

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

*A61K 31/343* (2006.01)*A61P 25/24* (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0066729

(43) 공개일자

2006년06월16일

(21) 출원번호 10-2006-7003210

(22) 출원일자 2006년02월16일

번역문 제출일자 2006년02월16일

(86) 국제출원번호 PCT/DK2004/000547

(87) 국제공개번호

WO 2005/018676

국제출원일자 2004년08월18일

국제공개일자

2005년03월03일

(30) 우선권주장

PA200301198

2003년08월21일

덴마크(DK)

(71) 출원인

하. 룬트벡 아크티에 셀스카브

덴마크 디케이-2500 코펜하겐 발비 오틀리아베이 9

(72) 발명자

디드릭센 미카엘

덴마크 디케이-4390 비페외드 킬데방스파르켄 66

호그 윌리거스 산드라

덴마크 디케이-2880 바그스베르 헬름스바이 38

아른트 외른

덴마크 디케이-2680 솔외드 스트란 스우엔 핑에스 바이 11 에이

(74) 대리인

특허법인코리아나

심사청구 : 없음

(54) 우울증 치료를 위한 세로토닌 재흡수 억제제 및 글리신트랜스포터 타입 1 억제제의 조합

요약

본 발명은, 세로토닌 재흡수 억제제인 화합물 및, GlyT-1 억제제인 화합물을, 우울증, 일반 불안 장애와 같은 불안 장애 및 기타 정동 장애, 패닉성 불안, 집착성 강박 장애, 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애 및 사회 불안 장애, 과식증, 거식증 (anorexia) 및 비만과 같은 식이 장애, 공포, 기분 저하증, 생리전 증후군, 인지능 장애, 충동 조절 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애 및 약물 남용 또는 세로토닌 재흡수 억제제에 반응성인 임의의 기타 장애의 치료를 위한 약학 조성물 제조에 사용하는 용도에 관련된다. 본 발명은 또한, 세로토닌 재흡수 억제제 및, GlyT-1 억제제를 함유하는 약학 조성물에 관련된다.

명세서

기술분야

본 발명은, 글리신 트랜스포터 타입 1 (GlyT-1) 억제제 및 세로토닌 재흡수 억제제 (SRI)의 조합과 관련된다. 따라서, 본 발명은, 우울증 및 기타 정동 장애 (affective disorder)의 치료를 위한, GlyT-1 억제제 활성 및 세로토닌 재흡수 억제 활성을 가지는 특정 화합물의 용도 및 화합물 조성물에 관련된다.

## 배경기술

선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (이후 SSRI로 언급됨)는, 우울증, 불안 및 사회 공포증의 특정 형태 치료에서 제 1 선택 치료제인데, 이는, 고전적인 3고리 항우울제에 비해 이들이 효과적이고, 저항성이 없으며 보다 나은 안전성 프로필을 가지기 때문이다.

그러나 우울증 및 불안 장애에 대한 임상 연구는, SSRI에 대한 비반응성이 상당하여 30%에 이르는 것을 나타낸다. 항우울제 치료에서 종종 무시되곤 하는 다른 인자는, 순응도로, 이는 약학 치료를 계속하고자 하는 환자의 동기에 보다 깊은 영향을 가진다.

무엇보다도, SSRI의 치료 효과에는 지연이 있다. 가끔은 치료의 제 1주 동안 증상이 나빠지기도 한다. 다음으로, 모든 SSRI에서 성 기능장애는 통상의 부작용이다. 이들 문제를 논하지 않고, 우울증 및 불안 질환의 약학 치료의 진정한 발전은 일어날 수 없다.

비반응성에 대처하기 위해, 정신과의사들은 종종 증강 계획을 사용한다. 항우울제 치료의 증강은 탄산 리튬 또는 트리요도티로닌과 같은 기분 안정화제의 공동 투여 또는 전기 충격의 사용에 의해 달성 가능하다.

1993년, 핀돌롤을 이용한 증강 계획이 개시되었다; Artigas 등, Trends Pharmacol. Sci. 1993, 14, p 262-263. Artigas의 생각은, 동물에서의 대뇌 내 마이크로투석 실험에 기초한 것이다. 실제로, Blier 및 공동 연구자의 탈감작화 가설 (desensitization hypothesis)에 따른 후일의 신경화학적 연구는, 항우울제 치료 효과의 지연이 5-HT 자가수용체의 점진적 탈감작화와 연관됨을 개시한다 (Blier 등, J. Cliff. Psychopharmacol. 1987, 7 suppl. 6, 24S-35S). 이들 가정의 주요점은, 방출 조절성 세포체수상돌기의 자가 수용체 ( $5\text{-HT}_{1A}$ )에 대한 SSRI의 효과는, 말단 영역에서의 5-HT의 방출을 제한하고 그에 따라 이들 영역에서 5-HT 흡수가 억제되는 효과를 나타내는 것이다. 이는, 래트에서의 마이크로투석 실험에 의해 뒷받침되며, 이는,  $5\text{-HT}_{1A}$  자가수용체 안타고니스트의 공동 투여에 따라, SSRI 단일투여에 의한 세포외 5-HT 증가가 증강됨을 나타낸다 (Invernizzi 등, Brain Res, 1992, 584, p 322-324 및 Hjorth, S., J.Neurochem, 1993, 60, p 776-779).

세로토닌 재흡수를 억제하는 화합물과  $5\text{-HT}_{1A}$  수용체 안타고니스트 조합 투여의 효과는 여러 연구에서 평가되었다 (Innis, R.B. 등, Eur. Pharmacol. 1987, 143, p. 1095- 204 및 Gartside, S.E., Br. J. Pharmacol, 1995, 115, p 1064-1070, Blier, P. 등, Trends in Pharmacol. Science 1994, 15,220). 이들 연구에서,  $5\text{-HT}_{1A}$  수용체 안타고니스트는, 세로토닌 재흡수 억제제에 의해 유도된 5-HT 신경전달의 초기 브레이크를 제거함으로써, 이에 따라 5-HT 전달의 즉각적 부스트 및 치료 작용의 신속한 개시를 도모하는 것임이 밝혀졌다.

우울증 치료를 위해  $5\text{-HT}_{1A}$  안타고니스트 및 세로토닌 재흡수 억제제의 조합의 사용을 다루는 다수의 특허 출원이 출원되었다 (일례로, EP-A2-687 472 및 EP-A2-714 663 참조).

말단 5-HT를 증가시키는 다른 방법은,  $5\text{-HT}_{1B}$  자가수용체를 차단하는 것일 수 있다. 래트 마이크로투석 실험은, 시탈로프람에 의한 해마 5-HT의 증가가, 실험적인  $5\text{-HT}_{1B}$  수용체 안타고니스트인 GMC 2-29에 의해 제고됨을 실제로 나타내었다.

SSRI 및  $5\text{-HT}_{1B}$  안타고니스트 또는 부분 아고니스트의 조합을 다루는 다수의 특허 출원이 또한 출원되었다 (WO 97/28141, WO 96/03400, EP-A-701819 및 WO 99/13877).

글루타메이트는, 이온성 및 대사성 수용체를 통해 그 효과를 매개하는 뇌의 가장 중요한 흥분성 신경전달물질이다. 이온성 NMDA 수용체는 GABA성, 세로토닌성, 도파민성 및 아드레날린성 신경의 글루타메이트계 흥분에 관련된다.

NMDA 수용체는 글리신에 의해 양성 조절된다. 기능적 NMDA 수용체 복합체는, NR1 및 NR2 하부단위 조합으로 형성되며, 이는 각각 글리신 및 글루타메이트 인지 부위를 가진다 (Danysz W & Parsons C.G., Pharmacological reviews, vol 50: pp597-664 (1998)).

인접 교세포에 위치한 GlyT-1 트랜스포터는 NMDA 수용체 복합체 주변의 내재적 글리신 수준을 조절한다. 그 결과, GlyT-1 트랜스포터의 억제제는 글리신 수준의 향상 및 NMDA 수용체의 활성화를 도모한다 (Danysz W & Parsons C.G., Pharmacological reviews, vol 50: pp597-664 (1998)).

