

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-506069

(P2009-506069A)

(43) 公表日 平成21年2月12日(2009.2.12)

(51) Int.Cl.

**A61K 45/00** (2006.01)  
**A61K 31/439** (2006.01)  
**A61K 31/401** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/445** (2006.01)

F 1

A 6 1 K 45/00  
A 6 1 K 31/439  
A 6 1 K 31/401  
A 6 1 K 31/506  
A 6 1 K 31/445

テーマコード(参考)

4 C 0 8 4  
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 93 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-528217 (P2008-528217)  
(86) (22) 出願日 平成18年8月25日 (2006.8.25)  
(85) 翻訳文提出日 平成20年4月24日 (2008.4.24)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2006/033299  
(87) 國際公開番号 WO2007/025177  
(87) 國際公開日 平成19年3月1日 (2007.3.1)  
(31) 優先権主張番号 60/711,846  
(32) 優先日 平成17年8月26日 (2005.8.26)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 60/727,127  
(32) 優先日 平成17年10月14日 (2005.10.14)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 60/738,133  
(32) 優先日 平成17年11月17日 (2005.11.17)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 508004661  
ブレインセルス, インコーポレイティド  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 921  
21, サンディエゴ, ロード トゥー ザ  
キュア 10835, スイート 150  
(74) 代理人 100099759  
弁理士 青木 篤  
(74) 代理人 100077517  
弁理士 石田 敬  
(74) 代理人 100087871  
弁理士 福本 積  
(74) 代理人 100087413  
弁理士 古賀 哲次  
(74) 代理人 100117019  
弁理士 渡辺 陽一

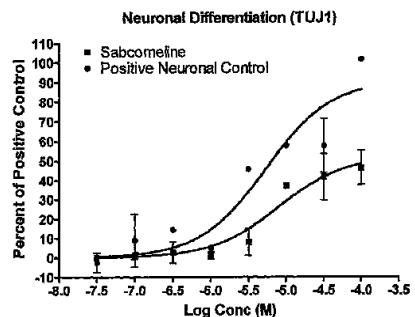
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ムスカリニ性受容体調節による神経発生

## (57) 【要約】

本開示は、神経発生を刺激又は増強することにより、中枢及び末梢神経系の疾患及び状態を治療する方法を説明する。本開示には、新たな神経細胞の形成を刺激又は活性化するために、(例えばアセチルコリンエステラーゼ(AChE)活性の阻害を介して)ムスカリニ性受容体を調節する薬剤を、単独で、或いは他の神経原性剤との併用で用いた組成物及び方法が含まれる。

【選択図】図 1



	Sabcomeline	Positive Neuronal Control
Neuronal EC <sub>50</sub> (μM)	8.04	6.28

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

対象又は患者の、細胞変性、精神状態、細胞の外傷及び／又は傷害に関連する神経系障害、或いは他の神経学的に関連する状態を治療するための方法であって、ムスカリノン様作用剤を、任意により他のムスカリノン様作用剤、及び／又は、他の神経原性剤との併用で、上記の対象又は患者に投与し、上記障害の改善を生じさせる工程を含んでなる方法。

**【請求項 2】**

前記の細胞変性に関連する神経系障害が、神経変性障害、神経幹細胞障害、神経始原細胞障害、網膜の変性疾患、虚血性障害、及び、それらの組合せから選択される、請求項 1 記載の方法。 10

**【請求項 3】**

前記の精神状態に関連する神経系障害が、神経精神疾患、情動障害、鬱病、軽躁病、不安発作、不安症、過度の高揚感、双極性鬱病、双極性障害（躁鬱病）、季節的な気分（又は情動）障害、統合失調症及び他の精神病、脳回欠損症候群、不安症候群、不安障害、恐怖症、ストレス及び関連症候群、認識機能障害、攻撃性、薬物及びアルコール乱用、強迫的行動症候群、境界性人格障害、非老年性認知症、疼痛後鬱病、産後鬱病、脳性麻痺、及びそれらの組合せから選択される、請求項 1 記載の方法。

**【請求項 4】**

前記の細胞の外傷及び／又は傷害に関連する神経系障害が、神経学的な外傷及び傷害、外科手術に関連する外傷及び／又は傷害、網膜の傷害及び外傷、癲癇に関連する傷害、脊髄傷害、脳傷害、脳の外科手術、外傷に関連する脳傷害、外傷に関連する脊髄傷害、癌治療に関連する脳傷害、癌治療に関連する脊髄傷害、感染に関連する脳傷害、炎症に関連する脳傷害、感染に関連する脊髄傷害、炎症に関連する脊髄傷害、環境有害物質に関連する脳傷害、環境有害物質に関連する脊髄傷害、並びにそれらの組合せから選択される、請求項 1 記載の方法。 20

**【請求項 5】**

前記の神経学的に関連する状態が、学習障害、記憶障害、自閉症、注意欠陥障害、ナルコレプシー、睡眠障害、認知障害、癲癇、側頭葉癲癇、及びそれらの組合せから選択される、請求項 1 記載の方法。 30

**【請求項 6】**

前記精神状態が鬱病を含んでなる、請求項 3 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記ムスカリノン様作用剤がサブコメリンである、請求項 1 ~ 6 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記鬱病が、対象又は患者によるモルヒネ、アルコール、又は薬物の使用に起因する、請求項 6 記載の方法。

**【請求項 9】**

前記ムスカリノン様作用剤がサブコメリンである、請求項 8 記載の方法。 40

**【請求項 10】**

前記ムスカリノン様作用剤が、A C h E 阻害剤、例えば有機リン酸、アミノアクリジン、カルバマート、フェナントリン誘導体、ピペリジン誘導体、イトブリド、（-）-ヒュペルジン A、又はフェンセリン等である、請求項 1 ~ 6 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記A C h E 阻害剤が、メトリホナート、エコチオファート、タクリン、フィゾスチグミン、ネオスチグミン、リバストチグミン、ガランタミン、ドネペジル、イトブリド、リバストチグミン、臭化水素酸ガランタミン、（-）-ヒュペルジン A、又はフェンセリンである、請求項 9 記載の方法。

**【請求項 12】**

10

20

30

40

50

対象又は患者への移植用の細胞又は組織を調製する方法であって、上記の細胞又は組織を、任意により他のムスカリン様作用剤、及び／又は、他の神経原性剤との併用で、ムスカリン様作用剤と接触させ、上記の細胞又は組織の神経発生を刺激又は増強する工程を含んでなる方法。

【請求項 1 3】

細胞又は組織における神経発生の刺激又は増強するための方法であって、上記の細胞又は組織を、任意により他のムスカリン様作用剤、及び／又は、他の神経原性剤との併用で、ムスカリン様作用剤と接触させる工程を含んでなり、上記ムスカリン様作用剤又は併用が、上記の細胞又は組織において神経発生を引き起こすのに有効である、方法。

10

【請求項 1 4】

前記の細胞又は組織が、動物対象又はヒト患者由来である、請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 1 5】

前記患者が、神経発生を必要とする患者、又は、中枢又は末梢神経系の疾患、状態又は傷害と診断された患者である、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 6】

前記神経原性剤が、オピオイド又は非オピオイド神経原性剤である、請求項 1 3 ~ 1 5 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記非オピオイド神経原性剤がドーパミンである、請求項 1 6 記載の方法。

20

【請求項 1 8】

前記神経発生が、ニューロンの系統に沿った神経幹細胞 (N S C s) の分化を含んでなる、請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 1 9】

前記神経発生が、グリア細胞系統に沿った神経幹細胞 (N S C s) の分化を含んでなる、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 2 0】

前記のオピオイドが、オピオイド受容体拮抗薬である、請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 2 1】

前記オピオイドが、オピオイド受容体選択的拮抗薬である、請求項 2 0 記載の方法。

30

【請求項 2 2】

前記オピオイドが、J D T i c、ノル・ビナルトルフィミン及びブプレノルフィンから選択される、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 3】

前記の細胞又は組織が、神経発生の減弱を示す細胞又は組織、或いは、神経発生を減弱又は阻害する薬剤に晒されている細胞又は組織である、請求項 1 4 又は請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記の神経発生を減弱又は阻害する薬剤が、オピオイド受容体作動薬である、請求項 2 3 記載の方法。

40

【請求項 2 5】

前記オピオイド受容体作動薬が、モルヒネ又は他のアヘン剤である、請求項 2 4 記載の方法。

【請求項 2 6】

前記の対象又は患者が、1 又は 2 以上の薬物中毒又は依存状態を患っている、請求項 1 4 又は請求項 1 5 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2005年8月26日に出願された米国特許仮出願番号第 6 0 / 7 1 1 , 8

50

46号；2005年10月14日に出願された同第60/727, 127号；2005年11月17日に出願された同第60/738, 133号；及び2006年6月2日に出願された同第60/803, 826号に基づき、合衆国法典第35巻第119(e)条の下で優先権の利益を主張する。これら4件の出願は何れも、その記載が完全に、引用により本明細書に援用される。

#### 【0002】

本開示は、ムスカリン性受容体活性の調節を介して、神経発生を刺激又は増強することにより、中枢及び末梢神経系の疾患及び状態を治療する方法に関する。これは、別の神経原性剤との併用で、アセチルコリンエステラーゼ（AChE）活性の阻害を介する方法を含む。本開示は、ムスカリン性受容体及び/又はAChE阻害剤に対する活性を有する神経発生調節物質を、別の神経原性剤と共に適用し、新たな神経細胞の形成を刺激又は活性化することに基づく方法を含む。

10

#### 【背景技術】

#### 【0003】

神経発生は動物及びヒトの脳において重要な過程である。これによって、新たな神経細胞が生物体の生涯にわたって持続的に産生される。新生細胞は、中枢神経系の機能細胞に分化し、脳内の既存の神経回路内に統合され得る。神経発生は、哺乳動物の脳の2つの領域、即ち、側脳室の脳室下帯（SVZ）及び海馬の歯状回において、成人期を通じて持続することが知られている。これらの領域では、多分化能神経始原細胞（NPCs）が分割して、新たな機能性ニューロン及びグリア細胞を生じさせ続ける（総説に関してGage 2000）。様々な因子が成人の海馬の神経新生を刺激し得ることが示されている。例としては、副腎摘除術、自発運動、高密度環境、海馬に依存する学習、及び抗鬱剤等が挙げられる（Yehuda 1989, van Praag 1999, Brown J 2003 Gould 1999, Malberg 2000, Santarelli 2003）。また、例えば副腎ホルモン、ストレス、加齢、及び乱用薬物などの他の因子は、神経発生に負に影響する（Cameron 1994, McEwen 1999, Kuhn 1996, Eisch 2004）。

20

#### 【0004】

ムスカリン性コリン作動性受容体は、中枢及び末梢神経系の神経伝達物質である、アセチルコリンの作用を媒介する。CNSでは、ムスカリン性受容体は認識機能の媒介に中心的な役割を果たしており、海馬の歯状回や大脳皮質を含む前脳に豊富に存在する。PNSでは、ムスカリン性受容体は副交感神経活性を媒介する。また、ムスカリン性受容体は、副交感神経性コリン作動性刺激に感受性の特定の臓器に対する、アセチルコリンの作用の媒介にも関与する。例えば、ムスカリン性受容体は、胃腸管の平滑筋の収縮性、胃酸の分泌、心臓筋肉の収縮の力及び速度、副交感神経支配を受ける外分泌腺（例えば唾液腺等）の分泌活性、及び気管支組織の収縮等に作用を及ぼす。

30

#### 【0005】

ムスカリン性受容体には5種の亜型が特定されており、これらはm1、m2、m3、m4、及びm5と命名されている。m1受容体はCNS及び末梢神経節に分布し、m2受容体は心臓細胞上及び脳幹内に分布し、m3受容体は平滑筋、内分泌腺（例えば膵臓）及び外分泌腺（例えば涙腺）、並びに大脳皮質に分布し、m4受容体は主に新線条体内に分布し、m5受容体は主に黒質内に分布する。ムスカリン性受容体はGタンパク質結合受容体（GPCR）であり、m1、m3、及びm5受容体の活性はホスホイノシチド第2メッセンジャー系によって媒介され、m2及びm4受容体はアデニル酸シクラーゼ第2メッセンジャー系と連関している。

40

#### 【0006】

コリン作動性機能不全に関連する状態を治療する目的で、ムスカリン性受容体に対する活性を有する化合物が研究されている。かかる状態としてはアルツハイマー病が挙げられる。アルツハイマー病は、前脳におけるコリン作動性ニューロンの変性に関連している。臨床試験によれば、m2とm3受容体亜型に対して活性な化合物には、心臓血管や胃腸の副作用を含む、高度に消耗性の用量制限副作用を伴うことが明らかになっている。対照的に、m1受容体に対して選択性の化合物や、m1及びm4受容体に対して選択性の化合物

50

は、概して、効力の増強と副作用の軽減を示し、より優れた臨床プロファイルを有することが分かっている。現在までのところ、コリン作動性機能不全を特徴とせず、また、実質的にコリン作動性機能不全から生じるのでもない疾患の治療に、ムスカリン様化合物を使用するための研究は殆どなされていない。

【0007】

アセチルコリンエステラーゼ、別名AChEは、赤血球（又はRBC）コリンエステラーゼや、アセチルコリン・アセチルヒドロラーゼとしても知られる。本酵素はE.C.3.1.1.7に分類され、血液及び神経シナプスを含む様々な部位に分布する。AChEは、神経伝達物質であるアセチルコリンの、コリンと酢酸への加水分解を触媒する（なお、アセチルコリンは、汎ムスカリン及び汎ニコチン受容体リガンドである）。この加水分解反応によって、活性化されたコリン作動性ニューロンは、静止状態に復帰することが可能となる。

10

【0008】

なお、以上の文献の引用は、上記文献の何れかが関連従来技術であると認めることを意図するものではない。また、これらの文献の日付に関する言及や内容に関する説明は、出願人が利用可能な情報に基づくものであり、これらの文献の日付や内容が正確であることを承認するものではない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本明細書で開示されるのは、神経発生を調節する（例えばニューロンの発生を刺激又は増強する）ことにより、中枢及び末梢神経系の疾患、状態及び傷害を予防及び治療するための組成物及び方法である。本方法の態様や本組成物の活性の態様には、神経系の疾患、障害又は状態の場合に、神経発生を調節することが含まれる。本開示の実施形態には、神経変性障害、神経学的外傷（たとえば脳又は中枢神経系の外傷）及び／又はそれからの回復、鬱病、不安症、精神病、学習及び記憶障害、中枢及び／又は末梢神経系の虚血を治療する方法が含まれる。

20

【課題を解決するための手段】

【0010】

一態様によれば、例えば刺激又は増強により、神経発生を調節する方法が開示される。前記の神経発生は、細胞レベルであってもよく、組織レベルであってもよい。前記の細胞又は組織は、動物対象又はヒトの体内に存在するものでもよく、或いは、試験管内又は生体外の環境に存在するものでもよい。ある実施形態によれば、神経発生の刺激又は増強は、神経細胞又は組織（例えば動物又はヒトの中枢又は末梢神経系の細胞）において行なわれる。動物又はヒトの場合、本方法は、動物又はヒト対象に存在する1以上の神経系の疾患、障害又は状態に関して実施してもよい。即ち、本明細書に開示される実施形態には、ムスカリン性受容体に対する活性を有する神経発生調節物質（以下、「ムスカリン様作用剤」とも呼ばれる）を少なくとも1種投与することによって疾患、障害又は状態を治療する方法が含まれる。ムスカリン様作用剤は単独で使用してもよく、1又は2以上の追加の神経原性剤と併用してもよい。

30

【0011】

ムスカリン様作用剤は、ムスカリン性受容体との相互作用により直接的な活性を有する点で「直接」剤と考えられるが、本開示には、ムスカリン性受容体と直接的に相互作用しない点で「間接」剤と考えられるムスカリン様作用剤も含まれる。即ち、間接剤は間接的に、或いは、ムスカリン性受容体と直接的に相互作用する仲介物質の產生、生成、安定化又は滞留を介してムスカリン性受容体に作用する。他の実施形態によれば、間接剤は、例えば（この例に制限されるものではないが）コリン合成を増強することにより、コリンの量又は利用可能なコリンの量を増加させるものであってもよい。

40

【0012】

ある実施形態によれば、間接剤はAChE活性の阻害剤である。直接的なムスカリン様

50

作用剤のように、間接剤は単独で使用してもよく、又は本明細書に記載するように、1又は2以上の追加の神経原性剤と併用してもよい。AChE阻害剤は、例えばAChEの酵素活性を抑制する阻害剤等のコリン作動薬であってもよい。ある実施形態によれば、AChE阻害剤は、AChE活性部位に結合する。

【0013】

本明細書に記載される追加の神経原性剤は、別の直接的なムスカリノン様作用剤でも、別の間接的なムスカリノン様作用剤（例えばAChE阻害剤など）でもよく、或いはムスカリノン性受容体を通じた作用を（直接的にも間接的にも）有さない神経原性剤であってもよい。即ち、ある実施形態によれば、追加の神経原性剤は、ムスカリノン性受容体以外の作用機序を通して直接的又は間接的に作用するものである。

10

【0014】

一態様によれば、例えば刺激又は増強により、神経発生を調節する方法が開示される。前記の神経発生は、細胞レベルであってもよく、組織レベルであってもよい。前記の細胞又は組織は、動物対象又はヒトの体内に存在するものでもよく、或いは、試験管内又は生体外の環境に存在するものでもよい。ある実施形態によれば、神経発生は、例えば、動物又はヒトの中枢又は末梢神経系のものなどの神経細胞又は組織内で刺激又は増強される。動物又はヒトの場合、本方法は、動物又はヒト対象に存在する1以上の神経系の疾患、障害又は状態に関して実施してもよい。即ち、本明細書に開示される実施形態には、ムスカリノン様作用剤を単独で、或いは本明細書に記載するように、別の神経原性剤との併用で投与することにより、疾患、障害又は状態を治療する方法が含まれる。前記の追加の神経原性剤は、別の（直接又は間接的）ムスカリノン様作用剤であってもよく、或いは、ムスカリノン性受容体とは独立の作用機序を通じて作用する神経原性剤であってもよい。

20

【0015】

他の態様によれば、神経発生を（例えば増強することにより）調節するためのムスカリノン様作用剤として、化学物質を使用する方法が開示される。ある実施形態によれば、ムスカリノン様作用剤として使用される化学物質としては、治療的又は医薬的に許容され得る可逆的AChE阻害剤が挙げられる。また、本開示のある実施形態では、許容され得る不可逆AChE阻害剤を使用してもよい。更なる実施形態には、血液脳関門を通過する三級アミンである阻害剤が含まれる。

30

【0016】

ムスカリノン様作用剤としてのAChE阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、有機リン酸（例えばメトリホナート又はエコチオファートなど）、アミノアクリジン（例えばタクリンなど）、カルバマート（例えばフィゾスチグミン、ネオスチグミン、又はリバスチグミンなど）、フェナントリン誘導体（phenanthrine derivative）（例えばガランタミンなど）、又は神経原性活性を有するピペリジン誘導体（例えばドネペジルなど）が挙げられる。他の実施形態によれば、本発明の実施に使用されるものとして、カルバミン酸、例えば、四級アミン（並びに、これらに限定されるものではないが、例えばピリドスチグミン、アンペノニウム、及びデマルカリウム（demarcarium））などが開示される。神経原性活性を有するAChE阻害剤の他の例としては、これらに限定されるものではないが、イトプリド、（-）-ヒューペルジンA及びフェンセリンが挙げられる。AChE阻害剤の更に別の実施形態としては、エドロホニウムが挙げられる。

40

【0017】

本明細書に記載される実施形態には、本明細書に開示するムスカリノン様作用剤、或いは当業者に公知のムスカリノン様作用剤のうち、2種以上の併用が含まれる。勿論、神経原性ムスカリノン様作用剤は、単独で使用してもよく、1種又は2種以上の追加のムスカリノン様作用剤又は他の神経原性剤と併用してもよい。本明細書に開示する組成物には、ムスカリノン様作用剤（実施形態としては、これらに限定されるものではないが、AChE阻害剤が挙げられる）と、他の神経原性剤とのかかる併用が含まれる。

【0018】

他の態様によれば、開示される方法には、1種又は2種以上の疾患、障害、状態、又は

50

それらの症状を有する患者を特定すること、並びに、上記患者にムスカリン様作用剤を単独で、或いは本明細書に記載するように別の神経原性剤との併用で投与することが含まれる。ある実施形態によれば、神経発生の増強を必要とする対象の特定、及び、上記対象への1種又は2種以上のムスカリン様作用剤の投与を含む方法が、本明細書に開示される。他の実施形態によれば、前記対象は患者、例えばヒト患者である。

【0019】

別の実施形態は、不十分な量又は不適切なレベルの神経発生の効果しか示さない対象に対して、ムスカリン様作用剤を単独で、或いは別の神経原性剤との併用で投与することを含んでなる方法を説明する。ある実施形態によれば、対象は、神経発生を減弱又は阻害する薬剤に晒された対象であってもよい。神経発生の阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、オピオイド受容体作動薬、例えばモルヒネ等の $\mu$ 受容体亜型作動薬などが挙げられる。これに関連して同様に、神経発生を減弱又は抑制する薬剤に晒される対象又はヒトに、ムスカリン様作用剤を単独で、或いは別の神経原性剤との併用で投与する方法が提供される。実施形態としては、これらに限定されるものではないが、対象又は個人にモルヒネや別のオピオイド受容体作動薬（例えば別のアヘン剤等）を投与する予定であり、その結果として神経発生の減弱又は阻害が予想される場合等が挙げられる。例としては、これらに限定されるものではないが、外科的処置との関連における対象へのモルヒネ又は他のアヘン剤の投与の前、投与と同時、或いは投与の後に、その対象にムスカリン様作用剤を単独で、或いは別の神経原性剤との併用で投与することが挙げられる。

10

【0020】

また、移植に好適な神経幹細胞集団を調製する方法であって、試験管内で神経幹細胞（NSC）集団を培養する工程と、上記培養神経幹細胞を、任意により別のムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）及び／又は別の神経原性剤との併用で、少なくとも1種のムスカリン様作用剤と接触させる工程とを含んでなる方法も開示される。ある実施形態によれば、前記幹細胞は調製された後、受容者である宿主動物又はヒトに移される。調製法の例としては、これらに限定されるものではないが、1)前記細胞に神経発生が起こるまで（例えば目視検査又は細胞計算によって検出可能となるまで）、ムスカリン様作用剤を、任意により別のムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）及び／又は別の神経原性剤との併用で、接触させる方法、或いは、2)前記細胞が十分に刺激されるか、或いは神経発生又はその前兆が誘発されるまで、ムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）を、任意により別のムスカリン様作用剤及び／又は別の神経原性剤との併用で、接触させる方法が挙げられる。かかる非限定的な手法で調製された細胞を、対象に移植してもよい。かかる移植は、対象への神経原性剤又はムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）の投与と同時又はほぼ同時に行なってもよく、或いはその投与に続いて行なってもよい。神経幹細胞は試験管内培養又は細胞株の形態であってもよいが、他の実施形態によれば前記細胞は、後に対象内に移植される組織の一部であってもよい。

20

30

【0021】

更に別の態様によれば、本開示には、任意により別のムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）及び／又は別の神経原性剤との併用で、ムスカリン様作用剤を投与することによって、対象の神経発生を（例えば刺激又は増強することにより）調節する方法が含まれる。ある実施形態によれば、前記神経発生は、新たな細胞に循環系へのアクセスを提供する血管新生の刺激とともに生じる。

40

【0022】

更なる実施形態の詳細については、添付の図面及び以下の説明に記載されている。これらの実施形態に係るその他の特徴、目的及び利点については、図面及び詳細な説明から、並びに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

本明細書において「神経発生」とは、生体内又は試験管内における神経細胞の増殖、分化、遊走、及び／又は生存であると定義される。種々の実施形態において、前記神経細胞

50

は、成人、胎児、胚の神経幹細胞又は細胞集団である。前記細胞は、動物又はヒトの中核神経系に存在していてもよく、他の部位に存在していてもよい。また、前記細胞は、例えば神経組織等の組織に存在していてもよい。ある実施形態によれば、前記神経細胞は、成人、胎児、又は胚の始原細胞又は細胞集団、或いは幹細胞と始原細胞との混合を含んでなる細胞集団である。神経細胞には、全ての脳の幹細胞、全ての脳の始原細胞、及び全ての脳の前駆細胞が含まれる。神経発生には、正常発生の過程で生じる神経発生のほか、( 例えは本明細書に記載される治療による ) 疾患、損傷又は治療的介入に続いて生じる神経再生が含まれる。

## 【 0 0 2 4 】

「神経原性剤」とは、化学薬剤又は試薬であって、生体内、生体外、又は試験管内における神経発生の量又は程度又は性質を、その薬剤又は試薬の不在下における神経発生の量、程度又は性質に比べて、促進、刺激、又はその他の方法で増強する化学薬剤又は試薬であると定義される。ある実施形態によれば、神経発生を促進する神経原性剤の場合、神経原性剤を用いた治療によって、前記薬剤の不在下における神経発生の量、程度、及び / 又は性質と比べて、神経発生の検出又は測定に使用される方法の条件下、少なくとも約 5 % 、少なくとも約 10 % 、少なくとも約 25 % 、少なくとも約 50 % 、少なくとも約 100 % 、少なくとも約 500 % 、又はそれ以上、神経発生が増強される。本明細書に記載するような、神経発生の量、程度、又は性質を促進、刺激、或いはその他の方法で増強するムスカリノン様作用剤( 例えは A C h E 阻害剤等 ) は、神経原性剤である。

10

## 【 0 0 2 5 】

「アストロサイト原性( astrogenic ) 」という語は、生体内又は試験管内におけるアストロサイトの活性化、増殖、分化、遊走、及び / 又は生存を指す「アストロサイト発生( astrogenesis ) 」との関連で定義される。アストロサイト細胞の例としては、これらに限定されるものではないが、アストロサイト、活性ミクログリア細胞、アストロサイト前駆細胞及び強化細胞( potentiated cells ) 、並びにアストロサイト始原細胞及び派生細胞が含まれる。ある実施形態によれば、アストロサイトは、成人、胎児、又は胚のアストロサイト又はアストロサイト集団である。アストロサイトは、動物又はヒトの中核神経系に存在していてもよく、その他の場所に存在していてもよい。また、アストロサイトは神経組織等の組織内に存在していてもよい。ある実施形態によれば、アストロサイトは成人、胎児、又は胚の始原細胞又は細胞集団、或いは幹細胞及び / 又は始原細胞の混合を含んでなる細胞集団であって、アストロサイトへとなり得る細胞又は細胞集団である。アストロサイト発生には、正常発生の過程で生じるアストロサイトの増殖及び / 又は分化の他、疾患、損傷、又は治療的介入に続いて生じるアストロサイト発生も含まれる。

20

30

## 【 0 0 2 6 】

「幹細胞」( 又は神経幹細胞( N S C ) ) という語は、本明細書で使用される場合、自己再生可能且つニューロン、アストロサイト及び / 又は乏突起膠細胞に分化可能な未分化細胞を指す。

## 【 0 0 2 7 】

「始原細胞」( 例えは神経始原細胞 ) という語は、本明細書に使用される場合、幹細胞に由来する細胞であって、それ自体は幹細胞でない細胞を指す。始原細胞の中には、2種以上の細胞型に分化可能な子孫を產生し得る細胞もある。

40

## 【 0 0 2 8 】

本明細書で使用される「ムスカリノン様作用剤」という語には、本明細書に定義される神経原性剤であって、ムスカリノン性受容体と接觸して観察可能な応答を誘発するものも含まれる。本明細書に記載の方法において有用な「ムスカリノン様作用剤」としては、化合物又は薬剤であって、所定の条件の下、ムスカリノン性受容体の1種又は2種以上の亜型に対して、作動薬( 即ち、ムスカリノン性受容体から1種又は2種以上の生物反応を誘発し得る薬剤 ) 、部分的作動薬( 即ち、作動薬に対する受容体の応答によって定義されるような、受容体から最大限度に満たない程度の1種又は2種以上の生物反応を誘発し得る薬剤 ) 、拮抗薬( 即ち、例えはムスカリノン性受容体、受容体のリガンド、及び / 又は下流のシグナル

50

伝達分子に競合的又は非競合的に結合することによって、ムスカリン性受容体の1種又は2種以上の特徴的な応答を阻害し得る薬剤)、及び/又は、逆作動薬(ムスカリン性受容体の構成的活性を遮断又は阻害し得る薬剤)として作用し得る化合物又は薬剤が挙げられる。例えば、以下に詳細に説明するムスカリン様作用剤、アルバメリン(alvameline)は、所定の条件の下、 $m_1$ 受容体との関係では作動薬特性を有し、 $m_2$ 及び/又は $m_3$ 受容体との関係では拮抗薬特性を有することが知られている。

#### 【0029】

ある実施形態によれば、本明細書に記載の方法において使用されるムスカリン様作用剤は、一定の条件下、1種又は2種以上のムスカリン性受容体亜型に対し、別の1種又は2種以上のムスカリン性受容体亜型に対する活性の程度及び/又は性質を基準として、「選択的」活性を有する。例えば、ある実施形態によれば、ムスカリン様作用剤は、1種又は2種以上の亜型に対してはアゴニスト効果を有するのに対し、他の亜型に対しては遙かに効果が弱く、或いは実質的に効果を有さない。別の例として、本明細書に記載の方法で使用されるムスカリン様作用剤は、1種又は2種以上のムスカリン性受容体亜型に対しては作動薬として作用し、他の1種又は2種以上のムスカリン性受容体亜型に対しては拮抗薬として作用していてもよい。ある実施形態によれば、ムスカリン様作用剤は、 $m_1$ ムスカリン性受容体に対して活性を有するが、他の1種又は2種以上のムスカリン性受容体亜型に対しては大幅に低い活性しか有さない。特定の実施形態によれば、1種又は2種以上のムスカリン様作用剤の選択的活性によって、効果の増強、副作用の低減、有効投薬量の低減、投薬頻度の低減、或いは他の望ましい特性が得られる。

10

20

30

40

#### 【0030】

ある実施形態によれば、本明細書に記載の方法で使用されるムスカリン様作用剤は、他の受容体(即ち、非ムスカリン性受容体)、例えば5-HT受容体、ドーパミン受容体、エピネフリン受容体、ヒスタミン受容体、グルタミン酸受容体等に対して、実質的に不活性である。但し、ある実施形態によれば、ムスカリン様作用剤は、別の1種又は2種以上の受容体亜型に対して活性である。

#### 【0031】

他の実施形態によれば、本明細書で使用されるムスカリン様作用剤には、本明細書に定義される神経発生調節物質であって、ムスカリン性受容体と接触した場合に神経原性応答を生じる仲介物質を産生し、生成し、安定化し、又はその滞留を増強することにより、観察可能な神経原性応答を誘発する神経発生調節物質が含まれる。本明細書に使用される場合、「滞留を増強する」という語句又はその活用形、又は「滞留」という語は、仲介物質の分解を減弱させること、又はその安定性を増強することを指す。例えば、これらに限定されるものではないが、アセチルコリンが仲介物質である場合、AChE阻害剤は、AChEによる分解を減弱させることによって、アセチルコリンの滞留を増強する。

#### 【0032】

「AChE阻害剤」は、AChEに結合し、(アセチルコリン(即ちACh)受容体を刺激する)活性を有するリガンドである。AChE阻害剤はコリン作動薬であってもよいが、或いは、より多くのAChが存在して受容体活性を刺激するのを許容することにより、コリン作動性傾向に寄与するものであってもよい。ある実施形態によれば、AChE阻害剤は、AChEの酵素活性の阻害によって作用するものであってもよい。

#### 【0033】

ある実施形態によれば、AChE阻害剤又はコリン作動薬は、コリン作動性受容体活性を刺激して、AChE阻害剤の不在下における受容体活性の量に比べ、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約50%、少なくとも約75%、少なくとも約100%、少なくとも約20%、少なくとも約300%、少なくとも約400%、又は少なくとも約500%以上増大させる。本開示においては、コリン作動性受容体拮抗作用を有さないAChE阻害剤も、有利に使用し得る。

#### 【0034】

50

開示される実施形態には、例えば、1又は2以上の神経細胞を、任意により別のムスカリン様作用剤及び/又は別の神経原性剤との併用で、ムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）と接触させることにより、神経発生を（例えば増強することにより）調節する方法が含まれる。（任意により別のムスカリン様作用剤及び/又は別の神経原性剤と併用される）ムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）の量は、治療される対象に改善を生じさせ、或いは、試験管内で検出可能な神経発生を生じさせるのに有効となるように選択することができる。また、ある実施形態によれば、その量は、対象への阻害剤の投与に伴い見られる臨床的な副作用を最小化する量でもある。生体内で使用されるムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）の量は、別のムスカリン様作用剤及び/又は別の神経原性剤を併用する場合、例えば、対象の最大耐量の約50%、約45%、約40%、約35%、約30%、約25%、約20%、約18%、約16%、約14%、約12%、約10%、約8%、約6%、約4%、約2%、又は約1%以下とすることができます。この量は、（例えばヒトにおいて）臨床用途や臨床試験に供されている各ムスカリン様作用剤については、容易に決定される。

10

#### 【0035】

（任意により別の神経原性剤と併用された）ムスカリン様作用剤の量又は濃度が、望ましくないレベルのアストロサイト原性活性を生じる場合には、本発明は、薬剤によって誘発される有益な神経発生が阻害されるのを低減又は回避するような、サブ-アストロサイト原性（sub-astrogenic）量又は濃度において、ムスカリン様作用剤を使用する方法を包含する。ある実施形態によれば、サブ-アストロサイト原性量のムスカリン様作用剤を（例えば、検出可能又は計測可能なアストロサイト原性活性を有さない）任意の量の神経原性増感物質と併用する。例えば、これらに限定されるものではないが、これらの併用を必要とする対象に、サブ-アストロサイト原性量のムスカリン様作用剤と、任意の量の神経原性増感物質とが投与される。

20

#### 【0036】

ムスカリン様作用剤のサブ-アストロサイト原性量又は濃度は、有効な量又は濃度であって、許容し得ないレベル又は程度のアストロサイト発生を誘発しない量又は濃度である。よって、サブ-アストロサイト原性量は、化学物質によって誘発又は刺激されるアストロサイト発生の最大レベルよりも低い。ある実施形態によれば、サブ-アストロサイト原性量の範囲は、ムスカリン様作用剤の部分的アストロサイト原性量から、本明細書に記載のアッセイ等により計測可能又は検出可能なレベルのアストロサイト発生が生じない量までの範囲とすることができます。

30

#### 【0037】

サブ-アストロサイト原性レベルの例としては、これらに限定されるものではないが、試験管内で最高レベルのアストロサイト発生を生じるムスカリン様作用剤の量、或いは生体内における最大許容量に対して、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約25%、少なくとも約50%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約82%、少なくとも約84%、少なくとも約86%、少なくとも約88%、少なくとも約90%、少なくとも約92%、少なくとも約94%、少なくとも約96%、少なくとも約98%、又は少なくとも約99%、アストロサイト発生のレベルを減弱させる量が挙げられる。ムスカリン様作用剤の使用量の低減によって、本薬剤が提供する神経原性活性のレベルも減弱し得る。

40

#### 【0038】

ムスカリン様作用剤のサブ-アストロサイト原性量は、その量の薬剤を神経原性増感物質と併用した場合に、（例えば、細胞を活性化又は誘導して増殖及び/又は分化させることにより）神経細胞集団を神経発生について強化又は増感する量であってもよい。神経発生の強化又は増感の程度は、あらゆる適切な神経発生アッセイを併用することにより、決定することができる。かかるアッセイの例としては、これらに限定されるものではないが、本明細書に記載の神経分化アッセイが挙げられる。ある実施形態によれば、ムスカリン様作用剤の量は、試験管内では検出可能な神経発生を生じないものの、神経原性増感物質

50

と併用した場合には神経発生を生じる、或いは試験管内での神経発生の促進効果に計測可能な変化を生じさせる、最大の量である。他の実施形態によれば、生体内で使用される量は、対象の最大耐量の約 50%、約 45%、約 40%、約 35%、約 30%、約 25%、約 20%、約 18%、約 16%、約 14%、約 12%、約 10%、約 8%、約 6%、約 4%、約 2%、又は約 1% 以下とすることができます。対象の例としては、これらに限定されるものではないが、神経発生に関連する挙動に関するアッセイの場合、ヒト及び動物の両方が含まれる。代表的な動物アッセイとしては、本明細書に記載のものが挙げられる。

#### 【 0 0 3 9 】

更に、サブ - アストロサイト原性量は、対象にムスカリリン様作用剤を投与することにより見られる臨床的な副作用を軽減するか、或いは最小化する量であってもよい。かかる副作用の例としては、これらに限定されるものではないが、頭痛、神経過敏、頭のふらつき、吐き気、興奮、浮動性めまい (dizziness)、発汗 / 湿った感じ、不眠症、回転性めまい (vertigo)、傾眠、及び胃の不調が挙げられる。

10

#### 【 0 0 4 0 】

神経原性増感物質の量は、ムスカリリン様作用剤と併用した場合に、治療された対象の改善、或いは試験管内における検出可能な神経発生を、有効に生じさせるように選択された量であってもよい。ある実施形態、例えば既知の神経原性剤の場合、その量は、対象への薬剤の投与により見られる臨床的な副作用を最小化する量である。生体内において使用される神経原性増感物質の量は、対象の最大耐量の約 50%、約 45%、約 40%、約 35%、約 30%、約 25%、約 20%、約 18%、約 16%、約 14%、約 12%、約 10%、約 8%、約 6%、約 4%、約 2%、又は約 1% 以下とすることができます。この量は、( 例えばヒトにおいて ) 臨床用途や臨床試験に供されている各神経原性増感物質については、容易に決定される。

20

#### 【 0 0 4 1 】

他の実施形態によれば、神経原性増感物質の量は、神経発生に関連した挙動に関する動物 ( 即ちヒト以外の ) モデルを含めて、試験管内では検出可能な神経発生を生じないものの、ムスカリリン様作用剤と併用した場合には神経発生を生じさせるか、或いは試験管内アッセイで神経発生の促進効果に計測可能な変化を生じさせる最大量である。代わりの実施形態には、試験管内アッセイで最高レベルの神経発生を生じさせる量において見られた神経発生に対し、約 1%、約 2%、約 4%、約 6%、約 8%、約 10%、約 12%、約 14%、約 16%、約 18%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、又は約 40% 以上の神経発生を生じさせる量が含まれる。

30

#### 【 0 0 4 2 】

他の態様によれば、開示される実施形態には、ムスカリリン様作用剤 ( 例えば AChE 阻害剤等 ) を、任意により別のムスカリリン様作用剤及び / 又は別の神経原性剤との併用で、神経発生が起こるレベルで使用する方法が含まれる。 ( 任意により別のムスカリリン様作用剤及び / 又は別の神経原性剤と併用される ) ムスカリリン様作用剤 ( 例えば AChE 阻害剤等 ) の量は、神経発生を有効に生じさせる量であれば任意であり、また、アストロサイト発生量の低減又は最小化を伴ってもよい。ある実施形態によれば、その量は、所望の ( 又は最小限の ) レベルの検出可能な神経発生又は有益な効果を生じるのに必要な、最低限の量であってもよい。

40

#### 【 0 0 4 3 】

ムスカリリン様作用剤 ( 例えば AChE 阻害剤等 ) を ( 任意により別のムスカリリン様作用剤及び / 又は別の神経原性剤との併用で ) 細胞と接触させることによって神経発生を増強する方法において、その細胞は生体外に存在していても、生体内に存在していてもよい。ある実施形態によれば、前記細胞は、対象の動物又はヒトの組織又は臓器内に存在するものである。 AChE 阻害剤の使用を特徴とする実施形態によれば、例えば、本明細書に記載のコリン作動薬等、ACh 受容体刺激活性を有するものであれば任意である。

#### 【 0 0 4 4 】

前記の細胞は、神経発生能を有する細胞である。例えば、直接的な分化によるか、又は

50

増殖及び分化によるかにかかわらず、分化してニューロン又はグリア細胞となり得る細胞である。本開示の実施形態において使用される非ムスカリン様作用剤（例えば非AChE阻害剤等）神経原性剤の代表例（これらに限定されるものではないが）を以下に示す。

【0045】

動物又はヒトへの適用において、本実施形態は、ムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）を、ムスカリン様作用剤の不在下や併用時と比べて神経発生の増加を生じさせるのに有効な量において、（任意により別のムスカリン様作用剤及び／又は別の神経原性剤との併用で）細胞と接触させる方法に関する。例としては、これらに限定されるものではないが、動物又はヒトへのムスカリン様作用剤の投与が挙げられる。かかる接触又は投与は、ムスカリン様作用剤を細胞又は組織に外部から供給する、と説明することもできる。

10

【0046】

ある実施形態によれば、「動物」又は「動物対象」という語は、ヒト以外の哺乳動物、例えば靈長目、イヌ科、又はネコ科等を指す。他の実施形態によれば、これらの語は、飼育されている動物（例えば家畜）、或いはヒトによって世話を及ぼ／又は管理されているその他の動物（例えば動物園の動物やその他の展示用動物）を指す。他の例として、これらに限定されるものではないが、前記の語は、反芻動物又は肉食動物、例えば、イヌ、ネコ、トリ、ウマ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、海洋動物及び哺乳動物、ペンギン、シカ、ヘラジカ、並びにキツネを示す。

