



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101798291 A

(43) 申请公布日 2010.08.11

(21) 申请号 201010150424.8

(22) 申请日 2004.12.28

(30) 优先权数据

60/532,978 2003.12.29 US

(62) 分案原申请数据

200480042205.0 2004.12.28

(71) 申请人 塞普拉科公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 方群 塞思·霍普金斯

米歇尔·赫弗南 米兰·希季尔

彼得·威普弗

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张晓威

(51) Int. Cl.

C07D 261/20 (2006.01)

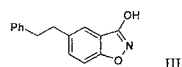
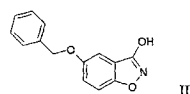
权利要求书 1 页 说明书 22 页

(54) 发明名称

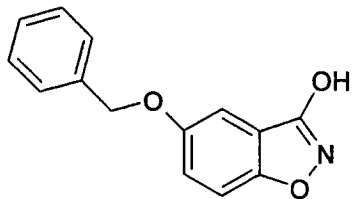
苯并[d]异噻唑-3-醇 DAAO 抑制剂

(57) 摘要

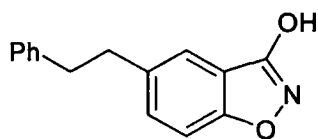
本发明涉及化合物 II 或化合物 III。



1. 化合物 II 或化合物 III :



II



III。

苯并 [d] 异噁唑 -3- 醇 DAAO 抑制剂

[0001] 本申请是 2004 年 12 月 28 日提交的,发明名称为“苯并 [d] 异噁唑 -3- 醇 DAAO 抑制剂”的中国专利申请 200480042205.0 的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请为非临时申请并要求 2003 年 12 月 29 日递交的美国临时申请 60/532,978 的优先权。美国临时申请 60/532,978 的全部公开内容引入本文作为参考。

背景技术

[0004] 酶 D 氨基酸氧化酶 (DAAO) 代谢 D 氨基酸,特别是,在生理 pH 下在体外代谢 D- 丝氨酸。DAAO 在哺乳动物脑和外周中表达。D- 丝氨酸作为神经递质在谷氨酸受体的 N- 甲基 -D- 天冬氨酸 (NMDA) 选择性亚型的激活中起重要的作用,谷氨酸受体的 N- 甲基 -D- 天冬氨酸 (NMDA) 选择性亚型是在神经元中表达的离子通道,本文称之为 NMDA 受体。抑制 DAAO 酶周期的有机小分子可能控制 D- 丝氨酸的水平,并因此影响脑中 NMDA 受体的活性。NMDA 受体的活性在多种疾病状态,例如精神分裂症、精神病、共济失调、缺血、包括神经性疼痛在内的几种形式的疼痛以及记忆和认知缺陷中是重要的。

[0005] 抑制 DAAO 酶周期的有机小分子还可能控制 D- 丝氨酸氧化的毒代谢物,例如过氧化氢和氨的产生。因此,这些分子可能影响神经变性病症中细胞丢失的进程。神经变性疾病是其中 CNS 神经元和 / 或外周神经元发生进行性功能丧失的疾病,通常伴随神经元本身或神经元与其它神经元之间的接触面的结构的物理退化。这些病症包括帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病和神经性疼痛。N- 甲基 -D- 天冬氨酸 (NMDA) - 谷氨酸受体在整个中枢神经系统 (CNS) 中的兴奋性突触部位表达。这些受体介导与某些类型的记忆形成和学习有关的多种脑过程,包括突触可塑性。NMDA 谷氨酸受体需要与两个激动剂结合以实现神经传递。这些激动剂之一是兴奋性氨基酸 L- 谷氨酸,而在所谓的“马钱子碱不敏感的甘氨酸位点”的第二种激动剂现在认为是 D- 丝氨酸。在动物中,D- 丝氨酸通过丝氨酸消旋酶从 L 丝氨酸合成,并被 DAAO 降解为其相应的酮酸。丝氨酸消旋酶与 DAAO 一起被认为通过调节 CNS 中 D- 丝氨酸的浓度而在调节 NMDA 神经传递中发挥关键的作用。

[0006] 阿尔茨海默氏病表现为一种形式的痴呆,其通常涉及心智退化,反映在记忆丧失、精神错乱和定向障碍。在本发明的上下文中,痴呆定义为在认知功能的多方面发生进行性衰退的综合征,最终导致不能维持正常的社会和 / 或职业表现。早期症状包括记忆减退和特定的认知功能的轻度但进行性退化,所述特定的认知功能例如语言 (失语症)、运动技能 (失用症) 和知觉 (失认症)。阿尔茨海默氏病最早表现通常为记忆障碍,其是特定针对阿尔茨海默氏病的 the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) 标准 (McKhann 等,1984, Neurology 34 :939-944) 和适用于所有形式的痴呆的美国精神病学协会的 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第四版 (DSM-IV) 标准中对痴呆诊断的要求。还可以根据 the Alzheimer's disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog);

Rosen 等, 1984, *Am. J. Psychiatry* 141 :1356-1364) 对患者的认知功能进行评价。阿尔茨海默氏病通常用乙酰胆碱酯酶抑制剂如盐酸他克林或多奈哌齐进行治疗。遗憾的是, 认为现有的几种形式的记忆丧失和学习障碍的治疗还不足以对患者产生显著的效果, 目前仍缺乏用于这种治疗的标准益智药。

[0007] 神经精神病症包括精神分裂症、孤独症和注意力缺陷病症。临床医师识别这些病症之间的区别, 并有多种方案对它们进行分类。美国精神病学协会出版的 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 修订版, 第四版 (DSM-IV-R) 为本领域技术人员提供了参考的标准诊断系统, 该文献引入本文作为参考。根据 DSM-IV 的框架, 轴 I 的精神病症包括: 儿童中诊断的病症 (如注意力缺陷病症 (ADD) 和注意力缺陷过动症 (ADHD)) 和成人中诊断的病症。成人中诊断的病症包括 (1) 精神分裂症和精神病症; (2) 认知障碍; (3) 心境障碍; (4) 焦虑相关病症; (5) 进食障碍; (6) 物质相关病症; (7) 人格障碍; 以及 (8) 该方案中“尚未包括在内的病症”。

[0008] ADD 和 ADHD 是儿童中最普遍的病症, 与运动活性增加和注意力时长下降有关。这些病症通常通过给予精神兴奋药如哌醋甲酯和硫酸右旋苯异丙胺来治疗。

[0009] 精神分裂症代表一组神经精神病症, 其特征为思考过程的功能障碍, 如妄想、幻觉和患者对其它人的兴趣大幅减退。世界人口中约有百分之一的人罹患精神分裂症, 这一病症伴有高发病率和死亡率高。所谓的精神分裂症的阴性症状包括情感迟钝、无力、失语和社会退缩, 可以使用 SANS (Andreasen, 1983, Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City, Iowa) 对其进行评价。精神分裂症的阳性症状包括妄想和幻觉, 可以使用 PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) (Kay 等, 1987, *Schizophrenia Bulletin* 13 :261-276) 对其进行评价。精神分裂症的认知症状包括获取、组织和使用知识的能力障碍, 可以使用 the Positive and Negative Syndrome Scale-cognitive subscale (PANSS-cognitive subscale) (Lindenmayer 等, 1994, *J. Nerv. Ment. Dis.* 182 :631-638) 对其进行评价或者利用认知任务如 the Wisconsin Card Sorting Test 对其进行评价。作用于多巴胺 D₂ 受体的常规抗精神病药物可用于治疗精神分裂症的阳性症状, 例如妄想和幻觉。一般而言, 作用于多巴胺 D₂ 受体和 5HT₂ 5-羟色胺受体的常规抗精神病药物和非典型抗精神病药物对治疗认知缺陷和阴性症状例如情感迟钝 (即缺乏面部表情)、无力和社会退缩效果有限。

[0010] 表现为记忆和学习缺陷的其它病症包括良性遗忘症和闭合性头部损伤。良性遗忘症指不能找回或回忆起曾经记录、学习或储存于记忆中的信息 (例如不能记起钥匙放在哪里或车停在哪里) 的轻微倾向。良性遗忘症通常影响 40 岁以上的个体, 并且可以通过标准评价工具如 the Wechsler Memory Scale 进行识别。闭合性头部损伤是指头部损伤或创伤后的临床病症。根据 DSM-IV, 这种以认知和记忆障碍为特征的病症可以被诊断为“由一般医学病症引起的遗忘性病症”。

[0011] 如 Frisell 等, *J. Biol. Chem.*, 223 :75-83 (1956) 和 Parikh 等, *JACS*, 80 : 953 (1958) 所述, 已知的 DAAO 抑制剂包括苯甲酸、吡咯-2-羧酸和吲哚-2-羧酸。吲哚衍生物, 特别是某些吲哚-2-羧酸酯在治疗神经变性疾病和神经毒性损伤的文献中已有描述。EP 396124 公开了吲哚-2-羧酸酯及其衍生物用于由 CNS 病症或创伤事件导致的神经毒性损伤的治疗或控制或用于神经变性疾病的治疗或控制。给出了可能导致神经毒性损

伤的创伤事件的几个实例,包括与围产期窒息、心脏停搏或中风相关的低氧、缺氧和缺血。神经变性与 CNS 病症,例如惊厥和癫痫有关。Cugola 的美国专利 5,373,018、5,374,649、5,686,461、5,962,496 和 6,100,289 公开了使用吲哚衍生物治疗神经毒性损伤和神经变性疾病。上述参考文献中没有一篇提及学习、记忆或认知的改善或提高。

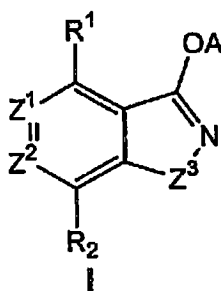
[0012] WO 03/039540 公开了使用 DAAO 抑制剂,包括吲哚-2-羧酸增强学习、记忆和认知和治疗神经变性疾病。但是,仍然需要临床上有效治疗记忆缺陷、学习障碍和认知丧失以及与 NMDA 受体活性或其缺乏有关的其它症状的新药。

