意味を意図し、そこでは塩と溶媒和物の両方である物質を包含する。薬学的に許容可能な塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛の無機塩、並びにリシン、N、N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、プロカイン及びトロメタミンの有機塩を含むが、それに限定されない。

40

【0023】

本発明による治療の対象は、前に述べた病態の治療が必要な人間（患者）及び他の哺乳動物を含む。学習及び記憶を改善又は増強するための治療の必要性を有する患者は、認知症又は学習及び記憶喪失の症状を示す患者である。健忘障害を有する人々は、新しい情報を学習する能力が損なわれており、以前に学習した情報又は過去の出来事を想起することができない。記憶障害は、自然想起を必要とする課題について最も明白であり、また検査員がその人にその後になって想起するよう刺激を与える場合に明白であってもよい。記憶障害は、社会的又は職業的機能において著しい機能障害を引き起こすに十分に重度でなければならない。以前の機能レベルから著しい減退を表さなければならない。記憶障害は、加齢に伴うもの又は疾患や他の原因の結果であってもよい。認知症は、以前の機能レベルが

50

らの著しい変化を表す複合的な臨床的に有意な認知障害により特徴付けられ、新しい材料の学習不能又は以前に学習した材料の忘却を含む記憶機能障害を含む。記憶は、情報を記録し、保持し、想起し、そして認識する能力を測定することにより正式に検査することができる。認知症の診断はまた、次の認知障害の少なくとも一つを必要とする：失語症、失行症、失認症又は実行機能障害。これらの言語、運動遂行、物体認識及び抽象的思考における障害はそれぞれ、記憶障害と併せて、職業的又は社会的機能の機能障害を引き起こすに十分重度でなければならず、以前のもっと高い機能レベルからの衰退を表さなければならない。

【0024】

一般式 I 及び Ia で表される化合物はまた、D - セリン、又は D - セリンの塩、D - セリンのエステル、アルキル化した D - セリン、若しくは D - セリン前駆体などの D - セリン類縁体の投与を含む治療と併用してもよいし、あるいは抗精神病薬、抗うつ薬、精神刺激薬、及び / 又はアルツハイマー病治療薬の投与を含む治療と併用することができる。

10

【0025】

動物においては、治療の有益な認知増強効果及び潜在的関連副作用を調べるために、いくつかの確立した学習及び記憶のモデルが入手可能である。人間以外の種における認知の変化を評価するために採用してもよい検査の記載は、Sarter, Martin, Intern. J. Neuroscience, 32: 765 - 774 (1987) に与えられる。前記検査は、モリス水迷路 (Stewart and Morris, Behavioral Neuroscience, R. Saghal, Ed., p. 107 (1993))、遅延非見本合わせ及び社会的識別モデルを含む。

20

【0026】

モリス水迷路は、学習及び記憶についての最良妥当性確認モデルの一つであり、いろいろな薬物の認知増強効果に敏感に反応する。迷路で行なわれる課題は、動物の空間学習及び人間の記憶固定に重要な脳の領域である脳の海馬の操作に特に敏感に反応する。その上、モリス水迷路行動での改善は、認知増強剤としての化合物の臨床効果を予測する。例えば、コリンエステラーゼ阻害剤又は選択的ムスカリン性コリン作用性アゴニストを用いる治療は、学習及び記憶についてのモリス迷路動物モデルにおいても、認知症を有する臨床母集団においても、学習障害を逆転する。加えて、この動物の範例は、老齢化に伴う機能障害の程度の増加、及び健忘症患者に特徴的な遅延又は干渉の予備検査に対する記憶痕跡の脆弱性の増加の正確なモデルとなる。その検査は簡単な空間学習課題であり、そこで、粉ミルクの添加により不透明な微温湯の水槽に動物を置く。動物は迷路内及び検査室内に設置した目に見える手掛かりに関係づけてプラットフォームの位置を学習する；この学習は、場所の学習と呼ばれる。動物群は、トレーニング前に又はトレーニング後に所望の時間間隔で、対照溶液又は1回分用量の治療剤の投与を受ける。対照群の動物は概して、3日間のトレーニングの後では5～10秒以内にプラットフォームに到達する。治療剤の記憶調節効果の目安は、この時間の変動である。検査の第二段階又は精査段階においては、前もってプラットフォームの位置を学習しておいた動物を、プラットフォームを取り除いた水槽に入れる。プラットフォームの位置を記憶している動物は、もとプラットフォームがあった四分円でより長い時間を過ごすであろうし、以前プラットフォームにより占められた位置の上をより多く横切るであろう。記憶又は認知能力の増加は、対照群の動物と比較して、正しい四分円でより長い時間を過ごすか又は以前プラットフォームにより占められた位置の上をより多く横切る動物によって明示される。記憶又は認知能力の低下は、対照群の動物よりも、正しい四分円でより短い時間を過ごすか又は以前プラットフォームにより占められた位置の上をより少なく横切る動物によって明示される。

30

40

【0027】

遅延非見本合わせ検査において、動物は一つの刺激（例えばレバー A）を与えられる。一定時間後に、動物は二つの選択肢（例えばレバー A とレバー B）を与えられる。もとの刺激に合わない選択肢（レバー B）の選択は、報酬を得る結果となる。適切な選択肢の選択が偶然より多ければ、もとの刺激を記憶していたということを示す。刺激と選択肢応答

50

の間の時間が増すにつれて、成績は低下し純粋な偶然に近づく。所定時間における正確な選択肢の数は、認知能力と関連する。認知又は記憶障害は、物理的に、生化学的に又は高齢動物の使用により、引き起こしてもよい。

【0028】

社会的相互作用検査において、検査動物（動物A）のホームケージによその動物（動物B）を持ち込む。動物Aは、持ち込まれた動物をよその動物と認識し、調べるであろう。もし動物Bを取り除き、後で再び持ち込むなら、検査動物は以前の持ち込みから新しいケージ仲間を記憶しているので、検査動物（動物A）は、新しいケージ仲間を調べるのにより短い時間を過ごすであろう。持ち込みの間の時間が増すにつれて、よりよく記憶されないの、二度目に新しい動物を調べるのに過ごす時間はより長くなる。二度目の持ち込時に新しいケージ仲間を調べるのに過ごす時間は、認知能力と逆関係にある。認知又は記憶障害は、物理的に、生化学的に又は高齢動物の使用により、導入してもよい。

10

【0029】

人間においては、学習及び記憶を改善する方法は、ウェクスラー記憶検査（Wechsler Memory Scale）及びミニメンタル検査のような検査により測定してもよい。患者が学習及び記憶を損なったかどうかを決定するための標準的臨床検査は、学習と記憶のためのミニメンタル検査（Folstein et al., J. Psychiatric Res. 12: 185, 1975）であり、特に頭部外傷、コルサコフ病又は脳卒中に罹った患者のための検査である。検査結果は、認知障害又は健忘症障害の初期段階において速やかに悪くなる種類の短期ワーキングメモリーの指標として役に立つ。10対の関連のない単語（例えば、軍隊 - 机）を対象に読ませる。対象は次に、各対の最初の単語を与えた場合に二番目の単語を想起するよう求められる。記憶機能障害の目安は、対の一方の対照群に関して想起される対連合の単語数の減少である。学習及び記憶の改善は、（a）プラセボ群のメンバーの成績と比べて治療した患者の成績との間の統計的有意差か又は（b）疾患モデルに関する指標における成績の正常方向への有意な変化かいずれかを構成する。疾患の動物モデル又は臨床例は、定義により正常対照から区別可能な症状を示す。従って、有効な薬物療法の指標は、著しいが必ずしも完全ではない、症状の逆転であろう。記憶課題の成績を改善するのに役立つ臨床上有効な「認知増強」薬により、記憶病理の動物モデルと人間モデルの両方において、改善を促進することができる。例えば、認知症及びアルツハイマー型記憶喪失に罹った患者においてコリン様作用の代償療法として機能する認知増強剤は、対連合課題のような範例において短期ワーキングメモリーを著しく改善する。記憶機能障害に対する治療的介入のためのもう一つの潜在的応用は、老齢マウスにおける近時記憶の縦断的研究により有効にモデル化される加齢に伴う実行障害により示唆される。

20

30

【0030】

ウェクスラー記憶検査は、認知機能及び記憶容量について広く使用される紙と鉛筆を使う検査である。正規母集団において、標準化した検査は平均値100及び標準偏差15を生じる。その結果、軽度の健忘症は10～15ポイント低下したスコアで、もっと重度の健忘症は20～30ポイント低下等々で検出できる。臨床面談において、ミニメンタル検査、ウェクスラー記憶検査、又は対連合学習を含むがそれに限定されない一連の検査を、症状的記憶喪失を診断するために適用する。これらの検査は、一般的な認知機能障害及び特定の学習/記憶容量喪失の両方に対して一般的有病正診率を与える（Squire, 1987）。認知症又は健忘症障害の特定診断は別として、これらの臨床手段はまた、その人の年齢を考えると正常範囲内にある加齢過程の結果による精神機能の客観的減少を反映する加齢に伴う認知低下をも識別する（DSM-IV, 1994）。上で述べたように、本発明の文脈の範囲以内で学習及び記憶の「改善」は、例えば、プラセボ群のメンバーの成績と比較して治療剤処置した患者の成績との間に、又は同じ患者に与えたその後の検査との間に、対連合検査において正常方向への統計的有意差が存在する場合に起こる。

