 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0054812 (43) 공개일자 2010년05월25일
<p>(51) Int. Cl. A61K 31/44 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7004429 (22) 출원일자(국제출원일자) 2008년08월01일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2010년02월26일 (86) 국제출원번호 PCT/US2008/009357 (87) 국제공개번호 WO 2009/017836 국제공개일자 2009년02월05일 (30) 우선권주장 2007129567 2007년08월01일 러시아(RU) 2007129568 2007년08월01일 러시아(RU)</p>	<p>(71) 출원인 메디베이션 뉴롤로지 인코퍼레이티드 미국 캘리포니아 94105 샌프란시스코 스피어 스트리트 201 씨드 플로어</p> <p>(72) 발명자 바추린, 세르게이, 올레고비치 러시아 142432 체르노콜로브카 케이브이. 47 4-브이 올리차 첼트랄나야 그리고리에브, 블라디미르, 빅토로비치 러시아 142432 체르노콜로브카 노긴드키 알-엔 모스코브스카야 오비엘. 케이브이. 94 디. 19 쉬콜르니 비-알 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 박중혁, 김정옥, 정삼영, 송봉식</p>

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 항정신병제 조합 치료제를 사용하여 정신분열증을 치료하기 위한 방법 및 조성물

(57) 요약

본 발명은 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 치료, 예방 및/또는 지연시키기 위한 조합치료제 및 방법에 관한 것이며, 조합 치료제는 수소화된 피리도[4,3-b]인돌 또는 다임본과 같은 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 및 항정신병제를 포함한다.

(72) 발명자

모로조바, 마르가리타, 에이.

러시아 142432 체르노골로브카 러시아 아카데미 오브 사이언스 인스티튜트 오브 파마콜로지컬리 액티브 컴파운드

베니아쉬빌리, 알란, 쥐.

러시아 142432 체르노골로브카 러시아 아카데미 오브 사이언스 인스티튜트 오브 파마콜로지컬리 액티브 컴파운드

특허청구의 범위

청구항 1

다임본 및 항정신병제를 포함하는 조합치료제의 유효한 양을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, (a) 필요한 개체에서 정신분열증을 치료하거나; (b) 정신분열증으로 진단된 개체에서 정신분열증의 진행을 늦추거나; 또는 (c) 정신분열증이 발달할 위험에 있는 개체에서 정신분열증의 발달을 예방 또는 지연시키는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 페로스피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴 (Symbyax™로서 시판됨), 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미선프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오카페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 다임본의 투여는 다임본이 없는 항정신병제의 투여와 비교할 때 항정신병제의 치료 효과를 향상시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 항정신병제는 상당한 치료 효과를 유발하기 위한 개체 치료제로서 항정신병제에 대해 필요로 되는 것보다 더 적은 투약량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

다임본 및 항정신병제를 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 페로스피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴(Symbyax™로서 시판됨), 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미선프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오카페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

제 7 항에 있어서, 다임본 및 항정신병제는 1회 단위 투약 형태인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

(a) 다임본; (b) 항정신병제; 및 (c) 정신분열증의 치료, 예방, 진행의 늦춤 또는 개시 및/또는 발달의 지연에

사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제인 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 페로스피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴 (SymbyaxTM로서 시판됨), 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미של프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오카페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈인 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 16

정신분열증을 가지거나 또는 가지는 것으로 의심되는 개체에 항정신병제와 함께 다임본을 투여하는 단계를 포함하는, 항정신병제에 대한 개체의 반응을 향상시키는 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 페로스피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴 (SymbyaxTM로서 시판됨), 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미של프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오카페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

다임본 및 항정신병제를 포함하는 조합 치료제를 개체에 투여하는 단계를 포함하며, 조합치료제는 정신분열증의 인지 증상을 개선시키는데 유효한 양으로 투여되고, 조합치료제는 다임본이 없는 항정신병제의 사용보다 더 큰 정도로 인지 개선을 일으키는, 필요한 개체에서 정신분열증을 치료하는 방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제 21 항에 있어서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 페로스피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴 (SymbyaxTM로서 시판됨), 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미של프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오카페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈인 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 관련 출원과의 상호 관계

[0002] 본 출원은 전체가 참고로써 본원에 포함되는 2007년 8월 1일 러시아 특허청에 출원된 러시아 특허 출원 번호 2007-129567, 및 2007년 8월 1일 러시아 특허청에 출원된 러시아 특허 출원 번호 2007-129568에 대해 파리 조약 하에서 우선권을 주장한다.

[0003] 연방 정부 지원 연구하에서 만들어지는 발명에 대한 권리의 언급

[0004] 해당 없음.

[0005] 본 발명은 정신분열증의 치료, 예방 및/또는 개시 및/또는 발병을 지연시키기 위한 방법의 목적을 위한 약제 분야, 더 구체적으로, 신규 조합 치료제 및 화학적 화합물의 적용에 관한 것이다.

배경 기술

[0006] 정신분열증의 개요

[0007] 정신분열증은 이런 정신 장애를 겪고 있는 개인의 건강과 웰빙에 극적으로 영향을 미치며, 이는 치료하기에 가장 심각하며 어렵다. 정신분열증이 있는 개체("정신분열증 환자")는 무수한 증상으로 고통받을 수 있고, 상당한 관리 간호 및 지속적인 약물 및/또는 행동 치료를 필요로 하여, 입원 또는 보호시설 수용이 없을 때조차도 실질적인 사회적 및 경제적 비용을 유발할 수 있다. 정신분열증은 대략 2백만 명의 미국인에게서 발생한다. 이 병은 보통 청소년기에서 30세 사이에 발병하며 하나 이상의 양성 증상(예를 들어, 망상 및 환청) 및/또는 음성 증상(예를 들어, 둔화된 감정 및 흥미의 결여) 및/또는 혼란증상(예를 들어, 분명치 않은 사고 및 언어 또는 혼란스런 행동 및 인식)을 특징으로 한다. 정신분열증 환자는 단기간 언어 작업 기억을 필요로 하는 작업(언어로 존재하는 정보를 저장하고 조작하는 능력), 순간적으로 관련되는 인지 "예측" 또는 "예상", 지속적인 주의/경계 조절 및 실행기능(추상적으로 사고하고, 계획하고 문제를 해결하는 능력)에서 저하된 능력을 가지는 것이 많은 연구에서 증명되었다. 환청이 있는 정신분열증 환자(고통받는 개체의 대다수를 묘사한다)는 또한 그들의 언어 수용 능력에서 강하게 연관성이 있는 저하를 가진다. 정신분열증 환자는 또한 사회적 및 기능적 기술 결함, 예를 들어, 다른 사람의 방식 또는 반응을 확인하고, 그들에 대한 어떤 행동의 방향을 사회적으로 수정하는 것을 결정하고, 현재와 과거의 행동 또는 사건의 원인을 확인하는데 결함 및 혼란을 가진다. 정신분열증은 만성 질환이며, 대부분의 환자는 정신증적 사건의 발생 정도를 완화 또는 감소시키기 위한 지속적인 치료를 필요로 한다. 비록 양성(정신병 및 혼란) 증상이 비전문적 관찰자에게 가장 확실할 수 있지만, 사회에서 실질적으로 작용하는 불능과 가장 크게 관련하는 것은 정신분열증의 음성 증상 및 인지 장애이다. 정신분열증의 원인은 널리 알려져 있지 않다. 비록 그것이 유전적 성분을 가지는 것으로 믿어지지만, 환경인자가 질병의 개시 및 중증도에 영향을 미치는 것으로 나타난다.

[0008] 정신분열증의 발병에서 메커니즘적 고려사항의 개요

[0009] 최근까지, 정신병의 생화학 분야에 종사하는 연구자들의 관심은 주로 두 가지의 매개자 시스템인, 도파민 시스템 및 세로토닌 시스템에 집중되어 있었다.

[0010] 도파민 가설은 파킨슨병의 증상과 유사한 신경의 부작용을 야기하는 전통적인(전형적인) 항정신병 약물의 통상적인 능력으로부터 유래 되었다. 이 동일한 특성은 또한 일반 명칭이 신경이완제인 약물들을 제공하였다. 파킨슨증의 신경생화학은 도파민성 구조의 활성이 감소하는 한편, 콜린성 구조의 활성이 증가하는 흑질문상체에서 도파민계와 콜린계 사이의 균형의 파괴와 관련되어 있다. 정신분열 질환을 겪고 있는 환자에서 생산적(정신병적) 증상(망상, 환청, 행동 혼란)을 조절하기 위한 전형적인 신경이완제의 능력은 파킨슨증을 야기하는 능력과 관련되어 있고, 도파민계의 활성을 억제하는 특성으로부터 초래된다. 따라서, 정신병의 양성 증상은 도파민계의 과대 활성화에 기인하는 것으로 결론지어졌다. 이 발견에 유리한 하나 이상의 논쟁은 척수액에서 도파민 대사물 조사의 결과였다. 건강한 사람에서보다 정신병 환자에서 더 높은 수준의 호모바닐릭산(도파민 대사의 산물)이 발견되었다. 현재 이 가설은 뇌의 부검 및 살아있는 환자의 양전자방출단층촬영의 결과를 수반하는 새로운 데이터의 영향하에서 추가로 발생되었다. 도파민 수용체의 중요한 조절자 역할은 신경 이완제 약물의 효과하에서 도파민계의 기능 변화의 밀접한 연구에 의해 드러났다. 몇몇 종류의 도파민 수용체는 그것 각각이

국소화 및 기능의 그 자체의 특징을 갖는 것으로 묘사되었다.

- [0011] 도파민성 약제, 무엇보다도 도파민 수용체 서브형 D2 차단제, 특히 할로페리돌 및 클로르프로마진 및 다수의 다른 것들은 정신분열증의 도파민 이론에 따라서 정신분열증 환자의 치료를 위해 널리 사용된다. 그것들은 정신분열증 환자에서 급성 정신병의 단계를 완화하지만, 종종 이 질병의 다른 단계의 치료에서 훨씬 덜 효과적이다. 이런 이유로, 최근 몇 년간 정신분열증 발병의 메커니즘을 연구하고 그것의 효과적인 치료를 위한 신약을 개발하기 위한 집중적인 연구가 있었다.
- [0012] 두 번째 가설은 기본적인 원인이 도파민계와 세로토닌계 사이의 관계의 파괴인 것으로 추정한다. 세로토닌성 구조는 중변연과 선조체 구조에서 그것의 활성을 증가시키고 전두엽에서 그것을 감소시키고, 임상적인 전두부 자극(hypofrontal) 기능 현상을 유지함으로써 도파민계의 작용에서 복잡한 조절 효과를 수행한다. 이 가설에 대한 중대한 논쟁은 보통 임상적 실행에 비전형 항정신병 약물(비전형적 항정신병제), 클로자핀의 원형의 도입으로 생각된다. 클로자핀 활성의 신경화학적 범위는 그 당시에는 모든 신경 이완제와 그것의 차이를 나타내었는데, 클로자핀이 도파민 수용체보다 세로토닌 수용체를 실질적으로 더 강하게 차단하기 때문이다. 게다가, 주된 결핍 장애가 지배적이고 또한 대부분의 경우에 전통적인 신경 이완제에 대해 내성을 나타낸다면, 이는 병에 대해 효과적인 것으로 증명되었다. 게다가, 클로자핀은 신경 이완제 부작용을 상당히 덜 야기하였다. J.M. Kane, "The new antipsychotics," *J Pract. Psychiatry Behav. Health*, 1997, 3:343-354.
- [0013] 정신분열증의 음성 증상, 저항 생산적 증상(즉, 망상, 환청 및 행동 혼란), 및 신경인지 장애에서 그것의 효과 중 2세대 항정신병제(세로토닌-도파민 차단제- 소위 비전형 항정신병 약물 "AA")의 임상적 연구 과정에서 얻은 데이터는 1세대(도파민 차단제 "DB")의 신경 이완제에 대해 이들 약물의 우월성의 증거를 제공한다. 신경이완제의 1세대에 걸친 AA의 우월성을 야기하는 약물동력학 메커니즘을 설명하는 것으로 만들어진 시도의 테두리 내에서 오늘날 다수의 가설이 있다(봉합 핵의 세로토닌 구조에서 우세한 효과의 가설, 도파민 수용체의 빠른 비-부착 차단 가설, 클로자핀의 글루타메이트 효과의 가설). 정신약리학의 성공에 기인하는 것을 포함하는 정신분열증의 분야에서 생임상적(Bioclinical) 연구는 정신분열증 및 다수의 신경화학적, 신경면역학적, 생화학적, 유전적 및 형태학적 특징의 경우에 임상적 증상 및 신경인지 장애의 발생과 지속 사이의 관계에 관하여 항상 확실한 인자를 발견한다.
- [0014] 상기 기술한 가설은 사실의 거대한 실체에 대해 충분한 설명력을 가진다. 그러나, 모든 데이터가 그것에 적합한 것은 아니다. 도파민성 수용체의 차단은 임상적 효과가 발생하는 것보다 훨씬 더 빨리 일어나는 것으로 알려져 있다. 게다가, 이들 수용체의 차단 정도는 항정신병제 치료에 잘 반응하는 환자와 그것에 내성이 있는 환자에서 동일하다(S. Heckers, "Neural models of schizophrenia" *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2000, 2(3): 267-280). 반면에, 도파민계에 영향을 미치지 않는 항정신병제 효과를 가지는 약물을 개발하기 위한 정신 약리학의 시도는 여전히 성공적이지 않다(S. Kapur, G. Remington, "Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient," *Biol. Psychiatry*, 2001, 50(11):873-883).
- [0015] 동시에, 모든 의사들이 동일한 방법으로 항정신병 약물의 세대의 변화를 보는 것은 아니다. 게다가, 일부는 2-세대 약물이 더 넓은 효능 범위를 가진다는 회의론적 관점의 생각을 취한다. 실제로, 1-세대 약물에 대한 치료 반응의 연구는 정신병의 생산적 증상(즉, 망상, 환청, 및 행동의 혼란)을 조절하는데 상당한 이점을 나타내지 않는다. 이것은 특히 항정신병 약제의 치료적 활성의 전통적 지표인 이 효과이다. 전형적 치료제에 의해 달성된 차도에서 항정신병 약제 및 숨겨진 가능한 예비물의 약력학의 넓은 개념은 신규 약물에 대한 정신과 의사 태도의 제고를 위해 매우 중요하다.
- [0016] 임상적 활성의 자각에 대해 항정신병 약제의 도파민성 및 세로토닌성 활성의 널리 인식된 중요성 외에, 하나 이상의 신경매개 시스템은 그 자체로 주의를 끈다. 이것은 중추 신경계(CNS)의 글루타메이트성 신경매개 시스템이다. 최근 몇 년간 많은 연구자들이 인지 장애가 정신분열병 질환의 형성에 핵심적인 역할을 한다는 의견의 경향을 나타내었기 때문에(N. C. Andreasen, "Schizophrenia: the fundamental questions," *Brain Res. Rev.*, 2000, 31(2-3): 106-12), 글루타메이트계는 이론적으로뿐만 아니라, 실제로도 항상 관심이 증가하는 원인이 된다(K. Hashimoto, M. Iyo, "Glutamate hypothesis of schizophrenia and targets for new antipsychotic drugs," *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 2002, 22 (1):3-13). 글루타메이트성 전달의 자극은 중추 신경계 활성의 자극을 유발할 수 있지만, 어떤 시점에서 그것은 또한 뇌에 대해 독성 효과를 유발할 수 있다. 반면에, 글루타메이트계의 억제제는 신경보호제 효과를 유발하지만, 그것들에 따라서, 인지 장애를 유발할 수 있다(S. Heckers, C. Konradi, "Hippocampal neurons in schizophrenia," *J Neural Transm.*, 2002, 109(5-

6):891-905). 일부 연구자들은 클로자핀의 항장애(antideficit) 활성 중 하나의 가능한 신경화학적 메커니즘으로서 글루타메이트성 효과를 만드는 능력을 제안한다(L. Chen, CR. Yang, "Interaction of dopamine D1 and NMDA receptors mediates acute clozapine potentiation of glutamate EPSPs in rat prefrontal cortex," *J. Neurophysiol.*, 2002, 87(5):2324-36). 게다가, 글루타메이트계는 뇌의 다른 매개자 구조의 기능을 조직화하는 역할을 하는 것으로 생각된다. 이 기능은, 특히, 정신 과정들의 일시적인 조직화를 형성하기 위한 뇌의 가설 능력(글루타메이트계가 중요한 역할을 하는 기능에서)때문에 이행될 수 있다(N.C. Andreasen, "Schizophrenia: the fundamental questions," *Brain Res. Rev.* 2000, 31(2-3): 106-12). 이 기능의 조절은 전통적인 항정신병 약물에 대해 거의 달성가능하지 않다. 그러나 이런 연관에서 클로자핀의 글루타메이트 활성은 오랜 치료 과정에 걸쳐 통상적이지 않은 임상적 활성을 설명하는 새로운 가설의 형성(L. Chen, CR. Yang, "Interaction of dopamine D1 and NMDA receptors mediates acute clozapine potentiation of glutamate EPSPs in rat prefrontal cortex," *J. Neurophysiol.*, 2002; 87(5):2324-36), 그리고 장기간의 시간을 필요로 하는 새로운 항상성 관계의 형성을 위한 기회를 얻는다. 도파민 수용체의 즉각적인 차단에도 불구하고, 항정신병제(생산적 증상의 조절)의 임상적 효과의 첫 번째 징후는 점진적으로, 몇 주에 걸쳐 인식되며, 환자의 질환의 개선은 수개월 동안 지속된다.