发明内容

[0013] 意想不到地发现某些苯并[d]异噻唑-3-醇衍生物表现比已知抑制剂具有更强的 DAAO 抑制活性。已观察到,特别是相对于已知的 DAAO 抑制剂,例如苯甲酸、吡咯-2-羧酸和吲哚-2-羧酸而言,这些化合物在体外抑制 DAAO 的浓度要低的多。由于具有这种抑制 DAAO 活性的能力,所述某些苯并[d]异噻唑衍生物可用于治疗其中通过调节 D-丝氨酸水平和/或其氧化产物以有效缓解症状的各种疾病和/或病症,同时减轻不期望的副作用。具体而言,这些化合物可用于增加 D-丝氨酸水平并降低 D-丝氨酸氧化产生的毒性产物的水平;因此,这些化合物用于增强学习、记忆和/或认知,或用于治疗精神分裂症,用于治疗或预防与阿尔茨海默氏病有关的记忆和/或认知丧失,用于治疗共济失调,或者用于预防神经变性疾病特征性的神经元功能丧失。

[0014] 因此,一方面,本发明涉及用于增加 D-丝氨酸并降低 D-丝氨酸氧化产生的毒性产物,用于增强学习、记忆和/或认知,或用于治疗精神分裂症,用于治疗或预防与阿尔茨海默氏病有关的记忆和/或认知丧失,用于治疗共济失调,或者用于预防神经变性疾病特征性的神经元功能丧失的方法。

[0015] 所述方法包括给予个体治疗量的式 I 的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物:
[0016]



[0017] 其中

[0018] Z^1 是 N 或 CR^3 ;

[0019] Z^2 是 N 或 CR^4 ;

[0020] Z^3 是 O 或 S;

[0021] A 是氢、烷基或 M^+ ;

[0022] M 是铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌或它们的混合物;

[0023] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自氢、烷基、羟基、烷氧基、芳基、酰基、卤素、氰基、卤代烷基、 $NHCOOR^5$ 和 SO_2NH_2 ;

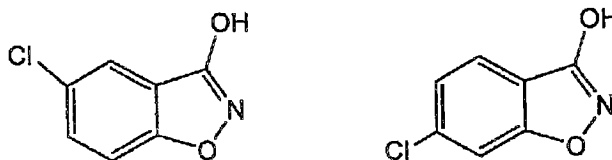
[0024] R^5 是芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且

[0025] Z^1 和 Z^2 中至少一个不是 N。

[0026] 第二个方面,本发明涉及用于治疗孤独症、精神分裂症、阿尔茨海默氏病、共济失调或神经变性疾病的方法,所述方法包括向需要对这些病症中的一种或多种进行治疗的个体给予治疗有效量的上述式 I 的 D 氨基酸氧化酶 (DAAO) 抑制剂。

[0027] 在优选的实施方案中,式 I 的化合物是取代的苯并 [d] 异噁唑 -3- 醇,即 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中至少一个不是氢。示例性化合物为:

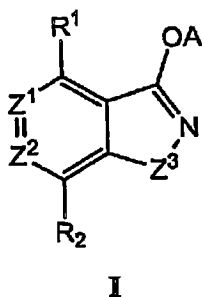
[0028]



具体实施方式

[0029] 本发明涉及用于增加 D- 丝氨酸并降低 D- 丝氨酸氧化产生的毒性产物,用于增强学习、记忆和 / 或认知,或用于治疗精神分裂症,用于治疗或预防与阿尔茨海默氏病有关的记忆和 / 或认知丧失,用于治疗共济失调,或者用于预防神经变性疾病特征性的神经元功能丧失的方法。所述方法包括给予个体治疗量的式 I 的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物:

[0030]



[0031] 其中

[0032] Z^1 是 N 或 CR^3 ;

[0033] Z^2 是 N 或 CR^4 ;

[0034] Z^3 是 O 或 S;

[0035] A 是氢、烷基或 M^+ ;

[0036] M 是铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌或它们的混合物;

[0037] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自氢、烷基、羟基、烷氧基、芳基、酰基、卤素、氰基、卤代烷基、 $NHCOOR^5$ 和 SO_2NH_2 ;

[0038] R^5 是芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且

[0039] Z^1 和 Z^2 中至少一个不是 N。

[0040] 用式 I 的化合物进行治疗改善和 / 或增强记忆、学习和认知,特别是在患神经变性疾病如阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病或帕金森氏病的个体中。这些化合物还缓解与衰老有关的认知功能障碍并改善紧张型精神分裂症。

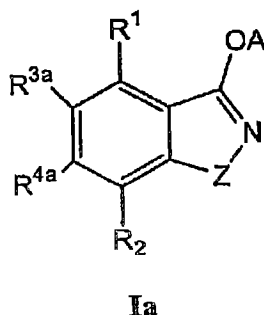
[0041] 式 I 的化合物在 DAAO 抑制方面具有独特的药理学特征,特别是通过控制 D- 丝氨酸

酸水平影响脑中 NMDA 受体的活性。因此,这些化合物有效地治疗由 DAAO、D- 丝氨酸和 / 或 NMDA 受体活性调节的疾病和病症,特别是 CNS 相关病症,同时与给予目前的标准治疗相比副作用减轻。这些疾病或病症包括但不限于神经精神病症,例如精神分裂症、孤独症、注意力缺陷病症 (ADD 和 ADHD) 和儿童期学习障碍,以及神经变性疾病和病症,例如 MLS (小脑共济失调)、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化、唐氏综合征、神经性疼痛、多发性硬化性痴呆、癫痫持续状态、挫伤 (如脊髓损伤和头部损伤)、病毒感染引起的神经变性 (如 AIDS、脑病)、癫痫、良性遗忘症和闭合性头部损伤。式 I 的化合物还可用于治疗脑中风、血栓栓塞性中风、出血性中风、脑缺血、脑血管痉挛、低血糖、遗忘症、低氧、缺氧、围产期窒息和心脏停搏后的神经毒性损伤。

[0042] 式 I 的化合物一般比包括吡啶-2- 羧酸酯在内的已知 DAAO 抑制剂具有更高的选择性,而且相对于在 NMDA 受体的 D- 丝氨酸结合位点的结合而言,表现对 DAAO 抑制的更高选择性。这些化合物还表现出包括良好的生物利用度在内的有利的活性特征 (profile)。因此,与本领域已知的用于治疗由 DAAO、D- 丝氨酸或 NMDA 受体活性调节的病症的许多方法相比,它们提供了优势。例如,与许多常规的抗精神病治疗方法不同,DAAO 抑制剂能使精神分裂症的认知症状如所期望地降低。常规的抗精神病药常常产生不期望的副作用,包括迟发性运动障碍 (不可逆性不随意性运动障碍)、锥体外系症状和静坐不能,而给予式 I 的化合物可以减轻或消除这些症状。

[0043] 另一方面,本发明还涉及式 Ia 的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物以及含有它们的药物组合物:

[0044]



[0045] 其中

[0046] A 是氢、烷基或 M^+ ;

[0047] M 是铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌或它们的混合物;

[0048] Z 是 O 或 S;

[0049] R^1 和 R^2 独立地选自氢、烷基、羟基、烷氧基、芳基、酰基、卤素、氰基、卤代烷基、 $NHCOR^5$ 和 SO_2NH_2 ;

[0050] R^5 是芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且

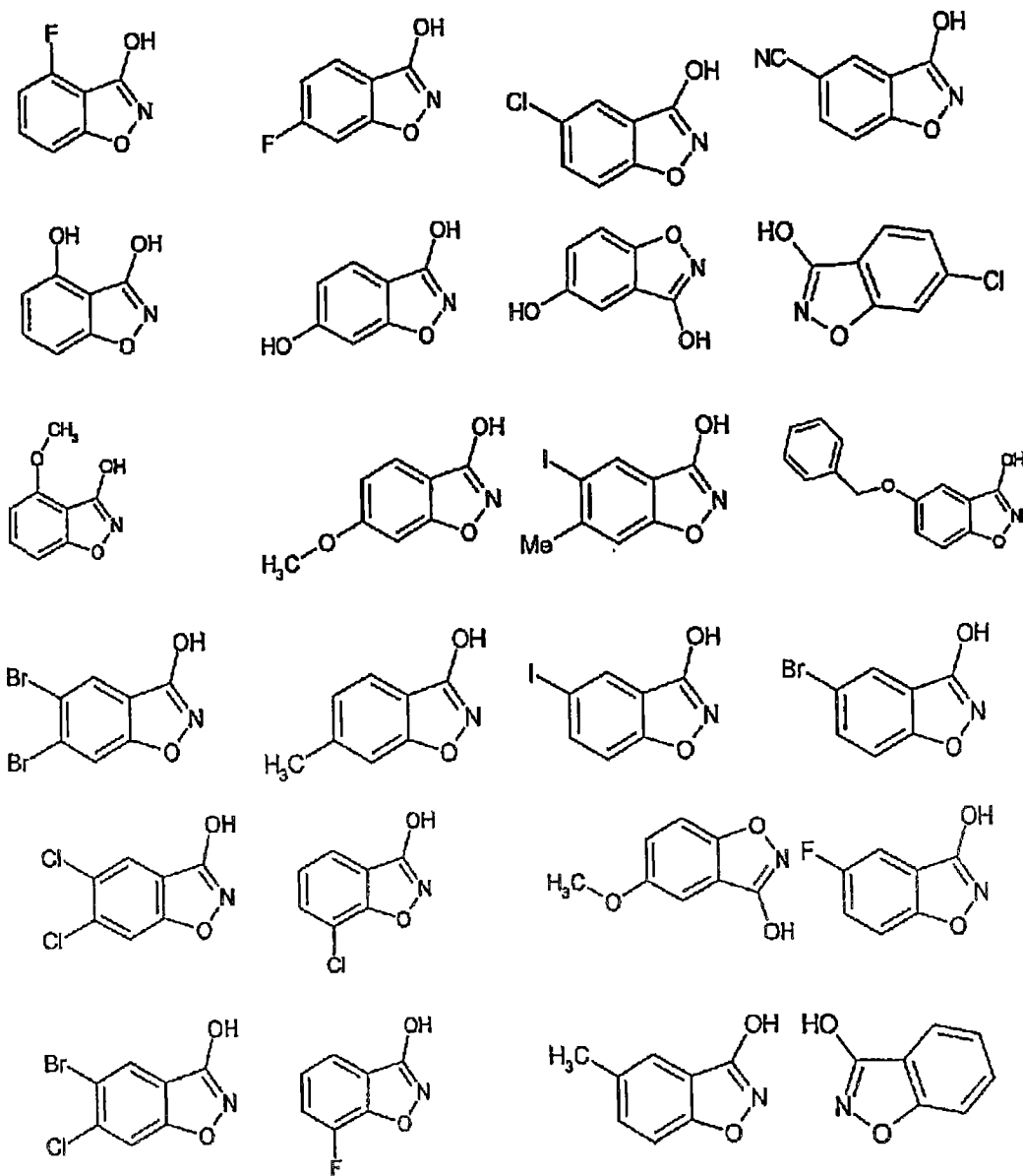
[0051] R^{3a} 和 R^{4a} 独立地选自烷基、羟基、烷氧基、芳基、酰基、卤素、氰基、卤代烷基、 $NCOOR^5$ 和 SO_2NH_2 。