우울증의 임상전 모델에서는 (만성의 심한 스트레스 및 만성의 약한 스트레스) NMDA 수용체 복합체의 관여가 알려졌다 (Novak G. et al., Polish Journal of Pharmacology, vol 58: pp365-369 (1998)). 또한, 글리신 부위의 부분적 아고니스트는, 만성의 약한 스트레스 모델에서 유사-항우울 효과를 나타낸다 (Papp M. & Moryl E., European Journal of Pharmacology, vol 316: pp145-151 (1996)).

### 발명의 상세한 설명

GlyT-1 억제제가, SRI, 특히 5-HT의 세포외 수준에 대한 SSRI의 효과를 제고함을 이제 놀랍게도 밝혔다.

본 발명은 따라서, SSRI 및 GlyT-1 억제제의 조합이, 5-HT 재흡수 억제 및 GlyT-1 억제 특성을 제공하며, SSRI 단독에 비해 우수한 효능 및 빠른 개시를 제공하는 것임을 제안한다.

본 발명은 따라서 다음을 제공한다.

세로토닌 재흡수 억제제 (SRI)와 조합되어 사용되는 약학 조성물 제조를 위한 GlyT-1 억제제의 용도.

본 발명은, 세로토닌 재흡수 억제제인 화합물 및, GlyT-1 억제제인 다른 화합물을, 하기의 치료를 위한 약학 조성물 제조에 사용하는 용도에 관련된다; 우울증, 일반 불안 장애와 같은 불안 장애 및 기타 정동 장애, 패닉성 불안, 집착성 강박 장애, 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애 및 사회 불안 장애, 과식증 (bulimia), 거식증 (anorexia) 및 비만과 같은 식이 장애, 공포, 기분 저하증, 생리전 증후군, 인지능 장애, 충동 조절 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애 및 약물 남용 또는 세로토닌 재흡수 억제제에 반응성인 임의의 기타 장애.

본 발명은 또한, 세로토닌 재흡수 억제제 치료 효과의 증강 및 보다 빠른 개시를 제공함에 유용한 약학 조성물 제조를 위한 GlyT-1 억제제의 용도와 관련된다. 또한 본 발명은, 세로토닌 재흡수 억제제 치료 효과의 증강 또는 보다 빠른 개시를 제공함에 유용한 약학 조성물 제조를 위한 GlyT-1 억제제의 용도와 관련된다.

나아가 본 발명은, 세로토닌 재흡수 억제제인 화합물 및, GlyT-1 억제제인 화합물의 조합을, 하기의 치료를 위한 약학 조성물 또는 키트-어브-파트 (kit-of-parts; 키트)의 제조에 사용하는 용도에 관련된다; 우울증, 일반 불안 장애와 같은 불안 장애 및 기타 정동 장애, 패닉성 불안, 집착성 강박 장애, 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애 및 사회 불안 장애, 과식증, 거식증 (anorexia) 및 비만과 같은 식이 장애, 공포, 기분 저하증, 생리전 증후군, 인지능 장애, 충동 조절 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애 및 약물 남용 또는 세로토닌 재흡수 억제제에 반응성인 임의의 기타 장애.

또한 본 발명은, 세로토닌 재흡수 억제제인 화합물 및, GlyT-1 억제제인 화합물을, 하기의 치료를 위한 키트의 제조에 사용하는 용도에 관련된다; 우울증, 일반 불안 장애와 같은 불안 장애 및 기타 정동 장애, 패닉성 불안, 집착성 강박 장애, 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애 및 사회 불안 장애, 과식증, 거식증 (anorexia) 및 비만과 같은 식이 장애, 공포, 기분 저하증, 생리전 증후군, 인지능 장애, 충동 조절 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애 및 약물 남용 또는 세로토닌 재흡수 억제제에 반응성인 임의의 기타 장애.

본 발명의 추가의 면은, 세로토닌 재흡수 억제제인 화합물 및, GlyT-1 억제제인 다른 화합물, 그리고 임의로 약학 허용 담체 또는 희석제의 조합을 함유하는 약학 조성물에 관련된다.

본 발명의 추가의 면은, 세로토닌 재흡수 억제제인 화합물 및, GlyT-1 억제제인 다른 화합물, 그리고 임의로 약학 허용 담체 또는 희석제의 조합을 포함하는 키트에 관련된다.

또한 본 발명의 다른 면은, 우울증, 일반 불안 장애와 같은 불안 장애 및 기타 정동 장애, 패닉성 불안, 집착성 강박 장애, 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애 및 사회 불안 장애, 과식증, 거식증 (anorexia) 및 비만과 같은 식이 장애, 공포, 기분 저하증, 생리전 증후군, 인지능 장애, 충동 조절 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애 및 약물 남용 또는 세로토닌 재흡수 억제제에 반응성인 임의의 기타 장애의 치료 방법에 관련되며, 이는, 세로토닌 재흡수 억제제인 화합물 및, GlyT-1 억제제인 화합물의 조합의 치료적 유효량을 치료가 필요한 환자에게 투여함을 포함한다.

또한 본 발명의 다른 면은, 우울증, 일반 불안 장애와 같은 불안 장애 및 기타 정동 장애, 패닉성 불안, 집착성 강박 장애, 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애 및 사회 불안 장애, 과식증, 거식증 (anorexia) 및 비만과 같은 식이 장애, 공포, 기분 저하증, 생리전 증후군, 인지능 장애, 충동 조절 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애 및 약물 남용 또는 세로토닌 재흡수 억제제에 반응성인 임의의 기타 장애의 치료 방법에 관련되며, 이는, GlyT-1 억제제 화합물 및 세로토닌 재흡수 억제제인 화합물, 또는 세포의 세로토닌의 수준 증가를 도모하는 화합물을 치료가 필요한 환자에게 투여함을 포함한다.

또한 본 발명의 다른 면은, 세로토닌 재흡수 억제제 또는 세포의 세로토닌의 수준 증가를 도모하는 기타 화합물의 치료 효과의 증강 및/또는 보다 빠른 개시를 제공하는 방법에 관련되며, 이는, GlyT-1 억제제를 세로토닌 재흡수 억제제 또는 세포의 세로토닌의 수준 증가를 도모하는 기타 화합물로 치료할 또는 치료 중인 개체에게 투여함을 포함한다. 그러한 개체는 바람직하게는 여성 또는 남성 인간, 아동, 성인 또는 노인과 같은 인간이다.

우울증, 일반 불안 장애와 같은 불안 장애 및 기타 정동 장애, 패닉성 불안, 집착성 강박 장애, 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애 및 사회 불안 장애, 과식증, 거식증 (anorexia) 및 비만과 같은 식이 장애, 공포, 기분 저하증, 생리전 증후군, 인지능 장애, 충동 조절 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애 및 약물 남용 및 SRI에 반응성인 임의의 기타 장애인 각각의 의학적 증상이 개별적 구현 목적이 된다. 따라서, 본 명세서에 언급되는 경우 모두에서, 상기 특정한 각각의 증상은 개별적으로 청구될 수 있는 것이다.

GlyT-1 억제제 및 SRI의 용도와 관련하여 우울증, 일반 불안 장애와 같은 불안 장애 및 기타 정동 장애, 패닉성 불안, 집착성 강박 장애, 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애 및 사회 불안 장애, 과식증, 거식증 (anorexia) 및 비만과 같은 식이 장애, 공포, 기분 저하증, 생리전 증후군, 인지능 장애, 충동 조절 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애 및 약물 남용 또는 SRI에 반응성인 임의의 기타 장애인 증상이 언급되는 경우 모두에서, 약학 조성물, 키트, 치료 방법 및 각 증상 치료에 유용한 화합물의 동정 방법이 개별적 구현의 목적이 된다. 따라서, 상기 특정한 각각의 증상은, 상기한 GlyT-1 억제제 및 SRI의 용도, 약학 조성물, 키트, 치료 방법 및 치료에 유용한 화합물의 동정의 방법과 개별적으로 함께 청구될 수 있는 것이다.

특정 구현에서, SRI는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)이다.

다른 특정 구현에서, 글리신 트랜스포터 타입 1에 대해 선택적인 GlyT-1 억제제가 본 발명에 따라 사용된다.