[0017] 따라서, 상대적으로 상당히 오래전에 발생되었고 널리 받아들여지는 정신분열증 발병의 이론에 따라서, 주된 역할은 CNS의 도파민성 신경매개 시스템의 기능향진성과 또한 세로토닌성 매개자 시스템에서 불균형으로 주어지며, 최근에는 이들 질병의 발생에서 주된 역할이 CNS의 글루타메이트 신경매개자 시스템의 파괴에 의하는 경우, 발병 이론의 집중적인 발생이 있었다. 정신분열증 환자에서 관찰되는 정신 장애의 많은 요인은 글루타메이트계의 기능저하와 관련된 것으로 제안된다. 정신분열증의 글루타메이트 이론에 대한 지지는 펜시클리딘, NMDA 수용체 이온 채널의 차단제, 글루타메이트 수용체의 주된 서브형 중 하나가 건강한 지원자에서 정신분열증 환자의 행동과 매우 유사한 복잡한 행동 증상을 야기하는 것을 포함한다: 그들은 정신이상, 자폐증, 부정적인 분위기를 나타내며; 그들은 인지 문제(시험)를 해결할 수 없게 되고; 그들은 과짜로 성장하고 그들의 말과 사고는 저하된다. 현재, 정신분열증의 펜시클리딘 모델은 정신분열증 환자의 행동에 가장 가깝고 가장 적합한 것으로 고려된다(R. M. Allen, S. J. Young, "phencyclidine-induced psychosis," *Amer. J. Psych.*, 1976, 33:1425-8). 유사한 효과가 또한 케타민과 같은 다른 NMDA 수용체 이온 채널 차단제 및 MK-801과 같은 AMPA 차단제에 의해 야기된다. 정신분열증 환자는 정상인 사람보다 뇌척수액에서 더 낮은 수준의 글루탐산을 나타낸다. 또한 이후의 연구에서 정신분열증 환자의 뇌가 정신분열증을 겪고 있지 않은 환자의 뇌에서보다 30% 이상인 큰 직경의 글루타메이트성 섬유층의 증가와 78%의 작은 직경의 글루타메이트성 섬유층의 자발적 감소가 있음을 보여주었다. 게다가, 정신분열증 환자의 대뇌피질에서 NMDA 수용체 수의 증가가 보이지만, 또한 기저핵에서 글루타메이트의 역포획의 감소가 있다.

[0018] 수소화된 피리도[4,3-b] 인돌 유도체의 개요

[0019] 테트라- 및 헥사히드로-1H-피리도 [4,3-b] 인돌 유도체 종류의 공지된 화합물은 넓은 범위의 생물학적 활성을 나타낸다. 일련의 2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌에서, 하기 종류의 활성이 발견되었다: 항히스타민 활성(1968년 12월 6일 출원된 DE 1,813,229; 1969년 10월 20일 출원된 DE 1,952,800), 중추 우울증 및 항면역 활성(1970년 12월 3일 출원된 미국 특허 번호 3,718,657), 신경 이완제 활성 (Herbert C. A., Plattner S.S., Welch W.M., *Mol. Pharm.* 1980, v.17, N 1, p. 38-42) 및 기타. 2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-피리도 [4,3-b]인돌 유도체는 항정신성(Welch W.M., Harbert C.A., Weissman A., Koe B. K., *J. Med. Chem.*, 1986, Vol.29, No. 10, p. 2093-2099), 항공격적, 항부정맥 및 다른 종류의 활성을 나타낸다.

[0020] 테트라- 또는 헥사히드로-1H-피리도 [4,3-b] 인돌 유도체를 기초로 하는 디아졸린(멩히드롤린), 다임본, 도라스틴, 카르비딘(디카르빈), 스토바딘 및 게보트롤린과 같은 몇몇 약물이 제조된 것으로 공지되었다. 디아졸린(2-메틸-5-벤질-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 2염산염) (Klyuev M. A., *Drugs, used in "Medical Pract."*, USSR, Moscow, "Meditzina" Publishers, 1991, p.512) 및 다임본(2,8-디메틸-5-(2-(6-메틸-3-피리딜)에틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 2염산염) (M. D. Mashkovsky, "Medicinal Drugs" in 2 vol. Vol. 1, 12th Edition, Moscow, "Meditzina" Publishers, 1993, p.383)뿐만 아니라 도라스틴(2-메틸-8-클로로-5-[2-(6-메틸-3-피리딜)에틸]-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도 [4,3-b]인돌 2염산염) (USAN and USP dictionary of drugs names (United States Adopted Names, 1961-1988, current US Pharmacopoeia and National Formula for Drugs and other nonproprietary drug names), 1989, 26th Ed., p.196)은 항히스타민 약물로서 공지되어 있고; 카르비딘(디카르빈) (시스(±)-2,8-디메틸-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 2염산염)은 항우울 효과를 가지는 신경 이완제이고(L.N.

Yakhontov, R. G. Glushkov, Synthetic Drugs, ed. by A. G. Natradze, Moscow, "Meditzina" Publishers, 1983, p.234-237), 그것의 (-) 이성질체, 스토바딘은 항부정맥 약제로서 공지되어 있고(Kitlova M., Gibela P., Drimal J., Bratisl. Lek. Listy, 1985, vol.84, No.5, p.542-549); 게보트롤린 8-플루오로-2-(3-(3-피리딜)프로필-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도 [4,3-b] 인돌 2염산염은 항정신병제 및 불안완화제이다(Abou-Gharbi M., Patel U.R., Webb M.B., Moyer J. A., Ardnee T.H., J. Med. Chem., 1987, vol.30, p.1818-1823). 다임본은 20년 이상동안 러시아에서 항알레르기제로서 약제에 사용되었다(1985년 2월 7일 출원된 발명자의 등록 번호 1138164, IP Class A61K 31/47,5, C07 D 209/52).

[0021] 미국 특허 번호 6,187,785 및 7,071,206에서 기술된 바와 같이 다임본과 같은 수소화된 피리도[4,3-b]인돌 유도체는 그것들이 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질병을 치료하는데 유용한 NMDA 길항제 특성을 가진다. WO 2005/055951에서 기술된 바와 같이, 다임본과 같은 수소화된 피리도[4,3-b]인돌 유도체는, 예를 들어, 피부-털 외피의 장애, 시각 장애 및 체중 감소를 포함하는 노인성 또는 노인 관련 징후 및/또는 병리 또는 질환의 개시 및/또는 발달을 지연시키는 것에 의해, 인간 또는 동물의 항노화제(geroprotector)로서 유용하다. WO 2007/087425에 기술된 바와 같이, 다임본과 같은 수소화된 피리도[4,3-b]인돌 유도체는 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 치료 및/또는 예방 및/또는 지연시키는데 유용하다. 미국 특허 출원 번호 11/543,529 (미국 공개 번호 2007/0117835 A1) 및 11/543,341 (미국 공개 번호 2007/0117834 A1)은 헌팅턴병의 진행 또는 개시 및/또는 발달을 치료 및/또는 예방 및/또는 늦추는데 사용을 위한 신경보호제로서 다임본과 같은 수소화된 피리도[4,3-b] 인돌 유도체를 개시한다. 다임본 및/또한 그것의 특성은 또한 Yu. Ya. Ivanov et al., 2001; N.N. Lermontova et al., 2001; S.O. Bachurin et al., 2003 및 V. V. Grigor'ev et al., 2003에서 논의된다.

[0022] 상당한 의학적 필요

[0023] 양성(생산적), 음성(결핍), 및/또는 인지적 양태를 포함하는 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 치료, 예방 및/또는 지연시키기 위한 추가 또는 또 다른 치료제에 대한 상당한 관심과 필요가 있다. 바람직하게는, 신규 치료제는 정신분열증이 있는 환자의 삶의 질을 개선하고 및/또는 현재 이용가능한 치료제와 비교하여 심각한 부작용이 거의 없거나 또는 적게 수반된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0024] 수소화된[4,3-b]인돌 및 항정신병제 또는 어떤 앞서 언급한 것의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하여 정신분열증(그것의 양성, 음성, 및/또는 인지적 양상을 포함)의 개시 및/또는 발달을 치료 및/또는 예방 및/또는 지연시키기 위한 방법, 조합 치료제, 약학 조성물 및 키트가 기술된다. 본 발명은 제 1 화합물이 본원에서 기술되는 수소화된[4,3-b]인돌이고, 제 2 약제는 항정신병제인 제 1 화합물과 제 2 약제를 가지는 조합 치료제를 포함한다. 제 2 약제는 전형적 항정신병제 또는 비전형적 항정신병제 중 하나 또는 전형적 및 비전형적 항정신병제의 조합(이 경우에 제 2 약제는 적어도 2가지의 다른 화합물을 함유할 수 있다)일 수 있다. 본 발명은 특히 제 1 화합물이 다임본(2,8-디메틸-5-(2-(6-메틸-3-피리딜)에틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 2염산염)이고 제 2 약제는 제한되는 것은 아니지만, 리스페리돈(3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤조사졸-3-일)피페리딘-1-일]에틸]-2-메틸-6,7,8,9-테트라히드로피리도[2,1-b]피리미딘-4-온) 및/또는 전형적 항정신병제, 특히 페르페나진, 또는 어떤 앞서 언급한 것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 비전형적 항정신병제인 조합 치료제를 포함한다. 한 변형에서, 조합 치료제의 항정신병제 성분은 비전형적 항정신병제가 아니다.

[0025] 다양한 구체예에서, 본 발명은 (a) 필요한 개체에서 정신분열증(그것의 양성, 음성 및/또는 인지적 양태를 포함)을 치료하거나; (b) 정신분열증으로 진단된 개체에서 정신분열증의 진행을 늦추거나; 또는 (c) 정신분열증이 발달할 위험에 있는 개체에서 정신분열증의 발달을 예방 또는 지연시키는 방법을 포함하며, 본 방법은 다임본 및 항정신병제를 포함하는 조합 치료제의 유효한 양을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 변형에서, 본 발명의 방법은 항정신병제가 비전형적 항정신병제 이외인 조합 치료제를 사용한다. 한 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제이다. 한 변형에서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿼티아핀, 페로소피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴 (SymbyaxTM으로서 시판), 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미선프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오키페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로 구성되는 군으로부터 선택된다. 한 변형에서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈이다. 한 변형에서, 항정신병제는 전형적 항정신병제이다. 한 변형에서, 전형적 항정신병제는 클로르프로마진, 트리플루오로페라진 염산염, 플루페나진 HCl 또는 플루페나진

데카노에이트, 할로페리돌, 몰린돈, 티오씨젠, 티오리다진, 트리플루오페라진, 록사핀, 페르페나진, 프로클로페라진, 피모자이드, 및 주클로펜틱솔로 구성되는 군으로부터 선택된다. 한 변형에서, 전형적 항정신병제는 페르페나진이다. 한 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제 및 전형적 항정신병제의 조합이다(이 경우에 제 2 약제는 적어도 2가지의 다른 화합물을 함유할 수 있다). 한 변형에서, 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 페로스피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴 (Symbyax™로서 시판됨), 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미של프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오카페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로 구성되는 군으로부터 선택되는 비전형적 항정신병제, 및 클로르프로마진, 트리플루오로페라진 염산염, 플루페나진 HCl 또는 플루페나진 데카노에이트, 할로페리돌, 몰린돈, 티오씨젠, 티오리다진, 트리플루오페라진, 록사핀, 페르페나진, 프로클로페라진, 피모자이드, 및 주클로펜틱솔로 구성되는 군으로부터 선택되는 전형적 항정신병제의 조합이다. 한 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제는 리스페리돈 및 전형적 항정신병제 페르페나진의 조합이다.

[0026] 한 변형에서, 본 방법은 조합 치료제의 유효한 양을 개체에게 투여함으로써 정신분열증의 하나 이상의 양성 증상을 완화하는 방법이다. 한 변형에서, 본 방법은 조합 치료제의 유효한 양을 개체에 투여함으로써 정신분열증의 하나 이상의 음성 증상을 완화하는 방법이다. 한 변형에서, 본 방법은 조합치료제의 유효한 양을 개체에 투여함으로써 정신분열증의 하나 이상의 인지 증상을 완화하는 방법이다. 한 변형에서, 본 방법은 조합치료제의 유효한 양을 개체에 투여함으로써 정신분열증의 하나 이상의 혼란 증상을 완화하는 방법이다. 어떤 상기 변형에서, 본 발명의 방법은 항정신병제가 비전형적 항정신병제 이외인 조합 치료제를 사용한다. 어떤 상기 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제이다. 어떤 상기 변형에서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 페로스피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴 (Symbyax™로서 시판됨), 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미של프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오카페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로 구성되는 군으로부터 선택된다. 어떤 상기 변형에서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈이다. 어떤 상기 변형에서, 항정신병제는 전형적 항정신병제이다. 어떤 상기 변형에서, 전형적 항정신병제는 클로르프로마진, 트리플루오로페라진 염산염, 플루페나진 HCl 또는 플루페나진 데카노에이트, 할로페리돌, 몰린돈, 티오씨젠, 티오리다진, 트리플루오페라진, 록사핀, 페르페나진, 프로클로페라진, 피모자이드, 및 주클로펜틱솔로 구성되는 군으로부터 선택된다. 어떤 상기 변형에서, 전형적 항정신병제는 페르페나진이다. 어떤 상기 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제 및 전형적 항정신병제의 조합이다(이 경우에 제 2 약제는 적어도 2가지의 다른 화합물을 함유한다). 어떤 상기 변형에서, 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 페로스피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴(Symbyax™로서 시판됨), 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미של프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오카페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로 구성되는 군으로부터 선택되는 비전형적 항정신병제, 및 클로르프로마진, 트리플루오로페라진 염산염, 플루페나진 HCl 또는 플루페나진 데카노에이트, 할로페리돌, 몰린돈, 티오씨젠, 티오리다진, 트리플루오페라진, 록사핀, 페르페나진, 프로클로페라진, 피모자이드, 및 주클로펜틱솔로 구성되는 군으로부터 선택되는 전형적 항정신병제의 조합이다. 어떤 상기 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제는 리스페리돈 및 전형적 항정신병제 페르페나진의 조합이다.

[0027] 한 변형에서, 본 방법은 조합 치료제의 유효한 양을 개체에게 투여함으로써 정신분열증의 하나 이상의 증상을 완화하는 방법이다. 한 변형에서, 본 방법은 조합 치료제의 유효한 양을 개체에게 투여함으로써 정신분열증의 양성 및 음성 증상을 완화하는 방법이다. 다른 변형에서, 본 방법은 정신분열증의 양성 및 혼란 증상을 완화하는 방법이다. 또 다른 변형에서, 본 방법은 조합 치료제의 유효한 양을 개체에게 투여함으로써 정신분열증의 음성 및 혼란 증상을 완화하는 방법이다. 또 다른 변형에서, 본 방법은 조합 치료제의 유효한 양을 개체에게 투여함으로써 정신분열증의 양성 및/또는 인지 증상을 완화하는 방법이다. 다른 변형에서, 본 방법은 조합 치료제의 유효한 양을 개체에게 투여함으로써 정신분열증의 음성 및/또는 인지 증상을 완화하는 방법이다. 또 다른 변형에서, 본 방법은 조합 치료제의 유효한 양을 개체에게 투여함으로써 정신분열증의 혼란 및/또는 인지 증상을 완화하는 방법이다. 다른 변형에서, 본 방법은 조합 치료제의 유효한 양을 개체에게 투여함으로써 정신분열증의 양성, 음성 및 혼란 증상을 완화하는 방법이다. 또 다른 변형에서, 본 방법은 조합 치료제의 유효한 양을 개체에게 투여함으로써 정신분열증의 양성, 음성 및/또는 인지 증상을 완화하는 방법이다. 다른 변형에서, 본 방법은 조합 치료제의 유효한 양을 개체에게 투여함으로써 정신분열증의 음성, 혼란 및/또는 인지 증상을 완화하는 방법이다. 어떤 상기 변형에서, 본 발명의 방법은 항정신병제가 비전

형적 항정신병제 이외인 조합 치료제를 사용한다. 어떤 상기 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제이다. 어떤 상기 변형에서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 페로스피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴 (Symbyax™로서 시판됨), 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미선프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오카페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로 구성되는 군으로부터 선택된다. 어떤 상기 변형에서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈이다. 어떤 상기 변형에서, 항정신병제는 전형적 항정신병제이다. 어떤 상기 변형에서, 전형적 항정신병제는 클로르프로마진, 트리플루오로페라진 염산염, 플루페나진 HCl 또는 플루페나진 데카노에이트, 할로페리돌, 몰린돈, 티오씨젠, 티오리다진, 트리플루오페라진, 록사핀, 페르페나진, 프로클로페라진, 피모자이드, 및 주클로펜틱솔로 구성되는 군으로부터 선택된다. 어떤 상기 변형에서, 전형적 항정신병제는 페르페나진이다. 어떤 상기 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제 및 전형적 항정신병제의 조합이다(이 경우에 제 2 약제는 적어도 2가지의 다른 화합물을 함유한다). 어떤 상기 변형에서, 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 페로스피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴 (Symbyax™로서 시판됨); 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미선프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오카페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로 구성되는 군으로부터 선택되는 비전형적 항정신병제, 및 클로르프로마진, 트리플루오로페라진 염산염, 플루페나진 HCl 또는 플루페나진 데카노에이트, 할로페리돌, 몰린돈, 티오씨젠, 티오리다진, 트리플루오페라진, 록사핀, 페르페나진, 프로클로페라진, 피모자이드, 및 주클로펜틱솔로 구성되는 군으로부터 선택되는 전형적 항정신병제의 조합이다. 어떤 상기 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제는 리스페리돈 및 전형적 항정신병제 페르페나진의 조합이다.

[0028] 어떤 상기 변형에서, 항정신병제의 조합 치료제는 동일한 항정신병제 단일치료제(또는 비전형적 항정신병제가 전형적 항정신병제와 함께 투여된다면 이중 치료제)에 대해 필요로 되는 것보다 더 적은 투약량으로 투여되어 상당한 치료 효과를 이끌어 낸다.

