

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480030453.3

[43] 公开日 2006 年 11 月 22 日

[11] 公开号 CN 1867358A

[22] 申请日 2004.8.18

[21] 申请号 200480030453.3

[30] 优先权

[32] 2003.8.21 [33] DK [31] PA200301198

[86] 国际申请 PCT/DK2004/000547 2004.8.18

[87] 国际公布 WO2005/018676 英 2005.3.3

[85] 进入国家阶段日期 2006.4.17

[71] 申请人 H. 隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 M·迪德里克森

S·霍格维利格尔斯 J·阿恩特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李连涛

权利要求书 9 页 说明书 25 页

[54] 发明名称

用于治疗抑郁症的 5-羟色胺再摄取抑制剂和
1 型甘氨酸转运蛋白抑制剂的联合药物

[57] 摘要

本发明涉及为 5-羟色胺再摄取抑制剂的化合物和为 GlyT-1 抑制剂的化合物用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物用于治疗抑郁症、焦虑症和其它情感障碍,例如广泛性焦虑症、惊恐性焦虑、强迫性神经失调、急性应激障碍、创伤后应激性障碍和社交焦虑障碍、进食失调例如暴食症、厌食症和肥胖症、恐怖症、心境恶劣、月经前综合症、认知障碍、冲动控制障碍、注意力不集中的过度反应症、滥用药物或其它响应 5-羟色胺再摄取抑制剂的机能紊乱。本发明还涉及包含 5-羟色胺再摄取抑制剂和 GlyT-1 抑制剂的药物组合物。

1. 为 5-羟色胺再摄取抑制剂的化合物和为 GlyT-1 抑制剂的化合物用于制备药物组合物的用途, 所述药物组合物用于治疗抑郁症、焦虑症和其它情感障碍, 例如广泛性焦虑症、惊恐性焦虑、强迫性神经失调、急性应激障碍、创伤后应激性障碍和社交焦虑障碍、进食失调例如暴食症、厌食症和肥胖症、恐怖症、心境恶劣、月经前综合症、认知障碍、冲动控制障碍、注意力不集中的过度反应症、滥用药物或任何其它响应 5-羟色胺再摄取抑制剂的疾病。
2. GlyT-1 抑制剂用于制备药物组合物的用途, 所述药物组合物与 5-羟色胺再摄取抑制剂联合使用。
3. GlyT-1 抑制剂用于制备药物组合物的用途, 所述药物组合物用于增强和/或加快启动 5-羟色胺再摄取抑制剂的疗效。
4. 权利要求 2-3 中任一项的用途, 其中所述 5-羟色胺再摄取抑制剂用于治疗抑郁症、焦虑症和其它情感障碍, 包括广泛性焦虑症、惊恐性焦虑、强迫性神经失调、急性应激障碍、创伤后应激性障碍和社交焦虑障碍、进食失调例如暴食症、厌食症和肥胖症、恐怖症、心境恶劣、月经前综合症、认知障碍、冲动控制障碍、注意力不集中的过度反应症、滥用药物或任何其它响应 SRI 的疾病。
5. 权利要求 1-4 中任一项的用途, 其中 SRI 选自 SSRI。
6. 权利要求 1-5 中任一项的用途, 其中 SRI 选自西酞普兰、依他普仑、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、文拉法辛、达泊西汀、度洛西汀、维拉佐酮、奈法唑酮、丙咪嗪、非莫西汀和氯米帕明。
7. 权利要求 1-6 中任一项的用途, 其中 GlyT-1 抑制剂选自:
- 1) N-{3-[5-氟基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}甘氨酸乙酯,
 - 2) N-{3-[5-氟基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸乙酯,

- 3) N-{3-[5-氟基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}甘氨酸,
- 4) N-{3-[5-氟基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 5) 5) N-{3-[1-(3-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 6) N-{3-[1-(3-三氟甲基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 7) N-{3-[1-(3-三氟甲基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基(1-乙基)甘氨酸,
- 10 8) N-{3-[1-(4-甲基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 9) N-{3-[1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 15 10) N-{3-[1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基丙氨酸,
- 11) N-{3-[1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基(1-乙基)甘氨酸,
- 12) N-{3-[4-氯-1-(3-甲基-4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 20 13) N-{3-[4-氯-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 14) N-{3-[5-氯-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基丙氨酸,
- 25 15) N-{3-[6-氯-1-(3-甲基-4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 16) N-{3-[6-氯-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,

- 17) N-{3-[6-氯-1-(4-甲基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 18) N-{3-[6-氯-1-(4-甲氧基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 5 19) N-{3-[5-氟-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 20) N-{3-[5-氟-1-(4-甲氧基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 21) N-{3-[5-三氟甲基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 10 22) N-{3-[5-三氟甲基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基丙氨酸,
- 23) N-{3-[5-氰基-1-(3-甲基-4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 15 24) N-{3-[5-氰基-1-(4-氰基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基丙氨酸,
- 25) N-{3-[5-氰基-1-(4-甲氧基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 26) N-{3-[5-氰基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 20 27) N-{2-[5-氰基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]乙基}-N-甲基甘氨酸,
- 28) N-{3-[5-氯-1-(4-氯-苯基)-二氢茛-1-基]-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 29) N-{3-[5-氯-1-(4-氯-苯基)-二氢茛-1-基]-丙基}-N-甲基丙氨酸,
- 25 30) N-{3-[3-环-1-(4-甲基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 31) N-[3-(3,3-二甲基-1-苯基-1,3-二氢-苯并[c]噻吩-1-基)-丙基]-N-甲基甘氨酸,

- 32) N-[3-(3,3-二甲基-1-苯基-1,3-二氢-苯并[c]噻吩-1-基)-丙基]-N-甲基丙氨酸,
- 33) N-{3-[1-(4-氟-苯基)-3,3-二甲基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 5 34) N-{3-[5-溴-1-(4-氯苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 35) N-{2-[1-(4-氟-苯基)-3,3-二甲基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基甘氨酸,
- 36) N-[3-(3-甲基-1-苯基-1H-茚-1-基)-丙基]-N-甲基甘氨酸,
- 10 37) N-[3-(5-氟-1-噻吩-2-基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-丙基]-N-甲基甘氨酸,
- 38) N-[3-(5-氟-1-噻吩-2-基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-丙基]-N-甲基(1-乙基)-甘氨酸,
- 39) N-[3-(3-甲基-1-苯基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-丙基]-N-甲基丙氨酸,
- 15 40) N-[3-(3-甲基-1-苯基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-丙基]-N-甲基(1-乙基)-甘氨酸,
- 41) N-[3-(3,3-二甲基-1-苯基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-乙基]-N-甲基丙氨酸,
- 20 42) N-[3-(3,3-二甲基-1-(4-氟-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-乙基]-N-甲基丙氨酸,
- 43) N-[3-(3,3-二甲基-1-苯基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-乙基]-N-甲基(1-乙基)甘氨酸,
- 44) N-[3-(3,3-二甲基-1-(4-氟-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-乙基]-N-甲基(1-乙基)甘氨酸,
- 25 45) N-[3-(3,3-二乙基-1-苯基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-丙基]-N-甲基丙氨酸,
- 46) N-[3-(3,3-二乙基-1-(4-氟-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-丙基]-