[0052] 式 Ia 的化合物形成式 I 的化合物的子集,因此可以用于本发明的方法中。本文中提及式 I 的化合物时意在包括式 Ia 的化合物。

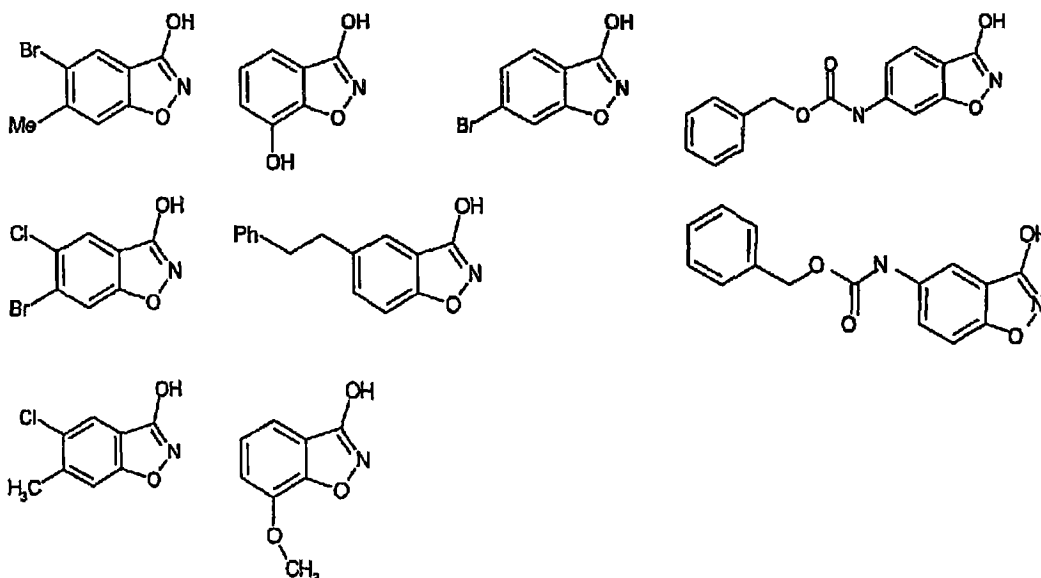
[0053] 在优选的实施方案中,式 I 和 Ia 的化合物是在 5 位和 / 或 6 位被取代的苯并 [d]

异噁唑-3-醇。对于式 I 和 Ia 化合物和 5-,6- 和 5,6- 取代的苯并 [d] 异噁唑-3-醇而言, 优选的取代基为卤素 (特别是氯)、羟基、烷基 (特别是高级烷基 (C₆C₂₀)) 和烷氧基。特别优选的苯并 [d] 异噁唑-3-醇 D- 氨基酸氧化酶抑制剂包括:

[0054]



[0055]



[0056] 本发明包括式 I 和 Ia 的化合物以及这些化合物的药学可接受的盐和溶剂合物。术语“化合物或化合物的药学可接受的盐或溶剂合物”意指“或”的包括意义，即盐和溶剂合物的物质均包括。药学可接受的盐包括但不限于铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌的无机盐以及赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、甲葡胺（N-甲基葡糖胺）、普鲁卡因和氨丁三醇的有机盐。

[0057] 本发明的治疗个体包括需要对所述病症进行治疗的人（患者）和其它哺乳动物。需要对改善或增强学习和记忆进行治疗的患者是那些表现出痴呆或学习和记忆丧失症状的患者。具有遗忘病症的个体他们的学习新信息的能力受到损伤或者不能回忆起以前学习过的信息或过去的事件。记忆缺陷在要求自发回忆的任务时最为明显，以及当检查者晚些时候向个体提供刺激以回忆时也可能明显。记忆障碍必须是严重到足以引起明显的社会或职业功能障碍，且必须比以前的功能水平有显著下降。记忆缺陷可以是年龄相关的，也可以是疾病或其它原因的结果。痴呆的特征是与以前功能水平相比具有显著变化的临床上显著的多重认知缺陷，包括涉及不能学习新信息或忘记以前学过的信息的记忆障碍。可以通过测试记录、保持、回忆和识别信息的能力在形式上测试记忆。对痴呆的诊断还要求至少具有以下认知障碍之一：失语、运动不能、认识不能或执行功能障碍。这些分别在语言、运动功能、客观识别和抽象思考方面的缺陷必须严重到与记忆缺陷结合起来足以导致职业或社会功能障碍，且与以前较高的功能水平相比降低。

[0058] 式 I 和 Ia 的化合物还可以与涉及给予 D-丝氨酸或其类似物如 D-丝氨酸盐、D-丝氨酸酯、烷基化 D-丝氨酸或 D-丝氨酸前体的治疗联合使用，或者可以与涉及给予抗精神病药、抗抑郁药、精神兴奋药和 / 或阿尔茨海默氏病治疗剂的治疗联合使用。

[0059] 在动物中，已有几种学习和记忆模型可用于检测治疗对认知增强的有益效果和潜在的相关副作用。Sarter, Martin, Intern. J. Neuroscience, 32 :765-774(1987) 中给出了关于可用于评价非人物种认知改变的测试描述。该测试包括 Morris 水迷宫法 (Stewart 和 Morris, Behavioral Neuroscience, R. Saghal, Ed., p. 107(1993))、非配对延迟作业法和社交分辨模型 (socialdiscrimination model)。

[0060] Morris 水迷宫是被确认为最有效的学习记忆模型，它对多种药理学活性剂增强认知的作用敏感。在该迷宫中进行的任务对脑中海马区的操作特别敏感，海马区是脑中

物的空间学习和人的记忆巩固重要的区域。此外,在 Morris 水迷宫中行为表现的改善预测化合物作为认知增强剂的临床效能。例如,用胆碱酯酶抑制剂或选择性毒蕈碱胆碱能激动剂治疗,在 Morris 迷宫动物学习记忆模型中逆转学习缺陷,而在临床痴呆人群中也有同样效果。此外,这一动物模型准确地模拟了障碍随年龄增长而程度加剧,以及记忆痕迹对测试前延迟或干扰的脆弱性的增加,而这种脆弱性的增加是遗忘症患者的特征。该测试是简单的空间学习任务,其中将动物置于微温的水槽中,由于加入奶粉其为不透明的。动物学习平台相对于迷宫中和测试房间内视觉线索的位置;这一学习被称为位置学习。各组动物在训练前或训练后以期望的时间间隔接受对照溶液或一定剂量的治疗活性剂(therapeutic agent)。训练 3 天后对照动物通常在 5-10 秒内到达平台。治疗活性剂的记忆调节的度量是这一时间段的变化。在测试的第二阶段或探查阶段,将先前学习过平台位置的动物置于平台已被移走的水槽中。记住平台位置的动物将在本来具有平台的象限停留较长时间并将穿过先前被平台占据的位置较多次。记忆或认知能力的增强表现为与对照动物相比,动物在正确的象限花更多的时间或在先前被平台占据的位置穿梭更多次。记忆或认知能力的下降表现为与对照动物相比,动物在正确的象限花较短的时间或在先前被平台占据的位置穿梭次数减少。

[0061] 在非配对延迟测试中提供给动物一个刺激(例如杠杆 A)。一段时间后,提供给动物两个选择(例如杠杆 A 和杠杆 B)。挑选与原刺激不配对的选择(杠杆 B)则得到奖励。若挑选正确选择的次数大于随机几率则表明记住了原始刺激。随着刺激与选择反应之间的时间间隔的增加,行为表现下降并接近纯粹的随机几率。在给定时间所作出的正确选择的次数与认知能力有关。认知或记忆缺陷可能由生理、生化原因诱发或通过使用老龄动物实现。

[0062] 在社交相互作用测试中,将外来动物(动物 B)引入测试动物(动物 A)的家笼中。动物 A 将识别出引入的动物是外来动物并对其进行调查。若移走动物 B,迟后一段时间再将其引入,则测试动物(动物 A)因为其记得以前的引入所以花在研究笼中新成员上的时间将减少。随着引入之间的时间间隔加长,测试动物因为记忆越来越不清晰所以调查第二次引入新动物所花的时间也随之加长。调查第二次引入的笼中新动物所花的时间与认知能力成反比。认知或记忆缺陷可能由生理、生化原因诱发或通过使用老龄动物实现。

[0063] 在人中,用于改善学习记忆的方法可以由诸如 Wechsler Memory Scale 和 Minimental 测试的测试度量。测定患者是否患有学习记忆障碍的标准临床测试是 Minimental Test for Learning and Memory(Folstein 等, J.PsychiatricRes. 12:185, 1975),特别是对于患头部创伤、Korsakoff 病或中风的患者更为适用。测试结果作为在痴呆或遗忘症的早期阶段发生迅速退化的短期工作记忆的指数。向受试者宣读 10 对不相关的词(如军队-表格)。然后当给出每对中的第一个词时请受试者回忆第二个词。记忆障碍的度量是,与匹配的对照组相比,回忆起的配对相关词数量的减少。学习记忆的改善包括(a)与安慰剂组的成员相比,接受治疗的患者的行为表现具有统计学上显著性差异;或(b)对与疾病模型有关的测量行为表现具有向正常方向的统计学显著性变化。动物模型或临床疾病实例表现出与正常对照在定义上不同的症状。因此有效的药理学治疗的度量将是显著的、但不一定是完全的症状逆转。使用临床上有效的用于改善记忆任务行为表现的“认知增强”药物可以在动物和人记忆病理模型中有助于改善。例如在患痴呆和阿尔茨海默氏病型