20

【0047】

本開示の実施形態は、ムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）を（任意により別のムスカリン様作用剤及び／又は別の神経原性剤との併用で）投与することにより、中枢及び／又は末梢神経系（それぞれCNS及びPNS）の疾患、障害、及び状態を治療する方法にも関する。本明細書に使用される場合、「治療」には、客観的及び／又は主観的な基準によって計測される、治療対象の疾患、障害又は状態、或いは治療対象の疾患、障害、又は状態の1又は2以上の症状の、予防、改善、緩和、及び／又は除去、並びに患者の総合的な健康の改善が含まれる。ある実施形態によれば、治療は、中枢及び／又は末梢神経系の疾患、障害、又は状態の望ましくない又は有害な影響、或いはそれらの進行からの影響を逆転させ、減弱し、最小化し、抑制し、又は停止するために行なわれる。他の実施形態によれば、前記の治療方法は、更なる神経発生が、例えば（限定されるものではないが）傷害や疾患によって失われた細胞を置き換え、補給し、又はその数を増加させる場合に、有利に使用することができる。

30

【0048】

（任意により別のムスカリン様作用剤及び／又は別の神経原性剤と併用される）ムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）の量は、本明細書に記載される疾患状態等に、計測可能な軽減を生じさせる量であれば任意である。例えば、これらに限定されるものではないが、対象の鬱病の改善に関する計測可能レベルを（例えば量的に）測定するか、或いは（例えば質的に）検出するためには、鬱病のためのハミルトン鬱病評価尺度（HAM-D）スコアにおける改善を用いることができる。

40

【0049】

本明細書に記載の方法により治療することが可能な症状の例としては、これらに限定されるものではないが、異常行動、異常運動、運動亢進、幻覚、急性の妄想（acute delusion）、好戦的、敵意、拒絶症、禁断症状、引きこもり（seclusion）、記憶障害、知覚障害、認知障害、及び緊張が挙げられる。異常行動の例としては、これらに限定されるものではないが、興奮性、乏しい衝動調節、散漫性、及び攻撃性が挙げられる。

【0050】

ある実施形態によれば、ムスカリン様作用剤は、ミラメリン（CI-979）、又は構造的又は機能的にミラメリンに関連する化合物である。ミラメリン及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、投与の様式、及び医薬製剤は、米国特許第4,786,648号、同第5,362,860号、同第5,424,

50

301号、同第5, 650, 174号、同第4, 710, 508号、同第5, 314, 901号、同第5, 356, 914号、及び同第5, 356, 912号に開示されている。前記の文献は何れもその全体が援用により本明細書に組み込まれる。

【0051】

他の実施形態によれば、ムスカリントン様作用剤は、キサノメリン、又は構造的又は機能的にキサノメリンに関連する化合物である。キサノメリン及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、投与の様式、及び医薬製剤は、米国特許番号第5, 041, 455号、同第5, 043, 345号、及び同第5, 260, 314号に開示されている。前記文献は何れもその全体が援用により本明細書に組み込まれる。

【0052】

更なる実施形態によれば、ムスカリントン様作用剤は、アルバメリン(LU25-109)、或いは、機能的又は構造的にアルバメリンに関連する化合物である。アルバメリン及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、投与の様式、及び医薬製剤は、米国特許番号第6, 297, 262号、同第4, 866, 077号、同第RE36, 374号、同第4, 925, 858号、PCT公開第WO97/17074号、及びMoltzen et al., J Med Chem. 1994 Nov 25;37(24):4085-99に開示されている。前記の文献は何れもその全体が援用により本明細書に組み込まれる。

10

【0053】

別の実施形態によれば、ムスカリントン様作用剤は、2, 8-ジメチル-3-メチレン-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(YM-796)又はYM-954、或いは機能的又は構造的に関連する化合物である。YM-796、YM-954、及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、投与の様式、及び医薬製剤は、米国特許番号第4, 940, 795号、同第RE34, 653号、同第4, 996, 210号、同第5, 041, 549号、同第5, 403, 931号、及び同第5, 412, 096号、並びにWanibuchi et al., Eur. J. Pharmacol., 187, 479-486 (1990)に開示されている。前記の文献は何れもその全体が援用により本明細書に組み込まれる。

20

【0054】

更に別の実施形態によれば、ムスカリントン様作用剤は、セビメリン(AF102B)、或いは機能的又は構造的にセビメリンに関連する化合物である。セビメリンは、シェーグレン症候群患者の口渴症状の治療に関してFDAによって承認されている。セビメリン及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、投与の様式、及び医薬製剤は、米国特許番号第4, 855, 290号、同第5, 340, 821号、同第5, 580, 880号(American Home Products)、及び同第4, 981, 858号(AF102Bの光学異性体)に開示されている。前記の文献は何れもその全体が援用により本明細書に組み込まれる。

30

【0055】

更に別の実施形態によれば、ムスカリントン様作用剤は、サブコメリン(SB202026)、或いは機能的又は構造的にサブコメリンに関連する化合物である。サブコメリン及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、投与の様式、及び医薬製剤は、米国特許番号第5, 278, 170号、同第RE35, 593号、同第6, 468, 560号、同第5, 773, 619号、同第5, 808, 075号、同第5, 545, 740号、同第5, 534, 522号、及び同第6, 596, 869号、米国特許出願公開第2002/0127271号、同第2003/0129246号、同第2002/0150618号、同第2001/0018074号、同第2003/0157169号、及び同第2001/0003588号、Bromidge et al., J Med Chem. 19;40(26):4265-80 (1997)、及びHarries et al., British J. Pharm., 124, 409-415 (1998)に記載されている。前記の文献は何れもその全体が援用により本明細書に組み込まれる。図1~5及び11に示すように、サブコメリンはヒトNSCの増殖、成長及び生存を有意に促進し、且つ、NSCを優先的に刺激してニューロンの系統に沿って分化させる。更

40

50

に、図9～10に示すように、サブコメリンは生体内で神経発生を有意に促進し、鬱病及び不安行動を軽減し、認知機能を向上させた。

【0056】

サブコメリンは単独で、或いは本明細書に記載した1又は2以上の薬剤との併用で、本明細書に開示される方法及び組成物への使用が具体的に意図される化合物である。

【0057】

他の実施形態において、ムスカリーン様作用剤は、タルサクリジン (W A L 2 0 1 4 F U)、或いは機能的又は構造的にタルサクリジンに関連する化合物である。タルサクリジン及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、投与の様式、及び医薬製剤は、米国特許番号第5,451,587号、同第5,286,864号、同第5,508,405号、同第5,451,587号、同第5,286,864号、同第5,508,405号、及び同第5,137,895号、並びに、*Pharmacol. Toxicol.*, 78, 59-68 (1996) に開示されている。前記の文献は何れもその全体が援用により本明細書に組み込まれる。

10

【0058】

ある実施形態によれば、ムスカリーン様作用剤は、1-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジル-1,2,5-チアジアゾール誘導体、例えば、テトラ(エチレングリコール)(4-メトキシ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)[3-(1-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-3-イル)-1,2,5-チアジアゾール-4-イル]エーテル、或いは機能的又は構造的に1-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジル-1,2,5-チアジアゾール誘導体に関連する化合物である。構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、並びに、これらの誘導体及び関連化合物の医薬品としての使用に関連する他の情報は、Cao et al. ("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) によって提供される。前記文献はその全体が援用により本明細書に組み込まれる。

20

【0059】

更なる実施形態によれば、ムスカリーン様作用剤は、ベシピリジン (besipiridine)、S R - 4 6 5 5 9、L - 6 8 9, 6 6 0、S - 9 9 7 7 - 2、A F - 1 0 2、又はチオピロカルピン (thiopilocarpine) である。これらの化合物及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、投与の様式、及び医薬製剤は、当該技術分野で知られており、及び/又は、本明細書で参照される刊行物に記載されている。

30

【0060】

更に別の実施形態によれば、ムスカリーン様作用剤は、クロザピンの類似体、又は医薬として許容され得るその塩、エステル、アミド、又はプロドラッグ形態である。ある実施形態によれば、前記類似体は、ジアリール [a, d] シクロヘプテン、例えば、そのアミノ置換形態などである。機能的又は構造的にクロザピンのかかる類似体に関連する化合物もまた、本発明の実施に際して使用されてもよい。ある実施形態によれば、前記化合物は、N-デスマチルクロザピンである。これは、クロザピンの代謝産物であることが報告されており、また、本明細書に開示するアッセイにより、非常に神経原性であることが見出されている。これらの類似体と関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、投与の様式、及び医薬製剤は、U S 2 0 0 5 / 0 1 9 2 2 6 8 及びW O 0 5 / 6 3 2 5 4 に開示されている。前記の文献は何れもその全体が援用により本明細書に組み込まれる。

40

【0061】

他の実施形態によれば、ムスカリーン様作用剤は、55-LH-3B、55-LH-25A、55-LH-30B、55-LH-4-1A、40-LH-67、55-LH-15A、55-LH-16B、55-LH-11C、55-LH-31A、55-LH-46、55-LH-47、55-LH-4-3A から選択される  $m_1$  受容体作動薬、或いはこ

50

これらの作動薬のうち 1 種又は 2 種以上と機能的又は構造的に関連する化合物である。これらの作動薬と関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、投与の様式、及び医薬製剤は、U S 2 0 0 5 / 0 1 3 0 9 6 1 及び W O 0 4 / 0 8 7 1 5 8 に開示されている。前記の文献は何れもその全体が援用により本明細書に組み込まれる。

#### 【 0 0 6 2 】

別の実施形態によれば、ムスカリニン様作用剤は、ベンズイミダゾリジノン誘導体、或いは機能的又は構造的にベンズイミダゾリジノン誘導体に関連する化合物である。前記誘導体又は関連化合物は、m<sub>1</sub>、及び / 又は m<sub>4</sub> 受容体亜型に対して選択的であってもよい。これらの誘導体と関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、投与の様式、及び医薬製剤は、米国特許番号第 6,951,849 号、U S 2 0 0 3 / 0 1 0 0 5 4 5、W O 0 3 / 0 2 8 6 5 0、及び W O 0 4 / 0 8 9 9 4 2 に開示されている。前記の文献は何れもその全体が援用により本明細書に組み込まれる。

10

#### 【 0 0 6 3 】

より一層別の実施形態によれば、ムスカリニン様作用剤は、スピロアザ環式化合物、或いは機能的又は構造的にスピロアザ環式化合物に関連する化合物である。ある実施形態によれば、前記化合物は、1-オキサ-3,8-ジアザ-スピロ[4,5]デカン-2-オンである。これらのスピロアザ環式化合物と関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、投与の様式、及び医薬製剤は、米国特許番号第 6,911,452 号及び W O 0 3 / 0 5 7 6 9 8 に開示されている。前記の文献は何れもその全体が援用により本明細書に組み込まれる。

20

#### 【 0 0 6 4 】

他の実施形態によれば、ムスカリニン様作用剤は、テトラヒドロキノリン類似体、或いはテトラヒドロキノリン類似体に機能的又は構造的に関連する化合物である。これらのスピロアザ環式化合物と関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、投与の様式、及び医薬製剤は、U S 2 0 0 3 / 0 1 7 6 4 1 8、U S 2 0 0 5 / 0 2 0 9 2 2 6、及び W O 0 3 / 0 5 7 6 7 2 に開示されている。前記の文献は何れもその全体が援用により本明細書に組み込まれる。

30

#### 【 0 0 6 5 】

更なる実施形態によれば、前記薬剤は、ムスカリニン様作用剤、或いはかかる作動薬と機能的又は構造的に関連する化合物である。これらの作動薬及び関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、投与の様式、及び医薬製剤は、米国特許番号第 6,627,645 号、U S 2 0 0 5 / 0 1 1 3 3 5 7、及び W O 0 1 / 8 3 4 7 2 に開示されている。前記の文献は何れもその全体が援用により本明細書に組み込まれる。

#### 【 0 0 6 6 】

更に別の実施形態によれば、前記薬剤は、ムスカリニン様作用剤、或いは機能的又は構造的にかかる作動薬に関連する化合物である。これらの作動薬と関連化合物の構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、投与の様式、及び医薬製剤は、米国特許番号第 6,528,529 号、U S 2 0 0 3 / 0 1 4 4 2 8 5、W O 0 1 / 0 5 7 6 3 号、及び W O 9 9 / 5 0 2 4 7 に開示されている。前記の文献は何れもその全体が援用により本明細書に組み込まれる。

40

#### 【 0 0 6 7 】

他のムスカリニン様作用剤の構造、生物活性データ、生物活性データの取得方法、合成方法、投与の様式、及び医薬製剤は、米国特許番号第 5,675,007 号、第 5,902,814 号、第 6,051,581 号、第 5,384,408 号、第 5,468,875 号、第 5,773,458 号、第 5,512,574 号、第 5,407,938 号、第 5,668,174 号、第 4,870,081 号、第 4,968,691 号、第 4,971,975 号、第 5,110,828 号、第 5,166,357 号、第 5,124,460 号、第 5,132,316 号、第 5,262,427 号、第 5,324,724 号、第 5,50

50

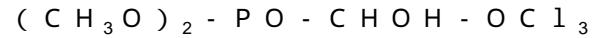
, 534, 520号、第5, 541, 194号、第5, 599, 937号、第5, 852, 029号、第5, 981, 545号、第5, 527, 813号、第5, 571, 826号、第5, 574, 043号、第5, 578, 602号、第5, 605, 908号、第5, 641, 791号、第5, 646, 289号、第5, 665, 745号、第5, 672, 709号、第6, 911, 477号、第5, 834, 458号、第5, 756, 501号、第5, 510, 478号、第5, 093, 333号、第5, 571, 819号、第4, 992, 457号、及び第5, 362, 739号、公開番号 E P 3 8 4 2 8 8、W O 9 9 1 7 7 7 1、J P 6 1 2 8 0 4 9 7、W O 9 7 0 0 8 9 4、W O 9 8 4 7 9 0 0、W O 9 3 1 4 0 8 9、E P 8 0 5 1 5 3、W O 9 4 2 2 8 6 1、W O 9 6 0 3 3 7 7、E P 4 2 9 3 4 4、E P 6 4 7 6 4 2、W O 9 6 2 6 1 9 6、W O 9 8 0 0 4 1 2、W O 9 5 3 1 4 5 7、J P 6 1 2 8 0 4 9 7、J P 6 2 9 8 7 3 2、J P 6 3 0 5 9 6 7、W O 9 6 4 0 6 8 7、E P 3 1 1 3 1 3、E P 3 7 0 4 1 5、E P 7 0 9 3 8 1、E P 7 2 3 7 8 1、E P 7 2 7 2 0 8、E P 7 2 7 2 0 9、W O 9 7 4 0 0 4 4 及び E P 3 8 4 2 8 5、並びに Ward et al., J. Med. Chem., 38, 3469 (1995), Wermuth et al., Farmaco., 48 (2):253-74 (1993), Biorg. Med. Chem. Let., 2; 833-838 (1992), and Nordvall et al., J. Med. Chem., 35, 1541 (1992) に開示されている。前記の文献は何れもその全体が援用により本明細書に組み込まれる。

## 【0068】

本明細書に提供される場合、A C h E 阻害剤は例えば、これらに限定されるものではないが、有機リン酸（例えばメトリホナート又はエコチオファートなど）であってもよい。

## 【0069】

メトリホナート (metrifonate: 別名メトリフォナート (metriphonate) 又はトリクロルホン)、或いはその活性代謝産物である 2, 2 - ジメチルジクロロビニルリン酸（又はジクロルボス又はD D V P）。メトリホナートは下記式で表わされる。



## 【0070】

メトリホナートは、アルツハイマー病の治療に使用されている (Cummings et al. "The efficacy of Metrifonate in improving the behavioral disturbance of Alzheimer's disease patients." Neurology 1998; 50:A251 の研究を参照)。

## 【0071】

また、エコチオファートは、エコチオパート、ヨウ化エコチオパート、ヨウ化ホスホリン、O, O' - ジエチルホスホチオアートとの (2 - メルカプトエチル) トリメチルアンモニウム S - エステル、B R N 1 7 9 4 0 2 5、エコチオパツム (ecothiopatum)、又はホスホリンとしても知られている。エコチオファートは、C A S 登録番号 6 7 3 6 - 0 3 - 4 によって照会される。

## 【0072】

他の実施形態によれば、A C h E 阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、タクリン等のアミノアクリジンが挙げられる。タクリンは、テトラヒドロアミノアクリジン又はT H A としても知られている。タクリンは、C A S 登録番号 3 2 1 - 6 4 - 2 によって照会される。

## 【0073】

別の実施形態によれば、A C h E 阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、カルバミン酸、例えばフィゾスチグミン、ネオスチグミン、又はリバスチグミンなどが挙げられる。

## 【0074】

フィゾスチグミン、別名 1, 2, 3, 3 a, 8, 8 a - ヘキサヒドロ - 1, 3 a, 8 - トリメチル - , メチルカルバメート (エステル) 又は (3 a S, 8 a R) - ピロロ (2, 3 - b) インドール - 5 - オールは、C A S 番号 5 7 - 4 7 - 6 によって照会される、脳血液関門を通過可能な三級アミンである。

## 【0075】

10

20

30

40

50

ネオスチグミン、又は( *m* - ヒドロキシフェニル)トリメチル - ジメチルカルバメート(エステル)アンモニウムは、C A S 番号 5 9 - 9 9 - 4 によって照会される。

【 0 0 7 6 】

リバスチグミンは、酒石酸リバスチグミン、又は( S ) - N - エチル - N - メチル - 3 - [ 1 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] - フェニル・カルバミン酸水素 - ( 2 R , 3 R ) - 酒石酸、或いは S D Z E N A 7 1 3 又は E N A 7 1 3 としても知られている。リバスチグミンの照会先は、C A S 登録番号 1 2 3 4 4 1 - 0 3 - 2 である。

【 0 0 7 7 】

更なる実施形態によれば、A C h E 阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、カルバミン酸フェナントリン誘導体、例えばガランタミン又はその臭化水素形態などが挙げられる。

【 0 0 7 8 】

ガランタミン、別名( 4 a S , 6 R , 8 a S ) - 4 a , 5 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 - ヘキサヒドロ - 3 - メトキシ - 1 1 - メチル - 6 H - ベンゾフロ( 3 a , 3 , 2 - e f ) ( 2 ) ベンズアゼピン - 6 - オールは、多くの場合は臭化水素形態で使用される。ガランタミンはC A S 番号 3 5 7 - 7 0 - 0 によって照会される。

【 0 0 7 9 】

A C h E 阻害剤の例として、これらに限定されるものではないが、ピペリジン誘導体、例えばドネペジル等も挙げられる。ドネペジル、別名 2 , 3 - ジヒドロ - 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ( ( 1 - ( フェニルメチル ) - 4 - ピペリジニル ) メチル ) - 1 H - インデン - 1 - オンは、C A S 番号 1 2 0 0 1 4 - 0 6 - 4 によって照会される。

【 0 0 8 0 】

イトプリドも、本明細書に開示の実施形態におけるA C h E 阻害剤として使用することができる。イトプリド H C 1 は、C A S 登録番号 1 2 2 8 9 8 - 6 7 - 3 によって照会される。一実施形態によれば、イトプリド H C 1 の 1 日の総投薬量の範囲は、約 2 5 m g ~ 約 1 0 0 0 m g 、又は約 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g である。ある実施形態によれば、A C h E 阻害剤又は神経原性剤は、イトプリド H C 1 の一次ヒト代謝産物であるイトプリドの N - オキシド誘導体である。

【 0 0 8 1 】

本開示の実施形態において使用される別のA C h E 阻害剤として、( - ) - ヒューペルジン A 、別名 H u p A 又は 1 - アミノ - 1 3 - エチリデン - 1 1 - メチル - 6 - アザ - トリシクロ[ 7 . 3 . 1 . 0 2 , 7 ] トリデカ - 2 ( 7 ) , 3 , 1 0 - トリエン - 5 - オンが挙げられる、C A S 番号 1 0 2 5 1 8 - 7 9 - 6 によって照会される。

【 0 0 8 2 】

A C h E 阻害剤の更なる実施形態は、フェンセリンであり、その構造及び合成は、米国特許番号第 6 , 4 9 5 , 7 0 0 号に記載されている。上記の文献の全体を本明細書に援用する。

【 0 0 8 3 】

生体内及び生体外における神経発生の性質及び / 又は程度を評価する方法、神経発生の性質及び / 又は程度の変化を検出する方法、神経幹細胞を単離し、そして、培養するため神経発生調節物質を同定する方法、移植又は他の目的のために神経細胞を調製する方法は、例えば、米国特許出願番号第 6 0 / 6 9 7 , 9 0 5 号、米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 0 9 7 4 2 号及び同第 2 0 0 5 / 0 0 0 9 8 4 7 号、同第 2 0 0 5 0 0 3 2 7 0 2 号、同第 2 0 0 5 / 0 0 3 1 5 3 8 号、同第 2 0 0 5 / 0 0 0 4 0 4 6 号、同第 2 0 0 4 / 0 2 5 4 1 5 2 号、同第 2 0 0 4 / 0 2 2 9 2 9 1 号、並びに同第 2 0 0 4 / 0 1 8 5 4 2 9 号に開示されている。前記の文献は何れもその全体が援用により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 8 4 】

神経発生には、種々の潜在的系統に沿った神経細胞の分化が含まれる。ある実施形態によれば、神経幹細胞又は始原細胞の分化は、神経細胞及び / 又はグリア細胞の細胞系統に

沿ったものであるが、任意によりアストロサイトの系統に沿った分化は除外してもよい。

【0085】

本明細書に記載のムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）には、医薬として許容され得るその阻害剤の塩、誘導体、プロドラッグ及び代謝産物が含まれる。様々な阻害剤の塩、誘導体、プロドラッグ、及び代謝産物を調製し、投与する方法は、当該技術分野で周知である。

【0086】

本明細書に記載の化合物うちキラル中心を含む化合物には、当該化合物について可能な全ての立体異性体が含まれる。その中には、2つの鏡像異性体のラセミ混合物を含んでなる組成物や、各鏡像異性体を別個に含有し、他方の鏡像異性体を実質的に含まない組成物も含まれる。即ち、本明細書で意図されるのは、例えば、R体の鏡像異性体を実質的に含まないS体の鏡像異性体の化合物、或いは、S体の鏡像異性体を実質的に含まないR体の鏡像異性体を含んでなる組成物である。例示の化合物が2つ以上のキラル中心を含んでなる場合、当該開示の範囲には、異なるジアステレオマーを様々な比率で含んでなる組成物や、1又は2以上のジアステレオマーを含んでなり、他の1又は2以上のジアステレオマーを実質的に含まない組成物も含まれる。「実質的に含まない」とは、組成物が25%未満、15%、10%、8%、5%、3%、又は1%未満の微量の鏡像異性体又はジアステレオマーを含んでなることを意味する。様々な立体異性体を合成、単離、調製、及び投与する方法は、当該技術分野で知られている。

10

【0087】

本明細書に記載した方法は、神経発生を促進するか、又はその他の方法で刺激又は増強することが有益な、任意の疾患又は状態の治療に使用することができる。本明細書に記載した方法の焦点の1つは、神経発生の増強によって治療結果を達成することである。即ち、本明細書に記載した方法を、神経発生の増強による治療に対して感受性を示す、任意の疾患又は状態に使用することが可能である。

20

【0088】

ある実施形態によれば、治療対象の疾患又は状態は、疼痛及び/又は依存症に関連するものであるが、既知の方法とは対照的に、本開示の治療は実質的に、神経発生の増強によって媒介される。例えば、ある実施形態によれば、本明細書に記載した方法は、疾患又は状態を治療するために、神経幹細胞、神経始原細胞及び/又は分化した神経細胞を含んでなる組成物を、後に個人に投与することができるよう、予め生体外における神経発生を増強することを伴う。ある実施形態によれば、本明細書に記載した方法は、ニューロン及び/又はグリア細胞を直接的に補給、置換及び/又は補充することによって治療される、疼痛、依存症及び/又は鬱病を特徴とする疾患の治療を可能にする。更なる実施形態によれば、本明細書に記載した方法は、神経変性状態において、既存の神経細胞の成長及び/又は生存を促進し、或いはかかる細胞の損失を遅延及び/又は逆転させる。

30

【0089】

本明細書に記載した方法によって治療可能な疾患及び状態の例としては、これらに限定されるものではないが、神経変性障害及び神経系疾患、例えば、認知症（例えば老年性認知症、記憶障害/記憶喪失、神経変性障害によって引き起こされた認知症（例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、パーキンソン障害（Parkinson's disorders）、ハンチントン病（ハンチントン舞蹈病）、ルー・ゲーリック病、多発性硬化症、ピック病、パーキンソン病認知症症候群）、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、視床変性症候群、遺伝性失語症、筋萎縮性側索硬化症、シャイ-ドレーガー症候群、及びレビー小体病；血管の状態（例えば梗塞、出血、心障害）；混合血管アルツハイマー病；細菌性髄膜炎；クロイツフェルト-ヤコブ病；並びにクッシング病が挙げられる。

40

【0090】

本開示の実施形態は、神経の損傷、細胞変性、精神状態、細胞の（神経学的な）外傷及び/又は傷害（例えば硬膜下血腫又は外傷性脳損傷）、毒性化学物質（例えば重金属、アルコール、一部の薬剤）、CNS低酸素症、或いは他の神経学的に関連する状態に関連す

50

る神経系障害の治療も提供する。実際のところ、本開示の組成物及び方法は、中枢又は末梢神経系障害のうち何れか1種、又は2種以上の組み合わせを患う、或いはこれらの障害であると診断された対象又は患者に適用することができる。この診断は、本発明が提要される分野の当業者が、これらの神経系障害を他の状態から特定及び／又は識別する、既知の日常的な方法論を使用して、実施することができる。

#### 【0091】

細胞変性に関連する神経系障害の例としては、これらに限定されるものではないが、神経変性障害、神経幹細胞障害、神経始原細胞障害、網膜の変性疾患、及び虚血性障害が含まれる。ある実施形態によれば、虚血性障害は、酸素又は血管新生の不足又は欠如を含み、例としては、これらに限定されるものではないが、脊髄の虚血、虚血性脳卒中、脳の梗塞、多発性梗塞性認知症が含まれる。これらの状態は対象又は患者に単独で存在していてもよいが、本開示の方法は、これらの状態のうち2種以上の組合せに苦しむ、或いはこれらの状態であると診断された対象又は患者の治療も提供する。

10

#### 【0092】

精神状態に関連する神経系障害の実施形態としては、これらに限定されるものではないが、神経精神疾患及び情動障害が挙げられる。本明細書に使用される場合、情動障害は、気分の障害、例えば、これらに限定されるものではないが、鬱病、外傷後ストレス障害(PTSD)、軽躁病、パニック発作、過度の高揚感(excessive elation)、双極性鬱病、双極性障害(躁鬱病)、及び季節的な気分(又は情動)障害などが挙げられる。他の実施形態としては、これらに限定されるものではないが、統合失調症、又は他の精神病、脳回欠損症候群、不安症候群、不安障害、恐怖症、ストレス及び関連症候群(例えばパニック障害、恐怖症、適応障害、片頭痛)、認識機能障害、攻撃性、薬物及びアルコール乱用、薬物依存症及び薬物に誘発された神経学的損傷、強迫的行動症候群、境界性人格障害、非老年性認知症、疼痛後鬱病(post-pain depression)、産後鬱病、並びに脳性麻痺が挙げられる。

20

#### 【0093】

細胞又は組織の外傷及び／又は傷害に関連する神経系障害の例は、これらに限定されるものではないが、神経学的な外傷及び傷害、外科手術に関連した外傷及び／又は傷害、網膜の傷害及び外傷、癲癇に関連する傷害、索状組織傷害、脊髄傷害、脳傷害、脳の外科手術、外傷に関連する脳傷害、外傷に関連する脊髄傷害、癌治療に関連する脳傷害、癌治療に関連する脊髄傷害、感染に関連する脳傷害、炎症に関連した脳傷害、感染に関連する脊髄傷害、炎症に関連する脊髄傷害、環境有害物質に関連する脳傷害、及び環境有害物質に関連する脊髄傷害が挙げられる。

30

#### 【0094】

他の神経学的に関連する状態に関連する神経系障害の例としては、これらに限定されるものではないが、学習障害、記憶障害、加齢による記憶障害(AAMI)又は加齢による記憶力劣化、自閉症、学習又は注意欠陥障害(ADD、又は注意欠陥多動性障害、ADHD)、ナルコレプシー、睡眠障害又は睡眠妨害(例えば不眠症、慢性疲労症候群)、認知障害、癲癇、癲癇に関連する傷害、及び側頭葉癲癇が挙げられる。

40

#### 【0095】

本明細書に記載した方法によって治療可能な病気及び状態のその他の例としては、これらに限定されるものではないが、これらに限定されるものではないが、ホルモンの変化(例えば思春期、妊娠、又は加齢(例えば閉経期)に関連する鬱病及び他の気分障害)；及び運動不足(例えば年配の、麻痺した、又は体が不自由な患者の鬱病又は他の精神病)；感染(例えばHIV)；遺伝的異常(ダウン症候群)；代謝異常(例えばビタミンB12又は葉酸の欠乏)；脳水腫；軽度認知障害(MCI)を含めた認知症とは別の記憶喪失、加齢性認知性衰弱、及び全身麻酔薬、化学療法、放射線治療、術後の外傷、又は治療的介入の使用から生じる記憶喪失；並びに、これらに限定されるものではないが、PNSニューロパシー(例えば血管ニューロパシー、糖尿病性ニューロパシー、アミロイド・ニューロパシーなど)、神経痛、新生物、ミエリン関連疾患などを含めた末梢神経系(PNS)

50

の疾患が挙げられる。

【0096】

加えて、本開示の方法は、アヘン剤又はオピオイド・ベースの鎮痛剤の抗神経原性効果により対象又は患者の状態を治療するために、ムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）を、任意により別のムスカリン様作用剤及び／又は別の神経原性剤との併用で、適用することを提供する。ある実施形態によれば、アヘン剤又はオピオイド・ベースの鎮痛剤、例えばモルヒネ等のアヘン剤又は他のオピオイド受容体作動薬などを対象又は患者に投与すると、神経発生の阻害又は減弱が生じる。ムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）を（任意により別のムスカリン様作用剤及び／又は別の神経原性剤との併用で）、アヘン剤又はオピオイド・ベースの鎮痛剤と一緒に投与することで、抗神経原性効果が減少するものと思われる。一例としては、これに限定されるものではないが、外科手術後の（例えば術後疼痛の治療のためなどの）オピオイド受容体作動薬とともに、ムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）を（任意により別のムスカリン様作用剤及び／又は別の神経原性剤との併用で）投与することが挙げられる。

10

【0097】

よって、本開示の実施形態には、アヘン剤又はオピオイド・ベースの鎮痛剤と一緒に、ムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）を（任意により別のムスカリン様作用剤及び／又は別の神経原性剤との併用で）投与することによって、対象又は患者の術後疼痛を治療する方法が挙げられる。鎮痛剤は、ムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）の投与の前、投与と同時、又は投与後の何れで投与してもよく、また、単独で投与しても、別の神経原性剤との併用で投与してもよい。場合により、鎮痛剤又はオピオイド受容体作動薬は、モルヒネ又は別のアヘン剤である。

20

【0098】

他の開示の実施形態には、オピオイド受容体作動薬の使用を伴う他のケースにおいて、神経発生の減弱又は阻害を治療又は予防する方法が挙げられる。前記方法は、本明細書に記載のように、ムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）の（任意により別のムスカリン様作用剤及び／又は別の神経原性剤との併用での）投与を含んでなる。例としては、これらに限定されるものではないが、神経発生を減弱又は阻害するオピオイド受容体作動薬を伴う場合や、薬物依存症や薬物リハビリテーション及び／又は依存症の再発防止が挙げられる。ある実施形態によれば、オピオイド受容体作動薬は、モルヒネ、アヘン、又はその他のアヘン剤である。

30

【0099】

本明細書に開示される化合物及び組成物は、例えば、これらに限定されるものではないが、PNSニューロパシー（例えば血管ニューロパシー、糖尿病性ニューロパシー、アミロイド・ニューロパシーなど）、神経痛、新生物、ミエリン関連疾患などを含めた末梢神経系（PNS）疾患の治療に使用してもよい。

【0100】

神経発生の増強によって有益に治療されるその他の状態も、当該技術分野では知られている（例えば米国特許出願公開第2002/0106731号、同第2005/0009742号や同第2005/0009847号、同第20050032702号、同第2005/0031538号、同第2005/0004046号、同第2004/0254152号、同第2004/0229291号、及び同第2004/0185429号を参照のこと。前記文献はその全体が本明細書に援用される）。

40

【0101】

ある実施形態によれば、本明細書に記載した方法で使用される、（任意により別のムスカリン様作用剤及び／又は別の神経原性剤と併用される）ムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）は、医薬として許容され得る少なくとも1種の賦形剤を含んでなる組成物の形態で存在する。本明細書に使用される場合、「医薬として許容され得る賦形剤」という語句は、医薬用途に好適なものとして本分野で公知のあらゆる賦形剤を含んでなる。好適な医薬賦形剤及び製剤については、当該技術分野では公知であり、例えばRemington'50

s Pharmaceutical Sciences (19th ed.) (Genarro, ed. (1995) Mack Publishing Co., E aston, Pa.) に記載されている。医薬担体は、ムスカリノン様作用剤の意図された投与方法に基づいて、当業者が選択すればよい。医薬として許容され得る担体としては、例えば、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、皮膚軟化剤、潤滑剤、増粘剤、シリコーン、香料、及び水が挙げられる。

#### 【0102】

ムスカリノン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）は、賦形剤と共に組み込まれ、摂取可能な錠剤、口腔錠、トローチ、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウエハースの形態、又は医薬的な技術分野で知られている何れかの他の形態で投与されてもよい。前記医薬組成物は、徐放形態で処方されてもよい。徐放組成物、腸溶コーティングなどが、当該技術分野では公知である。或いは、前記組成物は速放性製剤であってもよい。

10

#### 【0103】

ある実施形態によれば、本明細書に開示される治療方法は、治療の標的とされる状態を治療するのに十分な期間及び濃度にて、ムスカリノン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）を（任意により別のムスカリノン様作用剤及び/又は別の神経原性剤との併用で）、哺乳動物に投与するステップを含んでなる。本開示の方法は、神経変性、神経損傷及び/又は神経の脱髓に関連する障害を患う個人、又はかかる障害を発現する虞のある個人に適用される。ある実施形態によれば、本方法は、同じ疾患又は状態を患う他の患者に比べて、治療への許容性がより高い、及び/又は、副作用の影響をより受け難い、患者の集団又は亜集団、又は個々の患者を選択することを含んでなる。例えば、ある実施形態によれば、患者の亜集団は、見込まれる患者から細胞又は組織サンプルを採取し、そのサンプルからの神経細胞を単離・培養し、（任意により別のムスカリノン様作用剤及び/又は別の神経原性剤との併用における）ムスカリノン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）の、神経発生の程度又は性質に対する効果を測定することによって、その結果、ムスカリノン様作用剤、又はそれを含んでなる神経原性剤の併用が神経発生に対して実質的に効果を有する患者の選択を可能にする。有利なことに、本選択ステップは、同一又は類似の化合物を用いた方法が知られている疾患又は状態に関して、より効果的な治療をもたらす。

20

#### 【0104】

他の実施形態によれば、本治療方法は、（任意により別のムスカリノン様作用剤及び/又は別の神経原性剤と併用される）ムスカリノン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）と接触した状態で生体外において神経細胞を同定し、調製し及び/又は増殖させ、対象体内にその細胞を移植することを含んでなる。他の実施形態によれば、治療方法は、任意により別のムスカリノン様作用剤及び/又は別の神経原性剤への併用したムスカリノン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）を、神経幹細胞の始原細胞と接触させて、神経発生を刺激し、その細胞を治療を必要としている患者に移植するステップを含んでなる。また、試験管内において神経幹細胞（NSC）の集団を培養し、上記培養した神経幹細胞を、本明細書に記載した、（任意により別のムスカリノン様作用剤及び/又は別の神経原性剤と併用される）ムスカリノン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）と接触させることを含んでなる、移植に好適な神経幹細胞集団を調製する方法が開示される。本開示には、更に、前述の細胞を対象又は患者に移植することによって本明細書に記載した疾患、障害、及び状態を治療する方法が挙げられる。

30

#### 【0105】

本明細書に記載した方法は、対象に、（任意により別のムスカリノン様作用剤及び/又は別の神経原性剤と併用される）有効量のムスカリノン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）、又は上記ムスカリノン様作用剤を含んでなる医薬組成物を投与することを含んでいてもよい。概して、本開示の方法における化合物の有効量は、本明細書に記載するように使用された場合に、化合物の不在と比較した時、治療の標的とされた対象の神経発生を刺激するか、又は増強するのに十分な量である。組成物の有効量は、これらに限定されるものではないが、活性化合物の活性、対象の生理学的特徴、治療されるべき状態の性質、並びに経路及び/又は投与方法を含めた様々な要因に基づいて異なっていてもよい。本開示の方法

40

50

は、0.001ng/kg/日～500ng/kg/日の用量範囲、又は0.05～200ng/kg/日の用量範囲で、単独で又は別の神経原性剤と併用して、ムスカリン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）の投与を通常伴う。有利なことには、本明細書に記載した方法は、副作用、投与量レベル、投薬量の頻度、治療の継続期間、耐容性及び/又は他の要素の低減を伴った適応症の治療を可能にする。

#### 【0106】

本明細書に記載したいくつかの方法において、1又は2以上のムスカリン性受容体に対して選択的活性を有するムスカリン様作用剤の適用は、既存の治療と比べて、実質的により少ない及び/又はより軽い副作用の効果的な治療を可能にしていてもよい。例えば、主にCNSに位置しているm<sub>1</sub>受容体に関して選択性をもつムスカリン様作用剤は、意図した標的組織/臓器の外にあるムスカリン性受容体の活性に関連している副作用を低減し得る。同様に、別のムスカリン様作用剤及び/又は別の神経原性剤と併用したAChE阻害剤の適用は、また、他の治療と比べて、実質的により少ない及び/又はより軽い副作用の効果的な治療を可能にしていてもよい。例えば、薬剤の併用によるそれぞれの神経原性剤は、より多くの量を用いて起こるものに比べて、より少ない及び/又はより軽い副作用しか生じない量で存在していてもよい。即ち、神経原性剤の複合効果は、全体として、より少ない及び/又はより軽い副作用しか示さないと同時に、所望の神経原性活性を提供する。

10

#### 【0107】

例えば、これらに限定されるものではないが、フルオキセチンが、例えば、性的な機能不全、及び（稀に）高用量の短期投薬後の自殺願望などの問題をもたらすことが報告された。サブコメリンに、多汗、吐き気、嘔吐、及び下痢に基づいて診療所における用量規制毒性があることが報告された。しかしながら、図13に示されているように、臨床報告に関する（に本明細書に記載したアッセイによって生体内において神経発生及び抗鬱活性を促進するのに）個別には治療量以下である用量のこれらの2つの化合物の併用は、鬱病モデルにおける有効性をもたらし、且つ、神経発生を促進することが観察される。治療量以下の用量は、重度の又は顕著な副作用に関連するとして報告されている用量を下回ると考えられている。

20

#### 【0108】

ムスカリン性受容体に対する活性を有する化合物を用いたCNS及びPNSの様々な状態を治療する確立された方法は、これらに限定されるものではないが、発汗、下痢、潮紅、低血圧、徐脈、気管支収縮、膀胱収縮、吐き気、嘔吐、パーキンソン病、及び死亡率の増加の危険性を含めた副作用を引き起こすことが知られている。ある実施形態によれば、本明細書に記載した方法は、例えば、用量を制限する副作用、の理由から知られている方法を使用した同じ又は同様の化合物を用いた治療が効力的でない特定の状態の治療を可能にする。例えば、これらに限定されるものではないが、本明細書に記載したような、別のムスカリン様作用剤及び/又は別の神経原性剤と併用した削減した量のムスカリン様作用剤（例えばAChE阻害剤等）の使用を含んでなる方法は、最小限のこれらの副作用で特定の状態を治療する。

30

#### 【0109】

所望の臨床結果によって、本開示の神経原性剤又は医薬組成物は、所望の効果を達成するのに好適な何れかの手段によって投与される。様々なデリバリー方法が、当該技術分野で知られており、対象に、又は着目の組織内のNSC又は始原細胞に薬剤をデリバリーするのに使用されてもよい。デリバリー方法は、他にもある要素の中でも特に、例えば、着目の組織、化合物の性質（例えばその安定性や脳血液関門を通過する能力）、及び実験の継続期間などの要素に依存する。例えば、浸透圧ミニポンプは、神経形成領域、例えば、側脳室などに埋め込まれ得る。或いは、化合物は、脳又は脊椎の脳脊髄液中に、又は眼内に直接注射によって投与されてもよい。化合物もまた、（例えば静脈内又は皮下注射、又は経口デリバリーなどによって）末梢に投与され、それに続いて、脳血液関門を通過する。

40

50

## 【0110】

種々の実施形態において、本開示の薬剤又は医薬組成物は、それらを側脳室の脳室下帯(SVZ)及び/又は海馬の歯状回に接触させることができる様式で投与される。投与経路の例には、例えば、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口(例えば吸入)、経皮(局所)、経粘膜、及び直腸投与が挙げられる。鼻腔内投与には、一般に、これらに限定されるものではないが、組成物の鼻粘膜、気管、及び細気管支へのデリバリーのためのアロゾル懸濁液の吸入が挙げられる。

