



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0716604-4 A2



(22) Data de Depósito: 21/06/2007  
(43) Data da Publicação: 09/04/2013  
(RPI 2205)

(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/4355  
A61K 45/06  
A61P 25/00

(54) **Título:** COMBINAÇÕES CONTENDO UM DERIVADO DE 4-ACILAMINOPIRIDINA

(30) **Prioridade Unionista:** 08/09/2006 US 60/825,080, 04/12/2006 US 60/868,510, 11/01/2007 US 60/884,584, 08/09/2006 US 60/825,080, 08/09/2006 US 60/825,080, 04/12/2006 US 60/868,510, 04/12/2006 US 60/868,510, 11/01/2007 US 60/884,584

(73) **Titular(es):** Braincells, INC.

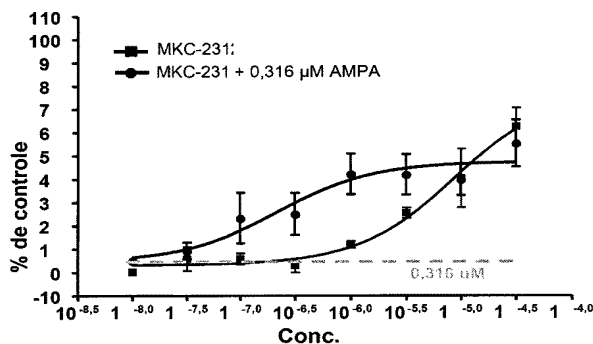
(72) **Inventor(es):** Andrew Morse, Carrolee Barlow, Kai Treuner, Kym I. Lorrain, Todd A. Carter

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007071819 de 21/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/030651 de 13/03/2008

(57) **Resumo:** COMBINAÇÕES CONTENDO UM DERIVADO DE 4-ACILAMINOPIRIDINA. A presente invenção refere-se a composições e métodos para tratar doenças e condições do sistema nervoso central e periférico. A invenção inclui composições e métodos baseados no uso de um derivado de 4-acilaminopiridina em combinação comum ou mais outros agentes neurogênicos. Um derivado de 4-acilaminopiridina é MKC-231.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMBINAÇÕES CONTENDO UM DERIVADO DE 4-ACILAMINOPIRIDINA**".

PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido está relacionado ao pedido provisório 60/825.080 dos EUA, depositado em 8 de setembro de 2006 o qual é incorporado por referência como estando plenamente estabelecido no presente documento. Este pedido também está relacionado ao pedido provisório 60/868.510 depositado em 4 de dezembro de 2006 e ao pedido provisório 60/884.584 dos EUA depositado em 11 de janeiro de 2007, ambos incorporados por referência como estando plenamente estabelecidos no presente documento.

CAMPO DA DESCRIÇÃO

A presente invenção está relacionada a compostos e métodos para o tratamento de doenças e condições do sistema nervoso central e periférico, estimulando ou aumentando a neurogênese por meio de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos. A presente invenção inclui métodos com base na aplicação do composto para estimular ou ativar a formação de novas células nervosas.

ANTECEDENTES DA DESCRIÇÃO

A neurogênese é um processo essencial nos cérebros de animais e seres humanos, por meio da qual são geradas novas células nervosas continuamente ao longo da vida do organismo. As células recém-nascidas conseguem se diferenciar em células funcionais do sistema nervoso central e integrar circuitos neurais existentes no cérebro. A neurogênese é conhecida por persistir por toda a idade adulta em duas regiões do cérebro de mamíferos: a zona subventricular (ZSV) dos ventrículos laterais e o giro denteado do hipocampo. Nestas regiões, células progenitoras neurais (CPNs) multipotentes continuam a se dividir e a dar origem a neurônios funcionais novos e células gliais (para revisão, Gage Mol Psychiatry. 2000 May;5(3):262-9). Tem sido demonstrado que uma variedade de fatores pode estimular a neurogênese hipocampal adulta, como a adrenalectomia, o exercício voluntário, um ambiente enriquecido, a aprendizagem dependente do hipocampo e antidepressivos (Yehuda. J Neurochem. 1989 Jul;53(1):241-8,

van Praag. Proc Natl Acad Sci U S A. Nov 9, 1999;96(23):13427-31, Brown. J Eur J Neurosci. May 2003;17(10):2042-6, Gould. Science. Oct 15, 1999;286(5439):548-52, Malberg. J Neurosci. Dec 15, 2000;20(24):9104-10, Santarelli. Science. Aug 8, 2003;301(5634):805-9). Outros fatores, como

5 hormônios adrenais, estresse, idade e drogas que causam dependência influenciam a neurogênese negativamente (Cameron. Neuroscience. Jul 1994;61(2):203-9, McEwen. Neuropsychopharmacology. Oct 1999;21(4):474-84, Kuhn. J Neurosci. March 15, 1996;16(6):2027-33, Eisch. Am J Psychiatry. March 2004;161(3):426).

10 A patente U.S. 5.397.785 descreve um número de derivados e composições de 4-acilaminopiridina, bem como seu uso no tratamento da demência senil e mal de Alzheimer. A patente U.S. 6.884.805 descreve cristais polimorfos de um derivado de 4-acilaminopiridina e seu uso para ativar um neurônio colinérgico com mau funcionamento, associado a distúrbios

15 com perda de memória.

A menção dos documentos acima não deve ser considerada como uma admissão que constitui técnica anterior relevante. As declarações sobre estes documentos não constituem qualquer admissão sobre a precisão das datas ou conteúdos destes documentos.

## 20 BREVE DESCRIÇÃO DA DESCRIÇÃO

Este documento descreve compostos e métodos para a profilaxia e o tratamento de doenças, condições e traumatismos do sistema nervoso central e periférico, estimulando ou aumentando a neurogênese. Aspectos dos métodos e atividades dos compostos incluem a ampliação ou o aumento da capacidade de neurogênese em casos de doença, distúrbio ou

25 condição do sistema nervoso. Modalidades da descrição incluem métodos de tratamento de um distúrbio neurodegenerativo, trauma neurológico incluindo trauma cerebral ou do sistema nervoso central e/ou subsequente recuperação, depressão, ansiedade, psicose, distúrbios da aprendizagem e da

30 memória e isquemia do sistema nervoso central e/ou periférico. Em outras modalidades, os métodos descritos são usados para melhorar os resultados cognitivos.

Em um aspecto, são expostos métodos de modulação, por exemplo, através da estimulação ou aumento da neurogênese. A neurogênese pode estar no nível de uma célula ou tecido. A célula ou tecido pode estar presente em um indivíduo animal ou um ser humano, ou alternativamente em uma condição *in vitro* ou *ex vivo*. Em algumas modalidades, a neurogênese é estimulada ou aumentada em uma célula ou tecido neural, como no caso do sistema nervoso central ou periférico de um animal ou ser humano. No caso de um animal ou ser humano, os métodos podem ser praticados em relação a uma ou mais doenças, distúrbio ou condições do sistema nervoso conforme existirem no paciente animal ou ser humano. Portanto, as modalidades descritas neste documento incluem métodos terapêuticos para uma doença, distúrbio ou condição, administrando um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos. Em algumas modalidades, o derivado de 4-acilaminopiridina é o MKC-231 (também conhecido como acetamido 2-(2-oxo pirrolidina-1-il)-N-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetra-hidrofurano[2,3-b]-quinolina-4-il) ou acetamido N-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetra-hidrofurano[2,3-b] quinolina-4-il)-2-(2-oxo pirrolidina-1-il)). Existem formas polimorfas e isômeras do MKC-231.

Um derivado de 4-acilaminopiridina é usado combinado a um ou mais agentes neurogênicos. O agente neurogênico adicional pode ser outro derivado de 4-acilaminopiridina ou um agente neurogênico que aja através de um mecanismo independente do derivado de 4-acilaminopiridina. Um outro agente neurogênico como descrito neste documento pode ser um que haja por meio de um receptor conhecido ou que seja conhecido como tratamento de uma doença ou condição.

As modalidades da descrição têm como base a combinação de um derivado de 4-acilaminopiridina com um ou mais agentes neurogênicos descritos neste documento ou conhecidos pela pessoa qualificada. Os compostos apresentados neste documento incluem combinações de um derivado de 4-acilaminopiridina com um ou mais agentes neurogênicos.

Em um segundo aspecto, a descrição inclui um método para mitigar e/ou reduzir o declínio ou redução da função cognitiva em um indivíduo

ou paciente. Em alguns casos, o método pode ser aplicado para manter e/ou estabilizar a função cognitiva do indivíduo ou paciente. O método pode incluir a administração de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos, em um indivíduo ou paciente, em uma quantidade capaz de mitigar ou reduzir o declínio ou redução da função cognitiva.

Em outro aspecto, os métodos apresentados incluem a identificação de um paciente acometido por uma ou mais doenças, distúrbios, condições ou sintomas dos mesmos e a administração, ao paciente, de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos conforme descrito neste documento. Em algumas modalidades, um método que inclui a identificação de um indivíduo precisando de um aumento da neurogênese e a administração, ao indivíduo, de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos está descrito neste documento. Em outras modalidades, o indivíduo é um paciente, como um paciente humano.

Modalidades adicionais descrevem um método que inclui a administração de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos a um indivíduo apresentando os efeitos de quantidades insuficientes ou níveis inadequados de neurogênese. Em algumas modalidades, o indivíduo pode ser alguém que foi exposto a um agente que reduz ou inibe a neurogênese. Exemplos não-limitantes de um inibidor da neurogênese incluem agonistas de receptores opióides, como um agonista do receptor de subtipo  $\mu$ , como a morfina. De modo correlato, um método fornece a administração de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos para um indivíduo ou pessoa que será exposto a um agente que reduz ou inibe a neurogênese. Modalidades sem limitação incluem aquelas em que o indivíduo ou a pessoa está prestes a receber morfina ou outro agonista de receptores opióides, como outro opiáceo e assim ficará sujeito a uma redução ou inibição da neurogênese. Exemplos não-limitantes incluem a administração de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos em um indivíduo antes, simultaneamente ou depois do indivíduo receber morfina ou

outro opiáceo em conexão com um procedimento cirúrgico.

Também são descritos métodos para preparar uma população de células-tronco neurais adequada para o transplante, abrangendo o cultivo de uma população de células-tronco neurais (NSCs) *in vitro*, e o contato com as células-tronco neurais na cultura com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a ou mais agentes neurogênicos. Em algumas modalidades, as células-tronco são preparadas e depois transferidas para um hospedeiro animal ou ser humano. Exemplos não-limitantes da preparação incluem: 1) contato com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos até as células passarem pela neurogênese, como do tipo que é detectável por inspeção visual ou contagem de célula, ou 2) contato com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos até as células terem sido estimuladas suficientemente ou induzidas em direção a ou na neurogênese. As células preparadas de modo não limitante podem ser transplantadas para um indivíduo, opcionalmente com administração simultânea, quase simultânea ou subsequente de outro agente neurogênico ao indivíduo. Enquanto as células-tronco neurais podem estar na forma de uma cultura *in vitro* ou linhagem celular, em outras modalidades, as células podem ser parte de um tecido que é transplantado, subsequentemente, para um indivíduo.

Em ainda outro aspecto, a descrição inclui métodos de modulação, como através da estimulação ou aumento da neurogênese em um indivíduo pela administração de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos. Em algumas modalidades, a neurogênese ocorre combinada ao estímulo da angiogênese, que fornece novas células com acesso ao sistema circulatório.

Também estão incluídos compostos que incluem um composto de 4-acilaminopiridina combinados a um agente antidepressivo, um modulador do receptor de estrogênio, um derivado de ácido fólico, um inibidor de opióide, um inibidor da anidrase carbônica, um inibidor de HMGCR, um agonista adrenérgico, um modulador de AMPA, um ativador de PPAR gama, um agente antipsicótico, um inibidor de HDAC, um modulador muscarínico ou

um modulador de 5HT. Opcionalmente, o composto é formulado com um excipiente farmacêutico aceitável na forma de uma formulação única ou dose única. Além disso, o composto de 4-acilaminopiridina pode ser um isômero ou polimorfo.

5 Preferencialmente, o composto pode ser MKC-231 combinado com um agonista de AMPA, estradiol, tamoxifeno, metilfolato, naltrexona, acetazolamida, atorvastatina, modafinil ou rosiglitazona. Frequentemente, quando o composto 4-acilaminopiridina é usado combinado a um agente neurogênico, a dose eficaz de qualquer uma ou ambas substâncias ativas é menor que a dose efetiva de cada uma isolada.

Os detalhes das modalidades adicionais estão apresentadas nos desenhos anexos e na descrição abaixo. Outras características, objetos e vantagens das modalidades estarão aparentes nos desenhos e na descrição detalhada e nas reivindicações.

#### 15 BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 é uma curva dose-resposta mostrando o efeito do agente neurogênico MKC-231 (inibidor de captação colinérgica) em combinação com o AMPA (ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico) (um agonista do receptor AMPA) sobre a diferenciação neuronal comparado ao efeito de MKC-231 isolado. Quando testado independentemente, o MKC-231 foi testado em uma curva de resposta de concentração variando de 0,01  $\mu\text{M}$  a 31,6  $\mu\text{M}$ . O AMPA não teve nenhum efeito na diferenciação a 0,316  $\mu\text{M}$  ( $\text{EC}_{50} \sim 31,6 \mu\text{M}$  quando testado isoladamente). Em um estudo da combinação, o MKC-231 foi testado como uma curva de resposta de concentração (CRC) variando de 0,01  $\mu\text{M}$  a 31,6  $\mu\text{M}$  na presença de uma concentração fixa de 0,316  $\mu\text{M}$  de AMPA. Os dados são apresentados como o percentual do controle neuronal positivo, subtraídos os valores basais médios. Quando usado isoladamente, a  $\text{EC}_{50}$  (concentração eficaz 50%) foi observada a uma concentração de 8,6  $\mu\text{M}$  de MKC-231. Quando na presença de 0,316  $\mu\text{M}$  de AMPA, a  $\text{EC}_{50}$  foi observada a uma concentração de 0,22  $\mu\text{M}$  de MKC-231, apresentando neurogênese aumentada com um índice de combinação sinérgica de 0,04.

A figura 2 é uma curva dose-resposta mostrando o efeito dos agentes neurogênicos MKC-231 e estradiol (modulador do receptor de estrogênio) combinados, sobre a diferenciação neuronal de células-tronco neurais humanas comparado ao efeito de qualquer um dos agente isolados. Quando testados isoladamente, o MKC-231 foi testado em uma curva de resposta de concentração variando de 0,01  $\mu\text{M}$  a 31,6  $\mu\text{M}$ , e o estradiol foi testado em uma curva de resposta variando de 0,0001 a 1,0  $\mu\text{M}$ . Em combinação, os compostos foram combinados a uma proporção de 1:10 em cada ponto (por exemplo, o primeiro ponto na curva combinada consistiu em um teste de 0,01  $\mu\text{M}$  de MKC-231 e 0,001  $\mu\text{M}$  de estradiol). Os dados são apresentados como o percentual do controle neuronal positivo, subtraídos os valores basais médios. Quando usado isoladamente, a  $\text{EC}_{50}$  foi observada a uma concentração de 8,6  $\mu\text{M}$  de MKC-231 ou a uma concentração de estradiol estimada em 4,4  $\mu\text{M}$  (com base na extrapolação dos dados observados). Quando combinados na administração, a neurogênese é consideravelmente aumentada: a  $\text{EC}_{50}$  foi observada na combinação de MKC-231 a uma concentração de 0,2  $\mu\text{M}$  e estradiol a uma concentração de 0,02  $\mu\text{M}$ , resultando em um índice de combinação sinérgica de 0,03.

A figura 3 é uma curva dose-resposta mostrando o efeito dos agentes neurogênicos MKC-231 e tamoxifeno (modulador seletivo do receptor de estrogênio) combinados sobre a diferenciação neuronal de células-tronco neurais humanas comparado ao efeito de qualquer um dos agentes isolados. Quando testados isoladamente, cada composto foi testado em uma curva de resposta de concentração variando de 0,01  $\mu\text{M}$  a 31,6  $\mu\text{M}$ . Na combinação, os compostos foram combinados a concentrações idênticas em cada ponto (por exemplo, o primeiro ponto na curva combinada consistiu em um teste de 0,01  $\mu\text{M}$  de MKC-231 e 0,01  $\mu\text{M}$  de tamoxifeno). Os dados são apresentados como o percentual do controle neuronal positivo, subtraídos os valores basais médios. Quando usado isoladamente, a  $\text{EC}_{50}$  foi observada a uma concentração de 8,6  $\mu\text{M}$  de MKC-231 ou a uma concentração de 1,5 de tamoxifeno  $\mu\text{M}$  nas células de teste. Quando combinados na administração, a neurogênese é consideravelmente aumentada: A  $\text{EC}_{50}$  foi observada na



combinação de MKC-231 e tamoxifeno a concentrações de 0,37  $\mu$ M cada, resultando em um índice de combinação sinérgica de 0,3.

A figura 4 é uma curva dose-resposta mostrando o efeito dos agentes neurogênicos azakenpaullone (inibidor de GSK3 $\beta$ ) e MKC-231 combinados sobre a diferenciação neuronal comparada ao efeito de qualquer um dos agentes isolados.

Quando testado isoladamente ou combinado, o MKC-231 foi testado em uma curva de resposta de concentração (CRC) variando de 0,01  $\mu$ M a 31,6  $\mu$ M e azakenpaullone em uma CRC variando de 0,001  $\mu$ M a 3,2  $\mu$ M (por exemplo, o primeiro ponto na curva combinada consistiu em um teste de combinação de 0,01  $\mu$ M de MKC-231 e 0,001  $\mu$ M de azakenpaullone). Os dados são apresentados como o percentual do controle neuronal positivo, subtraídos os valores basais médios. Quando usado isoladamente, tanto o azakenpaullone quanto o MKC-231 demonstraram um percentual máximo de diferenciação neuronal de controle positivo de 120% ou 53%, respectivamente. Quando o azakenpaullone e o MKC-231 foram usados combinados, o percentual máximo de diferenciação neuronal de controle positivo observado foi de 170%.

A figura 5 é uma curva dose-resposta mostrando o efeito dos agentes neurogênicos MKC-231 e naltrexona (antagonista de opióide) combinados sobre a diferenciação neuronal de células-tronco neurais humanas comparado ao efeito de qualquer um dos agentes isolado. Quando testados isoladamente, cada composto foi testado em uma curva de resposta de concentração variando de 0,01  $\mu$ M a 31,6  $\mu$ M. Na combinação, os compostos foram combinados a concentrações idênticas em cada ponto (por exemplo, o primeiro ponto na curva combinada consistiu em um teste de 0,01  $\mu$ M de MKC-231 e 0,01  $\mu$ M de naltrexona). Os dados são apresentados como o percentual do controle neuronal positivo, subtraídos os valores basais médios. Quando usados isoladamente, a EC<sub>50</sub> foi observada a uma concentração de 8,6  $\mu$ M de MKC-231 ou a uma concentração de 4,5  $\mu$ M de naltrexona nas células de teste. Quando combinados na administração, a neurogênese é consideravelmente aumentada: a EC<sub>50</sub> foi observada a uma combinação

de MKC-231 e naltrexona a concentrações de 0,93  $\mu\text{M}$ , resultando em um índice de combinação sinérgica de 0,25.

A figura 6 é uma curva dose-resposta mostrando o efeito dos agentes neurogênicos MKC-231 e metilfolato (derivado de ácido fólico) combinados sobre a diferenciação neuronal de células-tronco neurais humanas comparado ao efeito de qualquer um dos agentes isolados. Quando testados isoladamente, cada composto foi testado em uma curva de resposta de concentração variando de 0,01  $\mu\text{M}$  a 31,6  $\mu\text{M}$ . Na combinação, os compostos foram combinados a concentrações idênticas em cada ponto (por exemplo, o primeiro ponto na curva combinada consistiu em um teste de 0,01  $\mu\text{M}$  de MKC-231 e 0,01  $\mu\text{M}$  de metilfolato). Os dados são apresentados como o percentual do controle neuronal positivo, subtraídos os valores basais médios. Quando usado isoladamente, a  $\text{EC}_{50}$  foi observada a uma concentração de 8,6  $\mu\text{M}$  de MKC-231 ou a uma concentração de 11,3  $\mu\text{M}$  de metilfolato nas células de teste. Quando combinados na administração, a neurogênese é consideravelmente aumentada: a  $\text{EC}_{50}$  foi observada a uma combinação de MKC-231 e metilfolato a concentrações de 3,4  $\mu\text{M}$ , resultando em um índice de combinação sinérgica de 0,82.

A figura 7 é uma curva dose-resposta mostrando o efeito dos agentes neurogênicos MKC-231 e acetazolamida (inibidor da anidrase carbônica) combinados sobre a diferenciação neuronal de células-tronco neurais humanas comparado ao efeito de qualquer um dos agentes isolados. Quando testados isoladamente, cada composto foi testado em uma curva de resposta de concentração variando de 0,01  $\mu\text{M}$  a 31,6  $\mu\text{M}$ . Na combinação, os compostos foram combinados a concentrações idênticas em cada ponto (por exemplo, o primeiro ponto na curva combinada consistiu em um teste de 0,01  $\mu\text{M}$  de MKC-231 e 0,01  $\mu\text{M}$  de acetazolamida). Os dados são apresentados como o percentual do controle neuronal positivo, subtraídos os valores basais médios. Quando usado isoladamente, a  $\text{EC}_{50}$  foi observada a uma concentração de 8,6  $\mu\text{M}$  de MKC-231 ou a uma concentração de acetazolamida estimada de 66  $\mu\text{M}$  (com base na extrapolação dos dados observados). Quando combinados na administração, a neurogênese é consideravelmente

aumentada: a  $EC_{50}$  foi observada a uma combinação de MKC-231 e acetazolamida a concentrações de 0,93  $\mu\text{M}$ , resultando em um índice de combinação sinérgica de 0,12.

A figura 8 é uma curva dose-resposta mostrando o efeito dos  
5 agentes neurogênicos MKC-231 e atorvastatina (inibidor de HMGCR) combinados sobre a diferenciação neuronal de células-tronco neurais humanas comparado ao efeito de qualquer um dos agentes isolados. Quando testados isoladamente, o MKC-231 foi testado em uma curva de resposta de concentração variando de 0,01  $\mu\text{M}$  a 31,6  $\mu\text{M}$ , e atorvastatina foi testada em uma  
10 curva de resposta variando de 0,00001 a 0,001  $\mu\text{M}$ . Na combinação, os compostos foram combinados a uma proporção de 1:1000 em cada ponto (por exemplo, o primeiro ponto na curva combinada consistiu em um teste de 0,01  $\mu\text{M}$  de MKC-231 e 0,00001  $\mu\text{M}$  de atorvastatina). Os dados são apresentados como o percentual do controle neuronal positivo, subtraídos os valores  
15 basais médios. Quando usado isoladamente, a  $EC_{50}$  foi observada a uma concentração de 8,6  $\mu\text{M}$  de MKC-231 ou a uma concentração de 0,003  $\mu\text{M}$  de atorvastatina nas células de teste. Quando combinados na administração, a neurogênese é consideravelmente aumentada: a  $EC_{50}$  foi observada a uma combinação de MKC-231 a uma concentração de 1,1  $\mu\text{M}$  e atorvastatina a uma concentração de 0,001  $\mu\text{M}$ , resultando em um índice de  
20 combinação sinérgica de 0,5.

A figura 9 é uma curva dose-resposta mostrando o efeito dos  
agentes neurogênicos MKC-231 e modafinil (agonista adrenérgico) combinados sobre a diferenciação neuronal de células-tronco neurais humanas  
25 comparado ao efeito de qualquer um dos agentes isolados. Quando testados isoladamente, cada composto foi testado em uma curva de resposta de concentração variando de 0,01  $\mu\text{M}$  a 31,6  $\mu\text{M}$ . Na combinação, os compostos foram combinados a concentrações idênticas em cada ponto (por exemplo, o primeiro ponto na curva combinada consistiu em um teste de 0,01  $\mu\text{M}$  de  
30 MKC-231 e 0,01  $\mu\text{M}$  de modafinil). Os dados são apresentados como o percentual do controle neuronal positivo, subtraídos os valores basais médios. Quando usado isoladamente, a  $EC_{50}$  foi observada a uma concentração de

8,6  $\mu\text{M}$  de MKC-231 ou uma concentração de modafinil estimada de 83  $\mu\text{M}$  (com base na extrapolação dos dados observados). Quando combinados na administração, a neurogênese é consideravelmente aumentada: a  $\text{EC}_{50}$  foi observada a uma combinação de MKC-231 e modafinil a concentrações de 1,1  $\mu\text{M}$  cada, resultando em um índice de combinação sinérgica de 0,14.

A figura 10 é uma curva dose-resposta mostrando o efeito dos agentes neurogênicos MKC-231 e rosiglitazona (ativador de PPAR gama) combinados sobre a diferenciação neuronal de células-tronco neurais humanas comparado ao efeito de qualquer um dos agentes isolados. Quando testados isoladamente, cada composto foi testado em uma curva de resposta de concentração variando de 0,01  $\mu\text{M}$  a 31,6  $\mu\text{M}$ . Na combinação, os compostos foram combinados a concentrações idênticas em cada ponto (por exemplo, o primeiro ponto na curva combinada consistiu em um teste de 0,01  $\mu\text{M}$  de MKC-231 e 0,01  $\mu\text{M}$  de rosiglitazona). Os dados são apresentados como o percentual do controle neuronal positivo, subtraídos os valores basais médios. Quando usado isoladamente, a  $\text{EC}_{50}$  foi observada a uma concentração de 8,6  $\mu\text{M}$  de MKC-231 ou a uma concentração de 3,6  $\mu\text{M}$  de rosiglitazona nas células de teste. Quando combinados na administração, a neurogênese é consideravelmente aumentada: a  $\text{EC}_{50}$  foi observada a uma combinação de MKC-231 e rosiglitazona a concentrações de 0,52  $\mu\text{M}$ , resultando em um índice de combinação sinérgica de 0,21.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DOS MODOS DE PRÁTICA

"Neurogênese" está definida neste documento como proliferação, diferenciação, migração e/ou sobrevivência de uma célula neural *in vivo* ou *in vitro*. Em várias modalidades, a célula neural é uma célula-tronco adulta, fetal ou embrionária, ou uma população destas células. As células podem estar localizadas no sistema nervoso central ou em outro lugar de um animal ou ser humano. As células também podem estar em um tecido, como no tecido neural. Em algumas modalidades, a célula neural é uma célula progenitora adulta, fetal ou embrionária, uma população destas células ou uma população de células consistindo em uma mistura de células-tronco e células progenitoras. As células neurais incluem todas as células-tronco cerebrais,

todas as células progenitoras cerebrais e todas as células precursoras cerebrais. A neurogênese inclui a neurogênese conforme ocorre durante o desenvolvimento normal, e também a regeneração neural que ocorre depois de uma doença, traumatismo ou intervenção terapêutica, como pelo tratamento  
5 descrito neste documento.

Um "agente neurogênico" é definido como um agente ou reagente químico que pode promover, estimular ou de outra forma aumentar a quantidade, grau ou natureza da neurogênese *in vivo*, *ex vivo* ou *in vitro* com relação à quantidade, grau ou natureza da neurogênese na ausência do a-  
10 gento ou reagente. Em algumas modalidades, o tratamento com um agente neurogênico aumenta a neurogênese se promover a neurogênese por pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 100%, pelo menos cerca de 500% ou mais em comparação com a quantidade, grau e/ou natureza da  
15 neurogênese na ausência do agente, de acordo com as condições do método usado para detectar ou determinar a neurogênese.

O termo "astrogênico" está definido com relação à "astrogênese," que se refere à ativação, proliferação, diferenciação, migração e/ou sobrevivência de uma célula astrocítica *in vivo* ou *in vitro*. Exemplos não-  
20 limitantes de células astrocíticas incluem astrócitos, células microgliais ativadas, precursores de astrócitos e células potenciadas, e células progenitoras de astrócitos e derivadas. Em algumas modalidades, o astrócito é um astrócito adulto, fetal ou embrionário, ou uma população de astrócitos. Os astrócitos podem estar localizados no sistema nervoso central ou em outro lugar  
25 em um animal ou ser humano. Os astrócitos também podem estar em um tecido, como no tecido neural. Em algumas modalidades, o astrócito é uma célula progenitora adulta, fetal ou embrionária, população destas células ou uma população de células consistindo em uma mistura de células-tronco e/ou células progenitoras, capaz de evoluir para astrócitos. A astrogênese  
30 inclui a proliferação e/ou diferenciação de astrócitos conforme ocorre durante o desenvolvimento normal e também como astrogênese que ocorre depois de uma doença, traumatismo ou intervenção terapêutica.

O termo "célula-tronco" (ou "célula-tronco neural" (NSC)), conforme usado neste documento, refere-se a uma célula indiferenciada capaz de se autorrenovar e se diferenciar em neurônios, astrócitos, e/ou oligodendrócitos.

5 O termo "célula progenitora" (por exemplo, célula progenitora neural), como usado neste instrumento, refere-se a uma célula derivada de uma célula-tronco que não em si uma célula-tronco. Algumas células progenitoras podem produzir progênie capaz de se diferenciar em mais de um tipo de célula.

10 O termo "função cognitiva" refere-se a processos mentais de um indivíduo animal ou ser humano relacionados à reunião e/ou processamento de informações; a compreensão, justificação e/ou aplicação de informações e/ou de idéias; a abstração ou especificação de idéias e/ou informações; atos de criatividade, resolução de problemas e possivelmente intuição; e  
 15 processos mentais como, por exemplo, aprendizagem, percepção e/ou conscientização de idéias e/ou informações. Os processos mentais são distintos dos processos de crenças, desejos e similares. Em algumas modalidades, a função cognitiva pode ser avaliada e, desta forma, opcionalmente definida por um ou mais testes ou análises de função cognitiva. Exemplos  
 20 não-limitantes de um teste ou análise de função cognitiva incluem CANTAB (vide, por exemplo, Fray et al. "CANTAB battery: proposed utility in neurotoxicology." Neurotoxicol Teratol. 1996; 18(4):499-504), Stroop Test, Trail Making, Wechsler Digit Span, ou o 'CogState computerized cognitive test' (teste cognitivo computadorizado CogState) (vide também Dehaene et al.  
 25 "Reward-dependent learning in neuronal networks for planning and decision making". Prog Brain Res. 2000;126:217-29; Iverson et al. "Interpreting change on the WAIS-III/WMS-III in clinical samples." Arch Clin Neuropsychol. 2001;16(2):183-91; e Weaver et al. "Mild memory impairment in healthy older adults is distinct from normal aging." Brain Cogn. 2006;60(2):146-55).

30 Os termos "combinação neurogênica de um derivado de 4-acilaminopiridina com um ou mais agentes neurogênicos" ou "um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos" refe-

re-se a uma combinação de agentes moduladores da neurogênese. Em algumas modalidades, administrar uma combinação neurogênica ou de neuromodulação de acordo com os métodos fornecidos neste documento modula a neurogênese em um tecido e/ou tipo de célula-alvo por pelo menos cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, pelo menos cerca de 75% ou pelo menos cerca de 90% ou mais comparado à ausência da combinação. Em modalidades adicionais, a neurogênese é modulada por pelo menos cerca de 95% ou por pelo menos cerca de 99% ou mais.

Uma combinação de neuromodulação pode ser usada para inibir a proliferação, divisão ou progresso de uma célula neural durante todo o ciclo celular. Alternativamente, uma combinação de neuromodulação pode ser usada para estimular a diferenciação e/ou sobrevivência de uma célula neural. Como alternativa adicional, uma combinação de neuromodulação pode ser usada para inibir, reduzir ou evitar a ativação do astrócito e/ou astrogênese ou diferenciação em astrócito.

Os valores de "IC<sub>50</sub>" and "EC<sub>50</sub>" são concentrações de um agente, em combinação de um derivado de 4-acilaminopiridina com um ou mais agentes neurogênicos, que reduz e promove, respectivamente, a neurogênese ou outra atividade fisiológica (por exemplo, a atividade de um receptor) até a metade do nível máximo. Os valores de IC<sub>50</sub> e EC<sub>50</sub> podem ser analisados em uma variedade de ambientes, incluindo ambientes acelulares, ambientes celulares (por exemplo, ensaios de cultura de células), ambientes multicelulares (por exemplo, em tecidos ou outras estruturas multicelulares) e/ou *in vivo*. Em algumas modalidades, um ou mais agentes de modulação da neurogênese em uma combinação ou método descrito neste documento têm individualmente valores de IC<sub>50</sub> ou EC<sub>50</sub> inferiores a aproximadamente 10 µM, inferiores a aproximadamente 1 µM, inferiores a aproximadamente 0,1 µM ou menos. Em outras modalidades, um agente em um composto tem um IC<sub>50</sub> inferior a cerca de 50 nM, inferior a cerca de 10 nM, inferior a cerca de 1 nM ou menos.

Em algumas modalidades, a seletividade de um ou mais agentes,

em uma combinação de um derivado de 4-acilaminopiridina com um ou mais agentes neurogênicos, é medida individualmente como a proporção do valor  $IC_{50}$  ou  $EC_{50}$  para um efeito desejado (por exemplo, modulação da neurogênese) com relação ao valor  $IC_{50}/EC_{50}$  para um efeito indesejado. Em algumas modalidades, um agente "seletivo" em uma combinação tem uma seletividade inferior a cerca de 1:2, inferior a cerca de 1:10, inferior a cerca de 1:50 ou inferior a cerca de 1:100. Em algumas modalidades, um ou mais agentes em uma combinação exibem, individualmente, atividade seletiva em um ou mais órgãos, tecidos e/ou tipos celulares em relação a outro órgão, tecido e/ou tipo de célula. Por exemplo, em algumas modalidades, um agente em uma combinação modula seletivamente a neurogênese em uma região neurogênica do cérebro, como o hipocampo (por exemplo, o giro dentado), a zona subventricular e/ou o bulbo olfativo.

Em outras modalidades, a modulação por uma combinação de agentes fica em uma região com células neurais afetadas por doença ou traumatismo, região contendo células neurais associadas a efeitos de doença ou processos, ou região contendo células neurais produzindo outro evento prejudicial às células neurais. Exemplos não-limitantes de tais eventos incluem AVC ou radioterapia na região. Em modalidades adicionais, uma combinação de neuromodulação modula substancialmente duas ou mais atividades fisiológicas ou moléculas alvo, mas é substancialmente inativa contra uma ou mais outras moléculas e/ou atividades.

Em algumas modalidades, uma combinação de neuromodulação conforme usado neste documento inclui um agente de modulação da neurogênese, conforme definido neste documento, que extrai uma resposta neurogênica observável produzindo, gerando, estabilizando ou aumentando a retenção de um agente intermediário que resulta na resposta neurogênica, opcionalmente quando entra em contato com um agente da combinação. Conforme usado neste documento, "aumentando a retenção de" ou variantes desta frase ou do termo "retenção" refere-se a reduzir a degradação de, ou aumentar a estabilidade de, um agente intermediário.

Em alguns casos, um derivado de 4-acilaminopiridina combinado



a um ou mais agentes neurogênicos resulta em uma maior eficácia, menos efeitos colaterais, doses menores eficazes em um ou ambos princípios, doses menos frequentes e/ou outros efeitos desejáveis relativo ao uso individual de agentes de modulação da neurogênese (como, por exemplo, doses  
5 mais elevadas), devido, por exemplo, a atividades sinérgicas e/ou o direcionamento a moléculas e/ou atividades com expressões diferenciadas em tecidos e/ou tipos celulares específicos. Preferencialmente, o agente neurogênico combinado é administrado em menor dose do que quando usado ou administrado sozinho.

10 As modalidades apresentadas incluem métodos de modulação da neurogênese através do contato de uma ou mais células neurais com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos. A quantidade de tal combinação pode ser selecionada para ser eficaz na produção de uma melhora em um indivíduo tratado ou neurogênese detectável *in vitro*. Em algumas modalidades, a quantidade é tal que também  
15 minimiza os efeitos colaterais clínicos observados com a administração do inibidor a um indivíduo. A quantidade de um derivado 4-acilaminopiridina usado *in vivo* pode ser próxima de 50%, próxima de 45%, próxima de 40%, próxima de 35%, próxima de 30%, próxima de 25%, próxima de 20%, próxima de 18%, próxima de 16%, próxima de 14%, próxima de 12%, próxima de  
20 10%, próxima de 8%, próxima de 6%, próxima de 4%, próxima de 2%, ou próxima de 1% ou inferior à dose máxima tolerada por um indivíduo, considerando seu uso em uma combinação conforme descrito neste documento. Isto é prontamente determinado para cada derivado de 4-acilaminopiridina  
25 que tenha estado em uso clínico ou teste, como em seres humanos.

Sem estar vinculado a uma teoria, e enquanto alguns derivados de 4-acilaminopiridina foram considerados como sendo associados à inibição de atividade acetilcolinesterase (AChE), não se acredita que a invenção imediata esteja relacionada à inibição de AChE, porque o MKC-231 não  
30 possui essa atividade inibitória. Porém, acredita-se que a ação neurogênica do MKC-231 pode ocorrer parcialmente por potenciação ou sensibilização AMPA ou nootrópica. Estas crenças são oferecidas para melhorar a com-

preensão da invenção sem necessariamente limitar a invenção.

Em modalidades adicionais, e se comparadas a um nível reduzido da função cognitiva, um método da invenção pode servir para melhorar ou aprimorar a função cognitiva reduzida de um indivíduo ou paciente. O  
5 método pode incluir a administração de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos em um indivíduo ou paciente para melhorar ou aprimorar uma função cognitiva reduzida.

Um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos pode ser administrado antes, depois ou simultaneamente a outro agente, condição ou terapia. Em algumas modalidades, a  
10 combinação geral pode ser de um derivado de 4-acilaminopiridina com um ou mais agentes neurogênicos.

Os métodos descritos neste documento também podem ser usados para tratar um distúrbio de humor em um indivíduo ou paciente da  
15 descrição. Distúrbios de humor diversos estão descritos neste documento. Em algumas modalidades, um método de tratamento para um distúrbio de humor inclui a administração de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos para um indivíduo ou paciente que esteja: a) em tratamento com uma terapia citotóxica ou antineoplásica, ou b)  
20 diagnosticado como tendo epilepsia, uma condição associada à epilepsia ou convulsões associadas à epilepsia. A administração é de agente(s) em quantidades suficientes ou eficazes para produzir uma melhora do distúrbio. Exemplos não-limitantes de distúrbios de humor incluem depressão, ansiedade, hipomania, ataques de pânico, elação excessiva, distúrbio de humor  
25 sazonal (ou afetivo), esquizofrenia e outras psicoses, síndrome de lissencefalia, síndromes de ansiedade, distúrbios de ansiedade, fobias, estresse e síndromes relacionadas, agressão, demência não-senil, depressão pós-dor e combinações das mesmas.

Quando uma célula neural entra em contato com um derivado de  
30 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos, o método pode servir para aumentar a neurodiferenciação. Um método pode ser considerado para aumentar a capacidade de uma célula neural em se proli-

ferar e assim realizar a neurogênese através do derivado ou de outro(s) agente(s) da combinação. Portanto, a descrição inclui um método para manutenção, estabilização, estímulo ou aumento da neurodiferenciação em uma célula ou tecido. O método pode incluir o contato de uma célula ou tecido com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos para manter, estabilizar, estimular ou aumentar a neurodiferenciação da célula ou tecido.

Em algumas modalidades, o método pode incluir o contato da célula ou tecido com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos, quando o derivado e/ou outro(s) agente(s) estimula ou aumenta a proliferação ou a divisão celular de uma célula neural. Um método que inclui tal combinação pode ser usado para produzir neurogênese (neste caso, proliferação e/ou neurodiferenciação) em uma população de células neurais. Em alguns casos, a célula ou tecido está em um animal ou paciente humano. Em modalidades adicionais, a célula ou tecido está em um paciente humano tratado com rádio e/ou quimioterapia; um paciente humano diagnosticado com câncer; ou em um paciente humano diagnosticado com epilepsia, uma condição associada à epilepsia ou convulsões associadas à epilepsia. Alternativamente, o indivíduo ou o paciente precisa de neurogênese ou foi diagnosticado com uma doença, condição ou traumatismo do sistema nervoso central ou periférico conforme descrito neste documento.

A quantidade de uma combinação de um derivado de 4-acilaminopiridina e um ou mais agentes neurogênicos pode ser uma quantidade que também potencialize ou sensibilize, como pela ativação ou indução de células à diferenciação, uma população de células neurais para a neurogênese. O grau de potenciação ou sensibilização para a neurogênese pode ser determinado pelo uso da combinação em qualquer ensaio adequado de neurogênese, incluindo, entre outros, um ensaio de diferenciação neuronal descrito neste documento. Em algumas modalidades, a quantidade da combinação de um derivado de 4-acilaminopiridina com um ou mais agentes neurogênicos tem como base a quantidade mais elevada de um agente em

uma combinação cuja quantidade não produza nenhuma neuroproliferação detectável *in vitro*, mas produza neurogênese ou uma troca mensurável na eficácia em promover a neurogênese *in vitro*, quando usada na combinação. Em outras modalidades, a quantidade de um derivado de 4-acilaminopiridina e/ou outro(s) agente(s) em uma combinação usada *in vivo* pode ser próxima de 50%, próxima de 45%, próxima de 40%, próxima de 35%, próxima de 30%, próxima de 25%, próxima de 20%, próxima de 18%, próxima de 16%, próxima de 14%, próxima de 12%, próxima de 10%, próxima de 8%, próxima de 6%, próxima de 4%, próxima de 2%, ou próxima de 1% ou inferior à dose máxima tolerada por um indivíduo. Exemplos não-limitantes de indivíduos incluem seres humanos e animais em ensaios sobre comportamento associado à neurogênese. Exemplos de ensaios com animais são conhecidos por pessoas qualificadas no campo.

Alternativamente, a quantidade de uma combinação entre um derivado de 4-acilaminopiridina e um ou mais agentes neurogênicos pode ser uma quantidade selecionada para ser eficaz na produção de uma melhora em um indivíduo tratado com base em uma neurogênese detectável *in vitro* conforme descrito acima. Em algumas modalidades, como no caso de um agente neurogênico conhecido de uma combinação da descrição, a quantidade é tal que minimiza efeitos colaterais clínicos observados com a administração do agente a um indivíduo. A quantidade de um agente usado *in vivo* pode ser próxima de 50%, próxima de 45%, próxima de 40%, próxima de 35%, próxima de 30%, próxima de 25%, próxima de 20%, próxima de 18%, próxima de 16%, próxima de 14%, próxima de 12%, próxima de 10%, próxima de 8%, próxima de 6%, próxima de 4%, próxima de 2%, ou próxima de 1% ou inferior à dose máxima tolerada em termos de efeitos colaterais aceitáveis para um indivíduo. Isto é prontamente determinado para cada derivado de 4-acilaminopiridina ou outro(s) agente(s) de uma combinação descrita neste documento, bem como o que tem estado em uso clínico ou teste, como em seres humanos.

