

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

- (22) Přihlášeno: **28.12.2004**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.12.2003**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2003/532978**  
(33) Země priority: **US**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.10.2006**  
**(Věstník č. 10/2006)**  
(86) PCT číslo: **PCT/US2004/043547**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2005/066143**

(21) Číslo dokumentu:

**2006-426**

(13) Druh dokumentu: **A3**

- (51) Int. Cl.:  
**C07D 261/20** (2006.01)  
**C07D 275/04** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**A61K 31/42** (2006.01)  
**A61K 31/425** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

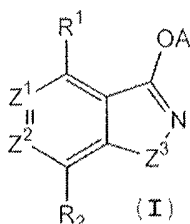
- (71) Přihlašovatel:  
Sepracor Inc., Marlborough, MA, US  
(72) Původce:  
Fang Q. Kevin, Wellesly, MA, US  
Hopkins Seth, Clinton, MA, US  
Jones Steven, Miford, MA, US  
(74) Zástupce:  
Ing. Eduard Hakr, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

## **Benzo [d]isoxazol-3-olové inhibitory DAAO**

(57) Anotace:

Benzo [d] isoxazol-3-olové inhibitory DAAO, enzymu oxidázy D-aminokyselin, skupiny sloučenin obecného vzorce I, ve kterém Z<sup>1</sup> je N nebo CR<sup>3</sup>; Z<sup>2</sup> je N nebo CR<sup>4</sup>; Z<sup>3</sup> je O nebo S; A je atom vodíku, alkylová skupiny nebo M<sup>+</sup>; M je atom hliníku, vápníku, lithia, hořčíku, draslíku, sodíku, zinku nebo jejich směs; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou, hydroxylovou, alkoxylovou, arylovou, acylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, halogenalkylovou skupinu, skupinu NHCOOR<sup>5</sup> a SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; R<sup>5</sup> je arylová, arylalkylová, heteroarylová nebo heteroarylalkylová skupina; a alespoň jeden ze Z<sup>1</sup> a Z<sup>2</sup> má jiný význam než N; nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty, a farmaceutické prostředky s jejich obsahem. Tyto se mohou použít pro zvyšování koncentrace D-serinu a snižování koncentrace toxických produktů oxidace D-serinu, zlepšování učení, paměti nebo/a kognitivních funkcí, nebo léčení schizofrenie, Alzheimerovy choroby, ataxie nebo neuropatické bolesti, nebo prevenci ztráty charakteristik neuronálních funkcí u neurodegenerativních onemocnění.



(I)

183054/HK

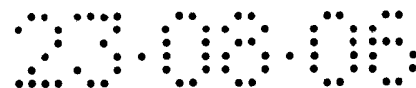
**Benzo[d]isoxazol-3-olové inhibitory DAAO**Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká benzo[d]isoxazolových inhibitorů DAAO a farmaceutických prostředků s jejich obsahem.

Dosavadní stav techniky

Enzym oxidáza D-aminokyselin (DAAO) metabolizuje D-aminokyseliny, a zejména metabolizuje D-serin *in vitro* při fyziologickém pH. DAAO je exprimována v savčím mozku a periférii. Úloha D-serinu jako neurotransmiteru je důležitá při aktivaci subtypu glutamátového receptoru selektivního na N-methyl-D-aspartát (NMDA), iontového kanálu exprimovaného v neuronech, zde označovaného jako NMDA receptor. Malé organické molekuly, které inhibují enzymatický cyklus DAAO, mohou regulovat hladiny D-serinu, a tak ovlivňovat aktivitu NMDA receptoru v mozku. Aktivita NMDA receptoru je důležitá u širokého spektra chorobných stavů, jako jsou schizofrenie, psychóza, ataxie, ischémie, určité formy bolesti, zahrnující neuropatickou bolest, a paměťové a kognitivní deficity.

Malé organické molekuly, které inhibují enzymatický cyklus DAAO, mohou rovněž regulovat produkci toxických metabolitů oxidace D-serinu, jako jsou peroxid vodíku a amoniak. Tak mohou tyto molekuly ovlivňovat progresi úbytku buněk u neurodegenerativních poruch. Neurodegenerativní onemocnění jsou onemocnění, při nichž u neuronů CNS nebo/a periferních neuronů dochází k progresivní ztrátě funkce, obvykle doprovázené (a možná způsobené) fyzickým porušením struktury buď neuronu samotného nebo jeho propojení s jinými neurony. Mezi tyto stavy patří Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba, Huntingtonova choroba a neuropatická bolest. N-Methyl-D-aspartát (NMDA)-glutamátové receptory jsou exprimovány na excitačních synapsích po celém centrálním nervovém systému (CNS). Tyto



receptory zprostředkovávají široké spektrum mozkových procesů, což zahrnuje plasticitu synapsí, které jsou spojeny s určitými typy vytváření paměti a učení. NMDA-glutamátové receptory vyžadují pro provedení neurotransmise navázání dvou agonistů. Jedním z těchto agonistů je excitační aminokyselina L-glutamát, zatímco u druhého agonisty, na tak zvaném "strychnin-nesenzitivním glycinovém místě", se nyní předpokládá, že jím je D-serin. U zvířat je D-serin syntetizován z L-serinu pomocí serinracemázy a odbouráván na jeho odpovídající ketokyselinu pomocí DAAO. Předpokládá se, že serinracemáza a DAAO hrají společně klíčovou úlohu při modulaci NMDA neurotransmise pomocí regulace koncentrací D-serinu v CNS.

Alzheimerova choroba se projevuje jako forma demence, která typicky zahrnuje mentální deterioraci, projevující se ztrátou paměti, zmateností a dezorientací. V kontextu předkládaného vynálezu je demence definována jako syndrom progresivního úbytku ve více oblastech kognitivní funkce, vedoucí případně k neschopnosti zachovat normální sociální nebo/a pracovní výkonnost. K časným příznakům patří výpadky paměti a mírné, avšak progresivní, poruchy specifických kognitivních funkcí, jako jsou řeč (afázie), motorické dovednosti (apraxie) a chápání (agnózie). Nejranějším projevem Alzheimerovy choroby je často porucha paměti, která je vyžadována pro diagnózu demence jak podle kritérií National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (McKhann a kol., 1984, Neurology 34:939-944), která jsou specifická pro Alzheimerovu chorobu, tak podle kritérií American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, čtvrté vydání (DSM-IV), která jsou použitelná pro všechny formy demence. Kognitivní funkce pacienta se mohou hodnotit také pomocí Alzheimer's disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog; Rosen a kol., 1984, Am. J. Psychiatry 141: 1356 až 1364). Alzheimerova choroba se typicky léčí inhibitory

acetylcholinesterázy, jako je tacrinhydrochlorid nebo donepezil. Bohužel nemnohé formy terapií úbytku paměti a poruch učení, které jsou v současnosti dostupné, se nepovažují za dostatečně účinné, aby pacientovi přinesly významnou změnu, a tak je v současnosti postrádáno standardní nootropické léčivo pro použití při takové léčbě.

K neuropsychiatrickým poruchám patří schizofrenie, autismus a poruchy pozornosti. Klinici rozeznávají mezi těmito poruchami určité rozdíly a existuje mnoho chémat pro jejich kategorizaci. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised*, čtvrté vydání, (DSM-IV-R), publikovaný American Psychiatric Association, poskytuje standardní diagnostický systém, o který se odborníci opírají a který je zde zahrnut zmínkou. V rámci DSM-IV mezi mentální poruchy Osy I patří: poruchy diagnostikované v dětství (jako jsou poruchy pozornosti (Attention Deficit Disorder, ADD) a poruchy pozornosti spojené s hyperaktivitou (Attention Deficit - Hyperactivity Disorder, ADHD)) a poruchy diagnostikované v dospělosti. Mezi poruchy diagnostikované v dospělosti patří (1) schizofrenie a psychotické poruchy; (2) kognitivní poruchy; (3) poruchy nálady; (4) úzkostné poruchy; (5) poruchy příjmu potravy; (6) poruchy související s užíváním látek; (7) poruchy osobnosti; a (8) "poruchy dosud nezařazené" ve schématu.

ADD a ADHD jsou poruchy, které se nejčastěji vyskytují u dětí a jsou spojené se zvýšenou motorickou aktivitou a sníženým rozsahem pozornosti. Tyto poruchy se obvykle léčí podáváním psychostimulantů, jako je methylnfenidát a dextro-amfetamin-sulfát.

Schizofrenie představuje skupinu neuropsychiatrických onemocnění, která se vyznačují poruchami procesu myšlení, jako jsou bludy, halucinace a úplná ztráta zájmu pacienta o jiné lidi. Schizofrenií je postiženo přibližně jedno procento

světové populace a tato porucha je doprovázena vysokou mírou morbidity a mortality. Mezi tak zvané negativní symptomy schizofrenie patří emoční oploštělost, anergie, alogie a sociální odtažitost, které lze posuzovat za použití SANS (Andreasen, 1983, Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City, Iowa). Mezi pozitivní symptomy schizofrenie patří bludy a halucinace, které lze posuzovat za použití PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) (Kay a kol., 1987, Schizophrenia Bulletin 13:261-276). Mezi kognitivní symptomy schizofrenie patří poruchy získávání, organizování a využívání duševních dovedností, které lze posuzovat pomocí Positive and Negative Syndrome Scale-cognitive subscale (PANSS-cognitive subscale) (Lindenmayer a kol., 1994, J. Nerv. Ment. Dis. 182:631-638) nebo pomocí kognitivních úloh, jako je Wisconsin Card Sorting Test. Pro léčení pozitivních symptomů schizofrenie, jako jsou bludy a halucinace, se mohou používat běžná antipsychotická léčiva, která účinkují na dopaminovém D<sub>2</sub> receptoru. Obecně je schopnost běžných antipsychotických léčiv a atypických antipsychotických léčiv, která účinkují na dopaminovém D<sub>2</sub> a 5HT<sub>2</sub> serotoninovém receptoru, léčit kognitivní deficit a negativní symptomy, jako je emoční oploštělost (tj. ztráta výrazu tváře), anergie a sociální odtažitost, omezená.

K jiným stavům, které se projevují jako poruchy paměti a učení, patří benigní zapomnětlivost a uzavřené poranění hlavy. Jako benigní zapomnětlivost se označuje mírný sklon k neschopnosti obnovit či vybavit si informaci, která již jednou byla registrována, naučena a uchována v paměti (např. neschopnost vzpomenout si, kam si daný jedinec uložil svůj klíč či zaparkoval svůj automobil). Benigní zapomnětlivost typicky postihuje jedince po 40. roku věku a lze ji rozpoznat pomocí standardních hodnotících nástrojů, jako je Wechslerova paměťová škála. Jako uzavřené poranění hlavy se označuje klinický stav po poranění nebo traumatu hlavy. Takový stav, který se vyznačuje poruchami kognitivních funkcí a paměti, se



podle DSM-IV může diagnostikovat jako "amnestická porucha způsobená celkovým zdravotním stavem".

Mezi známé inhibitory DAAO patří kyselina benzoová, pyrrol-2-karboxylové kyseliny a indol-2-karboxylové kyseliny, jak je popsáno ve Frisell a kol., *J. Biol. Chem.*, **223**:75-83 (1956) a Parikh a kol., *JACS*, **80**:953 (1958). Pro léčení neroudegenerativních onemocnění a neurotoxických poškození byly v literatuře popsány deriváty indolu a zejména určité indol-2-karboxyláty. EP 396124 popisuje indol-2-karboxyláty a deriváty pro léčení nebo ošetřování neurotoxického poškození, způsobeného poruchou CNS nebo traumatickým jevem, nebo pro léčení nebo ošetřování neurodegenerativního onemocnění. Je uvedeno několik příkladů traumatických jevů, které mohou vést k neurotoxickému poškození, včetně hypoxie, anoxie, ischemie, spojených s perinatální asfyxií, zástavou srdeční nebo mrtvicí. Neurodegenerace je spojena s poruchami CNS, jako jsou křeče a epilepsie. US patenty č. 5,373,018; 5,374,649; 5,686,461; 5,962,496 a 6,100,289, Cugola, popisují léčení neurotoxického poškození a neurodegenerativního onemocnění za použití derivátů indolu. Žádný z výše uvedených dokumentů neuvádí zlepšení nebo zvýšení učení, paměti nebo kognitivních funkcí.

WO 03/039540 popisuje zlepšení učení, paměti a kognitivních funkcí a léčení neurodegenerativních onemocnění za použití inhibitorů DAAO, zahrnujících indol-2-karboxylové kyseliny. Trvá však potřeba nových léčiv, která by byla klinicky účinná při léčení poruch paměti, poruch učení a ztráty kognitivních funkcí, a jiných symptomů se vztahem k aktivitě NMDA receptoru nebo její ztrátě.

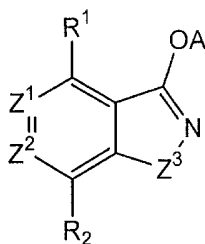
#### Podstata vynálezu

Neočekávaně bylo zjištěno, že určité deriváty benzo[d]-isoxazol-3-olu vykazují účinnější inhibici aktivity DAAO než

známé inhibitory. Bylo pozorováno, že dramaticky nízké koncentrace těchto sloučenin inhibují DAAO *in vitro*, zejména v porovnání se známými inhibitory DAAO, jako jsou kyselina benzoová, kyselina pyrrol-2-karboxylová a kyselina indol-2-karboxylová. Kvůli této schopnosti inhibovat aktivitu DAAO jsou určité benzisoxazolové deriváty použitelné při léčení různých onemocnění nebo/a stavů, při nichž je modulace hladin D-serinu nebo/a jeho oxidačních produktů účinná pro zmírnění symptomů, spolu se snížením nežádoucích vedlejších účinků. Sloučeniny mohou být použitelné zejména pro zvyšování hladin D-serinu a snižování hladin toxických produktů oxidace D-serinu; sloučeniny jsou proto použitelné pro zlepšování učení, paměti nebo/a kognitivních funkcí, nebo pro léčení schizofrenie, pro léčení nebo prevenci ztráty paměti nebo/a kognitivních funkcí spojené s Alzheimerovou chorobou, pro léčení ataxie, nebo pro prevenci ztráty charakteristik neuronálních funkcí u neurodegenerativních onemocnění.

