



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0064418
(43) 공개일자 2009년06월18일

(51) Int. Cl.

A61K 31/4355 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)*A61P 25/00* (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7006744

(22) 출원일자 2009년04월01일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2009년04월01일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/071819

국제출원일자 2007년06월21일

(87) 국제공개번호 WO 2008/030651

국제공개일자 2008년03월13일

(30) 우선권주장

60/825,080 2006년09월08일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

브레인셀즈 인코퍼레이션

미합중국 캘리포니아 92121 샌디에고 스위트 200
제너럴 어타믹스 코트 3565

(72) 별명자

발로우 캐롤리

미국 캘리포니아주 92014 텔 마르 토레이 포인트
로드 510

카터 토드 에이

미국 캘리포니아주 92129 샌디에고 매티슨 스트리트
10663

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김성기, 김진희

전체 청구항 수 : 총 22 항

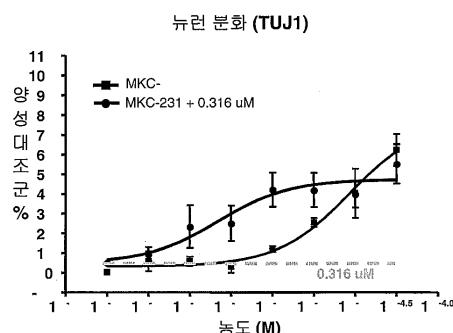
(54) 4-아실아미노피리딘 유도체 포함 조합물

(57) 요약

본 공표는 중추 및 말초 신경계의 질병 및 병태를 치료하기 위한 조성물 및 방법을 기술한다. 본 공표는 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체 사용에 기반한 조성물 및 방법을 포함한다. 4-아실아미노피리딘 유도체 중 하나는 MKC-231이다.

대 표 도 - 도1

도면 1: 인간 신경생성 시험:
MKC-231 + AMPA



(72) 발명자

모스 앤드류

미국 캘리포니아주 92128 샌디에고 란쵸 카멜 드라
이브 10542

트로이너 카이

미국 캘리포니아주 92122 샌디에고 팔밀라 드라이
브 5204번지 7665

로레인 킵 아이

미국 캘리포니아주 92124 샌디에고 메노카 드라이
브 5715

(30) 우선권주장

60/868,510 2006년12월04일 미국(US)

60/884,584 2007년01월11일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

항우울증 제제, 에스트로겐 수용체 조절제, 폴린산 유도체, 오피오이드 억제제, 탄산 탈수효소 억제제, HMGCR 억제제, 아드레날린 작용제, AMPA 조절제, PPAR감마 활성제, 항정신병 제제, HDAC 억제제, 무스카린 조절제, 또는 5HT 조절제와 조합된 4-아실아미노피리딘 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 2

항우울증 제제, 에스트로겐 수용체 조절제, 폴린산 유도체, 오피오이드 억제제, 탄산 탈수효소 억제제, HMGCR 억제제, 아드레날린 작용제, AMPA 조절제, PPAR감마 활성제, 항정신병 제제, HDAC 억제제, 무스카린 조절제, 또는 5HT 조절제와 조합된 2-(2-옥소피롤리딘-1-일)-N-(2,3-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로푸로[2,3-b]퀴놀린-4-일)아세토아미드(MKC-231), 또는 이의 다형체 또는 이성질체를 포함하는 조성물.

청구항 3

AMPA 작용제, 에스트라디올, 타목시펜, 메틸폴레이트, 날트렉손, 아세타졸아미드, 아토르바스타틴, 모다피닐, 또는 로지글리타존과 조합된 2-(2-옥소피롤리딘-1-일)-N-(2,3-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로푸로[2,3-b]퀴놀린-4-일)아세토아미드(MKC-231) 또는 이의 다형체 또는 이성질체를 포함하는 조성물.

청구항 4

항우울증 제제, 에스트로겐 수용체 조절제, 폴린산 유도체, 오피오이드 억제제, 탄산 탈수효소 억제제, HMGCR 억제제, 아드레날린 작용제, AMPA 조절제, PPAR감마 활성제, 항정신병 제제, HDAC 억제제, 무스카린 조절제, 및 5HT 조절제로 구성된 군에서 선택된 활성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 화합물을 포함하며, 조합물 내 해당 화합물 및/또는 활성 제제의 유효량이, 해당 화합물 또는 활성 제제 단독 사용시의 유효량보다 낮은 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 활성 제제는 항우울증 제제인 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 4-아실아미노피리딘 화합물은 MKC-231이고 상기 항우울증 제제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 또는 선택적 세로토닌, 노르에피네프린 및/또는 도파민 재흡수 억제제인 것인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합물은 단독 제형인 것인 조성물.

청구항 8

제약학적으로 허용가능한 담체와 함께, 4-아실아미노피리딘 화합물, 또는 이의 다형체 또는 이성질체, 및 항우울증 제제, 에스트로겐 수용체 조절제, 폴린산 유도체, 오피오이드 억제제, 탄산 탈수효소 억제제, HMGCR 억제제, 아드레날린 작용제, AMPA 조절제, PPAR감마 활성제, 항정신병 제제, HDAC 억제제, 무스카린 조절제 및 5HT 조절제로 구성된 군에서 선택된 활성 제제를 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 화합물 및 제제는 동일한 단위 제제에 포함되는 것인 조성물.

청구항 10

신경계 장애의 개선을 위하여 피검자에게 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 피검자의 신경계 장애 치료 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 신경계 장애는 세포 변성, 정신과적 병태, 세포 외상 및/또는 손상, 또는 신경학 관련

병태인 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 세포 변성 관련 상기 신경계 장애가 신경퇴행성 장애, 신경 줄기 세포 장애, 신경 전구 세포 장애, 망막 퇴행성 질병, 뇌허혈 장애, 및 이들의 조합에서 선택되는 것인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 정신과적 병태와 관련된 신경계 장애가 신경정신과적 장애, 정동 장애, 우울증, 경조증, 공황 발작, 불안, 과도한 기분상승, 양극성 우울증, 양극성 장애(조울증), 계절성 기분(또는 정동) 장애, 정신 분열증 및 여타 정신병, 뇌회결손 증후군, 불안 증후군, 불안 장애, 공포증, 스트레스 및 관련 증후군, 인지 기능 장애, 공격성, 약물 및 알콜 남용, 강박 장애 행동 증후군, 경계선 성격 장애, 비노인성 치매, 통증후 우울증, 산후 우울증, 뇌성 마비 및 이들의 조합에서 선택되는 것인 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 세포 외상 및/또는 손상 관련 신경계 장애는 신경학적 외상 및 손상, 수술 관련 외상 및/또는 손상, 망막 손상 및 외상, 간질 관련 손상, 척수 손상, 뇌 손상, 뇌 수술, 외상 관련 뇌 손상, 외상 관련 척수 손상, 암 치료 관련 뇌 손상, 암 치료 관련 척수 손상, 감염 관련 뇌 손상, 염증 관련 뇌 손상, 감염 관련 척수 손상, 염증 관련 척수 손상, 환경 독소 관련 뇌 손상, 환경 독소 관련 척수 손상 및 이들의 조합에서 선택되는 것인 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 신경학 관련 병태는 학습 장애, 자폐증, 주의 결핍 장애, 기면증, 수면 장애, 인지 장애, 간질, 측두엽 간질, 및 이들의 조합에서 선택되는 것인 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 정신과적 병태가 우울증, 불안, 양극성 우울증, 또는 양극성 장애를 포함하는 것인 방법.

청구항 17

제10항에 있어서, 상기 4-아실아미노피리딘 화합물이 2-(2-옥소피롤리딘-1-일)-N-(2,3-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로푸로[2,3-b]퀴놀린-4-일)아세토아미드인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 4-아실아미노피리딘 화합물은 다형체 결정형인 것인 방법.

청구항 19

세포 또는 조직 내 신경조직 발생을 자극 또는 증가시키는 데 효과적인 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 조성물을 상기 세포 또는 조직에 접촉시키는 것을 포함하는 세포 또는 조직 내 신경조직 발생을 자극 또는 증가시키는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 세포 또는 조직이 피검 동물 또는 인간 환자인 것인 방법.

청구항 21

세포 또는 조직 내 신경분화를 증가시키는 데 효과적인 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 조성물을 상기 세포 또는 조직에 접촉시키는 것을 포함하는 세포 또는 조직 내 신경분화 증가 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 세포 또는 조직은 피검 동물 또는 인간 환자인 것인 방법.

명세서

기술분야

<1> 관련 출원

<2> 본 출원은 2006년 9월 8일자로 출원된 미국 가출원 제 60/825,080호와 관련이 있으며, 상기 가출원은 명시 하에 본원에 참고 인용되어 있다. 본 출원은 또한 2006년 12월 4일 출원된 미국 가출원 제60/868,510호 및 2007년 1월 11일 출원된 미국 가출원 제60/884,584호와도 관련이 있으며 상기 두 출원 모두 명시 하에 본원에 참고 인용되어 있다.

<3> 기술 분야

<4> 본 공표는 하나 이상의 여타 신경원성 제제(neurogenic agent)와 조합된 4-아실아미노피리딘(4-acylaminopyridine) 유도체를 통해 신경조직발생(neurogenesis)을 자극 혹은 증가시킴으로써 중추 및 말초 신경계의 질병 및 병태를 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 본 공표는 새로운 신경 세포 형성을 자극 혹은 활성화하기 위해 조합물을 적용하는 것에 기초한 방법을 포함한다.

배경기술

<5> 신경조직 발생은 동물과 인간의 뇌에 있어 중요한 과정이며, 본 과정을 통해 유기체의 수명 기간 내내 새로운 신경 세포가 지속적으로 생성된다. 신생 세포는 중추 신경계의 기능 세포로 분화할 수 있고, 뇌의 기존 신경 회로에 통합될 수 있다. 신경조직발생은 포유류 뇌의 두 영역, 즉 측뇌실의 뇌실하영역(SVZ)과 해마상 용기(dentate gyrus)에서 성인기 전반에 걸쳐 유지되는 것으로 알려져 있다. 이들 영역에서 다기능 신경전구세포(NPC)는 지속적으로 분활해 새로운 기능 뉴런 및 신경교(glia) 세포를 생성한다(Gage Mol Psychiatry. 2000년 5월;5(3):262-9 참조). 부신절제술(adrenalectomy), 수의 운동(voluntary exercise), 환경강화(enriched environment), 해마 의존성 학습 및 항울제 등의 다양한 요인이 성인 해마 신경조직발생을 촉진할 수 있는 것으로 나타나 있다(Yehuda J Neurochem. 1989년 7월;53(1):241-8, van Praag. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999년 11월 9일;96(23):13427-31, Brown. J Eur J Neurosci. 2003년 5월;17(10):2042-6, Gould. Science. 1999년 10월 15일;286(5439):548-52, Malberg. J Neurosci. 2000년 12월 15일;20(24):9104-10, Santarelli. Science. 2003년 8월 8일;301(5634):805-9). 부신 호르몬, 스트레스, 연령 및 약물 남용 등의 여타 요소는 신경조직발생에 부정적 영향을 미친다(Cameron. Neuroscience. 1994년 7월, 61(2):203-9, McEwen. Neuropsychopharmacology. 1999년 10월, 21(4):474-84, Kuhn. J Neurosci. 1996년 3월 15일;16(6):2027-33, Eisch. Am J Psychiatry. 2004년 3월, 161(3):426).

<6> 미국 특허 제 5,397,785호에는 다수의 4-아실아미노피리딘 유도체 및 그 조합물뿐 아니라 노인성 치매 및 알츠하이머병의 치료에 있어서 이들의 용도가 기재되어 있다. 미국 특허 제6,884,805호에는 4-아실아미노피리딘 유도체의 다형체 결정, 그리고 기억 상실 장애와 관련이 있는 기능 부전 콜린성 뉴런을 활성화시키는데 있어서의 그 용도가 기재되어 있다.

<7> 상기 문서의 인용은 이들 중 어느 것이라도 적절한 선행 기술임을 인정하고자 의도된 것은 아니다. 이들 문서에 대한 언급은 그 일자 혹은 내용의 정확도에 관한 임의의 승인을 구성하지 않는다.

발명의 상세한 설명

<8>

공표 개요

<9> 본원에는 신경조직발생을 자극 혹은 증가시킴으로써 중추 및 말초 신경계의 질병, 병태 및 손상을 예방 및 치료하는 조성물 및 방법이 개시되어 있다. 본 방법의 양태 및 조성물의 작용으로는 신경계의 질병, 질환 또는 병태에 있어 신경조직발생을 증가 혹은 강화시키는 것 등이 있다. 본 공표의 구체적인 예로는 신경 퇴행 질환, 뇌 또는 중추 신경계 외상 및/또는 그 외상으로부터의 회복 등을 포함하는 신경학적 외상, 우울증, 불안, 정신증, 학습 및 기억 장애, 및 중추 및/또는 말초 신경계 허혈 등을 치료하는 방법이 있다. 여타의 구체예에서는 공표된 방법이 인지적 결과를 개선시키기 위해 사용되었다.

<10>

양태의 하나로, 본원은 신경조직발생을 자극 또는 증가 등 조정하는 방법을 공표하고 있다. 신경조직발생은 세포 또는 조직의 수준에서 이루어질 수 있다. 세포 또는 조직은 피검 동물 또는 인간 내에 존재할 수도 있고, 시험관 내 또는 생체 외 세팅한 곳에 존재할 수도 있다. 일부 구체예에서, 신경조직발생은 동물 또는 인간의 중추

또는 말초 신경계 등의 신경 세포 또는 조직 내에서 자극되거나 증가된다. 동물 또는 인간의 경우에서, 상기 방법은 이들 피험자에 존재하는 바와 같은 신경계의 하나 혹은 그 이상의 질병, 질환, 또는 병태와 연관되어 실시될 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 구체예에는 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 투여함으로써 질병, 장애, 또는 병태를 치료하는 방법 등이 포함된다. 일부 구체예에서 4-아실아미노피리딘 유도체는 MCK-231이다. (2-(2-옥소피롤리딘-1-일)-N-(2,3-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로푸로[2,3-b]-퀴놀린-4-일) 아세토아미드 혹은 N-(2,3-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로푸로[2,3-b] 퀴놀린-4-일)-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)아세트아미드라 알려져 있기도 하다.) MCK-231의 다형체와 이성질체가 있다.

- <11> 4-아실아미노피리딘 유도체는 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합되어 사용된다. 추가적인 신경원성 제제는 또 다른 4-아실아미노피리딘 유도체이거나 혹은 4-아실아미노피리딘 유도체와 독립적인 메커니즘을 통해 작용하는 신경원성 제제가 될 수 있다. 본원에 기재된 추가적 신경원성 제제는 알려진 수용체를 통해 작용하는 신경원성 물질이거나 혹은 질병이나 병태의 치료로 유명한 신경원성 물질일 수 있다.
- <12> 본 공표의 구체예는 4-아실아미노피리딘 유도체와 본원에 개시되거나 혹은 전문인들에게 잘 알려진 하나 이상의 여타 신경원성 제제의 조합물에 기초하고 있다. 본원에 공표된 조합물은 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘의 합성 등을 포함한다.
- <13> 두 번째 양태에서는, 피험자 혹은 환자의 인지적 기능 감퇴 혹은 저하를 약화 및/또는 축소시키는 방법을 공표한다. 일부 사례에서 이러한 방법은 피험자 또는 환자의 인지적 기능을 유지 및/또는 안정화시키기 위해 적용될 수 있다. 이 방법은 인지적 기능 감퇴 혹은 저하를 약화 또는 축소시키기에 효과적인 양으로 하나 또는 그 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 피험자 또는 환자에게 투여하는 방식으로 이루어진다.
- <14> 또 다른 양태에서는, 하나 이상의 질병, 질환, 또는 병태 및 그로 인한 증후로 고통받는 환자를 파악하고 그들에게 상기된 방법으로 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 투여하는 방법이 공표된다. 일부 구체예에서는 신경조직발생 증가를 필요로 하는 피험자 파악 방법과, 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 피험자에게 투여하는 방법이 공표되어 있다. 여타 구체예에서는 피험자는 인간 환자 등의 환자이다.
- <15> 추가적 구체예에서는 불충분한 정도 혹은 부적절한 수준의 신경조직발생 효과를 보이는 피험자에 대한 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체 투여를 포함하는 방법이 기재되어 있다. 일부 구체예에서는 피험자가 신경조직발생을 저하 혹은 억제하는 제제의 적용자였을 수 있다. 신경조직발생을 억제하는 비 제한적 예로 모르핀과 같은 뮤(mu) 수용체 서브타입 작용제 등의 오피오이드 수용체 작용제(opioid receptor agonist)를 들 수 있다. 관련된 방식으로, 본원은 신경조직발생을 저하 혹은 억제하는 제제를 투여받게 될 피험자나 사람에게 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 투여하는 방법을 제공한다. 비 제한적 구체예로는 모르핀 또는 또 다른 오피에이트(opiate)와 같은 또 다른 오피오이드 수용체 작용제를 투여 받을 예정인, 그로 인해 신경조직발생의 저하 또는 억제의 영향을 받게 될 피험자 또는 사람을 들 수 있다. 비 제한적인 예로는 수술 절차와 관련된 모르핀 혹은 여타 오피에이트를 피험자에게 투여하기 이전, 동시에 또는 이후에 피험자에게 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 투여하는 것을 들 수 있다.
- <16> 또한, 본원에는 이식에 적절한 신경 줄기 세포(NSCs) 개체군을 마련하고, 시험관 내에서 이를 배양하며, 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체와 배양된 신경 줄기 세포를 접촉시키는 방법이 개시되어 있다. 일부 구체예에서는, 줄기 세포를 준비한 후, 수혜 숙주 동물 또는 인간에게 옮긴다. 상기 제법의 비제한적인 예는 1) 육안 검사 또는 세포 계수에 의해 추적 가능한 정도로 세포가 신경조직발생을 수행할 때 까지 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체와 접촉하는 것, 또는 2) 신경조직발생에 대하여 세포가 충분히 자극되거나 또는 유도될 때까지 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체와 접촉하는 것 등이 있다. 이러한 비 제한적 방식으로 준비된 세포는, 피험자에 대한 여타 신경원성 제제 투여와 동시에, 또는 거의 동시에, 혹은 그 이후에 임의적으로 피험자에게 이식될 수 있다. 신경 줄기 세포는 시험관내 배양물 또는 세포주의 형태일 수 있고, 다른 구체예에서는 후속적으로 피험자에게 이식되는 조직의 일부일 수 있다.
- <17> 그러나 또 다른 양태에서, 본 공표는 피험자에게 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 투여함으로써 그 신경조직발생을 자극 또는 증가 등 변조하는 방법을 기재한다. 일부 구체예에서, 신경조직발생은 신생 세포가 순환계에 접근하도록 해주는 혈관형성(angiogenesis) 자극과 조합하여 발생한다.

<18> 또한 본원에는 항울제, 에스트로겐 수용체 조절제, 폴산(folic acid) 유도체, 오피오이드 억제제, 탄산 탈수 효소(carbonic anhydrase) 억제제, HMGCR 억제제, 아드레날린 작용제, AMPA조절제, PPAR γ Ma 활성제, 항정신병제제, HDAC 억제제, 무스카린(muscarinic) 조절제 또는 5HT 조절제 등과 조합된 4-아실아미노피리딘 화합물을 포함하는 조성물도 포함된다. 임의적으로, 이러한 조성물은 약학적으로 수용 가능한 운반체와 함께 형성되며 단일 제형, 또는 단일 단위 투여 제형이다. 덧붙여, 4-아실아미노피리딘 조합물은 이성질체와 다형체가 있을 수 있다.

<19> 가급적 이러한 화합은 AMPA 작용제, 에스트라디올(estriadiol), 타목시펜(tamoxifen), 메틸폴레이트(methylfolate), 날트렉손(naltrexone), 아세타졸아미드(acetazolamide), 아토르바스타틴(atorvastatin), 모다피닐(modafinil), 혹은 로지글리타존(rosiglitazone)과 조합된 MKC-231일 수 있다. 흔히 4-아실아미노피리딘 조합물이 신경원성 제제와 조합되어 사용될 경우, 단독으로 사용할 때보다 하나 혹은 둘 모두의 작용에 있어서 유효 투여량이 감소한다.

<20> 구체예의 여타 상세 사항은 첨부된 도면 및 하기 설명에 기재되어 있다. 구체예의 여타 특성, 목적 및 장점은 그 도면 및 상세 명세서, 그리고 청구 범위에 명백히 드러나 있다.

도면의 간단한 설명

<22> 도면 1은 APA(α -아미노-3-하이드록시-5-메틸이속사졸-4-프로피온산) (AMPA 수용체 작용제)와 조합된 신경원성 제제 MKC-231(콜린성 재흡수 억제제)가 뉴런 분화에 미치는 효과를 MKC-231 단독 효과와 대조해 나타낸 용량-반응 곡선이다. 독립적으로 진행할 경우, MKC-231은 0.01 – 31.6 μ M 범위의 농도반응곡선에서 시험되었다. AMPA는 0.316 μ M(단독 진행될 경우 EC₅₀ – 31.6 μ M)에서 분화에 영향을 미치지 않았다. 조합물 연구에서, MKC-231은 AMPA의 농도를 0.316 μ M로 고정한 상태에서 0.01 – 31.6 μ M 범위의 농도반응곡선으로 시험되었다. 데이터는 기본 배지 값을 제외한 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 단독 진행의 경우 8.6 μ M 농도의 MKC-231에서 EC₅₀이 관찰되었다. 0.316 μ M 농도의 AMPA가 존재할 경우 0.22 μ M 농도의 MKC-231에서 EC₅₀이 관찰되었으며, 이는 신경조직발생이 0.04의 상조적 결합 지수에서 상승한다는 사실을 보여준다.

<23> 도면 2는 신경원성 제제 에스트라디올(에스트로겐 수용제 조절제)과 MKC-231이 결합해 인간 신경 줄기 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과를 각각의 제제 단독의 경우와 대조해 나타낸 용량-반응 곡선이다. 독립적으로 진행할 경우, MKC-231은 0.01 – 31.6 μ M 범위의 농도반응곡선에서 시험되었고, 에스트라디올은 0.0001 – 1.0 μ M 범위의 농도반응곡선에서 시험되었다. 조합한 경우, 이 화합물은 각 지점에서 1:10의 비율로 결합되었다(예를 들어, 조합 곡선의 첫 번째 지점은 0.01 μ M의 MKC-231과 0.001 μ M 에스트라디올 결합 시험을 나타낸다). 데이터는 기본 배지 값을 제외한 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 단독 진행 경우 8.6 μ M 농도의 MKC-231에서, 또는 추산 농도 4.4 μ M(관찰 데이터의 보의법에 기초)의 에스트라디올에서 EC₅₀이 관찰되었다. 결합하여 사용될 경우, 신경조직발생이 월등히 향상되었다 – 0.2 μ M 농도의 MKC-231과 0.02 μ M 농도의 에스트라디올의 결합에서 EC₅₀이 관찰되었으며, 결론적으로 상조적 결합 지수는 0.03이다.

<24> 도면 3은 신경원성 제제 타목시펜(선택적 에스트로겐 수용제 조절제)과 MKC-231이 결합해 인간 신경 줄기 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과를 각각의 제제 단독의 경우와 대조해 나타낸 용량-반응 곡선이다. 독립적으로 진행할 경우, 각 화합물은 0.01 – 31.6 μ M 범위의 농도반응곡선에서 시험되었다. 조합한 경우, 이 화합물은 각 지점에서 동일 농도로 결합되었다(예를 들어, 조합 곡선의 첫 번째 지점은 0.01 μ M의 MKC-231과 0.01 μ M의 타목시펜 결합 시험을 나타낸다). 데이터는 기본 배지 값을 제외한 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 단독 사용의 경우 8.6 μ M 농도의 MKC-231에서, 혹은 시험 세포 내 1.5 μ M 농도의 타목시펜에서 EC₅₀이 관찰되었다. 결합하여 사용될 경우, 신경조직발생이 월등히 향상되었다: 각각 0.37 μ M 농도의 MKC-231과 타목시펜의 결합에서 EC₅₀이 관찰되었으며, 결론적으로 상조적 결합 지수는 0.3이다.

<25> 도면 4는 신경원성 제제 아자켄파울로네(azakenpau lone) (GSK 3b 억제제)와 MKC-231이 결합해 인간 신경 줄기 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과를 각각의 제제 단독의 경우와 대조해 나타낸 용량-반응 곡선이다. 독립적으로 진행하거나 결합해 진행할 경우, MKC-231은 0.01 – 31.6 μ M 범위의 농도반응곡선에서 시험되었으며, 아자켄파울로네는 0.001 – 3.2 μ M 범위의 농도반응곡선에서 시험되었다(예를 들어, 조합 곡선의 첫 번째 지점은 0.01 μ M의 MKC-231과 0.001 μ M의 아자켄파울로네 결합 시험을 나타낸다). 데이터는 기본 배지 값을 제외한 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 단독 사용의 경우 아자켄파울로네 또는 MKC-231은 각각 최대 120%와 53%의 양성 대조군 뉴런 분화 백분율을 나타냈다. 아자켄파울로네와 MKC-231이 결합하여 사용될 경우 양성 대조군의 뉴

런 분화 백분율의 최대 관찰치는 170%였다.

<26> 도면 5는 신경원성 제제 MKC-231과 날트렉손(오피오이드 길항제)이 결합해 인간 신경 줄기 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과를 각각의 제제 단독의 경우와 대조해 나타낸 용량-반응 곡선이다. 독립적으로 진행할 경우, 각 화합물은 0.01 - 31.6 μM 범위의 농도반응곡선에서 시험되었다. 조합한 경우, 이 화합물은 각 지점에서 동일 농도로 결합되었다(예를 들어, 조합 곡선의 첫 번째 지점은 0.01 μM 의 MKC-231과 0.01 μM 의 날트렉손 결합 시험을 나타낸다). 데이터는 기본 배지 값을 제외한 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 단독 사용의 경우 8.6 μM 농도의 MKC-231에서, 혹은 시험 세포 내 4.5 μM 농도의 타목시펜에서 EC₅₀이 관찰되었다. 결합하여 사용될 경우, 신경조직발생이 월등히 향상되었다. 각각 0.93 μM 농도의 MKC-231과 날트렉손의 결합에서 EC₅₀이 관찰되었으며, 결론적으로 상조적 결합 지수는 0.25이다.

<27> 도면 6은 신경원성 제제 MKC-231과 메틸폴레이트(풀산 유도체)가 결합해 인간 신경 줄기 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과를 각각의 제제 단독의 경우와 대조해 나타낸 용량-반응 곡선이다. 독립적으로 진행할 경우, 각 화합물은 0.01 - 31.6 μM 범위의 농도반응곡선에서 시험되었다. 조합한 경우, 이 화합물은 각 지점에서 동일 농도로 결합되었다(예를 들어, 조합 곡선의 첫 번째 지점은 0.01 μM 의 MKC-231과 0.01 μM 의 날트렉손 결합 시험을 나타낸다). 데이터는 기본 배지 값을 제외한 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 단독 사용의 경우 8.6 μM 농도의 MKC-231에서, 혹은 시험 세포 내 11.3 μM 농도의 타목시펜에서 EC₅₀이 관찰되었다. 결합하여 사용될 경우, 신경조직발생이 월등히 향상되었다- 각각 3.4 μM 농도의 MKC-231과 메틸폴레이트의 결합에서 EC₅₀이 관찰되었으며, 결론적으로 상조적 결합 지수는 0.82이다.

<28> 도면 7은 신경원성 제제 MKC-231과 아세타졸아미드(탄산 탈수 효소 억제제)가 결합해 인간 신경 줄기 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과를 각각의 제제 단독의 경우와 대조해 나타낸 용량-반응 곡선이다. 독립적으로 진행할 경우, 각 화합물은 0.01 - 31.6 μM 범위의 농도반응곡선에서 시험되었다. 조합한 경우, 이 화합물은 각 지점에서 동일 농도로 결합되었다(예를 들어, 조합 곡선의 첫 번째 지점은 0.01 μM 의 MKC-231과 0.01 μM 의 아세타졸아미드 결합 시험을 나타낸다). 데이터는 기본 배지 값을 제외한 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 단독 사용의 경우 8.6 μM 농도의 MKC-231에서, 또는 추산 농도 66 μM (관찰 데이터의 보의법에 기초)의 아세타졸아미드에서 EC₅₀이 관찰되었다. 결합하여 사용될 경우, 신경조직발생이 월등히 향상되었다- 각각 0.93 μM 농도의 MKC-231과 아세타졸아미드의 결합에서 EC₅₀이 관찰되었으며, 결론적으로 상조적 결합 지수는 0.12이다.

<29> 도면 8은 신경원성 제제 MKC-231과 아토르바스타틴(HMGCR 억제제)이 결합해 인간 신경 줄기 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과를 각각의 제제 단독의 경우와 대조해 나타낸 용량-반응 곡선이다. 독립적으로 진행할 경우, MKC-231은 0.01 - 31.6 μM 범위의 농도반응곡선에서 시험되었고, 아토르바스타틴은 0.00001 - 0.001 μM 범위의 반응곡선에서 시험되었다. 조합한 경우, 이 화합물은 각 지점에서 1:1000의 비율로 결합되었다(예를 들어, 조합 곡선의 첫 번째 지점은 0.01 μM 의 MKC-231과 0.00001 μM 의 아토르바스타틴 결합 시험을 나타낸다). 데이터는 기본 배지 값을 제외한 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 단독 진행의 경우 8.6 μM 농도의 MKC-231에서, 또는 시험 세포 내 0.003 μM 의 아토르바스타틴에서 EC₅₀이 관찰되었다. 결합하여 사용될 경우, 신경조직발생이 월등히 향상되었다. 1.1 μM 농도의 MKC-231과 0.001 μM 농도의 아토르바스타틴의 결합에서 EC₅₀이 관찰되었으며, 결론적으로 상조적 결합 지수는 0.5이다.

<30> 도면 9는 신경원성 제제 MKC-231과 모다피닐(아드레날린 작용제)이 결합해 인간 신경 줄기 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과를 각각의 제제 단독의 경우와 대조해 나타낸 용량-반응 곡선이다. 독립적으로 진행할 경우, 각 화합물은 0.01 - 31.6 μM 범위의 농도반응곡선에서 시험되었다. 조합한 경우, 이 화합물은 각 지점에서 동일 농도로 결합되었다(예를 들어, 조합 곡선의 첫 번째 지점은 0.01 μM 의 MKC-231과 0.01 μM 의 모다피닐 결합 시험을 나타낸다.) 데이터는 기본 배지 값을 제외한 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 단독 사용의 경우 8.6 μM 농도의 MKC-231에서, 혹은 추산 농도 83 μM 의 모다피닐에서 EC₅₀이 관찰되었다(관찰 데이터의 보의법에 기초). 결합하여 사용될 경우, 신경조직발생이 월등히 향상되었다. 각각 1.1 μM 농도의 MKC-231과 모다피닐의 결합에서 EC₅₀이 관찰되었으며, 결론적으로 상조적 결합 지수는 0.14이다.

<31> 도면 10은 신경원성 제제 MKC-231과 로지글리티존(PPARgamma 활성제)이 결합해 인간 신경 줄기 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과를 각각의 제제 단독의 경우와 대조해 나타낸 용량-반응 곡선이다. 독립적으로 진행할 경우, 각 화합물은 0.01 - 31.6 μM 범위의 농도반응곡선에서 시험되었다. 조합한 경우, 이 화합물은 각 지점에서 동일 농도로 결합되었다(예를 들어, 조합 곡선의 첫 번째 지점은 0.01 μM 의 MKC-231과 0.01 μM 의 로지글리티존 결

합 시험을 나타낸다). 데이터는 기본 배지 값을 제외한 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 단독 사용의 경우 $8.6 \mu\text{M}$ 농도의 MKC-231에서, 또는 시험 세포에서 $3.6 \mu\text{M}$ 의 로지글리타존에서 EC_{50} 이 관찰되었다. 결합하여 사용될 경우, 신경조직발생이 월등히 향상되었다: 각각 $0.52 \mu\text{M}$ 농도의 MKC-231과 로지글리타존의 결합에서 EC_{50} 이 관찰되었으며, 결론적으로 상조적 결합 지수는 0.21이다.

<32>

공표의 상세한 설명

<33>

본원에서 "신경조직발생(neurogenesis)"은 생체 내 또는 시험관 내 신경 세포의 증식, 분화, 이주 및/또는 생존으로 정의된다. 다양한 구체예에서 신경 세포는 성인, 태아, 또는 배아의 신경 줄기 세포, 또는 세포의 개체군이다. 세포는 동물 또는 인간의 중추 신경계 또는 기타에 위치할 수 있다. 세포는 또한 신경 조직 등과 같은 조직에 위치할 수도 있다. 일부 구체예에서, 신경 세포는 성인, 태아 또는 배아의 전구 세포 또는 세포의 개체군, 또는 줄기 세포와 전구 세포의 혼합으로 구성된 세포의 개체군이다. 모든 뇌 줄기 세포, 모든 뇌 전구 세포 및 모든 뇌 전구 세포가 신경 세포에 포함된다. 신경조직발생은 정상 발달 과정에서 발생하는 신경조직발생뿐 아니라 질병, 손상 또는 본원에 기재된 치료 등의 치료적 개입 후 수반되는 신경 재생을 포함한다.

<34>

"신경원성 제제(neurogenic agent)"란 해당 화학적 제제 또는 시약이 없을 경우의 신경조직발생의 양, 정도 또는 성질에 비교해 생체 내 또는 생체 외 또는 시험관 내 신경조직발생의 양, 정도 또는 성질을 촉진시키거나, 자극하거나 또는 달리 증가시킬 수 있는 화학적 제제 또는 시약이라 정의된다. 구체예에서, 신경조직발생을 검출 또는 파악하는 방법을 사용한다는 조건 하에, 해당 제제는 그것이 없을 경우의 신경조직발생의 양, 정도, 및/또는 성질과 비교하여 이를 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 500%, 또는 그 이상 촉진시키는 경우에 신경조직발생을 증가시킨다.

<35>

"아스트로게닉(astrogenic)"이라는 용어는 생체 내 또는 시험관 내 성상세포(astrocytic cell)의 증식, 분화, 이주 및/또는 생존을 뜻하는 "성상세포발생(astrogenesis)"과 관련되어 정의된다. 성상세포의 비 제한적 예로는 성상세포(astrocyte), 활성화된 미세교세포(microglial cell), 성상세포 전구물 및 효력 강화된 세포, 그리고 성상선조세포 및 유도 세포 등을 들 수 있다. 일부 구체예에서 성상세포는 성인, 태아, 또는 배아의 성상세포이거나 성상세포 개체군이다. 성상세포는 동물 또는 인간의 중추 신경계 또는 기타에 위치할 수 있다. 성상세포는 또한 신경 조직 등과 같은 조직에 위치할 수도 있다. 일부 구체예에서, 성상세포는 성인, 태아 또는 배아에서 성상세포로 발달할 수 있는 전구 세포 또는 세포의 개체군, 또는 줄기 및/또는 전구 세포의 혼합으로 구성된 세포의 개체군이다. 성상세포발생은 정상 발달 과정에서 발생하는 성상세포의 증식 및/또는 분화뿐 아니라 질병, 손상 또는 치료적 개입 후 수반되는 성상세포발생을 포함한다.

<36>

본원에 사용된 "줄기 세포"(또는 "신경 줄기 세포"(NSC))라는 용어는 뉴런, 성상 세포, 및/또는 회돌기교세포(oligodendrocyte)로 자가-재생 및 분화할 수 있는 미분화된 세포를 의미한다.

<37>

본원에 사용된 "전구 세포"(예, 신경 전구 세포)라는 용어는 자체로 줄기 세포가 아닌, 줄기 세포로부터 유도된 세포를 의미한다. 일부 전구 세포는 하나 이상의 세포 유형으로 분화할 수 있는 자손을 생산할 수 있다.

<38>

"인지 기능(cognitive function)"이라는 용어는 정보 수집 및/또는 처리; 정보 및/또는 아이디어의 이해, 추론 및/또는 적용; 아이디어 및/또는 정보의 추상화 또는 구체화; 창조 활동, 문제 해결 및 직관; 아이디어 및/또는 정보의 학습, 인지 및/또는 인식 등의 정신적 프로세스와 관련된 동물 또는 인간 피험자의 정신적 프로세스를 의미한다. 이러한 정신적 프로세스는 믿음, 욕망 등의 류와는 구별되는 것이다. 일부 구체예에서 인지적 기능은 이에 대한 하나 혹은 그 이상의 시험 또는 검사를 통해 평가되고 이에 따라 임의적으로 정의될 수 있다. 인지적 기능에 대한 시험 또는 검사의 비 제한적 예로는 CANTAB(Fray 외 "CANTAB 배터리: 신경독물학 분야 추천 유ти리티(CANTAB battery: proposed utility in neurotoxicology. *Neurotoxicol Teratol.* 1996; 18(4):499-504 참조), 스트롭 검사(Stroop Test), 간섭 시행(Trail Making), 웨슬러 숫자 외우기 검사(Wechsler Digit Span), 또는 콕스테이트 컴퓨터화 인지 검사(CogState computerized cognitive test), (Dehaene 외 "기획 및 의사결정에 대한 뉴런망에서의 보상 의존적 학습(Reward-dependent learning in neuronal networks for planning and decision making." *Prog Brain Res.* 2000;126:217-29; Iverson 외 "임상 샘플에서의 WAIS-III/WMS-III상 변화 해석(Interpreting change on the WAIS-III/WMS-III in clinical samples)." *Arch Clin Neuropsychol* 2001;16(2):183-91; 및 Weaver 외 "건강한 노인에서의 경증 기억 장애는 일반적 노화현상과 구분된다(Mild memory impairment in healthy older adults is distinct from normal aging)." *Brain Cogn* 2006;60(2):146-55).

<39>

"하나 이상의 여타 신경원성 제제와 4-아실아미노피리딘 유도체와의 신경원성 조합물", 또는 "하나 이상의 여타

신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체"라는 용어는 신경조직발생 조정 제제의 결합을 뜻한다. 일부 구체예에서 본원에 제공된 방법에 따라 신경원성, 또는 신경조절 조합물을 투여하는 것이 해당 조합물이 부재한 경우와 대조해서 표적 조직 및/또는 세포-유형에서 신경조직발생을 최소한 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 최소한 약 75%, 또는 최소한 약 90% 또는 그 이상 조정했다. 차후 구체예에서 신경조직발생은 최소한 약 95% 또는 최소한 약 99% 이상 조정되었다.

<40> 신경조절 조합물은 세포 주기에서 신경 세포의 증식, 분화 또는 발전을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 또 다른 계는, 신경조절 조합물은 신경 세포의 생존 및/또는 분화를 자극하는 데 이용될 수 있다. 추가적인 대안으로, 신경조절 조합물은 성상세포 활성화 및/또는 성상세포발생 또는 성상세포 분화를 억제, 감소 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

<41> 4-아실아미노피리딘과 하나 이상의 여타 신경원성 제제와의 조합물에 있어 신경조직발생 또는 또 다른 생리학적 작용(예. 수용체의 작용)을 극대값의 절반 수준으로 감소시키고 촉진시키는 제제의 농도를 각각 "IC₅₀" 및 "EC₅₀" 값이라 한다. IC₅₀ 및 EC₅₀ 값은 무세포(cell-free) 환경, 세포 환경(예. 세포 배양 검사), 다세포 환경(예. 조직 또는 여타 다세포 구조), 및/또는 시험관 내 등 다양한 환경에서 검사될 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법이나 조합물 중에서 하나 이상의 신경조직발생 조정 제제는 각각 약 10 μM 이하, 약 1 μM 이하, 또는 약 0.1 μM 이하 또는 그 이하의 IC₅₀ 및 EC₅₀ 값을 가진다. 여타 구체예에서 한 조합물의 제제 한 종류는 약 50nM 이하, 약 10nM 이하, 또는 약 1nM 이하 또는 그 이하의 IC₅₀값을 가진다.

<42> 일부 구체예에서, 4-아실아미노피리딘 유도체와 하나 이상의 여타 신경원성 제제와의 조합물에 있어 하나 이상의 제제의 선택도는, 비기대 효과의 IC₅₀/EC₅₀ 값에 비례한 기대 효과(예. 신경조직발생 조정)의 IC₅₀ 또는 EC₅₀값의 비율로 개별적으로 측정되었다. 일부 구체예에서 조합물 내 "선택적인" 제제는 약 1:2 이하, 약 1:10 이하, 약 1:50 이하, 또는 약 1:100이하의 선택도를 가진다. 일부 구체예에서 조합물의 하나 이상의 제제는 또 여타 기관, 조직 및/또는 세포 형태와 비교해 하나 이상의 기관, 조직 및/또는 세포 형태에서 개별적으로 선택적 활동을 보인다. 예를 들어, 일부 구체예에서 조합물의 한 제제는 해마상(예. 융기), 뇌실하영역(SVZ) 및/또는 후구(olfactory bulb) 등과 같은 뇌의 신경원성 영역에서 선택적으로 신경조직발생을 조정한다.

<43> 여타 구체예에서 제제의 조합물에 의한 조정은 질병 또는 상해에 의해 영향 받은 신경 세포를 포함하는 지역, 또는 질병 영향 또는 과정과 연관된 신경 세포를 포함하는 영역, 또는 신경 세포에 대한 여타 사고 손상에 영향을 미치는 신경 세포를 포함하는 영역에서 이루어진다. 이러한 사고의 비 제한적 예로는 해당 영역에 대한 발작 또는 방사능 요법 등을 들 수 있다. 추가적인 구체예에서 신경조절 조합물은 실질적으로 둘 이상의 생리학적 활동 또는 표적 분자를 조정하는 것에 반해 실질적으로는 하나 이상의 여타 분자 및/또는 활동에 대해 비활성이다.

<44> 일부 구체예에서, 본원에 사용된 신경조절 조합물에는, 본원에 정의된 바와 같이, 조합물 내 제제와의 임의적 접촉 시 신경원성 반응을 가져오는 중간물의 정체(retention)를 제조, 생성, 안정화 또는 증가시킴으로써 관찰 가능한 신경원성 반응을 도출하는 신경조직발생 조정 제제가 포함된다. 본원에 사용된 바와 같이, "정체 증가" 또는 해당 문구의 여러 변형, 또는 "정체"라는 용어는 중간물의 변성을 감소시키거나 안정성을 증가시키는 것을 뜻한다.

<45> 일부 경우에서, 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체는 신경조직발생 조정 제제를 단독으로 사용할(상대적으로 높은 용량에서와 같이) 때보다 효능 향상, 부작용 감소, 하나 혹은 둘 모두의 작용에 있어서 유효 투여량 감소, 투여 빈도 감소, 및/또는 여타 바람직한 효과 등을 더 갖는 것으로 나타났다. 이는 특정 조직 및/또는 세포 유형에서 차별적으로 나타나는 분자 및/또는 활동의 상조적 작용 및/또는 표적화 때문이다. 바람직하게도, 조합물을 이루는 신경원성 제제는 단독으로 사용 또는 투여될 경우보다 그 용량이 더 낮아진다.

<46> 공표된 구체예에는 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체와 하나 이상의 신경 세포를 접촉시킴으로써 신경조직발생을 조정하는 방법이 포함된다. 치료 대상 피험자 또는 추적 가능한 시험관 내 신경조직발생을 향상시키는데 효과적이도록 이러한 조합물의 양을 선택할 수 있다. 일부 구체예에서는 또한, 피험자에 대한 억제제 투여에서 나타난 임상적 부작용을 최소화하는 양이 사용된다. 원에 기재된 바대로 조합물이 사용되었을 경우, 생체 내에 사용된 4-아실아미노피리딘 유도체의 양은 피험자의 최대 내성 용량의 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 18%, 약 16%, 약 14%, 약 12%, 약 10%, 약 8%, 약 6%, 약 4%, 약 2%, 또는 약 1% 이하이다. 인간 등에 대한 임상적 사용 또는 시험용으로 사용되어 왔던 각 4-아실아미

노페리딘 유도체는 이의 없이 결정되었다.

- <47> 이론에 의해 한정하고자 하는 것은 아니지만, 그리고 일부 4-아실아미노페리딘 유도체가 아세틸콜린스테라제 (AChE) 작용의 억제와 관련된 것으로 고려되긴 하지만 MKC-231은 그러한 억제 작용을 갖지 않기 때문에 본 발명은 AChE 억제와는 관련이 없다. 그러나, 부분적으로 MKC-231의 신경원성 작용은 AMPA 또는 누트로핀(nootropic)의 약효 증강 또는 감작을 통해 이루어질 수 있다. 이러한 개념은 본 발명의 이해를 향상하기 위해 제공되는 것이며, 본 발명을 필수적으로 국한시키는 것은 아니다.
- <48> 차후 구체예에서, 그리고 인지 기능 수준 저하와 비교한다면, 본 발명의 방법은 피험자 또는 환자에게서 저하된 인지 기능 강화 또는 향상을 위한 것일 수 있다. 본 방법에는 피험자 또는 환자에게 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노페리딘 유도체를 투여해 인지 기능 감퇴 또는 저하를 강화 또는 향상시키는 것이 포함된다.
- <49> 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노페리딘 유도체는 여타 제제, 조건 또는 치료의 이전, 이후 또는 이와 동시에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 전체 조합물은 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노페리딘 유도체 자체일 수 있다.
- <50> 본원에 기재된 방법은 본 공표의 기분 장애 피험자 또는 환자의 치료에 이용될 수 있다. 다양한 기분 장애가 본원에 기재되어 있다. 일부 구체예에서, 기분 장애 치료 방법으로 a) 세포독성 항암 요법 치료 중인, b) 간질로 진단받은, 간질 관련 병태가 있는, 또는 간질 관련 발작증이 있는 피험자 또는 환자에게 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노페리딘 유도체를 투여하는 것이 포함된다. 제제는 장애를 향상시키기에 충분한 또는 효과적인 양으로 투여된다. 기분 장애의 비 제한적 예로는 우울, 불안, 경조증(hypomania), 공황 발작, 과도한 기분상승, 계절성 기분(또는 정동)장애, 정신분열증(schizophrenia) 및 여타 정신병, 뇌회결손 증후군(lissencephaly syndrome), 불안 증후군, 불안 장애, 공포증, 스트레스 및 관련 증후, 공격성, 비-노인성 치매, 통증후 우울증(post-pain depression), 그리고 이들의 조합 등이 있다.
- <51> 본 방법은 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노페리딘 유도체와 신경 세포가 접촉하는 곳에서 신경분화(neurodifferentiation)를 증가시킬 수 있다. 이는 신경 세포의 증식 및 이로써 유도체 또는 조합물 내 여타 제제를 통해 신경조직발생을 강화하는 방법이라 여겨진다. 따라서 본 공표는 세포 또는 조직에서 신경분화를 유지, 안정화, 자극 또는 증가시키는 방법을 포함한다. 본 방법은 세포 또는 조직의 신경분화를 유지, 안정화, 자극 또는 증가시키기 위해 세포 또는 조직을 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노페리딘 유도체에 접촉하는 것으로 이루어진다.
- <52> 일부 구체예에서, 해당 유도체 및/또는 여타 제제가 신경 세포 내 증식 또는 세포 분화를 자극 또는 증가시키는 곳에서 세포 또는 조직을 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노페리딘 유도체에 접촉하는 방법이 있을 수 있다. 이러한 조합물을 포함한 방법은 세포 개체군 내에서 신경조직발생(이 경우 신경분화 및/또는 증식 모두 해당)을 일으키기 위해 이용될 수 있다. 일부 경우에서, 이러한 세포 또는 조직은 피검 동물 또는 인간 환자 내에 존재한다. 추가적인 구체예에서, 이러한 세포 또는 조직은 화학요법 및/또는 방사능 치료 중인 인간 환자; 암으로 진단받은 환자, 또는 간질, 간질 관련 병태, 또는 간질 관련 발작증으로 진단받은 환자 내에 존재한다. 또 다르게는, 이러한 피험자 또는 환자는 신경조직발생이 필요한 상황일 수 있으며, 본원에 기재된 것처럼 중앙 또는 말초 신경계 질병, 병태 또는 상해가 있는 것으로 진단받았을 수 있다.
- <53> 4-아실아미노페리딘 유도체와 하나 이상의 여타 신경원성 제제와의 조합물의 양은 또한, 세포 분화를 활성화 또는 유도함으로써 신경조직발생에 대한 신경 세포 개체군을 효능 강화하거나 감작할 수 있는 양이다. 신경조직발생을 위한 효능 강화 또는 감작 정도는 본원에 기재된 뉴런 분화 검사를 포함한(그러나 국한되지는 않는) 임의의 적절한 신경조직발생 검사를 혼합 사용해 결정된다. 일부 구체예에서 4-아실아미노페리딘 유도체와 하나 이상의 여타 신경원성 제제와의 조합물의 양은 조합물 내 하나의 제제의 최고량에 기반하는데, 이러한 양은 시험관 내에서 추적 가능한 정도의 신경증식(neuroproliferation)을 생성하지는 않으나 혼합해 사용할 경우 신경조직발생, 또는 시험관 내에서 신경조직발생을 촉진시키도록 하는 측정 가능한 효능 이동을 일으킨다. 여타 구체예에서, 생체 내 사용된 조합물 내의 4-아실아미노페리딘 유도체 및/또는 여타 제제의 양은 피험자의 최대 내성 용량의 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 18%, 약 16%, 약 14%, 약 12%, 약 10%, 약 8%, 약 6%, 약 4%, 약 2%, 또는 1% 이하이다. 피험자에 대한 비 제한적 예로는 인간 및 신경조직발생 관련된 행동 시험 중인 동물을 들 수 있다. 전형적인 동물 시험은 본 분야 전문인들에게 잘 알려져 있다.
- <54> 또 다르게는, 4-아실아미노페리딘 유도체와 하나 이상의 여타 신경원성 제제와의 조합물의 양은 상기한 바와 같

이 시험관 내 추적 가능한 신경조직발생에 근거해, 치료받는 피험자에 있어 향상을 가져올 수 있기에 효과적인 양으로 선정될 수 있다. 본 공표의 조합물 내의 잘 알려진 신경원성 제제의 경우에서와 같은 일부 구체예에서는 피험자에 대한 제제 투여에서 나타난 임상적 부작용을 최소화하는 양이 사용된다. 생체 내에 사용되는 제제의 양은 피험자에게 수용 가능한 부작용 측면에서의 최대 내성 용량의 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 18%, 약 16%, 약 14%, 약 12%, 약 10%, 약 8%, 약 6%, 약 4%, 약 2%, 또는 약 1% 이하이다. 본원에 기재된 4-아실아미노피리딘 유도체 또는 여타 제제는 이의 없이 결정되었을 뿐 아니라, 이들은 인간 등에 대해 임상적으로 이용 및 시험되어 오고 있다.