40

【0031】

プレパルス抑制検査は、統合失調症治療に有効な化合物を同定するために使用してもよい。検査は、大きい音に曝される動物又は人間が驚愕反射を示し、より高強度の検査音に

50

先立って一連のより低強度の音に曝された動物又は人間が驚愕反射と同様の強度の反射を
もはや示さないものであるという観察に基づいている。これをプレパルス抑制と呼ぶ。統
合失調症と診断された患者は、プレパルス抑制の欠如を示す。すなわち、より低強度のプ
レパルスは、強烈な検査音に対してもはや驚愕反射を抑制しない。同様のプレパルス抑制
欠如は、動物において、薬物処置（スコポランミン、ケタミン、PCP又はMK801）
により又は子動物を孤立して育てることにより引き起こすことができる。動物におけるこ
れらのプレパルス抑制の欠如は、統合失調症患者に有効と知られている薬物により部分的
に逆転することができる。動物のプレパルス抑制モデルは、統合失調症患者治療における
化合物の有効性を予測する文字通りの意味を有すると思われる。

【0032】

慢性神経因性疼痛での治療剤の有効性を決定するために、脊髄神経結紮（SNL）モデ
ル（Kim SH and Chung JM (1992) An experimental model for peripheral neuropathy produ
ced by segmental spinal nerve ligation in
the rat. Pain 50:355-63.）を使用することができる。動物
をイソフルランで麻酔し、左L5横突起を摘出し、L5とL6脊髄神経を6-0絹縫合糸
できつく結紮する。次に、創傷を内部縫合と外部ステーブルで閉じる。創傷クリップを外
科手術の後10～11日で除去する。非有害性機械的感受性に対するベースライン値、損
傷後の値、及び治療後の値を、様々な剛性（0.4, 0.7, 1.2, 2.0, 3.6,
5.5, 8.5, 及び15g）を有する8個のSemmes-Weinsteinフィラ
メント（Stoelting, Wood Dale, IL, USA）を用いて、アップダ
ウウン法（Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung
JM and Yaksh TL (1994) Quantitative assess
ment of tactile allodynia in the rat paw
. J Neurosci Methods 53:55-63.）に従い評価する。動物
を有孔金属製プラットフォーム上に置き、試験前に最小限30分間、環境に馴化させる。
平均値及び標準誤差（SEM）を各治療群における各動物に対して求める。この刺激は普
通なら痛いと思われないので、この試験における応答性の著しい損傷惹起性増加は、機
械的異痛症の指標と解釈される。損傷した足の機械的過感受性は、賦形剤群内において対
側足の値を同側足の値と比較することにより求める。データは、Mann-Whitney
検定法を用いて解析する。賦形剤群の損傷した足の値の経時的安定性は、順位によるF
riedman二元配置分散分析を用いて検定する。薬物効果は、順位によるKruskal-Wallis
一元配置分散分析を実施し、その後、Dunnのポストホックテスト
又はMann-Whitney符号付順位検定を実施することにより、各時点で、解析す
る。

【0033】

必要に応じて、一般式I及びIaで表される化合物はまた、D-セリン、又はD-セリ
ンの塩、D-セリンのエステル、アルキル化したD-セリン、若しくはD-セリンの前駆
体などのD-セリン類縁体の投与を含む治療と併用してもよい。前記化合物はまた、抗精
神病薬（統合失調症及び他の精神病的病態用）、精神刺激薬（注意欠陥障害、うつ病、又
は学習障害用）、抗うつ薬、向知性薬（例えば、ピラセタム、オキシラセタム又はアニラ
セタム）、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例えば、フィゾスチグミン関連化合物、
タクリン又はドネペジル）及び/又はアルツハイマー病治療薬（アルツハイマー病治療用
）の投与を含む治療と併用してもよい。そのような併用療法は、本発明の範囲内に含まれ
る。

【0034】

ここに使用される語句「治療的有効量」は、どの薬物療法にも適用される妥当な利益/
リスク比率において、動物における少なくとも細胞の亜母集団においてDAAO阻害によ
りある程度の望ましい治療効果を与え、それにより治療した細胞におけるその経路の生物
学的影響を遮断するのに有効な、本発明の化合物を含む化合物、物質、又は組成物のその

10

20

30

40

50

量を意味する。

【0035】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、無機塩及び有機塩を含む薬学的に許容可能な非毒性の塩基から調製される塩を指す。本発明の化合物に適した薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛からつくられる金属塩、又はリシン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、プロカイン及びトロメタミンからつくられる有機塩を含む。

【0036】

一般に、本発明の化合物は、市販品として入手可能か又は当業者によく知られた方法で製造してもよい。加えて、容易に入手可能な出発物質、試薬及び従来の合成手順を使用する下記の方法、又はその改良法を採用してもよい。これらの反応においては、それ自体知られているがここに述べていない変法を使用することも可能である。

【0037】

本発明の文脈において、アルキル基は、低級アルキル基及び高級アルキル基を含み、直鎖状、分岐状、又は環状炭化水素構造及びその組み合わせを含むことを意味する。好ましいアルキル基は、 C_{20} 又はそれ以下のアルキル基である。低級アルキル基は、炭素原子1~6個の、好ましくは炭素原子1~4個のアルキル基を指し、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、並びにn-、s-及びt-ブチル基を含む。高級アルキル基は、炭素原子7個以上、好ましくは炭素原子7~20個を有するアルキル基を指し、n-、s-及びt-ヘプチル基、オクチル基、並びにドデシル基を含む。シクロアルキル基はアルキル基の下位集合であり、炭素原子3~8個の環状炭化水素基を含む。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、及びノルボルニル基を含む。

【0038】

アリール基及びヘテロアリール基は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子を0~3個含む5-又は6-員の芳香環基または複素芳香環基；窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子を0~3個含む二環式9-又は10-員の芳香環系基又は複素芳香環系基；又は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子を0~3個含む三環式13-又は14-員の芳香環系基又は複素芳香環系基を意味する。芳香族6-~14-員の炭素環式環は、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インダ

【0039】

ン、テトラリン、及びフルオレンを含み；並びに、5-~10-員の芳香族複素環式環は、例えば、イミダゾール、ピリジン、インドール、チオフェン、ベンゾピラノン、チアゾール、フラン、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾール及びピラゾールを含む。

【0040】

アリールアルキル基は、アリール環に結合したアルキル残基を意味する。例は、ベンジル基及びフェネチル基である。ヘテロアリールアルキル基は、ヘテロアリール環に結合したアルキル残基を意味する。例は、ピリミジニルメチル基及びピリミジニルエチル基を含む。アルキルアリール基は、アリール残基に結合した1個以上のアルキル基を有するアリール残基を意味する。例は、トリル基及びメシチル基である。

【0041】

アルコキシ基又はアルコシル基は、親構造に酸素原子を介して結合した炭素原子1~8個の直鎖状、分岐状、環状構造及びその組み合わせの基を指す。例は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロピルオキシ基、及びシクロヘキシルオキシ基を含む。低級アルコキシ基は、1~4個の炭素原子を含む基を指す。

【0042】

アシル基は、親構造にカルボニル官能性を介して結合した炭素原子1~8個の直鎖状、分岐状、環状構造、飽和、不飽和及び芳香族並びにその組み合わせの基を指す。アシル残基の1個以上の炭素原子は、親構造に結合する点がカルボニル基にとどまる限り窒素原子

10

20

30

40

50

、酸素原子又は硫黄原子で置き換えてもよい。例は、アセチル基、ベンゾイル基、プロピオニル基、イソブチリル基、*t*-ブトキシカルボニル基、及びベンジルオキシカルボニル基を含む。低級アシル基は1～4個の炭素原子を含む基を指す。

【0042】

複素環基は、1～2個の炭素原子が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子などのヘテロ原子で置き換えられているシクロアルキル残基又はアリール残基を意味する。本発明の範囲内に入る複素環の例は、ピロリジン、ピラゾール、ピロール、インドール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキソール（置換基として存在する場合、一般にメチレンジオキシフェニル基と呼ぶ）、テトラゾール、モルホリン、チアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、オキサゾール、オキサゾリン、イソオキサゾール、ジオキサン、及びテトラヒドロフランを含む。

10

【0043】

置換したとは、アルキル基、アルキルアリール基、アリール基、アリールアルキル基、及びヘテロアリール基を含むがそれに限定されない残基において、その残基のH原子3個までが、低級アルキル基、置換したアルキル基、置換したアルキニル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボキサロコキシ基（carboxalkoxy）、カルボキサミド基、アシルオキシ基、アミジノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $\text{OCH}(\text{COOH})_2$ 、シアノ基、第一級アミノ基、第二級アミノ基、アシルアミノ基、アルキルチオ基、スルホキシド基、スルホン基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ヘテロアリール基、又はヘテロアリールオキシ基で置き換えられている前記残基を指す。

20

【0044】

ハロアルキル基は、1個以上のH原子がハロゲン原子で置き換えられているアルキル残基を指す；用語ハロアルキル基は、ペルハロアルキル基を含む。本発明の範囲内にあるハロアルキル基の例は、 CH_2F 、 CHF_2 、及び CF_3 を含む。

【0045】

本発明の文脈において、DAAO阻害剤としての活性を所有すると見なされる化合物は、DAAO酵素回路の50%阻害（ IC_{50} ）を濃度約100 μM で、好ましくは約10 μM 、より好ましくは約1 μM で表す化合物である。