Em outras modalidades, a quantidade de um agente sensibilizador neurogênico adicional em uma combinação da descrição é a quantidade

mais elevada que não produz qualquer neurogênese detectável *in vitro*, incluindo em modelos animais (ou não-humano) para comportamento associado à neurogênese, mas produz neurogênese, ou uma mudança mensurável em eficácia na promoção de neurogênese no ensaio *in vitro*, quando usada em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina. Modalidades alternativas incluem quantidades que produzem próxima de 1%, próxima de 2%, próxima de 4%, próxima de 6%, próxima de 8%, próxima de 10%, próxima de 12%, próxima de 14%, próxima de 16%, próxima de 18%, próxima de 20%, próxima de 25%, próxima de 30%, próxima de 35%, ou próxima de 40% ou mais da neurogênese observada com a quantidade que produz o nível mais alto de neurogênese em um ensaio *in vitro*.

Conforme descrito neste documento, as modalidades descritas incluem métodos para usar um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos em um nível em que ocorra neurogênese. A quantidade de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos pode ser qualquer quantidade eficaz na produção de neurogênese, opcionalmente com redução ou minimização da astrogênese. Em algumas modalidades, a quantidade pode ser a menor necessária para produzir um nível desejado, ou mínimo, mas detectável de neurogênese ou efeito benéfico.

Em métodos para aumentar a neurogênese através do contato das células com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos, as células podem estar *in vitro* ou *in vivo*. Em algumas modalidades, as células estão presentes em um tecido ou órgão de um animal ou ser humano. As células são aquelas capazes de neurogênese, como a possibilidade de resultar, quer por diferenciação direta ou por proliferação e diferenciação, em células gliais ou neuronais diferenciadas.

Em aplicações em um animal ou ser humano, as modalidades são relacionadas a um método para fazer com que as células entrem em contato com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos em quantidades eficazes para resultar em um aumento da neurogênese em comparação com a ausência da combinação. Um

exemplo não-limitante é a administração do composto a um animal ou ser humano. Tal contato ou administração também pode ser descrito como fornecendo exogenamente o composto a uma célula ou tecido.

Em algumas modalidades, o termo "animal" ou "indivíduo animal" refere-se a um mamífero não-humano, como um primata, canino ou felino. Em outras modalidades, os termos se referem a um animal domesticado (por exemplo, gado) ou que esteja de outra forma sob os cuidados e/ou manutenção de seres humanos (por exemplo, animais de jardim zoológico e animais de exposição). Em outros exemplos não-limitantes, os termos se referem a ruminantes ou carnívoros, como cães, gatos, pássaros, cavalos, bovinos, ovelhas, cabras, animais e mamíferos marinhos, pinguins, cervos, alces e raposas.

As modalidades descritas também se relacionam a métodos de tratamento de doenças, distúrbios e condições do sistema nervoso central e/ou periférico (CNS e PNS, respectivamente) administrando um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos. Como usado neste documento, "tratamento" inclui prevenção, melhora, alívio e/ou eliminação da doença, distúrbio ou condição sendo tratada ou de um ou mais sintomas da doença, distúrbio ou condição sendo tratada, bem como a melhora do bem-estar geral de um paciente, conforme medido por critérios objetivos e/ou subjetivos. Em algumas modalidades, o tratamento é usado para inverter, atenuar, minimizar, suprimir ou interromper os efeitos indesejáveis ou lesivos (ou os efeitos da progressão) de uma doença, distúrbio ou condição do sistema nervoso central e/ou periférico. Em outras modalidades, o método de tratamento pode ser usado vantajosamente em casos em que a neurogênese adicional substituiria, reforçaria ou aumentaria os números de células perdidas em razão de, entre outros exemplos, traumatismo ou doença.

A quantidade de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos pode ser qualquer quantidade que resulte em um alívio mensurável de uma condição patológica como as descritas neste documento. Como exemplo não-limitante, uma melhora na escala

de avaliação para depressão de Hamilton (HAM-D) para depressão pode ser usada para determinar (em termos quantitativos) ou detectar (em termos qualitativos) um nível mensurável de melhora na depressão de um indivíduo.

Exemplos não-limitantes de sintomas que podem ser tratados com os métodos descritos neste documento incluem comportamento incomum, movimento incomum, hiperatividade, alucinações, delírios agudos, combatividade, hostilidade, negativismo, retraimento, reclusão, deficiências de memória, deficiências sensoriais, deficiências cognitivas e tensão. Exemplos não-limitantes de comportamentos incomuns incluem irritabilidade, controle inadequado dos impulsos, fácil distração e agressividade. Os resultados do tratamento com os métodos descritos incluem melhoras na função ou capacidade cognitiva quando comparado à ausência de tratamento.

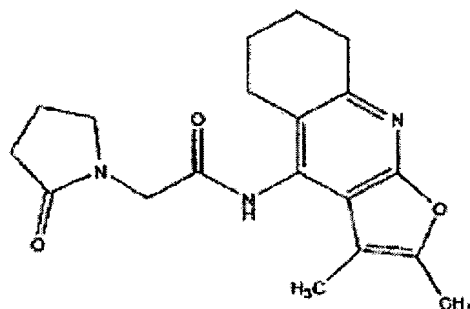
Em algumas modalidades, os métodos da descrição incluem contato de uma célula com um derivado de 4-acilaminopiridina, ou administração de tal derivado a um indivíduo, para resultar em neurogênese. Algumas modalidades incluem o uso de um derivado, como MKC-231, combinado a um ou mais agentes neurogênicos. Em outras modalidades, uma combinação de dois ou mais derivados, como MKC-231 e outro derivado, é usada em combinação com a um ou mais agentes neurogênicos.

Em algumas modalidades, o derivado de 4-acilaminopiridina usado nos métodos descritos neste documento é substancialmente inativo com relação a outros receptores, como receptores muscarínicos, receptores nicotínicos, receptores da dopamina e receptores de opióide como exemplos não-limitantes.

Em algumas modalidades, um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes é administrado a um animal ou ser humano para resultar em neurogênese. Uma combinação pode, portanto, ser usada para tratar uma doença, distúrbio ou condição conforme descrito neste documento. Em outras modalidades, a combinação pode ser usada para aumentar a neurogênese *in vitro*.

Um derivado de 4-acilaminopiridina para uso em modalidades da invenção inclui o MKC-231 conforme descrito acima. O MKC-231 é repre-

sentado pela seguinte estrutura:



Em algumas modalidades, um derivado de 4-acilaminopiridina é descrito nas patentes U.S. 5.536.728 e 5.397.785 dos E.U.A.; ou em uma forma cristalina polimorfa como descrito na patente U.S. 6.884.805. Estruturas, dados de atividade biológica, métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para tais compostos estão descritas nas mesmas.

A capacidade que uma substância tem de se cristalizar em mais de uma estrutura cristalina é conhecida como polimorfismo e uma forma cristalina específica é chamada de polimorfo. Diferentes polimorfos do mesmo composto podem ter propriedades físicas bastante diferentes, como prazo de validade e solubilidade. Algumas destas diferenças nas propriedades físicas podem conduzir a diferenças em eficácia. Foram identificadas duas formas cristalinas de MKC-231 conforme mostrado na Patente U.S. 6.884.805.

A invenção fornece uma versão essencialmente pura de qualquer forma cristalina. O termo "essencialmente puro" significa que qualquer forma contém menos que 10% em peso da outra forma polimorfa, preferencialmente menos que 5% em peso. Os percentuais referem-se a qualquer outra forma polimorfa que possa existir além dos dois polimorfos identificados.

Métodos para avaliar a natureza e/ou o grau de neurogênese *in vivo* e *in vitro*, para detectar mudanças na natureza e/ou no grau de neurogênese, para identificar agentes moduladores da neurogênese, para isolar e cultivar células-tronco neurais e para preparar células-tronco neurais para transplante ou outras finalidades estão descritos, por exemplo, no Pedido U.S. de Publicação número 2007/0015138, e Pedidos U.S. de Publicação



dos números 2005/0009742 e 2005/0009847, 2005/0032702, 2005/0031538, 2005/0004046, 2004/0254152, 2004/0229291, e 2004/0185429, estando todos incorporados em sua totalidade neste documento por referência.

5 Conforme descrito neste documento, a neurogênese inclui a diferenciação de células neurais ao longo de diferentes linhagens potenciais. Em algumas modalidades, a diferenciação de células-tronco neurais ou progenitoras segue uma linhagem celular neuronal e/ou glial, opcionalmente excluindo a diferenciação seguinte à linhagem dos astrócitos.

10 Um derivado de 4-acilaminopiridina conforme descrito neste documento inclui sais aceitáveis farmaceuticamente, derivados, pró-fármacos e metabólitos do derivado. Métodos para preparar e administrar sais, isômeros, polimorfos, derivados, pró-fármacos e metabólitos de vários derivados são bem-conhecidos na técnica.

15 Compostos aqui descritos contendo um centro quiral incluem todos os estereoisômeros possíveis do composto, incluindo composições que compreendem uma mistura racêmica dos dois enantiômeros, bem como composições que incluem cada enantiômero individualmente, substancialmente livres do outro enantiômero. Portanto, consideramos, por exemplo, uma composição que inclui o enantiômero S de um composto substancialmente livre do enantiômero R ou o enantiômero R substancialmente livre do enantiômero S. Se o composto designado inclui mais de um centro quiral, o escopo dessa descrição também inclui composições com misturas de proporções variadas entre os diastereômeros e composições com um ou mais diastereômeros substancialmente livres de um ou mais dos outros diastereômeros. "Substancialmente livre" significa que a composto inclui menos do que 25%, 15%, 10%, 8%, 5%, 3% ou menos de 1% do enantiômero ou diastereômero(s) secundário. Métodos para sintetizar, isolar, preparar e administrar vários estereoisômeros são conhecidos na técnica.

#### Geral

30 Os métodos aqui descritos podem ser usados para tratar qualquer doença ou condição em que seja benéfico promover ou de outra forma estimular ou aumentar a neurogênese. Um foco dos métodos descrito neste

documento é alcançar um resultado terapêutico aumentando a neurogênese. Portanto, alguns métodos aqui descritos podem ser usados para tratar qualquer doença ou condição susceptível ao tratamento pelo aumento da neurogênese.

5                   Em algumas modalidades, um método descrito é aplicado para modular a neurogênese *in vivo*, *in vitro* ou *ex vivo*. Em modalidades *in vivo*, as células podem estar presentes em um tecido ou órgão de um animal ou ser humano. Exemplos de células incluem, entre outros, aquelas capazes de realizar neurogênese para resultar, quer por diferenciação direta ou por uma  
10                   combinação de proliferação e diferenciação, em células neurais diferenciadas. Conforme descrito neste documento, a neurogênese inclui a diferenciação de células neurais ao longo de diferentes linhagens potenciais. Em algumas modalidades, a diferenciação de células-tronco neurais ou células progenitoras segue uma linhagem de células neuronais para produzir neurô-  
15                   nios. Em outras modalidades, a diferenciação segue as linhagens das células gliais e neuronais. Em modalidades adicionais, a descrição inclui ainda a diferenciação seguindo uma linhagem de células neuronais excluindo um ou mais tipos de célula em uma linhagem de células gliais. Exemplos não-  
20                   limitantes de tipos de célula glial incluem oligodendrócitos e células gliais radiais, como também astrócitos que foram relatados como sendo de uma "linhagem astrogliar". Portanto, modalidades da descrição incluem a diferen-  
                    ciação ao longo de uma linhagem de células neuronais excluindo um ou mais tipos de célula selecionados de oligodendrócitos, células gliais radiais e astrócitos.

25                   Em outras modalidades, a doença ou condição sendo tratada está associada a dor e/ou dependência, mas em contraste com os métodos conhecidos, os tratamentos descritos são substancialmente mediados atra-  
                    vés do aumento da neurogênese. Por exemplo, em algumas modalidades, os métodos descritos neste documento envolvem o aumento da neurogêne-  
30                   se *ex vivo*, de forma que uma composição contendo células-tronco neurais, células progenitoras neurais e/ou células neurais diferenciadas possa ser subsequentemente administrada a um indivíduo para tratar uma doença ou

condição. Em algumas modalidades, os métodos aqui descritos permitem o tratamento de doenças caracterizadas por dor, dependência e/ou depressão a ser tratada através do reforço, substituição e/ou suplementação direta de neurônios e/ou células gliais. Em modalidades adicionais, os métodos descritos neste documento melhoram o crescimento e/ou a sobrevivência de células neurais existentes e/ou reduzem ou invertem a perda de tais células em uma condição neurodegenerativa.

Exemplos de doenças e condições que podem ser tratadas pelos métodos aqui descritos incluem, entre outros, distúrbios neurodegenerativos e doença neural, como demências (por exemplo, demência senil, perturbações/perda de memória, demências causadas por distúrbios neurodegenerativos [como mal de Alzheimer, mal de Parkinson, distúrbios de Parkinson, doença de Huntington - coreia de Huntington], doença de Lou Gehrig, esclerose múltipla, doença de Pick, síndrome da demência de Parkinsonismo), gliose subcortical progressiva, paralisia supranuclear progressiva, síndrome de degeneração talâmica, afasia hereditária, esclerose lateral amiotrófica, síndrome Shy-Drager e doença com corpos de Lewy; condições vasculares (por exemplo, infartos, hemorragia, distúrbios cardíacos); vascular mista e Alzheimer; meningite bacteriana; doença Creutzfeld-Jacob e doença de Cushing.

As modalidades descritas também fornecem indicações para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso relacionados ao traumatismo neural, degeneração celular, uma condição psiquiátrica, trauma celular (neurológico) e/ou traumatismo (por exemplo, hematoma subdural ou lesão traumática do cérebro), químicos tóxicos (por exemplo, metais pesados, álcool, alguns medicamentos), hipóxia do CNS ou outras condições neurologicamente relacionadas. Na prática, as composições e métodos descritos podem ser aplicados em um indivíduo ou paciente afligido com, ou diagnosticado com, um ou mais distúrbios do sistema nervoso central ou periférico em qualquer combinação. O diagnóstico pode ser realizado por uma pessoa qualificada nos campos aplicáveis usando metodologias conhecidas e de rotina que identificam e/ou distinguem estes distúrbios do sistema nervoso

de outras condições.

Exemplos não-limitantes de distúrbios do sistema nervoso relacionados à degeneração celular incluem distúrbios neurodegenerativos, de célula-tronco neural, de célula progenitora neural, doenças degenerativas da retina e distúrbios isquêmicos. Em algumas modalidades, um distúrbio isquêmico inclui insuficiência ou falta de oxigênio ou angiogênese e, exemplos não-limitantes incluem isquemia medular, ataque isquêmico, infarto cerebral, demência por infartos múltiplos. Enquanto estas condições podem estar isoladamente presentes em um indivíduo ou paciente, os métodos descritos também podem ser usados no tratamento de um indivíduo ou paciente afligido com, ou diagnosticado com, mais que uma destas condições em qualquer combinação.

Em modalidades adicionais, a descrição inclui um método para estimular ou aumentar a neurogênese em um indivíduo ou paciente estimulando a angiogênese no indivíduo ou paciente. A coestimulação pode ser usada para fornecer às células em diferenciação e/ou de proliferação um maior acesso ao sistema circulatório. A neurogênese é produzida pelo composto de 4-acilaminopiridina, opcionalmente combinada a um ou mais agentes neurogênicos, conforme descrito neste documento. Um aumento na angiogênese pode ser mediado por meios conhecidos por pessoas qualificadas, incluindo a administração de um fator angiogênico ou tratamento com uma terapia angiogênica. Exemplos não-limitantes de condições ou fatores angiogênicos incluem o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), angio-poietina-1 ou -2, eritropoietina, exercício físico ou uma combinação dos mesmos.

Portanto, em algumas modalidades, a descrição inclui um método abrangendo a administração, a um indivíduo ou paciente, de i) um 4-acilaminopiridina, opcionalmente combinado a um ou mais agente neurogênico e, de ii) um ou mais fatores angiogênicos. Em outras modalidades, a descrição inclui um método abrangendo a administração de i) um 4-acilaminopiridina, opcionalmente combinado a um ou mais agentes neurogênicos, a um indivíduo ou paciente com ii) tal indivíduo ou paciente em tra-

tamento com uma ou mais condições angiogênicas. O indivíduo ou paciente pode ser qualquer um, conforme descrito neste documento.

O cotratamento de um indivíduo ou paciente inclui o tratamento simultâneo ou tratamento sequencial como exemplos não-limitantes. Em casos de tratamento sequencial, a administração de 4-acilaminopiridina, opcionalmente com um ou mais agentes neurogênicos, pode ocorrer antes ou depois da administração de uma condição ou fator angiogênico.

Modalidades não exclusivas de distúrbios do sistema nervoso relacionados a uma condição psiquiátrica incluem distúrbios neuropsiquiátricos e distúrbios afetivos. Conforme usado neste documento, um distúrbio afetivo refere-se a um distúrbio de humor como, por exemplo, entre outros, depressão, distúrbio de estresse pós-traumático (PTSD), hipomania, ataques de pânico, elação excessiva, depressão bipolar, distúrbio bipolar (maníaco-depressivo) e distúrbio de humor sazonal (ou afetivo). Outras modalidades não exclusivas incluem esquizofrenia e outras psicoses, síndrome de lissencefalia, síndromes de ansiedade, distúrbios de ansiedade, fobias, estresse e síndromes relacionadas (por exemplo, distúrbio de pânico, fobias, distúrbios de ajuste, enxaquecas), distúrbios da função cognitiva, agressão, abuso de drogas e álcool, dependência de drogas, lesões neurológicas induzidas por drogas, síndromes de comportamento obsessivo compulsivo, distúrbio de personalidade borderline, demência não-senil, depressão pós-dor, depressão pós-parto e paralisia cerebral.

Em outras modalidades, e se comparadas a um nível reduzido da função cognitiva, um método da invenção pode servir para melhorar ou aprimorar a função cognitiva reduzida em um indivíduo ou paciente. O método pode incluir a administração de um agente 4-acilaminopiridina, opcionalmente combinado a um ou mais agentes neurogênicos, em um indivíduo ou paciente para melhorar ou aprimorar uma função cognitiva reduzida devido a uma terapia e/ou condição que reduz a função cognitiva. Outros métodos da descrição incluem tratamento para afetar ou manter a função cognitiva de um indivíduo ou paciente. Em algumas modalidades, a manutenção ou estabilização da função cognitiva pode estar a um nível, ou próximo a, presente

em um indivíduo ou paciente na ausência de uma terapia e/ou condição que reduza a função cognitiva. Em modalidades alternativas, a manutenção ou estabilização pode estar a um nível, ou próximo a, presente em um indivíduo ou paciente como resultado de uma terapia e/ou condição que reduza a função cognitiva.

Em modalidades adicionais, e se comparadas a um nível reduzido da função cognitiva devido a uma terapia e/ou condição que reduza a função cognitiva, um método da invenção pode ser para melhorar ou aprimorar a função cognitiva reduzida em um indivíduo ou paciente. O método pode incluir a administração de um agente 4-acilaminopiridina, ou uma combinação do mesmo com um ou mais agentes neurogênicos em um indivíduo ou paciente para melhorar ou aprimorar uma função cognitiva reduzida devido à terapia ou condição. A administração pode ser combinada à terapia ou condição.

Estes métodos opcionalmente incluem a avaliação ou medição da função cognitiva do indivíduo ou paciente antes, durante e/ou depois da administração do tratamento para detectar ou determinar o respectivo efeito sobre a função cognitiva. Portanto, em uma modalidade, um método pode incluir i) tratar um indivíduo ou paciente cuja função cognitiva foi previamente avaliada e ii) reavaliar a função cognitiva do indivíduo ou paciente durante ou depois do tratamento. A avaliação pode medir a função cognitiva comparada a um valor de controle ou padrão (ou faixa) em indivíduos ou pacientes não expostos ao 4-acilaminopiridina ou expostos a uma combinação do mesmo com um ou mais agentes neurogênicos. Isto pode ser usado para avaliar a eficácia do agente 4-acilaminopiridina, sozinho ou combinado, aliviando a redução da função cognitiva.

Exemplos de distúrbios do sistema nervoso relacionados a trauma e/ou lesão celular ou tissular incluem, entre outros, traumas e lesões neurológicas, trauma e/ou lesão relacionada a cirurgia, lesão e trauma da retina, lesão relacionado à epilepsia, lesão medular, traumatismo medular, lesão cerebral, cirurgia cerebral, lesão cerebral por trauma, trauma relacionado a lesão da medula, lesão cerebral relacionada ao tratamento antineo-

plásico, lesão medular relacionada ao tratamento antineoplásico, lesão cerebral devido à infecção, lesão cerebral devido à inflamação, lesão medular devido à infecção, lesão medular devido à inflamação, lesão cerebral relacionado à toxina ambiental e lesão medular relacionado à toxina ambiental.

- 5                   Exemplos não-limitantes de distúrbios do sistema nervoso relacionados a outras condições neurologicamente relacionadas incluem distúrbios da aprendizagem, distúrbios de memória, comprometimento da memória associado à idade (AAMI) ou perda de memória associada à idade, autismo, déficit de atenção ou de aprendizagem (ADD ou hiperatividade de déficit de atenção, ADHD), narcolepsia, distúrbios do sono e privação do sono (por exemplo, insônia, síndrome de fadiga crônica), distúrbios cognitivos, epilepsia, lesão relacionado a epilepsia e epilepsia do lóbulo temporal.

- Outros exemplos de doenças e condições tratáveis pelos métodos descritos neste documento incluem, entre outros, alterações hormonais (por exemplo, depressão e outros distúrbios de humor associados à puberdade, gravidez ou envelhecimento (por exemplo, menopausa)); falta de exercício (por exemplo, depressão ou outros distúrbios mentais em pacientes idosos, paralisados ou com deficiência física); infecções (por exemplo, HIV); anormalidades genéticas (síndrome de Down); anormalidades metabólicas (por exemplo, deficiência de vitamina B12 ou de folato); hidrocefalia; perda de memória separada de demência, incluindo comprometimento cognitivo moderado (MCI), declínio cognitivo relacionado à idade e perda de memória resultante do uso de anestésicos gerais, quimioterapia, radioterapia, trauma pós-cirúrgico ou intervenção terapêutica; e doenças do sistema nervoso periférico (PNS), incluindo, entre outras, neuropatias do PNS (por exemplo, neuropatias vasculares, diabéticas, amilóides e similares), neuralgias, neoplasmas, doenças relacionadas com a mielina, etc.

- Adicionalmente, os métodos descritos fornecem indicações para a aplicação de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos para o tratamento de um indivíduo ou paciente para uma condição causada pelos efeitos antineurogênicos de um analgésico de opiáceo ou opióide. Em algumas modalidades, a administração de analgési-

cos opiáceos ou opióides, como similares à morfina ou outro agonista de receptor opióide, a um indivíduo ou paciente, resulta na diminuição ou inibição da neurogênese. A administração de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos juntamente com um analgésico opiáceo ou opióide reduziria o efeito antineurogênico. Um exemplo é a administração dessa combinação com um agonista de receptor opióide no pós-operatório (como, por exemplo, no tratamento da dor pós-cirúrgica).

Portanto, as modalidades descritas incluem um método de tratamento da dor pós-cirúrgica de um indivíduo ou paciente através da administração combinada de um analgésico opiáceo ou opióide com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos. O analgésico pode ser administrado antes, simultaneamente ou após a combinação. Em alguns casos, o analgésico ou agonista de receptor opióide é morfina ou outro opiáceo.

Outras modalidades descritas incluem um método para tratar ou prevenir reduções ou inibição da neurogênese em outros casos envolvendo o uso de um agonista de receptor opióide. Os métodos incluem a administração de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos conforme descrito neste documento. Exemplos não-limitantes incluem casos envolvendo um agonista de receptor opióide que reduz ou inibe a neurogênese, a dependência às drogas, auxiliando na reabilitação das drogas e/ou prevenção de recaída. Em algumas modalidades, o agonista do receptor opióide é morfina, ópio ou outro opiáceo.

Combinações e composições descritas neste documento também podem ser usadas para tratar doenças do sistema nervoso periférico (PNS), incluindo, entre outras, neuropatias do PNS (por exemplo, neuropatias vasculares, diabéticas, amilóides e similares), neuralgias, neoplasmas, doenças relacionadas com a mielina, etc.

Outras condições que podem ser beneficiadas no tratamento com aumento da neurogênese são conhecidas na técnica (vide, por exemplo, números de Publicações dos EUA 2002/0106731, 2005/0009742 e 2005/0009847, 2005/0032702, 2005/0031538, 2005/0004046, 2004/0254152,



2004/0229291 e 2004/0185429).

Em algumas modalidades, um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos usados nos métodos descritos neste documento, está na forma de um composto que inclui pelo menos  
5 um excipiente farmacêuticamente adequado. Conforme usado neste documento, o termo "excipiente farmacêuticamente adequado" inclui qualquer excipiente conhecido na área como satisfatório para aplicação farmacêutica. Excipientes e formulações farmacêuticas satisfatórios são conhecidos e estão descritos, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences (19<sup>a</sup>.  
10 ed.) (Genarro, ed. (1995) Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Preferencialmente, os excipientes farmacêuticos são escolhidos com base no modo planejado de administração de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos. O excipiente farmacêuticamente adequado pode incluir, por exemplo, desintegrantes, aglomerantes, lubrificantes,  
15 deslizantes, emolientes, umectantes, agentes espessantes, silicones, agentes aromatizantes e água.

Um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes pode ser incorporado a excipientes e ser administrado na forma de comprimidos ingeríveis, comprimidos orais, troches, cápsulas, elixires, sus-  
20 pensões, xaropes, pastilhas ou qualquer outra forma conhecida nas técnicas farmacêuticas. As composições farmacêuticas também podem ser formuladas em uma forma de liberação contínua. Compostos de liberação contínua, revestimentos entéricos e similares são conhecidos na técnica. Alternativamente, as composições podem ser de liberação rápida.

25 Em algumas modalidades, os métodos de tratamento descritos neste documento incluem a etapa de administrar a um mamífero um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos por tempo e concentração suficientes para tratar a condição direcionada ao tratamento. Os métodos descritos podem ser aplicados em indivíduos que  
30 tenham ou provavelmente irão desenvolver distúrbios relativos à degeneração neural, traumatismo neural e/ou desmielinização neural. Em algumas modalidades, um método inclui selecionar uma população ou subpopulação

de pacientes, ou selecionar um paciente individual que seja mais sensível ao tratamento e/ou menos suscetível aos efeitos colaterais do que outros pacientes apresentando a mesma doença ou condição. Por exemplo, em algumas modalidades, uma subpopulação de pacientes é identificada como sendo mais sensível à neurogênese com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos através da obtenção uma amostragem celular ou de tecido de prováveis pacientes, isolando e cultivando células neurais da amostragem e determinando o efeito da combinação no índice ou natureza da neurogênese, permitindo desta forma a seleção de pacientes em quem a combinação tenha um efeito significativo na neurogênese. Com vantagem, a(s) etapa(s) de seleção resultam em um tratamento mais eficaz para a doença ou condição do que os métodos conhecidos em que se usa os mesmos compostos ou similares.

Em outras modalidades, os métodos descritos neste documento envolvem a modulação da neurogênese *ex vivo* com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos de forma que um composto contendo células-tronco neurais, células progenitoras neurais e/ou células neurais diferenciadas possa ser subsequentemente administrada a um indivíduo para tratar uma doença ou condição. Em algumas modalidades, o método de tratamento inclui as etapas de contato de uma célula-tronco neural ou progenitora com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos para modular a neurogênese e transplantar as células para um paciente que precisa do tratamento. Métodos e transplante de células-tronco e progenitoras são conhecidos na técnica, e estão descritos, por exemplo, nas patentes U.S. números 5.928.947; 5.817.773; e 5.800.539 e das Publicações PCT números WO 01/176507 e WO 01/170243 e todas estão incorporadas neste documento por referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, os métodos descritos neste documento permitem o tratamento de doenças ou condições através do reforço, substituição e/ou suplementação direta de neurônios lesados ou com sua função comprometida. Em modalidades adicionais, os métodos aqui descritos melhoram o crescimento e/ou a sobrevivência de

células neurais existentes e/ou reduzem ou invertem a perda dessas células em uma condição neurodegenerativa ou outra.

Em modalidades alternativas, o método de tratamento inclui identificar, gerar e/ou propagar células neurais *ex vivo* em contato com um 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos e transplantar essas células para um paciente. Em outras modalidades, o método de tratamento inclui etapas de contato de uma célula-tronco neural ou progenitora com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos para estimular a neurogênese e transplantar as células para um paciente que precisa do tratamento. Também são apresentados métodos para preparar uma população de células-tronco neurais adequada para transplante, abrangendo o cultivo de uma população de células-tronco neurais (NSCs) *in vitro* e colocando as células-tronco neurais da cultura em contacto com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos descritos neste documento. A descrição ainda inclui métodos terapêuticos para doenças, distúrbios e condições descritas neste documento através do transplante dessas células para um indivíduo ou paciente.

Os métodos descritos neste documento podem incluir a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos ou um composto farmacêutico que inclui a combinação.

Em geral, uma quantidade eficaz de um composto nos métodos descritos é uma quantidade suficiente, quando usada conforme descrito neste, para estimular ou aumentar a neurogênese no indivíduo tratado quando comparado à ausência do composto. Uma quantidade eficaz de um composto pode variar com base em uma variedade de fatores, incluindo, entre outros, a atividade dos compostos ativos, as características fisiológicas do indivíduo, a natureza da condição a ser tratada e a via e/ou o método de administração. As faixas posológicas gerais de certos compostos são descritas neste documento e nas referências mencionadas com base em modelos animais de doenças e condições do CNS. Diversos fatores de conversão,

fórmulas e métodos para determinar doses humanas equivalentes às doses administradas a animais são conhecidos na técnica e estão descritos, por exemplo, in Freireich et al., *Cancer Chemother Repts* 50(4): 219 (1966), Monro et al., *Toxicology Pathology*, 23: 187-98 (1995), Boxenbaum and Dilea, J.Clin.Pharmacol. 35: 957-966 (1995), e Voisin et al., *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 12(2): 107-116 (1990), que estão incorporados neste documento por referência.

Os métodos apresentados tipicamente envolvem a administração de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos em uma faixa de dosagem de 0,001 ng/kg/dia a 500 ng/kg/dia, ou em uma faixa posológica de 0,05 a 200 ng/kg/dia. Entretanto, como entendido pelos profissionais qualificados na técnica, a dose exata de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos usados para tratar uma condição específica vai variar na prática em razão de uma ampla variedade de fatores. Consequentemente, as diretrizes posológicas neste documento não devem ser inclusivas à faixa posológicas atuais, mas antes fornecer orientação a médicos qualificados na seleção posologias úteis na determinação empírica de posologias para pacientes individuais. Favoravelmente, os métodos descritos neste documento permitem o tratamento de uma ou mais condições com reduções nos efeitos colaterais, níveis posológicos, frequência das doses, duração do tratamento, segurança, tolerabilidade e/ou outros fatores.

Em algumas modalidades, uma quantidade de modulação de neurogênese eficaz de uma combinação de um derivado de 4-acilaminopiridina com um ou mais agentes neurogênicos é a quantidade de cada agente (em um composto) que alcança uma concentração dentro do tecido focado, usando o modo específico de administração a  $IC_{50}$  ou  $EC_{50}$  (ou acima) para atividade da molécula ou processo fisiológico-alvo. Em alguns casos, uma combinação de um derivado de 4-acilaminopiridina e um ou mais outros agentes neurogênicos é administrada de uma forma e com uma dosagem que fornece uma concentração máxima de cerca de 1, de cerca de 1,5, de cerca de 2, de cerca de 2,5, de cerca de 5, de cerca de 10,

de cerca de 20 ou mais vezes a concentração de  $IC_{50}$  ou  $EC_{50}$  de um ou mais dos agentes na combinação. Os valores de  $IC_{50}$  e  $EC_{50}$  e os dados de biodisponibilidade para um derivado de 4-acilaminopiridina e outro(s) agente descrito neste documento são conhecidos na técnica, e estão descritos, por exemplo, nas referências mencionadas neste documento ou podem ser prontamente determinados usando os métodos estabelecidos. Além disso, os métodos para determinar a concentração de um composto livre no protoplasma e em fluidos extracelulares no CNS, bem como as propriedades farmacocinéticas, são conhecidos na técnica, e estão descritos, por exemplo, in de Lange et al., AAPS Journal, 7(3): 532-543 (2005). Em algumas modalidades, é administrada uma combinação de um derivado de 4-acilaminopiridina e um ou mais outros agentes neurogênicos descritos neste documento, como um composto ou os agentes separados usados juntos, a uma periodicidade de pelo menos cerca de uma vez ao dia, ou cerca de duas vezes ao dia, ou cerca de três ou mais vezes ao dia, e por uma duração de pelo menos cerca de 3 dias, cerca de 5 dias, cerca de 7 dias, cerca de 10 dias, cerca de 14 dias ou cerca de 21 dias, ou durante cerca de 4 semanas ou mais.

Em outras modalidades, uma quantidade de modulação de neurogênese eficaz é uma dose que produz uma concentração de um derivado de 4-acilaminopiridina e/ou outro(s) agente de um composto em um órgão, tecido, célula e/ou outra região de interesse que inclui a  $ED_{50}$  (a dose farmacologicamente eficaz em 50% dos indivíduos) com pouca ou nenhuma toxicidade. Valores  $IC_{50}$  e  $EC_{50}$  para a modulação da neurogênese podem ser determinados usando métodos descritos no Pedido USA publicado número 2007/0015138, incorporada por referência ou por outros métodos conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, a concentração de  $IC_{50}$  ou  $EC_{50}$  para a modulação da neurogênese é substancialmente inferior à concentração de  $IC_{50}$  ou  $EC_{50}$  para atividade de um derivado de 4-acilaminopiridina e/ou outro(s) agente de um composto em processos fisiológicos e/ou moléculas não direcionados.

Em alguns métodos descritos neste documento, a aplicação de

um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos pode permitir o tratamento eficaz com substancialmente menos efeitos colaterais e/ou efeitos colaterais menos severos comparado aos tratamentos existentes. Em algumas modalidades, a terapia de combinação com

5 um derivado de 4-acilaminopiridina e um ou mais agentes neurogênicos adicional permite administrar o composto a doses que seriam subterapêuticas quando administradas individualmente ou quando comparadas a outros tratamentos. Por exemplo, a dose usada no composto poderia ser 50% inferior ou até mesmo 90% inferior à dose quando usada sozinha. Em outras moda-

10 lidades, cada agente em uma combinação de agentes pode estar presente em uma quantidade que resulta em menos efeitos colaterais e/ou efeitos colaterais menos severos dos que ocorrem com uma quantidade maior. Portanto, o efeito combinado dos agentes neurogênicos vai fornecer uma atividade neurogênica desejada, enquanto exibindo menos efeitos colaterais

15 e/ou efeitos colaterais menos severos no geral. Em outras modalidades, os métodos descritos neste documento permitem o tratamento de condições específicas para as quais o tratamento com os mesmos compostos ou similares é ineficaz usando os métodos conhecidos devido a, por exemplo, efeitos colaterais, toxicidade e/ou outros fatores que limitam a dose.

20 Dependendo do resultado clínico desejado, as combinações descritas de agentes ou composições farmacêuticas são administradas por qualquer via satisfatória para alcançar um efeito desejado. Vários métodos de administração são conhecidos e podem ser usados para administrar um agente a um indivíduo ou para células progenitoras ou NSC dentro de um

25 tecido de interesse. O método de administração dependerá de fatores como o tecido de interesse, a natureza do composto (por exemplo, sua estabilidade e capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica) e a duração do experimento ou tratamento, entre outros fatores. Por exemplo, uma minibomba osmótica pode ser implantada em uma região neurogênica, como o

30 ventrículo lateral. Alternativamente, os compostos podem ser administrados por injeção direta no fluido cerebrospinal do cérebro ou da coluna medular ou no olho. Os compostos também podem ser administrados na periferia

(como por injeção intravenosa ou subcutânea, ou administração oral), e subsequentemente atravessam a hemato-encefálica.

Em várias modalidades, os agentes ou compostos farmacêuticos apresentados são administrados de modo a permitir seu contato com a zona subventricular (ZSV) dos ventrículos laterais e/ou o giro denteado do hipocampo. Exemplos de vias de administração incluem: parenteral, por exemplo, intravenosa, intradérmica, subcutânea, oral (por exemplo, inalação), transdérmica (tópica), transmucosa e administração retal. A administração intranasal geralmente inclui, entre outras, a inalação de suspensões em aerossol para administração de compostos na mucosa nasal, traquéia e bronquíolo.

Em algumas modalidades, uma combinação de um derivado de 4-acilaminopiridina e um ou mais outros agentes neurogênicos é administrada para passar por ou contornar a barreira hemato-encefálica. Os métodos para permitir que os fatores atravessem a barreira hemato-encefálica são conhecidos na técnica, e incluem minimizar o tamanho do fator, fornecer fatores hidrofóbicos que facilitam a passagem e a conjugação com uma molécula transportadora que tenha permeabilidade substancial para atravessar a barreira hemato-encefálica. Em alguns exemplos, a combinação de compostos pode ser administrada por um procedimento cirúrgico implantando um cateter acoplado a um dispositivo de bomba. O dispositivo de bomba também pode ser implantado ou posicionado extracorporalmente. A administração de uma combinação de um derivado de 4-acilaminopiridina e um ou mais outros agentes neurogênicos pode ser em pulsos intermitentes ou como infusão contínua. Dispositivos para injeção em áreas discretas do cérebro são conhecidos na técnica. Em certas modalidades, a combinação é administrada localmente ao ventrículo cerebral, substância nigra, estriatum, *locus ceruleus*, núcleos basais de Meynert, núcleo pedúnculo-pontino, córtex cerebral e/ou medula por exemplo, por injeção. Métodos, composições e dispositivos para administrações terapêuticas, incluindo terapias para o tratamento de doenças e condições do CNS e PNS, são conhecidos na técnica.

Em algumas modalidades, um derivado de 4-acilaminopiridina e/ou outro(s) agente(s) em um composto é modificado para facilitar atraves-

sar a mucosa intestinal. Por exemplo, em algumas modalidades, um derivado ou outro(s) agente(s) é um pró-fármaco que é transportado ativamente pelo mucosa intestinal e metabolizado no agente ativo na circulação sistêmica e/ou no CNS.

5                   Em algumas modalidades, a administração ou foco de uma combinação de um derivado de 4-acilaminopiridina e um ou mais outros agentes neurogênicos em uma região neurogênica, como o giro denteado ou a zona subventricular, melhora a eficácia e reduz os efeitos colaterais quando comparada a métodos conhecidos que envolvem a administração com os  
10                   mesmos compostos ou similares.

                  Em outras modalidades, um derivado de 4-acilaminopiridina e/ou outro(s) agente(s) de um composto é conjugado a um domínio-alvo para formar um quimérico terapêutico, em que o domínio-alvo facilita a passagem pela barreira hemato-encefálica (conforme descrito acima) e/ou vincula um  
15                   ou mais alvos moleculares no CNS. Em algumas modalidades, o domínio-alvo vincula um alvo que é expresso ou exibido de forma diferenciada em, ou perto de, tecidos, órgãos e/ou células de interesse. Em alguns casos, o alvo é preferencialmente administrado em uma região neurogênica do cérebro, como o giro denteado e/ou a ZSV. Por exemplo, em algumas modalidades,  
20                   um derivado de 4-acilaminopiridina e/ou outro(s) agente(s) de uma combinação é conjugado ou complexado com o ácido graxo docosahexaenoico (DHA) que é transportado prontamente através da barreira hemato-encefálica e importado para dentro das células do CNS.

                  Em modalidades para o tratamento de indivíduos e pacientes, os  
25                   métodos incluem identificação de um paciente acometido por uma ou mais doenças, distúrbios ou condições, ou um sintoma dos mesmos, e a administração ao indivíduo ou paciente de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos conforme descrito neste documento. A identificação de um indivíduo ou paciente como tendo uma ou mais  
30                   doenças, distúrbios ou condições, ou um sintoma dos mesmos, pode ser feita por um médico qualificado usando qualquer meio apropriado conhecido no campo.



Em algumas modalidades, identificar um paciente que precisa de modulação da neurogênese inclui identificar um paciente que foi ou será exposto a um fator ou condição conhecida por inibir a neurogênese, incluindo, entre outros, estresse, envelhecimento, privação do sono, alterações hormonais (por exemplo, as associadas com puberdade, gravidez ou envelhecimento (por exemplo, menopausa), falta de exercício, falta de estímulos ambientais (por exemplo, isolamento social), diabetes e drogas de abuso (por exemplo, álcool, especialmente o uso crônico; opiáceos e opióides; psicoestimulantes). Em algumas modalidades, o paciente foi identificado como não-responsivo ao tratamento com medicamentos primários para a(s) condição(ões)-alvo do tratamento (por exemplo, não-responsivo a antidepressivos para o tratamento de depressão), e o derivado de 4-acilaminopiridina contendo a combinação é administrado em um método para melhorar a responsividade do paciente a um regime de tratamento coexistente ou pré-existente.

Em outras modalidades, o método ou tratamento inclui a administração de uma combinação de medicamentos primários para a(s) condição(ões)-alvo do tratamento e um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos. Por exemplo, no tratamento de depressão ou distúrbios neuropsiquiátricos relacionados, um composto pode ser administrado em conjunto com, ou além de, tratamento por choque eletroconvulsivo, um modulador da monoamino-oxidase e/ou moduladores da recaptação seletiva de serotonina e/ou norepinefrina.

Em outras modalidades, o paciente que precisa de modulação da neurogênese sofre de síndrome pré-menstrual, depressão pós-parto ou fadiga e/ou depressão relacionada à gravidez, e o tratamento inclui a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos. Sem estar vinculado por qualquer teoria específica, e oferecido para melhorar a compreensão da invenção, acredita-se que níveis de hormônios esteróides, como o estrogênio, são aumentados durante o ciclo menstrual, durante e depois da gravidez e estes hormônios podem exercer um efeito modulador na neurogênese.

Em algumas modalidades, o paciente é um usuário de uma droga recreativa, incluindo, entre outras, álcool, anfetaminas, PCP, cocaína e opiáceos. Sem estar vinculado por qualquer teoria específica, e oferecido para melhorar a compreensão da invenção, acredita-se que algumas drogas de consumo abusivo têm um efeito modulador na neurogênese, associado com a depressão, ansiedade e outros distúrbios de humor, bem como déficits na cognição, aprendizagem e memória. Além disso, distúrbios de humor são fatores de risco/causais de abuso de substâncias e o abuso de substâncias é um sintoma comportamental comum (por exemplo, automedicação) dos distúrbios do humor. Portanto, o abuso de substâncias e os distúrbios do humor podem reforçar um ao outro, fazendo com que pacientes que sofrem de ambas as condições não sejam responsivos ao tratamento. Portanto, em algumas modalidades, um derivado de 4-acilaminopiridina é usado combinado a um ou mais agentes neurogênicos para tratar pacientes que sofrem de abuso de substâncias e/ou distúrbios de humor. Em várias modalidades, um ou mais agentes adicionais podem ser um antidepressivo, um antipsicótico, um estabilizador do humor ou qualquer outro agente conhecido para tratar um ou mais sintomas apresentados pelo paciente. Em algumas modalidades, um agente modulador da neurogênese exerce um efeito sinérgico com um ou mais agentes adicionais no tratamento de abuso de substâncias e/ou distúrbios do humor em pacientes que sofrem de ambas as condições.