[0029] 또한 항정신병제와 함께 다임본과 같은 제 1 화합물을 투여함으로써 항정신병제에 대한 개체의 반응을 향상시키는 방법이 본 발명에 포함된다. 본 발명은 더 나아가 다임본 및 항정신병제를 포함하는 조합 치료제를 투여함으로써 정신분열증을 치료하는 방법을 포함하며, 조합 치료제는 정신분열증의 양성, 음성 및/또는 인지 증상을 개선시키는데 효과적인 양으로 투여된다. 특히, 본 발명은 개체에서 인지 개선을 일으키는 조합 치료제를 포함한다. 본 발명은 동일 또는 유사한 피험자에서 개체/단일치료제(다임본과 같은 제 1 화합물의 부재하에서)로서 항정신병제의 사용보다 더 큰 정도로 개체의 인지 능력을 향상시키는(인지를 개선시키고/ 정신분열증과 관련된 인지 증상의 수 및/또는 중증도를 감소시킴) 방법을 포함한다

[0030] 본 발명은 또한 단일 투약을 포함하는 조합치료제의 약학 조성물을 포함한다. 본원에서 기술되는 어떤 방법과 같은 본원에서 기술되는 어떤 구체예에 적용가능하다면, 한 변형에서, 조합 치료제는 비전형적 항정신병제가 아닌 항정신병제를 사용한다. 한 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제이다. 한 변형에서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 페로스피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴 (Symbyax™로서 시판됨), 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미선프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오카페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로 구성되는 군으로부터 선택된다. 한 변형에서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈이다. 한 변형에서, 항정신병제는 전형적 항정신병제이다. 한 변형에서, 전형적 항정신병제는 클로르프로마진, 트리플루오로페라진 염산염, 플루페나진 HCl 또는 플루페나진 데카노에이트, 할로페리돌, 몰린돈, 티오씨젠, 티오리다진, 트리플루오페라진, 록사핀, 페르페나진, 프로클로페라진, 피모자이드, 및 주클로펜틱솔로 구성되는 군으로부터 선택된다. 한 변형에서, 전형적 항정신병제는 페르페나진이다. 한 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제 및 전형적 항정신병제의 조합이다(이 경우에 제 2 약제는 적어도 2가지의 다른 화합물을 함유한다). 한 변형에서, 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 페로스피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴 (Symbyax™로서 시판됨), 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미선프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오카페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로 구성되는 군으로부터 선택되는 비전형적 항정신병제, 및 클로르프로마진, 트리플루오로페라진 염산염, 플루페나진 HCl 또는 플루페나진 데카노에이트, 할로페리돌, 몰린돈, 티오씨젠, 티오리다진, 트리플루오페라진, 록사핀, 페르페나진, 프로클로페라진, 피모자이드, 및 주클로펜틱솔로 구성되는 군으로부터 선택되는 전형적 항정신병제의 조합이다. 한 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제는 리스페리돈 및 전형적 항정신병제 페르페나진의 조합이다.

과제의 해결 수단

- [0031] 놀랍게도, 정신분열증, 망상형, 만성적 진행을 가지는 임상적 시도 참가자에 대한 다임본 및 비전형적 항정신병제 리스페리돈을 포함하는 조합 치료제의 투여는 리스페리돈을 단독으로(즉, 위약) 투여받는 환자에 비하여 전체 양성 및 음성 증후군 척도(PANSS) 점수에서 상당한 감소를 야기하였다. PANSS 음성 변화 점수에서 다임본과 위약을 투여받는 환자들 간의 차이점의 분석은, 특히 NSA-16에서, 정신분열증의 음성 증상을 치료하는 다임본의 유용성을 지지한다. 게다가, 데이터는 또한 일반적 인지 증상에서 이점을 제안하였다. 특히, 다임본 기는 웨슬러 기억 검사 서브테스트 VII(Wechsler Memory Scale Subtest VII), 텍스트 재구성 테스트(Text Reconstruction test), 벤톤 테스트(Benton test), 부르돈 테스트(Bourdohn test), 및 런던 타워 테스트(Tower of London test)(예를 들어, 표 3 참조)의 결과로써 나타나는 바와 같이, 언어 연합 기억, 정신운동 속도, 시-공간 기억 및 실행 기능의 숫자 상 - 계획, 목적적 활동 및 활동 결과의 제어(반복적 오류)에서 상당한 개선을 증명하였다. 연구의 위약-대조, 이중맹검 부분은 단지 8주 동안 지속하였고, 이것은 정신분열증 환자에서 인지의 추정 인헨서의 실행 동안 잠시 고려된다. 따라서, 이 결과는 더 긴 지속기간 동안 연구될 때, 특히 정신분열증에 상당히 영향을 미치는 기억 및 실행 기능 도메인에서, 이 환자 집단에서 인지의 이점을 제공하는 다임본에 대한 가능성을 제안한다.
- [0032] 달리 명확하게 나타내지 않는다면, 본원에서 사용을 위한 단수 용어의 사용은 하나 이상을 말한다.
- [0033] "약"에 대한 본원의 값 또는 변수는 그 자체로 그 값 또는 변수를 지시하는 구체예를 포함한다(및 기술한다). 예를 들어, "약 X"에 대한 기술은 "X"의 기술을 포함한다.
- [0034] 본원에서 사용되는 바와 같은, "조합 치료제"는 제 1 화합물 및 제 2 약제를 포함하는 치료제를 의미하며, 제 1 화합물은 본원에 기술되는 바와 같은 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌이고 제 2 약제는 항정신병제이고, 제 1 화합물은 제 2 약제와 함께 사용된다. 리스페리돈과 함께 사용되는 다임본을 포함하는 치료제는 본 발명에 따르는 조합 치료제의 예이다. 제 2 약제와 "함께" 제 1 화합물의 투여는 동일 또는 다른 조성물로, 순차적, 동시에 또는 연속적인 화합물의 투여를 포함한다. 용어 "함께" 투여는 제 1 화합물 (예로써, 다임본) 및 제 2 약제 (예로써, 리스페리돈 또는 페르페나진)가 개체에 유효한 양으로 투여되는 어떤 환경을 포함한다. 더 나아가 본원에서 논의되는 바와 같이, 제 1 화합물 및 제 2 약제는 다른 투약 빈도 및/또는 간격으로 투여될 수 있고, 동일 경로의 투여 또는 다른 경로의 투여를 사용하여 투여될 수 있음이 이해된다. 예를 들어, "함께" 투여는 조합 치료제의 제 1 화합물이 1일 3회 투여되고 조합 치료제의 제 2 약제가 1일 1회 투여되고, 제 1 화합물의 제 1 일 투여는 제 2 약제와 동시에 투여되고, 제 1 화합물의 제 2 일 및 제 3 일 투여는 단독으로 투여되는(제 2 약제의 부재하에서) 투여 처방계획을 포함한다. 더 나아가, 다른 투여 처방계획이 투여의 과정에 걸쳐 변화될 수 있음이 이해된다. 예를 들어, 다임본 및 리스페리돈을 포함하는 조합 치료제에서, 다임본은 매일 투여될 수 있고, 리스페리돈은 매주 또는 매일 보다는 더 적게 투여될 수 있다. 또 다르게는, 다임본은 매주 또는 매일 보다는 더 적게 투여될 수 있고, 리스페리돈은 매일 투여될 수 있다. 일부 변형에서, 조합 치료제는 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제, 비-약학적으로 활성은 화합물, 및/또는 불활성 물질을 포함한다. 따라서, 본 발명의 조합 치료제의 화합물은 각 화합물의 동일 또는 다른 투여 경로를 사용하여 순차적으로, 동시에, 또는 연속적으로 투여될 수 있다.
- [0035] 또한 "제 1 화합물"에 대하여 어떤 수소화된 피리도[4,3-b]인돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 화합물 다임본과 같은 본원에 기술되는 다른 형태를 포함하는 것이 본 명세서에 의해 이해되고 확실하게 전달된다.
- [0036] 또한 조합 치료제의 "제 2 약제"에 대하여 항정신병제 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고 언급하는 것이 본 명세서에 의해 이해되고 확실하게 전달된다. 제 2 약제는 비전형적 및/또는 전형적 항정신병제, 또는 비전형적 항정신병제 및 전형적 항정신병제의 조합(이 경우에 제 2 약제는 적어도 2가지의 다른 화합물을 함유한다)일 수 있다.
- [0037] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "정신분열증"은 당업계에 공지된 정신분열증의 모든 형태 및 분류를 포함하며, 제한되는 것은 아니지만, 긴장형, 파괴형, 혼란형, 망상형, 잔류형 또는 미분화형 정신분열증 및 결핍 증후군 및/또는 American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Washington D.C., 2000 또는 질병 및 관련 건강 문제의 국제적 통계 분류(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)에 기술된 것, 또는 당업계에 공지된 것을 포함한다.

[0038] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "항정신병제"는 비전형적 및/또는 전형적 항정신병제를 말하며 포함한다. 한 변형에서, 조합 치료제는 비전형적 항정신병제를 사용한다. 한 변형에서, 조합 치료제는 전형적 항정신병제를 사용한다. 한 변형에서, 조합 치료제는 비전형적 항정신병제 및 전형적 항정신병제를 사용한다. 특정 변형에서, 조합 치료제는 비전형적 항정신병제 이외의 항정신병제를 사용한다(한 변형에서, 비전형적 항정신병제는 배제된다).

[0039] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "비전형적 항정신병제"는 세로토닌-2A (5-HT_{2A}) 수용체 및 도파민-2 (D₂) 수용체의 활성을 감소 또는 제거하는 항정신병제를 의도한다. 일부 구체예에서, 비전형적 항정신병제에 의한 치료 전 동일 피험자에서 대응하는 활성과 비교하여 또는 비전형적 항정신병제를 받지 않는 다른 피험자에서의 대응하는 활성과 비교하여, 비전형적 항정신병제는 적어도 또는 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 중 어떤 것으로써 세로토닌-2A (5-HT_{2A}) 수용체 및 도파민-2 (D₂) 수용체의 활성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, 비전형적 항정신병제는 5-HT_{2A} 수용체 및 D₂ 수용체 (예를 들어, 리간드에 대한 결합 자리) 중 적어도 하나의 활성 자리에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 비전형적 항정신병제는 5-HT_{2A} 수용체 및 D₂ 수용체 중 적어도 하나의 알로스테릭 자리에 결합할 수 있다. 비전형적 항정신병제는 및 5-HT_{2A} 수용체 및 D₂ 수용체 사이의 상호작용은 가역적 또는 비가역적일 수 있다. 일부 구체예에서, 표준 용량으로 동일 또는 다른 피험자에게 주어진 전형적 항정신병제와 비교하여, 비전형적 항정신병제는 운동 부작용, 예로써, 추체의로 부작용(EPS)[예를 들어, 정좌불능증(명백히 증가된 운동 활성에 의해 수반될 수 있는 불안함의 불쾌한 감각), 근긴장이상증(지속된 근육 수축이 뒤틀림 또는 반복적 운동 또는 비정상적 자세를 야기하는 운동 장애), 및/또는 파킨슨증(경직, 서동증, 자세 불안정, 안정시 진전, 가면성 얼굴 및/또는 천천히 질질 끄는 보행(shuffling gait)을 특징으로 함)] 및 지발성 안면 마비(제한되는 것은 아니지만, 찡그린 표정, 입맛다짐, 혀 내밀기 및 입술 오무림을 포함하는 반복적, 비자발적, 목적 없는 운동)의 양 또는 정도를 감소시킨다. 비전형적 항정신병제의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 리스페리돈 (RisperdalTM로서 시판됨)(3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤조사줄-3-일)피페리딘-1-일]에틸]-2-메틸-6,7,8,9-테트라히드로피리도[2,1-b]피리미딘-4-온); 클로자핀 (ClozarilTM로서 시판됨)(3-클로로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-5H-벤조[c][1,5]벤조디아제핀); N-데스메틸클로자핀 (또한 ACP-104, 클로자핀의 주요 대사물로서 알려짐; Acadia Pharmaceuticals; 현재 2상 임상 시험); 올란자핀 (ZyprexaTM로서 시판됨)(2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)-5H-티에노[3,2-c][1,5]벤조디아제핀); 쿠에티아핀 (SeroquelTM로서 시판됨)(2-[2-(4-벤조[b][1,5]벤조디아제핀-6-일피페라진-1-일)에톡시]에탄올); 페로스피론 (시스-N-[4-[4-(1,2-벤즈-이소줄-3-일)-1-피페라지닐] 부틸] 시클로헥산-1,2-디카르복사미드 염산염); 지프라시돈 (GeodonTM로서 시판됨)(5-[2-[4-(1,2-벤조티아줄-3-일)피페라진-1-일]에틸]-6-클로로-1,3-디히드로인돌-2-온); 올란자핀/플루옥세틴 (SymbyaxTM로서 시판됨), 아리피프라졸 (AbilifyTM로서 시판됨)(7-[4-[4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일]보톡시]-3,4-디히드로-1H-퀴놀린-2-온); 팔리페리돈 (InvegaTM로서 시판됨)(3-[2-[4-(6-플루오로벤조[d]이속사줄-3-일)-1-피페리딘]에틸]-7-히드록시-4-메틸-1,5-디아자비시클로[4.4.0]데카-3,5-디엔-2-온); 세르틴돌 (또한 SerlectTM로서 알려짐)(1-[2-[4-[5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-인돌-3-일]-1-피페리딘]에틸]이미다졸리딘-2-온); 조테핀 (2-((8-클로로디벤조(b,f)티에핀-10-일)옥시)-N,N-디메틸에틸아민); 아미설프라이드 (4-아미노-N-[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]-5-에틸술폰-2-메톡시-벤즈아미드); 비페프루녹스 (7-[4-[(3-페닐페닐)메틸]피페라진-1-일]-3H-벤조옥사줄-2-온); 아세나핀 (트랜스-5-클로로-2-메틸-2,3,3a,12b-테트라히드로-1H-디벤즈[2,3:6,7]옥세피노[4,5-c]피롤); 멜페론 (1-(4-플루오로페닐)-4-(4-메틸-1-피페리딘)부탄-1-온); 아바페리돈 (7-(3-(4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사줄-3-일)피페리딘-1-일)프로폭시)-3-(히드록시메틸)크로멘-4-온); 블로난세린 (2-(4-에틸-1-피페라지닐)-4-(4-플루오로페닐)-5,6,7,8,9,10-헥사히드로시클로옥타(b)피리딘); 일로페리돈 (ZomarilTM로서 시판됨)(1-[4-[3-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사줄-3-일)-1-피페리딘]프로폭시]-3-메톡시페닐]에탄올); 루라시돈 (N-(2-(4-(1,2-벤즈이소티아줄-3-일)-1-피페라지닐메틸)-1-시클로헥실메틸)-2,3-비스클로(2.2.1)헵탄디카르복사미드); 오페리돈 (3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤조사줄-3-일)피페리딘-1-일]에틸]-2,9-디메틸피리도[2,1-b]피리미딘-4-온); QF-2400B (2-[4-(6-플루오로벤즈이속사줄-3-일)피페리딘]메틸-1,2,3,4-테트라히드로-카르바줄-4-온); SB-773812 (GlaxoSmithKline PLC; 현재 2상 임상 시험); ITI-007 (Intra-Cellular Therapies, Inc.; 현재 1상 임상 시험); 및 YKP-1358 (SK-BioPharmaceuticals; 현재 1상 임상 시험)을 포함한다.

[0040] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "전형적 항정신병제"는 가역적 또는 비가역적 방법으로 우선 도파민-2 (D₂) 수용체의 활성을 감소 또는 제거하는 항정신병제를 의도한다. 일부 구체예에서, 전형적 항정신병제는 전형적 항정신병제로 치료 전 동일 피험자에서 대응하는 활성과 비교하여 또는 전형적 항정신병제를 받지 않는 다른 피험자에서 대응하는 활성과 비교하여 적어도 또는 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 중 어떤 것으로써 D₂ 수용체의 활성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, 전형적 항정신병제는 D₂ 수용체의 활

성 자리(예를 들어, 리간드에 대한 결합 자리)에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 전형적 항정신병제는 D2 수용체의 알로스테릭 자리에 결합할 수 있다. 전형적 항정신병제의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 클로르프로마진 (LargactilTM 또는 ThorazineTM로서 시판됨)(3-(2-클로로-10H-페노티아진-10-일)-N,N-디메틸-프로판-1-아민); 트리플루오로페라진 염산염 (10-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]-2-(트리플루오로메틸)페노티아진); 플루페나진 HCl 또는 플루페나진 데카노에이트 (ProlixinTM 또는 Prolixin DecanoateTM로서 시판됨)(2-[4-[3-(2-(트리플루오로메틸)-10H-페노티아진-10-일]프로필]-피페라진-1-일]에탄올); 할로페리돌 (HaldolTM 또는 SerenaceTM로서 시판됨)(4-[4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-1-피페리딘]-1-(4-플루오로페닐)-부탄-1-온); 몰린돈 (MolanTM로서 시판됨)(3-에틸-2-메틸-5-(모르폴린-4-일메틸)-1,5,6,7-테트라히드로-4H-인돌-4-온); 티오씨젠 (NavaneTM로서 시판됨)((Z)-N,N-디메틸-9-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필리덴]-티옥산텐-2-술폰아미드); 티오리다진 (MellarilTM로서 시판됨)(10-(2-[(RS)-1-메틸피페리딘-2-일]에틸)-2-메틸술팜닐-페노티아진); 트리플루오로페라진 (StelazineTM로서 시판됨)(10-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]-2-(트리플루오로메틸)-10H-페노티아진); 록사핀 (LoxapacTM 또는 LoxitaneTM로서 시판됨)(2-클로로-11-(4-메틸피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]옥사제핀); 페르페나진 (TrilafonTM로서 시판됨)(2-[4-[3-(2-클로로-10H-페노티아진-10-일)프로필]피페라진-1-일]에탄올); 프로클로르페라진(CompazineTM, BuccastemTM, 또는 StematilTM로서 시판됨)(2-클로로-10-[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필]-10H-페노티아진); 피모자이드 (OrapTM로서 시판됨)(1-[1-[4,4-비스(4-플루오로페닐)부틸]-4-피페리디닐]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온); 및 주클로펜틱솔 (Clopixol DihydrochlorideTM 또는 Clopixol DecanoateTM로서 시판됨)(시스(2)-4-[3-(2-클로로티옥산텐-9-일리덴)프로필]-1-피페라진에탄올)을 포함한다.