30

【0046】

ここに記載する化合物の多くは、1個以上の不斉中心を含んでもよいので、絶対立体化学の用語で（R）-又は（S）-として定義してもよい鏡像体、ジアステレオマー、及び他の立体異性体を生じてもよい。本発明は、すべてのそのような可能な異性体並びにそれらのラセミ体及び光学的に純粋な形体を含むことを意味する。光学的に活性な（R）-及び（S）-異性体は、キラルシントン若しくはキラル試薬を用いて製造してもよいし、又は従来技術を用いて分割してもよい。ここに記載する化合物がオレフィンの二重結合又は他の幾何学的不斉中心を含む場合で他に特に指定されない場合、化合物はE及びZ幾何異性体の両方を含むことを意味する。同じように、すべての互変異性型もまた含まれることを意味する。

40

【0047】

一般式I及びIaで表される化合物を原料のままの化学物質として投与することは可能であってもよいが、それらを医薬組成物として提供するのが好ましい。更なる観点によれば、本発明は、一般式I及びIaで表される化合物、又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物を、1種以上の薬学的な担体及び任意に1種以上の他の治療成分と一緒に含む医薬組成物を提供する。担体（類）は、他の製剤成分と適合性がよく受容者に有害でないという意味で「許容可能な」ものでなければならない。

【0048】

製剤は、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、及び動脈内を含む）、直腸及び局所（皮膚、頬側、舌下及び眼内を含む）投与に適した製剤を含む。もっとも適した経路

50

は、受容者の病態と疾患によってもよい。製剤は、単位投与形態で便利に提供してもよく、薬学の技術においてよく知られている方法のどれで調製してもよい。すべての方法は、化合物又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物（「活性成分」）を、1種以上の補助的な成分を構成する担体とともに配合する段階を含む。一般に、製剤は、活性成分を液状担体若しくは細粒状固体担体又は両者とともに、むらなく十分に配合し、次いで、必要なら、その生成物を望ましい製剤に成形することにより調製する。経口製剤は、当業者によく知られており、それを調製する一般的な方法は、どの標準的薬学学校教科書にも見出される。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. R. Gennaro, ed. (1995)であり、その開示は参照することによりここに含まれる。

10

【0049】

経口投与に適した本発明の製剤は、各々規定量の活性成分を含むカプセル剤、カシェ剤若しくは錠剤のような個別単位として；散剤若しくは顆粒剤として；水性液体若しくは非水性液体中の溶液若しくは懸濁液として；又は油中水型乳濁液若しくは水中油型乳濁液として提供してもよい。活性成分はまた、巨丸剤、舐剤又はペースト剤として提供してもよい。

【0050】

錠剤は、任意に1種以上の補助的成分とともに、圧縮又は成形により製造してもよい。圧縮錠剤は、散剤又は顆粒剤のような流動性の形体にある活性成分を、任意に結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤又は分散剤とともに混合し、適当な機械の中で圧縮することにより調製してもよい。成形錠剤は、不活性液状希釈剤で湿らせた粉末コンパウンドの混合物を適当な機械の中で成形することにより製造してもよい。錠剤は任意に、コーティングしたり印をつけたりしてもよいし、錠剤中の活性成分の持続放出、遅延放出又は制御放出を提供するように製剤化してもよい。経口及び非経口の持続放出薬物送達システムは当業者によく知られており、経口的に及び非経口的に投与される薬物の持続放出を達成する一般的な方法は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1660 - 1675頁(1995)に見出される。

20

【0051】

非経口投与用製剤は、水性及び非水性滅菌注射溶液を含み、その溶液は抗酸化剤、緩衝液、静菌剤及び、製剤を予定受容者の血液と等張にする溶質を含んでもよい。非経口投与用製剤はまた、水性及び非水性滅菌懸濁液を含み、その懸濁液は懸濁剤及び増粘剤を含んでもよい。製剤は、複数用量容器、例えば密封アンプル及びバイアルの単位用量で提供してもよいし、使用直前に滅菌液状担体、例えば生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)など、の添加のみを必要とするフリーズドライの(凍結乾燥した)状態で保存してもよい。即時注射溶液及び懸濁液は前記の種類の滅菌散剤、顆粒剤、及び錠剤から調製してもよい。直腸投与用製剤は、カカオ脂又はポリエチレングリコールのような通常の担体を有する座剤として提供してもよい。口中、例えば頬側又は舌下の局所投与用製剤は、スクロース及びアラビアゴム又はトラガカントのような味付け基材に活性成分を含むトローチ剤、並びにゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアラビアゴムのような基材に活性成分を含む芳香製剤を含む。

30

40

【0052】

一般式I及びIaで表される化合物を含む医薬組成物は便利に、単位用量形態で提供してもよく、薬学技術でよく知られているどの方法で調製してもよい。好ましい単位用量製剤は、活性成分又は薬学的に許容可能なその塩の有効用量又はその適切な分割用量を含む製剤である。予防的又は治療的用量の大きさは典型的に、治療されるべき病態の性質及び重篤度並びに投与経路で変化する。容量及び恐らく投与頻度もまた、個々の患者の年齢、体重及び応答性で変化するであろう。一般に、全日用量は、単一又は分割用量で、約1mg/日から約7000mg/日までの範囲にあり、好ましくは約1mg/日から約100mg/日まで、より好ましくは約25mg/日から約50mg/日までの範囲にある。い

50

くつの実施態様において、全日用量は、約 50 mg / 日から約 500 mg / 日まで、好ましくは約 100 mg / 日から約 500 mg / 日までの範囲にあってもよい。更に、子供、65歳を超える患者、及び腎機能や肝機能の低下した患者は、最初に低用量を受け、個々の応答性及び血液濃度に基づき漸増するように勧められる。当業者には明らかであろうが、ある場合にはこれらの範囲外の用量を用いることが必要であるかもしれない。更に、臨床医又は治療医は、個々の患者の反応に関連して、如何にそしていつ治療を中断し、調整し又は終了すべきかを知っていることが注意される。

【0053】

特に上述した成分に加えて、本発明の製剤が問題の製剤の型を顧慮して技術上慣習的な他の剤 (agents) を含んでもよく、例えば経口投与に適した製剤が香味剤を含んでもよい

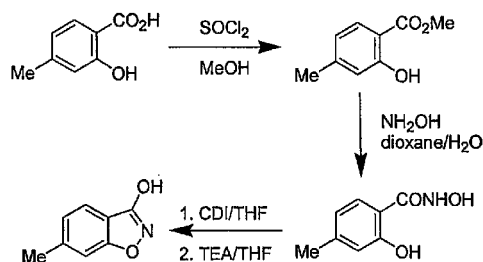
10

【実施例】

【0054】

〔実施例 1 : ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - オールを調製する一般手順〕

【化 6】



20

2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 安息香酸メチルエステル :

乾燥窒素雰囲気下に、攪拌棒を装着した 50 ml 丸底フラスコへ、4 - メチルサリチル酸 (1.5 g, 10.0 mmol, 1.0 eq) を、次に乾燥 MeOH (15 ml) を入れた。反応混合液を氷浴上で 0 °C まで冷却し、無水分の SOCl₂ (1.1 ml, 15.0 mmol, 1.5 eq) を滴下した。反応物を室温まで加熱して、次に、還流で 5 時間攪拌した。その後、過剰 MeOH を真空下に除去し、残渣を EtOAc 中に溶解し、飽和 NaHCO₃ で抽出し、有機層を NaHCO₃ で乾燥し、そして、濾過した。濾過液から過剰溶媒を真空下で除去し、1.20 g (72%) の表題の化合物を透明な油状物として得た。(¹H CDCl₃, 400 MHz) : 10.71 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

30

【0055】

2 - N - ジヒドロキシ - 4 - メチル - ベンズアミド :

攪拌棒を装着した 250 ml 丸底フラスコへ、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.5 g, 50.0 mmol, 25.0 eq) を入れ、次に、H₂O (35 ml) と水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 M / H₂O, 38 ml, 114 mmol, 57.0 eq) とを入れた。別のフラスコ中において、粗製 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 安息香酸メチルエステル (332 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq) をジオキサン中に溶解し、前記溶液へ滴下した。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、氷浴上で 0 °C まで冷却し、濃縮 HCl 水溶液 (10.0 M / H₂O) で pH = 5 (pH paper strips) まで中和させた。反応物を室温まで加熱して EtOAc を添加し、粗生成物を分液漏斗 (3 x EtOAc) で分離し、そして有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過した。濾過液から過剰溶媒を真空下で除去し、331 mg (99%) の表題の化合物を灰色がかった白色固体として得た。(¹H DMSO - d₆, 400 MHz) : 12.29 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.648 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H)。

40

【0056】

50

6 - メチル - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

乾燥窒素雰囲気下に、攪拌棒を装着した 50 ml 丸底フラスコへ、2 - N - ジヒドロキシ - 4 - メチル - ベンズアミド (331 mg , 2.0 mmole , 1.0 eq) とカルボニルジイミダゾール (1.0 g , 6.0 mmoles , 3.0 eq) とを入れ、次に乾燥 THF (20 ml) を入れた。反応混合物を還流で 30 分間攪拌し、次に、無水分の TEA (415 μ L , 3.0 mmoles , 1.5 eq) を添加した。反応混合物を更に 20 時間還流させ、室温まで冷却し、そして、真空下に過剰 THF を除去した。残渣を EtOAc 中で溶解し、HCl (1.0 M / H₂O) 水溶液で抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、濾過液から過剰溶媒を真空下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , ヘキサン中 2% AcOH / EtOAc の勾配 0% - > 40%) によって粗生成物を生成し、167 mg (56%) の白色固体を得た。 (¹HDMSO - d₆ , 400 MHz) 12.19 (s , 1H) , 7.59 (d , J = 8.0 Hz , 1H) , 7.34 (s , 1H) , 7.12 (d , J = 8.0 Hz , 1H) , 2.07 (s , 3H) ; (¹³CDMSO - d₆ , 100 MHz) 165.09 , 163.59 , 141.18 , 124.588 , 120.76 , 112.08 , 109.80 , 21.33 .

