

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-502785**(P2007-502785A)**(43) 公表日 **平成19年2月15日(2007.2.15)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	4 C 2 0 6
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-523530 (P2006-523530)	(71) 出願人	591143065
(86) (22) 出願日	平成16年8月18日 (2004.8.18)		ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベ
(85) 翻訳文提出日	平成18年2月28日 (2006.2.28)		ット
(86) 国際出願番号	PCT/DK2004/000547		デンマーク国、2500 バルビーーコペ
(87) 国際公開番号	W02005/018676		ンハーゲン、オッテイリアベエイ、9
(87) 国際公開日	平成17年3月3日 (2005.3.3)	(74) 代理人	100069556
(31) 優先権主張番号	PA200301198		弁理士 江崎 光史
(32) 優先日	平成15年8月21日 (2003.8.21)	(74) 代理人	100093919
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		弁理士 奥村 義道
(31) 優先権主張番号	60/496,738	(74) 代理人	100111486
(32) 優先日	平成15年8月21日 (2003.8.21)		弁理士 鍛冶澤 實
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ディリクセン・ミヒャエル
			デンマーク国、4390 ヴィベレ、キル
			デヴァングスバルケン、66
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 うつ病の治療のためのセロトニン再取り込み阻害剤およびグリシントランスポーター1型阻害剤の併用

(57) 【要約】

本発明はうつ病、不安障害およびその他の情動障害治療用の医薬調合物を製造するために、セロトニン再取り込み阻害剤である化合物およびGlyT-1阻害剤である化合物を使用する方法に関する。特に、本発明はうつ病、不安障害、および全般性不安障害、パニック不安、強迫性障害、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害および社会不安障害のようなその他の情動障害、過食症のような摂食障害、食欲不振および肥満、恐怖症、気分変調、月経前症候群、認識障害、衝動調節障害、注意欠陥多動性障害、薬物乱用、またはセロトニン再取り込み阻害剤に応答するその他の障害の治療に関する。本発明はまたセロトニン再取り込み阻害剤およびGlyT-1阻害剤を含む医薬調合物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

うつ病、不安障害、および全般性不安障害、パニック不安、強迫性障害、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害または社会不安障害のようなその他の情動障害、過食症のような摂食障害、食欲不振および肥満、恐怖症、気分変調、月経前症候群、認識障害、衝動調節障害、注意欠陥多動性障害、薬物乱用、またはセロトニン再取り込み阻害剤に応答するその他の障害治療用の医薬調合物を製造するために、セロトニン再取り込み阻害剤である化合物およびGlyT-1阻害剤である化合物を使用する方法。

【請求項 2】

セロトニン再取り込み阻害剤と組み合わせて使用される医薬調合物を製造するためにGlyT-1阻害剤を使用する方法。 10

【請求項 3】

セロトニン再取り込み阻害剤の治療効果のより速い発現を増強および/または提供するのに有用な医薬調合物を製造するためにGlyT-1阻害剤を使用する方法。

【請求項 4】

セロトニン再取り込み阻害剤が、うつ病、不安障害、および全般性不安障害、パニック不安、強迫性障害、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害または社会不安障害を含むその他の情動障害、過食症のような摂食障害、食欲不振および肥満、恐怖症、気分変調、月経前症候群、認識障害、衝動調節障害、注意欠陥多動性障害、薬物乱用、またはSRIに 20
 応答するその他の障害の治療に使用される、請求項2または3のいずれか1つに記載の方法。

【請求項 5】

前記SRIがSSRIから選択される、請求項1～4のいずれか1つに記載の方法。

【請求項 6】

前記SRIがシタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン、ベンラファキシン、ダボキセチン、デュロキセチン、ヴィラゾドン、ネファゾドン、イミプラミン、フェモキセチンおよびクロミプラミンから選択される、請求項1～5のいずれか1つに記載の方法。

【請求項 7】

前記GlyT-1阻害剤が、 30
 N-{3-[5-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}グリシンエチルエステル,
 N-{3-[5-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシンエチルエステル,
 N-{3-[5-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}グリシン,
 N-{3-[5-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[1-(3-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン, 40
 N-{3-[1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチル(1-エチル)グリシン,
 N-{3-[1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルアラニン, 50

N-{3-[1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-
 メチル(1-エチル)グリシン,
 N-{3-[4-クロロ-1-(3-メチル-4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イ
 ル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[4-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロ
 ピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロ
 ピル}-N-メチルアラニン,
 N-{3-[6-クロロ-1-(3-メチル-4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イ
 ル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[6-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロ
 ピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[6-クロロ-1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロ
 ピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[6-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-ブ
 ロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-フルオロ-1-(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-ブ
 ロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-フルオロ-1-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-
 プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-トリフルオロメチル-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1
 -イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-トリフルオロメチル-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1
 -イル]-1-プロピル}-N-メチルアラニン,
 N-{3-[5-シアノ-1-(3-メチル-4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イ
 ル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-シアノ-1-(4-シアノフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロ
 ピル}-N-メチルアラニン,
 N-{3-[5-シアノ-1-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-ブ
 ロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-ブ
 ロピル}-N-メチルグリシン, N-{2-[5-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソ
 ベンゾフラン-1-イル]エチル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-インダン-1-イル]-プロピル}-N-メチルグリシン
 ,
 N-{3-[5-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-インダン-1-イル]-プロピル}-N-メチルアラニン
 ,
 N-{3-[3-シクロ-1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロ
 ピル}-N-メチルグリシン,
 N-[3-(3,3-ジメチル-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[c]チオフェン-1-イル)-プロピル]
 -N-メチルグリシン,
 N-[3-(3,3-ジメチル-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[c]チオフェン-1-イル)-プロピル]
 -N-メチルアラニン,
 N-{3-[1-(4-フルオロフェニル)-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]
 -プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-プロモ-1-(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロ
 ピル}-N-メチルグリシン,
 N-{2-[1-(4-クロロフェニル)-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-
 エチル}-N-メチルグリシン,
 N-[3-(3-メチル-1-フェニル-1H-インデン-1-イル)-プロピル]-N-メチルグリシン,

10

20

30

40

50

N-[3-(5-クロロ-1-チオフェン-2-イル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-プロピル]-N-メチルグリシン,
 N-[3-(5-クロロ-1-チオフェン-2-イル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-プロピル]-N-メチル(1-エチル)-グリシン,
 N-[3-(3-メチル-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-プロピル]-N-メチルアラニン,
 N-[3-(3-メチル-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-プロピル]-N-メチル(1-エチル)-グリシン,
 N-[3-(3,3-ジメチル-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-エチル]-N-メチルアラニン,
 N-[3-(3,3-ジメチル-1-(4-フルオロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-エチル]-N-メチルアラニン,
 N-[3-(3,3-ジメチル-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-エチル]-N-メチル(1-エチル)グリシン,
 N-[3-(3,3-ジメチル-1-(4-フルオロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-エチル]-N-メチル(1-エチル)グリシン,
 N-[3-(3,3-ジエチル-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-プロピル]-N-メチルアラニン,
 N-[3-(3,3-ジエチル-1-(4-クロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-プロピル]-N-メチルアラニン,
 N-[3-(3,3-ジエチル-1-(4-クロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-プロピル]-N-メチルグリシン,
 N-[3-(1-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[c]チオフェン-1-イル)-プロピル]-N-メチルアラニン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-3,3-ジメチル-インダン-1-イル]-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-3,3-ジエチル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチルアラニン,
 N-[2-(3-メチル-1-フェニル-インダン-1-イル)-エチル]-アミノ}-N-メチルアラニン,
 N-[3-(1-フェニル-(1H)-インデン-1-イル)-プロピル]-N-メチルアラニン,
 N-{3-[1-(4-フルオロ-フェニル)-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-クロロ-1-(4-クロロ-フェニル)-インダン-1-イル]-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-クロロ-1-(4-クロロ-フェニル)-インダン-1-イル]-プロピル}-N-メチルアラニン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-メチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(2-チオフェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-メチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチルグリシン,