[0041] 본원에서 사용되는 "치료" 또는 "치료하는"은 임상적 결과(예를 들어, 정신분열증의 중증도 또는 지속기간을 감소시키고, 중증도를 안정화시키고 또는 하나 이상의 증상(생화학적, 조직학적 및/또는 행동적)을 제거)를 포함하여 유리한 또는 원하는 결과를 얻기 위한 접근이다. 본 발명의 목적을 위해, 유리한 또는 원하는 결과는, 제한되는 것은 아니지만, 정신분열증과 관련된 증상의 완화, 정신분열증과 관련된 증상 정도의 약화, 양성 및/또는 음성 및/또는 혼란 증상을 포함하는 정신분열증과 관련된 증상의 악화를 예방하는 것을 포함한다. 치료는 정신분열증을 겪고 있는 환자의 삶의 질을 증가시키고, 정신분열증을 치료하는데 요구되는 다른 약품의 용량을 감소시키고, 정신분열증의 진행을 늦추고 및/또는 정신분열증 환자의 수명을 연장시키는 것을 포함한다. 바람직하게는, 본원에 개시되는 조합 치료제에 의한 치료는 통상적으로 추체외로 부작용(EPS)(예를 들어, 정좌불능증, 근긴장이상증, 파킨슨증, 급성 운동 장애, 및 안면마비)과 같은 항정신병 약물의 투여와 관련된 것보다 부작용이 전혀 또는 거의 없다. 한 변형에서, 본 발명의 조합 치료제에 의한 치료는 다임본과 같은 제 1 화합물의 투여를 포함하지 않는 치료제보다 더 큰 정도로 정신분열증(인지 기능장애를 완화)의 인지 증상의 수 또는 정도를 감소 또는 제거한다(예를 들어, 비전형적 항정신병제가 전형적 항정신병제와 함께 투여되거나, 또는 두 가지 이상의 비전형적 또는 전형적 항정신병제가 투여되는 경우 항정신병 개체/단일 치료 또는 이중 치료의 동일 또는 유사한 개체들과 비교할 때).

[0042] 본원에서 사용되는 바와 같은, 달리 명확하게 표시되지 않는다면, 용어 "개체"는 제한되는 것은 아니지만 인간을 포함하는 포유동물을 의도한다. 개체는 정신분열증으로 진단되거나 또는 정신분열증을 가지는 것으로 의심되거나 또는 정신분열증이 발달할 위험에 있는 인간일 수 있다.

[0043] 개체는 정신분열증과 관련된 하나 이상의 증상을 나타내는 인간일 수 있다. 개체는 정신분열증이 발달하는데 유전적으로 또는 다르게 취약한 인간일 수 있다. 한 변형에서, 개체는 정신분열형 장애로 진단되거나 또는 정신분열형 장애를 가지는 것으로 의심되거나 또는 정신분열형 장애의 위험에 있는 인간일 수 있다. 한 변형에서, 개체는 정신분열형 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 나타내는 인간일 수 있다. 한 변형에서, 개체는 정신분열형 장애가 발달하는데 유전적으로 또는 다르게 취약한 인간일 수 있다. 한 변형에서, 개체는 분열정동 장애로 진단되거나 또는 분열정동 장애를 가지는 것으로 의심되거나 또는 분열정동 장애를 발달시킬 위험에 있는 인간일 수 있다. 한 변형에서, 개체는 분열정동 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 나타내는 인간일 수 있다. 한 변형에서, 개체는 분열정동 장애가 발달하는데 유전적으로 또는 다르게 취약한 인간일 수 있다.

[0044] 본원에서 사용을 위해, 달리 명확하게 나타내지 않는다면, 조합 치료제는 어떤 이용가능한 투약 형태에 의해 개체에 투여될 수 있다. 조합 치료제의 제 1 화합물 및 제 2 약제는 동일 또는 다른 투약 형태로 투여될 수 있고, 본 발명은 이들 다양한 투약 형태를 포함한다. 한 변형에서, 조합 치료제의 제 1 화합물 또는 제 2 약제 또는 제 1 화합물과 제 2 약제 둘 다는 통상적인 즉시 방출 투약 형태로서 개체에 투여된다. 한 변형에서, 조합 치료제의 제 1 화합물 또는 제 2 약제 또는 제 1 화합물과 제 2 약제 둘 다는 서방형의 형태 또는 원하는 지속 기간

동안 개체에 화합물의 전달 속도를 지속시킬 수 있는 시스템과 같은 서방형 시스템의 부분으로서 개체에 투여되는데, 이는 동일량(예를 들어, 중량 또는 몰)의 화합물을 방출하기 위해 대응하는 즉시-방출 투약 형태에 대해 필요로 되는 시간 보다 더 긴 지속기간과 같이 연장될 수 있고, 시간 또는 일수일 수 있다. 원하는 지속기간은 투여되는 화합물의 최소한의 약물 제거 반감기일 수 있고, 예를 들어, 적어도 약 6 시간 또는 적어도 약 12 시간 또는 적어도 약 24 시간 또는 적어도 약 30 시간 또는 적어도 약 48 시간 또는 적어도 약 72 시간 또는 적어도 약 96 시간 또는 적어도 약 120 시간 또는 적어도 약 144 또는 그 이상의 시간일 수 있고, 적어도 약 1 주, 적어도 약 2 주, 적어도 약 3 주, 적어도 약 4 주, 적어도 약 8 주, 또는 적어도 약 16 주 또는 그 이상일 수 있다.

[0045] 용어 "유효한 양"은 주어진 치료 형태에 유효하도록 실행하는 전문가의 지식에 기초할 뿐만 아니라 그것의 효능 또는 독성의 변수와 조합한 이러한 화합물(예를 들어, 본 발명의 조합 치료제의 성분) 또는 조합 치료제의 양을 의도한다. 당업계에서 이해되는 바와 같이, 유효한 양은 한 번 이상의 투여량, 즉, 원하는 치료 종말점을 이루기 위해 필요로 되는 1회 용량 또는 다회 용량일 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물 또는 조합 치료제의 유효한 양은 치료 전 동일 피험자에서 대응하는 활성과 비교하여 또는 조합 치료제를 받지 않는 다른 피험자에서 대응하는 활성과 비교하여 적어도 또는 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 중 어떤 것에 의한 이들 활성의 감소와 같이 5HT_{2A} 수용체 및 D₂ 수용체의 활성을 감소시키는데 충분한 양이다. 표준 방법은 정제된 효소에 의한 시험관 내 분석, 세포-기초 분석, 동물 모델, 또는 인간 시험과 같이 이런 효과의 규모를 측정하는데 사용될 수 있다. 조합 치료제의 유효한 양은 순차적으로, 동시에 또는 지속적으로 투여될 때 원하는 결과를 만드는 제 1 화합물의 양 및 제 2 약제의 양을 포함한다.

[0046] 다양한 구체예에서, 조합 치료제에 의한 치료는 제 1 화합물 또는 제 2 약제 단독의 투여와 비교하여 상가 또는 심지어 상승적(예를 들어, 상가보다 더 큼) 결과를 초래할 수 있다. 일부 구체예에서, 제 1 화합물 및 제 2 약제 각각의 더 적은 양은 개체에 대해 일반적으로 사용되는 각 성분(비-조합) 치료제의 양과 비교하여 조합 치료제의 부분으로서 사용된다. 바람직하게는, 동일 또는 더 큰 치료적 이점은 어떤 개개 화합물(조합 성분)을 단독으로 사용하는 것보다 조합 치료제를 사용하여 달성된다. 일부 구체예에서, 동일 또는 더 큰 치료적 이점이 개개 치료제에 대해 일반적으로 사용되는 양보다 조합 치료제에서 약학적으로 활성인 화합물의 더 적은 양(예를 들어, 더 적은 용량 또는 더 적은 빈도의 투약 스케줄)을 사용하여 달성된다. 바람직하게는, 더 적은 양의 항정신병제의 사용은 화합물과 관련된 하나 이상의 부작용의 수, 중증도, 빈도, 또는 지속기간에서의 감소를 야기한다. 서로 조합 치료제의 부분으로서 함께 투여되는 어떤 화합물의 적당한 용량은 화합물의 조합 작용(예를 들어, 상가 또는 상승 효과) 때문에 선택적으로 낮아질 수 있다.

[0047] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "동시 투여"는 조합 치료제에서 제 1 화합물 및 제 2 약제가 약 15분 이하, 예로써, 10, 5, 또는 1 분 중 어떤 것 이하의 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 화합물이 동시에 투여될 때, 제 1 화합물 및 제 2 약제는 동일 조성물(예를 들어, 다임본과 같은 수소화된 피리도[4,3-b]인돌과 비전형적 항정신병제 리스페리돈 및/또는 페르페나진과 같은 전형적 항정신병제와 같은 항정신병제 둘 다를 포함하는 조성물) 또는 별개의 조성물(예를 들어, 다임본과 같은 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌은 한 조성물에 함유되며 비전형적 항정신병제 리스페리돈과 같은 항정신병제는 다른 조성물에 함유된다)에 함유될 수 있다.

[0048] 본원에서 사용되는 용어 "순차적 투여"는 조합 치료제에서 제 1 치료제와 제 2 치료제가 약 15분 이상, 예로써, 약 20, 30, 40, 50, 또는 60분 중 어떤 것 이상의 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 제 1 치료제 또는 제 2 치료제 중 하나가 우선 투여될 수 있다. 제 1 치료제와 제 2 치료제는 별개의 조성물이 함유되는데, 이것은 동일 또는 다른 포장 또는 키트에 함유될 수 있다.

[0049] 조합 치료제의 화합물/성분은 즉시 또는 서방출로, 경구, 점막(예를 들어, 비강, 혀 밑, 질, 구강 또는 직장), 비경구(예를 들어, 근육내, 피하 또는 정맥내), 국소 또는 경피 전달 형태를 포함하는 어떤 이용가능한 전달 경로에 대해 적당한 담체와 함께 조제될 수 있다. 화합물은 적당한 담체와 함께 조제되어 전달 형태를 제공할 수 있는데, 제한되는 것은 아니지만, 서방출 형태일 수 있으며, 제한되는 것은 아니지만: 정제, 캡슐, 캡슐(예로써, 경질 캡슐 및 연질 캡슐), 교각, 트로키, 로젠지, 검, 분산액, 좌약, 연고, 습포제(찜질약), 고약, 분말, 드레싱, 크림, 용액, 패치, 에어로졸(예를 들어, 비강 스프레이 또는 흡입기), 겔, 현탁액(예를 들어, 수성 또는 비-수성 액체 현탁액, 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전), 용액 및 엘릭시르를 포함한다. 조합 치료제의 제 1 화합물 및 제 2 약제는 동일 또는 다른 투여 경로에 대해 적당한 담체와 함께 조제될 수도 있고, 동일한 투여 경로를 통한 동시 투여를 위해 조제될 수도 있다.

[0050] 조합 치료제의 제 1 화합물 및 제 2 약제는 활성 성분으로서 화합물 또는 화합물들을 당업계에 공지된 약학적으

로 허용가능한 담체와 함께 조합함으로써 약학적 조제물과 같은 조제물의 제조에서 개별적으로 또는 함께 사용될 수 있다. 시스템의 치료 형태에 따라서(예를 들어, 경피 패치 vs. 경구 정제), 담체는 다양한 형태일 수 있다. 게다가, 약학 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 제-습윤제, 유화제, 감미제, 염료, 조절제, 삼투압의 조절을 위한 염, 완충제, 코팅제 또는 향산화제를 함유할 수 있다. 활성 성분을 함유하는 제제는 또한 가치있는 치료 특성을 가지는 다른 물질을 함유할 수 있다. 치료 형태는 보통의 표준 용량으로써 나타낼 수 있고 공지된 약학적 방법에 의해 제조될 수 있다. 적당한 조제물은, 예를 들어, 본원에서 참고로써 포함되는 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 20th ed. (2000)에서 발견될 수 있다.

[0051] 전달 형태에서 조합 치료제의 화합물/성분의 양은 어떤 유효한 양일 수 있다. 한 변형에서, 조합 치료제는 약 10 ng 내지 약 1,500 mg 또는 그 이상의 양으로 투약 형태에 제 1 화합물(예로써, 다임본)을 포함한다. 한 변형에서, 투약 형태에서 제 1 화합물(예로써, 다임본)은 약 10 ng 내지 약 1000 mg, 약 10 ng 내지 약 500 mg, 약 10 ng 내지 약 250 mg, 약 10 ng 내지 약 100 mg, 약 10 ng 내지 약 50 mg, 약 10 ng 내지 약 25 mg, 약 10 ng 내지 약 10 mg, 약 10 ng 내지 약 5 mg, 약 10 ng 내지 약 1 mg, 약 10 ng 내지 약 500 μ g, 약 10 ng 내지 약 250 μ g, 약 10 ng 내지 약 100 μ g, 약 10 ng 내지 약 10 μ g, 약 10 ng 내지 약 5 μ g, 약 10 ng 내지 약 1 μ g, 약 10 ng 내지 약 500 ng, 약 10 ng 내지 약 250 ng, 약 10 ng 내지 약 100 ng, 약 10 ng 내지 약 50 ng, 또는 약 10 ng 내지 약 50 ng의 양을 포함한다. 한 변형에서, 투약 형태에서 제 1 화합물(예로써, 다임본)은 약 10 ng 내지 약 1000 ng, 약 100 ng 내지 약 500 ng, 약 500 ng 내지 약 1000 ng, 약 1 μ g 내지 약 100 μ g, 약 10 μ g 내지 약 1000 μ g, 약 100 μ g 내지 약 500 μ g, 약 500 μ g 내지 약 1000 μ g, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 100 mg, 약 50 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg to 500 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 1500 mg의 양을 포함한다. 한 변형에서, 조합 치료제는 약 10 ng 내지 약 1,500 mg 또는 그 이상의 양으로 투약 형태에서 제 2 약제를 포함한다. 한 변형에서, 제 2 약제는 리스페리돈이고, 1일에 2 mg 내지 16 mg의 용량으로 투여된다. 다른 변형에서, 제 2 약제는 리스페리돈이고, 2주 마다 25 mg 내지 50 mg의 용량으로 근육 내 데포 조제물(예를 들어, 리스페달 콘스타)로서 투여된다. 한 변형에서, 조합 치료제는 서방형 시스템과 같은 전달 형태에서 약 30 mg 미만의 다임본의 양으로, 제 1 화합물로서 다임본을 포함한다. 한 변형에서, 조합 치료제는 다임본의 여러날 투여가 가능한 1회 서방형 시스템과 같은 전달 형태로 제 1 화합물로서 다임본을 포함하며, 이 형태는 다임본의 1일 용량이 약 30 mg 미만이도록 다임본의 양을 포함한다.

[0052] 즉시 방출이던지 또는 서방형 시스템이던지 조합 치료제의 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제의 투약 형태를 수반하는 치료 처방계획은 적어도 1일 1회 그리고 치료 효과를 달성하기 위해 필요로 되는 시간의 기간 동안 약 0.1 내지 약 10 mg/kg의 체중의 용량으로 개체에 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제를 투여하는 단계를 수반할 수 있다. 다른 변형에서, 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제의 1일 용량(또는 다른 투약 빈도)는 약 0.1 내지 약 8 mg/kg; 또는 약 0.1 내지 약 6 mg/kg; 또는 약 0.1 내지 약 4 mg/kg; 또는 약 0.1 내지 약 2 mg/kg; 또는 약 0.1 내지 약 1 mg/kg; 또는 약 0.5 내지 약 10 mg/kg; 또는 약 1 내지 약 10 mg/kg; 또는 약 2 내지 약 10 mg/kg; 또는 약 4 내지 약 10 mg/kg; 또는 약 6 내지 약 10 mg/kg; 또는 약 8 내지 약 10 mg/kg; 또는 약 0.1 내지 약 5 mg/kg; 또는 약 0.1 내지 약 4 mg/kg; 또는 약 0.5 내지 약 5 mg/kg; 또는 약 1 내지 약 5 mg/kg; 또는 약 1 내지 약 4 mg/kg; 또는 약 2 내지 약 4 mg/kg; 또는 약 1 내지 약 3 mg/kg; 또는 약 1.5 내지 약 3 mg/kg; 또는 약 2 내지 약 3 mg/kg; 또는 약 0.01 내지 약 10 mg/kg; 또는 약 0.01 내지 4 mg/kg; 또는 약 0.01 mg/kg 내지 2 mg/kg; 또는 약 0.05 내지 10 mg/kg; 또는 약 0.05 내지 8 mg/kg; 또는 약 0.05 내지 4 mg/kg; 또는 약 0.05 내지 4 mg/kg; 또는 약 0.05 내지 약 3 mg/kg; 또는 약 10 kg 내지 약 50 kg; 또는 약 10 내지 약 100 mg/kg 또는 약 10 내지 약 250 mg/kg; 또는 약 50 내지 약 100 mg/kg 또는 약 50 내지 200 mg/kg; 또는 약 100 내지 약 200 mg/kg 또는 약 200 내지 약 500 mg/kg; 또는 약 100 mg/kg 이상의 투약량; 또는 약 500 mg/kg 이상의 투약량이다. 일부 구체예에서, 조합 치료제의 제 1 화합물로서 다임본의 1일 투약량은, 예로써, 다임본의 1일 투약량이 제한되는 것은 아니지만, 약 0.05 mg/kg의 1일 투약량을 포함할 수 있는 약 0.1 mg/kg 미만으로 투여된다. 한 변형에서, 제 1 화합물(예로써, 다임본)의 1일 용량(중량부)은 제 2 약제의 1일 용량(중량부)의 약 10배이다. 예를 들어, 한 변형에서, 조합 치료제는 약 60 mg의 1일 용량으로 다임본 및 약 6 mg의 1일 용량으로 리스페리돈을 투여하는 것을 수반한다.