【 0057 】

5 - メチル - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

表題の化合物は、市販品として入手可能な 2 - N - ジヒドロキシ - 5 - メチル - ベンズアミドから上記のように調製した。 (¹HDMSO - d₆ , 400 MHz) 12.19 (s , 1H) , 7.48 (s , 1H) , 7.42 - 7.40 (m , 2H) , 2.38 (s , 3H) ; (¹³CDMSO - d₆ , 100 MHz) 165.01 , 161.61 , 132.22 , 131.92 , 120.38 , 114.47 , 109.64 , 20.45 .

【 0058 】

5 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

表題の化合物は、市販品として入手可能な 2 - N - ジヒドロキシ - 5 - クロロ - ベンズアミドから上記のように調製した。 (¹HDMSO - d₆ , 400 MHz) 12.55 (s , 1H) , 7.78 (s , 1H) , 7.60 (m , 2H) ; (¹³CDMSO - d₆ , 100 MHz) 164.67 , 161.65 , 130.66 , 127.17 , 120.63 , 115.90 , 111.88 .

【 0059 】

5 - メトキシ - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

表題の化合物は、市販品として入手可能な 2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステルから上記のように調製した。 (¹HDMSO - d₆ , 400 MHz) 12.21 (s , 1H) , 7.45 (d , J = 9.0 Hz , 1H) , 7.18 (dd , J = 9.5 Hz , J' = 11.5 Hz , 1H) , 7.14 (d , J' = 11.5 Hz) , 3.80 (d , J' = 11.5 Hz , 3H) ; (¹³CDMSO - d₆ , 100 MHz) 165.23 , 158.26 , 155.44 , 120.50 , 114.51 , 110.90 , 101.60 , 55.67 .

【 0060 】

5 - ヒドロキシ - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

表題の化合物は、市販品として入手可能な 2 , 5 - ジヒドロキシ - 安息香酸メチルエステルから上記のように調製した。 (¹HDMSO - d₆ , 400 MHz) 12.03 (s , 1H) , 9.55 (s , 1H) , 7.34 (d , J = 9.0 Hz , 1H) 7.02 (dd , J = 9.4 Hz , J' = 2.4 Hz , 1H) , 6.94 (d , J = 2.4 Hz , 1H) ; (¹³CDMSO - d₆ , 100 MHz) 164.97 , 157.41 , 153.22 , 120.14 , 114.74 , 110.52 , 103.89 .

【 0061 】

6 - ヒドロキシ - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

表題の化合物は、市販品として入手可能な 2 , 4 - ジヒドロキシ - 安息香酸メチルエステルから上記のように調製した。 (¹HDMSO - d₆ , 400 MHz) 12.00

(s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.75 - 6.73 (m, 2H); (^{13}C DMSO - d_6 , 100 MHz) 165.17, 164.91, 160.57, 121.90, 113.13, 106.52, 95.10.

【0062】

5 - プロモ - ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - オール :

表題の化合物は、市販品として入手可能な 5 - プロモ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸から上記のように製造した。(^1H DMSO - d_6 , 400 MHz) 12.55 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 1.8 Hz, J' = 8.9 Hz), 7.56 (d, J' = 8.8 Hz); (^{13}C DMSO - d_6 , 100 MHz) 164.48, 161.98, 133.26, 123.70, 116.52, 114.76, 112.29.

10

【0063】

7 - メトキシ - ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - オール :

表題の化合物は、市販品として入手可能な 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 安息香酸メチルエステルから上記のように調製した。(^1H DMSO - d_6 , 400 MHz) 12.29 (s, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 3.92 (s, 3H); (^{13}C DMSO - d_6 , 100 MHz) 165.48, 153.07, 143.98, 124.17, 115.95, 112.41, 111.57, 55.97.

20

【0064】

4 - ヒドロキシ - ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - オール :

表題の化合物は、市販品として入手可能な 2, 6 - ジヒドロキシ - 安息香酸メチルエステルから上記のように調製した。(^1H DMSO - d_6 , 400 MHz) 11.90 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, J' = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J' = 8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H); (^{13}C DMSO - d_6 , 100 MHz) 165.24, 164.89, 153.41, 132.00, 107.55, 103.44, 100.24.

【0065】

6 - フルオロ - ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - オール :

表題の化合物は、市販品として入手可能な 4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステルから上記のように調製した。(^1H DMSO - d_6 , 400 MHz) 12.47 (s, 1H), 7.77 (dd, ^4J (H, F) = 5.4 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J' = 1.7 Hz, ^3J (H, F) = 10.0 Hz, 1H), 7.19 (dt, J' = 1.4 Hz, ^3J (H, F) = 9.5 Hz, J = 9.0 Hz, 1H); (^{13}C DMSO - d_6 , 100 MHz) 165.02, 163.65 (d, ^3J (C, F) = 14 Hz), 163.33 (d, ^1J (C, F) = 247 Hz), 122.90 (d, ^3J (C, F) = 11 Hz), 111.97 (d, ^2J (C, F) = 26 Hz), 111.27, 97.70 (d, ^2J (C, F) = 27 Hz).

30

【0066】

4 - フルオロ - ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - オール :

表題の化合物は、市販品として入手可能な 6 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステルから上記のように調製した。(^1H DMSO - d_6 , 400 MHz) 12.69 (s, 1H), 7.60 (dt, ^4J (H, F) = 5.4 Hz, J = 8.2 Hz, J' = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (t, ^3J (H, F) = 9.7 Hz, J = 8.1 Hz, 1H); (^{13}C DMSO - d_6 , 100 MHz) 165.15, 163.45, 155.13 (d, ^1J (C, F) = 254 Hz), 132.50 (d, ^3J (C, F) = 18 Hz), 108.55 (d, ^2J (C, F) = 18 Hz), 106.74, 106.78.

40

【0067】

6 - メトキシ - ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - オール :

50

表題の化合物は、市販品として入手可能な 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 安息香酸メチルエステルから上記のように調製した。($^1\text{HDMISO-d}_6$, 400 MHz) 12 . 14 (s , 1 H) , 7 . 56 (d , J = 8 . 6 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 09 (d , J' = 1 . 9 \text{ Hz} , 1 H) , 6 . 87 (dd , J = 8 . 7 \text{ Hz} , J' = 1 . 9 \text{ Hz} , 1 H) , 3 . 82 (s , 3 H) ; ($^1\text{}^3\text{CDMSO-d}_6$, 100 MHz) 165 . 08 , 164 . 99 , 162 . 23 , 121 . 68 , 113 . 21 , 107 . 43 , 93 . 34 , 55 . 79 .

【0068】

4 - メトキシ - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

表題の化合物は、市販品として入手可能な 2 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 安息香酸から上記のように調製した。($^1\text{HCD}_3\text{OD}$, 400 MHz) 7 . 52 (t , J = J' = 8 . 2 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 01 (d , J = 8 . 4 \text{ Hz} , 1 H) , 6 . 74 (d , J' = 8 . 0 \text{ Hz} , 1 H) , 3 . 95 (s , 3 H) ; ($^1\text{}^3\text{CCD}_3\text{OD}$, 100 MHz) 165 . 83 , 165 . 37 , 155 . 89 , 132 . 83 , 104 . 28 , 103 . 26 , 102 . 25 , 55 . 12 .

【0069】

5 - フルオロ - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

表題の化合物は、市販品として入手可能な 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸から上記のように調製した。($^1\text{HDMISO-d}_6$, 400 MHz) 12 . 48 (s , 1 H) , 7 . 61 (dd , $^4\text{J}(\text{H}, \text{F}) = 5 . 3 \text{ Hz}$, J = 9 . 0 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 53 (dd , J' = 2 . 2 \text{ Hz} , $^3\text{J}(\text{H}, \text{F}) = 7 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 49 (dt J' = 2 . 2 \text{ Hz} , $^3\text{J}(\text{H}, \text{F}) = 9 . 0 \text{ Hz}$, J = 9 . 0 \text{ Hz} , 1 H) ; ($^1\text{}^3\text{CDMSO-d}_6$, 100 MHz) 165 . 31 , 159 . 62 , 158 . 02 (d , $^1\text{J}(\text{C}, \text{F}) = 238 \text{ Hz}$) , 119 . 00 (d , $^2\text{J}(\text{C}, \text{F}) = 27 \text{ Hz}$) , 111 . 61 (d , $^3\text{J}(\text{C}, \text{F}) = 9 \text{ Hz}$) , 106 . 47 , 106 . 22 .