记忆丧失的患者中作为拟胆碱替代治疗的认知增强剂在诸如配对相关词任务这样的模型中显著地改善短期工作记忆。年龄相关的行为表现缺陷提示对针对记忆障碍的治疗性干预的另一潜在的应用,而在衰老小鼠中进行的近期记忆纵向研究有效地模拟了年龄相关的行为表现缺陷。

[0064] Wechsler Memory Scale 是被广泛使用的认知功能和记忆能力的笔-纸 (pencil-and-paper) 测试。在正常群体中,标准化测试的结果是平均值为 100,标准差为 15,这样分数下降 10-15 点则可以检测到轻度的遗忘症,下降 20-30 点则为较重度的遗忘症,依此类推。在临床采访期间,应用一组测试包括但不限于 Minimental 测试、Wechsler Memory Scale 或配对相关词学习来诊断记忆丧失的症状。这些测试对一般认知障碍和特殊学习/记忆能力丧失的灵敏度一般 (Squire,1987)。除了对痴呆或遗忘症的特定诊断之外,这些临床工具还鉴别年龄相关的认知下降,其反映由给定的个体年龄正常范围内的衰老过程引起的心智功能的客观衰退 (DSM IV,1994)。如上所述,当在配对相关词测试中,例如,在治疗活性剂治疗的患者与安慰剂组的成员之间或者在对同一患者进行的连续测试之间行为表现具有向正常方向的统计学上显著性差异时,则发生本发明中的学习记忆的“改善”。

[0065] 前脉冲抑制测试可用于鉴别有效治疗精神分裂症的化合物。该测试基于动物或人接触强声响会表现惊跳反射,而动物或人在接触较高强度声响之前听到一系列较低强度的声响则惊跳反射的强度会减弱的观察。这被称为前脉冲抑制。被诊断为精神分裂症的患者表现前脉冲抑制缺陷,即较低强度的前脉冲不再抑制对强测试声响的惊跳反射。经过药物治疗 (东莨菪碱、氯胺酮、PCP 或 MK801) 或通过隔离饲养幼崽可以在动物中诱发类似的前脉冲抑制缺陷。已知对精神分裂症患者有效的药物能够部分地逆转这些前脉冲抑制缺陷。认为动物前脉冲抑制模型在预测化合物治疗精神分裂症患者的效能上具有价值。

[0066] 脊神经结扎 (Spinal Nerve Ligation, SNL) 模型 (Kim SH 和 Chung JM(1992), An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain 50 :355-63) 可用于测定治疗活性剂对慢性神经性疼痛的作用。用异氟烷麻醉动物,移去 L5 左横突,并将 L5 和 L6 脊神经用 6-0 丝线紧紧结扎。然后用内部缝线和外部肘针 (external staple) 闭合伤口。手术后 10-11 天移去伤口夹 (wound clip)。根据上下方法 (Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM 和 Yakash TL(1994), Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. J Neurosci Methods 53 :55-63.), 使用 8 种不同硬度 (0.4、0.7、1.2、2.0、3.6、5.5、8.5 和 15g) 的 Semmes-Weinstein 丝 (Stoelting, Wood Dale, IL, USA) 对基线、损伤后以及治疗后的无害机械敏感性进行评价。将动物置于有孔的金属平台上,并在测试开始前给它们至少 30 分钟的时间熟悉环境。对每个治疗组中的每只动物都测定平均值和平均值的标准误差 (SEM)。由于通常认为该刺激不引起疼痛,因此在该测试中将损伤诱发的显著反应增强解释为机械异常性疼痛的量度。损伤足的机械超敏性透过比较赋形剂组内对侧足值与同侧足值来确定。用 Mann-Whitney 检验分析数据。赋形剂组损伤足值随时间的稳定性用 Friedman 双向方差分析进行秩检验。通过进行 Kruskal-Wallis 单向方差分析进行秩检验,然后进行 Dunn' s post hoc 检验或 Mann-Whitney 符号秩检验而在每个时间点分析药物作用。

[0067] 如果期望,式 I 和 Ia 的化合物还可以与涉及给予 D- 丝氨酸或其类似物如 D- 丝氨酸盐、D- 丝氨酸酯、烷基化 D- 丝氨酸或 D- 丝氨酸前体的治疗联合使用。这些化合物还可

以与涉及给予（用于治疗精神分裂症及其它精神病症的）抗精神病药、（用于治疗注意力缺陷病症、抑郁症或学习障碍的）精神兴奋药、抗抑郁药、益智药（例如吡拉西坦、奥拉西坦或阿尼西坦）、乙酰胆碱酯酶抑制剂（例如毒扁豆碱相关的化合物、他克林或多奈哌齐）和/或（用于治疗阿尔茨海默氏病的）阿尔茨海默氏病治疗剂的治疗联合使用。这些用于联合治疗的方法也包括在本发明中。

[0068] 本文使用的术语“治疗有效量”是指化合物、物质或包含本发明的化合物的组合物的量，所述量为通过抑制动物中至少一种细胞亚群中的 DAAO 并从而阻断在所处理的细胞中的该路径的生物结果而以适用于任何医学治疗的合理的效益/风险比有效地产生一些期望的治疗效果的量。

[0069] 术语“药学可接受的盐”是指从药学可接受的无毒碱，包括无机碱和有机碱制备的盐。本发明的化合物的合适的药学可接受的碱加成盐包括从铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制备的金属盐或从赖氨酸、N, N' - 二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、甲葡胺（N- 甲基葡糖胺）、普鲁卡因和氨三丁醇制备的有机盐。

[0070] 一般而言，本发明的化合物可商购获得或者可通过本领域技术人员已知的方法制备。此外，还可以使用可容易地获得的原料、试剂以及常规合成方法根据以下所述的方法或其修改制备。在这些反应中，还可以使用本身是已知的但本文未提及的变体。

[0071] 在本发明中，烷基意在包括直链、支链或环状烃结构及它们的组合，包括低级烷基和高级烷基。优选的烷基是 C_{20} 或小于 C_{20} 的烷基。低级烷基是指 1-6 个碳原子，优选 1-4 个碳原子的烷基，包括甲基、乙基、正丙基、异丙基以及正丁基、仲丁基和叔丁基。高级烷基是指具有 7 个或更多碳原子，优选 7-20 个碳原子的烷基，包括例如正庚基、仲庚基和叔庚基、辛基和十二烷基。环烷基是烷基的子集，包括 3-8 个碳原子的环状烃基。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和降冰片基。

[0072] 芳基和杂芳基是指含有 0-3 个选自氮、氧或硫的杂原子的 5 或 6 元芳环或杂芳环，含有 0-3 个选自氮、氧或硫的杂原子的 9 或 10 元二环芳环或杂芳环系统，或含有 0-3 个选自氮、氧或硫的杂原子的 13 或 14 元三环芳环或杂芳环系统。6 元至 14 元芳族碳环包括例如苯、萘、茚满、1,2,3,4- 四氢化萘和茚，而 5 元至 10 元芳族杂环包括例如咪唑、吡啶、吡咯、噻吩、苯并吡喃酮、噻唑、呋喃、苯并咪唑、喹啉、异喹啉、喹喔啉、嘧啶、吡嗪、四唑和吡唑。

[0073] 芳基烷基是指与芳环连接的烷基。实例为苄基和苯乙基。杂芳基烷基是指与杂芳环连接的烷基。实例包括吡啶基甲基和嘧啶基乙基。烷基芳基是指具有一个或多个烷基与其相连的芳基。实例为甲苯基和 2,4,6- 三甲苯基。

[0074] 烷氧基或烃氧基是指 1-8 个碳原子的通过氧与母体结构相连的直链、支链、环状结构的基团及其组合。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基和环己氧基。低级烷氧基是指含有 1-4 个碳原子的基团。

[0075] 酰基是指 1-8 个碳原子的通过羰基官能团与母体结构相连的饱和、不饱和和芳香性的直链、支链、环状结构基团及其组合。只要与母体结构的连接点在羰基处，酰基中一个或多个碳原子可以被氮、氧或硫替代。实例包括乙酰基、苯甲酰基、丙酰基、异丁酰基、叔丁氧羰基和苄氧羰基。低级酰基是指含有 1-4 个碳原子的基团。

[0076] 杂环是指其中一个或两个碳原子被诸如氧、氮、硫的杂原子替代的环烷基或芳基。本发明范围内的杂环的实例包括吡咯烷、吡唑、吡咯、吡啶、咪唑、噻吩、异噻吩、四氢异噻吩、苯并

呋喃、苯并二噁烷、苯并间二氧杂环二戊烯（当作为取代基出现时通常称为亚甲二氧基苯基）、四唑、吗啉、噻唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、噻吩、呋喃、噁唑、噁唑啉、异噁唑、二噁烷和四氢呋喃。

[0077] 取代的是指残基中最多三个 H 原子被低级烷基、取代的烷基、取代的炔基、卤代烷基、烷氧基、羰基、羧基、羧烷氧基、酰氨基 (carboxamido)、酰氧基、脒基、硝基、卤素、羟基、 $\text{OCH}(\text{COOH})_2$ 、氰基、伯氨基、仲氨基、酰氨基 (acylamino)、烷硫基、亚砷、砷、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基、杂芳基或杂芳氧基替代的残基,包括但不限于烷基、烷基芳基、芳基、芳基烷基和杂芳基。

[0078] 卤代烷基是指其中一个或多个 H 原子被卤素原子替代的烷基,术语卤代烷基包括全卤代烷基。本发明范围内的卤代烷基的实例包括 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 。

[0079] 在本发明中,被认为具有 DAAO 抑制剂活性的化合物是在浓度为约 $\leq 100 \mu\text{M}$, 优选约 $\leq 10 \mu\text{M}$, 更优选约 $\leq 1 \mu\text{M}$ 时表现对 DAAO 酶周期的抑制为 50% (IC_{50}) 的化合物。

