

(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2010-502722

(P2010-502722A)

(43) 公表日 平成22年1月28日(2010.1.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)	A 6 1 K 31/4409	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4355 (2006.01)	A 6 1 K 31/4355	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 104 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-527472 (P2009-527472)  
 (86) (22) 出願日 平成19年6月21日 (2007. 6. 21)  
 (85) 翻訳文提出日 平成21年5月1日 (2009. 5. 1)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/071819  
 (87) 国際公開番号 W02008/030651  
 (87) 国際公開日 平成20年3月13日 (2008. 3. 13)  
 (31) 優先権主張番号 60/825, 080  
 (32) 優先日 平成18年9月8日 (2006. 9. 8)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/868, 510  
 (32) 優先日 平成18年12月4日 (2006. 12. 4)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/884, 584  
 (32) 優先日 平成19年1月11日 (2007. 1. 11)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 508004661  
 ブレインセルス, インコーポレイティド  
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 921  
 21, サンディエゴ, ジェネラル アトミ  
 ックス コート 3565, スイート 2  
 00  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100077517  
 弁理士 石田 敬  
 (74) 代理人 100087413  
 弁理士 古賀 哲次  
 (74) 代理人 100102990  
 弁理士 小林 良博

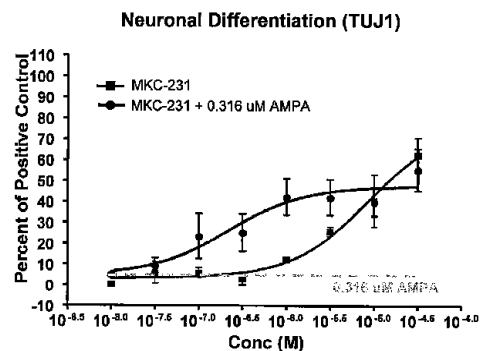
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-アシルアミノピリジン誘導体を含む組み合わせ

(57) 【要約】

本発明の開示は、中枢及び末梢神経系の疾病及び疾患を治療するための組成物及び方法を記述する。本開示は、4-アシルアミノピリジン誘導体と、1つ以上の他の神経新生促進薬との併用に基づく組成物及び方法を含む。4-アシルアミノピリジン誘導体の1つはMKC-231である。

Human Neurogenesis Assay:  
MKC-231 + AMPA



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

4 - アリルアミノピリジン化合物を、

抗うつ剤、エストロゲン受容体修飾薬、葉酸誘導体、オピオイド阻害剤、炭酸脱水酵素阻害剤、HMGCR阻害剤、アドレナリン作動薬、AMPA修飾薬、PPARガンマ活性化剤、抗精神病薬、HDAC阻害剤、ムスカリン修飾薬、又は5HT修飾薬との組み合わせにおいて含む組成物。

## 【請求項 2】

2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2, 3 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフロ[2, 3 - b]キノリン - 4 - イル)アセトアミド(MKC - 231) 10  
)、又はその多形体若しくは異性体を、

抗うつ剤、エストロゲン受容体修飾薬、葉酸誘導体、オピオイド阻害剤、炭酸脱水酵素阻害剤、HMGCR阻害剤、アドレナリン作動薬、AMPA修飾薬、PPARガンマ活性化剤、抗精神病薬、HDAC阻害剤、ムスカリン修飾薬、又は5HT修飾薬との組み合わせにおいて含む組成物。

## 【請求項 3】

2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2, 3 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフロ[2, 3 - b]キノリン - 4 - イル)アセトアミド(MKC - 231) 20  
)、又はその多形体若しくは異性体を、

AMPA作動薬、エストラジオール、タモキシフェン、葉酸メチル、ナルトレキソン、アセタゾラミド、アトルバスタチン、モダフィニル、又はロシグリタゾンとの組み合わせにおいて含む組成物。 20

## 【請求項 4】

4 - アシルアミノピリジン化合物を、抗うつ剤、エストロゲン受容体修飾薬、葉酸誘導体、オピオイド阻害剤、炭酸脱水酵素阻害剤、HMGCR阻害剤、アドレナリン作動薬、AMPA修飾薬、PPARガンマ活性化剤、抗精神病薬、HDAC阻害剤、ムスカリン修飾薬、及び5HT修飾薬からなる群から選択される活性薬剤との組み合わせにおいて含む組成物であって、

前記組み合わせにおける前記化合物及び/又は活性薬の有効用量が、前記化合物又は活性薬剤が単体で用いられる場合の有効用量よりも少ない、 30

前記組成物。

## 【請求項 5】

前記活性薬剤が抗うつ剤である、請求項 4 に記載の組成物。

## 【請求項 6】

前記 4 - アシルアミノピリジン化合物がMKC - 231であり、そして前記抗うつ剤が選択的セロトニン再摂取阻害剤(SSRI)又は選択的セロトニン、ノルエピネフリン及び/又はドーパミン再摂取阻害剤である、請求項 5 に記載の組成物。

## 【請求項 7】

前記組み合わせが単一の製剤内にある、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 8】 40

4 - アシルアミノピリジン化合物、又はその多形体若しくは異性体と、抗うつ剤、エストロゲン受容体修飾薬、葉酸誘導体、オピオイド阻害剤、炭酸脱水酵素阻害剤、HMGCR阻害剤、アドレナリン作動薬、AMPA修飾薬、PPARガンマ活性化剤、抗精神病薬、HDAC阻害剤、ムスカリン修飾薬、及び5HT修飾薬からなる群から選択される活性薬剤とを、医薬品として許容できる担体と共に含む医薬組成物。

## 【請求項 9】

前記化合物及び活性薬剤が同一の単位剤形に含まれる、請求項 8 に記載の組成物。

## 【請求項 10】

被験者の神経系疾患の治療方法であって、

前記疾患を改善するために、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物を前記被験者 50

に投与するステップを含む、  
前記方法。

【請求項 1 1】

前記神経系疾患が、細胞変性、精神疾患、細胞外傷及び/若しくは損傷、又は神経学的関連疾患である、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記細胞変性に関連する神経系疾患が、神経変性疾患、神経幹細胞疾患、神経前駆細胞疾患、網膜の変性疾患、虚血性疾患、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記精神状態に関連する神経系疾患が、精神神経疾患、情動疾患、うつ病、軽躁病、パニック発作、不安、過度の高揚感、双極性うつ病、双極性疾患（躁うつ病）、季節性心的状態（又は情動）疾患、統合失調症及び他の精神病、脳回欠損症候群、不安症候群、不安症、恐怖症、ストレス及び関連症候群、認知機能疾患、攻撃性、薬物及びアルコールの乱用、脅迫的行動症候群、境界性人格疾患、非老年性認知症、疼痛後うつ病、分娩後うつ病、脳性麻痺、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記細胞外傷及び/又は損傷に関連する神経系疾患が、神経外傷及び損傷、手術に関連する外傷及び/又は損傷、網膜損傷及び外傷、てんかんに関連する損傷、脊髄損傷、脳損傷、脳外科手術、外傷に関連した脳損傷、脊髄損傷に関連する外傷、ガン治療に関連する脳損傷、ガン治療に関連する脊髄損傷、感染症に関連する脳損傷、炎症に関連する脳損傷、感染症に関連する脊髄損傷、炎症に関連する脊髄損傷、環境有害物質に関連する脳損傷、環境有害物質に関連する脊髄損傷、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前述の神経学的疾患が、学習疾患、自閉症、注意力欠如疾患、ナルコレプシー、睡眠障害、認知障害、てんかん、側頭葉てんかん、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記精神疾患が、うつ病、不安、双極性うつ病、又は双極性疾患から成る、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記 4 - アシルアミノピリジン化合物が 2 - ( 2 - オキシピロリジン - 1 - イル ) - N - ( 2 , 3 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロフロ [ 2 , 3 - b ] キノリン - 4 - イル ) アセトアミドである、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記 4 - アシルアミノピリジン化合物が多形体の結晶形である、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

細胞又は組織を、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物と接触させるステップ、を含む前記細胞又は組織内の神経新生を促進又は増加させる方法であって、前記組成物が、前記細胞又は組織内の神経新生を促進又は増加させるのに効果的である、  
前記方法。

【請求項 2 0】

前記細胞又は組織が、被験動物又はヒト患者内にある、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

細胞又は組織を、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物と接触させるステップ、を含む前記細胞又は組織内の神経分化を促進又は増加させる方法であって、前記組成物が、前記細胞又は組織内の神経分化を促進又は増加させるのに効果的である

10

20

30

40

50

前記方法。

【請求項 2 2】

前記細胞又は組織が、被験動物又はヒト患者内にある、請求項 2 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願]

本出願は、2006年9月8日に提出された米国仮出願第60/825,080号に関連する(参照することにより、本明細書に組み入れる)。また、本出願は、2006年12月4日に提出された米国仮出願第60/868,510号明細書、及び2007年1月11日に提出された米国仮出願第60/884,584号明細書に関連する(両出願を、参照することにより、本明細書に組み入れる)。

10

【0002】

[開示の分野]

本開示は、中枢及び末梢神経系の疾病や病状を4-アシルアミノピリジン誘導体を1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせることによって、神経発生の促進又は増強を介して治療するための組成物及び方法に関する。本開示は、新しい神経細胞の形成を促進又は活性化するための組み合わせの適用に基づく方法を含む。

【背景技術】

20

【0003】

神経新生は、動物及びヒトの脳における重要なプロセスであり、それにより新しい神経細胞が、その生物の生涯にわたって継続的に生成される。新生細胞は、中枢神経系の機能細胞に分化することができ、脳内の既存神経回路に統合することができる。神経新生は、哺乳類の脳の2つの領域(側脳室の脳室下帯(SVZ)及び海馬の歯状回)において成人期を通して存続することが知られている。これらの領域で多機能性神経前駆細胞(NPC)が分裂し続け、新しい機能性ニューロン及びグリア細胞を発生させる(Gage *Mol Psychiatry*. 2000 May; 5(3): 262-9 参照)。さまざまな因子が、成人の海馬神経新生を刺激していることが知られており、例えば、副腎摘出、自発運動、高密度環境、海馬依存学習及び抗うつ薬などがある(Yehuda. *J Neurochem*. 1989年7月; 53(1): 241-8, van Praag. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999年11月9日; 96(23): 13427-31, Brown. *J Eur J Neurosci*. 2003年5月; 17(10): 2042-6, Gould. *Science*. 1999年10月15日; 286(5439): 548-52, Malberg. *J Neurosci*. 2000年12月15日; 20(24): 9104-10, Santarelli. *Science*. 2003年8月8日; 301(5634): 805-9)。副腎ホルモン、ストレス、年齢及び薬物の乱用などの他の因子は、神経新生に悪影響を与える(Cameron. *Neuroscience*. 1994年7月; 61(2): 203-9, McEwen. *Neuropsychopharmacology*. 1999年10月; 21(4): 474-84, Kuhn. *J Neurosci*. 1996年3月15日; 16(6): 2027-33, Eisch. *Am J Psychiatry*. 2004年3月; 161(3): 426)。

30

40

【0004】

米国特許第5,397,785号明細書は、多くの4-アシルアミノピリジン誘導体及び組成物に加えて、老年性認知症及びアルツハイマー病の治療におけるその使用を記載している。米国特許第6,884,805号明細書は、4-アシルアミノピリジン誘導体の多形結晶及び、記憶疾患に関連する機能不全のコリン作動性ニューロンを活性化するためのその使用について記載している。

【0005】

50

上記の文書の引用は、いかなる上記のものも関連従来技術であると認めることを意図するものではない。これらの文書についての記載は、これらの文書の日付又は内容が正確であると認めるものではない。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本明細書に開示されるものは、神経新生を刺激又は増加させることによる中枢及び末梢神経系の疾病、病状及び損傷の予防及び治療のための組成物及び方法である。本方法の側面及び組成物の活性は、神経系の疾患、疾患又は状態における神経新生の増加又は促進を含む。本開示の実施形態では、神経変性疾患、脳又は中枢神経系外傷及び/又はそれからの回復を含む神経学的外傷、うつ病、不安、精神病、学習及び記憶疾患、及び中枢や末梢神経系の虚血が含まれる。他の実施形態では、開示の方法は認知の転帰を改善するために使用される。

10

【0007】

1つの態様において、刺激や増加によるなど、神経新生の修飾の方法が開示されている。神経新生は細胞又は組織レベルでありうる。細胞又は組織は被験動物又はヒト内、あるいは *in vitro* 又は *ex vivo* の設定で存在しうる。いくつかの実施形態では、神経新生は、動物又はヒトの中枢又は末梢神経系など、神経系細胞又は組織内で刺激又は増大される。動物又はヒトの場合、本方法はその動物又はヒトに存在する1種以上の神経系の疾病、疾患又は状態に関連して実施しうる。このように、本明細書に開示される実施形態は、4-アシルアミノピリジン誘導体を1種以上の他の神経作用薬と組み合わせて投与することにより、疾病、疾患、又は状態を治療する方法を含む。いくつかの実施形態では、4-アシルアミノピリジン誘導体はMKC-231である(2-(2-オキソピロリジン-1-イル(pyrrolidin-1-yl))-N-(2,3-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロフロ[2,3-b]-キノリン-4-イル(quinolin-4-yl))アセトアミド又はN-(2,3-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロフロ[2,3-b]キノリン-4-イル)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)アセトアミドとしても知られる。)。MKC-231には、多形体及び異性体がある。

20

【0008】

4-アシルアミノピリジン誘導体は、1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせて使用される。組み合わされる神経新生促進薬は、別の4-アシルアミノピリジン誘導体又は4-アシルアミノピリジン誘導体とは独立した機構で作用する神経新生促進薬でもよい。本明細書に記載されている組み合わせの神経新生促進薬は、既知の受容体を介して作用するもの、あるいは疾病又は状態の治療用として知られているものでありうる。

30

【0009】

本開示の実施形態は、4-アシルアミノピリジン誘導体と、本明細書で開示されているか又は当業者に知られている1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせに基づく。本明細書で開示されている組成物は、4-アシルアミノピリジン誘導体と、1種以上の他の神経新生促進薬とを組み合わせた上記組み合わせを含む。

【0010】

第2の態様において、本開示は、被験者又は患者の認知機能の減退又は低下を緩和及び/又は軽減する方法を含む。いくつかの例では、本方法は、被験者又は患者の認知機能の維持及び/又は安定のために適用されうる。本方法は、4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬とを組み合わせ、認知機能の減退又は低下を緩和又は軽減するために有効な量で、被験者又は患者に投与する方法を含む。

40

【0011】

別の態様において、開示された方法は、1種以上の疾病、疾患、又は状態、又はその症状を患う患者を特定し、本明細書に記載されるようにその患者に4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬とを組み合わせ投与することを含む。いくつかの実施形態では、神経新生を必要とする被験者の特定、及び被験者に4-アシルアミノ

50

ピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬とを組み合わせ投与することを含む方法が本明細書に開示されている。他の実施形態では、被験者はヒト患者などの患者である。

【0012】

さらなる実施形態では、4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬とを組み合わせ、神経新生の量の不足、又は不十分なレベルの影響を示す被験者に投与することを含む方法を記載する。いくつかの実施形態では、被験者は、神経新生を抑制又は阻害する薬剤を受けていたものであることができる。神経新生阻害剤の非限定的な例は、モルヒネのようなミュー受容体サブタイプ作動薬などのオピオイド受容体作動薬を含む。関連の様式において、1つの方法は、4 - アシルアミノピリジン誘導体を1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせ、神経新生を抑制又は阻害する薬剤を受ける予定の被験者又は人に投与することを提供する。非限定的な実施形態は、被験者又は人がモルヒネ又は別のアヘン剤のような別のオピオイド受容体作動薬を投与されようとしており、神経新生の抑制又は阻害を受けようとしている場合を含む。非限定的な例は、被験者が外科手術に関連して、モルヒネ又は他のアヘン剤を投与される前、それと同時に、又はその後、4 - アシルアミノピリジン誘導体を1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせ被験者に投与することを含む。

10

【0013】

また、移植に適した神経幹細胞集団を準備するための方法が開示されており、*in vitro*での神経幹細胞(NSC)集団の培養、及び培養された神経幹細胞を4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬とを組み合わせたものと接触させることを含む。いくつかの実施形態では、神経幹細胞は、調製された後に受容宿主動物又はヒトに移される。調製の非限定的な例は、1) 4 - アシルアミノピリジン誘導体を1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせたものを、細胞が目視検査又は細胞計数により検出可能な神経新生を生じさせるまで接触させる、又は2) 4 - アシルアミノピリジン誘導体を1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせたものを、細胞が十分に刺激又は誘導されて神経新生に向かうか又は生じさせるまで接触させることを含む。このような非限定的な方法で調製された細胞は、所望による別の神経新生促進薬のその被験者への投与と同時に、ほぼ同時に、又は投与の前に移植されうる。神経幹細胞は*in vitro*培養又は細胞株の形式でもよく、他の実施形態では、本細胞はその後被験者に移植される組織の一部でありうる。

20

30

【0014】

他の1つの態様では、本開示は、4 - アシルアミノピリジン誘導体を1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせ投与することにより、被験者の神経新生を刺激又は増加させるなどの修飾する方法を含む。いくつかの実施形態では、神経新生は、循環系にアクセスできる新しい細胞を提供する血管新生の促進との組み合わせで生ずる。

【0015】

また、4 - アシルアミノピリジン化合物を、抗うつ剤、エストロゲン受容体修飾薬、葉酸誘導体、オピオイド阻害剤、炭酸脱水酵素阻害剤、HMGCR阻害剤、アドレナリン作動薬、AMPA受容体修飾薬、PPAR 活性剤、抗精神病薬、HDAC阻害剤、ムスカリン受容体修飾薬、又は5HT受容体修飾薬との組み合わせにおいて含む組成物が含まれる。任意に、本組成物は医薬品として容認可能な担体と共に、単一処方又は単一ユニット剤形として形成される。さらに、4 - アシルアミノピリジン化合物は、異性体又は多形体でありうる。

40

【0016】

好ましくは、本発明の化合物は、MKC - 231と、AMPA作動薬、エストラジオール、タモキシフェン、葉酸メチル、ナルトレキソン、アセタゾラミド、アトルバスタチン、モダフィニル又はロシグリタゾンとの組み合わせでありうる。4 - アシルアミノピリジン化合物が、神経新生促進薬との組み合わせで使用される場合には、どちらか一方又は両方の活性の有効用量はそれらが単独で使用された場合の有効用量より少ない場合が多い。

50

## 【0017】

さらなる実施形態の詳細は、添付図面及び以下の詳細な説明で説明する。実施形態の他の機能、目的、及び利点は、図面及び詳細な説明の記載から、また請求項から明らかとなる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0018】

【図1】図1は、神経新生促進薬MKC-231（コリン摂取促進薬）と、AMPA（-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオン酸）（AMPA受容体作動薬）との組み合わせが神経分化にもたらす効果を、MKC-231単独の効果と比較して示した用量反応曲線である。独立して行う場合、MKC-231は、濃度反応曲線の0.01 $\mu$ M～31.6 $\mu$ Mの範囲で試験された。AMPAは0.316 $\mu$ Mでは分化に対して効果がなかった（単独実施の場合、EC<sub>50</sub>は約31.6 $\mu$ M）。組み合わせ試験では、MKC-231は、固定濃度0.316 $\mu$ MのAMPA存在下、0.01 $\mu$ M～31.6 $\mu$ Mの範囲の濃度反応曲線（CRC）として試験された。データは、基本培地値を差し引き、神経陽性対照に対する割合（パーセント）として示されている。単独で使用した場合、EC<sub>50</sub>は、8.6 $\mu$ MのMKC-231濃度で観察された。0.316 $\mu$ M AMPA存在下の実施では、EC<sub>50</sub>は、0.22 $\mu$ MのMKC-231濃度で観察され、組み合わせによる相乗効果の組み合わせ指数0.04で神経新生の増進を示した。

10

## 【0019】

【図2】図2は、神経新生促進薬MKC-231と、エストラジオール（エストロゲン受容体修飾薬）との組み合わせがヒト神経幹細胞の神経分化にもたらす効果を、どちらか一つの薬剤単独の効果と比較して示した用量反応曲線である。独立して実施する場合、MKC-231は、濃度反応曲線の0.01 $\mu$ M～31.6 $\mu$ Mの範囲で試験され、エストラジオールは、反応曲線の0.0001～1.0 $\mu$ Mの範囲で試験された。組み合わせでは、化合物は各点において1：10の比で組み合わせられた（例えば、組み合わせ時の用量-反応曲線の最初の点は、0.01 $\mu$ M MKC-231と0.0001 $\mu$ Mエストラジオールとの試験からなる）。データは、基本培地値を差し引き、神経陽性対照に対するパーセントとして示されている。単独で使用された場合、EC<sub>50</sub>は、MKC-231濃度8.6 $\mu$ Mで、又はエストラジオール推定濃度4.4 $\mu$ Mで観察された（測定データの外挿に基づく）。組み合わせで使用された場合、神経新生は著明に促進された。EC<sub>50</sub>は、濃度0.2 $\mu$ MのMKC-231と濃度0.02 $\mu$ Mのエストラジオールとの組み合わせで観察され、組み合わせによる相乗効果の組み合わせ指数は0.03となった。

20

30

## 【0020】

【図3】図3は、神経新生促進薬MKC-231と、タモキシフェン（選択的エストロゲン受容体修飾薬）との組み合わせが、ヒト神経幹細胞の神経分化にもたらす効果を、どちらか一つの薬剤単独の効果と比較して示した用量反応曲線である。独立して行う場合、各化合物は、濃度反応曲線の0.01 $\mu$ M～31.6 $\mu$ Mの範囲で試験された。組み合わせでは、化合物は各点において同量で組み合わせられた（例えば、組み合わせ時の用量-反応曲線の最初の点は0.01 $\mu$ M MKC-231と0.01 $\mu$ Mタモキシフェンの試験からなる）。データは、基本培地値を差し引き、神経陽性対照に対するパーセントとして示されている。単独で使用した場合、EC<sub>50</sub>は試験細胞内MKC-231濃度8.6 $\mu$ M又はタモキシフェン濃度1.5 $\mu$ Mで観察された。組み合わせで使用された場合、神経新生は著明に促進された。EC<sub>50</sub>は、MKC-231及びタモキシフェンの濃度が、それぞれ、0.37 $\mu$ Mの組み合わせで観察され、組み合わせによる相乗効果の組み合わせ指数は0.3となった。

40

## 【0021】

【図4】図4は、神経新生促進薬azakenpaullone（GSK3阻害剤）とMKC-231との組み合わせが神経分化にもたらす効果を、どちらか一つの薬剤単独の効果と比較して示した用量反応曲線である。独立して又は組み合わせで実施する場合、MKC-231は濃度反応曲線（CRC）の0.01 $\mu$ M～31.6 $\mu$ Mの範囲で、aza

50

kenpauloneはCRCの0.001 $\mu$ M~3.2 $\mu$ Mの範囲で試験された(例えば、組み合わせ時の用量-反応曲線の最初の点は、0.01 $\mu$ M MKC-231と0.001 $\mu$ M azakenpauloneとの組み合わせの試験からなる)。データは、基本培地値を差し引き、神経陽性対照に対するパーセントとして示されている。単独で使用された場合、azakenpaulone又はMKC-231は、陽性対照に対して、それぞれ、120%又は53%の最大神経分化率を示した。azakenpaulone及びMKC-231が組み合わせで使用された場合、陽性対照に対する測定最大神経分化率は170%であった。

【0022】

【図5】図5は、神経新生促進薬MKC-231とナルトレキソン(オピオイド拮抗薬)との組み合わせがヒト神経幹細胞の神経分化にもたらす効果を、どちらか1つの薬剤単独の効果と比較して示した用量反応曲線である。独立して行う場合、各化合物は濃度反応曲線の0.01 $\mu$ M~31.6 $\mu$ Mの範囲で試験された。組み合わせでは、化合物は各点において同量で組み合わせられた(例えば、組み合わせ時の用量-反応曲線の最初の点は、0.01 $\mu$ M MKC-231と0.01 $\mu$ Mナルトレキシソンの試験からなる)。データは、基本培地値を差し引き、神経陽性対照に対するパーセントとして示されている。単独で使用した場合、EC<sub>50</sub>は試験細胞内MKC-231濃度8.6 $\mu$ M又はナルトレキソン濃度4.5 $\mu$ Mで観察された。組み合わせで使用された場合、神経新生は著明に促進された。EC<sub>50</sub>は、MKC-231とタモキシフェン濃度とが、それぞれ、0.93 $\mu$ Mの組み合わせで観察され、組み合わせによる相乗効果の組み合わせ指数は0.25となった。

10

20

【0023】

【図6】図6は、神経新生促進薬MKC-231と葉酸メチル(葉酸誘導体)との組み合わせがヒト神経幹細胞の神経分化にもたらす効果を、どちらか1つの薬剤単独の効果と比較して示した用量反応曲線である。独立して行う場合、各化合物は濃度反応曲線の0.01 $\mu$ M~31.6 $\mu$ Mの範囲で試験された。組み合わせでは、化合物は各点において同量で組み合わせられた(例えば、組み合わせ時の用量-反応曲線の最初の点は0.01 $\mu$ M MKC-231と0.01 $\mu$ M葉酸メチルの試験からなる)。データは、基本培地値を差し引き、神経陽性対照に対するパーセントとして示されている。単独で使用した場合、EC<sub>50</sub>は、試験細胞内MKC-231濃度8.6 $\mu$ M又は葉酸メチル濃度11.3 $\mu$ Mで観察された。組み合わせで使用された場合、神経新生は著明に促進された。EC<sub>50</sub>は、MKC-231及び葉酸メチルの濃度が、それぞれ、3.4 $\mu$ Mの組み合わせで観察され、組み合わせによる相乗効果の組み合わせ指数は0.82となった。

30

【0024】

【図7】図7は、神経新生促進薬MKC-231とアセタゾールアミド(炭酸脱水酵素阻害薬)との組み合わせがヒト神経幹細胞の神経分化にもたらす効果を、どちらか1つの薬剤単独の効果と比較して示した用量反応曲線である。独立して行う場合、各化合物は濃度反応曲線の0.01 $\mu$ M~31.6 $\mu$ Mの範囲で試験された。組み合わせでは、化合物は各点において同量で組み合わせられた(例えば、組み合わせ時の用量-反応曲線の最初の点は、0.01 $\mu$ M MKC-231と0.01 $\mu$ Mアセタゾールアミドとの試験からなる)。データは、基本培地値を差し引き、神経陽性対照に対するパーセントとして示されている。単独で使用された場合、EC<sub>50</sub>はMKC-231濃度8.6 $\mu$ Mで、又はアセタゾールアミド推定濃度66 $\mu$ Mで観察された(測定データの外挿に基づく)。組み合わせで使用された場合、神経新生は著明に促進された。EC<sub>50</sub>は、MKC-231とアセタゾールアミド濃度とが、それぞれ、0.93 $\mu$ Mの組み合わせで観察され、組み合わせによる相乗効果の組み合わせ指数は0.12となった。

40

【0025】

【図8】図8は、神経新生促進薬MKC-231と、アトルバスタチン(HMGCR阻害剤)との組み合わせがヒト神経幹細胞の神経分化にもたらす効果を、どちらか1つの薬剤単独の効果と比較して示した用量反応曲線である。独立して実施する場合、MKC-231は濃度反応曲線の0.01 $\mu$ M~31.6 $\mu$ Mの範囲で試験され、アトルバスタチンは

50



反応曲線の  $0.00001 \sim 0.001 \mu\text{M}$  の範囲で試験された。組み合わせでは、化合物は各点において  $1:1000$  の比で組み合わせられた（例えば、組み合わせ時の用量 - 反応曲線の最初の点は  $0.01 \mu\text{M}$  MKC - 231 と  $0.00001 \mu\text{M}$  アトルバスタチンとの試験からなる）。データは、基本培地値を差し引き、神経陽性対照に対するパーセントとして示されている。単独で使用した場合、 $EC_{50}$  は試験細胞内 MKC - 231 濃度  $8.6 \mu\text{M}$  又はアトルバスタチン濃度  $0.003 \mu\text{M}$  で観察された。組み合わせで使用された場合、神経新生は著明に促進された。 $EC_{50}$  は、濃度  $1.1 \mu\text{M}$  の MKC - 231 と濃度  $0.001 \mu\text{M}$  のアトルバスタチンの組み合わせで観察され、組み合わせによる相乗効果の組み合わせ指数は  $0.5$  となった。

【0026】

【図9】図9は、神経新生促進薬 MKC - 231 と、モダフィニル（アドレナリン作動薬）との組み合わせがヒト神経幹細胞の神経分化にもたらす効果を、どちらか1つの薬剤単独の効果と比較して示した用量反応曲線である。独立して行う場合、各化合物は濃度反応曲線の  $0.01 \mu\text{M} \sim 31.6 \mu\text{M}$  の範囲で試験された。組み合わせでは、化合物は各点において同量で組み合わせられた（例えば、組み合わせ時の用量 - 反応曲線の最初の点は  $0.01 \mu\text{M}$  MKC - 231 と  $0.01 \mu\text{M}$  モダフィニルの試験からなる）。データは、基本培地値を差し引き、神経陽性対照に対するパーセントとして示されている。単独で使用された場合、 $EC_{50}$  は MKC - 231 濃度  $8.6 \mu\text{M}$  で、又はモダフィニル推定濃度  $8.3 \mu\text{M}$  で観察された（測定データの外挿に基づく）。組み合わせで使用された場合、神経新生は著明に促進された。 $EC_{50}$  は、MKC - 231 及びモダフィニルの濃度が、それぞれ、 $1.1 \mu\text{M}$  の組み合わせで観察され、組み合わせによる相乗効果の組み合わせ指数は  $0.14$  となった。

【0027】

【図10】図10は、神経新生促進薬 MKC - 231 とロシグリタゾン（PPAR 活性化剤）との組み合わせが、ヒト神経幹細胞の神経分化にもたらす効果を、どちらか1つの薬剤単独の効果と比較して示した用量反応曲線である。独立して行う場合、各化合物は濃度反応曲線の  $0.01 \mu\text{M} \sim 31.6 \mu\text{M}$  の範囲で試験された。組み合わせでは、化合物は各点において同じ濃度で組み合わせられた（例えば、組み合わせ時の用量 - 反応曲線の最初の点は  $0.01 \mu\text{M}$  MKC - 231 と  $0.01 \mu\text{M}$  ロシグリタゾンの試験からなる）。データは、基本培地値を差し引き、神経陽性対照に対するパーセントとして示されている。単独で使用した場合、 $EC_{50}$  は試験細胞内 MKC - 231 濃度  $8.6 \mu\text{M}$  又はロシグリタゾン濃度  $3.6 \mu\text{M}$  で観察された。組み合わせで使用された場合、神経新生は著明に促進された。 $EC_{50}$  は、MKC - 231 及びロシグリタゾンの濃度が、それぞれ、 $0.52 \mu\text{M}$  の組み合わせで観察され、組み合わせによる相乗効果の組み合わせ指数は  $0.21$  となった。

【発明を実施するための形態】

【0028】

「神経新生」は、本明細書では *in vivo* 又は *in vitro* での神経細胞の増殖、分化、移動及び/又は生存と定義される。さまざまな実施形態において、神経細胞は成人、胎児、又は胚の神経幹細胞又は細胞集団である。本細胞は動物又はヒトの中樞神経系又はその他に局在しうる。本細胞は、神経組織などの組織中にも存在しうる。いくつかの実施形態では、神経細胞は、成人、胎児、又は胚の前駆細胞又は細胞集団であるか、あるいは幹細胞及び前駆細胞の混合物を含む細胞集団である。神経細胞は、すべての脳幹細胞、すべての脳前駆細胞、及びすべての脳前駆体細胞を含む。神経新生は、正常な発達中に起こる神経新生に加えて、本明細書に記載された治療など、疾病、損傷又は治療的介入に続いて起こる神経新生を含む。

【0029】

「神経新生促進薬」は、*in vivo* 若しくは *ex vivo* 又は *in vitro* で、その薬剤又は試薬が存在しない場合の神経新生の量、程度又は性質と比較して、神経新生の量若しくは程度又は性質を促進、刺激又は増加させる化学物質又は試薬と定義され

10

20

30

40

50

る。いくつかの実施形態では、神経新生促進薬を使用した治療は、神経新生を検出又は測定するのに使用される方法の条件下で、その薬剤が不在の場合の神経新生の量、程度及び/又は性質と比較して、それが少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約25%、少なくとも約50%、少なくとも約100%、少なくとも約500%、又はそれ以上神経新生を促進する場合、神経新生を増加させる。

#### 【0030】

「アストロジェニック」という用語は、*in vivo*又は*in vitro*におけるアストロサイトの活性化、増殖、分化、移動及び/又は生存をさす「アストロジェネシス」との関連で定義される。アストロサイトの非限定的例は、アストロサイト、活性化ミクログリア細胞、アストロサイト前駆体及び強化細胞、及びアストロサイト前駆細胞及び派生細胞を含む。いくつかの実施形態では、アストロサイトは、成人、胎児、又は胚のアストロサイト又はアストロサイト集団である。アストロサイトは動物又はヒトの中樞神経系又はその他に局在する。アストロサイトは、神経組織などの組織中にも存在しうる。いくつかの実施形態では、アストロサイトは、アストロサイトに進化しうる成人、胎児、又は胚の前駆細胞又は細胞集団であるか、あるいは幹細胞及び/又は前駆細胞の混合物を含む細胞集団である。アストロジェネシスは、正常な発達中に起こるアストロサイトの増殖及び/又は分化に加えて、疾病、損傷又は治療的介入に続いて起こるアストロジェネシスを含む。

10

#### 【0031】

「幹細胞」という用語(又は「神経幹細胞」(NSC))は、本明細書では、自己再生並びにニューロン、アストロサイト及び/又はオリゴデンドロサイトへの分化が可能な未分化細胞をさす。

20

「前駆細胞」という用語は(例えば、神経前駆細胞など)、本明細書では、幹細胞から派生した細胞でそれ自体は幹細胞ではない細胞をさす。いくつかの前駆細胞は、複数の細胞タイプに分化しうる子孫を産生することができる。

#### 【0032】

「認知機能」という用語は、動物又はヒト被験者の情報収集及び/又は処理に関連する精神機能;理解、推理、及び/又は情報及び/又はアイデアの適用;アイデア及び/又は情報の抽出又は特定;創造性、問題解決、及び場合によっては直感の行動;学習、認知及び/又はアイデア及び/又は情報の認識などの精神機能をさす。精神機能は、信念、願望などとは異なる。いくつかの実施形態では、認知機能は評価することができ、そのため認知機能に対する1種以上の試験又は分析によって任意に定義される。認知機能に対する試験又は分析の非限定的な例は、CANTABを含む(例えば、以下を参照。Frayら「CANTAB電池:神経毒性における提案効用」*Neurotoxicol Teratol*. 1996; 18(4): 499-504)、ストループ試験、トレイル形成、ウェクスラー・デジット・スパン、又はCogStateコンピュータ化認知試験(以下も参照。Dehaeneら「計画及び意思決定に対する神経回路網の報酬依存学習」*Prog Brain Res*. 2000; 126: 217-29; Iversonら「臨床サンプルにおけるWAIS-III/WMS-III検査結果の変化の解釈」*Arch Clin Neuropsychol*. 2001; 16(2): 183-91;及びWeaverら「健康な高齢者における軽度の記憶疾患は正常な老化とは異なる。」*Brain Cogn*. 2006; 60(2): 146-55)。

30

40

#### 【0033】

「4-アシルアミノピリジン誘導体と、1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせによる神経新生促進」又は「4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬の組み合わせ」という用語は神経新生促進薬の組み合わせをさす。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されている方法による神経新生促進薬又は神経修飾薬の組み合わせ投与は、組み合わせがない場合と比較して、標的組織及び/又は細胞タイプの神経新生を少なくとも約20%、約25%、約30%、約40%、約50%、少なくとも約75%、又は少なくとも約90%以上修飾する。さらなる実施形態では、神経新生は、少なく

50

とも約95%又は少なくとも約99%以上修飾される。

【0034】

神経修飾薬の組み合わせは、神経細胞の細胞サイクルを通しての増殖、分化、又は発達を阻害するために使用されうる。あるいは、神経修飾薬の組み合わせは神経細胞の生存及び/又は分化を刺激するために使用されうる。さらにまた、神経修飾薬の組み合わせは、アストロサイト活性化及び/又はアストロジェネシス又はアストロサイト分化を阻害、減少、又は防止するために使用されうる。

【0035】

「 $IC_{50}$ 」及び「 $EC_{50}$ 」の値は、4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬の組み合わせにおける薬剤の濃度であり、神経新生又は別の生理作用（例えば、受容体の活性など）を、最大値の半分のレベルに、それぞれ、減少及び促進する。 $IC_{50}$ 及び $EC_{50}$ の値は、細胞のない環境、細胞環境（例えば、細胞培養分析など）、多細胞環境（例えば、組織又は他の多細胞構造内など）、及び/又は*in vivo*など、さまざまな環境で分析可能である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている組み合わせ又は方法の1種以上の神経新生修飾薬は、個別に、約10 $\mu$ M未満、約1 $\mu$ M未満、又は約0.1 $\mu$ M未満の $IC_{50}$ 又は $EC_{50}$ 値を有する。他の実施形態では、組み合わせの薬剤は、約50nM未満、約10nM未満、又は約1nM未満かそれ以下の $IC_{50}$ を有する。

【0036】

いくつかの実施形態では、4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の神経新生促進薬との組み合わせにおける1種以上の薬剤の選択性は、望ましくない効果の $IC_{50}/EC_{50}$ 値と比較して、所期の効果（例えば、神経新生の修飾など）を得るための $IC_{50}$ 又は $EC_{50}$ 値の比として個別に測定される。いくつかの実施形態では、組み合わせ中の「選択的」薬剤は、約1:2未満、約1:10未満、約1:50未満、又は約1:100未満の選択性を有する。いくつかの実施形態では、組み合わせ薬として組み合わせられる薬剤の1種以上は、別の臓器、組織及び/又は細胞タイプと比較して、1種以上の臓器、組織、及び/又は細胞タイプで選択的活性を示す。例えば、いくつかの実施形態では、組み合わせ中の薬剤は、海馬（例えば、歯状回など）、脳室下帯、及び/又は嗅球など、脳の神経新生領域における神経新生を選択的に修飾する。

【0037】

他の実施形態では、薬剤の組み合わせによる修飾は、疾病又は損傷により罹患した神経細胞を含む領域、疾病の影響又はプロセスに関連する神経細胞を含む領域、又は神経細胞に有害な他の事象に影響を与える神経細胞を含む領域で起こる。このような事象の非限定的な例は、脳卒中又はその領域の放射線治療を含む。さらなる実施形態では、神経修飾薬の組み合わせは、2つ以上の生理作用又は標的分子を大幅に修飾するが、1種以上の他の分子及び/又は活性に対しては実質的に不活性である。

【0038】

いくつかの実施形態では、本明細書で使用される神経修飾薬の組み合わせは、本明細書で定義されるように、所望により、本組み合わせの薬剤と接触した場合、結果的に神経性反応を起こす仲介物質の滞留を生産、発生、安定化、又は増加させることにより、観察可能な神経性反応を誘発する神経新生修飾薬を含む。本明細書では、「~の滞留を増加させる」又はこの句の変形又は「滞留」という用語は、仲介物質の分解を減少させること、又はその安定性を増加させることをさす。

【0039】

いくつかの例では、4-アシルアミノピリジン誘導体と、1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせは、神経新生修飾薬を個別に（より高用量などで）使用した場合と比較して、有効性の向上、副作用の減少、一方又は両方の活性の有効用量の低下、投与頻度の低下、及び/又は他の望ましい効果をもたらすが、これは、例えば、相乗活性及び/又は分子の標的化及び特定の組織及び/又は細胞タイプで異なって示される活性による。好ましくは、組み合わせ中の神経新生促進薬の用量は、単独で使用又は投薬された場合よりも

10

20

30

40

50

低いものとなる。

【0040】

開示される実施形態は、1種以上の神経細胞を、4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせに接触させることにより、神経新生を修飾する方法を含む。このような組み合わせの量は、治療被験者又は*in vitro*での検出可能な神経新生において改善を生み出すために効果的であるように選択しうる。いくつかの実施形態では、この量はまた、本拮抗剤を被験者に投与した際に見られる臨床的副作用を最小化する量である。*in vivo*で使用される4-アシルアミノピリジン誘導体の量は、本明細書に記載されている組み合わせの投与を受けている被験者の最大耐容量の約50%、約45%、約40%、約35%、約30%、約25%、約20%、約18%、約16%、約14%、約12%、約10%、約8%、約6%、約4%、約2%、又は約1%かそれ以下でありうる。これは、ヒトなどにおける臨床使用又は試験が行われたことのある各4-アシルアミノピリジン誘導体に対して容易に測定される。

10

【0041】

理論に制約されることなく、またいくつかの4-アシルアミノピリジン誘導体はアセチルコリンエステラーゼ(AChE)活性の阻害と関連して検討されてきたが、MKC-231はこのような阻害的活性を有しないため、本発明はAChE阻害に関連しているとは考えられない。しかし、MKC-231の神経新生促進作用の一部は、AMPA又は相乗的な向知性作用又は神経新生促進作用を介すことがあると考えられている。この考えは、本発明の理解を向上させるために提供されており、必ずしも本発明を制限するものではない。

20

【0042】

さらなる実施形態では、認知機能の低下レベルを比較した場合、本発明の方法は、被験者又は患者の低下した認知機能を強化又は改善しうる。本方法は、4-アシルアミノピリジン誘導体と、1種以上の他の神経新生促進薬とを組み合わせ、減退又は低下した認知機能を強化又は改善するために、被験者又は患者に投与する方法を含むことができる。

【0043】

4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせ投与は、別の薬剤、状態、又は療法の前、後又は同時でありうる。いくつかの実施形態では、総合的組み合わせは4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせでありうる。

30

【0044】

本明細書に記載される方法は、本開示の被験者又は患者の心的状態疾患に対しても使用されうる。さまざまな心的状態疾患が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、心的状態疾患の治療方法は、4-アシルアミノピリジン誘導体を1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせ、a)細胞損傷性抗がん療法又はb)てんかん、てんかんに関連した状態、又はてんかんに関連した発作を有すると診断された被験者又は患者に投与することを含む。投与は、本疾患の改善を生み出すために十分又は効果的な量の薬剤で行なわれる。心的状態疾患の非限定的例は、うつ病、不安、軽躁病、パニック発作、過剰な高揚感、季節性心的状態(又は情動)疾患、統合失調症及び他の精神病、脳回欠損症候群、不安症候群、不安症、恐怖症、ストレス及び関連症候群、攻撃性、非老年性認知症、疼痛後うつ病、及びこれらの組み合わせを含む。

40

【0045】

神経細胞が4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせと接触する場所では、本方法は神経分化を増加させうる。これは神経細胞の増殖を促進する方法と考えられ、このため組み合わせの誘導体又は他の薬剤を介した神経新生もそう考えられる。このように、本開示は細胞又は組織内の神経分化を維持、安定化、刺激、又は増加させる方法を含む。本方法は、細胞又は組織を4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせと接触させて、その細胞又は組織内の神経分化を維持、安定化、刺激、又は増加させることを含むことができる。

50

## 【0046】

いくつかの実施形態では、本方法は、細胞又は組織を、4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせと接触させ、そこで誘導体及び/又は他の薬剤が神経細胞の増殖又は分化を刺激又は増加させることを含むことができる。このような組み合わせを含む方法は、神経細胞集団に神経新生(この場合神経分化及び/又は増殖の両方)を引き起こすために使用されうる。いくつかの例では、細胞又は組織は、被験動物又はヒト患者内にある。さらなる実施形態では、細胞又は組織は、化学療法及び/又は放射線で治療を受けたヒト患者、ガンを有すると診断されたヒト患者、又はてんかん、てんかんに関連した状態、又はてんかんに関連した発作を有すると診断されたヒト患者内にある。あるいは、被験者又は患者は神経新生を必要とするか、又は本明細書に記載されるように中枢又は末梢神経系の疾病、状態又は損傷を有すると診断されている。

10

## 【0047】

4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせ量は、細胞を分化させるために活性化又は誘導することなどによって、神経新生のための神経細胞集団を増強又はその集団における神経新生を促進する量でもありうる。神経新生の増強又は促進の程度は、本明細書に記載される神経分化を含むがこれに限定されない、分析任意の適切な神経新生分析の組み合わせを使用することにより決定されうる。いくつかの実施形態では、4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせ量は、組み合わせ中の1つの薬剤の最高量に基づいており、その量は組み合わせで使用された場合、*in vitro*では検出可能な神経増殖を引き起こさないが神経新生を生じさせ、又は*in vitro*での神経新生の促進における有効性の測定可能な変化を生じさせる。他の実施形態では、*in vivo*で使用される組み合わせ中の4 - アシルアミノピリジン誘導体及び/又は他の薬剤の量は、被験者の最大耐容量の約50%、約45%、約40%、約35%、約30%、約25%、約20%、約18%、約16%、約14%、約12%、約10%、約8%、約6%、約4%、約2%、又は約1%かそれ以下でありうる。被験者の非限定的例は、神経新生に関する行動に対する分析におけるヒト及び動物の両方を含む。典型的な動物分析は当業者に知られている。