<55> 또 다른 구체예에서, 본 공표의 조합물 내 추가적 신경원성 감작 제제의 양은 시험관, 예를 들어 신경조직발생 관련 행동에 대한 동물(또는 비-인간) 모델 등 내에서 추적 가능한 신경조직발생을 일으키지는 않지만, 4-아실 아미노피리딘 유도체와 조합하여 사용될 경우 시험관 내 검사에서 신경조직발생을 일으키거나 또는 신경조직발생을 촉진하도록 하는 측정 가능한 효능 이동은 일으키는 최대 양이다. 또 다른 구체예는 시험관 내 검사에서 가장 높은 수준의 신경조직발생을 일으킨 양에서 관찰된 신경조직발생의 약 1%, 약 2%, 약 4%, 약 6%, 약 8%, 약 10%, 약 12%, 약 14%, 약 16%, 약 18%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 또는 약 40% 이상을 포함한다.

<56> 본원에 기재된 바와 같이, 공표된 구체예는 신경조직발생이 일어나는 수준으로 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 이용하는 방법을 포함한다. 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체의 양은 신경조직발생을 일으키는 데 효과적인 임의의 양이 될 수 있으며 감소되거나 최소화된 성상세포발생 양과 임의적이다. 일부 구체예에서 그 양은 소기의, 또는 최소한 수준의 추적 가능한 신경조직발생 또는 유익한 효과를 일으키는 데 필요한 최소한의 양일 수 있다.

<57> 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체와 세포를 접촉함으로써 신경조직발생을 증가시키는 방법에서, 해당 세포는 시험관 내 또는 생체 내의 것일 수 있다. 일부 구체예에서, 해당 세포는 피검 동물 또는 인간의 조직 또는 기관에 위치한다. 해당 세포는 직접 분화에 의해서 또는 증식과 분화에 의해서 뉴런 세포 또는 신경교 세포 분화를 일으킬 수 있는 등의 신경조직발생이 가능한 것들이다.

<58> 동물 또는 인간에 대한 적용에 있어 본 구체예는 해당 조합물이 부재한 경우와 비교해 신경조직발생 증가를 가져오는 유효량으로 세포를 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체와 접촉시키는 방법에 관한 것이다. 비 제한적 예는 동물 또는 인간에 대한 조합물 투여에서 찾아볼 수 있다. 또한 이러한 접촉 또는 투여는 세포 또는 조직으로의 조합물의 외인성 공급이라 기재되어 있다.

<59> 일부 구체예에서, "동물" 또는 "피검 동물"이라는 용어는 영장류, 개과(canine), 또는 고양이과(feline) 등 비-인간 포유류를 뜻한다. 여타 구체예에서 본 용어는 길들여진 동물(예. 가축) 또는 다른 방식으로 인간의 보살핌 및/또는 관리 하에 있는 동물(예. 동물원 동물 및 전시용 여타 동물)을 뜻한다. 여타 비 제한적인 예에서, 본 용어는 개, 고양이, 새, 말, 소, 양, 염소, 해양 동물 및 포유류, 펭귄, 사슴, 엘크, 및 여우 등과 같은 반추 동물 또는 육식 동물을 의미한다.

<60> 공표된 구체예는 또한 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체 투여를 통한 중추 및/또는 말초 신경계(각각 CNS와 PNS)의 질병, 질환 및 병태의 치료 방법에 관련된 것이다. 본원에 사용된 "치료"라는 용어는 치료 대상 질병, 질환 및 병태 또는 이러한 질병, 질환 및 병태의 하나 이상의 증후에 대한 예방, 완화, 개선 및/또는 제거뿐 아니라, 객관적 및/또는 주관적 기준에 의해 측정되는 환자의 전반적인 안녕의 향상도 포함한다. 일부 구체예에서, 치료는 중추 및/또는 말초 신경계 질병, 질환 또는 병태의 바람직하지 않거나 유독한 영향, 또는 이들의 진행과정에서 비롯한 영향을 역전, 약화, 최소화, 억제, 또는 중지시키기 위해 사용된다. 여타 구체예에서는 비 제한적 예로, 치료 방법은 부가적 신경조직발생이 손상 또는 질병으로 인해 상실된 세포의 수를 되돌리거나 보충, 또는 증가시킬 경우에 유리하게 사용될 수 있다.

<61> 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체의 양은 본원에 기재된 것과 같은 병태에 대한 측정 가능한 경감을 가져오는 임의의 양이 될 수 있다. 비 제한적 예로, 우울증에 대한 해밀تون 우울 척도(HAM-D) 점수는 피험자의 우울에 있어서의 측정 가능한 수준의 향상을 추출(정량적으로) 또는 추적(정성적으로)하기 위해 사용될 수 있다.

<62> 본원에 기재된 방법으로 치료될 수 있는 증후의 비 제한적 예로는 이상 행동, 이상 운동, 과잉행동, 환각, 급성 망상, 호전성, 적대감, 반항벽, 금단, 은둔, 기억 장애, 지각 장애, 인지 장애 및 불안 등이 있다. 이상 행동의 비 제한적 예로는, 과민성, 충동 조절 저하, 산만함 및 공격성 등을 들 수 있다. 공표된 방법을 통한 치료로 인지 기능 또는 능력이 치료 부재 시와 비교해 향상하였다.

- <63> 일부 구체예에서, 본 공표의 방법은 신경조직발생을 위한 세포와 4-아실아미노피리딘 유도체와의 접촉, 또는 피험자에 대한 이러한 유도체의 투여 등으로 이루어진다. 일부 구체예에는 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 결합한, MKC-231 등과 같은 유도체 사용을 포함한다. 여타 구체예에서는 MKC-231과 또 다른 유도체처럼 둘 이상의 유도체의 조합물이 하나 이상의 신경원성 제제와의 조합에서 사용된다.
- <64> 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법에 사용된 4-아실아미노피리딘 유도체는 비 제한 예로서의 여타 수용체, 예를 들어 무스카린 수용체, 니코틴 수용체, 도파민 수용체 및 오피오이드 수용체 등에 대해 실질적으로 비활성이다.
- <65> 일부 구체예에서, 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피린 유도체는 신경조직발생을 일으키기 위해 동물 또는 인간 피험자에게 투여된다. 따라서 조합물은 본원에 기재된 질병, 질환 또는 병태 치료를 위해 사용될 수 있다. 여타 구체예에서, 해당 조합물은 시험관 내 신경조직발생을 증가시키기 위해 사용될 수 있다.
- <66> 본 발명의 구체예에 사용하기 위한 4-아실아미노피리딘 유도체에는 상기한 바와 같은 MKC-231등이 있다. . MKC-231은 하기 화학식 구조로 표시된다.
-
- <67>
- <68> 일부 구체예에서, 4-아실아미노피리딘 유도체는 미국 특허 제5,536,728호 및 제5,397,785호에 공표된 것이거나; 또는 미국 특허 제6,884,805호에 공표된 바와 같은 다형체 결정 형태이다. 그러한 결합의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및 제약학적 제형이 해당 특허에 공표되어 있다.
- <69> 어느 한 물질이 하나 이상의 결정 구조와 함께 결정화하는 능력을 다형성(polymorphism)이라 하며, 그 특정 결정 형태를 다형체라 한다. 동일 화합물의 각기 다른 다형체는, 예를 들어 유효유통기간 및 용해도 등과 같은 물리적 속성이 서로 다를 수 있다. 이러한 물리적 속성 차이의 일부가 효능의 차이를 가져올 수 있다. MKC-231의 두 가지 결정 형태는 미국 특허 제6,884,805에 나타난 바와 같이 구분되고 있다.
- <70> 본 발명은 어느 하나의 결정 형태 중 본질적으로 순수한 이형을 제공한다. "본질적으로 순수한"이라는 용어는 어느 하나의 형태가 여타 다형체를 10질량 백분율 이하, 가급적 5질량 백분율 이하로 함유하고 있다는 뜻이다. 해당 백분율은 파악된 두 종류의 다형체 외에 존재할 수 있는 여느 다른 다형체를 나타낸다.
- <71> 생체 내 및 시험관 내 신경조직발생의 성질 및/또는 정도를 평가하는 방법, 신경조직발생의 성질 및/또는 정도의 변화를 검출하는 방법, 신경조직발생 조절 제제를 파악하는 방법, 신경 줄기 세포를 단리하여 배양하는 방법, 및 이식 또는 여타 목적으로 신경 줄기 세포를 제조하는 방법은 미국 공개 출원(Published Application) 제2007/0015138, 미국 공개 출원 제2005/0009742호 및 제2005/0009847호, 제2005/0032702호, 제2005/0031538호, 제2005/0004046호, 제2004/0254152호, 제2004/0229291호, 및 제2004/0185429호에 공표되어 있으며, 이를 모두는 그 전문이 본원에 참고 인용되어 있다.
- <72> 본원에 공표된 바와 같이, 신경조직발생은 서로 다른 잠재적 계통에 따른 신경 세포의 분화를 포함한다. 일부 구체예에서, 신경 줄기 세포 또는 전구 세포의 분화는 뉴런 세포 및/또는 신경교 세포 계통에 따르며, 선택적으로 성상세포 계통에 따른 분화의 예외가 있다.
- <73> 본원에 기재된 4-아실아미노피리딘 유도체는 제약학적으로 허용 가능한 염, 유도체, 전구약물(prodrug) 및 해당 유도체의 대사산물을 포함한다. 다양한 유도체의 염, 이성질체, 다형체, 유도체, 전구약물 및 대사산물을 제조하고 투여하는 방법은 해당 기술 분야에 잘 알려져 있다.
- <74> 본원에 기재된 키랄 중심(chiral center)을 함유하는 화합물은 해당 화합물의 가능한 모든 입체이성질체(stereoisomer)를 포함하며, 여기에는 2종류의 광학이성질체(enantiomer)의 라세미 화합물(racemic mixture)을 포함하는 조성물뿐만 아니라 각 광학이성질체를 개별적으로 포함하며 다른 광학이성질체는 실질적으로 함유

하지 않는 조성물 등이 있다. 그러므로 예를 들면, R 광학이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 화합물의 S 광학이성질체, 또는 S 광학이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 화합물의 R 광학이성질체를 포함하는 조성물이 본원에서 고려된다. 명명된 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 포함하는 경우, 본 공표의 범위는 또한 하나 이상의 여타 부분입체 이성질체를 실질적으로 함유하지 않은 하나 이상의 부분입체 이성질체를 포함한 조성물뿐 아니라, 부분입체 이성질체들간의 서로 다른 비율로 된 조합물을 포함하는 조성물까지 확대된다. "실질적으로 함유하지 않고"라는 표현은 해당 조성물이 minor 광학이성질체 또는 부분입체 이성질체의 25%, 15%, 10%, 8%, 5%, 3%, 또는 1% 미만을 포함하는 것을 나타낸다. 다양한 입체이성질체를 합성, 단리, 제조 및 투여하는 방법은 해당 기술 분야에 알려져 있다.

<75>

일반

<76>

본원에 기재된 방법은 신경조직발생을 촉진하거나 여타 방법으로 자극 또는 증가시키는 데 유익하도록 어떠한 질병이나 병태의 치료에 사용될 수 있다. 본원에 기재된 방법의 중요한 점의 하나는 신경조직발생 증가를 통해 치료적 성과를 획득하는 것이다. 그러므로, 본원에 기재된 특정 방법은 신경조직발생 증가를 통해 치료의 여지가 있는 어떠한 질병 또는 병태의 치료에 사용될 수 있다.

<77>

일부 구체예에서, 공표된 방법은 생체 내, 시험관 내, 생체 외의 신경조직발생을 자극하기 위해 적용된다. 생체 내 구체예에서, 해당 세포는 피검 동물 또는 인간의 조직 또는 기관에 위치한다. 세포의 비 제한적 예로는 신경조직발생을 가능케 하는, 그로 인해 분화를 통해서건 또는 분화와 종식의 혼합을 통해서건 신경 세포 분화를 일으킬 수 있는 세포를 들 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 신경조직발생에는 각기 다른 잠재적 계통을 통한 신경 세포의 분화가 포함된다. 일부 구체예에서, 신경 섬유 또는 전구 세포의 분화는 뉴런을 생성하기 위해 뉴런 세포 계통을 따라 일어난다. 여타 구체예에서, 분화는 뉴런 및 신경교 세포 계통 모두를 따라 일어난다. 추가적인 구체예에서, 본 공표는 신경교 세포 계통을 따라 분화하는 하나 이상의 세포 유형을 예외로 하고 뉴런 세포 계통을 따른 분화를 포함한다. 신경교 세포의 비 제한적 예에는 "성상교세포 계통(astroglial lineage)"이라 보고된 바 있는, 성상세포뿐 아니라 회돌기세포(oligodendrocyte) 및 방사 신경교 세포가 포함된다. 그러므로, 본원의 구체예에는 회돌기세포, 방사 신경교 세포 및 성상세포로부터 선택되는 하나 이상의 세포 유형을 예외로 하고 뉴런 세포 계통에 따른 분화를 포함한다.

<78>

여타 구체예에서, 질병 또는 병태의 치료는 통증 및/또는 탐닉을 연상시키지만, 알려진 방법과는 대조적으로, 본원에 공표된 치료는 본질적으로 신경조직발생 증가를 매개로 한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 생체 외에서 신경조직발생을 증가시킨 후 신경 섬유 세포, 신경 전구 세포, 및/또는 분화된 신경 세포를 포함하는 조성물을 질병 또는 병태를 치료하는 개체에 투여하는 것이다.

<79>

일부 구체예에서, 통증, 탐닉 및/또는 우울증 등을 그 특징으로 했던 질병 치료가 본원에 기재된 방법으로 인해 뉴런 및/또는 신경교 세포의 직접적인 보충, 대체 및/또는 추가를 통하여 가능하게 된다. 차후의 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 기존 신경 세포의 성장 및/또는 생존을 향상시키며, 신경 퇴행성 병태에서 이러한 세포의 상실을 둔화 또는 역전시킨다.

<80>

본원에 기재된 방법을 통해 치료할 수 있는 질병 및 병태의 예로는, 치매(예. 노인성 치매, 기억 장애/기억 상실, 신경 퇴행성 질환으로 인한 치매(예. 알츠하이머, 파킨슨병, 파킨슨 질환, 헌팅턴병(헌팅턴 무도병), 루게릭병, 다발성 경화증, 피크병, 파킨슨증 치매 증후군) 및 진행성 피질하 신경교증, 진행성 핵상 마비, 시상 변성 증후군, 유전어 실어증, 근위축성 측삭 경화증, 샤이-드레거 증후군 및 루이체 질병 등의 신경 퇴화성 질환 및 신경 질병, 혈관성 병태(예. 경색, 출혈, 심장 질환), 혈관성 및 알츠하이머 혼합성, 박테리아성 뇌수막염, 크로이펠츠 야콥병, 쿠싱병 등이 있지만 이에 국한되지는 않는다.

<81>

공표된 구체예는 또한 신경 손상, 세포변성, 정신과적 병태, 세포의 (신경학상) 외상 및/또는 손상(예. 경막하 혈종 또는 외상성 뇌손상), 독성 화학물(예. 중금속, 알코올, 일부 약물), 중추신경계 저산소증, 또는 여타 신경학적 관련 병태 등과 관련된 신경계 질환의 치료법을 제공한다. 실무에 있어, 본 조성물 및 방법은 임의 조합된 하나 이상의 중추 또는 말초 신경계 질환으로 고통 받거나 그러한 질환으로 진단 내려진 피험자 혹은 환자에게 적용될 수 있다. 진단은 여타 병태로부터 이들 신경계 질환을 파악 및/또는 구별하는 잘 알려지고 일상적인 방법론을 이용하는 응용 분야 전문인에 의해 수행될 수 있다.

<82>

세포변성 관련 신경계 질환에 대한 비 제한적인 예로는 신경 퇴행성 질환, 신경 줄기세포 질환, 신경 선조세포 질환, 망막 변성 및 허혈성 질환 등이 있다. 일부 구체예에서, 허혈성 질환은 저산소 또는 산소결핍, 또는 혈관 형성 등을 의미하며, 그 비 제한적인 예로는 척수 허혈증, 허혈성 발작, 뇌경색, 다발성 경색 치매 등이 있다.

이들 병태는 피험자 또는 환자 내에 단독으로 존재할 수도 있지만, 본 공표된 방법으로는 또한 임의 조합된 하나 이상의 이러한 질환으로 인해 고통 받거나 또는 진단받은 피험자 또는 환자의 치료도 가능하다.

<83> 부가적 구체예에서, 본 공표는 피험자 또는 환자의 혈관형성 자극과 함께 이들의 신경조직발생을 자극 또는 증가시키는 방법을 포함한다. 이러한 공동자극(co-stimulation)은 세포 분화 및/또는 증식 시 순환계로의 접근을 증가시키기 위해 이용될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이 신경조직발생은 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 임의로 결합한 4-아실아미노피리딘 화합물에 의해 일어날 수 있다. 혈관형성 증가는 전문인들에게 잘 알려진 수단에 의해 중재될 수 있는데, 이러한 수단으로는 혈관형성 유도인자(angiogenic factor)의 투여 또는 혈관형성 요법을 이용한 치료 등이 있다. 혈관형성 유도인자 또는 조건에 대한 비 제한적 예로는 혈관내피세포 성장인자(VEGF), 안지오파이에틴(angiopoietin)-1 또는 -2, 에리스로포이에틴(erythropoietin), 운동 또는 이들의 조합이다.

<84> 그러므로 일부 구체예에서, 본 공표는 i) 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 임의로 결합한 4-아실아미노피리딘 및 ii) 하나 이상의 혈관형성 유도인자를 피험자 또는 환자에게 투여하는 것으로 구성된 방법을 포함한다. 여타 구체예에서, 본 공표는 i) 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 임의로 결합한 4-아실아미노피리딘을 피험자 또는 환자에게 투여함과 동시에 ii) 상기한 피험자 또는 환자를 하나 이상의 혈관형성 조건을 통해 치료하는 것으로 구성된 방법을 포함한다. 본원에 기재된 임의의 피험자 또는 환자가 대상이 될 수 있다.

<85> 피험자 또는 환자에 대한 공동치료(co-treatment)의 비 제한적 예로는 동시 치료 또는 순차 치료가 있다. 순차 치료의 경우, 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 임의로 결합한 4-아실아미노피리딘의 투여는 혈관형성 유도인자 또는 조건의 투여 이전 또는 이후에 가능하다.

<86> 정신과적 병태 관련 신경계 장애의 비 제한적인 구체예로는 신경정신과적 장애 및 정동 장애가 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 정동 장애는 우울증, 외상후 스트레스 장애(PTSD), 경조증, 공황 발작, 과도한 기분상승(excessive elation), 양극성 우울증, 양극성 장애(조울증) 및 계절성 기분(또는 정동) 장애 등의 기분 장애를 의미하지만 이에 국한되는 것은 아니다. 다른 비 제한적인 구체예로는 정신분열증 및 여타 정신병, 뇌회결손 증후군, 불안 증후군, 불안 장애, 공포증, 스트레스 및 관련 증후군(예. 공황 장애, 공포증, 적응 장애, 편두통), 인지 기능 장애, 공격성, 약물 및 알콜 남용, 약물 중독 및 약물 유발성 신경학적 상해, 강박 장애 행동 증후군, 경계선 인격 장애, 비 노인성 치매, 통증후 우울증, 산후 우울증 및 뇌성 마비를 포함한다.

<87> 여타 구체예에서, 또한 인지 기능 감소 수준과 비교했을 경우, 본 발명의 방법은 피험자 또는 환자의 감소된 인지 기능을 강화 또는 향상시킬 수 있다. 본 방법은 인지 기능을 감소시키는 요법 및/또는 조건에 의한 인지 기능의 저하 또는 감퇴를 강화 또는 향상시키기 위해 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 임의로 결합한 4-아실아미노피리딘 제제를 피험자 또는 환자에게 투여한다. 본 공표의 여타 방법에는 피험자 또는 환자의 인지 기능에 영향을 주거나 이를 유지하기 위한 치료가 포함된다. 일부 구체예에서, 인지 기능은 그 기능을 감소시키는 요법 및/또는 조건이 부재할 경우의 피험자 또는 환자의 현 수준 정도로 유지 또는 안정화될 수 있다. 대안적 구체예에서, 인지 기능은 그 기능을 감소시키는 요법 및/또는 조건의 결과로서의 피험자 또는 환자의 현 수준 정도로 유지 또는 안정화될 수 있다.

<88> 부가적 구체예에서, 그리고 요법으로 인한 인지 기능 감소 수준 및/또는 조건에 따른 인지 기능 감소 수준과 비교했을 경우, 본 발명의 방법은 피험자 또는 환자의 감소된 인지 기능을 강화 또는 향상시킬 수 있다. 본 방법은 요법 및/또는 조건에 의한 인지 기능의 저하 또는 감퇴를 강화 또는 향상시키기 위해 4-아실아미노피리딘 제제 또는 이와 하나 이상의 여타 신경원성 제제와의 조합물을 피험자 또는 환자에게 투여한다. 이러한 투약은 해당 요법 또는 조건과 결합하여 실시할 수 있다.

<89> 이러한 방법은 인지 기능에 대한 해당 치료의 효과를 추적 또는 파악하기 위해 해당 치료 적용 이전, 동안 및/또는 이후 피험자 또는 환자의 인지 능력에 대한 검사 또는 측정을 임의적으로 포함한다. 이에 따라 하나의 구체예에는, i) 이전에 인지 기능을 검사 받았던 피험자 또는 환자에 대한 치료, 그리고 ii) 치료 과정 동안 또는 이후 피험자 또한 환자에 대한 인지 기능 재검사 방법이 포함된다. 본 검사에서는 4-아실아미노피리딘 제제 또는 이와 하나 이상의 여타 신경원성 제제와의 조합물을 투여하지 않은 피험자 또는 환자에서의 대조군 또는 표준 값(또는 범위)과 비교하기 위해 인지 기능을 측정한다. 이는 4-아실아미노피리딘 제제 단독 또는 조합물이 가진 인지 기능 감소 경감 효능을 검사하기 위해 사용될 수 있다.

<90> 세포 또는 조직 외상 및/또는 손상과 관련된 신경계 장애의 예로는, 신경학적 외상 및 손상, 수술 관련 외상 및/또는 손상, 망막 손상 및 외상, 간질 관련 손상, 인대 손상, 척수 손상, 뇌 손상, 뇌 수술, 외상 관련 뇌

손상, 외상 관련 척수 손상, 암 치료 관련 뇌 손상, 암 치료 관련 척수 손상, 감염 관련 뇌 손상, 염증 관련 뇌 손상, 감염 관련 척수 손상, 염증 관련 척수 손상, 환경 독소 관련 뇌 손상 및 환경 독소 관련 척수 손상 등이 있지만, 이에 국한된 것은 아니다.

<91> 여타 신경학적 병태와 관련한 신경계 장애의 비 제한적인 예로는, 학습 장애, 기억 장애, 연령 관련 기억 손상(AAMI) 또는 연령 관련 기억 상실, 자폐증, 학습 또는 주의력 결핍 장애(ADD 또는 ADHD-주의력 결핍 과잉행동장애), 수면발작, 수면 장애 및 수면 부족(예. 불면증, 만성 피로 증후군), 인지 장애, 간질, 간질 관련 손상 및 측두엽 간질(temporal lobe epilepsy) 등이 있다.

<92> 본원에 기재된 방법으로 치료 가능한 질병 및 병태의 여타 비 제한적 예로는, 호르몬 변화(예. 사춘기, 임신 또는 노화(예. 폐경) 등과 관련한 우울증 및 여타 기분 장애), 운동 부족(예. 노쇠하거나, 마비, 혹은 신체적 장애를 입은 환자의 우울 또는 기분 장애), 감염(예. HIV); 유전자 이상(다운 증후군). 대사 이상(예. 비타민 B12 또는 엽산 결핍), 뇌수종, 경도 인지 장애(MCI), 노화성 인지 감퇴 및 전신 마취제 사용, 화학요법, 방사능 치료, 수술후 외상 또는 치료적 간섭 등으로 인한 기억 상실 등 치매와는 구분되는 기억 상실; PNS 신경병증(예. 혈관성 신경병증, 당뇨병성 신경병증, 아밀로이드 신경병증 류 등), 신경통, 종양, 및 미엘린(myelin) 관련 질병 등 말초신경계(PNS) 상의 질병 등이 있으나 이것에 국한된 것은 아니다.

<93> 추가로, 공표된 방법은 오피에이트 또는 오피오이드를 주성분으로 한 진통제의 항-신경원성 효과(anti-nociceptive effect)로 인한 병태에 대해 피험자 또는 환자의 치료에 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 응용할 수 있게 한다. 일부 구체예에서, 오피에이트 또는 오피오이드를 주성분으로 한 진통제, 예를 들어 모르핀 류의 오피에이트 또는 여타 오피오이드 수용체 작용제를 피험자 또는 환자에게 투여하는 것은 신경조직발생의 감소 또는 억제를 초래한다. 오피에이트 또는 오피오이드를 주성분으로 한 진통제와 병용하여 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 투여할 경우 항-신경원성 효과가 감소될 수 있다. 제한적 예의 하나로, (수술 후 통증 치료 등을 위한) 수술 후 오피오이드 수용체 작용제와 병용하여 이러한 조합물을 투여하는 것을 들 수 있다.

<94> 따라서, 공표된 구체예는 하나 이상의 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 오피에이트 또는 오피오이드를 주성분으로 한 진통제와 병용 투여함으로써 피험자 또는 환자의 수술 후 통증을 치료하는 방법을 포함한다. 해당 진통제는 4-아실아미노피리딘 유도체 투여 이전, 동시, 또는 이후에 투여될 수 있었다. 일부 경우에서, 해당 진통제 또는 오피오이드 수용체 작용제는 모르핀 또는 또 다른 오피에이트이다.

<95> 여타 공표된 구체예는 오피오이드 수용체 작용제 사용을 수반하는 여타 경우에서의 신경조직발생 감소 또는 억제를 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 본원에 기재된 바와 같이 하나 이상의 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 투여하는 방법으로 구성된다. 비 제한적 예로는 신경조직발생을 감소 또는 억제하는 오피오이드 수용체 작용제를 수반하는 경우 및 약물 중독, 약물 재활, 및/또는 중독 재발 방지 등을 들 수 있다. 일부 구체예에서, 오피오이드 수용체 작용제는 모르핀, 아편(opium), 혹은 또 다른 오피에이트이다.

<96> 본원에 공표된 조합물 및 조성물은 또한 PNS 신경병증(예. 혈관성 신경병증, 당뇨병성 신경병증, 아밀로이드 신경병증 류 등), 신경통, 종양, 미엘린 관련 질병 등(이들에 국한되는 것은 아님)을 비롯한 말초 신경계(PNS)의 질병을 치료하는 데 사용될 수 있다.

<97> 신경조직발생을 증가시킴으로써 효과적으로 치료될 수 있는 여타 병태는 해당 기술 분야에 잘 알려져 있다(미국 공개 제2002/0106731호, 제2005/0009742호 및 제2005/0009847호, 제2005/0032702호, 제2005/0031538호, 제2005/0004046호, 제2004/0254152호, 제2004/0229291호, 및 제2004/0185429호 참조).

<98> 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법에 사용된, 하나 이상의 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체는 제약학적으로 허용 가능한 운반체 또는 부형제(excipient)를 최소한 하나 이상 포함하는 조성물의 형태를 띤다. 본원에 사용된 "제약적으로 허용 가능한 부형제"라는 용어에는 해당 기술 분야에서 제약학적 용도에 적절한 것으로 알려진 임의의 부형제가 포함된다. 적절한 제약학적 부형제 및 제형은 해당 기술 분야에 알려져 있으며, 예를 들면 Remington's Pharmaceutical Sciences(19호)(Genarro, ed.(1995) Mack Publishing Co., Easton, Pa.)에 기재되어 있다. 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체의 의도된 투여 방식에 기초하여 제약학적 운반체를 선택하는 것이 바람직하다. 이 제약학적으로 허용 가능한 운반체로는 예를 들면, 봉해제(disintegrant), 결합제, 활액제(lubricant), 유동화제(glidant), 완화제(emollient), 습윤제(humectant), 중점제(thickener), 실리콘, 감미제 및 물 등이 있을 수 있다.

<99> 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체는 부형제와 함께 혼입될 수 있고, 섭취

가능 정제(ingestible tablet), 구강 정제(buccal tablet), 트로키(troche), 캡슐, 엘릭시르(elixir), 혼탁액, 시럽, 웨이퍼(wafer), 또는 제약 기술 분야에 알려진 임의의 여타 형태로 투여될 수 있다. 해당 제약학적 조성물은 또한 서방형(sustained release form)으로 제형될 수도 있다. 서방형 조성물, 장용 코팅 류 등은 해당 기술 분야에 알려져 있다. 대안으로, 이 조성물은 속방형(quick release) 제형일 수도 있다.

<100> 일부 구체예에서, 본원에 공표된 치료 방법은 치료 대상 병태를 치료하기에 충분한 정도의 시간과 농도로 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 포유류에 투여하는 단계를 포함한다. 본 방법은 신경 변성, 신경 손상 및/또는 신경 탈수초화(neural demyelination)에 관련된 장애를 갖고 있거나, 또는 그러한 장애가 발병할 가능성이 있는 개체에 적용될 수 있다. 일부 구체예에서, 동일 질병 또는 병태를 가진 다른 환자보다 치료 교정성이 좋고/좋거나 부작용에 덜 민감한 환자의 개체군 또는 하위 개체군을 선택하거나 개별 환자를 선택하는 단계가 포함된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 어떠한 환자의 하위개체군은 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 이용해 신경조직발생을 일으킴에 있어 비교적 치료 교정성이 좋은 것으로 파악된다. 후보 환자들로부터 세포 또는 조직 시료를 취해 이 시료로부터 신경 세포를 단리 및 배양하여, 이 조합물이 신경조직발생의 정도 또는 성질에 미치는 효과를 파악하면 해당 조합물이 신경조직발생에 대해 실질적인 효과를 미치는 환자를 선택할 수 있다. 유리하게는, 선택 단계(들)를 통해 동일하거나 유사한 화합물을 이용하는 알려진 방법보다 질병 또는 병태에 대한 보다 효과적인 치료가 가능해진다.

<101> 다른 구체예에서, 본원은 하나 이상의 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체로 생체 외 신경조직 발생을 조정하는 방법, 즉 신경 줄기세포, 신경 전구세포, 및/또는 분화된 신경 세포를 함유한 조성물이 질병 또는 병태를 치료하기 위해 순차적으로 개체에 투여되는 등의 방법을 기재하고 있다. 일부 구체예에서, 신경조직발생 조정을 위해, 하나 이상의 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체와 신경 줄기 세포 또는 전구 세포를 접촉하는 단계 및 해당 세포를 치료가 필요한 환자에게 이식하는 단계가 치료 방법에 포함된다. 줄기 및 전구 세포 이식 방법은 해당 기술 분야에 알려져 있으며 미국 특허 제5,928,947호; 제5,817,773호; 및 제5,800,539호와 PCT 공개 WO 01/176507호 및 WO 01/170243호에 기재되어 있고, 이들 모두 본원에 그 전문이 참고 인용되어 있다. 일부 구체예에서, 손상 또는 역기능(dysfunctional) 뉴런에 대한 직접적인 보충, 대체 및/또는 추가를 통한 질병 또는 병태 치료가 본원에 기재된 방법을 통해 가능해 진다. 차후의 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 기존 신경 세포의 성장 및/또는 생존을 향상시키며, 신경 퇴행성 또는 여타 병태에서의 이러한 세포의 상실을 둔화 또는 역전시킨다.

<102> 대안적 구체예에서, 치료의 방법은 하나 이상의 여타 신경원성 제제를 조합한 4-아실아미노피리딘과 접촉한 생체 외 신경 세포를 파악, 생성, 및/또는 증식하고 해당 세포를 피험자에 이식하는 것으로 이루어져 있다. . 또 다른 구체예에서, 치료의 방법에는 전구 세포의 신경 줄기 세포를, 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체와 접촉하는 단계 및 치료를 요하는 환자에게 해당 세포를 이식하는 단계가 포함된다. 또한 시험관 내 신경 줄기 세포(NSC)의 개체군을 배양하고, 배양된 신경 줄기 세포를 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘과 접촉시키는 것을 포함해, 이식에 적절한 신경 줄기 세포의 개체군을 제조하는 방법이 개시되어 있다. 더 나아가 본 공표는 그러한 세포를 피험자 또는 환자에게 이식함으로써 본원에 기재된 질병, 장애 및 병태를 치료하는 방법을 포함한다.

<103> 본원에 기재된 방법에는 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체, 또는 그러한 조합물을 구성하는 제약학적 조성물의 유효량을 피험자에게 투여하는 것이 포함될 수 있다.

<104> 일반적으로, 공표된 방법에서의 조합물의 유효량은, 기재된 방법에 따라 사용되었을 경우, 해당 조합물의 부재와 비교해 치료 대상 환자에서 신경조직발생을 자극하거나 또는 증가시키기에 충분한 정도의 양이다. 조합물의 유효량은 활성 화합물의 활성, 피험자의 생리적 특성, 치료 병태의 성질 및 투여 경로 및/또는 방식을 비롯한 다양한 인자에 따라 변경될 수 있으나, 상기한 인자에 국한되는 것은 아니다. 특정 화합물의 일반적 용량 범위는 본원에 제공되어 있으며, CNS 질병 및 병태의 동물 모델에 기초한 참고문헌을 인용하는 바이다. 동물 복용량에 대한 인간 당량(human dose equivalent) 파악을 위한 다양한 전환 변수, 공식 및 방법은 해당 기술 분야에 알려져 있으며, 다음과 같은 참고문헌에 기재되어 있다. Freireich 外, Cancer Chemother Repts 50(4): 219 (1966), Monro 外., Toxicology Pathology, 23: 187-98 (1995), Boxenbaum and Dilea, J.Clin.Pharmacol. 35: 957-966 (1995), 및 Voisin 外, Reg. Toxicol. Pharmacol., 12(2): 107-116 (1990). 이들 문헌은 본원에 참조문헌으로 인용되어 있다.

<105> 본원에 공표된 방법은 대체로 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 0.001-500ng/kg/day 범위, 또는 0.05-200 ng/kg/day 범위의 용량으로 투여하는 것에 관한 것이다. 그러나, 해당 기술

분야 전문인들이 주지하고 있듯이, 실제에 있어 특정 병태 치료를 위해 사용되는 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체의 정확한 용량은 매우 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다. 이에 따라, 본원에서 제공하는 용량 가이드라인은 실제 용량 범위에 고려되고자 함이 아닌, 전문의가 개별 환자에 대한 경험적 용량 결정을 함에 있어 유용한 용량 선택을 위한 안내를 제공하고자 함이다. 본원에 기재된 방법은 부작용, 용량 수준, 투여 빈도, 치료 지속기간, 안정성, 내약성 및/또는 여타 요소를 줄여줌으로써 하나 이상의 병태 치료를 가능하게 하여 유리하다.

<106> 일부 구체예에서, 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합물의 신경조직발생 조정 유효량은, 특정 투여 방식을 이용해 표적 조직 내에서 표적 분자 또는 생리학적 과정을 위한 IC₅₀ 또는 EC₅₀ 이상의 농도를 달성하는 (조합물 내) 각 제제의 양이다. 일부 경우에, 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합물은 조합물 내 하나 이상의 제제의 IC₅₀ 또는 EC₅₀ 농도의 약 1배, 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 5배, 약 10배, 약 20 배 이상의 정점 농도를 주는 방식과 용량으로 투여된다. 본원에 기재된 4-아실아미노피리딘 및 여타 제제에 대한 IC₅₀ 및 EC₅₀ 값과 생물학적이용도 데이터는 해당 기술 분야에서 알려져 있으며, 본원에 참조로 인용되었고, 기정의 방법을 이용해 용이하게 파악될 수 있다. 덧붙여, 약물동태적 속성뿐 아니라 CNS의 혈장 및 세포외액 내 자유로운 화합물의 농도를 파악하는 방법은 해당 기술 분야에서 알려져 있으며, de Lange 외, AAPS Journal, 7(3): 532-543 (2005)에 기재되어 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합물은, 조합물 또는 분리된 제제의 혼용으로 투여되며, 최소 약 하루 1회, 또는 약 하루 2회, 또는 약 하루 3회 이상의 빈도로, 최소 약 3일간, 약 5일간, 약 7일간, 약 10일간, 약 14일간, 또는 약 21일간, 또는 약 4주 이상 투여된다.

<107> 여타 구체예에서, 신경조직발생 조정 유효량은 기관, 조직, 세포, 및/또는 여타 해당 영역에서 독성이 거의 없거나 전혀 없이 ED₅₀(피험자의 50%에서의 약리학적 유효 용량)을 포함한 4-아실아미노피리딘 유도체 및/또는 조합물 내 여타 제제의 농도를 생산하는 용량이다. 신경조직발생 조정에 대한 IC₅₀ 및 EC₅₀ 값은 참고문헌으로 인용된 미국 공개 출원 제2007/0015138호에 기재된 방법을 이용하거나 해당 기술 분야에 알려진 여타 방법을 통해 파악할 수 있다. 일부 구체예에서, 신경조직발생 조정에 대한 IC₅₀ 또는 EC₅₀ 농도는 비 표적 분자 및/또는 생리적 과정에 있는 4-아실아미노피리딘 유도체 및/또는 조합물 내 여타 제제의 활성에 대한 IC₅₀ 또는 EC₅₀ 농도보다 실질적으로 낮다.

<108> 본원에 기재된 일부 방법에서, 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체의 적용은, 기존 치료와 비교해 그 부작용이 현저히 적고/적거나 덜 심각하여 효과적인 치료를 가능하게 한다. 일부 구체예에서, 4-아실아미노피리딘 유도체 및 하나 이상의 부가적 신경원성 제제를 통한 조합 요법은 개별 투여 시, 또는 여타 치료와 비교 시 해당 조합물이 차선 치료적(sub-therapeutic) 용량으로 투여될 수 있도록 한다. 예를 들어, 조합물에서 사용되는 용량은 단독 사용시 용량의 50% 이하 또는 심지어 90% 이하가 될 수도 있다. 여타 구체예에서, 제제 조합물 내 각 제제의 양은, 더 많은 양에서 발생하는 부작용을 줄이고/줄이거나 그 정도를 경감하는 정도가 될 수 있다. 그러므로, 신경원성 제제의 조합 효과는 총체적으로 적고/적거나 낮은 심각도의 부작용을 보이는 바람직한 신경원성 작용을 제공할 것이다. 차후 구체예에서, 본원에 기재된 방법은, 예를 들어, 용량-제한, 부작용, 독성 및/또는 여타 요인으로 인해 알려진 방법을 이용하는 것이 무효한, 동일하거나 유사한 화합물을 통한 병태의 치료를 가능하게 한다.

<109> 소정의 임상 결과에 따라, 공표된 제제의 조합 또는 제약학적 조성물은 소정의 효과를 달성하기에 적절한 임의의 수단으로 투여된다. 다양한 전달 방법이 해당 기술 분야에 알려져 있으며, 피험자 또는 해당 조직 내 NSC 또는 전구 세포 제제를 전달하기 위해 이용될 수 있다. 전달 방법은 여타 인자 중 해당 조직, 화합물의 성질(예. 안정성 및 혈액-뇌 장벽 교차 능력) 및 실험 또는 치료의 지속기간 등의 인자에 따라 결정된다. 예를 들어, 삼투성 미니펌프(osmotic minipump)는 신경원성 영역, 즉 측뇌실 내로 이식될 수 있다. 또 다르게는, 뇌 또는 척추의 뇌척수액(cerebrospinal fluid) 내로, 또는 눈에 화합물을 직접 주사함으로써 투여할 수 있다. 화합물은 또한 말초로 투여(정맥내 또는 피하 주입, 또는 경구 전달을 통해)되어 순차적으로 혈액-뇌 장벽을 교차할 수도 있다.

<110> 다양한 구체예에서, 공표된 제제 또는 제약학적 조성물은 해당 조성물이 측뇌실의 뇌실하영역(SVZ) 및/또는 해마상 용기와 접촉하도록 하는 방식으로 투여된다. 투여 경로의 예로는 비경구(예. 정맥내, 피내, 피하), 경구(예. 흡입), 경피(국소), 경점막, 및 직장 투여 등을 들 수 있다. 비내 투여에는 일반적으로 비강점막(nasal mucosa), 기관(trachea) 및 세기관지(bronchioli)로 조성물을 전달하기 위한 에어로졸 혼탁액의 흡입이 있으나

이에 국한된 것은 아니다.

<111> 일부 구체예에서, 4-아실아미노피리딘 유도체와 하나 이상의 여타 신경원성 제제와의 조합물은 혈액-뇌 장벽을 통해 통과하거나 또는 우회하도록 투여된다. 인자가 혈액-뇌 장벽을 통과하도록 하는 방법은 해당 기술 분야에 알려져 있으며, 여기에는 인자의 크기를 최소화하는 방법, 통과를 용이하게 하는 소수성(hydrophobic) 인자를 제공하는 방법 및 혈액-뇌 장벽 교차에 실질적 투과성이 있는 운반체 분자로의 접합(conjugation) 방법 등이 포함된다. 일부 경우에서, 화합물의 조합물은 펌프 장치와 결합한 카테터(catheter)를 이식하는 수술 절차에 의해 투여될 수 있다. 그 펌프 장치 또한 이식되거나, 체외로 배치될 수 있다. 4-아실아미노피리딘 유도체와 하나 이상의 여타 신경원성 제제와의 조합물은 간혈액으로 또는 연속 주입으로 투여할 수 있다. 뇌의 개별 영역에 주입하기 위한 장치는 해당 기술 분야에 알려져 있다. 특정 구체예에서, 해당 조합물은 뇌의 뇌실(ventricle), 흑질(substantia nigra), 선조체(striatum), 청반(locus ceruleous), 마이네르트 기저핵(nucleus basalis Meynert), 대뇌각교뇌핵(pedunculopontine nucleus), 대뇌 피질(cerebral cortex), 및/또는 척수로 주입 등에 의해 국소 투여된다. CNS 및 PNS의 질병 및 병태 치료를 위한 치료제 등의 치료제를 전달하기 위한 방법, 조성물 및 장치는 해당 기술 분야에 알려져 있다.

<112> 일부 구체예에서, 조합물 내 4-아실아미노피리딘 유도체 및/또는 여타 제제는 거트 상피(gut epithelium)를 통과하기에 용이하도록 조작된다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 유도체 또는 여타 제제는 전신순환 및/또는 CNS 내에서 창자 상피를 통해 활발히 전달되고 활성 제제로 대사되는 전구약물이다.

<113> 일부 구체예에서, 4-아실아미노피리딘 유도체와 하나 이상의 신경원성 제제와의 조합물을 신경원성 영역, 예를 들면 치상회 또는 뇌실하영역으로 전달 또는 표적화하는 것은, 동일하거나 유사한 화합물에 의한 투여를 수반하는 알려진 방법에 비교하여 효능을 증진시키고, 부작용을 감소시킨다.

<114> 여타 구체예에서, 조합물 내 4-아실아미노피리딘 유도체 및/또는 여타 제제는 키메릭(chimeric) 치료제를 형성하기 위해 표적 도메인으로 접합되는데, 여기서 표적 도메인은 (상기한 바대로) 혈액-뇌 장벽의 전달을 용이하게 하고/하거나 CNS 내 하나 이상의 분자 표적을 고정한다. 일부 구체예에서, 해당 표적 도메인은 조직, 기관, 및/또는 세포 그 자체에, 또는 이들과 매우 근접하여 차별적으로 표현되거나 구현되는 표적을 고정한다. 일부 경우에, 그 표적은 치상회 및/또는 뇌실하영역(SVZ)과 같은 뇌의 신경원성 영역에 우선적으로 분포한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 조합물 내 4-아실아미노피리딘 유도체 및/또는 여타 제제는 도코사헥사엔산(DHA, docosahexaenoic acid) 지방산과 함께 결합되거나 복합화된다. DHA는 혈액-뇌 장벽을 통한 전달과 CNS 세포로의 침투가 용이하다.

<115> 피험자 및 환자를 치료하기 위한 구체예에서, 본 방법에는 하나 이상의 질병, 장애 또는 병태 또는 이들로 인한 증상을 앓고 있는 환자를 식별하고, 피험자 또는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 투여하는 것이 포함된다. 하나 이상의 질병, 장애 또는 병태 또는 그로 인한 증상을 앓고 있는 피험자 또는 환자의 식별은 해당 분야에 알려진 임의의 적절한 수단을 이용하는 숙련 전문의에 의해 이루어질 수 있다.