10

20

30

40

50

N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{2-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(3-メチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(2-メチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(2,5-ジクロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(3,4-ジクロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(3-メチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(2-メチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(2,5-ジクロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(3,4-ジクロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 (+/-)-{4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-{4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-{4-[2-(4-tert-ブチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-{4-[2-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-{4-[2-(4-tert-ブチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-{4-[2-(4-イソ-プロピル-フェニルスルファニル)-フェニル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-2-{4-[2-(4-tert-ブチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-トランス-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル}-プロピオン酸,
 {4-[5-クロロ-2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-2(R)-メチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 {4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-2(R),5(S)-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 {4-[5-クロロ-2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-2,2-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-{4-[5-クロロ-2-(4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,

10

20

30

40

50

{4-[5-クロロ-2-(3-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-2(R)-メチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-{4-[2-(4-フェニル-フェニルオキシ)-フェニル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-{4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-{4-[2-(4-イソ-プロピル-フェニルスルファニル)-フェニル]-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-{4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-2-{4-[2-(4-tert-ブチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-3-メチルピペラジン-1-イル}-プロピオン酸,
 {4-[2-(4-イソプロピル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-2-{4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-3-メチル-ピペラジン-1-イル}-プロピオン酸、またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩から選択される、請求項1～6のいずれか1つに記載の方法。

10

【請求項8】

セロトニン再取り込み阻害剤である化合物およびGlyT-1阻害剤である化合物、および場合により薬学的に許容されるキャリアーまたは希釈剤を含む医薬調合物。

【請求項9】

20

前記SRIがSSRIから選択される、請求項8記載の医薬調合物。

【請求項10】

前記GlyT-1阻害剤が、本明細書に記載される「 $[^3\text{H}]$ -グリシンの取り込み」試験における IC_{50} として10000 nM以下のような20000 nM以下の阻害を示す、請求項8または9のいずれか1つに記載の医薬調合物。

【請求項11】

前記GlyT-1阻害剤が請求項7記載の阻害剤のうちの1つから選択される、請求項8～10のいずれか1つに記載の医薬調合物。

【請求項12】

前記セロトニン取り込み阻害剤がシタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン、ベンラファキシン、ダボキセチン、デュロキセチン、ヴィラゾドン、ネファゾドン、イミプラミン、フェモキセチンおよびクロミプラミンから選択されることを特徴とする、請求項8～11のいずれか1つに記載の医薬調合物。

30

【請求項13】

活性成分の同時投与に適合する、請求項8～12のいずれか1つに記載の医薬調合物。

【請求項14】

前記活性成分が同一の単位剤形に含まれる、請求項13記載の医薬調合物。

【請求項15】

前記活性成分の連続投与に適合する、請求項8～12のいずれか1つに記載の医薬調合物。

40

【請求項16】

前記活性成分が別々の単位剤形に含まれる、請求項13または15のいずれか1つに記載の医薬調合物。

【請求項17】

セロトニン再取り込み阻害剤である化合物およびGlyT-1阻害剤である化合物、および場合により薬学的に許容されるキャリアーまたは希釈剤を含むキット。

【請求項18】

セロトニン再取り込み阻害剤である化合物およびGlyT-1阻害剤である化合物の治療的有効量をそれを必要とするヒトに投与することを含む、うつ病、不安障害、および全般性不安障害、パニック不安、強迫性障害、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害および

50

社会不安障害のようなその他の情動障害、過食症のような摂食障害、食欲不振および肥満、恐怖症、気分変調、月経前症候群、認識障害、衝動調節障害、注意欠陥多動性障害、薬物乱用、またはセロトニン再取り込み阻害剤に応答するその他の障害を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はセロトニン再取り込み阻害剤（SRI）およびグリシントランスポーター1型（GlyT-1）阻害剤の併用に関する。従って本発明は、うつ病およびその他の情動障害の治療のために特定の化合物を使用する方法、およびセロトニン再取り込み阻害活性およびGlyT-1阻害剤活性を有する化合物の調合物に関する。

10

【背景技術】

【0002】

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（本明細書においてはSSRIsと呼ぶ）は、うつ病、特定の形態の不安および対人恐怖症の治療における第一選択の治療になっており、なぜならこれらは効果的で、良く許容され、そして古典的な三環系抗うつ剤と比較して良好かつ安全なプロファイルを有するからである。

【0003】

しかし、うつ病および不安障害の臨床研究においては、SSRIsに対する非応答が30%に至るほどの相当な数であることが示されている。しばしば軽視されてしまう抗うつ治療におけるもう1つの要素はコンプライアンス（compliance）であり、これは薬物治療を続けるための患者の動機付けに非常に大きな影響を有する。

20

【0004】

まず第一に、SSRIsの治療効果における遅延がある。時折、治療の第一週の間でも症状が悪化することさえある。第二に、全てのSSRIsに共通の副作用として性機能障害がある。これらの問題に対処せずに、うつ病および不安障害の薬物治療における本当の進展は生じ得ない。

【0005】

非応答に対処するために、精神科医は時々増強戦略を用いる。抗うつ治療の増強は、炭酸リチウムまたはトリヨードチロニンのような気分安定薬の共投与を通して、または電気ショックの使用により達成される。

30

【0006】

1993年には、Artigas 等による非特許文献1にピンドロールを用いた増強戦略が記載された。Artigasの考えは動物における脳内の微小透析実験に基づいている。実際に、Bluer および共同研究者による脱感作仮説を基礎とする最近の神経科学研究では、抗うつ剤の治療効果における遅延は5-HT自己受容体の段階的な脱感作に関連していると述べられている（非特許文献2）。これらの仮説の要点は、放出制御細胞体樹状突起の（somatodendritic）自己受容体（5-HT_{1A}）におけるSSRIsの効果が、終末領域における5-HTの放出およびそれらの領域における5-HT取り込み阻害の効果を制限するということである。これは、単一用量のSSRIにより誘導される細胞外5-HTの増加が、5-HT_{1A}自己受容体アンタゴニストの共投与により増強されることを示す、ラットにおける微小透析実験により支持される（非特許文献3および非特許文献4）。

40

【0007】

セロトニンの再取り込みを阻害する化合物および5-HT_{1A}受容体アンタゴニストの併用投与の効果は、いくつかの研究において評価されている（非特許文献5および非特許文献6、非特許文献7）。これらの研究において、5-HT_{1A}受容体アンタゴニストはセロトニン再取り込み阻害剤により誘導される5-HT神経伝達における初期の抑制を取り除き、従って5-HT神経伝達の迅速な促進および治療作用の急速な発現を引き起こすことが見出された。うつ病を治療するための5-HT_{1A}アンタゴニストおよびセロトニン再取り込み阻害剤の併用使用をカバーするいくつかの特許出願が出願されている（例えば特許文献1および特許文献2参照）。

50

【 0 0 0 8 】

終末5-HTを増加させるためのもう1つのアプローチは、5-HT_{1B}自己受容体の遮断を介するものである。ラットにおける微小透析実験により、シタロプラムによる海馬5-HTの増加が5-HT_{1B}受容体アンタゴニストであるGMC 2-29により増強されることが実際に示されている。

【 0 0 0 9 】

SSRIおよび5-HT_{1B}アンタゴニストまたはパーシャルアゴニストの併用をカバーする特許出願もまたいくつか出願されている（特許文献3、特許文献4、特許文献5および特許文献6）。

グルタミン酸塩は、イオンチャネル型および代謝調節型受容体を通してその効果を調節する、脳において最も重要な興奮性神経伝達物質である。イオンチャネル型NMDA受容体はGABA作動性、セロトニン作動性、ドーパミン作動性およびアドレナリン作動性ニューロンのグルタミン酸作動性興奮に関与している。

【 0 0 1 0 】

前記NMDA受容体はグリシンにより正に調節される。機能的NMDA受容体複合体は、それぞれグリシンおよびグルタミン酸認識部位を含むNR1およびNR2サブユニットの組み合わせにより形成される（非特許文献8）。