20

## 【0048】

また、4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせ量は、上述のように*in vitro*で検出可能な神経新生に基づいて、治療被験者に改善を生むのに効果的であるように選択される量でありうる。本開示の組み合わせにおける既知の神経新生促進薬の例のようないくつかの実施形態では、本量は被験者への薬剤の投与で見られる臨床的副作用を最小化する量である。*in vitro*で使用される量は、被験者が許容できる副作用という意味において最大耐容量の約50%、約45%、約40%、約35%、約30%、約25%、約20%、約18%、約16%、約14%、約12%、約10%、約8%、約6%、約4%、約2%、又は約1%かそれ以下でありうる。これは、各4 - アシルアミノピリジン誘導体又は本明細書で開示された他の組み合わせ薬剤に加えて、ヒトなどにおける臨床使用又は試験が行われたことのある薬剤に対して容易に測定される。

30

## 【0049】

他の実施形態では、本開示の組み合わせにおいて組み合わせられる神経新生促進作用薬の量は、神経新生に関する行動に対する動物(又は非ヒト)モデルを含み、*in vitro*で検出可能な神経新生を生じない最高量であるが、4 - アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせで使用された場合、神経新生を生じるか、又は*in vitro*分析の神経新生の促進有効性において測定可能な変化を生じる量である。また、実施形態は、*in vitro*分析において最高レベルの神経新生を生じる量で見られる神経新生の約1%、約2%、約4%、約6%、約8%、約10%、約12%、約14%、約16%、約18%、約20%、約25%、約30%、約35%又は約40%かそれ以上を生じる量を含む。

40

## 【0050】

本明細書に記載されているように、開示される実施形態は、神経新生が起こるレベルで

50

、4 - アシルアミノピリジン誘導体と、1種以上の他の神経新生促進薬とを組み合わせる方法を含む。4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせ量は、神経新生を生じるのに効果的であり、所望により、アストロジェネシス量を減少又は最小化する任意の量でありうる。いくつかの実施形態では、本量は、所期又は最小レベルの検出可能な神経新生又は有益な効果を生じるのに必要な最低量でありうる。

【0051】

細胞を、4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせと接触させることにより神経新生を増加させる方法において、細胞は *in vitro* 又は *in vivo* でありうる。いくつかの実施形態では、細胞は被験動物又はヒトの組織又は臓器中に存在する。本細胞は、分化した神経細胞又はグリア細胞において、直接分化によるか、又は増殖と分化により、結果的に神経新生が可能な細胞である。

10

【0052】

動物又はヒトに対する適応では、実施形態は、細胞を、4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせと有効用量で接触させ、組み合わせない場合と比較して、神経新生の増加をもたらす方法に関連する。非限定的例は、動物又はヒトへの本組み合わせの投与である。また、このような接触又は投与は、本組み合わせの細胞又は組織への外因性の供給として説明されうる。

【0053】

いくつかの実施形態では、「動物」又は「被験動物」という用語は、霊長類、犬科の動物、猫科の動物などのヒトでない哺乳類をさす。他の実施形態では、本用語は、家畜化されている動物（家畜など）か、又は人間の世話及び/又は管理を受けている（例えば、動物園の動物や他の展示用動物）動物をさす。他の非限定的例では、本用語は、犬、猫、鳥、馬、牛、羊、ヤギ、海洋動物及び哺乳類、ペンギン、シカ、ヘラジカ及びキツネなどの反芻動物又は肉食動物をさす。

20

【0054】

また本開示の実施形態は、中枢及び/又は末梢神経系（それぞれ、CNS及びPNS）の疾病、疾患、及び状態を、4 - アシルアミノピリジン誘導体を1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせることで投与することにより治療する方法に関連している。本明細書では、「治療」には、治療中の疾病/疾患/又は状態、あるいは、治療中の疾病/疾患/又は状態の1種以上の症状の予防、改善、緩和、及び/又は除去に加えて、客観的及び/又は主観的基準により定量評価される患者の全般的な健康状態の改善が含まれる。いくつかの実施形態では、治療は、中枢及び/又は末梢神経系の疾病、疾患、又は状態の、望ましくない又は有害な影響、あるいは、その進行による影響を、逆転、軽減、最小化、抑制、又は停止することに対して使用される。他の実施形態では、本治療方法は、さらなる神経新生が、非限定的な例としての損傷又は疾病により失われた細胞数を交換、補充、又は増加させる場合に有利に使用されうる。

30

【0055】

4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬の組み合わせ量は、本明細書に記載されるような疾病状態の測定可能な軽減につながる任意の量でありうる。非限定的例としては、うつ病に対するハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）スコアは、被験者のうつ病の測定可能レベルの改善を評価（定量的になど）又は検出する（定性的になど）ために使用されうる。

40

【0056】

本明細書に記載される本方法で治療されうる症状の非限定的例には、異常行動、異常動作、多動、幻覚、急性妄想、闘争性、敵意、拒絶症、引きこもり、隔離、記憶疾患、知覚疾患、認知障害、及び緊張を含む。異常行動の非限定的例は、興奮性、衝動コントロール不良、散漫性、及び攻撃性を含む。本開示方法による治療の結果には、治療の非施行下と比較した場合の、認知機能又は能力の改善が含まれる。

【0057】

50

いくつかの実施形態では、本開示方法は、細胞を4-アシルアミノピリジン誘導体と接触させる、又は前記の誘導体を被験者に投与して神経新生をもたらすことを含む。いくつかの実施形態は、MKC-231のような1つの誘導体を1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせて使用することを含む。他の実施形態では、MKC-231と別の誘導体のような複数の誘導体の組み合わせが、1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせて使用される。

【0058】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法で使用される4-アシルアミノピリジン誘導体は、実質的に他の受容体に対して不活性であり、その非限定的な例としては、ムスカリン受容体、ニコチン受容体、ドーパミン受容体、及びオピオイド受容体などがある。

10

【0059】

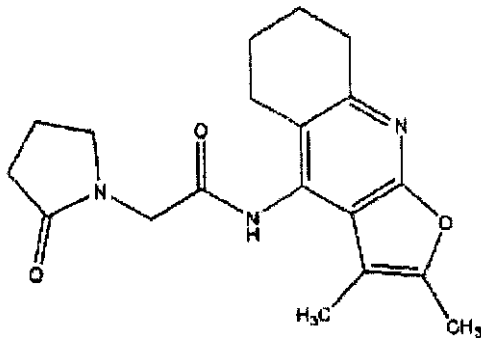
いくつかの実施形態では、4-アシルアミノピリジン誘導体は、1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせて動物又はヒト被験者に投与され、神経新生をもたらす。このように、任意の組み合わせが本明細書に記載される疾病、疾患、又は状態を治療するために使用されうる。他の実施形態では、本組み合わせは *in vitro* での神経新生を増加させるために使用されうる。

【0060】

本発明の実施形態用の4-アシルアミノピリジン誘導体は、上述のようにMKC-231を含む。MKC-231は以下の構造で示される。

20

【化1】



30

【0061】

いくつかの実施形態では、4-アシルアミノピリジン誘導体は、米国特許第5,536,728号明細書及び同第5,397,785号明細書で開示されたもの、又は米国特許第6,884,805号明細書で開示された多形体の結晶形である。上記化合物の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方がその中に開示されている。

40

物質が複数の結晶構造で結晶化する能力は、多形として知られており、特定の結晶は多形体と呼ばれる。同一の化合物の異なる多形体は、保存期間や溶解度など非常に異なった物理的特性をもちうる。物理的特性におけるこれらの差異には、有効性の違いにつながりうるものがある。米国特許第6,884,805号明細書に示されるように、MKC-231の2つの結晶形が特定されている。

【0062】

本発明は、どちらか一方の結晶形の本質的に純粋な種類を提供する。「本質的に純粋」という用語は、どちらかの形がもう一方の多形型を10重量%未満、好ましくは5重量%未満含むことを意味する。パーセントは、特定された2つの多形の他に存在しうる他の任意の多形型をさす。

50

## 【0063】

例えば、米国特許出願公開第2007/0015138号明細書、及び同第2005/0009742号明細書、同第2005/0009847号明細書、同第2005/0032702号明細書、同第2005/0031538号明細書、同第2005/0004046号明細書、同第2004/0254152号明細書、同第2004/0229291号明細書、同第2004/0185429号明細書に *in vivo* 及び *in vitro* での神経新生の性質や程度を評価する方法、神経新生の性質及び/又は程度の変化を検出する方法、神経新生修飾薬の識別方法、神経幹細胞の分離及び培養方法、移植又は他の目的用の神経幹細胞の調製方法が開示されている（参照により、本明細書に組み入れる）。

10

## 【0064】

本明細書に開示のように、神経新生は異なる潜在的系列に沿った神経細胞の分化を含む。いくつかの実施形態では、神経幹細胞又は前駆細胞の分化は神経及び/又はグリア細胞系列に沿い、所望により、アストロサイト系列に沿った分化を除外する。

## 【0065】

本明細書に記載される4-アシルアミノピリジン誘導体には、医薬品として容認可能な塩、誘導体、プロドラッグ、及び誘導体の代謝物が含まれる。塩、異性体、多形、誘導体、プロドラッグ、及びさまざまな誘導体の代謝物を調製及び投与方法は当技術分野では良く知られている。

## 【0066】

本明細書に記載される不斉中心を含む化合物には、その化合物のすべての潜在的立体異性体を含み、これには2つの鏡像異性体のラセミ混合物を含む組成物、及び実質的にもう一方の鏡像異性体を含まない個々の各鏡像異性体を含む組成物が含まれる。このように、例えば、実質的にR鏡像異性体を含まない化合物のS鏡像異性体、又は実質的にS鏡像異性体を含まないR鏡像異性体を含む組成物が本明細書で検討されている。本指定化合物が複数の不斉中心を含む場合、本開示の範囲もまた、ジアステレオマー間のさまざまな割合の混合物を含む組成物、及び実質的に1種以上の他のジアステレオマーを含まない1種以上のジアステレオマーを含む組成物を含む。「実質的に含まない」とはその組成物において、少ない方の鏡像異性体又はジアステレオマーの含有率が25%、15%、10%、8%、5%、3%未満又は1%未満であることを意味する。さまざまな立体異性体の合成、分離、調製、及び投与方法が当技術分野で知られている。

20

30

## 【0067】

## [概要]

本明細書に記載される方法は、神経新生を促進、又はそうでなければ刺激又は増加させることが、恩恵をもたらす任意の疾病又は状態を治療するために使用されうる。本明細書に記載される方法の焦点の1つは、神経新生を増加させることにより治療効果を得ることである。このように、本明細書に記載される特定の方法は、神経新生を増加させる治療に反応する任意の疾病又は状態を治療するために使用されうる。

## 【0068】

いくつかの実施形態では、開示の方法は *in vivo*、*in vitro*、又は *ex vivo* での神経新生の修飾に適用される。*in vivo* の実施形態では、細胞は実験動物又はヒトの組織又は臓器中に存在する。細胞の非限定的例には、分化した神経細胞において、直接分化によるか、又は増殖及び分化により、結果的に神経新生が可能な細胞が含まれる。本明細書に記載されるように、神経新生は異なる潜在的系列に沿った神経細胞の分化を含む。いくつかの実施形態では、神経幹細胞又は前駆細胞は、神経細胞系列に沿って分化し、ニューロンを産生する。他の実施形態では、分化は神経及びグリア細胞系列の両方に沿う。さらなる実施形態では、本開示はさらに、グリア細胞系列の1種以上の細胞タイプを除いた、神経細胞系列に沿う分化を含む。グリア細胞タイプの非限定的例は、オリゴデンドロサイト及び放射状グリア細胞に加えて、「星状膠細胞系列」として報告されているアストロサイトを含む。従って、本開示の実施形態は、オリゴデンドロサイト

40

50



、放射状グリア細胞、及びアストロサイトから選択された1種以上の細胞タイプを除いた、神経細胞系列に沿った分化を含む。

【0069】

他の実施形態では、治療される疾病又は状態は、疼痛及び/又は中毒に関連するが、既知の方法とは対照的に、本開示治療は、神経新生を増加させることにより実質的に媒介される。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、*ex vivo*で神経新生を増加させることを伴い、神経幹細胞、神経前駆細胞、及び/又は分化神経細胞を含む組成物は、疾病又は状態の治療のために個人にその後投与されうる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法により、疼痛、中毒及び/又はうつにより特徴付けられる疾病の治療を、ニューロン及び/又はグリア細胞を直接補充、交換、及び/又は補完することにより行なうことができる。さらなる実施形態では、本明細書に記載される方法は、既存の神経細胞の成長及び/又は生存を強化、及び/又は神経変性疾患における上記細胞の損失を減速又は逆転させる。

10

【0070】

本明細書に記載される方法により治療可能な疾病及び状態の例には、これに限定されるものではないが、神経変性疾患及び神経疾患があり、例えば、認知症（例えば、老年性認知症、記憶疾患/記憶喪失、神経変性疾患によって生ずる認知症（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、パーキンソン疾患、ハンチントン病、（ハンチントン舞蹈病）、ルー・ゲーリック病、多発性硬化症、ピック病、パーキンソン認知症症候群）、進行性皮質下神経膠症、進行性核上麻痺、視床変性症候群、遺伝性失語症、筋萎縮性側索硬化症、シャイ・ドレーガー症候群、及びレヴィー小体認知症、血管疾患（例えば、梗塞、出血、心疾患）、混合血管及びアルツハイマー病、細菌性髄膜炎、クロイツフェルト・ヤコブ病、及びクッシング病がある。

20

【0071】

また、開示される実施形態は、神経損傷、細胞変性、精神疾患、細胞性（神経学的）外傷、及び/又は損傷（例えば、硬膜下血腫又は外傷性脳損傷）、有害化学物質（例えば、重金属、アルコール、一部の医薬品）、CNS低酸素症、又は他の神経関連の状態に関する神経系疾患の治療を提供する。実際には、開示の組成物及び方法は、任意の組み合わせの1種以上の中枢又は末梢神経系疾患に苦しむ、又はそれを有すると診断された被験者又は患者に適用する。診断は、適用分野の当業者によって、これらの神経系疾患の特定及び/又は他の疾患とこれらの神経系疾患との鑑別のための、既知及び所定の手法を使用し行ないうる。

30

【0072】

細胞変性に関連する神経系疾患の非限定的な例には、神経変性疾患、神経幹細胞疾患、神経前駆細胞疾患、網膜の変性疾患、及び虚血性疾患が含まれる。いくつかの実施形態では、虚血性疾患は、酸素又は血管新生の欠乏又は不足を含み、非限定的例には、脊髄虚血、虚血性脳梗塞、脳梗塞、多発梗塞性認知症が含まれる。これらの疾患は、被験者又は患者に個別に存在しうるが、開示の方法は、1種以上のこれらの疾患の任意の組み合わせに苦しむ、又はそれを有すると診断された被験者又は患者に対する治療も提供する。

40

【0073】

さらなる実施形態では、本開示は、被験者又は患者における血管新生の促進により、その被験者又は患者の神経新生を刺激又は増加させる方法を含む。血管新生及び神経新生の同時的な促進は、循環系へのアクセスを増加させることによって細胞の分化及び/又は増殖をもたらすために使用されうる。神経新生は、本明細書に記載されるような4-アシルアミノピリジン化合物と、1種以上の神経新生促進薬とを所望により組み合わせることによりもたらされる。血管新生の増加は、血管新生因子の投与又は血管新生療法による治療を含む、当業者に知られる方法により媒介されうる。血管新生因子又は状態の非限定的例には、血管内皮増殖因子（VEGF）、アンジオポエチン1若しくは2、エリスロポエチン、運動、又はこれらの組み合わせが含まれる。

【0074】

50

いくつかの実施形態では、本開示は、i) 4 - アシルアミノピリジンを、1種以上の他の神経新生促進薬と所望により組み合わせたもの、及びii) 1種以上の血管新生因子を被験者又は患者に投与することを含む方法を含む。他の実施形態では、本開示は、i) 4 - アシルアミノピリジンを1種以上の他の神経新生促進薬と所望により組み合わせたものを被験者又は患者に投与し、ii) 1種以上の血管新生状態を有する上記被験者又は患者を治療することを含む方法を含む。被験者又は患者は本明細書に記載されている任意のものでありうる。

【0075】

被験者又は患者に対する組み合わせ治療には、非限定的例として同時治療又は逐次治療が含まれる。逐次治療の場合、血管新生因子の投与又は血管新生促進を行う前又は行った後に、4 - アシルアミノピリジンを、必要に応じて、1種以上の他の神経新生促進薬と共に、投与してもよい。

10

【0076】

精神疾患に関連する神経系疾患の非限定的実施形態には、精神神経疾患及び情動疾患が含まれる。本明細書では、情動疾患は、これに限定されないが、うつ病、心的外傷後ストレス疾患 (PTSD)、軽躁病、パニック発作、過剰な高揚感、双極性うつ病 (躁うつ病)、及び季節的心的状態 (情動) 疾患などをさす。他の非限定的実施形態には、統合失調症及び他の精神病、脳回欠損症候群、不安症候群、不安疾患、恐怖症、ストレス及び関連症候群 (例えば、パニック疾患、恐怖症、適応疾患、偏頭痛など)、認知機能疾患、攻撃性、薬物及びアルコールの乱用、薬物中毒、薬物性神経損傷、脅迫的行動症候群、境界性人格疾患、非老年性認知症、疼痛後うつ病、分娩後うつ病、及び脳性麻痺が含まれる。

20

【0077】

他の実施形態では、認知機能の低下レベルを比較した場合、本発明の方法は、被験者又は患者の低下した認知機能を強化又は改善しうる。本方法は、4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬を必要に応じて組み合わせ、認知機能を低下させる療法及び/又は状態による認知機能の減退又は低下を、強化又は改善するために、被験者又は患者に投与する方法を含むことができる。本開示の他の方法には、被験者又は患者の認知機能に影響を与えるか又は維持する治療が含まれる。いくつかの実施形態では、認知機能の維持又は安定化は、認知機能を低下させる療法及び/又は状態を欠く被験者又は患者に見られるレベル又はその辺りでありうる。別の実施形態では、その維持又は安定化は、認知機能を低下させる療法及び/又は状態の結果、被験者又は患者に見られるレベル又はその辺りでありうる。

30

【0078】

さらなる実施形態では、認知機能を低下させる療法及び/又は状態による認知機能の低下レベルを比較した場合、本発明の方法は、被験者又は患者の低下した認知機能を強化又は改善しうる。本方法は、4 - アシルアミノピリジン誘導体、又は1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせを、療法又は状態による認知機能の減退又は低下を強化又は改善するために、被験者又は患者に投与する方法を含むことができる。投与は療養又は状態と組み合わせてもよい。

【0079】

これらの方法は、認知機能に対するその効果を検出又は決定するために、被験者又は患者の認知機能を治療投与の前、間、及び/又は後に評価又は測定することを所望により含む。ある実施形態では、方法はi) 以前に認知機能を評価したことのある被験者又は患者を治療し、ii) 一連の治療中又は後にその被験者又は患者の認知機能を再評価することを含むことができる。評価では、認知機能を測定し、4 - アシルアミノピリジン剤の非投与下、又は同剤と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせ投与の非施行下にある被験者又は患者における対照又は標準値 (又は範囲) との比較を可能とする。これは、認知機能の低下を抑制する上での、4 - アシルアミノピリジン剤の単独投与又は他剤との組み合わせ投与の有効性を評価するために使用されうる。

40

【0080】

50

細胞又は組織外傷及び／又は疾患に関連する神経系疾患の例には、限定はされないが、神経性外傷及び損傷、外傷及び／又は損傷に関連する手術、視床損傷及び外傷、てんかんに関連する損傷、脊髄損傷、脳損傷、脳疾患に関連する外傷、脊髄損傷に関連する外傷、ガン治療に関連する脳損傷、ガン治療に関連する脊髄損傷、感染症に関連する脳損傷、炎症に関連する脳損傷、感染症に関連する脊髄損傷、炎症に関連する脊髄損傷、環境有害物質に関連する脳損傷、環境有害物質に関連する脊髄損傷が含まれる。

【 0 0 8 1 】

他の神経関連状態に関連する神経系疾患の非限定的例には、学習疾患、記憶疾患、加齢による記憶疾患（AAMI）又は年齢に関連する記憶疾患、自閉症、学習又は注意力欠如疾患（ADD又は注意欠陥多動性疾患、ADHD）、ナルコレプシー、睡眠障害及び睡眠不足（例えば、不眠症、慢性疲労症候群など）、認知障害、てんかん、てんかんに関連する損傷、及び側頭葉てんかんが含まれる。

10

【 0 0 8 2 】

本明細書に記載される方法で治療可能な疾病及び状態の他の非限定的例には、限定はされないが、ホルモン変化（思春期、妊娠、又は加齢（更年期疾患など）に関連するうつ病及び他の心的状態疾患など）、及び運動不足（高齢、麻痺、又は身体疾患患者のうつ病又は他の精神疾患など）、感染症（HIVなど）、遺伝的異常（ダウン症候群）、代謝異常（ビタミンB12又は葉酸欠乏など）、水頭症、軽度認知疾患（MCI）、加齢に関連した認知低下、及び全身麻酔、化学療法、放射線治療、手術後外傷、又は治療的介入に起因する記憶疾患を含む認知症とは区別される記憶疾患、及びPNSニューロパシー（例えば、血管ニューロパシー、糖尿病性神経疾患、アミロイドニューロパシー、及び類似のもの）を含むがこれに限定されない末梢神経系（PNS）の疾患、神経痛、新生物、ミエリン関連疾患などが含まれる。

20

【 0 0 8 3 】

さらに、開示の方法は、アヘン剤又はオピオイドベースの鎮痛剤の抗神経作用による状態を治療するために、4 - アシルアミノピリジン誘導体を1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせて被験者又は患者に適用する方法を提供する。いくつかの実施形態では、モルヒネのようなアヘン剤又は他のオピオイド受容体作動薬などのアヘン又はオピオイドベースの鎮痛剤の被験者又は患者への投与は、神経新生の抑制又は阻害をもたらす。4 - アシルアミノピリジン誘導体を1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせて、アヘン剤又はオピオイドベースの鎮痛剤と共に投与すると、抗神経作用を抑制するはずである。1つの非限定的例は、上記組み合わせをオピオイド受容体作動薬と共に手術後に投与することである（手術後疼痛の治療のためなど）。

30

【 0 0 8 4 】

このように開示実施形態は、アヘン剤又はオピオイドベースの鎮痛剤を、4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせと共に投与することによる、被験者又は患者の手術後疼痛の治療方法を含む。鎮痛剤は本組み合わせの前、同時、又は後に投与される。いくつかの例では、鎮痛剤又はオピオイド受容体作動薬は、モルヒネ又は別のアヘン剤である。

【 0 0 8 5 】

他の開示実施形態は、オピオイド受容体作動薬の使用を伴う場合の神経新生の抑制又は阻害を治療又は防止する方法を含む。本方法は、本明細書に記載されるように4 - アシルアミノピリジン誘導体を、1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせて投与することを含む。非限定的な例には、神経新生を抑制又は阻害するオピオイド受容体作動薬を伴う場合、薬物中毒、薬物更生、及び／又は中毒再発の防止が含まれる。いくつかの実施形態では、オピオイド受容体作動薬はモルヒネ、アヘン又は別のアヘン剤である。

40

【 0 0 8 6 】

また、本明細書で開示された組み合わせ及び組成物には、PNSニューロパシー（例えば、血管ニューロパシー、糖尿病性神経疾患、アミロイドニューロパシー、及び類似のもの）が含まれるがこれに限定されない末梢神経系（PNS）の疾患、神経痛、新生物、ミ

50

エリン関連疾患などの治療に使用されうる。

【0087】

神経新生を増加させることにより、有益に治療されうる他の状態がこの技術分野で知られている（例えば、米国特許出願公開第2002/0106731号明細書、同第2005/0009742号明細書及び同第2005/0009847号明細書、同第2005/0032702号明細書、同第2005/0031538号明細書、同第2005/004046号明細書、同第2004/0254152号明細書、同第2004/0229291号明細書及び同第2004/0185429を参照）。

【0088】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法で使用される4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせは、少なくとも1つの医薬品として容認可能な担体又は賦形剤を含む組成物の形態にある。本明細書では、「医薬品として容認可能な賦形剤」という用語は、医薬品への適用が適切であると本分野で知られている任意の賦形剤を含む。適切な医薬品賦形剤及び処方が本分野で知られており、例えば、レミントンの薬学(19版)(Genarro, ed. (1995) Mack Publishing Co., Easton, Pa.)に記載されている。好ましくは、医薬担体は、4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせの意図された投与方法に基づいて選択される。医薬品として容認可能な担体には、例えば、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、流動促進剤、皮膚軟化剤、保湿剤、増粘剤、シリコン、香料添加剤、及び水が含まれうる。

【0089】

1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせた4-アシルアミノピリジン誘導体を、賦形剤と共に導入し、摂取可能な錠剤、口腔錠、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウエハースの形態で、又は当医薬技術分野で周知の任意の他の剤形で投与することができる。また、医薬組成物は、徐放性製剤として処方されうる。徐放性組成物、腸溶コーティング、及び類似のものが本技術分野で知られている。あるいは、組成物は速放性製剤でありうる。

【0090】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される治療方法は、治療標的の疾患を治療するために十分な濃度で、十分な期間にわたって、哺乳類に、4-アシルアミノピリジン誘導体を、1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせて投与する段階を含む。本開示方法は、神経退化、神経損傷及び/又は神経脱髄に関連する疾患を有する、又は発現しやすい個人に適用することができる。いくつかの実施形態では、方法は、同一の疾病又は状態を有する他の患者よりも治療により適している、及び/又は副作用を起こしにくい患者の集団又は亜集団の選択、又は個々の患者の選択を含む。例えば、いくつかの実施形態では、患者の亜集団が4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬の組み合わせによる神経新生の影響をより受けやすいと特定されるが、これは候補患者から細胞又は組織サンプルを採取し、そのサンプルから神経細胞を分離・培養し、神経新生の程度又は性質における本組み合わせの効果を決定し、その結果、本組み合わせが神経新生に十分な効果を有する患者を選択することができることによる。本選択段階は、本疾病又は状態に対する同一又は類似の化合物を使用した既知の方法よりも、より効果的な治療を有利にもたらす。

【0091】

他の実施形態では、本明細書に記載される方法は、4-アシルアミノピリジン誘導体を、神経幹細胞、神経前駆細胞、及び/又は分化神経細胞を含む組成物が疾病又は状態の治療のために個人にその後投与されうるように、1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせて用い、*ex vivo*で神経新生を修飾することを含む。いくつかの実施形態では、本治療方法は、神経幹細胞又は前駆細胞を、4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせと接触させて神経新生を修飾し、その細胞を治療を必要とする患者に移植する段階を含む。幹細胞及び前駆細胞の移植方法は、当技術分野で

周知であり、例えば、米国特許第5,928,947号明細書、同第5,817,773号明細書及び同第5,800,539号明細書、及び国際公開第01/176507号パンフレット及び同第01/170243号パンフレットに記載されている(参照により、本明細書に組み入れる)。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法により、損傷又は機能不全のニューロンを直接補充、交換及び/又は補完することによる疾病又は状態の治療が可能となる。さらなる実施形態では、本明細書に記載される方法は、既存の神経細胞の成長及び/又は生存を強化、及び/又は神経変性状態又は他の状態にある上記細胞の損失を減速又は逆転させる。

#### 【0092】

別の実施形態では、本治療法は、1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせた4-アシルアミノピリジン誘導体をに接触している *ex vivo* の神経細胞を識別、生成、及び/又は繁殖させ、その細胞を被験者に移植することを含む。別の実施形態では、本治療方法は、神経幹細胞又は前駆細胞を、1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせた4-アシルアミノピリジン誘導体と接触させて神経新生を刺激し、その細胞を治療を必要とする患者に移植する段階を含む。また、移植に適した神経幹細胞集団を調製するための方法が開示されており、*in vitro* での神経幹細胞(NSC)集団の培養、及び培養された神経幹細胞を、本明細書に記載される1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせた4-アシルアミノピリジン誘導体と接触させることを含む。本開示はさらに、上記細胞を被験者又は患者に移植することにより、本明細書に記載される疾病、疾患及び状態を治療する方法を含む。

10

20

#### 【0093】

本明細書に記載される方法は、被験者に有効用量の4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせ、又は当該組み合わせを含む医薬組成物を投与することを含むことができる。

#### 【0094】

一般に、本開示方法における組み合わせ投与での有効用量は、本明細書に記載されるように組み合わせ投与された場合、そうした組み合わせ投与の非施行下と比較して、治療標的被験者の神経新生を刺激又は増加させるのに十分な量である。組み合わせの有効用量は、活性化化合物の活性、被験者の生理的特徴、治療される疾患の性質、投与経路及び/又は投与方法などの、さまざまな因子に基づいて異なることがある。CNS疾患及び状態の動物モデルに基づく特定の化合物の一般的用量範囲が、本明細書及び引用参考文献に提供されている。動物用量に相当するヒト用量を決定するさまざまな変換係数、式、及び方法が本技術分野では知られており、例えば、Freireichら, *Cancer Chemother Repts* 50(4):219(1966), Monroら, *Toxicology Pathology*, 23:187-98(1995), Boxenbaum及びDilea, *J. Clin. Pharmacol.* 35:957-966(1995), 及びVoisinら, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 12(2):107-116(1990)に記載されている(参照により、本明細書に組み入れる)。

30

#### 【0095】

開示の方法は一般に、4-アシルアミノピリジン誘導体を1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせて、0.001ng/kg/日~500ng/kg/日の用量範囲、又は0.05~200ng/kg/日の用量範囲で投与することを伴う。しかし、当業者に明らかのように、特定の状態を治療するために使用される4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせの正確な用量は、多種多様な因子の存在によって変動する。従って、本明細書で提供された用量ガイドラインは、実際の用量範囲をすべて含むことは意図されておらず、むしろ、熟練した医師が個別の患者に対する用量を経験に基づいて決定する際に、有益な用量を選択するガイダンスを提供するものである。本明細書に記載される方法は、1種以上の状態の治療を、副作用、用量レベル、投与頻度、治療期間、安全性上の懸念、忍容性に関する問題、及び/又は他の因子を減少させて

40

50

、有利に行なうことを可能にする。

【0096】

いくつかの実施形態では、1種以上の他の神経新生促進薬を4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせた投与において、神経新生修飾作用の得られる有効用量は、特定の投与方法を使用し、標的分子又は生理的過程の活性に対する $IC_{50}$ 又は $EC_{50}$ 以上で、目標組織中の濃度を達成する(組み合わせ中の)各薬剤の量である。いくつかの例では、4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせが、組み合わせ中の1種以上の薬剤の $IC_{50}$ 又は $EC_{50}$ 濃度の約1倍、約2倍、約2.5倍、約5倍、約10倍、約20倍又はそれ以上のピーク濃度を与える方法及び用量で投与される。本明細書に記載される4-アシルアミノピリジン誘導体及び他の薬剤の $IC_{50}$ と $EC_{50}$ 値及びバイオアベイラビリティデータは、当技術分野では周知であり、例えば、本明細書に引用の参考文献に記載されているか、又は従来の方法を使用して容易に決定できる。さらに、CNSにおける血漿及び細胞外液中の遊離化合物濃度の決定方法は、薬物動態的特性と同じく、当技術分野では周知であり、例えば、de Langeら, *AAPS Journal*, 7(3): 532-543 (2005)に記載されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬の組み合わせは、組み合わせとして又は一緒に使用される別の薬剤として、少なくとも1日約1回、又は1日約2回、又は1日約3回以上の頻度で、少なくとも約3日、約5日、約7日、約10日、約14日、又は約21日間、又は約4週間以上の期間にわたって投与される。

10

20

【0097】

他の実施形態では、神経新生修飾作用の得られる有効用量は、 $ED_{50}$ (薬理的に50%の被験者に有効な量)を含む臓器、組織、細胞、及び/又は他の関心領域において、ほとんど又は全く毒性を伴わずに、組み合わせ中の4-アシルアミノピリジン誘導体及び/又は他の薬剤の濃度を生じる用量である。神経新生修飾に関する $IC_{50}$ 及び $EC_{50}$ 値は、米国特許出願公開第2007/0015138号明細書(参照により、本明細書に組み入れる)に記載される方法を使用して、又は当技術分野において周知の他の方法により決定することができる。いくつかの実施形態では、神経新生修飾に対する $IC_{50}$ 又は $EC_{50}$ 濃度は、非標的分子及び/又は生理的過程における組み合わせ中の4-アシルアミノピリジン誘導体及び/又は他の薬剤の活性に対する $IC_{50}$ 又は $EC_{50}$ 濃度よりもはるかに低い。

30

【0098】

本明細書に開示されたいくつかの方法では、4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬の組み合わせを適用することにより、既存の治療と比較して、副作用が大幅に少なく、そして/又はその重篤度が低い効果的な治療が可能となる。いくつかの実施形態では、4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の追加の神経新生促進薬との組み合わせ療法により、個別に投与された場合又は他の治療と比較した場合には治療量以下となる用量を、その組み合わせでは投与することが可能となる。例えば、組み合わせで使用される用量は、単独で使用される場合よりも50%又は90%も低くなりうる。他の実施形態では、組み合わせ薬剤の各薬剤は、より大量で起こる副作用よりも少なく、及び/又はより重篤性の低い副作用をもたらす量で存在しうる。このように、神経新生促進薬の組み合わせ投与下では、所期の神経新生促進作用が得られると同時に、全体的な副作用の発生頻度や重症度は、比較的低くなる。さらなる実施形態では、本明細書に記載される方法により、例えば、用量を制限する副作用、毒性、及び/又は他の因子のため、既知の方法を使用した、同一又は類似の化合物による治療が効果のない特定の状態に対する治療が可能となる。

40

【0099】

所期の臨床結果により、開示の薬剤の組み合わせ又は医薬組成物は、所期の効果を達成するために適切な任意の方法によって投与される。当技術分野ではさまざまな送達方法が知られており、薬剤を被験者又はNSC又は関心組織内の前駆細胞に送達するために使用することができる。送達方法は、他の因子の中でも、関心組織、化合物の性質(例えば、

50

その安定性及び血液脳関門を通過する能力など)、及び実験又は治療の期間などの因子に依存する。例えば、浸透圧ミニポンプを側脳室などの神経領域に移植しうる。あるいは、化合物を脳又は脊柱の脳脊髄液、又は目に直接注射することにより投与することができる。また、化合物は末梢投与(静脈又は皮下注射、又は経口投与などによる)することができる、その後血液脳関門を通過する。

#### 【0100】

さまざまな実施形態において、開示の薬剤又は医薬組成物は、側脳室の脳室下帯(SVZ)及び/又は海馬の歯状回にそれらを接触させる方法により投与される。投与経路の例には、非経口が含まれ、例えば、静脈、皮内、皮下、経口(吸入など)、経皮(局所)、経粘膜、及び直腸投与がある。経鼻投与は一般に、鼻粘膜、気管及び気管支へ化合物を送達するためのエアロゾル懸濁液の吸入を含むが、これに限定されない。

10

#### 【0101】

いくつかの実施形態では、4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬の組み合わせが、血液脳関門を通り抜けるか又は迂回するように投与される。因子が血液脳関門を通り抜けるようにする方法は当技術分野で知られており、因子のサイズを最小化したり、通過や血液脳関門を通過するのに十分な透過性を有する担体分子への結合を促進する疎水性因子を提供することが含まれる。いくつかの例では、化合物の組み合わせは、ポンプ装置に連結したカテーテルを移植する外科的処置によって投与することができる。ポンプ装置は移植又は体外に配置することもできる。4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬の組み合わせの投与は、間欠脈で又は連続的に注入しうる。脳の個別領域への注射装置は、当技術分野で周知である。特定の実施形態では、組み合わせは、脳の脳室、黒室、線条体、青斑、マイネルト基底核、大脳脚橋核、大脳皮質、及び/又は脊髄へ、例えば、注射などにより局所的に投与される。CNS及びPNSの疾病及び状態治療薬物を治療するための治療薬物を含む治療薬物送達の方法、組成物、及び装置が当技術分野では知られている。

20

#### 【0102】

いくつかの実施形態では、組み合わせ中の4-アシルアミノピリジン誘導体及び/又は他の薬剤は、腸上皮の通過を促進するために修飾される。例えば、いくつかの実施形態では、誘導体又は他の薬剤はプロドラッグであり、腸上皮を通して能動的に輸送され、体循環及び/又はCNSで活性薬剤に代謝される。

30

#### 【0103】

いくつかの実施形態では、4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬の組み合わせの、歯状回又は脳室下帯などの神経領域への送達又は標的化は、同一又は類似の化合物の投与に関する既知の方法と比較して、有効性を増加させ、副作用を低減する。

#### 【0104】

他の実施形態では、組み合わせ中の4-アシルアミノピリジン誘導体及び/又は他の薬剤は標的領域に結合してキメラ治療薬物を形成し、そこで標的領域が血液脳関門の通過を促進(上述のとおり)、及び/又はCNSの1種以上の分子標的を結合する。いくつかの実施形態では、標的領域は、関心組織、臓器及び/又は細胞に特異的に発現又は提示された標的、又はその近隣の標的を結合する。いくつかの例では、標的は、歯状回及び/又はSVZなどの脳の神経領域に選択的に分配される。例えば、いくつかの実施形態では、組み合わせの4-アシルアミノピリジン誘導体及び/又は他の薬剤は、血液脳関門を容易に通過しCNSの細胞に取り込まれる脂肪酸のドコサヘキサエン酸(DHA)と結合又は複合体化する。

40

#### 【0105】

被験者及び患者を治療する実施形態では、本方法は、1種以上の疾病、疾患、又は状態、又はその症状を患う患者を特定し、本明細書に記載されるようにその患者に4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬を組み合わせ投与することを含む。1種以上の疾病、疾患又は状態、又はその症状を有すると被験者又は患者を識別するこ

50

とは、熟練した医師により当分野で知られている適切な方法を用いて行なわれうる。

【0106】

いくつかの実施形態では、神経新生修飾を必要とする患者を識別することは、神経新生を阻害すると知られている因子又は状態を有する又はそれに暴露されるであろう患者を特定することを含み、これには限定はされないが、ストレス、加齢、睡眠不足、ホルモン変化（例えば、思春期、妊娠、又は加齢（例えば、更年期疾患など）に関連するものなど）、運動不足、環境刺激の不足（例えば、社会的孤立など）、糖尿病及び薬物乱用（例えば、アルコール、特に連用、アヘン剤及びオピオイド、精神刺激薬）が含まれる。いくつかの実施形態では、患者は、治療標的の疾患に対する主要薬物での治療に反応しないと識別されており（例えば、うつ病の治療用の抗うつ薬に反応しないなど）、組み合わせられる治療又は先に施行された治療に対するその患者の反応性を増加させる方法で、組み合わせを含む4-アシルアミノピリジン誘導体を投与する。

10

【0107】

他の実施形態では、方法又は治療は、治療目的の状態に対する主要薬物と組み合わせ、4-アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせを投与することを含む。例えば、うつ病又は関連する精神神経疾患の治療において、組み合わせは、電気ショック療法、モノアミン酸化酵素修飾薬、及び/又はセロトニン及び/又はノルエピネフリンの選択的再摂取修飾薬と共に、又はそれに加えて投与されうる。

【0108】

他の実施形態では、神経新生修飾を必要とする患者は、月経前症候群、分娩後うつ病、又は妊娠に関連する疲労及び/又はうつ病を患っており、その治療は、治療効果がある量の4-アシルアミノピリジン誘導体を1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせ投与することを含む。任意の特定の理論に制限されることなく、また本発明の理解を向上するために提供されるものであるが、エストロゲンなどのステロイドホルモンのレベルは、妊娠中及びその後の月経周期中に増加し、上記ホルモンは神経新生に対して修飾効果を及ぼしうると考えられている。

20

【0109】

いくつかの実施形態では、患者はレクリエーション薬の使用者であり、これには限定はされないが、アルコール、アンフェタミン、PCP、コカイン及びアヘン剤が含まれる。任意の特定の理論に制限されることなく、また本発明の理解を向上するために提供されるものであるが、乱用薬物のいくつかは神経新生に対して修飾効果を持ち、うつ病、不安及び他の心的状態疾患に加えて認知、学習及び記憶の欠損に関連すると考えられている。さらに、心的状態疾患は薬物乱用の原因/リスク因子であり、薬物乱用は心的状態疾患の一般的な行動上の症状（例えば、自己治療など）である。このように、薬物乱用と心的状態疾患は互いを助長し、両方の状態が治療に反応しない状態に患者を置くことがある。このように、いくつかの実施形態では、薬物乱用及び/又は心的状態疾患を患う患者を治療するために、4-アシルアミノピリジン誘導体が1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせ使用される。さまざまな実施形態において、1種以上の追加の薬剤は、抗うつ薬、抗精神病薬、気分安定剤、又はその患者が示す1種以上の症状の治療用に知られている任意の他の薬剤でありうる。いくつかの実施形態では、神経新生修飾薬は、両状態を患う患者の薬物乱用及び/又は心的状態疾患の治療において、1種以上の追加の薬剤と相乗効果を発揮する。

30

40

【0110】

さらなる実施形態では、患者は、神経新生の修飾効果を有する1種以上の処方薬の投与を伴う組み合わせ治療及び/又は先行治療を受けている。例えば、いくつかの実施形態では、患者は慢性疼痛を患っており、1種以上のアヘン剤/オピオイド薬物を処方されている、及び/又はADD、ADHD、又は関連する疾患を患っており、リタリン、デキセドリン、アデロールなどの精神刺激薬、又は神経新生を阻害する類似の薬物を処方されている。任意の特定の理論に制限されることなく、また本発明の理解を向上するために提供されるものであるが、上記薬物は神経新生に対して修飾効果を持ち、うつ病、不安及び他の

50



心的状態疾患に加えて認知、学習及び記憶の欠損につながると考えられている。このように、いくつかの好ましい実施形態では、うつ病、不安、及び/又は他の心的状態疾患を治療するため、及び/又は認知機能を改善するために、4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬の組み合わせを、神経新生に対して修飾効果を及ぼす処方薬を現在又は最近処方されたことのある患者に投薬する。

【0111】

さらなる実施形態では、患者は慢性疲労症候群、睡眠障害、運動不足（例えば、高齢、虚弱、又は身体的疾患のある患者など）、及び/又は環境的刺激の不足（例えば、社会的孤立など）を患っており、治療は、治療効果のある量の4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせを投与することを含む。

10

【0112】

さらなる実施形態では、患者は神経退化、神経損傷及び/又は神経脱髄を有する、あるいは発現する可能性のある個人である。

【0113】

またさらなる実施形態では、神経新生修飾を必要とする患者の識別は、同じ疾病又は状態を有する他の患者よりも治療により適している、及び/又は副作用を起こしにくい患者の集団又は亜集団の選択、又は個々の患者の選択を含む。いくつかの実施形態では、4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせによる治療に適している患者の特定は、神経新生を強化することが知られている因子にさらされたことのある患者を特定することを含み、因子には、限定はされないが、運動、ホルモン又は他の内因性因子、及び先行治療計画のいくつかとして投与されている薬物を含む。いくつかの実施形態では、患者の亜集団が4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬の組み合わせによる神経新生の影響をより受けやすいと特定されるが、これは候補患者から細胞又は組織サンプルを採取し、そのサンプルから神経細胞を分離・培養し、神経新生の程度又は性質における本組み合わせの効果を決定し、その結果、本組み合わせが神経新生に十分な効果をもつ患者を選択することができることによる。本開示の組み合わせによる治療を必要とするか又はそれに適する患者又は患者集団の選択により、同一又は類似の化合物を使用する既知の方法よりも、治療標的疾患又は状態のより効果的な治療を有利に可能にする。

20

【0114】

いくつかの実施形態では、患者はCNS病変、発作（例えば、電撃けいれん治療、てんかん性発作など）、放射線、化学療法及び/又は脳卒中又は他の虚血性疾患などのCNS病変を患ったことがある。任意の特定の理論に制限されることなく、また本発明の理解を向上するために提供されるものであるが、いくつかのCNS外傷/損傷は神経幹細胞の増殖を増加させることにつながるが、結果として得られる神経細胞は、側頭葉てんかんなどのCNS機能疾患及び/又は疾病につながり得る異常な結合を形成すると考えられている。他の実施形態では、神経新生を刺激するために、4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬の組み合わせを、CNS外傷又は損傷を患ったことがある、又は患うリスクのある患者に投与する。4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬の組み合わせによる神経幹細胞の分化の刺激は、前駆細胞を既存の神経回路網に効果的に移動させ取り入れるため、又は不適切な増殖を阻止するために必要なシグナル伝達経路を有利に活性化する。