【0070】

6 - プロモ - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

表題の化合物は、6 - プロモ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸から上記のように調製した (J . Med . Chem . (1992) , 35 , 739) 。 ($^1\text{HCD}_3\text{OD}$, 400 MHz) 7 . 71 (s , 1 H) , 7 . 61 (d , J = 8 . 3 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 45 (d , J = 8 . 3 \text{ Hz} , 1 H) ; ($^1\text{}^3\text{CCD}_3\text{OD}$, 100 MHz) 166 . 77 , 165 . 43 , 127 . 79 , 126 . 08 123 . 62 , 115 . 27 , 114 . 56 .

【0071】

7 - フルオロ - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

表題の化合物は、市販品として入手可能な 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸から上記のように調製した。($^1\text{HDMISO-d}_6$, 400 MHz) 12 . 73 (s , 1 H) , 7 . 57 (d , J = 7 . 9 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 53 (dd , $^3\text{J}(\text{H}, \text{F}) = 11 . 3 \text{ Hz}$, J = 8 . 0 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 31 (dt , $^4\text{J}(\text{H}, \text{F}) = 4 . 0 \text{ Hz}$, J = 7 . 9 \text{ Hz} , J' = 7 . 9 \text{ Hz} , 1 H) ; ($^1\text{}^3\text{CCD}_3\text{OD}$, 100 MHz) 167 . 05 (d , $^4\text{J}(\text{C}, \text{F}) = 3 \text{ Hz}$) , 152 . 49 (d , $^2\text{J}(\text{C}, \text{F}) = 14 \text{ Hz}$) , 147 . 88 (d , $^1\text{J}(\text{C}, \text{F}) = 249 \text{ Hz}$) , 125 . 22 (d , $^3\text{J}(\text{C}, \text{F}) = 5 \text{ Hz}$) , 119 . 92 (d , $^4\text{J}(\text{C}, \text{F}) = 3 \text{ Hz}$) , 118 . 13 (d , $^3\text{J}(\text{C}, \text{F}) = 5 \text{ Hz}$) , 117 . 11 (d , $^2\text{J}(\text{C}, \text{F}) = 14 \text{ Hz}$) .

【0072】

7 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

表題の化合物は、市販品として入手可能な 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸から上記のように調製した。($^1\text{HDMISO-d}_6$, 400 MHz) 12 . 74 (s , 1 H) , 7 . 74 , (s , 1 H) , 7 . 72 (s , 1 H) , 7 . 33 (t , J = J' = 7 . 8 \text{ Hz} , 1 H) ; ($^1\text{}^3\text{CCD}_3\text{OD}$, 100 MHz) 167 . 18 , 160 . 58 , 131 . 51 , 125 . 37 , 121 . 18 , 117 . 87 , 116 . 71 .

【0073】

7 - ヒドロキシ - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

表題の化合物は、市販品として入手可能な 2, 3 - ジヒドロキシ - 安息香酸から上記のように調製した。($^1\text{HDMISO-d}_6$, 400 MHz) 12.17 (s, 1 H), 10.37 (s, 1 H), 7.11 (dd, J = 8.0 Hz, J' = 1.7 Hz, 1 H), 7.07 (t, J = J' = 7.7 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 8.0 Hz, J' = 1.7 Hz, 1 H); ($^1\text{}^3\text{CCD}_3\text{OD}$, 100 MHz) 167.29, 154.69, 143.12, 125.26, 117.58, 116.69, 112.51.

【0074】

5 - ヨード - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

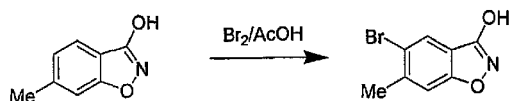
表題の化合物は、市販品として入手可能な 5 - ヨード - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸から上記のように調製した。($^1\text{HDMISO-d}_6$, 400 MHz) 12.48 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1 H); ($^1\text{}^3\text{CDMSO-d}_6$, 100 MHz) 164.11, 162.43, 138.62, 129.68, 117.15, 112.49, 86.28.

10

【0075】

〔実施例 2 : ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オールを臭素化する一般手順〕

【化 7】



20

5 - ブロモ - 6 - メチル - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

攪拌棒及びねじ留め式のテフロンキャップ (Teflon cap) を装着した 25 ml 高压チューブへ、6 - メチル - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール (745 mg, 5.0 mmol, 1.0 eq) と氷酢酸 (5.0 ml) とを入れた。neat Br₂ (774 μL, 15.0 mmol, 3.0 eq) を滴下した。80 ° C で 20 時間攪拌した後、反応物を室温までゆっくりと冷却した。濾過によって得られた沈殿物を収集し、そして、3 x 1.0 ml の氷酢酸で素早く洗浄した。50 ml の MeCN から前記粗生成物 (624 mg) を再結晶化して、567 mg の表題の化合物 (RP - HPLC により決定される純度 96 %) を得た。70 ml のトルエンから更に再結晶化して、519 mg (46 %) の白色固体を得た (HPLC により決定される純度 98.1 %) 。($^1\text{HDMISO-d}_6$, 400 MHz) 12.45 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 2.45 (s, 3 H); ($^1\text{}^3\text{CCD}_3\text{OD}$, 100 MHz) 165.96, 164.50, 142.34, 125.39, 119.73, 115.78, 112.67, 24.10.

30

【0076】

5, 6 - ジブロモ - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

臭素化によって、表題の化合物を上記のように調製した。($^1\text{HDMISO-d}_6$, 400 MHz) 12.72 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H); ($^1\text{}^3\text{CCD}_3\text{OD}$, 100 MHz) 165.90, 164.04, 117.33, 116.46, 128.08, 126.48, 119.30.

40

【0077】

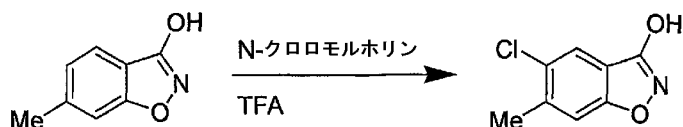
5 - ブロモ - 6 - クロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

臭素化によって、表題の化合物を上記のように調製した。($^1\text{HDMISO-d}_6$, 400 MHz) 12.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H); ($^1\text{}^3\text{CCD}_3\text{OD}$, 100 MHz) 165.83, 164.03, 137.92, 126.71, 117.19, 116.71, 113.14.

【0078】

〔実施例 3 : ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オールを塩素化する一般手順〕

【化 8】



5 - クロロ - 6 - メチル - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

攪拌棒を装着した 25 ml 丸底フラスコへ、6 - メチル - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール (298 mg , 2.0 mmole , 1.0 eq) と TFA (2.0 ml) とを入れ、そして、氷浴中で 0 ° C まで冷却した。無水分の N - クロロモルホリン (242 μL , 2.0 mmoles , 1.0 eq , Organic Syntheses , CV 10 8 , 167) を滴下し、反応混合物を 30 分間にわたって室温まで加熱した。EtOAc を添加し、粗生成物を分液漏斗 (EtOAc / 1.0 M aqueous HCl) で分離し、そして、MgSO₄ で有機層を乾燥させて、濾過液から過剰溶媒を真空下で除去した。20 ml のトルエンと 6 ml の EtOAc との混合物から粗生成物 (383 mg) を結晶化し、206 mg (HPLC により決定される純度 94 %) の白色固体を得た。 (¹ HDMSO - d₆ , 400 MHz) 12.41 (s , 1 H) , 7.77 (s , 1 H) , 7.59 (s , 1 H) , 2.43 (s , 3 H) ; (¹³ CDMSO - d₆ , 100 MHz) 164.46 , 161.87 , 138.53 , 128.08 , 120.59 , 113.78 , 111.83 , 20.49 .

【 0079】

5 , 6 - ジクロロ - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

塩素化によって、表題の化合物を上記のように調製した。 (¹ HDMSO - d₆ , 400 MHz) 12.73 (s , 1 H) , 8.03 (s , 1 H) , 8.01 (s , 1 H) ; (¹³ CDMSO - d₆ , 100 MHz) 164.46 , 161.39 , 133.60 , 125.82 , 122.27 , 114.85 , 112.40 .

【 0080】

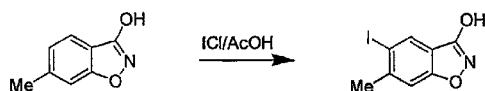
5 - クロロ - 6 - ブロモ - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

塩素化によって、表題の化合物を上記のように調製した。 (¹ HDMSO - d₆ , 400 MHz) 12.74 (s , 1 H) , 8.16 (s , 1 H) , 7.99 (s , 1 H) ; (¹³ CCD₃OD 100 MHz) 166.11 , 163.47 , 130.04 , 126.00 , 122.95 , 116.87 , 116.53 .

【 0081】

[実施例 4 : ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オールをヨウ素化する一般手順]

【化 9】



5 - ヨード - 6 - メチル - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール :

攪拌棒及びねじ留め式のテフロンキャップを装着した 25 ml 高圧チューブへ、固体 ICl (648 mg , 4.0 mmoles , 2.0 eq) と AcOH (6.0 ml) とを入れた。固体 6 - メチル - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - オール (298 mg , 2.0 mmole , 1.0 eq) を一部添加し、次に、水 (15 ml) を添加した。不均一な反応混合物を 80 ° C で 64 時間攪拌した。濾過によって固体沈殿物を除去し、濾過液に EtOAc を添加し、粗生成物を分液漏斗 (EtOAc / 1.0 M aqueous HCl) で分離し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、そして、濾過液から過剰溶媒を真空下で除去した。15 ml 及び 10 ml のトルエンそれぞれからの、水性ワークアップ (aqueous workup ; 471 mg) した後の合わせた沈殿物と粗生成物とを 2 重に再結晶化し、106 mg (19 %) (HPLC により決定される純度 92 %) の白色固体を得た。 (¹ HDMSO - d₆ , 400 MHz) 12.35 (s , 1 H) , 8.16 (s , 1 H) , 7.60 (s , 1 H) , 2.48 (s , overlapping with

DMSO - d₆) ; (¹³C DMSO - d₆ , 100 MHz) 163.76 , 163.37 , 142.88 , 130.47 , 114.87 , 110.72 , 93.42 , 28.204 .