V souladu s tím se vynález v rámci jednoho provedení týká způsobů zvyšování D-serinu a snižování toxických produktů oxidace D-serinu, zlepšování učení, paměti nebo/a kognitivních funkcí, nebo léčení schizofrenie, léčení nebo prevence ztráty paměti nebo/a kognitivních funkcí spojené s Alzheimerovou chorobou, léčení ataxie, nebo prevence ztráty charakteristik neuronálních funkcí u neurodegenerativních onemocnění.

Způsoby zahrnují podávání terapeutického množství sloučeniny obecného vzorce **I**:



(I),

ve kterém

- $Z^1$  je N nebo  $CR^3$ ;  
 $Z^2$  je N nebo  $CR^4$ ;  
 $Z^3$  je O nebo S;  
A je atom vodíku, alkylová skupina nebo  $M^+$ ;  
M je atom hliníku, vápníku, lithia, hořčíku, draslíku, sodíku, zinku nebo jejich směs;  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, arylovou skupinu, acylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, halogenalkylovou skupinu, skupinu  $NHCOOR^5$  a  $SO_2NH_2$ ;  
 $R^5$  je arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina nebo heteroarylalkylová skupina; a alespoň jeden ze  $Z^1$  a  $Z^2$  má jiný význam než N;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, jedinci, který to vyžaduje.

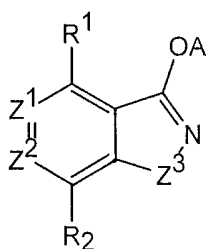
V rámci druhého provedení se vynález týká způsobů léčení autismu, schizofrenie, Alzheimerovy choroby, ataxie nebo neurodegenerativních onemocnění, zahrnujících podávání terapeuticky účinného množství výše uvedeného inhibitoru oxidázy D-aminokyselin (DAAO) obecného vzorce **I** jedinci, který vyžaduje léčení jednoho nebo více těchto stavů.

V rámci výhodných provedení jsou sloučeninami obecného vzorce **I** substituované benzo[d]isoxazol-3-oly, to znamená, že alespoň jeden z  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  má jiný význam než atom vodíku. Příkladnými sloučeninami jsou:



Předkládaný vynález se týká způsobů zvyšování D-serinu a snižování toxických produktů oxidace D-serinu, zlepšování

učení, paměti nebo/a kognitivních funkcí, nebo léčení schizofrenie, léčení nebo prevence ztráty paměti nebo/a kognitivních funkcí spojené s Alzheimerovou chorobou, léčení ataxie, nebo prevence ztráty charakteristik neuronálních funkcí u neurodegenerativních onemocnění. Způsoby zahrnují podávání terapeutického množství sloučeniny obecného vzorce **I**:



(I),

ve kterém

Z<sup>1</sup> je N nebo CR<sup>3</sup>;

Z<sup>2</sup> je N nebo CR<sup>4</sup>;

Z<sup>3</sup> je O nebo S;

A je atom vodíku, alkylová skupina nebo M<sup>+</sup>;

M je atom hliníku, vápníku, lithia, hořčíku, draslíku, sodíku, zinku nebo jejich směs;

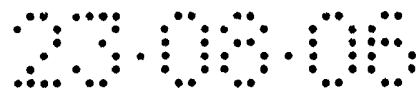
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, arylovou skupinu, acylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, halogenalkylovou skupinu, skupinu NHCOOR<sup>5</sup> a SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> je arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina nebo heteroarylalkylová skupina; a

alespoň jeden ze Z<sup>1</sup> a Z<sup>2</sup> má jiný význam než N;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, jedinci.

Terapeutické ošetřování sloučeninou obecného vzorce **I** zlepšuje nebo/a posiluje paměť, učení a kognitivní funkce, zejména u jedinců trpících neurodegenerativními onemocněními, jako jsou Alzheimerova, Huntingtonova nebo Parkinsonova choroba. Sloučeniny také zmírňují kognitivní dysfunkce spojené se stárnutím a zlepšují katatonickou schizofrenii.

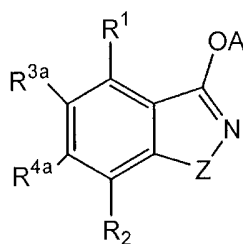


Sloučeniny obecného vzorce **I** vykazují jedinečné farmakologické charakteristiky s ohledem na inhibici DAAO a působí na aktivitu NMDA receptoru v mozku, zejména pomocí regulace hladin D-serinu. Proto jsou tyto sloučeniny účinné při léčení stavů a poruch, zejména poruch se vztahem k CNS, modulovaných DAAO, D-serinem nebo/a aktivitou NMDA receptoru, za snížených vedlejších účinků v porovnání s podáváním současné standardní léčby. Tyto stavy a poruchy zahrnují, avšak nejsou na ně omezeny, neuropsychiatrické poruchy, jako jsou schizofrenie, autismus, poruchy pozornosti (ADD a ADHD) a poruchy učení v dětství, a neurodegenerativní onemocnění a poruchy, jako jsou MLS (cerebelární ataxie), Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, amyotrofická laterální skleróza, Downův syndrom, neuropatická bolest, multiinfarktová demence, status epilepticus, kontuzivní poranění (např. poranění míchy a poranění hlavy), neurodegenerace vyvolaná virovými infekcemi (např. AIDS, encefalopatie), epilepsie, benigní zapomětlivost a uzavřené poranění hlavy. Sloučeniny obecného vzorce **I** mohou být užitečné také při léčení neurotoxického poškození, které následuje po mozkové mrtvici, tromboembolické mrtvici, hemoragické mrtvici, mozkové ischemii, cerebrálním vasospasmu, hypoglykémii, amnézii, hypoxii, anoxii, perinatální asfyxii a zástavě srdeční.

Sloučeniny obecného vzorce **I** jsou typicky selektivnější než známé inhibitory DAAO, včetně indol-2-karboxylátů, a vykazují vyšší selektivitu pro inhibici DAAO v poměru k vazbě na D-serinové vazebné místo NMDA receptoru. Sloučeniny také vykazují výhodný profil aktivity, včetně dobré biologické dostupnosti. Proto v porovnání se způsoby léčení poruch modulovaných DAAO, D-serinem nebo aktivitou NMDA receptoru známými ze stavu techniky nabízejí určité výhody. Například na rozdíl od mnohých běžných antipsychotických léčiv mohou inhibitory DAAO vést k žádoucí redukci kognitivních symptomů schizofrenie. Běžná antipsychotika často vedou k nežádoucím vedlejším účinkům, k nimž patří tardivní dyskinese (ireversi-

bilní porucha mimovolných pohybů), extrapyramidální symptomy a akathisie, a tyto se mohou snížit nebo odstranit podáváním sloučenin obecného vzorce **I**.

V rámci jiného provedení se předkládaný vynález týká také sloučenin obecného vzorce **Ia**:



(Ia),

ve kterém

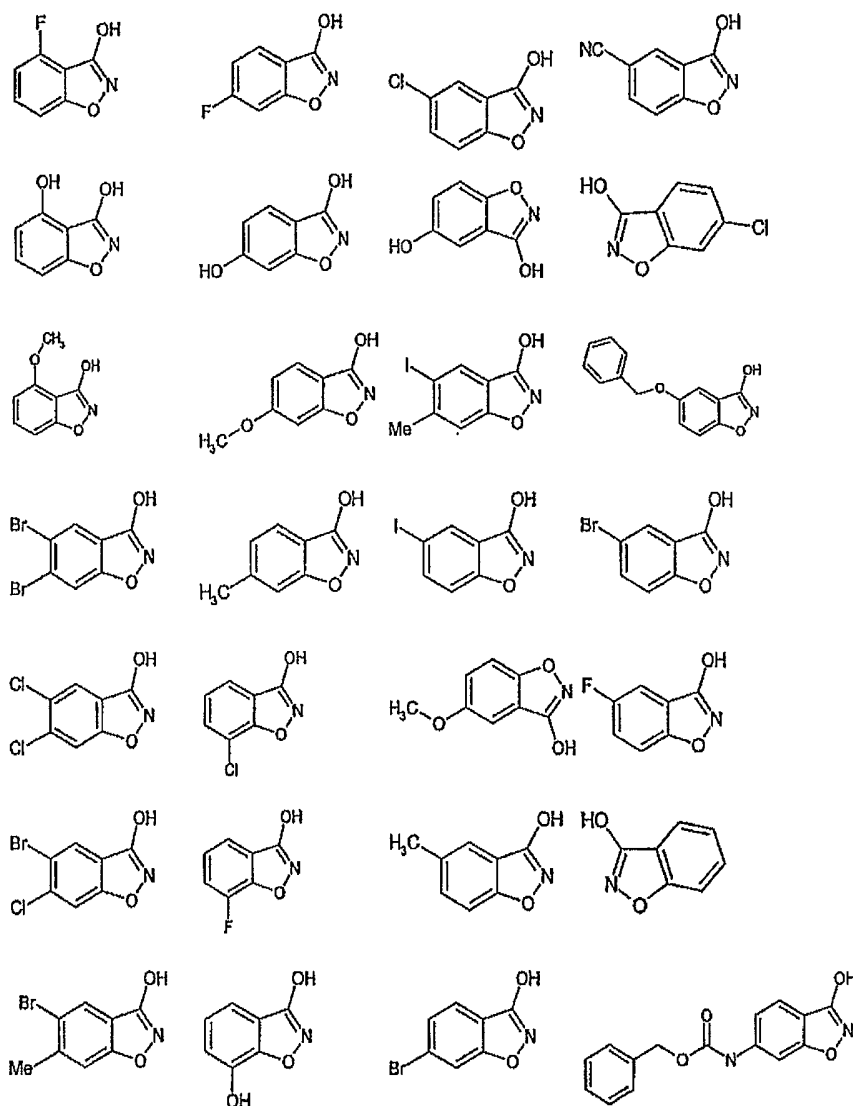
- A je atom vodíku, alkylová skupina nebo M<sup>+</sup>;
- M je atom hliníku, vápníku, lithia, hořčíku, draslíku, sodíku, zinku nebo jejich směs;
- Z je O nebo S;
- R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, arylovou skupinu, acylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, halogenalkylovou skupinu, skupinu NHCOOR<sup>5</sup> a SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;
- R<sup>5</sup> je arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina nebo heteroarylalkylová skupina; a
- R<sup>3a</sup> a R<sup>4a</sup> jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, arylovou skupinu, acylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, halogenalkylovou skupinu, skupinu NCOOR<sup>5</sup> a SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

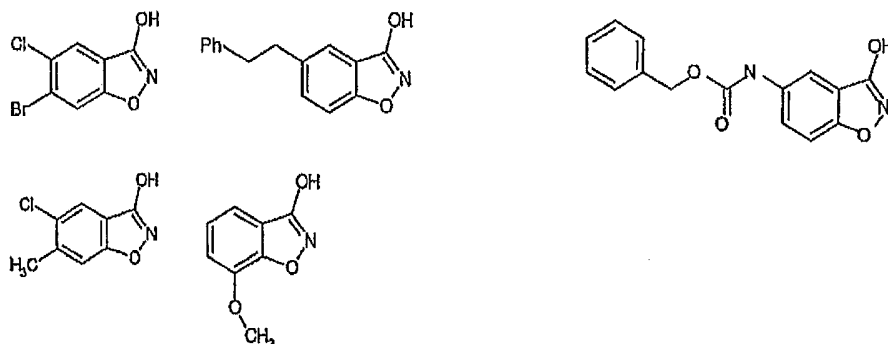
nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů, a farmaceutických kompozic s jejich obsahem.

Sloučeniny obecného vzorce **Ia** tvoří podmnožinu sloučenin obecného vzorce **I**, a mohou se proto použít při způsobech podle

předkládaného vynálezu. Zde uvedené odkazy na sloučeniny obecného vzorce **I** jsou míněny tak, že zahrnují sloučeniny obecného vzorce **Ia**.

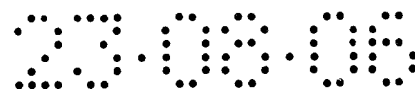
V rámci výhodných provedení jsou sloučeninami obecných vzorců **I** a **Ia** benzo[d]isoxazol-3-oly, substituované v poloze 5 nebo/a v poloze 6. Výhodnými substituenty sloučeniny obecných vzorců **I** a **Ia** a 5-, 6- a 5,6-substituovaných benzo[d]isoxazol-3-olů jsou atomy halogenu, zejména atom chloru, hydroxylová skupina, alkylová skupina, zejména vyšší alkylová skupina (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>) a alkoxylová skupina. K obzvláště výhodným benzo[d]isoxazol-3-olovým inhibitorům oxidázy D-aminokyselin patří:





Vynález zahrnuje sloučeniny obecných vzorců **I** a **Ia**, jakož i farmaceuticky přijatelné soli a solváty těchto sloučenin. Výraz "sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát sloučeniny" je míněn v inkluzivním významu "nebo", při němž je zahrnuta látka, která je jak solí, tak solvát. K farmaceuticky přijatelným solím patří, nejsou však na ně omezeny, anorganické soli s hliníkem, vápníkem, lithiem, hořčíkem, draslíkem, sodíkem a zinkem, a organické soli s lysinem, N,N'-dibenzylethylendiaminem, chlorprokainem, cholinem, diethanolaminem, ethylendiaminem, megluminem (N-methylglukaminem), prokainem a tromethaminem.