Em modalidades adicionais, o paciente está em um regime de tratamento co-existente e/ou pré-existente que envolve a administração de um ou mais medicamentos controlados que têm um efeito modulador sobre a neurogênese. Por exemplo, em algumas modalidades, o paciente sofre de dor crônica e recebe prescrição para medicação com um ou mais medicamentos opiáceos/opiídeos; e/ou sofre de ADD, ADHD ou um distúrbio relacionado e recebe prescrição de um psicoestimulante como ritalina, dexedrina, adderall ou um medicamento similar que inibe a neurogênese. Sem estar vinculado por qualquer teoria específica, e oferecido para melhorar a compreensão da invenção, acredita-se que tais medicamentos podem exercer um efeito modulador na neurogênese, levando à depressão, ansiedade e

outros distúrbios do humor, bem como déficits na cognição, aprendizagem e memória. Portanto, em algumas modalidades preferidas, um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos é administrado a um paciente que está recebendo ou recebeu recentemente a prescrição de um medicamento com efeito modulador sobre a neurogênese, para tratar depressão, ansiedade e/ou outros distúrbios do humor e/ou para melhorar a cognição.

Em modalidades adicionais, o paciente sofre de síndrome de fadiga crônica; um distúrbio de sono; falta de exercício (por exemplo, os pacientes idosos, enfermos ou com deficiência física); e/ou falta de estímulos ambientais (por exemplo, isolamento social); e o tratamento inclui a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos.

Em mais modalidades, o paciente é um indivíduo apresentando, ou com probabilidade de desenvolver, um distúrbio relativo à degeneração neural, traumatismo neural e/ou desmielinização neural.

Em mais algumas modalidades, identificar um paciente que precisa de modulação da neurogênese consiste em selecionar uma população ou subpopulação de pacientes, ou selecionar um paciente individual que seja mais sensível ao tratamento e/ou menos suscetível aos efeitos colaterais do que outros pacientes apresentando a mesma doença ou condição. Em algumas modalidades, identificar um paciente sensível ao tratamento com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos inclui identificar um paciente que foi exposto a um fator conhecido como capaz de melhorar a neurogênese, incluindo, entre outros, exercício, hormônios ou outros fatores endógenos, e medicamentos recebidos como parte de um regime de tratamento pré-existente. Em algumas modalidades, uma subpopulação de pacientes é identificada como sendo mais sensível à modulação da neurogênese com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos obtendo uma amostragem celular ou de tecido de prováveis pacientes, isolando e cultivando células neurais da amostragem e determinando o efeito da combinação no índice ou natureza

da neurogênese das células, permitindo desta forma a seleção de pacientes em quem o agente terapêutico tenha um efeito significativo na neurogênese. Favoravelmente, a seleção de um paciente ou população de pacientes que precisa de ou é sensível ao tratamento com um composto da descrição permite um tratamento mais eficaz da doença ou condição-alvo do tratamento do que os métodos conhecidos usando os mesmos compostos ou similares.

Em algumas modalidades, o paciente sofreu um traumatismo do CNS, como uma lesão do CNS, uma convulsão (por exemplo, tratamento por choque eletroconvulsivo; convulsões epiléticas), radiação, quimioterapia e/ou AVC ou outra lesão isquêmica. Sem estar vinculado por qualquer teoria específica, e oferecido para melhorar a compreensão da invenção, acredita-se que algumas agressões ao/lesões do CNS conduzam à proliferação aumentada de células-tronco neurais, mas que as células neurais resultantes formam conexões anômalas que podem conduzir à função comprometida do CNS e/ou doenças, como a epilepsia do lóbulo temporal. Em outras modalidades, um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos é administrado a um paciente que sofreu, ou está a risco de sofrer, um insulto ou lesão do CNS, para estimular a neurogênese. Favoravelmente, a estimulação da diferenciação das células-tronco neurais com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos ativa os caminhos de sinalização necessários para que as células progenitoras migrem efetivamente e se incorporem nas redes neurais existentes ou para bloquear a proliferação indevida.

Em modalidades adicionais, os métodos podem ser usados para tratar uma célula, tecido ou indivíduo que esteja apresentando neurogênese reduzida ou neurodegeneração aumentada. Em alguns casos, a célula, tecido ou indivíduo está ou esteve sujeito a, ou entrou em contato com, um agente que reduz ou inibe a neurogênese. Um exemplo, entre outros, é um indivíduo humano que recebeu administração de morfina ou outro agente que reduz ou inibe a neurogênese. Exemplos não-limitantes de outros agentes incluem opiáceos e agonistas de receptor opióide, como um agonista do receptor de subtipo  $\mu$ , que inibe ou reduz a neurogênese.

Portanto, em modalidades adicionais, os métodos podem ser usados para tratar indivíduos com, ou diagnosticados com, depressão ou outros sintomas de abstinência da morfina ou outros agentes que reduzem ou inibem a neurogênese. Isto é distinto do tratamento de indivíduos com, ou  
5 diagnosticados com, depressão independente de um opiáceo, como de uma natureza psiquiátrica, conforme descrito neste documento. Em modalidades adicionais, os métodos podem ser usados para tratar um indivíduo com um ou mais vícios ou dependência química, como com morfina ou outros opiáceos, em que o vício ou a dependência é melhorado ou aliviado por um au-  
10 mento na neurogênese.

Em algumas modalidades, como aquelas para tratamento de depressão e outras doenças e condições neurológicas, os métodos podem incluir o uso de uma combinação de um derivado de 4-acilaminopiridina e um ou mais agentes informados como agentes antidepressivos. Portanto,  
15 um método pode incluir o tratamento com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, e um ou mais agentes antidepressivos conhecido pela pessoa qualificada. Exemplos não-limitantes de tais agentes incluem um SSRI (inibidor seletivo de recaptação de serotonina), como a fluoxetina (Prozac®; descrito, por exemplo, nas patentes U.S. 4.314.081 e 4.194.009), cita-  
20 lopram (Celexa; descrito, por exemplo, na patente U.S. 4.136.193), escitalopram (Lexapro; descrito, por exemplo, na patente U.S. 4,136,193), fluvoxamina (descrito, por exemplo, na patente U.S. 4.085.225) ou maleato de fluvoxamina (CAS RN: 61718-82-9), e Luvox®, paroxetina (Paxil®; descrito, por exemplo, nas patentes U.S. 3.912.743 e 4.007.196), ou sertralina (Zoloft®; descrito, por exemplo, na patente U.S. 4.536.518), ou alaproclato; o  
25 composto nefazodona (Serozone®; descrito, por exemplo, na patente U.S. 4.338.317); um inibidor seletivo de recaptação de norepinefrina (SNRI) como reboxetina (Edronax®), atomoxetina (Strattera®), milnacipran (descrito, por exemplo, na patente U.S. 4.478.836), sibutramina ou respectivo metabólito  
30 amino primário (BTS 54 505), amoxapina, ou maprotilina; um inibidor seletivo de recaptação de serotonina e norepinefrina (SSNRI) como venlafaxina (Effexor; descrito, por exemplo, na patente U.S. 4.761.501), e o respectivo me-

tabólito informado desvenlafaxina, ou duloxetine (Cymbalta; descrito, por exemplo, na patente 4.956.388); um "inibidor de captação triplo" de serotonina, noradrenalina, e dopamina, como

DOV 102,677 (vide Popik et al. "Pharmacological Profile of the  
5 "Triple" Monoamine Neurotransmitter Uptake Inhibitor, DOV 102,677." *Cell Mol Neurobiol.* April 25, 2006; Epub ahead of print),

DOV 216,303 (vide Beer et al. "DOV 216,303, a "triple" reuptake inhibitor: safety, tolerability, and pharmacokinetic profile." *J Clin Pharmacol.* 2004 44(12):1360-7),

10 DOV 21,947 (cloridrato de (+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo-(3.1.0) hexano), vide Skolnick et al. "Antidepressant-like actions of DOV 21,947: a "triple" reuptake inhibitor." *Eur J Pharmacol.* 2003 461(2-3):99-104),

NS-2330 ou tesofensina (CAS RN 402856-42-2), ou NS 2359 (CAS RN 843660-54-8);

15 e agentes similares como dehidroepiandrosterona (DHEA), e sulfato DHEA (DHEAS), CP-122,721 (CAS RN 145742-28-5).

Exemplos adicionais não-limitantes de tais agentes incluem um composto tricíclico como clomipramina, dosulepina ou dotiepina, lofepramina (descrito, por exemplo, na patente 4.172.074), trimipramina, protriptilina, amitriptilina, desipramina (descrito, por exemplo, na patente U.S. 3.454.554),  
20 doxepina, imipramina ou nortriptilina; um psicoestimulante como dextroanfetamina e metilfenidato; um inibidor MAO como selegilina (Emsam®); uma ampaquina como CX516 (ou Ampalex, CAS RN: 154235-83-3), CX546 (ou 1-(1,4-benzodioxano-6-il carbonil) piperidina), e CX614 (CAS RN 191744-13-  
25 5) da Cortex Pharmaceuticals; um antagonista V1b como SSR149415 ((2S,4R)-1-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metóxi-fenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-3-il]-4-hidróxi-N,N-dimetil-2-pirrolidina carboxamida),

[1-(ácido beta-mercapto-beta,beta-ciclo pentametileno propiônico), vasopressina 2-O-metiltirosina, 4-valina] arginina  
30 (d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>[Tir(Et<sub>2</sub>)]VAVP (WK 1-1),

9-desglicina[1-(ácido beta-mercapto-beta,beta-ciclopentametileno propiônico), vasopressina 2-O-metiltirosina, 4-valina] arginina des-

Gly9d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> [Tir(Et<sub>2</sub>)]-VAVP (WK 3-6), ou

9-desglicina[1-(ácido beta-mercapto-beta,beta- ciclo pentametileno propiônico), vasopressina 2-D-(O-metil)tirosina, 4-valina ] arginina des Gli9d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>[D-Tir(Et<sub>2</sub>)]VAVP (AO 3-21); um antagonista R com fator de liberação de corticotropina(CRF) como CP-154,526 (estrutura descritos em Schulz et al. "CP-154,526: a potent and selective nonpeptide antagonist of corticotropin releasing factor receptors." Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 93(19):10477-82), NBI 30775 (também conhecido como R121919 ou 2,5-dimetil-3-(6-dimetil-4-metilpiridina-3-yl)-7-dipropil aminopirazolona[1,5-a]pirimidina), astressin (CAS RN 170809-51-5), ou um equivalente fotoativável do mesmo como descrito in Bonk et al. "Novel high-affinity photoactivatable antagonists of corticotropin-releasing factor (CRF)" Eur. J. Biochem. 267:3017-3024 (2000), ou AAG561 (da Novartis); um antagonista do hormônio de concentração da melanina (MCH) como 3,5-dimetóxi-N-(1-(naftaleno-2-il metil)piperidina-4-il)benzamida ou (R)-3,5-dimetóxi-N-(1-(naftaleno-2-il metil)-pirrolidina-3-il)benzamida (vide Kim et al. "Identification of substituted 4-aminopiperidines and 3-aminopyrrolidines as potent MCH-R1 antagonists for the treatment of obesity." Bioorg Med Chem Lett. Jul 29, 2006; [Epub ahead of print] for both), ou qualquer antagonista MCH descrito na patente U.S. 7.045.636 ou no pedido U.S. de patente US2005/0171098 descrita.

Exemplos adicionais sem limitação de tais agentes incluem um composto tetracíclico como mirtazapina (descrito, por exemplo, na patente 4.062.848 dos EUA; vide CAS RN 61337-67-5; também conhecido como Remeron, ou CAS RN 85650-52-8), mianserina (descrito, por exemplo, na patente 3.534.041), ou setiptilina.

Exemplos adicionais sem limitação de tais agentes incluem agomelatina (CAS RN 138112-76-2), pindolol (CAS RN 13523-86-9), antalarmina (CAS RN 157284-96-3), mifepristona (CAS RN 84371-65-3), nemifitida (CAS RN 173240-15-8) ou ditriflutato de nemifitida (CAS RN 204992-09-6), YKP-10A ou R228060 (CAS RN 561069-23-6), trazodona (CAS RN 19794-93-5), bupropiona (CAS RN 34841-39-9 ou 34911-55-2) ou cloridrato de bupropiona (ou Wellbutrin, CAS RN 31677-93-7) e respectivo metabólito rada-

faxina informado (CAS RN 192374-14-4), NS2359 (CAS RN 843660-54-8), Org 34517 (CAS RN 189035-07-2), Org 34850 (CAS RN 162607-84-3), vilazodona (CAS RN 163521-12-8), CP-122,721 (CAS RN 145742-28-5), gepirona (CAS RN 83928-76-1), SR58611 (vide Mizuno et al. "The stimulation of  
 5 beta(3)-adrenoceptor causes phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 through a G(s)- but not G(i)-dependent pathway in 3T3-L1 adipocytes." Eur J Pharmacol. 2000 404(1-2):63-8), saredutant ou SR 48968 (CAS RN 142001-63-6), PRX-00023 (N-{3-[4-(4-ciclohexilmetanol sulfonil amino butil)piperazina-1-il]fenil}acetamida, vide Becker et al. "An integrated in silico 3D model-driven discovery of a novel, potent, and selective  
 10 amidosulfonamide 5-HT1A agonist (PRX-00023) for the treatment of anxiety and depression." J Med Chem. 2006 49(11):3116-35), Vestipitant (ou GW597599, CAS RN 334476-46-9), OPC-14523 ou VPI-013 (vide Bermack et al. "Effects of the potential antidepressant OPC-14523 [1-[3-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-methoxy-3,4-dihydro-2-quinolinone monomethanesulfonate] a combined sigma and 5-HT1A ligand: modulation of neuronal activity in the dorsal raphe nucleus." J Pharmacol Exp Ther. 2004  
 15 310(2):578-83), Casopitant ou GW679769 (CAS RN 852393-14-7), Elzasonan ou CP-448,187 (CAS RN 361343-19-3), GW823296 (vide USA Patent Application US2005/0119248 descrita), Delucemina ou NPS 1506 (CAS RN 186495-49-8), ou Ocinafon (CAS RN 96604-21-6).

Mais exemplos adicionais sem limitação de tais agentes incluem CX717 da Cortex Pharmaceuticals, TGBA01AD (um inibidor de recaptação de serotonina, agonista 5-HT2, agonista 5-HT1A, e agonista 5-HT1D) da Fa-  
 25 bre-Kramer Pharmaceuticals, Inc., ORG 4420 (um NaSSA (antidepressivo noradrenérgico/serotonérgico específico) da Organon, CP-316,311 (um antagonista CRF1) da Pfizer, BMS-562086 (um antagonista CRF1) da Bristol-Myers Squibb, GW876008 (um antagonista CRF1) da Neurocrine/GlaxoSmithKline, ONO-2333Ms (um antagonista CRF1) da Ono Pharmaceutical Co., Ltd., JNJ-19567470 ou TS-041 (um antagonista CRF1) da  
 30 Janssen (Johnson & Johnson) e Taisho, SSR 125543 ou SSR 126374 (um antagonista CRF1) da Sanofi-Aventis, Lu AA21004 e Lu AA24530 (ambos da



H. Lundbeck A/S), SEP-225289 da Sepracor Inc., ND7001 (um inibidor PDE2) da Neuro3d, SSR 411298 ou SSR 101010 (um inibidor de amidohidrolase de ácidos graxos, ou FAAH) da Sanofi-Aventis, 163090 (um inibidor misto de receptor de serotonina) da GlaxoSmithKline, SSR 241586 (um antagonista do receptor NK2 e NK3) da Sanofi-Aventis, SAR 102279 (um antagonista do receptor NK2) da Sanofi-Aventis, YKP581 da SK Pharmaceuticals (Johnson & Johnson), R1576 (um modulador GPCR) da Roche, ou ND1251 (um inibidor PDE4) da Neuro3d.

Em outras modalidades descritas, um agente antipsicótico informado pode ser usado em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina como o MKC-231. Exemplos não-limitantes de um agente antipsicótico parte de uma combinação incluem olanzapina, quetiapina (Seroquel), clozapina (CAS RN 5786-21-0) ou respectivo metabólito ACP-104 (N-desmetilclozapina ou norclozapina, CAS RN 6104-71-8), reserpina, aripiprazola, risperidona, ziprasidona, sertindol, trazodona, paliperidona (CAS RN 144598-75-4), mifepristona (CAS RN 84371-65-3), bifeprunox ou DU-127090 (CAS RN 350992-10-8), asenapina ou ORG 5222 (CAS RN 65576-45-6), iloperidona (CAS RN 133454-47-4), ocaperidona (CAS RN 129029-23-8), SLV 308 (CAS RN 269718-83-4), licarbazepina ou 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), lurasidona (CAS RN 367514-87-2), blonanserina ou lonasen (CAS RN 132810-10-7), Talnetant ou SB-223412 (CAS RN 174636-32-9), secretina (CAS RN 1393-25-5) ou secretina humana (CAS RN 108153-74-8) que são hormônios pancreáticos endógenos, ABT 089 (CAS RN 161417-03-4), SSR 504734 (vide composto 13 in Hashimoto "Glycine Transporter Inhibitors as Therapeutic Agents for Schizophrenia." Recent Patents on CNS Drug Discovery, 2006 1:43-53), MEM 3454 (vide Mazurov et al. "Selective  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor ligands." Curr Med Chem. 2006 13(13):1567-84), um inibidor da fosfodiesterase 10A (PDE10A) como papaverina (CAS RN 58-74-2) ou cloridrato de papaverina (CAS RN 61-25-6), paliperidona (CAS RN 144598-75-4), trifluoperazina (CAS RN 117-89-5), ou cloridrato de trifluoperazina (CAS RN

440-17-5).

Exemplos adicionais não-limitantes de tais agentes incluem tri-  
fluoperazina, flufenazina, clorpromazina, perfenazina, tioridazina, haloperidol,  
loxapina, mesoridazina, molindona, pimozida ou tiotixena, SSR 146977 (vide  
5 Emonds-Alt et al. "Biochemical and pharmacological activities of SSR  
146977, a new potent nonpeptide tachykinin NK3 receptor antagonist." Can J  
Physiol Pharmacol. 2002 80(5):482-8), SSR181507 ((3-exo)-8-benzoil-N-[[2  
s)7-cloro-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxina-1-il]metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
aminometano monoclóridrato), ou SLV313 (1-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxina-  
10 5-il)-4-[5-(4-fluorofenil)-piridina-3-il metil]-piperazina).

Exemplos adicionais sem limitação de tais agentes incluem Lu-  
35-138 (um antagonista D4/5-HT) da Lundbeck, AVE 1625 (um antagonista  
CB1) da Sanofi-Aventis, SLV 310,313 (um antagonista 5-HT2A) da Solvay,  
SSR 181507 (um antagonista D2/5-HT2) da Sanofi-Aventis, GW07034 (um  
15 antagonista 5-HT6) ou GW773812 (um antagonista D2, 5-HT) da GlaxoSmith-  
Kline, YKP 1538 da SK Pharmaceuticals, SSR 125047 (um antagonista de  
receptor sigma) da Sanofi-Aventis, MEM1003 (um modulador de canal de  
cálcio tipo L) da Memory Pharmaceuticals, JNJ-17305600 (um inibidor  
GLYT1) da Johnson & Johnson, XY 2401 (um modulador de glicina específi-  
co para NMDA) da Xytis, PNU 170413 da Pfizer, RGH-188 (um antagonista  
20 D2, D3) da Forrest, SSR 180711 (um agonista parcial dos receptores nicotí-  
nicos de acetilcolina alfa 7) ou SSR 103800 (a inibidor GLYT1 (transportador  
de glicina tipo 1)) ou SSR 241586 (um antagonista NK3) da Sanofi-Aventis.

Em outras modalidades descritas, um agente antipsicótico rela-  
25 tado pode ser usado no tratamento da esquizofrenia. Exemplos não-  
limitantes de um agente antiesquizofrenia parte de uma combinação com um  
derivado de 4-acilaminopiridina como o MKC-231 incluem clóridrato de mo-  
lindona (MOBAN®) e TC-1827 (vide Bohme et al. "In vitro and in vivo charac-  
terization of TC-1827, a novel brain  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor agonist with pro-  
cognitive activity." Drug Development Research 2004 62(1):26-40).  
30

Considerando os comentários positivos (acima e abaixo) de  
combinações com agentes alternativos para o tratamento de condições des-

critas neste documento, a descrição inclui modalidades com a exclusão explícita de um ou mais dos agentes alternativos. Como seria reconhecido por pessoas versadas, uma descrição de toda uma pluralidade de agentes alternativos necessariamente inclui e descreve subconjuntos das possíveis alternativas ou a parte que permanece com a exclusão de uma ou mais das alternativas.

A terapia combinada pode ser uma das acima com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, conforme descrito neste documento para melhorar a condição do indivíduo ou paciente. Exemplos não-limitantes de terapia combinada incluem o uso de doses mais baixas do acima, reduzindo assim os efeitos colaterais do agente antidepressivo quando usado sozinho. Por exemplo, um agente antidepressivo, como a fluoxetina, a paroxetina ou a sertralina, pode ser administrado a uma dose reduzida ou limitada, opcionalmente também a uma menor frequência, em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina como o MKC-231 sozinho ou combinado com outro derivado de 4-acilaminopiridina. A dose ou frequência reduzida possibilitam um efeito antidepressivo suficiente de modo que os efeitos colaterais do agente antidepressivo usado isoladamente são reduzidos ou eliminados.

Em modalidades adicionais, como, entre outras, o tratamento para ganho de peso, síndrome metabólica ou obesidade e/ou para induzir a perda de peso, um derivado de 4-acilaminopiridina como o MKC-231 pode ser usado em combinação com outros agentes. Exemplos não-limitantes de outro agente incluem tratamentos conhecidos para ganho de peso ou síndrome metabólica e/ou para induzir a perda de peso como diversos comprimidos para emagrecer comercial ou clinicamente disponíveis. Em algumas modalidades, o agente conhecido do tratamento para ganho de peso, síndrome metabólica, obesidade ou para induzir a perda de peso é o orlistat (CAS RN 96829-58-2), sibutramina (CAS RN 106650-56-0) ou cloridrato de sibutramina (CAS RN 84485-00-7), fentermina (CAS RN 122-09-8) ou cloridrato de fentermina (CAS RN 1197-21-3), dietilpropiona ou amfepramona (CAS RN 90-84-6) ou cloridrato de dietilpropiona, benzofetamina (CAS RN

156-08-1) ou cloridrato de benzofetamina, fendimetrazina (CAS RN 634-03-7 ou 21784-30-5) ou cloridrato de fendimetrazina (CAS RN 17140-98-6) ou tartarato de fendimetrazina, rimonabant (CAS RN 168273-06-1), cloridrato de bupropiona (CAS RN: 31677-93-7), topiramato (CAS RN 97240-79-4), zonisamida (CAS RN 68291-97-4) ou APD-356 (CAS RN 846589-98-8).

Em outras modalidades não exclusivas, o agente pode ser fenfluramina ou Pondimin (CAS RN 458-24-2), dexfenfluramina ou Redux (CAS RN 3239-44-9) ou levofenfluramina (CAS RN 37577-24-5); ou uma combinação dos mesmos ou uma combinação com fentermina. Exemplos não-limitantes incluem uma combinação de fenfluramina e fentermina (ou "fenfen") e de dexfenfluramina e fentermina (ou "dexfen-fen").

A terapia combinada pode ser uma das acima com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos conforme descrito neste documento para melhorar a condição do indivíduo ou paciente. Exemplos não-limitantes de terapia combinada incluem o uso de doses mais baixas dos agentes adicionais acima mencionados ou combinações dos mesmos, que reduzem os efeitos colaterais do agente ou composto quando usado isoladamente. Por exemplo, um composto com fenfluramina e fentermina ou fentermina e dexfenfluramina, pode ser administrado a uma dose reduzida ou limitada, opcionalmente também com menor frequência, juntamente com um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos. A dose ou frequência reduzida pode ser aquela que reduza ou elimine os efeitos colaterais da combinação.

Conforme indicado neste documento, a descrição inclui uma terapia combinada em que um derivado de 4-acilaminopiridina combinado a um ou mais agentes neurogênicos é usado para produzir neurogênese. Quando administrados combinados, os compostos terapêuticos podem ser formulados como composições separadas administradas ao mesmo tempo ou consecutivamente em momentos diferentes ou administrados como um composto único. Os métodos da descrição não estão limitados na sequência da administração.

Ao contrário, a descrição inclui métodos em que o tratamento

com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, outro agente neurogênico ocorre durante um período de mais que aproximadamente 48 horas, mais que aproximadamente 72 horas, mais que aproximadamente 96 horas, mais que aproximadamente 120 horas, mais que aproximadamente 144 horas, mais que aproximadamente 7 dias, mais que aproximadamente 9 dias, mais que aproximadamente 11 dias, mais que aproximadamente 14 dias, mais que aproximadamente 21 dias, mais que aproximadamente 28 dias, mais que aproximadamente 35 dias, mais que aproximadamente 42 dias, mais que aproximadamente 49 dias, mais que aproximadamente 56 dias, mais que aproximadamente 63 dias, mais que aproximadamente 70 dias, mais que aproximadamente 77 dias, mais que aproximadamente 12 semanas, mais que aproximadamente 16 semanas, mais que aproximadamente 20 semanas ou mais que aproximadamente 24 semanas ou mais. Em algumas modalidades, o tratamento com a administração de um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, ocorre em pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 24 ou pelo menos cerca de 36 horas, antes da administração de outro agente neurogênico. Seguindo a administração de um derivado de 4-acilaminopiridina como o MKC-231, administrações adicionais podem ser de apenas o outro agente neurogênico em algumas modalidades da descrição. Em outras modalidades, administrações adicionais podem ser de somente um derivado de 4-acilaminopiridina.

Em algumas modalidades não exclusivas, a terapia combinada com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, um ou mais agentes adicionais resulta em uma eficácia, segurança, índice terapêutico e/ou tolerabilidade melhoradas, e/ou a redução dos efeitos colaterais (frequência, gravidade ou outros aspectos), níveis posológicos, frequência das doses e/ou duração do tratamento. Exemplos de compostos úteis em combinações fornecidas neste documento estão descritos abaixo, para os quais estruturas, processos sintéticos, perfis de segurança, dados de atividade biológica, métodos para determinar a atividade biológica, preparações farmacêuticas e métodos de administração são conhecidos na técnica e/ou descritos nas referências mencionadas, estando todos esses incorporados a

este documento, por referência, em sua totalidade. A posologia dos compostos administrados em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser, por exemplo, uma dose dentro da faixa de doses farmacológicas estabelecidas em seres humanos ou uma dose que seja  
5 uma fração da dose humana estabelecida, como 70%, 50%, 30%, 10% ou menos que a dose humana estabelecida.

Em outras modalidades, o agente neurogênico combinado a um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um agente opióide ou não-opióide (que atue independente de um receptor opióide) conhecido.  
10 Em algumas modalidades, o agente neurogênico é conhecido por ser antagonista de um ou mais receptores opióides ou um agonista inverso de pelo menos um receptor opióide. Um antagonista de receptor opióide ou agonista inverso pode ser específico ou seletivo (ou alternadamente não-específico ou não-seletivo) para subtipos de receptores opióides. Portanto,  
15 um antagonista pode ser não-específico ou não-seletivo de modo a antagonizar mais que um dos três subtipos de receptor opióide conhecidos e identificados como  $OP_1$ ,  $OP_2$  e  $OP_3$  (também conhecidos como delta ou  $\delta$ , kappa ou  $\kappa$  e mu ou  $\mu$ , respectivamente). Logo, um opióide que antagonize quaisquer dois ou todos os três subtipos ou um agonista inverso que seja específico ou seletivo para quaisquer dois ou todos os três subtipos, pode ser usado na prática como agente neurogênico. Alternativamente, um antagonista ou agonista inverso pode ser específico ou seletivo para um dos três subtipos, como o subtipo kappa.  
20

Exemplos não-limitantes de antagonistas opióides conhecidos  
25 incluem naltrindol, naloxona, naloxena, naltrexona, JDTic (número de registro 785835-79-2; também conhecido como 3-isoquinolina carboxamida, 1,2,3,4-tetra-hidro-7-hidróxi-N-[(1S)-1-[(3R,4R)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil]-di-hidrocloreto, (3R)-(9CI)), nor-binaltorfimina e buprenorfina. Em algumas modalidades, pode ser usado um composto  
30 antagonista seletivo de receptor opióide kappa conhecido, como descrito em US 2002/0132828, Patente US 6.559.159 dos EUA e/ou WO 2002/053533. Todos estes três documentos estão incorporados neste documento, por refe-

rência, em sua totalidade, como se estivessem plenamente estabelecidos no presente documento. Exemplos adicionais não-limitantes desses antagonistas conhecidos é um composto publicado na Patente US 6.900.228 dos EUA (incorporada neste documento por referência em sua totalidade), arodyn (dinorfina aromática) (Ac[fen(1,2,3),arg(4),d-ala(8)]dyn a-(1-11)NH(2), conforme descrito em Bennett, et al. (2002) *J. Med. Chem.* 45:5617-5619) e um ativo análogo da arodyn conforme descrito em Bennett et al. (2005) *J Pept Res.* 65(3):322-32, alvimopan.

Em algumas modalidades, o agente neurogênico usado nos métodos descritos neste documento tem atividade "seletiva" (como no caso de um antagonista ou agonista inverso) sob condições específicas contra um ou mais subtipos de receptor opióide com respeito ao grau e/ou natureza da atividade contra um ou mais outros subtipos de receptor opióide. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente neurogênico tem efeito antagonista contra um ou mais subtipos e um efeito muito mais fraco ou substancialmente nenhum efeito contra outros subtipos. Como outro exemplo, um agente neurogênico adicional usado nos métodos aqui descritos pode agir como um agonista de um ou mais subtipos de receptor opióide e como antagonista de um ou mais subtipos diferentes de receptor opióide. Em algumas modalidades, um agente neurogênico tem atividade contra receptores opióide kappa, enquanto apresenta uma substancialmente menor atividade contra um ou ambos os subtipos delta e mu. Em outras modalidades, um agente neurogênico tem atividade contra dois subtipos de receptor opióide, como os subtipos kappa e delta. Como exemplos não-limitantes, os agentes naloxona e naltrexona apresentam atividades antagonistas não seletivas contra mais que um subtipo de receptor opióide. Em certas modalidades, a atividade seletiva de um ou mais antagonistas opióides resulta em eficácia melhorada, menos efeitos colaterais, doses efetivas mais baixas, doses menos frequentes ou outros atributos desejáveis.

Um antagonista de receptor opióide é um agente capaz de inibir uma ou mais respostas características de um receptor opióide ou subtipo de receptor. Como exemplo não-limitante, um antagonista pode se ligar compe-

titivamente ou não-competitivamente a um receptor opióide, um agonista ou agonista parcial (ou outro ligante) de um receptor e/ou a uma molécula de sinalização a jusante para inibir a função de um receptor.

Também pode ser usado um agonista inverso capaz de bloquear  
 5 ou inibir uma atividade constitutiva de um receptor opióide. Um agonista inverso pode se ligar competitivamente ou não-competitivamente a um receptor opióide e/ou molécula de sinalização a jusante para inibir a função de um receptor. Exemplos não-limitantes de agonistas inversos para uso nos métodos publicados incluem ICI-174864 (*N,N*-dialilo-tir-aib-aib-fen-leu), RTI-5989-  
 10 1, RTI-5989-23 e RTI-5989-25 (vide Zaki et al. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 298(3): 1015-1020, 2001).

Modalidades adicionais da descrição incluem a combinação de um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, com outro agente como acetilcolina ou um modulador conhecido de receptor andrógeno. E-  
 15 xemplos não-limitantes incluem os agonistas de receptor andrógeno dehidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato DHEA (DHEAS).

Alternativamente, o agente neurogênico em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um inibidor enzimático, como um inibidor conhecido da reductase HMG-CoA. Exemplos  
 20 não-limitantes desses inibidores incluem atorvastatina (CAS RN 134523-00-5), cerivastatina (CAS RN 145599-86-6), crilvastatina (CAS RN 120551-59-9), fluvastatina (CAS RN 93957-54-1) e fluvastatina sódica (CAS RN 93957-55-2), sinvastatina (CAS RN 79902-63-9), lovastatina (CAS RN 75330-75-5), pravastatina (CAS RN 81093-37-0) ou pravastatina sódica, rosuvastatina  
 25 (CAS RN 287714-41-4) e sinvastatina (CAS RN 79902-63-9). Formulações contendo um ou mais destes inibidores também podem ser usadas em um composto. Exemplos não-limitantes são formulações que incluem a lovastatina, como o Advicor® (uma formulação de liberação prolongada que contém niacina) ou o Altocor® (uma formulação de liberação prolongada); e formula-  
 30 ções que incluem sinvastatina como Vytorin® (combinação de sinvastatina e ezetimiba).

Em outras modalidades não exclusivas, o agente neurogênico



combinado a um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um inibidor conhecido de rho-quinase. Exemplos não-limitantes deste inibidor incluem fasudil (CAS RN 103745-39-7); cloridrato de fasudil (CAS RN 105628-07-7); o metabólito do fasudil, que é o hidroxifasudil (vide Shimokawa et al. "Rho-kinase-mediated pathway induces enhanced myosin light chain phosphorylations in a swine model of coronary artery spasm." Cardio-vasc Res. 1999 43:1029-1039), Y 27632 (CAS RN 138381-45-0); um análogo do fasudil como (S)-Hexahidro-1-(4-etil-isoquinolina-5-sulfonil)-2-metil-1H-1,4-diazepina, (S)-hexahidro-4-glicil-2-metil-1-(4-metil-isoquinolina-5-sulfonil)-1H-1,4-diazepina ou (S)-(+)-2-metil-1-[(4-metil-5-isoquinolina)sulfonil]-homopiperazina (também conhecido como H-1152P; vide Sasaki et al. "The novel and specific Rho-kinase inhibitor (S)-(+)-2-methyl-1-[(4-methyl-5-isoquinoline)sulfonyl]-homopiperazine as a probing molecule for Rho-kinase-involved pathway." Pharmacol Ther. 2002 93(2-3):225-32); ou um composto de isoquinolina-sulfonamida substituído conforme publicado na Patente US 6.906.061.

Além disso, o agente neurogênico em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um inibidor ou modulador conhecido de GSK-3. Em algumas modalidades não exclusivas, o modulador de GSK3-beta conhecido é um paullone, como alsterpaullone, kenpaullone (9-bromo-7,12-di-hidroindolo[3,2-d][1]benzazepina-6(5H)-um), gwennpaullone (vide Knockaert et al. "Intracellular Targets of Paullones. Identification following affinity purification on immobilized inhibitor." J Biol Chem. 2002 277(28):25493-501), azakenpaullone (vide Kunick et al. "1-Azakenpaullone is a selective inhibitor of glycogen synthase kinase-3 beta." Bioorg Med Chem Lett. 2004 14(2):413-6) ou os compostos descritos na Publicação US número 2003/0181439; Publicação Internacional número WO 01/60374; Leost et al., Eur. J. Biochem. 267:5983-5994 (2000); Kunick et al., J Med Chem.; 47(1): 22-36 (2004); ou Shultz et al., J. Med. Chem. 42:2909-2919 (1999); um anticonvulsivante, como lítio ou derivado (por exemplo, um composto descrito nas Patentes números 1.873.732; 3.814.812; e 4.301.176); ácido valproico ou derivado (e.g., valproate ou um composto

descrito em Werstuck et al., *Bioorg Med Chem Lett.*, 14(22): 5465-7 (2004)); lamotrigina; SL 76002 (Progabide), gabapentina; tiagabina; ou vigabatrina; um maleimido ou um composto relacionado, como Ro 31-8220, SB-216763, SB-410111, SB-495052 ou SB-415286 ou um composto descrito, por exemplo, na Patente US número 6.719.520; Publicação US número 2004/0010031; Publicações Internacionais números WO-2004072062; WO-03082859; WO-03104222; WO-03103663, WO-03095452, WO-2005000836; WO 0021927; WO-03076398; WO-00021927; WO-00038675; ou WO-03076442; ou Coghlán et al., *Chemistry & Biology* 7: 793 (2000); um derivado de piridina ou pirimidina ou um composto relacionado (como um 5-iodotubercidina, GI 179186X, GW 784752X, GW 784775X e compostos descritos, por exemplo, nas Patentes números US 6489344; 6417185; e 6153618; Publicações dos EUA números 2005/0171094; e 2003/0130289; Patentes europeias números EP-01454908, EP-01454910, EP-01295884, EP-01295885; e EP -01460076; EP-01454900; Publicações internacionais números WO 01/70683; WO 01/70729; WO 01/70728; WO 01/70727; WO 01/70726; WO 01/70725; WO-00218385; WO-00218386; WO-03072579; WO-03072580; WO-03027115; WO-03027116; WO-2004078760; WO-2005037800, WO-2004026881, WO-03076437, WO-03029223; WO-2004098607; WO-2005026155; WO-2005026159; WO-2005025567; WO-03070730 ; WO-03070729; WO-2005019218; WO-2005019219; WO-2004013140; WO-2004080977; WO-2004026229, WO-2004022561; WO-03080616; WO-03080609; WO-03051847; WO-2004009602; WO-2004009596; WO-2004009597; WO-03045949; WO-03068773; WO-03080617; WO 99/65897; WO 00/18758; WO0307073; WO-00220495; WO-2004043953, WO-2004056368, WO-2005012298, WO-2005012262, WO-2005042525, WO-2005005438, WO-2004009562, WO-03037877; WO-03037869; WO-03037891; WO-05012307; WO-05012304 e WO 98/16528; e in Massillon et al., *Biochem J* 299:123-8 (1994)); um derivado de pirazina, como aloisina A (7-n-Butil-6-(4-hidroxifenil)[5H]pirrolo[2,3-b]pirazina) ou um composto descrito nas Publicações Internacionais números WO-00144206; WO0144246; ou WO-2005035532; um tiadiazol ou tiazol, como TDZD-8 (benzil-2-metil-1,2,4-

tiadiazolidin-3,5-diona); OTDZT (4-dibenzil-5-oxotiadiazolidin-3-tiona); ou um composto relacionado descrito, por exemplo, nas Patentes números 6645990 ou 6762179 dos EUA; Publicação dos EUA número 2001/0039275; Publicações Internacionais números WO 01/56567, WO-03011843, WO-03004478 ou WO-03089419; ou Mettey, Y., et al., J. Med. Chem. 46, 222 (2003); TWS119 ou um composto relacionado, como um composto descrito em Ding et al., Proc Natl Acad Sci U S A., 100(13): 7632-7 (2003); um derivado de indol, como composto descrito nas Publicações Internacionais números WO-03053330, WO-03053444, WO-03055877, WO-03055492, WO-03082853 ou WO-2005027823; um derivado de pirazina ou pirazol, como composto descrito nas Patentes números US 6727251, 6696452, 6664247, 6660773, 6656939, 6653301, 6653300, 6638926, 6613776 ou 6610677; ou Publicações internacionais números WO-2005002552, WO-2005002576 ou WO-2005012256; um composto descrito nas Patentes números 6719520; 6498176; 6800632; ou 6872737; Publicações US números 2005/0137201; 2005/0176713; 2005/0004125; 2004/0010031; 2003/0105075; 2003/0008866; 2001/0044436; 2004/0138273; ou 2004/0214928; Publicações internacionais números WO 99/21859; WO-00210158; WO-05051919; WO-00232896; WO-2004046117; WO-2004106343; WO-00210141; WO-00218346; WO 00/21927; WO 01/81345; WO 01/74771; WO 05/028475; WO 01/09106; WO 00/21927; WO01/41768; WO 00/17184; WO 04/037791; WO-04065370; WO 01/37819; WO 01/42224; WO 01/85685; WO 04/072063; WO-2004085439; WO-2005000303; WO-2005000304; ou WO 99/47522; ou Naerum, L., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 1525 (2002); CP-79049, GI 179186X, GW 784752X, GW 784775X, AZD-1080, AR-014418, SN-8914, SN-3728, OTDZT, aloisina A, TWS119, CHIR98023, CHIR99021, CHIR98014, CHIR98023, 5-iodotubercidina, Ro 31-8220, SB-216763, SB-410111, SB-495052, SB-415286, alsterpaullone, kenpaullone, gwennpaullone, LY294002, wortmannin, sildenafil, CT98014, CT-99025, flavopiridol ou L803-mts.

Ainda em modalidades adicionais, o agente neurogênico usado em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um modulador de glutamato ou um modulador de receptor de glu-

tamato metabotrópico (mGlu) conhecido. Em algumas modalidades, o modulador de receptor mGlu conhecido é um modulador de Grupo II, com atividade contra um ou mais receptores de Grupo II (mGlu<sub>2</sub> e/ou mGlu<sub>3</sub>). Modalidades incluem aquelas em que o modulador de Grupo II é um agonista do

5 Grupo II. Exemplos não-limitantes de agonistas de Grupo II incluem: (i) ácido (1S,3R)-1-aminociclopentano-1,3-dicarboxílico (ACPD), um agonista de amplo espectro de mGlu com atividade significativa nos receptores de Grupo I e II; (ii) (-)-2-tia-4-aminobiciclo-hexano-4,6-dicarboxilato (LY389795), que está descrito em Monn et al., J. Med. Chem., 42(6):1027-40 (1999); (iii) compos-

10 tos descritos na App. US número 20040102521 e Pellicciari et al., J. Med. Chem., 39, 2259-2269 (1996); e (iv) moduladores específicos do Grupo II descritos abaixo.

Exemplos não-limitantes de antagonistas de Grupo II incluem: (i) análogos de fenilglicina, como (RS)-alfa-metil-4-sulfona-fenilglicina (MSPG),

15 (RS)-alfa-metil-4-fosfono-fenilglicina (MPPG) e (RS)-alfa-metil-4-tetrazolio-fenilglicina (MTPG), descrito em Jane et al., Neuropharmacology 34: 851-856 (1995); (ii) LY366457, que está descrito em O'Neill et al., Neuropharmacol., 45(5): 565-74 (2003); (iii) compostos descritos nas App. US números 20050049243, 20050119345 e 20030157647; e (iv) os moduladores especí-

20 ficos de Grupo II descritos abaixo.

Em algumas modalidades não exclusivas, o modulador conhecido do Grupo II é um modulador seletivo do Grupo I capaz de modular mGlu<sub>2</sub> e/ou mGlu<sub>3</sub> sob circunstâncias em que seja substancialmente inativo com outros subtipos de mGlu (de Grupos I e III). Exemplos de moduladores sele-

25 tivos de Grupo II incluem compostos descritos em Monn, et al., J. Med. Chem., 40, 528-537 (1997); Schoepp, et al., Neuropharmacol., 36, 1-11 (1997) (por exemplo, 1S,2S,5R,6S-2-amino-biciclo-hexano-2,6-dicarboxilato); e Schoepp, Neurochem. Int., 24, 439 (1994).