【0082】

〔実施例4：DAAO活性のインビトロ測定：〕

精製したブタのDAAOを、50 mM D-セリンの緩衝混合物に添加すると、酸化された各D-セリン分子に対して化学量論的量のH₂O₂を産生する。H₂O₂産生は、市販品として入手可能な染料アンプレックス・レッドでモニターできる。アンプレックス・レッドはH₂O₂の存在下に、蛍光生成物レゾルフィンに変換される。記載の各阻害剤に対して、染料変換の人為的阻害に対して照合するために及び産生H₂O₂量を定量化するために、DAAO不在下に、80 μM H₂O₂添加時にも蛍光を測定した。DAAO活性の代替アッセイにおいては、精製したブタのDAAOを、化合物存在下に、1 mM フェニルグリシンの緩衝混合物に添加する。DAAOの活性は、フェニルグリシンのベンゾイルギ酸への酵素的変換により、252 nmの光吸収で分光光度的にモニターする。



















10

【0083】

DAAO酵素回路の阻害剤は、阻害レベルを低下するよう系列的に希釈した。50%阻害を達成する化合物濃度(IC₅₀)に外挿するために、得られた阻害レベル系列に適合するように、非線形方程式のパラメーターを調整した。これらの数を、(別個の日における)数(n)個の独立した阻害濃度測定値に対して平均する。阻害濃度を表1に報告する。

20

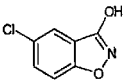
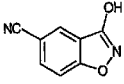
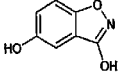
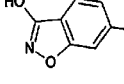
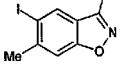
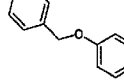
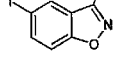
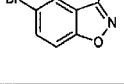
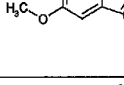
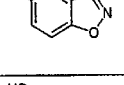
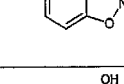
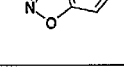
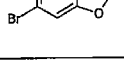
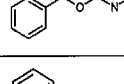
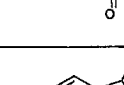

【表 1】

表 1			
化合物	DAAO 阻害物質, IC ₅₀	化合物	DAAO 阻害物質 , IC ₅₀
	<10μM		<1μM
	>100μM		<10μM
	<100μM		<10μM
	<100nM		<1μM
	<100nM		>100μM
	<100nM		<100μM
	<100nM		<100μM
	<100nM		<100μM
	<100nM		<100μM

10

20

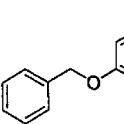
30

化合物	DAAO 阻害物質, IC ₅₀	化合物	DAAO 阻害物質 , IC ₅₀
	<1μM		<100μM
	>100μM		<100nM
	<100nM		<10μM
	<10μM		<1μM
	<10μM		<1μM
	<10μM		<1μM
	<1μM		>100μM
ピロール-2-カルボン酸	<10μM		>100μM
インドール-2-カルボン酸	<10μM		> 100 μM

10

20

30

化合物	DAAO 阻害物質, IC ₅₀	化合物	DAAO 阻害物質 , IC ₅₀
			> 100 μM

40

【 0 0 8 4 】

表 1 からわかることは、既に報告した D A A O 阻害剤の I C₅₀ 値はすべて、D A A O 活性の 50% を超える阻害に対して、化合物濃度 1 μM を超えることである。本発明のベンジイソオキサゾール誘導体は、少なくともこれぐらいの阻害活性を示す。そしていくつかの個々の例は、5 倍以上活性であり、D A A O 活性の 50% を阻害するために 200 nM 未満の化合物を必要とする。

【 0 0 8 5 】

〔実施例 5 : N M D A 受容体親和性の測定〕

N M D A 受容体上の D - セリン結合部位 (「グリシン部位」 又は 「ストリキニーネ - 非感受性グリシン部位」) に対するここに報告した化合物の親和性を

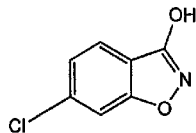
50

測定するために、ラット大脳皮質から調製した膜を用いて、ラジオリガンド結合試験を行なった。放射活性のリガンドは [3 H] M D L 1 0 5 , 5 1 9 であつた。化合物により置換される放射エネルギーは、シンチレーション・カウンターにより算定した。非特異的結合は、1 m M グリシンの存在下に明らかにされる。親和性は、試験化合物による特異的 [3 H] M D L 1 0 5 , 5 1 9 結合の % 阻害値から計算される。

【 0 0 8 6 】

インドール - 2 - カルボン酸は、1 0 0 μ M で試験したとき、放射能標識した化合物の特異的結合の 7 7 % を阻害した。一方、以下の化合物、すなわち典型的な置換したベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - オール :

【 化 1 0 】



は、N M D A 受容体の D - セリン結合部位に対して親和性を示さなかつた (1 0 0 μ M で試験したとき、[3 H] M D L - 5 0 9 , 5 1 9 の特異的結合阻害は 1 0 % 未満) 。

【 0 0 8 7 】

〔 実施例 6 : ラット脳への取り込みの測定 〕

試験化合物のラット脳への浸透を評価する実験は、左頸動脈にカニューレを挿入し分岐動脈を結紮する灌流システムを使用する。内部対照を加えた試験化合物を、p H 7 . 4 のリン酸緩衝生理食塩水で左脳半球中に 3 0 秒間灌流する。内部対照はアテノロール (脳への取り込みが低い) 及びアンチピリン (脳への取り込みが高い) である。灌流液で 3 0 秒間ウォッシュアウト後、脳を外科的に摘出する。左脳半球をホモジナイズする ; 試験化合物 (及び内部対照) を脳ホモジネートから抽出し、L C / M S / M S を用いて分析して、脳中の試験化合物と内部対照の濃度を測定する。選択した化合物に対する脳への取り込み速度を、N = 4 のラットに対して p m o l / g 脳 / s e c ± S D として表現し、表 2 に示す。

【 表 2 】

表 2	
化合物	ラット脳への取り込み速度 p m o l / g 脳 / s e c
	199
	162

【 0 0 8 8 】

〔 実施例 7 : 脳の D - セリン体液濃度測定 〕

哺乳動物の脳内 d - セリン測定は、内因性産生の体液濃度が d - セリンの分解によりバランスを保っていることを示している。D - セリンはセリンラセマーゼの作用により l - セリンから産生する。一方、d - セリンは D A A O の作用により代謝される。外因性に投与した d - セリンは、D A A O の作用により、脳の d - セリンにおける短期持続性の増加を引き起こす。同様に、D A A O 阻害剤は、脳の d - セリン濃度を数倍増加することが、本発明において示される。外因性に投与した d - セリンの臨床的有用性は、統合失調症の患者において実証された ; C o y l e , J o s e p h J . , A n n . N . Y . A c a d . S c i . , 1 0 0 3 : 3 1 8 - 3 2 7 (2 0 0 3) 並びに米国特許第 6 , 2 2 7 , 8 7

10

20

30

40

50

5号；第6，420，351号；及び第6，667，297号明細書を参照。従って、ラット脳のd-セリン濃度測定は、統合失調症治療のために、d-セリン増加に対するDAAO阻害剤の潜在的治療作用を評価するのに有用である。

【0089】

インビボでの脳のD-セリン増加：化合物をリン酸緩衝生理食塩水（2% Tween 80とともにpH7.4）に懸濁し、実験時の体重185～225gの成体雄性Sprague-Dawleyラット（40～60日齢，Charles River Laboratories, Inc.）の腹腔内に投与した。数時間後、ラットを断頭により屠殺し、小脳を速やかに摘出し、更なる分析のために-80℃まで凍結した。残余の脳を同様に摘出し、凍結した。分析の日に、脳組織を5倍容量の氷冷した5%トリクロロ酢酸の中でホモジナイズした。ホモジネートを、18,000倍の重力で30分間遠心分離した。ペレットを捨てた。上清を水飽和ジエチルエーテルで3回洗浄し、有機層を捨てた。孔径0.45µmの薄膜フィルターを通して水層を濾過後、試料は、Hashimoto and colleagues (Hashimoto A, et al., J Chromatogr., 582(1-2):41-8(1992))の方法により、o-フタルジアルデヒド(OPA)及びBOC-L-Cys-OHで誘導体化する準備ができた。手短かに言えば、各誘導体化試薬50mgをメタノール5mLに溶解した。これの200µlアリコート、700µlホウ酸塩緩衝液（0.4M、水酸化ナトリウムでpHを9.0に調整）に溶解した100µl試料に添加した。次に、高速液体クロマトグラフィーシステムに10µlアリコートを注入することにより、D-セリン濃度を蛍光光度的に（344nm励起波長，443nm発光波長）検出した。