## 【0111】

ある実施形態によれば、化合物の併用は、脳血液閥門を通り抜けるか、又は迂回するように投与される。因子が脳血液閥門を通り抜けるのを可能にする方法は、当該技術分野で知られており、それには、その因子のサイズを最小化すること、通過を容易にする疎水性因子を提供すること、及びムスカリン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)を、血液脳閥門を通り抜ける高い透過性を有する担体分子に結合させることができると挙げられる。場合によっては、化合物の併用は、ポンプ・デバイスと結合されたカテーテルを埋め込む外科的手技によって投与されてもよい。前記ポンプ・デバイスは、また、埋め込まれても、体外に配置されてもよい。ムスカリン様作用剤の投与は、間欠脈で、又は連続点滴としてあってもよい。脳の分散した領域への注射のためのデバイスが、当該技術分野で知られている。特定の実施形態によれば、ムスカリン様作用剤は、例えば、注射、によって脳の脳室、黒質、線条体、青斑核、基底核マイネルト、大脳脚橋核、脳の皮質及び/又は脊髄に局所的に投与される。CNS及びPNSの病気及び状態の治療のための治療薬を含めた治療薬のデリバリーのための方法、組成物、及びデバイスが、当該技術分野で知られている。

10

20

30

40

## 【0112】

ある実施形態によれば、神経形成領域、例えば、歯状回又は脳室下帯などへのムスカリン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)のデリバリー又はターゲッティングは、同じ又は同様の化合物の投与を伴う既知の方法と比べて、有効性を高め、副作用を軽減する。

## 【0113】

対象及び患者を治療するための実施形態によれば、前記方法には、1又は2以上の疾患、障害、又は状態、又はその症状に罹患している患者を特定し、本明細書に記載するように、その対象又は患者に少なくとも1つのムスカリン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)を投与することが挙げられる。1又は2以上の疾患、障害、又は状態、又はその症状に罹患している対象又は患者の識別は、当該技術分野で知られている何れかの適切な手段を使用して、当業者が行なうことができる。

## 【0114】

更なる実施形態によれば、前記方法は、減弱された神経発生、又は増強された神経変性を示している細胞、組織、又は対象を処理するのに使用されてもよい。場合により、前記細胞、組織、又は対象は、神経発生を減弱するか、又は阻害する薬剤に晒されるか、又は接触するか、或いは、晒されたか、又は接触した。1つの例としては、これらに限定されるものではないが、モルヒネ、又は神経発生を減弱するか、又は阻害する他の薬剤を投与されたヒト対象である。他の薬剤の例としては、これらに限定されるものではないが、アヘン剤及びオピオイド受容体作動薬、例えば、神経発生を阻害するか、又は減弱させる $\mu$ 受容体亞型作動薬などが挙げられる。

## 【0115】

即ち、別の実施形態によれば、前記方法は、モルヒネ、又は神経発生を減弱するか、又は阻害する他の医薬品による鬱病、或いは、他の禁断症状を患っているか、又は診断された対象を治療するのに使用されてもよい。これは、例えば、本明細書に開示されるような精神医学的性質のものである、アヘン剤と無関係である鬱病を患っているか、又は診断された対象の治療と異なっている。更なる実施形態によれば、前記方法は、例えばモルヒネ又は他のオピエートなどと、1又は2以上の化学的依存症又は依存状態を患っている対象を治療するのに使用してもよく、ここで、上記依存症又は依存状態は、神経発生の増大によって改善されるか又は緩和される。

50

## 【0116】

ある実施形態によれば、例えば、鬱病、並びに他の神経学的疾患及び状態を治療するためのものである前記方法は、任意により、抗鬱剤として既報の1又は2以上の薬剤の使用を更に含んでいてもよい。即ち、本方法は、ムスカリン様作用剤（例えばA C h E活性阻害剤等）及び当業者に知られている1又は2以上の抗鬱剤として既報の薬剤を用いた治療を含んでいてもよい。かかる薬剤の例としては、これらに限定されるものではないが、SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）、例えば、フルオキセチン（Prozac（登録商標））、シタロプラム（Celexa）エスシタロプラム（Lexapro）、フルボキサミン又はマレイン酸フルボキサミン（CAS RN: 61718-82-9）及びLuvox（登録商標）、パロキセチン（Paxil（登録商標））、又はセルトラリン（Zoloft（登録商標））など；化合物ネファゾドン（Serozone（登録商標））；選択的ノレピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）、例えば、レボキセチン（Edronax（登録商標））又はアトモキセチン（Strattera（登録商標））など；選択的セロトニン及びノレピネフリン再取り込み阻害剤（SSNRI）、例えば、ベンラファキシン（Effexor）、及びその既報の代謝産物であるデベンラファキシン、又はジユロキセチン（Cymbalta）など；セロトニン、ノルアドレナリン、及びドーパミン「トリプル取り込み阻害剤」、例えば、

DOV 102,677 (Popik et al. "Pharmacological Profile of the "Triple" Monoamine Neurotransmitter Uptake Inhibitor, DOV 102,677." *Cell Mol Neurobiol.* 2006 Apr 25; プリント版に先立つ電子ジャーナル版を参照)、

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

DOV 21,947 ((+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ-(3.1.0)ヘキサン・ハイドロクロライド)、Skolnick et al. "Antidepressant-like actions of DOV 21,947: a "triple" reuptake inhibitor." *Eur J Pharmacol.* 2003 461(2-3):99-104を参照)、

NS-2330又はテソフェンシン（CAS RN 402856-42-2）、又はNS 2359（CAS RN 843660-54-8）など；並びに

デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）、及びDHEA硫酸（DHEAS）、CP-122,721（CAS RN 145742-28-5）等の薬剤

などが挙げられる。

## 【0117】

かかる薬剤の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、三環式化合物、例えばアミトリプチリン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、又はノルトリプチリンなど；精神刺激薬、例えばデキストロアンフェタミンやメチルフェニデートなど；MAO阻害剤、例えばセレギリン（Emsam（登録商標））など；アンパカイン、例えばCX516（又はAmpalex、CAS RN: 154235-83-3）、CX546（又は1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イルカルボニル)ピペリジン）、及び、Cortex PharmaceuticalsからのCX614（CAS RN 191744-13-5）など；V1b拮抗薬、例えばSSR149415((2S,4R))-1-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジン・カルボキシアミド)、

[1-(-メルカプト-, -シクロペンタメチレンプロピオン酸)、2-O-エチルチロシン, 4-バリン]アルギニン・バソプレシン(d(CH2)5[Tyr(Et2)]VAVP(WK1-1))、

9-デスグリシン[1-(-メルカプト-, -シクロペンタメチレンプロピオン酸)、2-O-エチルチロシン, 4-バリン]アルギニン・バソプレシン・デスG1y9d(CH2)5[Tyr(Et2)]-VAVP(WK3-6)、又は

9-デスグリシン[1-(-メルカプト-, -シクロペンタメチレンプロピオン酸)、2-D-(O-エチル)チロシン, 4-バリン]アルギニン・バソプレシン・デスG

10

20

30

40

50

lysine (CH2)5[D-Tyr(Et2)]VAVP(AO3-21)など；コルチコトロピン放出因子(CRF)R拮抗薬、例えば、CP-154,526,526など(構造は、Schulz et al. "CP-154,526: a potent and selective nonpeptide antagonist of corticotropin releasing factor receptors." Proc Natl Acad Sci USA, 1996 93(19):10477-82に開示されている)、NBI30775(別名R121919又は2,5-ジメチル-3-(6-ジメチル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-ジプロピルアミノピラゾール[1,5-a]ピリミジン)、アストレシン(CAS RN 170809-51-5)又はBonk et al. "Novel high-affinity photoactivatable antagonists of corticotropin-releasing factor (CRF)" Eur. J. Biochem. 267:3017-3024 (2000)に記載のその光励起性類似体、又は(Novartisからの)AAG561;メラニン濃縮ホルモン(MCH)拮抗薬、例えば3,5-ジメトキシ-N-(1-(ナフタレン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド又は(R)-3,5-ジメトキシ-N-(1-(ナフタレン-2-イルメチル)ピロリジン-3-イル)ベンズアミドなど(Kim et al. "Identification of substituted 4-aminopiperidines and 3-aminopyrrolidines as potent MCH-R1 antagonists for the treatment of obesity." Bioorg Med Chem Lett. 2006 Jul 29;両方とも[プリント版に先立つ電子ジャーナル版]を参照)、或いは、米国特許番号第7,045,636号又は公開された米国特許出願U.S.2005/0171098で開示された何れかのMCH拮抗薬が挙げられる。

## 【0118】

かかる薬剤の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、アゴメラチン(CAS RN 138112-76-2)、ミルタザピン(CAS RN 61337-67-5、また、Remeron又はCAS RN 85650-52-8としても知られている)、ピンドロール(CAS RN 13523-86-9)、アンタラルミン(antalarmin)(CAS RN 157284-96-3)、ミフェブリストン(CAS RN 84371-65-3)、ネミフィチド(nemifitide)(CAS RN 173240-15-8)、ネミフィチド・ジドリフルタート(nemifitide ditriflute)(CAS RN 204992-09-6)、YKP-10A又はR228060(CAS RN 561069-23-6)、トラゾドン(CAS RN 19794-93-5)、ブプロピオン(CAS RN 34841-39-9又は34911-55-2)又は塩酸ブプロピオン(又はWellbutrin、CAS RN 31677-93-7)及びその既報の代謝産物であるラダファキシン(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)、ビラゾドン(vilazodone)(CAS RN 163521-12-8)、CP-122,721(CAS RN 145742-28-5)、ジェピロン(CAS RN 83928-76-1)、SR58611(Mizuno et al. "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を参照)、サレズタント又はSR48968(CAS RN 142001-63-6)、PRX-00023(N-[3-[4-(4-シクロヘキシリメタンスルホニルアミノブチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]アセトアミド、Becker et al. "An integrated high-throughput 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を参照)、Vestipitant(又はGW597599、CAS RN 334476-46-9)、OPC-14523又はVPI-013(Bermack et al. "Effects of the potential antidepressant OPC-14523 [1-[3-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-methoxy-3,4-dihydro-2-quinolinone monomethanesulfonate] a combined sigma and 5-HT1A ligand: modulation of neuronal activity in the dorsal raphe nucleus." J Pharmacol Exp Ther. 2004 310(2): 578-83を参照)、Casopitant GW679769(CAS RN 852393-14-7)、Elzasonan又はCP-448,187(CAS RN 361343-19-3)、GW823296(公開された米国特許出願US 2005/0119248を参照)、Delucemine又はNPS 1506(CAS RN 186495-49-8)、或いは、Ocinaplon(CAS RN 96604-21-6)が挙げられる。

## 【0119】

かかる薬剤の更に別の例としては、これらに限定されるものではないが、Cortex PharmaceuticalsからのCX717、Fabre-Kramer Pharmaceuticals, Inc.からのTGBA01AD(セロト

10

20

30

40

50

ニン再取り込み阻害剤、5-HT2作動薬、5-HT1A作動薬、及び5-HT1D作動薬)、OrganonからのORG 4420、(OrganonからのNaSSA(ノルアドレナリン/特異的セロトニン作動性抗鬱剤)PfizerからのCP 316,311(CRF1拮抗薬)、Bristol-Myers SquibbからのBMS-562086(CRF1拮抗薬)、Neurocrine/GlaxoSmithKlineからのGW876008(CRF1拮抗薬)、Ono Pharmaceutical Co., Ltd.からのONO-2333Ms(CRF1拮抗薬)、Janssen(Johnson & Johnson)及びTaishoからのJNJ-19567470又はTS-041(CRF1拮抗薬)、Sanofi-AventisからのSSR125543又はSSR126374(CRF1拮抗薬)、(共にH.Lundbeck A/Sからの)Lu AA21004及びLu AA24530、Sepracor Inc.からのSEP-225289、Neuro3dからのND7001(PDE2阻害剤)、Sanofi-AventisからのSSR411298又はSSR101010(脂肪酸アミドヒドロラーゼ又はFAAH、阻害剤)、GlaxoSmithKlineからの163090(混合性セロトニン受容体阻害剤)、Sanofi-AventisからのSSR241586(NK2及びNK3受容体拮抗薬)、Sanofi-AventisからのSAR102279(NK2受容体拮抗薬)、SK Pharmaceuticals(Johnson & Johnson)からのYKP581、RocheからのR1576(GPCR調節剤)、或いは、Neuro3dからのND1251(PDE4阻害剤)が挙げられる。  
10

## 【0120】

本開示の具体的な実施形態としては、上述の既報の抗鬱剤の各々と、本開示の方法に使用されるサブコメリンとの併用が挙げられる。ムスカリン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)と抗鬱剤との併用の有効性は、図13A及び13Bに示されている。

## 【0121】

他の開示の実施形態によれば、既報の抗精神病薬は、ムスカリン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)と併用してもよい。併用のメンバーとして既報の抗精神病薬の例としては、これらに限定されるものではないが、オランザピン、クエチアピン(Seroquel)、クロザピン(CAS RN 5786-21-0)又はその代謝産物であるACP104(N-デスマチルクロザピン又はノルクロザピン、CAS RN 6104-71-8)、レセルピン、アリピプラゾール、リスペリドン、ジプラシドン、パリペリドン(CAS RN 144598-75-4)、ミフェプリストン(CAS RN 84371-65-3)、ビフェブルノックス又はDU-127090(CAS RN 350992-10-8)、アセナピン又はORG 5222(CAS RN 65576-45-6)、イロペリドン(CAS RN 133454-47-4)、オカペリドン(CAS RN 129029-23-8)、SLV 308(CAS RN 269718-83-4)、リカルブアゼピン(licarbazepine)又はGP 47779(CAS RN 29331-92-8)、Org 34517(CAS RN 189035-07-2)、ORG 34850(CAS RN 162607-84-3)、Org 24448(CAS RN 211735-76-1)、ルラシドン(CAS RN 367514-87-2)、プロナンセリン又はロナセリン(CAS RN 132810-10-7)、タルネタント又はSB-223412(CAS RN 174636-32-9)、内在性臍臍ホルモンであるセクレチン(CAS RN 1393-25-5)又はヒト・セクレチン(CAS RN 108153-74-8)、ABT 089(CAS RN 161417-03-4)、SSR 504734(Hashimoto "Glycine Transporter Inhibitors as Therapeutic Agents for Schizophrenia." Recent Patents on CNS Drug Discovery. 2006 1:43-53の化合物13を参照)、MEM 3454(Mazurov et al. "Selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor ligands," CurrMed Chem. 2006 13(13): 1567-84を参照)、ホスホジエステラーゼ10A(PDE10A)阻害剤、例えば、パパベリン(CAS RN 58-74-2)又は塩酸パパベリン(CAS RN 61-25-6)など、パリペリドン(CAS RN 144598-75-4)、トリフルオロペラジン(CAS RN 117-89-5)、或いは、塩酸トリフルオペラジン(CAS RN 440-17-5)が挙げられる。  
20

## 【0122】

かかる薬剤の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、トリフルオロペラジン、フルフェナジン、クロルプロマジン、ペルフェナジン、チオリダジン、ハロペリドール、ロクサピン、メソリダジン、モリンドン、ピモキシド(pimoxide)又はチオチキン、SSR 146977(Emonds-Alt et al. "Biochemical and pharmacological activities of SSR 146977, a new potent nonpeptide tachykininNK3 receptor antagonist," Can J Physiol Pharmacol. 2002 80(5):482-8を参照)、SSR 181507((3-エキソ)-8-ベンゾイル-N-[(2s)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-1-イル]メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン-塩酸)、又はSLV313(1-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-5-イル)-4-[5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルメ  
30

10

20

30

40

50

チル]-ピペラジン)が挙げられる。

【0123】

かかる薬剤の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、LundbeckからのLu-35-138 (D4/5-HT拮抗薬)、Sanofi-AventisからのAVE1625 (CB1拮抗薬)、SolvayからのSLV 310,313 (5-HT2A拮抗薬)、Sanofi-AventisからのSSR 181507 (D2/5-HT2拮抗薬)、GlaxoSmithKlineからのGW07034 (5-HT6拮抗薬)又はGW773812 (D2、5-HT拮抗薬)、SK PharmaceuticalsからのYKP 1538、Sanofi-AventisからのSSR 125047 (受容体拮抗薬)、Memory PharmaceuticalsからのMEM1003 (L-型カルシウムチャンネル・調節剤)、Johnson & JohnsonからのJNJ-17305600 (GLYT1阻害剤)、XytisからのXY 2401 (グリシン部位特異的NMDA調節剤)、PfizerからのPNU170413、ForrestからのRGH-188 (D2、D3拮抗薬)、Sanofi-AventisからのSSR 180711 (7-ニコチン性コリン作動性受容体部分作動薬)又はSSR 103800 (GLYT1 (1型グリシン輸送体)阻害剤)、或いは、SSR 241586 (NK3拮抗薬)が挙げられる。

10

【0124】

本明細書に開示される状態を治療するための代替薬剤の併用を(上記及び下記に)具体的に列挙したが、本開示には、1又は2以上の代替薬剤を明示的に除外した実施形態も含まれる。当業者には当然であるが、複数の代替薬剤の全体に関する説明は、必然的に、可能性な代替物の下位集合や、それら代替物のうち1又は2以上を除外した残分の集合を包含し、また、それらの説明を含むことになる。

20

【0125】

併用療法は、対象又は患者の状態を改善するための、本明細書に記載したようなムスカリントン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)を伴った前述の物質の1つからなっていてもよい。併用療法の例としては、これらに限定されるものではないが、単独で使用された時のその抗鬱剤の副作用を軽減する、低い投薬量の前述の物質の使用が挙げられる。例えば、フルオキセチン又はパロキセチン、又はセルトラリン等の抗鬱剤は、単独の、又は別のムスカリントン様作用剤及び/又は別の神経原性剤と併用したムスカリントン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)と併用して、低減されたか、又は制限された用量にて投与される。任意により、投与の頻度を減少させてもよい。低減された用量又は頻度は、抗鬱剤の副作用だけが低減されるか、又は除去されるように、十分な抗鬱効果を媒介する。図13を参照のこと。

30

【0126】

別の実施形態によれば、例えば、これらに限定されるものではないが、体重増加、メタボリック・シンドローム、又は肥満を治療すること及び/又は体重の減少を誘発することなどに、単独で、又は別のムスカリントン様作用剤及び/又は神経原性剤と併用したムスカリントン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)が、併用で使用されてもよい。

【0127】

別の薬剤の例としては、これらに限定されるものではないが、体重増加又はメタボリック・シンドロームを治療すること及び/又は体重減少を誘発することが報告されているもの、例えば、商業的又は臨床的に利用可能な様々なやせ薬などが挙げられる。ある実施形態によれば、体重増加、メタボリック・シンドローム、肥満を治療すること、又は体重減少を誘発することが報告されている薬剤は、オーリスタッフ(CAS RN 96829-58-2)、シブトラミン(CAS RN 106650-56-0)、塩酸シブトラミン(CAS RN 84485-00-7)、フェテルミン(phentermine)(CAS RN 122-09-8)、塩酸フェテルミン(CAS RN 1197-21-3)、ジエチルプロピオン又はアンフェプラモン(CAS RN 90-84-6)、又は塩酸ジエチルプロピオン、ベンズフェタミン(CAS RN 156-08-1)、塩酸ベンズフェタミン、フェンジメトラジン(CAS RN 634-03-7又は21784-30-5)又は塩酸フェンジメトラジン(CAS RN 17140-98-6)又は酒石酸フェンジメトラジン、リモナバント(CAS RN 168273-06-1)、塩酸ブロピオン(CAS RN : 31677-93-7)、トピラメート(CAS RN 97240-79-4)、ゾニサミド(CAS RN 68291-97-4)、又はAPD-356(CAS RN 846589-98-8)である。

40

【0128】

50

他の実施形態によれば、これらに限定されるわけではないが、薬剤は、フェンフルラミン又はポンディミン (CAS RN 458-24-2)、デキスフェンフルラミン又はRedux (CAS RN 3239-44-9)、又はレボフェンフルラミン (CAS RN 37577-24-5)；或いは、その併用、又はフェンテルミンとの併用であってもよい。例としては、これらに限定されるものではないが、フェンフルラミンとフェンテルミン (又は「fen-phen」) の併用、及びデキスフェンフルラミンとフェンテルミン (又は「dexfen-phen」) の併用が挙げられる。

#### 【0129】

併用療法は、対象又は患者の状態を改善するための、本明細書に記載したようなムスカリン様作用剤 (例えばAChE活性阻害剤等) を伴った前述の物質からなっていてもよい。併用療法の例としては、これらに限定されるものではないが、単独で使用された時のその薬剤又は併用の副作用を軽減する、低い投薬量の前述の追加の薬剤又はその併用の使用が挙げられる。例えば、フェンフルラミンとフェンテルミン、又はフェンテルミンとデキスフェンフルラミンの併用は、単独の、又は別のムスカリン様作用剤及び／又は別の神経原性剤と併用したムスカリン様作用剤 (例えばAChE活性阻害剤等) と併用して、用量を低減又は制限して投与される。任意により、投与頻度も減らされてもよい。用量又は頻度の低減によって、併用による副作用を低減又は除去することができる。

10

#### 【0130】

本明細書に示したように、本開示には、1又は2以上のムスカリン様作用剤 (例えばAChE活性阻害剤等) と、1又は2以上の他の化合物とが、神経発生を生じるように一緒に使用される併用療法が挙げられる。併用として投与される時、治療用化合物は、同時に又は別の時間に連続して投与される個々の組成物として処方されるか、或いは、治療用化合物は、単独の組成物として与えられてもよい。本開示の方法は、投与の順序に制限されない。

20

#### 【0131】

それよりむしろ、本開示は、ムスカリン様作用剤 (例えばAChE活性阻害剤等) と、別のムスカリン様作用剤及び／又は神経原性剤を用いた治療が、約48時間超、約72時間超、約96時間超、約120時間超、約144時間超、約7日間超、約9日間超、約11日間超、約14日間超、約21日間超、約28日間超、約35日間超、約42日間超、約49日間超、約56日間超、約63日間超、約70日間超、約77日間超、約12週間超、約16週間超、約20週間超の期間、又は約24週間超の期間、或いは、それ以上にわたって起こる方法が挙げられる。ある実施形態によれば、ムスカリン様作用剤 (例えばAChE活性阻害剤等) を投与することによる治療は、別の神経原性剤の投与の少なくとも約12時間前、少なくとも約24時間前、又は少なくとも約36時間前に起こる。ムスカリン様作用剤 (例えばAChE活性阻害剤等) の投与に続いて、更なる投与は、本開示のある実施形態によれば、もう一方の神経原性剤だけの投与であってもよい。他の実施形態によれば、更なる投与は、ムスカリン様作用剤だけの投与であってもよい。

30

#### 【0132】

他の実施形態によれば、ムスカリン様作用剤 (例えばAChE活性阻害剤等) と併用される神経原性剤は、既報のオピオイド又は (オピオイド受容体とは独立して作用する) 非オピオイド薬剤であってもよい。ある実施形態によれば、神経原性剤は、1又は2以上のオピオイド受容体に拮抗する、又は少なくとも1つのオピオイド受容体の逆作動薬として報告されているものである。オピオイド受容体の拮抗薬又は逆作動薬は、オピオイド受容体亜型に対して特異的であってもよく、或いは選択的 (或いは、非特異性又は非選択的) であってもよい。よって、拮抗薬は、OP<sub>1</sub>、OP<sub>2</sub>、及びOP<sub>3</sub>と識別される (また、それぞれ、デルタ又は、カッパ又は、及びミュー又はμとしても知られる) 3種類の既知のオピオイド受容体亜型の中の2種類以上に拮抗するような、非特異性又は非選択的であってもよい。即ち、これらの亜型の中の何れか2種類、又は3種類全てに拮抗するオピオイド、又はこれらの亜型の中の何れか2種類、又は3種類全てに特異的であってもよく、或いは選択的である逆作動薬が、実施に際して神経原性剤として使用されてもよい。或いは、拮抗薬又は逆作動薬は、3種類の亜型の中の1種類、例えば、これらに限

40

50

定されるものではないが、亜型、に特異的であってもよく、或いは選択的であってもよい。

【0133】

既報のオピオイド拮抗薬の例としては、これらに限定されるものではないが、ナルトリンドール、ナロキソン、ナロキセン、ナルトレキソン、JDTic（登録番号785835-79-2；また、3-イソキノリンカルボキサミド、1,2,3,4-テトラヒドロ-7-ヒドロキシ-N-[ (1S)-1-[ [(3R,4R)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジメチル-1-ペリジニル]メチル]-2-メチルプロピル]-ジヒドロクロライド、(3R)-(9C1)としても知られている）、ノル-ビナルトルフィミン、及びブプレノルフィンが挙げられる。ある実施形態によれば、US20020132828、米国特許番号第6,559,159号及び/又はWO2002/053533に記載の既報の選択的オピオイド受容体拮抗薬化合物を使用することができる。これらの3つの文献は何れも、その記載内容の全体が、援用によって本明細書に組み込まれる。かかる既報の拮抗薬の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、米国特許番号第6,900,228号（その全体を本明細書に援用する）で開示された化合物であるアロジン(arodyn)(Bennett, et al, (2002) J. Med Chem. 45:5617-5619に記載のAc [Phe(1,2,3), Arg(4), d-Ala(8)] Dyn A-(1-11)NH(2)）、及びBennett et al. (2005) J Pept Res. 65(3):322-32に記載のアロジンの活性な類似体であるアルビモパンである。

10

【0134】

ある実施形態によれば、本明細書に記載した方法において使用される神経原性剤は、1種類以上のその他のオピオイド受容体亜型に対する活性の程度及び/又は性質に関して、1種類以上のオピオイド受容体亜型に対して一定の条件下で（例えば拮抗薬又は逆作動薬の場合において）「選択的」活性を有する。例えば、ある実施形態によれば、神経原性剤は、実質的に1種類以上の亜型に対して拮抗薬効果を有し、他の亜型に対して非常に弱い効果しかないか、又は効果がない。別の例として、本明細書に記載した方法で使用される追加の神経原性剤は、1種類以上のオピオイド受容体亜型において作動薬として作用し、且つ、1種類以上の他のオピオイド受容体亜型において拮抗薬として作用していくよい。ある実施形態によれば、神経原性剤は、オピオイド受容体に対して活性を持つが、及びμ受容体亜型の一方又は両方に対して実質的により少ない活性しか持たない。他の実施形態によれば、神経原性剤は、2種類のオピオイド受容体亜型、例えば、及び亜型など、に対して活性を有する。例えば、これらに限定されるものではないが、薬剤であるナロキソン及びナルトレキソンは、2種類以上のオピオイド受容体亜型に対して非選択的拮抗薬活性を有する。特定の実施形態によれば、1又は2以上のオピオイド拮抗薬の選択的活性は、増強された効果、より少ない副作用、低い有効投薬量、それほど頻繁でない投薬、又は他の望ましい属性をもたらす。

20

30

30

【0135】

オピオイド受容体拮抗薬は、オピオイド受容体又は受容体亜型の特徴的な応答の1つ以上を阻害し得る薬剤である。例えば、これらに限定されるものではないが、拮抗薬は、受容体の機能を阻害するために、競合的に又は非競合的にオピオイド受容体、受容体の作動薬又は部分作動薬（又は他のリガンド）及び/又は下流のシグナル伝達分子に結合していくよい。

40

40

【0136】

オピオイド受容体の構成的活性を遮断するか、又は阻害し得る逆作動薬もまた、使用されてもよい。逆作動薬は、受容体の機能を阻害するために、競合的又は非競合的にオピオイド受容体及び/又は下流のシグナル伝達分子に結合していくよい。本開示の方法における使用のための逆作動薬の例としては、これらに限定されるものではないが、ICI-174864 (N,N-ジアリル-Tyr-Aib-Aib-Phe-Leu)、RTI-5989-1、RTI-5989-23、及びRTI-5989-25が含まれる (Zaki et al. J. Pharmacol Exp. Therap. 298(3): 1015-1020, 2001を参照)。

50

## 【0137】

更なる実施形態によれば、これらに限定されるわけではないが、ムスカリン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用される神経原性剤は、アセチルコリンであってもよい。

## 【0138】

更に別の実施形態によれば、これらに限定されるわけではないが、ムスカリン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用される神経原性剤は、アンドロゲン受容体の既報の調節剤であってもよい。例としては、これらに限定されるものではないが、アンドロゲン受容体作動薬であるデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）と硫酸DHEA（DHEAS）が挙げられる。

10

## 【0139】

或いは、ムスカリン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用される神経原性剤は、酵素の阻害剤、例えば、HMG CoAレダクターゼの既報の阻害剤等であってもよい。かかる阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、アトルバスタチン（CAS RN 134523-00-5）、セリバスタチン（CAS RN 145599-86-6）、クリルバスタチン（CAS RN 120551-59-9）、フルバスタチン（CAS RN 93957-54-1）及びフルバスタチン・ナトリウム（CAS RN 93957-55-2）、シンバスタチン（CAS RN 79902-63-9）、ロバスタチン（CAS RN 75330-75-5）、プラバスタチン（CAS RN 81093-37-0）又はプラバスタチン・ナトリウム、ロスバスタチン（CAS RN 287714-41-4）、並びにシンバスタチン（CAS RN 79902-63-9）が挙げられる。1又は2以上のかかる阻害剤を含んでなる製剤もまた、併用で使用されてもよい。例としては、これらに限定されるものではないが、ロバスタチン、例えば、Advicor（持続放出、ナイアシン含有製剤）又はAltocor（持続放出製剤）などを含んでなる製剤；及びシンバスタチン、例えば、Vytorin（シンバスタチンとエゼチミブの併用）などを含んでなる製剤が挙げられる。

20

## 【0140】

他の実施形態によれば、これらに限定されるわけではないが、ムスカリン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用される神経原性剤は、既報のRhoキナーゼ阻害剤であってもよい。かかる阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、ファスジル（CAS RN 103745-39-7）；塩酸ファスジル（CAS RN 105628-07-7）；ファスジルの代謝産物、それはヒドロキシファスジルである（Shimokawa et al. "Rho-kinase-mediated pathway induces enhanced myosin light chain phosphorylations in a swine model of coronary artery spasm." *CardiovascRes.* 1999 43:1029-1039）、Y27632（CAS RN 138381-45-0）；そのファスジル類似体、例えば、(S)-ヘキサヒドロ-1-(4-エテニルイソキノリン-5-スルホニル)-2-メチル-1H-1,4-ジアゼピン、(S)-ヘキサヒドロ-4-グリシル-2-メチル-1-(4-メチルイソキノリン-5-スルホニル)-1H-1,4-ジアゼピン、又は(S)-(+)-2-メチル-1-[4-メチル-5-イソキノリン]スルホニル]-ホモピペラジン（別名H-1152P；Sasaki et al. "The novel and specific Rho-kinase inhibitor (S)-(+)-2-methyl-1-[(4-methyl-5-isoquhioquinolinesulfonyl)-homopiperazine as a probing molecule for Rho-kinase-involved pathway." *Pharmacol Ther.* 2002 93(2-3):225-32）；又は米国特許番号第6,906,061号に開示されている置換されたイソキノリンスルホンアミド化合物が挙げられる。

30

## 【0141】

更に、ムスカリン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用される神経原性剤は、報告されたGSK-3阻害剤又は調節剤であってもよい。ある実施形態によれば、これらに限定されるわけではないが、報告されるGSK3-beta調節剤は、パウロン（paullone）、例えばアスルターパウロン（alsterpaullone）、ケンパウロン（kenpaullone：9-bromo-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-one）、グエンパウロン（gwennpaullone）（Knockaert et al. "Intracellular Targets of Paullones. Identification following affinity purification on immobilized inhibitor." *J Biol Chem.* 2002 277(28):254

40

50

93-501を参照)、アザケンパウロン (azakenpau lone) (Kunick et al. "1-Azakenpau lone is a selective inhibitor of glycogen synthase kinase-3 beta." Bioorg Med Chem Lett. 2004 14(2):413-6を参照)、又は、米国公報 20030181439；国際特許公開 WO 01 / 60374；Leost et al., Eur. J. Biochem. 267:5983-5994 (2000)；Kunick et al., J Med Chem.; 47(1): 22-36 (2004)；又は、Shultz et al., J. Med. Chem. 42:2909-2919 (1999) に記載の化合物；抗痙攣薬、例えばリチウム又はその誘導体(例えば、米国特許第 1, 873, 732 号；第 3, 814, 812 号；及び第 4, 301, 176 号に記載の化合物)；バルプロ酸又はその誘導体(例えばバルプロエート (valproate)、又は、Werstuck et al., Bioorg Med Chem Lett., 14(22): 5465-7 (2004) に記載の化合物)；ラモトリジン (lamotrigine)；SL76002 (プロガビド : Pro gabide)、ガバペンチン (Gabapentin)；チアガビン (tiagabine)；又は ビガバトリン (vigabatrin)；マレイミド又は関連化合物、例えば Ro 31-8220、SB-216763、SB-410111、SB-495052、又は SB-415286、或いは、例えば米国特許第 6, 719, 520 号；米国特許出願公開公報 20040010031；国際公開 WO - 2004072062；WO - 03082859；WO - 03104222；WO - 03103663, WO - 03095452, WO - 2005000836；WO 0021927；WO - 03076398；WO - 0021927；WO - 00038675；又は WO - 03076442；又は Coghlan et al., Chemistry & Biology 7: 793 (2000) に記載の化合物；ピリジン誘導体、又は関連化合物(例えば 5-ヨードツベルシジン、GI 179186X、GW 784752X、及び G 784775X、並びに、例えば米国特許第 6489344 号；第 6417185 号；及び第 6153618 号；米国特許出願公開 20050171094；及び 20030130289；欧洲特許 EP - 01454908、EP - 01454910、EP - 01295884、EP - 01295885；and EP - 01460076；EP - 01454900；国際特許公開 WO 01 / 70683；WO 01 / 70729；WO 01 / 70728；WO 01 / 70727；WO 01 / 70726；WO 01 / 70725；WO - 00218385；WO - 00218386；WO - 03072579；WO - 03072580；WO - 03027115；WO - 03027116；WO - 2004078760；WO - 2005037800、WO - 2004026881、WO - 03076437、WO - 03029223；WO - 2004098607；WO - 2005026155；WO - 2005026159；WO - 2005025567；WO - 03070730；WO - 03070729；WO - 2005019218；WO - 2005019219；WO - 2004013140；WO - 2004080977；WO - 2004026229、WO - 2004022561；<sup>i</sup>WO - 03080616；WO - 03080609；WO - 03051847；WO - 2004009602；WO - 2004009596；WO - 2004009597；WO - 03045949；WO - 03068773；WO - 03080617；WO 99 / 65897；WO 00 / 18758；WO 0307073；WO - 00220495；WO - 2004043953、WO - 2004056368、WO - 2005012298、WO - 2005012262、WO - 2005042525、WO - 2005005438、WO - 2004009562、WO - 03037877；WO - 03037869；WO - 03037891；WO - 05012307；WO - 05012304 及び WO 98 / 16528；及び、Massillon et al., Biochem J 299:123-8 (1994) に記載の化合物)；ピラジン誘導体、例えばアロイジン A (Aloisine A : 7-n-Butyl-6-(4-hydroxyphenyl)[5H]pyrrolo[2,3-b]pyrazine) 又は、国際公開 WO - 00144206；WO 0144246；又は WO - 2005035532 に記載の化合物；チアジアゾール又はチアゾール、例えば TDZD - 8 (Benzyl-2-methyl-1,2,4-thiadiazolidine-3,5-dione)；OTDZT (4-Dibenzyl-5-oxothiadiazolidine-3-thione)；或いは、例えば米国特許 6645990 又は 6762179；米国特許出願 20010039275；国際公開 WO 01 / 56567、WO - 03011843、WO - 03004478、又は WO - 03089419；又は Mettey, Y. et al., J. Med. Chem. 46, 222 (2003) に記載の関連化合物；TWSI 19 又は関連化合物、例えば Ding et al., Proc Natl 50

I Acad Sci U S A., 100(13): 7632-7 (2003) に記載の化合物；インドール誘導体、例えば国際公開WO - 03053330、WO - 03053444、WO - 03055877、WO - 03055492、WO - 03082853、又はWO - 2005027823に記載の化合物；ピラジン又はピラゾール誘導体、例えば米国特許6727251、6696452、6664247、666073、6656939、6653301、6653300、6638926、6613776、又は6610677；又は国際公開WO - 2005002552、WO - 2005002576、又はWO - 2005012256に記載の化合物；米国特許6719520；6,498,176；6,800,632；又は6,872,737；米国特許出願公開20050137201；20050176713；20050004125；20040010031；20030105075；20030008866；20010044436；20040138273；又は20040214928；国際公開WO 99/21859；WO - 00210158；WO - 05051919；WO - 00232896；WO - 2004046117；WO - 2004106343；WO - 00210141；WO - 00218346；WO 00/21927；WO 01/81345；WO 01/74771；WO 05/028475；WO 01/09106；WO 00/21927；WO 01/41768；WO 00/17184；WO 04/037791；WO - 04065370；WO 01/37819；WO 01/42224；WO 01/85685；WO 04/072063；WO - 2004085439；WO - 2005000303；WO - 2005000304；又はWO 99/47522；又はNaerum, L., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 1525 (2002) に記載の化合物；CP-79049、GI 179186X、GW 784752X、GW 784775X、AZD-1080、AR-014418、SN-8914、SN-3728、TDZD-8、OTDZT、アロイジンA (Aloisine A)、TWSI 19、CHIR98023、CHIR99021、CHIR98014、CHIR98023、5-ヨードツベルシジン (5-iodotubercidin)、Ro 31-8220、SB-216763、SB-410111、SB-495052、SB-415286、アスルターパウロン (als terpaullone)、ケンパウロン (kenpaullone)、グエンパウロン (gwennpaullone)、LY294002、ワートマニン (wortmannin)、シルデナフィル (sildenafil)、CT98014、CT-99025、フラボペリドール (flavoperidol)、又はL803-mtsが挙げられる。

## 【0142】

更に別の実施形態によれば、ムスカリノン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用される神経原性剤は、既報のグルタミン酸調節剤であってもよい。ある実施形態によれば、既報のmGlu受容体調節剤は、第II群の受容体 (mGlu<sub>2</sub>及び/又はmGlu<sub>3</sub>) の1つ以上に活性を持つ第II群の調節剤である。実施形態には、前記の第II群の調節剤が第II群の作動薬であるものが挙げられる。第II群の作動薬の制限されることのない例としては：(i) (1S, 3R)-1-アミノシクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸 (ACPD)、第I及びII群の受容体において実質的な活性を持つ広範囲のmGlu作動薬；(ii) Monn et al., J. Med. Chem. 42(6):1027-40 (1999)に記載の(-)-2-チア-4-アミノビシクロ-ヘキサン-4, 6-ジカルボキシラート (LY389795)；(iii) 米国特許出願番号第20040102521号、及び、Pellicciari et al., J. Med. Chem. 39, 2259-2269 (1996)に記載の化合物；並びに(iv)以下に記載の第II群に特異的な調節剤が挙げられる。

## 【0143】

既報の第II群の拮抗薬の例としては、これらに限定される訳ではないが：(i) Jane et al., Neuropharmacology 34: 851-856 (1995)に記載のフェニルグリシン類似体、例えば、(RS)- - -メチル-4-スルホノフェニルグリシン (MSPG)、(RS)- - -メチル-4-ホスホノフェニルグリシン (MPPG)、及び (RS)- - -メチル-4-テトラゾリルフェニルグリシン (MTPG)；(ii) O'Neill et al., Neuropharmacol., 45(5): 565-74 (2003)に記載のLY366457；(iii) 米国特許出願番号第20050049243号、同第20050119345号、及び同第20030157647号に記載の化合物；(iv)以下に記載の第II群に特異的な調節剤が挙げられる。

## 【0144】

10

20

20

20

30

30

40

40

50

ある実施形態によれば、これらに限定されるわけではないが、既報の第II群の調節剤は、それが他の（第I及びIII群の）mGlu<sub>1</sub>亜型において実質的に不活性である条件下、mGlu<sub>2</sub>及び/又はmGlu<sub>3</sub>を調節し得る。第II群選択的調節剤である、第II群選択的調節剤の例には、Monn, et al., J. Med. Chem., 40, 528-537 (1997); Schoepp, et al., Neuropharmacol., 36, 1-11 (1997) (e.g., 1S,2S,5R,6S-2-aminobicyclohexane-2,6-dicarboxylate); 及びSchoepp. Neurochem. Int., 24, 439 (1994) に記載の化合物が挙げられる。