본 발명의 약학 조성물 또는 키트는, 동시 투여에 의해 투여 가능하다. '동시 투여'라는 용어는, 여기에서 GlyT-1 억제제 및 SRI가 15 분 이하, 일례로 최대 10분, 일례로 최대 5분 또는 일례로 최대 2분의 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. GlyT-1 억제제 및 SRI는, '동일 단위 투여 형태' 또는 '분리된 투여 형태'로 함유 가능하다. 여기에서, '동일 단위 투여 형태'라는 용어는, GlyT-1 억제제 및 SRI 모두를 포함하는 투여 형태를 의미한다. 여기에서 '분리된 투여 형태'라는 용어는, GlyT-1 억제제가 한 투여 형태에, SRI가 다른 투여 형태에 함유된 것을 의미한다.

GlyT-1 억제제 및 SRI의 동시 투여는, 임의로, GlyT-1 억제제의 보충 투여량의 투여와 조합된다. GlyT-1 억제제의 보충 투여량은, 매일 일례로 1, 2, 3 또는 4회 주어질 수 있는 것인 반면, '동시 투여'에 의해 투여되는 GlyT-1 억제제 및 SRI는, 매일 1회 이상, 일례로 1일 1회 또는 1일 2회 주어질 수 있다. 따라서 다음과 같다;

a) GlyT-1 억제제 및 SRI는 1일 1회 동시 투여 가능하고, GlyT-1 억제제의 보충 투여량은, 매일 1, 2, 3 또는 4회, 일례로 매일 1, 2 또는 3회, 일례로 매일 1회 또는 2회, 일례로 매일 2회 또는 매일 1회로 투여될 수 있고, 또는,

b) GlyT-1 억제제 및 SRI는 1일 2회 동시 투여 가능하고, GlyT-1 억제제의 보충 투여량은, 매일 1, 2, 3 또는 4회, 일례로 매일 1, 2 또는 3회, 일례로 매일 1회 또는 2회, 일례로 매일 2회 또는 매일 1회로 투여될 수 있다.

이와 다르게, 본 발명의 약학 조성물 또는 키트는, 연속 투여 가능하다. 여기에서 사용된 '연속 투여'라는 용어의 의미는, GlyT-1 억제제의 매일 1회 (1) 이상의 투여량 또는 SRI의 매일 1회 이상의 투여량이 15분 초과 4시간 미만의 시간 간격으로 투여되는 2개의 투여량이 투여되는 것으로, 이는 일례로, 2시간 초과 4시간 미만, 15분 초과 2시간 미만, 1시간 초과 2시간 미만, 30분 초과 1시간 미만, 15분 초과 30분 미만이다. GlyT-1 억제제 및 SRI 어느 것이라도 먼저 투여 가능하다. GlyT-1 억제제 및 SRI는, 분리된 투여 형태에 포함되며, 임의로 동일 용기 또는 포장에 포함된다. 일반적으로 GlyT-1 억제제의 1일당 1, 2, 3, 4 또는 5회 투여량 및 SRI의 1일당 1 또는 2회 투여량을 투여 가능하다. 따라서 다음과 같다;

a) GlyT-1 억제제 및 SRI는 1일 1회 투여 가능하고, GlyT-1 억제제는, 매일 1, 2, 3, 4 또는 5회, 일례로 매일 1, 2, 3 또는 4회, 일례로 매일 1, 2, 또는 3회, 일례로 매일 1회 또는 2회, 일례로 매일 2회 또는 매일 1회로 투여될 수 있고, 또는,

b) GlyT-1 억제제 및 SRI는 1일 2회 투여 가능하고, GlyT-1 억제제는, 매일 1, 2, 3, 4 또는 5회, 일례로 매일 1, 2, 3 또는 4회, 일례로 매일 1, 2, 또는 3회, 일례로 매일 1회 또는 2회, 일례로 매일 2회 또는 매일 1회로 투여될 수 있다.

따라서, 본 발명의 약학 조성물 또는 키트는, 활성 성분들의 동시 투여에 맞게 적합화 되거나 또는 활성 성분들의 연속 투여에 맞게 적합화 가능하다. 약학 조성물 또는 키트가 동시 투여에 맞게 적합화될 때, 활성 성분들은 동일 단위 투여 형태에 함유될 수 있다. 약학 조성물 또는 키트가 연속 투여에 맞게 적합화될 때, 활성 성분들은 분리된 단위 투여 형태에 함유되고, 임의로는 동일 용기 또는 포장에 포함된다. 여기에서 사용된 '활성 성분'은, GlyT-1 억제제 또는 SRI를 의미한다.

키트는, GlyT-1 억제제 제제를 제 1 단위 투여 형태에, 그리고 SRI를 제 2 단위 투여 형태에 함유하며, 용기는, 상기 제 1 및 제 2 투여 형태를 함유하는 수단을 나타낸다.

추가로 구현에서, GlyT-1 억제제는, 다음 중 임의의 것과 같은, WO 0208216에 개시된 임의의 화합물 또는 그 약학 허용 부가염으로부터 선택된다;

N-{3-[5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}글리신 에틸 에스터,

N-{3-[5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신 에틸 에스터,

N-{3-[5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}글리신,

N-{3-[5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,

N-{3-[1-(3-클로로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,

N-{3-[1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,

N-{3-[1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸 (1-에틸)글리신,

N-{3-[1-(4-메틸페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,

N-{3-[1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,

N-{3-[1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸알라닌,

N-{3-[1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸 (1-에틸)글리신,

N-{3-[4-클로로-1-(3-메틸-4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,

N-{3-[4-클로로-1-(4-클로로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,

N-{3-[5-클로로-1-(4-클로로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸알라닌,

N-{3-[6-클로로-1-(3-메틸-4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,

N-{3-[6-클로로-1-(4-클로로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,

N-{3-[6-클로로-1-(4-메틸페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,

N-{3-[6-클로로-1-(4-메톡시페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,

N-{3-[5-플루오로-1-(4-클로로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,

N-{3-[5-플루오로-1-(4-메톡시페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[5-트리플루오로메틸-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[5-트리플루오로메틸-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸알라닌,  
N-{3-[5-시아노-1-(3-메틸-4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[5-시아노-1-(4-시아노페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸알라닌,  
N-{3-[5-시아노-1-(4-메톡시페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{2-[5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]에틸}-N-메틸글리신,  
N-{3-[5-클로로-1-(4-클로로-페닐)-인단-1-일]-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[5-클로로-1-(4-클로로-페닐)-인단-1-일]-프로필}-N-메틸알라닌,  
N-{3-[3-시클로-1-(4-메틸페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-[3-(3,3-디메틸-1-페닐-1,3-디하이드로-벤조[c]티오펜-1-일)-프로필]-N-메틸글리신,  
N-[3-(3,3-디메틸-1-페닐-1,3-디하이드로-벤조[c]티오펜-1-일)-프로필]-N-메틸알라닌,  
N-{3-[1-(4-플루오로-페닐)-3,3-디메틸-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[5-브로모-1-(4-클로로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{2-[1-(4-클로로-페닐)-3,3-디메틸-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸글리신,  
N-[3-(3-메틸-1-페닐-1*H*-인텐-1-일)-프로필]-N-메틸글리신,  
N-[3-(5-클로로-1-티오펜-2-일-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-프로필]-N-메틸글리신,  
N-[3-(5-클로로-1-티오펜-2-일-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-프로필]-N-메틸 (1-에틸)-글리신,  
N-[3-(3-메틸-1-페닐-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-프로필]-N-메틸알라닌,  
N-[3-(3-메틸-1-페닐-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-프로필]-N-메틸 (1-에틸)-글리신,  
N-[3-(3,3-디메틸-1-페닐-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-에틸]-N-메틸알라닌,  
N-[3-(3,3-디메틸-1-(4-플루오로-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-에틸]-N-메틸알라닌,  
N-[3-(3,3-디메틸-1-페닐-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-에틸]-N-메틸-(1-에틸)글리신,  
N-[3-(3,3-디메틸-1-(4-플루오로-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-에틸]-N-메틸-(1-에틸)글리신,  
N-[3-(3,3-디메틸-1-페닐-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-프로필]-N-메틸알라닌,  
N-[3-(3,3-디메틸-1-(4-클로로-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-프로필]-N-메틸알라닌,

N-[3-(3,3-디에틸-1-(4-클로로-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-프로필]-N-메틸글리신,  
 N-[3-(1-페닐-1,3-디하이드로-벤조[c]티오펜-1-일)-프로필]-N-메틸알라닌,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-3,3-디메틸-인단-1-일]-프로필}-N-메틸글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-3,3-디에틸-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-알라닌,  
 N-[2-(3-메틸-1-페닐-인단-1-일)-에틸]-아미노}-N-메틸 알라닌,  
 N-[3-(1-페닐-(1*H*)-인텐-1-일)-프로필]-N-메틸-알라닌,  
 N-{3-[1-(4-플루오로-페닐)-5-(4-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[5-클로로-1-(4-클로로-페닐)-인단-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[5-클로로-1-(4-클로로-페닐)-인단-1-일]-프로필}-N-메틸-알라닌,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(4-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(4-메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(4-메톡시-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(2-티오페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(4-메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(4-메톡시-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(4-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(4-클로로-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
 N-{2-[1-(4-클로로-페닐)-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(3-메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(2-메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(2,5-디클로로-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(3,4-디클로로-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,

N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(4-클로로-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(3-메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(2-메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(2,5-디클로로-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(3,4-디클로로-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
 N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신.