【 0 0 1 1 】

隣接するグリア細胞に位置するGlyT-1トランスポーターは、NMDA受容体複合体付近におけるグリシンの内因性レベルを制御している。従って、GlyT-1トランスポーターを阻害すると、グリシンレベルが増加しNMDA受容体が活性化される（非特許文献8）。

【 0 0 1 2 】

うつ病の前臨床モデル（慢性重度ストレスおよび慢性軽度ストレス）において、NMDA受容体複合体の関与が示されている（非特許文献9）。さらに、グリシン部位のパーシャルアゴニストは慢性軽度ストレスモデルにおいて抗うつ用効果を示す（非特許文献10）。

【特許文献1】欧州特許出願公開（EP-A2）第687 472 号明細書

【特許文献2】欧州特許出願公開（EP-A2）第714 663号明細書

【特許文献3】国際公開（WO）第97/28141号明細書

【特許文献4】国際公開（WO）第96/03400号明細書

【特許文献5】欧州特許出願公開（EP-A）第701819号明細書

【特許文献6】国際公開（WO）第99/13877号明細書

【非特許文献1】Trends Pharmacol. Sci. 1993, 14, p 262-263

【非特許文献2】Bluer et al. J. Clin. Psychopharmacol. 1987, 7 suppl. 6, 24S-35S

【非特許文献3】Invernizzi et al. Brain Res, 1992, 584, p 322-324

【非特許文献4】Hjorth, S., J. Neurochem, 1993, 60, p 776-779

【非特許文献5】Innis, R.B. et al. Eur. J. Pharmacol. 1987, 143, p. 1095-204

【非特許文献6】Gartside, S.E., Br. J. Pharmacol, 1995, 115, p 1064-1070

【非特許文献7】Bluer, P. et al. Trends in Pharmacol. Science 1994, 15, 220

【非特許文献8】Danysz W & Parsons C.G., Pharmacological reviews, vol 50: pp597-664 (1998)

【非特許文献9】Novak G. et al., Polish Journal of Pharmacology, vol 58: pp365-369 (1998)

【非特許文献10】Papp M. & Moryl E., European Journal of Pharmacology, vol 316: pp145-151 (1996)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 3 】

驚くべきことに、GlyT-1阻害剤が細胞外5-HTレベルにおけるSRI、特にSSRIの効果を増強させることが見出された。

【 0 0 1 4 】

10

20

30

40

50

従って、SSRI およびGlyT-1阻害剤の併用は5-HT再取り込み阻害およびGlyT-1阻害剤特性を提供し、それはSSRI単独よりも良好な効果および速い発現を有することが示唆される。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明は以下：セロトニン再取り込み阻害剤（SRI）と組み合わせて使用するための医薬調合物を製造するためにGlyT-1阻害剤を使用する方法を提供する。

【0016】

本発明は、うつ病、不安障害、および全般性不安障害、パニック不安、強迫性障害、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害および社会不安障害のようなその他の情動障害、過食症のような摂食障害、食欲不振および肥満、恐怖症、気分変調、月経前症候群、認識障害、衝動調節障害、注意欠陥多動性障害および薬物乱用、またはセロトニン再取り込み阻害剤に応答するその他の任意の障害治療用の医薬調合物を製造するために、セロトニン再取り込み阻害剤である化合物およびGlyT-1阻害剤であるもう1つの化合物を使用する方法に関する。

10

【0017】

本発明はまた、セロトニン再取り込み阻害剤の治療効果のより早い発現を増強および提供するのに有用な医薬調合物を製造するために、GlyT-1阻害剤を使用する方法に関する。さらに本発明は、セロトニン再取り込み阻害剤の治療効果のより早い発現を増強または提供するのに有用な医薬調合物を製造するために、GlyT-1阻害剤を使用する方法に関する。

20

【0018】

さらに本発明は、うつ病、不安障害、および全般性不安障害、パニック不安、強迫性障害、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害および社会不安障害のようなその他の情動障害、過食症のような摂食障害、食欲不振および肥満、恐怖症、気分変調、月経前症候群、認識障害、衝動調節障害、注意欠陥多動性障害、薬物乱用、またはセロトニン再取り込み阻害剤に応答するその他の任意の障害を治療するために有用な医薬調合物または成分一式（キット）を製造するために、セロトニン再取り込み阻害剤である化合物およびGlyT-1阻害剤である化合物を組み合わせる方法に関する。

【0019】

さらに本発明は、うつ病、不安障害、および全般性不安障害、パニック不安、強迫性障害、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害および社会不安障害のようなその他の情動障害、過食症のような摂食障害、食欲不振および肥満、恐怖症、気分変調、月経前症候群、認識障害、衝動調節障害、注意欠陥多動性障害、薬物乱用、またはセロトニン再取り込み阻害剤に応答するその他の任意の障害の治療に使用するためのキットを製造するために、セロトニン再取り込み阻害剤である化合物およびGlyT-1阻害剤である化合物を組み合わせる方法に関する。

30

【0020】

さらなる態様において、本発明はセロトニン再取り込み阻害剤である化合物およびGlyT-1阻害剤であるもう1つの化合物、および場合により薬学的に許容されるキャリアーまたは希釈剤を含む医薬調合物に関する。

40

【0021】

さらなる態様において、本発明はセロトニン再取り込み阻害剤である化合物およびGlyT-1阻害剤であるもう1つの化合物、および場合により薬学的に許容されるキャリアーまたは希釈剤を含むキットに関する。

【0022】

さらにもう1つの態様において、本発明は、セロトニン再取り込み阻害剤である化合物およびGlyT-1阻害剤である化合物の治療的有効量の組み合わせをそれを必要とするヒトに投与することを含む、うつ病、不安障害、および全般性不安障害、パニック不安、強迫性障害、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害および社会不安障害のようなその他の情動障害、過食症のような摂食障害、食欲不振および肥満、恐怖症、気分変調、月経前症

50

候群、認識障害、衝動調節障害、注意欠陥多動性障害、薬物乱用、またはセロトニン再取り込み阻害剤に応答するその他の任意の障害を治療する方法に関する。

【0023】

さらなる態様において、本発明は、GlyT-1阻害剤である化合物およびセロトニン再取り込み阻害剤である化合物または細胞外セロトニンレベルの上昇を引き起こす化合物をそれを必要とする個体に投与することを含む、うつ病、不安障害、および全般性不安障害、パニック不安、強迫性障害、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害および社会不安障害のようなその他の情動障害、過食症のような摂食障害、食欲不振および肥満、恐怖症、気分変調、月経前症候群、認識障害、衝動調節障害、注意欠陥多動性障害、薬物乱用、またはセロトニン再取り込み阻害剤に応答するその他の障害を治療する方法に関する。

10

【0024】

さらなる態様において、本発明は、セロトニン再取り込み阻害剤または細胞外セロトニンレベルの上昇を引き起こすその他の化合物で治療されるまたは治療を受ける個体に、GlyT-1阻害剤を投与することを含む、セロトニン再取り込み阻害剤または細胞外セロトニンレベルの上昇を引き起こすその他の化合物の治療効果のより速い発現を増強および/または提供するための方法に関する。前記個体は好ましくは、男性のヒトまたは女性のヒト、子供、大人または高齢者のようなヒトである。

各医学的適応：うつ病、不安障害、および全般性不安障害、パニック不安、強迫性障害、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害または社会不安障害を含むその他の情動障害、過食症のような摂食障害、食欲不振および肥満、恐怖症、気分変調、月経前症候群、認識障害、衝動調節障害、注意欠陥多動性障害、薬物乱用、およびSRIに
20 応答するその他の障害が個々の実施態様であり得る。従って本明細書において記載される場合には、上述の各適応は個々に特許請求され得る。