K jedincům pro léčení podle předkládaného vynálezu patří lidé (pacienti) a jiní savci, kteří vyžadují léčbu pro uvedené stavy. Pacienti, kteří vyžadují léčbu pro zlepšení nebo posílení učení a paměti, jsou ti, kteří vykazují příznaky demence nebo ztráty paměti a schopnosti učení. U jedinců s amnestickými poruchami je narušena jejich schopnost učit se novým informacím nebo jsou neschopni vybavit si dříve naučenou informaci nebo uplynulé zážitky. Paměťový deficit je nejzřejmější při činnostech vyžadujících spontánní vybavení a může být také zřejmý, když zkoušející poskytuje osobě podněty, které si má později vybavit. Porucha paměti musí být dostatečně závažná, aby způsobila znatelné narušení sociálních a pracovních funkcí, a musí představovat významný pokles oproti dřívější úrovni fungování. Paměťový deficit může být

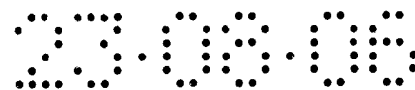


podmíněný věkem nebo může být výsledkem onemocnění nebo jiné příčiny. Demence se vyznačuje více klinicky významnými deficity v oblasti kognitivních funkcí, které představují významnou změnu oproti dřívější úrovni fungování, včetně poruchy paměti zahrnující neschopnost učit se novým věcem nebo zapomínáním dříve naučených věcí. Paměť se může formálně testovat pomocí měření schopnosti registrovat, uchovávat, vyvolávat a porozumět informaci. Diagnóza demence také vyžaduje alespoň jednu z následujících kognitivních poruch: afasii, apraxii, agnosii nebo poruchu výkonných funkcí. Tyto deficity v oblasti řeči, motorické činnosti, poznávání předmětů, respektive abstraktního myšlení, musí být ve spojení s paměťovým deficitem dostatečně závažné, aby způsobily poruchu pracovních a sociálních funkcí, a musí představovat pokles oproti dřívější úrovni fungování.

Sloučeniny obecných vzorců **I** a **Ia** se mohou také použít ve spojení s léčbou zahrnující podávání D-serinu nebo jeho analogu, jako je sůl D-serinu, ester D-serinu, alkylovaný D-serin nebo prekursor D-serinu, nebo se mohou použít ve spojení s léčbou zahrnující podávání antipsychotik, antidepresiv, psychostimulantů nebo/a léčiv pro Alzheimerovu chorobu.

U živočichů je pro testování příznivých, kognitivní funkce posilujících účinků a potenciálních souvisejících vedlejších účinků léčby k dispozici několik zavedených modelů učení a paměti. Popisy testů, které se mohou použít pro hodnocení změn kognitivních funkcí u nehumánních druhů jsou uvedeny v Sarter, Martin, *Intern. J. Neuroscience*, 32:765-774 (1987). Testy zahrnují Morrisovo vodní bludiště (Stewart a Morris, *Behavioral Neuroscience*, R. Saghal, ed., str. 107 (1993)), model pozdější reakce neodpovídající ukázce („delayed non-match to sample“) a model sociální diskriminace.

Morrisovo vodní bludiště je jeden z nejlépe osvědčených modelů učení a paměti a je citlivý na účinky různých



farmakologických činidel posilující kognitivní funkce. Činnost prováděná v bludišti je obzvláště citlivá na manipulace hipokampu v mozku, oblasti mozku, která je důležitá pro prostorové učení u živočichů a konsolidaci paměti u lidí. Navíc lze na základě zlepšení výkonnosti v rámci Morrisova vodního bludiště předvídat klinickou účinnost určité sloučeniny jako posilovače kognitivních funkcí. Například ošetřování inhibitory cholinesterázy nebo selektivními muskarinovými cholinergními agonisty revertuje deficit učení v rámci Morrisova bludišťového živočišného modelu učení a paměti, jakož i v rámci klinických populací s demencí. Kromě toho toto živočišné paradigma přesně modeluje zvyšující se stupeň postižení se zvyšujícím se věkem a zvýšenou zranitelnost paměťové stopy prodlevou či bráněním před testem, což je charakteristické pro pacienty s amnézií. Test je jednoduchá úloha prostorového učení, při které se zvíře umístí do nádrže s vlažnou vodou, která je neprůhledná díky přidání práškového mléka. Zvířata se učí polohu plošiny ve vztahu k vizuálním podnětům umístěným v bludišti a testovací místnosti; toto učení se označuje jako učení polohy. Skupiny zvířat dostávají kontrolní roztok nebo dávku terapeutického činidla v požadovaném časovém intervalu před tréninkem nebo po tréninku. Kontrolní zvířata k plošině typicky dospějí během pěti až deseti sekund po třech dnech tréninku. Mírou modulačních účinků terapeutického činidla na paměť je změna tohoto časového období. Při druhé či zkuškové fázi testu se zvířata, která se předtím naučila polohu plošiny, umístí do nádrže, ze které byla plošina odstraněna. Zvířata, která si pamatují polohu plošiny stráví více času v kvadrantu, který obsahoval plošinu, a vícekrát překříží polohu, kterou předtím zaujímala plošina. Zlepšení paměti nebo kognitivní schopnosti se projevuje prostřednictvím zvířat, která stráví více času ve správném kvadrantu nebo vícekrát překříží polohu, kterou předtím zaujímala plošina, v porovnání s kontrolními zvířaty. Zhoršení paměti nebo kognitivní schopnosti se projevuje prostřednictvím zvířat, která stráví méně času ve správném kvadrantu nebo méněkrát překříží polohu, kterou předtím zaujímala plošina.

ném kvadrantu nebo méněkrát překříží polohu plošiny v porovnání s kontrolními zvířaty.

Při „delayed non-match to sample“ testu se zvíře vystaví podnětu (například páčka A). Po určitém časovém období se zvířeti nabídnou dvě možnosti (například páčka A a páčka B). Volba možnosti, která neodpovídá původnímu podnětu (páčka B), má za následek odměnu. Vyšší než náhodná volba správné možnosti ukazuje, že si zvíře původní podnět zapamatovalo. Když se zvyšuje doba mezi podnětem a volbou odpovědi, úspěšnost se snižuje a blíží se čisté náhodě. Počet správných voleb v danou dobu souvisí s kognitivní schopností. Deficity kognitivních funkcí nebo paměti mohou být vyvolány fyzikálně, biochemicky nebo použitím starých zvířat.

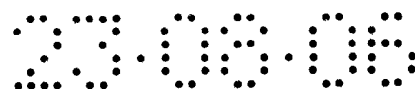
Při testu sociální interakce se cizí zvíře (zvíře B) vpustí do domácí klece testovaného zvířete (zvíře A). Zvíře A pozná, že vpuštěné zvíře je cizí, a prozkoumá ho. Pokud se zvíře B vyjme a později se opětovně vpustí, testované zvíře (zvíře A) stráví méně času zkoumáním druhu v kleci, neboť si ho pamatuje z předchozího vpuštění. Pokud se doba mezi vpuštěními prodlužuje, stráví se podruhé zkoumáním nového zvířete více času, neboť se méně dobře pamatuje. Doba strávená zkoumáním nového druhu v kleci během druhého vpuštění je v nepřímo úměrném vztahu ke kognitivní schopnosti. Deficity kognitivních funkcí nebo paměti se mohou vyvolat fyzikálně, biochemicky nebo použitím starých zvířat.

U lidí se způsoby zlepšování učení a paměti mohou posuzovat pomocí takových testů, jako je Wechslerova paměťová škála a minimentální test. Standardním klinickým testem pro zjištění toho, zda má pacient poruchu učení a paměti je minimentální test pro učení a paměť (Folstein a kol., J. Psychiatric Res. 12:185, 1975), zejména pro pacienty trpící traumatem hlavy, Korsakovovou chorobou nebo mrtvicí. Výsledky testu slouží jako index krátkodobé, pracovní paměti typu,



který se rychle zhoršuje v časných stádiích demence nebo amnestických poruch. Jedinci se přečte deset dvojic nesouvisejících slov (např. armáda - stůl). Jedinci jsou pak požádáni, aby si vzpomněli na druhé slovo poté, co se jim sdělí první slovo z každé dvojice. Mírou poškození paměti je nižší počet párově sdružených slov v porovnání se srovnávací kontrolní skupinou. Zlepšení učení a paměti představuje buď (a) statisticky významný rozdíl mezi výkonností ošetřovaných pacientů v porovnání se členy skupiny s placebem; nebo (b) statisticky významná změna výkonnosti ve směru normality ukazatelů souvisejících s modelem onemocnění. Živočišné modely nebo klinické případy onemocnění vykazují symptomy, které jsou dle definice odlišitelné od normálních kontrol. Mírou účinné farmakoterapie tak bude významná, avšak ne nutně kompletní, reverse symptomů. Zlepšení se může u živočišných i u humánních modelů patologie paměti napomoci klinicky účinnými léčivými posilujícími kognitivní funkce, která slouží pro zlepšení výkonnosti činnosti paměti. Například posilovače kognitivních funkcí, které účinkují jako cholinomimetické substituční terapie u pacientů trpících demencí a ztrátou paměti Alzheimerova typu, významně zlepšují krátkodobou pracovní paměť v rámci takových paradigmat, jako je úloha se sdruženými dvojicemi. Na další potenciální aplikaci v rámci terapeutických zásahů proti poruchám paměti poukazují věkem podmíněné deficity výkonnosti, které se účinně modelují pomocí dlouhodobé studie krátkodobé paměti u stárnoucích myší.

Wechslerova paměťová škála je široce využívaný test kognitivní funkce a kapacity paměti využívající tužky a papíru. V normální populaci je výsledkem standardizovaného testu průměr ve výši 100 a směrodatná odchylka ve výši 15, takže mírnou amnézii lze prokázat při snížení skóre o 10 až 15 bodů, závažnější amnézii při snížení o 20 až 30 bodů a tak dále. Během klinického pohovoru se k diagnostice symptomatické ztráty paměti používá řada testů, která zahrnuje, avšak není na ně omezena, minimentální test, Wechslerovu paměťovou škálu

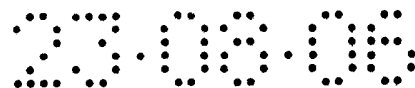


nebo učení sdružených dvojic. Tyto testy vykazují obecnou citlivost jak na obecné porušení kognitivních funkcí, tak na specifickou ztrátu kapacity učení/paměti (Squire, 1987). Kromě specifické diagnózy demence nebo amnestických poruch lze pomocí těchto klinických nástrojů také zjišťovat věkem podmíněný úbytek kognitivních funkcí, který odráží objektivní snížení mentálních funkcí následkem procesu stárnutí, které se pohybuje v rámci normálních hranic daných věkem dané osoby (DSM IV, 1994). Jak je uvedeno výše, ke "zlepšení" učení a paměti v kontextu předkládaného vynálezu dochází, pokud v rámci testu sdružených dvojic dochází ke statisticky významnému rozdílu ve směru normality, například mezi výkonností pacientů ošetřovaných terapeutickým činidlem v porovnání se členy skupiny ošetřované placebem nebo mezi následnými testy zadanými stejnému pacientovi.

Pro nalezení sloučenin, které jsou účinné při léčení schizofrenie, se může použít prepulsní inhibiční test. Test je založen na zjištění, že zvířata nebo lidé, kteří jsou vystaveni hlasitému zvuku, budou vykazovat reflex leknutí, a že zvířata nebo lidé, vystavení před testovacím zvukem s vyšší intenzitou sérii zvuků o nižší intenzitě, již nebudou vykazovat tak intenzivní reflex leknutí. Toto se označuje jako prepulsní inhibice. Pacienti s diagnostikovanou schizofrenií vykazují poruchy prepulsní inhibice, to znamená, že prepulsy o nižší intenzitě již neinhibují reflex leknutí na intenzivní testovací zvuk. Podobné poruchy prepulsní inhibice se mohou vyvolat u zvířat pomocí ošetření léčiv (skopolamin, ketamin, PCP nebo MK801) nebo chovem potomků v izolaci. Tyto poruchy prepulsní inhibice se mohou u zvířat částečně revertovat pomocí léčiv, o kterých je známo, že jsou účinné u pacientů se schizofrenií. Zdá se, že živočišné modely prepulsní inhibice mají významnou hodnotu pro předvídaní účinnosti sloučenin při léčení pacientů se schizofrenií.

Pro stanovení účinků terapeutických činidel na chronickou neuropatickou bolest se může použít model ligace míšního nervu (SNL) (Kim S. H. a Chung J. M. (1992), An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, *Pain* 50:355-63). Zvířata se uvedou do anestézie pomocí isofluranu, odstraní se levý příčný výběžek L5 a provede se pevná ligace míšních nervů L5 a L6 bavlněnou nití 6-0. Rány se poté uzavře vnitřními stehy a vnějšími svorkami. Svorky se z rány odstraní 10 až 11 dní po chirurgickém zákroku. Pro neškodlivou mechanickou citlivost se určí výchozí hodnota, hodnota po poranění a po ošetření za použití 8 vláken Semmes-Weinstein (Stoelting, Wood Dale, IL, USA) o různé pevnosti (0,4, 0,7, 1,2, 2,0, 3,6, 5,5, 8,5 a 15 g) dle „up-down“ metody (Chaplan S. R., Bach F. W., Pogrel J. W., Chung J. M. a Yaksh T. L. (1994) Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods* 53:55-63.). Zvířata se umístí na perforovanou kovovou plošinu a ponechají se aklimatizovat svému okolí nejméně po dobu 30 minut před testováním. Pro každé zvíře v každé z léčebných skupin se stanoví průměrná hodnota a směrodatná odchylka průměru (SEM). Protože se tento podnět normálně nepovažuje za bolestivý, interpretuje se významné, poraněním indukované zvýšení reaktivity jako míra mechanické alodynie. Mechanická hypersenzitivita poraněné tlapky se stanovuje pomocí porovnání hodnot u kontralaterální a ipsilaterální tlapky v rámci skupiny s vehikulem. Data se analyzují za použití Mann-Whitneyova testu. Stabilita hodnot pro poraněné tlapky ve skupině s vehikulem se testuje za použití Friedmanovy dvoufaktorové analýzy rozptylu dle pořadí. Účinky léčiva se analyzují v každém časovém bodu provedením Kruskal-Wallisovy jednofaktorové analýzy rozptylu dle pořadí následované Dunnovým *post hoc* testem nebo Mann-Whitneyovým „signed rank“ testem.