추가로 구현에서, GlyT-1 억제제는, 다음 중 임의의 것과 같은, WO 03/053942에 개시된 임의의 화합물 또는 그 약학 허용 산부가염으로부터 선택된다;

(+/-)-{4-[2-(4-메톡시-페닐설파닐)-페닐]-*trans*-2,5-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-{4-[2-(4-클로로-페닐설파닐)-페닐]-*trans*-2,5-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-{4-[2-(4-*tert*-부틸-페닐설파닐)-페닐]-*trans*-2,5-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-{4-[2-(4-플루오로-페닐설파닐)-페닐]-*trans*-2,5-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-{4-[2-(4-*tert*-부틸-페닐설파닐)-페닐]-2-메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-{4-[2-(4-이소-프로필-페닐설파닐)-페닐]-2-메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-2-{4-[2-(4-*tert*-부틸-페닐설파닐)-페닐]-*trans*-2,5-디메틸피페라진-1-일}-프로피온산,  
 {4-[5-클로로-2-(4-메톡시-페닐설파닐)-페닐]-2(R)-메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 {4-[2-(4-메톡시-페닐설파닐)-페닐]-2(R),5(S)-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 {4-[5-클로로-2-(4-메톡시-페닐설파닐)-페닐]-2,2-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-{4-[5-클로로-2-(4-트리플루오로메틸-페닐설파닐)-페닐]-2-메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 {4-[5-클로로-2-(3-메톡시-페닐설파닐)-페닐]-2(R)-메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-{4-[2-(4-페닐-페닐옥시)-페닐]-2-메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-{4-[2-(4-메틸-페닐설파닐)-페닐]-*trans*-2,5-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-{4-[2-(4-이소-프로필-페닐설파닐)-페닐]-*trans*-2,5-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-{4-[2-(2,4-디메틸-페닐설파닐)-페닐]-*trans*-2,5-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-2-{4-[2-(4-*tert*-부틸-페닐설파닐)-페닐]-3-메틸피페라진-1-일}-프로피온산,  
 {4-[2-(4-이소프로필-페닐설파닐)-페닐]-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-2-{4-[2-(4-메톡시-페닐설파닐)-페닐]-3-메틸-피페라진-1-일}-프로피온산.



일반적인 GlyT-1 억제제는, "[<sup>3</sup>H]-글리신 흡수"로 여기에 기재한 시험에서 IC<sub>50</sub>가 20000nM 미만인 억제제를 나타낸다.

본 발명은, 이와 같은 방법에 따라 동정된 GlyT-1 억제제를 포함하나, 이들 어세이 방법에 국한되는 것은 아니다.

본 발명에 따라, 마이크로투석 실험에 의해 측정된 바와 같이, 세로토닌 재흡수 억제제 단독의 투여에 비해 GlyT-1 억제제 및 세로토닌 재흡수 억제제의 공동 투여가 말단 영역에서의 세로토닌 수준의 상당한 증가를 도모함이 발견되었다.

본 발명에서 동물 연구는, GlyT-1 억제제가 세로토닌 재흡수 억제제의 치료 효과의 빠른 개시를 도모하며, 세로토닌 재흡수 억제제의 불안완화 잠재능을 강화할 수 있는 것임을 나타낸다.

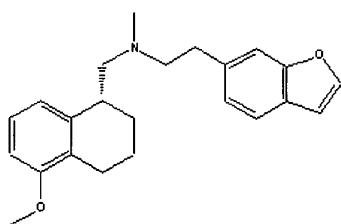
GlyT-1 억제제 및 세로토닌 재흡수 억제제 조합의 사용은, 우울증 및 기타 정동 장애 치료에 필요한 세로토닌 재흡수 억제제의 양을 상당히 줄일 수 있고, 따라서, 세로토닌 재흡수 억제제에 의해 유발되는 부작용을 감소시킬 수 있다. 특히, GlyT-1 억제제 및 SRI의 감소된 양의 조합은, SSRI- 유도성 성기능장애 및 수면 교란의 위험을 줄일 수 있다.

GlyT-1 억제제 및 세로토닌 재흡수 억제제의 공동 투여는 또한, 일례로 우울증인 치료저항성 우울증의 치료에 유용할 수 있는데, 이는, 세로토닌 재흡수 억제제 단독 투여에 의해서만으로는 적절한 치료가 불가능한 것이다. 일반적으로, GlyT-1 억제제는, SRI 치료의 처음 제 6주 동안 최소한 40 내지 60%의 증상 감소가 달성되지 않은 환자에게서 SRI에 대한 반응을 증강시키기 위한, 첨가적 치료 (add-on therapy)로 사용 가능하다.

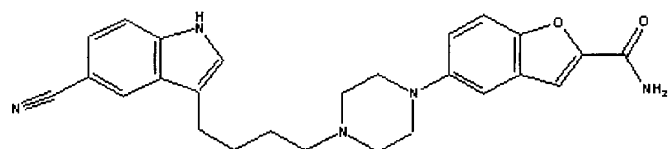
세로토닌 재흡수 억제 효과를 가지는 많은 항우울제가 문헌에 개시되어 있다. CNS에서 세로토닌 재흡수를 억제하여 그 치료 효과를 대부분 또는 부분적으로 발휘하는 임의의 약학 활성 화합물이 GlyT-1 억제제와의 증강으로부터 혜택을 입을 수 있다.

하기의 리스트는 다수의 세로토닌 재흡수 억제제를 나타내며, 이는 GlyT-1 억제제와의 증강으로부터 혜택을 입는 것들이다; 시탈로프람, 에시탈로프람, 플루옥세틴, R-플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 플루복사민, 벤라팍신, 데스메틸벤라팍신, 둘록세틴, 다록세틴, 빌라조돈, 네파조돈, 이미프라민, 이미프라민 N-옥시드, 데시프라민, 피란다민, 다제피닐, 네포팜, 비푸랄린, 페졸라민, 페목세틴, 클로미프라민, 시아노이미프라민, 리톡세틴, 세리클라민, 세프록세틴, WY 27587, WY 27866, 이멜딘, 이폭세틴, 인텔옥사진, 티플루카르빈, 비쿠알린, 밀나시프란, 바지나프린, YM 922, S 33005, F 98214-TA, FI 4503, A 80426, EMD 86006, NS 2389, S33005, OPC 14523, 알라프로클레이트, 시아노도테핀, 트리미프라민, 퀴뉴프라민, 도티에핀, 아목사핀, 니트록사제핀, McN 5652, McN 5707, VN 2222, L 792339, 록신돌, YM 35992, OI 77, Org 6582, Org 6997, Org 6906, 아미트립틸린, 아미트립틸린 N-옥시드, 노르트립틸린, CL 255.663, 피르린돌, 인다트랄린, LY 280253, LY 285974, LY 113.821, LY 214.281, CGP 6085 A, RU 25.591, 나파메졸, 디클로펜신, 트라조돈, BMY 42.569, NS 2389, 세르클로레민, 니트로퀴파진, 아데메티오닌, 시부트라민, 데스메틸수비트라민, 디데스메틸수비트라민, 클로복사민 빌라조돈. 상기한 화합물들은, 염기 형태 또는 그 약학 허용 산부가염 형태로 사용될 수 있다. 상기 특정한 각각의 세로토닌 재흡수 억제제는, 별개의 구현에 의도되는 것이다. 따라서, 이들 각각과 이들의 용도는 각각 청구될 수 있다.