<116> 일부 구체예에서, 신경조직발생 조정을 필요로 하는 환자의 식별은, 스트레스, 노화, 수면 부족, 호르몬 변화(예. 사춘기, 임신 또는 노화(예. 폐경) 등과 관련) 운동 결핍, 환경적 자극 결핍(예. 사회적 고립), 당뇨병 및 약물 남용(예. 알코올, 특히 만성적 음주; 오피에이트 및 오피오이드; 정신자극제(psychostimulants) 등 신경조직발생을 억제하는 것으로 알려진 인자 또는 조건을 가지고 있거나 이에 노출될 예정인 환자를 식별하는 것을 뜻한다. 일부 구체예에서, 해당 환자는 치료 대상 병태에 대한 1차 약물을 이용한 치료에 비-반응적이라 판정되었고(예. 우울증 치료를 위한 항우울제에 대해 비-반응적), 4-아실아미노피리딘 유도체 함유 조합물이 공존의 또는 선재하는 치료 투약 계획에 대한 환자의 반응성을 향상시키기 위한 방법으로 투여되었다.

<117> 여타 구체예에서, 방법 또는 치료는 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체와 치료 대상 병태에 대한 1차 약물을 조합해 투여하는 것으로 이루어진다. 예를 들어, 우울증 및 관련 신경정신과적 장애의 치료에 있어, 전기경련충격(electroconvulsive shock) 치료, 모노아민산화효소(aminoamine oxidase) 조절제 및/또는 세로토닌(serotonin) 및/또는 노르에피네프린(norepinephrine)에 대한 선택적 재흡수 조절제 등과 함께, 또는 추가적으로 조합물을 투여할 수 있다.

<118> 여타 구체예에서, 신경조직발생 조정을 필요로 하는 환자는 월경전 증후군, 출산후 우울증 또는 임신 관련 피로 및/또는 우울증을 앓고 있으며, 치료는 하나 이상의 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 치료 유효량으로 투여하는 것으로 이루어진다. 이론에 의해 한정하고자 하는 것이 아닌, 본 발명에 대한 이해 향상의

목적으로 제공하는 바, 에스트로겐 등의 스테로이드 호르몬 수준은 임신 기간 및 이후의 월경 주기 동안 상승하며, 그러한 호르몬이 신경조직발생에 조절 효과를 일으킬 수 있는 것으로 여겨지고 있다.

<119> 일부 구체예에서, 환자는 알코올, 암페타민(amphetamines), 펜시클리딘(PCP), 코카인 및 오피에이트(이것에 국한되는 것은 아님) 등을 포함한 오락적 약물 이용자이다. 특정 이론에 의해 한정하고자 하는 것이 아닌, 본 발명에 대한 이해 향상의 목적으로 제공하는 바, 일부 남용 약물은 신경조직발생에 조절적 효과를 가지며, 인지, 학습 및 기억 결핍뿐 아니라 우울증, 불안 및 여타 기분 장애와 관련이 있다고 여겨지고 있다. 더욱이, 기분 장애는 약물 남용의 원인/위험 요인이고, 약물 남용은 기분 장애의 공통된 행동 증후(예. 자가 투약)이다. 그러므로, 약물 남용과 기분 장애는 상호 강화될 수 있어, 환자로 하여금 치료에 대해 비-반응적인 두 병태로 고통받게 한다. 그러므로, 일부 구체예에서, 약물 남용 및/또는 기분 장애 환자를 치료하기 위해 4-아실아미노피리딘 유도체를 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합하여 사용한다. 다양한 구체예에서, 하나 이상의 추가적 제제는 항우울제, 항정신병제, 기분안정제, 또는 환자에게 나타난 하나 이상의 증후를 치료하는 것으로 알려진 임의의 여타 제제 등이 될 수 있다. 일부 구체예에서, 신경조직발생 조정 제제는 약물 남용 및/또는 기분 장애 모두를 앓고 있는 환자의 치료에 있어 하나 이상의 추가적 제제와 함께 상조적 효과를 일으킨다.

<120> 차후의 구체예에서, 환자는 신경조직발생에 조절적 영향을 미치는 하나 이상의 처방 약물 투여를 수반하는 공존의 및/또는 선재하는 치료 투약 계획 중에 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 환자는 만성 통증을 앓고 있으며 하나 이상의 오피에이트/오피오이드 약물을 처방 받았다. 그리고/또는 환자는 ADD, ADHD 또는 관련 장애를 앓고 있으며 리타린(ritalin), 덱스드린(dexedrine), 애더럴(adderall) 또는 신경조직발생을 억제하는 유사 약물 등의 정신자극제를 처방 받았다. 특정 이론에 의해 한정하고자 하는 것이 아닌, 본 발명에 대한 이해 향상의 목적으로 제공하는 바, 이러한 약물은 신경조직발생에 조절적 영향을 미칠 수 있으며, 이는 인지, 학습 및 기억 결핍뿐 아니라 우울증, 불안 및 여타 기분 장애를 야기한다. 그러므로, 일부 우선적 구체예에서, 우울증, 불안 및/또는 여타 기분 장애 치료를 위해, 그리고/또는 인지 향상을 위해 신경조직발생에 조절적 영향을 미치는 약물을 현재 또는 최근까지 처방 받은 환자에게 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체가 투여된다.

<121> 부가적 구체예에서, 환자는 만성 피로 증후군, 수면 장애, 운동 결핍(예. 노쇠하거나, 허약하거나, 신체적 장애를 입은 환자), 및/또는 환경적 자극 결핍(예. 사회적 고립)을 앓고 있으며 치료는 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체의 치료 유효량을 투여하는 것으로 이루어진다.

<122> 추가 구체예에서, 환자는 신경 변성, 신경 손상 및/또는 신경 탈수초화와 관련된 장애가 있는, 또는 해당 장애가 발달할 가능성이 있는 개인이다.

<123> 다시 부가적인 구체예에서, 신경조직발생 조정을 필요로 하는 환자의 식별은 동일 질병 또는 병태를 가진 다른 환자보다 치료 교정성이 좋고/좋거나 부작용에 덜 민감한 환자의 개체군 또는 하위 개체군 또는 개별 환자를 선택하는 것으로 구성된다. 일부 구체예에서 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 통한 치료에 교정성이 좋은 환자를 식별하는 것은, 신경조직발생을 강화하는 것으로 알려진 인자에 노출되어 온 환자를 식별하는 것을 뜻한다. 이러한 인자에는 운동, 호르몬 또는 여타 내생적 요인 및 선재적 치료 투여 계획의 일환으로 투여한 약물 등이 있으나 이에 국한되는 것은 아니다. 일부 구체예에서, 후보 환자들로부터 세포 또는 조직 시료를 취해 이 시료로부터 신경 세포를 단리 및 배양하여, 이 조합물이 신경조직발생의 정도 또는 성질에 미치는 효과를 파악하면 해당 조합물이 신경조직발생에 대해 실질적인 효과를 미치는 환자를 선택할 수 있는데, 이러한 방법을 통해 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 이용해 신경조직발생을 일으킴에 있어 비교적 치료 교정성이 좋은 환자의 하위개체군이 파악된다. 본 공표의 조합물을 통한 치료를 필요로 하는, 또는 이러한 치료에 대한 교정성이 좋은 환자 또는 환자 개체군을 선별함으로써 동일한 또는 유사한 화합물을 이용하는 알려진 방법보다 치료 대상 질병 또는 병태에 대해 더 효과적인 치료가 가능해 진다.

<124> 일부 구체예에서, 환자는 CNS 병변, 발작(예. 전기경련 발작 치료; 간질 발작), 방사능, 화학요법 및/또는 뇌졸중 또는 여타 허혈성 상해 등의 CNS 손상을 앓아왔다. 특정 이론에 의해 한정하고자 하는 것이 아닌, 본 발명에 대한 이해 향상의 목적으로 제공하는 바, 일부 CNS 손상/상해가 신경 줄기 세포의 증식을 증가시키지만, 그 결과 발생한 신경 줄기 세포는 CNS 기능 장애 및/또는 측두엽 간질 등의 질병을 일으킬 수 있는 비정상적 연결을 형성한다고 알려져 있다. 여타 구체예에서, 신경조직발생을 자극하기 위해 CNS 손상 또는 상해를 앓고 있거나 그럴 위험이 있는 환자에게 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체가 투여된다. 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체를 통한 신경 줄기 세포 분화 자극은 전구

세포가 효과적으로 기존 신경망으로 이주하고 통합되거나 부적절한 증식을 차단하도록 필수적인 신호전달 체계를 활성화한다.

<125> 차후 구체예에서, 신경조직발생 감소 또는 신경변성 증가를 보이는 세포, 조직, 또는 피험자를 치료하기 위해 본 방법을 사용할 수 있다. 일부 사례에서, 세포, 조직, 또는 피험자는 신경조직발생을 감소시키거나 억제하는 제제를 투여 또는 접촉하고 있거나 그래왔다. 비 제한적 예의 하나로는 모르핀 또는 신경조직발생을 감소 또는 억제하는 여타 제제를 투여받아온 인간 피험자를 들 수 있다. 여타 제제에 대한 비 제한적 예로는 신경조직발생을 억제 또는 감소시키는 뮤(mu) 수용체 서브타입 작용제 등의 오피에이트 및 오피오이드 수용체 작용제가 있다.

<126> 그러므로, 추가적인 구체예에서, 우울증 또는 신경조직발생을 감소시키거나 억제하는 모르핀 또는 여타 제제로부터의 금단 증후군이 있거나 이들로 진단받은 피험자를 치료하기 위해 본 방법을 사용할 수 있다. 이는, 본원에 공표된 것과 같은 정신의학적 성질을 지닌 오피에이트 등과는 독립적인 우울증이 있는, 또는 이를 진단받은 피험자에 대한 치료와는 구분된다. 차후의 구체예에서, 신경조직발생 증가를 통해 중독 또는 의존성이 개량 또는 완화될 여지가 있는, 모르핀 또는 여타 오피에이트와 같은 하나 이상의 화학물질에 중독되거나 의존성이 있는 피험자의 치료를 위해 본 방법을 사용할 수 있다.

<127> 일부 구체예에서, 우울증 및 여타 신경학적 질병 및 병태를 치료하기 위해, 항우울제로 보고된 하나 이상의 제제와 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합물을 사용하는 방법이 포함된다. 이에 따라, MKC-231 등의 4-아실아미노피리딘 유도체와, 전문인들에게 알려진 하나 이상의 보고된 항우울제를 이용한 치료로 이루어지는 방법이 포함된다. 이러한 제제에 대한 비 제한적 예로는, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 예를 들어, 플루옥세틴(fluoxetine) (Prozac, 미국 특허 제4,314,081호 및 제 4,194,009호 등에 기재), 시탈로프람(citalopram)(Celexa, 미국 특허 제4,136,193호 등에 기재), 에스시탈로프람(escitalopram)(Lexapro, 미국 특허 제4,136,193호 등에 기재), 플루복사민(fluvoxamine)(미국 특허 제4,085,225호 등에 기재) 또는 플루복사민 말레이트(fluvoxamine maleate)(CAS RN: 61718-82-9) 및 Luvox® 파록세틴(paroxetine)(Paxil®, 미국 특허 제3,912,743호 및 제 4,007,196호 등에 기재), 또는 세르트랄린.sertraline)(Zoloft®, 미국 특허 제4,536,518호 등에 기재), 또는 알라프로클레이트(alaproctate), 네파조돈(nefazodone) 화합물(Serozone® 미국 특허 제4,338,317호 등에 기재), 선택적 노르에피네프린(norepinephrine) 재흡수 억제제(SNRI), 예를 들어 리복세틴(reboxetine)(Edronax®, 아토목세틴(atomoxetine)(Strattera®, 밀라시프란(milnacipran)(미국 특허 제4,478,836호 등에 기재), 시부트라민(sibutramine) 또는 그 1차 아민 대사산물(BTS 54 505), 아목사핀(amoxapine) 또는 마프로틸린(maprotiline), 선택적 세로토닌(serotonin) 및 노르에피네프린(noradrenaline) 재흡수 억제제(SSNRI), 예를 들면,

<128> DOV 102,677 (Popik 외 "Pharmacological Profile of the "Triple" Monoamine Neurotransmitter Uptake Inhibitor, DOV 102,677." *Cell Mol Neurobiol.* 2006 Apr 25 참조, 인쇄전 전자출판),

<129> DOV 216,303 (Beer 외 "DOV 216,303, a "triple" reuptake inhibitor: safety, tolerability, and pharmacokinetic profile." *J Clin Pharmacol.* 2004 44(12):1360-7),

<130> DOV 21,947 ((+)-1-(3,4-디클로로페닐)-3-아자비사이클로-(3.1.0)헥산 염산염), Skolnick 외, "Antidepressant-like actions of DOV 21,947: a "triple" reuptake inhibitor." *Eur J Pharmacol.* 2003 461(2-3):99-104),

<131> NS-2330 또는 테소펜진(CAS RN 402856-42-2), 또는 NS 2359(CAS RN 843660-54-8);

<132> 및 디히드로에피안드로스테론(DHEA), 및 DHEA 황산염(DHEAS), CP-122,721(CAS RN 145742-28-5)류 제제 등이다.

<133> 이러한 제제에 대한 추가적인 비 제한적 예로는 클로미프라민(clomipramine), 도솔레핀(dosulepin), 도씨에핀(dothiepin), 로페프라민(lofepramine)(제4,172,074호 등에 기재) 등과 같은 삼환계 화합물, 트리미프라민(trimipramine), 프로트립틸린(protriptyline), 아미트립틸린(amitriptyline), 데시프라민(desipramine)(미국 특허 제3,454,554호 등에 기재), 독세핀(doxepin), 이미프라민(imipramine) 또는 노르트립틸린(nortriptyline), 덱스트로암페타민(dextroamphetamine) 및 메틸페니데이트(methylphenidate)과 같은 정신자극제, 셀레질린(selegiline)(Emsam® 같은 모노아민산화효소(MAO) 억제제, Cortex Pharmaceuticals의 CX516(또는 Ampalex, CAS RN: 154235-83-3), CX546(또는 1-(1,4-벤조디옥산-6-일카르보닐)페페리딘) 및 CX614(CAS RN 191744-13-5)와 같은 암파킨제(ampakine), V1b 길항제, 예를 들어, SSR149415 ((2S,4R)-1-[5-클로로-1-[(2,4-디메톡시페닐)술포닐]-3-(2-메톡시-페닐)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-3-일]-4-하이드록시-N,N-디메틸

-2-피르롤리딘 카르복사마이드),

<134> [1-(베타-메르캅토-베타, 베타-사이클로펜타메틸렌 프로피온 산), 2-0-에틸타이로신, 4-발린] 아르기닌 바소프레신 ($d(CH_2)_5[Tyr(Et_2)]VAVP$ (WK 1-1),

<135> 9-데스글리신[1-(베타-메르캅토-베타, 베타-사이클로펜타메틸렌 프로피온 산), 2-0- 에틸타이로신, 4-발린] 아르기닌 바소프레신 $desGly^9d(CH_2)_5[Tyr(Et_2)]-VAVP$ (WK 3-6), 또는

<136> 9-데스글리신 [1-(베타-메르캅토-베타, 베타-사이클로펜타메틸렌 프로피온 산), 2-D-(0-에틸)타이로신, 4-발린] 아르기닌 바소프레신 $desGly^9d(CH_2)_5[D-Tyr(Et_2)]VAVP$ (AO 3-21), 부신피질자극호르몬방출인자(CRF) R 길항제, 예를 들어, CP-154,526 (Schulz 외 "CP-154,526: a potent and selective nonpeptide antagonist of corticotropin releasing factor receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 93(19):10477-82에 그 구조가 공표), NBI 30775 (R121919 또는 2,5-디메틸-3-(6-디메틸-4-메틸파리딘-3-일)-7-디프로필아미노피라졸로[1,5-a]파리미딘 이라고도 알려짐), 아스트레신 (CAS RN 170809-51-5), 또는 다음 문헌에 기재된 바와 같은, 광활성화 가능한 이들의 동족체. Bonk 외 "Novel high-affinity photoactivatable antagonists of corticotropin-releasing factor (CRF)" *Eur. J. Biochem.* 267:3017-3024 (2000). 또는 AAG561 (Novartis 제조); 멜라닌 농축 호르몬(MCH) 길항제, 예를 들어, 3,5-디메톡시-N-(1-(나프탈렌-2-일메틸)파페리딘-4-일)벤자마이드 또는 (R)-3,5-디메톡시-N-(1-(나프탈렌-2-일메틸)-파롤리딘-3-일)벤자마이드 (Kim 외 "Identification of substituted 4-aminopiperidines and 3-aminopyrrolidines as potent MCH-R1 antagonists for the treatment of obesity" *Bioorg Med Chem Lett.* 2006 Jul 29 참조; 모두 [인쇄 전 전자출판]), 또는 미국 특허 제 7,045,636호 또는 미국 공개 특허 출원 US2005/0171098호에 공표된 임의의 MCH 길항제.

<137> 이러한 제제에 대한 부가적 비 제한 예로는 미르타자핀(미국 특허 제4,062,848호에 기재; CAS RN 61337-67-5 참조; Remeron 또는 CAS RN 85650-52-8라고도 알려짐), 미안세린(미국 특허 제3,534,041호에 기재), 또는 세틸릴린 등의 사환계 화합물이 있다.

<138> 이러한 제제에 대한 부가적 비 제한 예로는 아고멜라틴(CAS RN 138112-76-2), 필돌올(CAS RN 13523-86-9), 안타라민(CAS RN 157284-96-3), 미페프리스톤(CAS RN 84371-65-3), 네미피타이드(CAS RN 173240-15-8) 또는 네미피타이드 디트리플루테이트(CAS RN 204992-09-6), YKP-10A 또는 R228060(CAS RN 561069-23-6), 트라조돈(CAS RN 19794-93-5), 부프로피온(CAS RN 34841-39-9 또는 34911-55-2) 또는 부프로피온 염산염(또는 Wellbutrin, CAS RN 31677-93-7) 및 이의 보고된 대사물질 라다파신(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), 빌라조돈(CAS RN 163521-12-8), CP-122,721(CAS RN 145742-28-5), 게파론(CAS RN 83928-76-1), SR58611(Mizuno 외 "The stimulation of 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 참조), 사례두탄트 또는 SR 48968(CAS RN 142001-63-6), PRX-00023(N-[3-[4-(4-사이클로헥실메탄솔포닐아미노부틸)파페라진-1-일]페닐]아세트아미드, (Becker 외 "An integrated in silico 3D model-driven discovery of a novel, potent, and selective amidosulfonamide 5-HT1A agonist (PRX-00023) for the treatment of anxiety and depression." *J Med Chem.* 2006 49(11):3116-35 참조), Vestipitant(또는 GW597599, CAS RN 334476-46-9), OPC-14523 또는 VPI-013(Bermack 외 "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 310(2):578-83 참조), Casopitant 또는 GW679769(CAS RN 852393-14-7), Elzasonan 또는 CP-448,187(CAS RN 361343-19-3), GW823296(미국 공개 특허 출원 제 US2005/0119248호 참조), Delucemine 또는 NPS 1506(CAS RN 186495-49-8), 또는 Ocinaplon(CAS RN 96604-21-6) 등을 들 수 있다.

<139> 계속해서 이러한 제제에 대한 추가적 비 제한 예로는, Cortex Pharmaceuticals의 CX717, Fabre-Kramer Pharmaceuticals, Inc.의 TGBA01AD(세로토닌 재흡수 억제제, 5-HT2 작용제, 5-HT1A 작용제, 및 5-HT1D 작용제), Organon의 ORG 4420(NaSSA(노르아드레날린성/특이적 세로토닌성 항우울제), Pfizer의 CP-316,311(CRF1 길항제), Bristol-Myers Squibb의 BMS-562086(CRF1 길항제), Neurocrine/GlaxoSmithKline의 GW876008(CRF1 길항제), Ono Pharmaceutical Co., Ltd의 ONO-2333Ms(CRF1 길항제), Janssen(Johnson & Johnson) 및 Taisho의 JNJ-19567470 또는 TS-041(CRF1 길항제), Sanofi-Aventis의 SSR 125543 또는 SSR 126374(CRF1 길항제), H. Lundbeck A/S의 Lu AA21004 및 Lu AA24530, Sepracor, Inc.의 SEP-225289, Neuro3d의 ND7001(PDE2 억제제),

Sanofi-Aventis의 SSR 411298 또는 SSR 101010(지방산 아미드 가수분해 효소(FAAH) 억제제), GlaxoSmithKline의 163090(혼합 세로토닌 수용체 억제제), Sanofi-Aventis의 SSR 241586(NK2 및 NK3 수용체 길항제), Sanofi-Aventis의 SAR 102279(NK2 수용체 길항제), SK Pharmaceuticals(Johnson & Johnson)의 YKP581, Roche의 R1576(GPCR 조절제), 또는 Neuro3d의 ND1251(PDE4 억제제) 등을 들 수 있다.

<140> 여타 공표된 구체예에서, 보고된 항정신병 제제는 MKC-231 등과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합해 사용할 수 있다. 조합물에 들어갈 수 있는 보고된 항정신병 제제에 대한 비 제한적 예로는 올란자핀, 쿼티아핀(Seroquel), 클로자핀(CAS RN 5786-21-0) 또는 그 대사물질 ACP-104(N-데스메틸클로자핀 또는 노르클로자핀, CAS RN 6104-71-8), 레세르핀, 아리피프라졸, 리스페리돈, 지프라시돈, 세르틴돌, 트라조돈, 팔리페리돈(CAS RN 144598-75-4), 미페프리스톤(CAS RN 84371-65-3), 비페프루녹스 또는 DU-127090(CAS RN 350992-10-8), 아세나핀 또는 ORG 5222(CAS RN 65576-45-6), 일로페리돈(CAS RN 133454-47-4), 오카페리돈(CAS RN 129029-23-8), SLV 308(CAS RN 269718-83-4), 리카르바제핀 또는 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), 루라시돈(CAS RN 367514-87-2), 블로난세린 또는 로나센(CAS RN 132810-10-7), Talnetant 또는 SB-223412(CAS RN 174636-32-9), 내생적 내분비 호르몬인 세크레틴(CAS RN 1393-25-5) 또는 인간 세크레틴(CAS RN 108153-74-8), ABT 089(CAS RN 161417-03-4), SSR 504734(Hashimoto "Glycine Transporter Inhibitors as Therapeutic Agents for Schizophrenia." Recent Patents on CNS Drug Discovery, 2006 1:43-53의 화합물 13 참조), MEM 3454(Mazurov 외 "Selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor ligands." Curr Med Chem. 2006 13(13):1567-84 참조), 파파베린(CAS RN 58-74-2) 또는 파파베린 염산염(CAS RN 61-25-6) 등의 포스포디에스테라제10A(PDE10A) 억제제, 팔리페리돈(CAS RN 144598-75-4), 트리플루오페라진(CAS RN 117-89-5), 또는 트리플루오페라진 염산염(CAS RN 440-17-5) 등을 들 수 있다.

<141> 이러한 제제에 대한 추가적 비 제한 예로는, 트리플루오페라진, 플루페나진, 클로르프로마진, 페르페나진, 티오리다진, 할로페리돌, 록사핀, 메소리다진, 몰린돈, 피목사이드 또는 티오치센, SSR 146977(Emonds-Alt 외 "Biochemical and pharmacological activities of SSR 146977, a new potent nonpeptide tachykinin NK3 receptor antagonist." Can J Physiol Pharmacol. 2002 80(5):482-8 참조), SSR181507((3-엑소)-8-벤조닐-N-[(2 s)7-클로로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-1-일]메틸]-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인-3-메탄아민 모노하이드로클로라이드), 또는 SLV313(1-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[5-(4-플루오로페닐)-피리딘-3-일메틸]-페라진) 등을 들 수 있다.

<142> 이러한 제제에 대한 부가적 비 제한 예로는, 룬드벡의 Lu-35-138(D4/5-HT 길항제), Sanofi-Aventis의 AVE 1625(CB1 길항제), 솔베이의 SLV 310,313(5-HT2A 길항제), Sanofi-Aventis의 SSR 181507(D2/5-HT2 길항제), GlaxoSmithKline의 GW07034(5-HT6 길항제) 또는 GW773812(D2, 5-HT 길항제), SK Pharmaceuticals의 YKP 1538, Sanofi-Aventis의 SSR 125047(시그마 수용체 길항제), Memory Pharmaceuticals의 MEM1003(L-타입 칼슘채널 조절제), Johnson & Johnson의 JNJ-17305600(GLYT1 억제제), 자이티스의 XY 2401(글리신 부위 특정 NMDA 조절제), Pfizer의 PNU 170413, 포레스트의 RGH-188 (D2, D3 길항제), Sanofi-Aventis의 SSR 180711(알파7 니코틴 아세틸콜린 수용체 부분 작용제) 또는 SSR 103800(GLYT1(타입1 글리신 트랜스포터) 억제제) 또는 SSR 241586(NK3 길항제) 등을 들 수 있다.

<143> 공표된 여타 구체예에서, 보고된 항정신병 제제는 정신분열증(schizophrenia) 치료에 사용되는 것일 수 있다. MKC-231 등의 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합할 수 있는 보고된 항정신분열증 제제에 대한 비 제한적 예로는 몰린돈 염산염(MOBAN®) 및 TC-1827(Bohme 외 "In vitro and in vivo characterization of TC-1827, a novel brain a4b2 nicotinic receptor agonist with pro-cognitive activity." Drug Development Research 2004 62(1):26-40 참조) 등을 들 수 있다.

<144> 본원에 공표된 병태 치료를 위한, 대체 제제와의 조합물에 대한 (상기 및 하기의) 확고한 상술의 견지에서, 본 공표는 하나 이상의 명시적 예외 대체 제제를 담고 있는 구체예를 포함한다. 전문가들이 주지하고 바와 같이, 대체 제제 대다수 전부에 대한 세부적 설명에는 가능한 대체제의 일부분, 또는 하나 이상의 예외 대체제가 존재하는 부분이 필수적으로 포함되고 기재된다.

<145> 병용 요법은 피험자 또는 환자의 병태 향상을 위해 본원에 기재된 바와 같은 MKC-231 등의 4-아실아미노피리딘 유도체와 상기한 제제 중 하나와의 조합물로 이루어진 것일 수 있다. 병용 요법에 대한 비 제한적 예로는, 상기 제제를 보다 적은 용량으로 사용해 항우울증 제제의 단독 사용시 부작용을 감소시키는 것 등이 있다. 예를 들어, MKC-231와 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 단독 조합, 또는 또 다른 4-아실아미노피리딘 유도체와 조

합한 플루옥세틴 또는 파록세틴 또는 세르트랄린 류의 항우울증 제제는 감소 또는 제한된 용량으로 투여될 수 있으며, 또한 선택적으로 감소된 빈도로 투여될 수 있다. 감소된 용량 또는 빈도로 충분한 항우울증 효과가 매개되어 단독 항우울증 제제의 부작용은 감소되거나 제거된다.

<146> 체중 증가, 대사 증후군, 또는 비만에 대한 치료 및/또는 체중 감소 유도 등의(이에 국한되는 것은 아님) 추가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체는 조합하여 사용될 수 있다. 또 다른 제제에 대한 비 제한적 예로는 상업적 또는 임상적으로 사용될 수 있는 다양한 다이어트 환제 등의, 체중 증가 또는 대사 증후군 치료 및/또는 체중 감소 유도 목적으로 보고된 제제가 있다. 일부 구체예에서, 체중 증가 또는 대사 증후군, 비만 치료의 목적 또는 체중 감소 유도 목적으로 보고된 제제는 올리스타트(CAS RN 96829-58-2), 시부트라민(CAS RN 106650-56-0) 또는 시부트라민 염산염(CAS RN 84485-00-7), 페터민(CAS RN 122-09-8) 또는 페터민 염산염(CAS RN 1197-21-3), 디에틸프로피온 또는 암페프라몬(CAS RN 90-84-6) 또는 디에틸프로피온 염산염, 벤즈페타민(CAS RN 156-08-1) 또는 벤즈페타민 염산염, 펜디메트라진(CAS RN 634-03-7 또는 21784-30-5) 또는 펜디메트라진 염산염(CAS RN 17140-98-6) 또는 펜디메트라진 타르타르산염, 리모나반트(CAS RN 168273-06-1), 부프로피온 염산염(CAS RN: 31677-93-7), 토피라메이트(CAS RN 97240-79-4), 조니사마이드(CAS RN 68291-97-4), 또는 APD-356(CAS RN 846589-98-8)이다.

<147> 여타 비 제한적 구체예에서, 해당 제제는 펜플루라민 또는 폰디민(CAS RN 458-24-2), 텍스펜플루라민 또는 리덕스(CAS RN 3239-44-9), 또는 레보펜플루라민(CAS RN 37577-24-5); 또는 이들간 또는 펜터민과의 조합물일 수 있다. 비 제한적 예로는 펜플루라민과 펜터민의 조합물(또는 "펜-펜(fen-phen)") 및 텍스펜플루라민과 펜터민의 조합물(또는 "덱스펜-펜(dexfen-phen)") 등을 들 수 있다.

<148> 병용 요법은 피험자 또는 환자의 병태 향상을 위해 본원에 기재된 바와 같은, 하나 이상의 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체와 상기한 제제 중 하나와의 조합물로 이루어진 것일 수 있다. 병용 요법에 대한 비 제한적 예로는, 상기한 추가 제제 또는 그들간의 조합물을 보다 적은 용량을 사용해, 해당 제제 또는 조합물 단독 사용시의 부작용을 감소시키는 것 등이 있다. 예를 들어, 하나 이상의 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체와 병용할 경우, 펜플루라민과 펜터민의 조합물, 또는 펜터민과 텍스펜플루라민의 조합물은 감소 또는 제한된 용량으로 투여될 수 있으며, 또한 선택적으로 감소된 빈도로 투여될 수 있다. 감소된 용량 또는 빈도는 조합물의 부작용을 감소하거나 제거하는 정도일 수 있다.

<149> 본원에 지적된 바와 같이, 본 공표에는 하나 이상의 여타 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체가 신경조직발생을 위해 사용되는 병용 요법이 포함된다. 조합물로 투여될 경우, 해당 치료 화합물은 동시에, 또는 서로 다른 시점에 순차적으로 투여되는 개별 조성물로 제형 되거나, 또는 단독 조성물로 투여되는 치료 화합물이 될 수 있다. 본 공표의 방법은 투여의 순서에 제한되지 않는다.

<150> 대신, 본 공표는 MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 또 다른 신경원성 제제를 이용한 치료가 약 48시간 이상, 약 72시간 이상, 약 96시간 이상, 약 120시간 이상, 약 144시간 이상, 약 7일 이상, 약 9일 이상, 약 11일 이상, 약 14일 이상, 약 21일 이상, 약 28일 이상, 약 35일 이상, 약 42일 이상, 약 49일 이상, 약 56일 이상, 약 63일 이상, 약 70일 이상, 약 77일 이상, 약 12주 이상, 약 16주 이상, 약 20주 이상 또는 약 24주 또는 이상의 기간에 걸쳐 일어나는 방법을 포함한다. 일부 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체 투여를 통한 치료는 또 다른 신경원성 제제 투여의 최소 약 12시간 전, 최소 약 24시간, 또는 최소 36시간 전에 일어난다. 본 공표의 일부 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체 투여에 수반하는 차후 투여는 오직 여타 신경원성 제제로 이루어질 수 있다. 여타 구체예에서, 차후 투여는 오직 해당 4-아실아미노피리딘 유도체만으로 이루어질 수 있다.

<151> 일부 비 제한적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 하나 이상의 추가적 제제를 통한 병용 요법은 효능, 안전성, 치료 지수 및/또는 내성을 향상시키고/시키거나 부작용(빈도, 정도, 또는 여타 측면), 용량 수준, 용량 빈도 및/또는 치료 지속 기간을 감소시킨다. 본원에 제공된 조합물에 유용한 화합물의 예를 하기한다. 이들의 구조, 합성 과정, 안전성 프로필, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 파악 방법, 약학적 조제법 및 투여 방식은 해당 기술 분야에 알려져 있고/있거나, 인용하는 참고 문헌에 게재되어 있다. 이들은 모두 본원에 그 전문이 참고로 인용되어 있다. MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합물 내에 투여되는 화합물의 용량은, 예를 들어, 인간의 약리학적 용량 범위 내에 있거나, 또는 인간 용량의 일부, 예를 들어, 70%, 50%, 30%, 10% 또는 그 이하일 수 있다.

<152> 여타 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합된 신경원성 제제는 보고된 오피오이드 또는 비-오피오이드(오피오이드 수용체와 독립적으로 작용) 제제일 수 있다. 일부 구체예에서, 신경원성 제제는

하나 이상의 오피오이드 수용체에 길항 작용하는 것, 또는 최소한 하나 이상의 오피오이드 수용체에 대한 역 작용제라 보고된 것이다. 오피오이드 수용체 길항제 또는 역 작용제는 오피오이드 수용체 서브타입에 대해 특이적 이거나 또는 선택적일 수 있다(또 다르게는 비-특이적이거나 비-선택적일 수 있다). 따라서, 길항제는 OP₁, OP₂, 및 OP₃ (또는 각각 텔타 또는 δ, 카파 또는 κ, 및 뮤 또는 μ로도 알려짐)로 파악된 3가지 알려진 오피오이드 수용체 서브타입 중 하나 이상을 길항 작용하도록 비-특이적 또는 비-선택적일 수 있다. 따라서 이들 서브타입 중 임의의 2가지, 또는 3가지 모두를 길항 작용하는 오피오이드, 또는 이들 서브타입 중 임의의 2가지, 또는 3 가지 모두에 대해 특이적 또는 선택적인 역 작용제가 신경원성 제제로서 실제에서 사용될 수 있다. 대안적으로는, 길항제 또는 역 작용제는 3가지 서브타입 중 하나, 비 제한적 예로 카파 서브타입 등에 대해 특이적이거나 선택적일 수 있다.

<153> 보고된 오피오이드 길항제에 대한 비 제한적 예로는, 날트린돌, 날록손, 날트렉손, JDTic(등록 번호 785835-79-2; 3-이소퀴놀린카르복사마이드, 1,2,3,4-테트라하이드로-7-하이드록시-N-[(1S)-1-[(3R,4R)-4-(3-하이드록시페닐)-3,4-디메틸-1-피페리디닐]메틸]-2-메틸프로필]-디하이드로클로라이드, (3R)-(9CI)로도 알려짐), 노르-비날토르페민 및 부프레노핀 등이 있다. 일부 구체예에서, US 제2002/0132828호, 미국 특허 제 6,559,159호, 및/또는 WO 제2002/053533호에 기재된 것과 같은, 보고된 선택적 카파 오피오이드 수용체 길항제 화합물이 사용될 수 있다. 상기한 세 문헌 모두 본원에 그 전문이 명시 하에 참고 인용되어 있다. 이러한 보고된 길항제에 대한 부가적 비 제한 예로는, 미국 특허 제6,900,228호(본원에 그 전문이 참고 인용)에 공표된 화합물, 아로딘(Ac[Phe(1,2,3),Arg(4),d-A1a(8)]Dyn A-(1-11)NH(2), Bennett 외 (2002) *J. Med. Chem.* 45:5617-5619에 기재됨), 및 Bennett 외 (2005) *J Pept Res.* 65(3):322-32에 기재된 아로딘의 활성 동족체, 알비모팬 등이 있다.

<154> 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법에 사용된 신경원성 제제는 하나 이상의 오피오이드 수용체 서브타입에 대한 활동의 정도 및/또는 성질의 측면에서는 하나 이상의 오피오이드 수용체 서브타입에 대해서는 특정 조건 하에서 "선택적" 활성(예를 들면, 길항제 또는 역 작용제의 경우에)을 갖는다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 신경원성 제제는 하나 이상의 서브타입에 대하여 길항 효과를 미치고, 여타 서브타입에 대해서는 훨씬 약한 효과를 미치거나 또는 실질적으로 효과를 미치지 않는다. 또 다른 예로서, 본원에 기재된 방법에 사용된 추가 신경원성 제제는 하나 이상의 오피오이드 수용체 서브타입에 대한 작용제로서 및 하나 이상의 여타 오피오이드 수용체 서브타입에 대한 길항제로서 작용할 수 있다. 일부 구체예에서, 카파 오피오이드 수용체에 반하는 활성을 갖는 신경원성 제제는 텔타 및 뮤 수용체 서브타입 중 하나 또는 양자 모두에 반하여 실질적으로 보다 적은 활성을 갖는다. 다른 구체예에서, 신경원성 제제는 2가지 오피오이드 수용체 서브타입, 예를 들면 카파 및 텔타 서브타입에 반하는 활성을 갖는다. 비제한적인 예로서, 날록손 및 날트렉손 제제는 하나 이상의 오피오이드 수용체 서브타입에 반하는 활성을 갖는다. 특정 구체예에서, 하나 이상의 오피오이드 길항제의 선택적 활성은 효능을 증진하거나, 부작용을 줄이거나, 유효 용량을 낮추거나, 투여 빈도를 줄이거나 또는 여타 바람직한 속성을 가져온다.

<155> 오피오이드 수용체 길항제는 오피오이드 수용체 또는 수용체 서브타입의 하나 이상의 특징적인 반응을 억제하는 제제이다. 비 제한적인 예로서, 길항제는 수용체의 기능을 억제하기 위해 오피오이드 수용체, 수용체의 작용제 또는 부분 작용제(또는 여타 리간드) 및/또는 하류 신호전달 분자에 경쟁적 또는 비경쟁적으로 결합할 수 있다.

<156> 오피오이드 수용체의 구성적 활성을 봉쇄 또는 억제할 수 있는 역 작용제 역시 사용될 수 있다. 역 작용제는 수용체의 기능을 억제하기 위해 오피오이드 수용체 및/또는 하류 신호전달 분자에 경쟁적 또는 비경쟁적으로 결합할 수 있다. 본 공표된 방법에서 사용한 역 작용제에 대한 비 제한적 예로는, ICI-174864(N,N-디알릴-Tyr-Aib-Aib-Phe-Leu), RTI-5989-1, RTI-5989-23 및 RTI-5989-25 등이 있다(Zaki 외 *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 298(3): 1015-1020, 2001).

<157> 본 공표의 추가적 구체예로는, 아세틸콜린 또는 보고된 안드로겐 수용체 조절제 등의 추가적 제제와 MKC-231 등의 4-아실아미노페리딘 유도체와의 조합물이 있다. 안드로겐 수용체 작용제에 대한 비 제한적 예로는 디히드로에피안드로스테론(DHEA) 및 DHEA 황산염(DHEAS) 등을 들 수 있다.

<158> 대안적으로, MKC-231와 같은 4-아실아미노페리딘 유도체와 조합하는 신경원성 제제는 보고된 HMG CoA 환원 효소 억제제 등과 같은 효소 억제제가 될 수 있다. 이러한 억제제에 대한 비 제한적 예로는, 아토르바스타틴(CAS RN 134523-00-5), 세리바스타틴(CAS RN 145599-86-6), 크릴바스타틴(CAS RN 120551-59-9), 플루바스타틴(CAS RN 93957-54-1) 및 플루바스타틴 나트륨(CAS RN 93957-55-2), 심바스타틴(CAS RN 79902-63-9), 로바스타틴(CAS RN 75330-75-5), 프라바스타틴(CAS RN 81093-37-0) 또는 프라바스타틴 나트륨, 로수바스타틴(CAS RN 287714-41-

4), 및 심바스타틴(CAS RN 79902-63-9) 등을 들 수 있다. 이러한 억제제를 하나 이상 포함한 제형 역시 조합물에 사용될 수 있다. 비 제한적 예로는 Advicor®(서방형, 니코틴산 함유 제형) 또는 Altocor®(서방형 제형) 등로바스타틴으로 이루어진 제형 및 Vytorin®(심바스타틴과 이제티마이브의 조합물) 등 심바스타틴으로 이루어진 제형 등이 있다.

<159> 여타 비 제한적 구체예에서, MKC-231와 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합하는 신경원성 제제는 보고된 로키나아제(Rho kinase) 억제제가 될 수 있다. 이러한 억제제에 대한 비 제한적 예로는, 패수딜(CAS RN 103745-39-7), 패수딜 염산염(CAS RN 105628-07-7), 패수딜의 대사물질인 하이드록시패수딜(Shimokawa 外 "Rho-kinase-mediated pathway induces enhanced myosin light chain phosphorylations in a swine model of coronary artery spasm." *Cardiovasc Res.* 1999 43:1029-1039 참조), Y 27632(CAS RN 138381-45-0); (S)-헥사하이드로-1-(4-에테닐이소퀴놀린-5-술포닐)-2-메틸-1H-1,4-디아제핀, (S)-헥사하이드로-4-글리실-2-메틸-1-(4-메틸이소퀴놀린-5-술포닐)-1H-1,4-디아제핀, 또는 (S)-(+)-2-메틸-1-[(4-메틸-5-이소퀴놀린)술포닐]-호모피페라진(H-1152P라고도 알려짐) 등의 패수딜 동족체, Sasaki 外 "The novel and specific Rho-kinase inhibitor (S)-(+)-2-methyl-1-[(4-methyl-5-isouquinoline)sulfonyl]-homopiperazine as a probing molecule for Rho-kinase-involved pathway." *Pharmacol Ther.* 2002 93(2-3):225-32 참조), 또는 미국 특허 제6,906,061호에 기재된 것과 같은 치환 이소퀴놀린술폰아미드 화합물 등을 들 수 있다.

<160> 덧붙여, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합하는 신경원성 제제는 보고된 GSK-3 억제제 또는 조절제가 될 수 있다. 일부 비 제한적 구체예에서, 보고된 GSK3-베타 조절제는 다음과 같다. 파울론, 예를 들어, 알스터파울론, 켄파울론(9-브로모-7,12-디하이드로인돌로[3,2-d][1]벤자제핀-6(5H)-온), 그웬파울론(Knockaert 外 "Intracellular Targets of Paullones. Identification following affinity purification on immobilized inhibitor." *J Biol Chem.* 2002 277(28):25493-501 참조), 아자켄파울론(Kunick 外 "1-Azakenpaullone is a selective inhibitor of glycogen synthase kinase-3 beta." *Bioorg Med Chem Lett.* 2004 14(2):413-6 참조), 또는 미국 공개 제2003/0181439호; 국제 공개 WO 01/60374호; Leost 外, *Eur. J. Biochem.* 267:5983-5994 (2000); Kunick 外, *J Med Chem.*; 47(1): 22-36 (2004); 또는 Shultz 外, *J. Med. Chem.* 42:2909-2919 (1999)에 기재된 화합물; 항경련제, 예를 들어 리튬 또는 이의 유도체(예, 미국 특허 제 1,873,732호, 제3,814,812호, 및 제 4,301,176호에 기재된 화합물), 벨프로산 또는 이의 유도체(예, 벨프로에이트, 또는 Werstuck et al., *Bioorg Med Chem Lett.*, 14(22): 5465-7 (2004)에 기재된 화합물); 라모트리진; SL 76002(프로가비드), 가바펜틴, 티아가빈; 또는 비가바트린; 말레이아이드 또는 관련 화합물, 예를 들어, Ro 31-8220, SB-216763, SB-410111, SB-495052, 또는 SB-415286, 또는 미국 특허 제6,719,520호; 미국 공개 제2004/0010031호; 국제 공개 제 WO-2004072062호; WO-03082859호; WO-03104222호; WO-03103663호, WO-03095452호, WO-2005000836호; WO 0021927호; WO-03076398호; WO-00021927호; WO-00038675 호; 또는 WO-03076442호; 또는 Coghlan 外, *Chemistry & Biology* 7: 793 (2000)에 기재된 화합물, 피리딘 또는 피리딘 유도체, 또는 관련 화합물(예를 들어 5-이오도투베르시딘, GI 179186X, GW 784752X 및 GW 784775X 및 미국 특허 제6489344호, 제6417185호 및 제 6153618, 미국 공개 제 2005/0171094호; 및 제2003/0130289호; 유럽 특허 제 EP-01454908호, 제EP-01454910호, 제EP-01295884호, 제EP-01295885호 및 제EP -01460076호; 제EP-01454900호; 국제 공개 제 WO 01/70683호, WO 01/70729호, WO 01/70728호, WO 01/70727호, WO 01/70726호, WO 01/70725호, WO-00218385호, WO-00218386호, WO-03072579호, WO-03072580호, WO-03027115호, WO-03027116호, WO-2004078760호, WO-2005037800, WO-2004026881, WO-03076437, WO-03029223호, WO-2004098607호, WO-2005026155호, WO-2005026159호, WO-2005025567호, WO-03070730 호, WO-03070729호, WO-2005019218호, WO-2005019219호, WO-2004013140호, WO-2004080977호, WO-2004026229, WO-2004022561호, WO-03080616호, WO-03080609호, WO-03051847호, WO-2004009602호, WO-2004009596호, WO-2004009597호, WO-03045949호, WO-03068773호, WO-03080617호, WO 99/65897호, WO 00/18758호, WO-0307073호, WO-00220495호, WO-2004043953, WO-2004056368, WO-2005012298, WO-2005012262, WO-2005042525, WO-2005005438, WO-2004009562, WO-03037877호, WO-03037869호, WO-03037891호, WO-05012307호, WO-05012304 및 WO 98/16528호, 및 Massillon 外, *Biochem J* 299:123-8 (1994)등에 기재된 화합물), 피라진 유도체, 예를 들어 Aloisine A(7-n-부틸-6-(4-하이드록시페닐)[5H]페롤로[2,3-b]피라진) 또는 국제 공개 제 WO-00144206호; WO0144246호, 또는 WO-2005035532호에 기재된 화합물; 티아디아졸 또는 티아졸, 예를 들어 TDZD-8(벤질-2-메틸-1,2,4-티아디아졸리딘-3,5-디온), OTDZT(4-디벤질-5-옥소티아디아졸리딘-3-티온), 또는 미국 특허 제 6645990호 또는 제6762179호, 미국 공개 제2001/0039275호, 국제 공개 제 WO 01/56567호, WO-03011843호, WO-03004478호, 또는 WO-03089419호, 또는 Mettey, Y., 外, *J. Med. Chem.* 46, 222 (2003) 등에 기재된 관련 화합물, TWS119, 또는 Ding 外, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 100(13): 7632-7 (2003)에 기재된 관련 화합물, 인돌 유도체, 예를 들어 국제 공개 제 WO-03053330호, WO-03053444호, WO-

03055877호, WO-03055492호, WO-03082853호, 또는 WO-2005027823호에 기재된 화합물; 피라진 또는 피라진 유도체, 예를 들어 미국 특허 제 6727251호, 제6696452호, 제6664247호, 제6660773호, 제6656939호, 제6653301호, 제6653300호, 제6638926호, 제6613776호, 또는 제6610677호; 또는 국제 공개 WO-2005002552호, WO-2005002576호, 또는 WO-2005012256호에 기재된 화합물, 미국 특허 제6719520호, 제6498176호, 제6800632호 또는 제6872737호에 기재된 화합물 미국 공개 제 2005/0137201호, 제2005/0176713호, 제2005/0004125호; 제2004/0010031호, 제2003/0105075호, 제2003/0008866호, 제2001/0044436호, 제2004/0138273호 또는 제2004/0214928호, 국제 공개 제 WO 99/21859호, WO-00210158호, WO-05051919호, WO-00232896호, WO-2004046117호, WO-2004106343호, WO-00210141호, WO-00218346호, WO 00/21927호, WO 01/81345호, WO 01/74771호, WO 05/028475호, WO 01/09106호, WO 00/21927호, WO01/41768호, WO 00/17184호, WO 04/037791호, WO-04065370호, WO 01/37819호, WO 01/42224호, WO 01/85685호, WO 04/072063호, WO-2004085439호, WO-2005000303호, WO-2005000304호 또는 WO 99/47522호 또는 Naerum, L., 외, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 1525 (2002)에 기재된 화합물, CP-79049, GI 179186X, GW 784752X, GW 784775X, AZD-1080, AR-014418, SN-8914, SN-3728, OTDZT, Aloisine A, TWS119, CHIR98023, CHIR99021, CHIR98014, CHIR98023, 5-이오도투베르시딘, Ro 31-8220, SB-216763, SB-410111, SB-495052, SB-415286, 알스터파울론, 켄파울론, 그웬파울론, LY294002, 워트마닌, 실테나필, CT98014, CT-99025, 플라보페리돌, 또는 L803-mts.