[0053] 조합 치료제는, 예로써, 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 6 개월, 또는 적어도 약 12 개월 또는 그 이상과 같은 원하는 시간의 기간 또는 지속기간 동안 효과적인 투약 처방계획에 따라서 개체에 투여될 수 있다. 한 변형에서, 조합 치료제는 개체의 인생의 지속기간 동안 매일 또는 간헐적 스케줄로 투여된다.

[0054] 조합 치료제에서 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제의 투여 빈도는 1 주일에 약 1회의 투여일 수 있다. 조합 치료

제에서 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제의 투여 빈도는 1일에 약 1회의 투여일 수 있다. 조합 치료제에서 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제의 투여 빈도는 1주일에 약 1회 이상의 투여일 수 있다. 조합 치료제에서 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제의 투여 빈도는 1일 3회 미만의 투여일 수 있다. 조합 치료제에서 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제의 투여 빈도는 1일 약 3회 미만의 투여일 수 있다. 조합 치료제에서 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제의 투여 빈도는 1주일에 약 3회일 수 있다. 조합 치료제에서 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제의 투여 빈도는 1주일에 약 4회의 투여일 수 있다. 조합 치료제에서 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제의 투여 빈도는 1주일에 약 2회의 투여일 수 있다. 조합 치료제에서 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제의 투여 빈도는 1주일에 약 1회 이상의 투여이지만 매일의 투여보다는 적다. 조합 치료제에서 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제의 투여 빈도는 1개월에 약 1회의 투여일 수 있다. 조합 치료제에서 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제의 투여 빈도는 1주일에 약 2회의 투여일 수 있다. 조합 치료제에서 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제의 투여 빈도는 1개월에 약 1회 이상의 투여이지만 1주일에 약 1회의 투여보다는 적다. 조합 치료제에서 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제의 투여 빈도는 간헐적일 수 있다(예를 들어, 7일 동안 1일 1회의 투여 후 7일 동안 투여 없음, 어떤 14일의 시간 기간, 예로써, 약 2개월, 약 4개월, 약 6개월 또는 그 이상동안 반복). 조합 치료제에서 제 1 화합물 및/또는 제 2 약제의 투여 빈도는 연속적일 수 있다(예를 들어, 연속적인 주 동안 1주일에 1회 투여). 어떤 투여 빈도는 본원에 기술되는 어떤 투약량과 함께 본원에서 기술되는 어떤 화합물을 사용할 수 있으며, 예를 들어, 조합 치료제에서 제 1 화합물의 투여 빈도는 다임본의 0.1 mg/kg 미만 또는 약 0.05 mg/kg 미만의 1일 1회 투약량일 수 있다. 한 변형에서, 제 1 화합물의 투여는 1일 3회이며 제 2 약제의 투여는 1일 1회이다. 특정 변형에서, 조합 치료제는 1일 3회의 다임본의 투여(예를 들어, 약 20 mg이 1일 3회로 투여됨) 및 1일 1회의 리스페리돈의 투여(예를 들어, 약 6 mg이 1일 1회 투여됨)를 수반한다.

[0055] 정신분열증을 치료하는 방법

[0056] 본원에 기술되는 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌 및 항정신병제는 양성, 음성 및/또는 인지 증상을 포함하는 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 치료 및/또는 예방 및/또는 지연시키기 위한 조합 치료제에 사용될 수 있다. 실시예 1에서 예시되는 바와 같은, 대표적인 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌 다임본은 배양한 래트 해마 뉴런의 NMDA-유도 전류에서 MK-801의 차단 효과를 감소시킬 수 있다. 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 치료 및/또는 예방 및/또는 지연시키기 위한 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌의 능력을 결정하기 위한 대표적인 방법은 실시예 2 및 3에 기술한다. 조합 치료제를 수반하는 진행중인 인간 연구는 실시예 4에서 기술한다.

[0057] NMDA 수용체 차단제이긴 하지만 다임본은 또한 NMDA 수용체에서 MK-801의 차단 활성을 감소시킬 수 있다는 것은 놀랍다. NMDA 수용체의 동일한 채널 내 부분에 대해 경쟁함으로써 펜시클리딘 및 MK-801이 동일한 메커니즘에 따라서 작용한다는 것이 발견되었기 때문에, 다임본과 같은 본원에 기술되는 제 1 화합물이 정확하게 동일한 방법으로 NMDA 수용체에서 펜시클리딘의 차단 효과를 약화시킬 것으로 예상되어야한다. 펜시클리딘의 정신이상 특성이 NMDA 수용체 이온 채널 내 특정 부분에 안정적으로 결합하고 그것의 이온 채널을 통과하는 이온 전류를 차단하는 것에 기인하기 때문에, 화학식 (1), (2), (A) 또는 (B)의 것과 같은 본원에 기술되는 화합물의 이런 차단 효과의 약화는 펜시클리딘의 정신이상 특성의 감소를 유발하여야 한다.

[0058] 비전형적 및 전형적 항정신병제는 정신분열증의 치료에서 용도를 발견하였다. 예를 들어, 리스페리돈은 정신분열증의 치료를 위해 미국에서 승인된 비전형적 항정신병제이다. 리스페리돈은 0.25 mg 내지 4 mg의 범위의 강도에서 정제로서, 1 mg/mL와 같이 경구 용액으로서, 그리고 0.5 내지 4 mg의 범위의 강도에서와 같이 봉해정으로서 이용가능하다. 그러나 비전형적 항정신병제의 사용은 안면마비 및 추체외로 증상 (ESP)를 야기할 가능성과 같은 부작용이 없는 것은 아니며, 이는 체중 증가, 대사 증후군, 연장된 QT 간격, 저혈압, 진정 작용, 및 신경이완제 약성증후군 뿐만 아니라 불수의 운동을 특징으로 한다. 어떤 비전형적 항정신병제는 또한 특정 환자 집단에서 제한된 사용을 가질 수 있다.

[0059] 제 1 화합물이 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌, 구체적으로 화합물 다임본이고, 제 2 약제가 항정신병제라면, 제 1 화합물 및 제 2 약제를 포함하는 조합 치료제는 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 치료, 예방 및/또는 지연시키기 위한 향상된 활성을 가질 수 있다. 특히, 본 발명의 조합 치료제는 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 치료, 예방 및/또는 지연시키는데 유용한 항정신병제와 함께 수소화된 피리도[4,3-b]인돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 이러한 조합 치료제를 사용하는 방법은 조합치료제 화합물의 단독의 투여와 비교하여 상가 또는 심지어 상승적(예를 들어, 상가보다 더 큼) 결과를 야기할 수 있다.

[0060] 한 변형에서, 제 1 화합물 및 제 2 약제를 포함하는 조합 치료제는 개개 화합물이 단독으로 주어진다면 필요한 것보다 더 낮은 용량을 필요로 한다. 이 감소된 투약은 치료제와 관련된 부작용을 감소시키고 더 큰 환자의 순

응을 야기하는데, 이는 정신분열증 환자 집단에 대해 매우 바람직하다. 따라서, 일부 구체예에서, 각각의 약학적으로 활성인 화합물의 더 적은 양은 개개의 치료제에 대해 일반적으로 사용되는 양과 비교하여 조합 치료제의 부분으로서 사용된다. 일부 구체예에서, 동일 또는 더 큰 치료적 이점은 개개의 치료에 대해 일반적으로 사용되는 양보다 조합 치료제에서 약학적으로 활성인 화합물의 더 적은 양(예를 들어, 더 적은 용량 또는 더 적은 빈도의 투약 스케줄)을 사용하여 달성된다. 바람직하게는, 약학적으로 활성인 화합물의 소량의 사용은 화합물과 관련된 한 가지 이상의 부작용의 수, 중증도, 빈도 또는 지속기간에서 감소를 야기한다.

[0061]

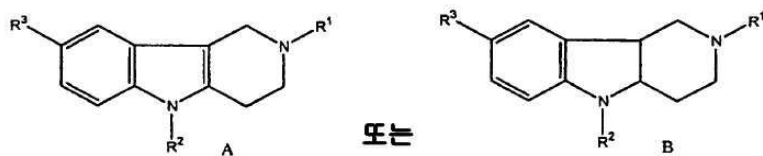
따라서, 본 발명은 본 명세서의 과제의 해결 수단 및 다른 곳에서 기술되는 바와 같은 조합 치료제를 사용하는 다양한 방법을 제공한다. 예를 들어, 한 구체예에서, 본 발명은 수소화된 피리도[4,3-b]인돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 (예로써, 다임본) 및 항정신병제를 포함하는 조합 치료제의 유효한 양을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 그것이 필요한 환자에서 정신분열증을 치료하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 본 발명은 수소화된 피리도[4,3-b]인돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 (예로써, 다임본) 및 항정신병제를 포함하는 조합 치료제의 유효한 양을 개체에 투여하는 것을 포함하는 정신분열증이 발달할 위험에 있는 것으로 생각되는 개체(예를 들어, 한 명 이상의 가족 구성원이 정신분열증이 있었던 개체 또는 정신분열증과 관련된 유전적 돌연변이를 가지는 것으로 진단된 개체 또는 정신분열증의 개시와 일치하는 행동을 나타내는 개체)에서 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 지연시키는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 본 발명은 수소화된 피리도[4,3-b]인돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 (예로써, 다임본) 및 항정신병제를 포함하는 조합 치료제의 유효한 양을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 정신분열증에 유전적으로 취약한 개체에서 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 지연시키는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 본 발명은 수소화된 피리도[4,3-b]인돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 (예로써, 다임본) 및 항정신병제를 포함하는 조합 치료제의 유효한 양을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 정신분열증과 관련된 돌연변이 또는 비정상적 유전자(예로써, NRG1 또는 DTNBP1 유전자)를 가지지만 정신분열증으로 진단되지 않은 개체에서 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 지연시키는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 본 발명은 수소화된 피리도[4,3-b]인돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 (예로써, 다임본) 및 항정신병제를 포함하는 조합 치료제의 유효한 양을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 정신분열증을 발달시키는데 유전적으로 취약하거나 또는 정신분열증과 관련된 돌연변이 또는 비정상적 유전자를 가지지만 정신분열증으로 진단되지 않은 개체에서 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 예방하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 본 발명은 수소화된 피리도[4,3-b]인돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 (예로써, 다임본) 및 항정신병제를 포함하는 조합 치료제의 유효한 양을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 정신분열증으로 진단된 개체에서 정신분열증의 강도 또는 증상의 중증도를 감소시키는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 본 발명은 수소화된 피리도[4,3-b]인돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 (예로써, 다임본) 및 항정신병제를 포함하는 조합 치료제의 유효한 양을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 정신분열증으로 진단된 개체의 삶의 질을 향상시키는 방법을 제공한다. 한 변형에서, 본 방법은 예를 들어, 정신분열증의 개시 또는 발달을 치료 및/또는 예방 및/또는 지연시키는 어떤 기술된 방법에서 사용을 위한 조합 치료 약제의 제조를 포함한다. 한 변형에서, 본 발명의 방법은 항정신병제가 비전형적 항정신병제 이외인 조합 치료제를 사용한다. 한 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제이다. 한 변형에서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 페로스피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴 (Symbyax™로서 시판됨), 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미선프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오카페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로 구성되는 군으로부터 선택된다. 한 변형에서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈이다. 한 변형에서, 항정신병제는 전형적 항정신병제이다. 한 변형에서, 전형적 항정신병제는 클로르프로마진, 트리플루오로페라진 염산염, 플루페나진 HCl 또는 플루페나진 데카노에이트, 할로페리돌, 몰린돈, 티오씨젠, 티오리다진, 트리플루오로페라진, 록사핀, 페르페나진, 프로클로페라진, 피모자이드, 및 주클로펜틱솔로 구성되는 군으로부터 선택된다. 한 변형에서, 전형적 항정신병제는 페르페나진이다. 한 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제 및 전형적 항정신병제의 조합이다(이 경우에 제 2 약제는 적어도 2가지의 다른 화합물을 함유한다). 한 변형에서, 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 페로스피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴 (Symbyax™로서 시판됨), 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미선프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오카페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로 구성되는 군으로부터 선택되는 비전형적 항정신병제, 및 클로르프로마진, 트리플루오로페라진 염산염, 플루페나진

HCl 또는 플루페나진 테카노에이트, 할로페리돌, 몰린돈, 티오씨젠, 티오리다진, 트리플루오페라진, 록사핀, 페르페나진, 프로클로페라진, 피모자이드, 및 주클로펜티솔로 구성되는 군으로부터 선택되는 전형적 항정신병제의 조합이다. 한 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제 리스페리돈 및 전형적 항정신병제 페르페나진의 조합이다.

- [0062] 따라서, 본 발명은 수소화된 피리도[4,3-b]인돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 (예로써, 다임본) 및 항정신병제(예로써, 리스페리돈 및/또는 페르페나진)를 투여하는 단계를 포함하는 정신분열증을 치료하는 방법을 제공하며, 개체는 정신분열증을 가진다(또는 가지는 것으로 의심된다). 리스페리돈 및/또는 페르페나진과 같은 항정신병제를 투여하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 항정신병제의 투약의 감소(이들 약물의 투여 및 이들 약물의 투여를 지연시키는 효과에 대한 의존도를 감소)는 예를 들어, 당업계에 공지된 시간에 걸쳐 일반적으로 주어진 투약의 공지된 및/또는 확립된 평균(양 및/또는 간격에 관해서)과 비교함으로써 평가될 수 있다.
- [0063] 다른 양태에서, 본 발명은 항정신병제와 함께 수소화된 피리도[4,3-b]인돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 (예로써, 다임본)의 유효한 양을 투여하는 단계를 포함하는 항정신병제에 의한 정신분열증의 치료를 향상시키는 방법을 제공한다. 향상된 치료는 항정신병제 단일 치료제가 주어진 동일 또는 유사한 개체 또는 본원에 기술된 바와 같은 제 1 화합물을 포함하는 조합 치료제를 받지 않은 개체에서의 동일 변수 및/또는 지표와 비교하여 조합 치료제가 주어진 개체에서 알려진 변수 및/또는 지표(예로써, 숫자 및/또는 증상의 중증도 및/또는 임상적 및/또는 정신력 측정 및/또는 신경인지 및/또는 생물학적 마커 또는 평가)를 평가함으로써 평가될 수 있다.
- [0064] 본원에서 개시되는 방법, 조제물 키트 및 발명의 사용을 위한 수소화된 피리도 [4,3-b]인돌 화합물
- [0065] 특정 수의 탄소를 가지는 유기 잔기 또는 부분을 언급할 때, 달리 명확하게 언급되지 않는다면, 이는 그것의 모든 기하 이성질체 및 다른 이성질체를 의도한다. 예를 들어, "부틸"은 n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 t-부틸을 포함하며; "프로필"은 n-프로필 및 이소프로필을 포함한다.
- [0066] 용어 "알킬"은 선형, 분지형 또는 고리형 탄화수소 구조 및 그것의 조합을 의도하고 포함한다. 바람직한 알킬기는 20개의 탄소 원자(C20) 또는 그 이하를 가지는 것이다. 더 바람직한 알킬기는 15개 이하 또는 10개 이하 또는 8개 이하의 탄소 원자를 가지는 것이다.
- [0067] 용어 "저급 알킬"은 1 내지 5개의 탄소 원자의 알킬 기를 말한다. 저급 알킬 기의 예는, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, s- 및 t- 부틸 등을 포함한다. 저급 알킬은 알킬의 하위부류이다.
- [0068] 용어 "아릴"은 단일 환(예를 들어, 페닐) 또는 축합환이 방향족(예를 들어, 2-벤조사졸리논, 2H-1,4-벤조사진-3(4H)-온-7-일) 등일 수도 있고 아닐 수도 있는 다중 축합 환(예를 들어, 나프틸 또는 안트릴)을 가지는 6 내지 14개의 탄소 원자의 불포화 방향족 탄소고리 기를 말한다. 바람직한 아릴은 페닐 및 나프틸을 포함한다.
- [0069] 용어 "헤테로아릴"은 2 내지 10개의 탄소 원자 및 환 내에 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자의 방향족 탄소고리 기를 말한다. 이러한 헤테로아릴 기는 단일 환(예를 들어, 피리딜 또는 푸릴) 또는 다중 축합 환(예를 들어, 인돌리딘 또는 벤조티에닐)을 가질 수 있다. 헤테로아릴 잔기의 예는, 예를 들어, 이미다졸릴, 피리디닐, 인돌릴, 티오페닐, 티아졸릴, 푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피리미디닐, 피라지닐, 테트라졸릴 및 피라졸릴을 포함한다.
- [0070] 용어 "아랄킬"은 아릴 부분이 알킬 잔기를 통해 모 구조에 부착되는 잔기를 말한다. 예는 벤질, 펜에틸 등이 있다.
- [0071] 용어 "헤테로아랄킬"은 헤테로아릴 부분이 알킬 잔기를 통해 모 구조에 부착되는 잔기를 말한다. 예는 푸라닐메틸, 피리디닐메틸, 피리미디닐에틸 등을 포함한다.
- [0072] 용어 "치환된 헤테로아랄킬"은 히드록시, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아릴, 카르복실, 할로, 니트로 및 아미노로 구성되는 군으로부터 선택되는 잔기와 같은 1 내지 3개의 치환기로 치환되는 헤테로아랄기를 말한다.
- [0073] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 말한다.
- [0074] 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌 또는 그것의 산 또는 염기성 염과 같은 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌 및 항정신병제를 함유하는 조합 치료제의 제 1 화합물이다. 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌은 테트라히드로 피리도 [4,3-b] 인돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 수소화된 피리도

[4,3-b] 인돌은 헥사히드로 피리도 [4,3-b] 인돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌 화합물은, 비록 3개 이상의 치환기를 가지는 비치환된 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌 화합물 또는 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌 화합물이 생각될 수 있지만, 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 적당한 치환기는, 제한되는 것은 아니지만, 알킬, 저급 알킬, 아랄킬, 헤테로아랄킬, 치환된 헤테로아랄킬, 및 할로를 포함한다.