30

40

【0115】

さらなる実施形態では、本方法は、細胞、組織、又は神経新生の低下又は神経変性の増加を示している被験者を治療するために使用されうる。いくつかの例では、細胞、組織又は被験者は、神経新生を抑制又は阻害する薬剤に暴露又は接触している、又はしたことがある。1つの非限定的例は、モルヒネ又は神経新生を抑制又は阻害する他の薬剤を投与されているヒト被験者である。他の薬剤の非限定的な例は、ミュー受容体サブタイプ作動薬などの、神経新生を阻害又は抑制するアヘン剤及びオピオイド受容体作動薬を含む。

【0116】

50

このように付加的実施形態では、本方法は、モルヒネ又は神経新生を抑制又は阻害する他の薬剤によるうつ病又は他の引きこもり症状を有する、又はそれを有すると診断された被験者を治療するために使用されうる。これは、本明細書に開示のように、精神医学的なうつ病など、アヘン剤とは無関係なうつ病を有する、又はそれを有すると診断された被験者の治療とは異なる。さらなる実施形態では、本方法は、モルヒネ又は他のアヘン剤など、1種以上の薬物中毒又は依存を有する被験者を治療するために使用されることがあり、その中毒又は依存は神経新生の増加によって改善又は緩和される。

#### 【0117】

いくつかの実施形態では、うつ病及び他の神経系疾患や状態の治療の方法のように、本方法は、4 - アシルアミノピリジン誘導体と抗うつ病剤として報告されている1種以上の薬剤の組み合わせの使用を含むことができる。このように、方法は、MKC - 231のような4 - アシルアミノピリジン誘導体と、当業者に周知の1種以上の報告される抗うつ剤による治療を含む。上記薬剤の非限定的な例には、フルオキセチン（プロザック（商標）、例えば、米国特許第4,314,081号明細書及び同第4,194,009号明細書に記載）、シタロプラム（セレкса、例えば、米国特許第4,136,193号明細書に記載）、エスシタロプラム（レクサプロ、例えば、米国特許第4,136,193号明細書に記載）、フルボキサミン（例えば、米国特許第4,085,225号明細書に記載）又はフルボキサミンマレエート（CAS RN: 61718-82-9）及びルボックス（商標）、パロキセチン（パキシル（商標）、例えば、米国特許第3,912,743号明細書及び同第4,007,196号明細書に記載）、又はセルトラリン（ゾロフト（商標）、例えば、米国特許第4,536,518号明細書に記載）、又はアラプロクラートなどのSSRI（選択的セロトニン再摂取阻害剤）、ネファゾドン化合物（セロゾン（商標）、例えば、米国特許第4,338,317号明細書に記載）、レボキセチン（エドロナックス（商標））、アトモキセチン（ストラテラ（商標））、ミルナシبران（例えば、米国特許第4,478,836号明細書に記載）、シブトラミン又はその主要アミン代謝物（BTS 54 505）、アモキサピン、又はマプロチリンなどの選択的ノルエピネフリン再摂取阻害剤（SNRI）、ベンラファキシン（エフェクサー、米国特許第4,761,501号明細書に記載）、及びその報告されている代謝物デスベンラファキシン、又はデュロキセチン（シンバルタ、米国特許第4,956,388号明細書に記載）などの選択的セロトニン及びノルエピネフリン再摂取阻害剤（SSNRI）、

DOV 102,677 (Popikら「『3種類の』モノアミン神経伝達物質再摂取阻害剤の薬理学的特性、DOV 102,677」Cell Mol Neurobio 1.2006年4月25日、印刷前の電子出版参照）、

DOV 216,303 (Beerら「DOV 216,303、『3種類』の再摂取阻害剤、安全性、忍容性及び薬理学的特定」J Clin Pharmacol. 2004 44(12):1360-7参照）、

DOV 21,947 (+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ-(3.1.0)ヘキサンヒドロクロリド)、Skolnickら「DOV 21,947の抗うつ剤様活性：『3種類の』再摂取阻害剤」Eur J Pharmacol. 2003 461(2-3):99-104参照）、

NS-2330又はテソフェンシン(CAS RN 402856-42-2)、又はNS 2359(CAS RN 843660-54-8)などのセロトニン、ノルアドレナリン及びドーパミン「3種類の」再摂取阻害剤、

及びデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)、及びDHEAスルフェート、CP-122,721(CAS RN 145742-28-5)が含まれる。

#### 【0118】

上記薬剤のさらなる非限定的な例には、クロミプラミン、ドスレピン又はドチエピン、ロフェプラミン（例えば、4,172,074に記載）、トリミプラミン、プロトリプチリン、アミトリプチリン、デシプラミン（例えば、米国特許第3,454,554号明細書に記載）、ドキシセピン、イミプラミン、又はノルトリプチリンなどの三環式化合物、デ

10

20

30

40

50

キストロアンフェタミン及びメチルフェニデートなどの精神刺激薬、セレジリン（エムザム（商標））などのMAO阻害剤、CX516（又はアンパレックス、CAS RN: 154235-83-3）、CX546（又は1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イルカルボニル)ピペリジン）、及びCX614（CAS RN191744-13-5）などのアンパカイン、SSR149415（(2S,4R)-1-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルフォニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド）などのV1b拮抗薬、

[1-( -メルカプト- , -シクロペンタメチレンプロピオン酸) , 2-O-エチルチロシン, 4-パリン]アルギニンバゾプレシン(d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>[Tyr(Et<sub>2</sub>)])VAVP(WK1-1)、

9-デスグリシン[1-( -メルカプト- , -シクロペンタメチレンプロピオン酸) , 2-O-エチルチロシン, 4-パリン]アルギニンバゾプレシンdes Gly9d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>[Tyr(Et<sub>2</sub>)]-VAVP(WK3-6)、又は

9-デスグリシン[1-( -メルカプト- , -シクロペンタメチレンプロピオン酸) , 2-D-(O-エチル)チロシン, 4-パリン]アルギニンバゾプレシンdes Gly9d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>[D-Tyr(Et<sub>2</sub>)]VAVP(AO3-21)、CP-15

4,526（構造は次に開示、Schulzら「CP-154,526：強力で選択的な副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体の非ペプチド拮抗薬」Proc Natl Acad Sci USA. 1996 93(19):10477-82）、NBI 3077

5(R121919又は2,5-ジメチル-3-(6-ジメチル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-ジプロピルアミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジンとしても知られる)、アストレシン(CAS RN170809-51-5)、又は次に記載されるその光

活性化可能な類似物、Bonkら「副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)の新しい高親和性の光活性化可能な拮抗薬」Eur. J. Biochem. 267:3017-3024(2000)、又はAAG561(Novartis製)などの副腎皮質刺激ホルモン

放出因子(CRF)R拮抗薬、3,5-ジメトキシ-N-(1-(ナフタレン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド又は(R)-3,5-ジメトキシ-N-(1-(ナフタレン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-イル)ベンズアミド(Kim

ら「肥満治療のための強力なMCH-R1拮抗薬としての置換4-アミノピペリジン及び3-アミノピロリジンの特定」Bioorg Med Chem Lett. 2006年7月29日; [どちらも印刷前の電子出版])、又は米国特許第7,045,636号明

細書又は米国特許出願公開第2005/0171098号明細書に開示の任意のMCH拮抗薬などのメラニン濃縮ホルモン(MCH)拮抗薬が含まれる。

#### 【0119】

上記薬剤のさらなる非限定的な例には、ミルタザピン（例えば、米国特許第4,062,848号明細書に記載、CAS RN61337-67-5参照、ロメロンとしても知られる、又はCAS RN85650-52-8）、ミアンセリン（例えば、米国特許第3,534,041号明細書に記載）、又はセチプチリンなどの四環性化合物が含まれる。

#### 【0120】

上記薬剤のさらなる非限定的例には、アゴメラチン(CAS RN138112-76-2)、ピンドロール(CAS RN13523-86-9)、アンタルミン(CAS RN157284-96-3)、ミフェプリストン(CAS RN84371-65-3)、ネミフィチド(CAS RN173240-15-8)又はネミフィチドジトリフ

ルタート(CAS RN204992-09-6)、YKP-10A又はR228060(CAS RN561069-23-6)、トラゾドン(CAS RN19794-93-5)、ブプロピオン(CAS RN34841-39-9又は34911-55-2)

又はブプロピオンヒドロクロリド(又はWellbutrin、CAS RN31677-93-7)及びその報告される代謝物ラダファキシン(CAS RN192374-1

10

20

30

40

50

4 - 4)、NS2359 (CAS RN 843660 - 54 - 8)、Org 34517 (CAS RN 189035 - 07 - 2)、Org 34850 (CAS RN 162607 - 84 - 3)、ピラゾドン (CAS RN 163521 - 12 - 8)、CP - 122, 721 (CAS RN 145742 - 28 - 5)、ジェピロン (CAS RN 83928 - 76 - 1)、SR58611 (Mizunoら「(3) - アドレナリン受容体の刺激は、3T3 - L1脂肪細胞のG(i)依存経路ではなくG(s)依存経路を介して、細胞外シグナル修飾キナーゼのリン酸化反応を起こす。」Eur J Pharmacol. 2000 404 (1 - 2) : 63 - 8参照)、サレデュタント又はSR48968 (CAS RN 142001 - 63 - 6)、PRX - 00023 (N - {3 - [4 - (4 - シクロヘキシルメタンスルホニルアミノブチル)ピペラジン - 1 - イル]フェニル}アセトアミド、Beckerら「コンピュータ内統合3Dモデルによる、不安及びうつ病治療のための強力で選択的な新規アミドスルホンアミド5 - HT1A作動薬 (PRX - 00023)の発見。」J Med Chem. 2006 49 (11) : 3116 - 35参照)、ベスチピタント (又はGW597599、CAS RN 334476 - 46 - 9)、OPC - 14523又はVPI - 013 (Bermackら「潜在的抗うつ剤OPC - 14523 [1 - [3 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル]プロピル] - 5 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - キノリノンモノメタンスルホン酸の効果] 結合シグマと5 - HT1Aリガンド : 背側縫線核の神経活性修飾。」J Pharmacol Exp Ther. 2004 310 (2) : 578 - 83参照)、カソピタント又はGW679769 (CAS RN 852393 - 14 - 7)、エルザゾナン又はCP - 448, 187 (CAS RN 361343 - 19 - 3)、GW823296 (米国特許出願公開第2005/0119248号明細書参照)、デルセミン又はNPS1506 (CAS RN 186495 - 49 - 8)、又はオシナブロン (CAS RN 96604 - 21 - 6)が含まれる。

#### 【0121】

上記薬剤のさらに追加の非限定的な例には、Cortex PharmaceuticalsのCX717、Fabre - Kramer Pharmaceuticals, Inc.のTGBA01AD (セロトニン再摂取阻害剤、5 - HT2作動薬、5 - HT1A作動薬、及び5 - HT1D作動薬)、OrganonのORG4420 (NaSSA (ノルアドレナリン作動性/特異的セロトニン作動性抗うつ剤)、PfizerのCP - 316, 311 (CRF1拮抗薬)、Bristol - Myers SquibbのBMS - 562086 (CRF1拮抗薬)、Neurocrine/GlaxoSmithKlineのGW876008 (CRF1拮抗薬)、Ono Pharmaceutical Co., Ltd.のONO - 2333Ms (CRF1拮抗薬)、Janssen (Johnson & Johnson)及びTaishoのJNJ - 19567470又はTS - 041 (CRF1拮抗薬)、Sanofi - AventisのSSR125543又はSSR126374 (CRF1拮抗薬)、Lu AA21004及びLu AA24530 (両方ともH. Lundbeck A/S)、Sepracor Inc.のSEP - 225289、Neuro3dのND7001 (PDE2拮抗薬)、Sanofi - AventisのSSR411298又はSSR101010 (脂肪酸アミド加水分解酵素、又はFAAH、阻害剤)、GlaxoSmithKlineの163090 (混合セロトニン受容体阻害剤)、Sanofi - AventisのSSR241586 (NK2及びNK3受容体拮抗薬)、Sanofi - AventisのSAR102279 (NK2受容体拮抗薬)、SK Pharmaceuticals (Johnson & Johnson)のYKP581、RocheのR1576 (GPCR修飾薬)、又はNeuro3dのND1251 (PDE4阻害剤)が含まれる。

#### 【0122】

他の開示される実施形態では、報告される抗精神病剤を、MKC - 231などの4 - アシルアミノピリジン誘導体との組み合わせで使用しうる。組み合わせの要素としての報告される抗精神病剤の非限定的な例には、オランザピン、ケチラピン (セロクエル)、クロ

ザピン (CAS RN 5786-21-0) 又はその代謝物 ACP-104 (N-デスメチルクロザピン又はノルクロザピン、CAS RN 6104-71-8)、レセルピン、アリピプラゾール、リスペリドン、ジブラシドン、セルチンドール、トラゾドン、パリペリドン (CAS RN 144598-75-4)、ミフェプリストン (CAS RN 84371-65-3)、ピフェブルノックス又は DU-127090 (CAS RN 350992-10-8)、アセナピン又は ORG 5222 (CAS RN 65576-45-6)、イロペリドン (CAS RN 133454-47-4)、オカペリドン (CAS RN 129029-23-8)、SLV 308 (CAS RN 269718-83-4)、リカルバゼピン又は GP 47779 (CAS RN 29331-92-8)、Org 34517 (CAS RN 189035-07-2)、ORG 34850 (CAS RN 162607-84-3)、Org 24448 (CAS RN 211735-76-1)、ルラシドン (CAS RN 367514-87-2)、プロナンセリン又はロナンセン (CAS RN 132810-10-7)、タルネタント又は SB-223412 (CAS RN 174636-32-9)、内分泌性すい臓ホルモンのセクレチン (CAS RN 1393-25-5) 又はヒトセクレチン (CAS RN 108153-74-8)、ABT 089 (CAS RN 161417-03-4)、SSR 504734 (Hashimoto「統合失調症に対する治療薬としてのグリシン輸送体阻害剤。」Recent Patents on CNS Drug Discovery, 2006 1:43-53の化合物13を参照)、MEM 3454 (Mazurovら「選択的7ニコチン性アセチルコリン受容体リガンド。」Curr Med Chem. 2006 13(13):1567-84)、パパベリン (CAS RN 58-74-2) 又はパパベリンヒドロクロリド (CAS RN 61-25-6)、パリペリドン (CAS RN 144598-75-4)、トリフルオペラジン (CAS RN 117-89-5)、又はトリフルオペラジンヒドロクロリド (CAS RN 440-17-5) などのホスホジエステラーゼ 10A (PDE 10A) 阻害剤が含まれる。

#### 【0123】

上記薬剤の追加の非限定的な例には、トリフロペラジン、フルフェナジン、クロルプロマジン、ペルフェナジン、チオリダジン、ハロペリドール、ロキサピン、メソリダジン、モリンドン、ピモジド、又はチオチキセン、SSR 146977 (Emonds-Altら「SSR 146977の生化学的及び薬理学的活性、新しい強力な非ペプチドタキキニンNK3受容体拮抗薬。」Can J Physiol Pharmacol. 2002 80(5):482-8参照)、SSR 181507 ((3-エクソ)-8-ベンゾイル-N-[[ (2s) 7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-1-イル]メチル]-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミンモノヒドロクロリド) 又は SLV 313 (1-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-5-イル)-4-[5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルメチル]-ピペラジン) が含まれる。

#### 【0124】

上記薬剤のさらなる非限定的な例には、LundbeckのLu-35-138 (D4/5-HT拮抗薬)、Sanofi-AventisのAVE 1625 (CB1拮抗薬)、SolvayのSLV 310, 313 (5-HT2A拮抗薬)、Sanofi-AventisのSSR 181507 (D2/5-HT2拮抗薬)、GlaxoSmithKlineのGW 07034 (5-HT6拮抗薬) 又はGW 773812 (D2, 5-HT拮抗薬)、SK PharmaceuticalsのYKP 1538、Sanofi-AventisのSSR 125047 (シグマ状態拮抗薬)、Memory PharmaceuticalsのMEM 1003 (L型カルシウムチャネル修飾薬)、Johnson & JohnsonのJNJ-17305600 (GLYT1阻害剤)、XytisのXY 2401 (グリシン部位特異的NMDA修飾薬)、PfizerのPNU 170413、ForrestのRGH-188 (D2, D3拮抗薬)、Sanofi-AventisのSSR 180711 (7ニコチン性アセチルコリン受容体部分アゴニスト)、S

S R 103800 (GLYT1 (1型グリシン輸送体)阻害剤)又はS S R 241586 (NK3拮抗薬)が含まれる。

【0125】

他の開示される実施形態では、報告される抗精神病剤は、統合失調症を治療するのに使用されるものでありうる。MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体との組み合わせの要素としての報告される抗統合失調症剤の非限定的な例には、塩酸モリンドン (MOBAN (商標))及びTC-1827 (Bohmeら「TC-1827の*in vitro*及び*in vivo*での特性解析、認知促進活性を有する新規脳4-ニコチン性受容体作動薬。」Drug Development Research 2004 62 (1): 26-40参照)が含まれる。

10

【0126】

本明細書に開示の状態を治療するための代替薬との好ましい組み合わせの列挙(前述及び後述)を踏まえて、本開示は1種以上の代替薬の明確な除外を伴う実施形態を含む。当業者に認知されているように、複数個の代替薬のすべての説明は、潜在的代替物の一部、又は1種以上の代替物を除いた残りの部分を必ず含み、記載する。

【0127】

その組み合わせ療法は、本明細書に記載されるように被験者又は患者の状態を改善するための、MKC-231など4-アシルアミノピリジン誘導体との上記の組み合わせの1つでありうる。組み合わせ療法の非限定的な例には、単独使用時の抗うつ剤の副作用を低減する上記のものの低用量の使用が含まれる。例えば、フルオキセチン又はパロキセチン又はセルトラリンのような抗うつ剤を、用量を低減又は制限して、所望により投与の頻度も減らして、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体単独又は別の4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせ投与しうる。低減された用量又は頻度での組み合わせ投与下では、十分な抗うつ効果が得られ、抗うつ剤の副作用のみが軽減又は阻害される。

20

【0128】

付加的な実施形態では、限定はされないが、体重増加、代謝症候群、又は肥満の治療、及び/又は体重減少を誘発するために、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体が組み合わされうる。別の薬剤の非限定的例には、体重増加又は代謝症候群の治療及び/又は市販で又は臨床的に入手できるさまざまなやせ薬のような体重減少の誘発用に報告されているものが含まれる。いくつかの実施形態では、体重増加、代謝症候群、肥満の治療、又は体重減少の誘発用に報告されている薬剤は、オルリスタット(CAS RN 96829-58-2)、シブトラミン(CAS RN 106650-56-0)又はシブトラミンヒドロクロリド(CAS RN 84485-00-7)、フェテルミン(CAS RN 122-09-8)又はフェテルミンヒドロクロリド(CAS RN 1197-21-3)、ジエチルプロピオン又はアンフェブラモン(CAS RN 90-84-6)又はジエチルプロピオンヒドロクロリド、ベンズフェタミン(CAS RN 156-08-1)又はベンズフェタミンヒドロクロリド、フェンジメトラジン(CAS RN 634-03-7又は21784-30-5)又はフェンジメトラジンヒドロクロリド(CAS RN 17140-98-6)又はフェンジメトラジントルトレート、リモナバント(CAS RN 168273-06-1)、プロピオンヒドロクロリド(CAS RN: 31677-93-7)、トピラメート(CAS RN 97240-79-4)、ゾニサミド(CAS RN 68291-97-4)、又はAPD-356(CAS RN 846589-98-8)である。

30

40

【0129】

他の非限定的な実施形態では、薬剤はフェンフルラミン又はボンジミン(CAS RN 458-24-2)、デックスフェンフルラミン又はリダックス(CAS RN 3239-44-9)、又はレボフェンフルラミン(CAS RN 37577-24-5)、又はその組み合わせ、又はフェンテルミンとの組み合わせでありうる。非限定的な例には、フェンフルラミンとフェンテルミンの組み合わせ(すなわち「フェン-フェン」)、及びデ

50

ックスフェンフルラミンとフェンテルミンの組み合わせ（すなわち「デックスフェン - フェン」）が含まれる。

【0130】

その組み合わせ療法は、被験者又は患者の状態を改善するために、本明細書に記載される1種以上の他の神経新生促進薬と組み合わせ4 - アシルアミノピリジン誘導体を用いた上記の1つに属する。組み合わせ療法の非限定的な例には、単独で使用された場合にその薬剤又は組み合わせの副作用を低減する上記の追加の薬剤の低用量の使用が含まれる。例えば、フェンフルラミンとフェンテルミン、又はフェンテルミンとデックスフェンフルラミンの組み合わせは、用量を減少又は制限して、所望により投与頻度も減少して、4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬との組み合わせと組み合わせ

10

【0131】

本明細書で示されるように、本開示は、神経新生をもたらすために4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の他の神経新生促進薬の組み合わせを使用する組み合わせ療法を含む。組み合わせ投与する場合、治療化合物は、同時に、又は異なる時間に順次投与される別々の組成物として処方することができ、又は治療化合物は単一組成物として投与することができる。本開示の方法は、投与の順序に限定されない。

【0132】

ただし、本開示は、MKC - 231などの4 - アシルアミノピリジン誘導体と別の神経新生促進薬による治療が、約48時間、約72時間、約96時間、約120時間、約144時間、約7日間、約9日間、約11日間、約14日間、約21日間、約28日間、約35日間、約42日間、約49日間、約56日間、約63日間、約70日間、約77日間、約12週間、約16週間、約20週間、約24週間を超えて、又はそれ以上の期間にわたって起こる方法を含む。いくつかの実施形態では、MKC - 231などの4 - アシルアミノピリジン誘導体の投与による治療は、別の神経新生促進薬の投与の、少なくとも約12時間前、例えば、少なくとも約24時間前、又は少なくとも約36時間前に行われる。MKC - 231などの4 - アシルアミノピリジン誘導体の投与に続いてのさらなる投与は、本開示のいくつかの実施形態における、もう一方の神経新生促進薬のみの投与でありうる。他の実施形態では、さらなる投与は、4 - アシルアミノピリジン誘導体のみの投与でありうる。

20

30

【0133】

いくつかの非限定的実施形態では、MKC - 231などの4 - アシルアミノピリジン誘導体と1種以上の追加の薬剤による組み合わせ療法は、有効性、安全性、治療指数、及び/又は忍容性の改善、及び/又は副作用（頻度、重篤度、又は他の側面）、投与量レベル、投与回数、及び/又は治療期間の低減をもたらす。本明細書で提供された組み合わせに有益な化合物の例を以下に示すが、その構造、合成過程、安全性プロフィール、生物学的活性データ、生物学的活性決定方法、薬剤調合、及び投与方法は当技術分野及び/又は引用参考文献（参照により、本明細書に組み入れる）では周知である。MKC - 231などの4 - アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせ投与される化合物の投与量は、例えば、ヒトにおいて確立された薬理的投与量の範囲内、又は確立されたヒトへの投与量の一部分、例えば、70%、50%、30%、10%又は確立されたヒトへの投与量よりも少ない投与量でありうる。

40

【0134】

他の実施形態では、MKC - 231などの4 - アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせられる神経新生促進薬は、報告されているオピオイド又は非オピオイド（オピオイド受容体とは無関係に働く）剤でありうる。いくつかの実施形態では、神経新生促進薬は、1種以上のオピオイド受容体の拮抗作用があると報告されているものか、又は少なくとも1つのオピオイド受容体の逆作動薬として報告されているものである。オピオイド受容体拮抗薬又は逆作動薬は、オピオイド受容体サブタイプに対して特異的又は選択的（あるいは、非特異的又は非選択的）でありうる。拮抗薬は、OP<sub>1</sub>、OP<sub>2</sub>、及びOP<sub>3</sub>（それぞれ、

50

デルタ又は、カッパ又は、及びミュー又は $\mu$ としても知られている)として特定されている既知のオピオイド受容体サブタイプ3種のうち、1種以上に拮抗するような、非特異的又は非選択的なものでありうる。このように、これらのサブタイプの任意の2つ、又は3つすべてに拮抗するオピオイド、又はこれらのサブタイプの任意の2つ又は3つすべてに特異的又は選択的な逆作動薬が、本実施形態の神経新生促進薬として使用されうる。あるいは、拮抗薬又は逆作動薬は、例えば、非限定的例として、サブタイプなど、オピオイド受容体サブタイプ3種のうちの1種に特異的又は選択的でありうる。

#### 【0135】

報告されているオピオイド拮抗薬の非限定的な例には、ナルトリンドール、ナロキソン、ナロキセン、ナルトレキソン、JDTic (RN785835-79-2、3-イソキノリンカルボキシアミド、1,2,3,4-テトラヒドロ-7-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[[ (3R,4R)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジメチル-1-ピペリジニル]メチル]-2-メチルプロピル]-ジヒドロクロリド、(3R)-(9CI)としても知られる)、ノル-ピナルトルフィミン、及びブプレノルフィンが含まれる。いくつかの実施形態では、米国特許出願公開第2002/0132828号明細書、米国特許第6,559,159号明細書及び/又は国際公開第2002/053533号パンフレットに記載されるように、報告されている選択的オピオイド受容体拮抗薬化合物を使用しうる(これら3種の文献を、参照により、本明細書に組み入れる)。上記報告されている拮抗薬のさらなる非限定的な例は、米国特許第6,900,228号明細書に記載される化合物(参照することによりすべて本明細書に組み入れる)、アロディン(Ac[Phe(1,2,3),Arg(4),d-Ala(8)]DynA-(1-1)NH(2)、Bennettら(2002)J.Med.Chem.45:5617-5619に記載)、及びBennettら(2005)J.Pept.Res.65(3):322-32にアロディンの活性アナログとして記載されているアルビモパンがある。

10

20

#### 【0136】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法で使用されている神経新生促進薬は、1種以上の他のオピオイド受容体サブタイプに対する活性の程度及び/又は特性に関して、特定の状態において1種以上のオピオイド受容体サブタイプに対する「選択的」活性(拮抗薬又は逆作動薬の場合のように)を有する。例えば、いくつかの実施形態では、神経新生促進薬は、1種以上のサブタイプに対して拮抗効果を持ち、他のサブタイプに対しては非常に弱い効果をもつか、又は実質的に効果を持たない。別の例としては、本明細書に記載される方法に使用される追加の神経新生促進薬は、1種以上のオピオイド受容体サブタイプで作動薬として働き、他の1種以上のオピオイド受容体サブタイプでは拮抗薬として働く。いくつかの実施形態では、神経新生促進薬はオピオイド受容体に対して活性を有する一方、及びミュー受容体サブタイプの1つ又は両方に対しては大幅に低い活性を有する。他の実施形態では、神経新生促進薬は、及びサブタイプなど、2つのオピオイド受容体サブタイプに対して活性を有する。非限定的例としては、ナロキソンとナルトレキソンは、複数のオピオイド受容体サブタイプに対して非選択的拮抗作用を有する。特定の実施形態では、1種以上のオピオイド拮抗薬の選択的活性は、有効性の増加、副作用の減少、有効投与量の低下、投与頻度の低減、又は他の望ましい特性をもたらす。

30

40

#### 【0137】

オピオイド受容体拮抗薬は、オピオイド受容体又は受容体サブタイプの1種以上の特徴的応答を阻害できる薬剤である。非限定的例としては、拮抗薬は競合的又は非競合的にオピオイド受容体、受容体アゴニスト又は部分的アゴニスト(又は他のリガンド)、及び/又は下流のシグナリング分子と結合して受容体の機能を阻害しうる。

#### 【0138】

オピオイド受容体の構成的活性を妨害又は阻害できる逆作動薬も使用されうる。逆作動薬は、競合的又は非競合的にオピオイド受容体、及び/又は下流のシグナリング分子と結合して受容体の機能を阻害しうる。開示の方法で使用される逆作動薬の非制限的例には、

50



ICI - 174864 (N, N - ジアリル - Tyr - Aib - Aib - Phe - Leu)、RTI - 5989 - 1、RTI - 5989 - 23、及びRTI - 5989 - 25 (Zakira J. Pharmacol. Exp. Therap. 298 (3) : 1015 - 1020, 2001 参照) が含まれる。

【0139】

本開示のさらなる実施形態には、MKC - 231 などの4 - アシルアミノピリジン誘導体と、アセチルコリン又はアンドロゲン受容体の報告されている修飾薬などの追加の薬剤との組み合わせが含まれる。非限定的例には、アンドロゲン受容体作動薬のデヒドロエピアンドロステロン (DHEA) 及びDHEA スルフェート (DHEAS) が含まれる。

【0140】

あるいは、MKC - 231 などの4 - アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる神経新生促進薬は、HMG CoA 還元酵素の報告される阻害剤のような酵素阻害剤でありうる。上記阻害剤の非限定的例には、アトルバスタチン (CAS RN 134523 - 00 - 5)、セリバスタチン (CAS RN 145599 - 86 - 6)、クリルバスタチン (CAS RN 120551 - 59 - 9)、フルバスタチン (CAS RN 93957 - 54 - 1) 及びフルバスタチンナトリウム (CAS RN 93957 - 55 - 2)、シンバスタチン (CAS RN 79902 - 63 - 9)、ロバスタチン (CAS RN 75330 - 75 - 5)、プラバスタチン (CAS RN 81093 - 37 - 0) 又はプラバスタチンナトリウム、ロスバスタチン (CAS RN 287714 - 41 - 4)、及びシンバスタチン (CAS RN 79902 - 63 - 9) が含まれる。また、こうした阻害剤1種以上を含有する製剤は、組み合わせ投与において使用されうる。非限定的な例には、アドピコール (商標) (徐放性製剤、ナイアシン含有製剤) 又はアルトコール (商標) (徐放性製剤) などのロバスタチンを含有する製剤、及びパイトリン (商標) (シンバスタチンとエゼチミブの組み合わせ) などのシンバスタチンを含有する製剤が含まれる。

【0141】

他の非限定的な実施形態では、MKC - 231 のような4 - アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる神経新生促進薬は、報告されているローキナーゼ阻害剤でありうる。上記阻害剤の非限定的例には、ファスジル (CAS RN 103745 - 39 - 7)、ファスジルヒドロクロリド (CAS RN 105628 - 07 - 7)、ファスジルの代謝物 (ヒドロキシファスジル (Shimokawa ら「ローキナーゼ媒介経路は、冠動脈攣縮の豚モデルにおけるミオシン軽鎖リン酸化の増強を誘発する。」Cardiovasc Res. 1999 43 : 1029 - 1039 参照)、Y 27632 (CAS RN 138381 - 45 - 0)、そのファスジルアナログ ((S) - ヘキサヒドロ - 1 - (4 - エテニルイソキノリン - 5 - スルフォニル) - 2 - メチル - 1H - 1, 4 - ジアゼピン、(S) - ヘキサヒドロ - 4 - グリシル - 2 - メチル - 1 - (4 - メチルイソキノリン - 5 - スルフォニル) - 1H - 1, 4 - ジアゼピン、又は (S) - (+) - 2 - メチル - 1 - [(4 - メチル - 5 - イソキノリン)スルフォニル] - ホモペラジン (H - 1152P としても知られる、Sasaki ら「ローキナーゼ関連経路に対するプローブ分子としての新しい特異的ローキナーゼ阻害剤 (S) - (+) - 2 - メチル - 1 - [(4 - メチル - 5 - イソキノリン)スルフォニル] - ホモペラジン。」Pharmacol Ther. 2002 93 (2 - 3) : 225 - 32 参照) など)、又は米国特許第6, 906, 061号明細書に開示の置換イソキノリンスルフォンアミド化合物が含まれる。

【0142】

さらに、MKC - 231 のような4 - アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる神経新生促進薬は、報告されているGSK - 3 阻害剤又は修飾薬でありうる。いくつかの非限定的実施形態では、報告されるGSK3 - 修飾薬は、パウロン (アルスターパウロン、ケンパウロン (9 - プロモ - 7, 12 - ジヒドロインドール [3, 2 - d] [1] ベンザゼピン - 6 (5H) - オン)、ゲンパウロン (Knockaert ら「パウロンの細胞外標的。固定化阻害剤上の親和性精製後の識別。」J Biol Chem. 2002 277 (28) : 25493 - 501 参照)、アザケンパウロン (Kunicck ら「1 -

10

20

30

40

50

アザケンパウロンはグリコーゲン生成キナーゼ - 3 の選択的阻害剤である。 (Bioorg Med Chem Lett. 2004 14 (2) : 413 - 6 参照)、又は米国特許出願公開第2003/0181439号明細書、国際公開第01/60374号パンフレット、Leostら, Eur. J. Biochem. 267 : 5983 - 5994 (2000)、Kunickら, J. Med. Chem. ; 47 (1) : 22 - 36 (2004)、又はShultzら, J. Med. Chem. 42 : 2909 - 2919 (1999)に記載される化合物など)、抗けいれん剤 (リチウム又はその誘導体 (例えば、米国特許第1,873,732号明細書、同第3,814,812号明細書、及び同第4,301,176号明細書に記載される化合物など))、バルプロ酸又はその誘導体 (例えば、バルプロエート、又はWerstuckらBioorg Med Chem Lett., 14 (22) : 5465 - 7 (2004)に記載される化合物など)、ラモトリジン、SL 76002 (プロガバイド)、ガバペンチン、チアガバイン、又はピガバトリン、マレイミド又は関連化合物 (Ro 31-8220、SB-216763、SB-410111、SB-495052又はSB-415286、又は米国特許第6,719,520号明細書、米国特許出願公開第2004/0010031号明細書、国際公開第2004072062号パンフレット、同第03082859号パンフレット、同第03104222号パンフレット、同第03103663号パンフレット、同第03095452号パンフレット、同第2005000836号パンフレット、同第0021927号パンフレット、同第03076398号パンフレット、同第00021927号パンフレット、同第00038675号パンフレット又は同第03076442号パンフレット、又はCoghlanらChemistry & Biology 7 : 793 (2000)に記載される化合物など)、ピリジン又はピリミジン誘導体、又は関連化合物 (5-ヨードツベルシジン、GI 179186X、GW 784752X及びGW 784775X、及び、例えば、米国特許第6489344号明細書、同第6417185号明細書及び同第6153618号明細書、米国特許出願公開第2005/0171094号明細書及び同第2003/0130289号明細書、欧州特許第01454908号明細書、同第01454910号明細書、同第01295884号明細書、同第01295885号明細書、及び同第01460076号明細書、同第01454900号明細書、国際公開第01/70683号パンフレット、同第01/70729号パンフレット、同第01/70728号パンフレット、同第01/70727号パンフレット、同第01/70726号パンフレット、同第01/70725号パンフレット、同第00218385号パンフレット、同第00218386号パンフレット、同第03072579号パンフレット、同第03072580号パンフレット、同第03027115号パンフレット、同第03027116号パンフレット、同第2004078760号パンフレット、同第2005037800号パンフレット、同第2004026881号パンフレット、同第03076437号パンフレット、同第03029223号パンフレット、同第2004098607号パンフレット、同第2005026155号パンフレット、同第2005026159号パンフレット、同第2005025567号パンフレット、同第03070730号パンフレット、同第03070729号パンフレット、同第2005019218号パンフレット、同第2005019219号パンフレット、同第2004013140号パンフレット、同第2004080977号パンフレット、同第2004026229号パンフレット、同第2004022561号パンフレット、同第03080616号パンフレット、同第03080609号パンフレット、同第03051847号パンフレット、同第2004009602号パンフレット、同第2004009596号パンフレット、同第2004009597号パンフレット、同第03045949号パンフレット、同第03068773号パンフレット、同第03080617号パンフレット、同第99/65897号パンフレット、同第00/18758号パンフレット、同第0307073号パンフレット、同第00220495号パンフレット、同第2004043953号パンフレット、同第2004056368号パンフレット、同第2005012298号パンフレット、同第2005012262号パンフレット、同第2005042525号パン

10

20

30

40

50

フレット、同第2005005438号パンフレット、同第2004009562号パンフレット、同第03037877号パンフレット、同第03037869号パンフレット、同第03037891号パンフレット、同第05012307号パンフレット、同第05012304号パンフレット及び同第98/16528号パンフレット、及びM a s s i l l o nらBiochem J 299:123-8(1994)に記載される化合物など)、ピラジン誘導体(アロイシンA(7-n-ブチル-6-(4-ヒドロキシフェニル)[5H]ピロロ[2,3-b]ピラジン)又は国際公開第-00144206号パンフレット、同第0144246号パンフレット又は同第2005035532号パンフレットに記載される化合物など)、TDZD-8(ベンジル-2-メチル-1,2,4-チアジアゾリジン-3,5-ジオン)などのチアジアゾール又はチアゾール、OTDZT(4-ジベンジル-5-オキソチアジアゾリジン-3-チオン)、又は、例えば、米国特許第6645990号明細書又は同第6762179号明細書、米国特許出願公開第2001/0039275号明細書、国際公開第01/56567号パンフレット、同第03011843号パンフレット、同第03004478号パンフレット又は同第03089419号パンフレット、又はM e t t e yらJ. Med. Chem. 46, 222(2003)に記載される関連化合物、TWS119又は関連化合物(DingらProc Natl Acad Sci USA, 100(13):7632-7(2003)に記載される化合物など)、インドール誘導体(国際公開第03053330号パンフレット、同第03053444号パンフレット、同第03055877号パンフレット、同第03055492号パンフレット、同第03082853号パンフレット又は同第2005027823号パンフレットに記載される化合物など)、ピラジン又はピラゾール誘導体(米国特許6727251号明細書、同第6696452号明細書、同第6664247号明細書、同第6660773号明細書、同第6656939号明細書、同第6653301号明細書、同第6653300号明細書、同第6638926号明細書、同第6613776号明細書又は同第6610677号明細書、又は国際公開第2005/002552号パンフレット、同第2005/002576号パンフレット又は同第2005/012256号パンフレットに記載される化合物など)、米国特許第6719520号明細書、同第6498176号明細書、同第6800632号明細書又は同第6872737号明細書、米国特許出願公開第2005/0137201号明細書、同第2005/0176713号明細書、同第2005/0004125号明細書、同第2004/0010031号明細書、同第2003/0105075号明細書、同第2003/0008866号明細書、同第2001/0044436号明細書、同第2004/0138273号明細書又は同第2004/0214928号明細書、国際公開第99/21859号パンフレット、同第00210158号パンフレット、同第05051919号パンフレット、同第00232896号パンフレット、同第2004046117号パンフレット、同第2004106343号パンフレット、同第00210141号パンフレット、同第00218346号パンフレット、同第00/21927号パンフレット、同第01/81345号パンフレット、同第01/74771号パンフレット、同第05/028475号パンフレット、同第01/09106号パンフレット、同第00/21927号パンフレット、同第01/41768号パンフレット、同第00/17184号パンフレット、同第04/037791号パンフレット、同第04065370号パンフレット、同第01/37819号パンフレット、同第01/42224号パンフレット、同第01/85685号パンフレット、同第04/072063号パンフレット、同第2004085439号パンフレット、同第2005000303号パンフレット、同第2005000304号パンフレット又は同第99/47522号パンフレット、又はN a e r u m, L.らBioorg. Med. Chem. Lett. 12, 1525(2002)に記載される化合物、CP-79049、GI 179186X、GW 784752X、GW 784775X、AZD-1080、AR-014418、SN-8914、SN-3728、OTDZT、アロイシンA、TWS119、CHIR98023、CHIR99021、CHIR98014、CHIR98023、5-ヨードツベルシジン、Ro31-822

0、SB-216763、SB-410111、SB-495052、SB-415286、アルスターパウロン、ケンパウロン、ゲンパウロン、LY294002、ワートマニン、シルデナフィル、CT98014、CT-99025、フラボペリドール、又はL803-mtsである。

【0143】

さらなる実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせて使用される神経新生促進薬は、報告されているグルタミン酸修飾薬又は代謝修飾型のグルタミン酸(mGlu)受容体修飾薬でありうる。いくつかの実施形態では、報告されるmGlu受容体修飾薬はグループII修飾薬であり、1種以上のグループII受容体(mGlu<sub>2</sub>及び/又はmGlu<sub>3</sub>)に対して活性を有する。実施形態にはこれらグループII修飾薬がグループII作動薬である例を含む。グループII作動薬の非限定的例には、(i)グループI及びII受容体で実質的な活性を有する、広域スペクトルmGlu作動薬である(1S, 3R)-1-アミノシクロペンタン-1, 3-ジカルボン酸(ACPD)、(ii) Monnà J. Med. Chem., 42(6): 1027-40(1999)に記載される(-)-2-チア-4-アミノピシクロ-ヘキサン-4, 6-ジカルボキシレート(LY389795)、(iii) 米国特許出願公開第2004/0102521号明細書及びPellizzeri J. Med. Chem., 39, 2259-2269(1996)に記載される化合物、及び(iv)下記のグループII特異的修飾薬が含まれる。

10

【0144】

報告されているグループII拮抗薬の非限定的例には、(i) (RS)-4-メチル-4-スルフォノフェニルグリシン(MSPG)、(RS)-4-メチル-4-ホスホフェニルグリシン(MPPG)、及び(RS)-4-メチル-4-テトラゾリルフェニルグリシン(MTPG)(Janeà, Neuropharmacology 34: 851-856(1995)に記載)などのフェニルグリシン類似体、(ii) O'Neill, Neuropharmacol., 45(5): 565-74(2003)に記載されるLY366457、(iii) 米国特許出願公開第2005/0049243号明細書、同第2005/0119345号明細書及び同第2003/0157647号明細書に記載される化合物、及び(iv)下記のグループII特異的修飾薬が含まれる。

20

【0145】

いくつかの非限定的実施形態では、報告されるグループII修飾薬はグループII選択的修飾薬であり、(グループI及びIIIの)他のmGluサブタイプは、それが実質的に不活性である条件下でmGlu<sub>2</sub>及び/又はmGlu<sub>3</sub>を修飾できる。グループII選択的修飾薬の例には、Monnà, J. Med. Chem., 40, 528-537(1997)、Schoepp, Neuropharmacol., 36, 1-11(1997)(例えば、1S, 2S, 5R, 6S-2-アミノピシクロヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート)、及びSchoepp, Neurochem. Int., 24, 439(1994)に記載される化合物が含まれる。

30

【0146】

報告されるグループII選択的作動薬の非限定的な例には、(i) (+)-2-アミノピシクロヘキサン-2, 6-ジカルボン酸(LY354740)(Johnson, Drug Metab. Dispos. 30(1): 27-33(2002)及びBond, NeuroReport 8: 1463-1466(1997)に記載されており、経口投与後、全身作用が得られる(例えば、Grillon, Psychopharmacol. (Berl), 168: 446-454(2003)など)、(ii) (-)-2-オキサ-4-アミノピシクロヘキサン-4, 6-ジカルボン酸(LY379268)(Monnà, J. Med. Chem. 42: 1027-1040(1999)及び米国特許第5,688,826号明細書に記載。LY379268は血液脳関門を容易に透過し、in vitroでヒトmGlu<sub>2</sub>とmGlu<sub>3</sub>受容体に対して低ナノモル範囲のEC<sub>50</sub>値を有する(例えば、約10nM未満、又は約5nM未満)、(iii)

40

50

(2R, 4R) - 4 - アミノピロリジン - 2, 4 - ジカルボキシレート ((2R, 4R) - APDC) (Monnà, J. Med. Chem. 39: 2990 (1996) and Schoeppà, Neuropharmacology, 38: 1431 (1999) に記載)、(iv) (1S, 3S) - 1 - アミノシクロペンタン - 1, 3 - ジカルボン酸 ((1S, 3S) - ACPD) (Schoepp, Neurochem. Int., 24: 439 (1994) に記載)、(v) (2R, 4R) - 4 - アミノピロリジン - 2, 4 - ジカルボン酸 ((2R, 4R) - APDC) (Howson及びJane, British Journal of Pharmacology, 139, 147 - 155 (2003) に記載)、(vi) (2S, 1'S, 2'S) - 2 - (カルボキシシクロプロピル) - グリシン (L-CCG-I) (Brabetà, Neuropharmacology 37: 1043 - 1051 (1998) に記載)、(vii) (2S, 2'R, 3'R) - 2 - (2', 3' - ジカルボキシシクロプロピル) グリシン (DCG-IV) (Hayashià, Nature, 366, 687 - 690 (1993) に記載)、(viii) 1S, 2S, 5R, 6S - 2 - アミノピシクロヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (Monnà, J. Med. Chem., 40, 528 (1997) 及びSchoeppà, Neuropharmacol., 36, 1 (1997) に記載)、及び(ix) 米国特許出願公開第2004/0002478号明細書、米国特許第6,204,292号明細書、同第6,333,428号明細書、同第5,750,566号明細書及び同第6,498,180号明細書、及びBondà, Neuroreport 8: 1463 - 1466 (1997) に記載される化合物が含まれる。