- N-甲基丙氨酸,
- 47) N-[3-(3,3-二乙基-1-(4-氯-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-丙基]-N-甲基甘氨酸,
- 48) N-[3-(1-苯基-1,3-二氢-苯并[c]噻吩-1-基)-丙基]-N-甲基丙氨酸,
- 5 49) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-3,3-二甲基-二氢茚-1-基]-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 50) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-3,3-二乙基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-丙氨酸,
- 51) N-[2-(3-甲基-1-苯基-二氢茚-1-基)-乙基]-氨基}-N-甲基丙氨酸,
- 10 52) N-[3-(1-苯基-(1H)-茚-1-基)-丙基]-N-甲基-丙氨酸,
- 53) N-{3-[1-(4-氟-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 54) N-{3-[5-氟-1-(4-氯-苯基)-二氢茚-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 55) N-{3-[5-氟-1-(4-氯-苯基)-二氢茚-1-基]-丙基}-N-甲基-丙氨酸,
- 15 56) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 57) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 58) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 20 59) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(2-噻吩基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 60) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 25 61) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 62) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,

- 63) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 64) N-{2-[1-(4-氯-苯基)-5-(5-氯-噻吩-2-基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 5 65) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(3-甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 66) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(2-甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 67) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(2,5-二氯-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 10 68) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 69) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 15 70) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(3,4-二氯-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 71) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 72) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(3-甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 20 73) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(2-甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 74) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(2,5-二氯-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 25 75) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(3,4-二氯-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 76) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(2-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,

- 77) (+/-)-{4-[2-(4-甲氧基-苯硫基)-苯基]-反式-2,5-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,
- 78) (+/-)-{4-[2-(4-氯-苯硫基)-苯基]-反式-2,5-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,
- 5 79) (+/-)-{4-[2-(4-叔丁基-苯硫基)-苯基]-反式-2,5-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,
- 80) (+/-)-{4-[2-(4-氟-苯硫基)-苯基]-反式-2,5-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,
- 81) (+/-)-{4-[2-(4-叔丁基-苯硫基)-苯基]-2-甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,
- 10 82) (+/-)-{4-[2-(4-异-丙基-苯硫基)-苯基]-2-甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,
- 83) (+/-)-2-{4-[2-(4-叔丁基-苯硫基)-苯基]-反式-2,5-二甲基哌嗪-1-基}-丙酸,
- 84) {4-[5-氯-2-(4-甲氧基-苯硫基)-苯基]-2(R)-甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,
- 85) {4-[2-(4-甲氧基-苯硫基)-苯基]-2(R),5(S)-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,
- 15 86) {4-[5-氯-2-(4-甲氧基-苯硫基)-苯基]-2,2-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,
- 87) (+/-)-{4-[5-氯-2-(4-三氟甲基-苯硫基)-苯基]-2-甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,
- 20 88) {4-[5-氯-2-(3-甲氧基-苯硫基)-苯基]-2(R)-甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,
- 89) (+/-)-{4-[2-(4-苯基-苯氧基)-苯基]-2-甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,
- 90) (+/-)-{4-[2-(4-甲基-苯硫基)-苯基]-反式-2,5-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,
- 91) (+/-)-4-[2-(4-异-丙基-苯硫基)-苯基]-反式-2,5-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,
- 25 92) (+/-)-{4-[2-(2,4-二甲基-苯硫基)-苯基]-反式-2,5-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,
- 93) (+/-)-2-{4-[2-(4-叔丁基-苯硫基)-苯基]-3-甲基哌嗪-1-基}-丙酸,

94) {4-[2-(4-异丙基-苯硫基)-苯基]-哌嗪-1-基}-乙酸,

95) (+/-)-2-{4-[2-(4-甲氧基-苯硫基)-苯基]-3-甲基-哌嗪-1-基}-丙酸,
或其药物可接受的酸加成盐。

8. 一种药物组合物, 所述组合物包含为 5-羟色胺再摄取抑制剂的
5 化合物和为 GlyT-1 抑制剂的化合物, 以及任选的药物可接受载体或稀
释剂。

9. 权利要求 8 的药物组合物, 其中 SRI 选自 SSRI。

10. 权利要求 8 或 9 的药物组合物, 其中 GlyT-1 抑制剂在本文描
述的 “[³H]-甘氨酸摄取” 实验中显示出 IC₅₀ 低于 20000nM, 例如低于
10 10000nM 的抑制作用。

11. 权利要求 8-10 中任一项的药物组合物, 其中 GlyT-1 抑制剂选
自任何一种权利要求 7 的抑制剂。

12. 权利要求 8-11 中任一项的药物组合物, 其特征在于所述 5-羟
色胺摄取抑制剂选自西酞普兰、依他普仑、氟西汀、舍曲林、帕罗西
汀、氟伏沙明、文拉法辛、达泊西汀、度洛西汀、维拉佐酮、奈法唑
酮、丙咪嗪、非莫西汀和氟米帕明。
15

13. 权利要求 8-12 中任一项的药物组合物, 所述组合物适宜于活
性成分的同时给药。

14. 权利要求 13 的药物组合物, 其中所述活性成分包含在同一单
20 位剂型中。

15. 权利要求 8-12 中任一项的药物组合物, 所述组合物适宜于活
性成分的依次给药。

16. 权利要求 13 和 15 中任一项的药物组合物, 其中所述活性成
分包含在分离的剂型中。

25 17. 一种药盒, 所述药盒包含为 5-羟色胺再摄取抑制剂的化合物
和为 GlyT-1 抑制剂的化合物, 以及任选的药物可接受载体或稀释剂。

18. 一种治疗抑郁症、焦虑症和其它情感障碍的方法, 所述抑郁
症、焦虑症和其它情感障碍例如广泛性焦虑症、惊恐性焦虑、强迫性

- 神经失调、急性应激障碍、创伤后应激性障碍和社交焦虑障碍、进食失调例如暴食症、厌食症和肥胖症、恐怖症、心境恶劣、月经前综合症、认知障碍、冲动控制障碍、注意力不集中的过度反应症、滥用药物或任何其它响应 5-羟色胺再摄取抑制剂的疾病，所述方法包含给予
- 5 有需要的人治疗有效量的为 5-羟色胺再摄取抑制剂的化合物和为 GlyT-1 抑制剂的化合物。

用于治疗抑郁症的 5-羟色胺再摄取抑制剂和 1 型甘氨酸转运蛋白抑制剂的联合药物

5

本发明涉及 5-羟色胺再摄取抑制剂(SRI)和 1 型甘氨酸转运蛋白(GlyT-1)抑制剂的组合。相应的,本发明涉及某些化合物的用途,以及具有 5-羟色胺再摄取抑制剂活性和 GlyT-1 抑制剂活性的化合物的组合物用于治疗抑郁症和其它的情感障碍。

10

发明背景

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(以下称为 SSRI)已经成为治疗抑郁症、某些类型的焦虑症和社交恐怖症的首选疗法,因为它们有效、耐受性好,和经典的三环抗抑郁药相比具有良好的安全性。

15

然而,关于抑郁症和焦虑症的临床研究显示,SSRI 无疗效相当多,最高达 30%。另外,在抗抑郁治疗中常常被忽视的因素是顺从性,其对患者继续药物治疗的动机具有相当深刻的影响。

20

首先,SSRI 的疗效存在延迟。有时在治疗的第一周症状甚至会恶化。第二,性功能障碍是所有 SSRI 共有的副作用。不解决这些问题,抑郁症和焦虑症的药物疗法就不可能有真正的进展。