#### 【0145】

既報の第II群選択的作用薬の例としては、これらに限定されるものではないが、(i) Johnson et al., Drug Metab. Disposition, 30(1): 27-33 (2002) 及びBond et al., NeuroReport 8: 1463-1466 (1997) に記載の(+) -2-アミノビシクロヘキサン-2,6-ジカルボン酸 (LY354740)、それは、経口投与後に全身的に活性である（例えばGrillon et al., Psychopharmacol (Berl), 168: 446-454 (2003)）；(ii) Monn et al., J. Med. Chem. 42: 1027-1040 (1999) 及び米国特許番号第5,688,826号に記載の(-) -2-オキサ-4-アミノビシクロヘキサン-4,6-ジカルボン酸 (LY379268)、LY379268は、脳血液閥門を容易に通過することができ、且つ、試験管内においてヒトmGlu<sub>2</sub>及びmGlu<sub>3</sub>受容体に対して低いナノモル濃度の範囲（例えば約10nM以下、又は約5nM以下）のEC<sub>50</sub>値を持つ；(iii) Monn et al., J. Med. Chem. 39: 2990 (1996) 及びSchoepp et al., Neuropharmacology, 38: 1431 (1999) に記載の(2R,4R) -4-アミノピロリジン-2,4-ジカルボキシラート ( (2R,4R) -APDC)；(iv) Schoepp, Neurochem. Int., 24:439 (1994) に記載の(1S,3S) -1-アミノシクロペンタン-1,3-ジカルボン酸 ( (1S,3S) -ACPD)；(v) Howson and Jane, British Journal of Pharmacology, 139, 147-155 (2003) に記載の(2R,4R) -4-アミノピロリジン-2,4-ジカルボン酸 ( (2R,4R) -APDC)；(vi) Brabet et al., Neuropharmacology 37: 1043-1051 (1998) に記載の(2S,1'S,2'S) -2- (カルボキシシクロプロピル) -グリシン (L-CCG-I)；(vii) Hayashi et al., Nature. 366, 687-690 (1993) に記載の(2S,2'R,3'R) -2- (2',3' -ジカルボキシシクロプロピル) グリシン (DCG-IV)；(viii) Monn, et al., J. Med. Chem., 40, 528 (1997) 及びSchoepp, et al., Neuropharmacol. 36, 1 (1997) に記載の1S,2S,5R,6S-2-アミノビシクロヘキサン-2,6-ジカルボキシラート；(vii) 米国特許出願番号第20040002478号；米国特許番号第6,204,292号、同第6,333,428号、同第5,750,566号、及び同第6,498,180号；並びにBond et al., Neuroreport 8; 1463-1466 (1997) に記載の化合物が挙げられる。

#### 【0146】

本明細書に提供された方法において有用な、既報の第II群選択的拮抗薬の例としては、これらに限定されるものではないが、例えば、Kingston et al., Neuropharmacology 37: 1-12 (1998) 及びMonn et al., J. Med. Chem. 42: 1027-1040 (1999) に記載の、競合的拮抗薬である(2S) -2-アミノ-2- (1S,2S-2-カルボキシシクロプロパ-1-イル) -3- (キサント-1-イル) プロパン酸 (LY341495) が挙げられる。LY341495は、脳血液閥門を容易に透過により通過し、クローン化ヒトmGlu<sub>2</sub>及びmGlu<sub>3</sub>受容体に対して低いナノモル濃度の範囲（例えば約10nM以下、又は約5nM以下）のIC<sub>50</sub>値を有する。LY341495は、低濃度（例えばナノモル濃度の範囲）にて、第I群及び第III群の受容体と比べて第II群の受容体に対して高度な選択性を持つが、一方で、高濃度（例えば1μM超）において、LY341495は、また、mGlu<sub>2/3</sub>に加えてmGlu<sub>7</sub>及びmGlu<sub>8</sub>に対しても拮抗薬活性を有する。LY341495は、KA、AMP A、及びNMDA iGlu受容体に対して実質的に不活性である。

#### 【0147】

既報の第II群選択的拮抗薬の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、化学名によって示される及び/又は引用文献中に記載される以下の化合物：(i) -メチル-L- (カルボキシシクロプロピル) グリシン (CCG)；(ii) (2S,3S,4S) -2-メチル-2- (カルボキシシクロプロピル) グリシン (MCCG)；(iii) Nakazato et al., J. Med. Chem., 47(18): 4570-87 (2004) に記載の(1R,2R,3R,5R,6R) -2-アミノ-3- (3,4-ジクロ

ロベンジルオキシ) -6- フルオロビシクロヘキサン-2,6-ジカルボン酸 (MGS0039) ; (iv) MGS0039のn-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、5-メチルブチル、又は6-メチルペンチル・エステル・プロドラッグ ; (v) MGS0210 (3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-2-アミノ-6-フルオロビシクロヘキサン-2,6-ジカルボン酸n-ヘプチル・エステル) ; (vi) Ma et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7: 1195 (1997)に記載の (RS)-1-アミノ-5-ホスホノインダン-1-カルボン酸 (APICA) ; (vii) Thomas et al., *Br. J. Pharmacol.* 117: 70P (1996)に記載の (2S)-エチルグルタミン酸 (EGLU) ; (viii) (2S,1'S,2'S,3'R)-2-(2'-カルボキシ-3'-フェニルシクロプロピル) グリシン (PCCG-IV) ; 並びに (ix) 米国特許番号第 6,107,342 号及び米国特許出願番号第 20040006114 号に記載の化合物が挙げられる。APICAは、mM濃度未満にて第I群又は第III群の受容体に対して感知できるほどの活性のない、mGlu<sub>2</sub>及びmGlu<sub>3</sub>に対して約30 μMのIC<sub>50</sub>値を持つ。

10

## 【0148】

ある実施形態によれば、これらに限定されるわけではないが、既報の第II群選択的調節剤は、それがmGlu<sub>3</sub>にて実質的に不活性であるか (mGlu<sub>2</sub>選択的)、又は逆もまた同様 (mGlu<sub>3</sub>選択的) である条件下でmGlu<sub>2</sub>の活性を調節できる亜型選択的な調節剤である。亜型選択的調節剤の例としては、これらに限定されるものではないが、米国特許番号第 6,376,532 号 (mGlu<sub>2</sub>選択的薬剤) 及び米国特許出願番号第 2004/002478 号 (mGlu<sub>3</sub>選択的薬剤) に記載の化合物が挙げられる。亜型選択的調節剤の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、アロステリックmGlu<sub>2</sub>受容体調節剤 (mGlu<sub>2</sub>及びmGlu<sub>3</sub>)、並びにNAA<sub>G</sub>関連化合物 (mGlu<sub>3</sub>)、例えば、以下に記載のものなどが挙げられる。

20

## 【0149】

他の実施形態によれば、これらに限定されるわけではないが、既報の第II群の調節剤は、第II群の受容体に加えて、第I群及び/又は第III群の受容体において活性を有する化合物であるが、1種類以上のmGlu受容体亜型に関して選択性を有する。かかる化合物の例としては、これらに限定される訳ではないが：(i) Nicoletti et al., *Trends Neurosci.* 19: 267-271 (1996)、Nakagawa, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 184, 205 (1990)、Hayashi, et al., *Br. J. Pharmacol.*, 107, 539 (1992)、及び Schoepp et al., *J. Neurochem.*, 63., page 769-772 (1994)に記載の (2S,3S,4S)-2-(カルボキシシクロプロピル) グリシン (L-CCG-1) (第I群 / 第II群作動薬) ; (ii) (S)-4-カルボキシ-3-ヒドロキシフェニルグリシン (4C<sub>3</sub>HPG) (第II群作動薬 / 第I群競合的拮抗薬) ; (iii) -カルボキシ-L-グルタミン酸 (GLA) (第II群拮抗薬 / 第III群部分作動薬 / 拮抗薬) ; (iv) Ohune et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 3: 15 (1993)に記載の (2S,2'R,3'R)-2-(2',3'-ジカルボキシシクロプロピル) グリシン (DCG-IV) (第II群作動薬 / 第III群拮抗薬) ; (v) Eaton et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 244: 195 (1993)、Collingridge and Watkins, *TiPS*, 15: 333 (1994)、及び Joly et al., *L. Neurosci.*, 15: 3970 (1995)に記載の (RS)-a-メチル-4-カルボキシフェニルグリシン (MCPG) (第I群 / 第II群競合的拮抗薬) ; 並びに (vi) 米国特許番号第 5,916,920 号、同第 5,688,826 号、同第 5,945,417 号、同第 5,958,960 号、同第 6,143,783 号、同第 6,268,507 号、同第 6,284,785 号に記載の第II/II群の調節剤が挙げられる。

30

## 【0150】

ある実施形態によれば、これらに限定されるわけではないが、既報のmGlu受容体調節剤は、実質的に (R)-MCPGを含まない (S)-MCPG (第I群 / 第II群競合的拮抗薬である (RS)-MCPGの活性異性体) を含んでなる。(S)-MCPGは、例えば、Sekiya et al., *Br. J. Pharmacol.*, 117: 1493 (1996) 及び Collingridge and Watkins, *TiPS*, 15: 333 (1994) に記載されている。

40

## 【0151】

本明細書に開示される方法において有用な既報のmGlu調節剤の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、米国特許番号第 6,956,049 号、同第 6,8

50

25, 211号、同第5, 473, 077号、同第5, 912, 248号、同第6, 054, 448号、及び同第5, 500, 420号；米国特許出願番号第20040077599号、同第20040147482号、同第20040102521号、同第20030199533号、及び同第20050234048号；並びに国際特許公開／出願番号WO97/19049、同WO98/00391、及びEP 0870760に記載の化合物が挙げられる。

#### 【0152】

ある実施形態によれば、これらに限定されるわけではないが、既報のmGlu受容体調節剤は、Wroblewska et al., J. Neurochem., 69(1): 174-181 (1997)に記載のmGlu<sub>3</sub>受容体に対する高選択的作用動薬である哺乳動物中枢神経のペプチド性神経伝達物質のN-アセチルアスパルチルグルタミン酸(NAG)のプロドラッグ、代謝産物、又は他の誘導体である。他の実施形態によれば、mGlu調節剤は、内在性NAGのレベルを調節する化合物、例えば、NAGのN-アセチル-アスパラギン酸とグルタミン酸への加水分解を触媒する酵素N-アセチル化結合型酸性ジペプチダーゼ(NAALADase)の阻害剤などが挙げられる。NAALADase阻害剤の例には、Slusher et al., Nat. Med., 5(12): 1396-402 (1999)に記載の2-PMPA(2-(ホスホノメチル)ペンタン二酸)；及びJ. Med. Chem. 39: 619 (1996)、米国特許出願公開第20040002478号、及び米国特許番号第6,313,159号、同第6,479,470号、及び同第6,528,499号に記載の化合物が挙げられる。ある実施形態によれば、mGlu調節剤はmGlu<sub>3</sub>選択的拮抗薬である-NAGである。

10

20

30

40

#### 【0153】

既報のグルタミン酸調節剤の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、メマンチン(CAS RN 19982-08-2)、塩酸メマンチン(CAS RN 41100-52-1)、及びリルソール(CAS RN 1744-22-5)が挙げられる。

#### 【0154】

ある実施形態によれば、これらに限定されるわけではないが、既報の第II群の調節剤は、第I群及び/又は第III群のmGlu受容体に対して活性であるとして報告されている1又は2以上の追加の化合物と併用して投与される。例えば、場合により、本方法は、(例えば本明細書に記載の化合物を用いて)少なくとも1つの第I群の受容体と、少なくとも1つの第II群のmGlu受容体の活性を調節することを含んでなる。第I群の受容体の活性を調節するのに有用な化合物の例には、第I群選択的作用薬、例えば、(i) Kozikowski et al., J. Med. Chem., 36: 2706 (1993)及びManahan-Vaughan et al., Neuroscience. 72: 999 (1996)に記載のtrans-アゼチジン-2,4ジカルボン酸(tADA)；(ii) Ito et al., NeuroReport 3:1013 (1992)に記載の(RS)-3,5-ジヒドロキシフェニルグリシン(DHPG)；又は、例えば、Baker et al., Bioore.Med.Chem.Lett. 5: 223 (1995)に記載の実質的に(R)-DHPGを含まずに(S)-DHPGを含んでなる組成物；(iii) Birse et al., Neuroscience 52: 481 (1993)に記載の(RS)-3-ヒドロキシフェニルグリシン；又は、例えば、Hayashi et al., J. Neurosci., 14; 3370 (1994)に記載の実質的に(R)-3-ヒドロキシフェニルグリシンを含まずに(S)-3-ヒドロキシフェニルグリシンを含んでなる組成物；並びに(iv) Porter et al., Br. J. Pharmacol 106: 509 (1992)に記載の(S)-ホモキスカル酸が挙げられる。

30

40

#### 【0155】

既報の第I群調節剤の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、(i)第I群作用薬、例えば、Brabet et al., Neuropharmacology. 34, 895-903, 1995に記載の(RS)-3,5-ジヒドロキシフェニルグリシン；及び米国特許番号第6,399,641号、同第6,589,978号、及び米国特許出願公開第20030212066号に記載の化合物など；(ii)第I群拮抗薬、例えば、(S)-4-カルボキシ-3-ヒドロキシフェニルグリシン；7-(ヒドロキシイミノ)シクロプロパ- -クロメン-1-カルボン酸エチル・エステル；(RS)-1-アミノインダン-1,5-ジカルボン酸(AIDA)；2-メチル-6(フェニルエチニル)ピリジン(MPEP)；2-メチル-6-

50

(2-フェニルエテニル)ピリジン (SIB-1893) ; 6-メチル-2-(フェニルアゾ)-3-ピリジノール (SIB-1757) ; (S)-アミノ-4-カルボキシ-2-メチルベンゼン酢酸 ; 米国特許番号第6,586,422号、同第5,783,575号、同第5,843,988号、同第5,536,721号、同第6,429,207号、同第5,696,148号、及び同第6218385号、並びに米国特許出願公開第20030109504号、同第20030013715号、同第20050154027号、同第20050004130号、同第20050209273号、同第20050197361号、及び同第20040082592号に記載の化合物など ; (iii) mG1u<sub>5</sub>選択的作用薬、例えば、(RS)-2-クロロ-5-ヒドロキシフェニルグリシン (CHPG) など ; (iv) mG1u<sub>5</sub>選択的拮抗薬、例えば、2-メチル-6-(フェニルエチニル)-ピリジン (MPEP) など ; 並びに米国特許番号第6,660,753号、及び米国特許出願公開第20030195139号、同第20040229917号、同第20050153986号、同第20050085514号、同第20050065340号、同第20050026963号、同第20050020585号、及び同第20040259917号に記載の化合物が挙げられる。  
10

## 【0156】

第III群の受容体を調節することが既報の化合物の例としては、これらに限定されるものではないが、(i)第III群選択的作用薬であるKnopfel et al., J. Med Chem., 38, 1417-1426 (1995)に記載の(L)-2-アミノ-4-ホスホノ酪酸 (L-AP4) ; 及び(S)-2-アミノ-2-メチル-4-ホスホノブタン酸 ; (ii)第III群の選択的拮抗薬である(RS)-シクロプロピル-4-ホスホフェニルグリシン ; (RS)-メチルセリン-O-リン酸 (MSOP) ; 及び米国特許出願番号第20030109504号に記載の化合物 ; 並びに(iii)(1S,3R,4S)-1-アミノシクロペンタノ-1,2,4-トリカルボン酸 (ACPT-I) が挙げられる。  
20

## 【0157】

別の実施形態によれば、ムスカリノン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)と併用される神経原性剤は、AMPA調節剤であってもよい。例としては、これらに限定されるものではないが、CX-516又はアンパレックス(ampalex) (CAS RN 154235-83-3)、Org-24448 (CAS RN 211735-76-1)、LY451395 (2-プロパンスルホンアミド、N-[[(2R)-2-[4'-[2-[メチルスルホニル]アミノ]エチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル]プロピル]-)、LY-450108 (Jhee et al., "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を参照)、並びにCX717が挙げられる。既報の拮抗薬の更なる例としては、イランパネル(irampanel) (CAS RN 206260-33-5)及びE-2007が挙げられる。  
30

## 【0158】

併用における使用のための既報のAMPA受容体拮抗薬の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、YM90K (CAS RN 154164-30-4)、YM872又はZonampanel (CAS KN210245-80-0)、NBQX(又は2,3-ジオキソ-6-ニトロ-7-スルファモイルベンゾ(f)キノキサリン ; CAS RN 118876-58-7)、PNQX(1,4,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-9-メチル-6-ニトロピリド[3,4-f]キノキサリン-2,3-ジオン)、及びZK200775([1,2,3,4-テトラヒドロ-7-モルホリニル-2,3-ジオキソ-6-(フルオロメチル)キノキサリン-1-イル]メチルホスホン酸)が挙げられる。  
40

## 【0159】

更に別の実施形態によれば、ムスカリノン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)と併用される神経原性剤は、既報のHDAC阻害剤である。用語「HDAC」は、ヒストンのN末端においてリジン残基のアミノ基からアセチル基を取り出す酵素ファミリーの何れか1つを指す。HDAC阻害剤は、ヒストン・デアセチラーゼによって媒介されるヒストンの脱アセチル化を阻害、低減、又はその他の方法で調節できる化合物を指す。既報のHDAC阻害剤の例  
50

としては、これらに限定されるものではないが、短鎖脂肪酸、例えば、酪酸、フェニル酪酸 (PB)、4-フェニル酪酸 (4-PBA)、ピバロイルオキシメチル酪酸 (Pivanex、AN-9)、イソ吉草酸、吉草酸、バルプロエート、バルプロ酸、プロピオン酸、ブチルアミド、イソブチルアミド、フェニル酢酸、3-プロモプロピオン酸、又はトリブチリンなど；ヒドロキシアミド酸基を担持する化合物、例えば、スペロイルアニリド・ヒドロキサム酸 (suberoylanilide hydroxamic acid) (SAHA)、トリコスタチンA (TSA)、トリコスタチンC (TSC)、サリチルヒドロキサム酸、オキサムフラチン、スペリン・ビスヒドロキサム酸 (SBHA)、m-カルボキシ-桂皮酸ビスヒドロキサム酸 (CBHA)、ピロキサミド (CAS RN 382180-1 10  
7-8)、ジエチル・ビス- (ペントメチレン-N,N-ジメチルカルボキサミド) マロン酸 (EMB A)、アゼライン・ビスヒドロキサム酸 (AAHA)、アゼライン-1-ヒドロキサム酸-9-アニリド (AAHA)、6- (3-クロロフェニルウレイド) カルボイック・ヒドロキサム酸、又はA-161906など；環状テトラペプチド、例えば、Depsipeptide (FK228)、FR225497、トラポキシンA、アピシジン、クラミドシン、又はHC-トキシンなど；ベンズアミド、例えば、MS-275など；デブデシン、スルホンアミド・アニリド (例えば硫化ジアリル)、BL1521、グルクミン (ジフェルロイルメタン)、CI-994 (N-アセチルジナリン)、スピルコスタチンA、Scriptaid、カルバマゼピン (CBZ)、又は関連化合物；環状テトラペプチド基及びヒドロキサム酸基を含んでなる化合物 (かかる化合物の例は米国特許番号第6,833,384号及び同第6,552,065号に記載されている)；ベンズアミド基とヒドロキサム酸基とを含んでなる化合物 (かかる化合物の例は、Ryu et al., Cancer Lett. 2005 Jul 9 (epub), Plumb et al., Mol Cancer Ther., 2(8):721-8 (2003)、Ragno et al., J Med Chem., 47(6):1 20  
351-9 (2004)、Mai et al., J Med Chem., 47(5):1098-109 (2004)、Mai et al., J Med Chem., 46(4):512-24 (2003)、Mai et al., J Med Chem., 45(9): 1778-84 (2002)、Massa et al., J Med Chem., 44(13):2069-72 (2001)、Mai et al., J Med Chem., 48(9):334 4-53 (2005)、及び Mai et al., J Med Chem., 46(23):4826-9 (2003)に記載されている)；米国特許第6,897,220号、第6,888,027号、第5,369,108号、第6,541,661号、第6,720,445号、第6,562,995号、第6,777,217号、又は第6,387,673号、又は米国特許出願公開第20050 171347号、第20050165016号、第20050159470号、第20050143385号、第20050137234号、第20050137232号、第20050119250号、第20050113373号、第20050107445号、第20050107384号、第20050096468号、第20050085515号、第20050032831号、第20050014839号、第20040266769号、第20040254220号、第20040229889号、第20040198830号、第20040142953号、第20040106599号、第20040092598号、第20040077726号、第20040077698号、第20040053960号、第20030187027号、第20020177594号、第20020161045号、第20020119996号、第20020115826号、第20020103192号、又は第20020065282号；FK228、AN-9、MS-275、CI-994、SAHA、G2M-777、PXD-101、LBH-589、MGCD-0103、MK0683、フェニル酪酸ナトリウム、CRA-024781、及びそれらの誘導体、塩、代謝産物、プロドラッグ、及び立体異性体；並びに、1又は2以上のHDACの転写及び/又は翻訳を阻害する分子が挙げられる。

#### 【0160】

更なる例としては、これらに限定されるものではないが、ONO-2506又はアルンド酸 (CAS RN 185517-21-9)；MGCD0103 (Gelman et al. "Phase I trials of the oral histone deacetylase (HDAC) inhibitor MGCD0103 given either daily or 3x weekly for 14 days every 3 weeks in patients (pts) with advanced solid tumors." Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. 23(16S, June 1 Supplement), 2005: 3147及びKalita et al, "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 ad 40  
50

vanced solid tumors or non-Hodgkin's lymphoma (NHL)" Journal of Clinical Oncology. 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. 23(168, Part 1 of II, June 1 Supplement), 2005: 9631を参照)、the 97th American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting in Washington, DC.にて"Enhanced Isotype-Selectivity and Antiproliferative Activity of Thiophenyl Derivatives of BenzamideHDAC Inhibitors In Human Cancer Cells," (要約番号4725) というポスタータイトルで提示されたベンズアミド HD a c 阻害剤の既報のチオフェニル誘導体、並びに米国特許番号第 6,541,661号に記載の既報の H D a c 阻害剤 ; SAHA又はVorinostat (CAS RN 149647-78-9) ; PXD101又はPXD101又はPX105684 (CAS RN 414864-00-9)、CI-994又はTacedinaline (CAS RN 11252 2-64-2)、MS-275 (CAS RN 209783-80-2)、又はW O 2 0 0 5 / 1 0 8 3 6 7 に既報の阻害剤から選択される、既報の H D a c 阻害剤が挙げられる。 10

### 【 0 1 6 1 】

他の実施形態によれば、ムスカリノン様作用剤（例えばA C h E 活性阻害剤等）と併用される神経原性剤は、受容体レベルで（例えばG A B A 受容体に直接結合することによって）、転写及び／又は翻訳レベルで（例えばG A B A 受容体遺伝子発現を妨げることによって）及び／又は他の様式によって（例えばG A B A 受容体のリガンド又はエフェクターに結合することによって、又はG A B A 受容体活性を直接的又は間接的に調節する薬剤の活性を調節することによって）G A B A 受容体活性を調節する既報のG A B A 調節剤である。本明細書に記載した方法において有用なG A B A - A 受容体調節剤の例としては、これらに限定されるものではないが、トリアゾロフタラジン誘導体、例えば、W O 9 9 / 2 5 3 5 3 及びW O / 9 8 / 0 4 5 6 0 に開示されているものなど；三環式ピラゾロ - ピリダジノン類似体、例えば、W O 9 9 / 0 0 3 9 1 に開示されているものなど；フェナメート、例えば5,6 3 7,6 1 7 に開示されているものなど；トリアゾロ - ピリダジン誘導体、例えば、W O 9 9 / 3 7 6 4 9、W O 9 9 / 3 7 6 4 8、及びW O 9 9 / 3 7 6 4 4 に開示されているものなど；ピラゾロ - ピリジン誘導体、例えば、W O 9 9 / 4 8 8 9 2 に開示されているものなど；ニコチン誘導体、例えば、W O 9 9 / 4 3 6 6 1 及び5,7 2 3,4 6 2 に開示されているものなど；ムシモール、チオムシモール、及び3,2 4 2,1 9 0 に開示されている化合物；バクロフェン及び3,4 7 1,5 4 8 に開示されている化合物；ファクロフェン；キスクアラミン (quisqualamine) ; Z A P A ; ザレプロン；T H I P ; イミダゾール - 4 - 酢酸 (I M A) ; (+) - ピククリン；ガバリノレアミド (gabalinoleamide) ; イソグビカイン (isoguvicaine) ; 3-アミノプロパン・スルホン酸；ピペリジン-4-スルホン酸；4,5,6,7-テトラヒドロ-[5,4-c]-ピリジン-3-オール；S R 95531；RU 5315；CGP 55845；CGP 35348；FG 8094；SCH 50911；NG2-73；NGD-96-3；プリクロトキシン (picrotoxin) 及びBowery et al., Br. J. Pharmacol., 57; 435 (1976) に開示されている他のビシクロリン酸が挙げられる。 20 30

### 【 0 1 6 2 】

ムスカリノン様作用剤であるタクリンと、バクロフェンへの併用は、相乗的な活性化をもたらした（以下の実施例 8 を参照）。また、相乗効果の考察のために実施例 1 2 も参照のこと。タクリンのみでは、神経分化に関して 8.0 μM の E C <sub>50</sub> である。バクロフェンのみでは、3.6 μM の E C <sub>50</sub> である。神経分化において 50% の活性に達する併用中のそれぞれの薬剤の濃度は、1.8 μM であり、0.84 の C I をもたらす。C I が 1 歳未満であるので、2 つの化合物には神経分化における相乗効果がある。 40

### 【 0 1 6 3 】

更なるG A B A - A 調節剤の例としては、これらに制限されるものではないが、6,5 0 3,9 2 5 ; 6,2 1 8,5 4 7 ; 6,3 9 9,6 0 4 ; 6,6 4 6,1 2 4 ; 6,5 1 5,1 4 0 ; 6,4 5 1,8 0 9 ; 6,4 4 8,2 5 9 ; 6,4 4 8,2 4 6 ; 6,4 2 3,7 1 1 ; 6,4 1 4,1 4 7 ; 6,3 9 9,6 0 4 ; 6,3 8 0,2 0 9 ; 6,3 5 3,1 0 9 ; 6,2 9 7,2 5 6 ; 6,2 9 7,2 5 2 ; 6,2 6 8,4 9 6 ; 6,2 1 1,3 6 5 ; 6,1 6 6,2 0 3 ; 6,1 7 7,5 6 9 ; 6,1 9 4,4 2 7 ; 6,1 5 6,8 9 8 ; 6,1 4 3,7 6 0 ; 6,1 2 7,3 9 5 ; 6,1 0 3,9 0 3 ; 6,1 50

0 3 , 7 3 1 ; 6 , 7 2 3 , 7 3 5 ; 6 , 4 7 9 , 5 0 6 ; 6 , 4 7 6 , 0 3 0 ; 6 , 3  
 3 7 , 3 3 1 ; 6 , 7 3 0 , 6 7 6 ; 6 , 7 3 0 , 6 8 1 ; 6 , 8 2 8 , 3 2 2 ; 6 , 8  
 7 2 , 7 2 0 ; 6 , 6 9 9 , 8 5 9 ; 6 , 6 9 6 , 4 4 4 ; 6 , 6 1 7 , 3 2 6 ; 6 , 6  
 0 8 , 0 6 2 ; 6 , 5 7 9 , 8 7 5 ; 6 , 5 4 1 , 4 8 4 ; 6 , 5 0 0 , 8 2 8 ; 6 , 3  
 5 5 , 7 9 8 ; 6 , 3 3 3 , 3 3 6 ; 6 , 3 1 9 , 9 2 4 ; 6 , 3 0 3 , 6 0 5 ; 6 , 3  
 0 3 , 5 9 7 ; 6 , 2 9 1 , 4 6 0 ; 6 , 2 5 5 , 3 0 5 ; 6 , 1 3 3 , 2 5 5 ; 6 , 8  
 7 2 , 7 3 1 ; 6 , 9 0 0 , 2 1 5 ; 6 , 6 4 2 , 2 2 9 ; 6 , 5 9 3 , 3 2 5 ; 6 , 9  
 1 4 , 0 6 0 ; 6 , 9 1 4 , 0 6 3 ; 6 , 9 1 4 , 0 6 5 ; 6 , 9 3 6 , 6 0 8 ; 6 , 5  
 3 4 , 5 0 5 ; 6 , 4 2 6 , 3 4 3 ; 6 , 3 1 3 , 1 2 5 ; 6 , 3 1 0 , 2 0 3 ; 6 , 2  
 0 0 , 9 7 5 ; 6 , 0 7 1 , 9 0 9 ; 5 , 9 2 2 , 7 2 4 ; 6 , 0 9 6 , 8 8 7 ; 6 , 0 10  
 8 0 , 8 7 3 ; 6 , 0 1 3 , 7 9 9 ; 5 , 9 3 6 , 0 9 5 ; 5 , 9 2 5 , 7 7 0 ; 5 , 9  
 1 0 , 5 9 0 ; 5 , 9 0 8 , 9 3 2 ; 5 , 8 4 9 , 9 2 7 ; 5 , 8 4 0 , 8 8 8 ; 5 , 8  
 1 7 , 8 1 3 ; 5 , 8 0 4 , 6 8 6 ; 5 , 7 9 2 , 7 6 6 ; 5 , 7 5 0 , 7 0 2 ; 5 , 7  
 4 4 , 6 0 3 ; 5 , 7 4 4 , 6 0 2 ; 5 , 7 2 3 , 4 6 2 ; 5 , 6 9 6 , 2 6 0 ; 5 , 6  
 9 3 , 8 0 1 ; 5 , 6 7 7 , 3 0 9 ; 5 , 6 6 8 , 2 8 3 ; 5 , 6 3 7 , 7 2 5 ; 5 , 6  
 3 7 , 7 2 4 ; 5 , 6 2 5 , 0 6 3 ; 5 , 6 1 0 , 2 9 9 ; 5 , 6 0 8 , 0 7 9 ; 5 , 6  
 0 6 , 0 5 9 ; 5 , 6 0 4 , 2 3 5 ; 5 , 5 8 5 , 4 9 0 ; 5 , 5 1 0 , 4 8 0 ; 5 , 4  
 8 4 , 9 4 4 ; 5 , 4 7 3 , 0 7 3 ; 5 , 4 6 3 , 0 5 4 ; 5 , 4 5 1 , 5 8 5 ; 5 , 4  
 2 6 , 1 8 6 ; 5 , 3 6 7 , 0 7 7 ; 5 , 3 2 8 , 9 1 2 5 , 3 2 6 , 8 6 8 ; 5 , 3 1  
 2 , 8 2 2 ; 5 , 3 0 6 , 8 1 9 ; 5 , 2 8 6 , 8 6 0 ; 5 , 2 6 6 , 6 9 8 ; 5 , 2 4  
 3 , 0 4 9 ; 5 , 2 1 6 , 1 5 9 ; 5 , 2 1 2 , 3 1 0 ; 5 , 1 8 5 , 4 4 6 ; 5 , 1 8  
 5 , 4 4 6 ; 5 , 1 8 2 , 2 9 0 ; 5 , 1 3 0 , 4 3 0 ; 5 , 0 9 5 , 0 1 5 ; 2 0 0 5  
 0 0 1 4 9 3 9 ; 2 0 0 4 0 1 7 1 6 3 3 ; 2 0 0 5 0 1 6 5 0 4 8 ; 2 0 0 5 0 1 6 5  
 0 2 3 ; 2 0 0 4 0 2 5 9 8 1 8 ; 及び 2 0 0 4 0 1 9 2 6 9 2 に記載の化合物が挙げら  
 れる。  
 【0164】

ある実施形態によれば、GABA-A調節剤は、サブユニット選択的調節剤である。  
 1サブユニットに対して特異性を持つGABA-A調節剤の例としては、これらに限定さ  
 れるものではないが、アルビデムとゾルピデムが挙げられる。2及び/又は3サブユ  
 ニットに対して特異性を持つGABA-A調節剤の例としては、これらに限定されるもの  
 ではないが、6, 730, 681; 6, 828, 322; 6, 872, 720; 6, 69  
 9, 859; 6, 696, 444; 6, 617, 326; 6, 608, 062; 6, 57  
 9, 875; 6, 541, 484; 6, 500, 828; 6, 355, 798; 6, 33  
 3, 336; 6, 319, 924; 6, 303, 605; 6, 303, 597; 6, 29  
 1, 460; 6, 255, 305; 6, 133, 255; 6, 900, 215; 6, 64  
 2, 229; 6, 593, 325; 及び 6, 914, 063 に記載の化合物が挙げられる。  
 2、3及び/又は5サブユニットに対して特異性を持つGABA-A調節剤の例  
 としては、これらに限定されるものではないが、6, 730, 676 及び 6, 936, 6  
 08 に記載の化合物が挙げられる。5サブユニットに対して特異性を持つGABA-A  
 調節剤の例としては、これらに限定されるものではないが、6, 534, 505; 6, 4  
 26, 343; 6, 313, 125; 6, 310, 203; 6, 200, 975; 及び 6  
 , 399, 604 に記載の化合物が挙げられる。追加の制限されることのないサブユニッ  
 ト選択的GABA-A調節剤には、CL218,872、及び、Squires et al., Pharmacol. Bioc  
 hem. Behav., 10: 825 (1979)に開示されている関連化合物；並びにNielsen et al., Nat  
 ure. 286: 606 (1980)に記載の-カルボリン-3-カルボン酸エステルが挙げられる。  
 【0165】

ある実施形態によれば、GABA-A受容体調節剤は、既報のアロステリック・調節剤  
 である。種々の実施形態において、アロステリック・調節剤は、標的GABA受容体にお  
 いてGABAの活性の1又は2以上の態様、例えば、能力、最大効果、親和性及び/又は  
 他のGABA調節剤に対する応答性などを調節する。ある実施形態によれば、アロステリ  
 10  
 20  
 30  
 40  
 50

ック・調節剤は、GABAの効果を増強する（例えば正のアロステリック・調節剤）及びノ又はGABAの効果を低減する（例えば逆作動薬）。ベンゾジアゼピンGABA-A調節剤の例としては、これらに限定されるものではないが、アイプラゾラム(aiprazolam)、ベンタゼパム、ブレタゼニル、プロマゼパム、プロチゾラム、カンナゼパム(cannazepam)、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、シノラゼパム、クロチアゼパム、クロキサゾラム、クロザピン、デロラゼパム、ジアゼパム、ジベンゼピン、クロラゼペートニカリウム、ジバプロン、エスタゾラム、ロフラゼブ酸エチル、エチゾラム、フルジアゼパム、フルマゼニル、フルニトラゼパム、フルラゼパムI 1HCl、フルトプラゼパム、ハラゼパム、ハロキサゾラム、イミダゼニル(imidazenil)、ケタゾラム、ロラゼパム、ロプラゾラム、ロルメタゼパム、メダゼパム、メタクラゼパム、メキソゾラム、塩酸ミダゾラム、ナバネザイル(nabanezil)、ニメタゼパム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキザゼパム-タゼパム、オキサゾラム、ピナゼパム、プラゼパム、クアゼパム、サルマゼニル、スリクロン、テマゼパム、テトラゼパム、トフィソパム、トリアゾラム、ザレプロン、ゾレゼパム、ゾルピデム、ゾビクロン、及びゾピエロン(zopielon)が挙げられる。  
10

## 【0166】

ベンゾジアゼピンGABA-A調節剤の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、Ro 15-4513、CL218872、CGS 8216、CGS 9895、PK 9084、U-93631、-CCM、-CCB、-CCP、Ro 19-8022、CGS 20625、NNC 14-0590、Ru 33-203、5-アミノ-1-プロモウラシル、GYKI-52322、FG 8205、Ro 19-4603、ZG-63、RWJ46771、SX-3228、及びL-655,078；NNC 14-0578、NNC 14-8198、及びWong et al., Eur J Pharmacol 209: 319-325 (1995)に記載の追加化合物；Y-23684及びYasumatsu et al., Br J Pharmacol 111: 1170-1178 (1994)の中の追加化合物；並びに米国特許番号第4,513,135号に記載の化合物が挙げられる。  
20

## 【0167】

バルビツレート又はバルビツール酸誘導体GABA-A調節剤の例としては、これらに限定されるものではないが、フェノバルビタール、ペントバルビタール、ペントバルビトン、ブリミドン、バルベキサクロン(barbexaclon)、ジプロピル・バルビツール酸、オイナルコン(eunarcon)、ヘキソバルビタール、メホバルビタール、メトヘキシタール、メトヘキシタール・ナトリウム、2,4,6(1H,3H,5)-ピリミジントリオン(pyrimidintrion)、セクブタバルビタール及びノ又はチオペンタールが挙げられる。  
30

## 【0168】

神経ステロイドGABA-A調節剤の例としては、これらに限定されるものではないが、アルファキサロン、アロテトラヒドロデオキシコルチコステロン、テトラヒドロデオキシコルチコステロン、エストロゲン、プロゲステロン3- -ヒドロキシアンドロスト-5-エン-17-オン-3-硫酸、デヒドロエピアンドロステロン、エルタノロン、エチニルエストラジオール、5-ブレグネン-3- -オール-20-オン-硫酸、5a-ブレグナン-3- -オール-20-オン(5PG)、アロブレグナノロン、ブレグナノロン、5,939,545,5,925,630,6,277,838,6,143,736、RE35,517,5,925,630,5,591,733,5,232,917,20050176976、WO96116076、WO98/05337、WO95/21617、WO94/27608、WO93/18053、WO93/05786、WO93/03732、WO91116897、EP01038880、並びにHan et al., J. Med. Chem., 36, 3956-3967 (1993)、Anderson et al., J. Med. Chem., 40, 1668-1681 (1997)、Hogenkamp et al., J. Med. Chem., 40, 61-72 (1997)、Upasani et al., J. Med. Chem., 40, 73-84 (1997)、Majewska et al., Science 232: 1004-1007 (1986)、Harrison et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 241:346-353 (1987)、Gee et al., Eur. J. Pharmacol., 136:419-423 (1987)、及びBirtran et al., Brain Res., 561, 157-161 (1991)に記載のステロイド誘導体及び代謝産物が挙げられる。  
40

## 【0169】

- カルボリン GABA - A 調節剤の例としては、これらに限定されるものではないが、アベカルニル、3,4-ジヒドロ - - カルボリン、ゲドカルニル、1-メチル - 1-ビニル - 2,3,4-トリヒドロ - - カルボリン - 3 - カルボン酸、6-メトキシ - 1,2,3,4-テトラヒドロ - - カルボリン、N - BOC - L - 1,2,3,4-テトラヒドロ - b - エタ - カルボリン - 3 - カルボン酸、トリプトリン (tryptoline)、ピノリン (pinoline)、メトキシハルマラン (methoxyharmalan)、テトラヒドロ - - カルボリン (THBC)、1-メチル - THBC、6-メトキシ - THBC、6-ヒドロキシ - THBC、6-メトキシハルマラン、ノルハルマン、3,4-ジヒドロ - - カルボリン、及びNielsen et al., Nature, 286: 606 (1980) に記載の化合物が挙げられる。

## 【0170】

10

ある実施形態によれば、GABA 調節剤は、GABA - B 受容体活性を調節する。本明細書に記載した方法において有用な既報の GABA - B 受容体調節剤の例としては、これらに限定されるものではないが、CGP36742; CGP-64213; CGP 56999A; CGP 54433A; CGP 36742; SCH 50911; CGP 7930; CGP 13501; バクロフェン及び3,471,548で開示された化合物；サクロフェン (saclofen)；ファクロフェン；2-ヒドロキシサクロフェン；SKF 97541；CGP 35348及びOlpe, et al, Bur. J. Pharmacol., 187, 27 (1990) に記載の関連化合物；Hills, et al, Br. J. Pharmacol. 102, pp. 5-6 (1991) に記載のホスフィン酸誘導体；並びに4,656,298、5,929,236、EP 0463969、EP 0356128、Kaupmann et al., Nature 368: 239 (1997)、Karla et al., JMedChem., 42(11): 2053-9 (1992)、Ansar et al., Therapie. 54(5): 651-8 (1999)、及びCastelli et al., Eur J Pharmacol., 446(1-3):1-5 (2002) に記載の化合物が挙げられる。

## 【0171】

20

ある実施形態によれば、GABA 調節剤は、GABA - C 受容体活性を調節する。本明細書に記載した方法において有用な既報の GABA - C 受容体調節剤の例としては、これらに限定されるものではないが、cis - アミノクロトン酸 (CACA)；1,2,5,6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル・メチル・ホスフィン酸 (TPMPA)、及び関連化合物、例えば、P4MPA、PPA、及びSEPIなど；2 - メチル - TACA；(+/-) - TAM P；ムシモール及び3,242,190に開示されている化合物；ZAPA；THIP 及び関連類似体、例えば、アザ - THIP など；プリコトロキシン (pricotroxin)；イミダゾール - 4 - 酢酸 (IMA)；並びにCGP 36742 が挙げられる。

30

## 【0172】

ある実施形態によれば、GABA 調節剤は、グルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD) の活性を調節する。

## 【0173】

ある実施形態によれば、GABA 調節剤は、GABA トランスアミナーゼ (GTA) を調節する。GTA 調節剤の例としては、これらに限定される訳ではないが GABA 類似体であるビガバトリン及び3,960,927に開示されている化合物が挙げられる。

## 【0174】

40

ある実施形態によれば、GABA 調節剤は、細胞外領域からの GABA の再取り込み及び / 又は輸送を調節する。他の実施形態によれば、GABA 調節剤は、GABA 輸送体、GAT - 1、GAT - 2、GAT - 3 及び / 又は BGT - 1 の活性を調節する。GABA 再取り込み及び / 又は輸送調節剤の例としては、これらに限定されるものではないが、ニペコチン酸及び関連誘導体、例えば C1966 など；SKF 89976A；TACA；スチリペントール；チアガビン及び5,010,090に開示されている GAT - 1 阻害剤；(R) - 1 - (4,4-ジフェニル - 3 - プテニル) - 3 - ピペリジンカルボン酸、及び 4,383,999 に開示されている関連化合物；(R) - 1 - [4,4-ビス (3-メチル - 2 - チエニル) - 3 - プテニル] - 3 - ピペリジンカルボン酸、及びAnderson et al., J. Med. Chem. 36, (1993) 1716-1725 に開示されている関連化合物；グバシン及びKrogsgaard-Larsen, Molecular & Cellular Biochemistry 31, 105-121 (1980) に開示されている関連化合物；6,071,932 に開示されている GAT - 4 阻害剤；6,9