[0080] 本文描述的许多化合物可能具有一个或多个不对称中心,因此可能产生对映体、非对映体和绝对立体化学上可能被定义为 (R)- 或 (S)- 的其它立体异构形式。本发明意在包括所有这些可能的异构体以及它们的外消旋形式和旋光纯形式。(R)- 和 (S)- 旋光异构体可以使用手性合成子或手性试剂合成,或使用常规技术拆分。当本文所述的化合物含有烯烃双键或其它几何不对称中心时,则除非另外说明,意指该化合物包括 E 和 Z 型几何异构体。同样,所有的互变异构体也包括在内。

[0081] 虽然式 I 和 Ia 的化合物可以以原化学药品的形式给予,但是优选将它们作为药物组合物提供。根据另一方面,本发明提供包含式 I 或 Ia 的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物以及一种或多种药学载体和任选的一种或多种其它治疗成分的药物组合物。所述载体必须是与制剂中其它成分相容且对其接受者无害意义上的“可接受的”。

[0082] 所述制剂包括适合于口服、肠胃外（包括皮下、皮内、肌内、静脉内和关节内）、直肠和局部（包括经皮、口含、舌下和眼内）途径给予的制剂。最合适的途径取决于接受者的病症和疾病。所述制剂可以方便地以单元剂型提供,可以通过药学领域熟知的任一方法制备。所有的方法都包括将化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物（“活性成分”）与由一种或多种辅助成分组成的载体混合在一起。一般而言,如下制备制剂:将活性成分与液体载体或微细固体载体或与两者一起均匀、充分地混合,然后如果需要,将产品制备成期望的制剂形状。口服制剂是本领域技术人员熟知的制剂,它的一般制备方法可以在任何标准的药学院课本中找到,例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy., A. R. Gennaro, ed. (1995), 该文献的全部公开内容引入本文作为参考。

[0083] 适合于口服给予的本发明的化合物可以以下剂型提供:各自含有预定量的活性成分的不连续单元如胶囊剂、扁囊剂或片剂;散剂或颗粒剂;水成液或非水成液的溶液剂或混悬剂;或水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。活性成分还可以以大丸剂、药糖剂或糊剂提供。

[0084] 片剂可以通过压制或模压,任选与一种或多种辅助成分一起制备。压制的片剂可以通过在合适的机器中压制任选与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、润滑剂、表面活性剂或分散剂混合的自由流动形式如粉末或颗粒形式的活性成分来制备。模压的片剂可以通过在合适的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的化合物粉末的混合物模压来制备。片剂任选包衣或

压痕,并可以制成提供缓释、延迟释放或控释其中的活性成分的制剂。口服和肠胃外缓释药物递送系统是本领域技术人员熟知的,实现口服或肠胃外给予药物的缓释的一般方法见于例如 Remington :The Science and Practice of Pharrnacy,第 1660-1675 页,(1995) 中。

[0085] 肠胃外给予的制剂包括含水和非水无菌注射溶液剂,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与目标接受者的血液等渗的溶质。肠胃外给予的制剂还包括含水或非水无菌混悬剂,其可以含有助悬剂和增稠剂。所述制剂还可以以多剂量容器,例如密封安瓿或小瓶的单元剂量提供,可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,使用前即刻仅需要加入无菌液体载体如盐水、磷酸盐缓冲盐水(PBS)等即可。可以从前述种类的无菌散剂、颗粒剂和片剂制备即时注射溶液和悬浮液。直肠给予的制剂可以以栓剂提供,通常使用的载体例如可可脂或聚乙二醇。用于口中局部给予例如口含或舌下给予的制剂包括含有活性成分和调味基质如蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶的锭剂,以及含有活性成分和诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶的基质的软锭剂。

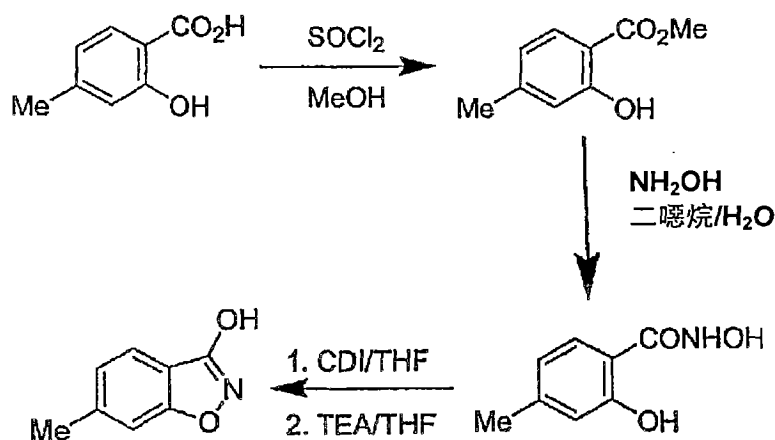
[0086] 包含式 I 或 Ia 的化合物的药物组合物可以常规地以单元剂型提供,并可以根据药理学领域熟知的任一方法制备。优选的单元给药制剂是含有所述活性成分或其药学可接受的盐的有效剂量或有效剂量的适当部分的制剂。预防或治疗剂量的大小通常随要治疗的病症的性质和严重程度以及给药途径而变化。剂量以及允许的给药频率也将随个体患者的年龄、体重和反应而变化。一般而言,总的日剂量为约 1mg/日至约 7000mg/日,优选约 1mg/日至约 100mg/日,更优选约 25mg/日至约 50mg/日,可以是单剂量或分次剂量。在一些实施方案中,总的日剂量可以为约 50mg/日至约 500mg/日,优选约 100mg/日至约 500mg/日。另外推荐儿童、65 岁以上的患者以及肾功能或肝功能障碍的患者开始应接受低剂量,并根据个体反应和血浆水平逐步增加剂量。如本领域技术人员所清楚的,某些情况下可能需要使用这些范围之外的剂量。此外,要注意临床医师或主治医生知道结合患者的个体反应来如何和何时中断、调整或终止治疗。

[0087] 应理解除了以上具体提及的成分之外,本发明的制剂还可以包含本领域常规的、与所述的该类制剂有关的其它试剂,例如适合于口服给予的制剂可以包含调味剂。

[0088] 实施例

[0089] 实施例 1 : 苯并 [d] 异噁唑 -3- 醇的一般制备方法

[0090]



[0091] 2-羟基-4-甲基-苯甲酸甲酯: 在干燥氮气气氛下,向装有搅拌棒的 50ml 圆底烧瓶中加入 4-甲基水杨酸 (1.5g, 10.0mmol, 1.0eq), 然后加入无水 MeOH (15ml)。将反应混合物

在冰浴上冷却至 0℃,并滴加纯 SOCl₂ (1.1ml, 15.0mmol, 1.5eq)。将反应物温至室温,然后回流搅拌 5 小时。该时间后,真空除去过量的 MeOH,将残余物溶于乙酸乙酯中,并用饱和碳酸氢钠萃取,用硫酸镁干燥有机层并过滤。从滤液中真空除去过量的溶剂,得到 1.20g (72%) 标题化合物,为无色油。¹H CDCl₃, 400MHz) δ 10.71 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.1Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

[0092] 2-N-二羟基-4-甲基-苯甲酰胺:向装有搅拌棒的 250ml 圆底烧瓶中加入盐酸羟胺 (3.5g, 50.0mmol, 25.0eq), 然后加入水 (35ml), 然后加入 NaOH 水溶液 (3.0M/H₂O, 38ml, 114mmol, 57.0eq)。在另一个烧瓶中,将粗品 2-羟基-4-甲基-苯甲酸甲酯 (332mg, 2.0mmol, 1.0eq) 溶于二噁烷中,并滴入上述溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 20 小时,在冰浴上冷却至 0℃,用浓盐酸水溶液 (10.0M/H₂O) 中和至 pH = 5 (pH 试纸)。将反应物温至室温,加入乙酸乙酯,将粗产物在分液漏斗中分配 (3x EtOAc),用硫酸镁干燥有机层并过滤。从滤液中真空除去过量的溶剂,得到 331mg (99%) 标题化合物,为灰白色固体。¹H DMSO-d₆, 400MHz) δ 12.29 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.648 (d, J = 8.1Hz, 1H), 2.24 (s, 3H)。

[0093] 6-甲基-苯并[d]异噁唑-3-醇:在干燥氮气气氛下,向装有搅拌棒的 50ml 圆底烧瓶中加入 2-N-二羟基-4-甲基-苯甲酰胺 (331mg, 2.0mmol, 1.0eq) 和羰基二咪唑 (1.0g, 6.0mmol, 3.0eq) 和无水 THF (20ml)。将反应混合物回流搅拌 30 分钟,然后加入纯 TEA (415 μL, 3.0mmol, 1.5eq)。将反应混合物再回流 20 小时,冷却至室温,并真空除去过量的 THF。将残余物溶于 EtOAc 中,用 HCl 水溶液 (1.0M/H₂O) 萃取,用硫酸镁干燥有机层,过滤并从滤液中真空除去过量的溶剂。粗产物经闪蒸色谱法 (硅胶,在己烷中的 2% AcOH/EtOAc 的 0% 至 > 40% 梯度) 纯化,得到 167mg (56%), 为白色固体。¹H DMSO-d₆, 400MHz) δ 12.19 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.0Hz, 1H), 2.07 (s, 3H); ¹³C DMSO-d₆, 100MHz) δ 165.09, 163.59, 141.18, 124.588, 120.76, 112.08, 109.80, 21.33。

[0094] 5-甲基-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的 2-N-二羟基-5-甲基-苯甲酰胺制备标题化合物。¹H DMSO-d₆, 400MHz) δ 12.19 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 2.38 (s, 3H); ¹³C DMSO-d₆, 100MHz) δ 165.01, 161.61, 132.22, 131.92, 120.38, 114.47, 109.64, 20.45。

[0095] 5-氯-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的 2-N-二羟基-5-氯-苯甲酰胺制备标题化合物。¹H DMSO-d₆, 400MHz) δ 12.55 (s, 1H), 7.78, (s, 1H), 7.60 (m, 2H); ¹³C DMSO-d₆, 100MHz) δ 164.67, 161.65, 130.66, 127.17, 120.63, 115.90, 111.88。