为了解决无效性,精神科医师有时采用增强策略。抗抑郁疗法的增强可以通过协同给予情绪稳定剂例如碳酸锂或三碘甲状腺原氨酸或使用电击得以实现。

25

1993 年,Artigas 等人描述了使用吲哚洛尔的增强策略(*Trends Pharmacol. Sci.* 1993, 14, p 262-263)。Artigas 的办法基于动物的脑内微透析实验。实际上,后来 Blier 和他同事开展的基于脱敏假说的神经化学研究表明,抗抑郁药在疗效上的延迟和 5-羟色胺自身受体的逐渐脱敏有关(*Blier et al. J. Clin. Psychopharmacol.* 1987, 7 suppl. 6, 24S-

35S)。它们的假说中的关键点在于, SSRI 对控释的体树自身受体(5-HT_{1A})的影响限制了 5-羟色胺在末梢区域的释放, 因此在这些区域具有 5-羟色胺摄取抑制作用。大鼠微透析实验支持了该假说, 实验显示, 由单剂量 SSRI 引发的胞外 5-HT 增加被协同给予 5-HT_{1A} 自身受体拮抗剂增强(Invernizzi et al. *Brain Res*, 1992,584, p 322-324 and Hjorth, S., *J.Neurochem*, 1993, 60, p 776-779)。

已在几个研究中评估了联合给予抑制 5-羟色胺再摄取的化合物和 5-HT_{1A} 受体拮抗剂的效果(Innis, R. B. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1987, 143, p. 1095-204 and Gartside, S. E., *Br. J. Pharmacol*, 1995, 115, p 1064-1070, Blier, P. et al. *Trends in Pharmacol. Science* 1994, 15, 220)。这些研究发现, 5-HT_{1A} 受体拮抗剂能消除由 5-羟色胺再摄取抑制剂引起的 5-羟色胺神经传递起始制动, 因此令 5-羟色胺的传递立即增强并快速启动治疗作用。

已提交了几个专利申请, 其包括 5-HT_{1A} 拮抗剂和 5-羟色胺再摄取抑制剂的组合治疗抑郁症的用途(参见例如 EP-A2-687 472 和 EP-A2-714 663)。

另一种增加末梢 5-HT 的方法是通过阻断 5-HT_{1B} 自身受体。大鼠微透析实验的确显示, 一种实验性 5-HT_{1B} 受体拮抗剂 GMC2-29 加强西酞普兰增加海马区 5-HT 的效应。

也已提交了几个专利申请, 其包括 SSRI 和 5-HT_{1B} 拮抗剂或部分激动剂的组合(WO 97/28141, WO 96/03400, EP-A-701819 和 WO 99/13877)。

谷氨酸是脑内最重要的兴奋性神经递质, 通过离子型受体和代谢型受体介导它的效应。离子型 NMDA 受体参与 GABA 能神经元、5-羟色胺能神经元、多巴胺能神经元和肾上腺素能神经元的谷氨酸能兴奋。

NMDA 受体受甘氨酸的正性调节。功能性 NMDA 受体复合物由 NR1 和 NR2 亚基结合而成, 其分别含有甘氨酸和谷氨酸的识别位

点(Danysz W & Parsons C. G., Pharmacological reviews, vol 50: pp597-664 (1998))。

位于毗邻神经胶质细胞中的 GlyT-1 转运蛋白调节 NMDA 受体复合物周围的内源性甘氨酸水平。因此，抑制 GlyT-1 转运蛋白致使甘氨酸水平增加和 NMDA 受体激活(Danysz W & Parsons C. G., Pharmacological reviews, vol 50: pp597-664 (1998))。

抑郁症(慢性重度压力和慢性轻度压力)的临床前模型已显示涉及 NMDA 受体复合物(Novak G. et al., Polish Journal of Pharmacology, vol 58: pp365-369 (1998))。而且，在慢性轻度压力模型中甘氨酸位点的部分激动剂显示了抗抑郁样效应(Papp M. & Moryl E. , European Journal of Pharmacology, vol 316: ppl45-151 (1996))。

发明详述

现在令人惊讶地发现，GlyT-1 抑制剂会增强 SRI 的效果，尤其是 SSRI 对胞外 5-HT 水平的效果。

因此暗示 SSRI 和 GlyT-1 抑制剂的组合提供了 5-HT 再摄取抑制的性质和 GlyT-1 抑制剂的性质，比单独使用 SSRI 有更好的疗效和更快的启动。

因此本发明提供：

GlyT-1 抑制剂用于制备药物组合物的用途，该药物组合物和 5-羟色胺再摄取抑制剂(SRI)联用。

本发明涉及使用为 5-羟色胺再摄取抑制剂的化合物和为 GlyT-1 抑制剂的另一种化合物，制备药物组合物以治疗抑郁症、焦虑症和其它情感障碍，例如广泛性焦虑症、惊恐性焦虑、强迫性神经失调、急性应激障碍、创伤后应激性障碍和社交焦虑障碍、进食障碍例如暴食症、厌食症和肥胖症、恐怖症、心境恶劣、月经前综合症、认知障碍、冲动控制障碍、注意力不集中的过度反应症、滥用药物或任何其它响应 5-羟色胺再摄取抑制剂的疾病。

本发明也涉及 GlyT-1 抑制剂制备药物组合物的用途, 该组合物用于增强和加快启动 5-羟色胺再摄取抑制剂的疗效。而且, 本发明还涉及 GlyT-1 抑制剂制备药物组合物的用途, 该组合物用于增强或加快启动 5-羟色胺再摄取抑制剂的疗效。

5 而且, 本发明涉及为 5-羟色胺再摄取抑制剂的化合物和为 GlyT-1 抑制剂的化合物的组合制备药物组合物或由部件药盒(kit-of-parts)的用途, 该组合物或药盒用于治疗抑郁症、焦虑症和其它情感障碍, 例如广泛性焦虑症、惊恐性焦虑、强迫性神经失调、急性应激障碍、创伤后应激性障碍和社交焦虑障碍、进食失调例如暴食症、厌食症
10 和肥胖症、恐怖症、心境恶劣、月经前综合症、认知障碍、冲动控制障碍、注意力不集中的过度反应症、滥用药物或任何其它响应 5-羟色胺再摄取抑制剂的疾病。

此外, 本发明涉及为 5-羟色胺再摄取抑制剂的化合物和为 GlyT-1 抑制剂的化合物制备药盒的用途, 该药盒用于治疗抑郁症、焦虑症
15 和其它的情感障碍, 例如广泛性焦虑症、惊恐性焦虑、强迫性神经失调、急性应激障碍、创伤后应激性障碍和社交焦虑障碍、进食失调例如暴食症、厌食症和肥胖症、恐怖症、心境恶劣、月经前综合症、认知障碍、冲动控制障碍、注意力不集中的过度反应症、滥用药物或任何其它响应 5-羟色胺再摄取抑制剂的疾病。

20 在另一方面本发明涉及药物组合物, 其包含为 5-羟色胺再摄取抑制剂的化合物和为 GlyT-1 抑制剂的另一种化合物的组合, 以及任选的药物可接受的载体或稀释剂。

在另一方面本发明涉及药盒, 其包含为 5-羟色胺再摄取抑制剂的化合物和为 GlyT-1 抑制剂的另一种化合物的组合, 以及任选的
25 药物可接受的载体或稀释剂。