50

0 6 , 1 7 7 及び AH, F. E., et al., J. Med. Chem. 1985, 28, 653-660 に開示されている化合物が挙げられる。

## 【 0 1 7 5 】

GABA 再取り込み阻害剤を検出する方法は、当該技術分野では公知であり、例えば、6, 906, 177; 6, 225, 115; 4, 383, 999; Ali, F. E., et al., J. Med. Chem. 1985, 28, 653-660 に記載されている。

## 【 0 1 7 6 】

ある実施形態によれば、GABA 調節剤は、例えば、3, 121, 076 及び 3, 116, 203 に記載されている、ベンゾジアゼピン系のクロナゼパム；例えば、3, 371, 085; 3, 109, 843；及び 3, 136, 815；に記載されているベンゾジアゼピン系のジアゼパム；例えば、4, 280, 957 に記載されている短時間作用型ジアゼパム誘導体のミダゾラム；例えば、4, 316, 839 に記載されているイミダゾジアゼピン系のフルマゼニル；例えば、3, 296, 249 に記載されているベンゾジアゼピン系のロラゼパム；例えば、Quirk et al., Neuropharmacology 1996, 35, 1331; Sur et al. Mol. Pharmacol 1998, 54, 928；及び Sur et al., Brain Res. 1999, 822, 265 に記載されているベンゾジアゼピン系の L-655708；ベンゾジアゼピン系のガビトリル；GABA - A 受容体上のベンゾジアゼピン部位に結合する、例えば、3, 862, 149 及び 4, 220, 646 に開示されているゾピクロン；例えば Foster et al., J Pharmacol EXD Ther., 311(2): 547-59 (2004)、4, 521, 422、及び 4, 900, 836 に記載されている GABA - A 増強物質のインディプロン；例えば、4, 794, 185 及び EP 50563 に記載されているゾルピデム；例えば、4, 626, 538 に記載されているザレプロン；例えば、Stephens et al., J Pharmacol Exp Ther., 253(1): 334-43 (1990) に記載されているアベカルニル；Chebib et al., Clin. EXP. Pharmacol. Physiol. 1999, 26, 937-940; Leinekugel et al., J. Physiol. 1995, 487, 319-29；及び White et al., J. Neurochem. 1983, 40(6), 1701-8 に記載されている GABA - A 作動薬のイソグバシン；例えば、4, 278, 676 及び Krogsgaard-Larsen, Acta. Chem. Scand. 1977, 31, 584 に記載されている GABA - A 作動薬のガボクサドール (THIP)；例えば、3, 242, 190 及び 3, 397, 209 に記載されている GABA - A 作動薬のムシモール；例えば、Nielsen et al., J. Neurochem. 36(1): 276-85 (1981) に記載されている逆 GABA - A 作動薬の - CCP；例えば、4, 370, 338 及び EP 50, 551 に記載されている GABA - A 増強物質のリルゾール；例えば、Froestl et al., J. Med. Chem. 38 3297 (1995)；Hoskison et al., Neurosci. Lett. 2004, 365(1), 48-53；及び Hue et al., J. Insect Physiol. 1997, 43(12), 1125-1131 に記載されている GABA - B 作動薬、且つ、GABA - C 捩抗薬の SKF 9754；例えば、米国特許番号第 3,471,548 号に記載されている GABA - B 作動薬のバクロフェン；例えば、Ulloor et al., J. Neurophysiol. 2004, 91(4), 1822-31 に記載されている GABA - C 作動薬の cis-4-アミノクロトン酸 (CACA)；例えば、Kerr et al., Brain Res. 1987, 405, 150; Karlsson et al., Eur. J Pharmacol. 1988, 148, 485；及び Hasuo, Gallagher Neurosci. Lett. 1988, 86, 77 に記載されている GABA - A 捩抗薬のファクロフェン；例えば、Stell et al., J. Neurosci. 2002, 22(10), RC223; Wermuth et al., J. Med. Chem. 30 239 (1987)；及び Luddens and Korpi, J. Neurosci. 15: 6957 (1995) に記載されている GABA - A 捩抗薬の SR 95531；例えば、Groenewoud, J. Chem. Soc. 1936, 199; Olsen et al., Brain Res. 102: 283 (1976) 及び Haworth et al., Nature 1950, 165, 529 に記載されている GABA - A 捩抗薬の ピククリン；例えば、Olpe et al., Bur. J. Pharmacol. 1990, 187, 27; Hao et al., Neurosci. Lett. 1994, 182, 299；及び Froestl et al., Pharmacol. Rev. Comm. 1996, 8, 127 に記載されている選択的 GABA - B 捩抗薬の CGP35348；例えば、Lingenhoehl, Pharmacol. Comm. 1993, 3, 49 に記載されている選択的 GABA - B 捩抗薬の CGP 46381；例えば、Lanza et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 237, 191；Froestl et al., Pharmacol. Rev. Comm. 1996, 8, 127；Bonanno et al., Eur. J. Pharmacol. 1998, 362, 143；及び Libri et al., Nannvn-Schmied. Arch. Pharmacol. 1998 50

, 358, 168に記載されている選択的GABA - B拮抗薬のCGP 52432; 例えば、Brugger et al. Eur. J. Pharmacol. 1993, 235, 153; Froestl et al. Pharmacol. Rev. Comm. 1996, 8, 127; 及びKaupmann et al. Nature 1998, 396, 683に記載されている選択的GABA - B拮抗薬のCGP 54626; 例えば、Davies et al. Neuropharmacology 1993, 32, 1071; Froestl et al. Pharmacol. Rev. Comm. 1996, 8, 127; 及びDeisz Neuroscience 1999, 93, 1241に記載されているGABA受容体拮抗薬である選択的GABA - B拮抗薬のCGP 55845; 例えば、Bowery, TiPS. 1989, 10, 401; 及びKerr et al. Neurosci Lett. 1988; 92(1): 92-6に記載されている選択的GABA - B拮抗薬のサクロフェン; 例えば、Kerr et al. Neurosci. Lett. 1988, 92, 92; 及びCurtis et al. Neurosci. Lett. 1988, 92, 97に記載されているGABA - B拮抗薬の2-ヒドロキシサクロフェン; 例えば、Carruthers et al., Bioorg Med Chem Lett 8: 3059-3064 (1998); Bolser et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 274, 1393; Hosford et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 274, 1399; 及びOng et al. Eur. J. Pharmacol. 1998, 362, 35に記載されているGABA - B拮抗薬のSCH 50,911; 例えば、Schlicker et al., Brain Res. Bull. 2004, 63(2), 91-7; Murata et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 6: 2073 (1996); 及びRagazzino et al., Mol. Pharmacol. 50: 1024 (1996)に記載されている選択的GABA - C拮抗薬のTPMPA; GABA誘導体、例えば、プレガバリン[(S) - (+) - 3 - イソブチルgaba]又はガバペンチン[1 - (アミノメチル)シクロヘキサン酢酸]など、ガバペンチンは、例えば、米国特許番号第4,024,175号に記載されている; GABA及び/又は生体内において医薬的に活性なGABA誘導体に生体内で代謝される脂溶性GABA作動薬のプロガビド、プロガビドは、例えば米国特許番号第4,094,992号及び同第4,361,583号に記載されている; 例えば、米国特許番号第5,010,090号及びAndersen et al. J. Med. Chem. 1993, 36, 1716に記載されているGAT1阻害剤のチアガビン; 例えば、米国特許番号第4,699,927号及びCarraz et al., Therapie. 1965, 20, 419に記載されているGABAトランスアミナーゼ阻害剤のバルプロ酸(2-プロピルペンタン酸又はジスプロピル酢酸); 例えば、米国特許番号第3,960,927号に記載されているGABAトランスアミナーゼ阻害剤のビガバトリン; 或いは、例えば米国特許番号第4,513,006号に記載されているトピラメートである。  
10 20 30

## 【0177】

更に、ムスカリン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)と併用される神経原性剤は、神経原性増感物質、即ち、既報の抗癲癇薬であってもよい。かかる薬剤の例としては、これらに限定されるものではないが、カルバマゼピン又はテグレトール(CAS RN 298-46-4)、クロナゼパム(CAS RN 1622-61-3)、BPA又は3-(p-ボロノフェニル)アラニン(CAS RN 90580-64-6)、ガバペンチン又はニューロンチン(CAS RN 60142-96-3)、フェニトイン(CAS RN 57-41-0)、トピラメート、ラモトリギン、又はラミクタル(CAS RN 84057-84-1)、フェノバルビタール(CAS RN 50-06-6)、オキシカルバゼピン(CAS RN 28721-07-5)、ブリニドン(prirnidone)(CAS RN 125-33-7)、エトスクシミド(CAS RN 77-67-8)、レベチラセタム(CAS RN 102767-28-2)、ゾニサミド、チアガビン(CAS RN 115103-54-3)、デパコート、又はジバルプロックス・ナトリウム(CAS RN 76584-70-8)、フェルバメート(Naチャネル及びNMDA受容体拮抗薬)、或いは、プレガバリン(CAS RN 148553-50-8)が挙げられる。  
40

## 【0178】

更なる実施形態によれば、神経原性増感物質は、ドーパミン受容体の直接、又は間接的な調節剤と報告されてもよい。かかる薬剤の例としては、これらに限定されるものではないが、間接的ドーパミン作動薬のメチルフェニデート(CAS RN 113-45-1)又は塩酸メチルフェニデート(また、リタリン、CAS RN 298-59-9としても知られている)、アンフェタミン(CAS RN 300-62-9)、及びメタンフェタミン(CAS RN 537-46-2)、並びに直接的ドーパミン作動薬のスマニロール(CAS RN 179386-43-7)、ロブリニロール(CAS RN 91374-21-9)、及びロチゴチン(CAS RN 99755-59-6)が挙げられる。

## 【0179】

50

更なる例としては、これらに限定されるものではないが、プロモクリプチン (CAS RN 2 5614- 03-3)、アドロゴリド (adrogolide) (CAS RN 171752-56-0)、プラミペキソール (CAS RN 104632-26-0)、ロピニロール (CAS RN 91374-21-9)、アポモルヒネ (CAS RN 58-00-4) 又は塩酸アポモルヒネ (CAS RN 314-19-2)、リスリド (CAS RN 18016-80-3) 、塩酸シベナデト (Sibenadet hydrochloride) 又はビオザン (Viozan) (CAS RN 154189-24-9)、L-DOPA又はレボドパ (CAS RN 59-92- 7)、メレボドパ (Melevodopa) (CAS RN 7101-51-1)、エチレボドパ (CAS RN 37178-37-3)、塩酸タリペキソール (CAS RN 3608 5-73-1) 又はタリペキソール (CAS RN 101626-70-4)、ノロミロール (Nolomirole) (CA S RN 90060-42-7)、キネロラン (CAS RN 97466-90-5)、ペルゴリド (CAS RN 66104-22-1)、フェノールドーパム (CAS RN 67227-56-9)、カルモキシロール (CAS RN 98323-83-2)、テルグリド (CAS RN 37686-84-3)、カベルゴリン (CAS RN 81409-90-7)、キナゴリド (CAS RN 87056- 78-8) 又は塩酸キナゴリド (CAS RN 94424-50-7)、スマニロール、ドカルパミン (CAS RN 74639-40-0)、SLV-308又は2 (3H) -ベンゾオキサゾロン、7- (4-メチル-1-ピペラジニル) -塩酸 (CAS RN 269718-83-4)、アリピプラゾール (CAS RN 129722-12-9)、ビフェルノックス、リステクスアンフェタミン・ジメシラート (CAS R N 608137-33-3)、サフマミド (safmamide) (CAS RN 133865-89-1)、或いは、アデロール又はアンフェタミン (CAS RN 300-62-9) が挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 8 0 】

ムスカリノン様作用剤のタクリンと、リタリンの併用は、少なくとも相加的な活性をもたらす（以下の実施例8を参照）。相加的な活性の考察については、実施例 1 2 を参照されたい。タクリン単独では、神経分化に対して  $8 . 0 \mu M$  の  $EC_{50}$  を有する。リタリン単独では、 $3 . 5 \mu M$  の  $EC_{50}$  を有する。神経分化において 50 % の活性を達成する組み合わせ中の各薬剤の濃度は  $2 . 0 6 \mu M$  であり、CI は 0 . 9 9 7 6 となる。CI が 1 未満であるので、2 つの化合物には、神経分化において少なくとも相加的な効果がある。これは、それぞれの化合物の投与量を低減して、それに伴う副作用プロファイルを低減すると同時に、何れかの化合物単体に比べてより優れた有効性を確保することが可能であることを示している。

## 【 0 1 8 1 】

更なる実施形態によれば、ムスカリノン様作用剤（例えば AChE 活性阻害剤等）と併用される神経原性剤は、既報のデュアル・ナトリウム及びカルシウムチャンネル・調節剤であってもよい。かかる薬剤の例としては、これらに限定されるものではないが、サフィナミド及びゾニサミドが挙げられる。更なる例としては、これらに限定されるものではないが、エネカジン (enecadin) (CAS RN 259525-01-4)、レボセモチアジル (CAS RN 11647 6-16-5)、ビサラミル (CAS RN 89194-77-4)、SL-34.0829 (米国特許番号第6,897,305号を参照)、リファリジン (CAS RN 119514-66-8)、JTV-519 (4 - [ 3 - ( 4 - ベンジルピペリジン - 1 - イル ) プロピオニル ] - 7 - メトキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 4 - ベンゾチアゼピシン - 塩酸)、及びデラブリルが挙げられる。

## 【 0 1 8 2 】

更なる実施形態によれば、ムスカリノン様作用剤（例えば AChE 活性阻害剤等）と併用される神経原性剤は、既報のカルシウムチャンネル拮抗剤、例えば、アムロジピン (CAS RN 88150-42-9) 又はマレイン酸アムロジピン (CAS RN 88150-47-4)、ニフェジピン (CA S RN 21829-25-4)、MEM-1003 (CAS RN は、Rose et al. "Efficacy of MEM 1003, a novel calcium channel blocker, in delay and trace eyeblink conditioning in older rabbits." *Neurobiol Aging*. 2006 Apr 16; [プリント版に先立つ電子ジャーナル版] を参照)、イスラジピン (CAS RN 75695-93-1)、フェロジピン、(CAS RN 72509-76-3; 3,5-ピリジンジカルボン酸、1,4-ジヒドロ-4- (2,3-ジクロロフェニル) -2,6-ジメチル-、エチル・メチル・エステル) 又はフェロジピン、(CAS RN 86189-69-7; 3,5-ピリジンジカルボン酸、4- (2,3-ジクロロフェニル) -1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-、エチル・メチル・エステル、( + - ) - )、レミルジピン (CAS RN 125729-29-5 又は 94739-29-4)、クレビジピン (CAS RN 166432-28-6 又は 167221-71-8)、ベラパミル (CAS RN 52-53-9)、ジコ

ノタイド (CAS RN 107452-89-1) 、マレイン酸モナテビル (CAS RN 132046-06-1) 、マニジピン (CAS RN 89226-50-6) 、フルニジピン (CAS RN 138661-03-7) 、ニトレンジピン (CAS RN 39562-70-4) 、ロペラミド (CAS RN 53179-11-6) 、アミオダロン (CAS RN 1951-25-3) 、ベブリジル (CAS RN 64706-54-3) 、ジルチアゼム (CAS RN 42399-41-7) 、ニモジピン (CAS RN 66085-59-4) 、ラモトリギン、シンナリジン (CAS RN 298-57-7) 、ラシピジン (lacipidine) (CAS RN 103890-78-4) 、ニルバジピン (CAS RN 75530-68-6) 、ドタリジン (CAS RN 84625-59-2) 、シルニジピン (CAS RN 132203-70-4) 、オキソジピン (CAS RN 90729-41-2) 、アラニジピン (CAS RN 86780-90-7) 、アニパミル (CAS RN 83200-10-6) 、イペノキサゾン (CAS RN 104454-71-9) 、塩酸エフォニジピン又はNZ 105 (CAS RN 111011-53-1) 又はエフォニジピン (CAS RN 111011-63-3) 、テミベリン (CAS RN 173324-94-2) 、プラニジピン (CAS RN 99522-79-9) 、ドプロビジル (CAS RN 79700-61-1) 、レルカニジピン (CAS RN 100427-26-7) 、テロジリン (CAS RN 15793-40-5) 、ファントファロン (CAS RN 114432-13-2) 、アゼルニジピン (CAS RN 123524-52-7) 、ミベフラジル (CAS RN 116644-53-2) 又は二塩酸ミベフラジル (CAS RN 116666-63-8) 、SB-237376 (Xu et al. "Electrophysiologic effects of SB-237376: a new antiarrhythmic compound with dual potassium and calcium channel blocking action." *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003 41(3): 414-21を参照) 、BRL-32872 (CAS RN 113241-47-7) 、S-2150 (Ishibashi et al. "Pharmacodynamics of S-2150, a simultaneous calcium-blocking and alphal-inhibiting antihypertensive drug, in rats." *J Pharm Pharmacol.* 2000 52(3): 273-80を参照) 、ニソルジピン (CAS RN 63675-72-9) 、セモチアジル (CAS RN 116476-13-2) 、パロニジピン (CAS RN 96515-73-0) 又は塩酸パロニジピン (CAS RN 96515-74-1) 、SL-87.0495 (米国特許番号第6,897,305号を参照) 、YM430 (4((S)-2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)アミノ)ブチル・メチル-2,6-ジメチル-((S)-4-(m-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート)、バルニジピン (CAS RN 104713-75-9) 、並びにAM336又はCVID (Adams et al. "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を参照) などであってもよい。更なる例としては、限定されるものではないが、NMED-160が挙げられる。

## 【0183】

他の実施形態によれば、ムスカリントン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用される神経原性剤は、メラトニン受容体の既報の調節剤であってもよい。かかる調節剤の例としては、これらに限定されるものではないが、メラトニン受容体作動薬のメラトニン、LY-156735 (CAS RN 118702-11-7) 、アゴメラチン (CAS RN 138112-76-2) 、6-クロロメラトニン (CAS RN 63762-74-3) 、ラメルテオン (CAS RN 196597-26-9) 、2-メチル-6,7-ジクロロメラトニン (CAS RN 104513-29-3) 、及びML 23 (CAS RN 108929-03-9) が挙げられる。

## 【0184】

更に別の実施形態によれば、ムスカリントン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用される神経原性剤は、メラノコルチノン受容体の既報の調節剤であってもよい。かかる薬剤の例としては、これらに限定されるものではないが、メラノタンII (CAS RN 121062-08-6) 、PT-141又はブレメラノチド (CAS RN 189691-06-3) 、HP-228 (Getting et al. "The melanocortin peptide HP228 displays protective effects in acute models of inflammation and organ damage." *Bur J Pharmacol.* 2006 Jan 24を参照) 、或いは、Action Pharma A/SからのAP214から選択されるメラノコルチノン受容体作動薬が挙げられる。

## 【0185】

ムスカリントン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と、別の薬剤の併用の追加の例には、ムスカリントン様作用剤、イブジラスト、及びカプトブリル；ムスカリントン様作用剤、エノキシモン、及びカプトブリル；ムスカリントン様作用剤、エノキシモン、及びセロトニン；ムスカリントン様作用剤、ロリプラム、及びセロトニン；並びにムスカリントン様作用剤、ロリプラ

10

20

30

40

50

ム、及びブスピロンが挙げられる。

【0186】

即ち、ムスカリン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と共に使用される神経原性剤の併用は、例えば、アンギオテンシンII受容体における、アンギオテンシンII機能の既報の阻害剤であってもよい。ある実施形態によれば、ムスカリン様作用剤と共に使用される神経原性増感物質は、アンギオテンシン変換酵素（ACE）の既報の調節剤であってもよい。かかる既報の阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、スルフヒドリル含有（又はメルカプト含有）薬剤、例えば、アラセブリル、カブトブリル（Capoten（登録商標））、フェンチアブリル（fentiapril）、ピボブリル、ピバロブリル、又はゾフェノブリルなど；ジカルボキシレート含有薬剤、例えば、エナラブリル（Vasotec（登録商標）又はRenitec（登録商標））又はエナラブリラート、ラミブリル（Altace（登録商標））、Tritace（登録商標）、又はRamace（登録商標））、キナブリル（Accupril（登録商標））又は塩酸キナブリル、ペリンドブリル（Coversyl（登録商標））又はペリンドブリル・エルブミン（Aceaon（登録商標））、リシノブリル（Lisodur（登録商標）、Prinivil（登録商標）、又はZestril（登録商標））など；ホスホン酸含有（リン酸含有）薬剤、例えば、フォシノブリル（Monopril（登録商標））、フォシノブリラト、フォシノブリル・ナトリウム（CAS RN 88889-14-9）、ベナゼブリル（Lotensin（登録商標））又は塩酸ベナゼブリル、イミダブリル又は塩酸イミダブリル、モエキシブリル（Univasc（登録商標））、或いは、トランドラブリル（Mavik（登録商標））などが挙げられる。他の実施形態によれば、調節剤は、より高い活性を持つ代謝産物へのその後の転換を伴う経口投与により生物学的利用能が高まるエステルの形態で投与される。

10

20

30

40

【0187】

更なる実施形態としては、天然に存在する既報のアンジオテンシンII調節物質、例えば、カソキニン（casokinins）やラクトキニン（lactokinins）（カゼイン及びホエーの分解産物）などが挙げられる。これらをそのまま投与すれば、消化によってこれらを形成する必要をなくすことができる。既報のアンジオテンシン受容体拮抗薬の別の実施形態としては、これらに限定されるものではないが、カンデサルタン（Atacand（登録商標）又はRatacand（登録商標）、139481-59-7）又はカンデサルタン・シレキセチル；エプロサルタン（Teveten（登録商標））又はエプロサルタン・メシラート；イルベサルタン（Aprovel（登録商標）、Karvea（登録商標）、又はAvapro（登録商標））；ロサルタン（Cozaar（登録商標）又はHyzaar（登録商標））；オルメサルタン（Benicar（登録商標）、CAS RN 144689-24-7）又はオルメサルタン・メドキソミル（CAS RN 144689-63-4）；テルミサルタン（Micardis（登録商標）又はPitor（登録商標））；或いは、バルサルタン（Diovan（登録商標））が挙げられる。

【0188】

併用で使用されてもよい既報のアンジオテンシン・調節剤の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、ナテグリニド又はスタークリニック（CAS RN 105816-04-4）；タソラルタン又はその代謝産物のエノールタソラルタン；オマパトリラト（CAS RN 167305-00-2）；或いは、ナテグリニドとバルサルタン、アモルジピン（amoldipine）とベナゼブリル（Lotrel 10-40又はLotrel 5-40）、又はデラブリルとマニジピン（CHF 1521）の併用が挙げられる。

【0189】

カブトブリルとムスカリン様作用剤のドネペジルの併用は、相乗的な活性をもたらした（以下の実施例8を参照）。ドネペジル単独では、神経分化に関して $2.02\mu M$ のEC<sub>50</sub>を有する。カブトリル単独では、 $3.78\mu M$ のEC<sub>50</sub>を有する。神経分化において50%の活性を達成する併用中の各薬剤の濃度は $0.3\mu M$ であり、CIは0.24となる。CIが1未満であるので、2つの化合物には、神経分化において相乗効果がある。

【0190】

加えて、ムスカリン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と共に使用される薬剤は、既報の5HT1a受容体作動薬（又は部分作動薬）、例えば、ブスピロン（ブスパー）等で

50

あってもよい。ある実施形態によれば、既報の5HT1a受容体作動薬は、アザピロン、例えば、これらに限定されるものではないが、タンドスピロン、ジェピロン、及びイップサピロン等である。追加の既報の5HT1a受容体作動薬の例としては、これらに限定されるものではないが、フレシノキサン、MDL 72832ハイドロクロライド、U-92016A、( + )-UH 301、F 13714、F 13640、6-ヒドロキシブスピロン(US 2005/0137206を参照)、S-6-ヒドロキシ-ブスピロン(US 2003/0022899を参照)、R-6-ヒドロキシ-ブスピロン(US 2003/0009851を参照)、アダタンセリン、及びブスピロン-サッカリド(WO 00/12067を参照)が挙げられる。以下の実施例8に示されるように、ブスピロンとムスカリン様作用剤のタクリンの併用は、相乗的な活性をもたらした。

10

### 【0191】

既報の5HT1a受容体作動薬の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、OPC-14523(1-[3-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル]-5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2[1H]-キノリノン・モノメタンスルホネート)；BMS-181100又はBMY 14802(CAS RN 105565-56-8)；フリバンセリン(CAS RN 167933-07-5)；レピノタン(CAS RN 144980-29-0)；レスピトロン(CAS RN 132449-46-8)；ピクロゾタン(CAS RN 182415-09-4)；アリピプラゾール、Org-13011(1-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジニル)-4-[4-[2-オキソ-1-ピロリジニル]ブチル]ピペラジン(E)-2-ブテンジオアート)；SDZ-MAR-327(Christian et al. "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を参照)；MKC-242((S)-5[3-[(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル)アミノ]プロポキシ]-1,3-ベンゾジオキソールHCl)；ビラゾドン(vilazodone)；サリゾタン(CAS RN 177975-08-5)；ロキシンドール(CAS RN 112192-04-8)又はロキシンドール・メタンスルホネート(CAS RN 119742-13-1)；アルネスピロン(CAS RN 138298-79-0)；プロメルグリド(CAS RN 83455-48-5)；キサリプロデン(CAS RN 135354-02-8)；コハク酸マザペルチン(CAS RN 134208-18-7)又はマザペルチン(CAS RN 134208-17-6)；PRX-00023；F-13640((3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[4-フルオロ-4-[[(5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル]ピペリジン-1-イル]メタノン、フマル酸塩)；エプタピロン(CAS RN 179756-85-5)；ジプラシドン(CAS RN 146939-27-7)；スネピトロン(Becker et al. "G protein-coupled receptors: In silico drug discovery in 3D" PNAS 2004 101(31): 11304-11309を参照)；ウメスピロン(CAS RN 107736-98-1)；SLV-308；ビフェプルノックス；フレシノキサン(CAS RN 98206-10-1)；及びザロスピロン(CAS RN 114298-18-9)が挙げられる。

20

30

### 【0192】

更に別の制限されることのない例としては、AP-521(AsahiKaseiからの部分作動薬)や(Solvayからの)Du-123015が挙げられる。

### 【0193】

或いは、ムスカリン様作用剤(例えばACE活性阻害剤等)と共に使用される薬剤は、既報の5HT4受容体作動薬(又は部分作動薬)であってもよい。ある実施形態によれば、既報の5HT4受容体作動薬又は部分作動薬は、例えば、これらに限定されるものではないが、置換されたベンズアミド、例えば、シサブリドなど；シサブリド鏡像異性体((+)シサブリド及び(-)シサブリド)の個々又は併用；モサブリド；並びにレンザブリドである。他の実施形態によれば、化学物質は、ベンゾフラン誘導体、例えば、フルカラブリド等である。別の実施形態には、インドール、例えば、テガセロドなど、又はベンゾイミダゾロンが挙げられる。5HT4受容体作動薬又は部分作動薬として既報の他の制限されることのない化学物質には、ザコブリド(CAS RN 90182-92-6)、SC-53116(CAS RN 141196-99-8)及びそのラセミ体のSC-49518(CAS RN 146388-57-0)、BIMU1(CAS RN 127595-43-1)、TS-951(CAS RN 174486-39-6)、又はML 10302(CAS RN 148868-55-7)が挙げられる。

40

50

追加の制限されることのない化学物質には、メトクロプラミド、5-メトキシトリプタミン、RS67506、2- [ 1- ( 4- ピペロニル ) ピペラジニル ] ベンゾチアゾール、RS66331、BIMU8、SB 205149 ( レンザブリドのn- ブチル四級類似体 ) 、或いは、Buchheitら ( "The serotonin 5-HT4 receptor. 2. Structure-activity studies of the indole carbazimidamide class of agonists." J Med Chem. (1995) 38(13): 2331-8 ) によって説明されたインドール・カルバジミドアミドが挙げられる。より一層の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、シサブリドの代謝産物であるノルシサブリド ( CAS RN 102671-04-5 ) ; クエン酸モサブリド ; テガセロドのマレイン酸形態 ( CAS RN 189188-57-6 ) ; 塩酸ザコブリド ( CAS RN 99617-34-2 ) ; メザコブリド ( CAS RN 89613-77-4 ) ; SK-951 ( ( + - ) -4- アミノ -N- ( 2- ( 1- アザビシクロ ( 3.3.0 ) オクタ -5- イル ) エチル ) -5- クロロ -2,3- ジヒドロ -2- メチルベンゾ ( b ) フラン -7- カルボキシアミド · ヘミスマラート ) ; ATI-750 10 5、ARYx Therapeuticsからのシサブリド類似体 ; SDZ-216-454、濃度依存様式でcAMP形成を刺激する選択的5HT4受容体作動薬 ( Markstein et al, "Pharmacological characterisation of 5-HT receptors positively coupled to adenylyl cyclase in the rat hippocampus." Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. (1999) 359(6): 454-9を参照 ) ; SC-547 20 50又はアミノメチルアザアダマンタン ; Sondaら ( "Synthesis and pharmacological properties of benzamide derivatives as selective serotonin 4 receptor agonists." Bioorg Med Chem. (2004) 12(10): 2737-47 ) によって説明されたY-36912又は4- アミノ -N- [ 1 - [ 3 - ( ベンジルスルホニル ) プロピル ] ピペリジン - 4 - イルメチル ] - 5 - クロロ - 2 - メトキシベンズアミド ; Hagaら ( "Effect of TKS159, a novel 5-hydroxy tryptamine4 agonist, on gastric contractile activity in conscious dogs." ) によって説明されたTKS159又は4- アミノ -5- クロロ -2- メトキシ -N- [ ( 2S,4S ) -1- エチル -2- ヒドロキシメチル -4- ピロリジニル ] ベンズアミド ; RS67333又は1- ( 4- アミノ -5- クロロ -2- メトキシフェニル ) -3- ( 1- n- ブチル -4- ピペリジニル ) -1- プロパノン ; Tazawaら ( 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 ) によって説明されたKDR-5169又は4- アミノ -5- クロロ -N- [ 1- ( 3- フルオロ -4- メトキシベンジル ) ピペリジン -4- イル ] -2- ( 2- ヒドロキシエトキシ ) ベンズアミド塩酸二水和物 ; SL 65.0155又は5- ( 8- アミノ -7- クロロ -2,3- ジヒドロ -1,4- ベンゾジオキシン -5- イル ) -3- [ 1- ( 2- フェニル · エチル ) -4- ピペリジニル ] -1,3,4- オキサジアゾール -2 ( 3H ) - オン - 塩酸 ; 並びにY-34959又は4- アミノ -5- クロロ -2- メトキシ -N- [ 1- [ 5- ( 1- メチルインドール -3- イルカルボニルアミノ ) ペンチル ] ピペリジン - 4 - イルメチル ] ベンズアミドが挙げられる。 20 30 30

## 【 0 1 9 4 】

ムスカリン様作用剤 ( 例えは AChE 活性阻害剤等 ) と併用した使用のための、他の制限されることのない既報の5HT4受容体作動薬及び部分作動薬には、メトクロプラミド ( CAS RN 364-62-5 ) 、5-メトキシトリプタミン ( CAS RN 608-07-1 ) 、RS67506 ( CAS RN 1689 86-61-6 ) 、2- [ 1- ( 4- ピペロニル ) ピペラジニル ] ベンゾチアゾール ( CAS RN 155106-7 3-3 ) 、RS66331 ( Buccafusco et al. "Multiple Central Nervous System Targets for Eliciting Beneficial Effects on Memory and Cognition." (2000) Pharmacology 295(2) : 438-446を参照 ) 、BIMU8 ( エンド - N - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [ 3.2.1 ] オクタ - 3 - イル ) - 2,3 - デヒドロ - 2 - オキソ - 3 - ( プロブ - 2 - イル ) - 1H - ベンズイミド - アゾール - 1 - カルボキシアミド ) 、或いは、SB205149 ( レンザブリドのn- ブチル四級類似体 ) が挙げられる。メトクロプラミドに関連する化合物、例えは、二塩酸メトクロプラミド ( CAS RN 2576-84-3 ) 又は二塩酸メトクロプラミド ( CAS RN 5581-45-3 ) 、又は塩酸メトクロプラミド ( CAS RN 7232-21-5 又は 54143-57-6 ) などもまた、本明細書に記載したような併用又は方法において使用されてもよい。 40

## 【 0 1 9 5 】

加えて、ムスカリン様作用剤 ( 例えは AChE 活性阻害剤等 ) と共に使用される薬剤は、既報の5HT3受容体拮抗薬、例えは、アザセトロン ( CAS RN 123039-99-6 ) ; オンダンセ 50

トロン (CAS RN 99614-02-5) 又は塩酸オンダンセトロン (CAS RN 99614-01-4) ; シランセトロン (CAS RN 120635-74-7) ; アロキシ又は塩酸パロノセトロン (CAS RN 135729-62-3) ; パレノセトロン (Palenosetron) (CAS RN 135729-61-2又は135729-56-5) ; シスプラチニ (CAS RN 15663-27-1) ; ロトロネックス又は塩酸アロセトロン (CAS RN 122852-69-1) ; アンゼメット又はドラセトロン・メシラート (CAS RN 115956-13-3) ; ザコブリド又はR-ザコブリド ; E-3620 ( [ 3 ( S ) - エンド ] - 4 - アミノ - 5 - クロロ - N - ( 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 - ] オクタ - 3 - イル - 2 [ ( 1 - メチル - 2 - ブチニル ) オキシ ] ベンズアミド ) 又はE-3620 HCl ( 3 ( S ) - エンド - 4 - アミノ - 5 - クロロ - N - ( 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ 3 - イル ) - 2 - ( 1 - メチル - 2 - ブチニル ) オキシ ) - ベンズアミド - 塩酸 ) ; YM 060又は塩酸ラモセトロン (CAS RN 132907-72-3) ) ; 米国特許番号第 6 , 8 4 6 , 8 2 3 号に記載のチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン誘導体拮抗薬、例えば、DDP 225又はMCI 225など (CAS RN 135991-48-9) ; マリノール又はドロナビノール (CAS RN 1972-08-3) ; 或いは、ラック・ヒドリン (Lac Hydrin) 又は乳酸アンモニウム (CAS RN 515-98-0) ; カイトリル又は塩酸グラニセトロン (CAS RN 107007-99-8) ; ベメセトロン (Bemesetron) (CAS RN 4 0796-97-2) ; トロピセトロン (CAS RN 89565-68-4) ; ザトセトロン (CAS RN 123482-22-4) ; ミリセトロン (Mirisetron) (CAS RN 135905-89-4) 又はマレイン酸ミリセトロン (CAS RN 148611-75-0) ; 或いは、レンザブリド (CAS RN 112727-80-7) などであってよい。

10

20

30

40

## 【 0 1 9 6 】

加えて、ムスカリノン様作用剤 (例えばA C h E 活性阻害剤等) と共に使用される薬剤は、既報の5HT2A/2C受容体拮抗薬、例えば、ケタンセリン (CAS RN 74050-98-9) 又は酒石酸ケタンセリン ; リスペリドン ; オランザピン ; アダタンセリン (CAS RN 127266-56-2) ; リタンセリン (CAS RN 87051-43-2) ; デラムシクラン (CAS RN 120444- 71-5) ; ジオデン (Geoden) 又は塩酸ジプラシドン (CAS RN 138982-67-9) ; ゼルドックス、ジプラシドン、又は塩酸ジプラシドン ; EMD 281014 (7- [ 4- [ 2- ( 4-フルオロ-フェニル ) - エチル ] - ピペラジン - 1 - カルボニル ] - 1H- インドール - 3 - カルボニトリルHCl ) ; MDL 100907又はM 10090720 (CAS RN 139290-65-6) ; エフェキソル (Effexor) XR (ベンラファキシン製剤) ; ゾマリル (Zomaril) 又はイロペリドン ; クエチアピン (CAS RN 111974-69-7) 又はフマル酸クエチアピン (CAS RN 111974-72-2) 、又はセロクエル ; SB 228357又はSB 24 3213 (Bromidge et al. "Biarylcarbamoylindolines are novel arid selective 5-HT(2C) receptor inverse agonists: identification of 5-methyl-1-[[2-[(2-methyl-3-pyridyl)oxy]- 5-pyridyl]carbamoyl]-6-trifluoromethylindoline (SB-243213)25 as a potential antidepressant/anxiolytic agent." J Med Chem. 2000 43(6): 1123-34を参照) ; SB220453又はトナベルサト (CAS RN 175013-84-0) ; セルチンドール (CAS RN 106516-24-9) ; エプリバンセリン (CAS RN 130579-75-8) 又はフマル酸エプリバンセリン (CAS RN 130580-02-8) ; 塩酸ルバゾドン (CAS RN 161178-10-5) ; シプロヘプタジン (CAS RN 129-03-3) ; ピゾチリン又はピゾチフェン (CAS RN 15574-96-6) ; メスレルギン (CAS RN 64795-35-3) ; イリンダロン (CAS RN 96478-43-2) ; MDL 11939 (CAS RN 107703-78-6) ; 或いは、ブルバンセリン (pruvanserin) (CAS RN 443144-26-1) などであってよい。

30

40

## 【 0 1 9 7 】

調節剤の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、既報の5 - H T 2 A 受容体逆作動薬、例えばACP 103 (CAS RN : 868855-07-6) 、 (Arena pharmaceuticalsからの) APD 125、 (Sanofi-Aventisからの) AVE 8488、又は (Fabre Kramer Pharmaceuticalsからの) TGWOOAD/AAなどが挙げられる。

50

## 【 0 1 9 8 】

加えて、ムスカリノン様作用剤 (例えばA C h E 活性阻害剤等) と共に使用される薬剤は、既報の5HT6受容体拮抗薬、例えば、SB-357134 ( N - ( 2 , 5 - ジブロモ - 3 - フルオロフェニル ) - 4 - メトキシ - 3 - ピペラジン - 1 - イルベンゼンスルホンアミド ) ; SB

50

-271046 (5-クロロ-N-(4-メトキシ-3-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホンアミド) ; Ro 04-06790 (N-(2,6-ビス(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)-4-アミノベンゼンスルホンアミド) ; Ro 63-0563 (4-アミノ-N-(2,6-ビス-メチルアミノ-ピリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド) ; クロザピン又はその代謝産物のN-デスマチルクロザピン ; オランザピン (CAS RN 132539-06-1) ; フルペルラピン (CAS RN 67121-76-0) ; セロクエル (クエチアピン又はフマル酸クエチアピン) ; クロミプラミン (CAS RN 303-49-1) ; アミトリプチジン (CAS RN 50-48-6) ; ドキセピン (CAS RN 1668-19-5) ; ノルトリプチリン (nortriptyline) (CAS RN 72-69-5) ; 5-メトキシトリプタミン (CAS RN 608-07-1) ; ブロモクリプチジン (bromocryptine) (CAS RN 25614-03-3) ; オクトクロテビン (octoclothepin) (CAS RN 13448-22-1) ; クロルプロマジン (CAS RN 50-53-3) ; 口クサピン (CAS RN 1977-10-2) ; フルフェナジン (CAS RN 69-23-8) ; 或いは、(David Witty, "Early Optimisation of *in vivo* Activity: the discovery of 5-HT6 Receptor Antagonist 742457" GlaxoSmithKline at SCIpharm 2006, International Pharmaceutical Industry Conference in Edinburgh, 16 May 2006によって提示された) GSK 742457などであってもよい。  
10

## 【0199】

更なる例としては、これらに限定されるものではないが、既報の5HT6調節剤は、SB-258585 (4-ヨード-N-[4-メトキシ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド) ; (Predix Pharmaceuticalsからの) PRX 07034、或いは、部分作動薬、例えば、E-6801 (6-クロロ-N-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-5-イル)イミダゾ[b,1]チアゾール-5-スルホンアミド)、又はE-6837 (5-クロロ-N-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-5-イル)ナフタレン-2-スルホンアミド) 等であってもよい。  
20

## 【0200】

加えて、ムスカリントン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)と共に使用される薬剤は、既報の微量アミン(TA)、又はその代謝産物、前駆体、プロドラッグ、又は類似体、受容体調節剤であってもよい。TAは、古典的な生体アミン(例えばドーパミン、5-HT、ノルエピネフリン)に構造的に関連する内在性のCNS活性アミンである。即ち、本開示の方法には、併用の状態での1又は2以上の既報のTAの投与が挙げられる。  
30

## 【0201】

特定の食品、例えば、チョコレート、チーズ、及びワイン、もまた、重要な食事由来のTA及び/又はTA関連化合物を提供する。構成的な因子として有用な哺乳動物TAsの例としては、これらに限定されるものではないが、これらに限定されるものではないが、トリプタミン、p-チラミン、m-チラミン、オクトパミン、シネフリン、及び-フェニルエチルアミン(-PEA)が挙げられる。追加の有用なTA関連化合物には、これらに限定されるものではないが、5-ヒドロキシトリプタミン、アンフェタミン、ブフォテニン、5-メトキシトリプタミン、ジヒドロメトキシトリプタミン、及びフェニレフリンが挙げられる。  
40