[0096] 5-甲氧基-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的 2-羟基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯制备标题化合物。¹H DMSO-d₆, 400MHz) δ 12.21 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.5Hz, J' = 11.5Hz, 1H), 7.14 (d, J' = 11.5Hz), 3.80 (d, J' = 11.5Hz, 3H); ¹³C DMSO-d₆, 100MHz) δ 165.23, 158.26, 155.44, 120.50, 114.51, 110.90, 101.60, 55.67。

[0097] 5-羟基-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的 2,5-二羟基-苯甲酸甲酯制备标题化合物。¹H DMSO-d₆, 400MHz) δ 12.03 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.34 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.4Hz, J' = 2.4Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.4Hz, 1H); ¹³C DMSO-d₆, 100MHz) δ 164.97, 157.41, 153.22, 120.14, 114.74, 110.52, 103.89。

[0098] 6-羟基-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的2,4-二羟基-苯甲酸甲酯制备标题化合物。 $(^1\text{H DMSO-d}_6, 400\text{MHz}) \delta$ 12.00 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 6.75-6.73 (m, 2H); $(^{13}\text{C DMSO-d}_6, 100\text{MHz}) \delta$ 165.17, 164.91, 160.57, 121.90, 113.13, 106.52, 95.10。

[0099] 5-溴-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的5-溴-2-羟基-苯甲酸制备标题化合物。 $(^1\text{H DMSO-d}_6, 400\text{MHz}) \delta$ 12.55 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J = 1.8\text{Hz}$, $J' = 8.9\text{Hz}$), 7.56 (d, $J' = 8.8\text{Hz}$); $(^{13}\text{CDMSO-d}_6, 100\text{MHz}) \delta$ 164.48, 161.98, 133.26, 123.70, 116.52, 114.76, 112.29。

[0100] 7-甲氧基-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的2-羟基-3-甲氧基-苯甲酸甲酯制备标题化合物。 $(^1\text{H DMSO-d}_6, 400\text{MHz}) \delta$ 12.29 (s, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 3.92 (s, 3H); $(^{13}\text{C DMSO-d}_6, 100\text{MHz}) \delta$ 165.48, 153.07, 143.98, 124.17, 115.95, 112.41, 111.57, 55.97。

[0101] 4-羟基-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的2,6-二羟基-苯甲酸甲酯制备标题化合物。 $(^1\text{H DMSO-d}_6, 400\text{MHz}) \delta$ 11.90 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.30 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, $J' = 8.2\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J' = 8.3\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H); $(^{13}\text{C DMSO-d}_6, 100\text{MHz}) \delta$ 165.24, 164.89, 153.41, 132.00, 107.55, 103.44, 100.24。

[0102] 6-氟-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的4-氟-2-羟基-苯甲酸甲酯制备标题化合物。 $(^1\text{H DMSO-d}_6, 400\text{MHz}) \delta$ 12.47 (s, 1H), 7.77 (dd, $^4J(\text{H}, \text{F}) = 5.4\text{Hz}$, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J' = 1.7\text{Hz}$, $^3J(\text{H}, \text{F}) = 10.0\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dt, $J' = 1.4\text{Hz}$, $^3J(\text{H}, \text{F}) = 9.5\text{Hz}$, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H); $(^{13}\text{C DMSO-d}_6, 100\text{MHz}) \delta$ 165.02, 163.65 (d, $^3J(\text{C}, \text{F}) = 14\text{Hz}$), 163.33 (d, $^1J(\text{C}, \text{F}) = 247\text{Hz}$), 122.90 (d, $^3J(\text{C}, \text{F}) = 11\text{Hz}$), 111.97 (d, $^2J(\text{C}, \text{F}) = 26\text{Hz}$), 111.27, 97.70 (d, $^2J(\text{C}, \text{F}) = 27\text{Hz}$)。

[0103] 4-氟-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的6-氟-2-羟基-苯甲酸甲酯制备标题化合物。 $(^1\text{H DMSO-d}_6, 400\text{MHz}) \delta$ 12.69 (s, 1H), 7.60 (dt, $^4J(\text{H}, \text{F}) = 5.4\text{Hz}$, $J = 8.2\text{Hz}$, $J' = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.19 (t, $^3J(\text{H}, \text{F}) = 9.7\text{Hz}$, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H); $(^{13}\text{C DMSO-d}_6, 100\text{MHz}) \delta$ 165.15, 163.45, 155.13 (d, $^1J(\text{C}, \text{F}) = 254\text{Hz}$), 132.50 (d, $^3J(\text{C}, \text{F}) = 18\text{Hz}$), 108.55 (d, $^2J(\text{C}, \text{F}) = 18\text{Hz}$), 106.74, 106.78。

[0104] 6-甲氧基-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的2-羟基-4-甲氧基-苯甲酸甲酯制备标题化合物。 $(^1\text{H DMSO-d}_6, 400\text{MHz}) \delta$ 12.14 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J' = 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.7\text{Hz}$, $J' = 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H); $(^{13}\text{C DMSO-d}_6, 100\text{MHz}) \delta$ 165.08, 164.99, 162.23, 121.68, 113.21, 107.43, 93.34, 55.79。

[0105] 4-甲氧基-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的2-羟基-6-甲氧基-苯甲酸制备标题化合物。 $(^1\text{H CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz}) \delta$ 7.52 (t, $J = J' = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J' = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H); $(^{13}\text{CCD}_3\text{OD}, 100\text{MHz}) \delta$ 165.83, 165.37, 155.89, 132.83, 104.28, 103.26, 102.25, 55.12。

[0106] 5-氟-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的5-氟-2-羟基-苯甲酸制备标题化合物。 $(^1\text{H DMSO-d}_6, 400\text{MHz}) \delta$ 12.48 (s, 1H), 7.61 (dd, $^4J(\text{H}, \text{F}) = 5.3\text{Hz}$, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J' = 2.2\text{Hz}$, $^3J(\text{H}, \text{F}) = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dt, $J' = 2.2\text{Hz}$, $^3J(\text{H}, \text{F}) = 9.0\text{Hz}$, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H); $(^{13}\text{C DMSO-d}_6, 100\text{MHz}) \delta$ 165.31, 159.62, 158.02 (d, $^1J(\text{C}, \text{F}) =$

238Hz), 119.00 (d, $^2J(C, F) = 27\text{Hz}$), 111.61 (d, $^3J(C, F) = 9\text{Hz}$), 106.47, 106.22。

[0107] 6-溴-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从6-溴-2-羟基-苯甲酸(J. Med. Chem. (1992), 35, 739)制备标题化合物。 $(^1\text{H } \text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz}) \delta$ 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H); $(^{13}\text{C } \text{CD}_3\text{OD}, 100\text{MHz}) \delta$ 166.77, 165.43, 127.79, 126.08, 123.62, 115.27, 114.56。

[0108] 7-氟-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的3-氟-2-羟基-苯甲酸制备标题化合物。 $(^1\text{H } \text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz}) \delta$ 12.73 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $^3J(H, F) = 11.3\text{Hz}$, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.31 (dt, $^4J(H, F) = 4.0\text{Hz}$, $J = 7.9\text{Hz}$, $J' = 7.9\text{Hz}$, 1H); $(^{13}\text{C } \text{CD}_3\text{OD}, 100\text{MHz}) \delta$ 167.05 (d, $^4J(C, F) = 3\text{Hz}$), 152.49 (d, $^2J(C, F) = 14\text{Hz}$), 147.88 (d, $^1J(C, F) = 249\text{Hz}$), 125.22 (d, $^3J(C, F) = 5\text{Hz}$), 119.92 (d, $^4J(C, F) = 3\text{Hz}$), 118.13 (d, $^3J(C, F) = 5\text{Hz}$), 117.11 (d, $^2J(C, F) = 14\text{Hz}$)。

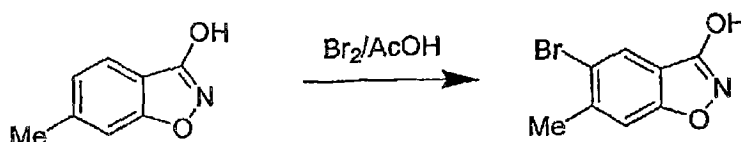
[0109] 7-氯-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的3-氯-2-羟基-苯甲酸制备标题化合物。 $(^1\text{H } \text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz}) \delta$ 12.74 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.33 (t, $J = J' = 7.8\text{Hz}$, 1H); $(^{13}\text{C } \text{CD}_3\text{OD}, 100\text{MHz}) \delta$ 167.18, 160.58, 131.51, 125.37, 121.18, 117.87, 116.71。

[0110] 7-羟基-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的2,3-二羟基-苯甲酸制备标题化合物。 $(^1\text{H } \text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz}) \delta$ 12.17 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.0\text{Hz}$, $J' = 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.07 (t, $J = J' = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.0\text{Hz}$, $J' = 1.7\text{Hz}$, 1H); $(^{13}\text{C } \text{CD}_3\text{OD}, 100\text{MHz}) \delta$ 167.29, 154.69, 143.12, 125.26, 117.58, 116.69, 112.51。

[0111] 5-碘-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,从可商购获得的5-碘-2-羟基-苯甲酸制备标题化合物。 $(^1\text{H } \text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz}) \delta$ 12.48 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H); $(^{13}\text{C } \text{DMSO}-d_6, 100\text{MHz}) \delta$ 164.11, 162.43, 138.62, 129.68, 117.15, 112.49, 86.28。

[0112] 实施例2:苯并[d]异噁唑-3-醇溴化的一般方法

[0113]