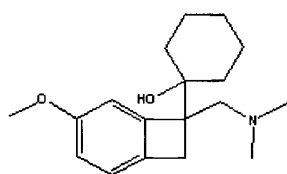
시탈로프람, 에시탈로프람, 플루옥세틴, R-플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 플루복사민, 벤라팍신, 데스메틸벤라팍신, 둘록세틴, 다록세틴, 빌라조돈, 네파조돈, 이미프라민, 이미프라민 N-옥시드, 데시프라민, 피란다민, 다제피닐, 네포팜, 비푸랄린, 페졸라민, 페목세틴, 클로미프라민, 시아노이미프라민, 리톡세틴, 세리클라민, 세프록세틴, 이멜딘, 이폭세틴, 인텔옥사진, 티플루카르빈, 비쿠알린, 밀나시프란, 바지나프린, 알라프로클레이트, 시아노도테핀, 트리미프라민, 퀴뉴프라민, 도티에핀, 아목사핀, 니트록사제핀, 록신돌, 아미트립틸린, 아미트립틸린 N-옥시드, 노르트립틸린, 피르린돌, 인다트랄린, 나파메졸, 디클로펜신, 트라조돈, 세르클로레민, 니트로퀴파진, 아데메티오닌, 시부트라민, 데스메틸수비트라민, 디데스메틸수비트라민, 클로복사민 빌라조돈, N-[(1-[(6-플루오로-2-나프탈레닐)메틸]-4-피페리딘]아미노)카보닐]-3-피리딘 카복사미드 (WY 27587), [trans-6-(2-클로로페닐)-1,2,3,5,6,10b-헥사히드로피롤로-(2,1-a)이소퀴놀린] (McN 5707), (dl-4-exo-아미노-8-클로로-벤조-(b)-비시클로[3.3.1]노나-2-6 알파(10 알파)-디엔 염산)(Org 6997), (dl)-(5 알파, 8 알파, 9 알파)-5,8,9,10-테트라히드로-5,9-메날벤조시클로옥텐-8-아민 염산 (Org 6906), -[2-[4-(6-플루오로-1H-인돌-3-릴)-3,6-디하이드로-1(2H)-피리딘]에틸]-3-이소프로필-6-(메틸설포닐)-3,4-디하이드로-1H-2,1,3-벤조티아지딘-2,2-디옥시드 (LY393558), [4-(5,6-디메틸-2-벤조퓨라닐)-피페리딘] (CGP 6085), 디메틸-[5-(4-니트로-페녹시)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조시클로헵텐-7-일]-아민 (RU 25.591),



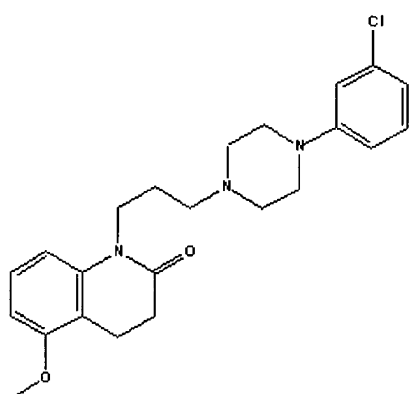
(A 80426),



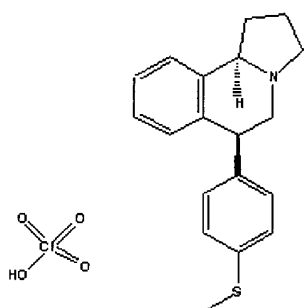
(EMD 86006),



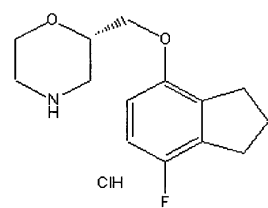
(S33005),



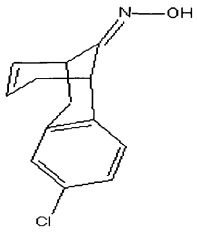
(OPC 14523),



(McN 5652),



(YM 35992),



(Org 6582)

과 같은 화합물들이 바람직하다. 상기한 화합물들은, 염기 형태 또는 그 약학 허용 산부가염 형태로 사용될 수 있다. 상기 특정한 각각의 세로토닌 재흡수 억제제는, 별개의 구현에 의도되는 것이다. 따라서, 이들 각각과 이들의 용도는 각각 청구될 수 있다.

추가 구현에서, SRI는, 시탈로프람, 에시탈로프람, 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 플루복사민, 벤라팍신, 다폭세틴, 빌라조돈, 둘록세틴, 네파조돈, 이미프라민, 페목세틴 및 클로미프라민으로부터 선택되며, 바람직하게는 시탈로프람 또는 에시탈로프람이다.

일반적인 세로토닌 재흡수 억제제는, 여기에 개시된 "래트 뇌 전체 시냅소좀에서의 [ $^3$ H]세로토닌 흡수의 억제" ("Inhibition of the uptake of [ $^3$ H]Serotonin into whole rat brain synaptosomes") 테스트에서 10000nM ( $IC_{50}$ ) 미만의 값을 가진다.

GlyT-1 억제제에 의한 증강으로 혜택을 입을 수 있는 기타 화합물은, 비록 세로토닌 재흡수 억제제가 아닐지라도 시냅스 간극에서 5-HT의 세포외 수준 증가를 도모하는 화합물을 포함한다. 그러한 화합물의 하나로 티아네프틴이 있다.

따라서, 세로토닌의 세포외 수준 증가를 도모하는 SRI 이외의 화합물이 여기에 기재한 본 발명의 모든 면에서 SRI 대용으로 사용 가능한 것이다.

세로토닌의 세포외 수준 증가를 도모하는 상기한 세로토닌 재흡수 억제제 및 기타 화합물의 리스트는 제한으로써 이해되어서는 안 된다.

선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)라는 용어는, 도파민 및 노르아드레날린 트랜스포터에 비해 세로토닌 트랜스포터에 강한 억제 효과를 가지는 모노아민 트랜스포터 억제제를 말한다. 본 발명에서 특히 바람직한 SSRI는 시탈로프람, 에시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 세르트랄린, 둘록세틴, 빌나조돈 및 파록세틴이다.

## 약학 조성물

본 발명의 각 활성 성분은 단독 또는 약학 허용 담체 또는 부형제와 함께 또는 조합으로, 단독 또는 다중 투여량으로 투여 가능하다. 본 발명의 약학 조성물은, 하기에 기재된 것과 같은 통상의 기법에 의해 공지의 보조제 및 부형제뿐 아니라, 약학 허용 담체 또는 희석제와 함께 제형화 가능하다 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995].

약학 조성물은, 구강, 항문, 비강, 호흡기, 국부 (협측 및 설하 포함), 경피, 조내 (intracisternal), 복강내, 질내 및 비경구 (피하, 근육내, 초내 (intrathecal), 정맥 내 및 피부 내)와 같은 임의의 적절한 경로에 의한 투여를 위해 특별하게 제형화 가능하며, 구강 경로가 바람직하다. 바람직한 경로는 치료할 대상의 일반적 상태 및 연령, 치료할 조건의 특성 및 특정 활성 성분 또는 선택한 활성성분에 의존함을 인지하여야 한다.

구강 투여를 위한 약학 조성물은, 캡슐, 정제, 드리지 (dragee), 환제, 로젠제 (lozenge), 분말 및 과립과 같은 고체 투여 형태를 포함한다. 적절한 경우, 이는, 장용 코팅과 같은 코팅으로 제조 가능하거나, 당업계 공지인 방법에 따라 서방성 또는 연장된 방출성과 같은 하나 이상 활성 성분의 조절된 방출을 가지도록 제제화 가능하다.

구강 투여를 위한 액체 투여 형태는, 용액, 에멀전, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다.