#### 【0147】

本明細書で提供された方法に有用である報告されるグループII選択性拮抗薬の非制限的な例には、競合的拮抗薬(2S) - 2 - アミノ - 2 - (1S, 2S - 2 - カルボキシシクロプロポ - 1 - イル) - 3 - (キサント - 9 - イル) プロパン酸 (LY341495) が含まれ、これは、例えば、Kingstonà, Neuropharmacology 37: 1 - 12 (1998) 及びMonnà, J. Med. Chem. 42: 1027 - 1040 (1999) に記載されている。LY341495は血液脳関門を容易に透過し、ヒトmGlu<sub>2</sub>とmGlu<sub>3</sub>受容体に対して低ナノモル範囲のIC<sub>50</sub>値を有する(例えば、約10nM未満、又は約5nM未満)。LY341495は、グループI及びグループIII受容体と比較してグループII受容体に対して低濃度(例えば、ナノモル範囲)で高度の選択性を有する一方、高濃度(例えば、1µM超)では、LY341495はmGlu<sub>2/3</sub>に加えてmGlu<sub>7</sub>及びmGlu<sub>8</sub>に対する拮抗活性も有する。LY341495は、KA、AMPA、及びNMDA iGlu受容体に対しては実質的に不活性である。

#### 【0148】

報告されるグループII選択性拮抗薬の追加の非限定的な例には、化学名で示される、及び/又は引用参考文献に記載される以下の化合物が含まれる。(i) - メチル - L - (カルボキシシクロプロピル) グリシン (CCG)、(ii) (2S, 3S, 4S) - 2 - メチル - 2 - (カルボキシシクロプロピル) グリシン (MCCG)、(iii) (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイロキシ) - 6フルオロピシクロヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (MGS0039) (Nakazatoà, J. Med. Chem., 47(18): 4570 - 87 (2004) に記載)、(iv) MGS0039のn - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチル、5 - メチルブチル、又は6 - メチルペンチルエステプロドラッグ(v) MGS0210 (3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 2 - アミノ - 6 - フルオロピシクロヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸n - ヘプチルエステル)、(vi) (RS) - 1 - アミノ - 5 - ホスホノインダン - 1 - カルボン酸 (APICA) (Maà, Bioorg. Med. Chem. Lett., 7: 1195 (1997) に記載)、(vii) (2S) - エチルグルタミン酸 (EGLU) (Thomasà, Br. J. Pharmacol. 117: 70P (1996) に記載)、(viii) (2S, 1'S, 2'S, 3'R) - 2 - (2' - カルボ

10

20

30

40

50

キシ - 3' - フェニルシクロプロピル) グリシン (PCCG - IV)、及び (ix) 米国特許第 6, 107, 342 号明細書及び米国特許出願公開第 2004/0006114 号明細書に記載される化合物。APICA は  $mGluR_2$  及び  $mGluR_3$  に対して約  $30 \mu M$  の  $IC_{50}$  値を持ち、 $mM$  未満の濃度で、グループ I 又はグループ III 受容体に対して感知できるほどの活性を示さない。

#### 【0149】

いくつかの非限定的な実施形態では、報告されるグループ II 選択的修飾薬はサブタイプ選択的修飾薬であり、それが  $mGlu_3$  には実質的に不活性な条件下で、 $mGlu_2$  の活性を修飾でき ( $mGlu_2$  選択的)、逆もまた同様である ( $mGlu_3$  選択的)。サブタイプ選択的修飾薬の非限定的な例には、米国特許第 6, 376, 532 号明細書 ( $mGlu_2$  選択的作動薬) 及び米国特許出願公開第 2004/0002478 号明細書 ( $mGlu_3$  選択的作動薬) に記載される化合物を含む。サブタイプ選択的修飾薬の追加の非制限的な例には、下記のような、アロステリック  $mGlu$  受容体修飾薬 ( $mGlu_2$  及び  $mGlu_3$ ) 及び NAA 関連化合物 ( $mGlu_3$ ) が含まれる。

10

#### 【0150】

他のいくつかの非制限的な実施形態では、報告されるグループ II 修飾薬は、グループ II 受容体に加えてグループ I 及び / 又はグループ II 受容体で活性のある化合物であり、1 種以上の  $mGlu$  受容体サブタイプに対して選択性を有する。上記化合物の非限定的な例は以下を含む。(i) (2S, 3S, 4S) - 2 - (カルボキシシクロプロピル) グリシン (L-CCG - 1) (グループ I / グループ II 作動薬) (Nicoletti ら, Trends Neurosci. 19: 267 - 271 (1996)、Nakagawara, Eur. J. Pharmacol., 184, 205 (1990)、Hayashi ら, Br. J. Pharmacol., 107, 539 (1992)、及び Schoppa, J. Neurochem., 63, ページ 769 - 772 (1994) に記載)、(ii) (S) - 4 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシフェニルグリシン ( $4C_3HPG$ ) (グループ II 作動薬 / グループ I 競合的拮抗薬)、(iii) - カルボキシ - L - グルタミン酸 (GLA) (グループ II 拮抗薬 / グループ III 部分的作動薬 / 拮抗薬)、(iv) (2S, 2'R, 3'R) - 2 - (2, 3 - ジカルボキシシクロプロピル) グリシン (DCG - IV) (グループ II 作動薬 / グループ III 拮抗薬) (Ohfuner ら, Bioorg. Med. Chem. Lett., 3: 15 (1993) に記載)、(v) (RS) - a - メチル - 4 - カルボキシフェニルグリシン (MCPG) (グループ I / グループ II 競合的拮抗薬) (Eaton ら, Eur. J. Pharmacol., 244: 195 (1993)、Collingridge 及び Watkins, TiPS, 15: 333 (1994)、及び Joly ら, J. Neurosci., 15: 3970 (1995) に記載)、及び (vi) 米国特許第 5, 916, 920 号明細書、同第 5, 688, 826 号明細書、同第 5, 945, 417 号明細書、同第 5, 958, 960 号明細書、同第 6, 143, 783 号明細書、同第 6, 268, 507 号明細書、同第 6, 284, 785 号明細書に記載されるグループ II / III 修飾薬。

20

30

#### 【0151】

いくつかの非限定的な実施形態では、報告される  $mGlu$  受容体修飾薬は、実質的に (R) - MCPG を含まない (S) - MCPG (グループ I / グループ II 競合的拮抗薬 (RS) - MCPG の活性異性体) を含む。(S) - MCPG は、例えば、Sekiyama ら, Br. J. Pharmacol., 117: 1493 (1996) 及び Collingridge 及び Watkins, TiPS, 15: 333 (1994) に記載されている。

40

#### 【0152】

本明細書に開示の方法で有用な報告される  $mGlu$  修飾薬の追加の非限定的例には、米国特許第 6, 956, 049 号明細書、同第 6, 825, 211 号明細書、同第 5, 473, 077 号明細書、同第 5, 912, 248 号明細書、同第 6, 054, 448 号明細書及び同第 5, 500, 420 号明細書、米国特許出願公開第 2004/0077599

50

号明細書、同第2004/0147482号明細書、同第2004/0102521号明細書、同第2003/0199533号明細書及び同第2005/0234048号明細書、及び国際公開第97/19049号パンフレット、同第98/00391号パンフレット、及び欧州特許第0870760号明細書に記載される化合物が含まれる。

【0153】

いくつかの非限定的な実施形態では、報告されるmGlu受容体修飾薬は、Wroblewskaら、*J. Neurochem.*, 69(1):174-181(1997)に記載されるように、mGluR<sub>3</sub>受容体に非常に選択的な、哺乳類CNS中のペプチド神経伝達物質であるN-アセチルアスパルチルグルタミン酸(NAAG)プロドラッグ、代謝物、又は他の誘導体である。他の実施形態では、mGlu修飾薬は、NAAGのN-アセチル-アスパラギン酸及びグルタミン酸への加水分解を触媒するN-アセチル化-関連-酸性ジペプチダーゼ(NALADase)酵素の阻害剤など、内因性NAAGレベルを修飾する化合物である。NALADase阻害剤の例には、Slusherら、*Nat. Med.*, 5(12):1396-402(1999)に記載される2-PMPA(2-(ホスホノメチル)ペンタン二酸)、及び*J. Med. Chem.* 39:619(1996)、米国特許出願公開第2004/0002478、及び米国特許第6,313,159号明細書、同第6,479,470号明細書、及び同第6,528,499号明細書に記載される化合物が含まれる。いくつかの実施形態では、mGlu修飾薬は、mGlu<sub>3</sub>選択的拮抗薬のbeta-NAAGである。

10

【0154】

報告されるグルタミン酸修飾薬の追加の非限定的例には、メマンチン(CAS RN 19982-08-2)、メマンチンヒドロクロリド(CAS RN 41100-52-1)、及びリルゾール(CAS RN 1744-22-5)が含まれる。

20

【0155】

いくつかの非限定的な実施形態では、報告されるグループII修飾薬は、グループI及び/又はグループIII mGlu受容体に対して活性を示すと報告されている追加の化合物1種以上と組み合わせて投与される。例えば、いくつかの例では、方法は、(例えば、本明細書に記載される化合物と共に)少なくとも1つのグループI受容体及び少なくとも1つのグループII mGlu受容体を修飾することを含む。グループI受容体の活性修飾に有用な化合物の例には、グループI選択的作動薬が含まれ、例えば、(i)トランス-アゼチジン-2,4,-ジカルボン酸(tADA)(Kozikowskiら、*J. Med. Chem.*, 36:2706(1993)及びManahan-Vaughanら、*Neuroscience*, 72:999(1996)に記載)、(ii)(RS)-3,5-ジヒドロキシフェニルグリシン(DHPG)(Itoら、*NeuroReport* 3:1013(1992)に記載)、又は実質的に(R)-DHPGを含まない(S)-DHPGを含む組成物(例えば、Bakerら、*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5:223(1995)に記載)、(iii)(RS)-3-ヒドロキシフェニルグリシン(Birseら、*Neuroscience* 52:481(1993)に記載)、又は実質的に(R)-3-ヒドロキシフェニルグリシンを含まない(S)-3-ヒドロキシフェニルグリシン(例えば、Hayashiら、*J. Neurosci.*, 14:3370(1994)に記載)、(iv)及び(S)-ホモスクアレート(Porterら、*Br. J. Pharmacol.*, 106:509(1992)に記載)がある。

30

40

【0156】

報告されるグループI修飾薬のさらなる非制限的例には、(i)グループI作動薬(例えば、Brabetら、*Neuropharmacology*, 34, 895-903, 1995に記載される(RS)-3,5-ジヒドロキシフェニルグリシン、及び米国特許第6,399,641号明細書及び同第6,589,978号明細書、及び米国特許出願公開第20030212066号明細書に記載される化合物など)、(ii)グループI拮抗薬(例えば、(S)-4-カルボキシ-3-ヒドロキシフェニルグリシン、7-(ヒ

50

ドロキシイミノ)シクロプロパ - クロメン - 1 - カルボキシレートエチルエステル、(RS) - 1 - アミノインダン - 1, 5 - ジカルボン酸(AIDA)、2 - メチル - 6 (フェニルエチニル)ピリジン(MPEP)、2 - メチル - 6 - (2 - フェニルエチニル)ピリジン(SIB - 1893)、6 - メチル - 2 - (フェニルアゾ) - 3 - ピリジノール(SIB - 1757)、(S - アミノ - 4 - カルボキシ - 2 - メチルベンゼン酢酸、及び米国特許第6, 586, 422号明細書、同第5, 783, 575号明細書、同第5, 843, 988号明細書、同第5, 536, 721号明細書、同第6, 429, 207号明細書、同第5, 696, 148号明細書及び同第6, 218, 385号明細書、及び米国特許出願公開第2003/0109504号明細書、同第2003/0013715号明細書、同第2005/0154027号明細書、同第2005/0004130号明細書、同第2005/0209273号明細書、同第2005/0197361号明細書及び同第2004/0082592号明細書に記載される化合物など)、(iii)mGlu<sub>5</sub>選択的作動薬(例えば、(RS) - 2 - クロロ - 5 - ヒドロキシフェニルグリシン(CHPG)など)、及び(iv)mGlu<sub>5</sub>選択的拮抗薬(例えば、2 - メチル - 6 - (フェニルエチニル) - ピリジン(MPEP)、及び米国特許第6, 660, 753号明細書、米国特許出願公開第2003/0195139号明細書、同第2004/0229917号明細書、同第2005/0153986号明細書、同第2005/0085514号明細書、同第2005/0065340号明細書、同第2005/0026963号明細書、同第2005/0020585号明細書及び同第2004/0259917号明細書に記載される化合物など)が含まれる。

10

20

## 【0157】

グループIII受容体を修飾すると報告されている化合物の非限定的例には、(i)グループIII選択的作動薬(L) - 2 - アミノ - 4 - ホスホノ酪酸(L-AP4)(Knopfleら, J. Med Chem., 38, 1417-1426(1995)に記載)、及び(S) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 4 - ホスホノブタン酸、(ii)グループIII選択的拮抗薬(RS) - シクロプロピル - 4 - ホスホノフェニルグリシン、(RS) - メチルセリン - O - ホスフェート(MSOP)、及び米国特許出願公開第20030109504号明細書に記載される化合物、及び(iii)(1S, 3R, 4S) - 1 - アミノシクロペンタン - 1, 2, 4 - トリカルボン酸(ACPT-I)が含まれる。

## 【0158】

さらなる実施形態では、MKC - 231などの4 - アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせて使用される神経新生促進薬は、報告されているAMPA修飾薬でありうる。非限定的例には、CX - 516又はアンパレックス(CAS RN154235 - 83 - 3)、Org - 24448(CAS RN211735 - 76 - 1)、LY451395(2 - プロパンスルホンアミド, N - [(2R) - 2 - [4' - [2 - [メチルスルホニル)アミノ]エチル][1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル]プロピル) -)、LY - 450108(Jheerら「健常ヒト被験者における反復投与下でのLY450108及びLY451395(AMPA受容体増強剤)の血漿中薬物動態・安全性試験及びその脳脊髄液内濃度。」J Clin Pharmacol. 2006 46(4):424-32)参照)、及びCX717を含む。報告される拮抗薬のさらなる例には、イラムパネル(CAS RN206260 - 33 - 5)及びE - 2007が含まれる。

30

40

## 【0159】

組み合わせに使用する報告されるAMPA受容体拮抗薬のさらなる非限定的例には、YM90K(CAS RN154164 - 30 - 4)、YM872又はゾナムパネル(CAS RN210245 - 80 - 0)、NBQX(又は2, 3 - ジオキソ - 6 - ニトロ - 7 - スルファモイルベンゾ(f)キノキサリン、CAS RN118876 - 58 - 7)、PNQX(1, 4, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 9 - メチル - 6 - ニトロピリド[3, 4 - f]キノキサリン - 2, 3 - ジオン)、及びZK200775([1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - モルフォリニル - 2, 3 - ジオキソ - 6 - (フルオロメチル)キノキサリン - 1 - イル]メチルホスホン酸)が含まれる。

50



## 【0160】

さらなる実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせて使用される神経新生促進薬は、報告されているムスカリン様作用薬でありうる。報告されるムスカリン様作用薬の非限定的な例には、ムスカリン作動薬ミラメリン(CI-979)、又は構造的又は機能的にミラメリンに関連する化合物が含まれる。ミラメリン及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方が、米国特許第4,786,648号明細書、同第5,362,860号明細書、同第5,424,301号明細書、同第5,650,174号明細書、同第4,710,508号明細書、同第5,314,901号明細書、同第5,356,914号明細書及び同第5,356,912号明細書に開示されている(これら全てを、参照により、本明細書に組み入れる)。

10

## 【0161】

他の実施形態では、ムスカリン作動薬は、キサノメリン、又は構造的又は機能的にキサノメリンに関連した化合物である。キサノメリン及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方が、米国特許第5,041,455号明細書、同第5,043,345号明細書、及び同第5,260,314号明細書に開示されている(これら全てを、参照により、本明細書に組み入れる)。

## 【0162】

さらなる実施形態では、ムスカリン様作用薬はアルバメリン(LU25-109)、又は機能的又は構造的にアルバメリンに関連する化合物である。アルバメリン及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方が、米国特許第6,297,262号明細書、同第4,866,077号明細書、米国再発行特許第36,374号明細書、米国特許第4,925,858号明細書、国際公開第97/17074号パンフレット、及びMoltzenら, J Med Chem. 1994 Nov 25; 37(24): 4085-99に開示されている(これら全てを、参照により、本明細書に組み入れる)。

20

## 【0163】

さらなる実施形態では、ムスカリン様作用薬は、2,8-ジメチル-3-メチレン-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(YM-796)又はYM-954、又は機能的又は構造的に関連する化合物である。YM-796、YM-954及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方が、米国特許第4,940,795号明細書、米国再発行特許第34,653号明細書、米国特許第4,996,210号明細書、同第5,041,549号明細書、同第5,403,931号明細書及び同第5,412,096号明細書、及びWanibuchira, Eur. J. Pharmacol., 187, 479-486(1990)に開示されている(これら全てを、参照により、本明細書に組み入れる)。

30

## 【0164】

さらなる実施形態では、ムスカリン様作用薬はセビメリン(AF102B)、又は機能的又は構造的にセビメリンに関連する化合物である。セビメリンは、シェーグレン症候群の患者における口渇症状の治療用にFDAにより承認されている。セビメリン及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方が、米国特許第4,855,290号明細書、同第5,340,821号明細書、同第5,580,880号明細書(American Home Products)、及び同第4,981,858号明細書(AF102Bの光学異性体)に開示されている(これら全てを、参照により、本明細書に組み入れる)。

40

## 【0165】

さらに追加の実施形態では、ムスカリン様作用薬はサブコメリン(SB 202026)、又は機能的又は構造的にサブコメリンに関連する化合物である。サブコメリン及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方が、米国特許第5,278,170号明細書、米国再発行特許第35,5

50

93号明細書、米国特許第6,468,560号明細書、同第5,773,619号明細書、同第5,808,075号明細書、同第5,545,740号明細書、同第5,534,522号明細書及び同第6,596,869号明細書、米国特許出願公開第2002/0127271号明細書、同第2003/0129246号明細書、同第2002/0150618号明細書、同第2001/0018074号明細書、同第2003/0157169号明細書及び同第2001/0003588号明細書、Bromidgeら, J. Med. Chem. 19; 40(26): 4265-80(1997)、及びHarrisesら, British J. Pharm., 124, 409-415(1998)に開示されている(これら全てを、参照により、本明細書に組み入れる)。

【0166】

他の実施形態では、ムスカリン様作用薬はタルサクリジン(WAL 2014 FU)、又は機能的又は構造的にタルサクリジンに関連する化合物である。タルサクリジン及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方が、米国特許第5,451,587号明細書、同第5,286,864号明細書、同第5,508,405号明細書、同第5,451,587号明細書、同第5,286,864号明細書、同第5,508,405号明細書及び同第5,137,895号明細書、及びPharmacol. Toxicol., 78, 59-68(1996)に開示されている(これら全てを、参照により、本明細書に組み入れる)。

【0167】

いくつかの実施形態では、ムスカリン様作用薬は、テトラ(エチレングリコール)(4-メトキシ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)[3-(1-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-3-イル)-1,2,5-チアジアゾール-4-イル]エーテルなどの1-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジル-1,2,5-チアジアゾール誘導体、又は機能的又は構造的に1-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジル-1,2,5-チアジアゾール誘導体に関連する化合物である。構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、及びこれらの誘導体及び関連化合物を医薬品として使用することに関する他の情報がCaoraによって提供されている(「神経疾患の治療用ムスカリン作動薬としての1-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジル-1,2,5-チアゾール誘導体の合成及び生物学的特性解析。」J. Med. Chem. 46(20): 4273-4286, 2003)(これら全てを、参照により、本明細書に組み入れる)。

【0168】

さらなる実施形態では、ムスカリン様作用薬はベシピリジン、SR-46559、L-689,660、S-9977-2、AF-102又はチオピロカルピンである。これら及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方は、当技術分野において周知である、及び/又は本明細書に参照された出版物に記載されている。

【0169】

またさらなる実施形態では、ムスカリン様作用薬は、クロザピンアナログ又はその医薬品として容認可能な塩、エステル、アミド、又はプロドラッグの形である。いくつかの実施形態では、アナログは、そのアミノ置換形などのジアリール[a, d]シクロヘブテンである。機能的又は構造的に上記クロザピンアナログに関連する化合物も、本発明の実施に使用されうる。いくつかの実施形態では、化合物はN-デスメチルクロザピンであり、これはクロザピンの代謝物として報告されており、本明細書で開示の分析では高い神経新生促進作用を示すことが判明している。これらのアナログ及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方が、米国特許出願公開第2005/0192268号明細書及び国際公開第05/63254号パンフレットに開示されている(これら両文献を、参照により、本明細書に組み入れる)。

【0170】

他の実施形態では、ムスカリン様作用薬は、55-LH-3B、55-LH-25A、

10

20

30

40

50

55-LH-30B、55-LH-4-1A、40-LH-67、55-LH-15A、55-LH-16B、55-LH-11C、55-LH-31A、55-LH-46、55-LH-47、55-LH-4-3Aから選択された $m_1$ 受容体作動薬、又は機能的又は構造的にこれらの1種以上の作動薬に関連する化合物である。これらのアナログ及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方が、米国特許出願公開第2005/0130961号明細書及び国際公開第04/087158号パンフレットに開示されている（これら全てを、参照により、本明細書に組み入れる）。

【0171】

さらなる実施形態では、ムスカリン様作用薬はベンズイミダゾリジノン誘導体又は、機能的又は構造的にベンズイミダゾリジノン誘導体に関連する化合物である。その誘導体又は関連化合物は、 $m_1$ 及び/又は $m_4$ 受容体サブタイプに選択的でありうる。これらの誘導体及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方が、米国特許第6,951,849号明細書、米国特許出願公開第2003/0100545号明細書、国際公開第04/089942号パンフレット及び同第03/028650号パンフレットに開示されている（これら全てを、参照により、本明細書に組み入れる）。

10

【0172】

さらに追加の実施形態では、ムスカリン様作用薬はスピロアザ環状化合物又は、機能的又は構造的にスピロアザ環状化合物に関連する化合物である。いくつかの実施形態では、その化合物は1-オキサ-3,8-ジアザ-スピロ[4,5]デカン-2-オンである。これらのスピロアザ環状化合物及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方が、米国特許第6,911,452号明細書及び国際公開第03/057698号パンフレットに開示されている（これら全てを、参照により、本明細書に組み入れる）。

20

【0173】

他の実施形態では、ムスカリン様作用薬はテトラヒドロキノリンアナログ又は、機能的又は構造的にテトラヒドロキノリンアナログに関連する化合物である。これらのテトラヒドロキノリンアナログ及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方が、米国特許出願公開第2003/0176418号明細書、同第2005/0209226及び国際公開第03/057672号パンフレットに開示されている（これら全てを、参照により、本明細書に組み入れる）。

30

【0174】

さらなる実施形態では、薬剤は、ムスカリン作動薬又は、そうした作動薬に機能的又は構造的に関連する化合物である。これらの作動薬及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方が、米国特許第6,627,645号明細書、米国特許出願公開第2005/0113357号明細書、及び国際公開第01/83472号パンフレットに開示されている（これら全てを、参照により、本明細書に組み入れる）。

【0175】

さらなる実施形態では、薬剤は、ムスカリン作動薬又は、そうした作動薬に機能的又は構造的に関連する化合物である。これらの誘導体及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方が、米国特許第6,528,529号明細書、米国特許出願公開第2003/0144285号明細書、国際公開第01/05763号パンフレット及び同第99/50247号パンフレットに開示されている（これら全てを、参照により、本明細書に組み入れる）。

40

【0176】

他のムスカリン様作用薬の構造、生物活性データ、生物活性データを得るための方法、合成方法、投与方法及び製剤処方が、米国特許第5,675,007号明細書、同第5,902,814号明細書、同第6,051,581号明細書、同第5,384,408号

50

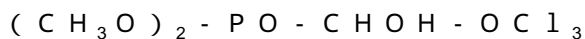
明細書、同第5, 468, 875、5号明細書、同第773, 458号明細書、同第5, 512, 574号明細書、同第5, 407, 938号明細書、同第5, 668, 174号明細書、同第4, 870, 081号明細書、同第4, 968, 691号明細書、同第4, 971, 975号明細書、同第5, 110, 828号明細書、同第5, 166, 357号明細書、同第5, 124, 460号明細書、同第5, 132, 316号明細書、同第5, 262, 427号明細書、5, 324, 724号明細書、5, 534, 520号明細書、同第5, 541, 194号明細書、同第5, 599, 937号明細書、同第5, 852, 029号明細書、同第5, 981, 545号明細書、同第5, 527, 813号明細書、同第5, 571, 826号明細書、同第5, 574, 043号明細書、同第5, 578, 602号明細書、同第5, 605, 908号明細書、同第5, 641, 791号明細書、同第5, 646, 289号明細書、同第5, 665, 745号明細書、同第5, 672, 709号明細書、同第6, 911, 477号明細書、同第5, 834, 458号明細書、同第5, 756, 501号明細書、同第5, 510, 478号明細書、同第5, 093, 333号明細書、同第5, 571, 819号明細書、同第4, 992, 457及び同第5, 362, 739号明細書、欧州特許第384288号明細書、国際公開第9917771号パンフレット、特許第61280497号明細書、国際公開第9700894号パンフレット、同第9847900号パンフレット、同第9314089号パンフレット、欧州特許第805153号明細書、国際公開第9422861号パンフレット、同第9603377号パンフレット、欧州特許第429344号明細書、同第647642号明細書、国際公開第9626196号パンフレット、同第9800412号パンフレット、同第9531457、特許第61280497号明細書、同第6298732号明細書、同第6305967号明細書、国際公開第9640687号パンフレット、欧州特許第311313号明細書、同第370415号明細書、同第709381号明細書、同第723781号明細書、同第727208号明細書、同第727209号明細書、国際公開第9740044号パンフレット及び欧州特許第384285号明細書、Wardら, J. Med. Chem., 38, 3469 (1995)、Wermuthら, Farmaco., 48(2): 253-74 (1993)、Biorg. Med. Chem. Lett., 2; 833-838 (1992)、及びNordvallら, J. Med. Chem., 35, 1541 (1992)に記載されている(これら全てを、参照により、本明細書に組み入れる)。

【0177】

メトリフォネート又はエコチオフエートのようなAChE阻害剤などのムスカリン様作用薬が本明細書で提供されている。

【0178】

メトリフォネートは、メトリフォネート又はトリクロルフォン又はその活性代謝物2, 2-ジメチルジクロロリン酸(又はジクロルボス又はDDVP)としても知られている。メトリフォネートは次の式:



で示される。

【0179】

メトリフォネートはアルツハイマー病の治療に使用されている(Cummingsらの研究「アルツハイマー病患者の行動疾患の改善におけるメトリフォネートの有効性。」Neurology 1998; 50: A251を参照)。

【0180】

エコチオフエートは、エコチオペート、エコチオフエートヨウ化物、ホスホリンヨウ化物、O, O'-ジエチルホスホロチアネートの(2-メルカプトエチル)トリメチルアンモニウムS-エステル、BRN 1794025、エコチオパタム、又はホスホリンとしても知られる。エコチオフエートはCAS登録番号6736-03-4で参照される。

【0181】

他の実施形態では、AChE阻害剤はアミノアクリジンで、非限定的例としてはタクリ

ン又はイピダクリンなどがある。タクリンはテトラヒドロアミノアクリジン又はTHAとしても知られている。タクリンはCAS登録番号321-64-2で参照される。イピダクリンはアミリジンとしても知られている。

【0182】

さらなる実施形態では、AChE阻害剤はカルバメートで、非限定的例としてはフィソスチグミン、ネオスチグミン、又はリバスチグミンがある。

フィソスチグミンは、1, 2, 3, 3a, 8, 8a - ヘキサヒドロ - 1, 3a, 8 - トリメチル - , メチルカルバメート (エステル) 又は (3aS, 8aR) - ピロロ (2, 3 - b) インドール - 5 - オールとしても知られており、CAS番号57-47-6で参照される。これは血液脳関門を通過することのできる第3級アミンである。

10

【0183】

ネオスチグミン、又はm - ヒドロキシフェニル) トリメチル - ジエチルカルバメート (エステル) アンモニウムは、CAS番号59-99-4で参照される。

リバスチグミンは、リバスチグミンタルトレート又は (S) - N - エチル - N - メチル - 3 - [ 1 - (ジメチルアミノ) エチル ] - フェニルカルバメート水素 - (2R, 3R) - タルトレート又はSDZ ENA 713又はENA 713としても知られる。リバスチグミンの参考資料はCAS登録番号123441-03-2である。

【0184】

さらなる実施形態では、AChE阻害剤はカルバメートフェナントリン誘導体で、非限定的例は、ガランタミン又はその臭化水素体である。

20

ガランタミンは (4aS, 6R, 8aS) - 4a, 5, 9, 10, 11, 12 - ヘキサヒドロ - 3 - メトキシ - 11 - メチル - 6H - ベンゾフロ (3a, 3, 2 - ef) (2) ベンザゼピン - 6 - オールとしても知られ、その臭化水素体でしばしば使用される。ガランタミンはCAS番号357-70-0で参照される。

【0185】

AChE阻害剤は、ドネペジルなどを非限定的例とするピペリジン誘導体でもありうる。ドネペジルは2, 3 - ジヒドロ - 5, 6 - ジメトキシ - 2 - ( ( 1 - (フェニルメチル) ) - 4 - ピペリジニル) メチル) - 1H - インデン - 1 - オンとしても知られており、CAS番号120014-06-4で参照される。

【0186】

30

本明細書に開示の実施形態で使用されるAChE阻害剤はイトブリドでもありうる。イトブリドヒドロクロリドはCAS登録番号122898-67-3で参照される。1つの実施形態では、イトブリドヒドロクロリドの合計日用量範囲は、約25mg ~ 約1000mg、又は約100mg ~ 約300mgである。いくつかの実施形態では、AChE阻害剤又は神経新生促進薬は、ヒトにおけるイトブリドヒドロクロリドの主要代謝物であるイトブリドN - オキシド誘導体である。

【0187】

本開示実施形態で使用される別のAChE阻害剤は、( - ) - ヒューベルジンAで、HupA及び1 - アミノ - 13 - エチリデン - 11 - メチル - 6 - アザ - トリシクロ [ 7 . 3 . 1 . 02 , 7 ] トリデカ - 2 ( 7 ) , 3 , 10 - トリエン - 5 - オンとも呼ばれる。これはCAS番号102518-79-6で参照される。

40

AChE阻害剤のさらなる実施形態はフェンセリンであり、その構造及び合成方法は米国特許第6, 495, 700号明細書に記載されている (これら全てを、参照により、本明細書に組み入れる)。

【0188】

さらなる実施形態では、MKC - 231などの4 - アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせ使用される神経新生促進薬は、報告されているHDAC阻害剤である。「HDAC」という用語は、ヒストンのN末端にあるリジン残基のイプシロン - アミノ基からアセチル基を除去する酵素群の任意の1つをさす。HDAC阻害剤とは、ヒストン脱アセチル化酵素によって媒介されるヒストンの脱アセチル化を阻害、低減又は修飾できる化合物を

50

さす。報告されるH D A C阻害剤の非限定的な例には、短鎖脂肪酸（酪酸、フェニルブチレート（P B）、4 - フェニルブチレート（4 - P B A）、ピバロイロキシメチルブチレート（ピバネックス、A N - 9）、イソバレレート、バレレート、バルプロエート、バルプロ酸、プロピオネート、ブチルアミド、イソブチルアミド、フェニルアセテート、3 - プロモプロピオネート、又はトリブチリンなど）、ヒドロキサム酸基を有する化合物（スベロイルアニリドヒドロキサム酸（S A H A）、トリコスタチンA（T S A）、トリコスタチンC（T S C）、サリチルヒドロキサム酸、オキサムフラチン、スベリックビスヒドロキサム酸（S B H A）、m - カルボキシ - 桂皮酸ビスヒドロキサム酸（C B H A）、ピロキサミド（C A S R N 3 8 2 1 8 0 - 1 7 - 8）、ジエチルビス - （ペンタメチレン - N , N - ジメチルカルボキサミド）マロネート（E M B A）、アゼライックビスヒドロキサム酸（A B H A）、アゼライック - 1 - ヒドロキサメート - 9 - アニリド（A A H A）、6 - （3 - クロロフェニルウレイド）カーボイックヒドロキサム酸、又はA - 1 6 1 9 0 6 など）、環状テトラペプチド（デブシペプチド（F K 2 2 8）、F R 2 2 5 4 9 7、トラボキシニンA、アピシジン、クラミドシン、又はH C - トキシニンなど）、ベンズアミド（M S - 2 7 5 など）、デブデシン、スルホンアミドアニリド（例えば、ジアリル硫化物）、B L 1 5 2 1、クルクミン（ジフェルロイルメタン）、C I - 9 9 4（N - アセチルジナリン）、スピルコスタチンA、スクリプタイド、カルバマゼピン（C B Z）、又は関連化合物、環状テトラペプチド基及びヒドロキサム酸基を含む化合物（上記化合物の例が米国特許第6 , 8 3 3 , 3 8 4号明細書及び同第6 , 5 5 2 , 0 6 5号明細書に記載されている）、ベンズアミド基及びヒドロキサム酸基を含む化合物（上記化合物の例は、R y u ら, C a n c e r L e t t . 2 0 0 5年7月9日（電子出版）、P l u m b ら, M o l C a n c e r T h e r . , 2 ( 8 ) : 7 2 1 - 8 ( 2 0 0 3 )、R a g n o ら, J M e d C h e m . , 4 7 ( 6 ) : 1 3 5 1 - 9 ( 2 0 0 4 )、M a i ら, J M e d C h e m . , 4 7 ( 5 ) : 1 0 9 8 - 1 0 9 ( 2 0 0 4 )、M a i ら, J M e d C h e m . , 4 6 ( 4 ) : 5 1 2 - 2 4 ( 2 0 0 3 )、M a i ら, J M e d C h e m . , 4 5 ( 9 ) : 1 7 7 8 - 8 4 ( 2 0 0 2 )、M a s s a ら, J M e d C h e m . , 4 4 ( 1 3 ) : 2 0 6 9 - 7 2 ( 2 0 0 1 )、M a i ら, J M e d C h e m . , 4 8 ( 9 ) : 3 3 4 4 - 5 3 ( 2 0 0 5 )、及びM a i ら, J M e d C h e m . , 4 6 ( 2 3 ) : 4 8 2 6 - 9 ( 2 0 0 3 )に記載されている）、米国特許第6 , 8 9 7 , 2 2 0号明細書、同第6 , 8 8 8 , 0 2 7号明細書、同第5 , 3 6 9 , 1 0 8号明細書、同第6 , 5 4 1 , 6 6 1号明細書、同第6 , 7 2 0 , 4 4 5号明細書、同第6 , 5 6 2 , 9 9 5号明細書、同第6 , 7 7 7 , 2 1 7号明細書又は同第6 , 3 8 7 , 6 7 3号明細書、又は米国特許出願公開第2 0 0 5 / 0 1 7 1 3 4 7号明細書、同第2 0 0 5 / 0 1 6 5 0 1 6号明細書、同第2 0 0 5 / 0 1 5 9 4 7 0号明細書、同第2 0 0 5 / 0 1 4 3 3 8 5号明細書、同第2 0 0 5 / 0 1 3 7 2 3 4号明細書、同第2 0 0 5 / 0 1 3 7 2 3 2号明細書、同第2 0 0 5 / 0 1 1 9 2 5 0号明細書、同第2 0 0 5 / 0 1 1 3 3 7 3号明細書、同第2 0 0 5 / 0 1 0 7 4 4 5号明細書、同第2 0 0 5 / 0 1 0 7 3 8 4号明細書、同第2 0 0 5 / 0 0 9 6 4 6 8号明細書、同第2 0 0 5 / 0 0 8 5 5 1 5号明細書、同第2 0 0 5 / 0 0 3 2 8 3 1号明細書、同第2 0 0 5 / 0 0 1 4 8 3 9号明細書、同第2 0 0 4 / 0 2 6 6 7 6 9号明細書、同第2 0 0 4 / 0 2 5 4 2 2 0号明細書、同第2 0 0 4 / 0 2 2 9 8 8 9号明細書、同第2 0 0 4 / 0 1 9 8 8 3 0号明細書、同第2 0 0 4 / 0 1 4 2 9 5 3号明細書、同第2 0 0 4 / 0 1 0 6 5 9 9号明細書、同第2 0 0 4 / 0 0 9 2 5 9 8号明細書、同第2 0 0 4 / 0 0 7 7 7 2 6号明細書、同第2 0 0 4 / 0 0 7 7 6 9 8号明細書、同第2 0 0 4 / 0 0 5 3 9 6 0号明細書、同第2 0 0 3 / 0 1 8 7 0 2 7号明細書、同第2 0 0 2 / 0 1 7 7 5 9 4号明細書、同第2 0 0 2 / 0 1 6 1 0 4 5号明細書、同第2 0 0 2 / 0 1 1 9 9 9 6号明細書、同第2 0 0 2 / 0 1 1 5 8 2 6号明細書、同第2 0 0 2 / 0 1 0 3 1 9 2号明細書又は同第2 0 0 2 / 0 0 6 5 2 8 2号明細書に記載される化合物、F K 2 2 8、A N - 9、M S - 2 7 5、C I - 9 9 4、S A H A、G 2 M - 7 7 7、P X D - 1 0 1、L B H - 5 8 9、M G C D - 0 1 0 3、M K 0 6 8 3、フェニル酪酸ナトリウム、C R A - 0 2 4 7 8 1、及びその誘導体、塩、代謝物、プロドラッ

グ及び立体異性体、及び1種以上のHDACの転写及び/又は翻訳を阻害する分子が含まれる。

【0189】

さらなる非限定的な例には、ONO-2506又はアルンド酸(CAS RN185517-21-9)から選択された報告されるHDac阻害剤、MGCD0103(Gelmonら「進行性固形ガン患者に3週間毎に14日間、毎日又は週3回投与することによる経口ヒストン脱アセチル酵素(HDAC)阻害剤MGCD0103の第1相試験。」Journal of Clinical Oncology, 2005年ASCO年会議事録23(16S, 6月1日補足), 2005:3147及びKalitaraら「第1相臨床試験での進行性固形ガン又は非ホジキンリンパ腫(NHL)患者におけるHDAC酵素阻害及びヒストンアセチル化誘導に対する経口イソタイプ選択的ヒストン脱アセチル酵素(HDAC)阻害剤MGCD0103の薬力学的効果。」Journal of Clinical Oncology, 2005年ASCO年会議事録23(16S, パートIIのI, 6月1日補足), 2005:9631参照)、ベンズアミドHDac阻害剤の報告されるチオフェニル誘導体(ワシントンDCにおける第97回米国癌学会(AACR)年会のポスター表題「ヒトガン細胞におけるベンズアミドHDAC阻害剤のチオフェニル誘導体のイソタイプ選択性及び抗増殖作用の増強」(要約番号4725)で提示)、米国特許第6,541,661号明細書に記載される報告されるHDac阻害剤、SAHA又はポリノスタット(CAS RN149647-78-9)、PXD101又はPXD101又はPX105684(CAS RN414864-00-9)、CI-994又はタセジナリン(CAS RN112522-64-2)、MS-275(CAS RN209783-80-2)、又は国際公開第2005/108367号パンフレットで報告された阻害剤が含まれる。

10

20

【0190】

他の実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる神経新生促進薬は報告されるGABA受容体修飾薬で、これは(例えば、GABA受容体に直接結合することにより)受容体レベルで、(例えば、GABA受容体遺伝子発現を妨げることにより)転写及び/又は翻訳レベルで、及び/又は(例えば、GABA受容体のリガンド又はエフェクターに結合することにより、又はGABA受容体活性を直接又は間接的に修飾する薬剤の活性を修飾することによるなど)他の方法で、GABA受容体活性を修飾する。本明細書に記載される方法に有用なGABA-A受容体修飾薬の非限定的例には、トリアゾロフタラジン誘導体(国際公開第99/25353号パンフレット及び同第98/04560号パンフレットに開示のものなど)、三環系ピラゾロ-ピリダジノンアナログ(例えば、国際公開第99/00391号パンフレットに開示のものなど)、フェナメート(5,637,617に開示のものなど)、トリアゾロ-ピリダジン誘導体(国際公開第99/37649号パンフレット、同第99/37648号パンフレット及び同第99/37644号パンフレットに開示のものなど)、ピラゾロピリジン誘導体(国際公開第99/48892号パンフレットに開示のものなど)、ニコチン誘導体(99/43661及び5,723,462に開示のものなど)、ムシモール、チオムシモール、及び3,242,190に開示の化合物、バクロフェン及び3,471,548に開示の化合物、ファクロフェン、キスカラミン、ZAPA、ザレブロン、THIP、イミダゾール-4-酢酸(IMA)、(+)-ピククリン、ガバリノールアミド、イソグピカイン、3-アミノプロパンスルホン酸、ペペリジン-4-スルホン酸、4,5,6,7-テトラヒドロ-[5,4-c]-ピリジン-3-オル、SR 95531、RU5315、CGP 55845、CGP 35348、FG 8094、SCH 50911、NG2-73、NGD-96-3、ピクロトキシン及びBowerlyら, Br. J. Pharmacol., 57; 435(1976)に開示の他の二環式リン酸エステルが含まれる。

30

40

【0191】

GABA-A修飾薬のさらなる非限定的例には、6,503,925、6,218,5

50

47、6、399、604、6、646、124、6、515、140、6、451、8  
 09、6、448、259、6、448、246、6、423、711、6、414、1  
 47、6、399、604、6、380、209、6、353、109、6、297、2  
 56、6、297、252、6、268、496、6、211、365、6、166、2  
 03、6、177、569、6、194、427、6、156、898、6、143、7  
 60、6、127、395、6、103、903、6、103、731、6、723、7  
 35、6、479、506、6、476、030、6、337、331、6、730、6  
 76、6、730、681、6、828、322、6、872、720、6、699、8  
 59、6、696、444、6、617、326、6、608、062、6、579、8  
 75、6、541、484、6、500、828、6、355、798、6、333、3 10  
 36、6、319、924、6、303、605、6、303、597、6、291、4  
 60、6、255、305、6、133、255、6、872、731、6、900、2  
 15、6、642、229、6、593、325、6、914、060、6、914、0  
 63、6、914、065、6、936、608、6、534、505、6、426、3  
 43、6、313、125、6、310、203、6、200、975、6、071、9  
 09、5、922、724、6、096、887、6、080、873、6、013、7  
 99、5、936、095、5、925、770、5、910、590、5、908、9  
 32、5、849、927、5、840、888、5、817、813、5、804、6  
 86、5、792、766、5、750、702、5、744、603、5、744、6  
 02、5、723、462、5、696、260、5、693、801、5、677、3 20  
 09、5、668、283、5、637、725、5、637、724、5、625、0  
 63、5、610、299、5、608、079、5、606、059、5、604、2  
 35、5、585、490、5、510、480、5、484、944、5、473、0  
 73、5、463、054、5、451、585、5、426、186、5、367、0  
 77、5、328、912、5、326、868、5、312、822、5、306、8  
 19、5、286、860、5、266、698、5、243、049、5、216、1  
 59、5、212、310、5、185、446、5、185、446、5、182、2  
 90、5、130、430、5、095、015、20050014939、20040  
 171633、20050165048、20050165023、200402598  
 18及び20040192692に記載される化合物が含まれる。 30

【0192】

いくつかの実施形態では、GABA-A修飾薬はサブユニット選択的修飾薬である。  
 1サブユニットに特異性を有するGABA-A修飾薬の非限定的例には、アルピデム及び  
 ゴルピデムが含まれる。 2及び/又は 3サブユニットに特異性を有するGABA-A  
 修飾薬の非限定的な例には、6、730、681、6、828、322、6、872、7  
 20、6、699、859、6、696、444、6、617、326、6、608、0  
 62、6、579、875、6、541、484、6、500、828、6、355、7  
 98、6、333、336、6、319、924、6、303、605、6、303、5  
 97、6、291、460、6、255、305、6、133、255、6、900、2  
 15、6、642、229、6、593、325及び6、914、063に記載される化 40  
 合物が含まれる。 2、 3及び/又は 5サブユニットに特異性を有するGABA-A  
 修飾薬の非限定的な例には、6、730、676及び6、936、608に記載される化  
 合物が含まれる。 5サブユニットに特異性を有するGABA-A修飾薬の非限定的な例  
 には、6、534、505、6、426、343、6、313、125、6、310、2  
 03、6、200、975及び6、399、604に記載される化合物が含まれる。さら  
 なる非限定的サブユニット選択的GABA-A修飾薬には、CL218、872及びSq  
 uiresら、Pharmacol.Biochem.Behav.、10:825(1  
 979)に開示の関連化合物、及びNielsenら、Nature、286:606(  
 1980)に記載される -カルボリン-3-カルボン酸エステルが含まれる。