在再另一个方面本发明涉及治疗抑郁症、焦虑症和其它的情感障碍, 例如广泛性焦虑症、惊恐性焦虑、强迫性神经失调、急性应激障碍、创伤后应激性障碍和社交焦虑障碍、进食失调例如暴食症、

厌食症和肥胖症、恐怖症、心境恶劣、月经前综合症、认知障碍、冲动控制障碍、注意力不集中的过度反应症、滥用药物或任何其它响应 5-羟色胺再摄取抑制剂的疾病的方法，该方法包括给予有需要的患者治疗有效量的为 5-羟色胺再摄取抑制剂的化合物和为 GlyT-1 抑制剂的化合物的组合。

在另一方面，本发明涉及治疗抑郁症、焦虑症和其它的情感障碍，例如广泛性焦虑症、惊恐性焦虑、强迫性神经失调、急性应激障碍、创伤后应激性障碍和社交焦虑障碍，进食失调例如暴食症、厌食症和肥胖症、恐怖症、心境恶劣、月经前综合症、认知障碍、冲动控制障碍、注意力不集中的过度反应症、滥用药物或任何其它响应 5-羟色胺再摄取抑制剂的疾病的方法，该方法包括给予有需要的个体为 GlyT-1 抑制剂的化合物和为 5-羟色胺再摄取抑制剂的化合物，或者是导致胞外 5-羟色胺水平上升的化合物。

在另一方面，本发明涉及增强和/或加快启动 5-羟色胺再摄取抑制剂或其它导致胞外 5-羟色胺水平上升的化合物的疗效的方法，该方法包括将 GlyT-1 抑制剂给予将要或正在用 5-羟色胺再摄取抑制剂或其它导致胞外 5-羟色胺水平上升的化合物治疗的个体。这种个体优选是人，例如男性或女性、儿童、成人或老年人。

各种医学适应症：抑郁症、焦虑症和其它的情感障碍，例如广泛性焦虑症、惊恐性焦虑、强迫性神经失调、急性应激障碍、创伤后应激性障碍和社交焦虑障碍、进食失调例如暴食症、厌食症和肥胖症、恐怖症、心境恶劣、月经前综合症、认知障碍、冲动控制障碍、注意力不集中的过度反应症、滥用药物或任何其它响应 SRI 的疾病均有意成为独立的实施方案。相应的，无论何时在本说明书中提及，上述说明的各适应症可单独要求保护。

无论何时提到涉及使用 GlyT-1 抑制剂和 SRI 的适应症抑郁症、焦虑症和其它的情感障碍，例如广泛性焦虑症、惊恐性焦虑、强迫性神经失调、急性应激障碍、创伤后应激性障碍和社交焦虑障碍、

进食失调例如暴食症、厌食症和肥胖症、恐怖症、心境恶劣、月经前综合症、认知障碍、冲动控制障碍、注意力不集中的过度反应症、滥用药物或任何其它响应 SRI 的疾病，药物组合物、药盒、治疗方法和用于治疗各适应症的化合物的鉴定方法均有意成为单独的实施方案。相应的，以上说明的各适应症可和 GlyT-1 抑制剂与 SRI 的用途、药物组合物、药盒、治疗方法以及用于治疗各适应症的化合物的鉴定方法一起单独要求保护。

在一个具体实施方案中，SRI 是选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI)。

在另一个具体实施方案中，依照本发明使用对 1 型甘氨酸转运蛋白具有选择性的 GlyT-1 抑制剂。

本发明的药物组合物或药盒可通过同时给药给予。本文使用的术语“同时给药”指给予 GlyT-1 抑制剂和 SRI 的时间间隔不超过 15 分钟，例如最多 10 分钟，例如最多 5 分钟或例如最多 2 分钟。GlyT-1 抑制剂和 SRI 可以包含在“同一单位剂型”或“分离的剂型”中。本文使用的术语“同一单位剂型”指既包含 SRI 也包含 GlyT-1 抑制剂的剂型。本文使用的术语“分离的剂型”指 GlyT-1 抑制剂含在一种剂型中而 SRI 含在另一种剂型中。

同时给予 GlyT-1 抑制剂和 SRI 可任选与给予补充剂量的 GlyT-1 抑制剂结合。例如可 1 天 1 次、2 次、3 次或 4 次给予补充剂量的 GlyT-1 抑制剂，而“同时给药”的 SRI 和 GlyT-1 抑制剂可 1 天给予 1 次或多次，例如每天 1 次或例如每天 2 次。相应的：

a) 可每天 1 次通过同时给药给予 GlyT-1 抑制剂和 SRI，而补充剂量的 GlyT-1 抑制剂可 1 天给予 1 次、2 次、3 次或 4 次，例如 1 天 1 次、2 次或 3 次，例如每天 1 次或 2 次，例如每天 2 次或例如每天 1 次，或

b) 可每天 2 次通过同时给药给予 GlyT-1 抑制剂和 SRI，而补充剂量的 GlyT-1 抑制剂可 1 天给予 1 次、2 次、3 次或 4 次，例如 1 天 1 次、

2次或3次，例如每天1或2次，例如每天2次或例如每天1次。

或者，本发明的药物组合物或药盒通过依次给药给予。本文使用的术语“依次给药”指给予每日1次或多次剂量的 GlyT-1 抑制剂和每日1次或多次剂量的 SRI，两次给药之间的时间间隔大于15分钟但小于4小时，例如大于2小时但小于4小时，例如大于15分钟但小于2小时，例如大于1小时但小于2小时，例如大于30分钟但小于1小时，例如大于15分钟但小于30分钟。可首先给药 SRI 或 GlyT-1 抑制剂。GlyT-1 抑制剂和 SRI 包含于分离的剂型中，任选包含于同一容器或包装中。典型地，可每日给予1、2、3、4或5次剂量的 GlyT-1 抑制剂和每日1或2次剂量的 SRI。相应的：

a) 可每天1次给予 GlyT-1 抑制剂和 SRI，GlyT-1 抑制剂可1天给予1次、2次、3次、4次或5次，例如1天1次、2次、3次或4次，例如每天1次、2次或3次，例如每天1或2次，例如每天2次或例如每天1次，或

b) 可每天2次给予 GlyT-1 抑制剂和 SRI，GlyT-1 抑制剂可1天给予1次、2次、3次、4次或5次，例如1天1次、2次、3次或4次，例如1天1次、2次或3次，例如每天1或2次，例如每天2次或每天1次。

相应的，本发明的药物组合物或药盒可适用于活性成分的同时给药，或可适用于活性成分的依次给药。当药物组合物或药盒用于同时给药时，活性成分可包含在同一单位剂型中。当药物组合物或药盒用于依次给药时，活性成分包含在分离的剂型中，任选包含于同一容器或包装中。本文使用的“活性成分”指 SRI 或 GlyT-1 抑制剂。

药盒包含第一单位剂型的 GlyT-1 抑制剂和第二单位剂型的 SRI 的制品，容器指含有上述第一和第二剂型。

在另一实施方案中，GlyT-1 抑制剂选自 WO0208216 中公开的任一种化合物，例如任一种以下化合物：

- 1) N-{3-[5-氟基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}甘氨酸乙酯,
- 2) N-{3-[5-氟基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸乙酯,
- 5 3) N-{3-[5-氟基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}甘氨酸,
- 4) N-{3-[5-氟基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 5) N-{3-[1-(3-氯苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 10 6) N-{3-[1-(3-三氟甲基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 7) N-{3-[1-(3-三氟甲基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基(1-乙基)甘氨酸,
- 15 8) N-{3-[1-(4-甲基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 9) N-{3-[1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 10) N-{3-[1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基丙氨酸,
- 20 11) N-{3-[1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基(1-乙基)甘氨酸,
- 12) N-{3-[4-氯-1-(3-甲基-4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 25 13) N-{3-[4-氯-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 14) N-{3-[5-氯-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基丙氨酸,