【0090】

本発明の化合物の典型的化合物は、ラット脳のD-セリン濃度において強い著しい増加を引き起こした。特に、2回の別個の用量（125mg/kgの3時間後に75mg/kg）で投与したベンゾ[d]イソキサゾール-3-オール誘導体は、最初の投与後6時間で、小脳のD-セリン濃度において2倍の増加を引き起こした。

【0091】

〔実施例8：投与形態〕

《ラクトースを含まない錠剤投与形態》

表3は、一般式I及び一般式Iaで表される化合物のラクトースを含まない錠剤投与形態に対する成分を与える。

【表3】

表3	
成分	1錠当たりの量 (mg)
5-クロロ-ベンゾ[d]イソキサゾール-3-オール	75
微結晶セルロース	125
滑石	5.0
水 (100錠当たり)	30.0 mL *
ステアリン酸マグネシウム	0.5

* 水は製造中に蒸発する

【0092】

活性成分をセルロースとブレンドして、均一なブレンドを形成する。比較的少量のコーンスターチを適量の水とブレンドしてコーンスターチペーストを形成する。次にこれを、均一なブレンドと混合して、均一な湿った塊を形成する。得られた湿った塊に、残りのコーンスターチを添加し、均一な顆粒を得るまで混合する。顆粒を次に、1/4インチのステンレス鋼篩を用いて、適当な粉碎機を通して篩にかける。粉碎した顆粒を次に、適当な乾燥オープンで乾燥し、望ましい湿分含有量を得る。乾燥した顆粒を次に、1/4インチのステンレス鋼篩を用いて、適当な粉碎機を通して粉碎する。次にステアリン酸マグネシウムをブレンドし、得られた混合物を圧縮して、望ましい形状、厚さ、硬度及び崩壊性の

錠剤とする。錠剤を、標準的な水性又は非水性技術によりコーティングする。

【0093】

《錠剤投与形態》

本発明の活性成分とともに使用するのに適したもう一つの錠剤投与形態を表4に与える。

【表4】

成分	表4		
	1錠当たりの量 (mg)		
	処方A	処方B	処方C
5-クロロ-ベンゾ[d]イソキサゾール-3-オール	20	40	100
微結晶セルロース	134.5	114.5	309.0
スターチBP	30	30	60
全ゼラチン化 (pregelatinized) メイズスターチBP	15	15	30
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	1.0
圧縮重量	200	200	500

10

【0094】

活性成分を篩にかけ、セルロース、スターチ及び前ゼラチン化 (pregelatinized) メイズスターチとブレンドする。適当な容量の精製水を添加し、粉末を顆粒化する。乾燥後、顆粒を篩にかけ、ステアリン酸マグネシウムとブレンドする。顆粒を次に、圧縮して、穿孔機を用いて錠剤とする。

20

【0095】

他の強度の錠剤を、活性成分と薬学的に許容可能な担体との比、圧縮重量を変えることにより、又は異なる穿孔機を用いることにより、調製してもよい。

【手続補正書】

【提出日】平成17年10月19日 (2005.10.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

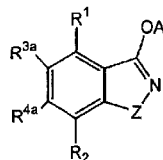
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式IA:

【化1】



IA

(式中、

Aは、 $C_1 - C_4$ アルキル基又は M^+ であり；

Mは、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛又はそれらの混合物であり；

Zは、Oであり

R^1 及び R^2 は、水素原子、 $C_1 - C_{20}$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_8$ アルコキシ基、 $C_5 - C_{14}$ アリール基、 $C_1 - C_8$ アシル基、ハロ基、シアノ基、ハロアルキル基、 $NHCOOR^5$ 及び SO_2NH_2 から独立に選択され；

R^5 は、 $C_5 - C_{14}$ アリール基、 $(C_5 - C_{14})$ アリール $(C_1 - C_4)$ アルキル基

、 $C_5 - C_{14}$ ヘテロアリール基又は $(C_5 - C_{14})$ ヘテロアリール $(C_1 - C_4)$ アルキル基から選択され；そして

R^{3a} は及び R^{4a} は、 $C_1 - C_{20}$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_8$ アルコキシ基、 $C_5 - C_{14}$ アリール基、 $C_1 - C_8$ アシル基、ハロ基、シアノ基、 $C_1 - C_{20}$ 置換されるハロゲン原子、 $NHCOOR^5$ 及び SO_2NH_2 から独立に選択される)で表される化合物、又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物。

【請求項2】

R^{3a} 及び R^{4a} が、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びハロ基から独立に選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^{3a} 及び R^{4a} が、 $C_1 - C_4$ アルキル基及びハロ基から独立に選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

統合失調症、アルツハイマー病に関連する記憶及び/又は認知の喪失、運動失調、神経因性疼痛、又は神経変性疾患に特徴的なニューロン機能の喪失の治療的及び/又は予防的処置のための医薬の製造における、請求項1に記載の化合物の使用。

【請求項5】

学習、記憶及び/又は認知を増強する治療的及び/又は予防的処置のための医薬の製造における、請求項1に記載の化合物の使用。

【請求項6】

神経因性疼痛の治療的及び/又は予防的処置のための医薬の製造における、請求項1に記載の化合物の使用。

【請求項7】

Aが水素原子である請求項4～6のいずれか一項に記載の使用。

【請求項8】

R^1 及び R^2 が水素原子である請求項4～6のいずれか一項に記載の使用。

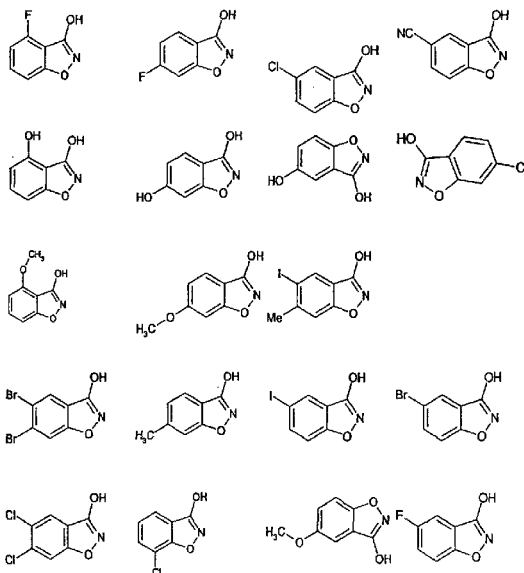
【請求項9】

R^{3a} 及び R^{4a} のうちの1個がクロロ基である請求項4～6のいずれか一項に記載の使用。

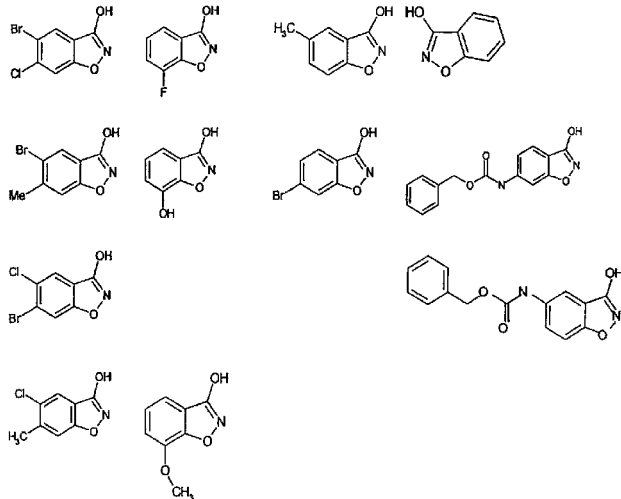
【請求項10】

前記化合物が、

【化2】



【化3】

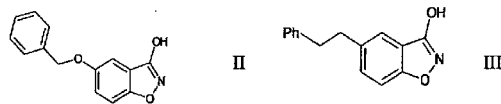


から選択される請求項4～6のいずれか一項に記載の使用。

【請求項11】

統合失調症、アルツハイマー病に関連する記憶及び／又は認知の喪失、運動失調、神経因性疼痛、又は神経変性疾患に特徴的なニューロン機能の喪失の治療的及び／又は予防的処置のための医薬の製造における、化合物II又は化合物III：

【化4】

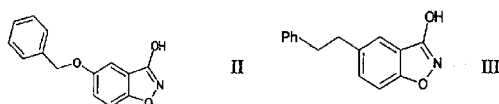


の使用。

【請求項12】

学習、記憶及び／又は認知を増強する治療的及び／又は予防的処置のための医薬の製造における、化合物II又は化合物III：

【化5】

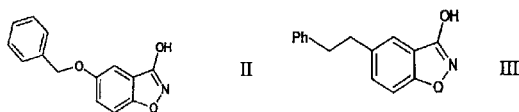


の使用。

【請求項13】

神経因性疼痛の治療的及び／又は予防的処置のための医薬の製造における、化合物II又は化合物III：

【化6】



の使用。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/043547

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D261/20 A61K31/423 A61P25/18 A61P25/28		
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) IPC 7 C07D		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SLAWIK, TOMASZ ET AL: "Lipophilicity of a series of 1,2-benzisothiazol-3(2H)-ones determined by reversed-phase thin-layer chromatography" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, A , 952(1-2), 295-299 CODEN: JCRAEY; ISSN: 0021-9673, 2002, XP004346370 see table I, compound 3 and reference 17 -----	1-3,20, 21, 23-28,31
X	HILLENWECK, ANNE ET AL: "Chlorothalonil biotransformation by gastrointestinal microflora: in vitro comparative approach in rat, dog, and human" PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY , 58(1), 34-48 CODEN: PCBPBS; ISSN: 0048-3575, 1997, XP002327370 see compound A on p. 42 ----- -/--	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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. "Z" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 12 May 2005		Date of mailing of the international search report 20.07.05
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Traegler-Goeldel, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2004/043547