【0193】

10

20

30

40

50



いくつかの実施形態では、GABA-A受容体修飾薬は、報告されるアロステリック修飾因子である。さまざまな実施形態では、アロステリック修飾因子は、効力、最大効果、親和性、及び/又は他のGABA受容体修飾薬への反応性など、標的GABA受容体における活性の1種以上の側面を修飾する。いくつかの実施形態では、アロステリック修飾因子は、GABAの効果を増加させ(例えば、陽性アロステリック修飾因子など)、及び/又は、GABAの効果を減少させる(例えば、逆作動薬など)。ベンゾジアゼピンGABA-A修飾薬の非限定的な例には、アイブラゾラム、ベンタゼパム、プレタゼニル、プロマゼパム、プロチゾラム、カンナゼパム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、シノラゼパム、クロチアゼパム、クロキサゾラム、クロザピン、デロラゼパム、ジアゼパム、ジベンゼピン、クロラゼブ酸2カリウム、ジバブロン、エスタゾラム、ロフラゼブ酸エチル、エチゾラム、フルジアゼパム、フルマゼニル、フルニトラゼパム、フルラゼパム1HCl、フルトブラゼパム、ハラゼパーン、ハロキサゾラム、イミダゼニル、ケタゾラム、ロラゼパム、ロブラゾラム、ローメタゼパム、メダゼパム、メタクラゼパム、メクソゾラム、ミダゾラム-HCl、ナバネジル、ニメタゼパム、ニトラゼパム、ノーダゼパム、オキサゼパム-タゼパム、オキサゾラム、ピナゼパム、ブラゼパム、クアゼパム、サルマゼニル、スリクロン、テマゼパム、テトラゼパム、トフィソパム、トリアゾラム、ザレブロン、ゾレゼパム、ゾルピデム、ゾピクロン、及びゾピエロンが含まれる。

10

## 【0194】

ベンゾジアゼピンGABA-A修飾薬の付加的な非限定的例には、Ro15-4513、CL218872、CGS 8216、CGS 9895、PK 9084、U-93631、-CCM、-CCB、-CCP、Ro 19-8022、CGS 20625、NNC 14-0590、Ru 33-203、5-アミノ-1-プロモウラシル、GYKI-52322、FG 8205、Ro 19-4603、ZG-63、RWJ 46771、SX-3228、及びL-655,078、NNC 14-0578、NNC 14-8198、Wongら、Eur J Pharmacol 209:319-325(1995)に記載される付加的化合物、Y-23684及びYasumatsuら、Br J Pharmacol 111:1170-1178(1994)に記載される付加的化合物、及び米国特許第4,513,135号明細書に記載される化合物が含まれる。

20

## 【0195】

バルピツレートはバルピツール酸誘導体GABA-A修飾薬の非限定的な例には、フェノバルピタール、ペントバルピタール、ペントバルピトン、プリミドン、バルベキサクロン、ジプロピルバルピツール酸、ユーナクロン、ヘキサバルピタール、メフォバルピタール、メトヘキサタル、Na-メトヘキサタル、2,4,6(1H,3H,5)-ピリミジントリオン、セクブタバルピタール及び/又はチオペンタルが含まれる。

30

## 【0196】

神経ステロイドGABA-A修飾薬の非限定的な例には、キサロン、アロテトラヒドロデオキシコルチコステロン、テトラヒドロデオキシコルチコステロン、エストロゲン、プロゲステロン3-ヒドロキシアンドロスト-5-エン-17-オン-3-スルフェート、デヒドロエピアンロステロン、エルタノロン、エチニルエストラジオール、5-プレグネン-3-オール-20オン-スルフェート、5a-プレグナン-3-オール-20-オン(5PG)、アロプレグナノロン、プレグナノロン、及び5,939,545、5,925,630、6,277,838、6,143,736、RE35,517、5,925,630、5,591,733、5,232,917、20050176976、96116076、98/05337、95/21617、94/27608、93/18053、93/05786、93/03732、91116897、欧州特許第01038880号明細書、及びHanら、J. Med. Chem., 36, 3956-3967(1993)、Andersonら、J. Med. Chem., 40, 1668-1681(1997)、Hogenkampら、J. Med. Chem., 40, 61-72(1997)、Upasaniら、J. Med. Chem., 40, 73-84(19

40

50

97)、Majewskaら、Science 232:1004-1007(1986)、Harrisonら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 241:346-353(1987)、Geeら、Eur. J. Pharmacol., 136:419-423(1987)及びBirttranら、Brain Res., 561, 157-161(1991)に記載されるステロイド誘導体及び代謝物が含まれる。

【0197】

-カルボリンGABA-A修飾薬の非限定的な例には、アベカルニル、3,4-ジヒドロ- -カルボリン、ゲドカルニル、1-メチル-1-ビニル-2,3,4-トリヒドロ- -カルボリン-3-カルボン酸、6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ- -カルボリン、N-BOC-L-1,2,3,4-テトラヒドロ- -カルボリン-3-カルボン酸、トリプトリン、ピノリン、メトキシハルマラン、テトラヒドロ- -カルボリン(THBC)、1-メチル-THBC、6-メトキシ-THBC、6-ヒドロキシ-THBC、6-メトキシハルマラン、ノルハルマラン、3,4-ジヒドロ- -カルボリン、及びNielsenら、Nature, 286:606(1980)に記載される化合物が含まれる。

10

【0198】

いくつかの実施形態では、GABA受容体修飾薬はGABA-B受容体活性を修飾する。本明細書に記載される方法に有用な報告されるGABA-B受容体修飾薬の非限定的な例には、CGP36742、CGP-64213、CGP 56999A、CGP 54433A、CGP 36742、SCH 50911、CGP 7930、CGP 13501、バクロフェン及び3,471,548に記載される化合物、サクロフェン、ファクロフェン、2-ヒドロキシサクロフェン、SKF 97541、CGP 35348及びOlpeら、Eur. J. Pharmacol., 187, 27(1990)に記載される化合物、Hillsら、Br. J. Pharmacol., 102, pp. 5-6(1991)に記載されるホスフィン酸誘導体、及び4,656,298,5,929,236、欧州特許第0463969号明細書、同第0356128号明細書、Kaupmannら、Nature 368:239(1997)、Karlaら、J. Med. Chem., 42(11):2053-9(1992)、Ansarら、Therapie, 54(5):651-8(1999)、及びCastelliら、Eur. J. Pharmacol., 446(1-3):1-5(2002)に記載される化合物が含まれる。

20

30

【0199】

いくつかの実施形態では、GABA調節剤GABA修飾薬はGABA-C受容体活性を修飾する。本明細書に記載される方法で有用な報告されるGABA-C受容体修飾薬の非限定的な例には、シス-アミノクロトン酸(CACA)、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イルメチルホスフィン酸(TPMPA)及びP4MPA、PPA及びSEPIなどの関連化合物、2-メチル-TACA、(+/-)-TAMP、ムシモール及び3,242,190に記載される化合物、ZAPA、THIP及びアザ-THIPなどの関連アナログ、プリコトロキシニン、イミダゾール-4-酢酸(IMA)、及びCGP36742が含まれる。

【0200】

いくつかの実施形態では、GABA受容体修飾薬はグルタミン酸デカルボキシラーゼ(GAD)を修飾する。

いくつかの実施形態では、GABA受容体修飾薬はGABAアミノ基転移酵素(GTA)を修飾する。GTA修飾薬の非限定的例には、GABAアナログであるピガバトリン及び3,960,927に開示の化合物が含まれる。

40

【0201】

いくつかの実施形態では、GABA受容体修飾薬は、細胞外領域からのGABAの再摂取及び/又は輸送を修飾する。他の実施形態では、GABA受容体修飾薬はGABAトランスポーター、GAT-1、GAT-2、GAT-3及び/又はBGT-1の活性を修飾する。GABA再摂取及び/又は輸送修飾薬の非限定的な例には、ニペコチン酸及びCI

50

966などの関連誘導体、SKF 89976A、TACA、スチリペノール、チアガピン及び5,010,090に開示のGAT-1阻害剤、(R)-1-(4,4-ジフェニル-3-ブテニル)-3-ピペリジんカルボン酸及び4,383,999に開示の化合物、(R)-1-[4,4-ビス(3-メチル-2-チエニル)-3-ブテニル]-3-ピペリジんカルボン酸及びAndersonら, J. Med. Chem. 36, (1993) 1716-1725に開示の関連化合物、グバシン及びKrogsgaard-Larsen, Molecular & Cellular Biochemistry 31, 105-121 (1980)に開示の関連化合物、6,071,932に開示のGAT-4阻害剤、6,906,177及びAli, F. E. 5. J. Med. Chem. 1985, 28, 653-660に開示の化合物が含まれる。GABA再摂取阻害剤の検出方法は当技術分野では周知であり、例えば、6,906,177、6,225,115、4,383,999、Ali, F. E. 5. J. Med. Chem. 1985, 28, 653-660に記載されている。

#### 【0202】

いくつかの実施形態では、GABA受容体修飾薬はベンゾジアゼピン系クロナゼパム(例えば、3,121,076及び3,116,203に記載)、ベンゾジアゼピン系ジアゼパム(例えば、3,371,085、3,109,843及び3,136,815に記載)、短時間作用型ジアゼパム誘導体ミダゾラム(例えば、4,280,957に記載)、イミダゾジアゼピン系フルマゼニル(例えば、4,316,839に記載)、ベンゾジアゼピン系ロラゼパム(例えば、3,296,249に記載)、ベンゾジアゼピン系L-655708(例えば、Quirkら, Neuropharmacology 1996, 35, 1331、SurらMol. Pharmacol. 1998, 54, 928、及びSurらBrain Res. 1999, 822, 265に記載)、ベンゾジアゼピン系ガビットリル、ゾピクロン(これはGABA-A受容体上のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、例えば、3,862,149及び4,220,646に開示されている。)、GABA-A受容体増強剤のインジプロン(例えば、Fosterら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 311(2): 547-59 (2004), 4,521,422及び4,900,836に記載)、ゾルピデム(例えば、4,794,185及び欧州特許第50563号明細書に記載)、ザレプロン(例えば、4,626,538に記載)、アベカルニル(例えば、Stephensら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 253(1): 334-43 (1990)に記載)、GABA-A作動薬イソグバシン(例えば、Chebibら, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1999, 26, 937-940、Leinekugelら, J. Physiol. 1995, 487, 319-29、及びWhiteら, J. Neurochem. 1983, 40(6), 1701-8に記載)、GABA-A作動薬ガボキサドール(THIP)(例えば、4,278,676及びKrogsgaard-Larsen, Acta. Chem. Scand. 1977, 31, 584に記載)、GABA-A作動薬ムシモール(例えば、3,242,190及び3,397,209に記載)、GABA-A逆作動薬-CCP(例えば、Nielsenら, J. Neurochem., 36(1): 276-85 (1981)に記載)、GABA-A受容体増強剤リルゾール(4,370,338及び欧州特許第50,551号明細書に記載)、GABA-B作動薬及びGABA-C拮抗薬SKF97541(例えば、Froestlら, J. Med. Chem. 38 3297 (1995)、Hoskisonら, Neurosci. Lett. 2004, 365(1), 48-53及びHueら, J. Insect Physiol. 1997, 43(12), 1125-1131に記載)、GABA-B作動薬バクロフェン(例えば、米国特許第3,471,548号明細書に記載)、GABA-C作動薬シス-4-アミノクロトン酸(CACA)(例えば、UlloorらJ. Neurophysiol. 2004, 91(4), 1822-31に記載)、GABA-A拮抗薬ファクロフェン(例えば、Kerrら, Brain Res. 1987, 405, 150、Karlssoonら, Eur. J. Pharmacol. 1988, 148, 485、及びHasuo

, Gallagher Neurosci. Lett. 1988, 86, 77に記載)、GABA-A拮抗薬SR95531(例えば、Stellら, J. Neurosci. 2002, 22(10), RC223、Wermuthら, J. Med. Chem. 30239(1987)、及びLuddens及びKorpi, J. Neurosci. 15:6957(1995)に記載)、GABA-A拮抗薬ピククリン(例えば、Groenewoud, J. Chem. Soc. 1936, 199、Olsenら, Brain Res. 102:283(1976)及びHaworthらNature1950, 165, 529)、選択的GABA-B拮抗薬CGP 35348(例えば、Olpeら, Eur. J. Pharmacol. 1990, 187, 27、HaoらNeurosci. Lett. 1994, 182, 299及びFroestlらPharmacol. Rev. Comm. 1996, 8, 127に記載)、選択的GABA-B拮抗薬CGP 46381(例えば、Lingenhoehl, Pharmacol. Comm. 1993, 3, 49に記載)、選択的GABA-B拮抗薬CGP52432(例えば、Lanzaら, Eur. J. Pharmacol. 1993, 237, 191、Froestlら, Pharmacol. Rev. Comm. 1996, 8, 127、Bonannoら, Eur. J. Pharmacol. 1998, 362, 143、及びLibriら, Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol. 1998, 358, 168に記載)、選択的GABA-B拮抗薬CGP 54626(例えば、Bruggerら, Eur. J. Pharmacol. 1993, 235, 153、Froestlら, Pharmacol. Rev. Comm. 1996, 8, 127、及びKaupmannら, Nature 1998, 396, 683に記載)、選択的GABA-B拮抗薬CGP 55845(GABA受容体拮抗薬であり、例えば、Davies, europarmacology 1993, 32, 1071、Froestlら, Pharmacol. Rev. Comm. 1996, 8, 127、及びDeisz Neuroscience 1999, 93, 1241に記載)、選択的GABA-B拮抗薬サクロフェン(例えば、Bowery, TIPS, 1989, 10, 401、及びKerrら, Neurosci Lett. 1988; 92(1):92-6に記載)、GABA-B拮抗薬2-ヒドロキシサクロフェン(例えば、Kerrら, Neurosci. Lett. 1988, 92, 92、及びCurtisら, Neurosci. Lett. 1988, 92, 97に記載)、GABA-B拮抗薬SCH 50, 911(例えば、Carruthersら, Bioorg Med Chem Lett 8:3059-3064(1998)、Bolserら, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 274, 1393、Hosfordら, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 274, 1399、及びOngら, Eur. J. Pharmacol. 1998, 362, 35に記載)、選択的GABA-C拮抗薬TPMPA(例えば、Schlickerら, Brain Res. Bull. 2004, 63(2), 91-7、Murataら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 6:2073(1996)、及びRagozzinoら, Mol. Pharmacol. 50:1024(1996)に記載)、GABA誘導体(プレガバリン[(S)-(+) - 3-イソブチルガバ]又はガバペンチン[1-(アミノメチル)シクロヘキサン酢酸]などで、ガバペンチンは、例えば、米国特許第4, 024, 175号明細書に記載されている)、脂溶性GABA作動薬プロガバイド(in vivoで代謝されてGABA及び/又はin vivoで薬剤活性のあるGABA誘導体となる。プロガバイドは、例えば、米国特許第4, 094, 992号明細書及び同第4, 361, 583号明細書に記載されている)、GAT1阻害剤チアガピン(例えば、米国特許第5, 010, 090号明細書及びAndersenら, J. Med. Chem. 1993, 36, 1716に記載)、GABAアミノ基転移酵素阻害剤バルプロ酸(2-プロピルペンタン酸又はジプロピル酢酸)(例えば、米国特許第4, 699, 927号明細書及びCarrazら, Therapie, 1965, 20, 419に記載)、GABAアミノ基転移酵素阻害剤ピガバトリン(例えば、米国特許第3, 960, 927号明細書に記載)、又はトピラメート(例えば、米国特許第4, 513, 006号明細書に記載)である

。

## 【0203】

さらに、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせて使用される神経新生促進薬は、報告されている抗てんかん剤である神経新生促進作用薬でありうる。上記薬剤の非限定的な例には、カルバマゼピン又はテグレトール(CAS RN298-46-4)、クロナゼパム(CAS RN1622-61-3)、BPA又は3-(p-ボロノフェニル)アラニン(CAS RN90580-64-6)、ガバペンチン又はニューロンチン(CAS RN60142-96-3)、フェニトイン(CAS RN57-41-0)、トピラメート、ラモトリジン、又はラミクタール(CAS RN84057-84-1)、フェノバルビタール(CAS RN50-06-6)、オキサカルバゼピン(CAS RN28721-07-5)、プリミドン(CAS RN125-33-7)、エトスクシミド(CAS RN77-67-8)、レベチラセタム(CAS RN102767-28-2)、ゾニサミド、チアガピン(CAS RN115103-54-3)、デパコート又はジバルブプレックスナトリウム(CAS RN76584-70-8)、フェルバメート(Na-チャンネル及びNMDA受容体拮抗薬)、又はプレガバリン(CAS RN148553-50-8)が含まれる。

10

## 【0204】

さらなる実施形態では、神経新生促進作用薬は報告されているドーパミン受容体の直接的又は間接的修飾薬でありうる。上記薬剤の非限定的な例には、間接的ドーパミン作動薬メチルフェニデート(CAS RN113-45-1)又はメチルフェニデートヒドロクロリド(リタリンとしても知られるCAS RN298-59-9)、アンフェタミン(CAS RN300-62-9)及びメタンフェタミン(CAS RN537-46-2)、及び直接的ドーパミン作動薬スマニロール(CAS RN179386-43-7)、ロプリニロール(CAS RN91374-21-9)、及びロチゴチン(CAS RN99755-59-6)を含む。さらなる非限定的な例には、7-OH-DPAT、キンピロール、ハロペリドール、又はクロザピンが含まれる。

20

## 【0205】

さらなる非限定的な例には、プロモクリプチン(CAS RN25614-03-3)、アドロゴリド(CAS RN171752-56-0)、プラミペキソール(CAS RN104632-26-0)、ロピニロール(CAS RN91374-21-9)、アポモルフィン(CAS RN58-00-4)又はアポモルフィンヒドロクロリド(CAS RN314-19-2)、リスリド(CAS RN18016-80-3)、シベナデットヒドロクロリド又はバイオザン(CAS RN154189-24-9)、L-DOPA又はレボドーパ(CAS RN59-92-7)、メレボドーパ(CAS RN7101-51-1)、エチレボドーパ(CAS RN37178-37-3)、タリペキソールヒドロクロリド(CAS RN36085-73-1)又はタリペキソール(CAS RN101626-70-4)、ノロミロール(CAS RN90060-42-7)、キネロラン(CAS RN97466-90-5)、ベルゴリド(CAS RN66104-22-1)、フェノルドパム(CAS RN67227-56-9)、カルモキシロール(CAS RN98323-83-2)、テルグリド(CAS RN37686-84-3)、カベルゴリン(CAS RN81409-90-7)、キナゴリド(CAS RN87056-78-8)又はキナゴリドヒドロクロリド(CAS RN94424-50-7)、スマニロール、ドカルバミン(CAS RN74639-40-0)、SLV-308又は2(3H)-ベンゾキサゾロン、7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-モノヒドロクロライド(CAS RN269718-83-4)、アリピプラゾール(CAS RN129722-12-9)、ピフェブルノックス、リスデクスアンフェタミンジメシレート(CAS RN608137-33-3)、サフィナミド(CAS RN133865-89-1)、又はアデラール又はアンフェタミン(CAS RN300-62-9)が含まれる。

30

40

## 【0206】

50

さらなる実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせて使用される神経新生促進薬は、報告されているナトリウムとカルシウムの二重チャンネル修飾薬でありうる。上記薬剤の非限定的な例には、サフィナミド及びゾニサミドを含む。付加的な非限定的例には、エネカジン、(CAS RN 259525-01-4)、レボセモチアジル(CAS RN 116476-16-5)、ピサラミル(CAS RN 89194-77-4)、SL-34.0829(米国特許第6,897,305号明細書参照)、リファリジン(CAS RN 119514-66-8)、JTV-519(4-[3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)プロピオニル]-7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピンモノヒドロクロリド)、及びデラプリルが含まれる。

10

## 【0207】

さらなる実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせて使用される神経新生促進薬は、報告されているカルシウム拮抗薬でありうる(例えば、アムロジピン(CAS RN 88150-42-9)又はアムロジピンマレエート(CAS RN 88150-47-4)、ニフェジピン(CAS RN 21829-25-4)、MEM-1003(Roseら「新規カルシウムチャンネル遮断剤MEM1003の高齢ウサギのまばたき修飾の遅れ及び追跡における有効性。」*Neurobiol Aging*. 2006 Apr 16; [印刷前の電子出版]参照)、イスラジピン(CAS RN 75695-93-1)、フェロジピン(CAS RN 72509-76-3; 3,5-ピリジンジカルボン酸, 1,4-ジヒドロ-4-(2,3-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-, エチルメチルエステル)又はフェロジピン(CAS RN 86189-69-7; 3,5-ピリジンジカルボン酸, 4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-, エチルメチルエステル, (+)-)、レミルジピン(CAS RN 125729-29-5又は94739-29-4)、クレビジピン(CAS RN 166432-28-6又は167221-71-8)、ベラパミル(CAS RN 52-53-9)、ジコノチド(CAS RN 107452-89-1)、モナテピルマレエート(CAS RN 132046-06-1)、マニジピン(CAS RN 89226-50-6)、フルニジピン(CAS RN 138661-03-7)、ニトレンジピン(CAS RN 39562-70-4)、ロペラミド(CAS RN 53179-11-6)、アミオダロン(CAS RN 1951-25-3)、ペプリジル(CAS RN 64706-54-3)、ジルチアゼム(CAS RN 42399-41-7)、ニモジピン(CAS RN 66085-59-4)、ラモトリジン、シナルジン(CAS RN 298-57-7)、ラシビジン(CAS RN 103890-78-4)、ニルバジピン(CAS RN 75530-68-6)、ドタリジン(CAS RN 84625-59-2)、シルニジピン(CAS RN 132203-70-4)、オキソジピン(CAS RN 90729-41-2)、アラニジピン(CAS RN 86780-90-7)、アニパミル(CAS RN 83200-10-6)、イペノキサゾン(CAS RN 104454-71-9)、エフォニジピンヒドロクロリド又はNZ105(CAS RN 111011-53-1)又はエフォニジピン(CAS RN 111011-63-3)、テミベリン(CAS RN 173324-94-2)、プラニジピン(CAS RN 99522-79-9)、ドプロピジル(CAS RN 79700-61-1)、レルカニジピン(CAS RN 100427-26-7)、テロジリン(CAS RN 15793-40-5)、ファントファロン(CAS RN 114432-13-2)、アゼルニジピン(CAS RN 123524-52-7)、ミベフラジル(CAS RN 116644-53-2)又はミベフラジルジヒドロクロリド(CAS RN 116666-63-8)、SB-237376(Xuら「SB-237376の電気生理学的作用、カリウム及びカルシウムチャンネルの二重遮断作用を有する新規抗不整脈性化合物。」*J Cardiovasc Pharmacol*. 2003 41(3): 414-21参照)、BRL-32872(CAS RN 113241-47-7)、S-2150(Ishibashiら「ラットにおけるカルシウムチャンネル・1同時遮断性降圧薬S-2

20

30

40

50

150の薬力学。」J Pharm Pharmacol. 2000 52(3): 273-80参照)、ニソルジピン(CAS RN63675-72-9)、セモチアジル(CAS RN116476-13-2)、パロニジピン(CAS RN96515-73-0)又はパロニジピンヒドロクロリド(CAS RN96515-74-1)、SL-87.0495(米国特許第6,897,305号明細書参照)、YM430(4((S)-2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)アミノ)ブチルメチル2,6-ジメチル-((S)-4-(m-ニトロフェニル))-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート)、バルニジピン(CAS RN104713-75-9)、及びAM336又はCVID(Adamsら「オメガ-コトキシニンCVIDは、神経節前線維末端からの伝達物質放出に関する薬理的に特異的な電位感受性カルシウムチャンネルを阻害する」J. Biol. Chem., 278(6): 4057-4062, 2003参照)などがある)。さらなる非限定的例はNMED-160である。

#### 【0208】

他の実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせて使用される神経新生促進薬は、報告されているメラトニン受容体修飾薬でありうる。上記修飾薬の非限定的例には、メラトニン受容体作動薬メラトニン、LY-156735(CAS RN118702-11-7)、アゴメラチン(CAS RN138112-76-2)、6-クロロメラトニン(CAS RN63762-74-3)、ラメルテオン(CAS RN196597-26-9)、2-メチル-6,7-ジクロロメラトニン(CAS RN104513-29-3)、及びML23(CAS RN108929-03-9)が含まれる。

#### 【0209】

さらなる実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせて使用される神経新生促進薬は、報告されているメラノコルチン受容体修飾薬でありうる。上記薬剤のさらなる非限定的な例には、メラノタンII(CAS RN121062-08-6)、PT-141又はブレメラノチド(CAS RN189691-06-3)、HP-228(Gettingら「メラノコルチンペプチドHP228は、炎症及び臓器損傷の急性モデルにおいて保護効果を示す。」Eur J Pharmacol. 2006 Jan 24参照)、又はAction Pharma A/SのAP214から選択されたメラノコルチン受容体作動薬が含まれる。

#### 【0210】

さらなる実施形態には、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と、アンジオテンシンII受容体などにおける報告されるアンジオテンシンII機能修飾薬との組み合わせが含まれる。いくつかの実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と共に使用される神経新生促進作用薬は、報告されているアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤でありうる。上記報告される阻害剤の非限定的な例には、スルフヒドリル基を含む(又はメルカプト基を含む)薬剤(アラセプリル、カプトプリル(カポテン(商標))、フェンチアプリル、ピボプリル、ピバロプリル、又はゾフェノプリルなど)、ジカルボン酸基を含む薬剤(エナラプリル(バソテク(商標))又はレニテク(商標))又はエナラプリラト、ラミプリル(アルテース(商標))又はトリテース(商標)又はラメース(商標))、キナプリル(アキュプリル(商標))又はキナプリルヒドロクロリド、ペリンドプリル(コベルシル(商標))又はペリンドプリルエルブミン(アセオン(商標))、リシノプリル(リソドール(商標))又はプリニビル(商標)又はゼストリル(商標))など)、ホスホン酸基を含む(又はリン酸基を含む)薬剤(フォシノプリル(モノプリル(商標))、フォシノプリラト、フォシノプリルナトリウム(CAS RN88889-14-9)、ベナゼプリル(ロテンシン(商標))又はベナゼプリルヒドロクロリド、イミダプリル又はイミダプリルヒドロクロリド、モエキシプリル(ユニバスク(商標))、又はトランドラプリル(マビック(商標))など)が含まれる。他の実施形態では、修飾薬は、経口投与で活性のより大きな代謝物に後に変換されて、バイオアベイラビリティを増加するエステルで投与される。

10

20

30

40

50

## 【0211】

さらなる実施形態には、カソキニン及びラクトキニン（カゼイン及び乳清の分解物）などの自然に生じる報告されるアンジオテンシンII修飾物質が含まれ、消化中にそれらの形成が必要になることを未然に防ぐために投与されうる。報告されるアンジオテンシン受容体拮抗薬の付加的な非限定的実施形態には、カンデサルタン（アタカンド（商標）又はラタカンド（商標）、139481-59-7）又はカンデサルタン・シレキセチル、エプロサルタン（テベテン（商標））又はエプロサルタンメシレート、イルベサルタン（アプロベル（商標）又はカルビー（商標）又はアパプロ（商標））、ロサルタン（コザール（商標）又はハイザール（商標））、オルメサルタン（ベニカー（商標）、CAS RN 144689-24-7）又はオルメサルタン・メドキシミル（CAS RN 144689-63-4）、テルミサルタン（ミカルジス（商標）又はプリートル（商標））、又はバルサルタン（ジオパン（商標））が含まれる。

10

## 【0212】

組み合わせに使用しうる報告されるアンジオテンシン修飾薬の付加的な非限定的例には、ナテグリニド又はスターリックス（CAS RN 105816-04-4）、タソサルタン又はその代謝物エノルタソサルタン、オマパトリラト（CAS RN 167305-00-2）、又はナテグリニドとバルサルタンの組み合わせ、アモルジピン及びベナゼプリル（ロトレル10-40又はロトレル5-40）、又はデラプリル及びマニジピン（CHF 1521）が含まれる。

20

## 【0213】

さらに、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と共に使用される薬剤は、ブスピロン（ブスパー）などの報告される5HT<sub>1a</sub>受容体作動薬（又は部分的作動薬）でありうる。いくつかの実施形態では、報告される5HT<sub>1a</sub>受容体作動薬は、タンドスピロン、ゲピロン及びイブサピロンなどのアザピロンであるが、これに限定されない。さらなる報告される5HT<sub>1a</sub>受容体作動薬の非限定的な例には、フレシノキサソ（CAS RN 98206-10-1）、MDL72832ヒドロクロリド、U-92016A、(+)-UH301、F13714、F13640、6-ヒドロキシ-ブスピロン（米国特許出願公開第2005/0137206号明細書参照）、S-6-ヒドロキシ-ブスピロン（米国特許出願公開第2003/0022899号明細書参照）、R-6-ヒドロキシ-ブスピロン（米国特許出願公開第2003/0009851号明細書参照）、アダタンセリン、ブスピロン-サッカリド（00/12067参照）又は8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテトラリン（8-OHDPAT）が含まれる。

30

## 【0214】

報告された5HT<sub>1a</sub>受容体作動薬のさらなる非限定的な例には、OPC-14523（1-[3-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル]-5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2[1H]-キノリノンモノメタンスルホネート）、BMS-181100又はBMY14802（CAS RN 105565-56-8）、フリバンセリン（CAS RN 167933-07-5）、レピノタン（CAS RN 144980-29-0）、レソピトロン（CAS RN 132449-46-8）、ピクロゾタン（CAS RN 182415-09-4）、アリピプラゾール、Org-13011（1-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジニル)-4-[4-[2-オキソ-1-ピロリジニル]ブチル]ピペラジン(E)-2-プテンジオエート）、SDZ-MAR-327（Christian「非定型神経弛緩薬SDZMAR327を投与された健常被験者における中枢ドーパミンD<sub>1</sub>受容体結合の陽電子放射断層（ポジトロンCT）解析。」Int J Mol Med. 19981(1):243-7参照）、MKC-242（(S)-5-[3-[(1,4-ベンゾジオキサソ-2-イルメチル)アミノ]プロポキシ]-1,3-ベンゾジオキサソールHCl）、ピラゾドン、サリゾタン（CAS RN 177975-08-5）、ロキシンドール（CAS RN 112192-04-8）又はロキシンドール・メタンスルホネート（CAS RN 119742-13-1）、アルネスピロン（CAS RN 138298-79-0）、プロメルグリド（CAS RN 8345

40

50



5 - 48 - 5)、キサリプロデン(CAS RN135354-02-8)、マザペルチンスクシネート(CAS RN134208-18-7)又はマザペルチン(CAS RN134208-17-6)、PRX-00023、F-13640(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[4-フルオロ-4-[[5-メチル-ピリジン-2-イルメチル]-アミノ]メチル]ピペリジン-1-イル]メタノン、フマレート)、エプタピロン(CAS RN179756-85-5)、ジブラシドン(CAS RN146939-27-7)、スネピトロン(Beckerら「Gタンパク共役型受容体:コンピュータ3Dシミュレーションによる新薬探索」PNAS 2004101(31):11304-11309参照)、ウメスピロン(CAS RN107736-98-1)、SLV-308、ピフェブルノックス、及びザロスピロン(CAS RN114298-18-9)が含まれる。

10

## 【0215】

別のさらなる非限定的例には、AP-521(Asahi Kaseiの部分的作動薬)及びDu-123015(Solvay製)が含まれる。

## 【0216】

あるいは、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と共に使用される薬剤は、報告される5HT<sub>4</sub>受容体作動薬(又は部分的作動薬)でありうる。いくつかの実施形態では、報告される5HT<sub>4</sub>受容体作動薬又は部分的作動薬は、置換ベンズアミドで、非限定的な例としてはシサブリド、個々のシサブリド鏡像異性体(+シサブリド及び-シサブリド)又はその組み合わせ、モサブリド、及びレンザブリドなどがある。いくつかの実施形態では、その化学物質はブルカロプリドなどのベンソフラン誘導体である。さらなる実施形態には、テガセロドなどのインドール、又はベンズイミダゾロンが含まれる。5HT<sub>4</sub>受容体作動薬又は部分的作動薬として報告されている他の非限定的な化学物質には、ザコプリド(CAS RN90182-92-6)、SC-53116(CAS RN141196-99-8)及びそのラセミ化合物SC-49518(CAS RN146388-57-0)、BIMU1(CAS RN127595-43-1)、TS-951(CAS RN174486-39-6)、又はML10302(CAS RN148868-55-7)が含まれる。さらなる非限定的な化学物質には、メトクロプラミド、5-メトキシトリプタミン、RS67506、2-[1-(4-ピペロニル)ピペラジニル]ベンゾチアゾール、RS66331、BIMU8、SB-205149(レンザブリドのn-ブチル第4級アナログ)、又はBuchheitらにより記載されているインドール・カルバジミダミド(「セロトニン5-HT<sub>4</sub>受容体。2.作動薬インドール・カルバジミダミドクラスの構造活性研究。」J Med Chem. (1995) 38(13):2331-8)を含む。さらに付加的な非限定的例には、シサブリドの代謝物であるノルシサブリド(CAS RN102671-04-5)、モサブリドシトレート、テガセロドのマレート(CAS RN189188-57-6)、ザコプリドヒドロクロリド(CAS RN99617-34-2)、メザコプリド(CAS RN89613-77-4)、SK-951(+)-4-アミノ-N-(2-(1-アザビシクロ(3.3.0)オクタン-5-イル)エチル)-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-メチルベンゾ(b)フラン-7-カルボキシアミドヘミフマレート)、ATI-7505(ARYx Therapeuticsのシサブリドアナログ)、SDZ-216-454(濃度依存的にcAMP産生を促進する選択的5HT<sub>4</sub>受容体作動薬、Marksteinら「ラット海馬中のアデニル・シクラーゼに正に共役している5-HT受容体の薬理学的特性の分析。」Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. (1999) 359(6):454-9参照)、SC-54750又はアミノメチルアザダマンタン、Y-36912又は4-アミノ-N-[1-[3-(ベンジルスルホニル)プロピル]ピペリジン-4-イルメチル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド(Sondarら「選択的セロトニン4受容体作動薬としてのベンズアミド誘導体の合成及び薬理学的特性。」Bioorg Med Chem. (2004) 12(10):2737-47に開示)、TKS159又は4-アミノ-5-クロロ-2-メトキ

20

30

40

50

シ - N - [ ( 2 S , 4 S ) - 1 - エチル - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - ピロリジニル ] ベンズアミド ( H a g a ら 「 新規 5 - ヒドロキシトリプタミン 4 作動薬 T K S 1 5 9 の覚醒イヌの胃収縮運動に対する影響。 」 で報告 ) 、 R S 6 7 3 3 3 又は 1 - ( 4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 1 - n - ブチル - 4 - ピペリジニル ) - 1 - プロパノン、 K D R - 5 1 6 9 又は 4 - アミノ - 5 - クロロ - N - [ 1 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 2 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) ベンズアミドヒドロクロリド二水和物 ( T a z a w a ら ( 2 0 0 2 ) 「 新規消化管運動促進剤 K D R - 5 1 6 9 は、イヌ及びラットにおいて胃収縮運動及び胃排出機能を促進する。 」 E u r J P h a r m a c o l 4 3 4 ( 3 ) : 1 6 9 - 7 6 で報告 ) 、 S L 6 5 . 0 1 5 5 又は 5 - ( 8 - アミノ - 7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル ) - 3 - [ 1 - ( 2 - フェニルエチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンモノヒドロクロリド、及び Y - 3 4 9 5 9 又は 4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - [ 1 - [ 5 - ( 1 - メチルインドール - 3 - イルカルボニルアミノ ) ペンチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル ] ベンズアミドが含まれる。

10

## 【 0 2 1 7 】

M K C - 2 3 1 などの 4 - アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせて使用される他の非限定的な報告される 5 H T 4 作動薬及び部分的作動薬には、メトクロプラミド ( C A S R N 3 6 4 - 6 2 - 5 ) 、 5 - メトキシトリプタミン ( C A S R N 6 0 8 - 0 7 - 1 ) 、 R S 6 7 5 0 6 ( C A S R N 1 6 8 9 8 6 - 6 1 - 6 ) 、 2 - [ 1 - ( 4 - ピペロニル ) ピペラジニル ] ベンゾチアゾール ( C A S R N 1 5 5 1 0 6 - 7 3 - 3 ) 、 R S 6 6 3 3 1 ( B u c c a f u s c o ら 「 記憶及び認知におよぼす有益効果誘発のための複数の中枢神経系標的。 」 ( 2 0 0 0 ) P h a r m a c o l o g y 2 9 5 ( 2 ) : 4 3 8 - 4 4 6 参照 ) 、 B I M U 8 ( エンド - N - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル ) - 2 , 3 - デヒドロ - 2 - オキソ - 3 - ( プロブ - 2 - イル ) - 1 H - ベンズイミド - アゾール - 1 - カルボキサミド ) 、 又は S B 2 0 5 1 4 9 ( レンザプリドの n - ブチル第 4 級アナログ ) を含む。メトクロプラミドジヒドロクロリド ( C A S R N 2 5 7 6 - 8 4 - 3 ) 又はメトクロプラミドジヒドロクロリド ( C A S R N 5 5 8 1 - 4 5 - 3 ) 又はメトクロプラミドヒドロクロリド ( C A S R N 7 2 3 2 - 2 1 - 5 又は 5 4 1 4 3 - 5 7 - 6 ) などの、メトクロプラミドに関連した化合物も、本明細書に記載される組み合わせ又は方法に使用されうる。

20

30

## 【 0 2 1 8 】

さらに、M K C - 2 3 1 などの 4 - アシルアミノピリジン誘導体と共に使用される薬剤は、アザセトロン ( C A S R N 1 2 3 0 3 9 - 9 9 - 6 ) などの報告される 5 H T 3 受容体拮抗薬、オンダンセトロン ( C A S R N 9 9 6 1 4 - 0 2 - 5 ) 又はオンダンセトロンヒドロクロリド ( C A S R N 9 9 6 1 4 - 0 1 - 4 ) 、 シランセトロン ( C A S R N 1 2 0 6 3 5 - 7 4 - 7 ) 、 アロキシ又はパロノセトロンヒドロクロリド ( C A S R N 1 3 5 7 2 9 - 6 2 - 3 ) 、 パレノセトロン ( C A S R N 1 3 5 7 2 9 - 6 1 - 2 又は 1 3 5 7 2 9 - 5 6 - 5 ) 、 シスプラチン ( C A S R N 1 5 6 6 3 - 2 7 - 1 ) 、 ロトロネックス又はアロセトロンヒドロクロリド ( C A S R N 1 2 2 8 5 2 - 6 9 - 1 ) 、 アンゼメト又はドラセトロンメシレート ( C A S R N 1 1 5 9 5 6 - 1 3 - 3 ) 、 ギャコプリド又は R - ギャコプリド、 E - 3 6 2 0 ( [ 3 ( S ) - エンド ] - 4 - アミノ - 5 - クロロ - N - ( 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 - ] オクト - 3 - イル - 2 [ ( 1 - メチル - 2 - ブチニル ) オキシ ] ベンズアミド ) または E - 3 6 2 0 H C l ( 3 ( S ) - エンド - 4 - アミノ - 5 - クロロ - N - ( 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - メチル - 2 - ブチニル ) オキシ ) - ベンズアミド - H C l ) 、 Y M 0 6 0 又はラモセトロンヒドロクロリド ( C A S R N 1 3 2 9 0 7 - 7 2 - 3 ) 、 米国特許第 6 , 8 4 6 , 8 2 3 号明細書に記載されるチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン誘導体拮抗薬 ( D D P 2 2 5 又は M C I 2 2 5 ( C A S R N 1 3 5 9 9 1 - 4 8 - 9 ) など ) 、 マリノール又はドロナビノール ( C A S R N 1 9 7 2

40

50

- 08 - 3)、又はラクヒドリン又は乳酸アンモニウム (CAS RN 515 - 98 - 0)、キトリル又はグラニセトロンヒドロクロリド (CAS RN 107007 - 99 - 8)、ベメセトロン (CAS RN 40796 - 97 - 2)、トロピセトロン (CAS RN 89565 - 68 - 4)、ザトセトロン (CAS RN 123482 - 22 - 4)、ミリセトロン (CAS RN 135905 - 89 - 4) 又はミリセトロンマレエート (CAS RN 148611 - 75 - 0)、又はレンザブリド (CAS RN 112727 - 80 - 7) でありうる。

【0219】

さらに、MKC - 231 などの 4 - アシルアミノピリジン誘導体と共に使用される薬剤は、報告される 5HT<sub>2A</sub>/2C 受容体拮抗薬でありうる (例えば、ケタンセリン (CAS RN 74050 - 98 - 9) 又はケタンセリントレート、リスペリドン、オランザピン、アダタンセリン (CAS RN 127266 - 56 - 2)、リタンセリン (CAS RN 87051 - 43 - 2)、エトペリドン、ネファゾドン、デラムシクラン (CAS RN 120444 - 71 - 5)、ゲオデン又はジブラシドンヒドロクロリド (CAS RN 138982 - 67 - 9)、ゼルドックス又はジブラシドン又はジブラシドンヒドロクロリド、EMD 281014 (7 - [4 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1H - インドール - 3 - カルボニトリル HCl)、MDL 100907 又は M100907 (CAS RN 139290 - 65 - 6)、エフェクサー XR (ベンラファキシン製剤)、ゾマリル又はイロペリドン、クエチアピン (CAS RN 111974 - 69 - 7) 又はクエチアピッフマレート (CAS RN 111974 - 72 - 2) 又はセロクエル、SB 228357 又は SB 243213 (Bromidge ら「ピアリアルカルバモイルインドリンは新しい選択的 5 - HT (2C) 受容体逆作動薬である：潜在的抗うつ / 抗不安剤としての 5 - メチル - 1 - [[2 - [(2 - メチル - 3 - ピリジル) オキシ] - 5 - ピリジル] カルバモイル] - 6 - トリフルオロメチルインドリン (SB - 243213) の特定。」 J Med Chem. 2000 43 (6) : 1123 - 34 参照)、SB 220453 又はトナベルサト (CAS RN 175013 - 84 - 0)、セルチンドール (CAS RN 106516 - 24 - 9)、エプリバンセリン (CAS RN 130579 - 75 - 8) 又はエプリバンセリッフマレート (CAS RN 130580 - 02 - 8)、ルバゾドンヒドロクロリド (CAS RN 161178 - 10 - 5)、シプロヘプタジン (CAS RN 129 - 03 - 3)、ピゾチリン又はピゾチフェン (CAS RN 15574 - 96 - 6)、メスレルギン (CAS RN 64795 - 35 - 3)、イリダロン (CAS RN 96478 - 43 - 2)、MDL 11939 (CAS RN 107703 - 78 - 6)、又はブルバンセリン (CAS RN 443144 - 26 - 1) がある)。

【0220】

修飾薬のさらなる非限定的な例には、報告される 5 - HT<sub>2C</sub> 作動薬又は部分的作動薬 (m - クロロフェニルピペラジンなど)、又は 5 - HT<sub>2A</sub> 受容体逆作動薬 (ACP 103 (CAS RN : 868855 - 07 - 6)、APD 125 (Arena Pharmaceuticals 製)、AVE 8488 (Sanofi - Aventis 製) 又は TGWOAD / AA (Fabre Kramer Pharmaceuticals 製) など) が含まれる。

【0221】

さらに、MKC - 231 などの 4 - アシルアミノピリジン誘導体と共に使用される薬剤は、報告される 5HT<sub>6</sub> 受容体拮抗薬 (SB - 357134 (N - (2, 5 - ジブromo - 3 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 3 - ピペラジン - 1 - イルベンゼンスルホンアミド) など)、SB - 271046 (5 - クロロ - N - (4 - メトキシ - 3 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホンアミド)、Ro 04 - 06790 (N - (2, 6 - ビス (メチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 4 - アミノベンゼンスルホンアミド)、Ro 63 - 0563 (4 - アミノ - N - (2, 6 - ビス - メチルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ベンゼンスルホンアミド)、クロザ

10

20

30

40

50

ピン又はその代謝物 N - デスメチルクロザピン、オランザピン (CAS RN 132539-06-1)、フルペラピン (CAS RN 67121-76-0)、セロクエル (クエチアピン又はクエチアピソド)、クロミプラミン (CAS RN 303-49-1)、アミトリプチリン (CAS RN 50-48-6)、ドキシピン (CAS RN 1668-19-5)、ノルトリプチリン (CAS RN 72-69-5)、5 - メトキシトリプタミン (CAS RN 608-07-1)、プロモクリプチン (CAS RN 25614-03-3)、オクトクロテピン (CAS RN 13448-22-1)、クロルプロマジン (CAS RN 50-53-3)、ロキサピン (CAS RN 1977-10-2)、フルフェナジン (CAS RN 69-23-8)、又は GSK 742457 (David Wittly により発表、「in vivo 活性の早期最適化: 5-HT<sub>6</sub> 受容体拮抗薬 742457 の発見」GlaxoSmithKline SCIPharm 2006 にて、エジンバラでの国際製薬業界会議、2006 年 5 月 16 日) でありうる。