- 15) N-{3-[6-氯-1-(3-甲基-4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 16) N-{3-[6-氯-1-(4-氯苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 5 17) N-{3-[6-氯-1-(4-甲基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 18) N-{3-[6-氯-1-(4-甲氧基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 19) N-{3-[5-氟-1-(4-氯苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 10 20) N-{3-[5-氟-1-(4-甲氧基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 21) N-{3-[5-三氟甲基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 15 22) N-{3-[5-三氟甲基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基丙氨酸,
- 23) N-{3-[5-氟基-1-(3-甲基-4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 24) N-{3-[5-氟基-1-(4-氟基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基丙氨酸,
- 20 25) N-{3-[5-氟基-1-(4-甲氧基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 26) N-{3-[5-氟基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 25 27) N-{2-[5-氟基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]乙基}-N-甲基甘氨酸,
- 28) N-{3-[5-氯-1-(4-氯-苯基)-二氢茚-1-基]-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 29) N-{3-[5-氯-1-(4-氯-苯基)-二氢茚-1-基]-丙基}-N-甲基丙氨酸,

- 30) N-{3-[3-环-1-(4-甲基苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 31) N-[3-(3,3-二甲基-1-苯基-1,3-二氢-苯并[c]噻吩-1-基)-丙基]-N-甲基甘氨酸,
- 5 32) N-[3-(3,3-二甲基-1-苯基-1,3-二氢-苯并[c]噻吩-1-基)-丙基]-N-甲基丙氨酸,
- 33) N-{3-[1-(4-氟-苯基)-3,3-二甲基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 34) N-{3-[5-溴-1-(4-氯苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基]-1-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 10 35) N-{2-[1-(4-氯-苯基)-3,3-二甲基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基甘氨酸,
- 36) N-[3-(3-甲基-1-苯基-1H-茛-1-基)-丙基]-N-甲基甘氨酸,
- 37) N-[3-(5-氯-1-噻吩-2-基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-丙基]-N-甲基甘氨酸,
- 15 38) N-[3-(5-氯-1-噻吩-2-基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-丙基]-N-甲基(1-乙基)-甘氨酸,
- 39) N-[3-(3-甲基-1-苯基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-丙基]-N-甲基丙氨酸,
- 20 40) N-[3-(3-甲基-1-苯基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-丙基]-N-甲基(1-乙基)-甘氨酸,
- 41) N-[3-(3,3-二甲基-1-苯基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-乙基]-N-甲基丙氨酸,
- 42) N-[3-(3,3-二甲基-1-(4-氟-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-乙基]-N-甲基丙氨酸,
- 25 43) N-[3-(3,3-二甲基-1-苯基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-乙基]-N-甲基(1-乙基)甘氨酸,
- 44) N-[3-(3,3-二甲基-1-(4-氟-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-乙

- 基]-N-甲基-(1-乙基)甘氨酸,
- 45) N-[3-(3,3-二乙基-1-苯基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-丙基]-N-甲基丙氨酸,
- 46) N-[3-(3,3-二乙基-1-(4-氯-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-丙基]-N-甲基丙氨酸,
- 5 47) N-[3-(3,3-二乙基-1-(4-氯-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基)-丙基]-N-甲基甘氨酸,
- 48) N-[3-(1-苯基-1,3-二氢-苯并[c]噻吩-1-基)-丙基]-N-甲基丙氨酸,
- 49) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-3,3-二甲基-二氢茚-1-基]-丙基}-N-甲基甘氨酸,
- 10 50) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-3,3-二乙基-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-丙氨酸,
- 51) N-[2-(3-甲基-1-苯基-二氢茚-1-基)-乙基]-氨基}-N-甲基丙氨酸,
- 52) N-[3-(1-苯基-(1H)-茚-1-基)-丙基]-N-甲基-丙氨酸,
- 15 53) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 54) N-{3-[5-氯-1-(4-氯-苯基)-二氢茚-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 55) N-{3-[5-氯-1-(4-氯-苯基)-二氢茚-1-基]-丙基}-N-甲基-丙氨酸,
- 56) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 20 57) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 58) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 25 59) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(2-噻吩基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 60) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,

- 61) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 62) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 5 63) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 64) N-{2-[1-(4-氯-苯基)-5-(5-氯-噻吩-2-基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 65) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(3-甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 10 66) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(2-甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 67) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(2,5-二氯-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 15 68) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 69) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 70) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(3,4-二氯-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-乙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 20 71) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 72) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(3-甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 25 73) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(2-甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,
- 74) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(2,5-二氯-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,

75) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(3,4-二氯-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,

76) N-{3-[1-(4-氯-苯基)-5-(2-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-N-甲基-甘氨酸,

5 或其药物可接受的加成盐。

在另一个实施方案中, GlyT-1 抑制剂选自 WO03/053942 中公开的任一种化合物, 例如以下化合物中的任何一种:

1) (+/-)-{4-[2-(4-甲氧基-苯硫基)-苯基]-反式-2,5-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,

10 2) (+/-)-{4-[2-(4-氯-苯硫基)-苯基]-反式-2,5-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,

3) (+/-)-{4-[2-(4-叔丁基-苯硫基)-苯基]-反式-2,5-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,

15 4) (+/-)-{4-[2-(4-氯-苯硫基)-苯基]-反式-2,5-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,

5) (+/-)-{4-[2-(4-叔丁基-苯硫基)-苯基]-2-甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,

6) (+/-)-{4-[2-(4-异丙基-苯硫基)-苯基]-2-甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,

7) (+/-)-2-{4-[2-(4-叔丁基-苯硫基)-苯基]-反式-2,5-二甲基哌嗪-1-基}-丙酸,

20 8) {4-[5-氯-2-(4-甲氧基-苯硫基)-苯基]-2(R)-甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,

9) {4-[2-(4-甲氧基-苯硫基)-苯基]-2(R),5(S)-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,

25 10) {4-[5-氯-2-(4-甲氧基-苯硫基)-苯基]-2,2-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,

11) (+/-)-{4-[5-氯-2-(4-三氟甲基-苯硫基)-苯基]-2-甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,

12) {4-[5-氯-2-(3-甲氧基-苯硫基)-苯基]-2(R)-甲基-哌嗪-1-基}-乙

酸,

13) (+/-)-{4-[2-(4-苯基-苯氧基)-苯基]-2-甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,

14) (+/-)-{4-[2-(4-甲基-苯硫基)-苯基]-反式-2,5-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,

5 15) (+/-)-4-[2-(4-异-丙基-苯硫基)-苯基]-反式-2,5-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,