Exemplos não-limitantes de agonistas seletivos conhecidos do

30 Grupo II incluem ácido (i) (+)-2-amino-biciclo-hexano-2,6-dicarboxílico (LY354740), que está descrito em Johnson et al., Drug Metab. Disposition, 30(1): 27-33 (2002) e Bond et al., NeuroReport 8: 1463-1466 (1997) e é sis-

- temicamente ativo depois de administração oral (por exemplo, Grillon et al., Psychopharmacol. (Berl), 168: 446-454 (2003)); (ii) ácido (-)-2-oxa-4-amino-biciclo-hexano-4,6-dicarboxílico (LY379268), que está descrito em Monn et al., J. Med. Chem. 42: 1027-1040 (1999) e Patente U.S. número 5.688.826.
- 5 O LY379268 passa prontamente através da barreira hemato-encefálica e tem valores  $EC_{50}$  na faixa nanomolar inferior (por exemplo, abaixo de aproximadamente 10 nM ou abaixo de aproximadamente 5 nM) contra receptores humanos  $mGlu_2$  e  $mGlu_3$  in vitro; (iii) (2R,4R)-4-aminopirrolidina-2,4-dicarboxilato ((2R,4R)-APDC), que está descrito em Monn et al., J. Med.
- 10 Chem. 39: 2990 (1996) e Schoepp et al., Neuropharmacology, 38: 1431 (1999); (iv) ácido (1S,3S)-1-amino-ciclopentano-1,3-dicarboxílico ((1S,3S)-ACPD), descrito em Schoepp, Neurochem. Int., 24: 439 (1994); (v) ácido (2R,4R)-4-aminopirrolidina-2,4-dicarboxílico ((2R,4R)-APDC), descrito em Howson and Jane, British Journal of Pharmacology, 139, 147-155 (2003); (vi)
- 15 (2S,1'S,2'S)-2-(carboxiciclopropil)-glicina (L-CCG-I), descrito em Brabet et al., Neuropharmacology 37: 1043-1051 (1998); (vii) (2S,2'R,3'R)-2-(2',3'-dicarboxiciclopropil)glicina (DCG-IV), descrito em Hayashi et al., Nature, 366, 687-690 (1993); (viii) 1S,2S,5R,6S-2-amino-biciclo-hexano-2,6-dicarboxilato, descrito em Monn, et al., J. Med. Chem., 40, 528 (1997) e Schoepp, et al.,
- 20 Neuropharmacol., 36, 1 (1997); e (vii) compostos descritos na App. número 20040002478 dos EUA; Patentes US números 6.204.292, 6.333.428, 5.750.566 e 6.498.180 dos EUA; e Bond et al., Neuroreport 8: 1463-1466 (1997).

Exemplos não-limitantes de antagonistas seletivos conhecidos

25 de Grupo II que são úteis nos métodos fornecidos neste documento incluem o antagonista competitivo ácido propiônico (2S)-2-amino-2-(1S,2S-2-carboxicicloprop-1-il)-3-(xant-9-il) (LY341495), que está descrito, por exemplo, em Kingston et al., Neuropharmacology 37: 1-12 (1998) e Monn et al., J Med Chem 42: 1027-1040 (1999). O LY341495 passa prontamente através

30 da barreira hemato-encefálica e tem valores  $IC_{50}$  na faixa nanomolar inferior (por exemplo, abaixo de aproximadamente 10 nM ou abaixo de aproximadamente 5 nM) contra receptores humanos clonados  $mGlu_2$  e  $mGlu_3$ . O

LY341495 tem um alto grau de seletividade para receptores de Grupo II relativo aos receptores de Grupo I e Grupo III a baixas concentrações (por exemplo, faixa nanomolar), enquanto a concentrações mais altas (por exemplo, superiores a 1  $\mu$ M), o LY341495 também apresenta atividade antagonista contra mGlu<sub>7</sub> e mGlu<sub>8</sub>, além de contra mGlu<sub>2/3</sub>. O LY341495 é significativamente inativo contra receptores de KA, AMPA e NMDA iGlu.

Exemplos adicionais não-limitantes de antagonistas seletivos conhecidos do Grupo II incluem os seguintes compostos, indicados por nome químico e/ou descritos nas referências mencionadas: (i) alfa-metil-L-(carboxiciclopropil) glicina (CCG); (ii) (2S,3S,4S)-2-metil-2-(carboxiciclopropil) glicina (MCCG); (iii) ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenzil-óxi)-6-flúor-biciclohexano-2,6-dicarboxílico (MGS0039), que está descrito em Nakazato et al., *J. Med. Chem.*, 47(18):4570-87 (2004); (iv) um pró-fármaco de n-hexila, n-heptila, n-octila, 5-metilbutila ou éster 6-metilpentila de MGS0039; (v) MGS0210 (éster n-heptil ácido 3-(3,4-diclorobenzil-óxi)-2-amino-6-flúor-biciclohexano-2,6-dicarboxílico); (vi) ácido (RS)-1-amino-5-fosfonoindano-1-carboxílico (APICA), que está descrito em Ma et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7: 1195 (1997); (vii) ácido (2S)-etilglutâmico (EGLU), que está descrito em Thomas et al., *Br. J. Pharmacol.* 117: 70P (1996); (viii) (2S,1'S,2'S,3'R)-2-(2'-carbóxi-3'-fenilciclopropil)glicina (PCCG-IV); e (ix) compostos descritos na Patente número US 6.107.342 e App. US número 20040006114. APICA tem um valor IC<sub>50</sub> de aproximadamente 30  $\mu$ M contra mGluR<sub>2</sub> e mGluR<sub>3</sub>, sem atividade notável contra receptores de Grupo I ou Grupo III a concentrações sub-mM.

Em algumas modalidades não exclusivas, um modulador seletivo de Grupo II é um modulador seletivo de subtipo, capaz de modular a atividade de mGlu<sub>2</sub> sob condições em que é substancialmente inativo para mGlu<sub>3</sub> (seletivo para mGlu<sub>2</sub>) ou vice-versa (seletivo para mGlu<sub>3</sub>). Exemplos não-limitantes de moduladores seletivos de subtipo incluem compostos descritos na Patente US 6.376.532 (agonistas seletivos de mGlu<sub>2</sub>) e App. US número 20040002478 (agonistas seletivos de mGlu<sub>3</sub>). Exemplos adicionais não-limitantes de moduladores seletivos de subtipo incluem moduladores de

receptor alostérico mGlu (mGlu<sub>2</sub> e mGlu<sub>3</sub>) e compostos relacionados com NAAG (mGlu<sub>3</sub>), como esses descritos abaixo.

Em outras modalidades não exclusivas um modulador de Grupo II conhecido é um composto ativo nos receptores de Grupo I e/ou Grupo III, além de receptores de Grupo II, tendo seletividade para um ou mais subtipos de receptores mGlu. Exemplos não-limitantes desses compostos incluem: (i) (2S,3S,4S)-2-(carboxiciclopropil)glicina (L-CCG-1) (agonista de Grupo I/Grupo II), que está descrito em Nicoletti et al., Trends Neurosci. 19: 267–271 (1996), Nakagawa, et al., Eur. J. Pharmacol., 184, 205 (1990), Hayashi, et al., Br. J. Pharmacol., 107, 539 (1992) e Schoepp et al., J. Neurochem., 63., páginas 769-772 (1994); (ii) (S)-4-carbóxi-3-hidroxifenilglicina (4C<sub>3</sub>HPG) (agonista de Grupo II/antagonista competitivo de Grupo I); (iii) ácido gama-carbóxi-L-glutâmico (GLA) (antagonista de Grupo II/ agonista/antagonista parcial de Grupo III); (iv) (2S,2'R,3'R)-2-(2,3-dicarboxiciclopropil)glicina (DCG-IV) (agonista de Grupo II/antagonista de Grupo III), que está descrito em Ohfune et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 3: 15 (1993); (v) (RS)-a-metil-4-carboxifenilglicina (MCPG) (antagonista competitivo de Grupo I/Grupo II), que está descrito em Eaton et al., Eur. J. Pharmacol., 244: 195 (1993), Collingridge & Watkins, TiPS, 15: 333 (1994) e Joly et al., J. Neurosci., 15: 3970 (1995); e (vi) e os moduladores de Grupo II/III descritos nas Patentes US números 5.916.920, 5.688.826, 5.945.417, 5.958.960, 6.143.783, 6.268.507, 6.284.785.

Em algumas modalidades não exclusivas, o modulador de receptor mGlu conhecido inclui (S)-MCPG (o isômero ativo do antagonista competitivo de Grupo I/Grupo II (RS)-MCPG) substancialmente livre de (R)-MCPG. (S)-MCPG está descrito, por exemplo, em Sekiyama et al., Br. J. Pharmacol., 117: 1493 (1996) e Collingridge & Watkins, TiPS, 15: 333 (1994).

Exemplos adicionais não-limitantes de moduladores de mGlu conhecidos e úteis nos métodos publicados neste documento incluem compostos descritos nas Patentes US números 6.956.049, 6.825.211, 5.473.077, 5.912.248, 6.054.448 e 5.500.420; App US números 20040077599, 20040147482, 20040102521, 20030199533 e 20050234048; e Publicação

internacional/App. números WO 97/19049, WO 98/00391 e EP0870760.

Em algumas modalidades não exclusivas, o modulador de receptor mGlu conhecido é um pró-fármaco, metabólito ou outro derivado de N-acetilaspartilglutamato (NAAG), um neurotransmissor peptídeo do CNS mamífero que é um agonista altamente seletivo para receptores mGluR<sub>3</sub>, conforme descrito em Wroblewska et al., J. Neurochem., 69(1): 174-181 (1997). Em outras modalidades, o modulador mGlu é um composto que modula os níveis do NAAG endógeno, como um inibidor da enzima N-acetilata-alfa-dipeptidase ácida ligada (NAALADase), que catalisa a hidrólise de NAAG para N-acetil-aspartato e glutamato. Exemplos de inibidores de NAALADase incluem 2-PMPA (ácido 2-(fosfonometil) pentanodioico) que está descrito em Slusher et al., Nat. Med., 5(12): 1396-402 (1999); e compostos descritos em J. Med. Chem. 39: 619 (1996), Publicação US número 20040002478 e Patentes números 6.313.159, 6.479.470 e 6.528.499.

Em algumas modalidades, o modulador de mGlu é o antagonista seletivo de mGlu<sub>3</sub>, beta-NAAG.

Exemplos adicionais não-limitantes de moduladores conhecidos de glutamato incluem memantina (CAS RN 19982-08-2), cloridrato de memantina (CAS RN 41100-52-1) e riluzol (CAS RN 1744-22-5).

Em algumas modalidades não exclusivas, um modulador conhecido de Grupo II é administrado em combinação com um ou mais compostos adicionais conhecidos como ativo contra um receptor mGlu de Grupo I e/ou Grupo III. Por exemplo, em alguns casos, os métodos incluem modular a atividade de pelo menos um receptor de Grupo I e pelo menos um receptor mGlu de Grupo II (por exemplo, com um composto descrito neste documento). Exemplos de compostos úteis na modulação da atividade de receptores de Grupo I incluem agonistas seletivos de Grupo I, como o (i) ácido trans-azetidina-2,4,-dicarboxílico (tADA) que está descrito em Kozikowski et al., J. Med. Chem., 36: 2706 (1993) e Manahan-Vaughan et al., Neuroscience, 72: 999 (1996); (ii) (RS)-3,5-Di-hidroxifenilglicina (DHPG), que está descrito em Ito et al., NeuroReport 3: 1013 (1992); ou uma composição abrangendo (S)-DHPG substancialmente livre de (R)-DHPG, conforme descrito, por exemplo,



em Baker et al., Bioorg.Med.Chem.Lett. 5: 223 (1995); (iii) (RS)-3-hidroxifenilglicina, que está descrito em Birse et al., Neuroscience 52: 481 (1993); ou uma composição abrangendo (S)- 3-hidroxifenilglicina substancialmente livre de (R)- 3-hidroxifenilglicina, conforme descrito, por exemplo, em Hayashi et al., J.Neurosci., 14: 3370 (1994); (iv) e (S)-homoquisqualato, que está descrito em Porter et al., Br. J. Pharmacol., 106: 509 (1992).

Exemplos adicionais não-limitantes de moduladores de Grupo I conhecidos incluem (i) agonistas de Grupo I, como (RS)-3,5-dihidroxifenilglicina, descrito em Brabet et al., Neuropharmacology, 34, 895-903, 1995; e compostos descritos nas Patentes US números 6.399.641 e 6.589.978 e Publicação US número 20030212066; (ii) antagonistas de Grupo I, tais como (S)-4-carbóxi-3-hidroxifenilglicina; éster etil 7-(hidroximina)ciclopropa-beta-cromo-1alfa-carboxilato; ácido (RS)-1-aminoindano-1,5-dicarboxílico (AIDA); 2-metil-6 (feniletinil)piridina (MPEP); 2-metil-6-(2-feniletinil)piridina (SIB-1893); 6-metil-2-(fenilazo)-3-piridinol (SIB-1757); ácido S-alfa-amino-4-carbóxi-2-metilbenzeno-acético; e compostos descritos nas Patentes números 6.586.422, 5.783.575, 5.843.988, 5.536.721, 6.429.207, 5.696.148 e 6.218.385 e Publicações números 20030109504, 20030013715, 20050154027, 20050004130, 20050209273, 20050197361 e 20040082592; (iii) agonistas seletivos de mGlu<sub>5</sub>, tais como (RS)-2-Cloro-5-hidroxifenilglicina (CHPG); e (iv) antagonistas seletivos de mGlu<sub>5</sub>, tais como 2-metil-6-(feniletinil)-piridina (MPEP); e compostos descritos na Patente número 6.660.753; e Publicações números 20030195139, 20040229917, 20050153986, 20050085514, 20050065340, 20050026963, 20050020585 e 20040259917.

Exemplos não-limitantes de compostos conhecidos como moduladores de receptores de Grupo III incluem (i) os agonistas seletivos de Grupo III ácido (L)-2-amino-4-fosfonobutírico (L-AP4), descrito em Knopf et al., J. Med Chem., 38, 1417-1426 (1995); e ácido (S)-2-amino-2-metil-4-fosfonobutanoico; (ii) os antagonistas seletivos de Grupo III (RS)-alfa-ciclopropil-4-fosfonofenilglicina; (RS)-alfa-metilserina-O-fosfato (MSOP); e compostos descritos na App. número 20030109504; e (iii) ácido (1S,3R,4S)-

1-amino-ciclopentano-1,2,4-tricarboxílico (ACPT-I).

Em modalidades adicionais, o agente neurogênico usado em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um modulador conhecido de AMPA. Exemplos não-limitantes incluem

5 CX-516 ou ampalex (CAS RN 154235-83-3), Org-24448 (CAS RN 211735-76-1), LY451395 (2-propanossulfonamida, N-[(2R)-2-[4'-(2-[metilsulfonil]amino)etil][1,1'-bifenil]-4-il]propil)-), LY-450108 (vide Jhee et al. "Multiple-dose plasma pharmacokinetic and safety study of LY450108 and LY451395 (AMPA receptor potentiators) and their concentration in cerebro-

10 spinal fluid in healthy human subjects." *J Clin Pharmacol.* 2006 46(4):424-32) e CX717. Exemplos adicionais de antagonistas conhecidos incluem irampanel (CAS RN 206260-33-5) e E-2007.

Exemplos adicionais não-limitantes de antagonistas conhecidos de receptor AMPA para uso em combinações incluem YM90K (CAS RN

15 154164-30-4), YM872 ou Zonampanel (CAS RN 210245-80-0), NBQX (ou 2,3-dioxo-6-nitro-7-sulfamoilbenzo(f)quinoxalina; CAS RN 118876-58-7), PNQX (1,4,7,8,9,10-hexa-hidro-9-metil-6-nitropirido[3,4-f]quinoxalina-2,3-diona) e ZK200775 ([1,2,3,4-tetra-hidro-7-morfolinil-2,3-dioxo-6-(fluorometil)quinoxalin-1-il] metilfosfonato).

20 Em modalidades adicionais, um agente neurogênico usado em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um agente muscarínico conhecido. Exemplos não-limitantes de um agente muscarínico conhecido incluem o agonista milamelina muscarínico (CI-979) ou um composto que é estruturalmente ou funcionalmente relacionado à milamelina. Estruturas, dados de atividade biológica, métodos para

25 obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para milamelina e compostos relacionados estão descritos nas Patentes números 4.786.648, 5.362.860, 5.424.301, 5.650.174, 4.710.508, 5.314.901, 5.356.914 e 5.356.912 e todos

30 estão incorporadas neste documento por referência em sua totalidade.

Em outras modalidades, o agonista muscarínico é a xanomelina ou um composto que é estruturalmente ou funcionalmente relacionado à xa-

nomelina. Estruturas, dados de atividade biológica, métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para xanomelina e compostos relacionados estão descritos nas Patentes números 5.041.455, 5.043.345 e 5.260.314 e todos estão incorporadas neste documento por referência em sua totalidade.

Em modalidades adicionais, o agente muscarínico é a alvamelina (LU 25-109) ou um composto que é funcionalmente ou estruturalmente relacionado à alvamelina. Estruturas, dados de atividade biológica, métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para alvamelina e compostos relacionados estão descritos nas Patentes números 6.297.262, 4.866.077, RE36.374, 4.925.858, Publicação PCT número WO 97/17074 e em Moltzen et al., J Med Chem. Nov de 1994 25;37(24):4085-99 e todas estão incorporadas neste documento por referência em sua totalidade.

Em modalidades adicionais, o agente muscarínico é o 2,8-dimetil-3-metileno-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano (YM-796) ou YM-954 ou um composto que é funcionalmente ou estruturalmente relacionado. Estruturas, dados de atividade biológica, métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para YM-796, YM-954 e compostos relacionados estão descritos nas Patentes números 4.940.795, RE34.653, 4.996.210, 5.041.549, 5.403.931 e 5.412.096 e em Wanibuchi et al., Eur. J. Pharmacol., 187, 479-486 (1990) e todas estão incorporadas neste documento por referência em sua totalidade.

Em modalidades adicionais, o agente muscarínico é a cevimelina (AF102B) ou um composto funcionalmente ou estruturalmente relacionado à cevimelina. A cevimelina é aprovada pelo FDA para o tratamento de sintomas de secura na boca em pacientes com a Síndrome de Sjorgren. Estruturas, dados de atividade biológica, métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para cevimelina e compostos relacionados estão descritos nas Patentes números 4.855.290, 5.340.821, 5.580.880 (American Home

Products) e 4.981.858 (isômeros ópticos de AF102B) e todas estão incorporadas neste documento por referência em sua totalidade.

Em outras modalidades adicionais, o agente muscarínico é a sabcomelina (202026) ou um composto funcionalmente ou estruturalmente relacionado à sabcomelina. Estruturas, dados de atividade biológica, métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para sabcomelina e compostos relacionados estão descritos nas Patentes números 5.278.170, RE35.593, 6.468.560, 5.773.619, 5.808.075, 5.545.740, 5.534.522 e 6.596.869, Patentes dos EUA, Publicações números 2002/0127271, 2003/0129246, 2002/0150618, 2001/0018074, 2003/0157169 e 2001/0003588, Bromidge et al., J Med Chem. 19;40(26):4265-80 (1997) e Harries et al., British J. Pharm., 124, 409-415 (1998) e todas estão incorporadas neste documento por referência em sua totalidade.

Em outras modalidades, o agente muscarínico é a talsaclidina (WAL 2014 FU) ou um composto funcionalmente ou estruturalmente relacionado à talsaclidina. Estruturas, dados de atividade biológica, métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para talsaclidina e compostos relacionados estão descritos nas Patentes números 5.451.587, 5.286.864, 5.508.405, 5.451.587, 5.286.864, 5.508.405 e 5.137.895 e em Pharmacol. Toxicol., 78, 59-68 (1996) e todas estão incorporadas neste documento por referência em sua totalidade.

Em modalidades adicionais, o agente muscarínico é um derivado de 1-metil-1,2,5,6-tetra-hidropiridil-1,2,5-tiadiazol, como tetra(etileneglicol)(4-metóxi-1,2,5-tiadiazol-3-il)[3-(1-metil-1,2,5,6-tetra-hidropirid-3-il)-1,2,5-tiadiazol-4-il] éter ou um composto funcionalmente ou estruturalmente relacionado ao derivado de 1-metil-1,2,5,6-tetra-hidropiridil-1,2,5-tiadiazol. Estruturas, dados de atividade biológica, métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese e outras informações relacionadas com o uso destes derivados e compostos relacionados, como agentes farmacêuticos, são fornecidas por Cao et al. ("Synthesis and biological charac-

terization of 1-methyl-1,2,5,6-tetra-hydropyridyl-1,2,5-thiadiazole derivatives as muscarinic agonists for the treatment of neurological disorders." J. Med. Chem. 46(20):4273-4286, 2003) e todas estão incorporadas neste documento por referência em sua totalidade.

5                   Em modalidades adicionais, o agente muscarínico é a besipiridina, SR-46559, L-689.660, S-9977-2, AF-102 ou a tiopilocarpina. As estruturas, dados de atividade biológica, métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para estes e para os compostos relacionados são conhecidas  
10 na técnica e/ou descritas nas publicações referidas neste documento.

                  Em modalidades adicionais, o agente muscarínico é um análogo da clozapina ou uma forma de sal, éster, amido ou pró-fármaco destes, farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, o análogo é um diaril[a,d]ciclo-heptano, como uma forma de amino substituída do mesmo. Um  
15 composto funcionalmente ou estruturalmente relacionado a tais análogos da clozapina também pode ser usado na prática da invenção. Em algumas modalidades, o composto é a N-desmetilclozapina, que relatou-se ser um metabólito de clozapina e descobriu-se ser altamente neurogênico em ensaios conforme descrito neste documento. Estruturas, dados de atividade biológica,  
20 métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para estes análogos e compostos relacionados estão descritas nas publicações US 2005/0192268 e WO 05/63254, ambas incorporadas por referência como estando plenamente estabelecidas no presente documento.

25                   Em modalidades adicionais, o agente muscarínico é um agonista receptor  $m_1$  selecionado de 55-LH-3B, 55-LH-25A, 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 ou um composto funcionalmente ou estruturalmente relacionado a um ou mais destes agonistas. Estruturas, dados de atividade biológica,  
30 ca, métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para estes agonistas e compostos relacionados estão descritas nas publicações US

2005/0130961 e WO 04/087158, ambas incorporadas por referência como se estivessem completamente estabelecidas no presente documento.

Em modalidades adicionais, o agente muscarínico é um derivado do benzimidazolidinona ou um composto funcionalmente ou estruturalmente relacionado ao derivado do benzimidazolidinona. O derivado ou composto relacionado pode ser seletivo para os subtipos de receptor  $m_1$  e/ou  $m_4$ . Estruturas, dados de atividade biológica, métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para estes derivados e compostos relacionados estão publicados na Patente 6.951.849, US 2003/0100545, WO 04/089942 e WO 03/028650, todas as quais incorporadas por referência como estando plenamente estabelecidas no presente documento.

Em outras modalidades adicionais, o agente muscarínico é um composto azaespirocíclico ou um composto funcionalmente ou estruturalmente relacionado a um composto azaespirocíclico. Em algumas modalidades, o composto é o 1-oxa-3,8-diaza-spiro[4,5]decan-2-ona. Estruturas, dados de atividade biológica, métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para estes compostos azaespirocíclicos e compostos relacionados estão descritas na Patente 6.911.452 e WO 03/057698, ambas incorporadas por referência como estando plenamente estabelecidas no presente documento.

Em modalidades adicionais, o agente muscarínico é um análogo da tetra-hidroquinolina ou um composto que é funcionalmente ou estruturalmente relacionado a um análogo da tetra-hidroquinolina. Estruturas, dados de atividade biológica, métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para estes compostos azaespirocíclicos e compostos relacionados estão descritas nas publicações US 2003/0176418, US 2005/0209226 e WO 03/057672, todas incorporadas por referência como estando plenamente estabelecidas no presente documento.

Em modalidades adicionais, o agente é um agonista muscarínico

ou um composto funcionalmente ou estruturalmente relacionado a esse agonista. Estruturas, dados de atividade biológica, métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para estes agonistas e compostos relacionados  
5 estão publicados na Patente 6.627.645, US 2005/0113357 e WO 01/83472, todas incorporadas por referência como estando plenamente estabelecidas no presente documento.

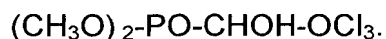
Em modalidades adicionais, o agente é um agonista muscarínico ou um composto funcionalmente ou estruturalmente relacionado a esse agonista. Estruturas, dados de atividade biológica, métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para estes agonistas e compostos relacionados  
10 estão publicados na Patentes 6.528.529, US 2003/0144285, WO 01/05763 e WO 99/50247, todas incorporadas por referência como estando plenamente estabelecidas no presente documento.  
15

Estruturas, dados de atividade biológica, métodos para obtenção de dados de atividade biológica, métodos de síntese, modos de administração e formulações farmacêuticas para outros agentes muscarínicos estão descritos nas Patentes números, 5.675.007, 5.902.814, 6.051.581,  
20 5.384.408, 5.468.875, 5.773.458, 5.512.574, 5.407.938, 5.668.174, 4.870.081, 4.968.691, 4.971.975, 5.110.828, 5.166.357, 5.124.460, 5.132.316, 5.262.427, 5.324.724, 5.534.520, 5.541.194, 5.599.937, 5.852.029, 5.981.545, 5.527.813, 5.571.826, 5.574.043, 5.578.602, 5.605.908, 5.641.791, 5.646.289, 5.665.745, 5.672.709, 6.911.477,  
25 5.834.458, 5.756.501, 5.510.478, 5.093.333, 5.571.819, 4.992.457 e 5.362.739, Publicações números EP 384288, WO 9917771, JP 61280497, WO 9700894, WO 9847900, WO 9314089, EP 805153, WO 9422861, WO 9603377, EP 429344, EP 647642, WO 9626196, WO 9800412, WO 9531457, JP 61280497, JP 6298732, JP 6305967, WO 9640687, EP 311313, EP  
30 370415, EP 709381, EP 723781, EP 727208, EP 727209, WO 9740044 e EP 384285, Ward et al., J. Med. Chem., 38, 3469 (1995), Wermuth et al., Farmaco., 48(2):253-74 (1993), Biorg. Med. Chem. Let., 2; 833-838 (1992) e

Nordvall et al., J. Med. Chem., 35, 1541 (1992) e todas estão incorporadas neste documento por referência em sua totalidade.

Este documento apresenta agentes muscarínicos como inibidores AChE, como metrifonato ou ecotiofato.

5 O metrifonato também é conhecido como metrifonato ou triclorfon ou seu metabólito ativo, fosfato de 2,2-dimetildiclorovinila (ou diclorvos ou DDVP). O metrifonato é representado pela seguinte fórmula:



O metrifonato foi usado para tratar a mal de Alzheimer (vide estudos de Cummings et al. "The efficacy of Metrifonate in improving the behavioral disturbance of Alzheimer's disease patients." Neurology 1998; 50:A251).

O ecotiofato também é conhecido como ecotiofato, iodeto de ecotiofato, iodeto de fosfolina, (2-mercaptoetanol)trimetilamonio S-éster com O,O'-dietilfosforotioato, BRN 1794025, ecotiofato ou fosfolina. O ecotiofato é 15 referenciado pelo registro CAS número 6736-03-4.

Em outras modalidades, um inibidor AChE é uma aminoacridina como tacrina ou ipidacrina como exemplos não-limitantes. A tacrina também é conhecida como é tetra-hidroaminoacridina ou THA. A tacrina é referenciada pelo registro CAS número 321-64-2. A ipidacrina também é conhecida 20 como amiridina.

Em modalidades adicionais, um inibidor AChE é um carbamato como fisostigmina, neostigmina ou rivastigmina como exemplos não-limitantes.

25 A fisostigmina, também conhecida como 1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetila, metilcarbamato (éster) ou (3aS,8aR)-pirrolo(2,3-b)indol-5-ol, é referenciada pelo CAS número 57-47-6. É um amina terciária capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica.

A neostigmina ou amônio m-hidroxifenil)trimetildimetilcarbamato(éster), é referenciada pelo CAS número 59-99-4. 30

A rivastigmina é também conhecida como tartarato de rivastigmina ou (S)-N-Etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]-fenil carbamato hidrogênio-



(2R,3R)-tartarato ou SDZ ENA 713 ou ENA 713. A referência para a rivastigmina é o registro CAS número 123441-03-2.

Em modalidades adicionais, um inibidor AChE é um derivado de carbamato fenantreno como galantamina ou sua forma de brometo de hidrogênio, como exemplos não-limitantes.

A galantamina também é conhecida como (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metóxi-11-metil-6H-benzofuro(3a,3,2-ef)(2)benzazepin-6-ol e é normalmente usada em sua forma de brometo de hidrogênio. A galantamina é referenciada pelo CAS número 357-70-0.

Um inibidor AChE também pode ser um derivado de piperidina, como por exemplo o donepezil. Donepezil também é conhecido como 2,3-dihidro-5,6-dimetóxi-2-((1-(fenilmetil)-4-piperidinil)metil)-1H-inden-1-ona e é referenciado pelo CAS número 120014-06-4.

A itoprida também pode ser um inibidor AChE para uso em modalidades publicadas neste documento. A itoprida HCl é referenciada pelo registro CAS número 122898-67-3. Em uma modalidade, uma faixa de dose diária total para itoprida HCl é de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1000 mg ou entre aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg. Em algumas modalidades, um inibidor AChE ou agente neurogênico, é o derivado N-óxido da itoprida que é o metabólito humano primário da itoprida HCl.

Outro inibidor AChE para uso nas modalidades descritas é (-)-huperzina A que também é chamada de HupA e 1-amino-13-etilideno-11-metil-6-aza-triciclo[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]trideca-2(7),3,10-trien-5-ona. É referenciado pelo CAS número 102518-79-6.

Uma modalidade adicional de um inibidor AChE é fenserina, cuja estrutura e síntese estão descritas na Patente US 6.495.700 dos EUA, que está incorporada por referência como estando plenamente estabelecida no presente documento.

Em outras modalidades adicionais, o agente neurogênico usado em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, é um inibidor HDAC. O termo "HDAC" se refere a qualquer elemento de uma

família de enzimas que remove grupos de acetil dos grupos epsilon-amino de resíduos da lisina na ramificação N-terminal de uma histona. Um inibidor HDAC se refere a compostos capazes de inibir, reduzir ou de outra forma modular a desacetilação de histonas mediadas por uma histona deacetilase.

5 Exemplos não-limitantes de um inibidor conhecido de HDAC incluem um ácido graxo de cadeia curta, como um ácido butírico, fenilbutirato (PB), 4-fenilbutirato (4-PBA), butirato de pivaloiloimetila (Pivanex, AN-9), isovalerato, valerato, valproato, ácido valproico, propionato, butiramida, isobutiramida, fenilacetato, 3-bromopropionato ou tributirina; um composto carregando um

10 grupo de ácido hidroxâmico, como ácido hidroxâmico suberoilânilida (SAHA), tricostatina A (TSA), tricostatina C (TSC), ácido salicilhidroxâmico, oxamflatina, ácido bis-hidroxâmico subérico (SBHA), ácido bis-hidroxâmico de ácido m-carbóxi-cinâmico (CBHA), piroxamida (CAS RN 382180-17-8), dietil bis-(pentametileno-N,N-dimetilcarboxamida) malonato (EMBA), ácido bis-

15 hidroxâmico azelaico (ABHA), azelaico-1-hidroxiato-9-anilida(AAHA), ácido hidroxâmico caproico 6-(3-Clorofenilureido) ou A-161906; um tetrapeptídeo cíclico, como um depsipeptídeo (FK228), FR225497, trapoxina A, apicidina, clamidocina ou HC-toxina; uma benzamida, como MS-275; depudecina, uma sulfonamida anilida (por exemplo, dialil sulfeto), BL1521, curcumina (diferuloilmetano), CI-994 (N-acetildinalina), spiruchostatin A, Scriptaid, carbamazepina (CBZ) ou um composto relacionado; um composto abrangendo um

20 grupo tetrapeptídeo cíclico e um grupo ácido hidroxâmico (exemplos destes compostos estão descritos nas Patentes US números 6.833.384 e 6.552.065); um composto abrangendo um grupo benzamida e um grupo ácido

25 hidroxâmico (exemplos desses compostos estão descritos em Ryu et al., Cancer Lett. Julho 2005 9 (epub), Plumb et al., Mol Cancer Ther., 2(8):721-8 (2003), Ragno et al., J Med Chem., 47(6):1351-9 (2004), Mai et al., J Med Chem., 47(5):1098-109 (2004), Mai et al., J Med Chem., 46(4):512-24 (2003), Mai et al., J Med Chem., 45(9):1778-84 (2002), Massa et al., J Med Chem.,

30 44(13):2069-72 (2001), Mai et al., J Med Chem., 48(9):3344-53 (2005) e Mai et al., J Med Chem., 46(23):4826-9 (2003)); um composto descrito nas Patentes números 6.897.220, 6.888.027, 5.369.108, 6.541.661, 6.720.445,

6.562.995, 6.777.217 ou 6.387.673, ou Patentes dos EUA, Publicações números 2005/0171347, 2005/0165016, 2005/0159470, 2005/0143385, 2005/0137234, 2005/0137232, 2005/0119250, 2005/0113373, 2005/0107445, 2005/0107384, 2005/0096468, 2005/0085515, 2005/0032831, 2005/0014839, 5 2004/0266769, 2004/0254220, 2004/0229889, 2004/0198830, 2004/0142953, 2004/0106599, 2004/0092598, 2004/0077726, 2004/0077698, 2004/0053960, 2003/0187027, 2002/0177594, 2002/0161045, 2002/0119996, 2002/0115826, 2002/0103192 ou 2002/0065282; FK228, AN-9, MS-275, CI-994, SAHA, G2M-777, PXD-101, LBH-589, MGCD-0103, MK0683, fenilbutirato de sódio, 10 CRA-024781 e derivados, sais, metabólitos, pró-fármacos e estereoisômeros dos mesmos; e uma molécula que inibe a transcrição e/ou tradução de um ou mais HDACs.

Exemplos adicionais não-limitantes incluem um inibidor conhecido de HDac selecionado de ONO-2506 ou ácido arúndico (CAS RN 185517-21-9); MGCD0103 (vide Gelmon et al. "Phase I trials of the oral histone deacetylase (HDAC) inhibitor MGCD0103 given either daily or 3x weekly for 14 days every 3 weeks in patients (pts) with advanced solid tumors." Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. 23(16S, suplemento, junho 1), 2005: 3147 e Kalita et al. "Pharmacodynamic effect of 15 MGCD0103, an oral isotype-selective histone deacetylase (HDAC) inhibitor, on HDAC enzyme inhibition and histone acetylation induction in Phase I clinical trials in patients (pts) with advanced solid tumors or non-Hodgkin's lymphoma (NHL)" Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. 23(16S, Parte I de II, Suplemento, junho 1), 2005: 9631), um 20 derivado conhecido de tiofenil do inibidor de HDac benzamida conforme apresentado na assembléia anual '97th American Association for Cancer Research (AACR)' em Washington, DC, em um cartaz intitulado "Enhanced I-isotype-Selectivity and Antiproliferative Activity of Thiophenyl Derivatives of BenzamideHDAC Inhibitors In Human Cancer Cells," (abstract #4725) e um 25 inibidor conhecido de HDac conforme descrito na Patente 6.541.661 dos EUA; SAHA ou Vorinostat (CAS RN 149647-78-9); PXD101 ou PXD 101 ou PX 105684 (CAS RN 414864-00-9), CI-994 ou Tacedinalina (CAS RN 30

112522-64-2), MS-275 (CAS RN 209783-80-2) ou um inibidor conhecido em WO2005/108367.

Em outras modalidades, o agente neurogênico em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, é um modulador GABA conhecido que modula a atividade do receptor GABA ao nível do receptor (por exemplo, vinculando-se diretamente aos receptores GABA), ao nível transcricional e/ou translacional (por exemplo, evitando a expressão do gene do receptor GABA) e/ou por outros modos (por exemplo, vinculando-se a um ligante ou efector de um receptor GABA ou modulando a atividade de um agente que module direta ou indiretamente a atividade do receptor GABA). Exemplos não-limitantes de moduladores de receptor GABA-A úteis nos métodos descritos neste documento incluem derivados de triazoloftalazina, como aqueles publicados em WO 99/25353 e WO/98/04560; análogos pirazolo-piridazinona tricíclicos, como aqueles publicados em WO 99/00391; fenamatos, como aqueles publicados na patente 5.637.617; derivados de triazolo-piridazina, como aqueles publicados em WO 99/37649, WO 99/37648 e WO 99/37644; derivados de pirazolo-piridina, como aqueles publicados em WO 99/48892; derivados nicotínicos, como aqueles publicados em WO 99/43661 e 5.723.462; muscimol, tiomuscimol e compostos publicados em 3.242.190; baclofen e compostos publicados em 3.471.548; faclofen; quisqualamina; ZAPA; zaleplon; THIP; imidazol-4-ácido acético (IMA); (+)-bicuculina; gabalinoleamida; isoguvicaina; ácido sulfônico 3-aminopropano; ácido sulfônico-piperidina-4; 4,5,6,7-tetra-hidro-[5,4-c]-piridin-3-ol; SR 95531; RU5315; CGP 55845; CGP 35348; FG 8094; SCH 50911; NG2-73; NGD-96-3; pricrotoxina e outros biciclofosfatos publicados em Bowery et al., Br. J. Pharmacol., 57; 435 (1976).

Exemplos adicionais não-limitantes de moduladores GABA-A incluem compostos descritos em 6.503.925; 6.218.547; 6.399.604; 6.646.124; 6.515.140; 6.451.809; 6.448.259; 6.448.246; 6.423.711; 6.414.147; 6.399.604; 6.380.209; 6.353.109; 6.297.256; 6.297.252; 6.268.496; 6.211.365; 6.166.203; 6.177.569; 6.194.427; 6.156.898; 6.143.760; 6.127.395; 6.103.903; 6.103.731; 6.723.735; 6.479.506; 6.476.030;

6.337.331; 6.730.676; 6.730.681; 6.828.322; 6.872.720; 6.699.859;  
 6.696.444; 6.617.326; 6.608.062; 6.579.875; 6.541.484; 6.500.828;  
 6.355.798; 6.333.336; 6.319.924; 6.303.605; 6.303.597; 6.291.460;  
 6.255.305; 6.133.255; 6.872.731; 6.900.215; 6.642.229; 6.593.325;  
 5 6.914.060; 6.914.063; 6.914.065; 6.936.608; 6.534.505; 6.426.343;  
 6.313.125; 6.310.203; 6.200.975; 6.071.909; 5.922.724; 6.096.887;  
 6.080.873; 6.013.799; 5.936.095; 5.925.770; 5.910.590; 5.908.932;  
 5.849.927; 5.840.888; 5.817.813; 5.804.686; 5.792.766; 5.750.702;  
 5.744.603; 5.744.602; 5.723.462; 5.696.260; 5.693.801; 5.677.309;  
 10 5.668.283; 5.637.725; 5.637.724; 5.625.063; 5.610.299; 5.608.079;  
 5.606.059; 5.604.235; 5.585.490; 5.510.480; 5.484.944; 5.473.073;  
 5.463.054; 5.451.585; 5.426.186; 5.367.077; 5.328.912 5.326.868; 5.312.822;  
 5.306.819; 5.286.860; 5.266.698; 5.243.049; 5.216.159; 5.212.310;  
 5.185.446; 5.185.446; 5.182.290; 5.130.430; 5.095.015; 20050014939;  
 15 20040171633; 20050165048; 20050165023; 20040259818 e 20040192692.

Em algumas modalidades, o modulador GABA-A é um modula-  
 dor seletivo de subunidade. Exemplos não-limitantes de modulador GABA-A  
 com especificação para a subunidade alfa1 incluem alpidem e zolpidem. E-  
 xemplos não-limitantes de modulador GABA-A com especificação para as  
 20 subunidades alfa2 e/ou alfa3 incluem compostos descritos em 6.730.681;  
 6.828.322; 6.872.720; 6.699.859; 6.696.444; 6.617.326; 6.608.062;  
 6.579.875; 6.541.484; 6.500.828; 6.355.798; 6.333.336; 6.319.924;  
 6.303.605; 6.303.597; 6.291.460; 6.255.305; 6.133.255; 6.900.215;  
 6.642.229; 6.593.325 e 6.914.063. Exemplos não-limitantes de modu-  
 25 lador GABA-A com especificação para as subunidades alfa2, alfa3 e/ou alfa5  
 incluem compostos descritos em 6.730.676 e 6.936.608. Exemplos não-  
 limitantes de moduladores GABA-A com especificação para a subunidade  
 alfa5 incluem compostos descritos em 6.534.505; 6.426.343; 6.313.125 ;  
 6.310.203; 6.200.975 e 6.399.604. Moduladores GABA-A adicionais seleti-  
 30 vos de subunidade incluem, entre outros, CL218.872 e compostos relacio-  
 nados publicados em Squires et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 10: 825  
 (1979); e ésteres ácido beta-carbolina-3-carboxílico descritos em Nielsen et

al., Nature, 286: 606 (1980).

Em algumas modalidades, o modulador de receptor GABA-A é um modulador alostérico conhecido. Em várias modalidades, moduladores alostéricos modulam um ou mais aspectos da atividade de GABA no receptor GABA-alvo, como potência, efeito máximo, afinidade e/ou responsividade a outros moduladores de GABA. Em algumas modalidades, os moduladores alostéricos aumentam a potência do efeito de GABA (por exemplo, moduladores alostéricos positivos) e/ou reduzem o efeito de GABA (por exemplo, agonistas inversos). Exemplos não-limitantes de moduladores de benzodiazepina de GABA-A incluem aiprazolam, bentazepam, bretazenil, bromazepam, brotizolam, camazepam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, cinolazepam, clotiazepam, cloxazolam, clozapina, delorazepam, diazepam, dibenzepina, clorazepato dipotássico, divaplona, estazolam, etil-loflazepato, etizolam, fludiazepam, flumazenil, flunitrazepam, flurazepam 1HCl, flutoprazepam, halazeparna, haloxazolam, imidazenil, ketazolam, lorazepam, lopraxolam, lormetazepam, medazepam, metaclazepam, mexazolam, midazolam-HCl, nabanezil, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam-tazepam, oxazolam, pinazepam, prazepam, quazepam, sarmazenil, suriclona, temazepam, tetrazepam, tofisopam, triazolam, zaleplona, zolezepam, zolpidem, zopiclona e zopielona.

Exemplos adicionais não-limitantes de moduladores de benzodiazepina de GABA-A incluem Ro15-4513, CL218872, CGS 8216, CGS 9895, PK 9084, U-93631, beta-CCM, beta-CCB, beta-CCP, Ro 19-8022, CGS 20625, NNC 14-0590, Ru 33-203, 5-amino-1-bromouracil, GYKI-52322, FG 8205, Ro 19-4603, ZG-63, RWJ46771, SX-3228 e L-655,078; NNC 14-0578, NNC 14-8198 e compostos adicionais descritos em Wong et al., Eur J Pharmacol 209: 319-325 (1995); Y-23684 e compostos adicionais descritos em Yasumatsu et al., Br J Pharmacol 111: 1170-1178 (1994); e compostos adicionais descritos na Patente US 4.513.135.

Exemplos não-limitantes de moduladores de GABA-A de barbiturato ou derivado de ácido barbitúrico incluem fenobarbital, pentobarbital, pentobarbitona, primidona, barbexaclona, ácido barbitúrico dipropil, eunar-

con, hexobarbital, mefobarbital, metohexital, Na-metohexital, 2,4,6(1H,3H,5)-pirimidintriona, secbutabarbital e/ou tiopental.