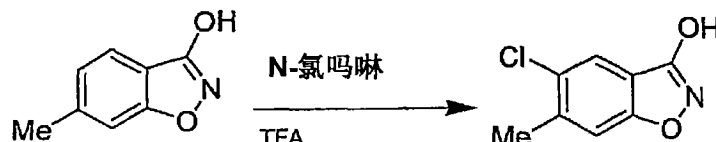
[0114] 5-溴-6-甲基-苯并[d]异噁唑-3-醇:向装有搅拌棒和特氟隆螺旋盖的25ml高压管中加入6-甲基-苯并[d]异噁唑-3-醇(745mg, 5.0mmol, 1.0eq)和冰醋酸(5.0ml)。滴加纯 Br_2 (774 μL , 15.0mmol, 3.0cq)。在 80°C 下搅拌20小时后,将反应物缓缓冷却至室温。过滤收集所得沉淀,并迅速用 $3 \times 1.0\text{ml}$ 冰醋酸洗涤。将该粗产物(624mg)从50ml MeCN中结晶,得到567mg标题化合物(RP-HPLC测定纯度96%)。从70ml甲苯中再次结晶,得到519mg(46%),为白色固体。(HPLC测定纯度98.1%)。 $(^1\text{H } \text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz}) \delta$ 12.45 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 2.45 (s, 3H); $(^{13}\text{C } \text{CD}_3\text{OD}, 100\text{MHz}) \delta$ 165.96, 164.50, 142.34, 125.39, 119.73, 115.78, 112.67, 24.10。

[0115] 5,6-二溴-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,经溴化制备标题化合物。 $(^1\text{H } \text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz}) \delta$ 12.72 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H); $(^{13}\text{C } \text{CD}_3\text{OD}, 100\text{MHz}) \delta$ 165.90, 164.04, 117.33, 116.46, 128.08, 126.48, 119.30。

[0116] 5-溴-6-氯-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,经溴化制备标题化合物。
 $(^1\text{H DMSO-d}_6, 400\text{MHz}) \delta 12.71(\text{s}, 1\text{H}), 8.13(\text{s}, 1\text{H}), 8.03(\text{s}, 1\text{H})$; $(^{13}\text{C CD}_3\text{OD}, 100\text{MHz})$
 $\delta 165.83, 164.03, 137.92, 126.71, 117.19, 116.71, 113.14$ 。

[0117] 实施例 3:苯并[d]异噁唑-3-醇氯化的一般方法

[0118]



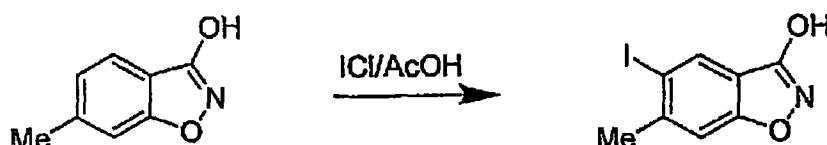
[0119] 5-氯-6-甲基-苯并[d]异噁唑-3-醇:向装有搅拌棒的 25ml 圆底烧瓶中加入 6-甲基-苯并[d]异噁唑-3-醇 (298mg, 2.0mmol, 1.0eq) 和 TFA (2.0ml), 并在冰浴上冷却至 0°C。滴加纯 N-氯吗啉 (242 μL , 2.0mmol, 1.0eq, OrganicSyntheses, CV 8, 167), 并在 30 分钟内将反应混合物温至室温。加入 EtOAc, 将粗产物在分液漏斗 (EtOAc/1.0M HCl 水溶液) 中分配, 用硫酸镁干燥有机层, 并从滤液中真空除去过量的溶剂。粗产物 (383mg) 从 20ml 甲苯和 6ml EtOAc 的混合物中结晶, 得到 206mg (HPLC 测定纯度 94%), 为白色固体。
 $(^1\text{H DMSO-d}_6, 400\text{MHz}) \delta 12.41(\text{s}, 1\text{H}), 7.77(\text{s}, 1\text{H}), 7.59(\text{s}, 1\text{H}), 2.43(\text{s}, 3\text{H})$; $(^{13}\text{C DMSO-d}_6, 100\text{MHz}) \delta 164.46, 161.87, 138.53, 128.08, 120.59, 113.78, 111.83, 20.49$ 。

[0120] 5,6-二氯-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,经氯化制备标题化合物。
 $(^1\text{H DMSO-d}_6, 400\text{MHz}) \delta 12.73(\text{s}, 1\text{H}), 8.03(\text{s}, 1\text{H}), 8.01(\text{s}, 1\text{H})$; $(^{13}\text{C DMSO-d}_6, 100\text{MHz})$
 $\delta 164.46, 161.39, 133.60, 125.82, 122.27, 114.85, 112.40$ 。

[0121] 5-氯-6-溴-苯并[d]异噁唑-3-醇:如上所述,经氯化制备标题化合物。
 $(^1\text{H DMSO-d}_6, 400\text{MHz}) \delta 12.74(\text{s}, 1\text{H}), 8.16(\text{s}, 1\text{H}), 7.99(\text{s}, 1\text{H})$; $(^{13}\text{C CD}_3\text{OD}, 100\text{MHz})$
 $\delta 166.11, 163.47, 130.04, 126.00, 122.95, 116.87, 116.53$ 。

[0122] 实施例 4:苯并[d]异噁唑-3-醇碘化的一般方法

[0123]



[0124] 5-碘-6-甲基-苯并[d]异噁唑-3-醇:向装有搅拌棒和特氟隆螺旋盖的 25ml 高压管中加入固体 ICl (648mg, 4.0mmol, 2.0eq) 和 AcOH (6.0ml)。一次性加入固体 6-甲基-苯并[d]异噁唑-3-醇 (298mg, 2.0mmol, 1.0eq), 然后加入水 (15ml)。将非匀质反应混合物在 80°C 下搅拌 64 小时。过滤除去固体沉淀, 向滤液中加入乙酸乙酯, 将粗产物在分液漏斗 (EtOAc/1.0M HCl 水溶液) 中分配, 用硫酸镁干燥有机层, 并从滤液中真空除去过量的溶剂。将水处理 (workup) 后合并的沉淀和粗产物 (471mg) 分别从 15ml 和 10ml 甲苯两次重结晶, 得到 106mg (19%) (HPLC 测定纯度 92%), 为白色固体。
 $(^1\text{H DMSO-d}_6, 400\text{MHz}) 12.35(\text{s}, 1\text{H}), 8.16(\text{s}, 1\text{H}), 7.60(\text{s}, 1\text{H}), 2.48(\text{s}, \text{与 DMSO-d}_6 \text{ 重叠})$; $(^{13}\text{C DMSO-d}_6, 100\text{MHz}) \delta 163.76, 163.37, 142.88, 130.47, 114.87, 110.72, 93.42, 28.204$ 。

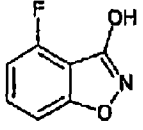
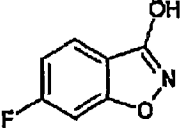
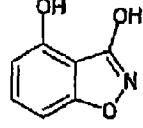
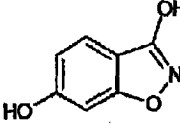
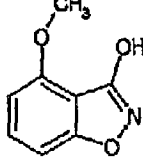
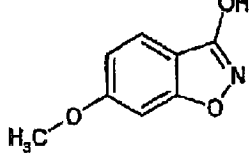
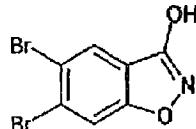
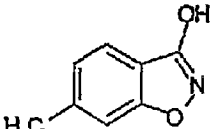
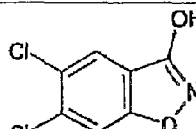
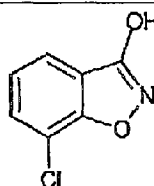
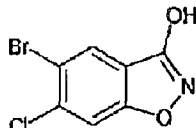
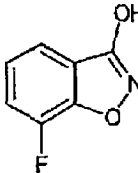
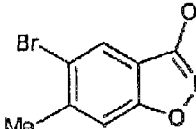
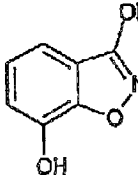
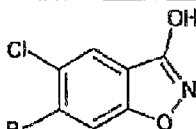
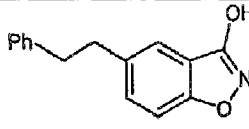
[0125] 实施例 4:DAAO 活性的体外测量

[0126] 将纯化的猪 DAAO 加入缓冲的 50mM D-丝氨酸混合物中, 对于每个氧化的 D-丝氨酸分子都产生化学计量的过氧化氢。过氧化氢的生成可以用可商购获得的染料 Amplex

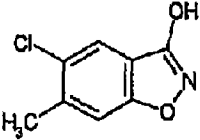
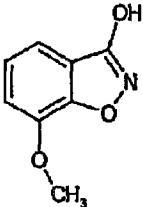
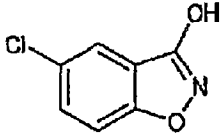
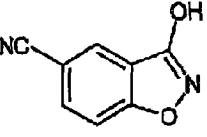
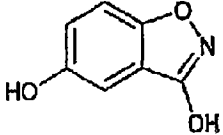
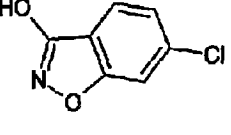
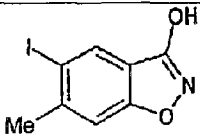
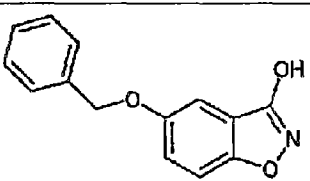
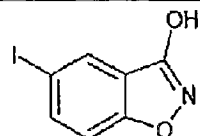
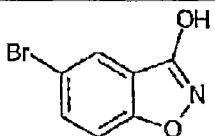
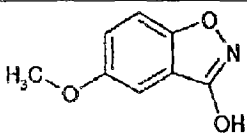
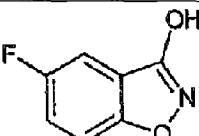
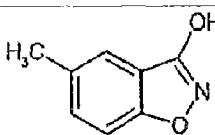
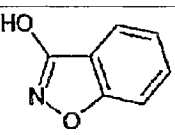
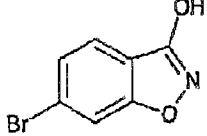
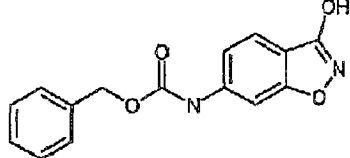
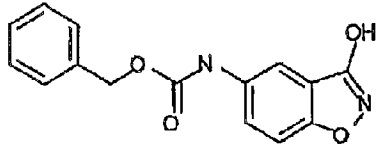
Red 进行监测, Amplex Red 在过氧化氢存在下被转化为荧光产物 9-羟基-3-异吩噻唑酮。对于每种所述的抑制剂, 还测量在 DAAO 不存在下加入 80 μ M 过氧化氢时的荧光, 以为染料转化的人为抑制提供对照, 并对产生的过氧化氢进行定量。在另外的 DAAO 活性测定法中, 在化合物存在下将纯化的猪 DAAO 加入缓冲的 1mM 苯基甘氨酸混合物中。通过苯基甘氨酸酶促转化为在 252nm 处有光吸收的苯甲酰甲酸以分光光度法监测 DAAO 的活性。