[0075] 특정의 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌은 화학식 A 및 B로써 예시된다:



[0076]

[0077] 상기식에서, R^1 은 알킬, 저급 알킬 및 아랄킬로 구성되는 군으로부터 선택되고, R^2 는 수소, 아랄킬 및 치환된 헤테로아랄킬로 구성되는 군으로부터 선택되고; R^3 은 수소, 알킬, 저급 알킬 및 할로로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0078] 한 변형에서, R^1 은 알킬, 예로써, C_1 - C_{15} 알킬, C_{10} - C_{15} 알킬, C_1 - C_{10} 알킬, C_2 - C_{15} 알킬, C_2 - C_{10} 알킬, C_2 - C_8 알킬, C_4 - C_8 알킬, C_6 - C_8 알킬, C_6 - C_{15} 알킬, C_{15} - C_{20} 알킬; C_1 - C_8 알킬 및 C_1 - C_6 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되는 알킬이다. 한 변형에서, R^1 은 아랄킬이다. 한 변형에서, R^1 은 저급 알킬, 예로써 C_1 - C_2 알킬, C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_4 알킬, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_3 알킬, 및 C_2 - C_5 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되는 저급 알킬이다.

[0079] 한 변형에서, R^1 은 직쇄 알킬기이다. 한 변형에서, R^1 은 분지된 알킬기이다. 한 변형에서, R^1 은 고리 알킬기이다.

[0080] 한 변형에서, R^1 은 메틸이다. 한 변형에서, R^1 은 에틸이다. 한 변형에서, R^1 은 메틸 또는 에틸이다. 한 변형에서, R^1 은 메틸 또는 벤질과 같은 아랄킬이다. 한 변형에서, R^1 은 에틸 또는 벤질과 같은 아랄킬이다.

[0081] 한 변형에서, R^1 은 아랄킬 기이다. 한 변형에서, 앞 단락에 열거된 알킬 또는 저급 알킬 치환기 중 어떤 하나가 아릴기로 추가로 치환된다면(예를 들어, Ar - C_1 - C_6 알킬, Ar - C_1 - C_3 알킬 또는 Ar - C_1 - C_{15} 알킬), R^1 은 아랄킬 기이다. 한 변형에서, 앞 단락에 열거된 알킬 또는 저급 알킬 치환기 중 어떤 하나가 단일 환 아릴 잔기로 치환된다면, R^1 은 아랄킬 기이다. 한 변형에서, 앞 단락에 열거된 알킬 또는 저급 알킬 치환기 중 어떤 하나가 페닐 기로 추가로 치환된다면(예를 들어, Ph - C_1 - C_6 알킬 또는 Ph - C_1 - C_3 알킬, Ph - C_1 - C_{15} 알킬), R^1 은 아랄킬 기이다. 한 변형에서, R^1 은 벤질이다.

[0082] R^1 에 대한 모든 변형은 R^1 , R^2 및 R^3 의 각각 및 모든 조합이 구체적이고 개별적으로 열거되는 것과 동일하게 R^2 및 R^3 에 대해 하기 기술되는 변형 중 어떤 것과 조합되도록 의도되고 본원에서 명확하게 기술된다.

[0083] 한 변형에서, R^2 는 H이다. 한 변형에서, R^2 는 아랄킬 기이다. 한 변형에서, R^2 는 치환된 헤테로아랄킬 기이다. 한 변형에서, R^2 는 수소 또는 아랄킬 기이다. 한 변형에서, R^2 는 수소 또는 치환된 헤테로아랄킬 기이다. 한 변형에서, R^2 는 아랄킬 기 또는 치환된 헤테로아랄킬 기이다. 한 변형에서, R^2 는 수소, 아랄킬기 및 치환된 헤테로아랄킬 기로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0084] 한 변형에서, R^2 는 아랄킬 기이며, R^1 에 대해 열거한 각각 및 모든 조합이 구체적이고 개별적으로 R^2 에 대해 열거되는 것과 동일하게, R^2 는 상기 R^1 에 대해 주목한 아랄킬 기 중 어떤 하나일 수 있다.

[0085] 한 변형에서, R^2 는 치환된 헤테로아랄킬 기이며, 헤테로아랄킬의 알킬 부분은 상기 R^1 에 대해 열거한 것과 같은

알킬 또는 저급 알킬기일 수 있다. 한 변형에서, R^2 는 치환된 헤테로아랄킬이며, 헤테로아릴 기는 1 내지 3개의 C_1-C_3 알킬 치환기 (예를 들어, 6-메틸-3-피리디에틸)로 치환된다. 한 변형에서, R^2 는 치환된 헤테로아랄킬 기이고, 헤테로아릴 기는 1 내지 3개의 메틸 기로 치환된다. 한 변형에서, R^2 는 치환된 헤테로아랄킬 기이고, 헤테로아릴 기는 1개의 저급 알킬 치환기로 치환된다. 한 변형에서, R^2 는 치환된 헤테로아랄킬 기이며, 헤테로아릴 기는 1개의 C_1-C_3 알킬 치환기로 치환된다. 한 변형에서, R^2 는 치환된 헤테로아랄킬 기이며, 헤테로아릴 기는 1 또는 2개의 메틸 기로 치환된다. 한 변형에서, R^2 는 치환된 헤테로아랄킬 기이며, 헤테로아릴 기는 1개의 메틸 기로 치환된다.

[0086] 다른 변형에서, R^2 는 바로 앞 단락의 치환된 헤테로아랄킬 기 중 어떤 하나이며, 헤테로아랄킬 기의 헤테로아릴 부분은 단일 환 헤테로아릴 기이다. 다른 변형에서, R^2 는 바로 앞 단락의 치환된 헤테로아랄킬 기 중 하나이며, 헤테로아랄킬 기의 헤테로아릴 부분은 다중 축합 환 헤테로아릴 기이다. 다른 변형에서, R^2 는 바로 앞 단락의 치환된 헤테로아랄킬 기 중 하나이며, 헤테로아랄킬 부분은 피리딜기 (Py)이다.

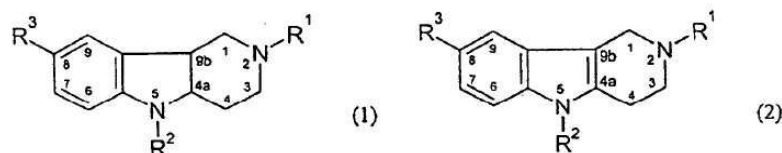
[0087] 한 변형에서, R^2 는 6-CH₃-3-Py-(CH₂)₂-이다.

[0088] 한 변형에서, R^3 은 수소이다. 다른 변형에서, R^1 에 대해 열거한 각각 및 모든 조합이 개별적이고 개개로 R^3 에 대해 열거되는 것과 동일하게, R^3 은 상기 R^1 에 대해 주목한 알킬 기 중 어떤 하나이다. 다른 변형에서, R^3 은 할로 기이다. 한 변형에서, R^3 은 수소 또는 알킬 기이다. 한 변형에서, R^3 은 할로 또는 알킬 기이다. 한 변형에서, R^3 은 수소 또는 할로기이다. 한 변형에서, R^3 은 수소, 알킬 및 할로로 구성되는 군으로부터 선택된다. 한 변형에서, R^3 은 Br이다. 한 변형에서, R^3 은 I이다. 한 변형에서, R^3 은 F이다. 한 변형에서, R^3 은 Cl이다.

[0089] 특정 변형에서, 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌은 2,8-디메틸-5-(2-(6-메틸-3-피리딜)에틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0090] 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌은 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 있을 수 있고, 이는 당업자에게 용이하게 알려져 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용가능한 산성염을 포함한다. 특정의 약학적으로 허용가능한 염의 예는 염산염 또는 2염산염을 포함한다. 특정 변형에서, 수소화된 피리도[4,3-b] 인돌은 2,8-디메틸-5-(2-(6-메틸-3-피리딜)에틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 2염산염 (다임본)과 같은 2,8-디메틸-5-(2-(6-메틸-3-피리딜)에틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0091] 특정의 수소화된 피리도-([4,3-b]) 인돌은 또한 화학식 (1) 또는 화학식 (2)에 의해 기술될 수 있다:



[0092]

[0093] 화학식 (1) 또는 (2)의 화합물에 대해, 상기 치환기의 어떤 조합에서 R^1 은 -CH₃, CH₃CH₂-, 또는 PhCH₂- (벤질)을 나타내고; R^2 는 -H, PhCH₂-, 또는 6-CH₃-3-Py-(CH₂)₂-이고; R^3 은 -H, -CH₃, 또는 -Br이다. 화학식 (1) 및 (2)의 치환기의 모든 가능한 조합은 각각의 단일 및 개별 화합물이 화학명으로써 열거되는 것과 동일하게 구체적이고 개별적인 화합물로서 생각된다. 또한 상기 열거되는 치환기로부터 하나 이상의 가능한 부분의 어떤 결실에 의해 화학식 (1) 또는 (2)의 화합물이 생각된다: 예를 들어, 상기식에서 R^1 이 -CH₃을 나타내면; R^2 는 -H, PhCH₂-, 또는 6-CH₃-3-Py-(CH₂)₂-이고; R^3 은 -H, -CH₃, 또는 -Br이고, 또는 R^1 이 -CH₃를 나타내면; R^2 는 6-CH₃-3-Py-(CH₂)₂-;

R^3 은 -H, $-CH_3$, 또는 -Br을 나타낸다.

- [0094] 본원에서 상기 및 어떤 화합물은 약학적으로 허용가능한 산의 염 형태 및 4가화된 유도체의 형태일 수 있다.
- [0095] 화합물은 화학식 (1)일 수 있으며, R^1 은 $-CH_3$ 이고, R^2 는 -H이고, R^3 은 $-CH_3$ 이다. 한 변형에서, 화합물은 화학식 (1)을 가지며, 단 치환기는 (R^1 은 $-CH_3$ 이고, R^2 는 -H이고, R^3 은 $-CH_3$ 이다)인 것이 아니다. 화합물은 화학식 (2)일 수 있고, 상기식에서 R^1 은 $-CH_3$, CH_3CH_2- , 또는 $PhCH_2-$ 로써 나타나고; R^2 는 -H, $PhCH_2-$, 또는 6- CH_3 -3-Py- $(CH_2)_2-$ 이고; R^3 은 -H, $-CH_3$, 또는 -Br이다. 화합물은 화학식 (2)일 수 있으며, 상기식에서 R^1 은 CH_3CH_2- 또는 $PhCH_2-$ 이고, R^2 는 -H이고, R^3 은 -H이고; 또는 R^1 은 $-CH_3$ 이고, R^2 는 $PhCH_2-$ 이고, R^3 은 $-CH_3$ 인 화합물; 또는 R^1 은 $-CH_3$ 이고, R^2 는 6- CH_3 -3-Py- $(CH_2)_2-$ 이고, R^3 은 $-CH_3$ 인 화합물; 또는 R^1 은 $-CH_3$ 이고, R^2 는 -H이고, R^3 은 -H 또는 $-CH_3$ 인 화합물; 또는 R^1 은 $-CH_3$ 이고, R^2 는 -H이고, R^3 은 -Br인 화합물일 수 있다.
- [0096] 본원에 개시되는 방법에 사용될 수 있는 문헌으로부터 알려진 화합물은 하기의 특정 화합물을 포함한다:
- [0097] 1. 시스(±) 2,8-디메틸-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 및 그것의 2염산염;
- [0098] 2. 2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌;
- [0099] 3. 2-벤질-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도 [4,3-b] 인돌;
- [0100] 4. 2,8-디메틸-5-벤질-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 및 그것의 2염산염;
- [0101] 5. 2-메틸-5-(2-메틸-3-피리딜)에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 및 그것의 세스퀴황산염;
- [0102] 6. 2,8-디메틸-5-(2-(6-메틸-3-피리딜)에틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도 [4,3-b] 인돌 및 그것의 2염산염 (다임본);
- [0103] 7. 2-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌;
- [0104] 8. 2,8-디메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 및 그것의 메틸요오드화물;
- [0105] 9. 2-메틸-8-브로모-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 및 그것의 염산염.
- [0106] 한 변형에서, 화합물은 화학식 A 또는 B(R^1 은 저급 알킬 또는 벤질로부터 선택되고; R^2 는 수소, 벤질 또는 6- CH_3 -3-Py- $(CH_2)_2-$ 로부터 선택되고 R^3 은 수소, 저급 알킬 또는 할로로부터 선택된다), 또는 그것의 어떤 약학적으로 허용가능한 염을 가진다. 다른 변형에서, R^1 은 $-CH_3$, CH_3CH_2- , 또는 벤질로부터 선택되고; R^2 는 -H, 벤질, 또는 6- CH_3 -3-Py- $(CH_2)_2-$ 로부터 선택되고; R^3 은 -H, $-CH_3$ 또는 -Br로부터 선택되며, 또는 그것의 어떤 약학적으로 허용가능한 염이다. 다른 변형에서, 화합물은 하기로 구성되는 군: 라세미 혼합물로서 시스(±) 2,8-디메틸-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 또는 실질적으로 순수한 (+) 또는 실질적으로 순수한 (-) 형태; 2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌; 2-벤질-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌; 2,8-디메틸-5-벤질-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌; 2-메틸-5-(2-메틸-3-피리딜)에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌; 2,8-디메틸-5-(2-(6-메틸-3-피리딜)에틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌; 2-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌; 2,8-디메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌; 또는 2-메틸-8-브로모-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 또는 앞서 언급한 것 중 어떤 것의 어떤 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다. 한 변형에서, 화합물은 화학식 A 또는 B(상기식에서 R^1 은 $-CH_3$ 이고, R^2 는 -H이고 R^3 은 $-CH_3$ 이다) 또는 그것의 어떤 약학적으로 허용가능한 염을 가진다. 화합물은 화학식 A 또는 B(상기식에서, R^1 은 CH_3CH_2- 또는 벤질이고, R^2 는 -H이고, R^3 은 $-CH_3$ 이다) 또는 그것의 어떤 약학적으로 허용가능한 염을 가질 수 있다. 화합물은 화학식 A 또는 B(상기식에서, R^1 은 $-CH_3$ 이고, R^2 는 벤질

이고, R^3 은 $-CH_3$ 이다) 또는 그것의 어떤 약학적으로 허용가능한 염을 가질 수 있다. 화합물은 화학식 A 또는 B (상기식에서, R^1 은 $-CH_3$ 이고, R^2 는 $6-CH_3-3-Py-(CH_2)_2-$ 이고, R^3 은 $-H$ 이다) 또는 그것의 어떤 약학적으로 허용가능한 염을 가질 수 있다. 화합물은 화학식 A 또는 B(상기식에서, R^2 는 $6-CH_3-3-Py-(CH_2)_2-$ 이다) 또는 그것의 어떤 약학적으로 허용가능한 염을 가질 수 있다. 화합물은 화학식 A 또는 B(상기식에서, R^1 은 $-CH_3$ 이고, R^2 는 $-H$ 이고, R^3 은 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다) 또는 그것의 어떤 약학적으로 허용가능한 염을 가질 수 있다. 화합물은 화학식 A 또는 B(상기식에서, R^1 은 $-CH_3$ 이고, R^2 는 $-H$ 이고, R^3 은 $-Br$ 이다), 또는 그것의 어떤 약학적으로 허용가능한 염을 가질 수 있다. 본 화합물은 화학식 A 또는 B를 가질 수 있고, 상기식에서, R^1 은 저급 알킬 또는 아랄킬로부터 선택되고, R^2 는 수소, 아랄킬 또는 치환된 헤테로아랄킬로부터 선택되고 R^3 은 수소, 저급 알킬 또는 할로로부터 선택된다.

[0107] 조성물, 키트 및 방법에서 사용을 위한 화합물은 2,8-디메틸-5-(2-(6-메틸-3-피리딜)에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 또는 그것의 산성염, 염산염 또는 2염산염과 같은 그것의 어떤 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다.

[0108] 피리도[4,3-b] 인돌 환 구조(예를 들어, 화합물 (1)의 탄소 4a 및 9b)에서 2개의 입체이성질체를 가지는 본원에 개시된 어떤 화합물은 입체중심이 시스 또는 트랜스 형태인 화합물을 포함한다. 조성물은 실질적으로 순수한 S,S 또는 R,R 또는 S,R 또는 R,S 화합물의 조성물과 같은 실질적으로 순수한 형태로 이러한 화합물을 포함할 수 있다. 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 다른 입체화학적 형태에서 화합물의 15% 이하 또는 10% 이하 또는 5% 이하 또는 3% 이하 또는 1% 이하의 불순물을 함유하는 것을 의미한다. 예를 들어, 실질적으로 순수한 S,S 화합물의 조성물은 15% 이하 또는 10% 이하 또는 5% 이하 또는 3% 이하 또는 1% 이하의 R,R 또는 S,R 또는 R,S 형태의 화합물을 함유하는 것을 의미한다. 조성물은 이러한 입체이성질체의 혼합물로서 화합물을 함유할 수 있고, 혼합물은 동일 또는 동일하지 않은 양의 거울상체(예를 들어, S,S 및 R,R) 또는 부분입체이성질체(예를 들어 S,S 및 R,S 또는 S,R)일 수 있다. 조성물은 입체이성질체의 어떤 비율로 2 또는 3 또는 4가지의 이러한 입체이성질체의 혼합물로서 화합물을 함유할 수 있다. 피리도 [4,3-b] 인돌 환 구조에서가 아닌 입체중심을 가지는 본원에 개시된 화합물은, 제한되는 것은 아니지만 어떤 비율로 거울상체 및 부분입체이성질체를 포함하는 이러한 화합물의 모든 입체화학적 변형을 의도하고, 라세미 및 풍부한 거울상체 및 다른 가능한 혼합물을 포함한다. 입체화학이 구조에서 명확하게 표시되지 않는다면, 구조는 기술된 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0109] 시스(±) 2,8-디메틸-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 및 그것의 2염산염에 대한 신경 이완제 특성의 합성 및 연구는, 예를 들어, 하기 문헌에서 보고된다: Yakhontov, L.N., Glushkov, R.G., Synthetic therapeutic drugs. A.G. Natradze, the editor, Moscow Medicina, 1983, p. 234-237. 문헌으로부터 알려진 바와 같은 상기 주목한 화합물 2, 8 및 9의 합성, 및 세로토닌 길항제로서 그것의 특성의 데이터는, 예를 들어, C.J. Cattanaach, A. Cohen & B.H. Brown in J. Chem. Soc. (Ser.C) 1968, p. 1235-1243에서 보고된다. 문헌으로부터 알려진 바와 같이 상기 주목한 화합물 3의 합성은, 예를 들어, 논문 N.P.Buu-Hoi, O.Roussel, P.Jacquignon, J. Chem. Soc., 1964, N 2, p. 708-711에서 보고된다. N.F. Kucherova and N.K. Kochetkov (General chemistry (russ.), 1956, v.26, p. 3149-3154)는 문헌으로부터 알려진 바와 같은 상기 주목한 화합물 4의 합성을 기술한다. 문헌으로부터 알려진 바와 같이 상기 주목한 화합물 5 및 6의 합성은 A.N. Kost, M.A. Yurovskaya, T.V. Mel'nikova에 의한 논문, Chemistry of heterocyclic compounds, 1973, N 2, p. 207-212에서 기술된다. 문헌으로부터 알려진 바와 같은 상기 주목한 화합물 7의 합성은 U.Horlein in Chem. Ber., 1954, Bd. 87, hft 4, 463-p. 472. M. Yurovskaya and LL에 의해 기술된다. Rodionov in Chemistry of heterocyclic compounds (1981, N 8, p. 1072-1078)는 상기 화합물 8의 요오드화 메틸의 합성을 기술한다.