Exemplos não-limitantes de moduladores neuroesteróides de GABA-A incluem alfaxalona, alotetra-hidroxideoxicorticosterona, tetra-  
 5 hidroxideoxicorticosterona, estrogênio, progesterona 3-beta-hidroxiandrost-5-en-17-on-3-sulfato, dehidroepianrosterona, eltanolona, etinilestradiol, 5-pregnen-3-beta-ol-20 on-sulfato, 5a-pregnan-3alfa-ol-20-ona (5PG), alopregnanolona, pregnanolona e derivados de esteróide e metabólitos descritos em 5.939.545, 5.925.630, 6.277.838, 6.143.736, RE35.517, 5.925.630,  
 10 5.591.733, 5.232.917, 20050176976, WO 96116076, WO 98/05337, WO 95/21617, WO 94/27608, WO 93/18053, WO 93/05786, WO 93/03732, , WO 91116897, EP01038880 e Han et al., J. Med. Chem., 36, 3956-3967 (1993), Anderson et al., J. Med. Chem., 40, 1668-1681 (1997), Hogenkamp et al., J. Med. Chem., 40, 61-72 (1997), Upasani et al., J. Med. Chem., 40, 73-84  
 15 (1997), Majewska et al., Science 232:1004-1007 (1986), Harrison et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 241:346-353 (1987), Gee et al., Eur. J. Pharmacol., 136:419-423 (1987) e Birtran et al., Brain Res., 561, 157-161 (1991).

Exemplos não-limitantes de moduladores beta-carbolina GABA-A incluem abecarnil, 3,4-di-hidro-beta-carbolina, gedocarnila, ácido 1-metil-1-vinil-2,3,4-trihidro-beta-carbolina-3-carboxílico, 6-metóxi-1,2,3,4-tetra-hidro-beta-carbolina, ácido N-BOC-L-1,2,3,4-tetra-hidro-beta-carbolina-3-carboxílico, triptolina, pinolina, metóxi-harmalano, tetra-hidro-beta-carbolina (THBC), 1-metil-THBC, 6-metóxi-THBC, 6-hidróxi-THBC, 6-metóxi-harmalano, nor harmano, 3,4-di-hidro-beta-carbolina e compostos descritos  
 20 em Nielsen et al., Nature, 286: 606 (1980).

Em algumas modalidades, o modulador GABA modula a atividade do receptor GABA-B. Exemplos não-limitantes de moduladores conhecidos do receptor GABA-B úteis nos métodos descritos neste documento incluem CGP36742; CGP-64213; CGP 56999A; CGP 54433A; CGP 36742;  
 30 SCH 50911; CGP 7930; CGP 13501; baclofen e compostos descritos em 3.471.548; saclofeno; faclofeno; 2-hidroxisaclofeno; SKF 97541; CGP 35348 e compostos relacionados descritos em Olpe, et al, Eur. J. Pharmacol., 187,

27 (1990); derivados de ácido fosfínico descritos em Hills, et al, Br. J. Pharmacol., 102, pp. 5-6 (1991); e compostos descritos em 4.656.298, 5.929.236, EP0463969, EP 0356128, Kaupmann et al., Nature 368: 239 (1997), Karla et al., J Med Chem., 42(11):2053-9 (1992), Ansar et al., Therapie, 54(5):651-8 (1999) e Castelli et al., Eur J Pharmacol., 446(1-3):1-5 (2002).

Em algumas modalidades, o modulador GABA modula a atividade do receptor GABA-C. Exemplos não-limitantes de moduladores conhecidos de receptor GABA-C úteis nos métodos descritos neste documento incluem ácido cis-aminocrotônico (CACA); ácido fosfínico 1,2,5,6-tetra-  
 10 hidropiridina-4-il metil (TPMPA) e compostos relacionados como P4MPA, PPA e SEPI; 2-metil-TACA; (+/-)-TAMP; muscimol e compostos publicados em 3.242.190; ZAPA; THIP e análogos relacionados, como aza-THIP; pricetoxina; ácido acético imidazol-4 (IMA); e CGP36742.

Em algumas modalidades, o modulador GABA modula a atividade da decarboxilase de ácido glutâmico (GAD).

Em algumas modalidades, o modulador GABA modula a transaminase GABA (GTA). Exemplos não-limitantes de moduladores GTA incluem a vigabatrina análoga de GABA e compostos descritos em 3.960.927.

Em algumas modalidades, o modulador GABA modula a reabsorção e/ou o transporte de GABA das regiões extracelulares. Em outras modalidades, o modulador GABA modula a atividade dos transportadores GABA, GAT-1, GAT-2, GAT-3 e/ou BGT-1. Exemplos não-limitantes de moduladores de reabsorção e/ou de transporte GABA incluem ácido nipecótico e derivados relacionados, como CI 966; SKF 89976A; TACA; estiripentol;  
 20 tiagabina e inibidores GAT-1 publicados em 5.010.090; ácido (R)-1-(4,4-difenil-3-butenil)-3-piperidinacarboxílico e compostos relacionados publicados em 4.383.999; ácido (R)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-butenil]-3-piperidinacarboxílico e compostos relacionados descritos em Anderson et al., J. Med. Chem. 36, (1993) 1716-1725; guvacina e compostos relacionados  
 25 publicados em Krogsgaard-Larsen, Molecular & Cellular Biochemistry 31, 105-121 (1980); inibidores GAT-4 publicados em 6.071.932; e compostos descritos em 6.906.177 e Ali, F. E., et al. J. Med. Chem. 1985, 28, 653-660.



Métodos para detectar inibidores de reabsorção de GABA são conhecidos na técnica e estão descritos, por exemplo, em 6.906.177; 6.225.115; 4.383.999; Ali, F. E., et al. J. Med. Chem. 1985, 28, 653-660.

Em algumas modalidades, o modulador GABA é a benzodiazepina Clonazepam que está descrita, por exemplo, em 3.121.076 e 3.116.203; a benzodiazepina Diazepam, que está descrita, por exemplo, em 3.371.085; 3.109.843; e 3.136.815; o derivado de diazepam de ação rápida Midazolam, que está descrito, por exemplo, em 4.280.957; a imidazodiazepina Flumazenil, que está descrita, por exemplo, em 4.316.839; a benzodiazepine Lorazepam que está descrita, por exemplo, em 3.296.249; a benzodiazepina L-655708, que está descrita, por exemplo, em Quirk et al. Neuropharmacology 1996, 35, 1331; Sur et al. Mol. Pharmacol. 1998, 54, 928; e Sur et al. Brain Res. 1999, 822, 265; a benzodiazepina Gabitril; Zopiclone, que vincula o local da benzodiazepina em receptores GABA-A e está descrita, por exemplo, em 3.862.149 e 4.220.646.; o potenciador GABA-A Indiplon conforme descrito, por exemplo, em Foster et al., J Pharmacol Exp Ther., 311(2):547-59 (2004), 4.521.422 e 4.900.836; Zolpidem, descrito, por exemplo, em 4.794.185 e EP50563; Zaleplon, descrito, por exemplo, em 4.626.538; Abecarnil, descrito, por exemplo, em Stephens et al., J Pharmacol Exp Ther., 253(1):334-43 (1990); o agonista GABA-A Isoguvacine, que está descrito, por exemplo, em Chebib et al., Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1999, 26, 937-940; Leinekugel et al. J. Physiol. 1995, 487, 319-29; e White et al., J. Neurochem. 1983, 40(6), 1701-8; o agonista GABA-A Gaboxadol (THIP), que está descrito, por exemplo, em 4.278.676 e Krogsgaard-Larsen, Acta. Chem. Scand. 1977, 31, 584; a agonista GABA-A Muscimol, que está descrito, por exemplo, em 3.242.190 e 3.397.209; o agonista inverso GABA-A beta-CCP, que está descrito, por exemplo, em Nielsen et al., J. Neurochem., 36(1):276-85 (1981); o potenciador GABA-A Riluzole, que está descrito, por exemplo, em 4.370.338 e EP 50.551; o agonista GABA-B e antagonista GABA-C SKF 97541, que está descrito, por exemplo, em Froestl et al., J. Med. Chem. 38 3297 (1995); Hoskison et al., Neurosci. Lett. 2004, 365(1), 48-53 e Hue et al., J. Insect Physiol. 1997, 43(12), 1125-1131; o agonista GABA-B Baclofen,

que está descrito, por exemplo, na Patente US 3.471.548; o agonista GABA-C ácido cis-4-aminocrotônico (CACA), que está descrito, por exemplo, em Ulloor et al. J. Neurophysiol. 2004, 91(4), 1822-31; o antagonista GABA-A Faclofen, que está descrito, por exemplo, em Kerr et al. Brain Res. 1987, 405, 150; Karlsson et al. Eur. J Pharmacol. 1988, 148, 485; e Hasuo, Gallagher Neurosci. Lett. 1988, 86, 77; o antagonista GABA-A SR 95531, que está descrito, por exemplo, em Stell et al. J. Neurosci. 2002, 22(10), RC223; Wermuth et al., J.Med.Chem. 30 239 (1987); e Luddens & Korpi, J.Neurosci. 15: 6957 (1995); o antagonista GABA-A Bicuculina, que está descrito, por exemplo, em Groenewoud, J. Chem. Soc. 1936, 199; Olsen et al., Brain Res. 102: 283 (1976) e Haworth et al. Nature 1950, 165, 529; o antagonista seletivo de GABA-B, CGP 35348, que está descrito, por exemplo, em Olpe et al. Eur. J. Pharmacol. 1990, 187, 27; Hao et al. Neurosci. Lett. 1994, 182, 299; e Froestl et al. Pharmacol. Rev. Comm. 1996, 8, 127; o antagonista seletivo GABA-B, CGP 46381, que está descrito, por exemplo, em Lingenhoehl, Pharmacol. Comm. 1993, 3, 49; o antagonista seletivo GABA-B, CGP 52432, que está descrito, por exemplo, em Lanza et al. Eur. J. Pharmacol. 1993, 237, 191; Froestl et al. Pharmacol. Rev. Comm. 1996, 8, 127; Bonanno et al. Eur. J. Pharmacol. 1998, 362, 143; e Libri et al. Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol. 1998, 358, 168; o antagonista seletivo GABA-B, CGP 54626, que está descrito, por exemplo, em Brugger et al. Eur. J. Pharmacol. 1993, 235, 153; Froestl et al. Pharmacol. Rev. Comm. 1996, 8, 127; e Kaupmann et al. Nature 1998, 396, 683; o antagonista seletivo GABA-B, CGP 55845, que é um antagonista de receptor GABA descrito, por exemplo, em Davies et al. Neuropharmacology 1993, 32, 1071; Froestl et al. Pharmacol. Rev. Comm. 1996, 8, 127; e Deisz Neuroscience 1999, 93, 1241; o antagonista seletivo GABA-B, Saclofeno, que está descrito, por exemplo, em Bowery, TIPS, 1989, 10, 401; e Kerr et al. Neurosci Lett. 1988;92(1):92-6; o antagonista GABA-B, 2-Hidroxisaclofeno, que está descrito, por exemplo, em Kerr et al. Neurosci. Lett. 1988, 92, 92; e Curtis et al. Neurosci. Lett. 1988, 92, 97; o antagonista GABA-B, SCH 50,911, que está descrito, por exemplo, em Carruthers et al., Bioorg Med Chem Lett 8: 3059-3064 (1998); Bolser et al. J. Pharmacol. Exp.

Ther. 1996, 274, 1393; Hosford et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 274, 1399; e Ong et al. Eur. J. Pharmacol. 1998, 362, 35; o antagonista seletivo GABA-C, TPMPA, que está descrito, por exemplo, em Schlicker et al., Brain Res. Bull. 2004, 63(2), 91-7; Murata et al., Bioorg.Med.Chem.Lett. 6: 2073  
 5 (1996); e Ragozzino et al., Mol.Pharmacol. 50: 1024 (1996); um derivado de GABA, como a pregabalina [(S)-(+)-3-isobutilgaba] ou a gabapentina [ácido acético 1-(aminometil)ciclohexano]. A gabapentina está descrita, por exemplo, na Patente US 4.024.175; o agonista solúvel em lipídio de GABA, Progabida, que é metabolizado *in vivo* em GABA e/ou em derivados de GABA  
 10 farmaceuticamente ativos *in vivo*. A prograbida está descrita, por exemplo, nas Patentes US 4.094.992 e 4.361.583; o inibidor GAT1, Tiagabina, que está descrito, por exemplo, na Patente US 5.010.090 e Andersen et al. J. Med. Chem. 1993, 36, 1716; o inibidor de transaminase GABA, ácido valproico (ácido 2-propilpentanoico ou ácido dispropilacético), que está descrito,  
 15 por exemplo, na Patente US 4.699.927 e Carraz et al., Therapie, 1965, 20, 419; o inibidor de transaminase GABA, Vigabatrina, que está descrito, por exemplo, na Patente US 3.960.927; ou Topiramato, que está descrito, por exemplo, na Patente US 4.513.006.

Além disso, o agente neurogênico em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um agente neurogênico sensibilizante que é um agente conhecido como antiepilético. Exemplos não-limitantes de tais agentes incluem carbamazepina ou tegretol (CAS RN 298-46-4), clonazepam (CAS RN 1622-61-3), BPA ou 3-(p-boronofenil)alanina (CAS RN 90580-64-6), gabapentina ou neurontina (CAS  
 25 RN 60142-96-3), fentoína (CAS RN 57-41-0), topiramato, lamotrigina ou lamictal (CAS RN 84057-84-1), fenobarbital (CAS RN 50-06-6), oxcarbazepina (CAS RN 28721-07-5), primidona (CAS RN 125-33-7), etosuximida (CAS RN 77-67-8), levetiracetam (CAS RN 102767-28-2), zonisamida, tiagabina (CAS RN 115103-54-3), depakote ou divalproex de sódio (CAS RN 76584-70-8),  
 30 felbamato (antagonista de canal de sódio e receptor NMDA) ou pregabalina (CAS RN 148553-50-8).

Em modalidades adicionais, o agente neurogênico sensibilizante

pode ser um modulador direto ou indireto conhecido de receptores da dopamina. Exemplos adicionais não-limitantes desses agentes incluem os agonistas indiretos de dopamina, metilfenidato (CAS RN 113-45-1) ou cloridrato de metilfenidato (também conhecido como ritalina CAS RN 298-59-9), amfetamina (CAS RN 300-62-9) e metanfetamina (CAS RN 537-46-2) e os agonistas diretos da dopamina, sumanirol (CAS RN 179386-43-7), ropinirol (CAS RN 91374-21-9) e rotigotina (CAS RN 99755-59-6). Exemplos adicionais não-limitantes incluem 7-OH-DPAT, quinpirola, haloperidol ou clozapina.

Exemplos adicionais não-limitantes incluem bromocriptina (CAS RN 25614-03-3), adrogolida (CAS RN 171752-56-0), pramipexol (CAS RN 104632-26-0), Ropinirol (CAS RN 91374-21-9), apomorfina (CAS RN 58-00-4) ou cloridrato de apomorfina (CAS RN 314-19-2), lisurida (CAS RN 18016-80-3), cloridrato de sibenadet ou Viozan (CAS RN 154189-24-9), L-DOPA ou Levodopa (CAS RN 59-92-7), melevodopa (CAS RN 7101-51-1), etilevodopa (CAS RN 37178-37-3), cloridrato de talipexol (CAS RN 36085-73-1) ou Tali-pexol (CAS RN 101626-70-4), Nolomirol (CAS RN 90060-42-7), quinolorano (CAS RN 97466-90-5), pergolida (CAS RN 66104-22-1), fenoldopam (CAS RN 67227-56-9), Carmoxirol (CAS RN 98323-83-2), tergurida (CAS RN 37686-84-3), cabergolina (CAS RN 81409-90-7), quinagolida (CAS RN 87056-78-8) ou cloridrato de quinagolida (CAS RN 94424-50-7), sumanirol, docarpamina (CAS RN 74639-40-0), SLV-308 ou 2(3H)-benzoxazolona, 7-(4-metil-1-piperazinil)-monocloridrato (CAS RN 269718-83-4), aripiprazola (CAS RN 129722-12-9), bifeprunox, lisdexanfetamina dimesilato (CAS RN 608137-33-3), safinamida (CAS RN 133865-89-1) ou Adderall ou anfetamina (CAS RN 300-62-9).

Em modalidades adicionais, o agente neurogênico usado em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um modulador conhecido de sódio duplo e canal de cálcio. Exemplos não-limitantes de tais agentes incluem safinamida e zonisamida. Exemplos adicionais não-limitantes incluem enecadin (CAS RN 259525-01-4), levosemotiadil (CAS RN 116476-16-5), bisaramil (CAS RN 89194-77-4), SL-34.0829 (vide a Patente 6.897.305 dos EUA), lifarizina (CAS RN 119514-66-

8), JTV-519 (4-[3-(4-benzilpiperidin-1-il)propionil]-7-metóxi-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina mono-cloridrato) e delapril.

Em modalidades adicionais, o agente neurogênico usado em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, po-  
 5 de ser um antagonista de canais de cálcio conhecido como amlodipina (CAS RN 88150-42-9) ou maleato de amlodipina (CAS RN 88150-47-4), nifedipina (CAS RN 21829-25-4), MEM-1003 (CAS RN vide Rose et al. "Efficacy of MEM 1003, a novel calcium channel blocker, in delay and trace eyeblink conditioning in older rabbits." Neurobiol Aging. 16 abril 2006 16; [Epub antes  
 10 da impressão]), isradipina (CAS RN 75695-93-1), felodipina (CAS RN 72509-76-3; ácido 3,5-piridina-dicarboxílico, 1,4-di-hidro-4-(2,3-diclorofenil)-2,6-dimetil-, etil metil éster) ou felodipina (CAS RN 86189-69-7; ácido 3,5-piridina-dicarboxílico, 4-(2,3-diclorofenil)-1,4-di-hidro-2,6-dimetil-, etil metil éster, (+-)-), lemdipina (CAS RN 125729-29-5 ou 94739-29-4), clevidipina  
 15 (CAS RN 166432-28-6 ou 167221-71-8), verapamil (CAS RN 52-53-9), ziconotida (CAS RN 107452-89-1), maleato de monatepil (CAS RN 132046-06-1), manidipina (CAS RN 89226-50-6), furnidipina (CAS RN 138661-03-7), nitrendipina (CAS RN 39562-70-4), loperamida (CAS RN 53179-11-6), amiodarona (CAS RN 1951-25-3), bepridil (CAS RN 64706-54-3), diltiazem (CAS  
 20 RN 42399-41-7), nimodipina (CAS RN 66085-59-4), lamotrigina, cinarizina (CAS RN 298-57-7), lacipidina (CAS RN 103890-78-4), nilvadipina (CAS RN 75530-68-6), dotarizina (CAS RN 84625-59-2), cilnidipina (CAS RN 132203-70-4), oxodipina (CAS RN 90729-41-2), aranidipina (CAS RN 86780-90-7), anipamil (CAS RN 83200-10-6), ipenoxazona (CAS RN 104454-71-9), clo-  
 25 ridrato de efonidipina ou NZ 105 (CAS RN 111011-53-1) ou efonidipina (CAS RN 111011-63-3), temiverina (CAS RN 173324-94-2), pranidipina (CAS RN 99522-79-9), dopropidil (CAS RN 79700-61-1), lercanidipina (CAS RN 100427-26-7), terodilina (CAS RN 15793-40-5), fantofarona (CAS RN 114432-13-2), azelnidipina (CAS RN 123524-52-7), mibefradil (CAS RN  
 30 116644-53-2) ou dicloridrato de mibefradil (CAS RN 116666-63-8), SB-237376 (vide Xu et al. "Electrophysiologic effects of SB-237376: a new antiarrhythmic compound with dual potassium and calcium channel blocking

action." J Cardiovasc Pharmacol. 2003 41(3):414-21), BRL-32872 (CAS RN 113241-47-7), S-2150 (vide Ishibashi et al. "Pharmacodynamics of S-2150, a simultaneous calcium-blocking and alpha1-inhibiting antihypertensive drug, in rats." J Pharm Pharmacol. 2000 52(3):273-80), nisoldipina (CAS RN 63675-72-9), semotiadil (CAS RN 116476-13-2), palonidipina (CAS RN 96515-73-0) ou cloridrato de palonidipina (CAS RN 96515-74-1), SL-87.0495 (vide Patente 6.897.305 dos EUA), YM430 (4(((S)-2-hidróxi-3-fenoxipropil)amino)butil metil 2,6-dimetil-((S)-4-(m-nitrofenil))-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato), barnidipina (CAS RN 104713-75-9), e AM336 ou CVID (vide Adams et al. "Omega-Conotoxin CVID Inhibits a Pharmacologically Distinct Voltage-sensitive Calcium Channel Associated with Transmitter Release from Pre-ganglionic Nerve Terminals" J. Biol. Chem., 278(6):4057-4062, 2003). Um exemplo adicional não-limitante é NMED-160.

Em outras modalidades, o agente neurogênico usado em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um modulador conhecido de um receptor de melatonina. Exemplos não-limitantes desses moduladores incluem agonistas de receptor de melatonina, LY-156735 (CAS RN 118702-11-7), agomelatina (CAS RN 138112-76-2), 6-cloromelatonina (CAS RN 63762-74-3), Ramelteon (CAS RN 196597-26-9), 2-metil-6,7-dicloromelatonina (CAS RN 104513-29-3) e ML 23 (CAS RN 108929-03-9).

Em outras modalidades, o agente neurogênico em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um modulador conhecido de um receptor da melanocortina. Exemplos não-limitantes desses agentes incluem agonistas de receptor de melanocortina selecionados do melanotan II (CAS RN 121062-08-6), PT-141 ou bremelanotida (CAS RN 189691-06-3), HP-228 (vide Getting et al. "The melanocortin peptide HP228 displays protective effects in acute models of inflammation and organ damage." Eur J Pharmacol. 2006 Jan 24) ou AP214 da Action Pharma A/S.

Modalidades adicionais incluem uma combinação de um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, e um modulador conhecido da

função de angiotensina II, como em um receptor de angiotensina II. Em algumas modalidades, o agente de sensibilização neurogênico usado com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um inibidor conhecido de uma enzima de conversão de angiotensina (ACE). Exemplos

5 não-limitantes desses inibidores conhecidos incluem um agente contendo sulfidril (ou mercapto), como alacepril, captopril (Capoten®), fentiapril, pivopril, pivalopril, ou zofenopril; um agente contendo dicarboxilato, como enalapril (Vasotec® ou Renitec®) ou enalaprilat, ramipril (Altace® ou Tritace® ou Ramace®), quinapril (Accupril®) ou cloridrato de quinapril, perindopril (Co-

10 versyl®) ou erbumina de perindopril (Aceon®), lisinopril (Lisodur® ou Prinivil® ou Zestril®); um agente contendo fosfonato (ou fosfato), como fosinopril (Monopril®), fosinoprilato, fosinopril sódico (CAS RN 88889-14-9), benazepril (Lotensin®) ou cloridrato de benazepril, imidapril ou cloridrato de imidapril, moexipril (Univasc®) ou trandolapril (Mavik®). Em outras modalidades, um

15 modulador é administrado na forma de um éster que aumenta a biodisponibilidade mediante a administração oral com conversão subsequente em metabólitos com maior atividade.

Outras modalidades incluem moduladores conhecidos da angiotensina II que ocorrem naturalmente, como casoquininas e lactoquininas

20 (produtos da degradação da caseína e do soro) que podem ser administradas como tais para remover a necessidade da sua formação durante a digestão. Modalidades adicionais não exclusivas de antagonistas conhecidos do receptor de angiotensina incluem candesartan (Atacand® ou Ratacand®, 139481-59-7) ou candesartana cilexetil; eprosartana (Teveten®) ou mesilato

25 de eprosartana; irbesartana (Aprovel® ou Karvea® ou Avapro®); losartana (Cozaar® ou Hyzaar®); olmesartana (Benicar®, CAS RN 144689-24-7) ou olmesartana medoxomila (CAS RN 144689-63-4); telmisartana (Micardis® ou Pritor®); ou valsartana (Diovan®).

Exemplos adicionais não-limitantes de um modulador de angio-

30 tensina conhecido que pode ser usado em um composto incluem nateglinida ou starlix (CAS RN 105816-04-4); tasosartana ou seu metabólito enoltasosartana; omapatrilato (CAS RN 167305-00-2); ou uma combinação de nate-

glinida e valsartana, amlodipina e benazepril (Lotrel 10-40 ou Lotrel 5-40) ou delapril e manidipina (CHF 1521).

Adicionalmente, o agente usado com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um agonista conhecido de receptor 5HT1a (ou agonista parcial) como bupiriona (buspar). Em algumas modalidades, um agonista conhecido do receptor 5HT1a é uma azapirona, como, entre outros, tandospirona, gepirona e ipsapirona. Exemplos adicionais não-limitantes de agonistas conhecidos de receptor 5HT1a incluem fle-sinoxana (CAS RN 98206-10-1), cloridrato MDL 72832, U-92016A, (+)-UH  
 5 301, F 13714, F 13640, 6-hidróxi-bupiriona (vide US 2005/0137206), S-6-hidróxi-bupiriona (vide US 2003/0022899), R-6-hidróxi-bupiriona (vide US 2003/0009851), adatanserina, sacarídeo de bupiriona (vide WO 00/12067) ou 8-hidróxi-2-dipropilaminotetralina (8-OHDPAT).

Exemplos adicionais não-limitantes de agonistas conhecidos de  
 15 receptor 5HT1a incluem OPC-14523 (1-[3-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]propil]-5-metóxi-3,4-di-hidro-2[1H]-quinolinona monometanossul-fonato); BMS-181100 ou BMY 14802 (CAS RN 105565-56-8); flibanserina (CAS RN 167933-07-5); repinotana (CAS RN 144980-29-0); lesopitrona (CAS RN 132449-46-8); piclozotan (CAS RN 182415-09-4); Aripiprazola,  
 20 Org-13011 (1-(4-trifluorometil-2-piridinil)-4-[4-[2-oxo-1-pirrolidinil]butil]piperazina (E)-2-butenedioato); SDZ-MAR-327 (vide Christian et al. "Positron emission tomographic analysis of central dopamine D1 recep-tor binding in normal subjects treated with the atypical neuroleptic, SDZ MAR 327." Int J Mol Med. 1998 1(1):243-7); MKC-242 ((S)-5-[3-[(1,4-benzodioxan-  
 25 2-il-metil)amino]propóxi]-1,3-benzodioxola HCl); vilazodona; sarizotana (CAS RN 177975-08-5); roxindol (CAS RN 112192-04-8) ou metanossulfonato de roxindol (CAS RN 119742-13-1); alnespirona (CAS RN 138298-79-0); bro-mergurida (CAS RN 83455-48-5); xaliprodeno (CAS RN 135354-02-8); suci-nato de mazapertina (CAS RN 134208-18-7) ou mazapertina (CAS RN  
 30 134208-17-6); PRX-00023; F-13640 ((3-cloro-4-flúor-fenil)-[4-flúor-4-[(5-metil-piridina-2-il-metil)-amino]metil]piperidina-1-il]metanona, sal de ácido fumárico); eptapirona (CAS RN 179756-85-5); Ziprasidona (CAS RN 146939-



27-7); Sunepitrona (vide Becker et al. "G protein-coupled receptors: In silico drug discovery in 3D" PNAS 2004 101(31):11304-11309); umespirona (CAS RN 107736-98-1); SLV-308; bifeprunox; e zalospirona (CAS RN 114298-18-9).

5                    Ainda outros exemplos não-limitantes incluem AP-521 (agonista parcial de AsahiKasei) e Du-123015 (da Solvay).

Alternativamente, o agente usado com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um agonista conhecido de receptor 5HT4 (ou agonista parcial). Em algumas modalidades, um agonista conhecido de receptor 5HT4 ou agonista parcial é uma benzamida substituída, como cisaprida; individual, ou uma combinação de enantiômeros de cisaprida ((+) cisaprida e (-) cisaprida); mosaprida; e renzaprida como exemplos não excludentes. Em outras modalidades, a entidade química é um derivado de benzofurano, como prucaloprida. Modalidades adicionais incluem indóis, como tegaserod, ou benzimidazolonas. Outras entidades químicas, entre outras, conhecidas como agonistas de receptor 5HT4 ou agonista parcial incluem zacoprida (CAS RN 90182-92-6), SC-53116 (CAS RN 141196-99-8) e seu respectivo racemato SC-49518 (CAS RN 146388-57-0), BIMU1 (CAS RN 127595-43-1), TS-951 (CAS RN 174486-39-6) ou ML10302 CAS  
10                    RN 148868-55-7). Entidades químicas adicionais incluem metoclopramida, 5-metoxitriptamina, RS67506, 2-[1-(4-piperonil)piperazinil]benzotiazola, RS66331, BIMU8, SB 205149 (o análogo quaternário n-butil da renzaprida) ou uma carbazimidamida indol conforme descrito por Buchheit et al. ("The serotonin 5-HT4 receptor. 2. Structure-activity studies of the indole carbazimidamide class of agonists." J Med Chem. (1995) 38(13):2331-8). Outros  
15                    Exemplos adicionais não-limitantes incluem norcisaprida (CAS RN 102671-04-5) que é o metabólito da cisaprida; citrato de mosaprida; a forma maleato de tegaserod (CAS RN 189188-57-6); cloridrato de zacoprida (CAS RN 99617-34-2); mezacoprida (CAS RN 89613-77-4); SK-951 ((+)-4-amino-N-(2-(1-azabicyclo(3.3.0)octan-5-il)etil)-5-cloro-2,3-di-hidro-2-  
20                    metilbenzo(b)furan-7-carboxamida hemifumarato); ATI-7505, um análogo de cisaprida da ARYx Therapeutics; SDZ-216-454, um agonista seletivo de re-

ceptor 5HT<sub>4</sub> que estimula a formação de cAMP de uma forma dependente da concentração (vide Markstein et al. "Pharmacological characterisation of 5-HT receptors positively coupled to adenylyl cyclase in the rat hippocampus." Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. (1999) 359(6):454-9); SC-54750, ou aminometilazaadamantano; Y-36912, ou 4-amino-N-[1-[3-(benzilsulfonil)propil]piperidina-4-il-metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida conforme descrito por Sonda et al. ("Synthesis and pharmacological properties of benzamide derivatives as selective serotonin 4 receptor agonists." Bioorg Med Chem. (2004) 12(10):2737-47); TKS159, ou 4-amino-5-cloro-2-metóxi-N-[(2S,4S)-1-etil-2-hidroximetil-4-pirrolidina-il] benzamida, conforme relatado por Haga et al. ("Effect of TKS159, a novel 5-hydroxytryptamine<sub>4</sub> agonist, on gastric contractile activity in conscious dogs."); RS67333, ou 1-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-3-(1-n-butil-4-piperidinil)-1-propanona; KDR-5169, ou diidrato de cloridrato 4-amino-5-cloro-N-[1-(3-flúor-4-metoxibenzil)piperidina-4-il]-2-(2-hidro xietóxi) benzamida conforme relatado por Tazawa, et al. (2002) "KDR-5169, a new gastrointestinal prokinetic agent, enhances gastric contractile and emptying activities in dogs and rats." Eur J Pharmacol 434(3):169-76); SL65.0155, ou 5-(8-amino-7-cloro-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxina-5-il)-3-[1-(2-fenil etil)-4-piperidinil]-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona mono-cloridrato; e Y-34959, ou 4-Amino-5-cloro-2-metóxi-N-[1-[5-(1-metilindol-3-il-carbonilamino)pentil]piperidina-4-il-metil] benzamida.

Outros agonistas conhecidos do receptor 5HT<sub>4</sub> e agonistas parciais, para uso em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, incluem, entre outros, metoclopramida (CAS RN 364-62-5), 5-metoxitriptamina (CAS RN 608-07-1), RS67506 (CAS RN 168986-61-6), 2-[1-(4-piperonil)piperazinil]benzotiazola (CAS RN 155106-73-3), RS66331 (vide Buccafusco et al. "Multiple Central Nervous System Targets for Eliciting Beneficial Effects on Memory and Cognition." (2000) Pharmacology 295(2):438-446), BIMU8 (endo-N-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,3-dehidro-2-oxo-3-(prop-2-il)-1H-benzimid-azola-1-carboxamida) ou SB 205149 (o análogo quaternário n-butil da renzaprida). Compostos relacionados com metoclopramida, como dicloridrato de metoclopramida (CAS RN

2576-84-3) ou dicloridrato de metoclopramida (CAS RN 5581-45-3) ou dicloridrato de metoclopramida (CAS RN 7232-21-5 ou 54143-57-6) também podem ser usados em uma combinação ou método conforme descrito neste documento.

5                   Adicionalmente, o agente usado com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um antagonista conhecido de receptor 5HT<sub>3</sub>, como azasetrona (CAS RN 123039-99-6); ondansetrona (CAS RN 99614-02-5) ou cloridrato de ondansetrona (CAS RN 99614-01-4); cilansetrona (CAS RN 120635-74-7); alóxi ou cloridrato de palonosetrona  
10 (CAS RN 135729-62-3); palenosetrona (CAS RN 135729-61-2 ou 135729-56-5); cisplatina (CAS RN 15663-27-1); Lotronex ou cloridrato de alosetrona (CAS RN 122852-69-1); Anzemet ou mesilato de dolasetrona (CAS RN 115956-13-3); zacoprida ou R-zacoprida; E-3620 ([3(S)-endo]-4-amino-5-cloro-N-(8-metil--  
15 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-2[(1-metil-2-butinil)óxi]benzamida) ou E-3620 HCl (3(S)-endo-4-amino-5-cloro-N-(8-metil-8- azabicyclo [3.2.1] oct- 3-il)-2-(1-metil-2-butinil)óxi)-benzamida-HCl); YM 060 ou cloridrato de ramosetron (CAS RN 132907-72-3); um antagonista derivado de tieno[2,3-d]pirimidina descrito na Patente 6.846.823, como DDP 225 ou MCI 225 (CAS RN 135991-48-9); marinol ou dronabinol (CAS RN  
20 1972-08-3); ou Lac Hydrin ou lactato de amônio (CAS RN 515-98-0); Kytril ou cloridrato de granisetrona (CAS RN 107007-99-8); bemesetrona (CAS RN 40796-97-2); tropisetrona (CAS RN 89565-68-4); zatosetrona (CAS RN 123482-22-4); mirisetrona (CAS RN 135905-89-4) ou maleato de mirisetrona (CAS RN 148611-75-0); ou renzaprida (CAS RN 112727-80-7).

25                   Adicionalmente, o agente usado com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um antagonista de receptor 5HT<sub>2A/2C</sub> conhecido como cetanserina (CAS RN 74050-98-9) ou tartarato de cetanserina; risperidona; olanzapina; adatanterina (CAS RN 127266-56-2); ritanserina (CAS RN 87051-43-2); etoperidona; nefazodona; deramciclina  
30 na (CAS RN 120444-71-5); Geoden ou cloridrato de ziprasidona (CAS RN 138982-67-9); Zeldox ou ziprasidona ou cloridrato de ziprasidona; EMD 281014  
(7-[4-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-piperazina-1-carbonil]-1H-indol-3-

carbonitrilo HCl); MDL 100907 ou M100907 (CAS RN 139290-65-6); Effexor XR (formulação da venlafaxina); zomaril ou iloperidona; quetiapina (CAS RN 111974-69-7) ou fumarato de quetiapina (CAS RN 111974-72-2) ou seroquel; SB 228357 ou SB 243213 (vide Bromidge et al. "Biarylcarbamoylindolines are novel and selective 5-HT(2C) receptor inverse agonists: identificação de 5-metil-1-[[2-[(2-metil-3-piridil)óxi] - 5-piridil]carbamoil]-6-trifluorometilindolina (SB-243213) como um agente antidepressivo/anxiolítico." J Med Chem. 2000 43(6):1123-34; SB 220453 ou Tonabersat (CAS RN 175013-84-0); Sertindol (CAS RN 106516-24-9); eplivanserina (CAS RN 130579-75-8) ou fumarato de eplivanserina (CAS RN 130580-02-8); cloridrato de lubazodona (CAS RN 161178-10-5); ciproheptadina (CAS RN 129-03-3); pizotilina ou pizotifeno (CAS RN 15574-96-6); mesulergina (CAS RN 64795-35-3); irindalona (CAS RN 96478-43-2); MDL 11939 (CAS RN 107703-78-6); ou pruvanserina (CAS RN 443144-26-1).

Exemplos adicionais não-limitantes de moduladores incluem agonistas ou agonistas parciais de 5-HT<sub>2C</sub> conhecidos, como *m*-clorofenilpiperazina; ou agonistas inversos de receptor 5-HT<sub>2A</sub>, como ACP 103 (CAS RN: 868855-07-6), APD125 (da Arena Pharmaceuticals), AVE 8488 (da Sanofi-Aventis) ou TGWOOAD/AA (da Fabre Kramer Pharmaceuticals).

Adicionalmente, o agente usado com um derivado de 4-acilaminopiridina como o MKC-231 pode ser um antagonista conhecidos de receptor 5HT<sub>6</sub>, como SB-357134 (N-(2,5-dibromo-3-fluorofenil)-4-metóxi-3-piperazin-1-il-benzenossulfonamida); SB-271046 (5-cloro-N-(4-metóxi-3-(piperazin-1-il)fenil)-3-metilbenzo[b]tiofene-2-sulfonamida); Ro 04-06790 (N-(2,6-bis(metilamino)pirimidin-4-il)-4-aminobenzenossulfonamida); Ro 63-0563 (4-amino-N-(2,6 bis-metilamino-piridin-4-il)-benzeno sulfonamida); clozapina ou respectivo metabólito N-desmetilclozapina; olanzapina (CAS RN 132539-06-1); fluperlapina (CAS RN 67121-76-0); seroquel (quetiapina ou fumarato de quetiapina); clomipramina (CAS RN 303-49-1); amitriptilina (CAS RN 50-48-6); doxepina (CAS RN 1668-19-5); nortriptilina (CAS RN 72-69-5); 5-metoxitriptamina (CAS RN 608-07-1); bromocriptina (CAS RN

25614-03-3); octoclotepina (CAS RN 13448-22-1); clorpromazina (CAS RN 50-53-3); loxapina (CAS RN 1977-10-2); flufenazina (CAS RN 69-23-8); ou GSK 742457 (apresentado por David Witty, "Early Optimisation of in vivo Activity: the discovery of 5-HT<sub>6</sub> Receptor Antagonist 742457" GlaxoSmithKline, SCIpharm 2006, International Pharmaceutical Industry Conference in Edinburgh, 16 de maio de 2006).

Como um exemplo adicional não-limitante, o modulador 5HT<sub>6</sub> conhecido pode ser SB-258585 (4-Iodo-N-[4-metóxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-benzeno-sulfonamido); PRX 07034 (da Predix Pharmaceuticals) ou um agonista parcial, como E-6801 (6-cloro-N-(3-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-5-il)imidazo[2,1-b]tiazola-5-sulfonamida) ou E-6837 (5-cloro-N-(3-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-5-il)naftaleno-2-sulfonamida).

Adicionalmente, o agente usado em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um composto conhecido (ou "modulador de monoamino") que modula a neurotransmissão mediada por um ou mais neurotransmissores de monoamino (referidos neste documento como "monoaminos") ou outro aminos biogênicos, como amino traço (TAs) como um exemplo não excludente. TAs são amins endógenas ativas no CNS, estruturalmente relacionadas a amino biogênicos clássicos (por exemplo, norepinefrina, dopamina (4-(2-aminoetil)benzeno-1,2-diol) e/ou serotonina (5-hidroxitriptamina (5-HT)), ou um metabólito, precursor, pró-fármaco ou análogo dos mesmos. Os métodos da descrição incluem administração de um ou mais TAs conhecidos em uma combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231. Moduladores adicionais de receptor de monoamino ativos no CNS são bem-conhecidos na técnica, e estão descritos, por exemplo, no Merck Index, 12a Ed. (1996).

Alguns produtos alimentares, como chocolates, queijos e vinhos, também podem fornecer uma fonte alimentar significativa de TAs e/ou compostos relacionados a TA. Exemplos não-limitantes de Tas de mamíferos que são úteis como fatores constitutivos incluem triptamina, p-tiramina, m-tiramina, octopamina, sinefrina ou beta-feniletilamina (beta-PEA). Compostos relacionados a TAs adicionais úteis incluem, entre outros, 5-hidroxitriptamina,

anfetamina, bufotenina, 5-metoxitriptamina, di-hidrometoxitriptamina, fenilefrina, ou um metabólito, precursor, pró-fármaco ou análogo dos mesmos.

Em algumas modalidades, o fator constitutivo é um amino biogênico ou um ligante de um receptor associado a amino traço (TAAR), e/ou um agente que media um ou mais efeitos biológicos de um TA. Já foi demonstrado que TAs se vinculam e ativam vários receptores exclusivos, chamados TAARs, que incluem uma família de receptores integrados de proteína G (TAAR1-TAAR9) homólogos aos receptores do amino biogênico clássico. Por exemplo, o TAAR1 é ativado pela tiramina e beta-PEA.

Desta forma, modalidades não exclusivas incluem métodos e composições em que o fator constitutivo é beta-PEA, que foi indicado como tendo uma função neuromodulatória significativa no CNS mamífero e é encontrado em níveis relativamente elevados no hipocampo (por exemplo, Taga et al., *Biomed Chromatogr.*, 3(3): 118-20 (1989)); um metabólito, pró-fármaco, precursor ou outro análogo de beta-PEA, como o precursor L-fenilalanina de beta-PEA, o metabólito ácido beta-fenilacético (beta-PAA) do beta-PEA ou os análogos metilfenidato, anfetamina de beta-PEA e compostos relacionados.

A maioria dos TAs e monoaminos tem uma meia-vida curta (por exemplo, menos de aproximadamente 30 s) devido, por exemplo, ao rápido metabolismo extracelular. Assim, modalidades da publicação incluem o uso de um monoamino "modulador metabólico", que aumenta a concentração extracelular de um ou mais monoaminos, inibindo o metabolismo do monoamino. Em algumas modalidades, o modulador metabólico é um inibidor da enzima monoamino oxidase (MAO) que catalisa a desagregação extracelular de monoaminos em espécies inativas. As isoformas MAO-A e/ou MAO-B fornecem o via principal para o metabolismo de TA. Assim, em algumas modalidades, os níveis de TA são regulados pela modulação da atividade de MAO-A e/ou MAO-B. Por exemplo, em algumas modalidades, os níveis de TA endógenos são aumentados (e a sinalização de TA é melhorada) pela administração de um inibidor de MAO-A e/ou MAO-B, em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, conforme descrito

neste documento.

Exemplos não-limitantes de inibidores da monoamino oxidase (MAO) incluem inibidores conhecidos da isoforma MAO-A, que preferencialmente desaminam a 5-hidroxitriptamina (serotonina) (5-HT) e a norepinefrina (NE), e/ou a isoforma MAO-B, que preferencialmente desamina a feniletilamina (PEA) e a benzilamina (MAO-A e MAO-B metabolizam a dopamina (DA)). Em diversas modalidades, inibidores MAO podem ser irreversíveis ou reversíveis (por exemplo, inibidores reversíveis de MAO-A (RIMA)), e podem ter potências variantes contra MAO-A e/ou MAO-B (por exemplo, inibidores duplos não-seletivos ou inibidores seletivos de isoforma). Exemplos não-limitantes de inibidores da MAO úteis em métodos descritos neste documento incluem clorgilina, L-deprenil, isocarboxazida (Marplan), aiahuasca, nialamida, iproniazida, iproclozida, moclobemida (Aurorix), fenelzina (Nardil), tranilcipromina (Parnate) (o congênico da fenelzina), toloxatona, levo-deprenil (Selegilina), armala, RIMAs (por exemplo, moclobemida, descritos em Da Prada et al., *J Pharmacol Exp Ther* 248: 400-414 (1989); brofaromina; e befloxatona, descritos em Curet et al., *J Affect Disord* 51: 287-303 (1998)), lazabemida (Ro 19 6327), descrito em *Ann. Neurol.*, 40(1): 99-107 (1996), e SL25.1131, descrito em Aubin et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 310: 1171-1182 (2004).