## 【0202】

ある実施形態によれば、構成的な因子は、生体アミン、或いは、微量アミン関連受容体(TAAR)のリガンド及び/又はTAの1又は2以上の生物学的効果を媒介する薬剤である。TAは、古典的な生体アミン受容体に対して相同性のあるGタンパク質共役受容体(TAAR1~TAAR9)のファミリーを含んでなる、TAARと呼ばれる多数の独特的受容体に結合し、活性化することが示された。例えば、TAAR1は、チラミンと-PEAの両方によって活性化される。

## 【0203】

即ち、実施形態としては、これらに限定されるものではないが、構成的な因子が、哺乳動物のCNSにおいて有意な神経調節的役割を持つと示され、且つ、海馬内に比較的に高

10

20

30

40

50

いレベルで見られる（例えばTaga et al., *Biomed Chromatogr.*, 3(3): 118-20 (1989)）  
 - P E A ; - P E A の代謝産物、プロドラッグ、前駆体、又は他の類似体、例えば、  
 - P E A 前駆体の L - フェニルアラニン、- P E A 代謝産物の - フェニル酢酸（  
 - P A A ）、又は - P E A 類似体のメチルフェニデート、アンフェタミン、及び関連化合物などである方法及び併用組成物が挙げられる。

#### 【 0 2 0 4 】

殆どの T A は、例えば、 T A 代謝の主要な経路を提供する M A O - A 及び / 又は M A O - B によるそれらの短時間の細胞外代謝が原因で、短い半減期（例えば約 30 秒未満）を持つ。即ち、ある実施形態によれば、 T A レベルは、 M A O - A 及び / 又は M A O - B の活性を調節することによって調節される。例えば、ある実施形態によれば、内在性 T A レベルは、本明細書に記載するように、ムスカリン様作用剤（例えば A C h E 活性阻害剤等）と併用して M A O - A 及び / 又は M A O - B の阻害剤を投与することによって増強される（ T A シグナル伝達が促進される）。モノアミン・オキシダーゼ（ M A O ）阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、 5 - ヒドロキシトリプタン（セロトニン）（ 5 - H T ）及びノルエピネフリン（ N E ）を優先的に脱アミノする M A O - A アイソフォームの既報の阻害剤及び / 又はフェニールエチルアミン（ P E A ）及びベンジルアミンを優先的に脱アミノする M A O - B アイソフォームの既報の阻害剤が含まれる（ M A O - A も M A O - B もドーパミン（ D A ）を代謝させる）。種々の実施形態において、 M A O 阻害剤は、不可逆的であってもよく、或いは可逆的であってもよく（例えば M A O - A の可逆的阻害剤（ R I M A ））、且つ、 M A O - A 及び / 又は M A O - B に対して異なった効力を有していてもよい（例えば非選択的二重阻害剤又はアイソフォーム選択的阻害剤）。本明細書に記載した方法において有用な M A O 阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、クロルジリン、 L - デプレニル、イソカルボキサジド（マープラン）、アヤワスカ、ニアラミド、イプロニアジド（ iproniazide ）、イプロクロジド、モクロベミド（オーロリックス）、フェネルジン（ナーディル）、トラニルシプロミン（パルネット）（フェネルジンの同属）、トロキサトン、レボ-デプレニル（セレギリン）、ハルマラ、 R I M A 、（例えば Da Prada et al., *J Pharmacol Exp Ther* 248: 400-414 (1989) に記載のモクロベミド；プロファロミン；及び Curet et al., *J Affect Disord* 51: 287-303 (1998) に記載のベフロキサトン、 Ann. Neurol. , 40(1): 99-107 (1996) に記載のラザベミド (Ro 19 6327) 、並びに Aubin et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 310: 117 1-1182 (2004) に記載の SL 25.1131 が挙げられる。

#### 【 0 2 0 5 】

本明細書に開示されるムスカリン様作用剤を用いた併用又は方法で使用される生体アミン調節剤に関する実施形態によれば、その調節剤は、（ i ）ノルエピネフリン及びドーパミン再取り込み阻害剤、例えば、（例えば 3,819,706 及び 3,885,046 に記載されている）プロピオノ酸、又は（例えば 6,342,496 に記載されている）（ S,S ） - ヒドロキシプロピオノ酸など；（ ii ）選択的ドーパミン再取り込み阻害剤、例えばメジホキサミン、（例えば 3,758,528 及び 3,821,249 に記載されている）アミネプチニン、 Andersen, *Eur J Pharmacol.*, 166: 493-504 (1989) に記載の GB R 12909、 GBR 12783、及び GBR 13069 ；又は（ iii ）生体内アミンの放出を刺激する生体内アミン「遊離剤」、例えば、フェンフルラミン又は p - クロロアンフェタミン（ P C A ）など、又は（例えば米国特許番号第 3,758,528 号及び同第 3,821,249 号に記載されている）ドーパミン、ノルエピネフリン、及びセロトニン放出化合物のアミネプチニンであってもよい。

#### 【 0 2 0 6 】

ムスカリン様作用剤（例えば A C h E 活性阻害剤等）と共に使用される薬剤は、既報のホスホジエステラーゼ（ P D E ）阻害剤であってもよい。ある実施形態によれば、既報の P D E 活性阻害剤には、 c A M P 特異的 P D E の阻害剤が挙げられる。本明細書に記載した方法で有用な c A M P 特異的 P D E 阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、ピロリジノン、例えば、米国特許番号第 5,665,754 号、 U S 2 0 0 4 0

152754、又はU.S.20040023945に開示されている化合物など；キナゾリネオン(quinazolineone)、例えば米国特許番号第6,747,035号又は同第6,828,315号、WO97/49702又はWO97/42174に開示されている化合物など；キサンチン誘導体；フェニルピリジン、例えば、米国特許番号第6,410,547号又は同第6,090,817号、又はWO97/22585に開示されている化合物など；ジアゼピン誘導体、例えば、WO97/36905に開示されている化合物など；オキシム誘導体、例えば、米国特許番号第5,693,659号又はWO96/00215に開示されている化合物など；ナフチリジン、例えば、米国特許番号第5,817,670号、同第6,740,662号、同第6,136,821号、同第6,331,548号、同第6,297,248号、同第6,541,480号、同第6,642,250号、又は同第6,900,205号、又はTrifilieff et al., Pharmacology. 301(1): 241-248 (2002)又はHersperger et al., J. Med. Chem., 43(4): 675-82 (2000)に記載の化合物など；ベンゾフラン、例えば米国特許番号第5,902,824号、同第6,211,203号、同第6,514,996号、同第6,716,987号、同第6,376,535号、同第6,080,782号、又は同第6,054,475号、又はEP819688、EP685479、又はPerrier et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 9: 323-326 (1999)に開示されている化合物など；フェナントリジン、例えば、米国特許番号第6,191,138号、同第6,121,279号、又は同第6,127,378号に開示されているものなど；ベンゾキサゾール、例えば、米国特許番号第6,166,041号又は同第6,376,485号に開示されているものなど；プリン誘導体、例えば、米国特許番号第6,228,859号に開示されている化合物など；ベンズアミド、例えば、米国特許番号第5,981,527号又は同第5,712,298号、又はWO95/01338、WO97/48697、又はAshton et al., J. Med. Chem. 37: 1696-1703 (1994)に記載の化合物など；置換されたフェニル化合物、例えば、米国特許番号第6,297,264号、同第5,866,593号、同第6,555,859,034号、同第6,245,774号、同第6,197,792号、同第6,080,790号、同第6,077,854号、同第5,962,483号、同第5,674,880号、同第5,786,354号、同第5,739,144号、同第5,776,958号、同第5,798,373号、同第5,891,896号、同第5,849,770号、同第5,550,137号、同第5,340,827号、同第5,780,478号、同第5,780,477号、又は同第5,633,257号、又はWO95/35283に開示されている化合物など；置換されたビフェニル化合物、例えば、米国特許番号第5,877,190号に開示されているものなど；或いは、キニリノン(quinilinone)、例えば、米国特許番号第6,800,625号又はWO98/14432に記載の化合物などが挙げられる。

### 【0207】

本明細書に開示される方法に有用な、既報のcAMP特異PDE阻害剤の例としては、米国特許6,818,651、6,737,436、6,613,778、6,617,357、6,146,876、6,838,559、6,884,800、6,716,987、6,514,996、6,376,535、6,740,655、6,559,168、6,069,151、6,365,585、6,313,116、6,245,774、6,011,037、6,127,363、6,303,789、6,316,472、6,348,602、6,331,543、6,333,354、5,491,147、5,608,070、5,622,977、5,580,888、6,680,336、6,569,890、6,569,885、6,500,856、6,486,186、6,458,787、6,455,562、6,444,671、6,423,710、6,376,489、6,372,777、6,362,213、6,313,156、6,294,561、6,258,843、6,258,833、6,121,279、6,043,263、RE38,624、6,297,257、6,251,923、6,613,794、6,407,108、6,107,295、6,103,718、6,479,494、6,602,890、6,545,158、6,545,0

25、6, 498, 160, 6, 743, 802, 6, 787, 554, 6, 828, 3  
 33, 6, 869, 945, 6, 894, 041, 6, 924, 292, 6, 949, 5  
 73, 6, 953, 810, 6, 156, 753, 5, 972, 927, 5, 962, 4  
 92, 5, 814, 651, 5, 723, 460, 5, 716, 967, 5, 686, 4  
 34, 5, 502, 072, 5, 116, 837, 5, 091, 431; 4, 670, 4  
 34; 4, 490, 371; 5, 710, 160, 5, 710, 170, 6, 384, 2  
 36、又は3, 941, 785、又はUS20050119225、US2005002  
 6913、US20050059686、US20040138279、US20050  
 222138、US20040214843、US20040106631、US200  
 30045557、US20020198198、US20030162802、US2  
 0030092908、US20030104974、US20030100571、2  
 0030092721、US20050148604、WO99/65880、WO00  
 /26201、WO98/06704、WO00/59890、WO9907704、W  
 O9422852、WO98/20007、WO02/096423、WO98/187  
 96、WO98/02440、WO02/096463、WO97/44337、WO9  
 7/44036、WO97/44322、EP0763534、Aoki et al., J Pharmacol Exp Ther., 295(1):255-60 (2000), Del Piaz et al., Eur. J. Med. Chem.. 35; 463-480 (2000)、又はBarnette et al., Pharmacol. Rev. Commun. 8: 65-73 (1997)に記載の  
 化合物が挙げられる。

## 【0208】

ある実施形態によれば、既報のcAMP特異的PDE阻害剤は、シロミラスト(SB-207499)；フィラミナスト；チベネラスト(LY-186655)；イブジラスト；ピクラミラスト(RP 73401)；ドキソフィリン；シパムフィリン(HEP-688)；アチゾラム(CP-80633)；テオフィリン；イソブチルメチルキサンチン；メソプラム(ZK-117137)；ザルダベリン；ピンポセチン；ロリプラム(ZK-62711)；アロフィリン(LAS-31025)；ロフルミラスト(BY-217)；スマフェントリン(Pumafentri) (BY-343)；デンブフィリン；EHNA；ミルリノン；シグアゾダン；ザブリナスト；トラフェントリン；イスブフィリン(Isbufloline)；IBMX；1C-485；ダイフィリン；ベロリリン(verolyloline)；バミフィリン；ペントオキシフィリン；エンプロフィリン(enprofylline)；リリミラスト(lirimilast) (BAY 19-8004)；フィラミナスト(WAY-PDA-641)；ベナフェントリン；トレキンシン；ニトロクアゾン(nitroquazone)；シロスタミド；ベスナリノン；ピロキシモン；エノキシモン；アムリノン；オルブリノン；イマゾダン又は5-メチル-イマゾダン；インドリダン；アナグレリド；カルバゼラン；アンピゾン(ampizone)；エモラダン(emoradan)；モタピゾン；フタラジノール(phthalazinol)；リキサジノン(RS 82856)；クアジノン；ベモランダン(bemorandan) (RWJ 22867)；アジベンダン(BM 14,478)；ピモベンダン(MCI-154)；サテリノン(BDF 8634)；テトミラスト(OPC-6535)；ベンザフェントリン(benzafentri)；スルマゾール(sulmazole) (ARL-115)；レビジノン；349-U-85；AH-21-132；ATZ-1993；AWD-12-343；AWD-12-281；AWD-12-232；BRL 50481；CC-7085；CDC-801；CDC-998；CDP-840；CH-422；CH-673；CH-928；CH-3697；CH-3442；CH-2874；CH-4139；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；PLX71；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；メチル3-[6-(2H-3,4,

10

20

30

40

50

5,6-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-2-(3-チエニルカルボニル)ベンゾ[b]フラン-3-イル]プロパノアート；4-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]-2-メチル安息香酸；メチル3-[2-[4-クロロフェニル)カルボニル]-6-ヒドロキシベンゾ[b]フラン-3-イル]プロパノアート；(R\*,R\*)-(±)-メチル3-アセチル-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-メチル-1-ピロリジンカルボキシラート；又は4-(3-プロモフェニル)-1-エチル-7-メチルヒドロピリジノ[2,3-b]ピリジン-2-オンである。

## 【0209】

ある実施形態によれば、既報のPDE阻害剤は、cGMP特異的PDEを阻害する。本明細書に記載した併用及び方法における使用のためのcGMP特異的PDE阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、ピリミジン又はピリミジノン誘導体、例えば、米国特許番号第6,677,335号、同第6,458,951号、同第6,251,904号、同第6,787,548号、同第5,294,612号、同第5,250,534号、又は同第6,469,012号、WO94/28902、WO96/16657、EP0702555、及びEddahibi, Br. J. Pharmacol., 125(4): 681-688 (1988)に記載の化合物など；グリセオール酸誘導体、例えば、米国特許番号第4,460,765号に開示されている化合物など；1-アリールナフタレン・リグナン、例えば、Ukita, J. Med. Chem. 42(7): 1293-1305 (1999)に記載のものなど；キナゾリン誘導体、例えば、4-[3',4'--(メチレンジオキシ)ベンジル]アミノ]-6-メトキシキナゾリン、又は米国特許番号第3,932,407号又は同第4,146,718号、又はRE31,617に記載の化合物など；ピロロキノロン(pyrroloquinolone)又はピロロピリジノン(pyrrolopyridinone)、例えば、米国特許番号第6,686,349号、同第6,635,638号、同第6,818,646号、US20050113402に記載のものなど；カルボリン誘導体、米国特許番号第6,492,358号、同第6,462,047号、同第6,821,975号、同第6,306,870号、同第6,117,881号、同第6,043,252号、又は同第3,819,631号、US20030166641、WO97/43287、Daugan et al., J Med Chem., 46(21): 4533-42 (2003)、又はDaugan et al., J Med Chem., 46(21): 4525-32 (2003)に記載されているかかる化合物；イミダゾ誘導体、例えば、米国特許番号第6,130,333号、同第6,566,360号、同第6,362,178号、又は同第6,582,351号、US20050070541、又はUS20040067945に開示されている化合物など；或いは、米国特許番号第6,825,197号、同第5,719,283号、同第6,943,166号、同第5,981,527号、同第6,576,644号、同第5,859,009号、同第6,943,253号、同第6,864,253号、同第5,869,516号、同第5,488,055号、同第6,140,329号、同第5,859,006号、又は同第6,143,777号、WO96/16644、WO01/19802、WO96/26940、Dunn, Ore. Proc. Res. Dev., 9: 88-97 (2005)、又はBi et al., Bioorg Med Chem Lett, 11(18): 2461-4 (2001)に記載の化合物が挙げられる。

## 【0210】

ある実施形態によれば、本明細書に開示される併用又は方法で使用されるPDE阻害剤は、カフェインである。ある実施形態によれば、カフェインは、ムスカリントン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）を含んでなる製剤の状態で投与される。他の実施形態によれば、カフェインは、ムスカリントン様作用剤と同時に投与される。代替の実施形態によれば、カフェインは、カフェイン含有飲料、例えば、コーヒー、紅茶、又はソフトドリンクなどと比べて、より低い又は高い製剤、投薬量、又は濃度で投与される。更なる実施形態によれば、カフェインは、これらに限定されるものではないが、非経口（例えば静脈内、皮内、皮下、吸入）、経皮（局所）、経粘膜、直腸、又は（これだけに制限されることなく、鼻粘膜、気管、及び細気管支への組成物のデリバリーのためのエアロゾル懸濁液の吸入を含めた）鼻腔内を含めた経口によらない手段によって投与される。開示には、ムスカリントン様

10

20

30

40

50

作用剤と併用した使用のためのカフェイン、又は別の1又は2以上の記載の薬剤の明示的な除外を伴う実施形態が挙げられる。

【0211】

更なる代替の実施形態によれば、カフェインは、単離形態、例えば、本明細書に開示される併用又は方法における使用の前に、通常、カフェインと共に見られる1又は2以上の分子又は巨大分子から分離された形態等で存在する。他の実施形態によれば、カフェインは、通常、カフェインと共に見られる1又は2以上の分子又は巨大分子から完全又は部分的に精製される。カフェインと共に見られる分子又は巨大分子の典型的な例には、植物又は植物の部分、動物又は動物の部分、及び食物又は飲料製品が挙げられる。

【0212】

既報のPDE1阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、IBMX；ビンポセチン；MMPX；KS-505a；SCH-51866；W-7；PLX650；PLX371；PLX788；フェノチアジン；又は米国特許番号第4,861,891号に記載されている化合物が挙げられる。

【0213】

PDE2阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、EHNA；PLX650；PLX369；PLX788；PLX939；Boess et al., *Neuropharmacology*, 47(7): 1081-92 (2004)に記載されているBay60-7550又は関連化合物；又はUS 20020132754に記載されている化合物が挙げられる。

【0214】

既報のPDE3阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、ジヒドロキノリノン化合物、例えば、シロスタミド、シロスタゾール、ベスナリノン、又はOPC 3911など；イミダゾロン、例えば、ピロキシモン又はエノキシモンなど；ビピリジン、例えば、ミルリノン、アムリノン、又はオルプリノンなど；イミダゾリン、例えば、イマゾダン又は5-メチル-イマゾダンなど；ピリダジノン、例えば、インドリダンなど；LY181512 (Komas et al. "Differential sensitivity to cardiotonic drugs of cyclic AMP phosphodiesterases isolated from canine ventricular and sinoatrial-enriched tissues." *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989 14(2):213-20を参照)；イブジラスト；イソマゾール；モタピゾン；フタラジノール(phthalazinol)；トレキンシン；リキサジノン(RS 82856)；Y-590；SKF 94120；クアジノン；ICI 153,110；ベモランダン(bemorandan)(RWJ 22867)；シグアゾダン(SK&F 94836)；アジベンダン(BM 14,478)；ピモベンダン(U-D-CG 115、MCI-154)；サテリノン(BDF 8634)；NSP-153；ザルダベリン；キナゾリン；ベンザフェントリン(benzafentriene)；スルマゾール(ARL 115)；ORG 9935；CI-930；SKF-95654；SDZ-MKS-492；349-U-85；EMD-53998；EMD-57033；NSP-306；NSP-307；レビジノン；NM-702；WIN-62582；ATZ-1993；WIN-63291；ZK-62711；PLX650；PLX369；PLX788；PLX939；アナグレリド；カルバゼラン；アンピゾン(ampizone)；エモラダン(emoradan)；又は6,156,753に開示されている化合物が挙げられる。

【0215】

既報のPDE4阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、ピロリジノン、例えば、米国特許番号第5,665,754号、US 20040152754、又はUS 20040023945に開示されている化合物など；キナゾリネオン、例えば、米国特許番号第6,747,035号又は同第6,828,315号、WO 97/49702、又はWO 97/42174に開示されている化合物など；キサンチン誘導体；フェニルピリジン、例えば、米国特許番号第6,410,547号又は同第6,090,817号、又はWO 97/22585に開示されている化合物など；ジアゼピン誘導体、例えば、WO 97/36905に開示されている化合物など；オキシム誘導体、例えば、米国特許番号第5,693,659号又はWO 96/00215に開示されている化合物など；ナフチリジン、例えば、米国特許番号第5,817,670号、同第6,740,662号、同第6,136,821号、同第6,331,548号、同第6,297,248号、同第6,541,480号、同第6,642,250号、又は同第6,900,205号、Trifilieff et al., *Pharmacology*. 301(1): 241-248 (2002)、又はHersperger et al.

10

20

30

40

50

I., J Med Chem., 43(4): 675-82 (2000)に記載の化合物など；ベンゾフラン、例えば、米国特許番号第5, 902, 824号、同第6, 211, 203号、同第6, 514, 996号、同第6, 716, 987号、同第6, 376, 535号、同第6, 080, 782号、又は同第6, 054, 475号、EP 819688、EP 685479、又はPerrier et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 9: 323-326 (1999)に開示されている化合物など；フェナントリジン、例えば、米国特許番号第6, 191, 138号、同第6, 121, 279号、又は同第6, 127, 378号に開示されているものなど；ベンゾキサゾール、例えば、米国特許番号第6, 166, 041号又は同第6, 376, 485号に開示されているものなど；プリン誘導体、例えば、米国特許番号第6, 228, 859号に開示されている化合物など；ベンズアミド、例えば、米国特許番号第5, 981, 527号又は同第5, 712, 298号、WO 95/01338、WO 97/48697、又はAshton et al., J. Med Chem 37: 1696-1703 (1994)に記載の化合物など；置換されたフェニル化合物、例えば、米国特許番号第6, 297, 264号、同第5, 866, 593号、同第655, 859, 034号、同第6, 245, 774号、同第6, 197, 792号、同第6, 080, 790号、同第6, 077, 854号、同第5, 962, 483号、同第5, 674, 880号、同第5, 786, 354号、同第5, 739, 144号、同第5, 776, 958号、同第5, 798, 373号、同第5, 891, 896号、同第5, 849, 770号、同第5, 550, 137号、同第5, 340, 827号、同第5, 780, 478号、同第5, 780, 477号、又は同第5, 633, 257号、又はWO 95/35283に開示されている化合物など；置換されたビフェニル化合物、例えば、米国特許番号第5, 877, 190号に開示されているものなど；或いは、キニリノン(quinilinone)、例えば、米国特許番号第6, 800, 625号又はWO 98/14432に記載の化合物などが挙げられる。

## 【0216】

本明細書記載の方法に有用な、既報のPDE4阻害剤の更なる例としては、米国特許6, 716, 987、6, 514, 996、6, 376, 535、6, 740, 655、6, 559, 168、6, 069, 151、6, 365, 585、6, 313, 116、6, 245, 774、6, 011, 037、6, 127, 363、6, 303, 789、6, 316, 472、6, 348, 602、6, 331, 543、6, 333, 354、5, 491, 147、5, 608, 070、5, 622, 977、5, 580, 888、6, 680, 336、6, 569, 890、6, 569, 885、6, 500, 856、6, 486, 186、6, 458, 787、6, 455, 562、6, 444, 671、6, 423, 710、6, 376, 489、6, 372, 777、6, 362, 213、6, 313, 156、6, 294, 561、6, 258, 843、6, 258, 833、6, 121, 279、6, 043, 263、RE 38, 624、6, 297, 257、6, 251, 923、6, 613, 794、6, 407, 108、6, 107, 295、6, 103, 718、6, 479, 494、6, 602, 890、6, 545, 158、6, 545, 025、6, 498, 160、6, 743, 802、6, 787, 554、6, 828, 333、6, 869, 945、6, 894, 041、6, 924, 292、6, 949, 573、6, 953, 810、5, 972, 927、5, 962, 492、5, 814, 651、5, 723, 460、5, 716, 967、5, 686, 434、5, 502, 072、5, 116, 837、5, 091, 431；4, 670, 434；4, 490, 371；5, 710, 160、5, 710, 170、6, 384, 236、or 3, 941, 785、US 20050119225、US 20050026913、WO 99/65880、WO 00/26201、WO 98/06704、WO 00/59890、WO 9907704、WO 9422852、WO 98/20007、WO 02/096463、WO 97/44337、WO 97/44036、WO 97/44322、EP 0763534、Aoki et al., J Pharmacol Exp Ther., 295(1):255-60 (2000)、Del Piaz et al., Eur. J. Med. Chem., 35; 463-480 (2000)、又はBarnette et al., Pharmacol. Rev. Comm 50

un. 8: 65-73 (1997) に記載の化合物が挙げられる。

【 0 2 1 7 】

ある実施形態によれば、既報の P D E 4 阻害剤は、シロミラスト (SB-207499) ; フィラミナスト ; チベネラスト (LY-186655) ; イブジラスト ; ピクラミラスト (RP 73401) ; ドキソフィリン ; シパムフィリン (HEP-688) ; アチゾラム (CP-80633) ; テオフィリン ; イソブチルメチルキサンチン ; メソプラム (ZK-117137) ; ザルダベリン ; ビンボセチン ; ロリプラム (ZK-62711) ; アロフィリン (LAS-31025) ; ロフルミラスト (BY-217) ; プマフェントリン (BY-343) ; デンブフィリン ; EHNA ; ミルリノン ; シグアゾダン ; ザブリナスト ; トラフェントリン ; イスブフィリン ; IBMX ; 1C-485 ; ダイフィリン ; ベロリリン ; バミフィリン ; ペントオキシフィリン ; エンプロフィリン ; リリミラスト (BAY 19-8004) ; フィラミナスト (WAY-PDA-641) ; ベナフェントリン ; トレキンシン ; ニトロクアゾン ; テトミラスト (OPC-6535) ; AH-21-132 ; AWD-12-343 ; AWD-12-281 ; AWD-12-232 ; CC- 7085 ; CDC-801 ; CDC-998 ; CDP-840 ; CH-422 ; CH-673 ; CH-928 ; CH-3697 ; CH-3442 ; CH-2874 ; CH-4139 ; 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 ; GWr3600 ; 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 ; メチル 3 - [ 6 - ( 2 H - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ ) - 2 - ( 3 - チエニルカルボニル ) ベンゾ [ b ] フラン - 3 - イル ] プロパノアート ; 4 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 5 - フェニルペンチルオキシ ) フェニル ] - 2 - メチル安息香酸 ; メチル 3 - { 2 - [ ( 4 - クロロフェニル ) カルボニル ] - 6 - ヒドロキシベンゾ [ b ] フラン - 3 - イル } プロパノアート ; ( R \* , R \* ) - ( ± ) - メチル 3 - アセチル - 4 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 3 - メチル - 1 - ピロリジンカルボキシラート ; 又は 4 - ( 3 - プロモフェニル ) - 1 - エチル - 7 - メチルヒドロピリジノ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - オンである。

【 0 2 1 8 】

本明細書に記載した併用及び方法において有用な既報の P D E 5 阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、ピリミジン又はピリミジノン誘導体、例えば、米国特許番号第 6 , 677 , 335 号、同第 6 , 458 , 951 号、同第 6 , 251 , 904 号、同第 6 , 787 , 548 号、同第 5 , 294 , 612 号、同第 5 , 250 , 534 号、又は同第 6 , 469 , 012 号、WO 94 / 28902 、WO 96 / 16657 、E P 0 7 0 2 5 5 5 、又は Eddahibi, Br. J. Pharmacol., 125(4): 681-688 (1988) に記載の化合物など；グリセオール酸誘導体、例えば、米国特許番号第 4 , 460 , 765 号に開示されている化合物など；1 - アリールナフタレン・リグナン、例えば、Ukita, J. Med. Chem. 42(7): 1293-1305 (1999) に記載のものなど；キナゾリン誘導体、例えば 4 - [ [ 3 ' , 4 ' - ( メチレンジオキシ ) ベンジル ] アミノ ] - 6 - メトキシキナゾリン、又は米国特許番号第 3 , 932 , 407 号又は同第 4 , 146 , 718 号、又は R E 31 , 617 に記載の化合物など；ピロロキノロン又はピロロピリジノン、例えば、米国特許番号第 6 , 686 , 349 号、同第 6 , 635 , 638 号、又は同第 6 , 818 , 646 号、U S 2 0 0 5 0 1 1 3 4 0 2 に記載のものなど；カルボリン誘導体、米国特許番号第 6 , 492 , 358 号、同第 6 , 462 , 047 号、同第 6 , 821 , 975 号、同第 6 , 306 , 870 号、同第 6 , 117 , 881 号、同第 6 , 043 , 252 号、又は同第 3 , 819 , 631 号、U S 2 0 0 3 0 1 6 6 6 4 1 、WO 97 / 43287 、Daugan et al ., J Med Chem., 46(21): 4533-42 (2003)、及び Daugan et al ., J Med Chem., 46(21) : 4525-32 (2003) に記載されているかかる化合物；イミダゾ誘導体、例えば、米国特許番

10

20

30

40

50

号第6, 130, 333号、同第6, 566, 360号、同第6, 362, 178号、又は同第6, 582, 351号、U.S. 20050070541、又はU.S. 20040067945に開示されている化合物など；或いは、米国特許番号第6, 825, 197号、同第6, 943, 166号、同第5, 981, 527号、同第6, 576, 644号、同第5, 859, 009号、同第6, 943, 253号、同第6, 864, 253号、同第5, 869, 516号、同第5, 488, 055号、同第6, 140, 329号、同第5, 859, 006号、又は同第6, 143, 777号、WO 96/16644、WO 01/19802、WO 96/26940、Dunn, Ore. Proc. Res. Dev., 9: 88-97 (2005)、又はBi et al., Bioorg Med Chem Lett, 11(18): 2461-4 (2001)に記載の化合物が挙げられる。

10

## 【0219】

ある実施形態によれば、既報のPDE5阻害剤は、ザブリナスト；MY-5445；ジピリダモール；ビンポセチン；FR229934；1-メチル-3-イソブチル-8-(メチルアミノ)キサンチン；フラズロシリソ；Sch-51866；E4021；GF-196960；IC-351；T-1032；シルデナフィル；タダラフィル；バルデナフィル；DMPO；RX-RA-69；KT-734；SKF-96231；ER-21355；BF/GP-385；NM-702；PLX650；PLX134；PLX369；PLX788；又はベスナリノンである。

## 【0220】

ある実施形態によれば、既報のPDE5阻害剤は、シルデナフィル(sildenafil)又は関連化合物(米国特許5, 346, 901、5, 250, 534、又は6, 469, 012に開示)；タダラフィル(tadalafil)又は関連化合物(米国特許5, 859, 006、6, 140, 329、6, 821, 975、又は6, 943, 166に開示)；又はバルデナフィル(vardenafil)又は関連化合物(米国特許6, 362, 178に開示)である。

20

## 【0221】

本明細書記載の併用又は方法に有用な既報のPDE5阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、ジピリダモール(dipyridamole)又はザブリナスト(zaprinast)が挙げられる。

## 【0222】

本明細書記載の併用又は方法に有用な既報のPDE7阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、BRL 50481；PLX369；PLX788；又は、米国特許6, 818, 651；6, 737, 436、6, 613, 778、6, 617, 357；6, 146, 876、6, 838, 559、又は6, 884, 800、U.S. 20050059686；U.S. 20040138279；U.S. 20050222138；U.S. 20040214843；U.S. 20040106631；U.S. 20030045557；U.S. 20020198198；U.S. 20030162802、U.S. 20030092908、U.S. 20030104974；U.S. 20030100571；20030092721；又はU.S. 20050148604に記載の化合物が挙げられる。

30

## 【0223】

既報のPDE8活性の阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、ジピリダモールが挙げられる。

40

## 【0224】

本明細書記載の併用又は方法において有用な既報のPDE9阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、SCH-51866；IBMX；又はBAY 73-6691が挙げられる。

## 【0225】

PDE10阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、シルデナフィル；SCH-51866；パパベリン；ザブリナスト；ジピリダモール；E4021；ビンポセチン；EHNA；ミルリノン；ロリプラム；PLX107；又は米国特許番号第6, 930, 114号、U.S. 20040138249、又はU.S. 20040249148に記載の化合物が挙げられる。

## 【0226】

PDE11阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、WO 95199

50

7 8 に記載の IC-351 又は関連化合物 ; W O 9 3 0 7 1 2 4 に記載の E4021 又は関連化合物 ; E P 5 7 9 4 9 6 に記載の UK-235,187 又は関連化合物 ; PLX788 ; ザプリナスト ; ジピリダモール ; 又は U S 2 0 0 4 0 1 0 6 6 3 1 又は Maw et al., Bioorg Med Chem Lett. 20 03 Apr 17; 13(8): 1425-8 に記載の化合物が挙げられる。

## 【 0 2 2 7 】

ある実施形態によれば、既報の P D E 阻害剤は、米国特許 5,091,431, 5,081,242, 5,066,653, 5,010,086 ; 4,971,972, 4,963,561, 4,943,573, 4,906,628, 4,861,891, 4,775,674, 4,766,118, 4,761,416, 4,739,056, 4,721,784, 4,701,459, 4,670,434, 4,663,320, 4,642,345, 4,593,029, 4,564,619, 4,490,371, 4,489,078, 4,404,380, 4,370,328, 4,366,156, 4,298,734, 4,289,772, R E 30.511, 4,188,391, 4,123,534, 4,107,309, 4,107,307, 4,096,257, 4,093,617, 4,051,236, 又は 4,036,840 に記載の化合物である。

## 【 0 2 2 8 】

ある実施形態によれば、既報の P D E 阻害剤は、二重特異性 P D E を阻害する。本明細書記載の併用又は方法において有用な二重特異性 P D E 阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、本明細書に記載した c A M P 特異的又は c G M P 特異的 P D E 阻害剤 ; MMPX ; KS-505a ; W-7 ; フェノチアジン ; Boess et al., Neuropharmacology, 47(7): 1081-92 (2004) に記載の Bay60-7550 又は関連化合物 ; E P 5 7 9 4 9 6 に記載の UK-235,187 又は関連化合物 ; 又は米国特許番号第 6,930,114 号又は同第 4,861,891 号、 U S 2 0 0 2 0 1 3 2 7 5 4, U S 2 0 0 4 0 1 3 8 2 4 9, U S 2 0 0 4 0 2 4 9 1 4 8, U S 2 0 0 4 0 1 0 6 6 3 1, W O 9 5 1 9 9 7, 又は Maw et al., Bioorg Med Chem Lett. 2003 Apr 17; 13(8): 1425-8 に記載の化合物が挙げられる。

## 【 0 2 2 9 】

ある実施形態によれば、既報の P D E 阻害剤は、他の P D E アイソザイムと比べて 2 種類の P D E アイソザイムに対して実質的により活性である二重選択性を示す。例えば、ある実施形態によれば、既報の P D E 阻害剤は、二重 P D E 4 / P D E 7 阻害剤、例えば、 U S 2 0 0 3 0 1 0 4 9 7 4 に記載の化合物など；二重 P D E 3 / P D E 4 阻害剤、例えば、ザルダベリン、トラフェントリン、ベナフェントリン、トレキンシン、Org-30029、L-686398、SDZ-ISQ-844、Org-20241、EMD-54622、又は米国特許番号第 5,521,187 号又は同第 6,306,869 号に記載の化合物など；或いは、二重 P D E 1 / P D E 4 阻害剤、例えば、KF19514 (5-フェニル-3-(3-ピリジル)メチル-3H-イミダゾ[4,5-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン) 等である。

## 【 0 2 3 0 】

エノキシモンを伴うムスカリン様作用剤のドネペジルの併用は、相乗的な活性をもたらした（以下の実施例 8 を参照）。ドネペジルのみでは、神経分化に関して 2.02 μM の E C<sub>50</sub> がある。エノジモン (Enozimone) のみでは、6.76 μM の E C<sub>50</sub> がある。神経分化において 50% の活性に達する併用内のそれぞれの薬剤の濃度は、0.78 μM であり、0.55 の C I をもたらす。C I が 1 未満であるので、2 つの化合物には神経分化における相乗効果がある。

## 【 0 2 3 1 】

更に、ムスカリン様作用剤（例えば A C h E 活性阻害剤等）と併用される神経原性剤は、既報の神経ステロイドであってもよい。かかる神経ステロイドの例としては、これらに限定されるものではないが、プレグネノロン及びアロプレグネナロンが挙げられる。

## 【 0 2 3 2 】

或いは、神経原性増感物質は、概して、既報の非ステロイド系抗炎症薬 (N S A I D) 又は抗炎症作用機序標的化薬剤であってもよい。既報の N S A I D の例としては、これらに限定されるものではないが、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えば、インドメタシン、

イブプロフェン、セレコキシブ、コフェコキシブ、ナプロキセン、又はアスピリンなどが挙げられる。

【0233】

別の実施形態によれば、ムスカリン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用される神経原性剤は、片頭痛を治療するための既報の薬剤であってもよい。かかる薬剤の例としては、これらに限定されるものではないが、トリプタン、例えば、アルモトリプタン又はリンゴ酸アルモトリプタン；ナラトリプタン又は塩酸ナラトリプタン；リザトリプタン又は安息香酸リザトリプタン；スマトリプタン又はコハク酸スマトリプタン；ゾルマトリプタン（zolmatriptan）、ゾルミトリプタン、フロバトリプタン又はコハク酸フロバトリプタン；又はエレトリプタン又は臭化水素酸エレトリプタンなどが挙げられる。本開示の実施形態は、命にかかるセロトニン症候群をもたらすトリプタンと、SSRI又はSNRIの併用を除外していくてもよい。

10

【0234】

他の例としては、これらに限定されるものではないが、麦角誘導体、例えば、ジヒドロエルゴタミン又は、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン又は酒石酸エルゴタミンなど；ジクロフェナク又はジクロフェナク・カリウムやジクロフェナク・ナトリウム；フルルビプロフェン；アミトリプチジン；ノルトリプチリン；ジバルプロックス又はジバルプロックス・ナトリウム；プロプラノロール又は塩酸プロプラノロール；ベラパミル；メチセルギド（CAS RN 361-37-5）；メトクロプラミド；プロクロルペラジン（CAS RN 58-38-8）；アセトアミノフェン；トピラメート；GW274150（[2[（1-イミノエチル）アミノ]エチル]-L-ホモシステイン）；或いは、ガナキサロン（ganaxalone）（CAS RN 38398-32-2）が挙げられる。

20

【0235】

更なる例としては、これらに限定されるものではないが、COX-2阻害剤、例えば、セレコキシブなどが挙げられる。

【0236】

他の実施形態によれば、ムスカリン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用される神経原性剤は、核ホルモン受容体の既報の調節剤であってもよい。核ホルモン受容体は、場合により、細胞シグナル伝達経路の一部として、遺伝子発現を調節するためのリガンド相互作用を介して活性化される。既報の調節剤の例としては、これらに限定されるものではないが、ジヒドロテストステロン作動薬、例えば、ジヒドロテストステロン；2-キノロン様LG121071（4-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-（トリフロロメチル）-8-ピリドン[5,6-g]-キノリン）；米国特許番号第6,017,924号に記載の非ステロイド系作動薬又は部分的作動薬化合物；LGD2226（WO01/16108、WO01/16133、WO01/16139、及びRosen et al. "Novel, non-steroidal, selective androgen receptor modulators (SARMs) with anabolic activity in bone and muscle and improved safety profile." J Musculoskelet Neuronal Interact. 2002 2(3): 222-4を参照）；或いは、（Ligand Pharmaceuticals Inc.とTAP Pharmaceutical Products Inc.の共同研究からの）LGD2941などが挙げられる。

30

【0237】

既報の調節剤の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、選択的アンドロゲン受容体調節剤（SARM）、例えば（全てGTx, Inc.からの）アンダリン（andarine）、オスタリン、プロスタリン（prostarin）、又はアンドロムスチニン（andromustine）など；ビカルタミド又はビカルタミド誘導体、例えば、GTx-007（米国特許番号第6,492,554号）など；又は米国特許番号第6,492,554号に記載のSARMが挙げられる。

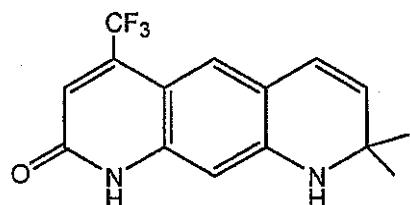
40

【0238】

既報の調節剤の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、アンドロゲン受容体拮抗薬、例えば、シプロテロン、ビカルタミド、フルタミド、又はニルタミドなど；2-キノロン、例えば、以下の化学構造：

50

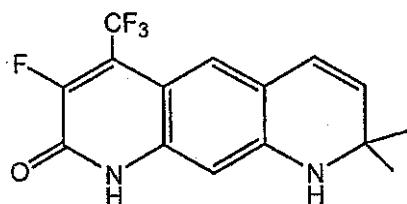
【化1】



10

によって表されるLG120907、又は、以下の化学構造：

【化2】



20

によって表される誘導体化合物など (Allan et al. "Therapeutic androgen receptor ligands" Nucl Recept Signal 2003; 1: e009を参照) ; フタルアミド、例えば、Miyachiら ("Potent novel nonsteroidal androgen antagonists with a phthalimide skeleton." Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997 7: 1483-1488) によって説明されている調節剤など；オサテロン又は酢酸オサテロン；ヒドロキシフルタミド；或いは、米国特許番号第6,017,924号に記載されている非ステロイド系拮抗薬が挙げられる。