#### 【0222】

付加的な非限定的例として、報告される 5HT<sub>6</sub> 修飾薬は、SB-258585 (4-ヨード-N-[4-メトキシ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド)、PRX 07034 (Predix Pharmaceuticals 製) 又は部分的作動薬 (E-6801 (6-クロロ-N-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-5-イル)イミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-スルホンアミド) 又は E-6837 (5-クロロ-N-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-5-イル)ナフタレン-2-スルホンアミド) など) でありうる。

#### 【0223】

さらに、MKC-231 などの 4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせて使用される薬剤は、1 種以上のモノアミン神経伝達物質 (本明細書では「モノアミン」と称される) 又は他の生体アミン (非限定的例として微量アミン (TA) など) により媒介される神経伝達を修飾すると報告されている化合物 (又は「モノアミン修飾薬」) でありうる。TA は内因性の CNS 活性アミンで、典型的生体アミン (例えば、ノルエピネフリン、ドーパミン (4-(2-アミノエチル)ベンゼン-1,2-ジオール)、及びノ又はセロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT)、又はその代謝物、前駆体、プロドラッグ又はアナログに構造的に関連する。このように本開示の方法は、1 種以上の報告される TA と MKC-231 などの 4-アシルアミノピリジン誘導体の組み合わせ投与を含む。付加的 CNS 活性モノアミン受容体修飾薬は、当技術分野で良く知られており、例えば、メルクインデックス 12 版に記載されている。(1996)。

#### 【0224】

特定の食品 (例えば、チョコレート、チーズ及びワインなど) も、TA 及びノ又は TA 関連化合物の相当な供給源を提供できる。構成要素として有用な哺乳類 TA の非限定的な例には、限定はされないが、トリプタミン、 $\alpha$ -チラミン、m-チラミン、オクトパミン、シネフリン又は  $\alpha$ -フェニルエチルアミン ( $\alpha$ -PEA) を含む。さらなる有用な TA 関連化合物には、限定はされないが、5-ヒドロキシトリプタミン、アンフェタミン、ブフォテニン、5-メトキシトリプタミン、ジヒドロメトキシトリプタミン、フェニルエフリン、又はその代謝物、前駆体、プロドラッグ又はアナログが含まれる。

#### 【0225】

いくつかの実施形態では、構成要因は生体アミン又は微量アミン関連受容体 (TAAR) のリガンド、及びノ又は TA の 1 種以上の生物学的作用を媒介する薬剤である。TA は、TAAR (典型的生体アミン状態と相同性を有する G-タンパク共役受容体 (TAAR1-TAAR9) ファミリーを含む) と呼ばれる多くの特異的受容体に結合して活性化することが示されている。例えば、TAAR1 はチラミン及び  $\alpha$ -PEA の両方によって活性化される。

#### 【0226】

10

20

30

40

50

このように非限定的実施形態には、その構成要素が - P E A (哺乳類 CNS で顕著な神経修飾性の役割を有することが示されており、海馬において比較的高レベルに存在する (例えば、Taga ら, Biomed Chromatogr., 3 (3) : 118 - 20 (1989) など)、 - P E A の代謝物、プロドラッグ、前駆体、又は他のアナログ ( - P E A 前駆体 L - フェニルアラニン、 - P E A 代謝物 - フェニル酢酸 ( - P A A )、又は - P E A アナログメチルフェニデート、アンフェタミン、及び関連化合物など) が含まれる。

#### 【0227】

急速な細胞外代謝などのため、ほとんどの T A 及びモノアミンの半減期は短い (例えば、約 30 秒未満)。このように本開示の実施形態には、モノアミン代謝を阻害することによって、1 種以上のモノアミンの細胞外濃度を増加させるモノアミン「代謝修飾薬」の使用が含まれる。いくつかの実施形態では、代謝修飾薬は、細胞外でのモノアミンの不活性代謝物への分解に触媒作用を及ぼす酵素モノアミンオキシダーゼ (M A O) の阻害剤である。M A O のサブタイプである M A O - A 及び / 又は M A O - B は、T A の主要代謝経路に関連している。従って、いくつかの実施形態では、T A レベルは M A O - A 及び / 又は M A O - B の活性を修飾することにより調整される。例えば、いくつかの実施形態では、M A O - A 及び / 又は M A O - B の阻害剤を、本明細書に記載されるように M K C - 231 などの 4 - アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせて投与することにより、内因性 T A レベルは増加する (及び T A によるシグナル伝達が増強される)。

#### 【0228】

モノアミンオキシダーゼ (M A O) 阻害剤の非限定的例には、M A O - A (5 - ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) (5 - H T) 及びノルエピネフリン (N E) から特異的にアミノ基を除去する)、及び / 又は M A O - B (フェニルエチルアミン (P E A) 及びベンジルアミンから特異的にアミノ基を除去する。M A O - A 及び M A O - B は両方ともドーパミン (D A) を代謝する) に対する報告される阻害剤が含まれる。さまざまな実施形態において、M A O 阻害剤は非可逆的又は可逆的 (例えば、M A O - A の可逆的阻害剤 (R I M A)) であり、M A O - A 及び / 又は M A O - B (例えば、非選択的二重阻害剤又は M A O サブタイプ選択的阻害剤) に対して異なる効力を持ちうる。本明細書に記載される方法で有用な M A O 阻害剤の非限定的な例には、クロルジリン、L - デブレニル、イソカルボキサジド (マルプラン)、アヤワスカ、ニアラミド、イプロニアジド、イプロクロジド、モクロベミド (オーロリックス)、フェネルジン (ナルジル)、トラニルシプロミン (パルネート) (フェネルジンと同種の M A O 阻害剤)、トロキサトン、レボ - デブレニル (セレギリン)、ハルマラ、R I M A (例えば、モクロベミド、Da Prada ら, J Pharmacol Exp Ther 248 : 400 - 414 (1989) に記載)、プロファロミン、及びペフロキサトン (Curet ら, J Affect Disord 51 : 287 - 303 (1998) に記載)、ラザベミド (Ro 196327) (Ann. Neurol., 40 (1) : 99 - 107 (1996) に記載)、及び S L 25.1131 (Aubin ら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 310 : 1171 - 1182 (2004) に記載) が含まれる。

#### 【0229】

さらなる実施形態では、モノアミン修飾薬は「再摂取阻害剤」であり、シナプス間隙及び / 又は他の細胞外領域からのモノアミンの排出を阻害することにより、細胞外モノアミンレベルを増加させる。いくつかの実施形態では、モノアミン修飾薬はモノアミン再摂取阻害剤であり、1 種以上のモノアミンに対して、他の 1 種以上のモノアミンに対するよりも、高い選択性 / 特異性で再摂取阻害作用を示しうる。「再摂取阻害剤」という用語には、モノアミンの輸送を阻害する化合物 (例えば、再摂取阻害剤) 及び / 又は輸送タンパク (例えば、ドーパミントランスポーター (D A T)、N E トランスポーター (N E T)、5 - H T トランスポーター (S E R T)、及び / 又はニューロン外モノアミントランスポーター (E M T) 及び / 又は細胞外モノアミンの除去を媒介する他の分子) による、基質としてのモノアミンの結合を阻害する化合物 (例えば、再摂取遮断薬) が含まれる。モノ

10

20

30

40

50

アミン再摂取阻害剤は、例えば、Koe, J. Pharmacol. Exp. Ther. 199: 649-661 (1976)に記載されるように、一般に、特定のモノアミンに関するその効力によって分類される。しかし、1種以上のモノアミンに対して活性である化合物の引例は、in vivoで修飾されるモノアミンの網羅又は包括を意図するものではなく、むしろ熟練した医師が本明細書で提供される治療方法に使用する化合物を選択するための一般的なガイダンスとしてものである。

#### 【0230】

本明細書に記載されるようにMKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体との組み合わせ又は方法に使用される生体アミン修飾薬に関連する実施形態では、その修飾薬は(i)ノルエピネフリン及びドーパミン再摂取阻害剤(ブプロピオン(例えば、米国特許第3,819,706号明細書及び同第3,885,046号明細書に記載)、又は(S,S)-ヒドロキシブプロピオン(例えば、米国特許第6,342,496号明細書に記載)など)、(ii)選択的ドーパミン再摂取阻害剤(メジホキサミン、アミネプチン(例えば、米国特許第3,758,528号明細書及び同第3,821,249号明細書に記載)、GBR12909、GBR12783及びGBR13069(Anderesen, Eur J Pharmacol, 166: 493-504 (1989)に記載)など)、又は(iii)モノアミンの放出を刺激するモノアミン「放出促進薬」で、これは例えば、シナプス前受容体(自己受容体、ヘテロ受容体など)の修飾、小胞へのモノアミンの摂取(小胞形成など)及び/又は放出(小胞融合及び放出)の修飾、及び/又は別の方法でモノアミン放出を修飾することにより行なわれる。モノアミン放出促進薬は、シナプス前ニューロンの活性とは無関係に、シナプス間隙又は他の細胞外領域内の1種以上のモノアミンレベルを増加させる方法を有利に提供する。

10

20

#### 【0231】

本明細書に提供されている組み合わせに有用なモノアミン放出促進薬には、フェンフルラミン又はp-クロロアンフェタミン(PCA)又はドーパミン、ノルエピネフリン、及びセロトニン放出促進薬アミネプチン(例えば、米国特許第3,758,528号明細書及び同第3,821,249号明細書に記載)が含まれる。

#### 【0232】

MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と共に使用される薬剤は、報告されるホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤でありうる。いくつかの実施形態では、PDE活性の報告される阻害剤には、cAMP特異的PDEの阻害剤が含まれる。本明細書に記載される方法で有用なcAMP特異的PDE阻害剤の非限定的な例には、ピロリジノン(米国特許第5,665,754号明細書、米国特許出願公開第2004/0152754号明細書又は同第2004/0023945に開示の化合物など)、キナゾリネオン(米国特許第6,747,035号明細書又は同第6,828,315号明細書、97/49702又は97/42174に開示の化合物など)、キサンチン誘導体、フェニルピリジン(米国特許第6,410,547号明細書又は同第6,090,817号明細書、又は97/22585に開示の化合物など)ジアゼピン誘導体(97/36905に開示の化合物など)オキシム誘導体(米国特許第5,693,659号明細書又は同第96/00215号明細書に開示の化合物など)、ナフチリジン(米国特許第5,817,670号明細書、同第6,740,662号明細書、同第6,136,821号明細書、同第6,331,548号明細書、同第6,297,248号明細書、同第6,541,480号明細書、同第6,642,250号明細書、又は同第6,900,205号明細書、又はTrifiliefら, Pharmacology, 301(1): 241-248(2002)、又はHerspergerら, J Med Chem., 43(4): 675-82(2000)に開示の化合物など)、ベンゾフラン(米国特許第5,902,824号明細書、同第6,211,203号明細書、同第6,514,996号明細書、同第6,716,987号明細書、同第6,376,535号明細書、同第6,080,782号明細書、又は同第6,054,475号明細書、又は欧州特許第819688号明細書、同第685479号明細書、又はPerrierら, Bioorg. Med.

30

40

50

Chem. Lett. 9:323-326 (1999)に開示の化合物など)、フェナン  
 トリジン(米国特許第6,191,138号明細書、同第6,121,279号明細書又  
 は同第6,127,378号明細書に開示の化合物など)、ベンゾキサゾール(米国特許  
 第6,166,041号明細書又は同第6,376,485号明細書に開示の化合物など  
 )、プリン誘導体(米国特許第6,228,859号明細書に開示の化合物など)、ベン  
 ズアミド(米国特許第5,981,527号明細書又は同第5,712,298号明細書  
 、又は国際公開第95/01338号パンフレット、同第97/48697号パンフレッ  
 ト又はAshtonら, J. Med. Chem. 37:1696-1703 (1994)  
 )に開示の化合物など)、置換フェニル化合物(米国特許第6,297,264号明細書、  
 同第5,866,593号明細書、同第6,555,859,034号明細書、同第6,2  
 45,774号明細書、同第6,197,792号明細書、同第6,080,790号明  
 細書、同第6,077,854号明細書、同第5,962,483号明細書、同第5,6  
 74,880号明細書、同第5,786,354号明細書、同第5,739,144号明  
 細書、同第5,776,958号明細書、同第5,798,373号明細書、同第5,8  
 91,896号明細書、同第5,849,770号明細書、同第5,550,137号明  
 細書、同第5,340,827号明細書、同第5,780,478号明細書、同第5,7  
 80,477号明細書又は同第5,633,257号明細書、又は95/35283に開  
 示の化合物など)、置換ピフェニル化合物(米国特許第5,877,190号明細書に開  
 示の化合物など)、又はキノリノン(米国特許第6,800,625号明細書又は98/  
 14432に開示の化合物など)が含まれる。

#### 【0233】

本明細書に開示の方法で有用な報告されるcAMP特異的PDE阻害剤のさらなる非限  
 定的な例には、米国特許第6,818,651号明細書、同第6,737,436号明細  
 書、同第6,613,778号明細書、同第6,617,357号明細書、同第6,14  
 6,876号明細書、同第6,838,559号明細書、同第6,884,800号明細  
 書、同第6,716,987号明細書、同第6,514,996号明細書、同第6,37  
 6,535号明細書、同第6,740,655号明細書、同第6,559,168号明細  
 書、同第6,069,151号明細書、同第6,365,585号明細書、同第6,31  
 3,116号明細書、同第6,245,774号明細書、同第6,011,037号明細  
 書、同第6,127,363号明細書、同第6,303,789号明細書、同第6,31  
 6,472号明細書、同第6,348,602号明細書、同第6,331,543号明細  
 書、同第6,333,354号明細書、同第5,491,147号明細書、同第5,60  
 8,070号明細書、同第5,622,977号明細書、同第5,580,888号明細  
 書、同第6,680,336号明細書、同第6,569,890号明細書、同第6,56  
 9,885号明細書、同第6,500,856号明細書、同第6,486,186号明細  
 書、同第6,458,787号明細書、同第6,455,562号明細書、同第6,44  
 4,671号明細書、同第6,423,710号明細書、同第6,376,489号明細  
 書、同第6,372,777号明細書、同第6,362,213号明細書、同第6,31  
 3,156号明細書、同第6,294,561号明細書、同第6,258,843号明細  
 書、同第6,258,833号明細書、同第6,121,279号明細書、同第6,04  
 3,263号明細書、米国再発行特許第38,624号明細書、米国特許第6,297,  
 257号明細書、同第6,251,923号明細書、同第6,613,794号明細書、  
 同第6,407,108号明細書、同第6,107,295号明細書、同第6,103,  
 718号明細書、同第6,479,494号明細書、同第6,602,890号明細書、  
 同第6,545,158号明細書、同第6,545,025号明細書、同第6,498,  
 160号明細書、同第6,743,802号明細書、同第6,787,554号明細書、  
 同第6,828,333号明細書、同第6,869,945号明細書、同第6,894,  
 041号明細書、同第6,924,292号明細書、同第6,949,573号明細書、  
 同第6,953,810号明細書、同第6,156,753号明細書、同第5,972,  
 927号明細書、同第5,962,492号明細書、同第5,814,651号明細書、

同第5,723,460号明細書、同第5,716,967号明細書、同第5,686,434号明細書、同第5,502,072号明細書、同第5,116,837号明細書、同第5,091,431号明細書、同第4,670,434号明細書、同第4,490,371号明細書、同第5,710,160号明細書、同第5,710,170号明細書、同第6,384,236号明細書又は同第3,941,785号明細書、又は米国特許出願公開第20050119225号明細書、同第2005/0026913号明細書、同第2005/0059686号明細書、同第2004/0138279号明細書、同第2005/0222138号明細書、同第2004/0214843号明細書、同第2004/0106631号明細書、同第2003/0045557号明細書、同第2002/0198198号明細書、同第2003/0162802号明細書、同第2003/0092908号明細書、同第2003/0104974号明細書、同第2003/0100571号明細書、同第2003/0092721号明細書、同第2005/0148604、99/65880、00/26201、98/06704、00/59890、国際公開第9907704号パンフレット、同第9422852号パンフレット、同第8/20007号パンフレット、同第02/096423号パンフレット、同第98/18796号パンフレット、同第98/02440号パンフレット、同第02/096463号パンフレット、同第97/44337号パンフレット、同第97/44036号パンフレット、同第97/44322号パンフレット、欧州特許第0763534号明細書、Aokira, J Pharmacol Exp Ther., 295(1):255-60(2000)、Del Piaza, Eur. J. Med. Chem., 35;463-480(2000)、又はBarnette, Pharmacol. Rev. Commun. 8:65-73(1997)に開示の化合物が含まれる。

10

20

#### 【0234】

いくつかの実施形態では、報告されるcAMP特異的PDE阻害剤は、シロミラスト(SB-207499)、フィラミナスト、チベネラスト(LY-186655)、イブジラスト、ピクラミラスト(RP73401)、ドキシフィリン、シバムフィリン(HEP-688)、アチゾラム(CP-80633)、テオフィリン、イソブチルメチルキサンチン、メソプラム(ZK-117137)、ザルダベリン、ピンボセチン、ロリプラム(ZK-62711)、アロフィリン(LAS-31025)、ロフミラスト(BY-217)、プマフェントリン(BY-343)、デンプフィリン、EHNA、ミルリノン、シグアゾダン、ザブリナスト、トラフェントリン、イスブフィリン、IBMX、1C-485、ジフィリン、ペロリリン、パミフィリン、ペントキシフィリン、エンプロフィリン、リリミラスト(BAY19-8004)、フィラミナスト(WAY-PDA-641)、ベナフェントリン、トレキンシン、ニトロクアゾン、シロスタミド、ベンスナリノン、ピロキシモン、エノキシモン、アムリノン、オルプリノン、イマゾダン又は5-メチル-イマゾダン、インドリダン、アナグレリド、カルバゼラン、アンピゾン、エモラダン、モタピゾン、フタラジノール、リキザシノン(RS 82856)、クアジノン、ベモランダ( RWJ 22867)、アジベンダン(BM 14,478)、ピモベンダン(MCI-154)、サテリノン(BDF 8634)、テトミラスト(OPC-6535)、ベンザフェントリン、スルマゾール(ARL 115)、レビジノン、349-U-85、AH-21-132、ATZ-1993、AWD-12-343、AWD-12-281、AWD-12-232、BRL 50481、CC-7085、CDC-801、CDC-998、CDP-840、CH-422、CH-673、CH-928、CH-3697、CH-3442、CH-2874、CH-4139、カイロサイエンス245412、CI-930、CI-1018、CI-1044、CI-1118、CP-353164、CP-77059、CP-146523、CP-293321、CP-220629、CT-2450、CT-2820、CT-3883、CT-5210、D-4418、D-22888、E-4021、EMD 54622、EMD-53998、EMD-57033、GF-248、GW-3600、IC-485、ICI 63197、ICI 153,110、IPL-4088、KF-19514、KW-4490、L-7

30

40

50



87258、L-826141、L-791943、LY181512、NCS-613  
 、NM-702、NSP-153、NSP-306、NSP-307、Org-3002  
 9、Org-20241、Org-9731、ORG 9935、PD-168787、  
 PD-190749、PD-190036、PDB-093、PLX650、PLX36  
 9、PLX371、PLX788、PLX939、Ro-20-1724、RPR-13  
 2294、RPR-117658A、RPR-114597、RPR-122818、R  
 PR-132703、RS-17597、RS-25344、RS-14203、SCA  
 40、Sch-351591、SDZ-ISQ-844、SDZ-MKS-492、S  
 KF 94120、SKF-95654、SKF-107806、SKF 96231、  
 T-440、T-2585、WAY-126120、WAY-122331、WAY-1 10  
 27093B、WIN-63291、WIN-62582、V-11294A、VMX  
 554、VMX 565、XT-044、XT-611、Y-590、YM-58897  
 、YM-976、ZK-62711、メチル3-[6-(2H-3,4,5,6-テトラ  
 ヒドロピラン-2-イロキシ)-2-(3-チエニルカルボニル)ベンゾ[b]フラン-  
 3-イル]プロパノエート、4-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチロキシ)フ  
 ェニル]-2-メチル安息香酸、メチル3-{2-[(4-クロロフェニル)カルボニル  
 ]-6-ヒドロキシベンゾ[b]フラン-3-イル}プロパノエート、(R\*, R\*)-(  
 ±)-メチル3-アセチル-4-[3-(シクロペンチロキシ)-4-メトキシフェニル  
 ]-3-メチル-1-ピロリジンカルボキシレート、又は4-(3-プロモフェニル)-  
 1-エチル-7-メチルヒドロピリジノ[2,3-b]ピリジン-2-オンである。 20

#### 【0235】

いくつかの実施形態では、報告されるPDE阻害剤はcGMP特異的PDEを阻害する  
 。本明細書に記載される組み合わせ及び方法に使用されるcGMP特異的PDE阻害剤の  
 非限定的な例には、ピリミジン又はピリミジノン誘導体(米国特許第6677335号明  
 細書、同第6458951号明細書、同第6251904号明細書、同第6787548  
 号明細書、同第5294612号明細書、同第5250534号明細書、又は同第646  
 9012号明細書、94/28902、国際公開第96/16657号パンフレット、欧州特許第0702555号明細書、及びEddahibi, Br. J. Pharmacol., 125(4):681-688(1988)に記載される化合物など)、グリセオ  
 ール酸誘導体(米国特許第4,460,765号明細書に開示の化合物など)、1-アリ 30  
 ールナフタレンリグナン(Ukita, J. Med. Chem. 42(7):1293-  
 1305(1999)に記載される化合物など)、キナゾリン誘導体(4-[[3',4'  
 '-(メチレンジオキシ)ベンジル]アミノ]-6-メトキシキナゾリン)又は米国特許  
 第3,932,407号明細書又は同第4,146,718号明細書、又は米国再発行特  
 許第31,617号明細書に記載される化合物など)、ピロロキノロン又はピロロピリジ  
 ノン(米国特許第6,686,349号明細書、同第6,635,638号明細書、同第  
 6,818,646号明細書、米国特許出願公開第2005/0113402号明細書に  
 記載される化合物など)、カルボリン誘導体(米国特許第6,492,358号明細書、  
 同第6,462,047号明細書、同第6,821,975号明細書、同第6,306,  
 870号明細書、同第6,117,881号明細書、同第6,043,252号明細書、 40  
 又は同第3,819,631号明細書、米国特許出願公開第20030166641号明  
 細書、97/43287、Dauganra, J. Med. Chem., 46(21):4  
 533-42(2003)、又はDauganra, J. Med. Chem., 9;46(  
 21):4525-32(2003)に記載される化合物など)、イミダゾ誘導体(米国  
 特許第6,130,333号明細書、同第6,566,360号明細書、同第6,362  
 ,178号明細書又は同第6,582,351号明細書、米国特許出願公開第2005/  
 0070541号明細書、又は同第2004/0067945号明細書に開示の化合物な  
 ど)、又は米国特許第6,825,197号明細書、同第5,719,283号明細書、  
 同第6,943,166号明細書、同第5,981,527号明細書、同第6,576,  
 644号明細書、同第5,859,009号明細書、同第6,943,253号明細書、 50

同第6, 864, 253号明細書、同第5, 869, 516号明細書、同第5, 488, 055号明細書、同第6, 140, 329号明細書、同第5, 859, 006号明細書又は同第6, 143, 777号明細書、96/16644、01/19802、96/26940、Dunn, Org. Proc. Res. Dev., 9:88-97(2005)、又はBis, Bioorg Med Chem Lett., 11(18):2461-4(2001)に記載される化合物が含まれる。

【0236】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された組み合わせ又は方法に使用されるPDE阻害剤は、カフェインである。いくつかの実施形態では、カフェインはMKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体を含む製剤として投与される。他の実施形態では、カフェインは4-アシルアミノピリジン誘導体と同時に投与される。別の実施形態では、カフェインは、コーヒー、お茶、又は清涼飲料などのカフェイン入り飲料よりも低い又は高い濃度又は用量のカフェインを含む製剤として投与される。さらなる実施形態では、カフェインは、限定はされないが、腸管外経路(例えば、静脈内、皮内、皮下、吸入など)、経皮(局所)、経粘膜、直腸、又は鼻内(限定はされないが、鼻粘膜、気管及び細気管支への組成物の送達を目的としたエアロゾル懸濁液の吸入など)などの非経口経路により投与される。本開示は、カフェイン又は、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせ使用される別の1種以上の記載される薬剤の明示的除外のある実施形態を含む。

10

【0237】

さらなる代替的な実施形態では、カフェインは単離形であり、例えば、本明細書に開示の組み合わせ又は方法での使用前に、通常カフェインを含む1種以上の分子又は高分子から分離される。他の実施形態では、カフェインは、通常カフェインを含む1種以上の分子又は高分子から完全又は部分的に精製される。カフェインを含む分子又は高分子の典型的な例には、植物又は植物の部分、動物又は動物の部分、及び食品又は飲料製品が含まれる。

20

【0238】

報告されるPDE1阻害剤の非限定的な例には、IBMX、ビンボセチン、MMPX、KS-505a、SCH-51866、W-7、PLX650、PLX371、PLX788、フェノチアジン、又は米国特許第4,861,891号明細書に記載される化合物が含まれる。

30

PDE2阻害剤の非限定的例には、EHNA、PLX650、PLX369、PLX788、PLX939、Bay60-7550又はBoessら、Neuropharmacology, 47(7):1081-92(2004)に記載される関連化合物、又は米国特許出願公開第2002/0132754号明細書に記載される化合物が含まれる。

【0239】

報告されるPDE3阻害剤の非限定的な例には、ジヒドロキノリノン化合物(シロスタミド、シロスタゾール、ベスナリノン、又はOPC3911など)、イミダゾロン(ピロキシモン又はエノキシモンなど)、ピピリジン(ミルリノン、アムリノン、又はオルプリノンなど)、イミダゾリン(イマゾダン又は5-メチル-イマゾダンなど)、ピリダジノン(インドリダンなど)、LY181512(Komasら「イヌ心室及び洞房濃縮組織から分離されたサイクリックAMPホスホジエステラーゼの強心剤に対する感受性差。」J Cardiovasc Pharmacol, 1989, 14(2):213-20参照)、イブジラスト、イソマゾール、モタピゾン、フトラジノール、トレキンシン、リキサジノン(RS82856)、Y-590、SKF94120、クアジノン、ICI153,110、ベモランダン(RWJ22867)、シグアゾダン(SK&F94836)、アジベンダン(BM14,478)、ピモベンダン(UD-CG115、MCI-154)、サテリノン(BDF8634)、NSP-153、ザルダベリン、キナゾリン、ベンザフェントリン、サルマゾール(ARL115)、ORG9

40

50

935、CI-930、SKF-95654、SDZ-MKS-492、349-U-85、EMD-53998、EMD-57033、NSP-306、NSP-307、レビジノン、NM-702、WIN-62582、ATZ-1993、WIN-63291、ZK-62711、PLX650、PLX369、PLX788、PLX939、アナグレリド、カルバゼラン、アンピゾン、エモラダン、又は6,156,753に開示の化合物が含まれる。

【0240】

報告されるPDE4阻害剤の非限定的な例には、ピルロリジノン(米国特許第5,665,754号明細書、米国特許出願公開第2004/0152754号明細書又は同第2004/0023945号明細書に開示の化合物など)、キナゾリネオン(米国特許第6,747,035号明細書又は同第6,828,315号明細書、97/49702又は97/42174に開示の化合物など)、キサンチン誘導体、フェニルピリジン(米国特許第6,410,547号明細書又は同第6,090,817号明細書、又は97/22585に開示の化合物など)ジアゼピン誘導体(97/36905に開示の化合物など)オキシム誘導体(米国特許第5,693,659号明細書又は96/00215に開示の化合物など)、ナフチリジン(米国特許第5,817,670号明細書、同第6,740,662号明細書、同第6,136,821号明細書、同第6,331,548号明細書、同第6,297,248号明細書、同第6,541,480号明細書、同第6,642,250号明細書又は同第6,900,205号明細書、*Trifliefra*, *Pharmacology*, 301(1):241-248(2002)、又は*Hersperger*, *J Med Chem.*, 43(4):675-82(2000)に開示の化合物など)、ベンゾフラン(米国特許第5,902,824号明細書、同第6,211,203号明細書、同第6,514,996号明細書、同第6,716,987号明細書、同第6,376,535号明細書、同第6,080,782号明細書、又は同第6,054,475号明細書、欧州特許第819688号明細書、同第685479号明細書、又は*Perrier*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:323-326(1999)に開示の化合物など)、フェナントリジン(米国特許第6,191,138号明細書、同第6,121,279号明細書又は同第6,127,378号明細書に開示の化合物など)、ベンゾキサゾール(米国特許第6,166,041号明細書又は同第6,376,485号明細書に開示の化合物など)、プリン誘導体(米国特許第6,228,859号明細書に開示の化合物など)、ベンズアミド(米国特許第5,981,527号明細書又は同第5,712,298号明細書、国際公開第95/01338号パンフレット、同第97/48697号パンフレット、又は*Ashton*, *J. Med. Chem.* 37:1696-1703(1994)に記載される化合物など)、置換フェニル化合物(米国特許第6,297,264号明細書、同第5,866,593号明細書、同第655,859,034号明細書、同第6,245,774号明細書、同第6,197,792号明細書、同第6,080,790号明細書、同第6,077,854号明細書、同第5,962,483号明細書、同第5,674,880号明細書、同第5,786,354号明細書、同第5,739,144号明細書、同第5,776,958号明細書、同第5,798,373号明細書、同第5,891,896号明細書、同第5,849,770号明細書、同第5,550,137号明細書、同第5,340,827号明細書、同第5,780,478号明細書、同第5,780,477号明細書又は同第5,633,257号明細書、又は95/35283に開示の化合物など)、置換ビフェニル化合物(米国特許第5,877,190号明細書に開示の化合物など)、又はキニリノン(米国特許第6,800,625号明細書又は98/14432に開示の化合物など)が含まれる。

【0241】

本明細書で提供された方法に有用な報告されるPDE4阻害剤のさらなる例には、米国特許第6,716,987号明細書、同第6,514,996号明細書、同第46,376,535号明細書、同第6,740,655号明細書、同第6,559,168号明細

10

20

30

40

50

書、同第6, 069, 151号明細書、同第6, 365, 585号明細書、同第6, 313, 116号明細書、同第6, 245, 774号明細書、同第6, 011, 037号明細書、同第6, 127, 363号明細書、同第6, 303, 789号明細書、同第6, 316, 472号明細書、同第6, 348, 602号明細書、同第6, 331, 543号明細書、同第6, 333, 354号明細書、同第5, 491, 147号明細書、同第5, 608, 070号明細書、同第5, 622, 977号明細書、同第5, 580, 888号明細書、同第6, 680, 336号明細書、同第6, 569, 890号明細書、同第6, 569, 885号明細書、同第6, 500, 856号明細書、同第6, 486, 186号明細書、同第6, 458, 787号明細書、同第6, 455, 562号明細書、同第6, 444, 671号明細書、同第6, 423, 710号明細書、同第6, 376, 489号明細書、同第6, 372, 777号明細書、同第6, 362, 213号明細書、同第6, 313, 156号明細書、同第6, 294, 561号明細書、同第6, 258, 843号明細書、同第6, 258, 833号明細書、同第6, 121, 279号明細書、同第6, 043, 263号明細書、米国再発行特許第38, 624号明細書、米国特許第6, 297, 257号明細書、同第6, 251, 923号明細書、同第6, 613, 794号明細書、同第6, 407, 108号明細書、同第6, 107, 295号明細書、同第6, 103, 718号明細書、同第6, 479, 494号明細書、同第6, 602, 890号明細書、同第6, 545, 158号明細書、同第6, 545, 025号明細書、同第6, 498, 160号明細書、同第6, 743, 802号明細書、同第6, 787, 554号明細書、同第6, 828, 333号明細書、同第6, 869, 945号明細書、同第6, 894, 041号明細書、同第6, 924, 292号明細書、同第6, 949, 573号明細書、同第6, 953, 810号明細書、同第5, 972, 927号明細書、同第5, 962, 492号明細書、同第5, 814, 651号明細書、同第5, 723, 460号明細書、同第5, 716, 96号明細書、同第5, 686, 434号明細書、同第5, 502, 072号明細書、同第5, 116, 837号明細書、同第5, 091, 431号明細書、同第4, 670, 434号明細書、同第4, 490, 371号明細書、同第5, 710, 160号明細書、同第5, 710, 170号明細書、同第6, 384, 236号明細書、又は号明細書、同第3, 941, 785号明細書、米国特許出願公開第2005/0119225号明細書、同第2005/0026913号明細書、99/65880、00/26201、98/06704、00/59890、国際公開第9907704号パンフレット、同第9422852号パンフレット、同第98/20007号パンフレット、同第02/096423号パンフレット、同第98/18796号パンフレット、同第98/02440号パンフレット、同第02/096463号パンフレット、同第97/44337号パンフレット、同第97/44036号パンフレット、同第97/44322号パンフレット、EP0763534、Aokira, J Pharmacol Exp Ther., 295(1): 255-60(2000)、Del Piaza, Eur. J. Med. Chem., 35; 463-480(2000)、又はBarnette, Pharmacol. Rev. Commun. 8: 65-73(1997)に開示の化合物が含まれる。

【0242】

いくつかの実施形態では、報告されるPDE4阻害剤は、シロミラスト(SB-207499)、フィラミナスト、チベネラスト(LY-186655)、イブジラスト、ピクラミラスト(RP 73401)、ドキシフィリン、シバムフィリン(HEP-688)、アチゾラム(CP-80633)、テオフィリン、イソブチルメチルキサンチン、メソプラム(ZK-117137)、ザルダベリン、ピンボセチン、ロリプラム(ZK-62711)、アロフィリン(LAS-31025)、ロフルミラスト(BY-217)、プマフェントリン(BY-343)、デンプフィリン、EHNA、ミルリノン、シグアゾダン、ザプリナスト、トラフェントリン、イスブフィリン、IBMX、1C-485、ジフィリン、ペロリリン、パミフィリン、ペントキシフィリン、エンプロフィリン、リリミラスト(BAY 19-8004)、フィラミナスト(WAY-PDA-641)、ベナフ

エントリン、トレキンシン、ニトロクアゾン、テトミラスト (OPC - 6535)、AH  
 - 21 - 132、AWD - 12 - 343、AWD - 12 - 281、AWD - 12 - 232  
 、CC - 7085、CDC - 801、CDC - 998、CDP - 840、CH - 422、  
 CH - 673、CH - 928、CH - 3697、CH - 3442、CH - 2874、CH  
 - 4139、カイロサイエンス245412、CI - 1018、CI - 1044、CI -  
 1118、CP - 353164、CP - 77059、CP - 146523、CP - 293  
 321、CP - 220629、CT - 2450、CT - 2820、CT - 3883、CT  
 - 5210、D - 4418、D - 22888、E - 4021、EMD 54622、GF  
 - 248、GW - 3600、IC - 485、ICI 63197、IPL - 4088、K  
 F - 19514、KW - 4490、L - 787258、L - 826141、L - 7919  
 43、NCS - 613、Org - 30029、Org - 20241、Org - 9731、  
 PD - 168787、PD - 190749、PD - 190036、PDB - 093、PL  
 X650、PLX369、PLX371、PLX788、PLX939、Ro - 20 - 1  
 724、RPR - 132294、RPR - 117658A、RPR - 114597、RP  
 R - 122818、RPR - 132703、RS - 17597、RS - 25344、RS  
 - 14203、SCA 40、Sch - 351591、SDZ - ISQ - 844、SKF  
 - 107806、SKF 96231、T - 440、T - 2585、WAY - 12612  
 0、WAY - 122331、WAY - 127093B、V - 11294A、VMX 55  
 4、VMX 565、XT - 044、XT - 611、YM - 58897、YM - 976、  
 メチル3 - [6 - (2H - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 2  
 - (3 - チェニルカルボニル)ベンゾ [b]フラン - 3 - イル]プロパノエート、4 - [ 20  
 4 - メトキシ - 3 - (5 - フェニルペンチロキシ)フェニル] - 2 - メチル安息香酸、メ  
 チル3 - {2 - [(4 - クロロフェニル)カルボニル] - 6 - ヒドロキシベンゾ [b]フ  
 ラン - 3 - イル}プロパノエート、(R<sup>\*</sup>, R<sup>\*</sup>) - (±) - メチル3 - アセチル - 4 - [ 30  
 3 - (シクロペンチロキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 3 - メチル - 1 - ピロリジンカ  
 ルボキシレート、又は4 - (3 - プロモフェニル) - 1 - エチル - 7 - メチルヒドロピリ  
 ジノ [2, 3 - b]ピリジン - 2 - オンである。

#### 【0243】

本明細書に記載される組み合わせ又は方法で有用な報告されるPDE5阻害剤の非限定  
 的な例には、ピリミジン又はピリミジノン誘導体 (米国特許第6, 677, 335号明細  
 書、同第6, 458, 951号明細書、同第6, 251, 904号明細書、同第6, 78  
 7, 548号明細書、同第5, 294, 612号明細書、同第5, 250, 534号明細  
 書、又は6, 469, 012号明細書、94/28902、国際公開第96/16657  
 号パンフレット、欧州特許第0702555号明細書、及びEddahibi, Br. J  
 . Pharmacol., 125(4): 681 - 688 (1988)に記載される化合物など)、グリセオール酸誘導体 (米国特許第4, 460, 765号明細書に開示の化合  
 物など)、1 - アリアルナフタレンリグナン (Ukita, J. Med. Chem. 42  
 (7): 1293 - 1305 (1999)に記載される化合物など)、キナゾリン誘導体  
 (4 - [[3', 4' - (メチレンジオキシ)ベンジル]アミノ] - 6 - メトキシキナゾ  
 リン)又は米国特許第3, 932, 407号明細書又は同第4, 146, 718号明細書  
 40  
 、又は米国再発行特許第31, 617号明細書に記載される化合物など)、ピロロキノロ  
 ン又はピロロピリジノン (米国特許第6, 686, 349号明細書、同第6, 635, 6  
 38号明細書、同第6, 818, 646号明細書、米国特許出願公開第2005/011  
 3402号明細書に記載される化合物など)、カルボリン誘導体 (米国特許第6, 492  
 , 358号明細書、同第6, 462, 047号明細書、同第6, 821, 975号明細書  
 、同第6, 306, 870号明細書、同第6, 117, 881号明細書、同第6, 043  
 , 252号明細書、又は同第3, 819, 631号明細書、米国特許出願公開第2003  
 /0166641号明細書、97/43287、Dauganら, J. Med. Chem.  
 , 46(21): 4533 - 42(2003)、又はDauganら, J. Med. C  
 hem., 9; 46(21): 4525 - 32(2003)に記載される化合物など)、 50

イミダゾ誘導体（米国特許第6,130,333号明細書、同第6,566,360号明細書、同第6,362,178号明細書、又は同第6,582,351号明細書、米国特許出願公開第2005/0070541号明細書、又は同第2004/0067945号明細書に開示の化合物など）、又は米国特許第6,825,197号明細書、同第6,943,166号明細書、同第5,981,527号明細書、同第6,576,644号明細書、同第5,859,009号明細書、同第6,943,253号明細書、同第6,864,253号明細書、同第5,869,516号明細書、同第5,488,055号明細書、同第6,140,329号明細書、同第5,859,006号明細書又は同第6,143,777号明細書、96/16644、01/19802、96/26940、Dunn, Org. Proc. Res. Dev., 9:88-97(2005)、又はBis, Bioorg Med Chem Lett., 11(18):2461-4(2001)に記載される化合物が含まれる。

10

**【0244】**

いくつかの実施形態では、報告されるPDE5阻害剤は、ザプリナスト、MY-5445、ジピリダモール、ピンボセチン、FR229934、1-メチル-3-イソブチル-8-(メチルアミノ)キサントシン、フラズロシリン、Sch-51866、E4021、GF-196960、IC-351、T-1032、シルденаフィル、タダラフィル、バルデナフィル、DMPPPO、RX-RA-69、KT-734、SKF-96231、ER-21355、BF/GP-385、NM-702、PLX650、PLX134、PLX369、PLX788、又はベスナリノンである。

20

**【0245】**

いくつかの実施形態では、報告されるPDE5阻害剤は、シルденаフィル又は米国特許第5,346,901号明細書、同第5,250,534号明細書、又は同第6,469,012号明細書に開示の関連化合物、タダラフィル又は米国特許第5,859,006号明細書、同第6,140,329号明細書、同第6,821,975号明細書、又は同第6,943,166号明細書に開示の関連化合物、又はバルデナフィル又は米国特許第6,362,178号明細書に開示の関連化合物である。

**【0246】**

本明細書に記載される組み合わせ又は方法に有用な報告されるPDE6阻害剤の非限定的な例には、ジピリダモール又はザプリナストが含まれる。

30

**【0247】**

本明細書に記載される組み合わせ及び方法に使用される報告されるPDE7阻害剤には、BRL 50481、PLX369、PLX788、又は米国特許第6,818,651号明細書、同第6,737,436号明細書、同第6,613,778号明細書、同第6,617,357号明細書、同第6,146,876号明細書、同第6,838,559号明細書、又は同第6,884,800号明細書、米国特許出願公開第2005/0059686号明細書、同第2004/0138279号明細書、同第2005/0222138号明細書、同第2004/0214843号明細書、同第2004/0106631号明細書、同第2003/0045557号明細書、同第2002/0198198号明細書、同第2003/0162802号明細書、同第2003/0092908号明細書、同第2003/0104974号明細書、同第2003/0100571号明細書、同第2003/0092721号明細書、又は同第2005/0148604号明細書に記載される化合物が含まれる。

40

**【0248】**

PDE8活性の報告される阻害剤の非限定的な例は、ジピリダモールである。

本明細書に記載される組み合わせ又は方法に有用な報告されるPDE9阻害剤の非限定的な例には、SCH-51866、IBMX、又はBAY73-6691が含まれる。

**【0249】**

PDE10阻害剤の非制限的な例には、シルденаフィル、SCH-51866、パパベリン、ザプリナスト、ジピリダモール、E4021、ピンボセチン、EHNA、ミルリノ

50

ン、ロリブラム、PLX107、又は米国特許第6,930,114号明細書、米国特許出願公開第20040138249号明細書、又は同第20040249148号明細書に記載される化合物が含まれる。

【0250】

PDE11阻害剤の非限定的例には、IC-351又は9519978に記載される関連化合物、E4021又は9307124に記載される関連化合物、UK-235,187又は欧州特許第579496号明細書に記載される関連化合物、PLX788、ザブリナスト、ジピリダモール、又は米国特許出願公開第2004/0106631号明細書又はMawら, Bioorg Med Chem Lett. 2003年4月17日; 13(8):1425-8に記載される化合物が含まれる。

10

【0251】

いくつかの実施形態では、報告されるPDE阻害剤は、米国特許第5,091,431号明細書、同第5,081,242号明細書、同第5,066,653号明細書、同第5,010,086号明細書、同第4,971,972号明細書、同第4,963,561号明細書、同第4,943,573号明細書、同第4,906,628号明細書、同第4,861,891号明細書、同第4,775,674号明細書、同第4,766,118号明細書、同第4,761,416号明細書、同第4,739,056号明細書、同第4,721,784号明細書、同第4,701,459号明細書、同第4,670,434号明細書、同第4,663,320号明細書、同第4,642,345号明細書、同第4,593,029号明細書、同第4,564,619号明細書、同第4,490,371号明細書、同第4,489,078号明細書、同第4,404,380号明細書、同第4,370,328号明細書、同第4,366,156号明細書、同第4,298,734号明細書、同第4,289,772号明細書、米国再発行特許第30,511号明細書、米国特許第4,188,391号明細書、同第4,123,534号明細書、同第4,107,309号明細書、同第4,107,307号明細書、同第4,096,257号明細書、同第4,093,617号明細書、同第4,051,236号明細書、又は同第4,036,840号明細書に記載される化合物である。

20

【0252】

いくつかの実施形態では、報告されるPDE阻害剤は二重特異性PDEを阻害する。本明細書に記載される組み合わせ又は方法に有用な二重特異性PDE阻害剤の非限定的な例には、本明細書に記載されるcAMP特異的又はcGMP特異的PDE阻害剤、MMPX、KS-505a、W-7、フェノチアジン、Bay60-7550又はBoessら, Neuropharmacology, 47(7):1081-92(2004)に記載される関連化合物、UK-235,187又は欧州特許第579496号明細書に記載される関連化合物、又は米国特許第6,930,114号明細書又は同第4,861,891号明細書、米国特許出願公開第2002/0132754号明細書、同第2004/0138249号明細書、同第2004/0249148号明細書、同第2004/0106631号明細書、951997、又はMawら, Bioorg Med Chem Lett. 2003年4月17日; 13(8):1425-8に記載される化合物が含まれる。