Em modalidades adicionais, o modulador de monoamino é um "inibidor de recaptação", que aumenta os níveis de monoaminos extracelulares inibindo o transporte de monoaminos para longe do espaço sináptico e/ou outras regiões extracelulares. Em algumas modalidades, o modulador de monoamino é um inibidor da recaptação de monoaminos, que pode seletivamente/preferencialmente inibir a recaptação de um ou mais monoaminos relativos a um ou mais monoaminos outros. O termo "inibidores de recaptação" inclui compostos que inibem o transporte de monoaminos (por exemplo, inibidores de recaptação) e/ou a vinculação de substratos de monoamino (por exemplo, bloqueadores de recaptação) por proteínas de transportadores (por exemplo, o transportador da dopamina (DAT), o transportador de NE (NET), o transportador de 5-HT (SERT), e/ou o transportador extraneuronal

de monoamino (EMT)) e/ou outras moléculas que mediam a remoção de monoaminos extracelulares. Inibidores de recaptção de monoamino geralmente são classificados de acordo com suas potências com respeito a monoaminos específicos, como descrito, por exemplo, in Koe, J. Pharmacol. Exp. Ther.. 199: 649-661 (1976). Entretanto, referências a compostos como sendo ativos em relação a um ou mais monoaminos não devem ser consideradas exaustivas ou inclusivas de monoaminos modulados *in vivo*, mas somente como orientação geral para o médico qualificado selecionar compostos para uso em métodos terapêuticos descritos neste documento.

10               Em modalidades relacionadas a um modulador de amino biogênico usado em um composto ou método com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, conforme descrito neste documento, o modulador pode ser (i) uma norepinefrina e inibidor da recaptção de dopamina, como bupropiona (descrito, por exemplo, nas Patentes 3.819.706 e 15 3.885.046) ou (S,S)-hidroxibupropiona (descrito, por exemplo, na Patente 6.342.496 dos EUA); (ii) inibidores seletivos de recaptção da dopamina, como medifoxamina, amineptina (descrito, por exemplo, nas Patentes 3.758.528 e 3.821.249), GBR12909, GBR12783 e GBR13069, descritos em Andersen, Eur J Pharmacol, 166:493-504 (1989); ou (iii) um "liberador" de 20 monoamino que estimula a liberação de monoaminos, como aminos biogênicos de regiões pré-sinápticas, por exemplo, através da modulação de receptores pré-sinápticos (por exemplo, auto-receptores, hetero-receptores), modulando o empacotamento (por exemplo, formação vesicular) e/ou liberação (por exemplo, fusão e liberação vesicular) de monoaminos e/ou modulando a 25 liberação de monoaminos de qualquer outra forma. De forma vantajosa, liberadores de monoamino fornecem um método para aumentar os níveis de um ou mais monoaminos dentro do espaço sináptico ou outra região extracelular, independentemente da atividade do neurônio pré-sináptico.

30               Liberadores de monoamino úteis nas combinações fornecidas neste documento incluem fenfluramina ou p-cloroanfetamina (PCA) ou a dopamina, norepinefrina, e composto de liberação de serotonina, amineptina (descritos, por exemplo, nas Patentes 3.758.528 e 3.821.249).



O agente usado com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um inibidor conhecido da fosfodiesterase (PDE). Em algumas modalidades, um inibidor conhecido da atividade do PDE inclui um inibidor de um PDE específico de cAMP. Exemplos não-limitantes de inibidores PDE específicos de cAMP úteis nos métodos descritos neste documento

5 incluem uma pirrolidinona, como um composto descrito nas Patentes 5.665.754, US20040152754 ou US20040023945; uma quinazolinona, como um composto descrito nas Patentes 6.747.035 ou 6.828.315, WO 97/49702 ou WO 97/42174; um derivado de xantina; uma fenilpiridina, como um com-

10 posto descrito nas Patentes 6.410.547 ou 6.090.817, ou WO 97/22585; um derivado diazepínico, como um composto descrito na publicação WO 97/36905; um derivado de oxima, como um composto descrito nas Patentes 5.693.659 ou WO 96/00215; uma naftiridina, como um composto descrito nas Patentes 5.817.670, 6.740.662, 6.136.821, 6.331.548, 6.297.248,

15 6.541.480, 6.642.250, ou 6.900.205, ou Trifilieff et al., Pharmacology, 301(1): 241-248 (2002), ou Hersperger et al., J Med Chem., 43(4):675-82 (2000); um benzofurano, como um composto descrito nas Patentes 5.902.824, 6.211.203, 6.514.996, 6.716.987, 6.376.535, 6.080.782, ou 6.054.475, ou EP 819688, EP685479, ou Perrier et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:323-326

20 (1999); uma fenantridina, conforme descrito nas Patentes 6.191.138, 6.121.279, ou 6.127.378; uma benzoxazola, como descrito na Patente 6.166.041 ou 6.376.485; um derivado de purina, como um composto descrito na Patente 6.228.859; uma benzamida, como um composto descrito nas Patentes 5.981.527 ou 5.712.298, ou WO95/01338, WO 97/48697 ou Ashton et

25 al., J. Med Chem 37: 1696-1703 (1994); um composto fenil substituído, como um composto descrito nas Patentes 6.297.264, 5.866.593, 6.55.859.034, 6.245.774, 6.197.792, 6.080.790, 6.077.854, 5.962.483, 5.674.880, 5.786.354, 5.739.144, 5.776.958, 5.798.373, 5.891.896, 5.849.770, 5.550.137, 5.340.827, 5.780.478, 5.780.477, ou 5.633.257, ou WO 95/35283;

30 um composto bifenil substituído, como o descrito na Patente 5.877.190; ou uma quinolinona, como um composto descrito nas Patente 6.800.625 ou publicação WO 98/14432.

Exemplos adicionais não-limitantes de inibidores PDE específicos de cAMP úteis nos métodos descritos neste documento incluem um composto descrito nas Patentes 6.818.651, 6.737.436, 6.613.778, 6.617.357, 6.146.876, 6.838.559, 6.884.800, 6.716.987, 6.514.996, 6.376.535, 5 6.740.655, 6.559.168, 6.069.151, 6.365.585, 6.313.116, 6.245.774, 6.011.037, 6.127.363, 6.303.789, 6.316.472, 6.348.602, 6.331.543, 6.333.354; 5.491.147; 5.608.070; 5.622.977; 5.580.888; 6.680.336; 6.569.890; 6.569.885; 6.500.856; 6.486.186; 6.458.787; 6.455.562; 6.444.671; 6.423.710; 6.376.489; 6.372.777; 6.362.213; 6.313.156; 10 6.294.561; 6.258.843; 6.258.833; 6.121.279; 6.043.263; RE38.624; 6.297.257; 6.251.923; 6.613.794; 6.407.108; 6.107.295; 6.103.718; 6.479.494; 6.602.890; 6.545.158; 6.545.025; 6.498.160; 6.743.802; 6.787.554; 6.828.333; 6.869.945; 6.894.041; 6.924.292; 6.949.573; 6.953.810; 6.156.753; 5.972.927; 5.962.492; 5.814.651; 5.723.460; 15 5.716.967; 5.686.434; 5.502.072; 5.116.837; 5.091.431; 4.670.434; 4.490.371; 5.710.160; 5.710.170; 6.384.236; ou 3.941.785; ou US20050119225, US20050026913, US20050059686, US20040138279, US20050222138, US20040214843, US20040106631, US 20030045557, US 20020198198, US20030162802, US20030092908, US 20030104974, 20 US20030100571, 20030092721, US20050148604, WO 99/65880, WO 00/26201, WO 98/06704, WO 00/59890, WO9907704, WO9422852, WO 98/20007, WO 02/096423, WO 98/18796, WO 98/02440, WO 02/096463, WO 97/44337, WO 97/44036, WO 97/44322, EP 0763534, Aoki et al., J Pharmacol Exp Ther., 295(1):255-60 (2000), Del Piaz et al., Eur. J. Med. Chem., 35; 463-480 (2000), ou Barnette et al., Pharmacol. Rev. Commun. 8: 25 65-73 (1997).

Em algumas modalidades, o inibidor PDE específico de cAMP é Cilomilast (SB-207499); Filaminast; Tibenelast (LY-186655); Ibudilast; Piclamilast (RP 73401); doxofilina; cipamfilina (HEP-688); atizoram (CP-80633); 30 teofilina; isobutilmetilxantina; mesopram (ZK-117137); zardaverina; vinpocetina; rolipram (ZK-62711); arofilina (LAS-31025); roflumilasto (BI-217); pumafentrina (BI-343); denbufilina; EHNA; milrinona; siguazodano; zaprinast;

tolafentrina; isbufilina; IBMX; 1C-485; difilina; verolilina; bamifilina; pentoxifilina; emprofilina; lirimilaste (BAI 19-8004); filaminast (WAI- PDA-641); benafentrina; trequinsina; nitroquazona; cilostamida; vesnarinona; piroximona; enoximona; amrinona; olprinona; imazodan ou 5-metil-imazodan; indolidan; anagrelida; carbazerana; ampizona; emoradan; motapizona; ftalazinol; lixazinona (RS 82856); quazinona; bemorandan (RWJ 22867); adibendand (BM 14,478); pimobendan (MCI-154); saterinona (BDF 8634); Tetomilast (OPC-6535); benzafentrina; sulmazol (ARL 115); revizinona; 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; Quiro-ciência 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-787258; L-826141; L-791943; LY181512; NCS-613; NM-702; NSP-153; NSP-306; NSP-307; Org-30029; Org-20241; Org-9731; ORG 9935; PD-168787; PD-190749; PD-190036; PDB-093; PLX650; PLX369; PLX371; PLX788; PLX939; Ro-20-1724; RPR-132294; RPR-117658A; RPR-114597; RPR-122818; RPR-132703; RS-17597; RS-25344; RS-14203; SCA 40; Sch-351591; SDZ-ISQ-844; SDZ-MKS-492; SKF 94120; SKF-95654; SKF-107806; SKF 96231; T-440; T-2585; WAY-126120; WAY-122331; WAY-127093B; WIN-63291; WIN-62582; V-11294A; VMX 554; VMX 565; XT-044; XT-611; Y-590; YM-58897; YM-976; ZK-62711; metil 3-[6-(2H-3,4,5,6-tetra-hidropiran-2-il-óxi)-2-(3-tienilcarbonil)benzo[b]furan-3-il]propanoato; ácido 4-[4-metóxi-3-(5-fenilpentilóxi)fenil]-2-metilbenzoico; metil 3-{2-[(4-clorofenil)carbonil]-6-hidroxibenzo[b]furan-3-il}propanoato; (*R*\*,*R*\*)-(±)-metil 3-acetil-4-[3-(ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]-3-metil-1-pirrolidina-carboxilato; ou 4-(3-bromofenil)-1-etil-7-metilhidropiridina[2,3-b]piridin-2-ona.

Em algumas modalidades, o inibidor conhecido de PDE inibe um PDE específico do cGMP. Exemplos não-limitantes de um inibidor PDE específico de cGMP para uso nos compostos e métodos descritos neste do-

cumento incluem uma pirimidina ou derivado de pirimidinona, como composto descrito nas Patentes 6677335, 6458951, 6251904, 6787548, 5294612, 5250534, ou 6469012, WO 94/28902, WO96/16657, EP0702555, e Eddahibi, Br. J. Pharmacol., 125(4): 681-688 (1988); um derivado de ácido griseólico, como um composto descrito na Patente 4.460.765; um ligante 1-arilnaftaleno, como o descrito em Ukita, J. Med. Chem. 42(7): 1293-1305 (1999); um derivado de quinazolina, como 4-[[3',4'-(metilenedióxi)benzil] amino]-6-metoxiquinazolina) ou um composto descrito nas Patentes 3.932.407 ou 4.146.718, ou RE31.617; uma pirroloquinolona ou pirrolopiridinona, conforme descrito nas Patentes 6.686.349, 6.635.638, 6.818.646, US20050113402; um derivado de carbolina, como um composto descrito nas Patentes 6.492.358, 6.462.047, 6.821.975, 6.306.870, 6.117.881, 6.043.252, ou 3.819.631, US20030166641, WO 97/43287, Daugan et al., J Med Chem., 46(21):4533-42 (2003), ou Daugan et al., J Med Chem., 9;46(21):4525-32 (2003); um derivado de imidazo, como um composto descrito nas Patentes 6.130.333, 6.566.360, 6.362.178, ou 6.582.351, US20050070541, ou US20040067945; ou um composto descrito nas Patentes 6.825.197; 5.719.283; 6.943.166; 5.981.527; 6.576.644; 5.859.009; 6.943.253; 6.864.253; 5.869.516; 5.488.055; 6.140.329; 5.859.006; ou 6.143.777; WO 96/16644, WO 01/19802, WO 96/26940, Dunn, Org. Proc. Res. Dev., 9: 88-97 (2005), ou Bi et al., Bioorg Med Chem Lett., 11(18):2461-4 (2001).

Em algumas modalidades, o inibidor de PDE usado em um composto ou método descrito neste documento é a cafeína. Em algumas modalidades, a cafeína é administrada em uma formulação que inclui um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231. Em outras modalidades, a cafeína é administrada simultaneamente com um derivado de 4-acilaminopiridina. Em modalidades alternativas, a cafeína é administrada em uma formulação, dosagem, ou concentração inferior ou superior àquela de uma bebida cafeinada, como café, chá ou refrigerantes. Em modalidades adicionais, a cafeína é administrada por meios não-orais, incluindo, entre outros, parenteral (por exemplo, intravenoso, intradérmico, subcutâneo, inalação), transdérmico (tópico), transmucosa, retal ou administração intranasal (incluindo, entre ou-

tros, inalação de suspensões de aerossol para a administração de compostos na mucosa nasal, traquéia e bronquíolos). A descrição inclui modalidades com a exclusão explícita de cafeína ou de um ou mais agentes descritos para uso em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231.

Em modalidades alternativas adicionais, a cafeína é uma forma isolada, como a que é separada de uma ou mais moléculas ou macromoléculas normalmente encontradas com cafeína antes do uso em uma combinação ou método conforme descrito neste documento. Em outras modalidades, a cafeína é completamente ou parcialmente purificada de uma ou mais moléculas ou macromoléculas normalmente encontradas com a cafeína. Casos exemplares de moléculas ou macromoléculas com cafeína incluem uma planta ou parte de planta, um animal ou parte de animal e produto alimentar ou bebida.

Exemplos não-limitantes de um inibidor PDE1 relatado incluem IBMX; vinpocetina; MMPX; KS-505a; SCH-51866; W-7; PLX650; PLX371; PLX788; fenotiazinas; ou um composto descrito na Patente US 4.861.891.

Exemplos não-limitantes de um inibidor PDE2 incluem EHNA; PLX650; PLX369; PLX788; PLX 939; Bay 60-7550 ou um composto relacionado descrito em Boess et al., Neuropharmacology, 47(7):1081-92 (2004); ou um composto descrito em US20020132754.

Exemplos não-limitantes de inibidores PDE3 conhecidos incluem um composto de di-hidroquinolinona, como cilostamida, cilostazol, vesnarinona ou OPC 3911; uma imidazolona como piroximona ou enoximona; uma biperidina como milrinona, amrinona ou olprinona; uma imidazolina como imazodan ou 5-metil-imazodan; uma piridazinona como indolidana; LY181512 (vide Komasa et al. "Differential sensitivity to cardiotonic drugs of cyclic AMP phosphodiesterases isolated from canine ventricular and sinoatrial-enriched tissues." J Cardiovasc Pharmacol. 1989 14(2):213-20); ibudilast; isomazola; motapizona; ftalazinol; trequinsina; lixazinona (RS 82856); Y-590; SKF 94120; quazinona; ICI 153,110; bemorandan (RWJ 22867); siguazodan (SK&F 94836); adibendan (BM 14,478); Pimobendan

(UD-CG 115, MCI-154); Saterinona (BDF 8634); NSP-153; zardaverina; uma quinazolina; benzafentrina; sulmazol (ARL 115); ORG 9935; CI-930; SKF-95654; SDZ-MKS-492; 349-U-85; EMD-53998; EMD-57033; NSP-306; NSP-307; Revizinona; NM-702; WIN-62582; ATZ-1993; WIN-63291; ZK-62711; 5 PLX650; PLX369; PLX788; PLX939; anagrelida; carbazeran; ampizona; emoradan; ou um composto descrito na patente 6.156.753.

Exemplos não-limitantes de inibidores PDE4 conhecidos incluem uma pirrolidinona, como um composto publicado na Patente 5.665.754, US20040152754 ou US20040023945; uma quinazolinona, como um com-  
 10 posto descrito nas Patentes 6.747.035 ou 6.828.315, WO 97/49702 ou WO 97/42174; um derivado de xantina; uma fenilpiridina, como um composto descrito nas Patentes 6.410.547 ou 6.090.817 ou WO 97/22585; um deriva-  
 do diazepínico, como um composto descrito na publicação WO 97/36905; um derivado de oxima, como um composto descrito nas Patente 5.693.659  
 15 ou WO 96/00215; a naftiridina, como um composto descrito nas Patentes 5.817.670, 6.740.662, 6.136.821, 6.331.548, 6.297.248, 6.541.480, 6.642.250, ou 6.900.205, ou Trifilieff et al., Pharmacology, 301(1): 241-248 (2002), ou Hersperger et al., J Med Chem, 43(4):675-82 (2000); um benzo-  
 furano, como um composto descrito nas Patentes 5.902.824, 6.211.203,  
 20 6.514.996, 6.716.987, 6.376.535, 6.080.782, ou 6.054.475; EP 819688, EP685479, ou Perrier et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:323-326 (1999); uma fenantridina, conforme descrito nas Patentes 6.191.138, 6.121.279, ou 6.127.378; um benzoxazol, como descrito na Patentes 6.166.041 ou 6.376.485; um derivado de purina, como um composto descrito na Patente  
 25 6.228.859; uma benzamida, como um composto descrito nas Patentes 5.981.527 ou 5.712.298, WO95/01338, WO 97/48697, ou Ashton et al., J. Med Chem 37: 1696-1703 (1994); um composto de fenila substituída, como um composto descrito nas Patentes 6.297.264; 5.866.593.65 5.859.034; 6.245.774; 6.197.792; 6.080.790; 6.077.854; 5.962.483; 5.674.880;  
 30 5.786.354; 5.739.144; 5.776.958; 5.798.373; 5.891.896; 5.849.770; 5.550.137; 5.340.827; 5.780.478; 5.780.477; ou 5.633.257; ou WO 95/35283; um composto de bifenila substituída, como o descrito na Patente 5.877.190;

ou uma quinolinona, como um composto descrito na Patente 6.800.625 ou publicação WO 98/14432.

Exemplos adicionais de inibidores PDE4 conhecidos úteis nos métodos descritos neste documento incluem um composto descrito nas Patentes 6.716.987; 6.514.996; 6.376.535; 6.740.655; 6.559.168; 6.069.151; 6.365.585; 6.313.116; 6.245.774; 6.011.037; 6.127.363; 6.303.789; 6.316.472; 6.348.602; 6.331.543; 6.333.354; 5.491.147; 5.608.070; 5.622.977; 5.580.888; 6.680.336; 6.569.890; 6.569.885; 6.500.856; 6.486.186; 6.458.787; 6.455.562; 6.444.671; 6.423.710; 6.376.489; 10 6.372.777; 6.362.213; 6.313.156; 6.294.561; 6.258.843; 6.258.833; 6.121.279; 6.043.263; RE38.624; 6.297.257; 6.251.923; 6.613.794; 6.407.108; 6.107.295; 6.103.718; 6.479.494; 6.602.890; 6.545.158; 6.545.025; 6.498.160; 6.743.802; 6.787.554; 6.828.333; 6.869.945; 6.894.041; 6.924.292; 6.949.573; 6.953.810; 5.972.927; 5.962.492; 15 5.814.651; 5.723.460; 5.716.967; 5.686.434; 5.502.072; 5.116.837; 5.091.431; 4.670.434; 4.490.371; 5.710.160; 5.710.170; 6.384.236; ou 3.941.785; US20050119225, US20050026913, WO 99/65880, WO 00/26201, WO 98/06704, WO 00/59890, WO9907704, WO9422852, WO 98/20007, WO 02/096423, WO 98/18796, WO 98/02440, WO 02/096463, WO 97/44337, 20 WO 97/44036, WO 97/44322, EP 0763534, Aoki et al., J Pharmacol Exp Ther., 295(1):255-60 (2000), Del Piaz et al., Eur. J. Med. Chem., 35; 463-480 (2000), ou Barnette et al., Pharmacol. Rev. Commun. 8: 65-73 (1997).

Em algumas modalidades, o inibidor PDE4 é Cilomilast (SB-207499); Filaminast; Tibenelast (LY-186655); Ibudilast; Piclamilast (RP 25 73401); Doxofilina; Cipamfilina (HEP-688); atizoram (CP-80633); teofilina; isobutilmetilxantina; Mesopram (ZK-117137); Zardaverina; vinpocetina; Rolipram (ZK-62711); Arofilina (LAS-31025); roflumilasto (BI-217); Pumafentrina (BI-343); Denbufilina; EHNA; milrinona; Siguzodano; Zaprinast; Tolafentrina; Isbufilina; IBMX; 1C-485; difilina; verolilina; bamifilina; pentoxifilina; emprofilina; 30 liramilast (BAI 19-8004); filaminast (WAI- PDA-641); benafentrina; trequinsina; nitroquazona; Tetomilast (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; Quirociência 245412; 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; GF-248; GW-3600; IC-485; ICI 63197; 5 IPL-4088; KF-19514; KW-4490; L-787258; L-826141; L-791943; NCS-613; Org-30029; Org-20241; Org-9731; PD-168787; PD-190749; PD-190036; PDB-093; PLX650; PLX369; PLX371; PLX788; PLX939; Ro-20-1724; RPR-132294; RPR-117658A; RPR-114597; RPR-122818; RPR-132703; RS-17597; RS-25344; RS-14203; SCA 40; Sch-351591; SDZ-ISQ-844; SKF-10 107806; SKF 96231; T-440; T-2585; WAY-126120; WAY-122331; WAY-127093B; V-11294A; VMX 554; VMX 565; XT-044; XT-611; YM-58897; YM-976; metil 3-[6-(2H-3,4,5,6-tetra-hidropiran-2-il-óxi)-2-(3-tienilcarbonil)benzo[b]furan-3-il]propanoato; ácido 4-[4-metóxi-3-(5-fenilpentilóxi)fenil]-2-metilbenzoico; metil 3-{2-[(4-clorofenil)carbonil]-6-15 hidroxibenzo[b]furan-3-il]propanoato; (R\*,R\*)-(±)-metil 3-acetil-4-[3-(ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]-3-metil-1-pirrolidina-carboxilato; ou 4-(3-bromofenil)-1-etil-7-metil-hidropiridina[2,3-b]piridin-2-ona.

Exemplos não-limitantes de um inibidor PDE5 útil em uma combinação ou método descrito neste documento incluem uma pirimidina ou derivado de pirimidinona, como um composto descrito nas Patentes 6.677.335; 20 6.458.951; 6.251.904; 6.787.548; 5.294.612; 5.250.534; ou 6.469.012; WO 94/28902, WO96/16657, EP0702555, ou Eddahibi, Br. J. Pharmacol., 125(4): 681-688 (1988); um derivado de ácido griseólico, como um composto descrito na Patente 4.460.765; um ligante 1-arilnaftaleno, como o descrito em Uki-25 ta, J. Med. Chem. 42(7): 1293-1305 (1999); um derivado de quinazolina, como 4-[[3',4'-(metilenedióxi)benzil] amino]-6-metoxiquinazolina) ou um composto descrito nas Patentes 3.932.407 ou 4.146.718, ou RE31.617; pirroloquinolonas ou pirrolopiridinona, conforme descrito nas Patentes 6.686.349, 6.635.638, ou 6.818.646, US20050113402; um derivado de carbolina, como 30 um composto descrito nas Patentes 6.492.358, 6.462.047, 6.821.975, 6.306.870, 6.117.881, 6.043.252, ou 3.819.631, US20030166641, WO 97/43287, Daugan et al., J Med Chem., 46(21):4533-42 (2003), e Daugan et



al., J Med Chem., 9;46(21):4525-32 (2003); um derivado de imidazo, como um composto descrito nas Patentes 6.130.333, 6.566.360, 6.362.178, ou 6.582.351, US20050070541, ou US20040067945; ou um composto descrito nas Patentes 6.825.197; 6.943.166; 5.981.527; 6.576.644; 5.859.009; 5 6.943.253; 6.864.253; 5.869.516; 5.488.055; 6.140.329; 5.859.006; ou 6.143.777; WO 96/16644, WO 01/19802, WO 96/26940, Dunn, Org. Proc. Res. Dev., 9: 88-97 (2005), ou Bi et al., Bioorg Med Chem Lett., 11(18):2461-4 (2001).

Em algumas modalidades, um inibidor PDE5 conhecido é zaprinast; MY-5445; dipiridamol; vinpocetina; FR229934; 1-metil-3-isobutil-8- 10 (metilamino)xantina; furazlocilina; Sch-51866; E4021; GF-196960; IC-351; T-1032; sildenafil; tadalafil; vardenafil; DMPPO; RX-RA-69; KT-734; SKF-96231; ER-21355; BF/GP-385; NM-702; PLX650; PLX134; PLX369; PLX788; ou vesnarinona.

15 Em algumas modalidades, o inibidor PDE5 conhecido é sildenafil ou um composto relacionado descrito nas Patentes 5.346.901, 5.250.534, ou 6.469.012; tadalafil ou um composto relacionado descrito nas Patentes 5.859.006, 6.140.329, 6.821.975 ou 6.943.166; ou vardenafil ou um composto relacionado descrito na Patentes US 6.362.178.

20 Exemplos não-limitantes de um inibidor PDE6 conhecido útil em uma combinação ou método descrito neste documento incluem dipiridamol ou zaprinast.

Exemplos não-limitantes de um inibidor PDE7 conhecido para uso nas combinações e métodos descritos neste documento incluem BRL 25 50481; PLX369; PLX788; ou um composto descrito nas Patentes 6.818.651; 6.737.436, 6.613.778, 6.617.357; 6.146.876, 6.838.559, ou 6.884.800, US20050059686; US20040138279; US20050222138; US20040214843; US20040106631; US 20030045557; US 20020198198; US20030162802, US20030092908, US 20030104974; US20030100571; 20030092721; ou 30 US20050148604.

Um exemplo não-limitante de um inibidor da atividade de PDE8 conhecido é dipiridamol.

Exemplos não-limitantes de um inibidor PDE9 conhecido útil em uma combinação ou método descrito neste documento incluem SCH-51866; IBMX; ou BAY 73-6691.

Exemplos não-limitantes de um inibidor PDE10 incluem sildenafil;  
 5 SCH-51866; papaverina; zaprinast; dipiridamol; E4021; vinpocetina; EHNA; milrinona; rolipram; PLX107; ou um composto descrito na Patente 6.930.114, US20040138249 ou US20040249148.

Exemplos não-limitantes de um inibidor PDE11 incluem IC-351 ou um composto relacionado descrito em WO 9519978; E4021 ou um com-  
 10 posto relacionado descrito em WO 9307124; UK-235,187 ou um composto relacionado descrito em EP 579496; PLX788; zaprinast; dipiridamol; ou um composto descrito em US20040106631 ou Maw et al., Bioorg Med Chem Lett. 2003 Apr 17;13(8):1425-8.

Em algumas modalidades, o inibidor PDE5 conhecido é um  
 15 composto descrito nas Patentes 5.091.431; 5.081.242; 5.066.653; 5.010.086; 4.971.972; 4.963.561; 4.943.573; 4.906.628; 4.861.891; 4.775.674; 4.766.118; 4.761.416; 4.739.056; 4.721.784; 4.701.459; 4.670.434; 4.663.320; 4.642.345; 4.593.029; 4.564.619; 4.490.371; 4.489.078; 4.404.380; 4.370.328; 4.366.156; 4.298.734; 4.289.772; RE30.511;  
 20 4.188.391; 4.123.534; 4.107.309; 4.107.307; 4.096.257; 4.093.617; 4.051.236 ou 4.036.840.

Em algumas modalidades, o inibidor de PDE conhecido inibe um PDE de especificidade dupla. Exemplos não-limitantes de um PDE de espe-  
 25 cificidade dupla útil em uma combinação ou método descrito neste documen- to incluem um inibidor PDE específico de cGMP ou específico de cAMP des- crito neste documento; MMPX; KS-505a; W-7; uma fenotiazina; Bay 60-7550 ou um composto relacionado descrito em Boess et al., Neuropharmacology, 47(7):1081-92 (2004); UK-235,187 ou um composto relacionado descrito em EP 579496; ou um composto descrito nas Patentes 6.930.114 ou 4.861.891,  
 30 US20020132754, US20040138249, US20040249148, US20040106631, WO 951997, ou Maw et al., Bioorg Med Chem Lett. 2003 Apr 17;13(8):1425-8.

Em algumas modalidades, um inibidor de PDE conhecido exibe

seletividade dupla, sendo consideravelmente mais ativo em relação a duas isozimas PDE relacionadas a outras isozimas de PDE. Por exemplo, em algumas modalidades, um inibidor PDE conhecido é um inibidor duplo de PDE4/PDE7, como um composto descrito em US20030104974; um inibidor duplo de PDE3/PDE4, como zardaverina, tolafentrina, benafentrina, trequin-  
 5 sina, Org-30029, L-686398, SDZ-ISQ-844, Org-20241, EMD-54622, ou um composto descrito nas Patentes 5.521.187, ou 6.306.869; ou um inibidor duplo de PDE1/PDE4, como KF19514 (5-fenil-3-(3-piridil)metil-3H-imidazo[4,5-c][1,8]naitiridin-4 (5H)-ona).

10 Além disso, o agente neurogênico em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um neuroesteróide conhecido. Exemplos não-limitantes de tal neuroesteróide incluem a pregnenolona e a alopregnenalona.

Alternativamente, o agente sensibilizante neurogênico pode ser  
 15 um medicamento antiinflamatório não-esteróide (NSAID) ou um agente direcionado de mecanismo antiinflamatório geral. Exemplos não-limitantes de um NSAID conhecido incluem um inibidor de ciclo-oxigenase, como indometacina, ibuprofeno, celecoxib, cofecoxib, naproxeno ou aspirina. Exemplos adicionais não-limitantes para uso em combinação com um derivado de 4-  
 20 acilaminopiridina, como o MKC-231, incluem rofecoxib, meloxicam, piroxicam, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, etodolac, nimesulida, acemetacina, bufexamac, diflunisal, etenzamida, etofenamato, flobufeno, isoxicam, kebu-  
 zona, lonazolac, ácido meclofenâmico, metamizol, mofebutazona, ácido ni-  
 flúmico, oxifenbutazona, paracetamol, fenidina, paracetamol, propifenazo-  
 25 na, salicilamida, tenoxicam, ácido tiaprofênico, oxaprozin, lornoxicam, nabu-  
 metona, minociclina, benorilato, aloxiprin, salsalato, flurbiprofeno, ketoprofe-  
 no, fenoprofeno, fenbufeno, benoxaprofeno, suprofeno, piroxicam, meloxi-  
 cam, diclofenaco, quetorolac, fenclofenaco, sulindac, tolmetina, xifenbutazo-  
 na, fenilbutazona, feprazona, azapropazona, ácido flufenâmico ou ácido me-  
 30 fenâmico.

Em modalidades adicionais, o agente neurogênico usado em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, po-

de ser um agente conhecido para o tratamento de enxaquecas. Exemplos não-limitantes deste tal agente incluem um triptano, como almotriptano ou maleato de almotriptano; naratriptano ou cloridrato de naratriptano; rizatriptano ou benzoato de rizatriptano; sumatriptano ou succinato de sumatriptano; 5 zolmatriptano ou zolmitriptano, frovatriptano ou succinato de frovatriptano; ou eletriptano ou hidrobrometo de eletriptano. Modalidades da descrição podem excluir combinações de triptanos e um SSRI ou SNRI que resulte em síndrome da serotonina potencialmente fatal.

Outros exemplos não-limitantes incluem um derivado do ergot, 10 como a di-hidroergotamina ou mesilato de di-hidroergotamina, ergotamina ou tartarato de ergotamina; diclofenaco ou diclofenaco potássico ou diclofenaco de sódio; flurbiprofeno; amitriptilina; nortriptilina; divalproex ou divalproex de sódio; propranolol ou cloridrato de propranolol; verapamil; metisergida (CAS RN 361-37-5); metoclopramida; proclorperazina (CAS RN 58-38-8); acetaminofeno; 15 topiramato; GW274150 ([2-[(1-iminoetil) amino]etil]-L-homocisteína); ou ganaxolona (CAS RN 38398-32-2).

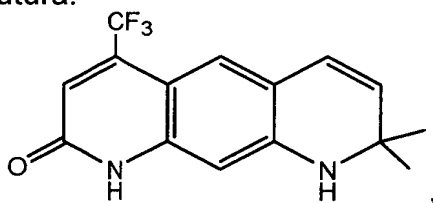
Exemplos adicionais não-limitantes incluem um inibidor da COX-2, como Celecoxib.

Em outras modalidades, o agente neurogênico usado em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser 20 um modulador conhecido de um receptor nuclear de hormônio. Receptores nucleares de hormônio são ativados via interações de um ligante para regular a expressão gênica, em alguns casos como parte das vias de sinalização da célula. Exemplos não-limitantes de um modulador conhecido incluem um 25 agonista da di-hidrotestosterona como di-hidrotestosterona; uma 2-quinolona como LG121071 (4-etilo-1,2,3,4-tetra-hidro-6-(trifluorometil)-8-piridono[5,6-g]-quinolina); um composto agonista ou agonista parcial não esteróide descrito na Patente 6.017.924; LGD2226 (vide WO 01/16108, WO 01/16133, WO 01/16139, e Rosen et al. "Novel, non-steroidal, selective androgen receptor modulators (SARMs) with anabolic activity in bone and muscle and improved safety profile." J Musculoskelet Neuronal Interact. 2002 2(3):222-4); 30 ou LGD2941 (da colaboração entre a Ligand Pharmaceuticals Inc. e a TAP

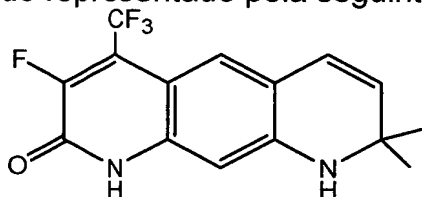
Pharmaceutical Products Inc.)

Exemplos adicionais não-limitantes de um modulador conhecido incluem um modulador de receptor andrógeno seletivo (SARM) como andarina, ostarina, prostarina, ou andromustina (todos da GTx, Inc.); bicalutamida ou um derivado de bicalutamida como GTx-007 (U.S. Patente 6.492.554); ou um SARM conforme descrito na Patente US 6.492.554.

Exemplos adicionais não-limitantes de um modulador conhecido incluem um antagonista receptor de andrógeno como ciproterona, bicalutamida, flutamida, ou nilutamida; uma 2-quinolona como LG120907, representada pela seguinte estrutura:



ou um composto derivado representado pela seguintes estrutura:



(vide Allan et al. "Therapeutic androgen receptor ligands" Nucl Recept Signal 2003; 1: e009); uma ftalamida, como um modulador conforme descrito por Miyachi et al. ("Potent novel nonsteroidal androgen antagonists with a phthalimide skeleton." Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997 7:1483–1488); osaterona ou acetato de osaterona; hidroxiflutamida; ou um antagonista não esteroide descrito na Patente US número 6.017.924.

Outros Exemplos não-limitantes de um modulador conhecido incluem um agonista de receptor de ácido retinoico como o ácido retinoico na forma all-trans (Tretinoína); isotretinoína (ácido retinoico 13-cis); ácido retinoico 9-cis; bexaroteno; TAC-101 (ácido benzoico 4-[3,5-bis (trimetilsilil) benzamida]); AC-261066 (vide Lund et al. "Discovery of a potent, orally available, and isoform-selective retinoic acid beta2 receptor agonist." J Med Chem. 2005 48(24):7517-9); LGD1550 (ácido (2E,4E,6E)-3-metil-7-(3,5-diter-butilfen-il) octatrienoico); E6060 (E6060 [ácido benzoico 4-{5-[7-flúor-4-

(trifluorometil)benzo[b]furan-2-il]-1H-2-pirrolil}); agonista 1 ou 2 conforme descrito por Schapira et al. ("In silico discovery of novel Retinoic Acid Receptor agonist structures." BMC Struct Biol. 2001; 1:1 (publicado on-line em 4 de junho de 2001) em que "Agonist 1 was purchased from Bionet Research (catalog number 1G-433S). Agonist 2 was purchased from Sigma-Aldrich (Sigma Aldrich library of rare chemicals. Catalog number S08503-1"); um ácido retinoico acetilênico sintético, como AGN 190121 (CAS RN: 132032-67-8), AGN 190168 (ou Tazaroteno ou CAS RN 118292-40-3), ou seu metabólito AGN 190299 (CAS RN 118292-41-4); Etretinato; acitretina; um retinóide acetilênico, como AGN 190073 (CAS 132032-68-9), ou AGN 190089 (ou ácido 3-piridina-carboxílico, 6-(4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexano-1-il)-3-buten-1-inil)-etil éster ou CAS RN 116627-73-7).

Em modalidades adicionais, o agente adicional para uso em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um modulador conhecido selecionado de tiroxina, tri-iodotironina, ou levotiroxina.

Alternativamente, o agente adicional é um modulador do receptor da vitamina D (1,25-di-hidroxivitamina D<sub>3</sub>), como calcitriol ou um composto descrito em Ma et al. ("Identification and characterization of noncalcemic, tissue-selective, nonsecosteroidal vitamin D receptor modulators." J Clin Invest. 2006 116(4):892-904) ou Molnar et al. ("Vitamin D receptor agonists specifically modulate the volume of the ligand-binding pocket." J Biol Chem. 2006 281(15):10516-26) ou Milliken et al. ("EB1089, a vitamin D receptor agonist, reduces proliferation and decreases tumor growth rate in a mouse model of hormone-induced mammary cancer." Cancer Lett. 2005 229(2):205-15) ou Yee et al. ("Vitamin D receptor modulators for inflammation and cancer." Mini Rev Med Chem. 2005 5(8):761-78) ou Adachi et al. "Selective activation of vitamin D receptor by lithocholic acid acetate, a bile acid derivative." J Lipid Res. 2005 46(1):46-57).

Além disso, o agente adicional pode ser um modulador de receptor de cortisol conhecido, como metilprednisolona ou seu pró-fármaco suleptanato de metilprednisolona; PI-1020 (NCX-1020 ou budesonida-21-nitro-

oximetilbenzoato); furoato de fluticasona; GW-215864; valerato de betametasona; beclometasona; prednisolona; ou BVT-3498 (AMG-311).

Alternativamente, o agente adicional pode ser um modulador conhecido do receptor de aldosterona (ou mineralocorticoide), como espirolactona ou eplerenona.

Em outras modalidades, o agente adicional pode ser um modulador conhecido do receptor de progesterona como Asoprisnil (CAS RN 199396-76-4); mesoprogestina ou J1042; J956; acetato de medroxiprogesterona (MPA); R5020; tanaproget; trimegestona; progesterona; norgestomet; acetato de melengestrol; mifepristona; onapristona; ZK137316; ZK230211 (vide Fuhrmann et al. "Synthesis and biological activity of a novel, highly potent progesterone receptor antagonist." *J Med Chem.* 2000 43(26):5010-6); ou um composto descrito em Spitz, "Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview." *Steroids* 2003 68(10-13):981-93.

Em modalidades adicionais, o agente adicional pode ser (i) um agonista de receptor ativado pelo proliferador de peroxissoma como muraglitazar; tesaglitazar; reglitazar; GW-409544 (veja Xu et al. "Structural determinants of ligand binding selectivity between the peroxisome proliferator-activated receptors." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 98(24):13919-24); ou DRL 11605 (Dr. Reddy's Laboratories); (ii) um agonista alfa receptor ativado pelo proliferador de peroxissoma, como clofibrato; ciprofibrato; fenofibrato; gemfibrozil; DRF-10945 (Laboratórios Dr. Reddy); (iii) um agonista delta receptor ativado por proliferador de peroxissoma, como GW501516 (CAS RN 317318-70-0); ou (iv) um agonista receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma, como um ácido hidroxioctadecadienoico (HODE); derivados de prostaglandina, como 15-deóxi-delta12,14-prostaglandina J2; uma tiazolidinediona (glitazona), como pioglitazona, troglitazona; rosiglitazona ou maleato de rosiglitazona; ciglitazona; balaglitazona ou DRF-2593; AMG 131 (da Amgen); ou G1262570 (da GlaxoWellcome). Em modalidades adicionais, um ligante de PPAR um antagonista PPAR-iota como T0070907 (CAS RN 313516-66-4) ou GW9662 (CAS RN 22978-25-2).

Em modalidades adicionais, o agente adicional pode ser um mo-

dulador conhecido de um receptor nuclear "órfão" de hormônio. Modalidades incluem um modulador conhecido de um receptor X do fígado, como um composto descrito na Patente 6.924.311; um receptor X farnesóide, como GW4064 como descrito por Maloney et al. ("Identification of a chemical tool  
 5 for the orphan nuclear receptor FXR." J Med Chem. 2000 43(16):2971-4); um receptor RXR; um receptor CAR, como 1,4-bis[2-(3,5-dicloropiridilóxi)] benzeno (TCPOBOP); ou um receptor PXR, como SR-12813 (tetra-etil 2-(3,5-di-  
 terc-butil-4-hidroxifenil)etenil-1, 1-bisfosfonato).

Em modalidades adicionais, o agente em combinação com um  
 10 derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, é o eicosapentaenoato de etila ou etil-EPA (também conhecido como etil-éster de ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico ou miraxion, CAS RN 86227-47-6), ácido docosahexae-  
 noico (DHA), ou um medicamento com ácido retinóide. Como um exemplo adicional não-limitante, o agente pode ser Omacor, uma combinação de  
 15 DHA e EPA, ou idebenona (CAS RN 58186-27-9).

Em modalidades adicionais, um composto no-otrópico conhecido pode ser usado como um agente com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231. Exemplos não-limitantes desse composto incluem piracetam (Nootropil), aniracetam, oxiracetam, pramiracetam, piritinol (Enerbol),  
 20 mesilatos ergolóides (Hidergina), galantamina ou hidrobrometo de galantamina, selegilina, centrofenoxina (Lucidril), desmopressin (DDAVP), nicergolina, vinpocetina, picamilon, vasopressina, milacemida, FK-960, FK-962, lev-  
 tiracetam, nefiracetam ou hiperzina A (CAS RN: 102518-79-6).