[0127] 将 DAAO 酶周期抑制剂系列稀释以降低抑制的水平。将非线性方程的参数进行调整以拟合所得的系列抑制水平, 以外推获得 50% 抑制的化合物浓度 (IC_{50})。将这些数对抑制的独立测量 (在不同的日子) 的次数 (n) 进行平均。

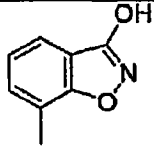
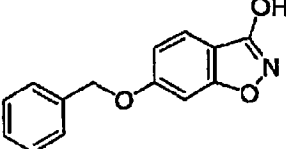
[0128]

表 1			
化合物	DAAO 抑制, IC ₅₀	化合物	DAAO 抑制, IC ₅₀
	<10 μM		<1 μM
	>100 μM		<10 μM
	<100 μM		<10 μM
	<100 μM		<1 μM
	<100 μM		>100 μM
	<100 μM		<100 μM
	<100 μM		<100 μM
	<100 μM		<100 μM

[0129]

表 1			
化合物	DAAO 抑制, IC ₅₀	化合物	DAAO 抑制, IC ₅₀
	<100 μM		<100 μM
	<1 μM		<100 nM
	>100 μM		<10 nM
	<100 nM		<10 μM
	<10 μM		<1 μM
	<10 μM		<1 μM
	<10 μM		<1 μM
	<1 μM		>100 μM
吡咯-2-羧酸	<10 μM		>100 μM

[0130]

表 1			
化合物	DAAO 抑制, IC ₅₀	化合物	DAAO 抑制, IC ₅₀
吲哚-2-羧酸	<10 μM		>100 μM
			>100 μM

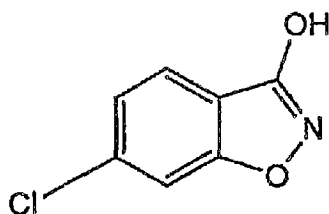
[0131] 从表 1 中可以看出,对于 DAAO 活性抑制大于 50% 的情况,以前报道的 DAAO 抑制剂的 IC₅₀ 值均大于 1 μM 化合物。本发明的苯并异噁唑衍生物显示至少是如此的抑制活性,而且几个单独的实例具有 5 倍或更大的活性,仅需要小于 200nM 的这些化合物就抑制 DAAO 活性的 50%。

[0132] 实施例 5 :NMDA 受体亲和力的测量

[0133] 为测量本文报告的化合物对于 NMDA 受体上 D- 丝氨酸结合位点 (也称为“甘氨酸位点”或“马钱子碱不敏感的甘氨酸位点”) 的亲和力,用从大鼠大脑皮层制备的膜进行放射性配体结合测定。放射性配体是 [³H]MDL105519。所述化合物显示的放射性的量通过闪烁计数进行评价。非特异性结合在 1mM 甘氨酸存在下测定。从测试化合物抑制 [³H]MDL 105519 特异性结合的 % 计算亲和力。

[0134] 对于 NMDA 受体的 D- 丝氨酸结合位点,当在 100 μM 下测试时,吲哚 -2- 羧酸将所述放射性标记化合物的特异性结合抑制 77%,而下面的作为取代的苯并 [d] 异噁唑 -3- 醇的实例的化合物显示没有亲和力 (当在 100 μM 下测试时对 [³H]MDL-105519 特异性结合的抑制小于 10%) :

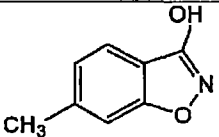
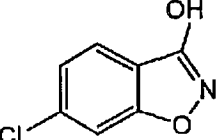
[0135]



[0136] 实施例 6 :大鼠脑摄取的测量

[0137] 评价测试化合物穿透大鼠脑的实验使用灌流系统,其中对左颈动脉进行插管,并将分支动脉结扎。将在 pH 7.4 的磷酸盐缓冲盐水中的测试化合物和内标对照一起于 30 秒内灌注于左半球内。内标对照是阿替洛尔 (脑摄取低) 和安替比林 (脑摄取高)。用灌流液冲洗 30 秒后,手术将脑取出。将左半球匀浆,将测试化合物 (和内标) 从脑匀浆物中提取出来,用 LC/MS/MS 分析以测定脑中测试化合物和内标对照的浓度。所选的化合物的脑摄取率表示为 N 为 4 的大鼠的 pmol/g 脑 / 秒 ± SD,如表 2 所示。

[0138]

化合物	大鼠脑摄取率, pmol/g 脑/秒
	199
	162

[0139] 实施例 7 :脑中 D- 丝氨酸水平的测量

[0140] 哺乳动物脑中 D- 丝氨酸的测量表明内源性产生的水平通过 D- 丝氨酸的降解来平衡。D- 丝氨酸经丝氨酸外消旋酶的作用从 L 丝氨酸产生,而 D- 丝氨酸通过 DAAO 的作用而代谢。由于 DAAO 的作用,外源给予的 D- 丝氨酸在脑中产生 D- 丝氨酸水平的持续短时间的升高。同样,在本发明中显示的 DAAO 抑制剂使脑中 D- 丝氨酸水平增加 7 倍。已表明外源给予 D- 丝氨酸具有精神分裂症方面的临床应用,参见 Coyle, Joseph J., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1003 :318-327 (2003) 和美国专利 6, 227, 875、6, 420, 351 和 6, 667, 297。因此,测量大鼠脑中 D- 丝氨酸水平可用于评价 DAAO 抑制剂在升高 D- 丝氨酸水平以治疗精神分裂症方面的潜在治疗作用。

[0141] 脑中 D- 丝氨酸的体内升高将化合物悬浮于磷酸盐缓冲盐水 (pH 7.4, 含 2% 吐温 80) 中,腹膜内给予成年雄性 Sprague Daly 大鼠 (年龄 40-60 天, Charles River Laboratories, Inc.), 实验时体重为 185-225g。几小时后,经断头术处死大鼠,迅速取出小脑,在 -80°C 下冷冻以进一步分析。脑的其余部分同样取出并冷冻。分析当日,将脑组织在冰冷的 5% 三氯乙酸中以其 5 倍体积匀浆。将匀浆物在 18000xg 下离心 30min。弃去沉淀物。将上清液用水饱和的乙醚洗涤三次,弃去有机层。将水层滤过孔径为 0.45 μm 的滤膜后,样品就可以根据 Hashimoto 及其同事的方法 (Hashimoto A 等, JChromatogr., 582(1-2) : 41-8(1992)) 用邻苯二甲醛 (OPA) 和 BOC L-Cys-OH 进行衍生化。简言之,将 50mg 的每种衍生化试剂溶于 5ml 甲醇中。将其中的 200 μl 等分试样加入溶于 700 μl 硼酸盐缓冲液 (0.4M, 用氢氧化钠将 pH 调至 9.0) 中的 100 μl 样品中。通过将 10 μl 等分试样注入高效液相色谱系统中经荧光法 (激发波长 344nm, 发射波长 443nm) 测定 D- 丝氨酸水平。

[0142] 本专利中的化合物实例在大鼠脑中产生 D- 丝氨酸强烈且显著的 D- 丝氨酸水平升高。特别是,以两个单独剂量 (125mg/kg, 3 小时后 75mg/kg) 给予的苯并 [d] 异噁唑 -3- 醇衍生物在第一剂量给予后 6 小时使小脑中 D- 丝氨酸水平增加 2 倍。

[0143] 实施例 8 :剂型

[0144] 不含乳糖的片剂剂型

[0145] 表 3 提供式 I 和 Ia 的化合物的不含乳糖的片剂剂型的成分 :

[0146]

成分	每片的量(mg)
5-氯-苯并[d]异噁唑-3-醇	75
微晶纤维素	125
滑石	5.0
水(每千片)	30.0 mL*
硬脂酸镁	0.5

[0147] * 水在制备过程中蒸发。

[0148] 将活性成分与纤维素混合至形成均一混合物。将少量玉米淀粉与适当量的水混合形成玉米淀粉糊。然后将其与上述均一混合物混合至形成均一湿料。将剩余的玉米淀粉加入所得的湿料中,并混合至得到均一的颗粒。然后将颗粒筛过合适的碾磨机,使用 1/4 英寸的不锈钢筛。然后将碾磨的颗粒在合适的干燥烘箱中干燥直至获得期望的水分含量。然后将干燥的颗粒筛过合适的碾磨机,使用 1/4 目的不锈钢筛。然后掺入硬脂酸镁,并将所得混合物压制成为期望的形状、厚度、硬度和崩解度的片剂。用标准的水成或非水成技术将片剂包衣。

[0149] 片剂剂型

[0150] 另一适用于本发明的活性成分的片剂制剂在表 4 中提供。

[0151]

成分	每片含量(mg)		
	制剂 A	制剂 B	制剂 C
5-氯-苯并[d]异噁唑-3-醇	20	40	100
微晶纤维素	134.5	114.5	309.0
淀粉 BP	30	30	60
预胶化玉米淀粉 BP	15	15	30
硬脂酸镁	0.5	0.5	1.0
压制重量	200	200	500

[0152] 将活性成分过筛并与纤维素、淀粉和预胶化玉米淀粉混合。加入适当量的纯水,将粉末制粒。干燥后,将颗粒过筛并与硬脂酸镁混合。然后用冲头将颗粒压制为片剂。

[0153] 通过改变活性成分与药学可接受的载体的比例、压制重量或通过使用不同的冲头可以制备其它强度的片剂。