<161> 계속해서 추가적 구체예에서 MKC-231와 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합하는 신경원성 제제는 보고된 글루타민산염 조절제 또는 대사성 글루타민산염(mGlu) 수용체 조절제가 될 수 있다. 일부 구체예에서, 보고된 mGlu 수용체 조절제는 하나 이상의 그룹II 수용체(mGlu₂ 및/또는 mGlu₃)에 반하는 활성을 갖는 그룹II 조절제이다. 그룹II 조절제가 그룹II 작용제인 경우의 구체예가 포함된다. 그룹II 작용제에 대한 비 제한적 예는 다음과 같다- (i) (1S,3R)-1-아미노사이클로펜탄-1,3-디카르복시산(ACPD), 그룹I과 II 수용체에 있어 실질적 활성을 갖는 광역 항균 스펙트럼 mGlu 작용제, (ii) (-)-티아-4-아미노바이시클로-헥산-4,6-디카르복실레이트(LY389795), Monn 외, *J. Med. Chem.*, 42(6):1027-40 (1999)에 기재, (iii) 미국 출원 제20040102521호 및 Pellicciari 외, *J. Med. Chem.*, 39, 2259-2269 (1996)에 기재된 화합물, 그리고 (iv) 하기된 그룹II-특이적 조절제.

<162> 보고된 그룹II 작용제에 대한 비 제한적 예는 다음과 같다.

<163> (i) 폐닐글리신 동족체, 예를 들어 (RS)-알파-메틸-4-슬포노페닐글리신(MSPG), (RS)-알파-메틸-4-포스포노페닐글리신(MPPG) 및 (RS)-알파-메틸-4-테트라졸일페닐글리신(MTPG), Jane 외, *Neuropharmacology* 34:

<164> 851-856 (1995)에 기재, (ii) LY366457, O'Neill 외, *Neuropharmacol.*, 45(5): 565-74 (2003)에 기재, (iii) 미국 출원 제20050049243호, 제 20050119345호 및 제20030157647호에 기재된 화합물; 그리고 (iv) 하기된 그룹II-특이적 조절제.

<165> 일부 비 제한적 구체예에서, 보고된 그룹II 조절제는 (그룹I 및 III의)여타 mGlu 서브타입에 대해 실질적으로 비활성인 조건 하에서 mGlu₂ 및/또는 mGlu₃를 조절할 수 있는 그룹II-선택적 조절제이다. 그룹II-선택적 조절제의 예로는, Monn, 외, *J. Med. Chem.*, 40, 528-537 (1997); Schoepp, 외, *Neuropharmacol.*, 36, 1-11 (1997) (예, 1S,2S,5R,6S-2-아미노바이시클로헥산-2,6- 디카르복실레이트) 및 Schoepp, *Neurochem. Int.*, 24, 439 (1994)에 기재된 화합물을 들 수 있다.

<166> 보고된 그룹II-선택적 작용제에 대한 비 제한적 예는 다음과 같다- (i) (+)-2-아미노바이시클로헥산-2,6-디카르복시산(LY354740), Johnson 외, *Drug Metab. Disposition*, 30(1): 27-33 (2002) 및 Bond 외, *NeuroReport* 8: 1463-1466 (1997)에 기재되었으며 경구 투여 후 전신에서 활성화됨(예, Grillon 외, *Psychopharmacol.* (Berl), 168: 446-454 (2003)); (ii) (-)-2-옥사-4-아미노바이시클로헥산-4,6-디카르복시산 (LY379268), Monn 외, *J. Med. Chem.*, 42: 1027-1040 (1999) 및 미국 특허 제5,688,826호에 기재. LY379268는 혈액-뇌 장벽을 용이하게 침투할 수 있으며, 시험관 내 인간 mGlu₂ 및 mGlu₃ 수용체에 반하여 낮은 나노몰 범위의 EC₅₀값(예, 약 10nM 이하 또는 약 5nM 이하)을 갖는다, (iii) (2R,4R)-4-아미노파롤리딘-2,4-디카르복실레이트((2R,4R)-APDC), Monn 외, *J. Med. Chem.*, 39: 2990 (1996) 및 Schoepp 외, *Neuropharmacology*, 38: 1431 (1999)에 기재, (iv) (1S,3S)-1-아미노사이클로펜탄-1,3-디카르복시산((1S,3S)-ACPD), Schoepp, *Neurochem. Int.*, 24: 439 (1994)에 기재됨, (v) (2R,4R)-4-아미노파롤리딘-2,4-디카르복시산((2R,4R)-APDC), Howson와 Jane, *British Journal of Pharmacology*, 139, 147-155 (2003)에 기재, (vi) (2S,1'S,2'S)-2-(카르복시사이클로프로필)-글리신(L-CCG-I), Brabet 외, *Neuropharmacology* 37: 1043-1051 (1998)에 기재, (vii) (2S,2'R,3'R)-2-(2',3'-디카르복시사이클

로프로필)글리신(DCG-IV), Hayashi 외, *Nature*, 366, 687-690 (1993)에 기재, (viii) 1S,2S,5R,6S-2-아미노바이시클로헥산-2,6-디카르복실레이트, Monn, 외, *J. Med. Chem.*, 40, 528 (1997) 및 Schoepp, 외, *Neuropharmacol.*, 36, 1 (1997)에 기재 그리고 (vii) 미국 출원 제20040002478호, 미국 특허 제6,204,292호, 제6,333,428호, 제5,750,566호 및 제6,498,180호 및 Bond 외, *Neuroreport* 8: 1463-466 (1997)에 기재된 화합물. 본원에 제공된 방법에 유용한 보고된 그룹II-선택적 길항제에 대한 비 제한적 예로는 경쟁적 길항제 (2S)-2-아미노-2-(1S,2S-2-카르복시사이클로프롭-1-일)-3-(크산트-9-일)프로파노산(LY341495)이 있으며, Kingston 외, *Neuropharmacology* 37: 1-12 (1998) 및 Monn 외, *J. Med. Chem.* 42: 1027-1040 (1999)에 기재되어 있다. LY341495는 혈액-뇌 장벽을 용이하게 침투할 수 있으며, 복제된 인간 mGlu₂ 및 mGlu₃ 수용체에 반하여 낮은 나노몰 범위의 IC₅₀값(예, 약 10nM 이하 또는 약 5nM 이하)을 갖는다. LY341495는 낮은 농도(예, 나노몰 범위)의 그룹I 및 그룹III 수용체에 비교해 그룹II 수용체에 대해 비교적 높은 농도(예, 1 μM 이상)에서 높은 정도의 선택성을 지니며, LY341495는 또한 mGlu_{2/3}외에도 mGlu₇ 및 mGlu₈에 대해서도 길항제 활성을 갖는다. LY341495는 KA, AMP 및 NMDA iGlu 수용체에 반하여 실질적으로 비활성이다.

<167> 보고된 그룹II-선택적 길항제에 대한 추가적 비 제한 예는 아래와 같은 화학물이며, 이들은 그 화학명으로 표시되어 있고/있거나 인용된 문헌에 기재되었다- (i) α-메틸-L-(카르복시사이클로프로필)글리신(CCG), (ii) (2S,3S,4S)-2-메틸-2-(카르복시사이클로프로필)글리신 (MCCG), (iii) (1R,2R,3R,5R,6R)-2-아미노-3-(3,4-디클로로벤질록시)-6플루오로바이시클로헥산-2,6-디카르복시산(MGS0039), Nakazato 외, *J. Med. Chem.*, 47(18):4570-87 (2004)에 기재됨, (iv) MGS0039의 n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, 5-메틸부틸, 또는 6-메틸펜틸 에스테르 전구약물, (v) MGS0210 (3-(3,4-디클로로벤질록시)-2-아미노-6-플루오로바이시클로헥산-2,6-디카르복시산 n-헵틸 에스테르), (vi) (RS)-1-아미노-5-포스포노인단-1-카르복시산(APICA), Ma 외, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7: 1195 (1997)에 기재됨, (vii) (2S)-에틸글루타민산(EGLU), Thomas 외, *Br. J. Pharmacol.* 117: 70P (1996)에 기재됨, (viii) (2S,1'S,2'S,3'R)-2-(2'-카르복시-3'-페닐사이클로프로필)글리신(PCCG-IV), 그리고 (ix) 미국 특허 제6,107,342호 및 미국 출원 제20040006114호에 기재된 화합물. APICA는 mGluR₂ 및 mGluR₃에 반하여 약 30 μM의 IC₅₀ 값을 가지며, 서브-밀리몰(sub-mM) 농도에서는 그룹I 또는 그룹III에 반하여 감지할만한 수준의 활성을 갖지 않는다.

<168> 일부 비 제한적 구체예에서, 보고된 그룹II-선택적 조절제는 mGlu₃ (mGlu₂-선택적)에 대해 실질적으로 비활성인 조건 하에서 mGlu₂의 활성을 조절하거나 또는 그 반대 경우(mGlu₃-선택적)를 조절할 수 있는 서브타입-선택적 조절제이다. 서브타입-선택적 조절제의 비 제한적 예로는 미국 특허 제 6,376,532 호(mGlu₂-선택적 작용제) 및 미국 출원 제20040002478호(mGlu₃-선택적 작용제)에 기재된 화합물을 들 수 있다. 서브타입-선택적 조절제에 대한 추가적 비 제한적 예로는 알로스테릭 mGlu 수용체 조절제(mGlu₂ 및 mGlu₃) 및 NAAG-관련 화합물(mGlu₃)을 들 수 있으며 하기되어 있다.

<169> 여타 비 제한적 구체예에서, 보고된 그룹II 조절제는 그룹II 수용체 외에도 그룹I 및/또는 그룹III 수용체에서 활성이 있으며, 하나 이상의 mGlu 수용체 서브타입 측면에서 선택성이 있는 화합물이다. 이러한 화합물에 대한 비 제한적 예는 다음과 같다- (i) (2S,3S,4S)-2-(카르복시사이클로프로필)글리신(L-CCG-1) (그룹I/그룹II 작용제), Nicoletti 외, *Trends Neurosci.* 19: 267-71 (1996), Nakagawa, 외, *Eur. J. Pharmacol.*, 184, 205 (1990), Hayashi, 외, *Br. J. Pharmacol.*, 107, 539 (1992) 및 Schoepp 외, *J. Neurochem.*, 63., page 769-772 (1994)에 기재, (ii) (S)-4-카르복시-3-하이드록시페닐글리신(4C₃HPG) (그룹II 작용제/그룹I 경쟁적 길항제), (iii) 감마-카르복시-L-글루타민산(GLA) (그룹II 길항제/그룹III 부분 작용제/길항제), (iv) (2S,2'R,3'R)-2-(2,3-디카르복시사이클로프로필)글리신(DCG-IV) (그룹II 작용제/그룹III 길항제), Ohfune 외, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 3: 15 (1993)에 기재, (v) (RS)-a-메틸-4-카르복시페닐글리신 (MCPG) (그룹I/그룹II 경쟁적 길항제), Eaton 외, *Eur. J. Pharmacol.*, 244: 195 (1993), Collingridge and Watkins, *TiPS*, 15: 333 (1994) 및 Joly 외, *J. Neurosci.*, 15: 3970 (1995)에 기재, 그리고 (vi) 미국 특허 제5,916,920호, 제5,688,826호, 제5,945,417호, 제5,958,960호, 제6,143,783호, 제6,268,507호, 제6,284,785호에 기재된 그룹II/III 조절제.

<170> 일부 비 제한적 구체예에서, 보고된 mGlu 수용체 조절제는 실질적으로 (R)-MCPG가 없는 (S)-MCPG(그룹I/그룹II 경쟁적 길항제 (RS)-MCPG의 활성 이성질체)를 포함한다. (S)-MCPG는, 예를 들어, Sekiyama 외, *Br. J. Pharmacol.*, 117: 1493 (1996) 및 Collingridge와 Watkins, *TiPS*, 15: 333 (1994)에 기재되어 있다.

- <171> 본원에 공표된 방법에 유용한, 보고된 mGlu 조절제에 대한 추가적 비 제한 예로는 미국 특허 제 6,956,049호, 제6,825,211호, 제5,473,077호, 제5,912,248호, 제6,054,448호 및 제5,500,420호, 미국 출원 제 20040077599호, 제20040147482호, 제20040102521호, 제20030199533호 및 제20050234048호 및 국제 공개/출원 제 WO 97/19049호, WO 98/00391호 및 제EP0870760호에 기재된 화합물을 들 수 있다.
- <172> 일부 비 제한적 구체예에서, 보고된 mGlu 수용체 조절제는 N-아세틸아스파르틸글루타메이트(NAAG)의 전구약물, 대사물질 또는 여타 유도체이다. NAAG는 포유류 중추신경계(CNS) 내의 웹타이드 신경전달물질이며, Wróblewska 외, *J. Neurochem.*, 69(1): 174-181 (1997)에 기재된 바와 같이 mGlu₃에 대한 고도의 선택적 작용제이다. 여타 구체예에서, mGlu 수용체는 내생적 NAAG의 수준을 조절하는 화합물이다. 예를 들어, 효소 N-아세틸화-알파-결합-산성 디펩티다제(NAALADase)의 억제제가 있는데, 이는 NAAG가 N-아세틸-아스파르테이트와 글루타메이트로 가수분해되도록 촉매한다. NAALADase 억제제의 예로는, 2-PMPA(2-(포스포노메틸)펜탄디오산), Slusher 외, *Nat. Med.*, 5(12): 1396-402 (1999)에 기재 및 *J. Med. Chem.* 39: 619 (1996), 미국 공개 제20040002478호, 및 미국 특허 제 6,313,159호, 제6,479,470호 및 제6,528,499호에 기재된 화합물 등이 있다. 일부 구체예에서, mGlu 조절제는 mGlu₃ 선택적 길항제, 베타-NAAG이다.
- <173> 보고된 글루타메이트 조절제에 대한 추가적 비 제한 예로는, 메만틴(CAS RN 19982-08-2), 메만틴 염산염(CAS RN 41100-52-1) 및 릴루졸(CAS RN 1744-22-5)을 들 수 있다.
- <174> 일부 비 제한적 구체예에서, 보고된 그룹II 조절제는 그룹I 및/또는 그룹III mGlu 수용체에 반하여 활성이라 보고된 하나 이상의 추가적 화합물과 조합하여 투여된다. 예를 들어, 일부 경우에서, 최소한 하나의 그룹I 수용체 및 최소한 하나의 그룹II mGlu 수용체(예, 본원에 기재된 화합물과 함께)에서의 활성 조절이 방법에 포함된다. 그룹I 수용체 활성 조절에 유용한 화합물의 예로는 아래와 같은 그룹I-선택적 작용제가 있다- (1) 트랜스-아제티딘-2,4,-디카르복시산(tADA), Kozikowski 외, *J. Med. Chem.*, 36: 2706 (1993) 및 Manahan-Vaughan 외, *Neuroscience*, 72: 999 (1996)에 기재, (ii) (RS)-3,5-디하이드록시페닐글리신(DHPG), Ito 외, *NeuroReport* 3: 1013 (1992)에 기재 또는 Baker 외, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5: 223 (1995)에 기재된 바와 같이 실질적으로 (R)-DHPG가 없는 (S)-DHPG를 구성하는 조성물, (iii) (RS)-3-하이드록시페닐글리신, Birse 외, *Neuroscience* 52: 481 (1993)에 기재 또는 Hayashi 외, *J. Neurosci.*, 14: : 3370 (1994)에 기재된 바와 같이 실질적으로 (R)-3-하이드록시페닐글리신이 없는 (S)-3-하이드록시페닐글리신을 구성하는 조성물; (iv) 그리고 (S)-호모퀴스텔레이트, Porter 외, *Br. J. Pharmacol.*, 106: 509 (1992)에 기재.
- <175> 보고된 그룹I 조절제에 대한 추가적 비 제한 예는 다음과 같다- (i) 그룹I 작용제, 예를 들어, (RS)-3,5-디하이드록시페닐글리신, Brabet 외, *Neuropharmacology*, 34, 895-903, 1995에 기재 및 미국 특허 제 6,399,641호 및 제6,589,978호 및 미국 공개 제20030212066호에 기재된 화합물, (ii) 그룹I 길항제, 예를 들어, (S)-4-카르복시-3-하이드록시페닐글리신, 7-(하이드록시이미노)사이클로프로파-β-크로멘-1α-카르복실레이트에틸 에스테르, (RS)-1-아미노인단-1,5-디카르복시산(AIDA), 2-메틸-6-(페닐에테닐)피리딘(MPEP), 2-메틸-6-(2-페닐에테닐)피리딘(SIB-1893), 6-메틸-2-(페닐아조)-3-피리딘올(SIB-1757), (S α-아미노-4-카르복시-2-메틸벤젠아세트산 및 미국 특허 제 6,586,422호, 제5,783,575호, 제5,843,988호, 제5,536,721호, 제6,429,207호, 제5,696,148호 및 제 6,218,385호 및 미국 공개 제 20030109504호, 제20030013715호, 제20050154027호, 제20050004130호, 제 20050209273호, 제20050197361호, 및 제20040082592호에 기재된 화합물, (iii) mGlu₅-선택적 작용제, 예를 들어, (RS)-2-클로로-5-하이드록시페닐글리신(CHPG), 그리고 (iv) mGlu₅-선택적 길항제, 예를 들어, 2-메틸-6-(페닐에티닐)-피리딘(MPEP) 및 미국 특허 제6,660,753호 및 미국 공개 제 20030195139호, 제20040229917호, 제20050153986호, 제20050085514호, 제20050065340호, 제20050026963호, 제20050020585호, 및 제20040259917호에 기재된 화합물.
- <176> 그룹III 수용체를 조절하는 것으로 보고된 화합물에 대한 비 제한적 예는 다음과 같다. (i) 그룹III-선택적 작용제(L)-2-아미노-4-포스포노부티르산(L-AP4), Knopfel 외, *J. Med. Chem.*, 38, 1417-1426 (1995)에 기재 및 (S)-2-아미노-2-메틸-4-포스포노부탄산, (ii) 그룹III-선택적 길항제(RS)-α-사이클로프로필-4-포스포노페닐글리신, (RS)-α-메틸세린-0-포스페이트(MSOP); 및 미국 출원 제20030109504호에 기재된 화합물, 그리고 (iii) (1S,3R,4S)-1-아미노사이클로펜tan-1,2,4-트리카르복실산(ACPT-I).
- <177> 추가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합에 사용되는 신경원성 제제는 보고된 AMPA 조절제가 될 수 있다. 비 제한적 예로는, CX-516 또는 암팔렉스(CAS RN 154235-83-3), Org-24448(CAS RN 211735-76-1), LY451395(2-프로판술폰아미드, N-[(2R)-2-[4'-[2-[메틸술포닐]아미노]에틸][1,1'-비페닐]-4-

y1]프로필]-), LY-450108(Jhee 외 "Multiple-dose plasma pharmacokinetic and safety study of LY450108 and LY451395 (AMPA receptor potentiators) and their concentration in cerebrospinal fluid in healthy human subjects." *J Clin Pharmacol.* 2006 46(4):424-32 참조) 및 CX717 등을 들 수 있다. 보고된 길항제에 대한 추가적 예로는 이람파넬(CAS RN 206260-33-5) 및 E-2007이 있다.

<178> 조합에 사용할 수 있는, 보고된 AMPA 수용체 길항제에 대한 추가적 비 제한 예로는, YM90K(CAS RN 154164-30-4), YM872 또는 조남파넬(CAS RN 210245-80-0), NBQX(또는2,3-디옥소-6-나트로-7-술파모일벤조 (f)퀴녹살린, CAS RN 118876-58-7), PNQX (1,4,7,8,9,10-헥사하이드로-9-메틸-6-나트로피리도[3, 4-f]퀴녹살린-2,3-디온), 및 ZK200775([1,2,3,4-테트라하이드로-7-모르폴리닐-2,3-디옥소-6-(플루오로메틸)퀴녹살린-1-일]메틸포스포네이트) 등이 있다.

<179> 추가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합에 사용되는 신경원성 제제는 보고된 무스카린 제제일 수 있다. 보고된 무스카린 제제에 대한 비 제한적 예로는 무스칼린 작용제 밀라멜린(Cl-979), 또는 구조적으로나 기능적으로 밀라멜린과 관련된 화합물을 포함한다. 밀라멜린 및 관련 화합물의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및 제약적 제형은 미국 특허 제 4,786,648호, 제5,362,860호, 제5,424,301호, 제5,650,174호, 제4,710,508호, 제5,314,901호, 제5,356,914호, 및 제5,356,912호에 공표되어 있으며, 이들 모두 본원에 그 전문이 참고 인용되어 있다.

<180> 여타 구체예에서, 해당 무스카린 제제는 크사노멜린, 또는 구조적으로나 기능적으로 이와 관련된 화합물이다. 크사노멜린 및 관련 화합물의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및 제약적 제형은 미국 특허 제 5,041,455호, 제5,043,345호, 및 제5,260,314호에 공표되어 있으며, 이들 모두 본원에 그 전문이 참고 인용되어 있다.

<181> 부가적 구체예에서, 해당 무스카린 제제는 알바멜린(LU 25-109), 또는 구조적으로나 기능적으로 이와 관련된 화합물이다. 알바멜린 및 관련 화합물의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및 제약적 제형은 미국 특허 제6,297,262호, 제4,866,077호, 제RE36,374호, 제4,925,858호, PCT 공개 WO 97/17074호, 및 Moltzen 외, *J Med Chem.* 1994 Nov 25;37(24):4085-99에 공표되어 있으며, 이들 모두 본원에 그 전문이 참고 인용되어 있다.

<182> 추가적 구체예에서, 해당 무스카린 제제는 2,8-디메틸-3-메틸렌-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(YM-796) 또는 YM-954, 또는 기능적으로나 구조적으로 연관된 화합물이다. YM-796, YM-954 및 관련 화합물의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및 제약적 제형은 미국 특허 제 4,940,795호, 제RE34,653호, 제4,996,210호, 제5,041,549호, 제5,403,931호, 및 제5,412,096호, 및 Wanibuchi 외, *Eur. J. Pharmacol.*, 187, 479-486 (1990)에 공표되어 있으며, 이들 모두 본원에 그 전문이 참고 인용되어 있다.

<183> 계속해서 부가적인 구체예에서, 해당 무스카린 제제는 세비멜린(AF102B) 또는 이와 기능적으로나 구조적으로 관련된 화합물이다. 세비멜린은 쇼그렌 증후군 환자의 구강 건조 증상 치료 사용에 대해 FDA의 승인을 받았다. 세비멜린 및 관련 화합물의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및 제약적 제형은 미국 특허 제4,855,290호, 제5,340,821호, 제5,580,880호(아메리칸 홈 프로덕츠), 및 제4,981,858호(AF102B의 광학 이성질체)에 공표되어 있으며, 이들 모두 본원에 그 전문이 참고 인용되어 있다.

<184> 계속해서 부가적인 구체예에서, 해당 무스카린 제제는 삽코멜라인(SB 202026) 또는 이와 기능적으로나 구조적으로 관련된 화합물이다. 삽코멜라인 및 관련 화합물의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및 제약적 제형은 미국 특허 제 5,278,170호, 제RE35,593호, 제6,468,560호, 제5,773,619호, 제5,808,075호, 제5,545,740호, 제5,534,522호, 및 제6,596,869호, 미국 특허 공개 제2002/0127271호, 제2003/0129246호, 제2002/0150618호, 제2001/0018074호, 제2003/0157169호, 및 제2001/0003588호, Bromidge 외, *J Med Chem.* 19;40(26):4265-80 (1997), 및 Harries 외, *British J. Pharm.*, 124, 409-415 (1998)에 공표되어 있으며, 이들 모두 본원에 그 전문이 참고 인용되어 있다.

<185> 여타 구체예에서, 해당 무스카린 제제는 탈사클리딘(WAL 2014 FU) 또는 이와 기능적으로나 구조적으로 관련된 화합물이다. 탈사클리딘 및 관련 화합물의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및 제약적 제형은 미국 특허 제 5,451,587호, 제5,286,864호, 제5,508,405호, 제5,451,587호, 제5,286,864호, 제5,508,405호, 및 제5,137,895호, 및 *Pharmacol. Toxicol.*, 78, 59-68 (1996)에 공표되어 있으며, 이들 모두 본원에 그 전문이 참고 인용되어 있다.

<186> 일부 구체예에서, 해당 무스카린 제제는 테트라(에틸렌글리콜)(4-메톡시-1,2,5-티아디아졸-3-일)[3-(I-메틸-

1,2,5,6-테트라하이드로페리드-3-일)-1,2,5-티아디아졸-4-일]에 테르와 같은 1-메틸-1,2,5,6-테트라하이드로페리딜-1,2,5-티아디아졸 유도체이거나 이와 기능적으로나 구조적으로 관련된 화합물이다. 이러한 유도체 및 관련 화합물을 제약적 제제로 사용하는 데 관련된 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 및 여타 정보는 Cao 외 ("Synthesis and biological characterization of 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridyl-1,2,5-thiadiazole derivatives as muscarinic agonists for the treatment of neurological disorders." J. Med. Chem. 46(20):4273-4286, 2003)에 게재되어 있으며, 이는 본원에 그 전문이 참고 인용되어 있다.

<187> 부가적 구체예에서, 해당 무스카린 제제는 베시페리딘, SR-46559, L-689,660, S-9977-2, AF-102, 또는 티오플로카르핀이다. 이들 및 관련 화합물의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및 제약적 제형은 해당 기술 분야에 알려져 있고/있거나 본원에 참고된 문헌에 기재되어 있다.

<188> 계속해서 부가적 구체예에서, 해당 무스카린 제제는 클로자핀의 동족체 또는 이의 제약적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 아미드, 또는 전구약물 형태이다. 일부 구체예에서, 해당 동족체는 디아릴[a,d]시클로헵텐, 예를 들어 이의 아미노 치환 형태 등이다. 이러한 클로자핀 동족체와 기능적으로나 구조적으로 관련된 화합물은 또한 본 발명의 실제에서 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 해당 화합물은 N-데스메틸클로자핀이며, 이는 클로자핀의 대사산물이라 보고되고 있고, 본원에 공표된 시험에서 고도의 신경원성이 것으로 밝혀졌다. 이들 동족체 및 관련 화합물의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및 제약적 제형은 US 제2005/0192268호 및 WO 제05/63254호에 공표되어 있고, 둘 모두 명시 하에 본원에 참고 인용되어 있다.

<189> 여타 구체예에서, 해당 무스카린 제제는 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-4-3A에서 선택된 m_1 수용체 작용제, 또는 하나 이상의 이들 작용제와 기능적으로나 구조적으로 관련된 화합물이다. 이들 작용제 및 관련 화합물의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및 제약적 제형은 US 제2005/0130961호 및 WO 제04/087158호에 공표되어 있고, 둘 모두 명시 하에 본원에 참고 인용되어 있다.

<190> 추가적 구체예에서, 해당 무스카린 제제는 벤즈이미다졸리논 유도체 또는 이와 기능적으로나 구조적으로 관련된 화합물이다. 해당 유도체 또는 관련 화합물은 m_1 및/또는 m_4 수용체 서브타입에 대해 선택적일 수 있다. 이들 유도체 및 관련 화합물의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및 제약적 제형은 미국 특허 제6,951,849호, US 제2003/0100545호, WO 제04/089942호 및 WO 제03/028650호에 공표되어 있고, 이들 모두 명시 하에 본원에 참고 인용되어 있다.

<191> 계속해서 추가적 구체예에서, 해당 무스카린 제제는 스피로아자사이클릭 화합물 또는 이와 기능적으로나 구조적으로 관련된 화합물이다. 일부 구체예에서, 해당 화합물은 1-옥사-3,8-디아자-스피로[4,5]데칸-2-온이다. 이들 스피로아자사이클릭 화합물 및 관련 화합물의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및 제약적 제형은 미국 특허 제6,911,452호 및 WO 제03/057698호에 공표되어 있으며, 둘 모두 명시 하에 본원에 참고 인용되어 있다.

<192> 여타 구체예에서, 해당 무스카린 제제는 테트라하이드로퀴놀린 동족체 또는 이와 기능적으로나 구조적으로 관련된 화합물이다. 이들 테트라하이드로퀴놀린 화합물 및 관련 화합물의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및 제약적 제형은 US 제2003/0176418호, US 제2005/0209226호, 및 WO 제03/057672호에 공표되어 있으며, 이들 모두 명시 하에 본원에 참고 인용되어 있다.

<193> 부가적 구체예에서, 해당 제제는 무스카린 작용제 또는 이와 기능적으로나 구조적으로 관련된 화합물이다. 이들 작용제 및 관련 화합물의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및 제약적 제형은 미국 특허 제6,627,645호, US 제2005/0113357호 및 WO 제01/83472호에 공표되어 있으며, 이들 모두 명시 하에 본원에 참고 인용되어 있다.

<194> 계속해서 부가적 구체예에서, 해당 제제는 무스카린 작용제 또는 이러한 작용제와 기능적으로나 구조적으로 관련된 화합물이다. 이들 작용제 및 관련 화합물의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및 제약적 제형은 미국 특허 제6,528,529호, US 제2003/0144285호, WO 제01/05763호 및 WO 제99/50247호에 공표되어 있으며, 이들 모두 명시 하에 본원에 참고 인용되어 있다.

<195> 여타 무스카린 제제의 구조, 생물학적 활성 데이터, 생물학적 활성 데이터 획득 방법, 합성 방법, 투여 방식 및

제약적 제형은 미국 특허 제5,675,007호, 제5,902,814호, 제6,051,581호, 제5,384,408호, 제5,468,875호, 제5,773,458호, 제5,512,574호, 제5,407,938호, 제5,668,174호, 제4,870,081호, 제4,968,691호, 제4,971,975호, 제5,110,828호, 제5,166,357호, 제5,124,460호, 제5,132,316호, 제5,262,427호, 제5,324,724호, 제5,534,520호, 제5,541,194호, 제5,599,937호, 제5,852,029호, 제5,981,545호, 제5,527,813호, 제5,571,826호, 제5,574,043호, 제5,578,602호, 제5,605,908호, 제5,641,791호, 제5,646,289호, 제5,665,745호, 제5,672,709호, 제6,911,477호, 제5,834,458호, 제5,756,501호, 제5,510,478호, 제5,093,333호, 제5,571,819, 제4,992,457호 및 제5,362,739호, 국제 공개 제 EP 384288호, WO 9917771호, JP 61280497호, WO 9700894호, WO 9847900호, WO 9314089호, EP 805153호, WO 9422861호, WO 9603377호, EP 429344호, EP 647642호, WO 9626196호, WO 9800412호, WO 9531457호, JP 61280497호, JP 6298732호, JP 6305967호, WO 9640687호, EP 311313호, EP 370415호, EP 709381호, EP 723781호, EP 727208호, EP 727209호, WO 9740044호 및 EP 384285호, Ward 외, J. Med. Chem., 38, 3469 (1995), Wermuth 외, Farmaco., 48(2):253-74 (1993), Biorg. Med. Chem. Let., 2; 833-838 (1992), 및 Nordvall 외, J. Med. Chem., 35, 1541 (1992)에 기재되어 있으며 이를 모두 그 전문이 본원에 참고 인용되어 있다.

<196> 본원은 메트리포네이트 또는 에코티오페이트와 같은 AChE 억제제 등의 무스카린 제제를 제재한다.

<197> 메트리포네이트(metrifonate)는 메트리포네이트(metriphonate), 또는 트리클로르폰 또는 그 활성 대사물질인 2,2-디메틸디클로로비닐 포스페이트(또는 디클로르보스 또는 DDVP)라고도 알려져 있다. 메트리포네이트는 다음의 화학식으로 표시된다.

<198> $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PO}-\text{CHOH}-\text{OCl}_3$.

<199> 메트리포네이트는 알츠하이머병 치료에 이용되어 왔다(Cummings 외 "The efficacy of Metrifonate in improving the behavioral disturbance of Alzheimer's disease patients." Neurology 1998; 50:A251 참조).

<200> 에코티오페이트(ecothiophate)는 에코티오페이트(ecothiopate), 에코티오페이트 요오드화물, 포스폴린 요오드화물, (2-메르캅토에틸)트리메틸암모니움 S-에스테르와 0,0'-디에틸포스포로티오에이트, BRN 1794025, 에코티오파툼, 또는 포스폴린이라고도 알려져 있다. 에코티오페이트는 CAS 등록 번호 제6736-03-4호로 참조된다.

<201> 여타 구체예에서 AChE 억제제는 아미노아크리딘이며 비 제한적 예로서 타크린 또는 이피다크린 등이 있다. 타크린은 테트라하이드로아미노아크리딘 또는 THA로도 알려져 있다. 타크린은 CAS 등록 번호 제321-64-2호로 참조된다. 이피다크린은 아미리딘으로도 알려져 있다.

<202> 추가적 구체예에서, AChE 억제제는 카바메이트이며 비 제한적 예로서 피조스티그민, 네오스티그민 또는 리巴斯티그민 등이 있다.

<203> 피조스티그민은 1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸-, 메틸카르바메이트(에스테르) 또는 (3aS,8aR)-피롤로(2,3-b)인돌-5-올이라고도 알려져 있으며, CAS 번호 제57-47-6호로 참조된다. 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 있는 3차 아민이다.

<204> 네오스티그민, 또는 m-(하이드록시페닐)트리메틸-디메틸카르바메이트(에스테르)암모니움은 CAS 번호 제59-99-4호로 참조된다.

<205> 리巴斯티그민은 리巴斯티그민 타르타르산염 또는 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 하이드로젠-(2R,3R)-타르타르산염 또는 SDZ ENA 713 또는 ENA 713로도 알려져 있다. 리巴斯티그민에 대한 참조 번호는 CAS 등록 번호 제123441-03-2호이다.

<206> 부가적 구체예에서 AChE 억제제는 카바메이트 폐난트린 유도체이며, 비 제한적 예로 갈란타민 또는 이의 브롬화수소 형태 등이 있다.

<207> 갈란타민은 또한 (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로(3a,3,2-ef)(2)벤자제핀-6-올로도 알려져 있으며 이의 브롬화수소 형태로 사용되는 경우가 많다. 갈란타민은 CAS 번호 제357-70-0호로 참조된다.

<208> AChE 억제제는 또한 피페리딘 유도체일 수 있으며, 이에 대한 비 제한적 예로 도네페질 등이 있다. 도네페질은 또한 2,3-디하이드로-5,6-디메톡시-2-((1-(페닐메틸)-4-피페리디닐)메틸)-1H-인텐-1-온으로도 알려져 있으며, CAS 번호 제120014-06-4호로 참조된다.

<209> 이토프리드 역시 본원에 공표된 구체예에 사용할 수 있는 AChE 억제제이다. 이토프리드 HCl는 CAS 등록 번호 제

122898-67-3호로 참조된다. 하나의 구체예에서, 이토프리드 HCl에 대한 총 1일 용량 범위는 약 25mg-1000mg, 또는 약 100mg-300mg 사이이다. 일부 구체예에서, AChE 억제제 또는 신경원성 제제는 이토프리드의 N-산화물 유도체이며, 이는 이토프리드 HCl의 1차 인간 대사물질이다.

<210> 본원에 공표된 구체예에서 사용할 수 있는 또 다른 AChE 억제제는 (-)-후페리진A이며, 이는 HupA 및 1-아미노-13-에틸리엔-11-메틸-6-아자-트리사이클로[7.3.1.02,7]트리데카-2(7),3,10-트리엔-5-온이라고도 부른다. CAS 번호 제102518-79-6호로 참조된다.

<211> AChE 억제제의 또 하나의 구체예는 펜세린이며, 그 구조와 합성을 본원에 명시 하에 참고 인용된 미국 특허 제6,495,700호에 기재되어 있다.

<212> 계속해서 추가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합하는 신경원성 제제는 보고된 HDAC 억제제이다. "HDAC"라는 용어는, 히스톤의 N-터미너스에서 리진 잔기의 앱실론-아미노 그룹으로부터 아세틸 그룹을 제거하는 효소 패밀리 중 임의의 하나를 뜻한다. HDAC 억제제는 히스톤 디아세틸라제에 의해 매개되는 히스톤의 탈아세틸화(deacetylation)를 억제, 감소, 또 다르게는 조절할 수 있는 화합물을 뜻한다. 보고된 HDAC 억제제에 대한 비 제한적 예로는, 부티르산, 페닐부티레이트(PB), 4-페닐부티레이트(4-PBA), 피발로일록시메틸 부티레이트(Pivanex, AN-9), 이소발러레이트, 발러레이트, 발프로에이트, 발프로산, 프로피오네이트, 부티라마이드, 이소부티라마이드, 페닐아세테이트, 3-브로모프로피오네이트 또는 트리부티린 등의 단쇄 지방산, 히드록사민산 그룹을 포함한 화합물, 예를 들어 수베로일아닐리드 히드록사민산(SAHA), 트리코스타틴A(TSA), 트리코스타틴C(TSC), 살리실하드록사민산, 옥삼플라틴, 수베릭 비스히드록사민산(SBHA), m-카르복시-신남산 비스히드록사민산(CBHA), 피록스아미드(CAS RN 382180-17-8), 디에틸 비스-(펜타메틸렌-N,N-디메틸카르복사마이드)말로네이트(EMBA), 아젤라익 비스히드록사민산(ABHA), 아젤라익-1-히드록사메이트-9-아닐리드(AAHA), 6-(3-클로로페닐우레이도) 카르포익 히드록사민산 또는 A-161906, 환상 테트라펩티드, 예를 들어 데프시펩티드(FK228), FR225497, 트라폭신A, 아피시딘, 클라미도신, 또는 HC-톡신, MS-275 등의 벤즈아미드, 데퓨데신, 술폰아미드 아닐리드(예, 디알릴 술파이드), BL1521, 커큐민(디페롤로일메탄), CI-994(N-아세틸디닐린), 스피루코스타틴 A, 스크립타이드, 카르바마제핀(CBZ) 또는 관련 화합물, 환상 테트라펩티드 그룹과 히드록사민산 그룹으로 이루어진 화합물(미국 특허 제 6,833,384호 및 제 6,552,065호에 해당 화합물의 예가 기재), 벤즈아미드 그룹 및 히드록사민산 그룹으로 이루어진 화합물(Ryu 외, Cancer Lett. 2005 Jul 9 (전자출판), Plumb 외, Mol Cancer Ther., 2(8):721-8 (2003), Ragno 외, J Med Chem., 47(6):1351-9 (2004), Mai 외, J Med Chem., 47(5):1098-109 (2004), Mai 외, J Med Chem., 46(4):512-24 (2003), Mai 외, J Med Chem., 45(9):1778-84 (2002), Massa 외, J Med Chem., 44(13):2069-72 (2001), Mai 외, J Med Chem., 48(9):3344-53 (2005), 및 Mai 외, J Med Chem., 46(23):4826-9 (2003)에 해당 화합물의 예가 기재), 미국 특허 제 6,897,220호, 제6,888,027호, 제5,369,108호, 제6,541,661호, 제6,720,445호, 제6,562,995호, 제6,777,217호, 또는 제6,387,673호, 또는 미국 특허 공개 제 2005/0171347호, 제2005/0165016호, 제2005/0159470호, 제2005/0143385호, 제2005/0137234호, 제2005/0137232호, 제2005/0119250호, 제2005/0113373호, 제2005/0107445호, 제2005/0107384호, 제2005/0096468호, 제2005/0085515호, 제2005/0032831호, 제2005/0014839호, 제2004/0266769호, 제2004/0254220호, 제2004/0229889호, 제2004/0198830호, 제2004/0142953호, 제2004/0106599호, 제2004/0092598호, 제2004/0077726호, 제2004/0077698호, 제2004/0053960호, 제2003/0187027호, 제2002/0177594호, 제2002/0161045호, 제2002/0119996호, 제2002/0115826호, 제2002/0103192, 또는 제2002/0065282호에 기재된 화합물, FK228, AN-9, MS-275, CI-994, SAHA, G2M-777, PXD-101, LBH-589, MGCD-0103, MK0683, 나트륨페닐부티레이트, CRA-024781, 및 이들의 유도체, 염, 대사물질, 전구약물 및 입체이성질체 및 하나 이상의 HDAC의 전사 및/또는 전이를 억제하는 분자 등이 있다.

<213> 추가적 비 제한 예에는, ONO-2506 또는 아룬딕 산(CAS RN 185517-21-9)으로부터 선택된 보고된 HDAC 억제제, MGCD0103(Gelmon 외 "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, June 1 Supplement), 2005: 3147 및 Kalita 외 "Pharmacodynamic effect of 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, Part I of II, June 1 Supplement), 2005: 9631 참조), 워싱턴 DC에서 열린 제97회 미국암연구협회(AACR) 연례 회의에서 "인간 암세포에 있어서 벤즈아미드 HDAC 억제제의 티오페닐 유도체가 나타내는 향상된 동형선택성 및 항증식성 활동(Enhanced Isotype-

Selectivity and Antiproliferative Activity of Thiophenyl Derivatives of BenzamideHDAC Inhibitors In Human Cancer Cells)" 초록 #4725)라는 주제로 발표된 바와 같은 벤즈아미드 HDAC 억제제의 보고된 티오페닐 유도체, 및 미국 특히 제6,541,661호에 기재된 것과 같은 보고된 HDac 억제제, SAHA 또는 보리노스타트(CAS RN 149647-78-9), PXD101 또는 PXD 101 또는 PX 105684(CAS RN 414864-00-9), CI-994 또는 테이스디날린(CAS RN 112522-64-2), MS-275(CAS RN 209783-80-2), 또는 WO2005/108367호에 보고된 억제제 등이 있다.

<214> 여타 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합하는 신경원성 제제는 보고된 GABA 조절제이다. 이는 수용체 차원에서(예, GABA 수용체에 직접 고정함으로써), 전사 및/또는 전이의 차원에서(예, GABA 수용체 유전자 표현을 막음으로써), 및/또는 여타 방식을 통해서(예, GABA 수용체의 리간드 또는 효과기에 고정 함으로써, 또는 GABA 수용체 활성을 직간접적으로 조절하는 제제의 활성을 조절함으로써) GABA 수용체 활성을 조절한다. 본원에 기재된 방법에 사용할 수 있는 GABA-A 수용체 조절제에 대한 비 제한적 예로는, WO 99/25353 호 및 WO/98/04560호에 공표된 것과 같은 트리아졸로프탈라진 유도체, WO 99/00391호에 공표된 것과 같은 트리사이클릭 피라졸로-페리다지논 동족체, 제5,637,617호에 공표된 것과 같은 페나메이트, WO 99/37649호, WO 99/37648호, 및 WO 99/37644호에 공표된 것과 같은 트리아졸로-페리다진 유도체, WO 99/48892호에 공표된 것과 같은 피라졸로-페리딘 유도체, WO 99/43661호 및 제5,723,462호에 공표된 것과 같은 니코틴 유도체, 무시몰, 티오무시몰 및 제3,242,190호에 공표된 화합물, 바클로펜 및 제3,471,548호에 공표된 화합물, 파클로펜, 퀴스쿠알 아민, ZAPA, 잘레플론, THIP, 이미다졸-4-아세트산(IMA), (+)-비쿠쿨린, 가바리놀아미드, 이소구비카인, 3-아미노프로판 술폰산, 피페리딘-4-술폰산, 4,5,6,7-테트라하이드로-[5,4-c]-페리딘-3-올, SR 95531, RU5315, CGP 55845, CGP 35348, FG 8094, SCH 50911, NG2-73, NGD-96-3, 프리크로톡신 및 Bowery 외, Br. J. Pharmacol., 57, 435 (1976)에 공표된 여타 바이시클로포스페이트 등이 있다.

<215> GABA-A 조절제에 대한 추가적 비 제한 예는 제6,503,925호, 제6,218,547호, 제6,399,604호, 제6,646,124호, 제6,515,140호, 제6,451,809호, 제6,448,259호, 제6,448,246호, 제6,423,711호, 제6,414,147호, 제6,399,604호, 제6,380,209호, 제6,353,109호, 제6,297,256호, 제6,297,252호, 제6,268,496호, 제6,211,365호, 제6,166,203호, 제6,177,569호, 제6,194,427호, 제6,156,898호, 제6,143,760호, 제6,127,395호, 제6,103,903호, 제6,103,731호, 제6,723,735호, 제6,479,506호, 제6,476,030호, 제6,337,331호, 제6,730,676호, 제6,730,681호, 제6,828,322호, 제6,872,720호, 제6,699,859호, 제6,696,444호, 제6,617,326호, 제6,608,062호, 제6,579,875호, 제6,541,484호, 제6,500,828호, 제6,355,798호, 제6,333,336호, 제6,319,924호, 제6,303,605호, 제6,303,597호, 제6,291,460호, 제6,255,305호, 제6,133,255호, 제6,872,731호, 제6,900,215호, 제6,642,229호, 제6,593,325호, 제6,593,325호, 제6,914,060호, 제6,914,063호, 제6,914,065호, 제6,936,608호, 제6,534,505호, 제6,426,343호, 제6,313,125호, 제6,310,203호, 제6,200,975호, 제6,071,909호, 제5,922,724호, 제6,096,887호, 제6,080,873호, 제6,013,799호, 제5,936,095호, 제5,925,770호, 제5,910,590호, 제5,908,932호, 제5,849,927호, 제5,840,888호, 제5,817,813호, 제5,804,686호, 제5,792,766호, 제5,750,702호, 제5,744,603호, 제5,744,602호, 제5,723,462호, 제5,696,260호, 제5,693,801호, 제5,677,309호, 제5,668,283호, 제5,637,725호, 제5,637,724호, 제5,625,063호, 제5,610,299호, 제5,608,079호, 제5,606,059호, 제5,604,235호, 제5,585,490호, 제5,510,480호, 제5,484,944호, 제5,473,073호, 제5,463,054호, 제5,451,585호, 제5,426,186호, 제5,367,077호, 제5,328,912호, 제5,326,868호, 제5,312,822호, 제5,306,819호, 제5,286,860호, 제5,266,698호, 제5,243,049호, 제5,216,159호, 제5,212,310호, 제5,185,446호, 제5,185,446호, 제5,182,290호, 제5,130,430호, 제5,095,015호, 제20050014939호, 제20040171633호, 제20050165048호, 제20050165023호, 제20040259818호, 및 제20040192692호에 기재된 화합물이다.