Exemplos adicionais não-limitantes desse composto incluem a-  
 25 napsos (CAS RN 75919-65-2), nebracetam (CAS RN 97205-34-0 ou 116041-13-5), metrifonato, ensaculina (ou CAS RN 155773-59-4 ou KA-672) ou ensaculina HCl, Rokan (CAS RN 122933-57-7 ou EGb 761), AC-3933 (5-(3-metoxifenil)-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,6-  
 naftiridina) ou seu metabólito hidroxilado SX-5745 (3-(5-hidroximetil-1,2,4-  
 30 oxadiazol-3-il)-5-(3-metoxifenil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,6-naftiridina), JTP-2942 (CAS RN 148152-77-6), sabeluzol (CAS RN 104383-17-7), ladostigil (CAS RN 209394-27-4), alfoscerato de colina (CAS RN 28319-77-9 ou Gliatilin),

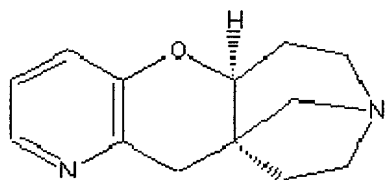


Dimebon (CAS RN 3613-73-8), tramiprosato (CAS RN 3687-18-1), omigapil (CAS RN 181296-84-4), cebaracetam (CAS RN 113957-09-8), fasoracetam (CAS RN 110958-19-5), PD-151832 (vide Jaen et al. "In vitro and in vivo evaluation of the subtype-selective muscarinic agonist PD 151832." *Life Sci.* 1995 56(11-12):845-52), Vinconato (CAS RN 70704-03-9), PYM-50028 (Cogane) ou PYM-50018 (Myogane) conforme descrito por Harvey ("Natural Products in Drug Discovery and Development. 27-28 June 2005, London, UK." *IDrugs*. 2005 8(9):719-21), SR-46559A (3-[N-(2 dietil-amino-2-metilpropil)-6-fenil-5-propil], di-hidroergocristina (CAS RN 17479-19-5), da-  
 5  
 10 belotina (CAS RN 118976-38-8), zanapezil (CAS RN 142852-50-4).

Exemplos adicionais não-limitantes incluem NBI-113 (da Neurocrine Biosciences, Inc.), NDD-094 (da Novartis), P-58 ou P58 (da Pfizer), ou SR-57667 (da Sanofi-Synthelabo).

Em modalidades adicionais, o agente neurogênico usado em  
 15 combinação com um agente 4-acilaminopiridina pode ser um modulador conhecido de AMPA. Exemplos não-limitantes incluem CX-516 ou ampalex (CAS RN 154235-83-3), Org-24448 (CAS RN 211735-76-1), LY451395 (2-propanossulfonamida, N-[(2R)-2-[4'-[2-[metilsulfonil)amino]etil][1,1'-bifenil]-4-il]propil]-), LY-450108 (vide Jhee et al. "Multiple-dose plasma pharmacokinetic and safety study of LY450108 and LY451395 (AMPA receptor potentia-  
 20 tors) and their concentration in cerebrospinal fluid in healthy human subjects." *J Clin Pharmacol*. 2006 46(4):424-32), e CX717. Exemplos adicionais de antagonistas conhecidos incluem irampanel (CAS RN 206260-33-5) e E-2007.

25 Além disso, um agente combinado a um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um modulador conhecido do receptor nicotínico. Exemplos não-limitantes desse modulador incluem nicotina, acetilcolina, carbamilcolina, epibatidina, ABT-418 (estruturalmente similar à nicotina, com uma fração de isoxazol substituindo o grupo piridil da ni-  
 30 cotina), epiboxidina (um análogo estrutural com elementos de epibatidina e ABT-418), ABT-594 (análogo de azetidina da epibatidina), lobelina, SSR-591813, representada pela seguinte fórmula:



, ou SIB-1508 (altiniclina).

Em modalidades adicionais, o agente usado em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, é um inibidor conhecido da aromatase. Inibidores da aromatase conhecidos incluem, entre outros, agentes não-esteróide ou esteróides. Exemplos não-limitantes do

5 acima, que inibem a aromatase através do grupo protético da heme, incluem anastrozola (Arimidex®), letrozola (Femara®) ou vorozola (Rivisor). Exemplos não-limitantes de inibidores esteróides da aromatase (AIs), que desativam a aromatase, incluem, entre outros, exemestano (Aromasin®), androstenediona ou formestano (lentaron).

10 Exemplos adicionais não-limitantes de uma aromatase conhecida para uso em um composto ou método como descrito neste documento incluem aminoglutetimida, 4-androsteno-3,6,17-triona (ou "6-OXO") ou ácido zoledrônico ou Zometa (CAS RN 118072-93-8).

Modalidades adicionais incluem uma combinação de um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, e de um modulador seletivo do

15 receptor de estrogênio (SERM) conhecido que podem ser usados conforme descrito neste documento. Exemplos não-limitantes incluem estradiol, tamoxifeno, raloxifeno, toremifeno, clomifeno, bazedoxifeno, arzoxifeno ou lasofoxifeno. Exemplos adicionais não-limitantes incluem um antagonista esteróide ou agonista parcial, como centchroman, clomifeno ou droloxifeno.

20

Em outras modalidades, uma combinação de um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, e um modulador conhecido do receptor de canabinóides podem ser usados conforme descrito neste documento. Exemplos não-limitantes incluem canabinóides sintéticos, canabinóides endógenos ou canabinóides naturais. Em algumas modalidades, o modulador

25 do receptor de canabinóides relatado é o rimonabant (SR141716 ou Acomplia), nabilona, levonantradol, marinol ou sativex (um extrato contendo THC e CBD). Exemplos não-limitantes de canabinoides endógenos incluem etanolamina araquidonil (anandamida); análogos de anandamida, como doco-

satetraeniletanolamida ou homo-iota-lino-eniletanolamida; lipídios de sinalização de N-aciletanolamina, como palmitoiletanolamida não-canabimimética ou oleoiletanolamina; ou 2-araquidonil glicerol. Exemplos não-limitantes de canabinóides naturais incluem tetra-hidrocanabinol (THC), canabidiol (CBD),  
 5 canabinol (CBN), canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), canabíciclol (CBL), canabivarol (CBV), tetra-hidrocanabivarin (THCV), canabidivarin (CBDV), canabicromevarin (CBCV), canabigerovarin (CBGV) ou mono-etil-éter canabigerol (CBGM).

Em modalidades adicionais, um agente usado em combinação  
 10 com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, é um inibidor conhecido de FAAH (amido hidrolase de ácido graxo). Exemplos não-limitantes de agentes inibidores conhecidos incluem URB597 (3'-carbamoil-bifenil-3-il-ciclohexilcarbamato); CAY10401 (1-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-9-octadecin-1-ona); OL-135 (1-oxo-1[5-(2-piridil)-2-il]-7-fenilheptano); ananda-  
 15 mido (CAS RN 94421-68-8); AA-5-HT (vide Bisogno et al. "Arachidonoylserotonin and other novel inhibitors of fatty acid amide hydrolase." Biochem Biophys Res Commun. 1998 248(3):515-22); fluoreto 1-octanossulfonil; ou O-2142 ou outro inibidor de FAAH derivado de arvanil conforme descrito por Di Marzo et al. ("A structure/activity relationship study on arvanil, an endocan-  
 20 nabinoid and vanilloid hybrid." J Pharmacol Exp Ther. 2002 300(3):984-91).

Outros Exemplos não-limitantes incluem SSR 411298 (da Sano-  
 fi-Aventis), JNJ28614118 (da Johnson & Johnson) ou SSR 101010 (da Sano-  
 fi-Aventis)

Em modalidades adicionais, um agente em combinação com um  
 25 derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um modulador conhecido da função do óxido nítrico. Um exemplo não-limitante é sildenafil (Viagra®).

Em modalidades adicionais, um agente em combinação com um  
 derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um modulador  
 30 conhecido da prolactina ou um modulador da prolactina.

Em modalidades adicionais, um agente em combinação com um  
 derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, é um agente antiviral co-

nhecido, com ribavirin e amantadina como exemplos não excludentes.

Em modalidades adicionais, um agente em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um componente de um produto natural ou um derivado de tal componente. Em algumas modalidades, o componente ou derivado do mesmo é uma forma isolada, como o que é separado de uma ou mais moléculas ou macromoléculas normalmente encontradas com o componente ou derivado antes do uso em um composto ou método conforme apresentado neste documento. Em outras modalidades, o componente ou derivado é completamente ou parcialmente purificado de uma ou mais moléculas ou macromoléculas normalmente encontradas com o componente ou derivado. Exemplos de moléculas ou macromoléculas encontradas com um componente ou derivado conforme descrito neste documento incluem uma planta ou parte de uma planta, um animal ou parte de um animal e um produto alimentar ou bebida.

Exemplos não-limitantes desse componente incluem ácido fólico, folato, metilfolato; um flavonoide, como um flavonóide cítrico; um flavonol, como Quercetina, Kaempferol, Miricetina, ou Isorhamnetina; uma flavona, como Luteolin ou Apigenin; uma flavanona, como Hesperetin, Naringenin, ou Eriodictiol; um flavan-3-ol (incluindo um flavonol monomérico, dimérico ou polimérico), como (+)-catequina, (+)-galocatequina, (-)-epicatequina, (-)-epigalocatequina, (-)-epicatequina 3-galato, (-)-epigalocatequina 3-galato, teaflavina, teaflavina 3-galato, teaflavina 3'-galato, teaflavina 3,3' digalato, a tearubigina, ou proantocianidina; uma antocianidina, como cianidina, delphinidina, malvidina, pelargonidina, peonidina, ou petunidina; uma isoflavona, como daidzeína, genisteína, ou gliciteína; flavopiridol; uma chalcona prenilada, como xantohumol; uma flavanona prenilada, como isoxantohumol; uma chalcona não-prenilada, como chalconaringenina; uma flavanona não-prenilada, como naringenina; resveratrol; ou nutraceutical antioxidante (como qualquer um presente no chocolate, como chocolate amargo ou chocolate não processado ou não-refinado).

Exemplos adicionais não-limitantes incluem um componente da *Ginkgo biloba*, como um flavo glicosídeo ou um terpeno. Em algumas moda-

lidades, o componente é um flavonóide, como um flavonol ou glicosídeo de flavona, ou uma quercetina ou glicosídeo de kaempferol, ou rutina; ou um terpenóide, como ginkgolídeos A, B, C, ou M, ou bilobalídeo.

Outros exemplos adicionais não-limitantes incluem um componente que seja um flavonol, ou um oligômero relacionado, ou um polifenol conforme descrito em US2005/245601AA, US2002/018807AA, US2003/180406AA, US2002/086833AA, US2004/0236123, WO9809533, ou WO9945788; uma procianidina ou derivado da mesma ou polifenol conforme descrito em US2005/171029AA; uma procianidina, opcionalmente em combinação com L-arginina conforme descrito em US2003/104075AA; um extrato de cacau de pouca gordura conforme descrito em US2005/031762AA; composto bioativo lipofílico contendo composição conforme descrito em US2002/107292AA; um extrato de cacau, como os contendo um ou mais polifenóis ou procianidinas conforme descrito em US2002/004523AA; um extrato de folhas de chá oxidadas conforme descrito na Patente US 5.139.802 ou 5.130.154; um suplemento alimentar conforme descrito em WO 2002/024002.

Claro que um composto incluindo quaisquer dos componentes acima, isolados ou em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, conforme descrito neste documento, está incluída na publicação.

Em modalidades adicionais, um agente combinado a um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um agonista conhecido do receptor de calcitonina, como calcitonina ou o "peptídeo órfão" PHM-27 (vide Ma et al. "Discovery of novel peptide/receptor interactions: identification of PHM-27 as a potent agonist of the human calcitonin receptor." Biochem Pharmacol. 2004 67(7):1279-84). Um exemplo adicional não-limitante é o agonista da Kemia, Inc.

Em uma modalidade alternativa, o agente pode ser um modulador conhecido da atividade do hormônio da paratireóide, como o hormônio da paratireóide ou um modulador do receptor do hormônio da paratireóide.

Em modalidades adicionais, um agente combinado a um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um antioxidante co-

- nhecido, como N-acetilcisteína ou acetilcisteína; disufenton sódico (ou CAS RN 168021-79-2 ou Cerovive); activina (CAS RN 104625-48-1); selênio; L-metionina; um tocoferol alfa, gama, beta, ou delta, ou misto; ácido alfa lipoico; coenzima Q; benzimidazola; ácido benzoico; dipiridamol; glucosamina; IRFI-
- 5 016 (ácido acético 2(2,3-di-hidro-5-acetóxi-4,6,7-trimetilbenzofuranil)); L-carnosina; L-histidina; glicina; flavocoxid (ou LIMBREL); baicaleína, opcionalmente com catequina (3,3',4',5,7-pentahidroxiflavana (forma 2R,3S)), e/ou seu estéreo-isômero; masoprocól (CAS RN 27686-84-6); mesna (CAS RN 19767-45-4); probucol (CAS RN 23288-49-5); silibinina (CAS RN 22888-70-
- 10 6); sorbinil (CAS RN 68367-52-2); espermina; tangeretina (CAS RN 481-53-8); hidroxianisol butilado (BHA); hidroxitolueno butilado (BHT); galato de propila (PG); butil-hidroquinona terciária (TBHQ); ácido nordi-hidroguaiarético (CAS RN 500-38-9); astaxantina (CAS RN 472-61-7); ou um flavonóide anti-oxidante.
- 15 Exemplos adicionais não-limitantes incluem uma vitamina, como vitamina A (retinol) ou C (ácido ascórbico) ou E (incluindo tocotrienol e/ou tocoferol); uma vitamina como cofatores ou mineral, como coenzima Q10 (CoQ10), manganês, ou melatonina; um terpenóide carotenóide, como licopeno, luteína, alfa-caroteno, beta-caroteno, zeaxantina, astaxantina, ou can-
- 20 taxantina; um terpenóide não-carotenóide, como eugenol; um flavonóide polifenólico (ou bioflavonóide); um flavonol, como resveratrol, pterostilbeno (análogo metoxilado do resveratrol), kaempferol, miricetina, isorhamnetina, uma proantocianidina, ou um tanino; uma flavona, como quercetina, rutina, luteolina, apigenina, ou tangeritina; uma flavanona, como hesperetina ou seu
- 25 metabólito hesperidina, naringenina ou seu precursor naringina, ou eriodictiol; um flavan-3-ols (antocianidinas), como catequina, galocatequina, epicatequina ou uma forma galato destes, epigalocatequina ou uma forma galato desta, teaflavina ou uma forma galato desta, ou uma tearubigina; uma isoflavona fitoestrógeno, como genisteína, daidzeína, ou gluciteína; uma antocianina,
- 30 como cianidina, delphinidina, malvidina, pelargonidina, peonidina, ou petunidina; um ácido fenólico ou éster do mesmo, como ácido elágico, ácido gálico, ácido salicílico, ácido rosmarínico, ácido cinâmico ou um derivado, como

ácido ferúlico, ácido clorogênico, ácido chicórico, uma galotanina, ou uma elagitanina; um fenólico não flavonóide, como curcumina; uma antoxantina, betacianina, ácido cítrico, ácido úrico, ácido  $\alpha$ -lipoico ou silimarina.

Outros exemplos adicionais não-limitantes incluem 1-  
 5 (carboximetiltio)tetradecano; 2,2,5,7,8-pentametil-1-hidroxichroman; 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinol-N-oxil; 2,5-di-tert-butil-hidroquinona; 2-tert-butil-hidroquinona; 3,4-di-hidroxifeniletanol; 3-hidroxipiridina; 3-hidroxitamoxifeno; ácido 4-coumárico; 4-hidroxianisola; 4-hidroxifeniletanol; 4-metilcatecol; 5,6,7,8-tetra-hidrobiopterina; 6,6'-metilenebis(ácido 2,2-dimetil-4-  
 10 metanossulfônio-1,2-di-hidroquinolina); ácido 6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametilchroman-2-carboxílico; 6-metil-2-etil-3-hidroxipiridina; ácido 6-O-palmitoilascórbico; acetovanilona; acteosideo; Actovegin; alicina; sulfeto alílico; alfa-pentil-3-(2-quinolinilmetóxi)benzeno-metanol; acetato alfa-tocoferol; apolipoproteína A-IV; bemetil; boldina; bucilamina; citrato de cálcio; cantaxantina; crocetina; trissulfeto dialílico; dicarbina; ácido di-hidrolipoico; dimefosfona; ebselen; efamol; enquefalina-leo, ala(2)-arg(6)-; ergotioneína; esculetina; essencial 303 forte; etônio; clofibrato de etofilina; fenozan; glaucina; H290-51; histidil-prolina dicetopiperazina; hidroquinona; hipotaurina; idebenona; indol-3-carbinol; ácido isoascórbico; ácido kójico, lacidipina, lodoxamida trometamina; mexidol; morin; N,N'-difetil-4-fenilenodiamina; N-isopropil-N-fetil-4-fenilenodiamina; N-monoacetilcistina; nicaraven, nicotinoil GABA; nitecapona; nitroxil; nobiletina; oximetacil; p-tert-butil catecol; fenidona; pramipexol; proantocianidina; procianidina; prolina ditiocarbamato; propil galato; purpurogalina; ácido pirrolidina ditiocarbâmico; rebamipida; retinol palmitato;  
 25 salvina; ácido selênico; sesamina; sesamol; selenato de sódio; tiosulfato de sódio; teaflavina; ácido tiazolidina-4-carboxílico; tirilazad; tocoferilquinona; alfa tocotrienol; um tocotrienol; triciclododecano-9-il-xantogenato; extrato turmérico; U 74389F; U 74500A; U 78517F; ubiquinona 9; vanilina; vinpocetina; xilometazolina; zeta caroteno; zilascorb; tioneína de zinco; ou zonisamida.

30 Em modalidades adicionais, um agente em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um modulador conhecido de um receptor de norepinefrina. Exemplos não-limitantes incluem

atomoxetina (Strattera); um inibidor de recaptação da norepinefrina, como talsupram, tomoxetina, nortriptilina, nisoxetina, reboxetina (descrito, por exemplo, na Patente US 4.229.449) ou tomoxetina (descrita, por exemplo, na Patente US 4.314.081); ou um agonista direto, como um agonista beta adre-  
 5 nérgico.

Exemplos adicionais não-limitantes incluem um agonista alfa adrenérgico como etilefrina ou um agonista conhecido do receptor alfa2-adrenérgico (ou alfa 2 adrenoceptor) como clonidina (CAS RN 4205-90-7), io-himbina, mirtazepina, atipamezole, carvedilol; dexmedetomidina ou clori-  
 10 drato de dexmedetomidina; efedrina, epinefrina; etilefrina; lidamidina; tetra-  
 metilpirazina; tizanidina ou cloridrato de tizanidina; apraclonidina; mesilato de bitolterol; brimonidina ou tartarato de brimonidina; dipivefrina (que é conver-  
 tida em epinefrina *in vivo*); guanabenz; guanfacina; metildopa; alfametilnora-  
 drenalina; mivazerol; efedrina natural ou D(-) efedrina; qualquer uma ou  
 15 qualquer mistura de duas, três ou quatro das formas oticamente ativas da  
 efedrina; CHF1035 ou cloridrato de nolomirol (CAS RN 138531-51-8); ou  
 lofexidina (CAS RN 31036-80-3).

Exemplos alternativos sem limitação incluem um antagonista adrenérgico como um antagonista conhecido do receptor alfa2-adrenérgico  
 20 como io-himbina (CAS RN 146-48-5) ou cloridrato de io-himbina, idazoxan,  
 fluparoxan, mirtazepina, atipamezol ou RX781094 (vide Elliott et al. "Periph-  
 eral pre and postjunctional alpha 2-adrenoceptors in man: studies with  
 RX781094, a selective alpha 2 antagonist." J Hypertens Suppl. 1983  
 1(2):109-11).

25 Outras modalidades sem limitação incluem um modulador co-  
 nhecido de um receptor alfa1-adrenérgico como cirazolina; modafinil; ergo-  
 tamina; metaraminol; metoxamina; midodrina (um pró-fármaco que é meta-  
 bolizado para o principal metabólito da desglímidodrina formado pela deglicí-  
 nação da midodrina); oximetazolina; fenilefrina; fenilpropanolamina; ou  
 30 pseudoefedrina.

Outras Modalidades adicionais não exclusivas incluem um mo-  
 dulador conhecido de um receptor beta adrenérgico como arbutamina, befu-



nolol, cimaterol, higenamina, isoxsuprina, metoxifenamina, oxifedrina, ractopamina, tretoquinol, ou TQ-1016 (da TheraQuest Biosciences, LLC), ou um modulador conhecido do receptor beta1-adrenérgico como prenalterol, Ro 363, ou xamoterol ou um agonista conhecido do receptor beta1-adrenérgico, como a dobutamina.

Alternativamente, o modulador conhecido pode ser de um receptor beta2-adrenérgico como levosalbutamol (CAS RN 34391-04-3), metaproterenol, MN-221 ou KUR-1246 ((-)-bis(2-[(2S)-2-((2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(2-hidroxietil) fenil] etil]amino)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-7-il]óxi)-N,N-dimetilacetamida)monosulfato ou bis(2-[(2S)-2-((2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(2-hidroxietil)-fenil]etil]amino)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-7-il]óxi]-N,N-dimetilacetamido) sulfato ou CAS RN 194785-31-4), nilidrina, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, salmeterol, salmeterol xinafoato, terbutalina, tulobuterol, zinterol ou bromo-acetil-alprenolol-metano, ou um agonista conhecido do receptor beta2-adrenérgico como albuterol, sulfato de albuterol, salbutamol (CAS RN 35763-26-9), clenbuterol, broxaterol, dexamina, formoterol, fumarato de formoterol, isoetarina, tartarato de levalbuterol, hidrofluoroalcano ou mabuterol.

Modalidades adicionais não exclusivas incluem um modulador conhecido de um receptor beta3-adrenérgico como AJ-9677 ou TAK677 ([3-[(2R)-[(2R)-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]amino]propil]-1H-indol-7-il-óxi]ácido acético), ou um agonista conhecido do receptor beta3-adrenérgico como SR58611A (descrito em Simiand et al., Eur J Pharmacol, 219:193-201 (1992), BRL 26830A, BRL 35135, BRL 37344, CL 316243 ou ICI D7114).

Modalidades alternativas adicionais incluem um agonista conhecido não seletivo do receptor alfa e beta adrenérgico como epinefrina ou efedrina; um antagonista conhecido não seletivo do receptor alfa e beta adrenérgico como carvedilol; um agonista do receptor beta1 e beta2 adrenérgico como isoproterenol; ou antagonista do receptor beta1 e beta2 adrenérgico como CGP 12177, fenoterol ou hexoprenalina.

Exemplos não-limitantes de agonistas adrenérgicos conhecidos incluem albuterol, sulfato de albuterol, salbutamol (CAS RN 35763-26-9),

clenbuterol, adrafinil, e SR58611A (descritos em Simiand et al., Eur J Pharmacol, 219:193–201 (1992)), clonidina (CAS RN 4205-90-7), io-himbina (CAS RN 146-48-5) ou cloridrato de io-himbina, arbutamina; befunolol; BRL 26830A; BRL 35135; BRL 37344; bromoacetilalprenololmetano; broxaterol; 5 carvedilol; CGP 12177; cimaterol; cirazolina; CL 316243; clenbuterol; denopamina; dexmedetomidina ou cloridrato de dexmedetomidina; dobutamina, dopexamina, efedrina, epinefrina, etilefrina; fenoterol; formoterol; fumarato de formoterol; hexoprenalina; higenamina; ICI D7114; isoetarina; isoproterenol; isoxsuprina; tartarato de levalbuterol; hidrofluoroalcano; lidamidina; mabuterol; metoxifenamina; modafinil; nilidrina; orciprenalina; oxifedrina; pirbuterol; prenalterol; procaterol; ractopamina; reproterol; ritodrina; Ro 363; salmeterol; xinafoato de salmeterol; terbutalina; tetrametilpirazina; tizanidina ou cloridrato de tizanidina; tretoquinol; tulobuterol; xamoterol; ou zinterol. Exemplos adicionais não-limitantes incluem apraclonidina, mesilato de bitolterol, 15 brimonidina ou tartarato de brimonidina, dipivefrin (que é convertido em epinefrina *in vivo*), epinefrina, ergotamina, guanabenz, guanfacina, metaprote-renol, metaraminol, metoxamina, metildopa, midodrina (um pró-fármaco que é metabolizado para o principal metabólito desglímidodrina formado pela desglícinção da midodrina), oximetazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina, 20 pseudoefedrina, alfametilnoradrenalina, mivazerol, efedrina natural ou D(-)efedrina, qualquer uma ou qualquer mistura de duas, três, ou quatro das formas opticamente ativas da efedrina, CHF1035 ou cloridrato de nolomirol (CAS RN 138531-51-8), AJ-9677 ou TAK677 (ácido [3-[(2R)-[(2R)-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]amino]propil]-1H-indol-7-il-óxi]acético), MN-221 ou 25 KUR-1246 ((-)-bis(2-[[[(2S)-2-((2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(2-hidroxietil) fenil]etil]amino)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-7-il]óxi]-N,N-dimetilacetamida) mono-sulfato ou bis sulfato (2-[[[(2S)-2-((2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(2-hidroxietil)-fenil]etil]amino)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-7-il]óxi]-N,N-dimetilacetamida) ou CAS RN 194785-31-4), levosalbutamol (CAS RN 34391-04-3), lofexidina 30 (CAS RN 31036-80-3) ou TQ-1016 (da TheraQuest Biosciences, LLC).

Em modalidades adicionais, um antagonista adrenérgico conhecido, como idazoxan ou fluparoxan, pode ser usado como um agente em

combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina conforme descrito neste documento.

Em modalidades adicionais, um agente combinado a um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um modulador conhecido da anidrase carbônica. Exemplos não-limitantes desse agente incluem acetazolamida, benzeno-sulfonamida, benzolamida, brinzolamida, diclorfenamida, dorzolamida ou dorzolamida HCl, etoxzolamida, flurbiprofeno, mafenida, metazolamida, sezolamida, zonisamida, bendroflumetiazida, benztiazida, clorotiazida, ciclotiazida, dansilamida, diazóxido, etinamato, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, ácido mercúrio benzoico, meticlotiazida, triclorometazida, amlodipina, cianamida ou uma benzeno-sulfonamida. Exemplos adicionais não-limitantes de tal agente incluem (4s-trans)-4-(etilamino)-5,6-di-hidro-6-metil-4h-tieno(2,3-b)tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxido; (4s-trans)-4-(metilamino)-5,6-di-hidro-6-metil-4h-tieno(2,3-b)tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxido; (r)-n-(3-indol-1-il-2-metil-propil)-4-sulfamoil-benzamida; (s)-n-(3-indol-1-il-2-metil-propil)-4-sulfamoil-benzamida; ácido amido 1,2,4-triazol; 1-metil-3-oxo-1,3-di-hidro-benzo[c]isotiazol-5-sulfônico; 2,6-difluorobenzenossulfonamida; 3,5-difluorobenzenossulfonamida; 3-mercúrio-4-aminobenzenossulfonamida; 3-nitro-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonamida; 4-(aminossulfonil)-n-[(2,3,4-trifluorofenil)metil]-benzamida; 4-(aminossulfonil)-n-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-benzamida; 4-(aminossulfonil)-n-[(2,4-difluorofenil)metil]-benzamida; 4-(aminossulfonil)-n-[(2,5-difluorofenil)metil]-benzamida; 4-(aminossulfonil)-n-[(3,4,5-trifluorofenil)metil]-benzamida; 4-(aminossulfonil)-n-[(4-fluorofenil)metil]-benzamida; ácido 4-(hidroximercuri) benzoico; 4-fluorobenzenossulfonamida; 4-metilimidazol; 4-sulfonamida-[1-(4-aminobutano)]benzamida; 4-sulfonamida-[4-(tiometilaminobutano)]benzamida; 5-acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida; 6-oxo-8,9,10,11-tetra-hidro-7h-ciclohepta[c][1]benzopiran-3-o-sulfamato; ácido (4-sulfamoil-fenil)-tiocarbâmico o-(2-tiofen-3-il-etil) éster; (r)-4-etilamino-3,4-di-hidro-2-(2-metoiletil)-2h-tieno[3,2-e]-1,2-tiazina-6-sulfonamida-1,1-dióxido; 3,4-di-hidro-4-hidróxi-2-(2-tienimetil)-2h-tieno[3,2-e]-1,2-tiazina-6-sulfonamida-1,1-dióxido; 3,4-di-hidro-

4-hidróxi-2-(4-metoxifenil)-2h-tieno[3,2-e]-1,2-tiazina-6-sulfonamida-1,1-dióxido; n-[(4-metoxifenil)metil]2,5-tiofenedisulfonamida; 2-(3-metoxifenil)-2h-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazina-6-sulfinamida-1,1-dióxido; (r)-3,4-di-hidro-2-(3-metoxifenil)-4-metilamino-2h-tieno[3,2-e]-1,2-tiazina-6-sulfonamida-1,1-dióxido; (s)-3,4-di-hidro-2-(3-metoxifenil)-4-metilamino-2h-tieno[3,2-e]-1,2-tiazina-6-sulfonamida-1,1-dióxido; 3,4-di-hidro-2-(3-metoxifenil)-2h-tieno-[3,2-e]-1,2-tiazina-6-sulfonamida-1,1-dióxido; [2h-tieno[3,2-e]-1,2-tiazina-6-sulfonamida,2-(3-hidroxifenil)-3-(4-morfolinil)-, 1,1-dióxido]; [2h-tieno[3,2-e]-1,2-tiazina-6-sulfonamida,2-(3-metoxifenil)-3-(4-morfolinil)-, 1,1-dióxido]; aminodi(etilóxi)etil-amino-carbonil-benzeno-sulfonamida; n-(2,3,4,5,6-pentaflouro-benzil)-4-sulfamoil-benzamida; n-(2,6-diflouro-benzil)-4-sulfamoil-benzamida; n-(2-flouro-benzil)-4-sulfamoil-benzamida; n-(2-tienilmetil)-2,5-tiofenedisulfonamida; n-[2-(1h-indol-5-il)-butil]-4-sulfamoil-benzamida; n-benzil-4-sulfamoil-benzamida; ou ácido sulfâmico 2,3-o-(1-metiletilideno)-4,5-o-sulfonil-beta-frutopiranoze éster.

Em outras modalidades, um agente combinado a um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um modulador conhecido de um catecol O-metiltransferase (COMT), como flopropiona, ou um inibidor de COMT, como tolcapona (CAS RN 134308-13-7), nitecapona (CAS RN 116313-94-1) ou entacapona (CAS RN 116314-67-1 ou 130929-57-6).

Em outras modalidades, um agente combinado a um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um modulador conhecido de uma via de hedgehog ou atividade de sinalização como ciclopamina, jervina, ezetimiba, regadenoson (CAS RN 313348-27-5 ou CVT-3146), um composto descrito na Patente 6.683.192 ou identificado como descrito na Patente 7.060.450, ou CUR-61414 ou outro composto descrito na Patente US 6.552.016.

Em outras modalidades, um agente combinado a um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um modulador conhecido de IMPDH, como ácido micofenólico ou micofenolato de mofetil (CAS RN 128794-94-5).

Em modalidades adicionais, um agente combinado a um deriva-

do de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, pode ser um modulador conhecido de um receptor sigma, incluindo sigma-1 e sigma-2. Exemplos não-limitantes de tal modulador incluem um agonista sigma-1 e/ou receptor sigma-2, como (+)-pentazocina, SKF 10,047 (N-alilnormetazocina), ou 1,3-di-  
 5 tolilguanidina (DTG). Exemplos adicionais não-limitantes incluem SPD-473 (da Shire Pharmaceuticals); uma molécula com atividade de modulação sigma como conhecido no campo (vide, por exemplo, Bowen et al., Pharmaceutica Acta Helvetiae 74: 211-218 (2000)); um derivado de guanidina como os descritos nas Patentes números 5.489.709; 6.147.063; 5.298.657; 6.087.346;  
 10 5.574.070; 5.502.255; 4.709.094; 5.478.863; 5.385.946; 5.312.840; ou 5.093.525; WO9014067; um antipsicótico com atividade em um ou mais receptores de sigma, como haloperidol, rimcazol, perfenazina, flufenazina, (-)-butaclamol, acetofenazina, trifluoperazina, molindona, pimozida, tioridazina, clorpromazina e triflupromazina, BMY 14802, BMY 13980, remoxiprida, tiospirona, cinuperona (HR 375) ou WY47384.

Exemplos adicionais não-limitantes incluem igmesina; BD1008 e compostos relacionados descritos na Publicação US número 2003/0171347; cis-isômeros de U50488 e compostos relacionados descritos em de Costa et al, J. Med. Chem., 32(8): 1996-2002 (1989); U101958; SKF10,047; apomor-  
 20 fina; OPC-14523 e compostos relacionados descritos em Oshiro et al., J Med Chem.; 43(2): 177-89 (2000); arilciclohexaminos como PCP; (+)-morfinanos como dextralorfano; fenilpiperidinas como (+)-3-PPP e OHBQs; neuroesteróides como progesterona e desoxicorticosterona; butirofenonas; BD614; ou PRX-00023. Outros exemplos não-limitantes incluem um composto descrito  
 25 nas Patentes números 6.908.914; 6.872.716; 5.169.855; 5.561.135; 5.395.841; 4.929.734; 5.061.728; 5.731.307; 5.086.054; 5.158.947; 5.116.995; 5.149.817; 5.109.002; 5.162.341; 4.956.368; 4.831.031; ou 4.957.916; Publicações dos EUA números 2005/0132429; 2005/0107432; 2005/0038011, 2003/0105079; 2003/0171355; 2003/0212094; ou  
 30 2004/0019060; Patentes europeias números EP 503 411; EP 362 001-A1; ou EP 461 986; Publicações internacionais números WO 92/14464; WO 93/09094; WO 92/22554; WO 95/15948; WO 92/18127; 91/06297;

WO01/02380; WO91/18868; ou WO 93/00313; ou em Russell et al., J Med Chem.; 35(11): 2025-33 (1992) ou Chambers et al., J. Med Chem.; 35(11): 2033-9 (1992).

Outros exemplos adicionais não-limitantes incluem um agonista sigma-1, como IPAG (1-(4-iodofenil)-3-(2-adamantil)guanidina); pre-084; carbetapentano; 4-IBP; L-687.384 e compostos relacionados descritos em Middlemiss et al., Br. J. Pharm., 102: 153 (1991); BD 737 e compostos relacionados descritos em Bowen et al., J Pharmacol Exp Ther., 262(1): 32-40 (1992)); OPC-14523 ou um composto relacionados descrito em Oshiro et al., J Med Chem.; 43(2): 177-89 (2000); um agonista seletivo de sigma-1, como igmesina; (+)-benzomorfanos, como (+)-pentazocina e (+)-etilcetociclazocina; SA-4503 ou um composto relacionado descrito na Patente número 5.736.546 ou por Matsuno et al., Eur J Pharmacol., 306(1-3): 271-9 (1996); SK&F 10047; ou ifenprodil; um agonista de sigma-2, como haloperidol, (+)-5,8-dissubstituídas morfan-7-onas, incluindo CB 64D, CB 184, ou um composto relacionado descrito em Bowen et al., Eur. J. Pharmacol. 278:257-260 (1995) ou Bertha et al., J. Med. Chem. 38:4776-4785 (1995); ou um agonista seletivo de sigma-2, como 1-(4-fluorofenil)-3-[4-[3-(4-fluorofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-1-butil]-1H-indol, Lu 28-179, Lu 29-253 ou um composto relacionado descrito nas Patentes números 5.665.725 ou 6.844.352, Publicação US número 2005/0171135, Publicações de patente internacional números WO 92/22554 ou WO 99/24436, Moltzen et al., J. Med Chem., 26; 38(11): 2009-17 (1995) ou Perregaard et al., J Med Chem., 26; 38(11): 1998-2008 (1995).

Exemplos alternativos sem limitação incluem um antagonista de sigma-1 como BD-1047 (N(-)[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-metil-2-(dimetilamino)etilamino), BD-1063 (1(-)[2-(3,4-diclorofenil)etil]-4-metilpiperazina, rimcazol, haloperidol, BD-1047, BD-1063, BMY 14802, DuP 734, NE-100, AC915, ou R-(+)-3-PPP. Exemplos específicos sem limitação incluem fluoxetina, fluvoxamina, citalopram, sertalina, clorgilina, imipramina, igmesina, opipramol, siramesina, SL 82.0715, imcazol, DuP 734, BMY 14802, AS 4503, OPC 14523, panamasina ou PRX-00023.

Outros exemplos não-limitantes de um agente em combinação com um derivado de 4-acilaminopiridina, como o MKC-231, incluem acamprosato (CAS RN 77337-76-9); um fator de crescimento, como LIF, EGF, FGF, bFGF ou VEGF como exemplos não-limitantes; octreótido (CAS RN 83150-76-9); um modulador de NMDA como DTG, (+)-pentazocina, DHEA, Lu 28-179 (1'-[4-[1-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-1-butil]-espiro[isobenzofuran-1(3H), 4'piperidina]), BD 1008 (CAS RN 138356-08-8), ACEA1021 (Licostinel ou CAS RN 153504-81-5), GV150526A (Gavestinel ou CAS RN 153436-22-7), sertralina, clorgilina ou memantina como exemplos não-limitantes; ou metformina.

Claro que uma terapia combinada adicional também pode ser um derivado de 4-acilaminopiridina combinado com um ou mais outros agentes neurogênicos com uma terapia não química. Exemplos não-limitantes incluem o uso de psicoterapia para o tratamento de muitas condições descritas neste documento, como as condições psiquiátricas, bem como terapia para modificação de comportamento, como a usada em conexão a um programa de perda de peso.

Tendo descrito a invenção em um amplo sentido, a mesma será entendida mais rapidamente com referência aos seguintes exemplos que são fornecidos a título de ilustração, e não devem ser considerados como limites para a invenção descrita, salvo especificação em contrário.

### EXEMPLOS

#### Exemplo 1 – Efeito de combinar MKC-231 e um agonista de AMPA na diferenciação neurogênica de células-tronco neurais humanas

Células-tronco neurais humanas (hNSCs) foram isoladas e cultivadas em cultura de monocamada, colocadas em placa, tratadas com concentrações variadas de MKC-231 na presença ou ausência do AMPA agonista AMPA, e passaram por coloração com anticorpo TUJ-1, conforme descrito no Pedido de publicação número 2007/0015138. Um agente de teste sem a presença de mitógenos com um controle positivo para diferenciação neurogênica foi usado junto com um agente basal sem fatores de crescimento como um controle negativo.

Os resultados são apresentados na Figura 1, que mostra curvas de resposta de concentração de diferenciação neurogênica depois da subtração dos valores basais médios. A curva de resposta de concentração da combinação de MKC-231 com AMPA é mostrada com as curvas de resposta de concentração apenas de MKC-231. Os dados são apresentados como um percentual de controle neurogênico positivo. Os dados indicam que a combinação de MKC-231 com uma concentração fixa de 0,316  $\mu$ M AMPA resultou em promoção superior da diferenciação neurogênica do que apenas com MKC-231.

10 Exemplo 2 – Efeitos de moduladores do receptor de estrogênio em combinação com o MKC-231 na diferenciação de células-tronco neurais humanas

Células-tronco neurais humanas (hNSCs) foram isoladas e cultivadas em cultura de monocamada, colocadas em placa, tratadas com concentrações variadas de MKC-231 na presença ou ausência do agonista do receptor de estrogênio estradiol ou do modulador do receptor de estrogênio seletivo tamoxifeno, e passaram por coloração com anticorpo TUJ-1 para a detecção de diferenciação neurogênica conforme descrito acima. Um meio de teste sem mitógenos com controle positivo para diferenciação neurogênica foi usado junto com um agente basal sem fatores de crescimento como controle negativo.

Os resultados estão apresentados na Figura 2 (estradiol) e 3 (tamoxifeno), mostrando curvas de resposta de concentração de diferenciação neurogênica depois da subtração dos valores basais médios. As curvas de resposta de concentração da combinação de estradiol ou tamoxifeno com MKC-231 são mostradas com as curvas de resposta de concentração de cada agente individualmente. Os dados são apresentados como um percentual de controle neurogênico positivo. Os dados indicam que a combinação de um modulador de estrogênio com MKC-231 resultou em uma diferenciação neurogênica sinergicamente melhorada com relação ao produzido por cada agente individualmente.

30 Exemplo 3 – Efeito de combinar azakenpaullone e MKC-231 na diferenciação neurogênica de células-tronco neurais humanas



Células-tronco neurais humanas (hNSCs) foram isoladas e cultivadas em cultura de monocamada, colocadas em placa, tratadas com concentrações variadas de azakenpaullone e/ou MKC-231 (compostos de teste) e passaram por coloração com anticorpo TUJ-1 para a detecção da diferenciação neurogênica conforme descrito acima. Um meio de teste sem mitógenos com controle positivo para diferenciação neurogênica foi usado junto com um agente basal sem fatores de crescimento como controle negativo.

Os resultados são apresentados na Figura 4, que mostra curvas de resposta de concentração de diferenciação neurogênica depois da subtração dos valores basais médios. A curva de resposta de concentração da combinação de azakenpaullone e MKC-231 é mostrada com as curvas de resposta de concentração apenas de azakenpaullone ou MKC-231. Os dados são apresentados como um percentual de controle neurogênico positivo. Os dados indicam que a combinação de azakenpaullone e MKC-231 resultou em uma promoção superior da diferenciação neurogênica do que com cada agente individualmente.

Exemplo 4 – Efeitos do antagonista de opióide misturado naltrexona em combinação com o MKC-231 na diferenciação de células-tronco neurais humanas

Células-tronco neurais humanas (hNSCs) foram isoladas e cultivadas em cultura de monocamada, colocadas em placa, tratadas com concentrações variadas de MKC-231 na presença ou ausência de naltrexona e passaram por coloração com anticorpo TUJ-1 para a detecção da diferenciação neurogênica conforme descrito acima. Um meio de teste sem mitógenos com controle positivo para diferenciação neurogênica foi usado junto com um agente basal sem fatores de crescimento como controle negativo.

Os resultados são apresentados na Figura 5, que mostra curvas de resposta de concentração de diferenciação neurogênica depois da subtração dos valores basais médios. As curvas de resposta de concentração da combinação de MKC-231 com naltrexona são mostradas com as curvas de resposta de concentração de cada agente individualmente. Os dados são apresentados como um percentual de controle neurogênico positivo. Os da-

dos indicam que a combinação de MKC-231 com naltrexona resultou em uma diferenciação neurogênica sinergicamente melhorada com relação ao produzido por cada agente individualmente.

Exemplo 5 – Efeitos de metilfolato em combinação com o MKC-231 na diferenciação de células-tronco neurais humanas

Células-tronco neurais humanas (hNSCs) foram isoladas e cultivadas em cultura monocamada, colocadas em placa, tratadas com concentrações variadas de MKC-231 na presença ou ausência de metilfolato e passaram por coloração com anticorpo TUJ-1 para a detecção da diferenciação neurogênica conforme descrito acima. Um meio de teste sem mitógenos com controle positivo para diferenciação neurogênica foi usado junto com um agente basal sem fatores de crescimento como controle negativo.

Os resultados são apresentados na Figura 6, que mostra curvas de resposta de concentração de diferenciação neurogênica depois da subtração dos valores basais médios. As curvas de resposta de concentração da combinação de MKC-231 com metilfolato são mostradas com as curvas de resposta de concentração de cada agente individualmente. Os dados são apresentados como um percentual de controle neurogênico positivo. Os dados indicam que a combinação de MKC-231 com metilfolato resultou em uma diferenciação neurogênica sinergicamente melhorada com relação ao produzido por cada agente individualmente.