【0239】

既報の調節剤の他の例としては、これらに限定されるものではないが、レチノイン酸受容体作動薬、例えば、全trans-レチノイン酸(トレチノイン)など；イソトレチノイン(13-cis-レチノイン酸)；9-cis-レチノイン酸；ベキサロテン；TAC-101(4-[3,5-ビス(トリメチルシリル)ベンズアミド]安息香酸)；AC-261066(Lund et al. "Discovery of a potent, orally available, and isoform-selective retinoic acid beta2 receptor agonist." J Med Chem. 2005 48(24): 7517-9を参照)；LGD1550((2E,4E,6E)-3-メチル-7-(3,5-ジ-tert-ブチルフェン-イル)オクタトリエン酸)；E6060(E6060[4-[5-[7-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]フラン-2-イル]-1H-2-ピロリル]安息香酸]；Schapiraら ("In silico discovery of novel Retinoic Acid Receptor agonist structures." BMC Struct Biol. 2001; 1: 1(2001年6月4日付けオンラインにて刊行された)ここで、「作動薬1は、Bionet Research(カタログ番号1G-433S)から購入した。作動薬2は、Sigma-Aldrich(希少な化学物質に関するSigma Aldrichライブラリー、カタログ番号S08503-1)から購入した。)によって説明されている作動薬1又は2；合成アセチレン・レチノイン酸、例えば、AGN 190121(CAS RN: 132032-67-8)、AGN 190168(又はタザロテン、又はCAS RN 118292-40-3)、又はその代謝産物のAGN 190299(CAS RN 118292-41-4)など；エトレチネート；アシトレチン；アセチレン・レチノアート、例えば、AGN 190073(CAS 132032-68-9)又はAGN 190089(又は3-ピリジンカルボン酸、6-(4-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-3-ブテン-1-イニル)-、エチル・エステル、又はCAS RN 116627-73-7)などが挙げられる。

30

【0240】

更なる実施形態によれば、ムスカリノン様作用剤と併用した使用のための追加の薬剤は、チロキシン、トリヨードチロニン、又はレボチロキシンから選択される既報の調節剤であってもよい。

40

50

## 【0241】

或いは、追加の薬剤は、ビタミンD(1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>)受容体調節剤、例えば、カルシトリオール、又はMolnarら("Identification and characterization of noncalcemic, tissue-selective, nonsecosteroidal vitamin D receptor modulators." *J Clin Invest.* 2006 116(4): 892-904)、又はMillikenら("Vitamin D receptor agonists specifically modulate the volume of the ligand-binding pocket" *J Biol Chem.* 2006 281(15): 10516-26)、又はYeeら("Vitamin D receptor modulators for inflammation and cancer." *Mini Rev Med Chem.* 2005 5(8): 761-78)、又はAdachiら("Selective activation of vitamin D receptor by lithocholic acid acetate, a bile acid derivative." *J Lipid Res.* 2005 46(1): 46-57)によって説明されている化合物等であってもよい。10

## 【0242】

更に、追加の薬剤は、既報のコルチゾール受容体調節剤、例えば、メチルプレドニゾロン又はそのプロドラッグのスレプタン酸メチルプレドニゾロンなど; PI-1020 (NCX-1020又はブデソニド-21-ニトロオキシメチルベンゾアート); フルチカゾン・フロアート; GW-215864; 吉草酸ベタメタゾン; ベクロメタゾン; プレドニゾロン; 又はBVT-3498 (AMG-311)であってもよい。20

## 【0243】

或いは、追加の薬剤は、既報のアルドステロン(又はミネラルコルチコイド)受容体調節剤、例えば、スピロノラクトン又はエプレレノン等であってもよい。20

## 【0244】

他の実施形態によれば、追加の薬剤は、既報のプロゲステロン受容体調節剤、例えば、アソプリスニル(Asoprisnil) (CAS RN 199396-76-4)など; メソプロゲスチン(mesoprogesterin)又はJ1042; J956; メドロキシプロゲステロン・アセタート(MPA); R5020; タナプロゲト(tanaproget); トオリメゲストン; プロゲステロン; ノルゲストメット; 酢酸メレンゲストロール; ミフェプリストン; オナプリストン; ZK137316; ZK230211 (Fuhrmann et al, "Synthesis and biological activity of a novel, highly potent progestrone receptor antagonist." *J Med Chem.* 2000 43(26): 5010-6を参照); 又はSpitz "Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview." *steroids* 2003 68(10-13): 981-93に記載の化合物であってもよい。30

## 【0245】

更なる実施形態によれば、追加の薬剤は、既報のi)ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体作動薬、例えば、ムラグリタザル; テサグリタザル; レグリタザル; GW-409544 (Xu et al. "Structural determinants of ligand binding selectivity between the peroxisome proliferator-activated receptors." *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001 98(24): 13919-24を参照); 又はDRL 11605 (Dr. Reddy's Laboratories)など; ii)クロフィブラーート; シプロフィブラーート; フェノフィブラーート; ゲムフィブロジル; DRF-10945 (Dr. Reddy's Laboratories)等のペルオキシソーム増殖因子活性化受容体作動薬; iii)ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体作動薬、例えば、GW501516 (CAS RN 317318-70-0)など; 或いは、iv)ヒドロキシオクタデカジエン酸(HODE); プロスタグラニン誘導体、例えば、15-デオキシ-12,14-プロスタグラニンJ2など; チアゾリジンジオン(グリタゾン)、例えば、ピオグリタゾン、トログリタゾンなど; ロシグリタゾン又はマレイン酸ロシグリタゾン; シグリタゾン; バラグリタゾン又はDRF-2593; (Amgenからの)AMG 131; 又は(GlaxoWellcomeからの)G1262570等のペルオキシソーム増殖因子活性化受容体作動薬であってもよい。40

## 【0246】

別の実施形態によれば、追加の薬剤は、「オーファン」核ホルモン受容体の既報の調節剤であってもよい。実施形態には、肝臓X受容体の既報の調節剤、例えば、米国特許番号50

第6,924,311号に記載の化合物など；ファルネソイドX受容体、例えば、Maloneyら ("Identification of a chemical tool for the orphan nuclear receptor FXR." *J Med Chem.* 2000 43(16): 2971-4) によって説明されているGW4064など；RXR受容体；CAR受容体、例えば、1,4-ビス [ 2- ( 3,5-ジクロロピリジルオキシ ) ] ベンゼン (TCPOBOP)；或いは、PXR受容体、例えば、SR-12813 (テトラ-エチル2- ( 3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル ) エテニル-1,1-ビスホスホナート) などが挙げられる。

## 【0247】

ロシグリタゾンを伴ったムスカリン様作用剤であるタクリンの併用は、相乗的な活性をもたらした（以下の実施例8を参照）。タクリンのみでは、神経分化に関して  $8.0 \mu M$  の  $EC_{50}$  があり、ロシグリタゾンのみでは、 $0.94 \mu M$  の  $EC_{50}$  がある。神経分化において 50% の活性に達する併用中のそれぞれの薬剤の濃度は、 $0.53 \mu M$  であり、 $0.67$  の C.I. をもたらした。C.I. が 1 未満であるので、2つの化合物には神経分化における相乗効果がある。

## 【0248】

別の実施形態によれば、ムスカリン様作用剤（例えば AChE 活性阻害剤等）と併用する薬剤は、エチル・エイコサペンタエノアート又はエチル-EPA（また、5,8,11,14,17-エイコサペンタエン酸エチル・エステル又はミラキシオンとしても知られている、CAS RN 86227-47-6）、ドコサヘキサエン酸（DHA）、又はレチノイド酸剤である。更なる例としては、これらに限定されるものではないが、薬剤は、オマコル（Omacor）、DHA と EPA の併用、又はイデベノン（CAS RN 58186-27-9）であってもよい。

## 【0249】

更なる実施形態によれば、既報のヌートロピック化合物が、ムスカリン様作用剤（例えば AChE 活性阻害剤等）と併用して薬剤として使用されてもよい。かかる化合物の例としては、これらに限定されるものではないが、ピラセタム（ヌートロピル）、アニラセタム、オキシラセタム、プラミラセタム、ピリチノール（エネルボール（Enerbol））、エルゴロイド・メシラート（Ergoloid mesylates）（ヒデルギン）、ガランタミン、セレギリン・セントロフェノキシン（ルシドリール）、デスマプレシン（DDAVP）、ニセルゴリン、ビンポセチン、ピカミロン、バソプレッシン、ミラセミド、FK-960、FK-962、レベチラセタム、ネフィラセタム、又はヒューパジンA（CAS RN : 102518-79-6）が挙げられる。

## 【0250】

かかる化合物の更なる例としては、これらに限定されるものではないが、アナプソス（anapsos）（CAS RN 75919-65-2）、ネプラセタム（CAS RN 97205-34-0又は116041-13-5）、メトリホナート、エンサクリン（又はCAS RN 155773-59-4又はKA-672）又はエンサクリンHCl、ローカン（CAS RN 122933-57-7又はEGb 761）、AC-3933（5- ( 3-メトキシフェニル ) -3- ( 5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル ) -2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン）又はそのヒドロキシル化代謝産物のSX-5745（3- ( 5ヒドロキシメチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル ) -5- ( 3-メトキシフェニル ) -2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン）、JTP-2942（CAS RN 148152-77-6）、サベルゾール（CAS RN 104383-17-7）、ラドスチギル（ladostigil）（CAS RN 209394-27-4）、コリン・アルホスセラート（choline alphoscerate）（CAS RN 28319-77-9又はグリアチリン（Gliatilin））、ジメボン（Dimebon）（CAS RN 3613-73-8）、トラミプロセート（CAS RN 3687-18-1）、オミガピル（omigapil）（CAS RN 181296-84-4）、セバラセタム（CAS RN 113957-09-8）、ファソラセタム（CAS RN 110958-19-5）、PD-151832（Jaen et al. "In vitro and in vivo evaluation of the subtype-selective muscarinic agonist PD 151832." *Life Sci.* 1995 56(11-12): 845-52を参照）、ビンコネート（CAS RN 70704-03-9）、PYM-50028 PYM-50028（Cogane）又はHarvey（"Natural Products in Drug Discovery and Development. 27-28 June 2005, London, UK." *Drugs.* 2005 8(9): 719-21）によって説明されているPYM-50018（Myogane）、SR-46559A（3- [ N- ( 2-ジエチル-アミノ-2-メチルプロピル ) -6-フェニル-5-プロピル ] 、ジヒドロエルゴクリスチン（CAS RN 17479-19-5）、ダベロチン（CAS KK118976-38-8）、ザナペジル（CAS RN 142852-50-4）が挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【0251】

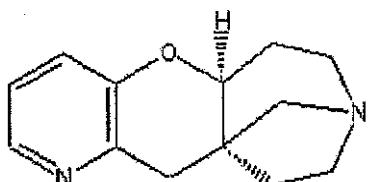
更なる例としては、これらに限定されるものではないが、(Neurocrine Biosciences, Inc.からの)NBI-113、(Novartisからの)NDD-094、(Pfizerからの)P-58又はP58、又は(Sanofi-Synthelaboからの)SR-57667が挙げられる。

## 【0252】

更に、ムスカリン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)と併用する薬剤は、ニコチン性受容体の既報の調節剤であってもよい。かかる調節剤の例としては、これらに限定されるものではないが、ニコチン、アセチルコリン、カルバミルコリン、エピバチジン、ABT-418(ニコチンと構造的に類似し、ニコチンのピリジル基を置き換えたイキソキサゾール(ixoxazole)を持つ)、エピボキシジン(epiboxidine)(エピバチジンとABT-418の両方の要素を有する構造類似体)、ABT-594(エピバチジンのアゼチジン類似体)、ロベリン、SSR-591813(以下の式

10

## 【化3】



20

によって表される)又はSIB-1508(アルチニクリン)が挙げられる。

## 【0253】

別の実施形態によれば、ムスカリン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)と併用される薬剤は、既報のアロマターゼ阻害剤である。既報のアロマターゼ阻害剤には、これらに限定されるものではないが、非ステロイド系又はステロイド系薬剤が挙げられる。ヘム補欠分子族を介してアロマターゼを阻害する前者の例としては、これらに限定されるものではないが、アナストロゾール(Arimidex(登録商標))、レトロゾール(Femara(登録商標))、又はボロゾール(リビソル(Rivisor))が挙げられる。アロマターゼを不活性化する制限されないステロイド系アロマターゼ阻害剤AIsの例としては、これらに限定されるものではないが、これらに限定されるものではないが、エキセメスタン(Aromasin(登録商標))、アンドロステンジオン、又はホルメスタン(レンタロン(lentaron))が挙げられる。

30

## 【0254】

本明細書に開示される併用又は方法における使用のための既報のアロマターゼの更なる例としては、これらに限定されるものではないが、アミノグルテチミド、4-アンドロステン-3,6,17-トリオン(又は「6-オキソ」)、又はゾレドロン酸又はゾメタ(CAS RN 118072-93-8)が挙げられる。

## 【0255】

更なる実施形態には、ムスカリン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)の併用が含まれ、既報の選択的エストロゲン受容体調節剤(SERM)は、本明細書に記載するように使用されてもよい。例としては、これらに限定されるものではないが、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、クロミフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、又はラソフォキシフェンが挙げられる。

40

## 【0256】

他の実施形態によれば、ムスカリン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)と、既報のカンナビノイド受容体調節剤の併用が、本明細書に記載するように使用されてもよい。例としては、これらに限定されるものではないが、合成カンナビノイド、内在性カンナビノイド、又は天然のカンナビノイドが挙げられる。ある実施形態によれば、既報のカンナビノイド受容体調節剤は、リモナバント(SR141716又はアコンプリア)、ナビロン、レボ

50

ナントラドール、マリノール、又はサティベックス（THC及びCBDの両方を含んでなる抽出物）である。内在性カンナビノイドの例としては、これらに限定されるものではないが、アラキドニル・エタノールアミン（アンドアミド）；アンドアミドの類似体、例えば、ドコサテトラエニルエタノールアミド又はホモ- -リノエニルエタノールアミドなど；N-アシル・エタノールアミン・シグナル伝達脂質、例えば、ノンカンナビミメティック（noncannabimimetic）パルミトイルエタノールアミン又はオレオイルエタノールアミンなど；又は2-アラキドニル・グリセロールが挙げられる。天然のカンナビノイドの例としては、これらに限定されるものではないが、テトラハイドロカンナビノール（THC）、カンナビジオール（CBD）、カンナビノール（CBN）、カンナビゲロール（cannabigerol）（CBG）、カンナビクロメン（CBC）、カンナビシクロール（cannabicyclol）（CBL）、カンナビバロール（cannabivarol）（CBV）、テトラヒドロカンナビarin（tetrahydrocannabarin）（THCV）、カンナビジバリン（cannabidivarin）（CBDV）、カンナビクロメバリン（cannabichromavarin）（CBCV）、カンナビゲロバリン（cannabigerovarin）（CBGV）、又はカンナビゲロール・モノエチル・エーテル（CBGM）が挙げられる。

#### 【0257】

更に別の実施形態によれば、ムスカリノン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用される薬剤は、既報のFAAH（脂肪酸アミドヒドロラーゼ）阻害剤である。既報の阻害剤薬剤の例としては、これらに限定されるものではないが、URB597（3'-カルバモイル-ビフェニル-3-イル-シクロヘキシルカルバマート）；CAY10401（1-オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル-9-オクタデシン-1-オン）；OL-135（1-オキソ-1[5-(2-ピリジル)-2-イル]-7-フェニルヘプタン）；アンドアミド（CAS RN 94421-68-8）；AA-5-HT（Bisogno et al. "Arachidonoylserotonin and other novel inhibitors of fatty acid amide hydrolase." *Biochem Biophys Res Commun.* 1998 248(3): 515-22を参照）；1-オクタンスルホニルフルオリド；又はO-2142又はDi Marzioら（"A structure/activity relationship study on arvanil, an endocannabinoid and vanilloid hybrid." *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 300(3): 984-91）によって説明された別のアルバニル（arvanil）誘導体のFAAH阻害剤が挙げられる。

#### 【0258】

更なる例としては、これらに限定されるものではないが、（Sanofi-Aventisからの）SSR 411298、（Johnson & Johnsonから）JNJ28614118、又は（Sanofi-Aventisからの）SSR 101010が挙げられる。

#### 【0259】

別の実施形態によれば、ムスカリノン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用した薬剤は、酸化窒素機能の既報の調節剤であってもよい。1つの例としては、これらに限定されるものではないが、シルデナフィル（Viagra（登録商標））である。

#### 【0260】

別の実施形態によれば、ムスカリノン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用した薬剤は、プロラクチン又はプロラクチン・調節剤の既報の調節剤であってもよい。

#### 【0261】

別の実施形態によれば、ムスカリノン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用する薬剤は、制限されることのない例としてリバビリン及びアマンタジンを含んでなる、既報の抗ウイルス薬薬剤である。

#### 【0262】

別の実施形態によれば、ムスカリノン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用する薬剤は、天然物の成分又はかかる成分の誘導体であってもよい。ある実施形態によれば、前記の成分又はその誘導体は、単離形態、例えば、本明細書に開示される併用又は方法における使用の前に、通常、上記の成分又はその誘導体と共に見られる1又は2以上の分子又は巨大分子から分離された形態等で存在する。他の実施形態によれば、前記の成分又は誘導体は、通常、その成分又は誘導体と共に見られる1又は2以上の分子又は巨大分子から完全に又は部分的に精製される。本明細書に記載した成分又は誘導体と共に見られる

10

20

30

40

50

分子又は巨大分子の典型的な例には、植物又は植物の部分、動物又は動物の部分、及び食物又は飲料製品が挙げられる。

【0263】

かかる成分の例としては、これらに限定されるものではないが、葉酸；フラヴィノイド (flavinoid)、例えば、柑橘類フラボノイドなど；フラボノール、例えば、ケルセチン、ケンフェロール、ミリセチン、又はイソラムネチンなど；フラボン、例えば、ルテオリン又はアピゲニンなど；フラバノン、例えば、ヘスペリチン、ナリンゲニン、又はエリオジクチオールなど；(单量体、二量体、又は重合体フラバノールを含めた) フラバン-3オール、例えば、(+) - カテキン、(+) - ガロカテキン、(-) - エピカテキン、(-) - エピガロカテキン、(-) - エピカテキン3 - ガラート、(-) - エピガロカテキン3 - ガラート、テアフラビン、テアフラビン3 - ガラート、テアフラビン3' - ガラート、テアフラビン3, 3' - ジガラート、テアルビジン、又はプロアントシアニジンなど；アントシアニジン、例えば、シアニジン、デルフィニジン、マルビジン、ペラルゴニジン、ペオニジン、又はペツニジンなど；イソフラボン、例えば、ダイゼイン、ゲニステイン、又はグリシテインなど；フラボピリドール；プレニル化カルコン、例えば、キサントフモールなど；プレニル化フラバノン、例えば、イソキサントフモールなど；非プレニル化カルコン、例えば、カルコナリンゲニンなど；非プレニル化フラバノン、例えば、ナリンゲニンなど；レスベラトール；又は抗酸化栄養補助食品 (anti-oxidant neutraceutical) (例えばダーク・チョコレート、又は未加工や未精製のチョコレート等のチョコレートの中に存在する何れか) が挙げられる。

10

20

20

30

40

50

【0264】

更なる例としては、これらに限定されるものではないが、ギンコ・ビロバ (Ginkgo biloba) の成分、例えば、フラボ・グリコシド又はテルペンなどが挙げられる。ある実施形態によれば、前記の成分は、フラバノイド、例えば、フラボノール又はフラボン・グリコシドなど；ケルセチン又はケンフェロール・グリコシド、又はルチン；或いは、テルペノイド、例えば、ギンコライド A、B、C、又はM、又はビオバライド等である。

【0265】

更なる例としては、これらに限定されるものではないが、U S 2 0 0 5 / 2 4 5 6 0 1 A A、U S 2 0 0 2 / 0 1 8 8 0 7 A A、U S 2 0 0 3 / 1 8 0 4 0 6 A A、U S 2 0 0 2 / 0 8 6 8 3 3 A A、U S 2 0 0 4 / 0 2 3 6 1 2 3、W O 9 8 0 9 5 3 3、又はW O 9 9 4 5 7 8 8 に記載のフラバノール又は関連重合体、又はポリフェノール；U S 2 0 0 5 / 1 7 1 0 2 9 A A に記載のプロシアニジン又はその誘導体、又はポリフェノール；U S 2 0 0 3 / 1 0 4 0 7 5 A A に記載の、任意によりL - アルギニンと併用するプロシアニジン；U S 2 0 0 5 / 0 3 1 7 6 2 A A に記載の低脂肪ココア抽出；U S 2 0 0 2 / 1 0 7 2 9 2 A A に記載の組成物を含めた親油性生理活性化合物；ココア抽出、例えば、U S 2 0 0 2 / 0 0 4 5 2 3 A A に記載の1又は2以上のポリフェノール又はプロシアニジンを含んでなるものなど；米国特許番号第5, 139, 802号又は同第5, 130, 154号に記載の発酵茶葉の抽出物；W O 2 0 0 2 / 0 2 4 0 0 2 に記載の栄養補助食品といった成分が挙げられる。

【0266】

勿論、単独で、又は本明細書に記載のムスカリン様作用剤と併用して前記の成分の何れかを含んでなる組成物が、本開示の中に含まれる。

【0267】

別の実施形態によれば、ムスカリン様作用剤 (例えばA C h E 活性阻害剤等) と併用する薬剤は、既報のカルシトニン受容体作動薬、例えば、カルシトニン、又は「オーファン・ペプチド」PHM-27 (Ma et al. "Discovery of novel peptide/receptor interactions: identification of PHM-27 as a potent agonist of the human calcitonin receptor." Biochem Pharmacol. 2004 67(7): 1279-84を参照) などであってもよい。更なる例としては、これらに限定されるものではないが、Kemia, Inc. からの作動薬である。

【0268】

代替の実施形態によれば、薬剤は、副甲状腺ホルモン活性の既報の調節剤、例えば、副甲状腺ホルモン、又は副甲状腺ホルモン受容体の調節剤等であってもよい。

【0269】

別の実施形態によれば、ムスカリン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用する薬剤は、既報の抗酸化剤、例えば、N-アセチルシステイン又はアセチルシステインなど；ジスフェントン（disufenton）ナトリウム（又はCAS RN 168021-79-2又はセロビブ（Cerovive））；アクチビン（CAS RN 104625-48-1）；セレニウム；L-メチオニン；、、又は混合性、トコフェロール；リポ酸；コエンザイムQ；ベンゾイミダゾール；安息香酸；ジピリダモール；グルコサミン；IRFI-016（2(2,3-ジヒドロ-5-アセトキシ-4,6,7-トリメチルベンゾフラニル)酢酸）；L-カルノシン；L-ヒスチジン；グリシン；フラボコキシド（又はLIMBREL）；任意によりカテキン（3,3',4',5,7-ペンタヒドロキシフラバン（2R,3S型））を伴うバイカリン及び/又はその立体異性体；マソプロコール（CAS RN 27686-84-6）；メスナ（CAS RN 19767-45-4）；プロブコール（CAS RN 23288-49-5）；シリビニン（CAS RN 22888-70-6）；ソルビニル（CAS RN 68367-52-2）；スペルミン；タンゲレチン（CAS RN 481-53-8）；ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）；ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）；プロピル・ガラート（PG）；第三ブチル-ヒドロキノン（TBHQ）；ノルジヒドログアヤチック酸（CAS RN 500-38-9）；アスタキサンチン（CAS RN 472-61-7）；或いは、抗酸化フラボノイドであってもよい。

10

【0270】

更なる例としては、これらに限定されるものではないが、ビタミン、例えば、ビタミンA（レチノール）又はC（アスコルビン酸）又は（トコトリエノール及び/又はトコフェロールを含めた）Eなど；ビタミン補因子又はミネラル、例えば、コエンザイムQ10（CoQ10）、マンガン、又はメラトニンなど；カロテノイド・テルペノイド、例えば、リコ펜、ルテイン、-カロテン、-カロテン、ゼアキサンチン、アスタキサンチン、又はカンタキサンチンなど；非カロテノイド・テルペノイド、例えば、オイゲノールなど；フラボノイド・ポリフェノール（又はビオフラボノイド）；フラボノール、例えば、レスベラトール、ブテロスチルベン（レスベラトールのメトキシル化類似体）、ケンフェロール、ミリセチン、イソラムネチン、プロアントシアニジン、又はタンニンなど；フラボン、例えば、ケルセチン、ルチン、ルテオリン、アピゲニン、又はタンゲリチンなど；フラバノン、例えば、ヘスペリチン又はその代謝産物のヘスペリジン、ナリンゲニン又はその前駆体のナリンギン、又はエリオジクチオールなど；フラバン-3-オール（アントシアニジン）、例えば、カテキン、ガロカテキン、エピカテキン又はそのガラート形、エピガロカテキン又はそのガラート形、テアフラビン又はそのガラート形、又はテアルビジンなど；イソフラボンフィトエストロゲン、例えば、ゲニステイン、ダイゼイン、又はグリシテインなど；アントシアニン、例えば、シアニジン、デルフィニジン、マルビジン、ペラルゴニジン、ペオニジン、又はペツニジンなど；フェノール酸又はそのエステル、例えば、エライジン酸、没食子酸、サリチル酸、ロスマリン酸、ケイ皮酸、又はフェルラ酸、クロロゲン酸、チコリ酸、ガロタニン、又はエラジタンニン等のそれらの誘導体など；非フラボノイド・フェノール、例えば、クルクミンなど；アントキサンチン、ベタシアニン、クエン酸、尿酸、R- -リポ酸、又はシリマリンが挙げられる。

20

30

40

【0271】

更なる例としては、これらに限定されるものではないが、1-（カルボキシメチルチオ）テトラデカン；2,2,5,7,8-ペンタメチル-1-ヒドロキシクロマン；2,2,6,6-テトラメチル-4-ピペリジノール-N-オキシル；2,5-ジ-tert-ブチルヒドロキノン；2-tert-ブチルヒドロキノン；3,4-ジヒドロキシフェニルエタノール；3-ヒドロキシピリジン；3-ヒドロキシタモキシフェン；4-クマル酸；4-ヒドロキシアニソール；4-ヒドロキシフェニルエタノール；4-メチルカテコール；5,6,7,8-テトラヒドロビオブテリン；6,6'-メチレンビス(2,2-ジメチル-4-メタンスルホン酸-1,2-ジヒドロキノリン)；6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸；6-メチル-2-エチル-3-ヒドロキシピ

50

リジン；6-O-パルミトイアルアスコルビン酸；アセトバニロン；アクテオシド；アクトベギン(Actovegin)；アリシン；硫化アリル；-ペンチル-3-(2-キノリニルメトキシ)ベンゼンメタノール；-トコフェロール・アセテート；アポリポタンパク質A-I V；ブメチル(bemethyl)；ボルジン；ブシラミン；クエン酸カルシウム；カンタキサンチン；クロセチン；ジアリル・トリスルフィド；ジカルビン；ジヒドロリポ酸；ジムホスホン(dimephosphon)；エブセレン；エファモル；エンケファリン-Leu、Ala(2)-Arg(6)-；エルゴチオネイン；エスクレチン；エッセンシャル303フォルテ(essential 303 forte)；エトニウム(Ethonium)；エトフィルリンクロフィブラーート(etofyllin chloride)；フェノザン(fenozan)；グラウシン；H290-51；ヒスチジル-プロリン・ジケトピペラジン；ヒドロキノン；ヒポタウリン；イデベノン；インドール-3-カルビノール；イソアスコルビン酸；コウジ酸、ラシジピン、ロドキサミド・トロメタミン；メキシドール；モリン；N,N'-ジフェニル-4-フェニレンジアミン；N-イソプロピル-N-フェニル-4-フェニレンジアミン；N-モノアセチルシスチン；ニカラベン、ニコチノイル-GABA；ニテカポン；ニトロキシル；ノビレチン；オキシメタシル(oxyethyl)；p-tert-ブチル・カテコール；フェニドン；プラミペキソール；プロアントシアニジン；プロシアニジン；プロリンジチオカルバマート；没食子酸プロピル；ブルプロガリン；ピロリジン・ジチオカルバミン酸；レバミピド；パルミチン酸レチノール；サルビン(salvin)；亜セレン酸；セサミン；セサモール；セレン酸ナトリウム；チオ硫酸ナトリウム；テアフラビン；チアゾリジン-4-カルボン酸；チリラザド；トコフェリルキノン；トコトリエノール、トコトリエノール；トリシクロデカン-9-イル-キサントグナート；ウコン抽出物；U 74389F；U 74500A；U 78517F；ユビキノン9；バニリン；ビンポセチン；キシロメタゾリン；-カロテン；ジラスコルブ；亜鉛チオネイン；又はゾニサミドが挙げられる。

## 【0272】

別の実施形態によれば、ムスカリントン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)と併用する薬剤は、ノルエピネフリン受容体の既報の調節剤であってもよい。例としては、これらに限定されるものではないが、アトモキセチン(ストラテラ)；ノレピネフリン再取り込み阻害剤、例えば、タルスプラム、トモキセチン、ノルトリプチリン、ニソキセチン、(例えば4,229,449に記載されている)レボキセチン、又は(例えば4,314,081に記載されている)トモキセチンなど；又は直接的作動薬、例えば、-アドレナリン作動薬などが挙げられる。

## 【0273】

既報のアドレナリン作動薬の例としては、これらに限定されるものではないが、アルブテロール、クロニジン(CAS RN 4205-90-7)、ヨヒンビン(CAS RN 146-48-5)、アルブタミン；ベフノロール；BRL 26830A；BRL 35135；BRL 37344；プロモアセチルアルブレノロールメンタン(bromoacetylalprenololmenthane)；プロキサテロール；カルベジロール；CGP 12177；シマテロール；シラゾリン；CL 316243；クレンブテロール；デノパミン；塩酸デクスメデトミジン；ドブタミン、ドペキサミン、エフェドリン、エビネフリン、エチレフリン；フェノテロール；ホルモテロール；フマル酸ホルモテロール；ヘキソブレナリン；ヒゲンアミン；ICID7114；イソエタリン；イソプロテレノール；イソクスプリン；レバルブテロール酒石酸ヒドロフルオロアルカン；リダミジン；マブテロール；メトキシフェナミン；モダフィニル；ニリドリン；オルシプレナリン；オキシフェドリン；ピルブテロール；プレナルテロール；プロカテロール；ラクトパミン；レプロテロール；リトドリン；Ro 363；サルメテロール；キシナホ酸サルメテロール；SR 58611A；テルブタリン；テトラメチルピラジン；塩酸チザニジン；テレトキノール；ツロブテロール；キサモテロール；又はジンテロールが挙げられる。

## 【0274】

更なる実施形態によれば、ムスカリントン様作用剤(例えばAChE活性阻害剤等)と併用する薬剤は、炭酸脱水酵素の既報の調節剤であってもよい。かかる薬剤の例としては、これらに限定されるものではないが、アセタゾールアミド、ベンゼンスルホンアミド、ベン

ゾールアミド (Benzolamide) 、プリンゾラミド、ジクロフェナミド、ドルゾラミド、エトキスゾラミド、フルルビプロフェン、マフェナイト、メタゾラミド、セゾラミド、ゾニサミド、ベンドロフルメチアジド、ベンズチアジド、クロロチアジド、シクロチアジド、ダンシリアミド、ジアゾキシド、エチナメート、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メルクリ安息香酸 (mercuribenzoic acid) 、メチクロチアジド、トリピラメート、又はトリクロロメタジド (trichloromethazide) が挙げられる。

## 【0275】

更に別の実施形態によれば、ムスカリノン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用する薬剤は、COMTの既報の調節剤、例えば、フロプロブリオン (flopipropion) など、又はカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害剤、例えば、トルカポン (CAS RN 134308-13-7) 、ニテカポン (CAS RN 116313-94-1) 、又はエンタカポン (CAS RN 116314-67-1又は130929-57-6) 等であってもよい。

10

## 【0276】

更に別の実施形態によれば、ムスカリノン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用する薬剤は、ヘッジホッグ活性の既報の調節剤、例えば、シクロパミン、ジェルビン、ロバスタチン、エゼチミブ、リガデノソン (CAS RN 313348-27-5又はCVT-3146) 、米国特許番号第6,683,192号に記載されているか又は米国特許番号第7,060,450に記載のように同定される化合物、又はCUR-61414又は米国特許番号第6,552,016号に記載の別の化合物等であってもよい。

20

## 【0277】

他の実施形態によれば、ムスカリノン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用する薬剤は、IMPDHの既報の調節剤、例えば、ミコフェノール酸又はミコフェノール酸モフェチル (CAS RN 128794-94-5) 等であってもよい。

## 【0278】

ムスカリノン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）と併用する薬剤の他の例としては、これらに限定されるものではないが、アカンプロセート (CAS RN 77337-76-9) 、増殖因子のオクトレオチド (CAS RN 83150-76-9) 、モダフィニル、ミノサイクリン、又はメトホルミンが挙げられる。

## 【0279】

勿論、更なる併用療法は、また、非化学ベースの治療法を伴った、ムスカリノン様作用剤（例えばAChE活性阻害剤等）から成る療法であってもよい。例としては、これらに限定されるものではないが、本明細書に記載した多くの状態、例えば、精神状態など、の治療のための精神療法、並びに行動変容療法、例えば、減量プログラムに関連して使用するものなど、の使用が挙げられる。

30

## 【0280】

以上、本発明の概要を説明してきたが、本発明の把握をより容易にするために、以下に実施例を挙げる。これらは例として提供するものであり、別途記載しない限り、本発明を制限することを意図するものではない。

## 【実施例】

## 【0281】

以下の実施例は、請求の範囲に記載されている発明を制限するためではなく、説明のために提供される。

40

## 【0282】

## 実施例1 - ヒト神経幹細胞の神経分化に対する効果

ヒト神経幹細胞 (hNSC) を、米国特許番号第60/697,905号（援用する）に記載のとおり、単層培養で単離及び培養し、植え付け、様々な濃度のサブコメリン（試験化合物）で処理し、TUJ-1抗体で染色した。5 μMのDHEAを含んでなる分裂促進因子不含試験培地が神経分化についての陽性対照としての役目を果たし、増殖因子不含基礎培地が陰性対照としての役目を果たした。結果を図1に示す。

## 【0283】

50

### 実施例 2 - hNSC のアストロサイトの分化に対する効果

アストロサイトの分化についての陽性対照が 50 ng / ml の BMP-2、50 ng / ml : LIF、及び 0.5 % の FBS を含んでなる分裂促進因子不含試験培地を含み、並びに細胞を GFAP 抗体で染色したことを除いて、実験を実施例 1 に記載のとおり実施した。結果を図 2 に示す。

#### 【0284】

### 実施例 3 - ヒト神経幹細胞に対する毒性 / 栄養効果

陽性対照が基礎培地だけを含み、並びに細胞を核色素 (Hoechst 33342) で染色したことを除いて、実験を実施例 1 に記載のとおり実施した。結果を図 3 に示す。

#### 【0285】

### 実施例 4 - ニューロスフィア培養における hNSC の増殖

ニューロスフィア培養における hNSC の増殖速度に対するサブコメリンの効果を、米国特許出願番号第 60/697,905 号 (援用する) に記載の通り、時間の関数として個々のニューロスフィアの面積を計測することによって測定した。結果を図 4 に示す。

#### 【0286】

### 実施例 5 - ニューロン及びアストロサイト・マーカーを用いた免疫組織化学

免疫組織化学を、米国特許出願番号第 60/697,905 号 (援用する) に記載のとおり実施した。

#### 【0287】

### 実施例 6 - 生体内における長期間投与の研究

雄 Fischer F344 ラットを、0、0.01、及び 0.05 mg / kg のサブコメリンで 28 日間、処理した。図 12 は、歯状回の顆粒細胞層下帯内の成熟ニューロンへの神経始原細胞の分化に対するサブコメリンのラット長期間投与の効果を示す。処置ラットにおける様々な特徴及び行動応答を、以下で記載するように計測した。

#### 【0288】

### 自発運動量

概日周期の昼間相の間のオープンフィールド活動を、 Plexiglas 立方体オープンフィールド・アリーナ (赤外線 (I/R) アレイを備えた 45 cm × 45 cm × 高さ 50 cm、Hamilton Kinder San Diego, CA) において観察した光電セルにより定量化される。測定値：中心と周縁の歩行距離；中心と周縁の歩行時間；中心と周縁の合計時間；中心と周縁の立ち上がり；区間入場の回数；及び総距離を、30 分間 (5 分間の 6 ブロック) 採集した。試験を、サブコメリン注射の 30 分後に開始した。

#### 【0289】

### 体重

毎日、ラットの体重を計測した。

#### 【0290】

### 強制水泳試験

活性な運動行動を、水泳タンク内で計測したが、この試験は Porsolt, R.D., Bertin, A., Jalfre, M, Arch. Int. Pharmacodyn Ther. 229 (1977) 327-336 によって記載されている変法である。動物を、水泳タンク (深さ 38 cm) の中に入れる。水泳試験は、2 段階：15 分間の予備試験と 24 時間後の 5 分間の試験、から成る。活動を、行動の 3 つの態様：(1) 浮いたままでいるのに必要とされるものを除いた動きの不在であると定義される、不動状態、(2) 浮いたままでいるのに必要とされるものより大きな水平運動であると定義される、遊泳、(3) 浮いたままでいるのに必要とされるより大きな上下運動、クライミングを計測することによって定量化する。主な行動を、訓練された観察者によって 5 秒毎に合計 5 分間、スコア化する。

#### 【0291】

### 新奇性抑制摂食アッセイ (Novelty suppressed feeding assay)

行動試験の 24 時間前に、全ての飼料をホーム・ケージから取り除く。試験の時点で、1 つのペレットを、新奇アリーナの中心に置く。動物を、そのアリーナの隅に置き、上記

10

20

30

40

50

ペレットを食べるまでの潜時を記録する。通常、化合物を、試験の30分前に投与する。動物には21日間、毎日、化合物を与え、試験を21日目に実施する。短縮された飼料ペレットを食べるまでの潜時は、神経発生及び抗鬱活性の両方を示唆している。

#### 【0292】

新奇物体認知アッセイ (Novel object recognition assay)

装置は、ポリカーボネート製のオープンフィールド (45 × 45 × 高さ 50 cm) で構成された。3つの複製物を、識別されるべき物体のために使用した。それらが非常に異なった外観を持っているとはいえ、嗅覚の手掛けによって容易に識別できないように、必ず試験される物体の組を同じ材料から作製するようにすることに配慮した。各試験セッションは、2つの段階から構成された。最初の習熟段階において、2つの同一物体 (A1 と A2) を、ボックス・アリーナの遠い隅に置いた。次に、ラットをアリーナの中央に置き、15分間、両方の物体を探らせる。物体の探索を、2 cm 未満の距離にて物体に鼻を向けること及び / 又は鼻でそれに触れることと規定した。中休みの後に、ラットを、アリーナを再び導き入れた (「試験段階」)。その時、ボックスには、見慣れた物体の3つ目の同一複製物 (A3) と新奇物体 (B) が含まれた。これらを、サンプル刺激と同じ位置に置き、それによって、試験段階における新奇物体の位置 (左や右) をラットの間で平均化した。半数のラットに関して、物体 A をサンプルとし、物体 B を新奇代替物とした。試験段階は、好ましいスコアを見つけ出すために使用される最初の30秒の物体交流 (object interaction) を伴った15分の継続時間であった。15秒未満の物体探索しかない全ての動物を分析から除外した。図10には、新奇物体認知アッセイにおける認知能力に対するサブコメリンのラット長期間投与の効果を示す。

10

20

30

#### 【0293】

実施例 7 - NSC の増殖に対する短期投薬の効果

雄Fischer F344ラットに、5日間、毎日1回、様々な用量の試験化合物 + 溶媒、又は溶媒のみ (陰性対照) を注射し、それに続いて、100 mg / kg の BrdU の腹腔内注射を行った。次に、28日目に、ラットを麻酔し、4 % のパラホルムアルデヒドの経心臓灌流によって屠殺した。脳を、迅速に摘出し、4 % のパラホルムアルデヒド中に24時間保存し、その後、リン酸緩衝化 30 % ショ糖中で平衡化した。フリーフロー ティング 40 μm 切片を、凍結ミクロトームにより回収し、抗凍結剤中に保存した。BrdU、及び着目の細胞型 (例えばニューロン、アストロサイト、乏突起膠細胞、内皮細胞) に対する抗体もまた、細胞分化の検出に使用される。要するに、組織を、洗浄し (0.01 M の PBS) 、1 % の過酸化水素で内在性ペルオキシダーゼを阻害し、PBS (0.01 M, pH 7.4, 10 % の正常ヤギ血清、0.5 % の Triton X-100) 中、室温にて2時間インキュベートした。次に、組織を、一次抗体と共に4にて一晩インキュベートした。その組織を、PBS によりすすぎ、それに続いて、ビオチン化二次抗体と共にインキュベーションを行った (室温にて1時間)。組織を、PBS で更に洗浄し、アビシン-ビオチン複合体キット溶液中、室温にて1時間インキュベートした。ストレプトアビシンに連結した様々な蛍光発色団を、視覚化に使用した。組織を、PBS で洗浄し、dH<sub>2</sub>O で簡単にすすぎ、連続的に脱水し、カバースリップで覆った。

40

#### 【0294】

細胞のカウント及び不偏立体解析 (unbiased stereology) を、厳密な意味での海馬顆粒細胞層、及び神経原性顆粒下帯が含まれる門縁に沿った 50 μm の境界に制限した。系統特異的な表現型を示す BrdU 細胞の比を、共焦点顕微鏡を使用した BrdU と細胞表現型マーカーの共局在をスコア化することによって測定した。スプリット・パネル及び z 軸分析を、全てのカウントに使用した。全てのカウントを、40 × の対物と2倍の電子ズームを有するマルチ・チャンネル設定を使用して実施した。可能であれば、100 個以上の BrdU 陽性細胞を、1匹の動物あたり各マーカーについてスコア化した。各細胞を、まず、全「z」寸法を手作業で調査し、核が明らかに系統特異的マーカーを伴う細胞だけを陽性としてスコア化した。海馬顆粒細胞層と顆粒細胞下帯ごとの BrdU 標識細胞の総数を、ジアミノベンザジン染色組織を使用して測定した。40 μm の切片内で 13 μm の