Pokud je to žádoucí, mohou se sloučeniny obecného vzorce **I** a **Ia** také použít ve spojení s léčbou zahrnující podávání

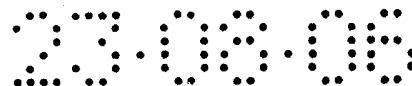


D-serinu nebo jeho analogu, jako je sůl D-serinu, ester D-serinu, alkylovaný D-serin nebo prekursor D-serinu. Sloučeniny se mohou použít také ve spojení s léčbou zahrnující podávání antipsychotik (pro léčení schizofrenie a jiných psychotických stavů), psychostimulantů (pro léčení poruch pozornosti, deprese nebo poruch učení), antidepresiv, nootropik (například piracetamu, oxiracetamu nebo aniracetamu), inhibitorů acetylcholinesterázy (například sloučenin příbuzných fysostigminu, tacrinu nebo donepezilu) nebo/a léčiv pro Alzheimerovu chorobu (pro léčení Alzheimerovy choroby). Předkládaný vynález se týká takových způsobů sdružené terapie.

Výraz "terapeuticky účinné množství", jak je zde použit, znamená takové množství sloučeniny, látky nebo kompozice obsahující sloučeninu podle předkládaného vynálezu, které je účinné ve smyslu vyvolání určitého požadovaného terapeutického účinku pomocí inhibice DAAO alespoň u subpopulace buněk u živočicha, a tím blokování biologických následků této metabolické cesty v ošetřených buňkách, za přijatelného poměru užitek/riziko aplikovatelného na jakékoliv lékařské ošetření.

Termín "farmaceuticky přijatelná sůl" označuje soli připravené z farmaceuticky přijatelných netoxických bází, mezi které patří anorganické báze a organické báze. Mezi vhodné farmaceuticky přijatelné adiční soli sloučenin podle předkládaného vynálezu s bázemi patří soli kovů připravené z hliníku, vápníku, lithia, hořčíku, draslíku, sodíku a zinku, nebo organické soli připravené z lysinu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, chlorprokainu, cholinu, diethanolaminu, ethylendiaminu, megluminu (N-methylglukaminu), prokainu a tromethaminu.

Obecně jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu komerčně dostupné nebo se mohou připravit způsoby, které jsou odborníkům v oboru dobře známy. Kromě toho se mohou použít způsoby popsané níže nebo jejich modifikace, využívající snadno dostupných výchozích látek, činidel a běžných



syntetických postupů. Při těchto reakcích je také možno použít varianty, které jsou o sobě známé, ale nejsou zde uvedeny.

V kontextu předkládaného vynálezu se rozumí, že alkylová skupina zahrnuje lineární, rozvětvené nebo cyklické uhlovodíkové struktury a jejich kombinace, zahrnující nižší alkylové skupiny a vyšší alkylové skupiny. Výhodnými alkylovými skupinami jsou alkylové skupiny s 20 či méně atomy uhlíku. Nižší alkylová skupina označuje alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, výhodně od 1 do 4 atomů uhlíku, a zahrnuje metylovou, ethylovou, *n*-propylovou, isopropylovou a *n*-, *s*- a *t*-butylovou skupinu. Vyšší alkylová skupina označuje alkylové skupiny obsahující sedm či více atomů uhlíku, výhodně 7 až 20 atomů uhlíku, a zahrnuje *n*-, *s*- a *t*-heptylovou, oktylovou a dodecylovou skupinu. Cykloalkylová skupina je podmnožinou alkylové skupiny a zahrnuje cyklické uhlovodíkové skupiny se 3 až 8 atomy uhlíku. K příkladům cykloalkylových skupin patří cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová a norbornylová skupina.

Arylová a heteroarylová skupina znamená 5- nebo 6-členný aromatický nebo heteroaromatický kruh obsahující 0 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atomy dusíku, kyslíku a síry; bicyklický 9- nebo 10-členný aromatický nebo heteroaromatický kruhový systém obsahující 0 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atomy dusíku, kyslíku a síry; nebo tricyklický 13- nebo 14-členný aromatický nebo heteroaromatický kruhový systém obsahující 0 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atomy dusíku, kyslíku a síry. K aromatickým 6- až 14-členným karbocyklickým kruhům například patří benzen, naftalen, indan, tetralin a fluoren; a k 5- až 10-členným aromatickým heterocyklickým kruhům např. patří imidazol, pyridin, indol, thiofen, benzopyranon, thiazol, furan, benzimidazol, chinolin, isochinolin, chinoxalin, pyrimidin, pyrazin, tetrazol a pyrazol.

Arylalkylová skupina znamená alkylovou skupinu připojenou na arylový kruh. Příklady jsou benzylová a fenetylová skupina. Heteroarylalkylová skupina znamená alkylovou skupinu připojenou na heteroarylový kruh. Mezi příklady patří pyridinylmethylová a pyrimidinylethylová skupina. Alkylarylová skupina znamená arylovou skupinu s jednou nebo více alkylovými skupinami na ní připojenými. Příklady jsou tolylová a mesitylová skupina.

Alkoxykupina nebo alkoxylová skupina označuje skupiny obsahující 1 až 8 atomů uhlíku s přímou, rozvětvenou nebo cyklickou konfigurací, a jejich kombinace, připojené k základní struktuře prostřednictvím kyslíku. K příkladům patří methoxylová, ethoxylová, propoxylová, isopropoxylová, cyklopropoxylová a cyklohexoxylová skupina. Nižší alkoxylová skupina označuje skupiny obsahující jeden až čtyři uhlíky.

Acylová skupina označuje skupiny obsahující od 1 do 8 atomů uhlíku s přímou, rozvětvenou nebo cyklickou konfigurací, nasycené, nenasycené a aromatické, a jejich kombinace, připojené k základní struktuře prostřednictvím karbonylové funkční skupiny. Jeden nebo více uhlíků v acylové skupině může být nahrazeno dusíkem, kyslíkem nebo sírou, dokud bod připojení k základu zůstává na karbonylové skupině. K příkladům patří acetylová, benzoylová, propionylová, isobutyrylová, *t*-butoxykarbonylová a benzyloxykarbonylová skupina. Nižší acylová skupina označuje skupiny obsahující jeden až čtyři uhlíky.

Heterocyklus znamená cykloalkylovou nebo arylovou skupinu, ve které jsou jeden až dva uhlíky nahrazeny heteroatomem, jako je kyslík, dusík nebo síra. K příkladům heterocyklů, které spadají do rozsahu vynálezu, patří pyrrolidin, pyrazol, pyrrol, indol, chinolin, isochinolin, tetrahydroisochinolin, benzofuran, benzodioxan, benzodioxol (obvykle označovaný jako methylenedioxyfenylová skupina, když se vyskytuje jako substituent), tetrazol, morfolin, thiazol, pyridin, pyridazin,

pyrimidin, thiofen, furan, oxazol, oxazolin, isoxazol, dioxan a tetrahydrofuran.

Termín substituovaný označuje skupiny, mezi které patří, nejsou však na ně omezeny, alkylová, alkylarylová, arylová, arylalkylová a heteroarylová skupina, ve kterých jsou až tři atomy vodíku ve skupině nahrazeny nižší alkylovou, substituovanou alkylovou, substituovanou alkynylovou, halogenalkylovou, alkoxylovou, karbonylovou, karboxylovou, karboxalkoxylovou, karboxamidovou, acyloxylovou, amidinovou skupinou, nitroskupinou, atomem halogenu, hydroxylovou skupinou, skupinou  $\text{OCH}(\text{COOH})_2$ , kyanoskupinou, primární aminovou skupinou, sekundární aminovou skupinou, acylaminoskupinou, alkylthioskupinou, sulfoxidovou, sulfonovou, fenylovou, benzylovou, fenoxyllovou, benzyloxylovou, heteroarylovou nebo heteroaryloxylovou skupinou.

Halogenalkylová skupina označuje alkylovou skupinu, ve které je jeden nebo více atomů vodíku nahrazeno atomy halogenu; termín halogenalkylová skupina zahrnuje perhalogenalkylové skupiny. K příkladům halogenalkylových skupin, které spadají do rozsahu vynálezu, patří skupina  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$  a  $\text{CF}_3$ .

V kontextu předkládaného vynálezu jsou sloučeninami, o kterých se má za to, že vykazují účinky jako inhibitory DAAO, sloučeniny vykazující 50% inhibici enzymatického cyklu DAAO ( $\text{IC}_{50}$ ) při koncentraci přibližně  $\leq 100 \mu\text{M}$ , výhodně přibližně  $\leq 10 \mu\text{M}$  a výhodněji přibližně  $\leq 1 \mu\text{M}$ .

Mnohé ze sloučenin zde popisovaných mohou obsahovat jedno nebo více center asymetrie, a mohou tak dát vzniknout enantiomerům, diastereomerům a dalším stereoisomerním formám, které mohou být definovány, pokud jde o absolutní stereochemii, jako (R)- nebo (S)-. Rozumí se, že předkládaný vynález zahrnuje veškeré takové možné isomery, jakož i jejich racemické a opticky čisté formy. Opticky aktivní (R)- a (S)-



isomery se mohou připravit za použití chirálních synthonů nebo chirálních činidel, nebo rozdělit za použití běžných technik. Pokud zde popisované sloučeniny obsahují olefinové dvojné vazby nebo jiná centra geometrické asymetrie, a pokud není uvedeno jinak, rozumí se, že sloučeniny zahrnují E i Z geometrické isomery. Rovněž se rozumí, že jsou zahrnuty veškeré tautomerní formy.

Ačkoliv se sloučeniny obecného vzorce **I** a **Ia** mohou podávat jako surové chemikálie, je výhodné je předkládat jako farmaceutickou kompozici. Podle dalšího provedení poskytuje předkládaný vynález farmaceutickou kompozici obsahující sloučeninu obecného vzorce **I** a **Ia** nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát společně s jedním nebo více jejími farmaceutickými nosiči a popřípadě jednu nebo více dalších terapeutických látek. Nosič(e) musí být "přijatelné" v tom smyslu, že je (jsou) kompatibilní s dalšími složkami přípravku a není (nejsou) škodlivé pro jeho příjemce.

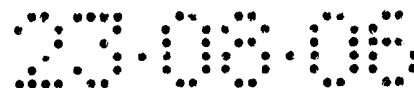
Mezi přípravky patří přípravky vhodné pro orální, parenterální (což zahrnuje subkutánní, intradermální, intramuskulární, intravenózní a intraartikulární), rektální a topickou (což zahrnuje dermální, bukální, sublinguální a intraokulární) aplikaci. Nejvhodnější cesta může záviset na stavu a onemocnění příjemce. Přípravky se mohou vhodně předkládat v jednotkové dávkové formě a mohou se připravovat jakoukoliv z metod dobře známých v oboru farmacie. Všechny metody zahrnují stupeň uvedení sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu ("účinné látky") do styku s nosičem, který představuje jedna nebo více přídavných látek. Obecně se přípravky připraví pomocí rovnoměrného a dokonalého uvedení účinné látky do styku s kapalnými nosiči nebo jemně rozmělněnými pevnými nosiči nebo oběma a poté, pokud je to nutné, tvarování produktu do požadovaného přípravku. Orální přípravky jsou odborníkovi v oboru dobře známé a obecné metody pro jejich přípravu lze nalézt v jakékoliv standardní školní učebnici

farmacie, například v *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, A. R. Gennaro, ed. (1995), jejíž celý obsah je zde zahrnut zmínkou.

Přípravky podle předkládaného vynálezu vhodné pro orální podání se mohou předkládat jako samostatné jednotky, jako jsou kapsle, tobolky nebo tablety, z nichž každá obsahuje předem stanovené množství účinné látky; jako prášky nebo granule; jako roztok nebo suspenze ve vodné kapalině nebo nevodné kapalině; nebo jako kapalná emulze typu olej ve vodě nebo kapalná emulze typu voda v oleji. Účinná látka se může také předkládat jako bolus, lektvar nebo pasta.

Tableta se může zhotovit lisováním nebo tvarováním, popřípadě s jednou nebo více přídavnými látkami. Lisované tablety se mohou připravovat lisováním účinné látky ve volně tekoucí formě, jako jsou prášek nebo granule, ve vhodném zařízení, popřípadě smíchané s pojivem, lubrikantem, inertním ředidlem, lubrikačním, povrchově aktivním nebo dispergačním činidlem. Tvarované tablety se mohou připravovat tvarováním směsi práškové sloučeniny zvlhčené inertním kapalným ředidlem ve vhodném tvarovacím zařízení. Tablety se mohou případně potahovat nebo rýhovat a mohou se formulovat tak, aby se dosáhlo postupného, opožděného nebo řízeného uvolňování účinné látky v ní. Orální a parenterální systémy pro dodávání léčiva s postupným uvolňováním jsou odborníkovi v oboru dobře známé a obecné způsoby dosažení postupného uvolňování orálně nebo parenterálně podávaných léčiv lze nalézt například v *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, strany 1660 až 1675 (1995).

K přípravkům pro parenterální podávání patří vodné a nevodné sterilní injekční roztoky, které mohou obsahovat antioxidanty, pufrы, bakteriostatika a soluty, které činí přípravek isotonickým s krví zamýšleného příjemce. K přípravkům pro parenterální podání patří také vodné a nevodné



sterilní suspenze, které mohou obsahovat suspenzační činidla a zahušťovadla. Přípravky se mohou předkládat v jednodávkových nebo vícedávkových nádobách, například zatavených ampulích a lahvičkách, a mohou se uchovávat v sublimačně sušeném (lyofilizovaném) stavu, vyžadujícím pouze přidání sterilního kapalného nosiče, například fyziologického roztoku, fosfátem pufrovaného fyziologického roztoku (PBS) apod., bezprostředně před použitím. Magistraliter připravované injekční roztoky a suspenze se mohou připravovat ze sterilních prášků, granulí a tablet výše popsaných typů. Přípravky pro rektální podávání se mohou předkládat v podobě čípku s obvyklými nosiči, jako je kakaové máslo nebo polyethylenglykol. Přípravky pro topické podávání do úst, například bukálně nebo sublinguálně, zahrnují pastilky obsahující účinnou látku v ochuceném základu, jako je sacharóza a arabská guma nebo tragant, a pastilky obsahující účinnou látku v základu, jako je želatina a glycerin nebo sacharóza a arabská guma.