30

40

【0253】

いくつかの実施形態では、報告されるPDE阻害剤は二重選択性を示し、2種のPDEアイソザイムに対して、その他のPDEアイソザイムに対するよりもはるかに高い活性を示す。例えば、いくつかの実施形態では、報告されるPDE阻害剤はPDE4/PDE7二重阻害剤(米国特許出願公開第2003/0104974号明細書に記載される化合物など)、PDE3/PDE4二重阻害剤(ザルダベリン、トラフェントリン、ペナフェントリン、トレキンシン、Org-30029、L-686398、SDZ-ISQ-844、Org-20241、EMD-54622、又は米国特許第5,521,187号明細書、又は同第6,306,869号明細書に記載される化合物など)、PDE1/PDE4二重阻害剤(KF19514(5-フェニル-3-(3-ピリジル)メチル-3H-

50

イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン)など)である。

【0254】

さらに、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる神経新生促進薬は、報告される神経ステロイドでありうる。上記神経ステロイドの非限定的な例には、プレグネロン及びアロプレグネナロンが含まれる。

【0255】

あるいは、神経新生促進作用薬は、報告される非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)又は炎症機構を標的とした薬物全般でありうる。報告されるNSAIDの非限定的な例には、インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ、コフェコキシブ、ナプロキセン、又はアスピリンなどのシクロオキシゲナーゼ阻害剤が含まれる。MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体との組み合わせ使用のさらなる非限定的な例には、ロフェコキシブ、メロキシカム、ピロキシカム、バルデコキシブ、バレコキシブ、エトリコキシブ、エトドラク、ニメスリド、アセメタシン、プフェキサマク、ジフルニサル、エテンザミド、エトフェナメート、フロブフェン、イソキシカム、ケブゾン、ロナゾラク、メクロフェナム酸、メタミゾール、モフェブタゾン、ニフルム酸、オキシフェンブタゾン、パラセタモール、フェニジン、プロパセタモール、プロピフェナゾン、サリチルアミド、テノキシカム、チアプロフェン酸、オキサプロジン、ロルノキシカム、ナブメトン、ミノサイクリン、ベノリレート、アロキシプリン、サルサレート、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、ベノキサプロフェン、スプロフェン、ピロキシカム、メロキシカム、ジクロフェナク、ケトロラク、フェンクロフェナク、スリンダク、トルメチン、キシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、フェブラゾン、アザプロバゾン、フルフェナム酸又はメフェナム酸が含まれる。

10

20

【0256】

さらなる実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる神経新生促進薬は、偏頭痛治療用の報告される薬剤でありうる。上記薬剤の非限定的な例には、アルモトリプタン又はアルモトリプタンマレートなどのトリプタン、ナラトリプタン又はナラトリプタンヒドロクロリド、リザトリプタン又はリザトリプタンベンゾエート、スマトリプタン又はスマトリプタンスクシネート、ゾルマトリプタン又はゾルミトリプタン、フロバトリプタン又はフロバトリプタンスクシネート、又はエレトリプタン又はエレトリプタンヒドロプロミドが含まれる。本開示の実施形態は、生命に関わるセロトニン症候群の発生につながるトリプタンとSSRI又はSNRIの組み合わせを除外しうる。

30

【0257】

他の非限定的例には、麦角誘導体、例えば、ジヒドロエルゴタミン又はジヒドロエルゴタミンメシレート、エルゴタミン又はエルゴタミンタートレート、ジクロフェナク又はジクロフェナクカリウム又はジクロフェナクナトリウム、フルルビプロフェン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、ジバルプロエクス又はジバルプロエクスナトリウム、プロプラノロール又はプロプラノロールヒドロクロリド、ベラバミル、メチセルギド(CAS RN361-37-5)、メトクロプラミド、プロクロルペラジン(CAS RN58-38-8)、アセトアミノフェン、トピラメート、GW274150([2-[ (1-イミノエチル)アミノ]エチル]-L-ホモシステイン)、又はガナキサロン(CAS RN38398-32-2)が含まれる。

40

【0258】

さらなる非限定的例には、セレコキシブなどのCOX-2阻害剤が含まれる。

【0259】

他の実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる神経新生促進薬は、核ホルモン受容体の報告される修飾薬でありうる。核ホルモン受容体は、リガンドとの相互作用を介して活性化され、いくつかの場合、細胞シグナル伝達経路の一部として遺伝子発現を制御する。報告される修飾薬の非限定的な例には、ジヒドロテストステロン作動薬(ジヒドロテストステロンなど)、2-キノロン様LG1210

50



71 (4-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-(トリフルオロメチル)-8-ピリドノ[5,6-g]-キノリン)、米国特許第6,017,924号明細書に記載される非ステロイド性作動薬又は部分的作動薬化合物、LGD2226(01/16108、01/16133、01/16139、及びRosenら「骨及び筋肉における同化作用及びより高い安全プロファイルを有する、新規の、非ステロイド性、選択的アンドロゲン受容体修飾薬(SARM)。」J Musculoskelet Neuronal Interact. 2002 2(3):222-4参照)、又はLGD2941(Ligand Pharmaceuticals Inc.及びTAP Pharmaceutical Products Inc.の共同研究による)が含まれる。

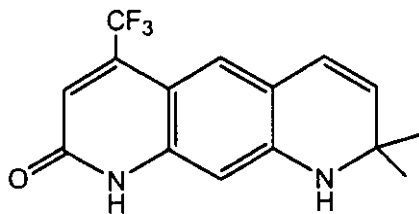
【0260】

報告される修飾薬のさらなる非限定的な例には、選択的アンドロゲン受容体修飾薬(SARM)(アンダリン、オスタリン、プロスタリン、又はアンドロムスチン(すべてGTx, Inc.製)、ピカルタミド又はピカルタミド誘導体(GTx-007(米国特許第6,492,554号明細書)など)、又は米国特許第6,492,554号明細書に記載されるSARMが含まれる。

【0261】

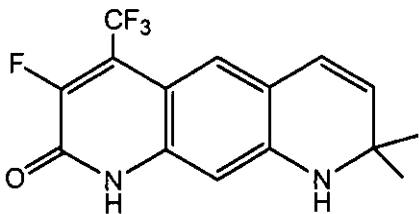
報告される修飾薬のさらなる非限定的例には、アンドロゲン受容体拮抗薬(シプロテロン、ピカルタミド、フルタミド、又はニルタミドなど)、以下の構造によって表されるLG120907などの2-キノロン:

【化2】



又は以下の構造によって表される誘導体化合物:

【化3】



(Allanら「治療的アンドロゲン受容体リガンド」Nucl Recept Signal 2003; 1:e009参照)、フタラミド(Miyachiらにより記載される修飾薬(「フタラミド骨格を有する強力な新規な非ステロイド系アンドロゲン拮抗薬。」Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997 7:1483-1488)など)、オサテロン又はオサテロンアセテート、ヒロドキシフルタミド、又は米国特許第6,017,924号明細書に記載される非ステロイド拮抗薬が含まれる。

【0262】

報告される修飾薬の他の非限定的な例には、レチノイン酸受容体作動薬(オールトラン

10

20

30

40

50

ス型レチノイン酸(トレチノイン)など)、イソトレチノイン(13-シス-レチノイン酸)、9-シスレチノイン酸、ベキサロテン、TAC-101(4-[3,5-ビス(トリメチルシリル)ベンズアミド]安息香酸)、AC-261066(Lundら「強力で経口投与可能なアイソフォーム選択的レチノイン酸 2受容体作動薬。」J Med Chem. 2005 48(24):7517-9参照)、LGD1550((2E,4E,6E)-3-メチル-7-(3,5-ジ-テル-ブチルフェン-イル)オクタトリエン酸)、E6060(E6060[4-{5-[7-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]フラン-2-イル]-1H-2-ピロリル}安息香酸]、Schapiraらにより記載される作動薬1又は2(「新規レチノイン酸受容体作動薬構造のコンピュータシミュレーションによる発見。」BMC Struct Biol. 2001;1:1(2001年6月4日にオンライン出版)「作動薬1はBionet Research(カタログ番号1G-433S)から購入。作動薬2はSigma-Aldrichから購入(希少化学薬品のSigma Aldrichライブラリ。カタログ番号S08503-1)、合成アセチレンレチノイン酸(AGN 190121(CAS RN:132032-67-8)、AGN 190168(又はタザロテン又はCAS RN118292-40-3)、又はその代謝物AGN 190299(CAS RN118292-41-4)など)、エトレチナート、アシトレチン、アセチレンレチノエート(AGN190073(CAS132032-68-9、又はAGN 190089(又は3-ピリジンカルボン酸,6-(4-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-3-ブテン-1-イニル)-,エチルエステル又はCAS RN116627-73-7)が含まれる。

#### 【0263】

さらなる実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体を組み合わせて使用する追加の薬剤は、チロキシ、トリ-ヨードチロニン、又はレボチロキシから選択された報告される修飾薬でありうる。

#### 【0264】

あるいは、追加の薬剤は、ビタミンD(1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>)受容体修飾薬(カルシトリオール又はMaら(「カルシウム血症誘発リスクの低い、組織選択的な非セコステロイド系ビタミンD受容体修飾薬の特定及び特性解析。」J Clin Invest. 2006 116(4):892-904)又はMolnarら(「リガンド結合ポケットの容量を特異的に修飾するビタミンD受容体作動薬。」J Biol Chem. 2006 281(15):10516-26)又はMillikenら(「ビタミンD受容体作動薬EB1089は、ホルモン誘発性乳癌のモデルマウスにおいて、増殖を抑制し腫瘍増殖速度を低下させる。」Cancer Lett. 2005 229(2):205-15)又はYeeら(「炎症及びガンに対するビタミンD受容体修飾薬。」Mini Rev Med Chem. 2005 5(8):761-78)又はAdachiら「胆汁酸誘導体、リトコール酸アセテートによるビタミンD受容体の選択的活性化。」J Lipid Res. 2005 46(1):46-57)に記載される化合物など)である。

#### 【0265】

さらに、追加の薬剤は、報告されるコルチゾール受容体修飾薬(メチルプレドニゾン又はそのプロドラッグであるスレプタン酸メチルプレドニゾンなど)、PI-1020(NCX-1020又はブデソニド-21-ニトロオキシメチル安息香酸)、フルチカゾンフロエート、GW-215864、ベタメタゾンバレレート、ベクロメタゾン、プレドニゾン、又はBVT-3498(AMG-311)でありうる。

あるいは、追加の薬剤は、スピロラクトン又はエプレレノンなどの報告されるアルドステロン(又はミネラルコルチコイド)受容体修飾薬でありうる。

#### 【0266】

他の実施形態では、追加の薬剤は、報告されるプロゲステロン受容体修飾薬(アソプリスニル(CAS RN199396-76-4)など)、メソプロゲスチン又はJ104

2、J956、メドロキシプロゲステロン・アセテート(MPA)、R5020、タナプロゲット、トリメゲストン、プロゲステロン、ノルゲストメット、メレンゲストロールアセテート、ミフェプリストン、オナプリストン、ZK137316、ZK230211(Fuhrmannら「非常に強力な新規のプロゲステロン受容体拮抗薬の合成及び生物学的活性。」J Med Chem. 2000 43(26):5010-6参照)、又はSpitz「プロゲステロン拮抗薬及びプロゲステロン受容体修飾薬:概要。」Steroids 2003 68(10-13):981-93に記載される化合物でありうる。

#### 【0267】

さらなる実施形態では、追加の薬剤は報告されているi)ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体作動薬(ムラグリタザールなど)、テサグリタザール、レグリタザール、GW-409544(Xuら「ペルオキシソーム増殖因子及び活性化受容体間におけるリガンド結合選択性の構造的決定因子。」Proc Natl Acad Sci USA. 200198(24):13919-24参照)、又はDRL11605(Dr. Reddy's Laboratories)、ii)ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体作動薬(クロフィブラート、シプロフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、DRF-10945(Dr. Reddy's Laboratories)など)、iii)ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体作動薬(GW501516(CAS RN 317318-70-0)など)、又はiv)ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体受容体作動薬(ヒドロキシオクタデカジエン酸(HODE)など)、プロスタグランジン誘導体(15-デオキシ-12,14-プロスタグランジンJ2など)、チアゾリジネジオン(グリタゾン)(ピオグリタゾン、トログリタゾンなど)、ロシグリタゾン又はロシグリタゾンマレエート、シグリタゾン、パラグリタゾン又はDRF-2593、AMG 131(Amgen製)、又はG1262570(GlaxoWellcome製)でありうる。さらなる実施形態では、PPARリガンドは、T0070907(CAS RN313516-66-4)又はGW9662(CAS RN22978-25-2)などのPPAR拮抗薬である。

#### 【0268】

さらなる実施形態では、追加の薬剤は「オーファン」核ホルモン受容体の報告される修飾薬でありうる。ある実施形態では、肝臓X受容体の報告される修飾薬(米国特許第6,924,311号明細書に記載される化合物など)、ファルネソイドX受容体(Maloneyらにより記載されるGW4064(「オーファン核受容体FXRに対する化学的ツールの特定。」J Med Chem. 200043(16):2971-4)など)、RXR受容体、CAR受容体(1,4-ビス[2-(3,5-ジクロロピリジロキシ)]ベンゼン(TCPOBOP)など)、又はPXR受容体(SR-12813(テトラ-エチル2-(3,5-ジ-タート-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチニル-1,1-ビスホスホネート)など)でありうる。

#### 【0269】

さらなる実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる薬剤は、エチルエイコサペンタエノエート又はエチル-EPA(5,8,11,14,17-エイコサペンタエン酸エチルエステル又はミラキシオン、CAS RN86227-47-6としても知られる)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、又はレチノイド酸薬剤である。さらなる非限定的例としては、薬剤はオマコル、DHAとEPAの組み合わせ、又はイデベノン(CAS RN58186-27-9)でありうる。

#### 【0270】

さらなる実施形態では、報告される向知性化合物が、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる薬剤として使用されうる。上記化合物の非限定的な例には、ピラセタム(ヌートロピル)、アニラセタム、オキシラセタム、プラミラセタム、ピリチノール(エネルボル)、エルゴロイドメシレート(ヒデルギン)、ガランタミン又はガランタミンヒドロブロミド、セレギリン、セントロフェノキシ(ルシドリル)、

10

20

30

40

50

デスマプレシン (DDAVP)、ニセルゴリン、ピンボセチン、ピカミロン、バゾプレッシン、ミラセミド、FK-960、FK-962、レベチラセタム、ネフィラセタム、又はヒベルジンA (CAS RN: 102518-79-6) が含まれる。

【0271】

上記化合物のさらなる非限定的な例には、アナブソス (CAS RN 75919-65-2)、ネブラセタム (CAS RN 97205-34-0 又は 116041-13-5)、メトリフォネート、エンサクリン (又は CAS RN 155773-59-4 又は KA-672) 又はエンサクリンHCl、ロカン (CAS RN 122933-57-7 又は Egb761)、AC-3933 (5-(3-メトキシフェニル)-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン) 又はその加水分解代謝物 SX-5745 (3-(5-ヒドロキシメチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン)、JTP-2942 (CAS RN 148152-77-6)、サベルゾール (CAS RN 104383-17-7)、ラドスチギル (CAS RN 209394-27-4)、コリンアルホスセラート (CAS RN 28319-77-9 又は グリアチリン)、ジメボン (CAS RN 3613-73-8)、トラミプロセート (CAS RN 3687-18-1)、オミガビル (CAS RN 181296-84-4)、セバラセタム (CAS RN 113957-09-8)、ファソラセタム (CAS RN 110958-19-5)、PD-151832 (Jaenら「サブタイプ選択性ムスカリン作動薬 PD151832のin vitro及びin vivoでの評価。」Life Sci. 1995 56(11-12): 845-52 参照)、ピンコナート (CAS RN 70704-03-9)、PYM-50028 (コガン) 又は PYM-50018 (ミオガン) (Harveyにより記載(「薬剤発見及び開発における天然化合物。2005年6月27~28日、ロンドン、イギリス。」IDrugs. 2005 8(9): 719-21))、SR-46559A (3-[N-(2ジエチル-アミノ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-5-プロピル)、ジヒドロエルゴクリスチン (CAS RN 17479-19-5)、ダベロチン (CAS RN 118976-38-8)、ザナベジル (CAS RN 142852-50-4) が含まれる。

10

20

30

【0272】

さらなる非限定的な例には、NBI-113 (Neurocrine Biosciences, Inc. 製)、NDD-094 (Novartis 製)、P-58 又は P58 (Pfizer 製)、又は SR-57667 (Sanofi-Synthelabo 製) が含まれる。

【0273】

さらなる実施形態では、4-アシルアミノピリジン剤と組み合わせて使用される神経新生促進薬は、報告されるAMPA修飾薬でありうる。非限定的な例には、CX-516 又はアンパレックス (CAS RN 154235-83-3)、Org-24448 (CAS RN 211735-76-1)、LY451395 (2-プロパンスルホンアミド, N-[(2R)-2-[4'-[2-[メチルスルホニル)アミノ]エチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル]プロピル]-)、LY-450108 (Jheeら「健常ヒト被験者におけるLY450108及びLY451395 (AMPA受容体増強剤)の反復投与下での血漿中薬物動態学的特性及び安全性と脳脊髄液中濃度の評価検討。」J Clin Pharmacol. 2006 46(4): 424-32 参照)、及びCX717を含む。報告される拮抗薬のさらなる例には、イラムパネル (CAS RN 206260-33-5) 及びE-2007が含まれる。

40

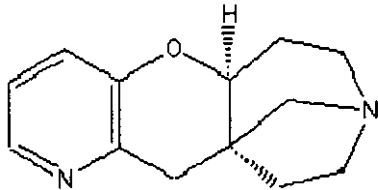
【0274】

さらに、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる薬剤は、ニコチン受容体の報告される修飾薬でありうる。上記修飾薬の非限定的な例には、ニコチン、アセチルコリン、カルバミルコリン、エピバチジン、ABT-418 (構造的にニ

50

コチンと類似、すなわち、ニコチンのピリジル基が、イキソキサゾールニコチンに置換された化学構造を有している)、エピキシジン(エピバチジン及びA B T - 4 1 8 双方と類似した化学構造を有するアナログ、A B T - 5 9 4 (エピバチジンのアナログアゼチジン)、ロベリン、S S R - 5 9 1 8 1 3 (以下の式によって示される)

【化4】



10

又はS I B - 1 5 0 8 (アルチニクリン)が含まれる。

【0275】

さらなる実施形態では、M K C - 2 3 1 などの4 - アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせて使用される薬剤は報告されるアロマターゼ阻害剤である。報告されるアロマターゼ阻害剤には、限定はされないが、非ステロイド系又はステロイド系薬剤を含む。ヘム補欠分子族を介してアロマターゼを阻害する前者(非ステロイド系アロマターゼ阻害薬(A I))の非限定的例には、アナストロゾール(アリミデクス(商標))、レトロゾール(フェマラ(商標))、又はボロゾール(リビソル)を含む。アロマターゼを不活性化するステロイド性アロマターゼ阻害剤(A I)の非限定的な例には、限定はされないが、エキセメスタン(アロマシンR)、アンドロステネジオン、又はフォルメスタン(レントロン)が含まれる。

20

【0276】

本明細書に開示の組み合わせ又は方法で使用する報告されるアロマターゼのさらなる非制限的な例には、アミノグルテチミド、4 - アンドロステン - 3 , 6 , 1 7 - トリオン(又は「6 - O X O」)、又はゾレドロン酸又はゾメタ(C A S R N 1 1 8 0 7 2 - 9 3 - 8)が含まれる。

30

【0277】

さらなる実施形態では、本明細書に記載されるように、M K C - 2 3 1 などの4 - アシルアミノピリジン誘導体と報告される選択的エストロゲン受容体修飾薬(S E R M)の組み合わせが使用されうる。非限定的な例には、エストラジオール、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、クロミフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、又はラソフォキシフェンを含む。付加的な非限定的例は、セントクロマン、クロミフェン、又はドロロキシフェンなどのステロイド拮抗薬又は部分的作動薬が含まれる。

【0278】

他の実施形態では、本明細書に記載されるように、M K C - 2 3 1 などの4 - アシルアミノピリジン誘導体と報告されるカンナビノイド受容体修飾薬の組み合わせが使用されうる。非限定的例には、合成カンナビノイド、内因性カンナビノイド、又は天然カンナビノイドを含む。いくつかの実施形態では、報告されるカンナビノイド受容体修飾薬は、リモナバント(S R 1 4 1 7 1 6 又はアコンプリア)、ナビロン、レボナントラドール、マリノール、又はサチベクス(T H C と C B D の両方を含む抽出物)である。内因性カンナビノイドの非限定的な例は、アラキドニルエタノールアミン(アナンダミド)、アナンダミドのアナログ(ドコサテトラエニルエタノールアミド又はホモ - リノエニルエタノールアミドなど)、N - アシルエタノールアミン脂質性シグナル分子(非カンナビ様パルミトイルエタノールアミン又はオレオイルエタノールアミンなど)、又は2 - アラキドニルグリセロールを含む。天然カンナビノイドの非限定的例には、テトラヒドロカンナビノール(T H C)、カンナビジオール(C B D)、カンナビノール(C B N)、カンナビゲロー

40

50

ル(CBG)、カンナビクロメン(CBC)、カンナビシクロール(CBL)、カンナビパロール(CBV)、テトラヒドロカンナビパリン(THCV)、カンナビジパリン(CBDV)、カンナビクロメパリン(CBCV)、カンナビゲロパリン(CBGV)、又はカンナビゲロール・モノエチル・エーテル(CBGM)が含まれる。

【0279】

さらなる実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせて使用される薬剤は報告されるFAAH(脂肪酸アミド加水分解酵素)阻害剤である。報告される阻害剤薬剤の非限定的例には、URB597(3'-カルバモイル-ピフェニル-3-イル-シクロヘキシルカルバメート)、CAY10401(1-オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル-9-オクタデシン-1-オン)、OL-135(1-オキソ-1[5-(2-ピリジル)-2-イル]-7-フェニルヘプタン)、アナンダミド(CAS RN94421-68-8)、AA-5-HT(Bisognòら「アラキドノイルセロトニン及びその他の新規の脂肪酸アミド加水分解酵素阻害剤。」*Biochem Biophys Res Commun*. 1998 248(3):515-22参照)、1-オクタンスルホニルフッ化物、又はO-2142又は別のアルバニル誘導体FAAH阻害剤(Di Marzoらにより記載(「エンドカナビノイド及びバニロイド混合物であるアルバニルの構造活性相関研究。」*J Pharmacol Exp Ther*. 2002 300(3):984-91))が含まれる。

10

【0280】

さらなる非限定的例にはSSR 411298(Sanofi-Aventis製)、JNJ28614118(Johnson&Johnson製)、又はSSR 101010(Sanofi-Aventis製)が含まれる。

20

さらなる実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる薬剤は、一酸化窒素(NO)機能の報告される修飾薬でありうる。1つの非限定的な例はシルデナフィル(バイアグラ(商標))である。

【0281】

さらなる実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる薬剤は、プロラクチンの報告される修飾薬又はプロラクチン修飾薬でありうる。

付加的な実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる薬剤は、報告される抗ウイルス剤であり、非限定的例としてはリバビリン及びアマンタジンがある。

30

【0282】

さらなる実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体特に合わせる薬剤は天然製品の成分又はその成分の誘導体でありうる。いくつかの実施形態では、成分又はその誘導体は単離形であり、例えば、本明細書に開示の組み合わせ又は方法での使用前に通常その成分又は誘導体を含有する1種以上の分子又は高分子から分離される。他の実施形態では、その成分又は誘導体は、通常その成分又は誘導体を含有する1種以上の分子又は高分子から完全又は部分的に精製される。本明細書に記載される成分又は誘導体を含有する分子又は高分子の典型的な例には、植物又は植物の部分、動物又は動物の部分、及び食品又は飲料製品が含まれる。

40

【0283】

上記成分の非限定的な例には、葉酸、ホレート、葉酸メチル、フラビノイド(柑橘系フラボノイドなど)、フラボノール(ケルセチン、ケンペロール、ミリセチン、又はイソラムネチンなど)、フラボン(ルテオリン又はアピゲニンなど)、フラバノン(ヘスペレチン、ナリンゲニン、又はエリドジクチオールなど)、フラバン-3-オール(フラバノールの単量体、二量体、又は多量体を含む)((+)-カテキン、(+)-ガロカテキン、(-)-エピカテキン、(-)-エピガロカテキン、(-)-エピカテキン3-ガラート、(-)-エピガロカテキン3-ガラート、テアフラビン、テアフラビン3-ガラート、テアフラビン3'-ガラート、テアフラビン3,3'-ジガラート、テアルビギン、又はプロアントシアニジンなど)、アントシアニジン(シアニジン、デルフィニジン、マルビジン、

50

ペラルゴニジン、ペロニジン、又はペツニジンなど)、イソフラボン(ダイゼイン、ゲニステイン、又はグリシテインなど)、フラボピリドール、プレニル化カルコン(キサントフォームなど)、プレニル化フラバノン(イソキサントフォームなど)、非プレニル化カルコン(カルコナリングニンなど)、非プレニル化フラバノン(ナリングニンなど)、レスベラトロール、又は抗酸化栄養補助食品(ダークチョコレート又は未加工又は未精製チョコレートなど、チョコレート中の任意の存在)が含まれる。

【0284】

さらなる非限定的な例には、フラボグリコシド又はテルペンなどの銀杏の成分を含む。いくつかの実施形態では、成分はフラバノイド(フラボノール又はフラボングリコシド、又はケルセチン又はケンペロールグリコシド、又はルチンなど)、又はテルペノイド(ギンコライドA、B、C又はM、又はピロパリドなど)が含まれる。

10

【0285】

さらなる非限定的例には、フラバノール、又は関連オリゴマー、又はポリフェノール(米国特許出願公開第2005/245601号明細書、同第2002/018807号明細書、同第2003/180406号明細書、同第2002/086833号明細書、同第2004/0236123号明細書、国際公開第9809533号パンフレット又は同第9945788号パンフレットに記載)、プロシアニジン又はその誘導体又はポリフェノール(米国特許出願公開第2005/171029号明細書に記載)、L-アラニンと所望により組み合わせたプロシアニジン(米国特許出願公開第2003/104075号明細書に記載)、低脂肪ココア抽出物(米国特許出願公開第2005/031762号明細書に記載)、脂溶性生物活性化合物を含む組成物(米国特許出願公開第2002/107292号明細書に記載)、ココア抽出物(米国特許出願公開第2002/004523号明細書に記載されるように1種以上のポリフェノール又はプロシアニジンを含むものなど)、酸化茶葉の抽出物(米国特許第5,139,802号明細書又は同第5,130,154号明細書に記載)、国際公開第2002/024002号パンフレットに記載される栄養補助食品が含まれる。

20

【0286】

当然、上記の任意の成分の、単一物又は本明細書に記載されるように4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせたものは、本開示に含まれる。

【0287】

追加の実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせた薬剤は、カルシトニン又は「オーファンペプチド」PHM-27(Maら「新規ペプチド/受容体相互作用の発見:ヒトカルシトニン受容体の強力な作動薬としてのPHM-27の同定。」Biochem Pharmacol. 2004 67(7):1279-84参照)などの報告されるカルシトニン受容体作動薬でありうる。さらなる非限定的例は、Kemia, Inc.の作動薬である。

30

【0288】

代替的な実施形態では、薬剤は、副甲状腺ホルモンなどの副甲状腺ホルモン活性の報告される修飾薬、又は副甲状腺ホルモン受容体の修飾薬でありうる。

【0289】

追加の実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせた薬剤は、N-アセチルシステイン又はアセチルシステインなどの報告される抗酸化剤、ジスフェントナトリウム(又はCAS RN168021-79-2又はセロバイブ)、アクチピン(CAS RN104625-48-1)、セレニウム、L-メチオニン、-、-、-又は混合トコフェノール、リボ酸、コエンザイムQ、ベンズイミダゾール、安息香酸、ジピリダモール、グルコサミン、IRFI-016(2(2,3-ジヒドロ-5-アセトキシ-4,6,7-トリメチルベンゾフラニル)酢酸)、L-カルノシン、L-ヒスチジン、グリシン、フラボコキシド(又はリンブレル)、バイカリン(所望により、カテキン(3,3',4',5,7-ペンタヒドロキシフラバン(2R,3S型))及び/又はその立体異性体と共に)、マソプロコール(CAS RN27

40

50

686-84-6)、メスナ(CAS RN19767-45-4)、プロブコール(CAS RN23288-49-5)、シリビニン(CAS RN22888-70-6)、ソルビニル(CAS RN68367-52-2)、スペルミン、タンゲレチン(CAS RN481-53-8)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、没食子酸プロピル(PG)、tert-ブチル-ヒドロキノン(TBHQ)、ノルジヒドログアイアレチン酸(CAS RN500-38-9)、アスタキサンチン(CAS RN472-61-7)、又は抗酸化フラボノイドでありうる。

#### 【0290】

さらなる非限定的例には、ビタミン(ビタミンA(レチノール)又はC(アスコルビン酸)又はE(トコトリエノール及び/又はトコフェロールを含む)など)、ビタミン補因子又はミネラル(コエンザイムQ10(CoQ10)、マンガン、又はメラトニンなど)、カロテノイドテルペノイド(リコペン、ルテイン、 $\beta$ -カロテン、 $\gamma$ -カロテン、ゼアキササンチン、アスタキサンチン、又はカンタキササンチン、非カロテノイドテルペノイド(ユーゲノールなど)、フラボノイドポリフェノール(又はバイオフィラボノイド)、フラボノール(レスベラトロール、プテロスチルベン(レスベラトロールのメトキシ化アナログ)、ケンペロール、ミリセチン、イソラムネチン、プロアントシアニジン、又はタンニンなど)フラボン(ケルセチン、ルチン、ルテオリン、アピゲニン、又はタンゲリチンなど)、フラバノン(ヘスペレチン又はその代謝物ヘスペリジン、ナリンゲニン又はその前駆体ナリン、又はエリオジクチオールなど)、フラバン-3-オール(アントシアニジン) (カテキン、ガロカテキン、エピカテキン又はそのガレート、エピガロカテキン又はそのガレート、テアフラビン又はそのガレート、又はテアルピギンなど)、イソフラボン植物エストロゲン(ゲニステイン、ダイゼイン、又はグリシテインなど)、アントシアニン(シアニジン、デルフィンジン、マルビジン、ペラルゴニジン、ペオニジン、又はペツニジンなど)、フェノール酸又はそのエステル(エラグ酸、没食子酸、サリチル酸、ロスマリン酸、桂皮酸又はその誘導体(フェルラ酸、クロロゲン酸、チコリ酸、ガロタンニン、又はエラギタンニンなど)など)、非フラボノイドフェノール(クルクミンなど)、アントキササンチン、シアニン、クエン酸、尿酸、R- $\alpha$ -リポ酸、又はシリマリンが含まれる。

#### 【0291】

さらなる非限定的例には、1-(カルボキシメチルチオ)テトラデカン、2,2,5,7,8-ペンタメチル-1-ヒドロキシクロマン、2,2,6,6-テトラメチル-4-ピペリジノール-N-オキシル、2,5-ジ-タート-ブチルヒドロキノン、2-タート-ブチルヒドロキノン、3,4-ジヒドロキシフェニルエタノール、3-ヒドロキシピリジン、3-ヒドロキシタモキシフェン、4-クマル酸、4-ヒドロキシアニソール、4-ヒドロキシフェニルエタノール、4-メチルカテコール、5,6,7,8-テトラヒドロピオプテリン、6,6'-メチレンビス(2,2-ジメチル-4-メタンスルホン酸-1,2-ジヒドロキノリン)、6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸、6-メチル-2-エチル-3-ヒドロキシピリジン、6-O-パルミトイルアスコルビン酸、アセトバニロン、アクテオシド、アクトベギン、アリシン、硫化アリル、 $\beta$ -ペンチル-3-(2-キノリニルメトキシ)ベンゼンメタノール、 $\alpha$ -トコフェロールアセテート、アポリプロテインA-IV、ベメチル、ボルジン、ブシラミン、クエン酸カルシウム、カンタキササンチン、クロセチン、三硫化ジアリル、ジカルピン、ジヒドロリポ酸、ジメホスホン、エブセレン、エファモール、エンケファリン-Leu、Ala(2)-Arg(6)-、エルゴチオネイン、エスクレチン、エッセンシャル303フォルテ、エトニウム、エトフィリンクロフィブラート、フェノザン、グラウシン、H290-51、ヒスチジル-プロリンジケトペペラジン、ヒドロキノン、ヒポタウリン、イデベノン、インドール-3-カルビノール、イソアスコルビン酸、コウジ酸、ラシジピン、ロドキサミドトロメタミン、メキシドール、モリン、N,N'-ジフェニル-4-フェニレンジアミン、N-イソプロピル-N-フェニル-4-フェニレンジアミン、N-モノ

10

20

30

40

50



アセチルシスチン、ニカラベン、ニコチノイル - G A B A、ニテカボン、ニトロキシル、ノビレチン、オキシメタシル、p - タート - ブチルカテコール、フェニドン、プラミペキソール、プロアントシアニジン、プロシアニジン、プロリネジチオカルバメート、プロピルガラート、プルプロガリン、ピロリジンジチオカルバミン酸、レバミピド、レチノール、バルミテート、サルビン、亜セレン酸、セサミン、セサモール、セレン酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、テアフラビン、チアゾリジン - 4 - カルボン酸、チリラザド、トコフェリルキノリン、トコトリエノール、トリシクロデカン - 9 - イル - キサントゲネート、ターメリック抽出物、U 74389F、U 74500A、U 78517F、ユビキノン 9、パニン、ピンボセチン、キシロメタゾリン、ゼータカロチン、ジラスコルブ、亜鉛チオネイン、又はゾニサミドが含まれる。

10

## 【0292】

追加の実施形態では、MKC - 231などの4 - アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる薬剤は、ノルエピネフリン受容体の報告される修飾薬でありうる。非限定的な例には、アトモキセチン（ストラテラ）、ノルエピネフリン再摂取阻害剤（タルスプラム、トモキセチン、ノルトリプチリン、ニソキセチン、レボキセチン（例えば、米国特許第4, 229, 449号明細書に記載）、又はトモキセチン（例えば、米国特許第4, 314, 081号明細書）など）、又は アドレナリン作動薬などの直接作動薬が含まれる。

## 【0293】

さらなる非限定的例には、アドレナリン作動薬（エチレフリンなど）又は 2 - アドレナリン受容体の報告される作動薬（又は 2 アドレナリン受容体作動薬）（例えば、クロニジン（CAS RN 4205 - 90 - 7）、ヨヒンビン、ミルタゼピン、アチパメゾール、カルベジロールなど）、デクスedetミジン又はデクスedetミジンヒドロクロリド、エフェドリン、エピネフリン、エチレフリン、リダミジン、テトラメチルピラジン、チザニジン又はチザニジンヒドロクロリド、アブラクロニジン、ピトルテロールメシレート、プリモニジン又はプリモニジントレート、ジピベフリン（in vivoでエピネフリンに変換される）、グアナベンズ、グアンファシン、メチルドーパ、メチルノルアドレナリン、ミパゼロール、天然エフェドリン又はD(-)エフェドリン、エフェドリンの光学活性体の任意の1つ又は、2つ、3つ、4つの任意の混合物、CHF 1035又はノロミロールヒドロクロリド（CAS RN 138531 - 51 - 8）、又はロフェキシジン（CAS RN 31036 - 80 - 3）が含まれる。

20

30

## 【0294】

別の非限定的な例には、アドレナリン拮抗薬を含み、これにはヨヒンビン（CAS RN 146 - 48 - 5）又はヨヒンビンヒドロクロリド、イダゾキサン、フルパロキサン、ミルタゼピン、アチパメゾール、又はRX 781094（Elliottら「ヒトにおける末梢神経の接合部前及び接合部後の 2 - アドレナリン受容体：選択的 2 受容体拮抗薬RX 781094を用いた研究。」J Hypertens Suppl. 1983 1(2) : 109 - 11参照）のような 2 - アドレナリン受容体の報告される拮抗薬などが挙げられる。

## 【0295】

他の非限定的な実施形態には、シラゾリンなどの 1 - アドレナリン受容体の報告される修飾薬、モダフィニル、エルゴタミン、メタラミノール、メトキシサミン、ミドドリン（ミドドリンはプロドラッグの一種であり、脱グリシン化によって主要代謝物であるデスグリミドドリンに変換される）、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、又はプソイドエフェドリンが含まれる。

40

## 【0296】

さらなる非限定的な実施形態には、アドレナリン受容体の報告される修飾薬（アルブタミン、ベフノロール、シマテロール、ヒゲナミン、イソクスプリン、メトキシフェナミン、オキシフェドリン、ラクトパミン、トレトキノール、又はTQ - 1016（TheraQuest Biosciences, LLC製）など）、又は報告される 1 アドレナリン受容体修飾薬（プレナルテロール、Ro 363、又はキサモテロールなど）又

50

は 1 アドレナリン受容体作動薬 ( ドブタミンなど ) が含まれる。

【 0 2 9 7 】

あるいは、報告される修飾薬は、 2 - アドレナリン受容体修飾薬 ( レボサルブタモール ( CAS RN 3 4 3 9 1 - 0 4 - 3 )、メタプロテレノール、MN - 2 2 1 又は K U R - 1 2 4 6 ( ( - ) - ビス ( 2 - { [ ( 2 S ) - 2 - ( { ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) フェニル ] エチル } アミノ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イル ] オキシ } - N , N - ジメチルアセトアミド ) モノスルフェート又はビス ( 2 - [ [ ( 2 S ) - 2 - ( [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - フェニル ] エチル ] アミノ ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イル ] オキシ ] - N , N - ジメチルアセトアミド ) スルフェート又は CAS RN 1 9 4 7 8 5 - 3 1 - 4 )、ニリドリン、オルシブレナリン、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、リトドリン、サルメテロール、サルメテロールキシナホエート、テルブタリン、ツロブテロール、ジントロール又はプロモアセチルアルブレノールメタンなど)、又は報告される 2 アドレナリン受容体作動薬 ( アルブテロール、アルブテロールスルフェート、サルブタモール ( CAS RN 3 5 7 6 3 - 2 6 - 9 )、クレンブテロール、プロキサテロール、ドベキサミン、フォルモテロール、フォルモテロールフマレート、イソエタリン、レバルブテロールタートレートヒドロフルオロアルカン、又はマブテロールなど) でありうる。

10

【 0 2 9 8 】

追加の非限定的な実施形態には、 3 - アドレナリン受容体の報告される修飾薬 ( A J - 9 6 7 7 又は T A K 6 7 7 ( [ 3 - [ ( 2 R ) - [ [ ( 2 R ) - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ ] プロピル ] - 1 H - インドール - 7 - イロキシ ] 酢酸 ) など)、報告される 3 アドレナリン受容体作動薬 ( S R 5 8 6 1 1 A ( S i m i a n d r a , E u r J P h a r m a c o l , 2 1 9 : 1 9 3 - 2 0 1 ( 1 9 9 2 ) に記載 )、B R L 2 6 8 3 0 A、B R L 3 5 1 3 5、B R L 3 7 3 4 4、C L 3 1 6 2 4 3 又は I C I D 7 1 1 4 など) が含まれる。

20

【 0 2 9 9 】

さらなる代替的な実施形態には、報告されている非選択的 及び アドレナリン受容体作動薬 ( エピネフリン又はエフェドリンなど)、報告されている非選択的 及び アドレナリン受容体拮抗薬 ( カルベジロールなど)、 1 及び 2 アドレナリン受容体作動薬 ( イソプレオテレノール)、又は 1 及び 2 アドレナリン受容体拮抗薬 ( C G P 1 2 1 7 7、フェノテロール、又はヘキサプレナリンなど) が含まれる。

30

【 0 3 0 0 】

報告されるアドレナリン作動薬の非限定的例には、アルブテロール、アルブテロールスルフェート、サルブタモール ( CAS RN 3 5 7 6 3 - 2 6 - 9 )、クレンブテロール、及びアドラフィニル、及び S R 5 8 6 1 1 A ( S i m i a n d r a , E u r J P h a r m a c o l , 2 1 9 : 1 9 3 - 2 0 1 ( 1 9 9 2 ) に記載)、クロニジン ( CAS RN 4 2 0 5 - 9 0 - 7 )、ヨヒンビン ( CAS RN 1 4 6 - 4 8 - 5 ) 又はヨヒンビンヒドロクロリド、アルブタミン、ベフノロール、B R L 2 6 8 3 0 A、B R L 3 5 1 3 5、B R L 3 7 3 4 4、プロモアセチルアルブレノールメタン、プロキサテロール、カルベジロール、C G P 1 2 1 7 7、シマテロール、シラゾリン、C L 3 1 6 2 4 3、クレンブテロール、デノパミン、デクスメドトミジン又はデクスメドトミジンヒドロクロリド、ドブタミン、ドベキサミン、エフェドリン、エピネフリン、エチレフリン、フェノテロール、フォルモテロール、フォルモテロールフマレート、ヘキサプレナリン、ヒゲナミン、I C I D 7 1 1 4、イソエタリン、イソプロテレノール、イソクスブリン、レバルブテロールタートレートヒドロフルオロアルカン、リダミジン、マブテロール、メトキシフェナミン、モダフィニル、ニリドリン、オルシブレナリン、オキシフェドリン、ピルブテロール、プレナルテロール、プロカテロール、ラクトパミン、レプロテロール、リトドリン、R o 3 6 3、サルメテロール、サルメテロールキシナホエート、テルブタリン、テトラメチルピラジン、チザニジン又はチザニジンヒドロクロリド、トレトキノール

40

50

、ツロブテロール、キサモテロール、又はジントロールを含む。さらなる非限定的例には、アブラクロニジン、ビトルテロールメシレート、プリモニジン又はプリモニジンタートレート、ジピペフリン (in vivoでエピネフリンに変換される)、エピネフリン、エルゴタミン、グアナベンズ、グアンファシン、メタプロテレノール、メタラミノール、メトキサミン、メチルドーパ、ミドドリン、(ミドドリンはプロドラッグの一種であり、脱グリシン化によって主要代謝物であるデスグリミドドリンに変換される)、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ブソイドエフェドリン、メチルノルアドレナリン、ミバゼロール、天然エフェドリン又はD(-)エフェドリン、エフェドリンの光学活性体の任意の1つ又は2つ、3つ、4つの任意の混合物、CHF1035又はノロミロールヒドロクロリド(CAS RN138531-51-8)、AJ-9677又はTAK677([3-[[(2R)-[[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イロキシ]酢酸)、MN-221又はKUR-1246((-)-ビス(2-{[(2S)-2-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]エチル}アミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イル]オキシ}-N,N-ジメチルアセトアミド)モノスルフェート又はビス(2-[[[(2S)-2-([(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)-フェニル]エチル]アミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イル]オキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド)スルフェート又はCAS RN194785-31-4)、レボサルブタモール(CAS RN34391-04-3)、ロフェキシジン(CAS RN31036-80-3)又はTQ-1016(TheraQuest Biosciences, LLC製)が含まれる。

#### 【0301】

さらなる実施形態では、イダゾキサン又はフルパロキサンなどの報告されるアドレナリン拮抗薬が、本明細書に記載される4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる薬剤として使用されうる。

#### 【0302】

さらなる実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる薬剤は、炭酸脱水酵素の報告される修飾薬でありうる。上記薬剤の非限定的な例には、アセタゾールアミド、ベンゼンスルホンアミド、ベンゾラミド、プリンゾラミド、ジクロルフェナミド、ドルゾラミド又はドルゾラミドHCl、エトキシゾラミド、フルルビプロフェン、マフェニド、メタゾラミド、セゾラミド、ゾニサミド、ベンドロフルメチアジド、ベンズチアジド、クロロチアジド、シクロチアジド、ダンシラミド、ジアゾキシド、エチナメート、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メルクリ安息香酸、メチルクロチアジド、トリクロロメタジド、アムロジピン、シアナミド、又はベンゼンスルホンアミドを含む。上記薬剤のさらなる非限定的な例には、(4s-トランス)-4-(エチルアミノ)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-4h-チエノ(2,3-B)チオピラン-2-スルホンアミド-7,7-ジオキシド、(4s-トランス)-4-(メチルアミノ)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-4h-チエノ(2,3-B)チオピラン-2-スルホンアミド-7,7-ジオキシド、(R)-N-(3-インドール-1-イル-2-メチル-プロピル)-4-スルファモイル-ベンズアミド、(S)-N-(3-インドール-1-イル-2-メチル-プロピル)-4-スルファモイル-ベンズアミド、1,2,4-トリアゾール、1-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[C]イソチアゾール-5-スルホン酸アミド、2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド、3,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド、3-メルクリ-4-アミノベンゼンスルホンアミド、3-ニトロ-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ベンゼンスルホンアミド、4-(アミノスルホニル)-N-[(2,3,4-トリフルオロフェニル)メチル]-ベンズアミド、4-(アミノスルホニル)-N-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]-ベンズアミド、4-(アミノスルホニル)-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-ベンズアミド、4-(アミノスルホニル)-N-[(2,