Exemplo 6 – Efeitos do inibidor da anidrase carbônica acetazolamida em combinação com o MKC-231 na diferenciação de células-tronco neurais humanas

Células-tronco neurais humanas (hNSCs) foram isoladas e cultivadas em cultura de monocamada, colocadas em placa, tratadas com concentrações variadas de MKC-231 na presença ou ausência de acetazolamida e passaram por coloração com anticorpo TUJ-1 para a detecção da diferenciação neurogênica conforme descrito acima. Um meio de teste sem mitógenos com controle positivo para diferenciação neurogênica foi usado junto com um agente basal sem fatores de crescimento como controle negativo.

Os resultados são apresentados na Figura 7, que mostra curvas

de resposta de concentração de diferenciação neurogênica depois da subtração dos valores basais médios. As curvas de resposta de concentração da combinação de MKC-231 com acetazolamida são mostradas com as curvas de resposta de concentração de cada agente individualmente. Os dados são apresentados como um percentual de controle neurogênico positivo. Os dados indicam que a combinação de MKC-231 com acetazolamida resultou em uma diferenciação neurogênica sinergicamente melhorada com relação ao produzido por cada agente individualmente.

Exemplo 7 – Efeitos do inibidor de HMGCR atorvastatina em combinação com o MKC-231 na diferenciação de células-tronco neurais humanas

Células-tronco neurais humanas (hNSCs) foram isoladas e cultivadas em cultura de monocamada, colocadas em placa, tratadas com concentrações variadas de MKC-231 na presença ou ausência de atorvastatina e passaram por coloração com anticorpo TUJ-1 para a detecção da diferenciação neurogênica conforme descrito acima. Um meio de teste sem mitógenos com controle positivo para diferenciação neurogênica foi usado junto com um agente basal sem fatores de crescimento como controle negativo.

Os resultados são apresentados na Figura 8, que mostra curvas de resposta de concentração de diferenciação neurogênica depois da subtração dos valores basais médios. As curvas de resposta de concentração da combinação de MKC-231 com atorvastatina são mostradas com as curvas de resposta de concentração de cada agente individualmente. Os dados são apresentados como um percentual de controle neurogênico positivo. Os dados indicam que a combinação de MKC-231 com atorvastatina resultou em uma diferenciação neurogênica sinergicamente melhorada com relação ao produzido por cada agente individualmente.

Exemplo 8 – Efeitos do modafinil em combinação com o MKC-231 na diferenciação de células-tronco neurais humanas

Células-tronco neurais humanas (hNSCs) foram isoladas e cultivadas em cultura de monocamada, colocadas em placa, tratadas com concentrações variadas de MKC-231 na presença ou ausência de modafinil e passaram por coloração com anticorpo TUJ-1 para a detecção da diferencia-

ção neurogênica conforme descrito acima. Um meio de teste sem mitógenos com controle positivo para diferenciação neurogênica foi usado junto com um agente basal sem fatores de crescimento como controle negativo.

Os resultados são apresentados na Figura 9, que mostra curvas de resposta de concentração de diferenciação neurogênica depois da subtração dos valores basais médios. As curvas de resposta de concentração da combinação de MKC-231 com modafinil são mostradas com as curvas de resposta de concentração de cada agente individualmente. Os dados são apresentados como um percentual de controle neurogênico positivo. Os dados indicam que a combinação de MKC-231 com modafinil resultou em uma diferenciação neurogênica sinergicamente melhorada com relação ao produzido por cada agente individualmente.

Exemplo 9 – Efeitos do agonista gama de PPAR rosiglitazona em combinação com o MKC-231 na diferenciação de células-tronco neurais humanas

Células-tronco neurais humanas (hNSCs) foram isoladas e cultivadas em cultura de monocamada, colocadas em placa, tratadas com concentrações variadas de MKC-231 na presença ou ausência de rosiglitazona e passaram por coloração com anticorpo TUJ-1 para a detecção da diferenciação neurogênica conforme descrito acima. Um meio de teste sem mitógenos com controle positivo para diferenciação neurogênica foi usado junto com um agente basal sem fatores de crescimento como controle negativo.

Os resultados são apresentados na Figura 10, que mostra curvas de resposta de concentração de diferenciação neurogênica depois da subtração dos valores basais médios. As curvas de resposta de concentração da combinação de MKC-231 com rosiglitazona são mostradas com as curvas de resposta de concentração de cada agente individualmente. Os dados são apresentados como um percentual de controle neurogênico positivo. Os dados indicam que a combinação de MKC-231 com rosiglitazona resultou em uma diferenciação neurogênica sinergicamente melhorada com relação ao produzido por cada agente individualmente.

Exemplo 10 – Determinação da sinergia

A presença de sinergia foi determinada pelo uso de um índice de

combinação (CI). O CI com base na EC<sub>50</sub> foi usado para determinar se um par de compostos apresentava um efeito aditivo, sinérgico (maior que o aditivo), ou antagônico quando usados em combinação. O CI é uma medida quantitativa da natureza das interações do medicamento, comparando o EC<sub>50</sub> de dois compostos, quando cada um é analisado individualmente, ao EC<sub>50</sub> de cada combinação quando analisada conjuntamente. O índice de combinação (CI) é igual à seguinte fórmula:

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

em que C1 e C2 são as concentrações de um primeiro e um segundo composto, respectivamente, resultando em 50% de atividade na diferenciação neurogênica quando analisada em combinação; e IC1 e IC2 são as concentrações de cada composto resultando em 50% de atividade quando analisado independentemente. Um CI inferior a 1 indica a presença de sinergia; um CI igual a 1 indica um efeito aditivo; e um CI superior a 1 indica antagonismo entre os dois compostos.

Exemplos não-limitantes de combinações de MKC-231 e um agente adicional conforme descrito neste documento foram observados resultando em atividade sinérgica. Os resultados exemplares estão apresentados na tabela seguinte:

20	Combinação			CI
	MKC-231	+	AMPA	0,04
	MKC-231	+	Estradiol	0,03
	MKC-231	+	Tamoxifeno	0,3
	MKC-231	+	Metilfolato	0,82
25	MKC-231	+	Naltrexona	0,25
	MKC-231	+	Acetazolamida	0,12
	MKC-231	+	Atorvastatina	0,5
	MKC-231	+	Modafinil	0,14
	MKC-231	+	Rosiglitazona	0,21

30 Índice de combinação < 1 indica sinergia

Como o CI é inferior a 1 para cada uma destas combinações, os

dois compostos têm efeito sinérgico na diferenciação neurogênica.

- 5 A descrição acima se baseia na seleção de EC<sub>50</sub> como o ponto de comparação para os dois compostos. A comparação não está limitada pelo ponto usado, mas exatamente a mesma comparação pode ser feita em outro ponto, como EC<sub>20</sub>, EC<sub>30</sub>, EC<sub>40</sub>, EC<sub>60</sub>, EC<sub>70</sub>, EC<sub>80</sub>, ou qualquer outro valor EC acima, abaixo ou entre qualquer um destes pontos.

- 10 Todas as referências mencionadas neste documento, incluindo patentes, pedidos de patentes e publicações, estão incorporadas por referência em sua totalidade, quer tenham sido previamente incorporadas de forma específica ou não.

- 15 Tendo agora fornecido a descrição imediata por completo, os profissionais qualificados na técnica podem perceber que a mesma pode ser realizada dentro de uma ampla variedade de parâmetros, concentrações e condições equivalentes sem partir do espírito e do escopo da descrição e sem experimentação inadequada.

- 20 Apesar de a publicação ter sido descrita com relação a modalidades específicas da mesma, fica entendido que modificações adicionais são possíveis. Este pedido pretende cobrir quaisquer variações, usos ou adaptações da descrição, seguindo, no geral, os princípios descritos e incluindo desvios da descrição sob práticas conhecidas ou habituais nos limites da técnica pertinentes à descrição, e conforme possa ser aplicada às características essenciais previamente mencionadas.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição que inclui um composto de 4-acilaminopiridina combinados a um agente antidepressivo, um modulador do receptor de estrogênio, um derivado de ácido fólico, um inibidor de opióide, um inibidor da anidrase carbônica, um inibidor de HMGCR, um agonista adrenérgico, um modulador de AMPA, um ativador de PPAR gama, um agente antipsicótico, um inibidor de HDAC, um modulador muscarínico ou um modulador de 5HT.

2. Composição que inclui 2-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetra-hidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il) acetoamido (MKC-231), ou um polimorfo ou isômero do mesmo; em combinação com um agente antidepressivo, um modulador do receptor de estrogênio, um derivado do ácido fólico, um inibidor de opióide, um inibidor da anidrase carbônica, um inibidor de HMGCR, um agonista adrenérgico, um modulador de AMPA, um ativador de PPARgama, um agente antipsicótico, um inibidor de HDAC, um modulador muscarínico ou um modulador de 5HT.

3. Composição que inclui 2-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetra-hidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il) acetoamido (MKC-231), ou um polimorfo ou isômero do mesmo; em combinação com um agonista AMPA, estradiol, tamoxifeno, metilfolato, naltrexona, acetazolamida, atorvastatina, modafinil ou rosiglitazona.

4. Composição que inclui um composto de 4-acilaminopiridina combinado a um agente ativo selecionado do grupo compreendendo um agente antidepressivo, um modulador do receptor de estrogênio, um derivado do ácido fólico, um inibidor de opióide, um inibidor da anidrase carbônica, um inibidor de HMGCR, um agonista adrenérgico, um modulador de AMPA, um ativador de PPARgama, um agente antipsicótico, um inibidor de HDAC, um modulador muscarínico, e um modulador de 5HT, em que a dosagem efetiva do composto e/ou agente ativo em combinação seja inferior à dosagem efetiva quando o composto ou o agente ativo são usados individualmente.

5. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que o agente ativo é um agente antidepressivo.

6. Composição de acordo com a reivindicação 5, em que o com-

posto de 4-acilaminopiridina é MKC-231 e o agente antidepressivo é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (SSRI) ou um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, norepinefrina e/ou dopamina.

5 7. Composição de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, ou 4, em que a combinação está em uma única formulação.

8. Composição farmacêutica incluindo um composto de 4-acilaminopiridina ou um polimorfo ou isômero do mesmo; e um agente ativo selecionado do grupo compreendendo um agente antidepressivo, um modulador do receptor de estrogênio, um derivado do ácido fólico, um inibidor de opióide, um inibidor da anidrase carbônica, um inibidor de HMGCR, um agonista adrenérgico, um modulador de AMPA, um ativador de PPAR $\gamma$ , um agente antipsicótico, um inibidor de HDAC, um modulador muscarínico, e um modulador de 5HT, junto com um transportador farmacêuticamente aceitável.

15 9. Composição de acordo com a reivindicação 8, em que o composto e o agente estão na mesma forma de dosagem unitária.

10. Método para tratamento de um transtorno do sistema nervoso em um indivíduo, o dito método incluindo a administração da composição como definida na reivindicação 1, 2, 3 ou 4, ao dito indivíduo para produzir uma melhora do dito transtorno.

20 11. Método de acordo com a reivindicação 10, em que o transtorno do sistema nervoso está relacionado a uma degeneração celular, uma condição psiquiátrica, um trauma e/ou lesão celular ou uma condição neurologicamente relacionada.

25 12. Método de acordo com a reivindicação 11, em que o dito transtorno do sistema nervoso relacionado à degeneração celular é selecionado de um transtorno neurodegenerativo, um transtorno da célula tronco neural, um transtorno da célula progenitora neural, uma doença degenerativa da retina, um transtorno isquêmico e combinações dos mesmos.

30 13. Método da reivindicação 11, em que o dito transtorno do sistema nervoso relacionado a uma condição psiquiátrica é selecionado de um transtorno neuropsiquiátrico, um transtorno afetivo, depressão, hipomania, ataques de pânico, ansiedade, elação excessiva, depressão bipolar, trans-



torno bipolar (maníaco-depressivo), transtorno de humor sazonal (ou afetivo), esquizofrenia e outras psicoses, síndrome de lissencefalia, síndromes de ansiedade, transtornos de ansiedade, fobias, estresse e síndromes relacionadas, transtornos da função cognitiva, agressão, abuso de drogas e álcool, 5 síndromes de comportamento obsessivo compulsivo, transtorno de personalidade borderline, demência não-senil, depressão pós-dor, depressão pós-parto, paralisia cerebral e combinações dos mesmos.

14. Método de acordo com a reivindicação 11, em que o dito transtorno do sistema nervoso relacionado a trauma e/ou lesão celular é se- 10 lecionado de traumas e lesão neurológicos, trauma e/ou lesão relacionada a cirurgia, lesão e trauma retiniano, lesão relacionada com epilepsia, lesão medular, lesão cerebral, cirurgia cerebral, lesão cerebral relacionado a trauma, trauma relacionado com lesão medular, lesão cerebral relacionado ao tratamento de câncer, lesão medular relacionada ao tratamento de câncer, 15 lesão cerebral relacionado à infecção, lesão cerebral relacionado à inflamação, lesão medular relacionado à infecção, lesão medular relacionado à inflamação, lesão cerebral relacionado à toxina ambiental e lesão medular relacionado à toxina ambiental e combinações dos mesmos.

15. Método de acordo com a reivindicação 11, em que a dita 20 condição neurologicamente relacionada é selecionada transtornos de aprendizagem, autismo, transtornos de déficit de atenção, narcolepsia, transtornos do sono, transtornos cognitivos, epilepsia, epilepsia do lóbulo temporal e combinações dos mesmos.

16. Método de acordo com a reivindicação 13, em que a dita 25 condição psiquiátrica inclui depressão, ansiedade, depressão bipolar ou transtorno bipolar.

17. Método de acordo com a reivindicação 10, em que o dito composto de 4-acilaminopiridina é 2-(2-oxipirrolidin-1-il)-N-(2,3-dimetil- 5,6,7,8-tetra-hidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il) acetoamida.

30 18. Método de acordo com a reivindicação 17, em que o dito composto de 4-acilaminopiridina está numa forma cristalina polimorfa.

19. Método para estimular ou aumentar a neurogênese numa

célula ou tecido, o dito método incluindo o contato com a dita célula ou tecido com a composição como definida na reivindicação 1, 2, 3 ou 4, em que a composição é efetiva para estimular ou aumentar a neurogênese na dita célula ou tecido.

5                   20. Método de acordo com a reivindicação 19, em que a dita célula ou tecido está em um animal ou em um paciente humano.

                  21. Método para aumentar a neurodiferenciação em uma célula ou tecido, o dito método incluindo o contato com a dita célula ou tecido com a composição como definida na reivindicação 1, 2, 3 ou 4, em que a composição é efetiva para aumentar a neurodiferenciação na dita célula ou tecido.

10

                  22. Método de acordo com a reivindicação 21, em que a dita célula ou tecido está em um animal ou em um paciente humano.

Figura 1: Análise da neurogênese humana:  
MKC-231 + AMPA

### Diferenciação neurogênica

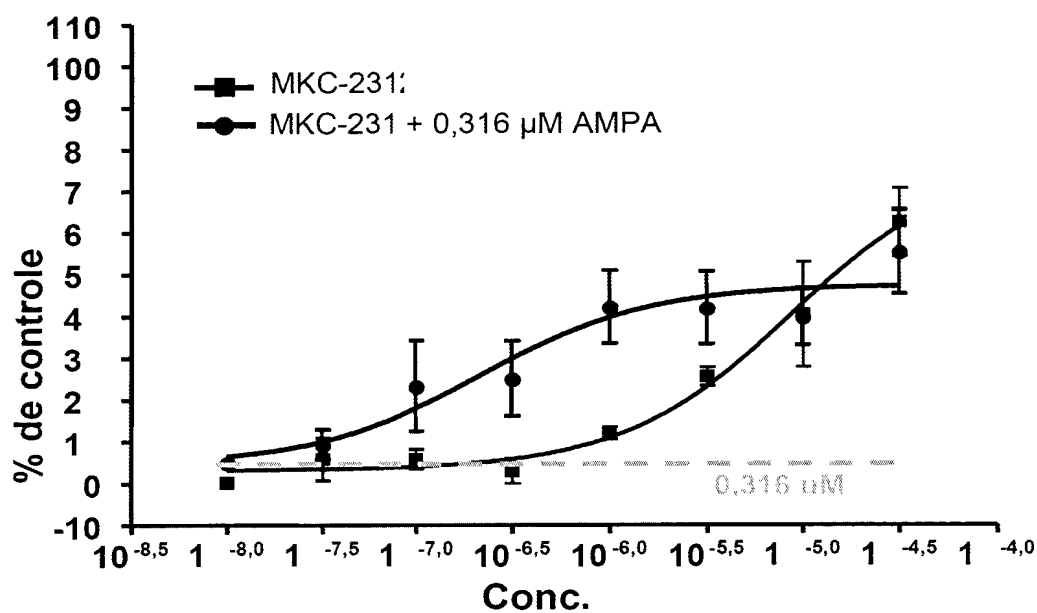


Figura 2: Análise da neurogênese humana :  
MKC-231 + estradiol

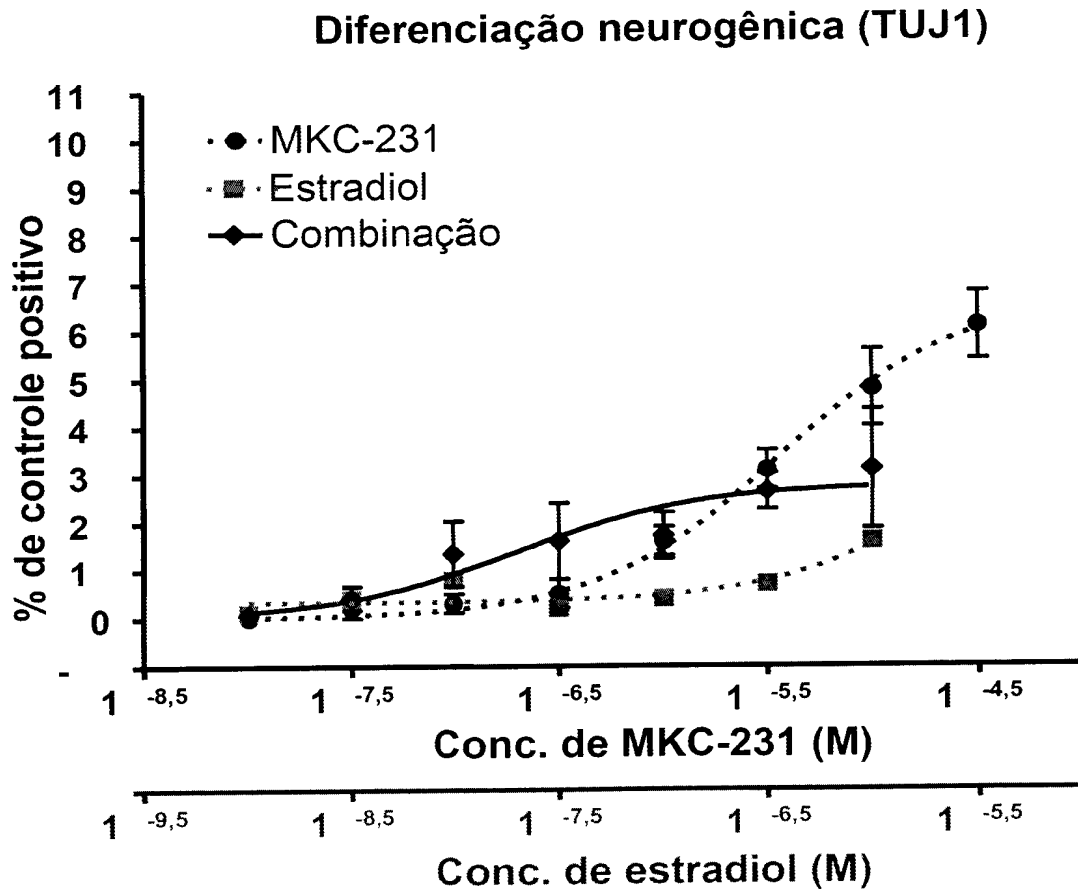


Figura 3: Análise da neurogênese humana:  
MKC-231 + tamoxifeno

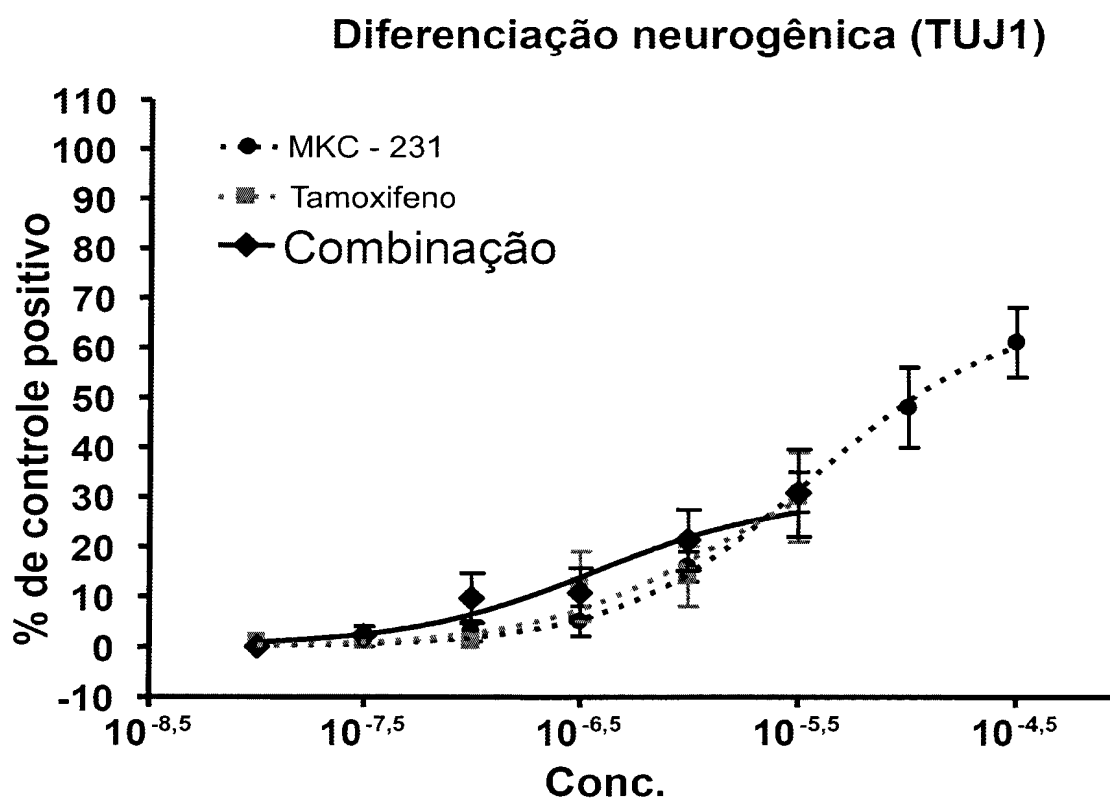


Figura 4: Análise da neurogênese humana:  
MKC-231 + azakenpaullone

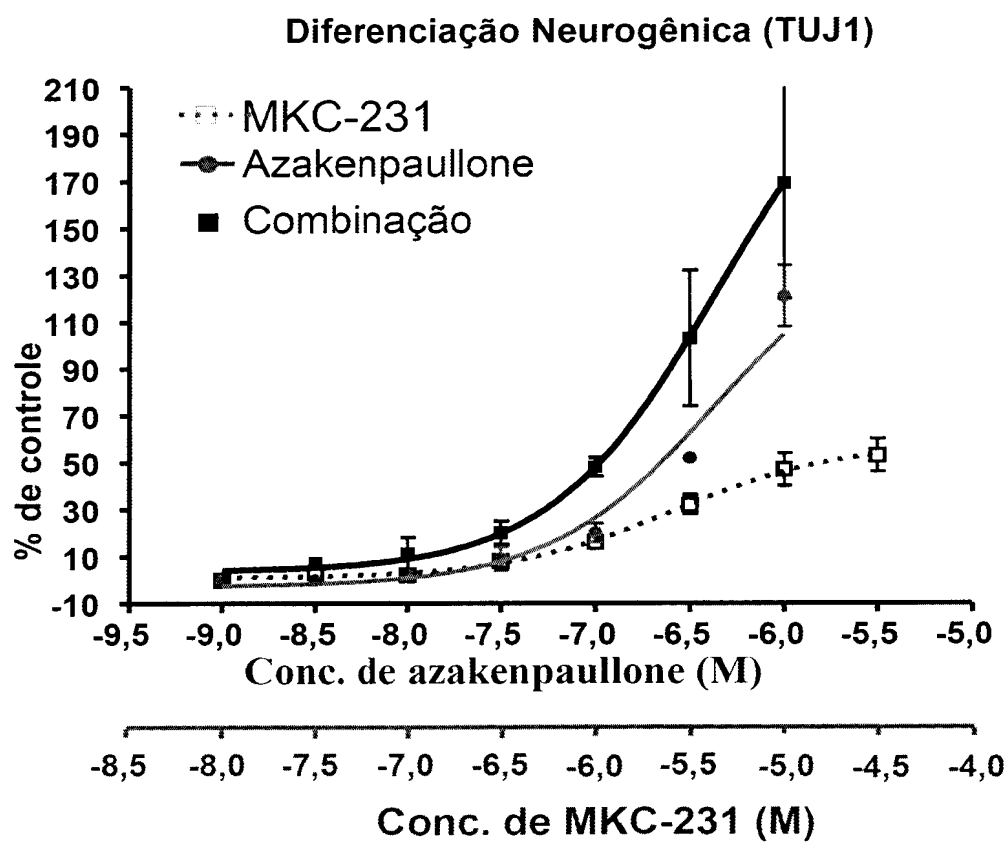


Figura 5: Análise da neurogênese humana:  
MKC-231 + naltrexona

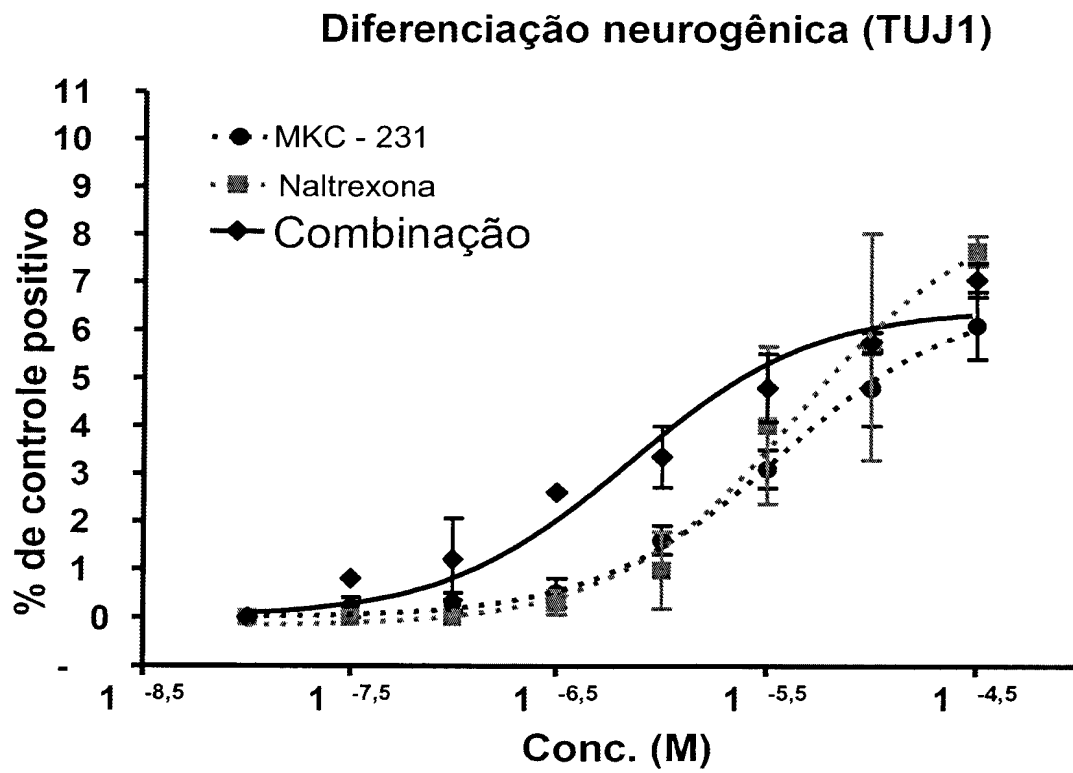


Figura 6: Análise da neurogênese humana:  
MKC-231 + metilfolato

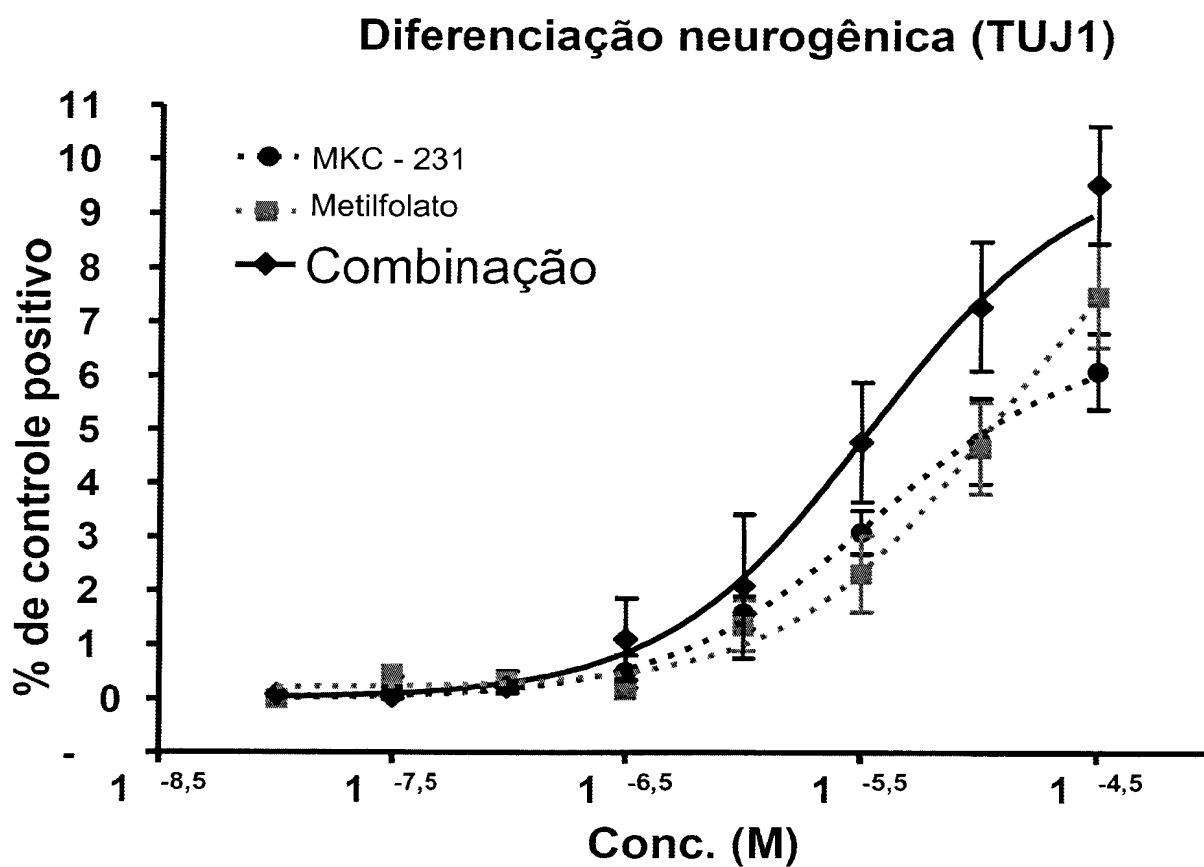




Figura 7: Análise da neurogênese humana:  
MKC-231 + acetazolamida

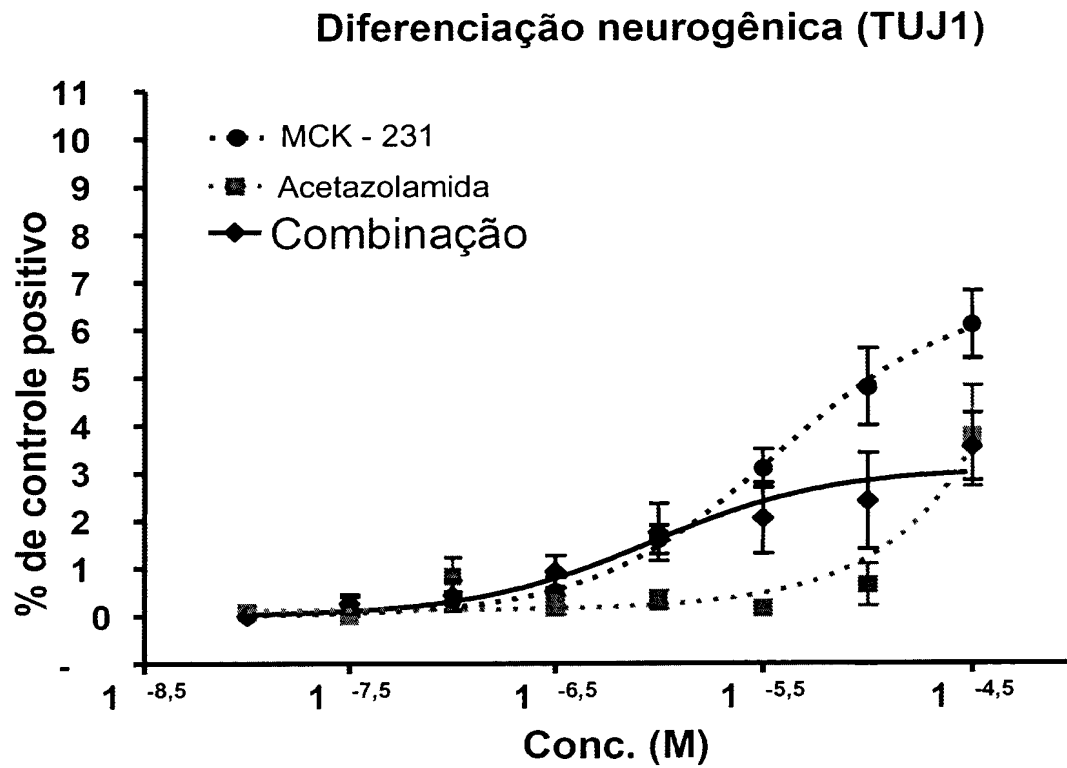


Figura 8: Análise da neurogênese humana:  
MKC-231 + atorvastatina

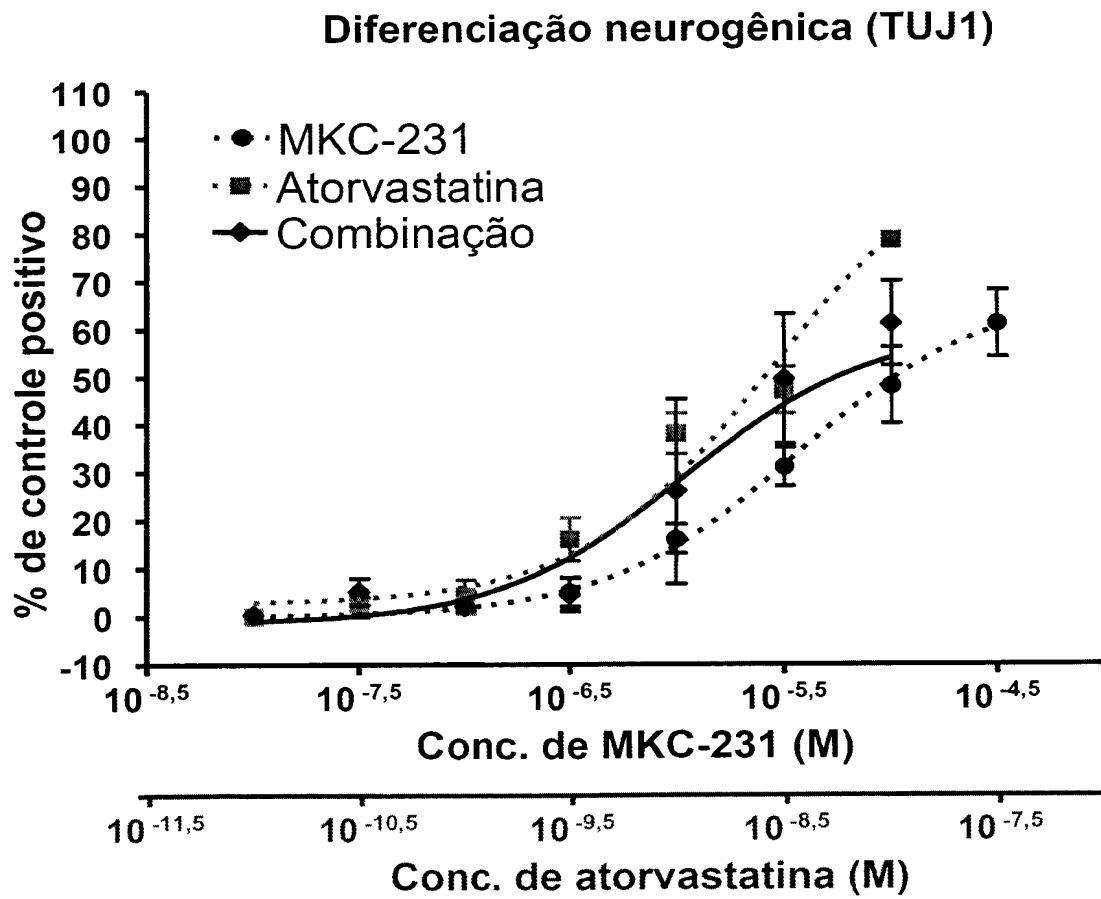


Figura 9: Análise da neurogênese humana:  
MKC-231 + modafinil

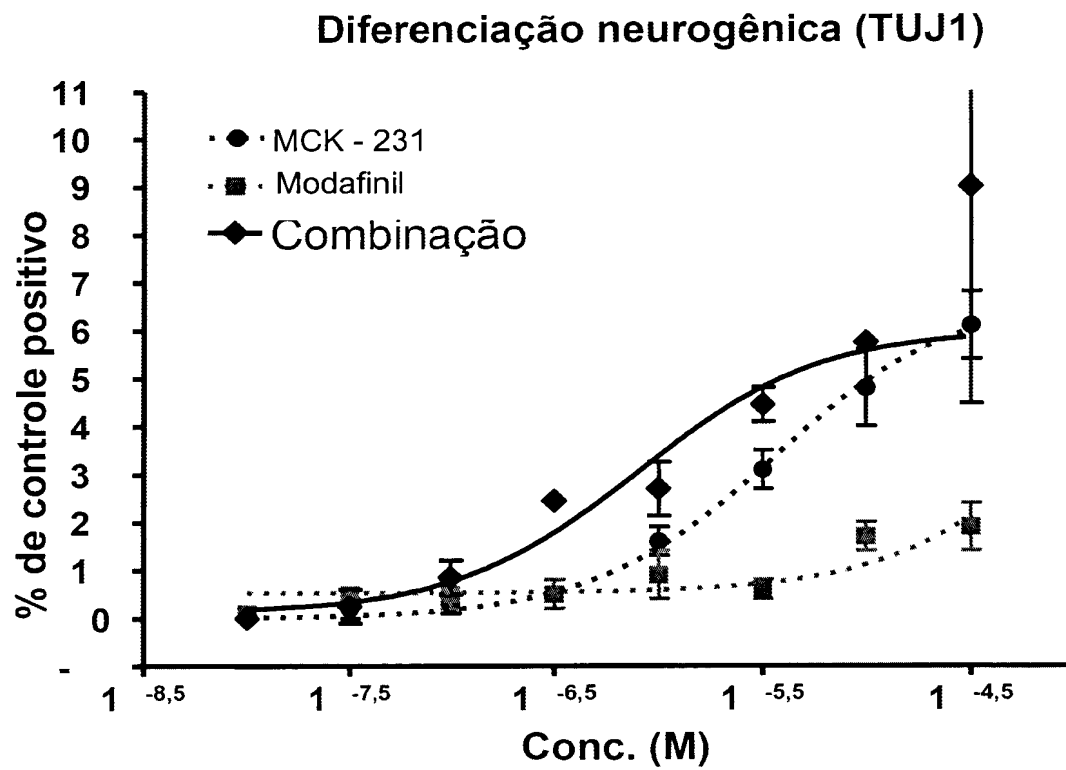
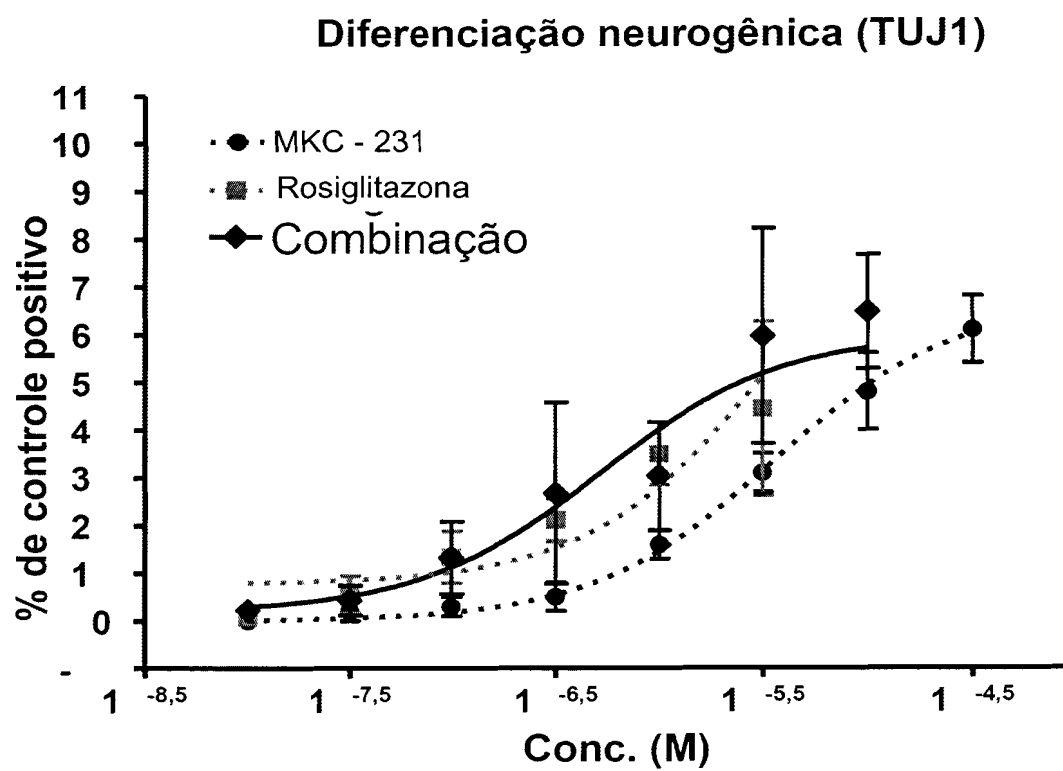


Figura 10: Análise da neurogênese humana:  
MKC-231 + rosiglitazona



## RESUMO

Patente de Invenção: **"COMBINAÇÕES CONTENDO UM DERIVADO DE 4-ACILAMINOPIRIDINA"**.

5 A presente invenção refere-se a composições e métodos para tratar doenças e condições do sistema nervoso central e periférico. A invenção inclui composições e métodos baseados no uso de um derivado de 4-acilaminopiridina em combinação comum ou mais outros agentes neurogênicos. Um derivado de 4-acilaminopiridina é MKC-231.