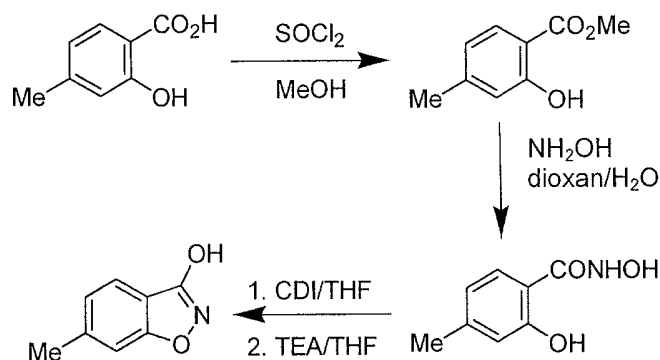
Farmaceutické kompozice obsahující sloučeniny obecného vzorce **I** a **Ia** se mohou vhodně předkládat v jednotkové dávkové formě a připravovat libovolnou z metod dobře známých v oboru farmacie. Výhodnými přípravky jednotkových dávek jsou přípravky obsahující účinnou dávku, nebo její příslušný podíl, účinné látky, nebo její farmaceuticky přijatelné soli. Velikost profylaktické nebo terapeutické dávky se typicky liší podle povahy a závažnosti léčeného stavu a způsobu podávání. Dávka, a možná i frekvence dávkování, se bude také lišit podle věku, tělesné hmotnosti a reakce jednotlivého pacienta. Obecně se celková denní dávka pohybuje od přibližně 1 mg za den do přibližně 7000 mg za den, výhodně od přibližně 1 mg za den do přibližně 100 mg za den, a výhodněji od přibližně 25 mg za den do přibližně 50 mg za den, v jediné dávce nebo rozdělených dávkách. Při některých provedeních se celková denní dávka může pohybovat od přibližně 50 mg do přibližně 500 mg za den, a výhodně, přibližně od 100 mg do přibližně 500 mg za den. Dále se doporučuje, aby děti, pacienti starší než 65 let a pacienti

s porušenou funkcí ledvin nebo jater zpočátku užívali nízké dávky, a aby se dávky upravovaly na základě individuálních reakcí a krevních hladin. V některých případech, jak je odborníkovi zřejmé, může být nezbytné použití dávek mimo tato rozmezí. Dále je nutno poznamenat, že klinik nebo ošetřující lékař ví, jak a kdy přerušit, upravit nebo ukončit terapii v souvislosti s reakcí jednotlivých pacientů.

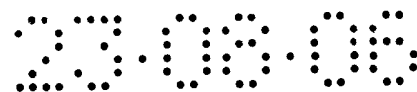
Rozumí se, že přípravky podle tohoto vynálezu mohou, kromě látek konkrétně uvedených výše, obsahovat další v oboru běžná činidla s ohledem na typ daného přípravku, například přípravky vhodné pro orální podání mohou obsahovat ochucovadla.

#### Příklady provedení vynálezu

##### **Příklad 1: Obecný postup pro přípravu benzo[d]isoxazol-3-olů**



*Methylester kyseliny 2-hydroxy-4-methyl-benzoové:* 50ml baňka s kulatým dnem vybavená míchací tyčinkou pod atmosférou dusíku byla naplněna kyselinou 4-methylsalicylovou (1,5 g, 10,0 mmol, 1,0 ekv.), následovanou suchým MeOH (15 ml). Reakční směs byla ochlazena na 0 °C v ledové lázni a byl po kapkách přidán neředěný SOCl<sub>2</sub> (1,1 ml, 15,0 mmol, 1,5 ekv.). Reakční směs byla ponechána ohřát se na pokojovou teplotu a poté byla míchána za refluxu po dobu 5 hodin. Po této době byl



nadbytek MeOH odstraněn ve vakuu, reziduum bylo rozpuštěno v EtOAc a extrahováno nasyceným NaHCO<sub>3</sub>, organická vrstva byla sušena pomocí MgSO<sub>4</sub> a filtrována. Odstraněním nadbytku rozpouštědla z filtrátu ve vakuu byly získány 1,20 g (72 %) sloučeniny uvedené v názvu v podobě čirého oleje. (<sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 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).

*2-N-Dihydroxy-4-methyl-benzamid*: 250ml baňka s kulatým dnem vybavená míchací tyčinkou byla naplněna hydroxylamin-hydrochloridem (3,5 g, 50,0 mmol, 25,0 ekv.), následovaným H<sub>2</sub>O (35 ml) a vodným roztokem NaOH (3,0M/H<sub>2</sub>O, 38 ml, 114 mmol, 57,0 ekv.). V jiné baňce byl rozpuštěn surový methylester kyseliny 2-hydroxy-4-methyl-benzoové (332 mg, 2,0 mmol, 1,0 ekv.) v dioxanu a po kapkách přidán k výše uvedenému roztoku. Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 20 hodin, ochlazená na 0 °C v ledové lázni a neutralizována na pH = 5 (pH papírky) pomocí konc. vodné HCl (10,0 M/H<sub>2</sub>O). Reakční směs byla ponechána ohřát se na pokojovou teplotu, byl přidán EtOAc, surový produkt byl rozdělen v separační nálevce (3x EtOAc), organická vrstva byla sušena pomocí MgSO<sub>4</sub> a filtrována. Odstraněním nadbytku rozpouštědla z filtrátu ve vakuu byl získán 331 mg (99 %) sloučeniny uvedené v názvu v podobě bělavé pevné látky. (<sup>1</sup>H DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 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).

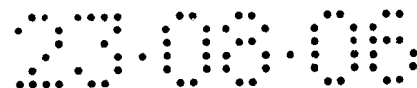
*6-Methyl-benzo[d]isoxazol-3-ol*: 50ml baňka s kulatým dnem vybavená míchací tyčinkou pod atmosférou dusíku byla naplněna 2-N-dihydroxy-4-methyl-benzamidem (331 mg, 2,0 mmol, 1,0 ekv.) a karbonyldiimidazolem (1,0 g, 6,0 mmol, 3,0 ekv.), následovaným suchým THF (20 ml). Reakční směs byla míchána za refluxu po dobu 30 minut a poté byl přidán neředěný TEA (415 μL, 3,0 mmol, 1,5 ekv.). Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu dalších 20 hodin, ochlazená na

pokojevou teplotu a nadbytek THF byl odstraněn ve vakuu. Reziduum bylo rozpuštěno v EtOAc, extrahováno pomocí vodné HCl (1,0M/H<sub>2</sub>O), organická vrstva byla sušena pomocí MgSO<sub>4</sub>, zfiltrována a nadbytek rozpouštědla byl z filtrátu odstraněn ve vakuu. Purifikací surového produktu pomocí bleskové chromatografie (silikagel, 0 % -> 40 % gradient 2%AcOH/EtOAc v hexanech) bylo získáno 167 mg (56 %) v podobě žluté pevné látky. (<sup>1</sup>H DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 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); (<sup>13</sup>C DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 165,09, 163,59, 141,18, 124,588, 120,76, 112,08, 109,80, 21,33.

*5-Methyl-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupného 2-N-dihydroxy-5-methyl-benzamidu, jak bylo popsáno výše. (<sup>1</sup>H DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12,19 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 2,38 (s, 3H); (<sup>13</sup>C DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 165,01, 161,61, 132,22, 131,92, 120,38, 114,47, 109,64, 20,45.

*5-Chlor-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupného 2-N-dihydroxy-5-chlor-benzamidu, jak bylo popsáno výše. (<sup>1</sup>H DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12,55 (s, 1H), 7,78, (s, 1H), 7,60 (m, 2H); (<sup>13</sup>C DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 164,67, 161,65, 130,66, 127,17, 120,63, 115,90, 111,88.

*5-Methoxy-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupného methylesteru kyseliny 2-hydroxy-5-methoxy-benzové, jak bylo popsáno výše. (<sup>1</sup>H DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 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); (<sup>13</sup>C DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 165,23, 158,26, 155,44, 120,50, 114,51, 110,90, 101,60, 55,67.



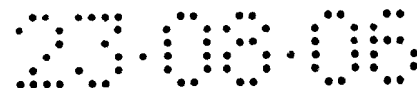
*5-Hydroxy-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupného methylesteru kyseliny 2,5-dihydroxy-benzoové, jak bylo popsáno výše. ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,03 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,34 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H) 7,02 (dd,  $J = 9,4$  Hz,  $J' = 2,4$  Hz, 1H), 6,94 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H); ( $^{13}\text{C}$  DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  164,97, 157,41, 153,22, 120,14, 114,74, 110,52, 103,89.

*6-Hydroxy-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupného methylesteru kyseliny 2,4-dihydroxy-benzoové, jak bylo popsáno výše. ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,00 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,49 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 6,75-6,73 (m, 2H); ( $^{13}\text{C}$  DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  165,17, 164,91, 160,57, 121,90, 113,13, 106,52, 95,10.

*5-Brom-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupné kyseliny 5-brom-2-hydroxy-benzoové, jak bylo popsáno výše. ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  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); ( $^{13}\text{C}$  DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  164,48, 161,98, 133,26, 123,70, 116,52, 114,76, 112,29.

*7-Methoxy-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupného methylesteru kyseliny 2-hydroxy-3-methoxy-benzoové, jak bylo popsáno výše. ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,29 (s, 1H), 7,26-7,13 (m, 3H), 3,92 (s, 3H); ( $^{13}\text{C}$  DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  165,48, 153,07, 143,98, 124,17, 115,95, 112,41, 111,57, 55,97.

*4-Hydroxy-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupného methylesteru kyseliny 2,6-dihydroxy-benzové, jak bylo popsáno výše. ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  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); ( $^{13}\text{C}$  DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  165,24, 164,89, 153,41, 132,00, 107,55, 103,44, 100,24.

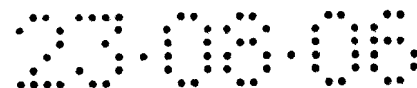


*6-Fluor-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupného methylesteru kyseliny 4-fluor-2-hydroxy-benzoové, jak bylo popsáno výše. ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,47 (s, 1H), 7,77 (dd,  $^4\text{J}(\text{H},\text{F}) = 5,4$  Hz,  $\text{J} = 8,7$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $\text{J}' = 1,7$  Hz,  $^3\text{J}(\text{H},\text{F}) = 10,0$  Hz, 1H), 7,19 (dt  $\text{J}' = 1,4$  Hz,  $^3\text{J}(\text{H},\text{F}) = 9,5$  Hz,  $\text{J} = 9,0$  Hz, 1H); ( $^{13}\text{C}$  DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  165,02, 163,65 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{F}) = 14$  Hz), 163,33 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 247$  Hz), 122,90 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{F}) = 11$  Hz), 111,97 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 26$  Hz), 111,27, 97,70 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 27$  Hz).

*4-Fluor-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupného methylesteru kyseliny 6-fluor-2-hydroxy-benzoové, jak bylo popsáno výše. ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,69 (s, 1H), 7,60 (dt,  $^4\text{J}(\text{H},\text{F}) = 5,4$  Hz,  $\text{J} = 8,2$  Hz,  $\text{J}' = 8,2$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $\text{J} = 8,5$  Hz, 1H), 7,19 (t,  $^3\text{J}(\text{H},\text{F}) = 9,7$  Hz,  $\text{J} = 8,1$  Hz, 1H); ( $^{13}\text{C}$  DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  165,15, 163,45, 155,13 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 254$  Hz), 132,50 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{F}) = 18$  Hz), 108,55 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 18$  Hz), 106,74, 106,78.

*6-Methoxy-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupného methylesteru kyseliny 2-hydroxy-4-methoxy-benzoové, jak bylo popsáno výše. ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,14 (s, 1H), 7,56 (d,  $\text{J} = 8,6$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $\text{J}' = 1,9$  Hz, 1H), 6,87 (dd,  $\text{J} = 8,7$  Hz,  $\text{J}' = 1,9$  Hz, 1H), 3,82 (s, 3H); ( $^{13}\text{C}$  DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  165,08, 164,99, 162,23, 121,68, 113,21, 107,43, 93,34, 55,79.

*4-Methoxy-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupné kyseliny 2-hydroxy-6-methoxy-benzoové, jak bylo popsáno výše. ( $^1\text{H}$   $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,52 (t,  $\text{J} = \text{J}' = 8,2$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $\text{J} = 8,4$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $\text{J}' = 8,0$  Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); ( $^{13}\text{C}$   $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$  165,83, 165,37, 155,89, 132,83, 104,28, 103,26, 102,25, 55,12.



*5-Fluor-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupné kyseliny 5-fluor-2-hydroxy-benzoové, jak bylo popsáno výše. ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,48 (s, 1H), 7,61 (dd,  $^4\text{J}(\text{H},\text{F}) = 5,3$  Hz,  $\text{J} = 9,0$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $\text{J}' = 2,2$  Hz,  $^3\text{J}(\text{H},\text{F}) = 7,7$  Hz, 1H), 7,49 (dt  $\text{J}' = 2,2$  Hz,  $^3\text{J}(\text{H},\text{F}) = 9,0$  Hz,  $\text{J} = 9,0$  Hz, 1H); ( $^{13}\text{C}$  DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  165,31, 159,62, 158,02 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 238$  Hz), 119,00 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 27$  Hz), 111,61 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{F}) = 9$  Hz), 106,47, 106,22.

*6-Brom-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z kyseliny 6-brom-2-hydroxy-benzoové (*J. Med. Chem.* (1992), **35**, 739), jak bylo popsáno výše. ( $^1\text{H}$   $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,71 (s, 1H), 7,61 (d,  $\text{J} = 8,3$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $\text{J} = 8,3$  Hz, 1H); ( $^{13}\text{C}$   $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$  166,77, 165,43, 127,79, 126,08, 123,62, 115,27, 114,56.