16) (+/-)-{4-[2-(2,4-二甲基-苯硫基)-苯基]-反式-2,5-二甲基-哌嗪-1-基}-乙酸,

17) (+/-)-2-{4-[2-(4-叔丁基-苯硫基)-苯基]-3-甲基哌嗪-1-基}-丙酸,

10 18) {4-[2-(4-异丙基-苯硫基)-苯基]-哌嗪-1-基}-乙酸,

19) (+/-)-2-{4-[2-(4-甲氧基-苯硫基)-苯基]-3-甲基-哌嗪-1-基}-丙酸,
或其药物可接受的酸加成盐。

在本文描述的“ $[^3\text{H}]$ -甘氨酸摄取”实验中典型的 GlyT-1 抑制剂显示出低于 20000nM 的 IC_{50} 。

15 本发明也包括用这种方法鉴定的 GlyT-1 抑制剂, 而不限于这些测定方法。

依据本发明, 如微透析实验测定的, 已发现与单独给予 5-羟色胺再摄取抑制剂相比, 协同给予 GlyT-1 抑制剂和 5-羟色胺再摄取抑制剂在末梢区域引起 5-羟色胺水平的显著增长。

20 依据本发明, 动物实验显示 GlyT-1 抑制剂可使 5-羟色胺再摄取抑制剂的治疗效果快速启动, 并且加强 5-羟色胺再摄取抑制剂的抗焦虑能力。

25 使用 GlyT-1 抑制剂和 5-羟色胺再摄取抑制剂的组合可大大降低治疗抑郁症和其它情感障碍必需的 5-羟色胺再摄取抑制剂剂量, 并因此减少由 5-羟色胺再摄取抑制剂引起的副作用。具体地说, 较低剂量的 SRI 和 GlyT-1 抑制剂的组合可降低 SSRI 引发的性功能障碍和睡眠障碍的风险。

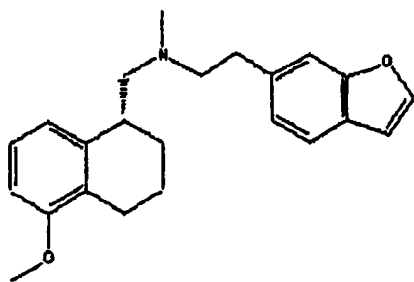
协同给予 GlyT-1 抑制剂和 5-羟色胺再摄取抑制剂也可用于治疗

难治性抑郁症，例如不适宜通过单独给予 5-羟色胺再摄取抑制剂进行治疗的抑郁症。典型地，GlyT-1 抑制剂可用作增强患者中 SRI 反应性的附加疗法，所述患者中在用 SRI 治疗的最初六周内至少 40-60% 的症状未得到减轻。

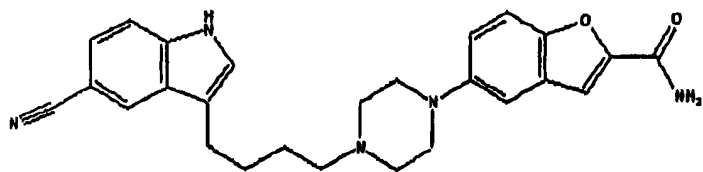
- 5 文献中已描述了多种具有 5-羟色胺再摄取抑制作用的抗抑郁药。任何全部或部分通过抑制中枢神经系统中 5-羟色胺再摄取来发挥治疗效果的药理学活性化合物，可得益于 GlyT-1 抑制剂的增强作用。

10 以下的列表包含了多种 5-羟色胺再摄取抑制剂，它们都可以得益于 GlyT-1 抑制剂的增强作用：西酞普兰、依他普仑、氟西汀、R-氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、文拉法辛、去甲基文拉法辛、度洛西汀、达泊西汀、维拉佐酮、奈法唑酮、丙米嗪、N-氧化丙咪嗪、地昔帕明、吡喃达明、氮卓尼尔、奈福泮、苯呋拉林、非唑拉明、非莫西汀、氯米帕明、氰帕明(cianoimipramine)、利托西汀、
15 西立氯胺、塞罗西汀、WY 27587、WY 27866、imeldine、伊福西汀、茚洛秦、替氟卡宾、维喹啉、米那普仑、巴喹普令、YM 922、S 33005、F 98214-TA、FI 4503、A 80426、EMD 86006、NS 2389、S 33005、OPC 14523、阿拉丙酯、Cyanodothepine、曲米帕明、奎纽帕明、度硫平、阿莫沙平、Nitroxazepine、McN 5652、McN 5707、VN 2222、
20 L 792339、罗克引哌、YM 35992、OI 77、Org 6582、Org 6997、Org 6906、阿米替林、N-氧化阿米替林、去甲替林、CL 255.663、吡引哌、茚达曲林、LY 280253、LY 285974、LY 113.821、LY 214.281、CGP 6085 A、RU 25.591、奈帕咪唑、二氯芬辛、曲唑酮、BMV 42.569、NS 2389、sercloremine、Nitroquipazine、腺苷蛋氨酸、西布曲明、
25 desmethybsubitramine、didesmethybsubitramine、氟伏胺维拉佐酮。以上提到的化合物可以以碱或其药物可接受的酸加成盐的形式使用。以上说明的各 5-羟色胺再摄取抑制剂有意成为独立的实施方案。相应的，它们中的每一种和各自的用途可单独要求保护。

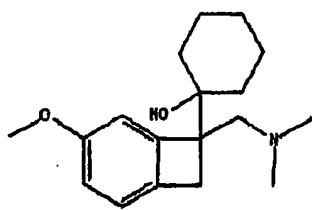
优选化合物例如西酞普兰、依他普仑、氟西汀、R-氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、文拉法辛、去甲基文拉法辛、度洛西汀、达泊西汀、维拉佐酮、奈法唑酮、丙米嗪、N-氧化丙米嗪、地昔帕明、吡喃达明、氯卓尼尔、奈福泮、苯呋拉林、非唑拉明、非莫西汀、氯米帕明、氟帕明、利托西汀、西立氯胺、塞罗西汀、imeldine、伊福西汀、茚洛秦、替氟卡宾、维喹啉、米那普仑、巴嗪普令、阿拉丙酯、cyanodothepine、曲米帕明、奎纽帕明、度硫平、阿莫沙平、nitroxazepine、罗克咧啉、阿米替林、N-氧化阿米替林、去甲替林、吡咧啉、茚达曲林、奈帕咪唑、二氯芬辛、曲唑酮、sercloremine、Nitroquipazine、腺苷蛋氨酸、西布曲明、desmethylsubitramine、didesmethylsubitramine、氟伏胺维拉佐酮、
 N-[(1-[(6-氟-2-萘基)甲基]-4-哌啶基]氨基]羰基]-3-吡啶甲酰胺(WY 27587),
 [反式-6-(2-氟苯基)-1,2,3,5,6,10b-六氢吡咯-(2,1-a)异喹啉](McN 5707),
 (盐酸 dl-4-外-氨基-8-氟-苯并-(b)-二环[3.3.1]壬-2-6 α (10 α)-二烯)(Org 6997),
 盐酸(dl)-(5 α ,8 α ,9 α)-5,8,9,10-四氢-5,9-桥亚甲基苯并环辛烯-8-胺(Org 6906),
 -[2-[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]乙基]-3-异丙基-6-(甲基磺酰基)-3,4-二氢-1H-2,1,3-苯并噻二嗪-2,2-二氧化物(LY393558),
 [4-(5,6-二甲基-2-苯并呋喃基)-哌啶](CGP 6085),
 二甲基-[5-(4-硝基-苯氧基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯-7-基]-胺(RU 25.591),