20

【0025】

前記適応うつ病、不安障害、および全般性不安障害、パニック不安、強迫性障害、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害または社会不安障害を含むその他の情動障害、過食症のような摂食障害、食欲不振および肥満、恐怖症、気分変調、月経前症候群、認識障害、衝動調節障害、注意欠陥多動性障害、薬物乱用、またはSRIに
30 応答するその他の障害がGlyT-1阻害剤およびSRI、医薬調合物、キット、治療方法および治療に有用な化合物の同定方法に関して言及される場合には、各適応が個々の実施態様となり得る。

30

従って、GlyT-1阻害剤およびSRIの前記使用方法、医薬調合物、キット、治療方法、および治療に有用な化合物を同定する方法と一緒に、上述で特定される各適応は個々に特許請求され得る。

【0026】

特定の実施態様において、前記SRIは選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)である。

【0027】

もう1つの特定の実施態様においては、グリシントランスポーター1型であるGlyT-1阻害剤が本発明に従って使用される。

【0028】

本発明の医薬調合物またはキットは、同時投与により投与することができる。本明細書において使用される「同時投与」という語句は、GlyT-1阻害剤およびSRIが多くても10分、多くても5分または多くても2分のように15分以内で投与されることを意味する。GlyT-1阻害剤およびSRIは「同一の単位剤形(same unit dosage form)」または「別々の剤形」に
40 含まれることができる。本明細書において使用される場合に、「同一の単位剤形」という語句はSRIおよびGlyT-1阻害剤の両方を含む剤形を意味する。本明細書において使用される場合に、「別々の剤形」という語句は、GlyT-1阻害剤がそれとは別の剤形に含まれ、SRIがもう1つの剤形に含まれることを意味する。

40

【0029】

GlyT-1阻害剤およびSRIの同時投与には、場合により追加用量のGlyT-1阻害剤の投与を

50

組み合わせる。「同時投与」により投与されるSRIおよびGlyT-1阻害剤は1日あたり1回またはそれ以上、例えば1日1回、または例えば1日2回与えることができるのに対して、前記追加用量のGlyT-1阻害剤は、例えば1日に1、2、3または4回与えることができる。従って

- a) GlyT-1阻害剤およびSRIを1日あたり1回、同時投与により投与することができ、追加用量のGlyT-1阻害剤を、1日に1、2または3回、1日に1回または2回、1日に2回または1日に1回のように、1日に1、2、3または4回投与することができ、または
b) GlyT-1阻害剤およびSRIを1日あたり2回、同時投与により投与することができ、追加用量のGlyT-1阻害剤を、1日に1、2または3回、1日に1回または2回、1日に2回または1日に1回のように、1日に1、2、3または4回投与することができる。

10

【0030】

もう1つの方法として、本発明の医薬調合物またはキットは連続投与により投与される。本明細書において使用される「連続投与」という語句は、1日用量またはそれ以上のGlyT-1阻害剤および1日用量またはそれ以上のSRIを、2時間以上および4時間以下、15分以上および2時間以下、1時間以上および2時間以下、30分以上および1時間以下、15分以上および30分以下以下のような15分以上および4時間以下の2つの投与の間の時間間隔で投与することを意味する。SRIまたはGlyT-1阻害剤のどちらを最初に投与してもよい。前記GlyT-1阻害剤および前記SRIは別々の剤形に含まれ、場合により同一の容器またはパッケージに含まれる。典型的には、1、2、3、4または5日用量のGlyT-1阻害剤、および1または2日用量のSRIを投与することができる。従って：

20

- a) GlyT-1阻害剤およびSRIを1日に1回投与することができ、GlyT-1阻害剤を1日に1、2、3または4回、1日に1、2または3回、1日に1または2回、1日に2回または1日に1回のように1日に1、2、3、4または5回投与することができ、またはb) GlyT-1阻害剤およびSRIを1日に2回投与することができ、GlyT-1阻害剤を1日に1、2、3または4回、1日に1、2または3回、1日に1または2回、1日に2回または1日に1回のように1日に1、2、3、4または5回投与することができる。

【0031】

従って、本発明の医薬調合物またはキットは活性成分の同時投与に適合することができるか、またはそれは活性成分の連続投与に適合することができる。前記医薬調合物またはキットが同時投与に適合する場合には、前記活性成分は同一の単位剤形に含まれていてもよい。前記医薬調合物またはキットが連続投与に適合する場合には、前記活性成分は別々の剤形に含まれ、場合により同一の容器またはパッケージに含まれる。本明細書に使用される場合に、「活性成分」はSRIまたはGlyT-1阻害剤を意味する。

30

【0032】

キットは第1の単位剤形でのGlyT-1阻害剤および第2の単位剤形でのSRIの調合物を含み、容器は前記第1のおよび第2の剤形を含むことを意味する。

【0033】

さらなる実施態様において、GlyT-1阻害剤は、
N-{3-[5-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}グリシンエチルエステル、
N-{3-[5-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシンエチルエステル、
N-{3-[5-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}グリシン、
N-{3-[5-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン、
N-{3-[1-(3-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン、
N-{3-[1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン、

40

50

N-{3-[1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチル(1-エチル)グリシン,
 N-{3-[1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルアラニン,
 N-{3-[1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチル(1-エチル)グリシン,
 N-{3-[4-クロロ-1-(3-メチル-4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[4-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルアラニン,
 N-{3-[6-クロロ-1-(3-メチル-4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[6-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[6-クロロ-1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[6-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-フルオロ-1-(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-フルオロ-1-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-トリフルオロメチル-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-トリフルオロメチル-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルアラニン,
 N-{3-[5-シアノ-1-(3-メチル-4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-シアノ-1-(4-シアノフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルアラニン,
 N-{3-[5-シアノ-1-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン, N-{2-[5-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]エチル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-インダン-1-イル]-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-インダン-1-イル]-プロピル}-N-メチルアラニン,
 N-{3-[3-シクロ-1-(4-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-[3-(3,3-ジメチル-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[c]チオフェン-1-イル)-プロピル]-N-メチルグリシン,
 N-[3-(3,3-ジメチル-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[c]チオフェン-1-イル)-プロピル]

10

20

30

40

50

-N-メチルアラニン,
 N-{3-[1-(4-フルオロ-フェニル)-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-
 -プロピル}-N-メチルグリシン,
 N-{3-[5-プロモ-1-(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル]-1-プロ
 ピル}-N-メチルグリシン,
 N-{2-[1-(4-クロロ-フェニル)-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-
 エチル}-N-メチルグリシン,
 N-[3-(3-メチル-1-フェニル-1H-インデン-1-イル)-プロピル]-N-メチルグリシン,
 N-[3-(5-クロロ-1-チオフェン-2-イル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-プロピ
 ル]-N-メチルグリシン,
 N-[3-(5-クロロ-1-チオフェン-2-イル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-プロピ
 ル]-N-メチル(1-エチル)-グリシン,
 N-[3-(3-メチル-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-プロピル]-N-メチ
 ルアラニン,
 N-[3-(3-メチル-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-プロピル]-N-メチ
 ル(1-エチル)-グリシン,
 N-[3-(3,3-ジメチル-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-エチル]-N-メ
 チルアラニン,
 N-[3-(3,3-ジメチル-1-(4-フルオロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)
 -エチル]-N-メチルアラニン,
 N-[3-(3,3-ジメチル-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-エチル]-N-メ
 チル-(1-エチル)グリシン,
 N-[3-(3,3-ジメチル-1-(4-フルオロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)
 -エチル]-N-メチル-(1-エチル)グリシン,
 N-[3-(3,3-ジエチル-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-プロピル]-N-
 メチルアラニン,
 N-[3-(3,3-ジエチル-1-(4-クロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-
 プロピル]-N-メチルアラニン,
 N-[3-(3,3-ジエチル-1-(4-クロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-
 プロピル]-N-メチルグリシン,
 N-[3-(1-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[c]チオフェン-1-イル)-プロピル]-N-メチルアラ
 ニン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-3,3-ジメチル-インダン-1-イル]-プロピル}-N-メチルグリ
 シン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-3,3-ジエチル-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-
 プロピル}-N-メチル-アラニン,
 N-[2-(3-メチル-1-フェニル-インダン-1-イル)-エチル]-アミノ}-N-メチルアラニン,
 N-[3-(1-フェニル-(1H)-インデン-1-イル)-プロピル]-N-メチル-アラニン,
 N-{3-[1-(4-フルオロ-フェニル)-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イ
 ソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[5-クロロ-1-(4-クロロ-フェニル)-インダン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシ
 ン,
 N-{3-[5-クロロ-1-(4-クロロ-フェニル)-インダン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-アラニ
 ン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソ
 ベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-メチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-
 1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラ
 ン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,