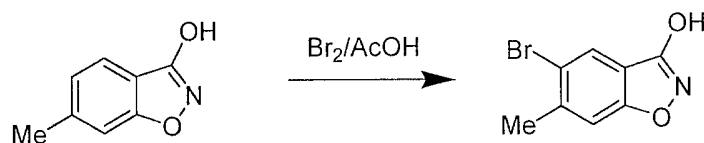
*7-Fluor-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupné kyseliny 3-fluor-2-hydroxy-benzoové, jak bylo popsáno výše. ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,73 (s, 1H), 7,57 (d,  $\text{J} = 7,9$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $^3\text{J}(\text{H},\text{F}) = 11,3$  Hz,  $\text{J} = 8,0$  Hz, 1H), 7,31 (dt,  $^4\text{J}(\text{H},\text{F}) = 4,0$  Hz,  $\text{J} = 7,9$  Hz,  $\text{J}' = 7,9$  Hz, 1H); ( $^{13}\text{C}$   $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$  167,05 (d,  $^4\text{J}(\text{C},\text{F}) = 3$  Hz), 152,49 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 14$  Hz), 147,88 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 249$  Hz), 125,22 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{F}) = 5$  Hz), 119,92 (d,  $^4\text{J}(\text{C},\text{F}) = 3$  Hz), 118,13 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{F}) = 5\text{Hz}$ ), 117,11 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 14$  Hz).

*7-Chlor-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupné kyseliny 3-chlor-2-hydroxy-benzoové, jak bylo popsáno výše. ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,74 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,33 (t,  $\text{J} = \text{J}' = 7,8$  Hz, 1H); ( $^{13}\text{C}$   $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$  167,18, 160,58, 131,51, 125,37, 121,18, 117,87, 116,71.

*7-Hydroxy-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupné kyseliny 2,3-dihydroxy-benzoové, jak bylo popsáno výše. ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,17 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,11 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J' = 1,7$  Hz, 1H), 7,07 (t,  $J = J' = 7,7$  Hz, 1H), 6,93 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J' = 1,7$  Hz, 1H); ( $^{13}\text{C}$   $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$  167,29, 154,69, 143,12, 125,26, 117,58, 116,69, 112,51.

*5-Jod-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z komerčně dostupné kyseliny 5-jod-2-hydroxy-benzoové, jak bylo popsáno výše. ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,48 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H); ( $^{13}\text{C}$  DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  164,11, 162,43, 138,62, 129,68, 117,15, 112,49, 86,28.

**Příklad 2: Obecný postup pro bromaci benzo[d]isoxazol-3-olů**



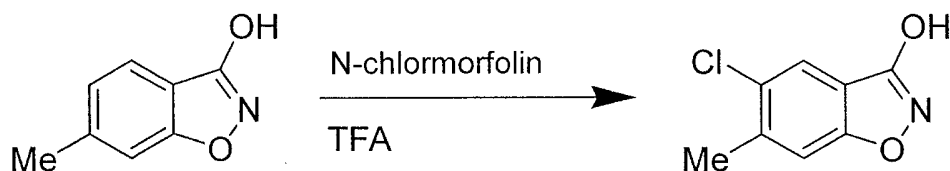
*5-Brom-6-methyl-benzo[d]isoxazol-3-ol*: 25ml vysokotlaká zkumavka vybavená míchací tyčinkou a šroubovacím teflonovým víčkem byla naplněna 6-methyl-benzo[d]isoxazol-3-olem (745 mg, 5,0 mmol, 1,0 ekv.) a ledovou kyselinou octovou (5,0 ml). Po kapkách byl přidán neředěný  $\text{Br}_2$  (774  $\mu\text{L}$ , 15,0 mmol, 3,0 ekv.). Po míchání při 80  $^\circ\text{C}$  po dobu 20 hodin byla reakční směs ponechána pomalu se ochladit na pokojovou teplotu. Vzniklá sraženina byla shromážděna filtrací a rychle promyta 3x 1,0 ml ledové kyseliny octové. Krystalizací tohoto surového produktu (624 mg) z 50 ml MeCN bylo získáno 567 mg sloučeniny uvedené v názvu (96% čistota, stanoveno RP-HPLC). Další krystalizací ze 70 ml toluenu bylo získáno 519 mg (46 %) v podobě bílé pevné látky (98,1% čistota, stanoveno HPLC). ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,45 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 2,45 (s, 3H); ( $^{13}\text{C}$

CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz)  $\delta$  165,96, 164,50, 142,34, 125,39, 119,73, 115,78, 112,67, 24,10.

*5,6-dibrom-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena bromací, jak je popsáno výše. (<sup>1</sup>H DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  12,72 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12 (s, 1H); (<sup>13</sup>C CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz)  $\delta$  165,90, 164,04, 117,33, 116,46, 128,08, 126,48, 119,30.

*5-brom-6-chlor-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena bromací, jak je popsáno výše. (<sup>1</sup>H DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  12,71 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H); (<sup>13</sup>C CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz)  $\delta$  165,83, 164,03, 137,92, 126,71, 117,19, 116,71, 113,14.

**Příklad 3: Obecný postup pro chloraci benzo[d]isoxazol-3-olů**



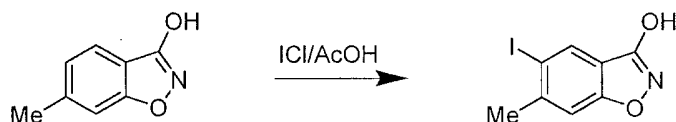
*5-Chlor-6-methyl-benzo[d]isoxazol-3-ol*: 25ml baňka s kulatým dnem vybavená míchací tyčinkou byla naplněna 6-methylbenzo[d]isoxazol-3-olem (298 mg, 2,0 mmol, 1,0 ekv.) a TFA (2,0 ml) a ochlazena na 0 °C v ledové lázni. Po kapkách byl přidán neředěný N-chlormorfolin (242  $\mu$ l, 2,0 mmol, 1,0 ekv., *Organic Syntheses*, CV 8, 167) a reakční směs byla ponechána ohřát se na pokojovou teplotu během období 30 minut. Byl přidán EtOAc, surový produkt byl rozdělen v separační nálevce (EtOAc/1,0M vodná HCl), organická vrstva byla sušena pomocí MgSO<sub>4</sub> a nadbytek rozpouštědla byl z filtrátu odstraněn ve vakuu. Krystalizací surového produktu (383 mg) ze směsi 20 ml toluenu a 6 ml EtOAc bylo získáno 206 mg (94% čistota, stanoveno HPLC) v podobě bílé pevné látky. (<sup>1</sup>H DMSO-d<sub>6</sub>,

400 MHz)  $\delta$  12,41 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 2,43 (s, 3H); ( $^{13}\text{C}$  DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  164,46, 161,87, 138,53, 128,08, 120,59, 113,78, 111,83, 20,49.

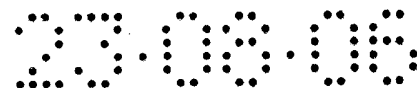
*5,6-dichlor-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena chlorací, jak je popsáno výše. ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,73 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (s, 1H); ( $^{13}\text{C}$  DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  164,46, 161,39, 133,60, 125,82, 122,27, 114,85, 112,40.

*5-chlor-6-brom-benzo[d]isoxazol-3-ol*: Sloučenina uvedená v názvu byla připravena chlorací, jak je popsáno výše. ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,74 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H); ( $^{13}\text{C}$   $\text{CD}_3\text{OD}$  100 MHz)  $\delta$  166,11, 163,47, 130,04, 126,00, 122,95, 116,87, 116,53.

**Příklad 4: Obecný postup pro jodaci benzo[d]isoxazol-3-olů**



*5-Jod-6-methyl-benzo[d]isoxazol-3-ol*: 25ml vysokotlaká zkumavka vybavená míchací tyčinkou a šroubovacím teflonovým víčkem byla naplněna pevným ICl (648 mg, 4,0 mmol, 2,0 ekv.) a AcOH (6,0 ml). V jedné porci byl přidán pevný 6-methyl-benzo[d]isoxazol-3-ol (298 mg, 2,0 mmol, 1,0 ekv.), následovaný vodou (15 ml). Heterogenní reakční směs byla míchána při 80 °C po dobu 64 hodin. Pevná sraženina byla odstraněna filtrací, k filtrátu byl přidán EtOAc, surový produkt byl rozdělen v separační nálevce (EtOAc/1,0M vodná HCl), organická vrstva byla sušena pomocí  $\text{MgSO}_4$  a nadbytek rozpouštědla byl z filtrátu odstraněn ve vakuu. Dvojitá rekrystalizací sloučené sraženiny a surového produktu po zpracování vodou (471 mg) z 15 ml, respektive 10 ml, toluenu bylo získáno 106 mg (19 %) (92%

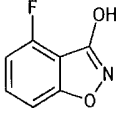
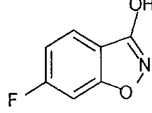
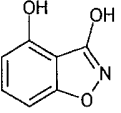
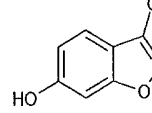
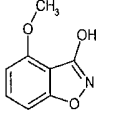
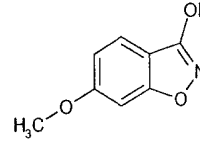
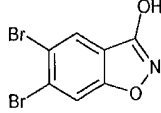
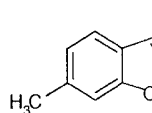
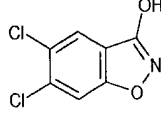
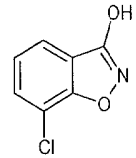
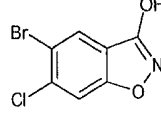
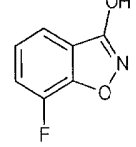
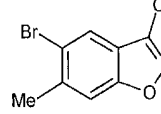
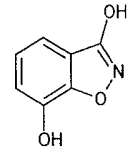
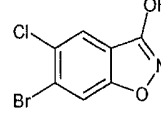
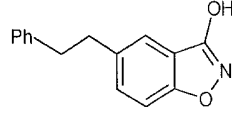


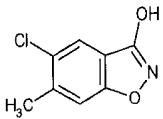
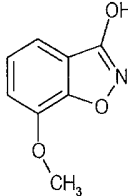
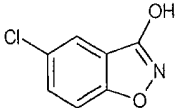
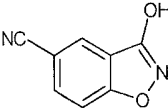
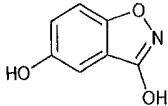
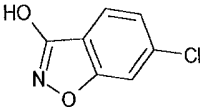
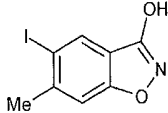
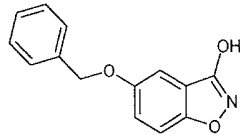
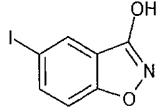
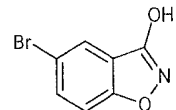
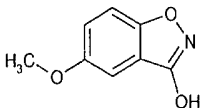
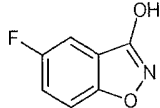
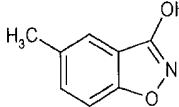
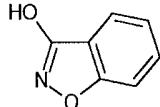
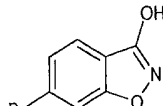
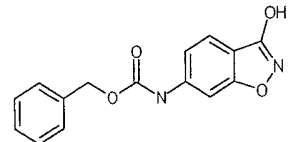
čistota, stanoveno HPLC) v podobě bílé pevné látky. ( $^1\text{H}$  DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 2,48 (s, překrývající se s DMSO- $d_6$ ); ( $^{13}\text{C}$  DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  163,76, 163,37, 142,88, 130,47, 114,87, 110,72, 93,42, 28,204.

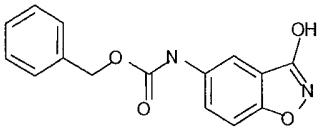
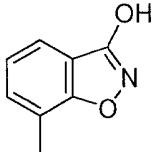
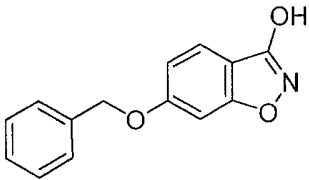
#### **Příklad 4: Stanovení DAAO aktivity *in vitro***

Purifikovaná prasečí DAAO přidaná k pufované směsi 50 mM D-serinu vytváří  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve stechiometrických množstvích na každou oxidovanou molekulu D-serinu. Produkce  $\text{H}_2\text{O}_2$  se může sledovat pomocí komerčně dostupného barviva Amplex Red, které se v přítomnosti  $\text{H}_2\text{O}_2$  převádí na fluorescentní produkt resorufin. Pro každý popsany inhibitor byla fluorescence stanovena také během přidávání 80  $\mu\text{M}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  za absence DAAO, pro kontrolu artefaktuální inhibice konverze barviva a pro kvantifikaci množství vytvořeného  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Při alternativní analýze aktivity DAAO se purifikovaná prasečí DAAO přidá k pufované směsi 1 mM fenylglycinu v přítomnosti sloučenin. Aktivita DAAO se sleduje spektrofotometricky pomocí její enzymatické konverze fenylglycinu na kyselinu benzoylmravenčí s optickou absorpcí u 252 nm.

Inhibitory enzymatického cyklu DAAO byly sériově naředy, aby se snížila míra inhibice. Parametry nelineární rovnice byly upraveny tak, aby odpovídaly výsledné řadě úrovní inhibice, pro extrapolaci koncentrace sloučeniny, při níž dochází k 50% inhibici ( $\text{IC}_{50}$ ). Tato čísla jsou zprůměrována pro počet (n) nezávislých měření (v různých dnech) inhibice.