<216> 일부 구체예에서, GABA-A 조절제는 아단위-선택적 조절제이다. 알파 1 아단위에 대해 특이성을 갖는 GABA-A 조절제에 대한 비 제한적 예로는 알파1 및 콜파1이며 있다. 알파2 및/또는 알파3 아단위에 대해 특이성을 갖는 GABA-A 조절제에 대한 비 제한적 예에는 제6,730,681호, 제6,828,322호, 제6,872,720호, 제6,699,859호, 제6,696,444호, 제6,617,326호, 제6,608,062호, 제6,579,875호, 제6,541,484호, 제6,500,828호, 제6,355,798호, 제6,333,336호, 제6,319,924호, 제6,303,605호, 제6,303,597호, 제6,291,460호, 제6,255,305호, 제6,133,255호, 제6,900,215호, 제6,642,229호, 제6,593,325호 및 제6,914,063호에 기재된 화합물이 포함된다. 알파2, 알파3 및/또는 알파5 아단위에 대해 특이성을 갖는 GABA-A 조절제에 대한 비 제한적 예로 제6,730,676호 및 제6,936,608호에 기재된 화합물이 있다. 알파5 아단위에 대해 특이성을 갖는 GABA-A 조절제에 대한 비 제한적 예로 제6,534,505호, 제6,426,343호, 제6,313,125호, 제6,310,203호, 제6,200,975호 및 제6,399,604호에 기재된 화합물이 있다. 아단위 선택적 GABA-A 조절제에 대한 추가적 비 제한 예에는 CL218,872 및 Squires 외, Pharmacol. Biochem. Behav., 10: 825 (1979)에 공표된 관련 화합물; Nielsen 외, Nature, 286: 606 (1980)에

기재된 베타-카르볼린-3-카르복실산 에스테르가 있다.

<217> 일부 구체예에서, GABA-A 수용체 조절제는 보고된 알로스테릭 조절제이다. 다양한 구체예에서 알로스테릭 조절제는, 표적 GABA 수용체에서 GABA 활성의 하나 이상의 측면, 예를 들어 효능, 극대 효과, 친화력 및/또는 여타 GABA 조절제에 대한 반응성을 조절한다. 일부 구체예에서, 알로스테릭 조절제는 GABA의 효과를 강화하고/하거나 (예, 양성 알로스테릭 조절제) GABA의 효과를 감소시킨다(예, 역 작용제). 벤조디아제핀 GABA-A 조절제에 대한 비 제한적 예에는, 아이프라졸람, 벤타제팜, 브레타제닐, 브로마제팜, 브로티졸람, 칸나제팜, 클로르디아제폭사이드, 클로바紧迫, 클로나제팜, 시놀라제팜, 클로티아제팜, 클록사졸람, 클로자핀, 멜로라제팜, 디아제팜, 디벤제핀, 디포타시움 클로라제파트, 디바풀론, 에스타졸람, 에틸-로플라제파트, 에티졸람, 플루디아제팜, 플루마제닐, 플루니트라제팜, 플루라제팜I 1HC1, 플루토프라제팜, 할라제팜, 할록사졸람, 이미다제닐, 케타졸람, 롤라제팜, 로프라졸람, 로르페타제팜, 메다제팜, 메타클라제팜, 맥소졸람, 미다졸람-HC1, 나바네질, 니메타제팜, 니트라제팜, 노르다제팜, 옥사제팜-타제팜, 옥사졸람, 피나제팜, 프라제팜, 콰제팜, 사르마제닐, 수리를론, 테마제팜, 테트라제팜, 토피소팜, 트리아졸람, 잘레플론, 졸래제팜, 졸피뎀, 조피클론 및 조피에론 등이 있다.

<218> 벤조디아제핀 GABA-A 조절제에 대한 추가적 비 제한적 예로는 Ro15-4513, CL218872, CGS 8216, CGS 9895, PK 9084, U-93631, 베타-CCM, 베타-CCP, Ro 19-8022, CGS 20625, NNC 14-0590, Ru 33-203, 5-아미노-1-브로모우라실, GYKI-52322, FG 8205, Ro 19-4603, ZG-63, RWJ46771, SX-3228 및 L-655,078, NNC 14-0578, NNC 14-8198 및 Wong 외, *Eur J Pharmacol* 209: 319-325 (1995)에 기재된 추가적 화합물; Y-23684 및 Yasumatsu 외, *Br J Pharmacol* 111: 1170-1178 (1994)에 기재된 추가적 화합물; 및 미국 특허 제4,513,135호에 기재된 화합물 등이 있다.

<219> 바르비투레이트 또는 바르비투르산 유도체 GABA-A 조절제에 대한 비 제한적 예로는 폐노바르비탈, 웬토바르비탈, 웬토바르비톤, 프리미돈, 바르벡사클론, 디프로필 바르비투르산, 유나르콘, 헥소바르비탈, 메포바르비탈, 메토헥시탈, Na-메토헥시탈, 2,4,6(1H,3H,5)-피리미딘트리온, 섹부타바르비탈 및/또는 티오펜탈 등이 있다.

<220> 뉴로스테로이드 GABA-A 조절제에 대한 비 제한적 예로는 알파크살론, 알로테트라하이드로데옥시코르티코스테론, 테트라하이드로데옥시코르티코스테론, 에스트로겐, 프로게스테론 3-베타-하이드록시안드로스트-5-엔-17-온-3-술페이트, 디하이드로에피안드로스테론, 엘타놀론, 에티닐에스트라디올, 5-프레그넨-3-베타-올-20온-술페이트, 5a-프레그난-3a-올-20-온(5PG), 알로프레그나놀론, 프레그나놀론, 및 제5,939,545호, 제5,925,630호, 제6,277,838호, 제6,143,736호, 제RE35,517호, 제5,925,630호, 제5,591,733호, 제5,232,917호, 제20050176976호, WO 96116076호, WO 98/05337호, WO 95/21617호, WO 94/27608호, WO 93/18053호, WO 93/05786호, WO 93/03732호, WO 91116897호, EP01038880호 및 Han 외, *J. Med. Chem.*, 36, 3956-3967 (1993), Anderson 외, *J. Med. Chem.*, 40, 1668-1681 (1997), Hogenkamp 외, *J. Med. Chem.*, 40, 61-72 (1997), Upasani 외, *J. Med. Chem.*, 40, 73-84 (1997), Majewska 외, *Science* 232:1004-1007 (1986), Harrison 외, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346-353 (1987), Gee 외, *Eur. J. Pharmacol.*, 136:419-423 (1987) 및 Birtran 외, *Brain Res.*, 561, 157-161 (1991)에 기재된 스테로이드 유도체와 대사물질 등이 있다.

<221> 베타-카르볼린 GABA-A 조절제에 대한 비 제한적 예로는, 아베카르닐, 3,4-디하이드로-베타-카르볼린, 게도카르닐, 1-메틸-1-비닐-2,3,4-트리하이드로-베타-카르볼린-3-카르복실산, 6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-베타-카르볼린, N-BOC-L-1,2,3,4-테트라하이드로-베타-카르볼린-3- 카르복실산, 트립톨린, 피놀린, 메톡시하르말란, 테트라하이드로-베타-카르볼린(THBC), 1-메틸-THBC, 6-메톡시-THBC, 6-하이드록시-THBC, 6-메톡시하르말란, 노르하르만, 3,4-디하이드로-베타-카르볼린 및 Nielsen 외, *Nature*, 286: 606 (1980)에 기재된 화합물이 있다.

<222> 일부 구체예에서, GABA 조절제는 GABA-B 수용체 활성을 조절한다. 본원에 기재된 방법에 사용할 수 있는 보고된 GABA-B 수용체 조절제에 대한 비 제한적 예로는 CGP36742, CGP-64213, CGP 56999A, CGP 54433A, CGP 36742, SCH 50911, CGP 7930, CGP 13501, 바클로펜 및 제3,471,548호에 공표된 화합물, 사클로펜, 파클로펜, 2-하이드록시사클로펜, SKF 97541, CGP 35348 및 Olpe 외, *Eur. J. Pharmacol.*, 187, 27 (1990)에 기재된 관련 화합물, Hills, 외 *Br. J. Pharmacol.*, 102, pp. 5-6 (1991)에 기재된 포스피니산 유도체 및 제4,656,298호, 제5,929,236호, EP0463969호, EP 0356128호, Kaupmann 외, *Nature* 368: 239 (1997), Karla 외, *J. Med. Chem.*, 42(11):2053-9 (1992), Ansar 외, *Therapie*, 54(5):651-8 (1999) 및 Castelli 외, *Eur. J. Pharmacol.*, 446(1-3):1-5 (2002)에 기재된 화합물 등이 있다.

<223> 일부 구체예에서, GABA조절제는 GABA-C 수용체 활성을 조절한다. 본원에 기재된 방법에 사용할 수 있는 보고된

GABA-C 수용체 조절제에 대한 비 제한적 예로는, 시스-아미노크로토닉산(CACA), 1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-4-일 메틸 포스피닉산(TPMPA) 및 P4MPA, PPA 및 SEPI 등과 같은 관련 화합물, 2-메틸-TACA, (+/-)-TAMP, 무시몰 및 제3,242,190호에 기재된 화합물, ZAPA, THIP 및 아자-THIP 등의 관련 동족체, 프리코트록신, 이미다졸-4-아세트산(IMA) 및 CGP36742 등이 있다.

<224> 일부 구체예에서, GABA 조절제는 글루타민산 디카르복실라제(GAD)의 활성을 조절한다.

<225> 일부 구체예에서, GABA 조절제는 GABA 아미노기 전이효소(GTA)를 조절한다. GTA 조절제에 대한 비 제한적 예로는 GABA 동족체 비가바트린 및 제 3,960,927호에 공표된 화합물이 있다.

<226> 일부 구체예에서, GABA 조절제는 GABA의 재흡수 및/또는 세포 밖 영역으로부터의 운반을 조절한다. 여타 구체예에서, GABA 조절제는 GABA 운반체인 GAT-1, GAT-2, GAT-3 및/또는 BGT-1의 활성을 조절한다. GABA 재흡수 및/또는 운반 조절제에 대한 비 제한적 예로는 니페코티산 및 관련 유도체를 들 수 있는데, 예를 들어 CI 966, SKF 89976A, TACA, 스티리펜톨, 티아가빈 및 제5,010,090호에 공표된 GAT-1 억제제, (R)-1-(4,4-디페닐-3-부테닐)-3-페페리딘카르복실산 및 제4,383,999호에 공표된 관련 화합물, (R)-1-[4,4-비스(3-메틸-2-티에닐)-3-부테닐]-3-페페리딘카르복실산 및 Anderson 외, *J. Med. Chem.* 36, (1993) 1716-1725에 공표된 관련 화합물, 구마신 및 Krosgaard-Larsen, *Molecular & Cellular Biochemistry* 31, 105-121 (1980)에 공표된 관련 화합물, 제 6,071,932호에 공표된 GAT-4 억제제, 및 제6,906,177호 및 Ali, F. E., 외 *J. Med. Chem.* 1985, 28, 653-660에 공표된 화합물 등이 있다. GABA 재흡수 억제제 검출 방법은 해당 기술 분야에 알려져 있으며, 예를 들어 제 6,906,177호, 제6,225,115호, 제4,383,999호, 및 Ali, F. E., 외 *J. Med. Chem.* 1985, 28, 653-660에 기재되어 있다.

<227> 일부 구체예에서, GABA 조절제는 다음과 같다- 제3,121,076호 및 제3,116,203호에 기재된 벤조디아제핀 글로나제팜, 제3,371,085호, 제3,109,843호, 및 제3,136,815호에 기재된 벤조디아제핀 디아제팜, 제4,280,957호에 기재된 속효성 디아제팜 유도체 미다졸람, 제4,316,839호에 기재된 이미다조디아제핀 플루마제닐, 제3,296,249호에 기재된 벤조디아제핀 로라제팜, Quirk 외 *Neuropharmacology* 1996, 35, 1331; Sur 외 *Mol. Pharmacol.* 1998, 54, 928; 및 Sur 외 *Brain Res.* 1999, 822, 265에 기재된 벤조디아제핀 L-655708, 벤조디아제핀 가비트릴, 벤조디아제핀 부위를 GABA-A 수용체에 고정시키는 제 3,862,149호 및 4,220, 646호에 공표된 조페클론, Foster 외, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 311(2):547-59 (2004), 4,521,422 및 제 4,900,836호에 기재된 GABA-A 강화제 인디플론, 제 4,794,185호 및 EP50563에 기재된 조페넴, 제4,626,538호에 기재된 잘레플론, Stephens 외, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 253(1):334-43 (1990)에 기재된 아베카르닐, Chebib 외, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1999, 26, 937-940; Leinekugel 외 *J. Physiol.* 1995, 487, 319-29, 및 White 외, *J. Neurochem.* 1983, 40(6), 1701-8에 기재된 GABA-A 작용제 이소구바신, 제4,278,676호 및 Krosgaard-Larsen, *Acta. Chem. Scand.* 1977, 31, 584에 기재된 GABA-A 작용제 가복사돌(THIP), 제3,242,190호 및 제3,397,209호에 기재된 GABA-A 작용제 무시몰, Nielsen 외, *J. Neurochem.*, 36(1):276-85 (1981)에 기재된 역 GABA-A 작용제 베타-CCP, 제4,370,338호 및 제EP 50,551호에 기재된 GABA-A 강화제 릴루졸, Froestl 외, *J. Med. Chem.* 38 3297 (1995), Hoskison 외, *Neurosci. Lett.* 2004, 365(1), 48-53 및 Hue 외, *J. Insect Physiol.* 1997, 43(12), 1125-1131에 기재된 GABA-B 작용제 및 GABA-C 길항제, SKF 97541; 미국 특허 제3,471,548호에 기재된 GABA-B 작용제 바클로펜; Ulloor 외 *J. Neurophysiol.* 2004, 91(4), 1822-31에 기재된 GABA-C작용제 시스-4-아미노크로토닉산(CACA); Kerr 외 *Brain Res.* 1987, 405, 150; Karlsson 외 *Eur. J. Pharmacol.* 1988, 148, 485, 및 Hasuo, Gallagher *Neurosci. Lett.* 1988, 86, 77에 기재된 GABA-A 길항제 파클로펜, Stell 외 *J. Neurosci.* 2002, 22(10), RC223; Wermuth 외, *J. Med. Chem.* 30 239 (1987) 및 Luddens와 Korpi, *J. Neurosci.* 15: 6957 (1995)에 기재된 GABA-A 길항제 SR 95531, Groenewoud, *J. Chem. Soc.* 1936, 199, Olsen 외, *Brain Res.* 102: 283 (1976) 및 Haworth 외 *Nature* 1950, 165, 529에 기재된 GABA-A 길항제 비쿠쿨린, Olpe 외 *Eur. J. Pharmacol.* 1990, 187, 27; Hao 외 *Neurosci. Lett.* 1994, 182, 299; 및 Froestl 외 *Pharmacol. Rev. Comm.* 1996, 8, 127에 기재된 선택적 GABA-B 길항제 CGP 35348, Lingenhoehl, *Pharmacol. Comm.* 1993, 3, 49에 기재된 선택적 GABA-B 길항제 CGP 46381, Lanza 외 *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 237, 191, Froestl 외 *Pharmacol. Rev. Comm.* 1996, 8, 127; Bonanno 외 *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 362, 143 및 Libri 외 *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* 1998, 358, 168에 기재된 선택적 GABA-B 길항제 CGP 52432, Brugger 외 *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 235, 153, Froestl 외 *Pharmacol. Rev. Comm.* 1996, 8, 127; and Kaupmann 외 *Nature* 1998, 396, 683에 기재된 선택적 GABA-B 길항제 CGP 54626, GABA-수용체 길항제로 Davies 외 *Neuropharmacology* 1993, 32, 1071, Froestl 외 *Pharmacol. Rev. Comm.* 1996, 8, 127 및 Deisz *Neuroscience* 1999, 93, 1241에 기재된 선택적 GABA-B 길항제 CGP 55845, Bowery, *TiPS*, 1989, 10, 401 및 Kerr 외 *Neurosci. Lett.* 1988;92(1):92-6에 기재

된 선택적 GABA-B 길항제 사클로펜, Kerr 외 Neurosci. Lett. 1988, 92, 92 및 Curtis 외 Neurosci. Lett. 1988, 92, 97에 기재된 GABA-B 길항제 2-하이드록시사클로펜, Carruthers 외, Bioorg Med Chem Lett 8: 3059-3064 (1998); Bolser 외 J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 274, 1393; Hosford 외 J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 274, 1399; 및 Ong 외 Eur. J. Pharmacol. 1998, 362, 35에 기재된 GABA-B 길항제 SCH 50,911; Schlicker 외, Brain Res. Bull. 2004, 63(2), 91-7; Murata 외, Bioorg. Med. Chem. Lett. 6: 2073 (1996); 및 Ragozzino 외, Mol. Pharmacol. 50: 1024 (1996)에 기재된 선택적 GABA-C 길항제 TPMPA; GABA 유도체, 예를 들어 프레가발린[(S)-(+)-3-이소부틸가바] 또는 가바펜틴[1-(아미노메틸)사이클로헥산 아세트산]. 가바펜틴은 미국 특허 제4,024,175호에 기재되어 있다. 생체 내에서 GABA로 신진대사되고/되거나 생체 내에서 제약학적으로 활성 GABA 유도체인, 지용성 GABA 작용제 프로가비드. 프로가비드는 미국 특허 제4,094,992호 및 제4,361,583호에 기재되었다. 미국 특허 제5,010,090호 및 Andersen 외 J. Med. Chem. 1993, 36, 1716에 기재된 GAT1 억제제 티아가빈; 미국 특허 제4,699,927호 및 Carraz 외, Therapie, 1965, 20, 419에 기재된 GABA 아미노기 전이효소 억제제 발프로익산(2-프로필펜탄산 또는 디스프로필아세트산), 미국 특허 제3,960,927호에 기재된 GABA 아미노기 전이효소 억제제 비가바트린, 또는 미국 특허 제4,513,006호에 기재된 토피라메이트 등이 있다.

<228>

추가적으로, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합하는 신경원성 제제는 보고된 항간질병 제제인 신경원성 감작화 제제일 수 있다. 이러한 제제에 대한 비 제한적 예로는, 카르바마제핀 또는 테그레톨(CAS RN 298-46-4), 클로나제팜(CAS RN 1622-61-3), BPA 또는 3-(p-보로노페닐)알라닌(CAS RN 90580-64-6), 가바펜틴 또는 뉴로틴(CAS RN 60142-96-3), 폐니토인(CAS RN 57-41-0), 토피라메이트, 라모트리진 또는 라믹탈(CAS RN 84057-84-1), 폐노바르비탈(CAS RN 50-06-6), 옥스카르바제핀(CAS RN 28721-07-5), 프리미돈(CAS RN 125-33-7), 에토숙시마이드(CAS RN 77-67-8), 레베티라세탐(CAS RN 102767-28-2), 조니사마이드, 티아가빈(CAS RN 115103-54-3), 데파코테 또는 디발프로엑스 나트륨(CAS RN 76584-70-8), 웰바메이트(Na-채널 및 NMDA 수용체 길항제), 또는 프레가발린(CAS RN 148553-50-8)이 있다.

<229>

부가적 구체예에서, 신경원성 감작화 제제는 보고된 직접 또는 간접적 도파민 수용체 조절제일 수 있다. 이러한 제제에 대한 비 제한적 예에는 간접적 도파민 작용제 메틸페니데이트(CAS RN 113-45-1) 또는 메틸페니데이트 염산염(리탈린 이라고도 알려짐 CAS RN 298-59-9), 암페타민(CAS RN 300-62-9) 및 메탐페타민(CAS RN 537-46-2), 및 직접적 도파민 작용제 수마니롤(CAS RN 179386-43-7), 로피니롤(CAS RN 91374-21-9), 및 로티고틴(CAS RN 99755-59-6) 등이 있다. 추가적 비 제한 예로는 7-OH-DPAT, 퀸피롤, 할로페리돌 또는 클로자핀이 있다.

<230>

추가적 비 제한 예로는 브로모크립틴(CAS RN 25614-03-3), 아드로골라이드(CAS RN 171752-56-0), 프라미펙솔(CAS RN 104632-26-0), 로피니롤(CAS RN 91374-21-9), 아포모르핀(CAS RN 58-00-4) 또는 아포모르핀 염산염(CAS RN 314-19-2), 리슈라이드(CAS RN 18016-80-3), 시베나데트 염산염 또는 비오잔(CAS RN 154189-24-9), L-DOPA 또는 에틸레보도파(CAS RN 59-92-7), 멜레보도파(CAS RN 7101-51-1), 에틸레보도파(CAS RN 37178-37-3), 탈리페솔 염산염(CAS RN 36085-73-1) 또는 탈리페솔(CAS RN 101626-70-4), 놀로미롤(CAS RN 90060-42-7), 퀴넬로란(CAS RN 97466-90-5), 퍼골라이드(CAS RN 66104-22-1), 페놀도팜(CAS RN 67227-56-9), 카르복시롤(CAS RN 98323-83-2), 테르구라이드(CAS RN 37686-84-3), 카베르골린(CAS RN 81409-90-7), 퀴나골라이드(CAS RN 87056-78-8) 또는 퀴나골라이드 염산염(CAS RN 94424-50-7), 수마니롤, 도카르파민(CAS RN 74639-40-0), SLV-308 또는 2(3H)-벤즈옥사졸론, 7-(4-메틸-1-피페라지닐)-모노하이드로클로라이드(CAS RN 269718-83-4), 아리피프라졸(CAS RN 129722-12-9), 비페프루녹스, 리스넥스암페타민 디메실레이트(CAS RN 608137-33-3), 사피나마이드(CAS RN 133865-89-1), 또는 애더럴 또는 암페타민(CAS RN 300-62-9) 등이 있다.

<231>

부가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합에 사용되는 신경원성 제제는 보고된 나트륨 및 칼슘 이중 채널 조절제일 수 있다. 이러한 제제에 대한 비 제한적 예로는 사피나마이드 및 조니사마이드가 있다. 추가적 비 제한 예에는 에네카딘(CAS RN 259525-01-4), 레보세모티아딜(CAS RN 116476-16-5), 비사라밀(CAS RN 89194-77-4), SL-34.0829(미국 특허 제6,897,305호 참조), 리파리진(CAS RN 119514-66-8), JTV-519(4-[3-(4-벤질페리딘-1-일)프로피오닐]-7-메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1,4-벤조티아제핀 모노염산염) 및 멜라프릴 등이 있다.

<232>

부가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합에 사용되는 신경원성 제제는 칼슘 채널 길항제일 수 있다. 예를 들어, 암로디핀(CAS RN 88150-42-9) 또는 암로디핀 말레이트(CAS RN 88150-47-4), 니페디핀(CAS RN 21829-25-4), MEM-1003(CAS RN Rose 외 "Efficacy of MEM 1003, a novel calcium channel blocker, in delay and trace eyeblink conditioning in older rabbits." Neurobiol Aging. 2006 Apr 16; [인쇄 전 전자출판] 참조), 이스라디핀(CAS RN 75695-93-1), 웰로디핀(CAS RN 72509-76-3; 3,5-피리딘디카르복실산, 1,4-디하이드로-4-(2,3-디클로로페닐)-2,6-디메틸-, 에틸메틸 에스테르) 또는 웰로디핀(CAS RN

86189-69-7; 3,5-페리딘디카르복실산, 4-(2,3-디클로로페닐)-1,4-디하이드로-2,6-디메틸-, 에틸메틸 에스테르, (+--), 레밀디핀(CAS RN 125729-29-5 또는 94739-29-4), 클레비디핀(CAS RN 166432-28-6 또는 167221-71-8), 베라파밀(CAS RN 52-53-9), 지코노타이드(CAS RN 107452-89-1), 모나테필 말레에이트(CAS RN 132046-06-1), 마니디핀(CAS RN 89226-50-6), 퍼르니디핀(CAS RN 138661-03-7), 니트렌디핀(CAS RN 39562-70-4), 로페라마이드(CAS RN 53179-11-6), 아미오다론(CAS RN 1951-25-3), 베프리딜(CAS RN 64706-54-3), 딜티아젬(CAS RN 42399-41-7), 니모디핀(CAS RN 66085-59-4), 라모트리진, 시나리진(CAS RN 298-57-7), 라시피딘(CAS RN 103890-78-4), 널바디핀(CAS RN 75530-68-6), 도타리진(CAS RN 84625-59-2), 실니디핀(CAS RN 132203-70-4), 옥소디핀(CAS RN 90729-41-2), 아라니디핀(CAS RN 86780-90-7), 아나파밀(CAS RN 83200-10-6), 이페녹사준(CAS RN 104454-71-9), 에포니디핀 염산염 또는 NZ 105(CAS RN 111011-53-1) 또는 에포니디핀(CAS RN 111011-63-3), 테미베린(CAS RN 173324-94-2), 프라니디핀(CAS RN 99522-79-9), 도프로피딜(CAS RN 79700-61-1), 레르카니디핀(CAS RN 100427-26-7), 테로델린(CAS RN 15793-40-5), 판토파론(CAS RN 114432-13-2), 아젠티디핀(CAS RN 123524-52-7), 미베프라딜(CAS RN 116644-53-2) 또는 미베프라딜 디히드로클로라이드(CAS RN 116666-63-8), SB-237376(Xu 외 "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 참조), BRL-32872(CAS RN 113241-47-7), S-2150(Ishibashi 외 "Pharmacodynamics of S-2150, a simultaneous calcium-blocking and alphal-inhibiting antihypertensive drug, in rats." *J Pharm Pharmacol.* 2000 52(3):273-80 참조), 니솔디핀(CAS RN 63675-72-9), 세모티아딜(CAS RN 116476-13-2), 팔로니디핀(CAS RN 96515-73-0) 또는 팔로니디핀 염산염(CAS RN 96515-74-1), SL-87.0495(미국 특허 제6,897,305호 참조), YM430(4(((S)-2-하이드록시-3-페녹시프로필)아미노)부틸메틸 2,6-디메틸-((S)-4-(m-니트로페닐))-1,4-디하이드로페리딘-3,5-디카르복실레이트, 바니디핀(CAS RN 104713-75-9), 및 AM336 또는 CVID(Adams 외 "Omega-Conotoxin CVID Inhibits a Pharmacologically Distinct Voltage-sensitive Calcium Channel Associated with Transmitter Release from Preganglionic Nerve Terminals" *J. Biol. Chem.*, 278(6):4057-4062, 2003 참조) 등이 있다. 추가적 비 제한 예로 NMED-160이 있다.

<233>

여타 구체예에서, MCK-231과 같은 4-아실아미노페리딘 유도체와 조합에 사용되는 신경원성 제제는 보고된 멜라토닌 수용체 조절제일 수 있다. 이러한 조절제에 대한 비 제한적 예로는, 멜라토닌 수용체 작용제 멜라토닌, LY-156735(CAS RN 118702-11-7), 아고멜라틴(CAS RN 138112-76-2), 6-클로로멜라토닌(CAS RN 63762-74-3), 라멜테온(CAS RN 196597-26-9), 2-메틸-6,7-디클로로멜라토닌(CAS RN 104513-29-3), 및 ML 23(CAS RN 108929-03-9)이 있다.

<234>

계속해서 추가적 구체예에서, MCK-231과 같은 4-아실아미노페리딘 유도체와 조합에 사용되는 신경원성 제제는 보고된 멜라노코르틴 수용체 조절제일 수 있다. 이러한 제제에 대한 비 제한적 예로는 멜라노탄 II(CAS RN 121062-08-6)에서 선택된 멜라노코르틴 수용체 작용제, PT-141 또는 브레멜라노타이드(CAS RN 189691-06-3), HP-228(Getting 외 "The melanocortin peptide HP228 displays protective effects in acute models of inflammation and organ damage." *Eur J Pharmacol.* 2006 Jan 24 참조), 또는 Action Pharma A/S의 AP214가 있다.

<235>

추가적 구체예에는 MCK-231과 같은 4-아실아미노페리딘 유도체와 보고된 안지오텐신 II 기능 조절제(예, 안지오텐신 II 수용체에서)와의 조합물이 있다. 일부 구체예에서, MCK-231과 같은 4-아실아미노페리딘 유도체와 함께 사용되는 신경원성 감작화 제제는 보고된 안지오텐신 전환효소(ACE) 억제제일 수 있다. 이러한 보고된 억제제에 대한 비 제한적 예에는, 알라세프릴, 캡토프릴(Capoten®), 펜티아프릴, 피보프릴, 피발로프릴, 또는 조페노프릴 등의 술프하이드릴-함유(또는 메르캅토-함유) 제제, 에날아프릴(Vasotec® 또는 Renitec® 또는 에날아프릴라트, 라미프릴(Altace® 또는 Tritace® 또는 Ramace®), 퀴나프릴(Accupril®) 또는 염산 퀴나프릴, 페린도프릴(Coversyl®) 또는 페린도프릴 에르부민(Aceon®), 리시노프릴(Lisodur® 또는 Prinivil® 또는 Zestril®) 등의 디카르복실레이트-함유 제제, 포시노프릴(Monopril®), 포시노프리라트, 포시노프릴 나트륨(CAS RN 88889-14-9), 베나제프릴(Lotensin®) 또는 염산 베나제프릴, 이미다프릴 또는 염산 이미다프릴, 모액시프릴(Univasc®) 또는 트란돌라프릴(Mavik®) 등의 포스포네이트-함유(또는 포스페이트-함유) 제제가 있다. 여타 구체예에서, 조절제는 에스테르의 형태로 투여된다. 이 방식은 보다 높은 활성으로 순차적으로 대사물질로 전환해 경구 투여 방식보다 생체이용률을 높여준다.

<236>

카소키닌 및 락토카닌(카제인 및 유청의 분해 산물) 등 자연적으로 발생하며 소화 도중 그 생성 필요를 방지하기 위해 투여될 수 있는 보고된 안지오텐신 II 조절제가 부가적 구체예로 포함된다. 보고된 안지오텐신 수용체 길항제에 대한 추가적 비 제한 구체예로는 칸데사르탄(Atacand® 또는 Ratacand®, 139481-59-7) 또는 칸데사르

탄 실렉세틸, 에프로사르탄(Teveten®) 또는 에프로사르탄 메실레이트, 이르베사르탄(Aprovel® 또는 Karvea® 또는 Avapro®), 로사르탄(Cozaar® 또는 Hyzaar®), 올메사르탄(Benicar®, CAS RN 144689-24-7) 또는 올메사르탄 메독소밀(CAS RN 144689-63-4), 텔미사르탄(Micardis® 또는 Pritor®) 또는 발사르탄(Diovan®) 등이 있다.

<237> 조합물에 사용될 수 있는 보고된 안지오텐신 조절제에 대한 추가적 비 제한 예로는 나테글리나이드 또는 스타릭스(CAS RN 105816-04-4), 타소사르탄 또는 그 대사물질 애놀타소사르탄, 오마파트릴라트(CAS RN 167305-00-2), 또는 나테글리나이드와 발사르탄, 아몰디파인과 베나제필(Lotrel 10-40 또는 Lotrel 5-40), 또는 텔라프릴과 마니디핀(CHF 1521)의 조합물이 있다.

<238> 추가적으로, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘과 함께 사용되는 제제는 부스피론(부스파) 등의 보고된 5HT1a 수용체 작용제(또는 부분 작용제)가 될 수 있다. 일부 구체예에서, 보고된 5HT1a 수용체 작용제는 탄도스피론, 게피론 및 입사피론 등의 (이에 국한되지는 않음) 아자피론이다. 추가적인 보고된 5HT1a 수용체 작용제의 비 제한 예로는, 플레시녹산(CAS RN 98206-10-1), MDL 72832 염산염, U-92016A, (+)-UH 301, F 13714, F 13640, 6-하이드록시-부스피론(US 2005/0137206호 참조), S-6-하이드록시-부스피론(US 2003/0022899호 참조), R-6-하이드록시-부스피론(US 2003/0009851호 참조), 아다탄세린, 부스피론-당류(WO 00/12067호 참조), 또는 8-하이드록시-2-디프로필아미노테트라린(8-OHDPAT)이 있다.

<239> 보고된 5HT1a 수용체 작용제에 대한 추가적 비 제한 예로는, OPC-14523 (1-[3-[4-(3-클로로페닐)-1-페라지닐]프로필]-5-메톡시-3,4-디하이드로-2[1H]-퀴놀리논 모노메탄술포네이트), BMS-181100 또는 BMY 14802(CAS RN 105565-56-8), 플리반세린(CAS RN 167933-07-5), 레피노탄(CAS RN 144980-29-0), 레소피트론 (CAS RN 132449-46-8), 피클로조탄(CAS RN 182415-09-4), 아리피프라졸, Org-13011(1-(4-트리플루오로 메틸-2-페리디닐)-4-[4-[2-옥소-1-클로리디닐]부틸]페페라진(E)-2-부텐디오네이트), SDZ-MAR-327(Christian 외 "Positron emission tomographic analysis of central dopamine D1 receptor binding in normal subjects treated with the atypical neuroleptic, SDZ MAR 327." Int J Mol Med. 1998 1(1):243-7 참조), MKC-242((S)-5-[3-[(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)아미노]프로폭시]-1,3-벤조디옥솔HC1), 빌라조돈, 사리조탄(CAS RN 177975-08-5), 록신돌(CAS RN 112192-04-8) 또는 록신돌 메탄술포네이트(CAS RN 119742-13-1), 알네스피론(CAS RN 138298-79-0), 브로머구리드(CAS RN 83455-48-5), 살리프로텐(CAS RN 135354-02-8), 마자페르틴 석시네이트(CAS RN 134208-18-7) 또는 마자페르틴(CAS RN 134208-17-6), PRX-00023, F-13640((3-클로로-4-플루오로 -페닐)-[4-플루오로-4-[(5-메틸-페리딘-2-일메틸)-아미노]메틸]페페리딘-1-일]메탄온, 푸마르산염), 엡타피론(CAS RN 179756-85-5), 지프라시돈(CAS RN 146939-27-7), 수니피트론(Becker 외 "G protein-coupled receptors: In silico drug discovery in 3D" PNAS 2004 101(31):11304-11309 참조), 유미스피론(CAS RN 107736-98-1), SLV-308, 비페프루녹스 및 잘로스피론(CAS RN 114298-18-9) 등이 있다.

<240> 계속해서 부가적 비 제한 예로는 AP-521(아사히카세히의 부분 작용제) 및 Du-123015(솔베이)가 있다.

<241> 대안적으로, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 함께 사용되는 제제는 보고된 5HT4수용체 작용제(또는 부분 작용제)가 될 수 있다. 일부 구체예에서, 보고된 5HT4 수용체 작용제 또는 부분 작용제의 비 제한적 예로는 시사프리드 등의 치환 벤즈아미드, 개별 시사프리드 애나티오머스((+)시사프리드 및 (-)시사프리드) 또는 조합물, 모사프리드 및 레자프리드가 있다. 여타 구체예에서, 해당 화학물은 프루칼로프리드 등의 벤조푸란 유도체이다. 추가적 구체예로는 테가세로드 등의 인돌 또는 벤즈이미다졸론이 있다. 5HT4 수용체 작용제 또는 부분 작용제라 보고된 여타 비 제한적 화합물로는 자코프리드(CAS RN 90182-92-6), SC-53116(CAS RN 141196-99-8) 및 이의 라세미산염인 SC-49518(CAS RN 146388-57-0), BIMU1(CAS RN 127595-43-1), TS-951(CAS RN 174486-39-6), 또는 ML10302(CAS RN 148868-55-7)가 있다. 추가적 비 제한 화합물로는 메토클로프라미드, 5-메톡시트립타민, RS67506, 2-[1-(4-페페로닐)페페라지닐]벤조티아졸, RS66331, BIMU8, SB 205149(렌자프리드의 n-부틸 4차 동족체), 또는 Buchheit 외 ("The serotonin 5-HT4 receptor. 2. Structure-activity studies of the indole carbazimidamide class of agonists." *J Med Chem.* (1995) 38(13):2331-8)가 기재한 것과 같은 인돌 카르바지미다민드가 있다. 계속해서 추가적 비 제한 예로는 시사프리드의 대사물질인 노르시사프리드(CAS RN 102671-04-5), 테가세로드의 말레이에이트 형태(CAS RN 189188-57-6), 자코프리드 염산염(CAS RN 99617-34-2), 메자코프리드(CAS RN 89613-77-4), SK-951((+)-4-아미노-N-(2-(1-아지비사이클로(3.3.0)옥탄-5-일)에틸)-5-클로로-2,3-디하이드로-2-메틸벤조(b)푸란-7-카르복사마이드 헤미푸마레이트), ARYx Therapeutics의 시사프리드 동족체인 ATI-7505, 농도 의존적 방식으로 cAMP형성을 자극하는 선택적 5HT4 수용체 작용제인 SDZ-216-454(Markstein 외 "Pharmacological characterisation of 5-HT receptors positively coupled to adenylyl cyclase in the rat hippocampus." *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* (1999) 359(6):454-9 참조), SC-

54750, 또는 아미노메틸아자아다만탄, Y-36912, 또는 Sonda 外 ("Synthesis and pharmacological properties of benzamide derivatives as selective serotonin 4 receptor agonists." *Bioorg Med Chem.* (2004) 12(10):2737-47)가 공표한 4-아미노-N-[1-[3-(벤질술포닐)프로필]페페리딘-4-yl메틸]-5-클로로-2-메톡시벤자마이드, TKS159, 또는 Haga 外 ("Effect of TKS159, a novel 5-hydroxytryptamine4 agonist, on gastric contractile activity in conscious dogs.")가 보고한 4-아미노-5-클로로-2-메톡시-N-[(2S,4S)-1-에틸-2-하이드록시메틸-4-페롤리디닐]벤자마이드, RS67333, 또는 1-(4-아미노-5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(1-n-부틸-4-페페리디닐)-1-프로파논, KDR-5169, 또는 Tazawa 外 (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)에 보고된 4-아미노-5-클로로-N-[1-(3-플루오로-4-메톡시벤질)페페리딘-4-일]-2-(2-하이드록시에톡시)벤자마이드 염산염 디하이드레이트; SL65.0155, 또는 5-(8-아미노-7-클로로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-5-일)-3-[1-(2-페닐에틸)-4-페페리디닐]-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온 모노하이드로클로라이드; 및 Y-34959, 또는 4-아미노-5-클로로-2-메톡시-N-[1-[5-(1-메틸인돌-3-일카르보닐아미노)펜틸]페페리딘-4-yl메틸]벤자마이드 등이 있다.

<242>

MKC-231과 같은 4-아실아미노페리딘 유도체와의 조합에 사용할 수 있는 여타 비 제한적 보고된 5HT4 수용체 작용제 및 부분 작용제로는 메토클로프라미드(CAS RN 364-62-5), 5-메톡시트립타민(CAS RN 608-07-1), RS67506(CAS RN 168986-61-6), 2-[1-(4-페페로닐)페페라지닐]벤조티아졸(CAS RN 155106-73-3), RS66331(Buccafusco 外 "Multiple Central Nervous System Targets for Eliciting Beneficial Effects on Memory and Cognition." (2000) *Pharmacology* 295(2):438-446 참조), BIMU8(엔도-N-8-메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,3-디하이드로-2-옥소-3-(프롭-2-일)-1H-벤즈이미드-아졸-1-카르복사마이드), 또는 SB 205149(렌자프리드의 n-부틸4차 아날로그) 등이 있다. 메토클로프라미드 디하이드로클로라이드(CAS RN 2576-84-3) 또는 메토클로프라미드 디하이드로클로라이드(CAS RN 5581-45-3) 또는 메토클로프라미드 염산염(CAS RN 7232-21-5 또는 54143-57-6) 등과 같은 메토클로프라미드 관련 화합물 역시 본원에 기재된 조합 또는 방법에 사용될 수 있다.

<243>

추가적으로, MKC-231과 같은 4-아실아미노페리딘 유도체와 함께 사용되는 제제는 다음과 같은 보고된 5HT3 수용체 길항제일 수 있다- 아자세트론(CAS RN 123039-99-6), 온단세트론(CAS RN 99614-02-5) 또는 온단세트론 염산염(CAS RN 99614-01-4), 실란세트론(CAS RN 120635-74-7), 알록시 또는 팔로노세트론 염산염(CAS RN 135729-62-3), 팔로노세트론(CAS RN 135729-61-2 또는 135729-56-5), 시스플라틴(CAS RN 15663-27-1), 로트로넥스 또는 알로세트론 염산염(CAS RN 122852-69-1), 안제메트 또는 돌라세트론 메실레이트(CAS RN 115956-13-3), 자코프리드 또는 R-자코프리드, E-3620([3(S)-엔도]-4-아미노-5-클로로-N-(8-메틸--8-아자비사이클로[3.2.1]-옥트-3-일-2[(1-메틸-2-부티닐)옥시]벤즈아미드) 또는 E-3620 HCl (3(S)-은도-4-아미노-5-클로로-N-(8-메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]-옥트-3-일)-2-(1-메틸-2-부티닐)옥시)-벤즈아미드-HCl), YM 060 또는 라모세트론 염산염(CAS RN 132907-72-3), 미국 특허 제6,846,823호에 기재된 것과 같은 티에노[2,3-d]페리미딘 유도체 길항제, 예를 들어 DDP 225 또는 MCI 225(CAS RN 135991-48-9), 마리놀 또는 드로나비놀(CAS RN 1972-08-3), 또는 락하이드린 또는 암모니움 유산염(CAS RN 515-98-0), 카이트릴 또는 그라니세트론 염산염(CAS RN 107007-99-8), 베메세트론(CAS RN 40796-97-2), 트로피세트론(CAS RN 89565-68-4), 자토세트론(CAS RN 123482-22-4), 미리세트론(CAS RN 135905-89-4) 또는 미리세트론 말레이이트(CAS RN 148611-75-0), 또는 렌자프리드(CAS RN 112727-80-7).

<244>

추가적으로, MKC-231과 같은 4-아실아미노페리딘 유도체와 함께 사용되는 제제는 다음과 같은 보고된 5HT2A/2C 수용체 길항제일 수 있다: 케탄세린(CAS RN 74050-98-9) 또는 케탄세린 타르타르산염, 리스페리돈, 올란자핀, 아다탄세린(CAS RN 127266-56-2), 리탄세린(CAS RN 87051-43-2), 에토페리돈, 네파조돈, 테람시클란(CAS RN 120444-71-5), 게오덴 또는 지프라시돈 염산염(CAS RN 138982-67-9), 젤독스 또는 지프라시돈 또는 지프라시돈 염산염, EMD 281014(7-[4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-페페라진-1-카르보닐]-1H-인돌-3-카르보니트릴HCl), MDL 100907 또는 M100907(CAS RN 139290-65-6), 예펙소르 XR(벤라파신 제형), 조마릴 또는 일페리돈, 케티아핀(CAS RN 111974-69-7) 또는 케티아핀 푸마레이트 (CAS RN 111974-72-2) 또는 세로퀄, SB 228357 또는 SB 243213(Bromidge 外 "Biaxylcarbamoylindolines are novel and selective 5-HT(2C) receptor inverse agonists: identification of 5-methyl-1-[[2-[(2-methyl-3-pyridyl)oxy]-5-pyridyl]carbamoyl]-6-trifluorometylindoline (SB-243213) as a potential antidepressant/anxiolytic agent." *J Med Chem.* 2000 43(6):1123-34 참조), SB 220453 또는 토나베르사트(CAS RN 175013-84-0), 세르틴돌(CAS RN 106516-24-9), 에플리반세린(CAS RN 130579-75-8) 또는 에플리반세린 부마레이트(CAS RN 130580-02-8), 루바조돈 염산염(CAS RN 161178-10-5), 사이프로헵타딘(CAS RN 129-03-3), 피조틸린 또는 피조티펜(CAS RN 15574-96-6), 메슬레르긴

(CAS RN 64795-35-3), 이린달론(CAS RN 96478-43-2), MDL 11939(CAS RN 107703-78-6), 또는 프루반세린(CAS RN 443144-26-1).

<245> 조절제에 대한 추가적 비 제한 예로는 π -클로로페닐페라진과 같은 보고된 5-HT2C 작용제 또는 부분 작용제, 또는 ACP 103(CAS RN: 868855-07-6), APD125(Arena Pharmaceuticals), AVE 8488(Sanofi-Aventis) 또는 TGWOOD/AA(Fabre Kramer Pharmaceuticals)와 같은 5-HT2A 수용체 역 작용제가 있다.

<246> 추가적으로, MKC-231과 같은 4-아실아미노페리딘 유도체와 함께 사용되는 제제는 다음과 같은 보고된 5HT6 수용체 길항제일 수 있다- SB-357134 (N-(2,5-디브로모-3-플루오로페닐)-4-메톡시-3-페페라진-1-일벤젠솔폰아미드), SB-271046 (5-클로로-N-(4-메톡시-3-(페페라진-1-일)페닐)-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰아미드), Ro 04-06790(N-(2,6-비스(메틸아미노)페리미딘-4-일)-4-아미노벤젠솔폰아미드), Ro 63-0563(4-아미노-N-(2,6-비스-메틸아미노-페리딘-4-일)-벤제술폰아미드), 클로자핀 또는 그 대사물질 N-데스메틸클로자핀, 올란자핀(CAS RN 132539-06-1), 플루페라핀(CAS RN 67121-76-0), 세로퀄(케티아핀 또는 케티아핀 푸마레이트), 클로미프라민(CAS RN 303-49-1), 아미트립틸린(CAS RN 50-48-6), 독세핀(CAS RN 1668-19-5), 노르트립틸린(CAS RN 72-69-5), 5-메톡시트립타민(CAS RN 608-07-1), 브로모크립틴(CAS RN 25614-03-3), 옥토클로세핀(CAS RN 13448-22-1), 클로프로마진(CAS RN 50-53-3), 록사핀(CAS RN 1977-10-2), 플루페나진(CAS RN 69-23-8), 또는 GSK 742457 (2006년 5월 16일 에딘버러에서 열린 국제 제약 산업 컨퍼런스 SCIPharm 2006에서 GlaxoSmithKline의 David Witty가 발표한, "Early Optimisation of in vivo Activity: the discovery of 5-HT6 Receptor antagonist 742457").

<247> 추가적인 비 제한 예로서, 보고된 5HT6 조절제는 SB-258585(4-이오도-N-[4-메톡시-3-(4-메틸-페페라진-1-일)-페닐]-벤젠솔폰아미드); PRX 07034(Predix Pharmaceuticals) 또는 E-6801(6-클로로-N-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-5-일)이미다조[2,1-b]티아졸-5-솔폰아미드) 또는 E-6837(5-클로로-N-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-5-일)나프탈렌-2-솔폰아미드)등의 부분 작용제일 수 있다.

<248> 추가적으로, MKC-231과 같은 4-아실아미노페리딘 유도체와 조합해 사용되는 제제는 하나 이상의 모노아민 신경 전달물질(본원에서는 "모노아민"이라 기재) 또는 비 제한 예로서 극소 아민(TA) 등의 여타 생체아민에 의해 매개되는 신경전달을 조절하는 보고된 화합물(또는 "모노아민 조절제")일 수 있다. TA는 일반적 생체아민(예, 노르에피네프린, 도파민(4-(2-아미노에틸)벤젤-1,2-디올), 및/또는 세로토닌(5-하이드록시트립타민(5-HT)), 또는 이의 대사물질, 전구체, 전구약물, 또는 동족체와 구조적으로 관련된 내생적인 중추신경계(CNS)-활성 아민이다. 그러므로 본 공표의 방법에는 MKC-231과 같은 4-아실아미노페리딘과의 조합물에 하나 이상의 보고된 TA를 투여하는 것이 포함된다. 추가적 중추신경계(CNS)-활성 모노아민 수용체 조절제는 해당 기술 분야에 잘 알려져 있으며 Merck Index, 12th Ed. (1996)에 기재되어 있다.

<249> 초콜릿, 치즈, 및 와인 등의 특정 식품 역시 TA 및/또는 TA관련 화합물에 대한 상당한 섭취원을 제공할 수 있다. 구조성 인자로서 포유류에게 유용한 TA의 비 제한적 예로는 트립타민, ρ -티라민, π -티라민, 옥토파민, 시네프린 또는 β -페닐에틸아민(β -PEA)이 있다. 추가적인 유용한 TA-관련 화합물로는 5-하이드록시트립타민, 암페타민, 부포테닌, 5-메톡시트립타민, 디하이드로메톡시트립타민, 페닐에프린, 또는 이들의 대사물질, 전구체, 전구약물 또는 동족체 등이 있으며 이에 국한되지는 않는다.