10

20

30

40

50

N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(2-チオフェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-メチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{2-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(3-メチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(2-メチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(2,5-ジクロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(3,4-ジクロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-エチル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(3-メチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(2-メチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(2,5-ジクロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(3,4-ジクロロ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン,
 N-{3-[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル]-プロピル}-N-メチル-グリシン、またはそれらの薬学的に許容される付加塩

のうちのいずれか1つのような国際公開第0208216号に開示される化合物のうちのいずれか1つから選択される。

【0034】

さらなる実施態様において、前記GlyT-1阻害剤は、

(+/-)-{4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-{4-[2-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-{4-[2-(4-tert-ブチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-{4-[2-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
 (+/-)-{4-[2-(4-tert-ブチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-2-メチル-ピペラジン-1

-イル}-酢酸,

(+/-)-{4-[2-(4-イソ-プロピル-フェニルスルファニル)-フェニル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,

(+/-)-2-{4-[2-(4-tert-ブチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-トランス-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル}-プロピオン酸,

{4-[5-クロロ-2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-2(R)-メチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,

{4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-2(R),5(S)-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,

{4-[5-クロロ-2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-2,2-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,

(+/-)-{4-[5-クロロ-2-(4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,

{4-[5-クロロ-2-(3-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-2(R)-メチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,

(+/-)-{4-[2-(4-フェニル-フェニルオキシ)-フェニル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,

(+/-)-{4-[2-(4-メチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,

(+/-)-{4-[2-(4-イソ-プロピル-フェニルスルファニル)-フェニル]-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,

(+/-)-{4-[2-(2,4-ジメチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル}-酢酸,

(+/-)-2-{4-[2-(4-tert-ブチル-フェニルスルファニル)-フェニル]-3-メチルピペラジン-1-イル}-プロピオン酸,

{4-[2-(4-イソプロピル-フェニルスルファニル)-フェニル]-ピペラジン-1-イル}-酢酸,

(+/-)-2-{4-[2-(4-メトキシ-フェニルスルファニル)-フェニル]-3-メチル-ピペラジン-1-イル}-プロピオン酸、またはそれらの薬学的に許容される酸付加塩のうちのいずれか1つのような国際公開03/053942号に開示される化合物のうちのいずれか1つから選択される。

【0035】

典型的なGlyT-1阻害剤は本明細書において記載される「 $[^3\text{H}]$ -グリシンの取り込み」において IC_{50} として20000 nM以下の阻害を示す。

【0036】

本発明はまた、この方法により同定されるGlyT-1阻害剤に及ぶが、これらの試験方法に限定されない。

【0037】

本発明において、GlyT-1阻害剤およびセロトニン再取り込み阻害剤の共投与により、終末領域におけるセロトニンレベルが、微小透析実験で測定すると、セロトニン再取り込み阻害剤単独の投与と比較して有意に増加することが見出された。

【0038】

本発明において、動物研究により、GlyT-1阻害剤がセロトニン再取り込み阻害剤の治療効果のより速い発現を提供し、そしてセロトニン再取り込み阻害剤の抗不安の能力を増強させることができることが示された。

【0039】

GlyT-1阻害剤およびセロトニン再取り込み阻害剤の組み合わせを使用することにより、うつ病およびその他の情動障害を治療するために必要なセロトニン再取り込み阻害剤の量を大きく減らすことができ、従ってセロトニン再取り込み阻害剤により起こる副作用を減少させることができる。特に、減少させた量のSRIおよびGlyT-1阻害剤の組み合わせは、SRIに誘導される性機能不全および睡眠障害のリスクを減少させることができる。

【0040】

10

20

30

40

50

GlyT-1阻害剤およびセロトニン再取り込み阻害剤の共投与は、難治性うつ病、すなわちセロトニン再取り込み阻害剤単独の投与では適当に治療することができないうつ病の治療にも有用である。典型的にはGlyT-1阻害剤は、SRIを用いた治療の最初の6週間で、症状の少なくとも40～60%の減少が達成されない患者において、SRIへの応答を増強するための追加治療として使用することができる。

【0041】

多くのセロトニン再取り込み阻害効果を有する抗うつ剤が、文献に記載されている。CN Sにおけるセロトニン再取り込み阻害を通してその治療効果を主にまたは部分的に発揮する薬学的に活性な化合物はいずれも、GlyT-1阻害剤を用いた増強により恩恵を受けることができる。

以下のリスト：シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、R-フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン、ベンラファキシン、デスメチルベンラファキシン (desmethylvenlafaxine)、デュロキセチン、ダボキセチン、ヴィラゾドン (vilazodone)、ネファゾドン、イミプラミン、イミプラミンN-オキシド、デシプラミン、ピランダミン、ダゼピニル、ネフォパム、ベフラリン、フェゾラミン、フェモキセチン、クロミプラミン、シアノイミプラミン、リトキセチン、セリクラミン、セプロキセチン、WY 27587、WY 27866、イメルジン (imeldine)、イホキセチン、インデロキサジン、チフルカルピン、ピクアリン、ミルナシブラン、バジナプリン、YM 922、S 33005、F 98214-TA、FI 4503、A 80426、EMD 86006、NS 2389、S33005、OPC 14523、アラプロクラート、シアノドセピン (cyanodothepine)、トリミプラミン、キヌプラミン、ドチエピン、アモキサピン、ニトロキサゼピン (nitroxazepine)、McN 5652、McN 5707、VN 2222、L 792339、ロキシンドール、YM 35992、OI 77、Org 6582、Org 6997、Org 6906、アミトリプチリン、アミトリプチリンN-オキシド、ノルトリプチリン、CL 255.663、ピルリンドール、インダトラリン、LY 280253、LY 285974、LY 113.821、LY 214.281、CGP 6085 A、RU 25.591、ナパメゾール、ジクロフェンシン、トラゾドン、BMJ 42.569、NS 2389、セルクロレミン (sercloremin)、ニトロキパジン (nitroquipazine)、アデメチオニン、シブトラミン、デスメチルスビトラミン (desmethylsubitramine)、ジデスメチルスビトラミン (di-desmethylsubitramine)、クロボキサミンビラゾドン (clovoxamine vilazodone) にはGlyT-1阻害剤を用いた増強から恩恵を受け得る多くのセロトニン再取り込み阻害剤が含まれる。上述の化合物はまた、その塩基または薬学的に許容される酸付加塩の形態で使用する

ことができる。上述のように記載されたそれぞれのセロトニン再取り込み阻害剤が、個々に実施態様となりうる。従ってそれらの各々およびその使用方法是個々に特許請求され得る。

シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、R-フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン、ベンラファキシン、デスメチルベンラファキシン、デュロキセチン、ダボキセチン、ヴィラゾドン、ネファゾドン、イミプラミン、イミプラミンN-オキシド、デシプラミン、ピランダミン、ダゼピニル、ネフォパム、ベフラリン、フェゾラミン、フェモキセチン、クロミプラミン、シアノイミプラミン、リトキセチン、セリクラミン、セプロキセチン、イメルジン、イホキセチン、インデロキサジン、チフルカルピン、ピクアリン、ミルナシブラン、バジナプリン、アラプロクラート、シアノドセピン、トリミプラミン、キヌプラミン、ドチエピン、アモキサピン、ニトロキサゼピン、ロキシンドール、アミトリプチリン、アミトリプチリンN-オキシド、ノルトリプチリン、ピルリンドール、インダトラリン、ナパメゾール、ジクロフェンシン、トラゾドン、セルクロレミン、ニトロキパジン、アデメチオニン、シブトラミン、デスメチルスビトラミン、ジデスメチルスビトラミン、クロボキサミンビラゾドン、N-[(1-[(6-フルオロ-2-ナフタレニル)メチル]-4-ピペリジニル)アミノ]カルボニル]-3-ピリジニルカルボキサミド (WY 27587)、[トランス-6-(2-クロロフェニル)-1,2,3,5,6,10b-ヘキサヒドロピロロ-(2,1-a)イソキノリン] (McN 5707)、(dl-4-exo-アミノ-8-クロロ-ベンゾ-(b)-ピシクロ[3.3.1]ノナ-2-6 アルファ(10 アルファ)-ジエン ヒドロクロリド)(Org 6997)、(dl)-(5 アルファ,8 アルファ,9 アルファ)-5,8,9,10-テトラヒドロ-5,9-メタノベンゾシクロオクテン-

10

20

30

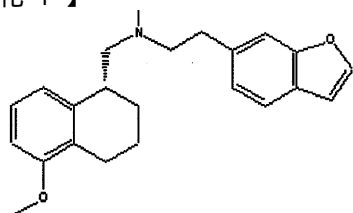
40

50

8-アミン塩酸塩 (Org 6906)、-[2-[4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジニル]エチル]-3-イソプロピル-6-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-2,2-ジオキソド (LY393558)、[4-(5,6-ジメチル-2-ベンゾフラン-2-イル)-ピペリジン] (CGP 6085)、ジメチル-[5-(4-ニトロ-フェノキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-7-イル]-アミン (RU 25.591)

【 0 0 4 2 】

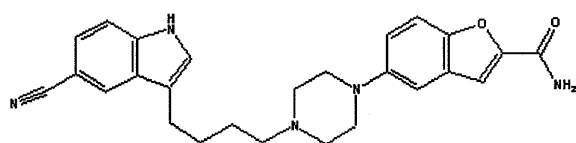
【 化 1 】



(A 80426),

10

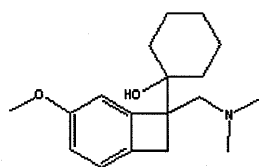
【 0 0 4 3 】



(EMD 86006),

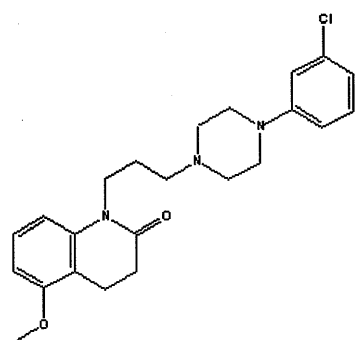
20

【 0 0 4 4 】



(S33005),

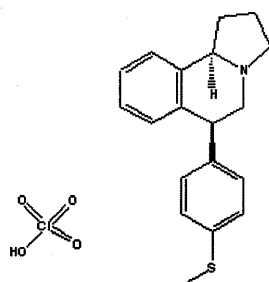
【 0 0 4 5 】



(OPC 14523),

30

【 0 0 4 6 】

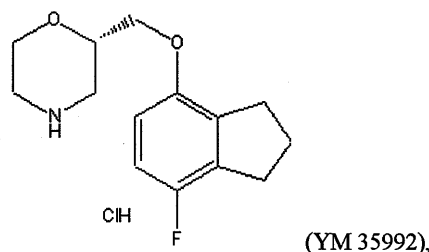


(McN 5652),

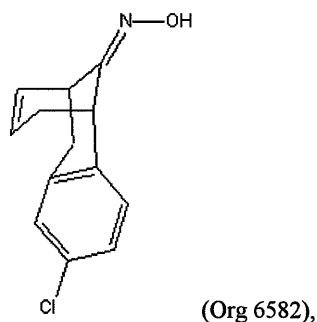
40

【 0 0 4 7 】

50



【 0 0 4 8 】



10

【 0 0 4 9 】

のような化合物が好ましい。上述の化合物は、その塩基または薬学的に許容される酸付加塩の形態で 사용할 ことができる。上述のように記載されたそれぞれのセロトニン再取り込み阻害剤が、個々に実施態様となり得る。従ってそれらの各々およびその使用方法が、個々に特許請求され得る

20

さらなる実施態様において、SRIはシタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン、ベンラファキシン、ダポキセチン、ヴィラゾドン、デュロキセチン、ネファゾドン、イミプラミン、フェモキセチンおよびクロミプラミン、好ましくはシタロプラムまたはエスシタロプラムから選択される。

【 0 0 5 0 】

典型的なセロトニン再取り込み阻害剤は、本明細書に記載される「 $[^3\text{H}]$ セロトニンのラット全脳シナプトソームへの取り込みの阻害」試験において10000 nM (IC_{50})以下のセロトニン再取り込み阻害を示す。

30

【 0 0 5 1 】

GlyT-1阻害剤を用いた増強により恩恵を受けるその他の治療用化合物には、セロトニン再取り込み阻害剤ではないけれどもシナプス間隙における5-HTの細胞外レベル上昇を引き起こす化合物が含まれる。前記化合物の1つはティアネプチンである。

【 0 0 5 2 】

従って、本明細書に記載される本発明の全ての態様において、細胞外セロトニンレベルの上昇を引き起こすSRI以外のその他の化合物をSRIの代わりに使用することができる。

【 0 0 5 3 】

セロトニン再取り込み阻害剤およびセロトニンの細胞外レベル上昇を引き起こすその他の化合物に関する前記リストは、それによる限定を意図するものではない。

40

【 0 0 5 4 】

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) という語句は、ドーパミンおよびノルアドレナリントランスポーターよりもセロトニントランスポーターにおいてより強力な阻害効果を有するモノアミントランスポーターの阻害剤を意味する。本発明において特に好ましいSSRIは、シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、デュロキセチン、ヴィラゾドンおよびパロキセチンである。

【 0 0 5 5 】

< 医薬調合物 >

本発明の各活性成分は単独でまたは一緒にまたは薬学的に許容されるキャリアーまたは

50

賦形剤と組み合わせて、単回または複数回投与で投与することができる。本発明の医薬調合物は、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995」に開示されるような従来の技術に従って、薬学的に許容されるキャリアーまたは希釈剤ならびにその他の公知のアジュバントおよび賦形剤とともに製剤化することができる。

【0056】

前記医薬調合物は、具体的には経口、直腸、経鼻、肺、局所（口腔および舌下腺（sublingual）を含む）、経皮、嚢内（intracisternal）、腹腔内、腔および非経口（皮下、筋肉内、髄腔内（intrathecal）、静脈内および皮内を含む）経路のような適切な経路、好ましくは経口経路による投与のために製剤化されてもよい。好ましい経路が、一般的な状態および治療を受ける者の年齢、治療されるべき状態の性質および特定の活性成分または選択される活性成分に依存するということは理解される。

10

【0057】

経口投与のための医薬調合物には、カプセル剤、錠剤、糖衣錠（dragees）、丸剤（pills）、ドロップ剤（lozenges）、散剤および顆粒剤が含まれる。適当な場合には、腸溶コーティング（enteric coatings）のようなコーティングを伴って製造することができ、またはそれらは1種またはそれ以上の活性成分を徐放もしくは持続放出のような制御放出（controlled release）をするように公知の方法によって製剤化することもできる。

【0058】

経口投与のための液体の剤形には、液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。

20

【0059】

非経口投与のための医薬調合物には、使用に先立って注射用滅菌溶液または分散剤でもどされる滅菌散剤と同様に、滅菌した水系および非水系の注射溶液、分散剤、懸濁剤または乳剤が含まれる。デポ注射剤（Depot injectable formulations）もまた本発明の範囲に含まれるものとして考えられる。