Tabulka 1			
Sloučenina	Inhibice DAAO, IC <sub>50</sub>	Sloučenina	Inhibice DAAO, IC <sub>50</sub>
	< 10 μM		< 1 μM
	> 100 μM		< 10 μM
	< 100 μM		< 10 μM
	< 100 nM		< 1 μM
	< 100 nM		> 100 μM
	< 100 nM		< 100 μM
	< 100 nM		< 100 μM
	< 100 nM		< 100 μM

Tabulka 1			
Sloučenina	Inhibice DAAO, IC <sub>50</sub>	Sloučenina	Inhibice DAAO, IC <sub>50</sub>
	< 100 nM		< 100 μM
	< 1 μM		< 100 μM
	> 100 μM		< 100 nM
	< 100 nM		< 10 μM
	< 10 μM		< 1 μM
	< 10 μM		< 1 μM
	< 10 μM		< 1 μM
	< 1 μM		> 100 μM

Tabulka 1			
Sloučenina	Inhibice DAAO, IC <sub>50</sub>	Sloučenina	Inhibice DAAO, IC <sub>50</sub>
Kyselina pyrrol-2- -karboxylová	< 10 μM		> 100 μM
Kyselina indol-2- -karboxylová	< 10 μM		> 100 μM
			> 100 μM

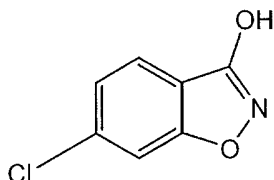
Z tabulky 1 je patrné, že hodnoty IC<sub>50</sub> dříve publikovaných inhibitorů DAAO jsou všechny vyšší než 1 μM sloučeniny pro vyšší než 50% inhibic aktivity DAAO. Benzisoxazolové deriváty podle předkládaného vynálezu vykazují alespoň takto vysokou inhibiční aktivitu, a několik jednotlivých příkladů je pětikrát či vícekrát účinnější a vyžaduje méně než 200 nM sloučenin pro inhibici 50 % aktivity DAAO.

#### Příklad 5: Stanovení afinity vůči NMDA receptoru

Pro stanovení afinity zde popisovaných sloučenin vůči vazebnému místu pro D-serin na NMDA receptoru (též známému jako "glycinové místo" nebo "strychnin-nesensitivní glycinové místo") byla provedena radioligandová vazebná analýza s membránami preparovanými z mozkové kůry krysy. Radioaktivním ligandem byl [3H]MDL105,519. Množství radioaktivity vytěsněné pomocí sloučenin bylo hodnoceno pomocí scintilačního počítání. Vypočítá se nespecifická vazba v přítomnosti 1 mM glycinu.

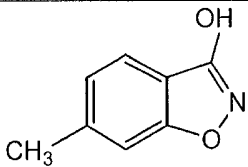
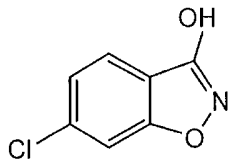
Afinity se vypočítají z hodnot % inhibice specifické vazby [3H]MDL105,519 testovanými sloučeninami.

Kyselina indol-2-karboxylová inhibovala 77 % specifické vazby radioaktivně značené sloučeniny, když byla testována při 100  $\mu$ M, zatímco následující sloučenina, příklad substituovaného benzo[d]isoxazol-3-olu, nevykazovala žádnou afinitu (méně než 10% inhibice specifické vazby [3H]MDL-509,519, když byla testována při 100  $\mu$ M) vůči vazebnému místu pro D-serin NMDA receptoru:



#### **Příklad 6: Stanovení absorpce do mozku krysy**

Experimenty, při kterých se hodnotí penetrace testovaných sloučenin do mozku krysy, využívají perfúzní systém, kde je levá krční tepna zakanylována a boční tepny jsou uzavřeny lligaturou. Testovaná sloučenina plus kontroly se po dobu 30 sekund ponechají perfundovat do levé hemisféry ve fosfátem pufrovaném fyziologickém roztoku o pH 7,4. Interními kontrolami jsou atenolol (s nízkou mozkovou absorpcí) a antipyrin (s vysokou mozkovou absorpcí). Po 30 sekundách promývání perfuzátem se mozek chirurgicky odstraní. Levá hemisféra se homogenizuje; testované sloučeniny (plus interní kontroly) se extrahují z mozkového homogenátu a analyzují se za použití LC/MS/MS pro stanovení koncentrace testované sloučeniny a interních kontrol v mozku. Míry mozkové absorpce pro vybrané sloučeniny, vyjádřené jako pmol/g mozku/s  $\pm$  SD pro N činící 4 krysy, jsou uvedeny v tabulce 2.

<b>Tabulka 2</b>	
<b>Sloučenina</b>	<b>Míra mozkové absorpce u krysy, pmol/g mozku/s</b>
	199
	162

#### **Příklad 7: Stanovení mozkových hladin D-serinu**

Stanovení D-serinu v mozku savců ukazuje, že úroveň endogenní produkce je vyrovnána degradací D-serinu. D-serin je vytvářen z L-serinu účinkem serinracemázy, zatímco je D-serin metabolizován účinkem DAAO. Exogenně podávaný D-serin vede ke krátkodobému zvýšení mozkového D-serinu kvůli účinkům DAAO. Rovněž u inhibitorů DAAO se v rámci tohoto vynálezu ukazuje, že několikanásobně zvyšují mozkové hladiny D-serinu. Klinická využitelnost exogenně podávaného D-serinu byla předvedena u schizofreniků; viz Coyle, Joseph J., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1003: 318-327 (2003) a US patenty č. 6,227,875; 6,420,351 a 6,667,297. Proto je stanovení mozkových hladin D-serinu u krysy použitelné pro hodnocení potenciálního terapeutického účinku inhibitorů DAAO na zvyšování D-serinu pro léčení schizofrenie.

**Zvýšení mozkového D-serinu in vivo** Sloučeniny byly suspendovány ve fosfátem pufrovaném fyziologickém roztoku (pH 7,4 s 2 % Tween80) a byly intraperitoneálně aplikovány dospělým samčím krysám Sprague Daly (stáří 40 až 60 dnů, Charles River Laboratories, Inc.) o hmotnosti 185 až 225 g v době experimentu. Po několika hodinách byly krysy usmrceny dekapitací a pro další analýzu byl rychle vyjmut mozeček a

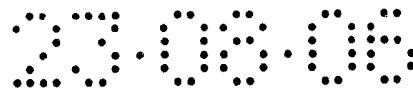
zmražen na  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Zbytek mozku byl rovněž vyjmut a zmražen. V den analýzy byla mozková tkáň homogenizována v pětinásobku jejího objemu ledové 5% kyseliny trichloroctové. Homogenát byl odstřeďován při 18 000násobku gravitace po dobu 30 minut. Pelety byly odstraněny. Supernatant byl třikrát promyt vodou nasyceným diethyletherem za odstranění organické vrstvy. Po filtraci vodné vrstvy skrze filtrační membránu o velikosti pórů činící  $0,45\text{ }\mu\text{m}$  byly vzorky připraveny pro derivatizaci o-ftaldialdehydem (OPA) a BOC L-Cys-OH dle metod Hashimota a kolegů (Hashimoto A. a kol., J Chromatogr., 582(1-2):41-8 (1992)). Stručně, 50 mg každého derivatizačního činidla se rozpustí v 5 ml methanolu. Jeho 200 $\mu\text{l}$  alikvotní část se přidá ke 100  $\mu\text{l}$  vzorku rozpuštěného v 700  $\mu\text{l}$  borátového pufru (0,4 M, pH upraveno na 9,0 pomocí hydroxidu sodného). Poté se fluorometricky (excitační vlnová délka 344 nm, emisní vlnová délka 443 nm) detekují hladiny D-serinu pomocí injikování 10 $\mu\text{l}$  alikvotních částí do kapalinového chromatografického systému s vysokou účinností.

Příkladné sloučeniny ze sloučenin z tohoto vynálezu způsobují silné a významné zvýšení hladin D-serinu v mozku krys. Konkrétně benzo[d]isoxazol-3-olový derivát podávaný ve dvou samostatných dávkách (125 mg/kg následovaných 75 mg/kg o 3 hodiny později) způsobuje dvounásobné zvýšení cerebelárních hladin D-serinu 6 hodin po první dávce.

#### **Příklad 8: Dávkové formy**

##### **Tabletová dávková forma prostá laktózy**

Tabulka 3 uvádí složky tabletové dávkové formy prosté laktózy sloučeniny vzorce **I** a **Ia**:



<b>Tabulka 3</b>	
<b>Látka</b>	<b>Množství na tabletu (mg)</b>
5-Chlor-benzo[d]isoxazol-3-ol	75
Mikrokryсталická celulóza	125
Talek	5,0
Voda (na tisíc tablet)	30,0 ml *
Stearan hořečnatý	0,5

\* Voda se během zpracování odpaří.

Účinná látka míchá s celulózou, dokud se nevytvoří homogenní směs. Menší množství kukuřičného škrobu se smíchá s vhodným množstvím vody za vzniku pasty z kukuřičného škrobu. Tato se pak míchá s homogenní směsí, dokud se nevytvoří homogenní vlhká hmota. Zbývající kukuřičný škrob se přidá ke vzniklé vlhké hmotě a míchá se, dokud se nezískají vlhké granule. Granule se pak přesejí pomocí vhodného mlecího zařízení za použití  $\frac{1}{4}$  palcového síta z nerezavějící oceli. Mleté granule se poté suší ve vhodné sušičce, dokud se nedosáhne požadovaného obsahu vlhkosti. Suché granule se poté rozmělní pomocí vhodného mlecího zařízení za použití síta z nerezavějící oceli  $\frac{1}{4}$  mesh. Poté se přimíchá stearát hořečnatý a vzniklá směs se vylisuje do tablet o požadovaném tvaru, tloušťce, tvrdosti a rozvolňování. Tablety se potahují standardními vodnými a nevodnými technikami.

#### **Tabletová dávková forma**

Jiný tabletový přípravek vhodný pro použití u účinných látek podle vynálezu je uveden v tabulce 4.

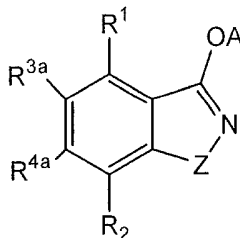
<b>Tabulka 4</b>			
<b>Látka</b>	<b>Množství na tabletu (mg)</b>		
	<b>Předpis A</b>	<b>Předpis B</b>	<b>Předpis C</b>
5-Chlor-benzo[d]isoxazol-3-ol	20	40	100
Mikrokrystalická celulóza	134,5	114,5	309,0
Škrob BP	30	30	60
Pregelatinizovaný kukuřičný škrob BP	15	15	30
Stearát hořečnatý	0,5	0,5	1,0
Komprimovaná hmotnost	200	200	500

Účinná látka se přeseje a smíchá s celulózą, škrobem a pregelatinizovaným kukuřičným škrobem. Přidají se vhodné objemy purifikované vody a prášky se granulují. Po sušení se granule přesejí a smíchají se stearátem hořečnatým. Granule se pak vylisují do tablet za použití razidel.

Tablety s jinou silou se mohou připravit změnou poměru účinné látky k farmaceuticky přijatelnému nosiči, komprimované hmotnosti nebo použitím různých razidel.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce **IA**:



(**IA**),

ve kterém

A je atom vodíku, alkylová skupina nebo M<sup>+</sup>;

M je atom hliníku, vápníku, lithia, hořčíku, draslíku, sodíku, zinku nebo jejich směs;

Z je O nebo S;

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, arylovou skupinu, acylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, halogenalkylovou skupinu, skupinu NHCOOR<sup>5</sup> a SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> je arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina nebo heteroarylalkylová skupina; a

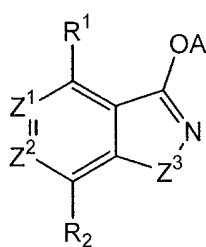
R<sup>3a</sup> a R<sup>4a</sup> jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, arylovou skupinu, acylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, halogenalkylovou skupinu, skupinu NCOOR<sup>5</sup> a SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které jsou R<sup>3a</sup> a R<sup>4a</sup> nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu a atom halogenu.

3. Sloučenina podle nároku 1, ve které jsou  $R^{3a}$  a  $R^{4a}$  nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu a atom halogenu.

4. Způsob zvyšování koncentrace D-serinu nebo/a snižování koncentrace toxických produktů oxidace D-serinu DAAO u savce, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce **I**:



(I),

ve kterém

$Z^1$  je N nebo  $CR^3$ ;

$Z^2$  je N nebo  $CR^4$ ;

$Z^3$  je O nebo S;

A je atom vodíku, alkylová skupina nebo  $M^+$ ;

M je atom hliníku, vápníku, lithia, hořčíku, draslíku, sodíku, zinku nebo jejich směs;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, arylovou skupinu, acylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, halogenalkylovou skupinu, skupinu  $NHCOOR^5$  a  $SO_2NH_2$ ;

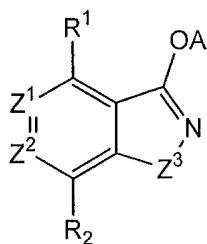
$R^5$  je arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina nebo heteroarylalkylová skupina; a

alespoň jeden ze  $Z^1$  a  $Z^2$  má jiný význam než N;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, jedinci, který to vyžaduje.

5. Způsob léčení schizofrenie, léčení nebo prevence ztráty paměti nebo/a kognitivních funkcí spojené s Alzheimerovou

chorobou, léčení ataxie, léčení neuropatické bolesti nebo prevence ztráty charakteristik neuronálních funkcí u neurodegenerativních onemocnění, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce **I**:



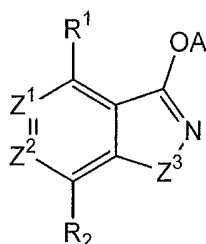
(I),

ve kterém

- Z<sup>1</sup> je N nebo CR<sup>3</sup>;
- Z<sup>2</sup> je N nebo CR<sup>4</sup>;
- Z<sup>3</sup> je O nebo S;
- A je atom vodíku, alkylová skupina nebo M<sup>+</sup>;
- M je atom hliníku, vápníku, lithia, hořčíku, draslíku, sodíku, zinku nebo jejich směs;
- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, arylovou skupinu, acylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, halogenalkylovou skupinu, skupinu NHCOOR<sup>5</sup> a SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;
- R<sup>5</sup> je arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina nebo heteroarylalkylová skupina; a alespoň jeden ze Z<sup>1</sup> a Z<sup>2</sup> má jiný význam než N;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, jedinci, který to vyžaduje.