<250> 일부 구체예에서, 구조성 인자는 생체아민, 또는 극소 아민-관련 수용체(TAAR)의 리간드, 및/또는 TA의 생물학적 효과를 하나 이상 매개하는 제제이다. TA는 TAAR이라 불리는 수많은 고유한 수용체에 고정하거나 이를 활성화하는 것으로 나타나고 있다. TAAR은 일반적 생체아민 수용체에 대한 동족관계를 통해 G-단백질 공역 수용체 패밀리(TAAR1-TAAR9)를 구성한다. 예를 들어, TAAR1은 티라민과 β -PEA 모두에 의해 활성화된다.

<251> 이에 따라 다음과 같은 경우의 방법 및 조합물 조성의 비 제한적 구체예가 포함된다: 해당 구조성 인자가 포유류 중추신경계(CNS)에 있어 상당한 신경조절 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 해마상 용기에서 상대적으로 높은 수준으로 발견(예, Taga 외, Biomed Chromatogr., 3(3): 118-20 (1989))되는 β -PEA인 경우; β -PEA 전구체 L-페닐알라닌, β -PEA 대사물질 β -페닐아세트산(β -PAA), 또는 β -PEA 동족체 메틸페니데이트 등 β -PEA의 대사물질, 전구약물, 전구체, 또는 여타 동족체일 경우, 암페타민 및 관련 화합물일 경우.

<252> 대부분의 TA와 모노아민은 그 신속한 세포외 대사작용으로 인해 반감기가 짧다(예, 약 30초 미만). 이에 따라 본 공표의 구체예에는 모노아민 대사작용을 억제함으로써 하나 이상의 모노아민의 세포외 농도를 상승시키는 모노아민 "대사 조절제"의 사용이 포함된다. 일부 구체예에서, 대사 조절제는 모노아민의 비활성 종으로의 세포외적 분해를 촉매하는 효소 모노아민 산화효소(MAO)의 억제제이다. 구조아형 MAO-A 및/또는 MAO-B는 TA 대사작용을 위한 주요한 경로를 제공한다. 그러므로, 일부 구체예에서, TA 수준은 MAO-A 및/또는 MAO-B의 활성 조절을

통해 조정된다. 예를 들어, 일부 구체예에서 내생적 TA 수준은 본원에 기재된 MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유사체와 조합한 MAO-A 및/또는 MAO-B의 투여로 인해 상승(TA 신호전달은 강화)된다.

<253> 모노아민 산화효소(MAO) 억제제에 대한 비 제한적 예로는, 우선적으로 5-하이드록시트립타민(세로토닌) (5-HT) 및 노르에피네프린(NE)을 탈아미노하는 보고된 MAO-A 구조아형 억제제, 및/또는 우선적으로 페닐에틸아민(PEA) 및 벤질아민을 탈아미노하는 MAO-B 구조아형 억제제가 있다(MAO-A 및 MAO-B 둘 모두 도파민(DA)을 대사시킨다). 여러 구체예에서, MAO 억제제는 비가역성 또는 가역성이며(예, 가역성 MAO-A 억제제(RIMA)), MAO-A 및/또는 MAO-B에 반하여 다양한 효능(예, 비-선택적 이중 억제제 또는 구조아형-선택적 억제제)을 가질 수 있다. 본원에 기재된 방법에 유용한 MAO 억제제에 대한 비 제한적 예로는, 클로르길린, L-데프레닐, 이소카르복사지드(Marplan), 아야후아스카, 니알아미드, 이프로니아지드, 이프로클로로지드, 모클로베마이드(Aurorix), 페넬진(Nardil), 트라닐사이프로민(Parnate) (페넬진의 동종), 톨록사톤, 레보-데프레닐(Selegiline), 하르말라, RIMA(예, Da Prada 외, *J Pharmacol Exp Ther* 248: 400-414 (1989)에 기재된 모클로베마이드; 브로파로민; 및 Curet 외, *J Affect Disord* 51: 287-303 (1998)에 기재된 베플록사톤), Ann. Neurol., 40(1): 99-107 (1996)에 기재된 라자베마이드(Ro 19 6327), 및 Aubin 외, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 310: 1171-1182 (2004)에 기재된 SL25.1131 등이 있다.

<254> 추가적 구체예에서, 모노아민 조절제는 시냅스 틈 및/또는 여타 세포의 영역으로부터의 모노아민 수송을 억제함으로써 세포의 모노아민 수준을 증가시키는 "흡수 억제제"이다. 일부 구체예에서, 모노아민 조절제는 모노아민 흡수 억제제이며 이는 하나 이상의 여타 모노아민과 비교해 선택적/우선적으로 하나 이상의 모노아민의 흡수를 억제한다. "흡수 억제제"라는 용어는 운반 단백질(예, 도파민 운반체(DAT), NE 운반체(NET), 5-HT 운반체(SERT), 및/또는 뉴런의 모노아민 운반체(EMT)) 및/또는 신경외적모노아민의 제거를 막개하는 분자를 통한 모노아민 전달(예, 흡수 억제제) 및/또는 모노아민 기질의 고정(예, 흡수 차단제)을 억제하는 화합물을 뜻한다. 모노아민 흡수 억제제는 일반적으로 Koe, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 199: 649-661 (1976)에 기재된 바처럼 특정 모노아민에 있어서의 해당 억제제의 효능에 따라 분류된다. 그러나 하나 이상의 모노아민에 반하여 활성인 화합물에 대한 참조는, 생체 내에서 조절되는 모노아민에 대한 명확하고 포괄적인 참조로서라기 보다는 본원에 기재된 치료 방법에 있어 사용 화합물을 선정하는 숙련된 임상의를 위한 일반적인 안내로서 의도되었다.

<255> 본원에 공표된 것과 같은 MKC-231 등의 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합 또는 방법에 사용되는 생체아민 조절제에 대한 구체예에서, 해당 조절제는, (i) 노르에피네프린 및 도파민 재흡수 억제제, 예를 들어 부프로피온(미국 특허 제3,819,706호 및 제3,885,046호에 기재), 또는 (S,S)-하이드록시부프로피온(미국 특허 제6,342,496호에 기재), (ii) 선택적 도파민 재흡수 억제제, 예를 들어, 메디폭사민, 아미넴틴(미국 특허 제3,758,528호 및 제3,821,249호에 기재), Andersen, *Eur J Pharmacol.*, 166:493-504 (1989)에 기재된 GBR12909, GBR12783 및 GBR13069; 또는 (iii) 모노아민 "방출제", 이는 예를 들어 시냅스 이전 부위에서의 생체 아민의 방출을, 시냅스 이전 수용체를 조절함으로써(예, 자가수용체, 이종수용체), 모노아민의 패키징을 조절(예, 소낭 형성), 및/또는 모노아민의 방출을 조절(예, 소낭 융합 및 방출)함으로써, 및/또는 여타의 방법으로 모노아민 방출을 조절함으로써, 모노아민 방출을 자극한다. 모노아민 방출제는 시냅스 틈 또는 여타 세포의 영역 내에서 하나 이상의 모노아민의 수준을 증가시키는 방법을 시냅스 이전 뉴런의 활성과는 별도로 제공하는 점이 유리하다.

<256> 본원에 제재된 조합물에 유용한 모노아민 방출제로는 펜플루라민 또는 p-클로로암페타민(PCA) 또는 도파민, 노르에피네프린, 및 세로토닌 방출 화합물 아미넴틴(미국 특허 제3,758,528호 및 제3,821,249호에 기재)이 있다.

<257> MKC-231과 같은 4-아실아미노피리디니 유도체와 함께 사용되는 제제는 보고된 포스포디에스테라제(PDE) 억제제 일 수 있다. 일부 구체예에서, 보고된 PDE 활성 억제제로 cAMP-특이적 PDE 억제제가 있다. 본원에 기재된 방법에 유용한 cAMP 특이적 PDE 억제제에 대한 비 제한적 예로는, 미국 특허 제5,665,754호, US20040152754호 또는 US20040023945호에 공표된 화합물과 같은 피롤리디논, 미국 특허 제6,747,035호 또는 제6,828,315호, WO 97/49702호 또는 WO 97/42174호에 공표된 화합물과 같은 퀴나졸린온; 크산틴 유도체; 미국 특허 제6,410,547호 또는 제6,090,817호, 또는 WO 97/22585호에 공표된 화합물과 같은 페닐피리딘; WO 97/36905호에 공표된 화합물과 같은 디아제핀 유도체; 미국 특허 제5,693,659호 또는 WO 96/00215호에 공표된 화합물과 같은 옥심 유도체; 미국 특허 제5,817,670호, 제6,740,662호, 제6,136,821호, 제6,331,548호, 제6,297,248호, 제6,541,480호, 제6,642,250호, 또는 제6,900,205호, 또는 Trifilieff 외, *Pharmacology*, 301(1): 241-248 (2002), 또는 Hersperger 외, *J. Med. Chem.*, 43(4):675-82 (2000)에 기재된 화합물과 같은 나프티리딘; 미국 특허 제5,902,824호, 제6,211,203호, 제6,514,996호, 제6,716,987호, 제6,376,535호, 제6,080,782호, 또는 제

6,054,475호, 또는 EP 819688호, EP685479호, 또는 Perrier 外, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:323-326 (1999)에 공표된 화합물과 같은 벤조푸란, 미국 특허 제6,191,138호, 제6,121,279호, 또는 제6,127,378호에 공표된 것과 같은 페난트리딘, 미국 특허 제6,166,041호 또는 제6,376,485호에 공표된 것과 같은 벤즈옥사졸, 미국 특허 제6,228,859호에 공표된 화합물과 같은 퓨린 유도체; 미국 특허 제5,981,527호 또는 제5,712,298호, 또는 WO95/01338호, WO 97/48697호 또는 Ashton 外, *J. Med. Chem.* 37: 1696-1703 (1994)에 기재된 화합물과 같은 벤즈아미드; 미국 특허 제6,297,264호, 제5,866,593호, 65 5,859,034호, 제6,245,774호, 제6,197,792호, 제6,080,790호, 제6,077,854호, 제5,962,483호, 제5,674,880호, 제5,786,354호, 제5,739,144호, 제5,776,958호, 제5,798,373호, 제5,891,896호, 제5,849,770호, 제5,550,137호, 제5,340,827호, 제5,780,478호, 제5,780,477호, 또는 제5,633,257호, 또는 WO 95/35283호에 공표된 화합물과 같은 치환 페닐 화합물, 미국 특허 제5,877,190호에 공표된 것과 같은 치환 바이페닐 화합물, 또는 미국 특허 제6,800,625호 또는 WO 98/14432호에 기재된 화합물과 같은 퀴널리논 등이 있다.

<258>

본원에 기재된 방법에 유용한 보고된 cAMP-특이적 PDE 억제제에 대한 추가적 비 제한 예로는, 미국 특허 제6,818,651호, 제6,737,436호, 제6,613,778호, 제6,617,357호, 제6,146,876호, 제6,838,559호, 제6,884,800호, 제6,716,987호, 제6,514,996호, 제6,376,535호, 제6,740,655호, 제6,559,168호, 제6,069,151호, 제6,365,585호, 제6,313,116호, 제6,245,774호, 제6,011,037호, 제6,127,363호, 제6,303,789호, 제6,316,472호, 제6,348,602호, 제6,331,543호, 제6,333,354호, 제5,491,147호, 제5,608,070호, 제5,622,977호, 제5,580,888호, 제6,680,336호, 제6,569,890호, 제6,569,885호, 제6,500,856호, 제6,486,186호, 제6,458,787호, 제6,455,562호, 제6,444,671호, 제6,423,710호, 제6,376,489호, 제6,372,777호, 제6,362,213호, 제6,313,156호, 제6,294,561호, 제6,258,843호, 제6,258,833호, 제6,121,279호, 제6,043,263호, 제RE38,624호, 제6,297,257호, 제6,251,923호, 제6,613,794호, 제6,407,108호, 제6,107,295호, 제6,103,718호, 제6,479,494호, 제6,602,890호, 제6,545,158호, 제6,545,025호, 제6,498,160호, 제6,743,802호, 제6,787,554호, 제6,828,333호, 제6,869,945호, 제6,894,041호, 제6,924,292호, 제6,949,573호, 제6,953,810호, 제6,156,753호, 제5,972,927호, 제5,962,492호, 제5,814,651호, 제5,723,460호, 제5,716,967호, 제5,686,434호, 제5,502,072호, 제5,116,837호, 제5,091,431호, 제4,670,434호, 제4,490,371호, 제5,710,160호, 제5,710,170호, 제6,384,236호, 또는 제3,941,785호, 또는 US20050119225호, US20050026913호, US20050059686호, US20040138279호, US20050222138호, US20040214843호, US20040106631호, US 20030045557호, US 20020198198호, US20030162802호, US20030092908호, US 20030104974호, US20030100571호, 20030092721호, US20050148604, WO 99/65880호, WO 00/26201호, WO 98/06704호, WO 00/59890호, WO9907704호, WO9422852호, WO 98/20007호, WO 02/096423호, WO 98/18796호, WO 98/02440호, WO 02/096463호, WO 97/44337호, WO 97/44036호, WO 97/44322호, EP 0763534호, Aoki et al., *J Pharmacol Exp Ther.*, 295(1):255-60 (2000), Del Piaz 外, *Eur. J. Med. Chem.*, 35; 463-480 (2000), 또는 Barnette 外, *Pharmacol Rev. Commun.* 8: 65-73 (1997) 등에 공표된 화합물이 있다.

<259>

일부 구체예에서, 보고된 cAM 특이적 PDE 억제제는 실로밀라스트 (Cilomilast)(SB-207499), 필라미나스트 (Filaminast), 티베넬라스트(Tibenelast)(LY-186655), 이부딜라스트(Ibudilast), 피클라미라스트 (Piclamilast)(RP 73401), 독소필린(Doxofylline), 시팜필린(Cipamfylline)(HEP-688), 아티조람(atizoram)(CP-80633), 테오필린(theophylline), 이소부틸메틸크산틴(isobutylmethylxanthine), 메소프람(Mesopram)(ZK-117137), 자르다베린(Zardaverine), 빈포세틴(vinpocetine); 롤리프람(Rolipram)(ZK-62711), 아로필린 (Arofylline)(LAS-31025), 로플루미라스트(roflumilast)(BY-217), 푸마펜트린(Pumafentrin)(BY-343), 덴부필린 (Denbufylline), EHNA, 밀리논(milrinone), 시구아조단(Siguazodan), 자프리나스트(Zaprinast), 톨라펜트린 (Tolafentrine), 이스부필린(Ibsbufylline), IBMX, 1C-485, 다이필린(dyphylline), 베롤일린(verolylline), 바미필린(bamifylline), 펜톡시필린(pentoxyfilline), 엔프로필린(enprofylline), 리리미라스트(lirimilast)(BAY 19-8004), 필라미나스트(filaminast)(WAY-PDA-641), 베나펜트린(benafentrine), 트레퀸신(trequinsin), 니트로쿠아존(nitroquazone), 사일로스타미드(cilostamide), 베스나리논(vesnarinone), 피록시몬(piroximone), 에녹시몬(enoximone), 암리논(amrinone), 올프리논(olprinone), 이마조단(imazodan) 또는 5-메틸-이마조단, 인돌리단(indolidan), 아나그레리드(anagrelide), 카르바제란(carbazeran), 암피존(ampizone), 에모라단(emoradan), 모타피존(motapizone), 프탈라지놀(phthalazinol), 리사지논(lixazinone)(RS 82856), 쿠아지논(quazinone), 베모란단(bemorandan)(RWJ 22867), 아디벤단(adibendan)(BM 14,478), 피모벤단(Pimobendan)(MCI-154), 사테리논(Saterinone)(BDF 8634), 테토밀라스트(Tetomilast)(OPC-6535), 벤자펜트린 (benzafentrine), 술마졸(sulmazole) (ARL 115), 래비지논(Revizinone), 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, Chiroscience 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, 메틸3-[6-(2H-3,4,5,6-테트라하이드로페란-2-일록시)-2-(3-티엔일카르보닐)벤조[b]푸란-3-일]프로파노에이트; 4-[4-메톡시-3-(5-페닐펜틸록시)페닐]-2-메틸벤조산; 메틸 3-{2-[(4-클로로페닐)카르보닐]-6-하이드록시벤조[b]푸란-3-일}프로파노에이트; (*R**,*R**)-(±)-메틸3-아세틸-4-[3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-3-메틸-1-페롤리딘카르복실레이트; 또는 4-(3-브로모페닐)-1-에틸-7-메틸하이드로페리디노[2,3-b]페리딘-2-온 등이다.

<260>

일부 구체예에서, 보고된 PDE 억제제는 cGMP-특이적 PDE를 억제한다. 본원에 기재된 혼합에 사용할 수 있는 cGMP 특이적 PDE 억제제에 대한 비 제한 예로는 피리미딘(pyrimidine) 또는 피리미динone 유도체, 예를 들어, 미국 특허 제6677335호, 제6458951호, 제6251904호, 제6787548호, 제5294612호, 제5250534호, 또는 제6469012호, WO 94/28902호, WO96/16657호, 제EP0702555호, 및 Eddahibi, *Br. J. Pharmacol.*, 125(4): 681-688 (1988)에 기재된 화합물; 미국 특허 제4,460,765호에 기재된 화합물 등의 그리세올산(griseolic acid) 유도체; Ukita, *J. Med. Chem.* 42(7): 1293-1305 (1999)에 기재된 화합물 등의 1-아릴나프탈렌 리그난, 4-[[3',4'-(메틸endi옥시)벤질]아미노]-6-메톡시퀴나졸린 또는 미국 특허 제3,932,407호 또는 제4,146,718호, 또는 RE31,617호에 기재된 화합물 등의 퀴나졸린(quinazoline) 유도체, 미국 특허 제6,686,349호, 제6,635,638호, 제6,818,646호, US20050113402호에 기재된 화합물 등의 피롤로퀴놀론(pyrroloquinolone) 또는 피롤로페리디논(pyrrolopyridinone), 미국 특허 제6,492,358호, 제6,462,047호, 제6,821,975호, 제6,306,870호, 제6,117,881호, 제6,043,252호, 또는 3,819,631호, US20030166641호, WO 97/43287호, Daugan 외, *J. Med. Chem.*, 46(21):4533-42 (2003), 또는 Daugan 외, *J. Med. Chem.*, 9,46(21):4525-32 (2003)에 기재된 것과 같은 화합물 등의 카르볼린(carboline) 유도체, 미국 특허 제6,130,333호, 제6,566,360호, 제6,362,178호, 또는 제6,582,351호, US20050070541호, 또는 US20040067945호에 기재된 것과 같은 화합물 등의 이미다조(imidazo) 유도체, 또는 미국 특허 제6,825,197호, 제5,719,283호, 제6,943,166호, 제5,981,527호, 제6,576,644호, 제5,859,009호, 제6,943,253호, 제6,864,253호, 제5,869,516호, 제5,488,055호, 제6,140,329호, 제5,859,006호, 또는 제6,143,777호, WO 96/16644호, WO 01/19802호, WO 96/26940호, Dunn, *Org. Proc. Res. Dev.*, 9: 88-97 (2005), 또는 Bi 외, *Bioorg Med Chem Lett.*, 11(18):2461-4 (2001)에 기재된 화합물 등이 있다.

<261>

일부 구체예에서, 본원에 기재된 조합물 또는 방법에 사용된 PDE 억제제는 카페인(caffeine)이다. 일부 구체예에서 카페인은 MKC-231과 같은 4-아실아미노페리딘 유도체를 포함하는 제형으로 투여된다. 여타 구체예에서 카페인은 4-아실아미노페리딘 유도체와 동시에 투여된다. 또 다른 구체예에서 카페인은 커피, 차, 또는 탄산 음료 등의 카페인 함유 음료의 제형, 용량, 또는 농도보다 낮거나 또는 높게 투여된다. 부가적 구체예에서 카페인은 비 구강적 수단으로 투여된다. 비 구강적 투여 수단으로는 비 경구(예, 정맥내, 피내, 피하, 흡입), 경피(국소), 경점막, 직장 내, 또는 비내(비강점막, 기관 및 세기관지로의 조성물 전달을 위한 에어로졸 혼탁액 흡입 포함, 이에 국한되는 것은 아님) 투여 등이 있으나 이들에 국한되는 것은 아니다. 본 공표는 MKC-231과 같은 4-아실아미노페리딘 유도체와의 조합 사용에 있어, 카페인 및 또 다른 하나 이상의 기재된 제제의 명확한 제외 구체예를 포함한다.

<262>

부가적 구체예에서, 카페인은 단리 형태, 즉 본원에 공표된 조합물 또는 방법에 사용하기 전 카페인에서 일반적으로 관찰되는 하나 이상의 분자 또는 고분자에서 분리된 형태를 띤다. 여타 구체예에서 카페인은, 카페인에서 일반적으로 관찰되는 하나 이상의 분자 또는 고분자로부터 온전히, 또는 부분적으로 정제된다. 카페인에서 관찰되는 분자 또는 고분자에 대한 전형적인 사례로는 식물 또는 식물 부분, 동물 또는 동물 부분 및 식품 또는 음료 제품 등이 있다.

<263>

보고된 PDE1 억제제에 대한 비 제한적 예로는 IBMX, 빈포세틴(vinpocetine), MMPX, KS-505a, SCH-51866, W-7, PLX650, PLX371, PLX788, 페노티아진(phenothiazines), 또는 미국 특허 제4,861,891호에 기재된 화합물 등이 있다.

<264>

PDE2 억제제에 대한 비 제한적 예로는 EHNA, PLX650, PLX369, PLX788, PLX 939, Bay 60-7550 또는 Boess 외,

Neuropharmacology, 47(7):1081-92 (2004)에 기재된 관련 화합물, 또는 US20020132754호에 기재된 화합물이 있다.

<265> 보고된 PDE3 억제제에 대한 비 제한적 예로는 사일로스타미드(cilostamide), 사일로스타졸(cilostazol), 베스나리논(vesnarinone), 또는 OPC 3911 등의 디하이드로퀴놀리논(dihydroquinolinone) 화합물, 피록시몬(piroximone) 또는 에녹시몬(enoximone) 등의 이미다졸론(imidazolone), 밀리논(milrinone), 암리논(amrinone) 또는 올프리논(olprinone) 등의 비파리딘(bipyridine), 이마조단(imazodan) 또는 5-메틸-이마조단 등의 이미다졸린(imidazoline); 인돌리단(indolidan) 등의 피리다지논(pyridazinone), LY181512(Komas 외 "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 참조), 이부딜라스트(ibudilast), 이소마졸(isomazole), 모타피존(motapizone), 프탈라지놀(phthalazinol), 트레퀸신(trequinsin), 릭사지논(lixazinone)(RS 82856), Y-590, SKF 94120, 쿠아지논(quazinone), ICI 153,110, 베모란단(bemorandan)(RWJ 22867), 시구아조단(siguanazodan)(SK&F 94836), 아디벤단(adibendan)(BM 14,478), 피모벤단(Pimobendan)(UD-CG 115, MCI-154), 사테리논(Saterinone)(BDF 8634), NSP-153, 자르다베린(zardaverine), 퀴나졸린(quinazoline), 벤자펜트린(benzafentidine), 술마졸(sulmazole)(ARL 115), ORG 9935, CI-930, SKF-95654, SDZ-MKS-492, 349-U-85, EMD-53998, EMD-57033, NSP-306, NSP-307, 레비지논(Revizinone), NM-702, WIN-62582, ATZ-1993, WIN-63291, ZK-62711, PLX650, PLX369, PLX788, PLX939, 아나그레리드(anagrelide), 카르바제란(carbazeran), 암피존(ampizone), 에모라단(emoradan), 또는 제6,156,753호에 공표된 화합물 등이 있다.

<266> PDE4 억제제에 대한 비 제한적 예로는 미국 특허 제5,665,754호, US20040152754호 또는 US20040023945호에 공표된 화합물 등의 피롤리디논(pyrrrolidinone), 미국 특허 제6,747,035호 또는 제6,828,315호, WO 97/49702호 또는 WO 97/42174호에 공표된 화합물 등의 퀴나졸린온(quinazolineone), 크산틴(xanthine) 유도체, 미국 특허 제6,410,547호 또는 제6,090,817호 또는 WO 97/22585호에 공표된 화합물 등의 페닐파리딘(phenylpyridine), WO 97/36905호에 공표된 화합물 등의 디아제핀(diazepine) 유도체, 미국 특허 제5,693,659호 또는 WO 96/00215호에 공표된 화합물 등의 옥심(oxime) 유도체, 미국 특허 제5,817,670호, 제6,740,662호, 제6,136,821호, 제6,331,548호, 제6,297,248호, 제6,541,480호, 제6,642,250호, 또는 제6,900,205호, Trifilieff 외, *Pharmacology*, 301(1): 241-248 (2002) 또는 Hersperger 외, *J Med Chem.*, 43(4):675-82 (2000)에 기재된 화합물 등의 나프ти리딘(naphthyridine), 미국 특허 제5,902,824호, 제6,211,203호, 제6,514,996호, 제6,716,987호, 제6,376,535호, 제6,080,782호, 또는 제6,054,475호, EP 819688호, EP685479호, 또는 Perrier 외, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:323-326 (1999)에 공표된 화합물 등의 벤조푸란(benzofuran), 미국 특허 제6,191,138호, 제6,121,279호, 또는 제6,127,378호에 공표된 화합물 등의 폐난트리딘(phenanthridine), 미국 특허 제6,166,041호 또는 제6,376,485호에 공표된 화합물 등의 벤즈옥사졸(benzoxazole), 미국 특허 제6,228,859호에 공표된 화합물 등의 푸린(purine) 유도체, 미국 특허 제5,981,527호 또는 제5,712,298호, WO95/01338호, WO 97/48697호, 또는 Ashton 외, *J. Med. Chem.* 37: 1696-1703 (1994)에 기재된 화합물 등의 벤즈아미드(benzamide); 미국 특허 제6,297,264호, 제5,866,593,65호, 제5,859,034호, 제6,245,774호, 제6,197,792호, 제6,080,790호, 제6,077,854호, 제5,962,483호, 제5,674,880호, 제5,786,354호, 제5,739,144호, 제5,776,958호, 제5,798,373호, 제5,891,896호, 제5,849,770호, 제5,550,137호, 제5,340,827호, 제5,780,478호, 제5,780,477호, 또는 제5,633,257호, 또는 WO 95/35283호에 공표된 화합물 등의 치환 폐닐(phenyl) 화합물; 미국 특허 제5,877,190호에 공표된 것과 같은 치환 비페닐(biphenyl) 화합물; 또는 미국 특허 제6,800,625호 또는 WO 98/14432호에 기재된 화합물 등의 퀴닐리논 등이 있다.

<267> 본원에 제공된 방법에 유용한 보고된 PDE4 억제제의 추가적 예로는, 미국 특허 제6,716,987호, 제6,514,996호, 제6,376,535호, 제6,740,655호, 제6,559,168호, 제6,069,151호, 제6,365,585호, 제6,313,116호, 제6,245,774호, 제6,011,037호, 제6,127,363호, 제6,303,789호, 제6,316,472호, 제6,348,602호, 제6,331,543호, 제6,333,354호, 제5,491,147호, 제5,608,070호, 제5,622,977호, 제5,580,888호, 제6,680,336호, 제6,569,890호, 제6,569,885호, 제6,500,856호, 제6,486,186호, 제6,458,787호, 제6,455,562호, 제6,444,671호, 제6,423,710호, 제6,376,489호, 제6,372,777호, 제6,362,213호, 제6,313,156호, 제6,294,561호, 제6,258,843호, 제6,258,833호, 제6,121,279호, 제6,043,263호, RE38,624호, 제6,297,257호, 제6,251,923호, 제6,613,794호, 제6,407,108호, 제6,107,295호, 제6,103,718호, 제6,479,494호, 제6,602,890호, 제6,545,158호, 제6,545,025호, 제6,498,160호, 제6,743,802호, 제6,787,554호, 제6,828,333호, 제6,869,945호, 제6,894,041호, 제6,924,292호, 제6,949,573호, 제6,953,810호, 제5,972,927호, 제5,962,492호, 제5,814,651호, 제5,723,460호, 제5,716,967호,

제5,686,434호, 제5,502,072호, 제5,116,837호, 제5,091,431호, 제4,670,434호; 제4,490,371호, 제5,710,160호, 제5,710,170호, 제6,384,236호, 또는 제3,941,785호, US20050119225호, US20050026913호, WO 99/65880호, WO 00/26201호, WO 98/06704호, WO 00/59890호, WO9907704호, WO9422852호, WO 98/20007호, WO 02/096423호, WO 98/18796호, WO 98/02440호, WO 02/096463호, WO 97/44337호, WO 97/44036호, WO 97/44322호, EP 0763534호, Aoki 外, *J Pharmacol Exp Ther.*, 295(1):255-60 (2000), Del Piaz 外, *Eur. J. Med. Chem.*, 35: 463-480 (2000), 또는 Barnette 外, *Pharmacol. Rev. Commun.* 8: 65-73 (1997) 등에 공표된 화합물이 있다.

<268> 일부 구체예에서, 보고된 PDE4 억제제는 실로밀라스트(Cilomilast) (SB-207499), 필라미나스트(Filaminast), 티베넬라스트(Tibenelast)(LY-186655), 이부딜라스트(Ibudilast), 피클라미라스트(Piclamilast)(RP 73401), 독소필린(Doxofylline), 시팜필린(Cipamfylline)(HEP-688), 아티조람(atizoram)(CP-80633), 테오필린(theophylline), 이소부틸메틸크산틴(isobutylmethylxanthine), 메소프람(Mesopram)(ZK-117137), 자르다베린(Zardaverine), 빈포세틴(vinpocetine), 롤리프람(Rolipram)(ZK-62711), 아로필린(Arofylline)(LAS-31025), 로플루미라스트(roflumilast)(BY-217), 푸마펜트린(Pumafentriin)(BY-343), 덴부필린(Denbufylline), EHNA, 밀리논(milrinone), 시구아조단(Siguazodan), 자프리나스트(Zaprinast), 톨라펜트린(Tolafentrine), 이스부필린(Isbufylline), IBMX, IC-485, 다이필린(dyphylline), 베롤일린(verolylline), 바미필린(bamifylline), 펜톡시필린(pentoxyfilline), 엔프로필린(enprofylline), 리리미라스트(lirimilast)(BAY 19-8004), 필라미나스트(filaminast)(WAY-PDA-641), 베나펜트린(benafentrine), 트레퀸신(trequinsin), 니트로쿠아존(nitroquazone), 테토밀라스트(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, Chiroscience 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, 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-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, 메틸3-[6-(2H-3,4,5,6-테트라하이드로페란-2-일록시)-2-(3-티엔일카르보닐)벤조[b]푸란-3-일]프로파노에이트, 4-[4-메톡시-3-(5-페닐펜틸록시)페닐]-2-메틸벤조산, 메틸 3-{2-[(4-클로로페닐)카르보닐]-6-하이드록시벤조[b]푸란-3-일}프로파노에이트, (*R*^{*},*R*^{*})-(±)-메틸3-아세틸-4-[3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-3-메틸-1-피롤리딘카르복실레이트, 또는 4-(3-브로모페닐)-1-에틸-7-메틸하이드로피리디노[2,3-b]피리딘-2-온 등이다.

<269> 본원에 기재된 조합물 또는 방법에 유용한 보고된 PDE5 억제제에 대한 비 제한적 예로는, 피리미딘(pyrimidine) 또는 피리미дин온(pyrimidinone) 유도체, 예를 들어, 미국 특허 제6,677,335호, 제6,458,951호, 제6,251,904호, 제6,787,548호, 제5,294,612호, 제5,250,534호, 또는 제6,469,012호, WO 94/28902호, WO96/16657호, EP0702555호, 또는 Eddahibi, *Br. J. Pharmacol.*, 125(4): 681-688 (1988)에 공표된 화합물; 미국 특허 제4,460,765호에 기재된 화합물 등의 그리세올산(griseolic acid) 유도체; Ukita, *J. Med. Chem.* 42(7): 1293-1305 (1999)에 기재된 화합물 등의 1-아릴나프탈렌 리그난; 4-[[3',4'-(메틸렌디옥시)벤질]아미노]-6-메톡시퀴나졸린 또는 미국 특허 제3,932,407호 또는 제4,146,718호, 또는 제RE31,617호에 기재된 화합물 등의 퀴나졸린(quinazoline) 유도체, 미국 특허 제6,686,349호, 제6,635,638호, 제6,818,646호, US20050113402호에 기재된 화합물 등의 피롤로퀴놀론(pyrroloquinolone) 또는 피롤로피리디논(pyrropyridinone), 미국 특허 제6,492,358호, 제6,462,047호, 제6,821,975호, 제6,306,870호, 제6,117,881호, 제6,043,252호, 또는 3,819,631호, US20030166641호, WO 97/43287호, Daugan 外, *J. Med. Chem.*, 46(21):4533-42 (2003), 또는 Daugan 外, *J. Med. Chem.*, 9:46(21):4525-32 (2003)에 기재된 것과 같은 화합물 등의 카르볼린(carboline) 유도체; 미국 특허 제6,130,333호, 제6,566,360호, 제6,362,178호, 또는 제6,582,351호, US20050070541호, 또는 US20040067945호에 기재된 것과 같은 화합물 등의 이미다조(imidazo) 유도체; 또는 미국 특허 제6,825,197호, 제6,943,166호, 제5,981,527호, 제6,576,644호, 제5,859,009호, 제6,943,253호, 제6,864,253호, 제5,869,516호, 제5,488,055호, 제6,140,329호, 제5,859,006호, 또는 제6,143,777호, WO 96/16644호, WO 01/19802호, WO 96/26940호, Dunn, *Org. Proc. Res. Dev.*, 9: 88-97 (2005), 또는 Bi 外, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11(18):2461-4 (2001)에 기재된 화합물 등이 있다.

<270> 일부 구체예에서, 보고된 PDE5 억제제는 다음과 같다- 자프리나스트(zaprinast), MY-5445, 디피리다몰(dipyridamole), 빈포세틴(vinpocetine), FR229934, 1-메틸-3-이소부틸-8-(메틸아미노)크산틴, 푸라즐로실린

(furazlocillin), Sch-51866, E4021, GF-196960, IC-351, T-1032, 실데나필(sildenafil), 타다라필(tadalafil), 바르데나필(vardenafil), DMPPO, RX-RA-69, KT-734, SKF-96231, ER-21355, BF/GP-385, NM-702, PLX650, PLX134, PLX369, PLX788, 또는 베스나리논(vesnarinone).

<271> 일부 구체예에서, 보고된 PDE5 억제제는, 실데나필(sildenafil) 또는 미국 특허 제5,346,901호, 제5,250,534호, 또는 제6,469,012호에 공표된 관련 화합물, 타다라필(tadalafil) 또는 미국 특허 제5,859,006호, 제6,140,329호, 제6,821,975호, 또는 제6,943,166호에 공표된 관련 화합물, 또는 바르데나필(vardenafil) 또는 미국 특허 제6,362,178호에 공표된 관련 화합물이다.

<272> 본원에 기재된 조합물 또는 방법에 유용한 보고된 PED6 억제제에 대한 비 제한적 예로는 디피리다몰(dipyridamole) 또는 자프리나스트(zaprinast)가 있다.

<273> 본원에 기재된 혼합 또는 방법에 유용한 보고된 PDE7 억제제에 대한 비 제한적 예로는, BRL 50481, PLX369, PLX788, 또는 미국 특허 제6,818,651호, 제6,737,436호, 제6,613,778호, 제6,617,357호, 제6,146,876호, 제6,838,559호, 또는 제6,884,800호, US20050059686호, US20040138279호, US20050222138호, US20040214843호, US20040106631호, US 20030045557호, US 20020198198호, US20030162802호, US20030092908호, US 20030104974호, US20030100571호, 제20030092721호, 또는 제US20050148604호에 기재된 화합물이 있다.

<274> PDE8 활성에 대한 보고된 억제제의 비 제한적 예로는 디피리다몰(dipyridamole)이 있다.

<275> 본원에 기재된 조합물 또는 방법에 유용한 보고된 PDE9 억제제에 대한 비 제한적 예로는 SCH-51866, IBMX, 또는 BAY 73-6691이 있다.

<276> PDE10 억제제에 대한 비 제한적 예로는, 실데나필(sildenafil), SCH-51866, 파파베린(papaverine), 자프리나스트(Zaprinast), 디피리다몰(Dipyridamole), E4021, 빈포세틴(Vinpocetine), EHNA, 밀리논(Milrinone), 롤리프람(Rolipram), PLX107, 또는 미국 특허 제6,930,114호, US20040138249호, 또는 US20040249148호에 기재된 화합물이 있다.

<277> PDE11 억제제에 대한 비 제한적 예로는, IC-351 또는 WO 9519978호에 기재된 관련 화합물, E4021 또는 WO 9307124호에 기재된 관련 화합물, UK-235,187 또는 EP 579496호에 기재된 관련 화합물, PLX788, 자프리나스트(Zaprinast), 디피리다몰(Dipyridamole), 또는 US20040106631호 또는 Maw 외, Bioorg Med Chem Lett. 2003 Apr 17;13(8):1425-8에 기재된 화합물이 있다.

<278> 일부 구체예에서, 보고된 PDE 억제제는 미국 특허 제5,091,431호, 제5,081,242호, 제5,066,653호, 제5,010,086호, 제4,971,972호, 제4,963,561호, 제4,943,573호, 제4,906,628호, 제4,861,891호, 제4,775,674호, 제4,766,118호, 제4,761,416호, 제4,739,056호, 제4,721,784호, 제4,701,459호, 제4,670,434호, 제4,663,320호, 제4,642,345호, 제4,593,029호, 제4,564,619호, 제4,490,371호, 제4,489,078호, 제4,404,380호, 제4,370,328호, 제4,366,156호, 제4,298,734호, 제4,289,772호, RE30,511호, 제4,188,391호, 제4,123,534호, 제4,107,309호, 제4,107,307호, 제4,096,257호, 제4,093,617호, 제4,051,236호 또는 제4,036,840호에 기재된 화합물이다.

<279> 일부 구체예에서, 보고된 PDE 억제제는 이중-특이성 PDE를 억제한다. 본원에 기재된 조합물 또는 방법에 유용한 이중-특이성 PDE 억제제에 대한 비 제한적 예로는, 본원에 기재된 cAMP-특이적 또는 cGMP-특이적 PDE 억제제, MMPX, KS-505a, W-7, 페노티아진(phenothiazine), Bay 60-7550 또는 Boess 외, Neuropharmacology, 47(7):1081-92 (2004)에 기재된 관련 화합물, UK-235,187 또는 EP 579496호에 기재된 관련 화합물, 또는 미국 특허 제6,930,114호 또는 제4,861,891호, US20020132754호, US20040138249호, US20040249148호, US20040106631, WO 951997호, 또는 Maw 외, Bioorg Med Chem Lett. 2003 Apr 17;13(8):1425-8에 기재된 화합물이 있다.

<280> 일부 구체예에서, 보고된 PDE 억제제는 여타 PED 동질효소(isozyme)에 비해 두 종류의 PDE 동질효소에 반하여 본질적으로 보다 활발한, 이중-선택성을 나타낸다. 예를 들어, 일부 구체예에서 보고된 PDE 억제제는, US20030104974호에 기재된 화합물 등의 이중 PDE4/PDE7 억제제, 자르다베린(zardaverine), 톨라펜트린(tolafentrine), 베나펜트린(benafentrine), 트레퀸신(trequinsine), Org-30029, L-686398, SDZ-ISQ-844, Org-20241, EMD-54622, 또는 미국 특허 제5,521,187호, 또는 제6,306,869호에 기재된 화합물 등의 이중 PDE3/PDE4 억제제, 또는 KF19514 (5-페닐-3-(3-페리딜)메틸-3H-이미다조[4,5-c][1,8]나프티리딘-4 (5H)-온) 등의 이중 PDE1/PDE4 억제제 등이다.

<281> 덧붙여, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합하는 신경원성 제제는 보고된 신경스테로이드일 수 있다. 이러한 신경스테로이드에 대한 비 제한적 예로는 프레그네놀론(pregnenolone) 및 알로프레그네날론(allopregnalone)이 있다.

<282> 또 다른계는, 신경원성 감작화 제제는 보고된 비스테로이드성 항염제(NSAID) 또는 일반적인 항염 메커니즘 표적 제제일 수 있다. 보고된 NSAID에 대한 비 제한적 예로는 인도메타신(indomethacin), 이부프로펜(ibuprofen), 세레콕시브(celecoxib), 코페콕시브(cofecoxib), 나프록센(naproxen), 또는 아스피린(aspirin) 등의 사이클로옥시게나제(cyclooxygenase) 억제제가 있다. MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합에 사용하는 추가적 비 제한 예로는, 로페콕시브(rofecoxib), 멜록시캄(meloxicam), 피록시캄(pirosxicam), 발데콕시브(valdecoxib), 파레콕시브(parecoxib), 에토리콕시브(etoricoxib), 에토돌락(etodolac), 니메술리드(nimesulide), 아세메타신(acemetacin), 부페사막(bufexamac), 디플루니살(diflunisal), 에텐자미드(ethenzamide), 에토페나메이트(etofenamate), 플로부펜(flobufen), 이속시캄(isoxicam), 케부존(kebuzone), 로나졸락(lonazolac), 메클로페나믹산(meclofenamic acid), 메타미졸(metamizol), 모페부타존(mofebutazone), 니플루미크산(niflumic acid), 옥시펜부타존(oxyphenbutazone), 파라세타몰(paracetamol), 페니딘(phenidine), 프로파세타몰(propacetamol), 프로피페나존(propyphenazone), 살리실라미드(salicylamide), 테녹시캄(tenoxicam), 티아프로페닉산(tiaprofenic acid), 옥사프로진(oxaprozin), 로르녹시캄(lornoxicam), 나부메톤(nabumetone), 미노사이클린(minocycline), 베노리레이트(benorylate), 알록시프린(aloxiprin), 살살레이트(salsalate), 플루르비프로펜(flurbiprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 페노프로펜(fenoprofen), 펜부펜(fenbufen), 베녹사프로펜(benoxaprofen), 수프로펜(suprofen), 피록시캄(pirosxicam), 멜록시캄(meloxicam), 디클로페낙(diclofenac), 케토로락(ketorolac), 펜클로페낙(fenclofenac), 술린닥(sulindac), 톨메틴(tolmetin), 옥시펜부타존(xyphenbutazone), 페닐부타존(phenylbutazone), 페프라존(feprazole), 아자프로파존(azapropazone), 플루페나믹산(flufenamic acid) 또는 메페나믹산(mefenamic acid).

<283> 추가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합하는 신경원성 제제는 보고된 편두통 치료용 제제일 수 있다. 이러한 제제에 대한 비 제한적 예로는, 알모트립탄(almotriptan) 또는 알모트립탄 말레이트(almotriptan malate) 등의 트립탄(triptan), 나라트립탄(naratriptan) 또는 염산 나라트립탄(naratriptan hydrochloride), 리자트립탄(rizatriptan) 또는 리자트립탄 벤조에이트(rizatriptan benzoate), 수마트립탄(sumatriptan) 또는 수마트립탄 석시네이트(sumatriptan succinate), 졸마트립탄(zolmatriptan) 또는 졸미트립탄(zolmitriptan), 프로바트립탄(frovatriptan) 또는 프로바트립탄 석시네이트(frovatriptan succinate), 또는 엘레트립탄(eletriptan) 또는 엘레트립탄 하이드로브로마이드(eletriptan hydrobromide) 등이 있다. 본 공표의 구체예는 생명을 위협하는 세로토닌 증후군을 일으킬 수 있는, 트립탄(triptan)과 SSRI 또는 SNRI와의 조합을 제외시킬 수 있다.

<284> 여타 비 제한 예로는, 디하이드로에르고타민(dihydroergotamine) 또는 디하이드로에르고타민 메실레이트(dihydroergotamine mesylate), 에르고타민(ergotamine) 또는 에르고타민 타르타르산염(ergotamine tartrate) 등의 에르고트(ergot) 유도체, 디클로페낙(diclofenac) 또는 디클로페낙 칼륨(diclofenac potassium) 또는 디클로페낙 나트륨(diclofenac sodium), 플루비프로펜(flurbiprofen), 아미트립틸린(amitriptyline), 노르트립틸린(nortriptyline), 디발프로엑스(divalproex) 또는 디발프로엑스 나트륨(divalproex sodium), 프로프라놀올(propranolol) 또는 프로프라놀올 염산염(propranolol hydrochloride), 베라파밀(verapamil), 메티세르기드(methysergide)(CAS RN 361-37-5), 메토클로프라미드/metoclopramide, 프로클로로페라진(prochlorperazine)(CAS RN 58-38-8), 아세트아미노펜(acetaminophen), 토피라메이트(topiramate), GW274150([2-[(1-이미노에틸) 아미노]에틸]-L-호모사이스테인), 또는 가나살론(ganaxalone)(CAS RN 38398-32-2) 등이 있다.

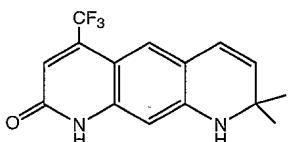
<285> 추가적인 비 제한적 예로는, 셀레콕시브(Celecoxib) 등의 COX-2 억제제가 있다.

<286> 여타 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합하는 신경원성 제제는 보고된 핵 호르몬 수용체 조절제이다. 핵 호르몬 수용체는 유전자 표현을 조정하기 위해 리간드 상호작용을 통해 활성화되며, 일부 경우에는 세포 신호전달 경로의 일부로서 활성화된다. 보고된 조절제에 대한 비 제한적 예로는, 디하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone)과 같은 디하이드로테스토스테론 작용제(dihydrotestosterone agonist), LG121071(4-에틸-1,2,3,4-테트라하이드로-6-(트리플루오로메틸)-8-피리도노[5,6-g]-퀴놀린)과 같은 2-퀴놀론, 미국 특허 제6,017,924호에 기재된 비 스테로이드성 작용제 또는 부분 작용제 화합물, LGD2226(WO 01/16108호, WO 01/16133호, WO 01/16139호, 및 Rosen 외 "Novel, non-steroidal, selective androgen receptor modulators (SARMs) with anabolic activity in bone and muscle and improved safety profile." J

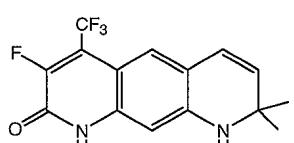
Musculoskeletal Neuronal Interact. 2002 2(3):222-4 참조), 또는 LGD2941(Ligand Pharmaceuticals Inc.와 TAP Pharmaceutical Products Inc.간의 공동연구).

<287> 보고된 조절제에 대한 추가적 비 제한 예로는, 앤다린(andarine), 오스타린(ostarine), 프로스타린(prostarin), 또는 안드로무스틴(andromustine) 등(모두 GTx, Inc.)의 선택적 안드로겐(androgen) 수용체 조절제(SARM), GTx-007(미국 특허 제6,492,554호)과 같은 비칼루타미드(bicalutamide) 또는 비칼루타미드 유도체, 또는 미국 특허 제6,492,554호에 기재된 SARM 등이 있다.