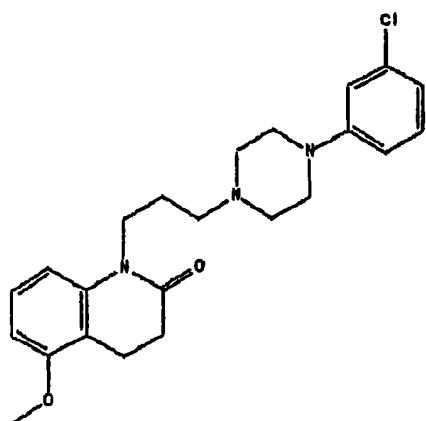
(A 80426),



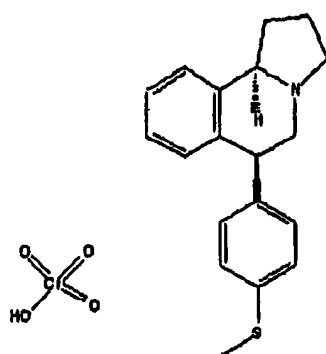
(EMD 86006),



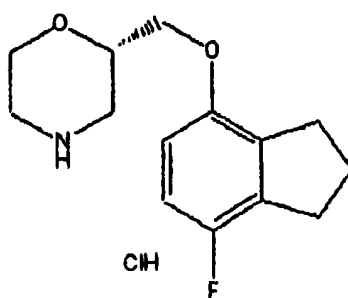
(S33005),



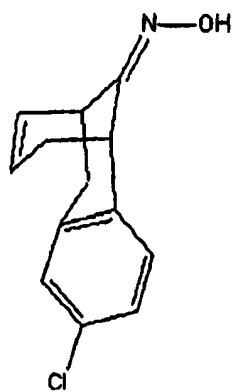
(OPC 14523),



(McN 5652),



(YM 35992),



(Org 6582) .

以上提及的化合物可以以碱或其药物可接受的酸加成盐的形式使

用。以上说明的各 5-羟色胺再摄取抑制剂有意成为单独的实施方案。相应的，它们中的每一种和各自的用途可单独的要求保护。

5 在另一实施方案中，SRI 选自西酞普兰、依他普仑、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、文拉法辛、达泊西汀、维拉佐酮、度洛西汀、奈法唑酮、丙咪嗪、非莫西汀和氯米帕明，优选西酞普兰或依他普仑。

在本文描述的“抑制 $[^3\text{H}]$ 5-羟色胺摄取进入完整大鼠大脑突触体”的实验中，典型的 5-羟色胺再摄取抑制剂显示出低于 10000nM (IC_{50})的 5-羟色胺再摄取抑制作用。

10 其它可得益于 GlyT-1 抑制剂的增强作用的治疗性化合物包括，虽然不是 5-羟色胺再摄取抑制剂但是引起突触间隙中胞外 5-HT 水平上升的化合物。一种这样的化合物是噻奈普汀。

相应的，除 SRI 之外引起胞外 5-羟色胺水平上升的化合物，在本文描述的发明的各个方面可代替 SRI 使用。

15 以上列出的 5-羟色胺再摄取抑制剂和其它引起胞外 5-羟色胺水平增加的化合物，不可被理解为限制。

术语选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)指单胺转运蛋白的抑制剂，它对 5-羟色胺转运蛋白的抑制作用比对多巴胺转运蛋白和去甲肾上腺素转运蛋白的抑制作用更强。依据本发明，特别优选的 SSRI
20 是西酞普兰、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、舍曲林、度洛西汀、维拉佐酮和帕罗西汀。

药物组合物

25 本发明的各种活性成分可以以单剂量或多剂量的形式单独给予，也可一起给予，还可和药物可接受的载体或赋形剂联合给予。本发明的药物组合物可与药物可接受的载体或稀释剂以及任何其它已知的辅料和赋形剂一起，按照常规的技术例如在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed. , Mack

Publishing Co., Easton, PA, 1995 里公开的技术制成制剂。

5 药物组合物可制成具体的剂型，通过任何适当的途径例如口服，
直肠、鼻、肺部、局部(包括口腔和舌下)、透皮、脑池内、腹腔内、
阴道和胃肠外(包括皮下、肌肉、鞘内、静脉内和皮内)途径给药，优
选为口服途径。应理解，优选途径取决于待治疗患者的一般情况和
年龄、待治疗疾病的性质和具体活性成分或所选择的活性成分。

10 口服给药的药物组合物包括固体剂型例如胶囊剂、片剂、糖衣
片、丸剂、锭剂、粉末剂和颗粒剂。合适时，可按照本领域内已知
的方法，将它们包衣例如肠溶衣或者制成提供一种或多种活性成分
的控速释放(例如缓释或延长释放)的剂型。

口服给药的液体剂型包括溶液剂、乳剂、混悬剂、糖浆剂和酏
剂。

15 胃肠外给药的药物组合物包括无菌的水性和非水性可注射溶
液、分散液、混悬液或乳液，以及在使用前重新溶解于无菌可注射
溶液或分散液的无菌粉末。储库(Depot)可注射制剂也包括在本发明
范围之内。

其它的适合给药剂型包括栓剂、喷雾剂、软膏剂、乳膏剂、凝
胶剂、吸入剂、皮肤贴片、埋植剂等。

20 本发明的药物组合物或根据本发明生产的药物组合物可通过任
何适当的途径给予，例如以片剂、胶囊剂、粉末剂、糖浆剂等形式
口服，或以溶液的形式胃肠外注射。为了制备这种组合物，可采用
本领域已知的方法，而且可采用本领域内通常使用的任何药物可接
受的载体、稀释剂、赋形剂或其它添加剂。

25 各活性成分的典型口服剂量在约 0.001 至约 100mg/kg 体重/天的
范围内，优选为约 0.01 至约 50mg/kg 体重/天，更加优选为约 0.05 至
约 10mg/kg 体重/天，以 1 次或多次例如 1-3 次剂量给予。准确的剂
量取决于给药频率和给药方式、待治疗对象的性别、年龄、体重和
一般状况、待治疗疾病的性质和严重程度以及待治疗的任何并发症，

以及本领域技术人员显而易见的其它因素。

对于胃肠外给药途径例如静脉内、鞘内、肌肉和相似的给药方式，典型剂量大约是口服给药所用剂量的一半。

5 本发明的化合物通常作为游离物质或其药物可接受盐使用。一个实例为化合物的碱加成盐具有游离酸的用途。当活性成分含有游离酸时，这种盐用常规的方式通过用一化学当量的药物可接受碱处理活性成分的游离酸溶液或混悬液来制备。

10 对于胃肠外给药，可以使用一种或多种活性成分的无菌水溶液、含水丙二醇溶液、含水维他命 E 溶液或芝麻油或花生油溶液。如果有必要，这种含水溶液应恰当缓冲，而且液体稀释剂首先用足够的盐或葡萄糖制成等渗的。含水溶液尤其适合于静脉内、肌肉、皮下和腹腔内给药。通过本领域技术人员已知的标准技术容易制得所采用的无菌含水介质。

15 通过将一种或多种活性成分和可能的添加剂溶解于一部分注射用溶剂(优选无菌水)，调整溶液至所需体积，灭菌溶液并将其灌注到适当的安瓿或小瓶中，可制备注射用溶液。可加入本领域内常用的任何恰当添加剂，例如张力剂、防腐剂、抗氧化剂等。

恰当的载体包括惰性固体稀释剂或填充剂、无菌水溶液和各种有机溶剂。

20 固体载体的实例有乳糖、白土、蔗糖、环糊精、滑石粉、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸、纤维素的低级烷基醚、玉米淀粉、马铃薯淀粉、滑石粉、硬脂酸镁、明胶、乳糖、胶等。