5 - ジフルオロフェニル)メチル] - ベンズアミド、4 - (アミノスルホニル) - N - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - ベンズアミド、4 - (アミノスルホニル) - N - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - ベンズアミド、4 - (ヒドロキシ水銀)安息香酸、4 - フルオロベンゼンスルホンアミド、4 - メチルイミダゾール、4 - スルホンアミド - [1 - (4 - アミノブタン)]ベンズアミド、4 - スルホンアミド - [4 - (チオメチルアミノブタン)]ベンズアミド、5 - アセトアミド - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド、6 - オキソ - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 7h - シクロヘプタ[C][1]ベンゾピラン - 3 - O - スルファメート、(4 - スルファモイル - フェニル) - チオカルパミン酸O - (2 - チオフエン - 3 - イル - エチル)エステル、(R) - 4 - エチルアミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトイルエチル) - 2H - チエノ[3, 2 - E] - 1, 2 - チアジン - 6 - スルホンアミド - 1, 1 - ジオキシド、3, 4 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - (2 - チエニルメチル) - 2H - チエノ[3, 2 - E] - 1, 2 - チアジン - 6 - スルホンアミド - 1, 1 - ジオキシド、3, 4 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 2H - チエノ[3, 2 - E] - 1, 2 - チアジン - 6 - スルホンアミド - 1, 1 - ジオキシド、N - [(4 - メトキシフェニル)メチル]2, 5 - チオフエンデスルホンアミド、2 - (3 - メトキシフェニル) - 2H - チエノ - [3, 2 - E] - 1, 2 - チアジン - 6 - スルフィンアミド - 1, 1 - ジオキシド、(R) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - メチルアミノ - 2H - チエノ[3, 2 - E] - 1, 2 - チアジン - 6 - スルホンアミド - 1, 1 - ジオキシド、(S) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - メチルアミノ - 2H - チエノ[3, 2 - E] - 1, 2 - チアジン - 6 - スルホンアミド - 1, 1 - ジオキシド、3, 4 - ジヒドロ - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 2H - チエノ - [3, 2 - E] - 1, 2 - チアジン - 6 - スルホンアミド - 1, 1 - ジオキシド、[2h - チエノ[3, 2 - E] - 1, 2 - チアジン - 6 - スルホンアミド、2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - モルフォリニル) - , 1, 1 - ジオキシド]、[2h - チエノ[3, 2 - E] - 1, 2 - チアジン - 6 - スルホンアミド、2 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (4 - モルフォリニル) - , 1, 1 - ジオキシド]、アミノジ(エチロキシ)エチルアミノカルボニルベンゼンスルホンアミド、N - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロ - ベンジル) - 4 - スルファモイル - ベンズアミド、N - (2, 6 - ジフルオロ - ベンジル) - 4 - スルファモイル - ベンズアミド、N - (2 - フルオロ - ベンジル) - 4 - スルファモイル - ベンズアミド、N - (2 - チエニルメチル) - 2, 5 - チオフエンジスルホンアミド、N - [2 - (1H - インドール - 5 - イル) - プチル] - 4 - スルファモイル - ベンズアミド、N - ベンジル - 4 - スルファモイル - ベンズアミド、又はスルファミン酸2, 3 - O - (1 - メチルエチリデン) - 4, 5 - O - スルホニル - フルクトピラノースエステルが含まれる。

#### 【0303】

さらなる追加の実施形態では、MKC - 231などの4 - アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる薬剤は、カテコール - O - メチルトランスフェラーゼ(COMT)の報告される修飾薬(フロプロプリオンなど)、又はCOMT阻害剤(トルカボン(CAS RN 134308 - 13 - 7)、ニテカボン(CAS RN 116313 - 94 - 1)、又はエンタカボン(CAS RN 116314 - 67 - 1又は130929 - 57 - 6)など)でありうる。

#### 【0304】

さらなる実施形態では、MKC - 231などの4 - アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる薬剤は、ヘッジホッグ経路又はシグナル伝達活性の報告される修飾薬(シクロパミン、ジャーピン、エゼチミブ、レガデノソン(CAS RN 313348 - 27 - 5、又はCVT - 3146)など)、米国特許第6, 683, 192号明細書に記載される化合物又は米国特許第7, 060, 450号明細書に記載されているとして特定される化合物、又はCUR - 61414又は米国特許第6, 552, 016号明細書に記載される別の化合物でありうる。

## 【0305】

他の実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる薬剤は、ミコフェノール酸又はミコフェノール酸モフェチル(CAS RN128794-94-5)など、IMP DHの報告される修飾薬でありうる。

## 【0306】

さらなる実施形態では、MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる薬剤は、シグマ1及びシグマ2を含むシグマ受容体の報告される修飾薬でありうる。上記修飾薬の非限定的な例には、(+)-ペンタゾシン、SKF 10,047 (N-アリルノルメタゾシン)、又は1,3-ジ-*o*-トリルゲアニジン(DTG)などのシグマ1及び/又はシグマ2受容体の作動薬を含む。さらなる非限定的な例には、SPD-473(Shire Pharmaceuticals製)、当分野で知られているシグマ受容体修飾活性を有する分子(例えば、Bowenら, *Pharmaceutical Acta Helvetica* 74:211-218(2000)参照)、グアニジン誘導体(例えば、米国特許第5,489,709号明細書、同第6,147,063号明細書、同第5,298,657号明細書、同第6,087,346号明細書、同第5,574,070号明細書、同第5,502,255号明細書、同第4,709,094号明細書、同第5,478,863号明細書、同第5,385,946号明細書、同第5,312,840号明細書又は同第5,093,525号明細書、国際公開第9014067号パンフレットに記載されるものなど)、1種以上のシグマ受容体で活性を有する抗精神病薬(ハロペリドール、リムカゾール、ペルフェナジン、フルフェナジン、(-)-ブタクラモール、アセトフェナジン、トリフルオペラジン、モリンドン、ピモジド、チオリダジン、クロルプロマジン及びトリフルプロマジン、BMY 14802、BMY 13980、レモキシプリド、チオスピロン、シヌペロン(HR 375)、又はWY47384など)が含まれる。

## 【0307】

さらなる非限定的な例には、イグメシン、BD1008及び米国特許出願公開第2003/0171347号明細書に開示の関連化合物、U50488のシス異性体及びde Costaら, *J. Med. Chem.*, 32(8):1996-2002(1989)に記載される関連化合物、U101958、SKF10,047、アポモルフィン、OPC-14523及びOshiroら, *J. Med. Chem.*; 43(2):177-89(2000)に記載される関連化合物、PCPなどのアリアルシクロヘキサミン、デキストラロルファンなどの(+)-モルフィナン、(+)-3-PPP及びOHBQなどのフェニルピペリジン、プロゲステロン及びデスオキシコルチコステロンなどの神経ステロイド、ブトリオフェノン、BD614、又はPRX-00023を含む。さらなる追加の非限定的な例には、米国特許第6,908,914号明細書、同第6,872,716号明細書、同第5,169,855号明細書、同第5,561,135号明細書、同第5,395,841号明細書、同第4,929,734号明細書、同第5,061,728号明細書、同第5,731,307号明細書、同第5,086,054号明細書、同第5,158,947号明細書、同第5,116,995号明細書、同第5,149,817号明細書、同第5,109,002号明細書、同第5,162,341号明細書、同第4,956,368号明細書、同第4,831,031号明細書、又は同第4,957,916号明細書、米国特許出願公開第2005/0132429号明細書、同第2005/0107432号明細書、同第2005/0038011号明細書、同第2003/0105079号明細書、同第2003/0171355号明細書、同第2003/0212094号明細書又は同第2004/0019060号明細書、欧州特許第503411号明細書、同第362001号明細書又は同第461986号明細書、国際公開第92/14464号パンフレット、同第93/09094号パンフレット、同第92/22554号パンフレット、同第95/15948号パンフレット、同第92/18127号パンフレット、同第91/06297号パンフレット、同第01/02380号パンフレット、同第91/18868号パンフレット、又は同第93/00313号パンフレット、又

10

20

30

40

50

はRussellら, J Med Chem.; 35(11):2025-33(1992)又はChambersら, J. Med Chem.; 35(11):2033-9(1992)に記載される化合物が含まれる。

【0308】

さらなる非限定的例には、シグマ1受容体作動薬(IPAG(1-(4-ヨードフェニル)-3-(2-アダマンチル)グアニジン)など)、プレ-084、カルベタペンタン、4-IBP、L-687, 384 Middlemissら, Br. J. Pharm., 102:153(1991)に記載される関連化合物、BD 737及びBowenら, J Pharmacol Exp Ther., 262(1):32-40(1992)に記載される関連化合物、OPC-14523又はOshiroら, J Med Chem.; 43(2):177-89(2000)に記載される関連化合物、シグマ1受容体選択的作動薬(イグメシンなど)、(+)-ベンゾモルファン(+)-ペンタゾシン及び(+)-エチルケトシクラゾシンなど)、SA-4503又は米国特許第5,736,546号明細書又はMatsunoら, Eur J Pharmacol., 306(1-3):271-9(1996)に記載される関連化合物、SK&F 10047、又はイフェンプロジル、シグマ2受容体作動薬(ハロペリドール、(+)-5,8-二置換モルファン-7-オン(CB 64D、CB 184、又はBowenら, Eur. J. Pharmacol. 278:257-260(1995)又はBerthaら, J. Med. Chem. 38:4776-4785(1995)に記載される関連化合物を含む)など)、又はシグマ2受容体選択的作動薬(1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-[3-(4-フルオロフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン-8-イル]-1-ブチル]-1H-インドール、Lu 28-179、Lu 29-253又は米国特許第5,665,725号明細書又は同第6,844,352号明細書、米国特許出願公開第2005/0171135号明細書、国際公開第92/22554号パンフレット又は同第99/24436号パンフレット、Moltzenら, J. Med Chem., 26;38(11):2009-17(1995)又はPerregaardら, J Med Chem., 26;38(11):1998-2008(1995)に開示の関連化合物が含まれる。

10

20

【0309】

別の非限定的例には、BD-1047(N(-)[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-N-メチル-2-(ジメチルアミン-o)エチルアミン)、BD-1063(1(-)[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-4-メチルピペラジン、リムカゾール、ハロペリドール、BD-1047、BD-1063、BMY 14802、DuP 734、NE-100、AC915、又はR-(+)-3-PPPなどのシグマ1受容体拮抗薬を含む。特定の非限定的例には、フルオキセチン、フボキサミン、シタロプラム、セルタリン、クロルギリン、イミプラミン、イグメシン、オピブラモール、シラメシン、SL 82.0715、イムカゾール、DuP 734、BMY 14802、SA 4503、OPC 14523、パナマシン、又はPRX-00023が含まれる。

30

【0310】

MKC-231などの4-アシルアミノピリジン誘導体と組み合わせる薬剤の他の非限定的例には、アカンプロセート(CAS RN77337-76-9)、成長因子(非限定的例としてはLIF、EGF、FGF、bFGF又はVEGFなど)、オクトレオチド(CAS RN83150-76-9)、NMDA修飾薬(非限定的例としては、DTG、(+)-ペンタゾシン、DHEA、Lu 28-179(1'-[4-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-3-イル]-1-ブチル]-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'ピペリジン])、BD 1008(CAS RN138356-08-8)、ACEA1021(リコスチネル又はCAS RN153504-81-5)、GV150526A(ガベスチネル又はCAS RN153436-22-7)、セルトラリン、クロルギリン、又はメマンチンなど)、又はメトフォルミンが含まれる。

40

【0311】

50

当然、さらなる組み合わせ療法は、4 - アシルアミノピリジン誘導体と、1種以上の他の神経新生促進薬や非化学的な療法との組み合わせでもありうる。非限定的な例には、本明細書に記載された多くの疾患の治療に対する心理療法が含まれ、これには例えば、精神疾患や、減量プログラムに関連して使用されるような行動変容療法がある。

【0312】

本発明を一般的に説明してきたが、例証として提供されている以下の例への言及を通して同じことがさらに容易に理解され、これは特に指定されていない限り、本開示発明を制限することを意図するものではない。

【実施例】

【0313】

[例1 - ヒト神経幹細胞の神経分化におけるMKC - 231とAMPA作動薬の組み合わせ効果]

米国特許出願公開第2007/0015138号明細書に記載されるように、ヒト神経幹細胞(hNSCs)を単離し、単層培養で培養し、平板培地に播き、AMPA作動薬AMPAの存在下又は非存在下、種々の濃度のMKC - 231の存在下においてインキュベートし、TUJ - 1抗体で染色した。神経分化に対してはマイトジェン不含の試験培地と陽性対照が、陰性対照としての成長因子不含の基本培地と共に使用された。

【0314】

結果を図1に示すが、これは培地に由来するバックグラウンド値を差し引いた後の神経分化の濃度反応曲線を示す。MKC - 231とAMPAの組み合わせの濃度反応曲線が、MKC - 231単独の濃度反応曲線と共に示されている。データは神経分化能の、陽性対照に対する割合(パーセント)として示されている。データは、MKC - 231と固定濃度0.316 μMのAMPAとの組み合わせが、MKC - 231単独よりもより優れた神経分化促進をもたらしたことを示す。

【0315】

[例2 - ヒト神経幹細胞の分化におけるエストロゲン受容体修飾薬とMKC - 231の組み合わせの効果]

ヒト神経幹細胞(hNSCs)を単離し、単層培養で培養し、平板培地に播き、エストロゲン受容体作動薬エストラジオール又は選択的エストロゲン受容体修飾薬タモキシフェンの存在下又は非存在下で、種々の濃度のMKC - 231の存在下においてインキュベートし、上記のように神経分化の検出のためにTUJ - 1抗体で染色した。神経分化に対してはマイトジェン不含の試験培地と陽性対照が、陰性対照としての成長因子不含の基本培地と共に使用された。

【0316】

結果を図2(エストラジオール)及び図3(タモキシフェン)に示すが、これは培地に由来するバックグラウンド値を差し引いた後の神経分化の濃度反応曲線を示す。エストラジオール又はタモキシフェンとMKC - 231の組み合わせの濃度反応曲線が、各薬剤単独の濃度反応曲線と共に示されている。データは神経分化能の、陽性対照に対する割合(パーセント)として示されている。データは、エストロゲン修飾薬とMKC - 231の組み合わせの存在下においては、各薬剤単独の存在下と比較して、神経分化促進作用が相乗的に増強されたことを示唆している。

【0317】

[例3 - ヒト神経幹細胞の神経分化におけるアザケンパウロンとMKC - 231の組み合わせ効果]

ヒト神経幹細胞(hNSCs)を単離し、単層培養で培養し、平板培地に播き、アザケンパウロン及び/又はMKC - 231(試験化合物)の存在下においてインキュベートし、上記のように神経分化の検出のためにTUJ - 1抗体で染色した。神経分化に対してはマイトジェン不含の試験培地と陽性対照が、陰性対照としての成長因子不含の基本培地と共に使用された。

【0318】

10

20

30

40

50

結果を図4に示すが、これは培地に由来するバックグラウンド値を差し引いた後の神経分化の濃度反応曲線を示す。アザケンパウロンとMKC-231の組み合わせの濃度反応曲線が、アザケンパウロン又はMKC-231単独の濃度反応曲線と共に示されている。データは神経分化能の、陽性対照に対する割合（パーセント）として示されている。データは、アザケンパウロンとMKC-231の組み合わせは、各薬剤単独よりもより優れた神経分化促進をもたらしたことを示す。

【0319】

[例4 - ヒト神経幹細胞の分化におけるオピオイド拮抗薬ナルトレキソンとMKC-231の組み合わせの効果]

ヒト神経幹細胞(hNSCs)を単離し、単層培養で培養し、平板培地に播き、ナルトレキシソンの存在下又は非存在下、種々の濃度のMKC-231(試験化合物)の存在下においてインキュベートし、上記のように神経分化の検出のためにTUJ-1抗体で染色した。神経分化に対してはマイトジェン不含の試験培地と陽性対照が、陰性対照としての成長因子不含の基本培地と共に使用された。

10

【0320】

結果を図5に示すが、これは培地に由来するバックグラウンド値を差し引いた後の神経分化の濃度反応曲線を示す。MKC-231とナルトレキシソンの組み合わせの濃度反応曲線が、各薬剤単独の濃度反応曲線と共に示されている。データは神経分化能の、陽性対照に対する割合（パーセント）として示されている。データは、MKC-231とナルトレキシソンの組み合わせの存在下において、各薬剤単独の存在下と比較して、神経分化促進作用が相乗的に増強されたことを示唆している。

20

【0321】

[例5 - ヒト神経幹細胞の分化における葉酸メチルとMKC-231の組み合わせの効果]

ヒト神経幹細胞(hNSCs)を単離し、単層培養で培養し、平板培地に播き、メチル葉酸の存在下又は非存在下、種々の濃度のMKC-231の存在下においてインキュベートし、上記のように神経分化の検出のためにTUJ-1抗体で染色した。神経分化に対してはマイトジェン不含の試験培地と陽性対照が、陰性対照としての成長因子を含まない基本培地と共に使用された。

30

【0322】

結果を図6に示すが、これは培地に由来するバックグラウンド値を差し引いた後の神経分化の濃度反応曲線を示す。MKC-231と葉酸メチルの組み合わせの濃度反応曲線が、各薬剤単独の濃度反応曲線と共に示されている。データは神経分化能の、陽性対照に対する割合（パーセント）として示されている。データは、MKC-231と葉酸メチルの組み合わせの存在下では、各薬剤単独の存在下と比較して、神経分化促進作用が相乗的に増強されたことを示唆している。

【0323】

[例6 - ヒト神経幹細胞の分化における炭酸脱水酵素阻害剤アセタゾラミドとMKC-231の組み合わせの効果]

ヒト神経幹細胞(hNSCs)を単離し、単層培養で培養し、平板培地に播き、アセタゾラミドの存在下又は非存在下、種々の濃度のMKC-231の存在下においてインキュベートし、上記のように神経分化の検出のためにTUJ-1抗体で染色した。神経分化に対してはマイトジェン不含の試験培地と陽性対照が、陰性対照としての成長因子不含の基本培地と共に使用された。

40

【0324】

結果を図7に示すが、これは培地に由来するバックグラウンド値を差し引いた後の神経分化の濃度反応曲線を示す。MKC-231とアセタゾラミドの組み合わせの濃度反応曲線が、各薬剤単独の濃度反応曲線と共に示されている。データは神経分化能の、陽性対照に対する割合（パーセント）として示されている。データは、MKC-231とアセタゾラミドの組み合わせの存在下では、各薬剤単独の存在下と比較して、神経分化促進作用が

50



相乗的に増強されたことを示唆している。

【0325】

[例7 - ヒト神経幹細胞の分化におけるHMGCR阻害剤アトルバスタチンとMKC-231の組み合わせの効果]

ヒト神経幹細胞(hNSCs)を単離し、単層培養で培養し、平板培地に播き、アトルバスタチンの存在下又は非存在下、種々の濃度のMKC-231の存在下においてインキュベートし、上記のように神経分化の検出のためにTUJ-1抗体で染色した。神経分化に対してはマイトジェン不含の試験培地と陽性対照が、陰性対照としての成長因子不含の基本培地と共に使用された。

【0326】

結果を図8に示すが、これは培地に由来するバックグラウンド値を差し引いた後の神経分化の濃度反応曲線を示す。MKC-231とアトルバスタチンの組み合わせの濃度反応曲線が、各薬剤単独の濃度反応曲線と共に示されている。データは神経分化能の、陽性対照に対する割合(パーセント)として示されている。データは、MKC-231とアトルバスタチンの組み合わせの存在下では、各薬剤単独の存在下と比較して、神経分化促進作用が相乗的に増強されたことを示唆している。

10

【0327】

[例8 - ヒト神経幹細胞の分化におけるモダフィニルとMKC-231の組み合わせの効果]

ヒト神経幹細胞(hNSCs)を単離し、単層培養で培養し、平板培地に播き、モダフィニルの存在下又は非存在下、種々の濃度のMKC-231の存在下においてインキュベートし、上記のように神経分化の検出のためにTUJ-1抗体で染色した。神経分化に対してはマイトジェン不含の試験培地と陽性対照が、陰性対照としての成長因子不含の基本培地と共に使用された。

20

【0328】

結果を図9に示すが、これは培地に由来するバックグラウンド値を差し引いた後の神経分化の濃度反応曲線を示す。MKC-231とモダフィニルの組み合わせの濃度反応曲線が、各薬剤単独の濃度反応曲線と共に示されている。データは神経分化能の、陽性対照に対する割合(パーセント)として示されている。データは、MKC-231とモダフィニルの組み合わせの存在下では、各薬剤単独の存在下と比較して、神経分化促進作用が相乗的に増強されたことを示唆している。

30

【0329】

[例9 - ヒト神経幹細胞の分化におけるPPAR 作動薬ロシグリタゾンとMKC-231の組み合わせの効果]

ヒト神経幹細胞(hNSCs)を単離し単層培養で培養し、平板培地に播き、ロシグリタゾンの存在下又は非存在下、種々の濃度のMKC-231の存在下においてインキュベートし、上記のように神経分化の検出のためにTUJ-1抗体で染色した。神経分化に対してはマイトジェン不含の試験培地と陽性対照が、陰性対照としての成長因子不含の基本培地と共に使用された。

40

【0330】

結果を図10に示すが、これは培地に由来するバックグラウンド値を差し引いた後の神経分化の濃度反応曲線を示す。MKC-231とロシグリタゾンの組み合わせの濃度反応曲線が、各薬剤単独の濃度反応曲線と共に示されている。データは神経分化能の、陽性対照に対する割合(パーセント)として示されている。データは、MKC-231とロシグリタゾンの組み合わせの存在下では、各薬剤単独の存在下と比較して、神経分化促進作用が相乗的に増強されたことを示唆している。

【0331】

[例10 - 相乗効果の測定]

相乗効果の存在の有無は、組み合わせ指数(CI)を用いて判断した。一对の化合物を組み合わせた場合に、相加作用、相乗作用(相加作用より大きい)、又は拮抗的作用が得

50

られるかどうかを、 $EC_{50}$ に基づいたCIを用いて判断した。CIは薬物相互作用の性質の定量的尺度で、2種の化合物各々を単独で分析した場合の $EC_{50}$ を、2種双方を組み合わせて分析した場合の各化合物の $EC_{50}$ と比較する。組み合わせ指数(CI)は以下の式で表される。

【数1】

$$\frac{C1}{IC1} + \frac{C2}{IC2} + \frac{(C1 * C2)}{(IC1 * IC2)}$$

10

(式中、C1及びC2は、それぞれ、組み合わせで分析された場合に神経分化が50%活性となる第1及び第2の化合物の濃度である。また、IC1及びIC2は、単独で分析した場合に50%活性となる各化合物の濃度である。1未満のCIは、相乗効果の存在を示し、CIが1に等しい場合は相加効果、CIが1より大きい場合は2つの化合物の作用が拮抗することを示す)。

【0332】

本明細書に記載されるMKC-231と追加の薬剤との組み合わせの非限定的な例は、相乗的活性をもたらすことが観察された。代表的なデータを以下の表に示す。

【0333】

20

【表1】

組み合わせ		CI
MKC-231	+ AMPA	0.04
MKC-231	+ エストラジオール	0.03
MKC-231	+ タモキシフェン	0.3
MKC-231	+ 葉酸メチル	0.82
MKC-231	+ ナルトレキソン	0.25
MKC-231	+ アセタゾラミド	0.12
MKC-231	+ アトルバスタチン	0.5
MKC-231	+ モダフィニル	0.14
MKC-231	+ ロシグリタゾン	0.21

30

1未満の組み合わせ指数は、相乗効果の存在を示す

【0334】

これらの組み合わせの各々のCIは1未満なので、2つの化合物は神経分化において相乗効果を有する。

【0335】

40

上記は、2つの化合物の比較点としての $EC_{50}$ の選択に基づく。比較は使用された点により制限されないが、むしろ同じ比較を他の点で行なうことができ、例えば、 $EC_{20}$ 、 $EC_{30}$ 、 $EC_{40}$ 、 $EC_{60}$ 、 $EC_{70}$ 、 $EC_{80}$ 、又はこれらの任意の点より上、下、又は間の任意の他のEC値がある。

【0336】

特許、特許出願、及び公表文献を含む本明細書で引用したすべての参考文献は、前に明確に組み入れたかどうかに関わらず、それらすべてを参照することにより本明細書に組み入れる。

【0337】

本開示を完全に提供したので、当業者には当然のことながら、本開示の精神と範囲から

50

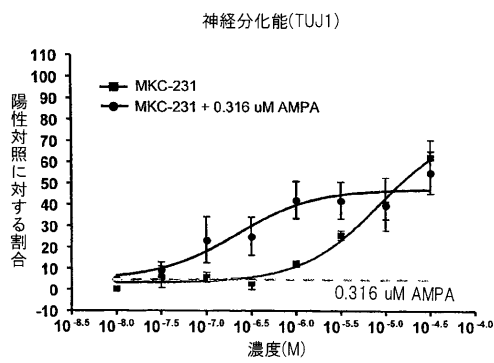
逸脱することなく、また過度の実験を伴わずに、同じことを広範囲の同等パラメーター、濃度、及び条件で実施できる。

【0338】

本開示は、その特定の実施形態との関連で記載されているが、当然ながらさらなる変更が可能である。本出願は、本開示の任意の変化、用途、又は適応を対象とする事を意図しており、一般に、開示の理念に従い、本開示が関連する技術における既知の方法又は慣行として、及び以上に記載された重要な特徴に適応されうる上記本開示からの逸脱を含む。

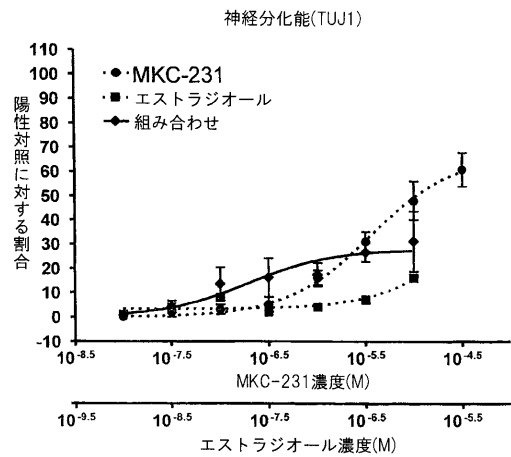
【図1】

Figure 1: ヒト神経新生分析:  
MKC-231 + AMPA



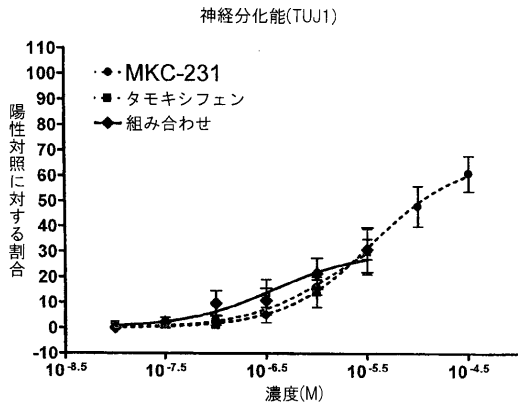
【図2】

Figure 2: ヒト神経新生分析:  
MKC-231+エストラジオール



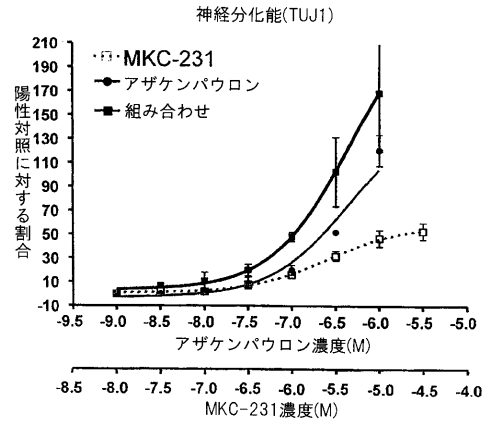
【 図 3 】

Figure 3: ヒト神経新生分析:  
MKC-231+タモキシフェン



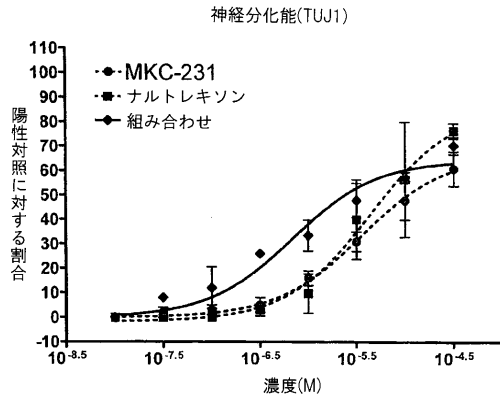
【 図 4 】

Figure 4: ヒト神経新生分析:  
MKC-231+アザケンパウロン



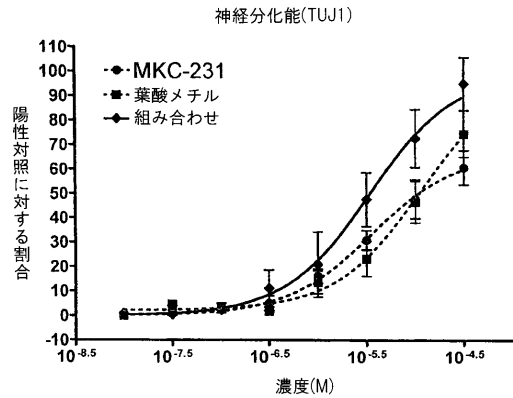
【 図 5 】

Figure 5: ヒト神経新生分析:  
MKC-231+ナルトレキソン



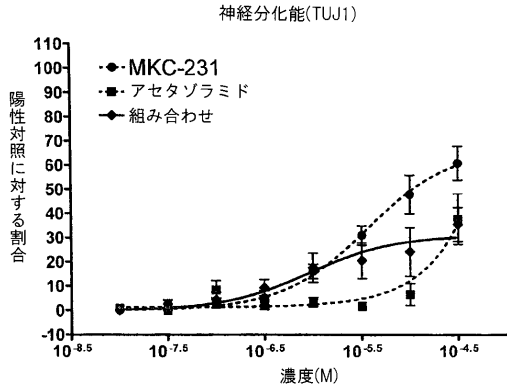
【 図 6 】

Figure 6: ヒト神経新生分析:  
MKC-231+葉酸メチル



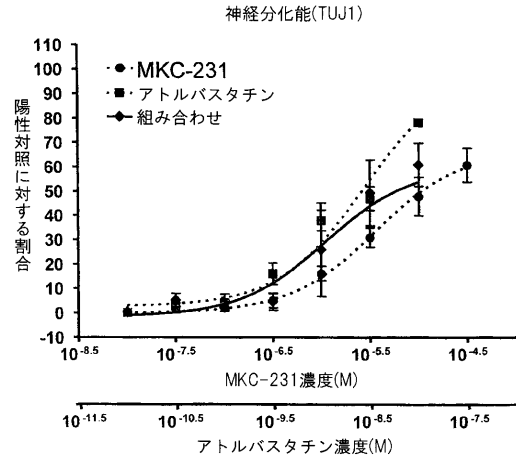
【 図 7 】

Figure 7: ヒト神経新生分析:  
MKC-231+アセタゾラミド



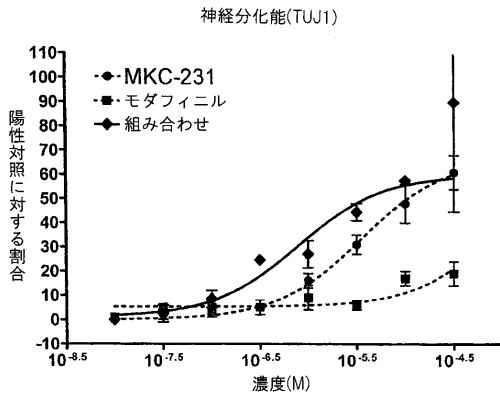
【 図 8 】

Figure 8: ヒト神経新生分析:  
MKC-231+アトルバスタチン



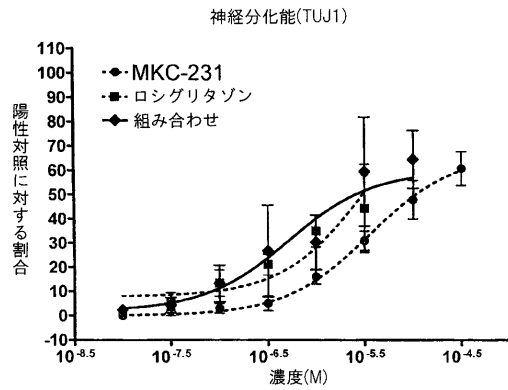
【 図 9 】

Figure 9: ヒト神経新生分析:  
MKC-231+モダフィニル



【 図 10 】

Figure 10: ヒト神経新生分析:  
MKC-231+ロシグリタゾン



## 【手続補正書】

【提出日】平成21年5月14日(2009.5.14)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

4 - アリルアミノピリジン化合物を、

抗うつ剤、エストロゲン受容体修飾薬、葉酸誘導体、オピオイド阻害剤、炭酸脱水酵素阻害剤、HMGCR阻害剤、アドレナリン作動薬、AMPA修飾薬、PPARガンマ活性化剤、抗精神病薬、HDAC阻害剤、ムスカリン修飾薬及び5HT修飾薬から成る群から選択される活性薬剤との組み合わせにおいて含む組成物。

【請求項2】

前記4 - アリルアミノピリジン化合物が、2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2, 3 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフロ[2, 3 - b]キノリン - 4 - イル)アセトアミド(MKC - 231)、又はその多形体若しくは異性体であり；

前記抗うつ剤が、選択的セロトニン再摂取阻害剤(SSRI)又は選択的セロトニン、ノルエピネフリン及び/又はドーパミン再摂取阻害剤であり；

前記エストロゲン受容体修飾薬が、エストラジオール又はタモキシフェンであり；

前記葉酸誘導体が、葉酸メチルであり；

前記オピオイド阻害剤が、ナルトレキソンであり；

前記炭酸脱水酵素阻害剤が、アセタゾラミドであり；

前記HMGCR阻害剤が、アトルバスタチンであり；

前記アドレナリン作動薬が、モダフィニルであり；

前記AMPA修飾薬が、AMPA作動薬であり；

前記PPARガンマ活性化剤が、ロシグリタゾンである、

請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記4 - アシルアミノピリジン化合物及び活性薬剤が組み合わせて用いられた場合に、当該4 - アシルアミノピリジン化合物及び活性薬剤のどちらか又は両方の有効用量が、当該4 - アシルアミノピリジン化合物及び活性薬剤が単独で用いられた場合の有効用量よりも少ない、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項4】

前記4 - アリルアミノピリジン化合物が、2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2, 3 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフロ[2, 3 - b]キノリン - 4 - イル)アセトアミド(MKC - 231)であり、そして

さらなる前記活性薬剤が、AMPA作動薬、エストラジオール、タモキシフェン、アザケンパウロン、ナルトレキソン、葉酸メチル、アセタゾラミド、アトルバスタチン、モダフィニル又はロシグリタゾンである、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記4 - アシルアミノピリジン化合物がMKC - 231であり、そして前記抗うつ剤が選択的セロトニン再摂取阻害剤(SSRI)若しくは選択的セロトニン、ノルエピネフリン及び/又はドーパミン再摂取阻害剤である、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

前記4 - アシルアミノピリジン化合物及び活性薬剤が、医薬品として容認可能な担体と所望により組み合わせて、単一の製剤内にある、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項7】

前記4 - アシルアミノピリジン化合物及び活性薬剤が同一の単位剤形に含まれる、請求

項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

被験者の神経系疾患の治療のための医薬の製造のための請求項 1 又は 2 に記載の組成物の使用であって、

前記神経系疾患が、細胞変性、精神疾患、細胞外傷及び/若しくは損傷、又は神経学的関連疾患に関連する使用。

前記方法。

【請求項 9】

細胞変性に関連する前記神経系疾患が、神経変性疾患、神経幹細胞疾患、神経前駆細胞疾患、網膜の変性疾患、虚血性疾患、又はそれらの組み合わせであり、

精神状態に関連する前記神経系疾患が、精神神経疾患、情動疾患、うつ病、軽躁病、パニック発作、不安、過度の高揚感、双極性うつ病、双極性疾患（躁うつ病）、季節性心的状態（又は情動）疾患、統合失調症及び他の精神病、脳回欠損症候群、不安症候群、不安症、恐怖症、ストレス及び関連症候群、認知機能疾患、攻撃性、薬物及びアルコールの乱用、脅迫的行動症候群、境界性人格疾患、非老年性認知症、疼痛後うつ病、分娩後うつ病、脳性麻痺、又はそれらの組み合わせであり、

細胞外傷及び/又は損傷に関連する前記神経系疾患が、神経外傷及び損傷、手術に関連する外傷及び/又は損傷、網膜損傷及び外傷、てんかんに関連する損傷、脊髄損傷、脳損傷、脳外科手術、外傷に関連した脳損傷、脊髄損傷に関連する外傷、ガン治療に関連する脳損傷、ガン治療に関連する脊髄損傷、感染症に関連する脳損傷、炎症に関連する脳損傷、感染症に関連する脊髄損傷、炎症に関連する脊髄損傷、環境有害物質に関連する脳損傷、環境有害物質に関連する脊髄損傷、又はそれらの組み合わせであり、そして

前記神経学的関連疾患が、学習疾患、自閉症、注意力欠如疾患、ナルコレプシー、睡眠障害、認知障害、てんかん、側頭葉てんかん、又はそれらの組み合わせである、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

前記精神疾患が、うつ病、不安、双極性うつ病、又は双極性疾患を含む、請求項 9 に記載の使用。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2007/071819
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/4355 A61K45/06 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEN Y: "MKC-231 MITSUBISHI-TOKYO PHARMACEUTICAL INC" CURRENT OPINION IN CPNS INVESTIGATIONAL DRUGS, PHARMA PRESS, LONDON,, GB, vol. 2, no. 4, 2000, pages 461-466, XP001088415 ISSN: 1464-844X the whole document	1,2,4-18
Y	EP 1 415 651 A (MITSUBISHI PHARMA CORP [JP]) 6 May 2004 (2004-05-06) abstract; claims	1,2,4-18
Y	US 5 397 785 A (NINOMIYA KUNIHIRO [US] ET AL) 14 March 1995 (1995-03-14) cited in the application abstract	1,2,4-18
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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		** 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. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the International search  15 November 2007		Date of mailing of the international search report  12/02/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Leherte, Chantai



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/071819

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/085910 A (MITSUBISHI PHARMA CORP [JP]; YAMABE HARUKO [JP]; ISHIGE TAKANORI [JP]) 31 October 2002 (2002-10-31) cited in the application abstract; claims	1,2,4-18
Y	GOODMAN GILMAN A ET AL: "The pharmacological basis of therapeutics, PASSAGE" GOODMAN AND GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, NEW YORK : MCGRAW-HILL, US, 2001, pages 447-477, XP002458667 ISBN: 0-07-135469-7 Drugs and the treatment of psychiatric disorders the whole document	1,2,4-18
A	EP 1 541 197 A (B & B BEHEER NV [BE]) 15 June 2005 (2005-06-15) paragraphs [0204] - [0208]	1,2,4-18
E	WO 2007/092535 A (MITSUBISHI TOKYO PHARM INC [JP]; BARLOW CAROLEE [US]) 16 August 2007 (2007-08-16) the whole document	1,2,4-18

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2007/071819**Box No. 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 claims 10-18 are 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 No. 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:

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers allsearchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:

see annex

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2007/071819

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

Invention 1, claims: 1, 2, 4, 7-18 (all partially), 5, 6

A composition comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with an antidepressant for the treatment of a nervous system disorder

Invention 2, claims: 1-4, 7-18 (all partially)

A composition comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with an estrogen receptor modulator for the treatment of a nervous system disorder

Invention 3, claims: 1-4, 7-18 (all partially)

A composition comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with a folic acid derivative for the treatment of a nervous system disorder

Invention 4, claims: 1-4, 7-18 (all partially)

A composition comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with an opioid inhibitor for the treatment of a nervous system disorder

Invention 5, claims: 1, 2, 4, 7-18 (all partially)

A composition comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with a carbonic anhydrase inhibitor for the treatment of a nervous system disorder

Invention 6, claims: 1-4, 7-18 (all partially)

A composition comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with an HMGCR inhibitor for the treatment of a nervous system disorder

Invention 7, claims: 1, 7, 4, 7-18 (all partially)

A composition comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with an adrenergic agonist for the treatment of a nervous system disorder

Invention 8, claims: 1, 2, 4, 7-18 (all partially)

International Application No. PCT/US2007/0718

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A composition comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with an AMPA modulator for the treatment of a nervous system disorder

Invention 9, claims: 1, 2, 4, 7-18 (all partially)

A composition comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with a PPARgamma activator for the treatment of a nervous system disorder

Invention 10, claims: 1, 2, 4, 7-18 (all partially)

A composition comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with an antipsychotic agent modulator for the treatment of a nervous system disorder

Invention 11, claims: 1, 2, 4, 7-18 (all partially)

A composition comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with an HDAC inhibitor for the treatment of a nervous system disorder

Invention 12, claims: 1, 2, 4, 7-18 (all partially)

A composition comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with a muscarinic modulator for the treatment of a nervous system disorder

Invention 13, claims: 1, 2, 4, 7-18 (all partially)

A composition comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with a 5HT modulator for the treatment of a nervous system disorder

Invention 14, claims: 3, 7, 10-18 (all partially)

A composition comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with acetazolamide for the treatment of a nervous system disorder

Invention 15, claims: 3, 7, 10-18 (all partially)

A composition comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with modafinil for the treatment of a nervous system disorder

Invention 16, claims: 3, 7, 10-18 (all partially)

International Application No. PCT/US2007 /0718:

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

A composition comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with rosiglitazone for the treatment of a nervous system disorder

---

Inventions 17-32, claims 19 and 20 (both partially for each invention)

A composition, for stimulating or increasing neurogenesis in a cell or tissue, comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with an agent selected from the one of invention 1 for invention 17, the one of invention 2 for invention 18, and so on, to the one of invention 16 for invention 32

---

Inventions 33-48, claims 21 and 22 (both partially for each invention)

A composition for increasing neurodifferentiation in a cell or tissue, comprising a 4-acylaminopyridine compound in combination with an agent selected from the one of invention 1 for invention 33, the one of invention 2 for invention 34, and so on, to the one of invention 16 for invention 48

---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2007/071819

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1418651	A	06-05-2004	CA 2456594 A1 WO 03013522 A1 US 2004235884 A1	20-02-2003 20-02-2003 25-11-2004
US 5397785	A	14-03-1995	NONE	
WO 02085910	A	31-10-2002	CA 2439117 A1 CN 1498219 A EP 1392696 A1 JP 2004525985 T US 2004122034 A1	31-10-2002 19-05-2004 03-03-2004 26-08-2004 24-06-2004
EP 1541197	A	15-06-2005	JP 2005194263 A	21-07-2005
WO 2007092535	A	16-08-2007	NONE	

## 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	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/30 (2006.01)	A 6 1 P	25/30
A 6 1 P	25/32 (2006.01)	A 6 1 P	25/32
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 K	31/565 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 0 7
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/565
A 6 1 K	31/138 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/433 (2006.01)	A 6 1 K	31/138
A 6 1 K	31/40 (2006.01)	A 6 1 K	31/433
A 6 1 K	31/485 (2006.01)	A 6 1 K	31/40
A 6 1 K	31/165 (2006.01)	A 6 1 K	31/485
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/165
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 K	31/42 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
		A 6 1 K	31/42

(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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100093665

弁理士 蛸谷 厚志

(74)代理人 100139022

弁理士 小野田 浩之

(72)発明者 バーロウ, キャロリー

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 2 0 1 4, デル マー, トーリー ポイント ロード 5 1 0

(72)発明者 カーター, トッド エー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 2 1 2 9, サンディエゴ, マシソン ストリート 1 0 6 6 3

(72)発明者 モース, アンドリュー

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 2 1 2 8, サンディエゴ, ランチョ カーメル ドライブ 1 0 5 4 2

(72)発明者 トロイナー, カイ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 2 1 2 2, サンディエゴ, パルミラ ドライブ 7 6 6 5,

アパートメント # 5 2 0 4

(72)発明者 ローレイン, キム アイ.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 2 1 2 4, サンディエゴ, メノルカ ドライブ 5 7 1 5

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA23 MA35 MA36 MA37 MA52 NA05 NA14 ZA011 ZA021  
ZA051 ZA121 ZA151 ZA161 ZA181 ZA221 ZA331 ZA361 ZA941 ZB211  
ZB221 ZC391  
4C086 AA01 AA02 BC05 BC17 BC67 BC85 CB22 DA09 MA02 MA04  
MA10 NA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18  
ZA22 ZA33 ZA36 ZA94 ZB21 ZB22 ZC39  
4C206 AA01 AA02 FA23 JA19 KA01 MA02 MA04 MA14 MA17 MA21  
NA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22  
ZA33 ZA36 ZA94 ZB21 ZB22 ZC39