비경구 투여를 위한 약학 조성물은, 무균 수성 및 비수성 주사가능 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전 외에, 사용전 무균 주사 가능 용액 또는 분산액에서 재구성되는 무균 분말을 포함한다. 디포 주사 가능한 (depot injectable) 제제 또한 본 발명의 범위에 있는 것이다.

기타 적절한 투여 형태는, 좌제, 스프레이, 연고, 크림, 젤, 흡취제, 피부 패치, 이식물 등을 포함한다.

본 발명에 따라 제조되는 약학 조성물 또는 본 발명의 약학 조성물은, 임의의 적절한 경로로 투여 가능하며, 일례로, 캡슐, 정제, 분말, 시럽 등 형태인 구강 경로 또는, 주사용 용액 형태인 비경구 경로가 있다. 이러한 조성물 제조를 위해, 당업계 공지인 방법이 사용 가능하며, 임의 약학 허용 담체, 희석제, 부형제 또는 당업계에서 통상 사용되는 기타 첨가제를 사용 가능하다.

각 활성 성분의 일반적 구강 투여량은, 매일 1kg의 체중당 약 0.001 내지 약 100mg, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 50mg, 더 바람직하게는 약 0.05 내지 약 10mg의 범위이며, 이는 1 내지 3회의 투여와 같은 1 이상의 투여로 투여된다. 정확한 투여량은, 투여의 빈도 및 방식, 치료 대상의 성별, 연령, 체중 및 일반 증상, 치료할 상태의 특성 및 경중도, 그리고 치료될 임의의 다른 질환에 의존하여, 다른 인자는 당업자에게 명백할 것이다.

정맥내, 초내, 근육내, 및 유사한 투여와 같은 비경구 경로에서는, 일반적 투여량이 경구투여에 사용된 투여량의 약 절반 정도이다.

본 발명의 화합물은, 일반적으로 자유 물질 또는 그 약학 허용염으로 사용된다. 한 예는, 자유산의 용도를 가지는 화합물의 염기 부가염이다. 활성 성분이 자유산을 함유하는 경우, 활성 성분 자유산의 용액 또는 현탁액을 약학 허용 염기의 화학적 균등물로 처리함으로써, 통상의 기법으로 그러한 염을 제조한다.

비경구 투여를 위해, 무균 수용액, 수성 프로필렌 용액, 수성 비타민 E 또는 참깨 또는 피넛 오일 중의 하나 이상 활성 성분의 용액을 사용 가능하다. 그러한 수용액은, 필요시 적절히 완충화 되어야 하며, 충분한 식염수 또는 글루코스로 액체 희석물이 먼저 등장화되어야 한다. 수용액은, 특히 정맥내, 근육내, 피하 및 복강내 투여에 적절하다. 사용되는 무균 수성 매질은, 당업자에게 공지인 표준 기법에 의해 바로 사용될 수 있는 것이다.

주사용 용액은, 하나 이상의 활성 성분 및 가능한 첨가제를 바람직하게는 무균수인 주사용 용매의 일부에 녹이고, 용액을 목적 부피로 맞추고, 용액을 살균하고 적절한 앰플 또는 바이알에 충전함에 의해 제조된다. 등장제, 보존제, 항산화제와 같은 당업계에서 통상 사용되는 임의의 적절한 첨가제를 첨가 가능하다.

적절한 약학 담체는, 비활성 고체 희석제 또는 충전제, 무균 수용액 및 각종 유기 용매를 포함한다.

고체 담체의 예는, 락토스, 테라 알바, 슈크로스, 시클로텍스트린, 타크, 아가, 펙틴, 아카시아, 스테아르산 및 셀룰로스 콘스타치의 저급 알킬 에테르, 감자 전분, 타컴, 마그네슘 스테아레이트, 젤라틴, 락토스, 검 등이다.

착색제, 향미제, 보존제 등과 같은 그러한 목적을 위해 보통 사용되는 임의의 기타 부가제 또는 첨가제는, 이들이 사용된 활성 성분 또는 성분들과 상용성인한, 사용 가능하다.

액체 담체의 예는, 시럽, 피넛 오일, 올리브 오일, 인지질, 지방산, 지방산 아민, 폴리옥시에틸렌 및 물이다. 유사하게, 담체 또는 희석제는, 단독 또는 왁스와 혼합된 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 당업계 공지인 임의의 서방성 물질을 포함할 수 있다.

본 발명의 하나 이상의 활성 성분과 약학 허용 담체를 조합하여 형성한 약학 조성물은, 이후, 개시된 투여 경로를 위해 적합한 각종 투여 형태로 바로 투여된다. 제형은, 약학 당업계에 공지인 방법에 의해 단위 투여 형태로 간편하게 제공될 수 있다.

본 발명의 활성 성분은, 이들의 유사 또는 비유사 약학 조성물 및 단위 형태로 제형화 가능하다.

경구 투여를 위해 고체 담체가 사용되면, 제제는, 분말 또는 펠릿 형태의 단단한 젤라틴 캡슐에 놓인 정제 또는, 트로치 또는 로젠게 형태의 것일 수 있다.

고체 담체의 양은 광범위하게 가변이나, 보통은 약 25mg 내지 약 1g이다.

액체 담체가 사용되면, 제제는, 수성 또는 비수성 액체 현탁액 또는 용액과 같은 무균 주사 가능 액체, 시럽, 에멀전, 또는 연질 젤라틴 캡슐 형태일 수 있다.

필요하면, 본 발명의 약학 조성물은 상기에서 설명한 것과 같은 추가의 약학 활성 물질과 조합된 하나 이상의 활성 성분을 함유 가능하다.

## 물질 및 방법

### [<sup>3</sup>H]-글리신 흡수

SSRI 와 같은 SRI와 조합된 GlyT-1 억제제를, 글리신 흡수 측정을 위한 공지의 신뢰적 방법으로 테스트한다.

인간 GlyT-1b로 트랜스펙션시킨 세포를 96 웰 플레이트에 도포하였다. 실험 전에, 세포를 HBS (10 mM Hepes-tris (pH 7.4), 2.5 mM KCl, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 2.5 mM MgSO<sub>4</sub>)로 2회 세척하고, 테스트 화합물과 6분간 예비배양하였다. 이후, 10 nM <sup>3</sup>H-글리신을 각 웰에 가하고, 15분간 추가로 배양하였다. 세포를 이후 HBS로 2회 세척하였다. 섬광액 (Scintillation fluid)을 가하고, Trilux (Wallac) 섬광 계수기로 플레이트를 계수하였다.

이 테스트로부터, GlyT-1 억제제인 화합물은, 상기 어세이에서 20000 nM 미만, 바람직하게는 10000 nM 미만의 IC<sub>50</sub> 를 나타낸다.

### 랫 전체 뇌 시냅토솜으로의 [<sup>3</sup>H] 세로토닌 흡수의 억제

SRI의 세로토닌 흡수 억제제를, 공지이면 신뢰성 있는 세로토닌 흡수 측정 테스트로 테스트한다.

랫 전체 뇌 시냅토솜으로의 [<sup>3</sup>H] 세로토닌 흡수를 억제하는 능력을 측정함에 의해 화합물들의 5-HT 재흡수 억제 효과를 인 비트로 (in vitro)에서 측정하였다. 이러한 어세이는 문헌에 공지된 대로 실시하였다; Hyttel *Psychopharmacology* **1978**, 60, 13.

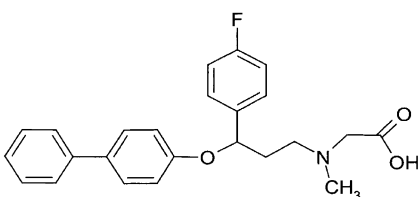
이 테스트로부터, 세로토닌 재흡수 억제제를 나타내는 SRI인 화합물은, 상기 어세이에서 10000 nM 미만의 IC<sub>50</sub> 를 나타낸다.

## 동물

수컷 알비노 래트 (Wistar-유도 종, 285-320 g; Harlan, Zeist, The Netherlands)를 테스트에 사용하였다. 수술까지, 래트는 플라스틱 우리 (35 x 35 x 40 cm)에 각각 보관하였고, 물 및 사료를 자유롭게 공급하였다. 12시간 빛 스케줄 하에 동물을 보관하였다 (7:00 a.m.부터 빛 조사). 실험은, 헬싱키 선언에 부합하며, University of Groningen의 수의학 및 자연 과학 교수 동물 보호 위원회에 의해 승인된 것이다.