[0110] 조합 치료제의 제 1 화합물 및 제 2 약제는 약학적으로 허용가능한 담체와 조합될 수 있고, 조합 치료제를 포함하는 약학 조성물이 의도된다.

[0111] 본 발명은 또한 조합 치료제 단위 투약 형태를 포함하며, 조합 치료제의 제 1 화합물 및 제 2 약제는 단위 투약 형태로 존재한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "단위 투약 형태"는 미리 결정된 용량의 제 1 화합물 (예로써, 다임본) 및 미리 결정된 용량의 제 2 약제 (예로써, 리스페리돈)를 함유하는 조합 치료제를 말한다. 조합

치료제 단위 투약 형태의 제 1 화합물 및 제 2 약제는 정신분열증을 치료하는데 유효한 양으로 존재한다.

[0112] 본 발명은 본원에 기술되는 바와 같은 조합 치료제를 포함하는 키트를 제공한다. 키트는 단위 투약 형태 (예를 들어, 투약 형태는 다임본과 항정신병제, 예로써, 리스페리돈 및/또는 페르페나진을 둘 다 함유한다) 또는 별개의 투약 형태(예를 들어, 다임본은 하나의 투약 형태에 함유되고 리스페리돈 및/또는 페르페나진과 같은 항정신병제는 다른 투약 형태에 함유된다)로서 조합치료제의 제 1 화합물 및 제 2 약제를 함유할 수 있다. 키트는 또한 사용을 위한 설명서를 함유할 것이다. 한 변형에서, 키트는 (a) 다임본, (b) 항정신병제; 및 (c) 정신분열증을 치료, 예방, 진행의 늦춤 개시 및/또는 발달의 지연에 사용하기 위한 설명서를 포함한다. 한 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제이다. 한 변형에서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 페로스피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴 (Symbyax™로서 시판됨), 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미선프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오카페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로 구성되는 군으로부터 선택된다. 한 변형에서, 비전형적 항정신병제는 리스페리돈이다. 한 변형에서, 항정신병제는 전형적 항정신병제이다. 한 변형에서, 전형적 항정신병제는 클로르프로마진, 트리플루오로페라진 염산염, 플루페나진 HCl 또는 플루페나진 데카노에이트, 할로페리돌, 몰린돈, 티오씨젠, 티오리다진, 트리플루오페라진, 록사핀, 페르페나진, 프로클로페라진, 피모자이드, 및 주클로펜틱솔로 구성되는 군으로부터 선택된다. 한 변형에서, 전형적 항정신병제는 페르페나진이다. 한 변형에서, 키트는 다임본 및 리스페리돈을 사용한다. 한 변형에서, 키트는 다임본 및 페르페나진을 사용한다. 한 변형에서, 항정신병제는 비전형적 항정신병제 및 전형적 항정신병제의 조합이다(이 경우에 제 2 약제는 적어도 2가지의 다른 화합물을 함유한다). 한 변형에서, 항정신병제는 리스페리돈, 클로자핀, N-데스메틸클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 페로스피론, 지프라시돈, 올란자핀/플루옥세틴 (Symbyax™로서 시판됨), 아리피프라졸, 팔리페리돈, 세르틴돌, 조테핀, 아미선프라이드, 비페프루녹스, 아세나핀, 멜페론, 아바페리돈, 블로난세린, 일로페리돈, 루라시돈, 오카페리돈, QF-2400B, SB-773812, ITI-007, 및 YKP-1358로부터 선택되는 비전형적 항정신병제, 및 클로르프로마진, 트리플루오로페라진 염산염, 플루페나진 HCl 또는 플루페나진 데카노에이트, 할로페리돌, 몰린돈, 티오씨젠, 티오리다진, 트리플루오페라진, 록사핀, 페르페나진, 프로클로페라진, 피모자이드, 및 주클로펜틱솔로 구성되는 군으로부터 선택되는 전형적 항정신병제의 조합이다. 한 변형에서, 키트는 다임본 및 비전형적 항정신병제 리스페리돈 및 전형적 항정신병제 페르페나진의 조합을 사용한다. 키트는 본원에 기술되는 어떤 하나 이상의 사용을 위해 사용될 수 있고, 어떤 하나 이상의 언급된 사용(예를 들어, 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 치료 및/또는 예방 및/또는 지연)을 위한 설명서를 함유할 수 있다.

[0113] 키트는 일반적으로 적당한 패키징을 포함한다. 키트는 어떤 화합물 또는 본원에 기술되는 조합 치료제를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 각 성분은(하나 이상의 성분이 있다면) 별개의 용기로 포장될 수 있고 또는 일부 성분은 교차반응 및 유통기한이 허용된다면 하나의 용기에 조합될 수 있다.

[0114] 키트는 본 발명의 방법(예를 들어, 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 치료, 예방 및/또는 지연)의 성분(들)의 사용에 관하여 선택적으로, 비록 설명서를 함유하는 전자 저장 매체(예를 들어, 자기 디스크 또는 광학 디스크)가 또한 허용될 수 있음에도 불구하고, 일반적으로 찍여진 설명서인, 설명서의 세트를 포함할 수 있다. 키트에 포함된 설명서는 일반적으로 성분 및 그것의 개체에 대한 투여에 관한 정보를 포함한다.

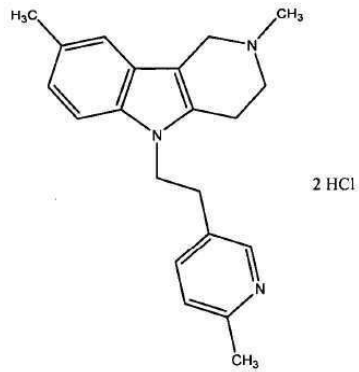
[0115] 하기 실시예는 예시를 위해 제공되며, 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

[0116] 본원에 개시된 모든 참고문헌은 그것 전체가 참고로써 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0117] 실시예 1. 화합물의 특성을 차단하는 NMDA-유도전류를 평가하는 방법

[0118] 하기 화학식의 약물 "다임본" 2,8-디메틸-5-[2-(6-메틸피리디-3)에틸]-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 2염산염:



[0119]

[0120]

은 본원에 기술되는 대표적인 화합물이다.

[0121]

실험을 래트 대뇌 피질의 신선하게 분리한 뉴런 또는 배양한 래트 해마 뉴런에서 패치 클램프 방법으로 수행하였다. 배양을 위한 뉴런을 트립신처리의 방법에 의해 신생아 래트(1-2일)의 해마로부터 얻은 다음 피펫팅하였다. 배양 배지에서 현탁한 세포를 3 mL 분량으로 폴리-1-리신으로 코팅한 유리를 먼저 놓은 6-웰 플랑세트(Nunc)의 웰 또는 페트리 접시에 두었다. 세포 농도는 대체로 2.5×10^{-6} - 5×10^{-6} 세포/mL였다. 배양 배지는 10% 송아지혈청, 2 mM 글루타민, 50 μ g/mL 겐타마이신, 15 mM 글루코오스 및 20mM KCl로 보충한 이글의 최소 배지 및 DME/F12 배지 (1:1)로 구성되며 NaHCO_3 를 사용하여 pH를 7.0 내지 7.4로 하였다. 배양물을 함유하는 플랑세트를 37°C 및 100% 습도에서 CO_2 -인큐베이터에 두었다. 시토신 아라비노시드(10-20 μ L)를 배양의 제 2 일 내지 제 3 일에 첨가하였다. 배양의 6-7일 후 1 mg/mL 글루코오스를 배지에 첨가하였고, 또는 다음 실험에 따라서 배지를 교환하였다. 배양한 해마 뉴런을 0.4 mL 작업 챔버에 두었다. 작업 용액은 하기 조성을 가졌다: 150.0 mM NaCl, 5.0 mM KCl, 2.6 mM CaCl_2 , 2.0 mM $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, 10 mM HEPES, 및 15.0 mM 글루코오스, pH 7.36.

[0122]

NMDA의 적용에 의해 만들어진 막관통 전류를 전체 세포 배치에서 패치 클램프 전기생리학적 방법에 의해 기록하였다. 물질의 적용을 급속 과냉각의 방법으로 행하였다. 전류를 하기 조성물로 채운 봉규산염 미소전극(저항 3.0-4.5 mOhm)의 도움으로 기록하였다: 100.0 mM KCl, 11.0 mM EGTA, 1.0 mM CaCl_2 , 1.0 mM MgCl_2 , 10.0 mM HEPES, 및 5.0 mM ATP, pH 7.2. EPC-9 기기(HEKA, 독일)를 저항을 위해 사용하였다. 전류를 펄스 프로그램을 사용하여 또한 HEKA로부터 구입한 펜티엄-IV PC의 하드 디스크에 저장하였다. 결과를 Pulsefit(HEKA)의 도움으로 분석하였다.

[0123]

NMDA의 적용은 배양한 해마 뉴런에서 유입 전류를 유발하였다. 다임본은 NMDA의 적용에 의해 야기되는 전류에서 차단 효과를 가졌다. 다임본의 IC_{50} 은 6.0 내지 10 μ M으로 다양하였고, 7.7 ± 1.9 μ M의 평균이었다. MK-801은 또한 NMDA-유도 전류의 차단을 야기하였다. 이 차단은 명백한 "사용 의존성"을 가지며, 다시 말해서, MK-801에 의해 야기되는 차단 효과의 규모는 작용제, 즉, NMDA의 앞선 효과에 의존한다: 일부 최종 값에 따라서 작용제의 일련의 성공적인 적용에서 차단 효과는 증가되었고, 이는 MK-801의 농도에 의존한다. 1 μ M MK-801은 $70 \pm 15\%$ 로써 NMDA-유도 전류의 차단을 야기하였다. 10 μ M의 농도로 다임본을 함유하는 용액에 의한 뉴런의 예비 관류는 $40 \pm 18\%$ 로 MK-801의 차단 효과의 감소를 야기하였다. 비교를 위해, NMDA 수용체 D-AP5 (D-2-아미노-5-포스포노 발레르산-선택된 NMDA 수용체 길항제)의 경쟁 길항제의 효과를 비교를 위해 조사하였다. 5 μ M의 용량으로 D-AP5 그 자체로 60-80%로써 NMDA-유도 전류를 차단하였다. D-AP5의 예비 적용은 MK-801의 차단 효과를 감소시키지 않았다.

[0124]

얻은 결과를 표 1에서 제공한다.

표 1

[0125]

배양한 래트 해마 뉴런의 NMDA-유도 전류에서 물질의 효과

물질	NMDA-유도 전류의 차단(%)
다임본	10 μ M에서 50-70%로써

MK-801	1 μ M에서 70 \pm 15%로써
다임본+MK-801	40 \pm 18%로써
D-AP5	5 μ M에서 60-80%로써
D-AP5+MK-801	75 \pm 17%로써

- [0126] 결과는 다임본이 그 자체로 NMDA 수용체의 길항제가 되는 것으로 믿어지는 사실에도 불구하고, 배양한 래트 해마 뉴런의 NMDA-유도 전류에서 MK-801의 차단 효과를 감소시킬 수 있음을 나타낸다. NMDA 수용체에서 다임본의 차단 효과의 메커니즘은 아직 확립되지 않았지만, 그것이 NMDA 수용체 이온 채널 - 펜시클리딘, MK-801 및 케타민의 비경쟁적 차단제에 대한 특징인 신경독성 효과를 가지는 것은 아니다. 이런 새로운 결과를 기초로, NMDA 수용체의 MK-801 (및 유사하게는 펜시클리딘)의 채널-차단 효과의 감소가 정신이상 효과의 감소를 유발하고, 따라서 정신분열증에 대한 증상 특성의 감소를 유발할 수 있음이 제안될 수 있다.
- [0127] 이들 결과는 다임본이 그것의 이전에 기술된 특성에 따라서 정신분열증의 효과적인 치료를 위해 사용될 수 있음을 나타낸다.
- [0128] 실시예 2. 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 치료, 예방 및/또는 지연시키기 위한 본 발명의 화합물의 능력을 결정하는 생체 내 모델의 사용
- [0129] 정신분열증의 생체 내 모델은 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 치료 및/또는 예방 및/또는 지연시키기 위해 본원에 기술되는 어떤 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌(예를 들어, 다임본)의 능력을 결정하는데 사용될 수 있다.
- [0130] 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 치료 및/또는 예방 및/또는 지연시키기 위해 본원에 기술되는 하나 이상의 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌의 활성을 시험하기 위한 한 가지 대표적인 모델은 동물(예를 들어, 비-영장류(래트) 또는 영장류(원숭이))에 만성적으로 투여되어 정신분열증 인간에서 보이는 것과 유사한 기능 장애를 초래하는 펜시클리딘을 사용한다. Jentsch et al., 1997, *Science* 277:953-955 및 Piercey et al., 1988, *Life Sci.* 43(4):375-385) 참조. 표준 실험 프로토콜을 이것 또는 다른 동물 모델에서 사용할 수 있다.
- [0131] 실시예 3. 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 치료, 예방 및/또는 지연시키기 위한 본 발명의 화합물의 능력을 결정하기 위한 인간 임상 시험의 사용
- [0132] 원한다면, 본원에 기술되는 어떤 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌(예를 들어, 다임본)을 또한 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 치료, 예방 및/또는 지연시키기 위한 화합물의 능력을 결정하기 위해 인간에서 시험할 수 있다.
- [0133] 하나의 대표적인 방법에서, 정신분열증이 있는 피험자는 표준 프로토콜을 사용하여 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌의 안전성, 지속성, 약물 동역학 및 약력학 1상 연구에 등록된다. 그 후 2상, 이중맹검 무작위 대조실험을 수소화된 피리도 [4,3-b] 인돌의 효능을 결정하기 위해 수행하였다.
- [0134] 실시예 4. 정신분열증의 개시 및/또는 발달을 치료, 예방 및/또는 지연을 위한 본 발명의 조합 치료제의 인간 임상 실험
- [0135] 이중맹검, 위약-대조 임상 연구를 리스페리돈 치료 단독과 비교하여 만성 정신분열증의 치료를 위한 리스페리돈 (3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤조사졸-3-일)피페리딘-1-일]에틸]-2-메틸-6,7,8,9-테트라히드로피리도[2,1-b]피리미딘-4-온)에 다임본(2,8-디메틸-5-(2-(6-메틸-3-피리딜)에틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 2염산염)을 더한 조합 치료제의 효과를 평가하기 위해 수행하였다. 치료 실험을 정신분열증, 망상형, 및 발작 과정에 대한 진단 기준(DSM IV-295.30)을 충족시키는 60명의 환자의 무작위 위약-대조, 이중맹검 연구로서 설계하였다.
- [0136] 본 연구는 임상지표, 신경인지 시험의 결과, 신경화학적, 신경면역학적, 생화학적, 유전적 및 형태학적 표시에 따라서 만성 정신분열증을 가지는 환자를 전통적인 치료로부터 비전형적 항정신병제(리스페리돈, 세로토닌-도파민 차단제)에 의한 단일치료로 전환하는 효과를 평가하였다. 리스페리돈은 또한 러시아에서 Rispolept로서 알려져 있고 미국에서 상표명 Risperdal 하에서 시판되며, 화합물 3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤조사졸-3-일)피페리딘-1-일]에틸]-2-메틸-6,7,8,9-테트라히드로피리도[2,1-b]피리미딘-4-온을 의도한다. 본 연구는 또한 다임본이 리스페리돈에 의한 단일치료에 첨가될 때 항정신병 치료제의 임상적 효과의 가능한 증가를 평가하였다.
- [0137] 본 연구는 현재 약물로 차도가 있는 상태이거나 또는 약물 차도의 발생이 있는 지속적인 편집증 및 발작-진행성 정신분열증의 진단을 받은 60명의 환자를 포함하였다. 본 연구는 항정신성 치료제에 완전하게 내성이 있는 환자를 포함하지 않았다. DSM-IV에 따라서, 이들 환자는 기준 295.30, 정신분열증, 망상형, 만성적 진행을 충족

하였다. 환자를 하기 기준에 따르는 연구에 참가시키기 위해 선택하였다: (1) 선정기준: 리스페리돈에 대한 차도 또는 부분적인 차도 및 반응자 또는 부분적인 반응자 중 남성 환자, 18세 또는 그 이상, 정신분열증, 망상형, 및 발작 과정; 및 (2) 제외기준: 리스페리돈을 포함하는 항정신병제 치료에 대해 흥분, 충동적 또는 공격적 행동(중등도 이상), 비-반응자, 정신분열증 이외의(또는 추가의) 정신 장애, 다른 치료의 필요성 및 심각한 급성 신체 질병 또는 대상부전의 만성 신체 질병을 가짐.