その他の適当な投与形態としては、坐剤、スプレー剤、軟膏、クリーム剤、ゲル剤、吸入剤、皮膚パッチ剤（dermal patches）、インプラント等が含まれる。

【0060】

本発明の医薬調合物または本発明に従って製造された医薬調合物は、いずれかの適切な経路、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤等の形態で経口によって、または注射溶液の形態で非経口によって投与されてもよい。前記調合物の製造のためには、当業者に公知の方法を使用することができ、本技術分野で通常使用されるいずれの薬学的に許容されるキャリアー、希釈剤、賦形剤またはその他の添加剤も使用することができる。

30

【0061】

典型的な経口用量は、1日につき体重1 kgあたり約0.001～約100 mg、好ましくは1日につき体重1 kgあたり約0.01～約50 mg、さらに好ましくは1日につき体重1 kgあたり約0.05～約10 mgの範囲内で、1～3回投与のように1回またはそれ以上投与される。正確な用量は、投与の頻度および形態、治療を受けるものの性別、年齢、体重および一般的な状態、治療される状態の性質および重篤度および治療される付随疾患および当業者にとって明らかなその他の因子に依存する。

40

【0062】

静脈内、髄腔内、筋肉内および類似の投与のような非経口経路のための用量は、典型的には経口投与で用いられる用量のほぼ半分の次数である。

【0063】

本発明の化合物は、概して、遊離物質としてまたはその薬学的に許容される塩として利用される。1つの例は、遊離酸が有効性を有する化合物の塩基付加塩である。活性成分が遊離酸を含む場合には、前記塩は、通常の方法により、前記活性成分の遊離酸の溶液または懸濁液を、化学的当量の薬学的に許容される塩基と処理することによって製造することができる。

50

非経口投与のために、滅菌水溶液、水性のプロピレングリコール、水性のビタミンEまたはゴマ油またはピーナッツ油における1種またはそれ以上の活性成分が使用される。前記水溶液は必要な場合には適当に緩衝され、十分な生理食塩水またはグルコースを用いて液体の希釈剤によりまず等張化される。前記水溶液は特に静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内投与に適している。使用される前記無菌水系媒体はすべて当業者に公知の標準的な技術により、容易に利用することができる。

注射用溶液は、注射用溶液の一部に、好ましくは滅菌水に1種またはそれ以上の活性成分および可能な添加剤を溶解させ、溶液を所望の容量に調整し、溶液を滅菌してそれを適当なアンプルまたはバイアルに満たすことにより製造することができる。本技術分野で従来用いられる適当な添加剤、例えば等張化剤 (tonicity agents)、保存剤、酸化防止剤等

10

を添加することができる。

適切な薬学的キャリアーには、不活性な固体の希釈剤または充填剤、滅菌水溶液および種々の有機溶剤が含まれる。

【0064】

固体のキャリアーの例としては、乳糖、石膏、ショ糖、シクロデキストリン、滑石 (talc)、寒天、ペクチン、アカシア (acacia)、ステアリン酸およびセルロースの低級アルキルエーテル、コーンスターチ、ジャガイモでんぷん、タルカム (talcum)、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、乳糖、増粘剤 (gums) 等が挙げられる。

【0065】

前記目的のために通常使用される着色剤、香味剤、保存剤等のようなその他のアジュバントまたは添加剤を、活性成分または使用される成分と適合することを条件として使用することができる。

20

【0066】

液体のキャリアーの例としては、シロップ剤、ピーナッツ油、オリーブ油、リン脂質、脂肪酸、脂肪酸アミン、ポリオキシエチレンおよび水が挙げられる。同様に前記キャリアーまたは希釈剤は、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンのような本技術分野で公知の徐放物質を、単独でまたはワックスと混合して含むことができる。

【0067】

本発明の1種またはそれ以上の活性成分と薬学的に許容されるキャリアーを合わせることにより生成される医薬調合物は、開示された投与経路に適した種々の剤形で容易に投与される。前記製剤は、都合よく当業者に公知の単位剤形で存在することができる。

30

【0068】

本発明の活性成分は、類似のまたは異なる医薬調合物およびそれらの単位形態 (unit forms) で製剤化することができる。

【0069】

経口投与に固体のキャリアーが使用される場合には、前記調合物は錠剤であるか、散剤または小丸薬 (pellet) の形態で硬ゼラチンカプセルに収納されているか、またはトロリー剤またはドロップ剤の形態でよい。

【0070】

固体のキャリアーの量は幅広く変化するが、通常、約25 mg ~ 約1 gである。

液体のキャリアーが使用される場合には、前記調合物はシロップ剤、乳剤、軟ゼラチンカプセル剤または水系もしくは非水系の液体懸濁液もしくは溶液のような注射用無菌液体の形態でよい。

40

【0071】

所望である場合には、本発明の医薬調合物は、さらに上述のような薬理学的活性物質と組み合わせて1種またはそれ以上の活性成分を含むことができる。

【実施例】

【0072】

< 材料と方法 >

([³H] - グリシンの取り込み)

50

SSRIのようなSRIと組み合わせて使用するためのGlyT-1阻害剤の試験は、グリシン取り込みを測定するよく認知された信頼性のある試験において実施される。

【 0 0 7 3 】

ヒトGlyT-1bでトランスフェクションを行った細胞を96ウェルプレートに播種した。実験に先立って、細胞をHBS (10 mMのHepes-tris (pH 7,4)、2.5 mMのKCl、1 mMのCaCl₂、2.5 mMのMgSO₄) で2回洗浄し、試験化合物で6分間のプレインキュベーションを行った。その後、10 nMの³H-グリシンを各ウェルに添加し、インキュベーションを15分間継続した。細胞をHBSで2回洗浄した。シンチレーション液を添加し、プレートをTrilux (Wallac社) シンチレーションカウンターで計測した。

【 0 0 7 4 】

この試験に基づいて、GlyT-1阻害剤である化合物は、前記試験におけるIC₅₀として2000 nM以下、好ましくは10000 nM以下の阻害を示した。

【 0 0 7 5 】

(ラット全脳シナプトソームへの [³H]-セロトニンの取り込みの阻害)

SRIのセロトニン取り込みの阻害の試験は、セロトニン取り込みを測定するよく認知された信頼性のある試験において実施される。

【 0 0 7 6 】

化合物は、そのインビトロでの [³H]セロトニンのラット全脳シナプトソームへの取り込みを阻害する能力を測定することにより、その5-HT再取り込み阻害効果に関して試験される。試験は「Hyttel Psychopharmacology 1978, 60, 13」に記載されるとおりに実施した。

【 0 0 7 7 】

この試験に基づいて、SRIである化合物は、前記試験において10000 nM以下 (IC₅₀) のセロトニン再取り込み阻害を示した。

【 0 0 7 8 】

(動物)

Wistar系の雄のアルビノラット (285 ~ 320 g ; Harlan社、ザイスト、オランダ) を実験に使用した。手術に当たっては、ラットを個々にプラスチックケージ (35 x 35 x 40 cm) において飼育し、飼料および水を自由摂取させた。動物は12時間の照明スケジュール (午前7:00に照明をつける) を維持した。実験はヘルシンキ宣言に一致しており、フローニンゲン大学の数学および自然科学部の動物管理委員会により承認された。

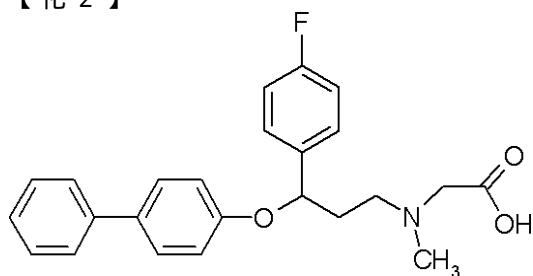
【 0 0 7 9 】

(薬剤)

以下の薬剤：シタロプラム臭化水素酸塩および以下の構造：

【 0 0 8 0 】

【 化 2 】



【 0 0 8 1 】

を有するNFPS (LU 2736N) (Lundbeck A/S製、コペンハーゲン、デンマーク) を使用した。

薬剤は生理食塩水に溶解し、皮下注射により投与した。

【 0 0 8 2 】

(手術)

ポリアクリロニトリル / メチルスルホン酸ナトリウムコポリマーの透析ファイバー (i.