## 약물

하기의 약물을 사용하였다; 시탈로프람 히드로브로마이드 및 하기 구조의 NFPS:



(LU 2736N) (Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark). 약물들은 식염수에 용해하였고, s.c 투여하였다.

## 수술

뇌 세로토닌 수준의 마이크로투석을, 폴리아크릴로니트릴/소듐 메틸 설퍼네이트 공중합체 투석 섬유 (i.d. 220  $\mu$ m, o.d. 0.31  $\mu$ m, AN 69, Hospal, Italy)로 만들어진, 직접 만든 I-모양 프로브를 이용해 실시하였다. 수술 이전, 래트를 이소플루란으로 마취하였다 ( $O_2/N_2O$ ; 300/300ml/min). 리도케인-HCl, 10 % (m/v)를 국소 마취를 위해 사용하였다. 래트를 정위 (stereotaxic) 구조 (Kopf, USA)에 위치시키고, 프로브를 배쪽 해마에 삽입하였다 (V. Hippo, L + 4.8 mm, IA: + 3.7 mm, V: -8.0 mm) (Paxinos and Watson, 1982). 삽입 이후, 치과용 시멘트로 프로브를 고정하였다.

## 마이크로투석 시험

24시간 이상 래트를 회복시켰다. 147 mM NaCl, 3.0 mM KCl, 1.2 mM  $CaCl_2$ , 및 1.2 mM  $MgCl_2$ 를 함유하는 인공 뇌척수액으로 1.5  $\mu$ l / min의 흐름 속도로 프로브를 씻었다 (Harvard apparatus, South Natick, Ma., USA). 세로토닌 분석을 위해, 7.5  $\mu$ l 0.02 M 아세트산을 함유하는 HPLC 바이알 내에서 15 분 마이크로투석 샘플을 수합하였다.

## 세로토닌 분석

20- $\mu$ l 마이크로투석 샘플을 자동 주입기(CMA/200 냉각된 마이크로샘플러, CMA, Sweden)로, 100 x 2.0 mm C18 Hypersil 3  $\mu$ m 컬럼 (Bester, Amstelveen, the Netherlands) 상에 주입하고, pH 4.65로 5 g/L 디-암모늄설페이트, 500 mg/L EDTA, 50 mg/L 헵탄 설펜산, 4 % 메탄올 v/v, 및 30  $\mu$ l/L 트리에틸아민을 함유하는 이동상으로 분당 0.4ml의 흐름으로 분리하였다 (Shimadzu LC-10 AD). 500 mV 의 유리 탄소 전극 대 Ag/AgCl (Antec Leyden, Leiden, The Netherlands)에서 5-HT를 암페어미터 측정하였다. 측정 한계는 샘플 20마이크로리터 당 0.5 fmol 5-HT 였다 (시그널 대 노이즈 비율 3).

## 데이터 제시 및 통계

20% 미만의 변이를 가지는 4개의 연속 마이크로투석 샘플을 대조군으로 하여 100%로 정하였다. 데이터는, 시간에서 대조군의 백분율로 나타내었다 (평균  $\pm$  S.E.M.). 윈도우용 Sigmastat (SPSS, Jandel Corporation)를 이용하여 통계분석을 실시하였다. 반복 측정에 대해 2 방향 변이 분석 (ANOVA)을 사용하여 대조군에 대한 처리군을 비교하고, 이후 Student Newman Keuls 테스트를 실시하였다. 순위상의 반복 측정에 대해 1 방향 ANOVA를 사용하여 약물 효과를 평가하였다. 중요도 수준의 정도는  $p < 0.05$ 로 하였다.

## 결과

### 배쪽 해마에서의 5-HT 수준에 대한 시탈로프람 및 NFPS의 공동 투여

글리신 트랜스포터 억제제인 NFPS (LU 2736N)를 10  $\mu$ mol/kg s.c. 투여량으로 투여한 것은, 래트의 배쪽 해마에서의 5-HT 수준에 별다른 큰 효과를 유도하지 못하였다 ( $X^2_{10} = 5.45$   $P = 0.857$ ). 글리신 트랜스포터 억제제인 NFPS (10  $\mu$ mol/kg s.c.)와 함께 시탈로프람 (10  $\mu$ mol/kg s.c.)을 공동 투여하는 것은, 해마 세로토닌 수준에 대한 시탈로프람의 효과를 현격하게 증가시켰다 (처리  $F(1,9) = 5.35$ ,  $P = 0.044$ , 처리 대 시간  $F(1,104) = 2.12$ ,  $P = 0.033$ ).

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

세로토닌 재흡수 억제제인 화합물 및, GlyT-1 억제제인 화합물을, 우울증, 일반 불안 장애와 같은 불안 장애 및 기타 정동 장애, 패닉성 불안, 집착성 강박 장애, 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애 및 사회 불안 장애, 과식증 (bulimia), 거

식증 (anorexia) 및 비만과 같은 식이 장애, 공포, 기분 저하증, 생리전 증후군, 인지능 장애, 충동 조절 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애 및 약물 남용 또는 세로토닌 재흡수 억제제에 반응성인 임의의 기타 장애의 치료를 위한 약학 조성물 제조에 사용하는 용도.

## 청구항 2.

세로토닌 재흡수 억제제와 조합으로 사용되는 약학 조성물의 제조를 위한 GlyT-1 억제제의 용도.

## 청구항 3.

세로토닌 재흡수 억제제 치료 효과의 증강 및/또는 보다 빠른 개시를 제공함에 유용한 약학 조성물 제조를 위한 GlyT-1 억제제의 용도.

## 청구항 4.

제 2 항 또는 제 3 항에 있어서, 세로토닌 재흡수 억제제가 우울증, 일반 불안 장애와 같은 불안 장애 및 기타 정동 장애, 패닉성 불안, 집착성 강박 장애, 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애 또는 사회 불안 장애, 과식증, 거식증 (anorexia) 및 비만과 같은 식이 장애, 공포, 기분 저하증, 생리전 증후군, 인지능 장애, 충동 조절 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애 및 약물 남용 또는 SRI에 반응성인 임의의 기타 장애의 치료에 사용되는 용도.

## 청구항 5.

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, SRI가 SSRI로부터 선택되는 용도.

## 청구항 6.

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, SRI가 시탈로프람, 에시탈로프람, 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 플루복사민, 벤라팍신, 다폭세틴, 빌라조돈, 돌록세틴, 네파조돈, 이미프라민, 페목세틴 및 클로미프라민으로부터 선택되는 용도.

## 청구항 7.

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, GlyT-1 억제제가 다음의 화합물 또는 그 약학 허용 산부가염으로부터 선택되는 용도:

N-{3-[5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}글리신 에틸 에스터,

N-{3-[5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신 에틸 에스터,

N-{3-[5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}글리신,

N-{3-[5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,

N-{3-[1-(3-클로로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,

N-{3-[1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,

N-{3-[1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸 (1-에틸)글리신,  
N-{3-[1-(4-메틸페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸알라닌,  
N-{3-[1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸 (1-에틸)글리신,  
N-{3-[4-클로로-1-(3-메틸-4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[4-클로로-1-(4-클로로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[5-클로로-1-(4-클로로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸알라닌,  
N-{3-[6-클로로-1-(3-메틸-4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[6-클로로-1-(4-클로로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[6-클로로-1-(4-메틸페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[6-클로로-1-(4-메톡시페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[5-플루오로-1-(4-클로로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[5-플루오로-1-(4-메톡시페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[5-트리플루오로메틸-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[5-트리플루오로메틸-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸알라닌,  
N-{3-[5-시아노-1-(3-메틸-4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[5-시아노-1-(4-시아노페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸알라닌,  
N-{3-[5-시아노-1-(4-메톡시페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{2-[5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]에틸}-N-메틸글리신,  
N-{3-[5-클로로-1-(4-클로로-페닐)-인단-1-일]-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[5-클로로-1-(4-클로로-페닐)-인단-1-일]-프로필}-N-메틸알라닌,  
N-{3-[3-시클로-1-(4-메틸페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-[3-(3,3-디메틸-1-페닐-1,3-디하이드로-벤조[c]티오펜-1-일)-프로필]-N-메틸글리신,  
N-[3-(3,3-디메틸-1-페닐-1,3-디하이드로-벤조[c]티오펜-1-일)-프로필]-N-메틸알라닌,  
N-{3-[1-(4-플루오로-페닐)-3,3-디메틸-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸글리신,