6. Způsob zlepšování učení, paměti nebo/a kognitivních funkcí, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce **I**:



(I),

ve kterém

$Z^1$  je N nebo  $CR^3$ ;

$Z^2$  je N nebo  $CR^4$ ;

$Z^3$  je O nebo S;

A je atom vodíku, alkylová skupina nebo  $M^+$ ;

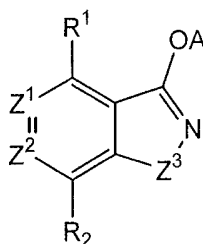
M je atom hliníku, vápníku, lithia, hořčíku, draslíku, sodíku, zinku nebo jejich směs;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, arylovou skupinu, acylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, halogenalkylovou skupinu, skupinu  $NHCOOR^5$  a  $SO_2NH_2$ ;

$R^5$  je arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina nebo heteroarylalkylová skupina; a alespoň jeden ze  $Z^1$  a  $Z^2$  má jiný význam než N;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, jedinci, který to vyžaduje.

7. Způsob léčení neuropatické bolesti, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce **I**:



(I),

ve kterém

- $Z^1$  je N nebo  $CR^3$ ;  
 $Z^2$  je N nebo  $CR^4$ ;  
 $Z^3$  je O nebo S;  
A je atom vodíku, alkylová skupina nebo  $M^+$ ;  
M je atom hliníku, vápníku, lithia, hořčíku, draslíku, sodíku, zinku nebo jejich směs;  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, arylovou skupinu, acylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, halogenalkylovou skupinu, skupinu  $NHCOOR^5$  a  $SO_2NH_2$ ;  
 $R^5$  je arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina nebo heteroarylalkylová skupina; a alespoň jeden ze  $Z^1$  a  $Z^2$  má jiný význam než N;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, jedinci, který to vyžaduje.

8. Způsob podle libovolného z nároků 4 až 7, v y z n a -  
č u j í c í s e t í m , že A je atom vodíku.
9. Způsob podle libovolného z nároků 4 až 7 nebo 16,  
v y z n a č u j í c í s e t í m , že  $Z^3$  je O.
10. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e  
t í m , že  $Z^1$  je  $CR^3$  nebo  $Z^2$  je  $CR^4$ .
11. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e  
t í m , že  $Z^1$  je  $CR^3$  a  $Z^2$  je  $CR^4$ .
12. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e  
t í m , že dva z  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou atomy vodíku.

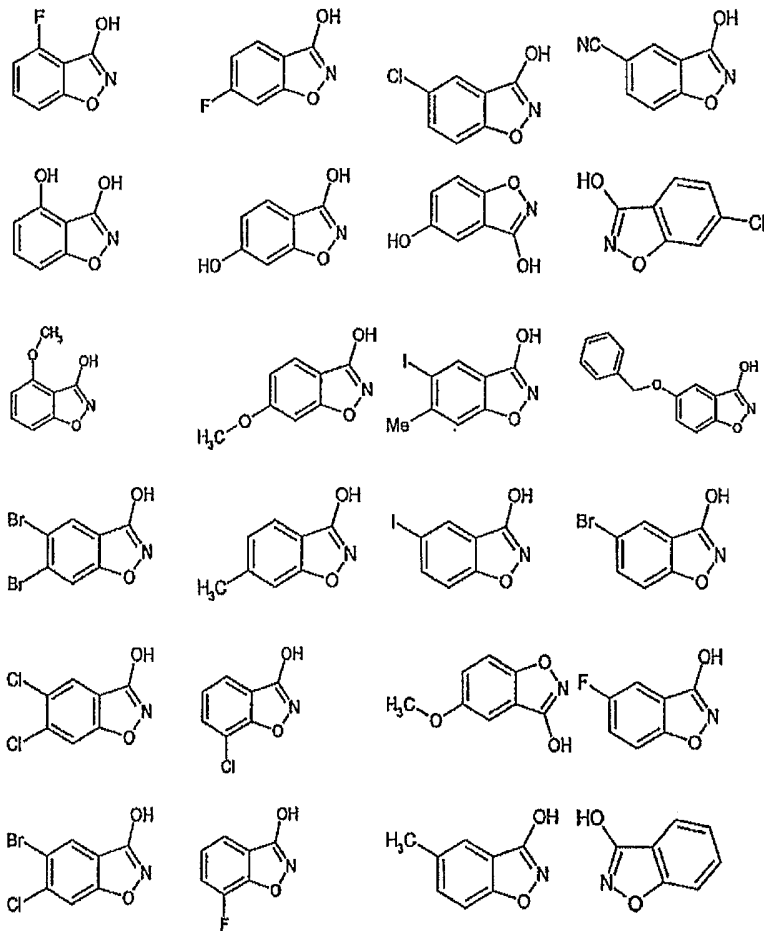
13. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že tři z  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou atomy vodíku.

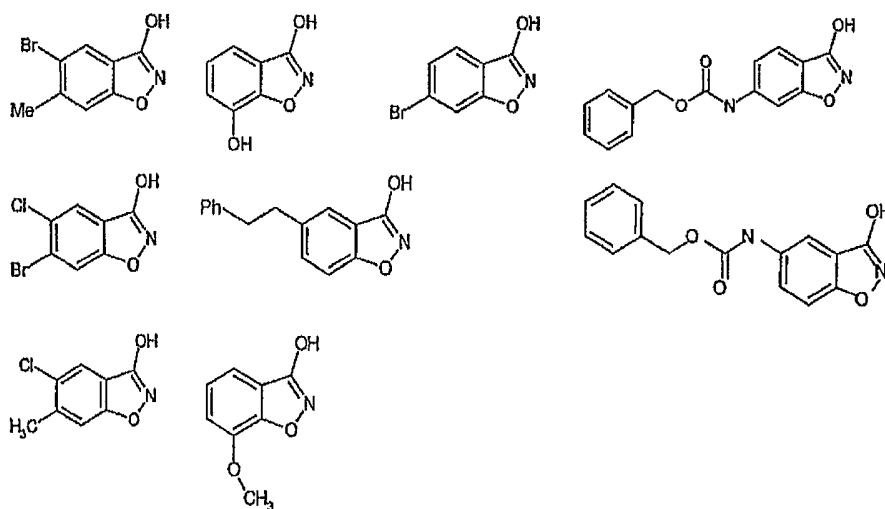
14. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že  $R^1$  a  $R^2$  jsou atomy vodíku.

15. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že  $R^1$ ,  $R^2$  a jeden z  $R^3$  a  $R^4$  jsou atomy vodíku.

16. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že jeden z  $R^3$  a  $R^4$  je atom chloru.

17. Způsob podle libovolného z nároků 4 až 7, vyznačující se tím, že se uvedená sloučenina vybere z následujících sloučenin

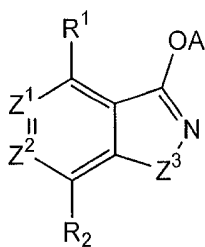




18. Způsob podle libovolného z nároků 4 až 7, v y z n a -  
č u j í c í s e t í m , že  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle  
vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu  
obsahující 6 až 20 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinu,  
alkoxylovou skupinu, arylovou skupinu, acylovou skupinu, atom  
halogenu, kyanoskupinu, halogenalkylovou skupinu, skupinu  
 $\text{NHCOOR}^5$  a  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

19. Způsob podle libovolného z nároků 4 až 7, v y z n a -  
č u j í c í s e t í m , že dále obsahuje souběžné podávání  
D-serinu nebo cykloserinu.

20. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e  
t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce **I**:



(I),

ve kterém

$Z^1$  je N nebo  $\text{CR}^3$ ;

- $Z^2$  je N nebo  $CR^4$ ;  
 $Z^3$  je O nebo S;  
A je atom vodíku, alkylová skupina nebo  $M^+$ ;  
M je atom hliníku, vápníku, lithia, hořčíku, draslíku, sodíku, zinku nebo jejich směs;  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, arylovou skupinu, acylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, halogenalkylovou skupinu, skupinu  $NHCOOR^5$  a  $SO_2NH_2$ ;  
 $R^5$  je arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina nebo heteroarylalkylová skupina; a alespoň jeden ze  $Z^1$  a  $Z^2$  má jiný význam než N;

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát, a farmaceuticky přijatelný nosič.

21. Farmaceutická kompozice podle nároku 20, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že A je atom vodíku.

22. Farmaceutická kompozice podle nároku 20, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že  $Z^3$  je O.

23. Farmaceutická kompozice podle nároku 21, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že  $Z^1$  je  $CR^3$  nebo  $Z^2$  je  $CR^4$ .

24. Farmaceutická kompozice podle nároku 21, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že  $Z^1$  je  $CR^3$  a  $Z^2$  je  $CR^4$ .

25. Farmaceutická kompozice podle nároku 21, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že dva z  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou atomy vodíku.

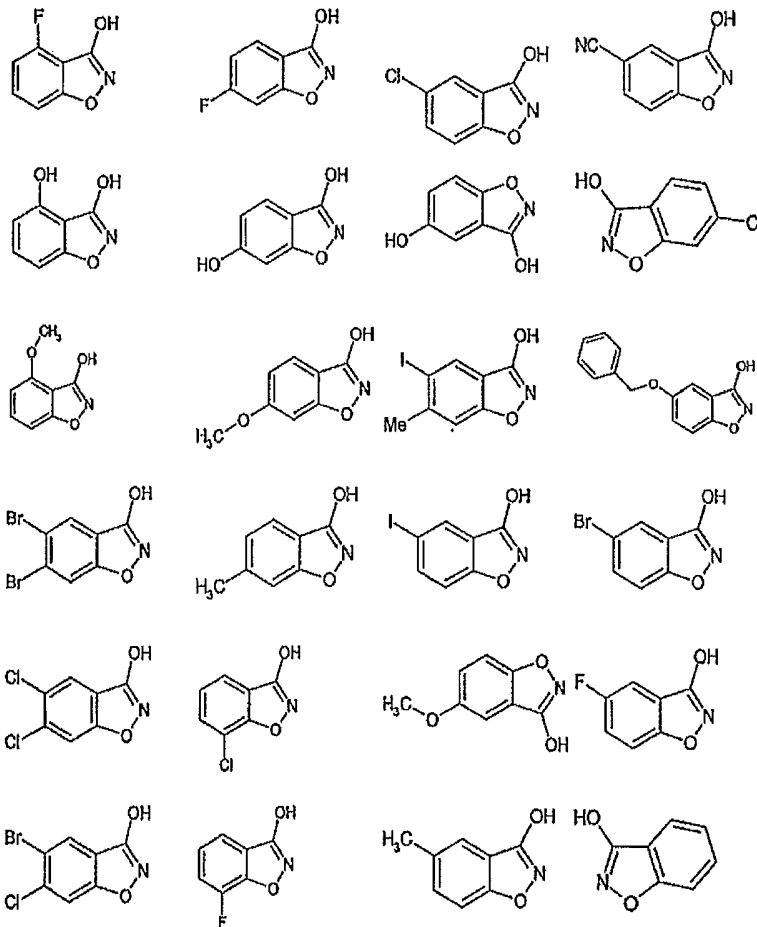
26. Farmaceutická kompozice podle nároku 21, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že tři z  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou atomy vodíku.

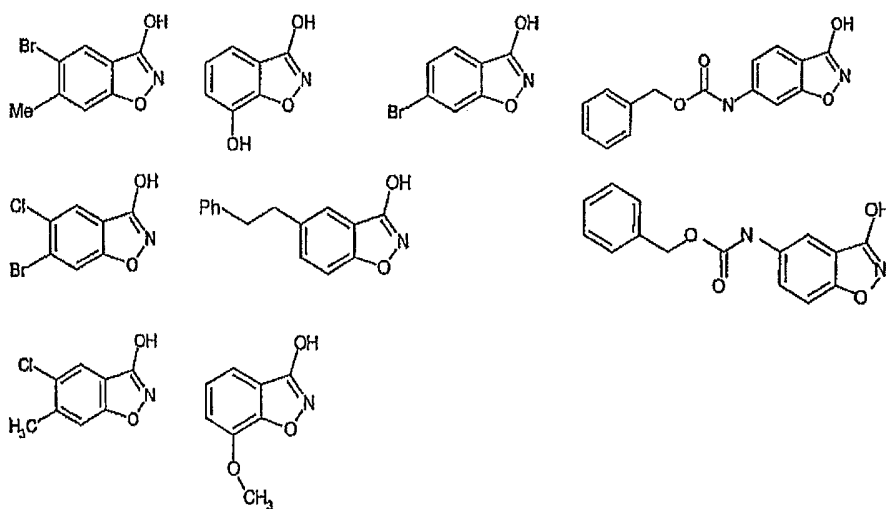
27. Farmaceutická kompozice podle nároku 21, v y z n a č u -  
j í c í s e t í m , že  $R^1$  a  $R^2$  jsou atomy vodíku.

28. Farmaceutická kompozice podle nároku 21, v y z n a č u -  
j í c í s e t í m , že  $R^1$ ,  $R^2$  a jeden z  $R^3$  a  $R^4$  jsou atomy  
vodíku.

29. Farmaceutická kompozice podle nároku 21, v y z n a č u -  
j í c í s e t í m , že jeden z  $R^3$  a  $R^4$  je atom chloru.

30. Farmaceutická kompozice podle nároku 20, v y z n a č u -  
j í c í s e t í m , že uvedená sloučenina je vybrána  
z následujících sloučenin





31. Farmaceutická kompozice podle nároku 20, v y z n a č u -  
j í c í s e t í m , že  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle  
vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu  
obsahující 6 až 20 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinu,  
alkoxylovou skupinu, arylovou skupinu, acylovou skupinu, atom  
halogenu, kyanoskupinu, halogenalkylovou skupinu, skupinu  
 $\text{NHCOOR}^5$  a  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

32. Farmaceutická kompozice podle nároku 20, v y z n a č u -  
j í c í s e t í m , že dále obsahuje D-serin nebo  
cykloserin.