10

20

30

40

50

d. 220 μm 、o.d. 0.31 μm 、AN 69、Hospal社、イタリア）で作られる自家製I型プローブを用いて、脳セロトニンレベルの微小透析を行った。手術に先立って、ラットはイソフルラン（ $\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$; 300/300ml/min）を用いて麻酔された。10 % (m/v) のリドカイン-HClを局所麻酔に使用した。ラットを定位固定枠（Kopf社、USA）中に置き、プローブを腹側海馬（腹側海馬、L +4.8 mm、IA: +3.7 mm、V: -8.0 mm）に挿入した（PaxinosおよびWatson, 1982）。挿入後、プローブを歯科用セメントで固定した。

【0083】

（微小透析実験）

ラットは少なくとも24時間回復させた。プローブは147 mMのNaCl、3.0 mMのKCl、1.2 mMの CaCl_2 および1.2 mMの MgCl_2 を含む人工脳脊髄液で1.5 $\mu\text{l}/\text{min}$ の流速で灌流させた（Harvard apparatus社、サウスナティック、マサチューセッツ、USA）。セロトニン解析のために、15分間の微小透析サンプルを0.02 Mの酢酸を7.5 μl 含むHPLCバイアルに回収した。

【0084】

（セロトニン解析）

20 μl の微小透析サンプルを自動注入装置（CMA/200冷却マイクロサンプラー、CMA社、スウェーデン）を通して100 x 2.0 mmのC18 Hypersil 3 μm カラム（Bester社、アムステルフェーン、オランダ）に注入し、5 g/Lのジアンモニウムサルフェート、500 mg/LのEDTA、50 mg/Lのヘプタンスルホン酸、4 % (v/v) のメタノールおよび 30 $\mu\text{l}/\text{L}$ のトリエチルアミン、pH 4.65からなる移動相を用いて0.4 ml/minの流速（Shimadzu製 LC-10 AD）で分離した。5-HTをAg/AgCl（Antec Leyden社、ライデン、オランダ）に対して500 mVのガラス状炭素電極で電流測定により検出した。検出限界は20 μl のサンプルあたり0.5 fmolであった（シグナル/ノイズ比3）。

【0085】

（データの表示および統計）

変動が20%以下である4つの連続的な微小透析サンプルをコントロールとして採用し、100%とした。データはコントロールレベルに対する割合（平均値 \pm 標準誤差）として表示される。統計解析はウィンドウズ^(R)用のSigmastat（SPSS, Jandel社）を用いて行った。反復測定に対して、処理群を二元配置分散分析、それに続くスチューデントニューマンクール検定を用いてコントロール群と比較した。反復測定に対して一元配置ANOVAを用いて薬剤効果を並べて評価した。有意水準は $p < 0.05$ に設定した。

【0086】

< 結果 >

腹側海馬の5-HTレベルにおけるシタロプラムとNFPSとの共投与。

【0087】

10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ の用量のグリシントランスポーター阻害剤NFPS（LU 2736N）の皮下投与では、ラット腹側海馬のセロトニンレベルにおいて有意な効果を誘導しなかった（ $F_{1,10} = 5.45$ $P = 0.857$ ）。シタロプラム（10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ を皮下注射）とグリシントランスポーター阻害剤NFPS（10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 皮下注射）の共投与は、海馬のセロトニンレベルにおけるシタロプラムの効果を有意に増強した（Treatment $F(1,9) = 5.35$, $P = 0.044$, Treatment vs. Time $F(1,104) = 2.12$, $P = 0.033$ ）。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DK2004/000547

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K45/06 A61P25/24		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/183390 A1 (JAVITT DANIEL) 5 December 2002 (2002-12-05) page 1; claims 1,5,16,19; example 2	1-5, 8-10,17, 18
A	WO 97/20553 A (JAVITT DANIEL C) 12 June 1997 (1997-06-12) page 10; claims 1,3,4,8-10	1,8,17, 18
A	WO 97/45115 A (TROPHIX PHARM INC) 4 December 1997 (1997-12-04) pages 1-3; claims 1,24,25 page 27, paragraph A45 ----- -/--	1,7,8, 11,17,18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 November 2004		Date of mailing of the international search report 22/11/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. S1 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kanbier, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DK2004/000547

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/08216 A (KROG JENSEN CHRISTIAN ; BOEGESOE KLAUS PETER (DK); LUNDBECK & CO AS H) 31 January 2002 (2002-01-31) cited in the application pages 1-2 -----	1,7,8, 11,17,18
A	WO 03/053942 A (ANDERSEN KIM ; GREVE DANIEL (DK); MIKKELSEN GITTE (DK); RUHLAND THOMAS) 3 July 2003 (2003-07-03) cited in the application page 2 -----	1,7,8, 11,17,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK2004/000547

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 18 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DK2004/000547

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002183390 A1	05-12-2002	US 6361957 B1 CA 2379953 A1 EP 1200080 A1 JP 2003505710 T WO 0108676 A1 US 2002010212 A1	26-03-2002 08-02-2001 02-05-2002 12-02-2003 08-02-2001 24-01-2002
WO 9720553 A	12-06-1997	CA 2239624 A1 EP 0871440 A1 IL 124536 A JP 2000501707 T US 2002161048 A1 WO 9720552 A1 WO 9720553 A1 US 6162827 A US 2002013364 A1 US 5837730 A US 5854286 A US 2002010212 A1	12-06-1997 21-10-1998 19-03-2001 15-02-2000 31-10-2002 12-06-1997 12-06-1997 19-12-2000 31-01-2002 17-11-1998 29-12-1998 24-01-2002
WO 9745115 A	04-12-1997	AU 730789 B2 AU 3153097 A BR 9709501 A CA 2254833 A1 CN 1327383 A CZ 9804042 A3 EP 1014966 A1 HU 0100815 A2 JP 2002515037 T NO 985711 A NZ 332780 A SK 170098 A3 WO 9745115 A1 US 2001012857 A1 US 6191165 B1	15-03-2001 05-01-1998 07-11-2000 04-12-1997 19-12-2001 17-11-1999 05-07-2000 28-08-2001 21-05-2002 07-12-1998 28-07-2000 14-02-2000 04-12-1997 09-08-2001 20-02-2001
WO 0208216 A	31-01-2002	AU 8174001 A BG 107530 A BR 0113011 A CA 2416447 A1 CZ 20030396 A3 WO 0208216 A1 EP 1301502 A1 HU 0302778 A2 JP 2004504393 T NO 20030243 A NZ 523720 A SK 2022003 A3 US 2003181445 A1	05-02-2002 30-09-2003 01-07-2003 31-01-2002 14-05-2003 31-01-2002 16-04-2003 29-12-2003 12-02-2004 06-03-2003 30-07-2004 03-06-2003 25-09-2003
WO 03053942 A	03-07-2003	CA 2467118 A1 WO 03053942 A1 EP 1458689 A1	03-07-2003 03-07-2003 22-09-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/30 (2006.01)		A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)		A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)		A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/343 (2006.01)		A 6 1 K 31/343	
A 6 1 K 31/198 (2006.01)		A 6 1 K 31/198	

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

(72)発明者 ホグ・ヴィリガース・サンドラ

デンマーク国、 2 8 8 0 バグスヴェール、 ヘルムスベエイ、 3 8

(72)発明者 アルント・ヨルン

デンマーク国、 2 6 8 0 ソルレ・ストラン、 スヴェン・ゲンゲス・ベエイ、 1 1 ア

F ターム(参考) 4C084 AA20 MA02 NA06 ZA05 ZA12 ZA15 ZA69 ZA70 ZC41

4C086 AA01 AA02 BA06 MA02 MA04 MA10 NA06 ZA05 ZA12 ZA15
ZA69 ZA70 ZC41

4C206 AA01 AA02 FA53 MA02 MA04 MA13 NA06 ZA05 ZA12 ZA15
ZA69 ZA70 ZC41