<288> 보고된 조절제에 대한 부가적 비 제한 예로는, 사이프로테론(cyproterone), 비칼루타미드(bicalutamide), 플루타미드(flutamide), 또는 닐루타미드(nilutamide) 등의 안드로겐(androgen) 수용체 길항제, 아래의 구조로 표시되는 LG120907등의 2-퀴놀론(quinolone):



<289> 또는 다음의 구조로 표시되는 유도체 화합물:



<290> (Allan 외 "Therapeutic androgen receptor ligands Nucl Recept Signal 2003; 1: e009 참조); Miyachi 외 ("Potent novel nonsteroidal androgen antagonists with a phthalimide skeleton." Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997 7:1483-1488)가 기재한 조절제 등의 프탈라미드(phthalamide), 오사테론(osaterone) 또는 오사테론 아세테이트 (osaterone acetate), 하이드록시플루타미드(hydroxyflutamide), 또는 미국 특허 제6,017,924호에 기재된 것과 같은 비 스테로이드성 길항제 등이 있다.

<291> 보고된 조절제에 대한 여타 비 제한적 예로는, 레티노산(retinoic acid) 수용체 작용제, 예를 들어 올-트랜스 레티노산(all-trans retinoic acid)(트레티노인(Tretinoin)), 이소트레티노인(isotretinoin)(13-시스-레티노산), 9-시스 레티노산, 벡사로텐(bexarotene), TAC-101(4-[3,5-비스(트리메틸시릴) 벤즈아미드] 벤조산), AC-261066 (Lund 외 "Discovery of a potent, orally available, and isoform-selective retinoic acid beta2 receptor agonist." J Med Chem. 2005 48(24):7517-9 참조), LGD1550((2E,4E,6E)-3-mea메틸-7-(3,5-디-테르-부틸펜-일)옥타트리엔산(octatrienoic acid)), E6060(E6060 [4-{5-[7-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤조[b]푸란-2-일]-1H-2-피롤일}벤조산], Schapira 외 ("In silico discovery of novel Retinoic Acid receptor agonist structures." BMC Struct Biol. 2001; 1:1 (published online 2001 June 4) where "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")가 기재한 작용제 1 또는 2, 합성 아세틸렌 레티노산(synthetic acetylenic retinoic acid), 예를 들어 AGN 190121(CAS RN: 132032-67-8), AGN 190168(또는 타자로텐(Tazarotene) 또는 CAS RN 118292-40-3), 또는 이의 대사물질 AGN 190299(CAS RN 118292-41-4), 에트레티네이트(Etretinate), 아시트레틴(acitretin), 아세틸렌 레니토에이트(acetylenic retinoate), 예를 들어 AGN 190073(CAS 132032-68-9), 또는 AGN 190089(또는 3-페리딘카르복실산, 6-(4-(2,6,6-트리메틸-1-사이클로헥센-1-일)-3-부텐-1-이닐)-, 에틸 에스테르 또는 CAS RN 116627-73-7) 등이 있다.

<292> 부가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합에 사용하는 추가 제제는 티록신(thyroxin), 트리-이오도티로닌(tri-iodothyronine), 또는 레보티록신(levothyroxine)에서 선택된 보고된 조절제일 수 있다.

<293> 대안적으로, 추가 제제는 비타민 D(1,25-디하이드록시비타민(dihydroxyvitamine D₃)) 수용체 조절제, 예를 들어 칼시트리올(calcitriol) 또는 Ma 외 ("Identification and characterization of noncalcemic, tissue-selective, nonsecosteroidal vitamin D receptor modulators." J Clin Invest. 2006 116(4):892-904) 또는 Molnar 외 ("Vitamin D receptor agonists specifically modulate the volume of the ligand-binding

pocket." *J Biol Chem.* 2006 281(15):10516-26) 또는 Milliken 外 ("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) 또는 Yee 外 ("Vitamin D receptor modulators for inflammation and cancer." *Mini Rev Med Chem.* 2005 5(8):761-78) 또는 Adachi 外 "Selective activation of vitamin D receptor by lithocholic acid acetate, a bile acid 유도체." *J Lipid Res.* 2005 46(1):46-57)에 기재된 화합물이다.

- <296> 덧붙여, 추가 제제는 보고된 코르티솔(cortisol) 수용체 조절제, 예를 들어 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 또는 그 전구약물 메틸프레드니솔론 술렙타네이트(methylprednisolone suleptanate), PI-1020(NCX-1020 또는 부데소니드-21-나트로옥시메틸벤조에이트, 플루티카손 푸로에이트(fluticasone furoate), GW-215864, 베타메타손 밸러레이트(betamethasone valerate), 베클로메타손(beclomethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 또는 BVT-3498 (AMG-311)일 수 있다.
- <297> 대안적으로, 추가 제제는 스피로노락톤(spironolactone) 또는 에프레레논(eplerenone) 등의 보고된 알도스테론(aldosterone)(또는 미네랄코르티코이드(mineralocorticoid)) 수용체 조절제일 수 있다.
- <298> 여타 구체예에서, 추가 제제는 프로게스테론(progesterone) 수용체 조절제, 예를 들어 아소프리스닐(Asoprisnil)(CAS RN 199396-76-4), 메소프로게스틴(mesoprogesterin) 또는 J1042, J956, 메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate, MPA), R5020, 타나프로게트(tanaproget), 트리메게스톤(trimegestone), 프로게스테론(progesterone), 노르게스토메트(norgestomet), 멜렌게스트롤 아세테이트(melengestrol acetate), 미페프리스톤(mifepristone), 오나프리스톤(onapristone), ZK137316, ZK230211(Fuhrmann "Synthesis and biological activity of a novel, highly potent progesterone receptor antagonist." *J Med Chem.* 2000 43(26):5010-6 참조), 또는 Spitz "Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview." *Steroids* 2003 68(10-13):981-93에 기재된 화합물일 수 있다.
- <299> 부가 구체예에서, 추가 제제는 보고된 i) 폐록시좀(peroxisome) 증식체 활성화 수용체 작용제, 예를 들어 무라글리타자르(muraglitazar), 테사글리타자르(tesagliptazar), 레글리타자르(reglitazar), GW-409544(Xu 外 "Structural determinants of ligand binding selectivity between the peroxisome proliferator-activated receptors." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 98(24):13919-24 참조), 또는 DRL 11605(Dr. Reddy's Laboratories), ii) 폐록시좀(peroxisome) 증식체 활성화 수용체 알파 작용제, 예를 들어 클로피브레이트(clofibrate), 시프로피브레이트(ciprofibrate), 폐노피브레이트(fenofibrate), 젬피브로질(gemfibrozil), DRF-10945(Dr. Reddy's Laboratories), iii) 폐록시좀(peroxisome) 증식체 활성화 수용체 멜타 작용제, 예를 들어 GW501516(CAS RN 317318-70-0), 또는 iv) 폐록시좀(peroxisome) 증식체 활성화 감마 수용체 작용제, 예를 들어 하이드록시옥타데카디enoic acid(HODE), 프로스타글란дин(prostaglandin) 유도체, 예를 들어 15-데옥시-멜타12,14-프로스타글란дин J2, 티아졸리딘디온(thiazolidinedione)(글리타존(glitazone)), 예를 들어 피오글리타존(pioglitazone), 트로글리타존(troglitazone), 로지글리타존(rosiglitazone) 또는 로지글리타존 말레이트(rosiglitazone maleate), 시글리타존(ciglitazone), 발라글리타존(Balaglitazone) 또는 DRF-2593, AMG 131(암젠), 또는 G1262570(글락소웰컴) 등이 될 수 있다. 추가적 구체예에서, PPAR γ 리간드는 T0070907(CAS RN 313516-66-4) 또는 GW9662(CAS RN 22978-25-2) 등의 PPAR γ 길항제이다.
- <300> 추가적 구체예에서, 추가 제제는 "고아(orphan)" 핵 호르몬 수용체에 대한 보고된 조절제일 수 있다. 구체예로는 미국 특허 제6,924,311호에 기재된 화합물과 같은 보고된 간 X 수용체 조절제, Maloney 外 ("Identification of a chemical tool for the orphan nuclear receptor FXR." *J Med Chem.* 2000 43(16):2971-4)가 기재한 바와 같은 GW4064 등의 파르네소이드(farnesoid) X 수용체, RXR 수용체, 1,4-비스[2-(3,5-디클로로피리딜옥시)]벤젠(TCPOBOP) 등의 CAR 수용체, 또는 SR-12813(테트라-에틸 2-(3,5-디-테르트-부틸-4-하이드록시페닐)에테닐)-1,1-비스포스포네이트)등의 PXR 수용체 등이 있다.
- <301> 추가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합하는 제제는 에틸 에이코사펜타에노에이트(ethyl eicosapentaenoate) 또는 에틸-EPA(5,8,11,14,17-에이코사펜타에노이산 에틸 에스테르(eicosapentaenoic acid ethyl ester) 또는 미락시온(miraxion)이라고도 알려짐, CAS RN 86227-47-6), 도코사헥사에노이산(docosahexaenoic acid, DHA), 또는 레티노이드산(retinoid acid) 약물일 수 있다. 추가적 비 제한 예로서, 해당 제제는 오마코르(Omacor), DHA와 EPA의 조합물, 또는 이데베논(idabenone)(CAS RN 58186-27-

9)일 수 있다.

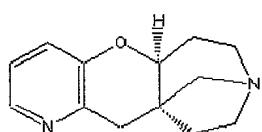
<302> 부가적 구체예에서, 보고된 뉴트로핀(nootropic) 화합물은 MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합제제로 사용될 수 있다. 이러한 조합물에 대한 비 제한적 예로는, 피라세탐(Piracetam)(뉴트로필(Nootropil)), 아나라세탐(Aniracetam), 옥시라세탐(Oxiracetam), 프라미라세탐(Pramiracetam), 피리티놀(Pyritinol)(에너볼(Enerbol)), 에르콜로이드 메실레이트(Ergoloid mesylates)(하이델진(Hydergine)), 갈란타민(Galantamine) 또는 또는 갈란타민 하이드로브로마이드(Galantamine hydrobromide), 셀레길린(Selegiline), 센트로페녹신(Centrophenoxine)(루시드릴(Lucidril)), 데스모프레신(Desmopressin)(DDAVP), 니세르골린(Nicergoline), 빈포세틴(Vinpocetine), 피카밀론(Picamilon), 바소프레신(Vasopressin), 밀라세미드(Milacemide), FK-960, FK-962, 레베티라세탐(levetiracetam), 네피라세탐(nefiracetam), 또는 하이퍼진 A(hyperzine A)(CAS RN: 102518-79-6) 등이 있다.

<303> 이러한 화합물에 대한 추가적 비 제한 예로는, 아납소스(anapsos)(CAS RN 75919-65-2), 네브라세탐(nebracetam)(CAS RN 97205-34-0 또는 116041-13-5), 메트리포네이트(metrifonate), 엔사쿨린(ensaculin)(또는 CAS RN 155773-59-4 또는 KA-672) 또는 엔사쿨린 HC1(ensaculin HC1), 로칸(Rokan)(CAS RN 122933-57-7 또는 EGb 761), AC-3933(5-(3-메톡시페닐)-3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,6-나프티리딘) 또는 이의 수산화 대사물질 SX-5745(3-(5-하이드록시메틸-1,2,4-옥시디아졸-3-일)-5-(3-메톡시페닐)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,6-나프티리딘), JTP-2942(CAS RN 148152-77-6), 사벨루졸(sabeluzole)(CAS RN 104383-17-7), 라도스티길(ladostigil)(CAS RN 209394-27-4), 콜린알포세레이트(choline alphoscerate)(CAS RN 28319-77-9 또는 글리아틸린(Gliatilin), 디메본(Dimebon)(CAS RN 3613-73-8), 트라미프로세이트(tramiprosate)(CAS RN 3687-18-1), 오미가필(omigapil)(CAS RN 181296-84-4), 세바라세탐(cebaracetam)(CAS RN 113957-09-8), 파소라세탐(fasoracetam)(CAS RN 110958-19-5), PD-151832(Jaen 外 "In vitro and in vivo evaluation of the subtype-selective muscarinic agonist PD 151832." Life Sci. 1995 56(11-12):845-52 참조), 빈코네이트(Vinconate)(CAS RN 70704-03-9), PYM-50028(코간) 또는 Harvey("Natural Products in Drug Discovery and Development. 27-28 June 2005, London, UK." IDrugs. 2005 8(9):719-21)가 기재한 바와 같은 PYM-50018(메이오간(Myogane)), SR-46559A (3-[N-(2-디에틸-아미노-2-메틸프로필)-6-페닐-5-프로필], 디하이드로에르고크리스틴(dihydroergocrinestine)(CAS RN 17479-19-5), 다벨로틴(dabelotine)(CAS RN 118976-38-8), 자나페질(zanapezil)(CAS RN 142852-50-4) 등이 있다.

<304> 부가적 비 제한 예로는, NBI-113(Neurocrine Biosciences, Inc. 제조), NDD-094(Novartis 제조), P-58 또는 P58(Pfizer 제조), 또는 SR-57667(Sanofi-Synthelabo 제조) 등이 있다.

<305> 추가적 구체예에서, 4-아실아미노피리딘 제제와의 조합에 사용되는 신경원성 제제는 보고된 AMPA 조절제일 수 있다. 비 제한적 예로는, CX-516 또는 암파렉스(ampalex)(CAS RN 154235-83-3), Org-24448(CAS RN 211735-76-1), LY451395(2-프로판슬忿아미드(propanesulfonamide), N-[(2R)-2-[4'-(2-[(메틸슬忿)아미노]에틸)[1,1'-비페닐]-4-일]프로필]-), LY-450108(Jhee 外 "Multiple-dose plasma pharmacokinetic and safety study of LY450108 and LY451395 (AMPA receptor potentiators) and their concentration in cerebrospinal fluid in healthy human subjects." J Clin Pharmacol. 2006 46(4):424-32 참조), 및 CX717 등이 있다. 보고된 길항제에 대한 추가적 예로는 이람파넬(irampane)(CAS RN 206260-33-5) 및 E-2007이 있다.

<306> 덧붙여, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합하는 제제는 보고된 니코틴(nicotinic) 수용체 조절제일 수 있다. 이러한 조절제에 대한 비 제한적 예로는, 니코틴(nicotine), 아세틸콜린(acetylcholine), 카르바밀콜린(carbamylcholine), 에피바티딘(epibatidine), ABT-418(파리딜 그룹을 니코틴으로 대체하는 이속사졸 반족(ixoxazole moiety)을 지녀 니코틴과 구조적으로 유사), 에피복시딘(epiboxidine)(에피바티딘과 ABT-418의 원소를 모두 가진 구조적 동족체), ABT-594(에피바티딘의 아제티딘(azetidine) 동족체), 로베린(lobeline), 아래의 화학식으로 표현되는 SSR-591813:



<307> 또는 SIB-1508(알티니클린(altnicline)) 등이 있다.

<308> 추가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합에 사용되는 제제는 보고된 아로마타제(aromatase) 억제제일 수 있다. 보고된 아로마타제(aromatase) 억제제에는 비스테로이드성 또는 스테로이드성 제제가 있으며, 이들에 국한되는 것은 아니다. 헴 보결분자족(heme prosthetic group)을 통해 아로마타제

(aromatase)를 억제하는 비스테로이드성 제제에 대한 비 제한적 예로는, 아나스트로졸(anastrozole)(Arimidex®), 레트로졸(letrozole)(Femara®), 또는 보로졸(vorozole)(Rivisor) 등이 있다. 아로마타제(aromatase)를 비활성화시키는 스테로이드성 아로마타제억제제(aromatase inhibitor, AI)의 비 제한적 예로는 엑세메스탄(exemestane)(Aromasin®), 안드로스텐디온(androstenedione), 또는 포르메스탄(formestane)(렌타론(lentaron)) 등이 있으며 이들에 국한되지는 않는다.

<309> 본원에 기재된 조합물 또는 방법에 사용할 수 있는 보고된 아로마타제(aromatase)에 대한 비 제한적 추가 예로는, 아미노글루테티미드(glutethimide), 4-안드로스텐(androstene)-3,6,17-트리온(trione)(또는 "6-OXO", 또는 졸레드론산(zoledronic acid) 또는 조메타(Zometa, CAS RN 118072-93-8) 등이 있다.

<310> 부가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 보고된 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM)와의 조합물이 본원에 기재된 바대로 사용되었을 수 있다. 비 제한적 예로는, 에스트라디올, 타목시펜, 랄록시펜(raloxifene), 토레미펜(toremifene), 클로미펜(clomifene), 바제독시펜(bazedoxifene), 아르족시펜(arzoxifene), 또는 라소폭시펜(lasoxifene) 등이 있다. 추가적 비 제한 예로는 센트크로만(centchroman), 클로미펜(clomiphene), 또는 드로록시펜(droloxifene) 등의 스테로이드 길항제 또는 부분 작용제가 있다.

<311> 여타 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 보고된 칸나비노이드(cannabinoid) 수용체 조절제와의 조합물이 본원에 기재된 바대로 사용될 수도 있다. 비 제한적 예로는, 합성 칸나비노이드, 내생적 칸나비노이드, 또는 천연 칸나비노이드 등이 있다. 일부 구체예에서, 보고된 칸나비노이드 수용체 조절제는 리모나반트(rimonabant, SR141716 또는 아콤플리아(Acomplia)), 나빌론(nabilone), 레보난트라돌(levonantradol), 마리놀(marinol), 또는 사티벡스(sativex)(THC와 CBD를 모두 함유한 추출물)이다. 내생적 칸나비노이드에 대한 비 제한적 예로는 아라키도닐 에타놀아민(arachidonyl ethanolamine)(아난다미드(anandamide)), 도코사테트라에닐에탄올아미드(docosatetraenylethanolamide) 또는 호모-γ-리노에닐에타놀아미드(homo-γ-linoenylethanolamide)와 같은 아난다미드의 동족체, 논칸나비미메틱 팔미토일에탄올아민(noncannabimimetic palmitoylethanolamine) 또는 올에오일에탄올아민(oleoylethanolamine)과 같은 N-아실 에탄올아민(N-acyl ethanolamine) 신호전달 지질, 또는 2-아라키도닐 글리세롤(2-arachidonyl glycerol) 등이 있다. 천연 칸나비노이드에 대한 비 제한적 예로는 테트라하이드로칸나비놀(tetrahydrocannabinol, THC), 칸나비디올(cannabidiol, CBD), 칸나비놀(cannabinol, CBN), 칸나비게롤(cannabigerol, CBG), 칸나비크로멘(cannabichromene, CBC), 칸나비사이클올(cannabicyclol, CBL), 칸나비바롤(cannabivarol, CBV), 테트라하이드로칸나비바린(tetrahydrocannabivarin, THCV), 칸나비디바린(cannabidivarin, CBDV), 칸나비크로메바린(cannabichromevarin, CBCV), 칸나비게로바린(cannabigerovarin, CBGV), 또는 칸나비게롤 모노에틸 에테르(cannabigerol monoethyl ether, CBGM) 등이 있다.

<312> 계속해서 부가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합에 사용되는 제제는 보고된 FAAH(지방산 아미드 가수분해효소-fatty acid amide hydrolase) 억제제이다. 보고된 억제제에 대한 비 제한적 예로는, URB597(3'-카르바모일-비페닐-3-일-사이클로헥실카르바메이트), CAY10401(1-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일-9-옥타데신-1-온), OL-135(1-옥소-1[5-(2-피리딜)-2-일]-7-페닐헵탄), 아난다미드(anandamide) (CAS RN 94421-68-8), AA-5-HT (Bisogno 외 "Arachidonoylserotonin and other novel inhibitors of fatty acid amide hydrolase." *Biochem Biophys Res Commun.* 1998 248(3):515-22 참조), 1-옥탄술포닐 플루오라이드(Octanesulfonyl fluoride), 또는 0-2142 또는 Di Marzo 외 ("A structure/activity relationship study on arvanil, an endocannabinoid and vanilloid hybrid." *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 300(3):984-91)가 기재한 또 다른 아르바닐(arvanil) 유도체 FAAH 억제제 등이 있다.

<313> 부가적 비 제한 예로는, SSR 411298(Sanofi-Aventis 제조), JNJ28614118 (Johnson & Johnson 제조), 또는 SSR 101010(Sanofi-Aventis제조) 등이 있다.

<314> 추가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합에 사용되는 제제는 보고된 산화질소 기능 조절제일 수 있다. 비 제한적 예의 하나로 실헤나필(Viagra®)을 들 수 있다.

<315> 추가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합에 사용되는 제제는 보고된 프로락틴(prolactin) 조절제 또는 프로락틴 조절제일 수 있다.

<316> 추가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합에 사용되는 제제는 보고된 항바이러스성 제제일 수 있으며, 비 제한적 예로는 리바비린(ribavirin) 및 아만타딘(amantadine)이 있다.

<317> 추가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합에 사용되는 제제는 천연물의 구성성분

또는 그러한 구성성분의 유도체일 수 있다. 일부 구체예에서, 구성성분 또는 이의 유도체는 단리 형태, 즉 본원에 공표된 화합물 또는 방법 사용 전 해당 구성성분에서 일반적으로 관찰되는 하나 이상의 분자 또는 고분자로부터 분리된 형태를 띤다. 여타 구체예에서, 해당 구성성분 또는 유도체는 이들에서 일반적으로 관찰되는 하나 이상의 분자 또는 고분자로부터 온전히 또는 부분적으로 정제된다. 본원에 기재된 바와 같은 구성성분에서 관찰되는 분자 또는 고분자에 대한 대표적 사례는 식물 또는 식물 부분, 동물 또는 동물 부분, 식품 또는 음료 제품 등이 있다.

<318> 이러한 구성성분에 대한 비 제한적 예로는, 폴린산(folic acid), 폴레이트(folate), 메틸폴레이트(methylfolate), 시트러스 플라보노이드(citrus flavonoid) 등의 플라비노이드(flavonoid), 퀘르세틴(Quercetin), 카엠페롤(Kaempferol), 미리세틴(Myricetin), 또는 이소르함네틴(Isorhamnetin)등의 플라보놀(flavonol), 루테올린(Luteolin) 또는 아피게닌(Apigenin) 등의 플라본(flavone), 헤스페레틴(Hesperetin), 나린게닌(Naringenin), 또는 에리오딕티올(Eriodictyol) 등의 플라바논(flavanone), 플라반-3-올(flavan-3-ol)(단량체, 이합체, 또는 중량체 플라바논 포함), 예를 들어 (+)-카테킨(Catechin), (+)-갈로카테킨(Gallocatechin), (-)-에피카테킨(Epicatechin), (-)-에피갈로카테킨(Epigallocatechin), (-)-에피카테킨3-갈레이트(Epicatechin 3-gallate), (-)-에피갈로카테킨3-갈레이트(Epigallocatechin 3-gallate), 테아플라빈(Theaflavin), 테아플라빈3-갈레이트(Theaflavin 3-gallate), 테아플라빈 3-갈레이트(Theaflavin 3'-gallate), 테아플라빈 3,3 디갈레이트(Theaflavin 3,3' digallate), 테아루비진(Thearubigin), 또는 프로안토시아닌(Proanthocyanidin); 시아닌(Cyanidin), 델피니딘(Delphinidin), 말비딘(Malvidin), 펠라르고닌(Pelargonidin), 페오니딘(Peonidin), 또는 페투니딘(Petunidin) 등의 안토시아닌(anthocyanidin); 다이드제인(daidzein), 제니스테인(genistein), 또는 글리시테인(glycitein) 등의 이소플라본(isoflavone); 플라보피리돌(flavopiridol); 크산토후몰(Xanthohumol) 등의 프레닐레이티드 칼콘(prenylated chalcone); 이소크산토후몰(Isoxanthohumol) 등의 비-프레닐레이티드 플라바논(non-prenylated flavanone); 칼코나린게닌(Chalconaringenin) 등의 비-프레닐레이티드 칼콘(non-prenylated chalcone); 나린게닌(Naringenin) 등의 비-프레닐레이티드 플라바논(non-prenylated flavanone); 레스베라톨(Resveratrol); 또는 항산화 기능식품(다크초콜릿 또는 비가공 또는 비정제 초콜릿과 같은 임의의 초콜릿 형태 등) 등이 있다.

<319> 추가적인 비 제한 예로는, 플라보 글리코사이드(flavo glycoside) 또는 테르펜(terpene) 등의 정코 빌로바(*Ginkgo biloba*) 성분이 있다. 일부 구체예에서, 해당 성분은 플라보놀(flavonol) 또는 플라본 글리코사이드(flavone glycoside), 또는 쿠에르세틴(quercetin) 또는 카엠페롤 글리코사이드(kaempferol glycoside), 또는 루틴(rutin) 등의 플라비노이드(flavonoid), 또는 징크골라이드(ginkgolide) A,B,C, 또는 M, 또는 빌로발리드(bilobalide) 등의 테르페노이드(terpenoid)이다.

<320> 부가적 비 제한 예로는, 플라보놀(flavonol), 또는 관련 과합체(oligomer), 또는 US2005/245601AA호, US2002/018807AA호, US2003/180406AA호, US2002/086833AA호, US2004/0236123호, WO9809533호, 또는 WO9945788호에 기재된 폴리페놀(polyphenol); 프로시아니딘(procyanidin) 또는 이의 유도체 또는 US2005/171029AA호에 기재된 폴리페놀(polyphenol); US2003/104075AA호에 기재된 바와 같은, 임의로 L-아르기닌(arginine)과 조합한 프로시아니딘(procyanidin), US2005/031762AA호에 기재된 바와 같은 저지방 코코아 추출물, US2002/107292AA호에 기재된 바와 같은 조성물을 함유하는 리포필릭(lipophilic) 생체활성 화합물, US2002/004523AA호에 기재된 바와 같이 하나 이상의 폴리페놀(polyphenol) 또는 프로시아니딘(procyanidin)을 포함하는 등의 코코아 추출물, 미국 특허 제 5,139,802호 또는 제5,130,154호에 기재된 바와 같은 산화시킨 찻잎 추출물, WO 2002/024002호에 기재된 바와 같은 식품 첨가물 등이 있다.

<321> 상기한 구성성분을 포함하는 조성물 단독 또는 본원에 기재된 바와 같은 4-아실아미노페리딘 유도체와의 조합은 본 공표 내에 포함되어 있다.

<322> 추가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노페리딘 유도체와의 조합에 사용되는 제제는 칼시토닌(calcitonin) 또는 '고아 펩티드(orphan peptide)' PHM-27(Ma 외 "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 참조) 등의 보고된 칼시토닌(calcitonin) 수용체 작용제일 수 있다. 부가적 비 제한 예로는 Kemia, Inc의 작용제가 있다.

<323> 대안적 구체예에서, 해당 제제는 파라티로이드(parathyroid) 호르몬 등의 파라티로이드(parathyroid) 호르몬 활성에 대한 보고된 조절제, 또는 파라티로이드(parathyroid) 호르몬 수용체 조절제일 수 있다.

<324> 추가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노페리딘 유도체와의 조합에 사용되는 제제는 보고된 항산화제,

예를 들어 N-아세틸시스테인(acetylcysteine) 또는 아세틸시스테인(acetyl cysteine), 디수펜톤 나트륨(disufenton sodium)(또는 CAS RN 168021-79-2 또는 세로비브(Cerovive)), 액티빈(activin, CAS RN 104625-48-1), 세레늄(selenium), L-메티오닌(L-methionine), 알파(alpha), 감마(gamma), 베타(beta), 또는 델타(delta), 또는 조합, 토코페롤(tocopherol), 알파 리포산(alpha lipoic acid), 코엔자임 Q(Coenzyme Q), 벤즈이미다졸(Benzimidazole), 벤조산(benzoic acid), 디피리다몰(dipyridamole), 글루코사민(glucosamine), IRFI-016(2(2,3-디하이드로(dihydro)-5-아세톡시(acetoxyl)-4,6,7-트리메틸벤조푸라닐(trimethylbenzofuranyl)) 아세트산(acetic acid)), L-카르노신(L-carnosine), L-히스티딘(L-Histidine), 글리신(glycine), 플라보콕시드(flavocoxid, 또는 LIMBREL), 임의적으로 카테킨(catechin, 3,3',4',5,7-펜타하이드록시플라반(pentahydroxyflavan, 2R,3S 형태))을 함유한 바이칼린(baicalin) 및/또는 이의 임체이성질체, 마소프로콜(masoprolac, CAS RN 27686-84-6), 메스나(mesna, CAS RN 19767-45-4), 프로부콜(probucol, CAS RN 23288-49-5), 실리비닌(silibinin, CAS RN 22888-70-6), 소르비닐(sorbinil, CAS RN 68367-52-2), 스페르민(spermine), 탄제레틴(tangeretin, CAS RN 481-53-8), 부틸화 하이드록시아니솔(butylated hydroxyanisole, BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(butylated hydroxytoluene, BHT), 프로필 갈레이트(propyl gallate, PG), 터셔리(tertiary)-부틸(butyl)-하이드로퀴논(hydroquinone, TBHQ), 노르디하이드로구아이아레틱산(nordihydroguaiaretic acid, CAS RN 500-38-9), 아스타크산틴(astaxanthin, CAS RN 472-61-7), 또는 항산화 플라보노이드(antioxidant flavonoid) 등이 될 수 있다.

<325> 추가적 비 제한 예로는 비타민, 예를 들어, 비타민 A(레티놀, Retinol) 또는 C(아스코르빈산, Ascorbic acid) 또는 E(토코트리에놀(Tocotrienol) 및/또는 토코페롤(Tocopherol) 포함), 코엔자임Q10(Coenzyme Q10, CoQ10), 망간(Manganese), 또는 멜라토닌(Melatonin) 등의 비타민 보조인자 또는 미네랄, 라이코펜(Lycopene), 루테인(Lutein), 알파-카로틴(Alpha-carotene), 베타-카로틴(Beta-carotene), 제아크산틴(Zeaxanthin), 아스타크산틴(Astaxanthin), 또는 칸타크산틴(Anthaxanthin) 등의 카로테노이드 테르페노이드(carotenoid terpenoid), 유게놀(Eugenol) 등의 비-카로테노이드 테르페노이드(non-carotenoid terpenoid), 플라보노이드 폴리페놀릭(flavonoid polyphenolic)(또는 바이오플라보노이드(bioflavonoid)), 레스베라트롤(Resveratrol), 프테로스틸벤(Pterostilbene)(레스베라트롤의 메톡실화 동족체), 카エン페롤(Kaempferol), 미리세틴(Myricetin), 이소르함네틴(Isorhamnetin), 프로안토시아닌(Proanthocyanidin), 또는 탄닌(tannin)등의 플라보놀(flavonol), 쿠에르세틴(Quercetin), 루틴(rutin), 루테올린(Luteolin), 아피게닌(Apigenin), 또는 탄제리틴(Tangeritin) 등의 플라본(flavone), 헤스페레틴(Hesperetin) 또는 이의 대사물질 헤스페리딘(hesperidin), 나린게닌(naringenin) 또는 이의 전구체 나린진(naringin), 또는 에리오딕티올(Eriodictyol) 등의 플라바논(flavanone), 카테킨(Catechin), 갈로카테킨(Gallocatechin), 에피카테킨(Epicatechin) 또는 이의 갈레이트 형태, 에피갈로카테킨(Epigallocatechin) 또는 이의 갈레이트 형태, 테아플라빈(Theaflavin) 또는 이의 갈레이트 형태, 또는 테아루비긴(Thearubigin) 등의 플라반-3-올(flavan-3-ols)(안토시아닌, anthocyanidin), 게니스테인(Genistein), 다이드제인(Daidzein), 또는 글리시테인(Glycitein) 등의 이소플라본 피토에스트로겐(isoflavone phytoestrogens), 시아니딘(Cyanidin), 델피니딘(Delphinidin), 말비딘(Malvidin), 펠라르고니딘(Pelargonidin), 페오니딘(Peonidin), 또는 페투니딘(Petunidin) 등의 안토시아닌스(anthocyanins), 폐놀산(phenolic acid) 또는 이의 에스테르, 예를 들어, 엘라그산(Ellagic acid), 갈산(Gallic acid), 살리실산(Salicylic acid), 로즈마린산(Rosmarinic acid), 신남산(Cinnamic acid), 또는 이의 유도체인 폐룰린산(ferulic acid), 클로로겐산(Chlorogenic acid), 치코리산(Chicoric acid), 갈로탄닌(Gallotannin), 또는 엘라기탄닌(Ellagitannin), 논플라보노이드 폐놀릭(nonflavonoid phenolic), 예를 들어, 쿠르쿠민(Curcumin), 안토크산틴(anthoxanthin), 베타시아닌(betacyanin), 시트르산(Citric acid), 요산(Uric acid), R-α-리포산(R-α-lipoic acid), 또는 실리마린(Silymarin) 등이 포함된다.

<326> 부가적 비 제한 예로는, 1-(카르복시메틸티오(carboxymethylthio)테트라데칸(tetradecane), 2,2,5,7,8-펜타메틸(pentamethyl)-1-하이드록시크로만(hydroxychroman), 2,2,6,6-테트라메틸(tetramethyl)-4-페페리디놀(piperidinol)-N-옥실(oxy1), 2,5-디(di)-테르트(tert)-부틸하이드로퀴논(butylhydroquinone), 2-테르트(tert)-부틸하이드로퀴논(butylhydroquinone), 3,4-디하이드록시페닐에탄올(dihydroxyphenylethanol), 3-하이드록시파리딘(hydroxypyridine), 3-하이드록시타모시펜(hydroxytamoxifen), 4-쿠마르산(coumaric acid), 4-하이드록시아니솔(hydroxyanisole), 4-하이드록시페닐에탄올(hydroxyphenylethanol), 4-메틸카테콜(methylcatechol), 5,6,7,8-테트라하이드로비옵테린(tetrahydrobiopterin), 6,6'-메틸렌비스(methylenebis)(2,2-디메틸(dimethyl)-4-메탄술폰산(methanesulfonic acid)-1,2-디하이드로퀴놀린(dihydroquinoine)), 6-하이드록시(hydroxy)-2,5,7,8-테트라메틸크로만((tetramethylchroman)-2-카르복실산(carboxylic acid), 6-메틸(methyl)-2-에틸(ethyl)-3-하이드록시피리딘(hydroxypyridine), 6-0-팔미토일아스코

르빈산(palmitoylascorbic acid), 아세토바닐론(acetovanillone), 악테오시드(akteoside), 약토베긴(Actovegin), 알리신(allixin), 알릴 술피드(allyl sulfide), 알파(alpha)-펜틸(pentyl)-3-(2-퀴놀리닐메톡시)(quinolinylmethoxy)벤젠메탄올(benzenemethanol), 알파(alpha)-토코페롤 아세테이트(tocopherol acetate), 아폴리포프로틴 A-IV(apolipoprotein A-IV), 비메틸(bimethyl), 볼дин(boldine), 부실라민(bucillamine), 칼슘구연산염(Calcium Citrate), 칸타크산틴(Canthaxanthin), 크로세틴(crocin), 디알릴 트리술피드(diallyl trisulfide), 디카르빈(dicarbine), 디하이드로리포산(dihydrolipoic acid), 디메포스폰(dimephosphon), 엡셀렌(ebselen), 에파몰(Efamol), 엔케팔린-류(enkephalin-Leu), Ala(2)-Arg(6)-, 에르고티오네인(Ergothioneine), 에스쿨레틴(esculetin), 에센셜 303 포르테(essential 303 forte), 에토늄(Ethonium), 에토필린클로피브레이트(etofyllinclofibrate), 페노잔(fenozan), 글라우신(glaucine), H290-51, 히스티딜-프롤린 디케토피페라진(histidyl-proline diketopiperazine), 하이드로퀴논(hydroquinone), 하이포타우린(hypotaurine), 이데베논(idabenone), 인돌(indole)-3-카르비놀(carbinol), 이소아스코르빈산(isoascorbic acid), 코지산(kojic acid), 라시디핀(lacidipine), 로독사미드 트로메타민(1odoxamide tromethamine), 멕시돌(mexidol), 모린(morin), N,N'-디페닐(diphenyl)-4-페닐렌디아민(phenylenediamine), N-이소프로필(isopropyl)-N-페닐(phenyl)-4-페닐렌디아민(phenylenediamine), N-모노아세틸시스틴(monoacetyl cystine), 니카라벤(nicaraven), 니코티노일(nicotinoyl)-GABA, 니테카폰(nitecapone), 니트록실(nitroxyl), 노빌레틴(nobiletin), 옥시메타실(oxymethacil), p-테르트(tert)-부틸 카테콜(butyl catechol), 페니돈(phenidone), 프라미펙솔(pramipexol), 프로안토시아닌(proanthocyanidin), 프로시아닌(procyanidin), 프롤린디티오카르바메이트(prolinedithiocarbamate), 프로필 갈레이트(Propyl Gallate), 푸르푸로갈린(purpurogallin), 피롤리딘 디티오카르bamid(pyrrolidine dithiocarbamic acid), 레바미피드(rebamipide), 레티놀 팔미테이트(retinol palmitate), 살빈(salvin), 아셀렌산(Selenious Acid), 세사민(sesamin), 세사몰(sesamol), 소듐 셀레네이트(sodium selenate), 소듐 티오술페이트(sodium thiosulfate), 테아플리빈(theaflavin), 티아조리딘(thiazolidine)-4-카르복실산(carboxylic acid), 티릴라자드(tirilazad), 토코페릴퀴논(tocopherylquinone), 토코트리에놀(tocotrienol), 알파(alpha), 토코트리에놀(Tocotrienol), 트리사이클로데칸(tricyclodecane)-9-일(y1)-크산토게네이트(xanthogenate), 강황 추출물, U 74389F, U 74500A, U 78517F, 유비퀴논 9(ubiquinone 9), 바닐린(vanillin), 빈포세틴(vinpocetine), 키실로메타졸린(xylometazoline), 제타 카로틴(zeta Carotene), 질라스코르브(zilascorb), 아연 티오네인(zinc thionein), 또는 조니스아미드(zonisamide) 등이 있다.

<327>

추가적인 구체예에서, MKC-231와 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합에 사용되는 제제는 노르에피네프린(norepinephrine) 수용체에 대한 보고된 조절제일 수 있다. 비 제한적인 예로는, 아토목세틴(Atomoxetine, Strattera), 탈수프람(talsupram), 토목세틴(tomoxetine), 노르트립틸린(nortriptyline), 니속세틴(nisoxetine), 레복세틴(reboxetine)(미국 특허 제4,229,449호에 기재), 또는 토목세틴(tomoxetine, 미국 특허 제4,314,081호에 기재) 등과 같은 노르에피네프린(norepinephrine) 재흡수 억제제, 또는 베타 아르레날린 작용제 등과 같은 직접 작용제를 들 수 있다.

<328>

추가적 비 제한 예로는, 에틸레프린(etilefrine) 등의 알파 아드레날린 작용제, 또는 클로니딘(clonidine, CAS RN 4205-90-7), 요힘빈(yohimbine), 미르타제핀(mirtazepine), 아티파메졸(atipamezole), 카르베디롤(carvedilol)과 같은 α 2-아드레날린 수용체(또는 α 2-아드레노셉터(adrenoceptor))에 대한 보고된 작용제, 덱스메데토미딘(dexmedetomidine) 또는 덱스메데토미딘 염산염(dexmedetomidine hydrochloride), 에페드린(ephedrine), 에피네프린(epinephrine), 에틸레프린(etilefrine), 리다미딘(lidamidine), 테트라메틸피라진(tetramethylpyrazine), 티자니딘(tizanidine) 또는 티자니딘 염산염(tizanidine hydrochloride), 아프라클로니딘(apraclonidine), 비톨테롤 메실레이트(bitolterol mesylate), 브리모니딘(brimonidine) 또는 브리모니딘 태르테르산염(brimonidine tartrate), 디피베프린(dipivefrin)(생체 내에서 에피네프린으로 전환됨), 구아나벤즈(guanabenz), 구안파신(guanfacine), 메틸도파(methyldopa), 알파메틸노르아드레날린(alphamethylnoradrenaline), 미바제롤(mivazerol), 천연 에페드린(natural ephedrine) 또는 D(-)에페드린(ephedrine), 임의의 에페드린(ephedrine)의 활성 형태 중 임이의 하나, 또는 이의 둘, 셋, 또는 넷의 임의의 조합, CHF1035 또는 놀로미롤 염산염(nolomirole hydrochloride, CAS RN 138531-51-8), 또는 로페시딘(lofexidine, CAS RN 31036-80-3) 등이 있다.

<329>

대안적 비 제한 예로는, 아드레날린 길항제, 예를 들어 요힘빈(yohimbine)(CAS RN 146-48-5) 또는 요힘빈 염산염(yohimbine hydrochloride), 이다족산(idazoxan), 플루파록산(fluparoxan), 미르타제핀(mirtazepine), 아티파메졸(atipamezole), 또는 RX781094(Elliott 외 "Peripheral pre and postjunctional alpha 2-adrenoceptors in man: studies with RX781094, a selective alpha 2 antagonist." J Hypertens Suppl. 1983 1(2):109-11 참

조) 등의 α 2-아드레날린 수용체에 대한 보고된 길항제가 있다.

<330> 여타 비 제한적 구체예로는 α 1-아드레날린 수용체, 예를 들어, 시라졸린(cirazoline), 모다피닐(modafinil), 에르고타민(ergotamine), 메타르아미놀(), 메톡사민(methoxamine), 미도드린(midodrine)(미도드린의 데글리시네이션(deglycation)을 통해 주요 대사산물인 데스글리미도드린(desglymidodrine) 형태로 대사되는 전구약물), 옥시메타졸린(oxymetazoline), 페닐에프린(phenylephrine), 페닐프로파놀아민(phenylpropanolamine), 또는 슈도에페드린(pseudoephedrine) 등에 대한 보고된 조절제가 있다.

<331> 부가적 구체예로는, 베타 아드레날린 수용체, 예를 들어 아부타민(arbutamine), 베푸놀올(befunolol), 시마테롤(cimaterol), 히게나민(higenamine), 이속스수프린(isoxsuprime), 메톡시펜아민(methoxyphenamine), 옥시페드린(oxyfedrine), 락토파민(ractopamine), 트레토퀴놀(tretoquinol), 또는 TQ-1016(TheraQuest Biosciences, LLC 제조) 등에 대한 보고된 조절제, 또는 프레날테롤(prenalterol), Ro 363, 또는 크사모테롤(xamoterol) 등의 보고된 β 1-아드레날린 수용체 조절제, 또는 도부타민(dobutamine)과 같은 보고된 β 1-아드레날린 수용체 작용제 등이 있다.

<332> 또 다르게는, 보고된 조절제는 β 2-아드레날린 수용체, 예를 들어 레보살부타몰(levosalbutamol, CAS RN 34391-04-3), 메타프로테레놀(metaproterenol), MN-221 또는 KUR-1246((-)-비스(2-{{(2S)-2-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(2-하이드록시에틸)페닐]에틸}아미노}-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-7-일)]옥시)-N,N-디메틸아세트아미드(dimethylacetamide)모노솔페이트(monosulfate) 또는 비스(2-[[2S)-2-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(2-하이드록시에틸)페닐]에틸}아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌(tetrahydronaphthalen)-7-일]옥시)-N,N-디메틸아세트아미드(dimethylacetamide)솔페이트(sulfate) 또는 CAS RN 194785-31-4), 널리딘(nylidrin), 오르시프레날린(orciprenaline), 피르부테롤(pirbuterol), 프로카테롤(procaterol), 레프로테롤(reprototerol), 리토드린(ritodrine), 살메테롤(salmeterol), 살메테롤 크시나포에이트(salmeterol xinafoate), 테르부탈린(terbutaline), 툴로부테롤(tulobuterol), 진테롤(zinterol) 또는 브로모아세틸알프레놀룰메탄(bromoacetylalprenololmenthane), 또는 보고된 β 2-아드레날린 수용체 작용제, 예를 들어 알부테롤(albuterol), 알부테롤 솔페이트(albuterol sulfate), 살부타몰(salbutamol, CAS RN 35763-26-9), 클렌부테롤(clenbuterol), 브록사테롤(broxaterol), 도黠사민(dopexamine), 포르모테롤(formoterol), 포르모테롤 푸마레이트(formoterol fumarate), 이소에타린(isoetharine), 레발부테롤 테르테르산염 하이드로플루오로알칸(levalbuterol tartrate hydro hydrofluoroalkane), 또는 마부테롤(mabuterol) 등에 대한 것일 수 있다.

<333> 추가적 비 제한 구체예로는, AJ-9677 또는 TAK677([3-[(2R)-[(2R)-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1H-인돌-7-일록시]아세트산)) 등의 b3-아드레날린 수용체에 대한 보고된 조절제, 또는 SR58611A(Simiand 외, Eur J Pharmacol, 219:193-201 (1992)에 기재), BRL 26830A, BRL 35135, BRL 37344, CL 316243 또는 ICI D7114와 같은 보고된 β 3 아드레날린 수용체 작용제 등이 있다.

<334> 부가적인 대안 구체예로는, 에피네프린(epinephrine) 또는 에페드린(ephedrine) 등의 보고된 비선택적 알파 및 베타 아드레날린 수용체 작용제, 카르베디올(carvedilol) 등의 보고된 비선택적 알파 및 베타 아드레날린 수용체 길항제, 이소프레오태레놀(isopreterenol) 등의 β 1 및 β 2 아드레날린 수용체 작용제, 또는 CGP 12177, 페노테롤(fenoterol) 또는 헥소프레날린(hexoprenaline) 등의 β 1 및 β 2 아드레날린 수용체 길항제 등이 있다.

<335> 보고된 아드레날린 작용제에 대한 비 제한적 예로는, 알부테롤(albuterol), 알부테롤 솔페이트(albuterol sulfate), 살부타몰(salbutamol)(CAS RN 35763-26-9), 클렌부테롤(clenbuterol), 아드라피닐(adrafinil), 및 SR58611A(Simiand 외, Eur J Pharmacol, 219:193-201 (1992)에 기재), 클로니딘(clonidine)(CAS RN 4205-90-7), 요힘빈(yohimbine)(CAS RN 146-48-5) 또는 요힘빈 염산염(yohimbine hydrochloride), 아부타민(arbutamine), 베푸놀올(befunolol), BRL 26830A, BRL 35135, BRL 37344, 브로모아세틸알프레놀룰메탄(bromoacetylalprenololmenthane), 브록사테롤(broxaterol), 카르베딜올(carvedilol), CGP 12177, 시마테롤(cimaterol), 시라졸린(cirazoline), CL 316243, 클렌부테롤(Clenbuterol), 데노파민(denopamine), 덱스메데토미딘(dexmedetomidine) 또는 덱스메데토미딘 염산염(dexmedetomidine hydrochloride), 도부타민(Dobutamine), 도黠사민(dopexamine), 에페드린(Ephedrine), 에피네프린(Epinephrine), 에틸레프린(Etilefrine), 페노테롤(Fenoterol), 포르모테롤(formoterol), 포르모테롤 푸마레이트(formoterol fumarate), 헥소프레날린(Hexoprenaline), 히게나민(higenamine), ICI D7114, 이소에타린(Isoetharine), 이소프로테레놀(Isoproterenol), 이속스수프린(isoxsuprime), 레발부테롤 타르타르산염 하이드로플루오로알칸(levalbuterol tartrate hydro hydrofluoroalkane), 리다미딘(lidamidine), 마부테롤(mabuterol), 메톡시펜아민(methoxyphenamine), 모다피닐(modafinil), 널리드린(Nylidrin), 오르시프레날린(Orciprenaline), 옥시페드린(Oxyfedrine), 피르부

테롤(pirbuterol), 프레날테롤(Prenalterol), 프로카테롤(Procaterol), 락토파민(ractopamine), 레프로테롤(reprototerol), 리토드린(Ritodrine), Ro 363, 살메테롤(salmeterol), 살메테롤 크시나포에이트(salmeterol xinafoate), 테르부탈린(Terbutaline), 테트라메틸피라진(tetramethylpyrazine), 티자니딘(tizanidine) 또는 티자니딘 염산염(tizanidine hydrochloride), 트레토퀴놀(Tretoquinol), 툴로부테롤(tulobuterol), 크사모테롤(Xamoterol), 또는 진테롤(zinterol) 등이 있다. 추가적인 비 제한 예로는, 아프라클로니딘(Apraclonidine), 비톨테롤 메실레이트(Bitolterol Mesylate), 브리모니딘(Brimonidine) 또는 브리모니딘 타르타르산염(Brimonidine tartrate), 디피베프린(Dipivefrin)(생체 내에서 에피네프린으로 전환됨), 에피네프린(Epinephrine), 에르고타민(Ergotamine), 구아나벤즈(Guanabenz), 구안파신(guanfacine), 메타프로테레놀(Metaproterenol), 메타르아미놀(Metaraminol), 메톡사민(Methoxamine), 메틸도파(Methyldopa), 미도드린(Midodrine)(미도드린의 테글리시네이션(deglycation)을 통해 주요 대사산물인 테스글리미도드린(desglymidodrine) 형태로 대사되는 전구약물), 옥시메타졸린(Oxymetazoline), 페닐에프린(Phenylephrine), 페닐프로파놀아민(Phenylpropanolamine), 슈도에페드린(Pseudoephedrine), 알파메틸노르아드레날린(alphamethylnoradrenaline), 미바제롤(mivazerol), 천연 에페드린(natural ephedrine) 또는 D(-)-에페드린(ephedrine), 임의의 에페드린(ephedrine)의 활성 형태 중 임이의 하나, 또는 이의 둘, 셋, 또는 넷의 임의의 조합, CHF1035 또는 놀로미를 염산염(nolomirole hydrochloride)(CAS RN 138531-51-8), AJ-9677 또는 TAK677([3-[2R]-[(2R)-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1H-인돌-7-일록시]아세트산), MN-221 또는 KUR-1246 ((-)비스(2-{[(2S)-2-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(2-하이드록시에틸)페닐]에틸}아미노)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-7-일]옥시}-N,N-디메틸아세트아미드(dimethylacetamide)모노술페이트(monosulfate) 또는 비스(2-{[(2S)-2-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(2-하이드록시에틸)페닐]에틸}아미노)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-7-일]옥시}-N,N-디메틸아세트아미드(dimethylacetamide)술페이트(sulfate) 또는 CAS RN 194785-31-4), 레보살부타몰(levosalbutamol)(CAS RN 34391-04-3), 로렉시딘(lofexidine)(CAS RN 31036-80-3) 또는 TQ-1016(TheraQuest Biosciences, LLC 제조) 등이 있다.