N-{3-[5-브로모-1-(4-클로로페닐)-1,3-다이하이드로이소벤조퓨란-1-일]-1-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{2-[1-(4-클로로페닐)-3,3-디메틸-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸글리신,  
N-[3-(3-메틸-1-페닐-1*H*-인덴-1-일)-프로필]-N-메틸글리신,  
N-[3-(5-클로로-1-티오펜-2-일-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-프로필]-N-메틸글리신,  
N-[3-(5-클로로-1-티오펜-2-일-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-프로필]-N-메틸 (1-에틸)-글리신,  
N-[3-(3-메틸-1-페닐-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-프로필]-N-메틸알라닌,  
N-[3-(3-메틸-1-페닐-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-프로필]-N-메틸 (1-에틸)-글리신,  
N-[3-(3,3-디메틸-1-페닐-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-에틸]-N-메틸알라닌,  
N-[3-(3,3-디메틸-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-에틸]-N-메틸알라닌,  
N-[3-(3,3-디메틸-1-페닐-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-에틸]-N-메틸-(1-에틸)글리신,  
N-[3-(3,3-디메틸-1-(4-플루오로페닐)-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-에틸]-N-메틸-(1-에틸)글리신,  
N-[3-(3,3-디에틸-1-페닐-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-프로필]-N-메틸알라닌,  
N-[3-(3,3-디에틸-1-(4-클로로페닐)-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-프로필]-N-메틸알라닌,  
N-[3-(3,3-디에틸-1-(4-클로로페닐)-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-프로필]-N-메틸글리신,  
N-[3-(3,3-디에틸-1-(4-클로로페닐)-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일)-프로필]-N-메틸알라닌,  
N-[3-(1-페닐-1,3-다이하이드로-벤조[c]티오펜-1-일)-프로필]-N-메틸알라닌,  
N-{3-[1-(4-클로로페닐)-3,3-디메틸-인단-1-일]-프로필}-N-메틸글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로페닐)-3,3-디에틸-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-알라닌,  
N-[2-(3-메틸-1-페닐-인단-1-일)-에틸]-아미노}-N-메틸 알라닌,  
N-[3-(1-페닐-(1*H*)-인덴-1-일)-프로필]-N-메틸-알라닌,  
N-{3-[1-(4-플루오로페닐)-5-(4-트리플루오로메틸페닐)-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[5-클로로-1-(4-클로로페닐)-인단-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[5-클로로-1-(4-클로로페닐)-인단-1-일]-프로필}-N-메틸-알라닌,  
N-{3-[1-(4-클로로페닐)-5-(4-트리플루오로메틸페닐)-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로페닐)-5-(4-메틸페닐)-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로페닐)-5-(4-메톡시페닐)-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로페닐)-5-(2-티오펜)-1,3-다이하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,

N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(4-메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(4-메톡시-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(4-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(4-클로로-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
N-{2-[1-(4-클로로-페닐)-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(3-메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(2-메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(2,5-디클로로-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(3,4-디클로로-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-에틸}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(4-클로로-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(3-메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(2-메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(2,5-디클로로-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(3,4-디클로로-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
N-{3-[1-(4-클로로-페닐)-5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디하이드로-이소벤조퓨란-1-일]-프로필}-N-메틸-글리신,  
(+/-)-{4-[2-(4-메톡시-페닐설파닐)-페닐]-*trans*-2,5-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
(+/-)-{4-[2-(4-클로로-페닐설파닐)-페닐]-*trans*-2,5-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
(+/-)-{4-[2-(4-*tert*-부틸-페닐설파닐)-페닐]-*trans*-2,5-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
(+/-)-{4-[2-(4-플루오로-페닐설파닐)-페닐]-*trans*-2,5-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
(+/-)-{4-[2-(4-*tert*-부틸-페닐설파닐)-페닐]-2-메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
(+/-)-{4-[2-(4-이소-프로필-페닐설파닐)-페닐]-2-메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
(+/-)-2-{4-[2-(4-*tert*-부틸-페닐설파닐)-페닐]-*trans*-2,5-디메틸피페라진-1-일}-프로피온산,

{4-[5-클로로-2-(4-메톡시-페닐설파닐)-페닐]-2(R)-메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 {4-[2-(4-메톡시-페닐설파닐)-페닐]-2(R),5(S)-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 {4-[5-클로로-2-(4-메톡시-페닐설파닐)-페닐]-2,2-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-{4-[5-클로로-2-(4-트리플루오로메틸-페닐설파닐)-페닐]-2-메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 {4-[5-클로로-2-(3-메톡시-페닐설파닐)-페닐]-2(R)-메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-{4-[2-(4-페닐-페닐옥시)-페닐]-2-메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-{4-[2-(4-메틸-페닐설파닐)-페닐]-*trans*-2,5-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-{4-[2-(4-이소-프로필-페닐설파닐)-페닐]-*trans*-2,5-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-{4-[2-(2,4-디메틸-페닐설파닐)-페닐]-*trans*-2,5-디메틸-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-2-{4-[2-(4-*tert*-부틸-페닐설파닐)-페닐]-3-메틸피페라진-1-일}-프로피온산,  
 {4-[2-(4-이소프로필-페닐설파닐)-페닐]-피페라진-1-일}-아세트산,  
 (+/-)-2-{4-[2-(4-메톡시-페닐설파닐)-페닐]-3-메틸-피페라진-1-일}-프로피온산.

#### 청구항 8.

세로토닌 재흡수 억제제인 화합물 및, GlyT-1 억제제인 화합물, 그리고 임의로 약학 허용 담체 또는 희석제를 함유하는 약학 조성물.

#### 청구항 9.

제 8 항에 있어서, SRI가 SSRI로부터 선택되는 약학 조성물.

#### 청구항 10.

제 8 항 또는 제 9 항에 있어서, GlyT-1 억제제가 "[<sup>3</sup>H]-글리신 흡수"로 여기에 기재한 시험에서 IC<sub>50</sub>가 10000nM 미만과 같은, 20000nM 미만의 억제를 나타내는 약학 조성물.

#### 청구항 11.

제 8 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, GlyT-1 억제제가 제 7 항의 억제제 중 임의의 하나로부터 선택되는 약학 조성물.

#### 청구항 12.

제 8 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 세로토닌 재흡수 억제제가 시탈로프람, 에시탈로프람, 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 플루복사민, 벤라팍신, 다폭세틴, 빌라조돈, 돌록세틴, 네파조돈, 이미프라민, 페목세틴 및 클로미프라민 으로부터 선택되는 약학 조성물.

### 청구항 13.

제 8 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 활성 성분들의 동시 투여에 적합화된 약학 조성물.

### 청구항 14.

제 13 항에 있어서, 활성 성분들이 동일 단위 투여 형태에 포함된 약학 조성물.

### 청구항 15.

제 8 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 활성 성분들의 연속 투여에 적합화된 약학 조성물.

### 청구항 16.

제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, 활성 성분들이 분리된 투여 형태에 포함된 약학 조성물.

### 청구항 17.

세로토닌 재흡수 억제제인 화합물 및, GlyT-1 억제제인 화합물, 그리고 임의로 약학 허용 담체 또는 희석제를 함유하는 키트.

### 청구항 18.

세로토닌 재흡수 억제제인 화합물 및, GlyT-1 억제제인 화합물의 치료적 유효량을, 투여가 필요한 개인에게 투여함을 포함하는, 우울증, 일반 불안 장애와 같은 불안 장애 및 기타 정동 장애, 패닉성 불안, 집착성 강박 장애, 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애 및 사회 불안 장애, 과식증, 거식증 (anorexia) 및 비만과 같은 식이 장애, 공포, 기분 저하증, 생리전 증후군, 인지능 장애, 충동 조절 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애 및 약물 남용 또는 세로토닌 재흡수 억제제에 반응성인 임의의 기타 장애의 치료 방법.