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	INUKAI, YOSHINARI ET AL: "ortho-Disubstituted perfluorobenzenes. III. Preparation of (perfluorobenzo)heterocyclic compounds from perfluorobenzoic acid and perfluorophenol, and the reactions of some intermediary perfluorobenzoyl- and perfluorophenoxy compounds" BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN , 54(11), 3447-52 CODEN: BCSJA8; ISSN: 0009-2673, 1981, XP002301122 see scheme 4, compound 13b -----	1-3
X	FISCHER, R. ET AL: "Benzisothiazolones with a wide range of bacteriostatic and fungistatic activity" ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG , 14(12), 1301-6 CODEN: ARZNAD; ISSN: 0004-4172, 1964, XP000943246 see table I, compounds 63, 68, 74 and compound 1 -----	1-3,20, 21, 23-29,31
X	BOESHAGEN, H. & GEIGER, W.: CHEM. BER., vol. 101, no. 7, 1968, pages 2472-2484, XP002059392 see preparation of 3-chlorobenzoisothiazoles from the corresponding 3-hydroxycompound, 10th and 11th entry in table 4, -----	1-3
X	VITALI, T. ET AL: "Herbicidal activity of 1,2-benzisothiazol-3-ylacetic acid derivatives" FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA , 28(1), 8-18 CODEN: FRPSAX; ISSN: 0430-0920, 1973, XP009047187 see table II, compound XXXI -----	1-3
X	VICINI, P. ET AL.: FARMACO ED. SCI., vol. 41, no. 2, 1986, pages 111-118, XP009047192 see compound (Vic) in tables I, II and III -----	20, 23-28,31
A,X	VICINI, P. ET AL.: IL FARMACO, vol. 44, no. 5, 1989, pages 511-517, XP009047185 see table I, compounds XVI, XXII and XXIII -----	20, 23-28,31
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2004/043547

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZANI, F. ET AL.: IL FARMACO, vol. 51, no. 11, 1996, pages 707-713, XP009047247 see compounds 23, 24 and 25 in table I -----	20, 23-28,31
X	VICINI, P. ET AL.: FARMACO ED. SCI., vol. 39, no. 10, 1984, pages 817-829, XP009047246 see table I, compounds I, V, IX, XIII and XIV and their pharmacological behaviour -----	20, 23-28,31
X	EP 1 262 181 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 4 December 2002 (2002-12-04) see reference example 1 and claim 4 -----	20,21, 23-28,31
X	US 5 668 162 A (DOMAGALA ET AL) 16 September 1997 (1997-09-16) see example 4 -----	20,21, 23-28,31
X	US 5 620 997 A (BOLTON ET AL) 15 April 1997 (1997-04-15) see example 4 -----	20,21, 23-28,31
X	JP 04 077476 A (SANKYO CO LTD) 11 March 1992 (1992-03-11) see compounds 2, 3 and 5 in table 1 -----	20,21, 23-28,31
X	EP 0 101 786 A (THE GREEN CROSS CORPORATION) 7 March 1984 (1984-03-07) see preparation on p. 6 and claim 1 -----	20,21, 23-28,31
A	YEVICH, JOSEPH P. ET AL: "Synthesis and biological evaluation of 1-(1,2-benzisothiazol-3-yl)- and (1,2-benzisoxazol-3-yl)piperazine derivatives as potential antipsychotic agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 29(3), 359-69 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1986, XP000561328 see abstract and tables I, II and III -----	1-32
A	US 6 096 771 A (KOJIMA, KOICHI ET AL) 1 August 2000 (2000-08-01) see abstract, claim 1 and the pharmacological activity as monoamine oxidase inhibitor -----	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/043547**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 4 to 19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-19

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2004/043547

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-19

compounds of formula I and IA for use as D-amino acid oxidase inhibitors (claims 4-19) and compounds of formula IA (subgroup of the compounds of formula I)

2. claims: claims 20-32

Pharmaceutical compositions comprising a compound of formula I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/043547

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1262181	A	04-12-2002	JP 2001247462 A	11-09-2001
			AU 3605201 A	17-09-2001
			CA 2400527 A1	13-09-2001
			EP 1262181 A1	04-12-2002
			CN 1422155 A ,C	04-06-2003
			WO 0166112 A1	13-09-2001
			US 2003060482 A1	27-03-2003
			US 2004058952 A1	25-03-2004
			US 5668162	A
AT 232385 T	15-02-2003			
AU 723233 B2	24-08-2000			
AU 5577196 A	18-12-1996			
BG 62792 B1	31-08-2000			
BG 102077 A	30-11-1998			
CA 2218253 A1	05-12-1996			
CN 1185737 A ,C	24-06-1998			
CZ 9703739 A3	11-11-1998			
DE 69626203 D1	20-03-2003			
DE 69626203 T2	20-11-2003			
DK 828488 T3	19-05-2003			
EA 898 B1	26-06-2000			
EE 9700287 A	15-06-1998			
EP 0828488 A1	18-03-1998			
ES 2192224 T3	01-10-2003			
HR 960216 A1	31-08-1997			
HU 9900917 A2	28-09-1999			
IL 117859 A	16-07-2000			
JP 2002502353 T	22-01-2002			
NO 975496 A	22-01-1998			
NZ 307023 A	30-03-2001			
OA 10745 A	10-12-2002			
PL 323683 A1	14-04-1998			
PT 828488 T	30-06-2003			
SK 162297 A3	10-04-2000			
TW 418206 B	11-01-2001			
WO 9638144 A1	05-12-1996			
US 5733921 A	31-03-1998			
US 6133270 A	17-10-2000			
ZA 9604441 A	10-12-1996			
US 5620997	A	15-04-1997	AT 232385 T	15-02-2003
			AU 723233 B2	24-08-2000
			AU 5577196 A	18-12-1996
			BG 62792 B1	31-08-2000
			BG 102077 A	30-11-1998
			CA 2218253 A1	05-12-1996
			CN 1185737 A ,C	24-06-1998
			CZ 9703739 A3	11-11-1998
			DE 69626203 D1	20-03-2003
			DE 69626203 T2	20-11-2003
			DK 828488 T3	19-05-2003
			EA 898 B1	26-06-2000
			EE 9700287 A	15-06-1998
			EP 0828488 A1	18-03-1998
			ES 2192224 T3	01-10-2003
			HR 960216 A1	31-08-1997
			HU 9900917 A2	28-09-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/043547

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5620997	A		IL 117859 A	16-07-2000
			JP 2002502353 T	22-01-2002
			NO 975496 A	22-01-1998
			NZ 307023 A	30-03-2001
			OA 10745 A	10-12-2002
			PL 323683 A1	14-04-1998
			PT 828488 T	30-06-2003
			SK 162297 A3	10-04-2000
			TW 418206 B	11-01-2001
			WO 9638144 A1	05-12-1996
			US 5668162 A	16-09-1997
			US 5733921 A	31-03-1998
			US 6133270 A	17-10-2000
			ZA 9604441 A	10-12-1996
JP 4077476	A	11-03-1992	NONE	
EP 0101786	A	07-03-1984	JP 58177915 A	18-10-1983
			CA 1228028 A1	13-10-1987
			DE 3369641 D1	12-03-1987
			EP 0101786 A1	07-03-1984
US 6096771	A	01-08-2000	AT 253057 T	15-11-2003
			AU 688102 B2	05-03-1998
			AU 3266095 A	22-03-1996
			CA 2198457 A1	07-03-1996
			CN 1162957 A ,C	22-10-1997
			CZ 9700598 A3	16-07-1997
			DE 69532039 D1	04-12-2003
			DE 69532039 T2	08-07-2004
			DK 779281 T3	08-03-2004
			EP 0779281 A1	18-06-1997
			ES 2208690 T3	16-06-2004
			FI 970864 A	24-04-1997
			HK 1018878 A1	02-04-2004
			HU 77225 A2	02-03-1998
			WO 9606837 A1	07-03-1996
			JP 3228663 B2	12-11-2001
			JP 9059264 A	04-03-1997
			NO 970892 A	29-04-1997
			NZ 291508 A	29-07-1999
			PT 779281 T	27-02-2004
RU 2140414 C1	27-10-1999			
US 5965591 A	12-10-1999			

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	
	A 6 1 K 31/337	
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン
2. T E F L O N

(72) 発明者 ホブキンス セス
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 5 1 0, クリントン, ウィンター ストリート 1 8

(72) 発明者 ジョーンズ スティーブン
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 7 5 7, ミルフォード, ラッジド ヒル ロード 1 0

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC01 AD03 AE03 FA01 FB04 FC01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 BC68 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA01
 ZA02 ZA08 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA36 ZB21 ZC02 ZC41
 ZC75
 4C206 AA01 AA02 AA03 FA53 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA01 ZA02
 ZA08 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA36 ZB21 ZC02 ZC41 ZC75

【要約の続き】

ヘテロアリアル基及びヘテロアリアルアルキル基から選択され; R^1 , R^2 , R^3 及び R^4 のうち少なくとも1個は、水素原子以外の基であり; Z^1 及び Z^2 はのうち少なくとも1個は、N以外の基である) で表される化合物、又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物の治療的有効量を、治療の必要な対象に投与することを含む前記方法。