<336> 부가적 구체예에서, 이다족산(idazoxan) 또는 플루파록산(fluparoxan) 등의 보고된 아드레날린 길항제는 본원에 기재된 바와 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합에 사용될 수 있다.

<337> 부가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와의 조합에 사용되는 제제는 탄산 탈수효소(carbonic anhydrase)에 대한 보고된 조절제일 수 있다. 이러한 제제에 대한 비 제한적 예로는, 아세타졸아미드(acetazolamide), 벤젠су폰아미드(benzenesulfonamide), 벤졸아미드(benzolamide), 브린졸아미드(brinzolamide), 디클로르페나미드(dichlorphenamide), 도르졸아미드(dorzolamide) 또는 도르졸아미드 HC1(dorzolamide HC1), 에톡스졸아미드(ethoxzolamide), 플루르비프로펜(flurbiprofen), 마페니드(mafenide), 메타졸아미드(methazolamide), 세졸아미드(sezolamide), 조니스아미드(zonisamide), 벤드로플루메티아지드(bendroflumethiazide), 벤즈티아지드(benzthiazide), 클로로티아지드(chlorothiazide), 사이클로로티아지드(cyclothiazide), 단실아미드(dansylamide), 디아족시드(diazoxide), 에티나메이트(ethinamate), 푸로세미드(furosemide), 하이드로클로로티아지드(hydrochlorothiazide), 하이드로플루메티아지드(hydroflumethiazide), 머큐리벤조산(mercuribenzoic acid), 메티클로로티아지드(methyclothiazide), 트리클로로메티아지드(trichloromethazide), 암로디핀(amlodipine), 시아나미드(cyanamide), 또는 벤젠су폰아미드(benzenesulfonamide) 등이 있다. 이러한 제제에 대한 추가적 비 제한 예로는, (4s-트랜스(Trans))-4-(에틸아미노(Ethylamino))-5,6-디하이드로(Dihydro)-6-메틸(Methyl)-4h-티에노(Thieno)(2,3-B)티오퍼란(Thiopyran)-2-술폰아미드(Sulfonamide)-7,7-디옥사이드(Dioxide), (4s-트랜스(Trans))-4-(메틸아미노(Methylamino))-5,6-디하이드로(Dihydro)-6-메틸(Methyl)-4h-티에노(Thieno)(2,3-B)티오퍼란(Thiopyran)-2-술폰아미드(Sulfonamide)-7,7-디옥사이드(Dioxide), (R)-N-(3-인돌(Indol)-1-일(Y1)-2-메틸(Methyl)-프로필(Propyl))-4-술포닐(Sulfamoyl)-벤즈아미드(Benzamide), (S)-N-(3-인돌(Indol)-1-일(Y1)-2-메틸(Methyl)-프로필(Propyl))-4-술포닐(Sulfamoyl)-벤즈아미드(Benzamide), 1,2,4-트리아졸(Triazole), 1-메틸(Methyl)-3-옥소(Oxo)-1,3-디하이드로(Dihydro)-벤조(Benzo)[C]이소티아졸(Isothiazole)-5-술폰산 아미드(Sulfonic Acid Amide), 2,6-디플루오로벤젠су폰아미드(Difluorobenzenesulfonamide), 3,5-디플루오로벤젠су폰아미드(Difluorobenzenesulfonamide), 3-머큐리(Mercuri)-4-아미노벤زنсу폰아미드(Aminobenzenesulfonamide), 3-니트로(Nitro)-4-(2-Oxo(옥소)-페롤리딘(Pyrrolidin)-1-일(Y1))-벤زنсу폰아미드(Benzenesulfonamide), 4-(아미노술포닐(Aminosulfonyl))-N-[(2,3,4-트리플루오로페닐(Trifluorophenyl))메틸(Methyl)]-벤즈아미드(Benzamide), 4-(아미노술포닐(Aminosulfonyl))-N-[(2,4,6-트리플루오로페닐(Trifluorophenyl))메틸(Methyl)]-벤즈아미드(Benzamide), 4-(아미노술포닐(Aminosulfonyl))-N-[(2,4-디플루오로페닐(Difluorophenyl))메틸(Methyl)]-벤즈아미드(Benzamide), 4-(아미노술포닐(Aminosulfonyl))-N-[(2,5-디플루오로페닐(Difluorophenyl))메틸(Methyl)]-벤즈아미드(Benzami-

de), 4-(아미노술포닐(Aminosulfonyl))-N-[4-플루오로페닐(Fluorophenyl)]메틸(Methyl)-벤즈아미드(Benzamide), 4-(하이드록시머큐리(Hydroxymercury)벤조산(Benzoic Acid), 4-플루오로벤젠술포아미드(Fluorobenzenesulfonamide), 4-메틸이미다졸(Methylimidazole), 4-술폰아미드(Sulfonamide)-[1-(4-아미노부탄(Aminobutane))]벤즈아미드(Benzamide), 4-술폰아미드(Sulfonamide)-[4-(티오메틸아미노부탄(Thiomethylaminobutane))]벤즈아미드(Benzamide), 5-아세트아미도(Acetamido)-1,3,4-티아디아졸(Thiadiazole)-2-술폰아미드(Sulfonamide), 6-옥소(Oxo)-8,9,10,11-테트라하이드로(Tetrahydro)-7h-사이클로헵타(Cyclohepta)[C][1]벤조피란(Benzopyran)-3-0-술파메이트(Sulfamate), 4-술파모일(sulfamoyl)-페닐(phenyl)-티오카르bamic acid 0-(2-티오펜(thiophen)-3-일(y1)-에틸(ethyl))에스테르(ester), (R)-4-에틸아미노(ethylamino)-3,4-디하이드로(dihydro)-2-(2-메토일에틸(methylethyl))-2H-티에노(thieno)[3,2-E]-1,2-티아진(thiazine)-6-술폰아미드(sulfonamide)-1,1-디옥사이드(dioxide), 3,4-디하이드로(dihydro)-4-하이드록시(hydroxy)-2-(2-티에니메틸(thienymethyl))-2H-티에노(thieno)[3,2-E]-1,2-티아진(thiazine)-6-술폰아미드(sulfonamide)-1,1-디옥사이드(dioxide), 3,4-디하이드로(dihydro)-4-하이드록시(hydroxy)-2-(4-메톡시페닐(methoxyphenyl))-2H-티에노(thieno)[3,2-E]-1,2-티아진(thiazine)-6-술폰아미드(sulfonamide)-1, 1-디옥사이드(dioxide), N-[4-메톡시페닐(methoxyphenyl)]메틸(methyl)]2,5-티오펜디술폰아미드(thiophenedesulfonamide), 2-(3-메톡시페닐(methoxyphenyl))-2H-티에노(thieno)[3,2-E]-1,2-티아진(thiazine)-6-술폰아미드(sulfonamide)-1,1-디옥사이드(dioxide), (R)-3,4-디하이드로(dihydro)-2-(3-메톡시페닐(methoxyphenyl))-4-메틸아미노(ethylamino)-2H-티에노(thieno)[3,2-E]-1,2-티아진(thiazine)-6-술폰아미드(sulfonamide)-1,1-디옥사이드(dioxide), (S)-3,4-디하이드로(dihydro)-2-(3-메톡시페닐(methoxyphenyl))-4-메틸아미노(ethylamino)-2H-티에노(thieno)[3,2-E]-1,2-티아진(thiazine)-6-술폰아미드(sulfonamide)-1,1-디옥사이드(dioxide), 3,,4-디하이드로(dihydro)-2-(3-메톡시페닐(methoxyphenyl))-2H-티에노(thieno)[3,2-E]-1,2-티아진(thiazine)-6-술폰아미드(sulfonamide)-1,1-디옥사이드(dioxide), [2h-티에노(Thieno)[3,2-E]-1,2-티아진(Thiazine)-6-술폰아미드(Sulfonamide), 2-(3-하이드록시페닐(Hydroxyphenyl))-3-(4-모르폴리닐(Morpholinyl))-1,1-디옥사이드(Dioxide)], [2h-티에노(Thieno)[3,2-E]-1,2-티아진(Thiazine)-6-술폰아미드(Sulfonamide), 2-(3-메톡시페닐(methoxyphenyl))-3-(4-모르폴리닐(Morpholinyl))-1,1-디옥사이드(Dioxide)], 아미노디(Aminodi)(에틸록시(Ethyoxy))에틸아미노카르보닐벤젠술포아미드(Ethylaminocarbonylbenzenesulfonamide), N-(2,3,4,5,6-펜타플루오로(Pentafluoro)-벤질(Benzyl))-4-술파모일(Sulfamoyl)-벤즈아미드(Benzamide), N-(2,6-디플루오로(Difluoro)-벤질(Benzyl))-4-술파모일(Sulfamoyl)-벤즈아미드(Benzamide), N-(2-플루오로(Fluoro)-벤질(Benzyl))-4-술파모일(Sulfamoyl)-벤즈아미드(Benzamide), N-(2-티에닐메틸(Thienylmethyl))-2,5-티오펜디술폰아미드(Thiophenedisulfonamide), N-[2-(1H-인돌(Indol)-5-일(y1))-부틸(Butyl)]-4-술파모일(Sulfamoyl)-벤즈아미드(Benzamide), N-벤질(Benzyl)-4-술파모일(Sulfamoyl)-벤즈아미드(Benzamide), 또는 술팜산(Sulfamic Acid) 2,3-0-(1-메틸에틸리덴(Methylethylidene))-4,5-0-술포닐(Sulfonyl)-베타(Beta)-프럭토파라노즈 에스테르(Fructopyranose Ester) 등이 있다.

<338>

계속해서 추가적인 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합하는 제제는 플로프로파온(flopropion) 등의 카테콜-0-메틸 전이효소(catechol-0-methyltransferase, COMT) 조절제, 또는 톨카폰(tolcapone, CAS RN 134308-13-7), 니테카폰(nitecapone, CAS RN 116313-94-1), 또는 엔타카폰(entacapone)(CAS RN 116314-67-1 또는 130929-57-6) 등의 COMT 억제제일 수 있다.

<339>

계속해서 추가적인 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합하는 제제는 헤지호그 경로(hedgehog pathway) 또는 신호전달 활성에 대한 보고된 조절제, 예를 들어 사이클로파민(cyclopamine), 제르빈(jervine), 에제티미베(ezetimibe), 레가데노손(regadenoson, CAS RN 313348-27-5, 또는 CVT-3146), 미국 특허 제 6,683,192호에 기재되거나 미국 특허 제7,060,450호에 기재된 것으로 파악되는 화합물, 또는 미국 특허 제6,552,016호에 기재된 CUR-61414 또는 또 다른 화합물일 수 있다.

<340>

여타 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합하는 제제는 미콜페놀산(mycophenolic acid) 또는 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil, CAS RN 128794-94-5)과 같은 보고된 IMPDH 조절제일 수 있다.

<341>

계속해서 추가적 구체예에서, MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합하는 제제는 시그마-1 및 시그마-2를 포함한 시그마 수용체에 대한 보고된 조절제일 수 있다. 이러한 조절제에 대한 비 제한적 예로는, (+)-펜타조신(pentazocine), SKF 10,047(N-알릴노르메타조신(allylnormetazocine)), 또는 1,3-di(디)-o(오)-톨릴구아닌디(tolylguanidine)(DTG) 등의 시그마-1 및/또는 시그마-2 수용체 작용제가 있다. 추가적인 비 제한 예로는, SPD-473(Shire Pharmaceuticals 제조), 해당 분야에 알려진 시그마 조절 활성을 지닌 분자(Bowen 외,

Pharmaceutica Acta Helveticae 74: 211-218 (2000) 참조), 미국 특허 제5,489,709호, 제6,147,063호, 제5,298,657호, 제6,087,346호, 제5,574,070호, 제5,502,255호, 제4,709,094호, 제5,478,863호, 제5,385,946호, 제5,312,840호, 또는 제5,093,525호, WO9014067호 등에 기재된 것과 같은 구아니딘(guanidine) 유도체; 하나 이상의 시그마 수용체에서 활성을 갖는 항정신병 제제, 예를 들어 할로페리돌(haloperidol), 림카졸(rimcazole), 페르페나진(perphenazine), 플루페나진(fluphenazine), (-)-부타클라몰(butaclamol), 아세토페나진(acetophenazine), 트리플루오페라진(trifluoperazine), 몰린돈(molindone), 피모지드(pimozide), 티오리다진(thioridazine), 클로르프로마진(chlorpromazine) 및 트리플루프로마진(triflupromazine), BMY 14802, BMY 13980, 레목시프리드(remoxipride), 티오스피론(tiospirone), 시누페론(cinuperone)(HR 375), 또는 WY47384 등이 있다.

<342>

추가적인 비 제한 예로는, 이그메신(igmesine), BD1008 및 미국 공개 제2003/0171347호에 공표된 관련 화합물, U50488의 시스-이성질체(cis-isomer) 및 de Costa 외, J. Med. Chem., 32(8): 1996-2002 (1989)에 기재된 관련 화합물, U101958, SKF10,047, 아포모르핀(apomorphine), OPC-14523 및 Oshiro 외, J. Med. Chem.; 43(2): 177-89 (2000)에 기재된 관련 화합물, PCP 등의 아릴사이클로헥사민(arylcyclohexamine), 텍스트랄로르판(dextrallorphan) 등의 (+)-모르피난(morphinan), (+)-3-PPP 및 OHBQ 등의 페닐피페라дин(phenylpiperidin), 프로게스테론(progesterone) 및 테스옥시코르티코스테론(desoxycorticosterone) 등의 신경스테로이드(neurosteroid), 부트리오페논(butyryophenones), BD614, 또는 PRX-00023 등이 있다. 계속해서 추가적인 비 제한 예로는, 미국 특허 제6,908,914호, 제6,872,716호, 제5,169,855호, 제5,561,135호, 제5,395,841호, 제4,929,734호, 제5,061,728호, 제5,731,307호, 제5,086,054호, 제5,158,947호, 제5,116,995호, 제5,149,817호, 제5,109,002호, 제5,162,341호, 제4,956,368호, 제4,831,031호, 또는 제4,957,916호, 미국 공개 제2005/0132429호, 제2005/0107432호, 제2005/0038011호, 제2003/0105079호, 제2003/0171355호, 제2003/0212094호, 제2004/0019060호, 유럽 특허 제503 411호, EP 362 001-A1호, 또는 EP 461 986호, 국제 공개 제WO 92/14464호, WO 93/09094호, WO 92/22554호, WO 95/15948호, WO 92/18127호, 91/06297호, WO01/02380호, WO91/18868 또는 WO 93/00313호, 또는 Russell 외, J. Med. Chem.; 35(11): 2025-33 (1992) 또는 Chambers 외, J. Med. Chem.; 35(11): 2025-33 (1992) 또는 Chambers 외, J. Med. Chem.; 35(11): 2033-9 (1992)에 기재된 화합물 등이 있다.

<343>

부가적 비 제한 예로는, 시그마-1 작용제, 예를 들어 IPAG (1-(4-이오도페닐)-3-(2-아다만틸)구아니딘), pre-084, 카르베타펜탄(carbetapentane), 4-IBP, L-687,384 및 Middlemiss 외, Br. J. Pharm., 102: 153 (1991)에 기재된 관련 화합물, BD 737 및 Bowen 외, J. Pharmacol. Exp. Ther., 262(1): 32-40 (1992)에 기재된 관련 화합물, OPC-14523 또는 Oshiro 외, J. Med. Chem.; 43(2): 177-89 (2000)에 기재된 관련 화합물, 시그마-1 선택적 작용제, 예를 들어 이그메신(igmesine); (+)-펜타조신(pentazocine) 및 (+)-에틸케토시클라조신(ethylketocyclazocine)과 같은 (+)-벤조모르판(benzomorphan), SA-4503 또는 미국 특허 제5,736,546호 또는 Matsuno 외, Eur. J. Pharmacol., 306(1-3): 271-9 (1996)에 기재된 관련 화합물, SK&F 10047, 또는 이펜프로딜(ifenprodil), 시그마-2 작용제, 예를 들어 할로페리돌(haloperidol), (+)-5,8-이치환된 모르판(disubstituted morphan)-7-온(one), CB 64D, CB 184, 또는 Bowen 외, Eur. J. Pharmacol., 278:257-260 (1995) 또는 Bertha 외, J. J. Med. Chem., 38:4776-4785 (1995)에 기재된 관련 화합물 포함, 또는 시그마-2 선택적 작용제, 예를 들어 1-(4-플루오로페닐)-3-[4-[3-(4-플루오로페닐)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]-1-부틸]-1H-인돌, Lu 28-179, Lu 29-253 또는 미국 특허 제5,665,725호 또는 제6,844,352호, 미국 공개 제2005/0171135호, 국제 특허 공개 제WO 92/22554호 또는 WO 99/24436호, Moltzen 외, J. Med. Chem., 26; 38(11): 2009-17 (1995) 또는 Perregaard 외, J. Med. Chem., 26; 38(11): 1998-2008 (1995)에 공표된 관련 화합물 등이 있다.

<344>

또 다른 비 제한적 예로는, 시그마-1 길항제, 예를 들어 BD-1047 (N(-)[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-N-메틸-2-(디메틸아민-오)에틸아민, BD-1063 (1(-)[2-(3,4-디클로로페닐)에틸]-4-메틸피페라진, 림카졸(rimcazole), 할로페리돌(haloperidol), BD-1047, BD-1063, BMY 14802, DuP 734, NE-100, AC915, 또는 R-(+)-3-PPP 등)이다. 개별적인 비 제한 예로는 플록세틴(fluoxetine), 플루복사민(fluvoxamine), 시탈로프람(citalopram), 세르탈린(sertraline), 클로르길린(clorgyline), 이미프라민(imipramine), 이그메신(igmesine), 오피프라몰(opipramol), 시라메신(siramesine), SL 82.0715, 임카졸(imcazole), DuP 734, BMY 14802, SA 4503, OPC 14523, 파나마신(panamasine), 또는 PRX-00023 등이 있다.

<345>

MKC-231과 같은 4-아실아미노피리딘 유도체와 조합하는 제제에 대한 여타 비 제한 예로는, 아캄프로세이트(acamprosate)(CAS RN 77337-76-9); 비 제한적 예로서 LIF, EGF, FGF, bFGF 또는 VEGF 등과 같은 성장인자, 옥

트레오티드(octreotide)(CAS RN 83150-76-9), 비 제한적 예로서 DTG, (+)-펜타조신(pentazocine), DHEA, Lu 28-179 (1'-[4-[1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]-1-부틸]-스페로[이소벤조푸란-1(3H), 4' 피페라дин]), BD 1008(CAS RN 138356-08-8), ACEA1021(Licostinel 또는 CAS RN 153504-81-5), GV150526A(Gavestinel 또는 CAS RN 153436-22-7), 세르트랄린(sertraline), 클로르길린(clorgyline), 또는 메만틴(memantine) 등의 NMDA 조절제, 또는 메트포민(metformin) 등이 있다.

<346> 물론, 추가적인 조합 요법 또한 비화학적 기반 요법과 함께 하나 이상의 신경원성 제제와 조합된 4-아실아미노피리딘 유도체의 요법이 될 수 있다. 비 제한적 예로는, 체중 감량 프로그램과 병행되는 행동 교정 요법 사용뿐 아니라, 정신과적 병태 등 본원에 기재된 많은 병태의 치료를 위한 심리요법 사용을 들 수 있다.

<347> 지금까지 일반적으로 본 발명을 기술하였으며, 이는 하기하는 실시예를 참조하여 보다 용이하게 이해될 수 있을 것이다. 본 발명의 실례로서 제공되는 실시예는 달리 언급하지 않는 한 본 발명을 제한하고자 함이 아니다.

실시예

<348> 실시예 1 - MKC-231과 AMPA 작용제 조합이 인간 신경 섬유 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과

미국 공개 출원 제2007/0015138호에 기재된 바와 같이, 인간 신경 줄기 세포(hNSC)는 단리하고, 단일층으로 성장시키며, 배양시키고, AMPA 작용제 AMPA가 있을 경우 또는 없을 경우에서 다양한 농도의 MKC-231로 처리하며, TUJ-I 항체로 염색되었다. 뉴런 분화를 위한 양성 대조군과 미토겐 무함유 시험 배지는, 음성 대조군으로서 성장 인자를 지니지 않는 기초 배지와 함께 사용하였다.

<350> 결과는 배경 배지 값이 감산된 후 뉴런 분화의 농도 반응 곡선을 보여주는 도면 1에서 볼 수 있다. MKC-231과 AMPA의 조합물의 농도 반응 곡선은 MKC-231 단독 시의 농도 반응 곡선과 함께 표시된다. 데이터는 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 데이터를 통해 고정 농도 0.316 mM의 AMPA 와 MKC-231의 조합물이 MKC-231 단독일 경우보다 뉴런 분화를 더욱 촉진했음을 알 수 있다.

<351> 실시예 2 - MKC-231과 에스트로겐 수용체 조절제 조합이 인간 신경 섬유 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과

<352> 상기한 바와 같이, 인간 신경 줄기 세포(hNSC)는 단리하고, 단일층으로 성장시키며, 배양시키고, 에스트로겐 수용체 작용제 에스트라디올 또는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 타목시펜이 있을 경우 또는 없을 경우에서 다양한 농도의 MKC-231로 처리하며, 뉴런 분화 검출을 위해 TUJ-I 항체로 염색되었다. 뉴런 분화를 위한 양성 대조군과 미토겐 무함유 시험 배지는, 음성 대조군으로서 성장 인자를 지니지 않는 기초 배지와 함께 사용하였다.

<353> 결과는 배경 배지 값이 감산된 후 뉴런 분화의 농도 반응 곡선을 보여주는 도면 2(에스트라디올) 및 도면 3(타목시펜)에서 볼 수 있다. MKC-231과 에스트라디올 또는 타목시펜의 조합물의 농도 반응 곡선은 각 제제 단독 시의 농도 반응 곡선과 함께 표시된다. 데이터는 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 데이터를 통해 에스트로겐 조절제와 MKC-231과의 조합물은 각 제제 단독이 생성하는 것에 비해 향상된 뉴런 분화를 상조적으로 일으키는 것을 알 수 있다.

<354> 실시예 3 - MKC-231과 아자켄파울론의 조합이 인간 신경 섬유 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과

<355> 상기한 바와 같이, 인간 신경 줄기 세포(hNSC)는 단리하고, 단일층으로 성장시키며, 배양시키고, 다양한 농도의 아자켄파울론 및/또는 MKC-231(시험 화합물)로 처리하며, 뉴런 분화 검출을 위해 TUJ-I 항체로 염색되었다. 뉴런 분화를 위한 양성 대조군과 미토겐 무함유 시험 배지는, 음성 대조군으로서 성장 인자를 지니지 않는 기초 배지와 함께 사용하였다.

<356> 결과는 배경 배지 값이 감산된 후 뉴런 분화의 농도 반응 곡선을 보여주는 도면 4에서 볼 수 있다. MKC-231과 아자켄파울론 조합물의 농도 반응 곡선은 각 제제 단독 시의 농도 반응 곡선과 함께 표시된다. 데이터는 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 데이터를 통해 아자켄파울론과 MKC-231과의 조합물은 각 제제 단독에 비해 뉴런 분화를 더욱 촉진하는 것을 알 수 있다.

<357> 실시예 4- MKC-231과 조합 오피오이드 길항제 날트렉손의 조합이 인간 신경 섬유 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과

<358> 상기한 바와 같이, 인간 신경 줄기 세포(hNSC)는 단리하고, 단일층으로 성장시키며, 배양시키고, 날트렉손이 있을 경우 또는 없을 경우에서 다양한 농도의 MKC-231로 처리하며, 뉴런 분화 검출을 위해 TUJ-I 항체로 염색되었다. 뉴런 분화를 위한 양성 대조군과 미토겐 무함유 시험 배지는, 음성 대조군으로서 성장 인자를 지니지 않는

기초 배지와 함께 사용하였다.

<359> 결과는 배경 배지 값이 감산된 후 뉴런 분화의 농도 반응 곡선을 보여주는 도면 5에서 볼 수 있다. MKC-231과 날트렉손 조합물의 농도 반응 곡선은 각 제제 단독 시의 농도 반응 곡선과 함께 표시된다. 데이터는 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 데이터를 통해 날트렉손과 MKC-231과의 조합물은 각 제제 단독이 생성하는 것에 비해 향상된 뉴런 분화를 상조적으로 일으키는 것을 알 수 있다.

<360> 실시예 5- MKC-231과 메틸폴레이트 조합이 인간 신경 섬유 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과

<361> 상기한 바와 같이, 인간 신경 줄기 세포(hNSC)는 단리하고, 단일층으로 성장시키며, 배양시키고, 메틸폴레이트가 있을 경우 또는 없을 경우에서 다양한 농도의 MKC-231로 처리하며, 뉴런 분화 검출을 위해 TUJ-I 항체로 염색되었다. 뉴런 분화를 위한 양성 대조군과 미토겐 무함유 시험 배지는, 음성 대조군으로서 성장 인자를 지니지 않는 기초 배지와 함께 사용하였다.

<362> 결과는 배경 배지 값이 감산된 후 뉴런 분화의 농도 반응 곡선을 보여주는 도면 6에서 볼 수 있다. MKC-231과 메틸폴레이트 조합물의 농도 반응 곡선은 각 제제 단독 시의 농도 반응 곡선과 함께 표시된다. 데이터는 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 데이터를 통해 메틸폴레이트와 MKC-231과의 조합물은 각 제제 단독이 생성하는 것에 비해 향상된 뉴런 분화를 상조적으로 일으키는 것을 알 수 있다.

<363> 실시예 6- MKC-231과 탄산 탈수효소 아세타졸아미드 조합이 인간 신경 섬유 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과

<364> 상기한 바와 같이, 인간 신경 줄기 세포(hNSC)는 단리하고, 단일층으로 성장시키며, 배양시키고, 아세타졸아미드가 있을 경우 또는 없을 경우에서 다양한 농도의 MKC-231로 처리하며, 뉴런 분화 검출을 위해 TUJ-I 항체로 염색되었다. 뉴런 분화를 위한 양성 대조군과 미토겐 무함유 시험 배지는, 음성 대조군으로서 성장 인자를 지니지 않는 기초 배지와 함께 사용하였다.

<365> 결과는 배경 배지 값이 감산된 후 뉴런 분화의 농도 반응 곡선을 보여주는 도면 7에서 볼 수 있다. MKC-231과 아세타졸아미드 조합물의 농도 반응 곡선은 각 제제 단독 시의 농도 반응 곡선과 함께 표시된다. 데이터는 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 데이터를 통해 아세타졸아미드와 MKC-231과의 조합물은 각 제제 단독이 생성하는 것에 비해 향상된 뉴런 분화를 상조적으로 일으키는 것을 알 수 있다.

<366> 실시예 7- MKC-231과 HMGCR 억제제 아토르바스타틴 조합이 인간 신경 섬유 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과

<367> 상기한 바와 같이, 인간 신경 줄기 세포(hNSC)는 단리하고, 단일층으로 성장시키며, 배양시키고, 아토르바스타틴이 있을 경우 또는 없을 경우에서 다양한 농도의 MKC-231로 처리하며, 뉴런 분화 검출을 위해 TUJ-I 항체로 염색되었다. 뉴런 분화를 위한 양성 대조군과 미토겐 무함유 시험 배지는, 음성 대조군으로서 성장 인자를 지니지 않는 기초 배지와 함께 사용하였다.

<368> 결과는 배경 배지 값이 감산된 후 뉴런 분화의 농도 반응 곡선을 보여주는 도면 8에서 볼 수 있다. MKC-231과 아토르바스타틴 조합물의 농도 반응 곡선은 각 제제 단독 시의 농도 반응 곡선과 함께 표시된다. 데이터는 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 데이터를 통해 아토르바스타틴과 MKC-231과의 조합물은 각 제제 단독이 생성하는 것에 비해 향상된 뉴런 분화를 상조적으로 일으키는 것을 알 수 있다.

<369> 실시예 8- MKC-231과 모다피닐 조합이 인간 신경 섬유 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과

<370> 상기한 바와 같이, 인간 신경 줄기 세포(hNSC)는 단리하고, 단일층으로 성장시키며, 배양시키고, 모다피닐이 있을 경우 또는 없을 경우에서 다양한 농도의 MKC-231로 처리하며, 뉴런 분화 검출을 위해 TUJ-I 항체로 염색되었다. 뉴런 분화를 위한 양성 대조군과 미토겐 무함유 시험 배지는, 음성 대조군으로서 성장 인자를 지니지 않는 기초 배지와 함께 사용하였다.

<371> 결과는 배경 배지 값이 감산된 후 뉴런 분화의 농도 반응 곡선을 보여주는 도면 9에서 볼 수 있다. MKC-231과 모다피닐 조합물의 농도 반응 곡선은 각 제제 단독 시의 농도 반응 곡선과 함께 표시된다. 데이터는 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 데이터를 통해 모다피닐과 MKC-231과의 조합물은 각 제제 단독이 생성하는 것에 비해 향상된 뉴런 분화를 상조적으로 일으키는 것을 알 수 있다.

<372> 실시예 9- MKC-231과 PPAR 감마 작용제 로지글리타존 조합이 인간 신경 섬유 세포의 뉴런 분화에 미치는 효과

<373> 상기한 바와 같이, 인간 신경 줄기 세포(hNSC)는 단리하고, 단일층으로 성장시키며, 배양시키고, 로지글리타존이 있을 경우 또는 없을 경우에서 다양한 농도의 MKC-231로 처리하며, 뉴런 분화 검출을 위해 TUJ-I 항체로 염

색되었다. 뉴런 분화를 위한 양성 대조군과 미토겐 무함유 시험 배지는, 음성 대조군으로서 성장 인자를 지니지 않는 기초 배지와 함께 사용하였다.

<374> 결과는 배경 배지 값이 감산된 후 뉴런 분화의 농도 반응 곡선을 보여주는 도면 10에서 볼 수 있다. MKC-231과 로지글리타존 조합물의 농도 반응 곡선은 각 제제 단독 시의 농도 반응 곡선과 함께 표시된다. 데이터는 뉴런 양성 대조군의 백분율로 표시된다. 데이터를 통해 로지글리타존과 MKC-231과의 조합물은 각 제제 단독이 생성하는 것에 의해 향상된 뉴런 분화를 상조적으로 일으키는 것을 알 수 있다.

Example 10 - 상승작용 측정

<375> 상승작용의 여부는 혼합 지수(combination index, CI)를 사용함으로써 파악되었다. EC₅₀에 기반한 CI는 화합물의 쌍이 혼합 작용할 경우 부가적, 상조적인(부가적인 것 이상), 또는 길항적 효과를 갖는지의 여부를 결정하기 위해 사용되었다. CI는 약물 상호작용 특성에 대한 정량적 단위이며, 각 화합물이 단독 시험될 경우의 두 화합물의 EC₅₀과, 혼합해 시험될 경우의 각 화합물의 EC₅₀을 비교한다. 혼합 지수는 아래의 식과 같다:

$$\text{CI} = \frac{\text{C}_1 + \text{C}_2}{\text{IC}_1 + \text{IC}_2}$$

$$\text{CI} = \frac{\text{C}_1 * \text{C}_2}{(\text{IC}_1 * \text{IC}_2)}$$

<376> 여기서 C1 및 C2는 혼합 시험될 경우 뉴런 분화에 있어 각각 50%의 활성을 일으키는 첫 번째 및 두 번째 화합물의 농도이며; IC1 및 IC2은 독립적으로 시험될 경우 50%의 활성을 일으키는 각 화합물의 농도이다. CI가 1미만일 경우 두 화합물 간의 상승작용이 있는 것이고; CI가 1일 경우 부가적 효과가 있는 것이며; CI가 1보다 클 경우는 길항작용이 있는 것이다.

<377> MKC-231과 본원에 기재된 바와 같은 추가 제제와의 혼합에 대한 비 제한적 예에서 상승작용 발생이 관찰되었다. 그 대표적인 결과는 아래의 표에서 볼 수 있다:

조합물		CI(혼합 지수)	
MKC-231	+	AMPA	0.04
MKC-231	+	에스트라디올(Estradiol)	0.03
MKC-231	+	타목시펜(Tamoxifen)	0.3
MKC-231	+	메틸폴레이트(Methylfolate)	0.82
MKC-231	+	날트렉손(Naltrexone)	0.25
MKC-231	+	아세타졸아미드(Acetazolamide)	0.12
MKC-231	+	아토르바스타틴(Atorvastatin)	0.5
MKC-231	+	모다피닐(Modafinil)	0.14
MKC-231	+	로지글리타존(Rosiglitazone)	0.21
1보다 작은 혼합 지수는 상승작용을 나타낸다.			

<378> 이들 조합물 각각에 대한 혼합 지수가 1보다 작기 때문에, 두 화합물은 뉴런 분화에 있어 상조적 효과를 미친다.

<379> 상기한 바는 두 화합물에 대한 비교 지점으로서 선택한 EC₅₀에 기반한다. 사용된 지점에 국한되는 것이 아닌, 이 외에도 또 다른 지점, 예를 들어 EC₂₀, EC₃₀, EC₄₀, EC₆₀, EC₇₀, EC₈₀, 또는 이들 지점의 위, 아래, 또는 사이의 임의의 여타 EC값에서도 같은 비교가 가능하다.

<380> 특히, 특히 출원 및 공개를 비롯한 본원에 인용된 모든 참고 문헌은 전술한 부분에서 구체적으로 인용되었는지 여부와 무관하게 그 전문이 본원에 참고 인용되어 있다.

<381> 지금까지 본 공표를 모두 설명하였으며, 해당 기술 분야의 당업자라면, 본 공표는 이의 정신 및 영역으로부터 벗어나는 일 없이 그리고 부당한 실험 없이도 광범위한 등가의 파라미터, 농도, 및 조건 내에서 수행될 수 있다는 점을 이해할 수 있을 것이다.

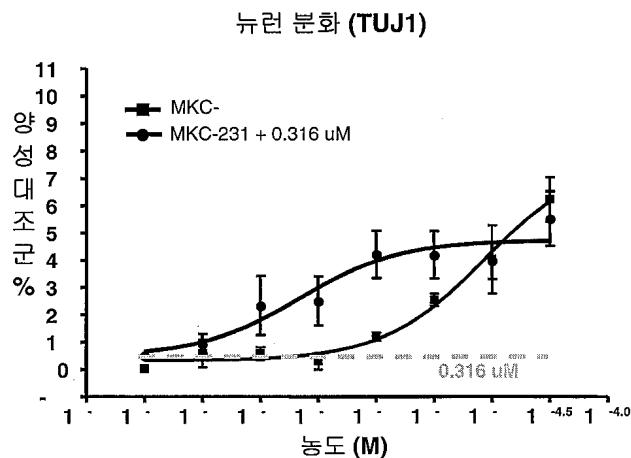
<382> 본 공표를 이의 특정 구체예와 관련하여 설명하긴 했지만, 암묵적으로 추가 변경이 가능하다. 본 출원은, 일반적으로 개시된 원리에 따르며, 본 발명이 속하는 해당 기술 분야에 알려져 있거나 또는 통상적인 실무 내에서 행해지는 바와 같이 그리고 상기 명시한 기본 특성에 적용될 수 있는 바와 같이 본 발명의 개시 내용으로부터

출발되는 것들을 비롯한, 본 발명의 임의의 변경예, 용도예 또는 적용예를 포함하고자 한다.

도면

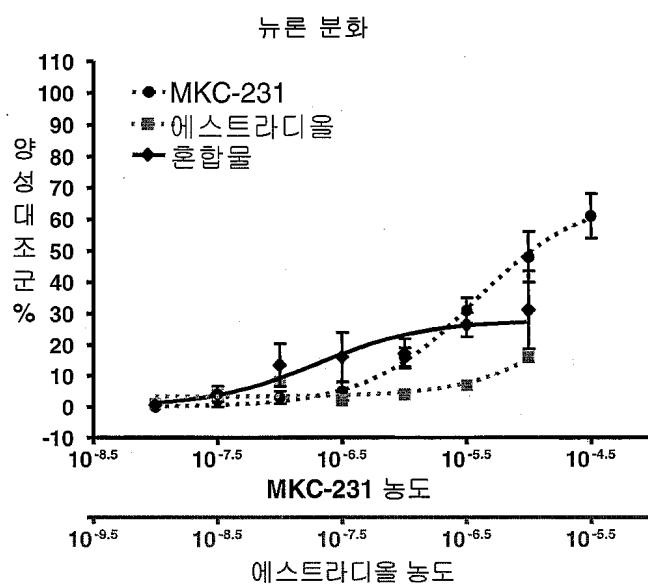
도면1

도면 1: 인간 신경생성 시험:
MKC-231 + AMPA



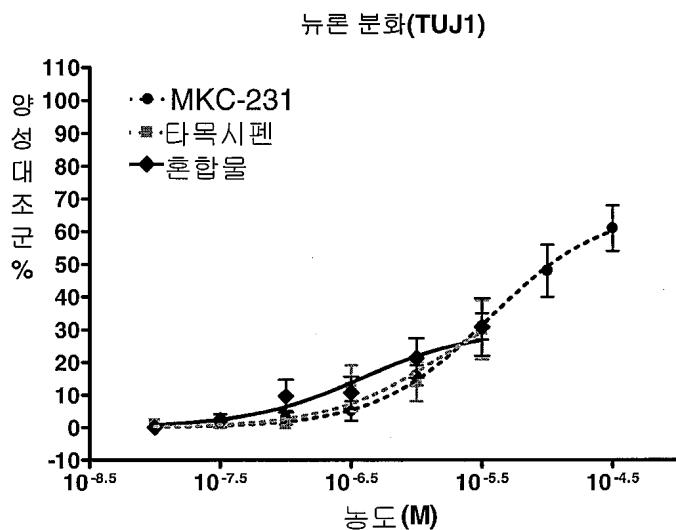
도면2

도면 2: 인간 신경생성 시험:
MKC-231 + 에스트라디올



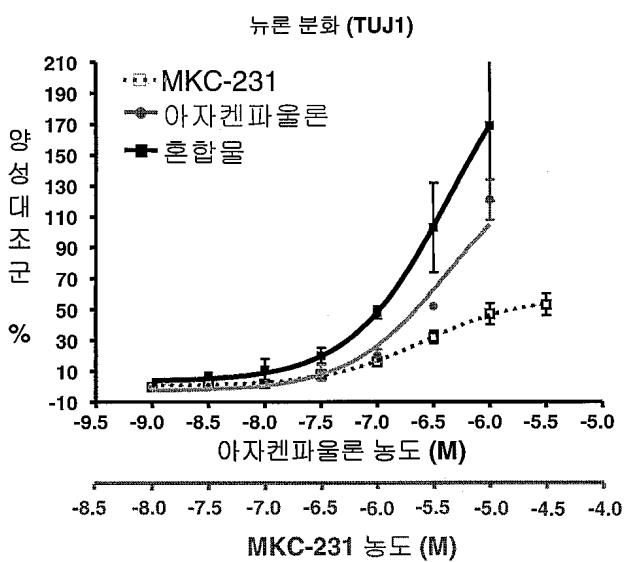
도면3

도면 3: 인간 신경생성 시험 :
MKC-231 + 타목시펜



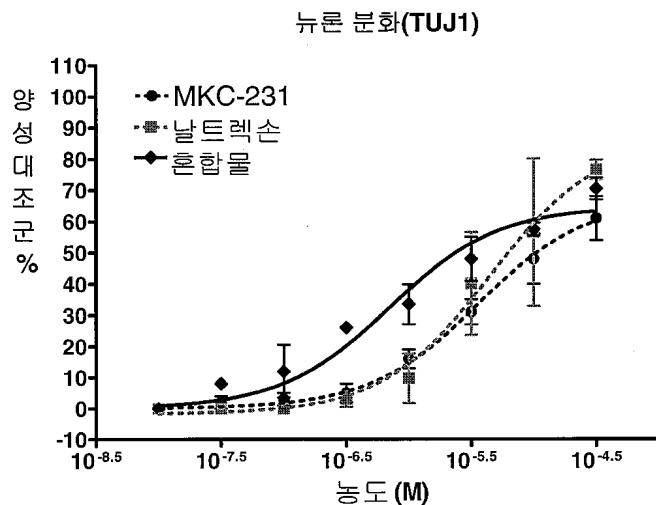
도면4

도면 4: 인간 신경생성 시험:
MKC-231 + 아자肯파울론

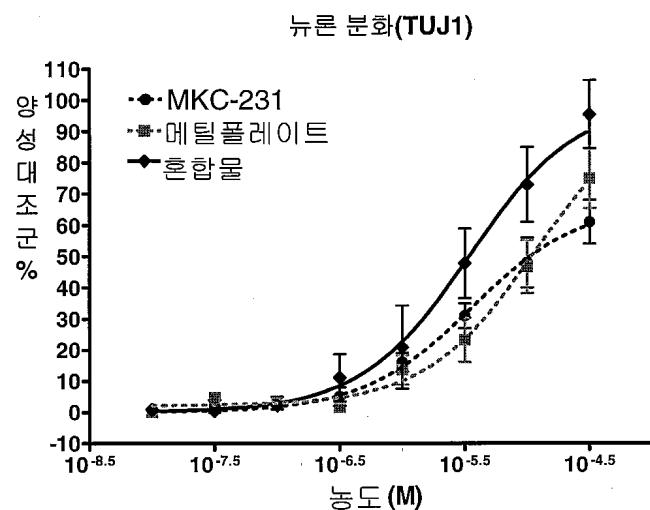


도면5

도면 5: 인간 신경생성 시험:
MKC-231 + 날트렉손

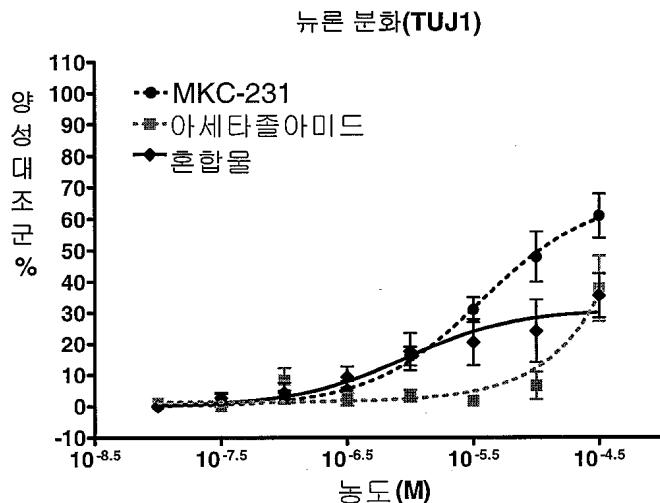
**도면6**

도면 6: 인간 신경생성 시험:
MKC-231 + 메틸플레이트

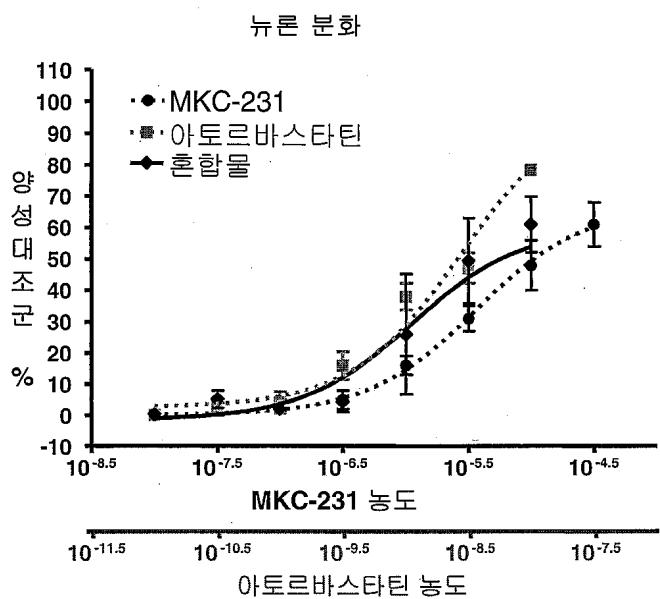


도면7

도면 7: 인간 신경생성 시험:
MKC-231 + 아세타졸아미드

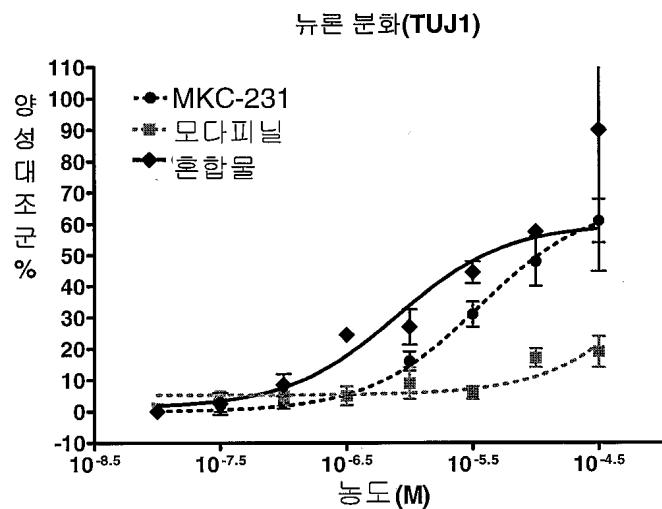
**도면8**

도면 8: 인간 신경생성 시험:
MKC-231 + 아토르바스타틴



도면9

도면 9: 인간 신경생성 시험:
MKC-231 + 모다피닐

**도면10**

도면10: 인간 신경생성 시험:
MKC-231 + 로시글리타존