可使用任何其它通常用于着色、矫味、防腐等目的的辅料或添加剂，只要它们和活性成分或已使用的成分相容。

25 液体载体的实例有糖浆、花生油、橄榄油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧乙烯和水。相似的，载体或稀释剂可以包含本领域内已知的任何缓释材料，例如单独的或与蜡混合的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

通过将一种或多种本发明的活性成分与药物可接受的载体混合而形成的药物组合物，然后可以以适合公开给药途径的各种剂型方便地给予。通过药学领域内已知的方法可方便地使制剂以单位剂型存在。

- 5 本发明的活性成分可配制为相似或不相似的药物组合物和其单位剂型。

如果口服给药采用固体载体，制剂可以是片剂、置于硬明胶胶囊中的粉末或小丸形式，或可以是含片或锭剂形式。

固态载体的量变化巨大，但是通常为约 25mg 至约 1g。

- 10 如果采用液态载体，制剂可以是糖浆剂、乳剂、软明胶胶囊或无菌可注射液体，例如水性或非水性液体混悬剂或溶液。

如果需要，本发明的药物组合物可包含一种或多种活性成分和其它药理学活性物质，例如前述的物质。

15 材料与amp;方法

[³H]-甘氨酸摄取

在公认和可靠的测定甘氨酸摄取的实验中，检验与 SRI 例如 SSRI 联合使用的 GlyT-1 抑制剂：

- 20 将用人 GlyT-1b 转染的细胞接种到 96 孔板上。实验前在 HBS (10mM Hepes-tris (pH 7.4), 2.5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 2.5 mM MgSO₄) 中洗涤细胞两次，并和待测化合物预孵育 6 分钟。之后，将 10nM ³H-甘氨酸加入各孔中，继续孵育 15 分钟。在 HBS 中洗涤细胞两次。加入闪烁液，在 Trilux (Wallac) 闪烁计数器上对板计数。

- 25 基于本实验，在上述测定中，为 GlyT-1 抑制剂的化合物显示出 IC₅₀ 低于 20000nM 的抑制作用，优选低于 10000nM。

对 [³H]5-羟色胺摄取进入大鼠大脑突触体的抑制作用

在公认和可靠的测定 5-羟色胺摄取的实验中，检验 SRI 对 5-羟

色胺摄取的抑制作用:

通过在体外测定化合物抑制 $[^3\text{H}]$ 5-羟色胺摄取进入完整大鼠大脑突触体的能力, 来检验它们的 5-羟色胺再摄取抑制作用。检测按照 Hyttel Psychopharmacology 1978, 60, 13 所描述的进行。

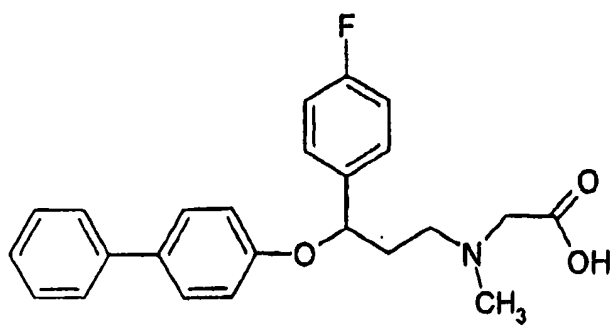
- 5 基于本实验, 为 SRI 的化合物在上述测定中显示出低于 10000nM (IC_{50})的 5-羟色胺抑制作用。

动物

- 10 本实验采用雄性 Wistar 来源种系大白鼠(285-320 g; Harlan, Zeist, The Netherlands)。手术前, 大鼠单独饲养于塑料笼中(35 x 35 x 40 cm), 自由进食和饮水。动物保持 12 小时光照时间表(早上 7 点开灯)。实验遵从赫尔辛基宣言并且得到 Groningen 大学数学与自然科学系动物保护协会的允许。

药物

使用了以下药物: 氢溴酸西酞普兰和具有以下结构的 NFPS:



- 15 (LU 2736N)(Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark)。药物溶于盐水并采用皮下注射给药。

手术

- 20 采用自制的材质为聚丙烯腈/甲磺酸钠共聚物透析纤维(i.d. 220 μm , o.d. 0.31 μm , AN 69, Hospal, Italy)的 I-型探针, 进行脑 5-羟色胺水平的微透析。手术前用异氟烷($\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$; 300/300ml/min)麻醉大鼠。10% (m/v)的盐酸利多卡因用于局部麻醉。将大鼠置于立体定位仪上(Kopf, USA), 将探针插入腹侧海马(V. Hippo, L+4.8 mm, IA: +3.7 mm, V:-8.0

mm)(Paxinos and Watson, 1982)。插入后，用牙科粘固粉固定探针。

微透析实验

术后大鼠至少恢复 24 小时。将含有 147 mM NaCl, 3.0 mM KCl, 1.2 mM CaCl_2 和 1.2 mM MgCl_2 的人工脑脊液灌注到探针内，流速为 1.5 $\mu\text{l}/\text{min}$ (Harvard apparatus, SouthNatick, Ma., USA)。将 15 分钟的微透析样品收集到含有 7.5 μl 0.02M 乙酸的 HPLC 小瓶内，进行 5-羟色胺分析。

5-羟色胺分析:

通过自动进样器 (CMA/200 refrigerated microsampler, CMA, Sweden) 将 20- μl 微透析样品注射到 100 x 2.0 mm C18 Hypersil 3 μm 柱 (Bester, Amstelveen, the Netherlands) 中，并用含有 5 g/L 硫酸二铵、500 mg/L EDTA、50 mg/L 庚磺酸、4% 甲醇(v/v) 和 30 $\mu\text{l}/\text{L}$ 三乙胺，pH 4.65 的流动相进行分离，流速为 0.4 ml/min (Shimadzu LC-10 AD)。以 500mV 的玻碳电极对 Ag/AgCl (Antec Leyden, Leiden, the Netherlands)，对 5-羟色胺进行安培法检测。检测限为每 20 μl 样品 0.5fmol 5-羟色胺(信噪比为 3)。

数据的表达和统计分析

方差小于 20% 的四个连续微透析样品作为对照并设定为 100%。数据以当时相对于对照水平的百分比来表示(均值 $\pm$ S.E.M.)。统计分析采用 Sigmastat for Windows (SPSS, Jandel Corporation) 进行。治疗组与对照组的比较采用重复测量的双边方差分析(ANOVA)。接着采用 Student Newman Keuls 检验。药效用重复测量的单边方差分析分级评估。显著性差异水平设定在 $P < 0.05$ 。

结果

西酞普兰和 NFPS 协同给药对腹侧海马中 5-羟色胺水平的影响

5 以 $10\mu\text{mol/kg}$ 的剂量皮下注射给予甘氨酸转运蛋白抑制剂 NFPS (LU 2736N), 对大鼠腹侧海马中的 5-羟色胺水平没有任何显著影响 ($X^2_{10} = 5.45$ $P = 0.857$)。协同给予西酞普兰($10\mu\text{mol/kg}$ 皮下注射)和甘氨酸转运蛋白抑制剂 NFPS ($10\mu\text{mol/kg}$ 皮下注射)显著增强了西酞普兰对海马 5-羟色胺水平的效果(治疗组 $F(1,9) = 5.35$, $P=0.044$, 治疗组 vs.时间 $F(1,104) = 2.12$, $P = 0.033$)。