[0138] 연구의 제 1 단계(2주)에서, 연구에 참가를 위해 고지에 입각한 동의를 제공하고 선정/제외 기준을 충족하는 환자는 리스페리돈(1일에 2 mg 내지 6 mg의 범위에서 리스페리돈의 용량을 조절)에 의한 단일치료로 전환하고, 환자의 임상적 안정성을 2주일에 걸쳐 매주 평가하였다. 제 2 단계(4주)에서, 신규 치료에 민감한 것으로 판명된 환자(반응자), 및 신규 치료에 민감하지 않은 환자(비-반응자)를 프로그램으로부터 제외시켰고 통상적인 치료제로 안정화시켰다. 다시, 연구 참가자의 임상적 안정성을 4주 동안 매주 평가하였다. 제 3 단계(8주)에서, 리스페리돈에 의한 단일치료의 4주 후, 환자들을 2개의 군으로 나누었다. 1군은 리스페리돈에 더하여 다임본(20 mg 1일 3회, n = 23)을 받았다. 2군은 리스페리돈 치료제에 더하여 위약(n = 24)을 받았다. 다시, 연구 참가자의 임상적 안정성을 8주 동안 매주 평가하였다. 4단계(후속조치 기간), 프로토콜의 테두리 내에서 치료의 완료 후 6개월에, 연구 과정에서 이런 특징의 안정성을 평가하였다. 4단계에서, 연구 참가자들의 임상적 안정성을 6개월 동안 매달 평가하였다.

연구 프로토콜

제 1 단계	제 2 단계	제 3 단계	제 4 단계
2 주	4 주	8 주	후속조치로 참가의 완료 후 6개월을 방문한다
1주 당 1회 방문	1주 당 1회 방문	1주 당 1회 방문	1개월 당 1회 방문

[0139] 연구를 하기와 같이 수행하였다. 환자를 매 방문 동안 임상적으로 및 정신병리학적(서술하는) 방법에 의해 평가하였다. 환자를 제1단계의 기간의 끝, 제2단계 기간의 끝, 제3단계 기간의 4주 후, 및 하기 기준을 사용하는 제3단계 기간의 끝에 정신 측정 방법에 따라서 평가하였다 (A) 효능 평가 척도, 예로써 (1) 양성 및 음성 증후군 척도(PANSS 척도; Kay, S.R., Fiszbein, A., and Opler, L.A., *Schizophrenia Bulletin* 13(2):261-76 (1987)); (2) 전반적 임상인상-중증도(CGI-S) 및 전반적 임상 인상-개선(CGI-I); (3) 켈거리 우울평가 척도(Addington, D., Addington, J., and Maticka-Tyndale E., *British J. Psych. Suppl.* 22:39-44 (1993)); 및 (4) 음성 증상 평가-16 (NSA-16)(Alphs, L., Summerfelt, A., Lann, H., and Muller, R.J., *Psychopharm. Bull.* 25:159-163 (1989)); 및 (B) 안전 척도, 예로써 (1) 반스(Barnes) 정좌불안 평가척도(BARS)(Barnes, T.R., *British J. Psych.* 154:672-676 (1989)); 및 (2) 심슨-앵거스 평가척도(SARS)(Simpson, G.N. and Angus, J.W.S., *Acta Psych. Scand.* 212(suppl. 44):11-19 (1970)). 신경인지 작용 방법을 제 2 단계 기간의 마지막, 제 3 단계 기간의 4주 후 및 제 3 단계 기간의 마지막에 사용하였다. 신경인지 평가 시험은 (1) 웨슬러 기억 척도(개인적 및 현재 정보의 개체의 기억, 성향, 정신 제어, 논리적 기억, 숫자 외우기, 시각적 기억, 및 연상 학습을 평가하기 위한 수많은 시험), 서브테스트 V: 시리즈 A, 웨슬러 기억 척도, 서브테스트 V: 시리즈 B, 및 웨슬러 기억 척도, 서브테스트 V: A 및 B의 합계를 포함하는 작업 기억 시험; (2) 웨슬러 기억 척도, 서브테스트 VII와 같은 연상 기억 테스트; (3) 웨슬러 테스트, 서브테스트 VII:부호화와 같은 정신운동성 속도 테스트 (4) 텍스트 재구성과 같은 언어 기억 테스트; (5) 벤톤 시각적 의도 테스트와 같은 시공간 기억 테스트(시각적 개념 및 시각적 기억의 테스트); (6) 숄테 표(Schulte tables)와 같은 주의력 테스트(자발적인 주의의 안정성 및 변화의 테스트), 연속적인 주의력 작업(CAT)(주의력의 테스트) 및 부르돈 테스트(연장된 주의력의 테스트); 및 (7) 런던타워와 같은 실행 기능 테스트(Shallice, T., "Specific impairments of planning," *Phil. Trans. Royal Soc. London, Series B, Biol. Sci.* 298(1089): 199-209 (1982)), 및 위스콘신 카드 분류 테스트(Berg, E. A., "A simple objective technique for measuring flexibility in thinking," *J Gen. Psych.* 39:15-22 (1948))를 포함한다.

[0141] 하기의 생물학적 표시를 평가할 수 있다: (1) 글루타민 합성효소 및 사이토크롬 C 옥시다아제와 유사한 단백질과 같은 신경화학적 특징; (2) 림프구 및 단핵백혈구의 초미세구조 연구와 같은 신경형태학적 특징; (3) 염증 반응과 관련된 사이토킨과 같은 신경면역학적 특징(IL-1 베타, IL-2, IFN 감마, 종양 괴사 인자); (4) 뇌의 신경성장인자에 대한 유전자의 다형적 변형 및 세로토닌 2a 형 수용체 유전자의 다형적 변형과 같은 임상의 유전적 특징; (5) 분자 생화학적 특성, 예로써 백혈구 엘라스타아제 활성, α-1 프로테이나아제 억제제 활성, C-반응성 단백질 수준, 및 신경항원에 대한 항체의 수준 - 신경 및 미엘린 기초 단백질의 성장을 감안; (6) 임상의 생

화학적 특징, 예로써, 혈소판 세로토닌의 수준, 컬럼에서 혈소판 부착 및 혈소판 피크 시간차, 환자의 혈액 혈청과 함께 배양할 때 인퓨저 테트라히메나 피리포르미스(*Tetrahymena pyriformis*)의 반감기의 결정("총 혈액 독성") 및 환자의 혈액에서 과산화물 산소처리의 기본적 변수.

- [0142] 각 군 내부의 척도의 변화 및 시험지표의 중요성을 평가하기 위해 윌콕슨 대응 쌍 테스트(Wilcoxon Matched Pairs Test) (Hodges, J.L. and Lehmann E.L., *J Am. Stat. Assoc.* 68(341):151-158 (1973))를 사용하였다. 군들 사이의 척도 점수에서 차이점의 중요성을 평가하기 위해 맨-휘트니 테스트(Mann-Whitney Test) (Mann, H. B. and Whitney, D. R., *Ann. Math. Stat.* 18:50-60 (1947) 및 Wilcoxon, F., *Biometr. Bull.* 1 :80-83 (1945))를 사용하였다. 효능 평가 및 신경인지 평가의 결과를 표 2 및 3에서 각각 표로 만들었다

표 2

효능 척도 지표

	다임본 군			위약 군		
	시작	끝	차이	시작	끝	차이
PANSS 전체	78.5±14.1	61.9±22.2	P=0.008	71.8±17.99	67.75±16	P=0.00054
PANSS 양성	16.9±4.6	12.0±5.9	P=0.0049	14.75±4.87	13.75±3.85	P=0.0029
PANSS 음성	22.5±5.15	18.48±7.01	P=0.03	21.3±6.1	21±6.1	ns
PANSS 일반적 정신병	39.1±8.1	31.4±11.1	P=0.024	35.8±9.04	33±7.97	P=0.0009
개선%		8.14±49.4			14.4±14.05	
CGI I		2.7±1.0			2.7±0.7	
CGI-S	4.3±1	3.9±1.2	P=0.02	4.75±0.9	4.15±0.67	P=0.003
캘거리 우울 척도	11.6±11.6	8.1±9.97	P=0.034	10.78±14.4	9.0±10.98	ns
NSA-16	64.65±22.8	48.5±22.7	P=0.008	68.0±13.0	61.95±13.7	P=0.003

- [0143]
- [0144] 표 2는 연구 참가자들의 정신력 측정 평가의 결과를 나타낸다. 다임본 군은 PANSS 척도에서 끝까지 긍정적 서브 척도 점수로 긍정적인 성향을 증명하였다. 개선의 백분율을 군들 간에 비교할 수 있지만, 다임본 군의 반응자의 하위군에서 개선(20% 이상의 개선)을 관찰하였다(p=0.07). CGI-중증도 및 CGI 개선 점수를 군들 간에 비교할 수 있었다. 캘거리 우울 척도의 총 점수를 시간과 마지막에 군들 둘 다에서 비교할 수 있었다. NSA-16의 총 점수를 군들 간에 비교할 수 있었지만, 점수의 변화를 다임본 군에서 관찰하였다(p=0.036). 다임본 군에서, NSA의 분리 차단점의 합계 점수의 평가는 시작(p=0.047) 및 마지막(p=0.01)에 언어 차단에서 바람직한 차이점을 나타내었고, 감정 차단에서는 시작에서는 어떤 차이점 없이 단지 마지막에(p=0.07) 바람직한 차이점을 나타내었다. 군들은 시작 및 마지막에 대해 사회적 차단 및 일반 증상 차단점의 비슷한 점수를 가진다. 군들 간 상당한 차이점을 하기 기준에 대해 관찰하였다: 다임본에 유리하게 반응 전 긴 멈춤(p=0.00017), 제한된 양의 언어 생산(0.018) 및 느린 움직임(0.0004). 안전성 문제는 어떤 연구 군 중에서도 관찰되지 않았고, 안전 척도 BARS 및 SARS는 비슷하였다.

- [0145] 결과는 배경 리스페리돈 치료에서 정신분열증 환자의 부속의 다임본 치료가 위약에 대해 임의 추출된 환자에 비하여 전체 PANSS 점수에서 상당한 감소를 초래함을 증명한다. PANSS 점수는 정신분열증이 있는 피험자의 임상 실험에서 양성 증상, 음성 증상, 및 일반적 정신병의 가장 흔히 사용되는 약식의 측정이다. 게다가, PANSS 음성 뿐만 아니라 PANSS 양성 변화 점수에서 다임본과 위약 사이의 차이점 분석은 음성뿐만 아니라 양성 증상 도메인 둘 다에서 이점이 관찰됨을 나타내었다. 다임본을 위약과 비교하여 NSA-16에서 변화 점수의 차이점은 정신분열증의 음성 증상을 치료하는데 다임본의 유용성을 지지한다. 데이터는 또한 다임본 치료에 기인하는 일반적 정신병에서 이점을 제안하였다. 어떤 연구 군에서도 안전성 문제는 없었고 다임본의 안전성 프로파일을 반영하는 BARS 및 SARS 안전성 점수에서 연구 군들 사이의 차이점도 없었다.

표 3

신경인지 시험 결과

	다임본 군			위약 군		
	시작	끝	차이	시작	끝	차이
웍슬러 기억 척도, 서브테스트 V: 시리즈 A	6±1	6±0.9	P=0.09	6±1.17	6.5±1	P=0.12
웍슬러 기억 척도, 서브테스트 V: 시리즈 B ₁	4±1.2	4±0.9	P=0.55	4±1.2	4±1.3	P=0.03417*
웍슬러 기억 척도, 서브테스트 V: A 및 B의 합계	10±1.7	9.5±2.7	P=0.45	10±2.1	10.5±2	P=0.0005*

[0146]

	다임본 군			위약 군		
	시작	끝	차이	시작	끝	차이
웍슬러 기억 척도, 서브테스트 V: A 및 B의 합계 (T-점수)	9±2.3	8±2.3	P=0.42	9±3.1	9.5±2.7	P=0.0185*
웍슬러 기억 척도, 서브테스트 VII 단순합계	14±4	17±2.9	P=0.02*	15±2.3	16±5.3	P=0.52
웍슬러 기억 척도, 서브테스트 VII 복합합계	3±2.7	4.5±3.34	P=0.06	4.5±3.28	5±4.24	P=0.98
웍슬러 테스트 서브테스트 VII 부호화	5±1.8	6±1.4	P=0.02*	6±2.2	7±2.8	P=0.36
텍스트1 재구성 1. 구성요소의 양	5±2.3	7±2.6	P=0.007*	6±3.3	7.5±4.49	P=0.0004*
텍스트2 재구성 1 구성요소의 양	7±2.7	9±3.0	P=0.009*	8±3.2	11.5±3.8	P=0.0002*
벤트 테스트: 재구성 합계	5±1.7	6±2.21	P=0.038*	6±2.3	6.5±2.26	0.9
벤트 테스트: 오류 합계	8±3.8	6.5±4.4	P=0.21	6±4	5±4	P=0.9
술데 표: 시간 합계	160±105	166±64	P=0.89	169±61.4	132±108	P=0.297
CAT: 올바른 대답 평가	35±8.5	37±8.2	P=0.47	36±8.3	38±12	P=0.6
CAT: 반응시간	606.74±	630.17±195.55	P=0.136	738.9±264.27	666.9±195.3	P=0.198
부르든 테스트: 주의력 집중	0.975±0.03	0.986±0.013	P=0.005*	0.986±0.002	0.989±0.025	P=0.550
부르든 테스트: 주의력 안정성	0.01±0.01	0.009±0.006	P=0.002*	0.01±0.009	0.01±0.01	P=0.06
부르든 테스트: 주의력 생산성	399±123	497±170	P=0.014*	454±167	515±224	P=0.055
런던타워-올바른 점수	2±1.1	3.26	P=0.04*	3±2.2	3±2.9	P=0.148
런던타워-이동 점수	46±25	34±19	P=0.01*	38±20	35±31	P=0.43
런던타워-총 시간합계 >60초	1.5±3	0±1.5	P=0.007*	1±2.4	1±3	P=0.838
런던타워-실행시간	298±227	234±115	P=0.02*	251±207	234±229	P=0.058

[0147]

	다임본 군			위약 군		
	시작	끝	차이	시작	끝	차이
위스콘신 CS 테스트 :총 올바른 반응	79±16	78±14	P=0.463	76±17	74±10	P=0.888
위스콘신 CS 테스트 :완료된 범주	4±1.7	5±1.9	P=0.919	6±2.9	6±2	P=0.865
위스콘신 CS 테스트-총 오류 -T 점수	43±6.8	43±8.1	P=0.27	43±9.4	44±9.1	P=0.027*
위스콘신 CS 테스트-반복적 반응, T 점수	43±8.38	45±5.53	P=0.132	47±6.1	43±9.2	P=0.833
위스콘신 CS 테스트- 반복적 오류, T 점수	43±8.21	44±5.6	P=0.046*	47±6	44±9.6	P=0.906
위스콘신 CS 테스트- 비반복적 오류, T 점수	41±7.9	43±9.6	P=0.869	41±10.3	47±8.7	P=0.010*
위스콘신 CS 테스트- 개념 수준 반응, T 점수	43±5.9	44±6.7	P=0.271	45±8.7	46±12	P=0.036*

[0148]

[0149]

표 3은 연구 참가자의 신경인지 평가의 결과를 나타낸다. 표 3에서 별표로 표시된 차이 값은 본원에 기술되는 윌콕슨 대응 쌍 테스트 또는 맨-휘트니 테스트 중 하나에 의해 결정되는 임상 실험의 처음부터 마지막까지 통계적으로 유의한 차이를 가지는 시험 결과를 나타낸다. 실험의 시작과 끝 둘 다에서 군들 사이의 신경인지 지표에서 약간의 차이점이 관찰되었다. 어떤 시험 동안 악화는 관찰되지 않았다. 두 군의 언어 의미 기억에서 상당한 개선이 관찰되었다: (1) 다임본 군은 웨슬러 기억 검사 서브테스트 VII, 텍스트 재구성 테스트, 벤톤 테스트, 부르돈 테스트, 및 런던 타워 테스트의 결과로써 나타나는 바와 같이, 언어 연합 기억, 정신운동 속도, 시-공간 기억 및 실행 기능의 수적 양상 - 계획, 목적적 활동 및 활동 결과의 제어(반복적 오류)에서 상당한 개선을 증명하였다; (2) 위약군은 웨슬러 기억 척도 서브테스트 V, 텍스트 재구성 테스트, 및 위스콘신 CS 테스트의 결과에 의해 나타나는 바와 같이 작업 기억에서 상당한 개선 및 활동 결과의 제어(비반복적 오류)를 증명하였다. 연구의 위약-대조, 이중 맹검 부분을 단지 8주 동안 지속하였는데, 이는 정신분열증 환자의 추정 인헨서의 시험 동안 잠시 고려하였다. 따라서, 이들 결과는 오랜 지속기간 동안 연구될 때 이 집단에서, 특히 정신분열증의 영향을 받는 것으로 알려진 구체적으로 기억 및 실행 기능 도메인에서 인지적 이점을 제공하는 다임본에 대한 가능성을 제안한다.

[0150]

비록 앞서 언급한 발명이 명확한 이해를 목적으로 예시 및 실시예의 방법에 의해 일부 상세하게 기술되었지만, 어떤 부수적 변화 및 변형이 실행되는 것은 당업자에게 명백하다. 따라서, 본 설명 및 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0151]

본원에 개시된 모든 참고문헌, 간행물, 특허 및 특허 출원은 그것 전체가 참고로써 본원에 포함된다.