50

実験的に決定された平均直経をもつ核に関して A b e r c r o m b i e 法を使用して、過大評価を修正した。、図 11 に示されている結果は、サブコメリンが作用の発生が速やかな神経原性効果を生じ得ることを示している。

#### 【 0 2 9 5 】

実施例 8 - 抗鬱作用に対するサブコメリンとフルオキセチンの併用投薬の効果

雄 Fischer F344 系ラットに、試験化合物 + 溶媒、又は溶媒のみ（陰性対照）を毎日 1 回、長期的に注射し、実施例 6 において先に記載のとおり、新奇さにより抑制される摂食のアッセイによりアッセイした。図 13 A に示された結果は、サブコメリンとフルオキセチンの併用が、何れかの化合物単独に比べて有意に大きな抗鬱作用を非常に低い用量にて生じ得ることを示している。

10

#### 【 0 2 9 6 】

実施例 9 - N S C の増殖に対するサブコメリンとフルオキセチンの併用投薬の効果

雄 Fischer F344 ラットに、試験化合物 + 溶媒、又は溶媒のみ（陰性対照）を 28 日間、毎日 1 回注射する。100 mg / kg の BrdU の腹腔内投与が、7 日目の後に 5 日間、毎日行われる。次に、ラットを、28 日目に、麻酔し、4 % のパラホルムアルデヒドの経心臓灌流によって屠殺し、実施例 7 において先に記載されたとおり、増殖型の N C S s を計測する。図 13 B に示された結果は、サブコメリンとフルオキセチンの併用が化合物の非常に低い用量にて有意な神経原性効果をもたらすことを示している。

20

#### 【 0 2 9 7 】

実施例 10 - ヒト神経幹細胞の神経分化に対するドネペジルとカプトプリルを併用することの効果

ヒト神経幹細胞 ( h N S C ) を、実施例 1 に記載のとおり、単層培養において単離及び培養し、植え付け、様々な濃度のドネペジル及び / 又はカプトプリル（試験化合物）で処理し、T U J - 1 抗体で染色した。バックグラウンド培地値の差し引き後の神経分化の濃度依存的反応曲線を示している結果を、図 14 に示す。ドネペジルとカプトプリルの併用の濃度反応曲線を、ドネペジル又はカプトプリル単独の濃度反応曲線と共に示す。データを、ニューロンの陽性対照に対する百分率として提示する。データは、ドネペジルとカプトプリルの併用が、何れかの薬剤単独に比べて神経分化の優れた促進をもたらすことを示している。

30

#### 【 0 2 9 8 】

実施例 11 - ドネペジルとの併用によるヒト神経幹細胞のブスピロン誘発アストロサイト分化の低減

ヒト神経幹細胞 ( h N S C ) を、米国特許仮出願番号第 60 / 697,905 号（援用する）に記載のとおり、単層培養において単離及び培養し、植え付け、様々な濃度のドネペジル及び / 又はブスピロン（試験化合物）で処理し、G F A P 抗体で染色した。神経分化の陽性対照を含んでなる分裂促進因子不含試験培地を、陰性対照としての増殖因子不含基礎培地と共に使用した。

40

#### 【 0 2 9 9 】

バックグラウンド培地値の差し引き後のアストロサイト分化の濃度依存的反応曲線を示している結果を図 15 に示す。ドネペジルとブスピロンの併用の濃度反応曲線を、ブスピロンの濃度反応曲線と共に示す。データを、ニューロンの陽性対照に対する百分率として提示する。データは、ブスピロンとドネペジルの併用がアストロサイト分化を有意に低減することを示している。

#### 【 0 3 0 0 】

実施例 12 - 相乗効果の測定

相乗効果の存在を、併用指數 ( C I ) の使用によって測定した。併用する時、1 組の化合物が相加、相乗（相加より高い）、又は拮抗効果を生じるかどうかを測定するのに使用される場合、C I は E C<sub>50</sub> に基づく。C I は、それぞれを単独でアッセイした時の、2 つの化合物の E C<sub>50</sub> を、併用状態でアッセイした時のそれぞれの化合物の E C<sub>50</sub> と比較した、薬物相互作用の性質の定量的尺度である。併用指數 ( C I ) は、以下の式に相当する：

50

【0301】

【数1】

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

【0302】

10

ここで、C1及びC2は、併用状態でアッセイした時に神経分化において50%の活性をもたらす、それぞれ、第1及び第2の化合物の濃度であり；IC1及びIC2は、独立にアッセイした時に50%の活性をもたらすそれぞれの化合物の濃度である。1未満のCIは、相乗効果の存在を示し；1に等しいCIは、相加効果を示し；1より高いCIは、その2つの化合物の間の拮抗を示す。

【0303】

20

5-HT1a受容体作動薬のブスピロンと、ムスカリントン様作用剤のタクリンの併用は、相乗的な活性をもたらした。タクリンのみでは、神経分化に関して8.0 μMのEC<sub>50</sub>がある。ブスピロンのみでは、8.4 μMのEC<sub>50</sub>がある。神経分化における50%の活性に達する併用中のそれぞれの薬剤の濃度は0.122 μMであり、前記の式の適用によって0.03のCIという結果になった。CIが1歳未満であるので、2つの化合物には神経分化における相乗効果がある。

【0304】

以上においては、上記2種の化合物の比較点としてEC<sub>50</sub>を選択したが。この比較は使用する点によって制限を受けることはないばかりか、異なる比較点でも同一の比較を行なうことが可能である。かかる比較点としては、EC<sub>20</sub>、EC<sub>30</sub>、EC<sub>40</sub>、EC<sub>60</sub>、EC<sub>70</sub>、EC<sub>80</sub>、或いはこれらの点の上、下、及び間にある、他の任意のEC値を挙げができる。

【0305】

30

特許、特許出願及び刊行物等、本明細書に引用された参考文献は何れも、先に具体的に援用したか否かによらず、それらの全体が援用により本明細書に組み込まれる。

【0306】

以上に十分な開示を行なったが、当業者には明らかなように、本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく、また、過度の実験を必要とすることなく、広範に亘る同等のパラメータ、濃度及び条件の下で、同様の実施を行なうことが可能である。

【0307】

40

本開示をその具体的な実施形態に関連して説明してきたが、当然ながら、更なる変更も可能である。本出願は、開示された原理に概ね従うとともに、本開示が関係する当該技術分野の範囲内における既知又は通例の実施に含まれる本開示からの逸脱であって、本明細書で先に記載された基本的特性に適用可能な逸脱を含む、本開示のあらゆる変形、用途、又は応用を網羅するものとする。

【図面の簡単な説明】

【0308】

【図1】神経分化に対するムスカリントン様作用剤であるサブコメリンの効果を示す用量-応答曲線である。データは、基礎培地の値が差し引かれた、ニューロンの陽性対照に対するパーセンテージとして示されている。EC<sub>50</sub>は、陽性対照の5.28 μMと比べて、8.04 μMのサブコメリン濃度にて観察された。

【図2】アストロサイト分化に対するムスカリントン様作用剤であるサブコメリンの効果を示す用量-応答曲線である。データは、基礎培地の値が差し引かれた、アストロサイトの陽性対照に対するパーセンテージとして示されている。サブコメリンは、アストロサイト分

50

化に対して効果がないことがわかった。

【図3】培養神経幹細胞集団に対するムスカリン様作用剤であるサブコメリンの毒性／栄養効果を計測する用量・応答曲線である。データは、基礎培地の細胞数に対するパーセンテージとして示されている。中毒量は、基礎培地対照の80%未満の生存率の値を生じる一方で、栄養性化合物は細胞数の用量依存的増加を示す。サブコメリンは、検出可能な毒性を持たず、且つ、有意な栄養作用を示した。

【図4】ニューロスフィア培養におけるヒト神経幹細胞(hNSC)の神経発生に対するムスカリン様作用剤であるサブコメリンの様々な濃度の効果を示す(菱形: 1 μMのサブコメリン；四角形: 10 μMのサブコメリン；三角形: 30 μMのサブコメリン；×: 陽性対照(既知の増殖薬剤を含んでなる基礎培地)；星印: 陰性対照(基礎培地)。神経発生は、時間の関数としてヒト神経幹細胞を含んでなる1つのニューロスフィアの総面積として計測される。結果は、基礎培地を上回っている面積の増加率(%)として示されている。サブコメリンは、試験した全期間にて、基礎培地と比べてhNSCの増殖及び／又は生存を高めた。

【図5】ニューロン・マーカーであるTUJ-1(青色)、アストロサイト・マーカーであるGFP(赤色)、及び核細胞マーカー(Hoechst 33342)での免疫組織化学的染色後のヒト神経幹細胞(hNSC)の単層の一連の免疫蛍光顕微鏡像である(実施例5)。左上の像が陰性対照(基礎培地)であり、上段中央の像がニューロンの陽性対照(既知の神経分化のプロモーターを加えた基礎培地)であり、右上の像がアストロサイトの陽性対照(既知のアストロサイト分化プロモーターを加えた基礎培地)である。下段の像はhNSC分化に対するサブコメリンの効果を示す。

【図6】ラットの自発運動量に対するサブコメリンの長期投薬の効果を示す(四角形: 0.01 mg / kg；三角形: 0.05 mg / kg；菱形: 陰性対照(溶媒))。サブコメリンは、自発運動量に対して有意な効果を持っていなかった。「mpk」はmg / kgを表す。

【図7】ラットの体重に対するサブコメリンの長期投薬の効果を示す(四角形: 0.01 mg / kg；三角形: 0.05 mg / kg；菱形: 陰性対照(溶媒))。サブコメリンは、体重に対して有意な効果を持っていなかった。

【図8】変法強制水泳試験におけるラットの能力に対するサブコメリンの短期投薬の効果を示す(濃い灰色: 0.01 mg / kg；白色: 0.05 mg / kg；薄い灰色: 陰性対照(溶媒))。サブコメリンは、水泳試験における能力に対して有意な効果を持っていなかった。

【図9】新奇さにより抑制される摂食のアッセイにおける食べるまでの潜時に対するサブコメリンのラット長期投薬の効果を示す(左側: 溶媒；中央: 0.01 mg / kg；右側: 0.05 mg / kg)。サブコメリンは、0.05 mg / kgにて統計的に有意な短縮がある、用量依存的な様式で食べるまでの潜時を短縮させた。

【図10】新奇物体認知アッセイにおける認知能力に対するサブコメリンのラット長期投薬の効果を示す(左側: 溶媒；中央: 0.01 mg / kg；右側: 0.05 mg / kg)。サブコメリンは、0.01 mg / kgにおけるアッセイにおいて能力が有意に高まった。

【図11】歯状回内の神経細胞増殖に対するサブコメリンでのラットの短期投薬(5日間の1日1回の注射)の効果を示す(左側: 溶媒；中央: 0.01 mg / kg；右側: 0.05 mg / kg)。結果は、立方mmあたりのBrdu陽性細胞の平均数として示される。増殖の用量依存的な増加が観察された。

【図12】歯状回の顆粒細胞下帯内の成熟ニューロンへの神経始原細胞の分化に対するサブコメリンでのラットの長期投薬の効果を示す。長期サブコメリン処置は、0.01及び0.05 mg / kg / 日にて、それぞれ、20及び18パーセントの増加をもたらした。

【図13】図13Aは、新奇性抑制摂食の鬱病モデルにおけるサブコメリン、フルオキセチン、又は両薬剤の併用でのラットの長期投薬の効果を示す(灰色: 溶媒；白色: 5.0 mg / kgのフルオキセチン；斜線: 0.01 mg / kgのサブコメリン；斜行平行線:

10

20

30

40

50

5.0 mg / kg のフルオキセチンと 0.01 mg / kg のサブコメリン）。サブコメリンとフルオキセチンの併用は、溶媒又は何れかの薬剤のみに対して、アッセイにおいて有意の高められた能力をもたらした。図 13 B は、背側海馬と腹側海馬の歯状回内の神経細胞増殖に対するサブコメリン、フルオキセチン、又は両薬剤の併用でのラットの短期投薬（5日間の1日1回の注射、）の効果を示す（灰色：溶媒；白色：5.0 mg / kg のフルオキセチン；斜線：0.01 mg / kg のサブコメリン；斜行平行線：5.0 mg / kg のフルオキセチンと 0.01 mg / kg のサブコメリン）。結果は、立方 mmあたりの BrdU 陽性細胞の平均数として示される。サブコメリンとフルオキセチンの併用は、増強された神経発生を示す増殖の有意の増加をもたらした。

【図 14】何れかの薬剤のみの効果と比較した、神経分化に対する併用での神経原性剤であるドネペジル（アセチルコリンエステラーゼ阻害剤）とカプトプリル（アンギオテンシン変換酵素阻害剤）の効果を示す用量 - 応答曲線である。独立に実施した時には、各化合物は、0.01 μM ~ 31.6 μM におよぶ濃度反応曲線において試験された。併用では、前記化合物は、各点において等しい濃度にて混ぜ合わせられた（例えば複合曲線の最初の点は 0.01 μM のドネペジルと 0.01 μM のカプトプリルの試験から成る）。データは、基礎培地の値が差し引かれた、ニューロンの陽性対照に対するパーセンテージとして示される。単独で使用された時、EC<sub>50</sub> は、試験細胞において 4.7 μM のドネペジル濃度にて、又は 2.0 μM のカプトプリル濃度にて観察された。併用で使用された時、神経発生が大きく高められ：EC<sub>50</sub> は、それぞれ 0.24 μM の濃度にてドネペジルとカプトプリルの併用において観察された。

【図 15】ドネペジル（アセチルコリンエステラーゼ阻害剤）と併用したブスピロン（5-HT1a 作動薬）によるアストロサイト分化の低減を示す用量 - 応答曲線である。単独で実施された時、ブスピロンは、最高で陽性対照の 60 % にて 5.7 μM の EC<sub>50</sub> でアストロサイト分化を強力に誘導する。ドネペジルの追加は、31.6 μM を超える推定 EC<sub>50</sub> で最高で陽性対照の 14 % までアストロサイト分化の有意な阻害をもたらす。

【図 1】

【図 2】

10

20

Figure 1

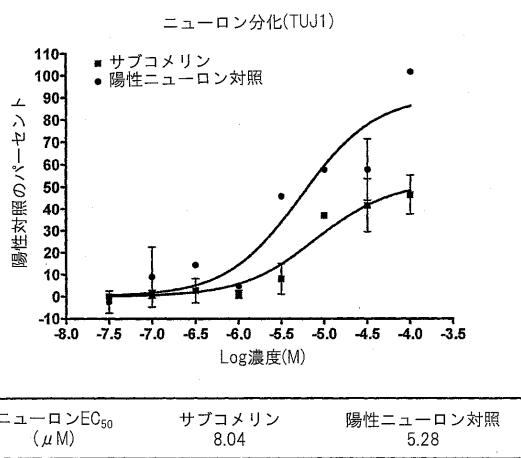
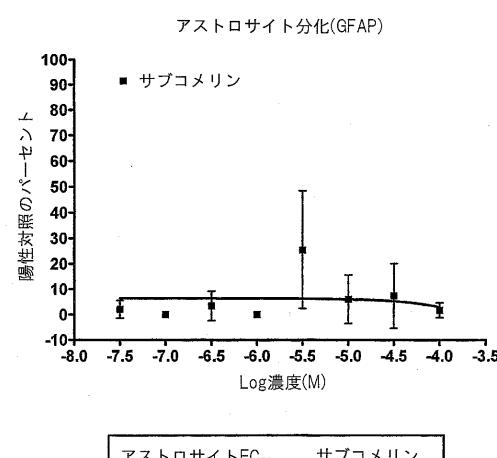
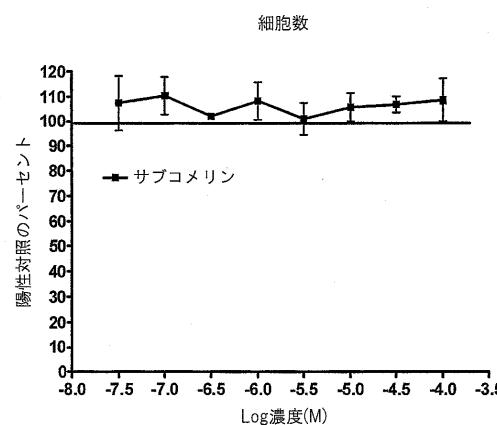


Figure 2



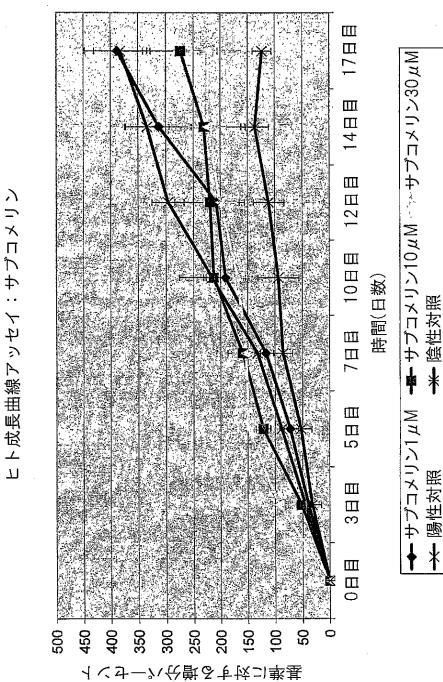
【図3】

Figure 3



【図4】

Figure 4



【図5】

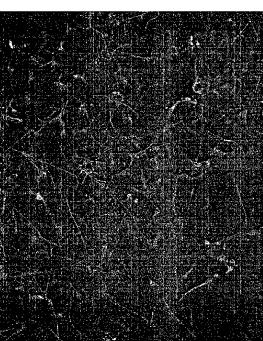
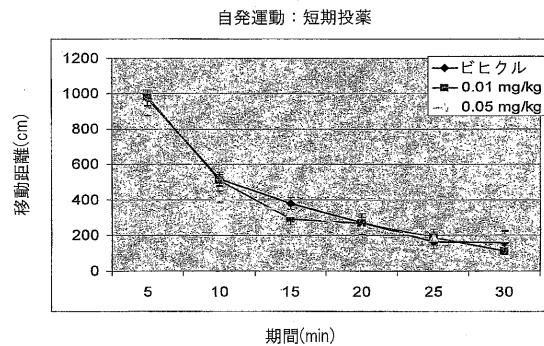


Figure 5

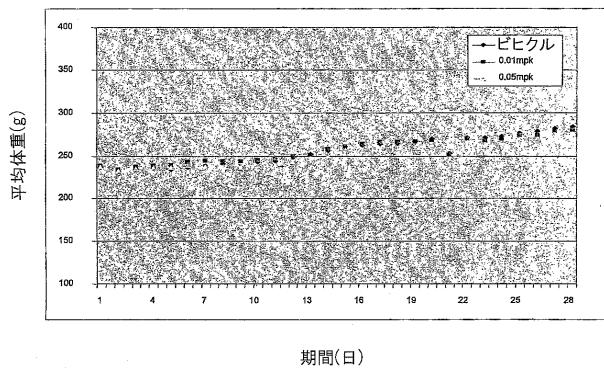
【図6】

Figure 6



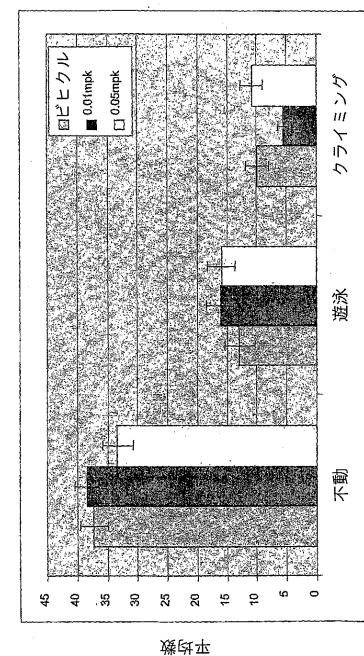
【図7】

Figure 7



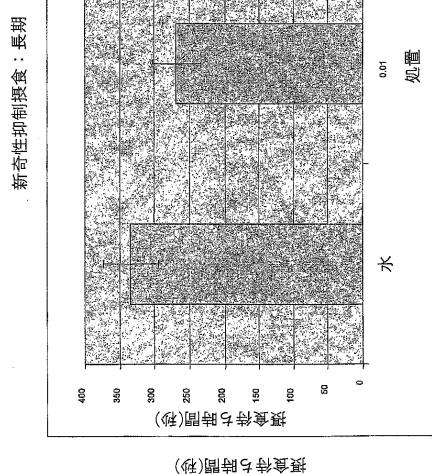
【図8】

Figure 8



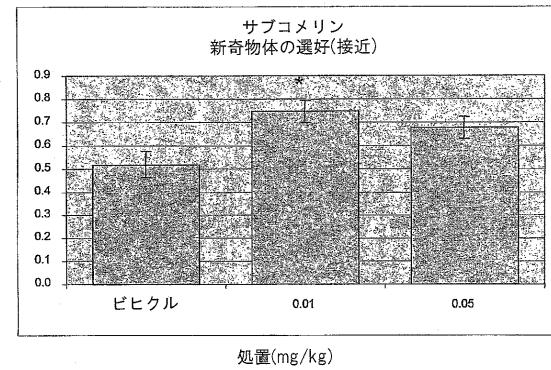
【図9】

Figure 9



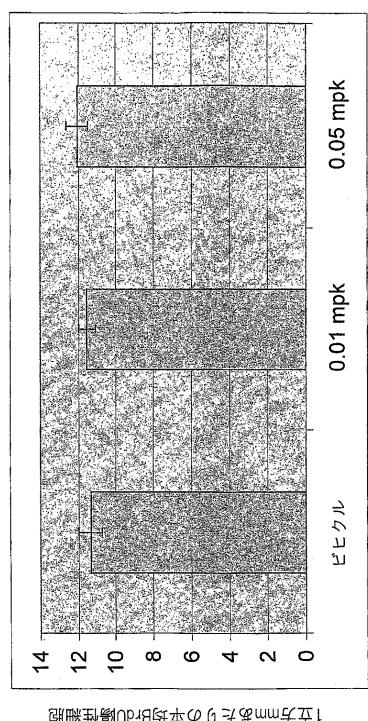
【図10】

Figure 10



【図 1 1】

Figure 11



【図 1 2】

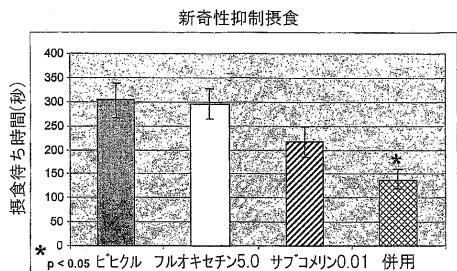
Figure 12

新たなニューロン	
用量	% vs. ビヒクル
.01 mg/kg	+20%
.05 mg/kg	+18%

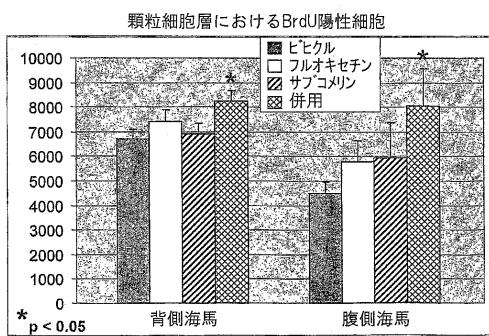
【図 1 3】

Figure 13

A

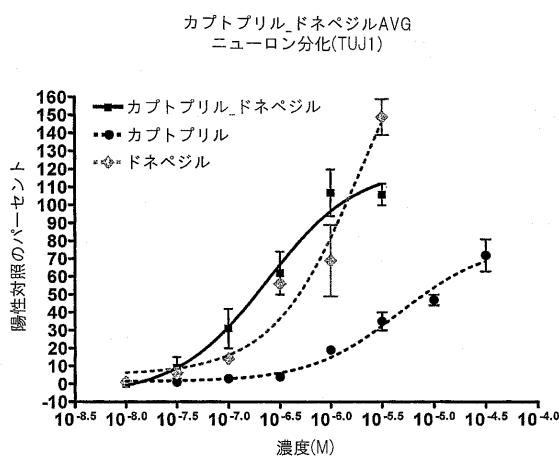


B



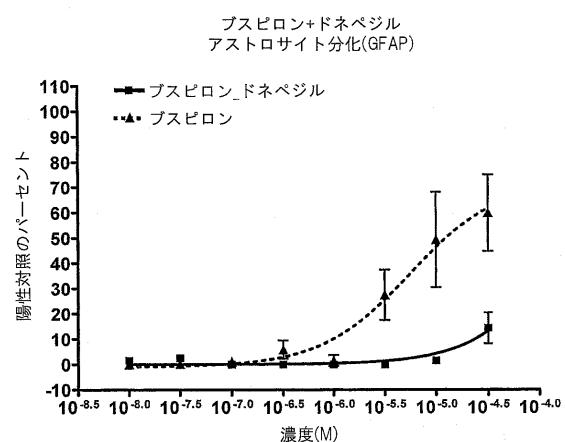
【図 1 4】

Figure 14



【図 15】

Figure 15



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/033299

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/00 A61K31/66 A61K31/325 A61K31/473 A61K31/445 A61P25/00				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <b>A61K</b>				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) <b>EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE</b>				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 99/04778 A (LILLY CO ELI [US]; HOLLINSHEAD SEAN PATRICK [US]; HUFF BRETT EUGENE [US] 4 February 1999 (1999-02-04) page 45, paragraph 2 page 5, line 15 - line 18			1,2, 13-15
X	WO 98/47900 A (NOVONORDISK AS [DK]) 29 October 1998 (1998-10-29) page 2, line 1 - line 26 page 8, paragraph 2			1,2, 13-15
X	WO 2005/041979 A (UNIV SOUTH FLORIDA [US]; SHYLTLE DOUG [US]; TAN JUN [US]; FRANANDEZ FRA) 12 May 2005 (2005-05-12) claims 1,2			1,2,5, 11, 13-16,23
A	-			-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed				
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the International search report		
17 July 2007		02/08/2007		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  <b>Bonzano, Camilla</b>		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/033299

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 067 971 A (FRANCIS MARION D ET AL) 10 January 1978 (1978-01-10) claims 1,2 column 4, line 43 - line 50	1,2, 13-15
X	WO 01/76571 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; BRIGHT JOANNE [GB]; HARRINGTON NICK [GB];) 18 October 2001 (2001-10-18) claims 1,2 page 7, line 9 - line 15	1,3,6,7, 13-15,23
X	US 2001/036949 A1 (COE JOTHAM WADSWORTH [US] ET AL) 1 November 2001 (2001-11-01)	1-5,7, 10,11, 13-16,23
A	claims 4-8 claims 12-18 paragraph [0006]	
X	WO 2004/101603 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; DORNE) 25 November 2004 (2004-11-25) page 1, paragraph 2 page 6, line 21 - line 28 page 24, paragraph 2 - page 25, paragraph 2	1-5,7, 10,11, 13-16,23
X	FISHER A: "MUSCARINIC RECEPTOR AGONISTS IN ALZHEIMER'S DISEASE MORE THAN JUST SYMPTOMATIC TREATMENT?" CNS DRUGS, ADIS INTERNATIONAL, AUCKLAND, NZ, vol. 12, no. 3, 1999, pages 197-214, XP001033996 ISSN: 1172-7047 page 206, column 1, paragraph 4.3	1,2,5,7, 13-15
X	JONES, EBERLE ET AL.: "Pharmacologic interactions between..." JORNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 312, no. 3, March 2005 (2005-03), pages 1055-1063, XP008078359 page 1062, column 1	1,2, 13-15
P,X	WO 2006/067494 A (MINSTER RES LTD [GB]; ROUTLEDGE CAROL [GB]; HAGAN JAMES JOSEPH [GB]; C) 29 June 2006 (2006-06-29) claims 1-4	1,3,6,7, 13-16,23
P,X	WO 2006/067496 A (MINSTER RES LTD [GB]; ROUTLEDGE CAROL [GB]; HAGAN JAMES JOSEPH [GB]; C) 29 June 2006 (2006-06-29)	1,3,6,7, 13-16
P,A	claims 1-4	17
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/033299

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/46226 A (LILLY CO ELI [US]; MITCH CHARLES HOWARD [US]; SAUERBERG PER [DK]; SHAN) 22 October 1998 (1998-10-22) page 1, paragraph 2 page 6; example II claim 8 page 2, line 15 - page 4, line 34 -----	1-3,5-9, 13-15, 23,26
X	WO 2005/072713 A (LONG ISLAND JEWISH RES INST [US]; TRACEY KEVIN J [US]; PAVLOV VALENTIN) 11 August 2005 (2005-08-11) page 22, paragraph 4 - page 23, paragraph 1 claims 1,3,12,16 -----	1,2,4,7, 10,11, 13-15
X	WO 02/078629 A (UNIV EMORY [US]; DAVIS MICHAEL [US]; LU KWOK-TUNG [US]; RESSLER KERRY) 10 October 2002 (2002-10-10) claims 1,3,9 -----	1,3,10, 11
X	WO 2004/034963 A (EISAI CO LTD [JP]; IENI JOHN [US]; PRATT RAYMOND [US]) 29 April 2004 (2004-04-29) claims 1,8-15 page 12, line 14 - line 25 -----	1-3,5,6, 10,11, 13-16,23
X	WO 03/031412 A (SCHERING CORP [US]) 17 April 2003 (2003-04-17)  claims 15-18 -----	1,2,5,6, 10, 13-15,23
X	WO 03/059882 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; HOELZEMANN GUENTER [DE]; PRUECHER HELMUT [DE];) 24 July 2003 (2003-07-24) abstract -----	1-3,6, 10, 13-15,23
X	WO 03/091220 A (SCHERING CORP [US]) 6 November 2003 (2003-11-06)  claims 14-28 -----	1,2,5,6, 10, 13-15,23
X	EP 0 323 325 A1 (SANOFI SA [FR]) 5 July 1989 (1989-07-05) page 2, line 9 - line 20 -----	1,2,5, 10,13-15
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/033299

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>YAMATO SHIGERU ET AL: "Itopride enhances distention-induced colonic peristalsis in guinea-pig: Simultaneous measurement of wall movement and intraluminal flow" GASTROENTEROLOGY, vol. 128, no. 4, Suppl. 2, April 2005 (2005-04), page A277, XP008081318</p> <p>&amp; ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-GASTROENTEROLOGICAL-ASSOCIATION/DIGESTIVE-DISEASE-WEEK; CHICAGO, IL, USA; MAY 14-19, 2005 ISSN: 0016-5085</p>	1-6, 11
X	<p>SARLIS N J ET AL: "THE POTENCY OF ANTAGONISTIC EFFECTS OF PHYSOSTIGMINE AND NALOXONE BUT NOT FLUMAZENIL ON MIDAZOLAM-INDUCED SLEEP ARE DEPENDENT UPON ADMINISTRATION TIMING" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 183, no. 6, 1990, pages 2356-2357, XP008081296</p> <p>&amp; XITH INTERNATIONAL CONGRESS OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NETHERLANDS, JULY 1-6, 1990. EUR J PHARMACOL ISSN: 0014-2999 page 2356; table 1</p>	13-15, 23
X	<p>LI Z ET AL: "Reversal of morphine-induced memory impairment in mice by withdrawal in Morris water maze: Possible involvement of cholinergic system" PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR, vol. 68, no. 3, March 2001 (2001-03), pages 507-513, XP008081295 ISSN: 0091-3057 page 511, column 2, paragraph 3 page 512, column 1, paragraph 3 page 512, column 2, paragraph 3</p>	13-15, 20, 21, 23-26
X	<p>FUJIMOTO J M ET AL: "SPINAL DYNORPHIN A 1-17 POSSIBLE MEDIATOR OF ANTIANALGESIC ACTION" NEUROPHARMACOLOGY, vol. 29, no. 7, 1990, pages 609-618, XP008081294 ISSN: 0028-3908 page 612, column 2, paragraph 4 - page 613, column 2, paragraph 1 page 609, column 1, paragraph 1</p>	13-16, 20-22
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/033299

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HETZLER B E ET AL: "EFFECTS OF KETAMINE NALOXONE AND PHYSOSTIGMINE ON FLASH EVOKED POTENTIALS IN RAT SUPERIOR COLICULUS" PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR, vol. 32, no. 2, 1989, pages 511-518, XPO08081297 ISSN: 0091-3057 page 517, column 1	13-16
X	WALKER D L ET AL: "NALOXONE MODULATES THE BEHAVIORAL EFFECTS OF CHOLINERGIC AGONISTS AND ANTAGONISTS" PSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 105, no. 1, 1991, pages 57-62, XPO08081289 ISSN: 0033-3158 page 60, column 2, paragraph 2 - paragraph 3 figure 1	13-16, 20-23
X	FUJIMOTO J M ET AL: "INTRACEREBROVENTRICULAR PHYSOSTIGMINE-INDUCED ANALGESIA ENHANCEMENT BY NALOXONE BETA FUNALTREXAMINE AND NORBINALTORPHIMINE AND ANTAGONISM BY DYNORPHIN A 1-17" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 251, no. 3, 1989, pages 1045-1052, XPO08081288 ISSN: 0022-3565 page 1046, column 2, paragraph 2	13-16, 20-23

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/US2006/033299**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 1-11,13-26 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:  
1-8,10,11,13-26 (partially); 9
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

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

International Application No. PCT/US2006/033299

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1,2,7, 13-26 (partially)

Use of sabcomelin for inducing or stimulating neurogenesis by treating a nervous system disorder related to cellular degeneration, selected from neurodegenerative disorder, a neural stem cell disorder, a neural progenitor cell disorder, a degenerative disease of the retina, an ischemic disorder.

2. claims: 1,3,6,7, 8,13-26 (partially); 9

Use of sabcomelin for stimulating or inducing neurogenesis by treating a nervous system disorder related to a psychiatric condition selected from a neuropsychiatric disorder, an affective disorder, depression, hypomania, panic attacks, anxiety, excessive elation, bipolar depression, bipolar disorder (manic-depression), seasonal mood (or affective) disorder, schizophrenia and other psychoses, lissencephaly syndrome, anxiety syndromes, anxiety disorders, phobias, stress and related syndromes, cognitive function disorders, aggression, drug and alcohol abuse, obsessive compulsive behavior syndromes, borderline personality disorder, non-senile dementia, post-pain depression, post-partum depression, cerebral palsy, depression.

3. claims: 1,4,7, 13-26 (partially)

Use of sabcomelin for stimulating or inducing neurogenesis by treating a nervous system disorder related to cellular trauma and/or injury selected from neurological traumas and injuries, surgery related trauma and/or injury, retinal injury and trauma, injury related to epilepsy, spinal cord injury, brain injury, brain surgery, trauma related brain injury, trauma related to spinal cord injury, brain injury related to cancer treatment, spinal cord injury related to cancer treatment, brain injury related to infection, brain injury related to inflammation, spinal cord injury related to infection, spinal cord injury related to inflammation, brain injury related to environmental toxin, spinal cord injury related to environmental toxin, and combinations thereof.

4. claims: 1,5,7, 13-26 (partially)

International Application No. PCT/US2006 /033299

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Use of sabcōmelin for stimulating or inducing neurogenesis by treating a neurologically related condition selected from learning disorders, memory disorders, autism, attention deficit disorders, narcolepsy, sleep disorders, cognitive disorders, epilepsy, temporal lobe epilepsy, and combinations thereof.

## 5. claims: 1-6,8,10,11, 13-26 (partially)

Use of an AchE inhibitor, namely the organophosphates metrifonate or echothiophate for stimulating or inducing neurogenesis by treating

a. a nervous system disorder related to cellular degeneration, selected from neurodegenerative disorder, a neural stem cell disorder, a neural progenitor cell disorder, a degenerative disease of the retina, an ischemic disorder.

b. nervous system disorder related to a psychiatric condition selected from a neuropsychiatric disorder, an affective disorder, depression, hypomania, panic attacks, anxiety, excessive elation, bipolar depression, bipolar disorder (manic-depression), seasonal mood (or affective) disorder, schizophrenia and other psychoses, lissencephaly syndrome, anxiety syndromes, anxiety disorders, phobias, stress and related syndromes, cognitive function disorders, aggression, drug and alcohol abuse, obsessive compulsive behavior syndromes, borderline personality disorder, non-senile dementia, post-pain depression, post-partum depression, cerebral palsy, depression

c. nervous system disorder related to cellular trauma and/or injury selected from neurological traumas and injuries, surgery related trauma and/or injury, retinal injury and trauma, injury related to epilepsy, spinal cord injury, brain injury, brain surgery, trauma related brain injury, trauma related to spinal cord injury, brain injury related to cancer treatment, spinal cord injury related to cancer treatment, brain injury related to infection, brain injury related to inflammation, spinal cord injury related to infection, spinal cord injury related to inflammation, brain injury related to environmental toxin, spinal cord injury related to environmental toxin, and combinations thereof.

d. neurologically related condition selected from learning disorders, memory disorders, autism, attention deficit disorders, narcolepsy, sleep disorders, cognitive disorders, epilepsy, temporal lobe epilepsy, and combinations thereof.

## 6. claims: 1-6,8,10,11, 13-26 (partially)

Use of an AchE inhibitor, namely an aminoacridine derivative or tacrine for stimulating or inducing neurogenesis by treating one or more of the above listed disorders a, b, c, d.

International Application No. PCT/US2006/033299

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## 7. claims: 1-6,8,10,11, 13-26 (partially)

Use of an AchE inhibitor, namely a carbamate, phenserine, physostigmine, neostigmine, rivastigmine for stimulating or inducing neurogenesis by treating one or more of the above listed disorders a, b, c, d.

## 8. claims: 1-6,8,10, 13-26 (partially)

Use of an AchE inhibitor, namely a phenanthrine derivative, for stimulating or inducing neurogenesis by treating one or more of the above listed disorders a, b, c, d.

## 9. claims: 1-6,8,10, 13-26 (partially)

Use of an AchE inhibitor, namely a piperidine derivative, for stimulating or inducing neurogenesis by treating one or more of the above listed disorders a, b, c, d.

## 10. claims: 1-6,8,10,11, 13-26 (partially)

Use of an AchE inhibitor, namely itopride, for stimulating or inducing neurogenesis by treating one or more of the above listed disorders a, b, c, d.

## 11. claims: 1-6,8,10,11, 13-26 (partially)

Use of an AchE inhibitor, namely huperzine A for stimulating or inducing neurogenesis by treating one or more of the above listed disorders a, b, c, d.

## 12. claims: 1-6,8,10,11, 13-26 (partially)

Use of an AchE inhibitor, namely galantamine, galantamine hydrobromide for stimulating or inducing neurogenesis by treating one or more of the above listed disorders a, b, c, d.

## 13. claims: 1-6,11, 13-26 (partially)

Use of an AchE inhibitor, namely donepezil, for stimulating or inducing neurogenesis by treating one or more of the above listed disorders a, b, c, d.

## 14. claim: 12

International Application No. PCT/US2006/033299

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

Method of preparing cells or tissue for transplantation to a subject comprising contacting said cell with a muscarinic agent optionally in combination.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2006/033299

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9904778	A	04-02-1999	AU	8591898 A	16-02-1999
			CA	2297906 A1	04-02-1999
			EP	1003495 A1	31-05-2000
			JP	2001510797 T	07-08-2001
WO 9847900	A	29-10-1998	AT	299504 T	15-07-2005
			AU	6919398 A	13-11-1998
			DE	69830840 D1	18-08-2005
			EP	0977755 A1	09-02-2000
			JP	2001520661 T	30-10-2001
WO 2005041979	A	12-05-2005	NONE		
US 4067971	A	10-01-1978	JP	1416471 C	22-12-1987
			JP	53009324 A	27-01-1978
			JP	62021767 B	14-05-1987
WO 0176571	A	18-10-2001	AU	6217701 A	23-10-2001
			EP	1272182 A2	08-01-2003
			JP	2003530341 T	14-10-2003
			US	2003166703 A1	04-09-2003
US 2001036949	A1	01-11-2001	US	2003130303 A1	10-07-2003
WO 2004101603	A	25-11-2004	CA	2525496 A1	25-11-2004
WO 2006067494	A	29-06-2006	NONE		
WO 2006067496	A	29-06-2006	NONE		
WO 9846226	A	22-10-1998	AU	7107998 A	11-11-1998
			EP	1009403 A1	21-06-2000
			JP	2001520653 T	30-10-2001
WO 2005072713	A	11-08-2005	NONE		
WO 02078629	A	10-10-2002	CA	2442330 A1	10-10-2002
			EP	1383465 A2	28-01-2004
			JP	2004530666 T	07-10-2004
WO 2004034963	A	29-04-2004	AU	2003298514 A1	04-05-2004
WO 03031412	A	17-04-2003	AT	334965 T	15-08-2006
			CA	2462861 A1	17-04-2003
			CN	1568313 A	19-01-2005
			EP	1434766 A1	07-07-2004
			JP	2005506339 T	03-03-2005
			MX	PA04003298 A	23-07-2004
WO 03059882	A	24-07-2003	AU	2002358735 A1	30-07-2003
			CA	2473409 A1	24-07-2003
			CN	1615297 A	11-05-2005
			DE	10201550 A1	31-07-2003
			EP	1465868 A1	13-10-2004
			HU	0500497 A2	29-08-2005
			JP	2005514457 T	19-05-2005
			US	2005131021 A1	16-06-2005
			ZA	200406504 A	15-09-2005

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2006/033299

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03091220	A 06-11-2003	AU 2003228674 A1		10-11-2003
		CA 2484217 A1		06-11-2003
		CN 1649845 A		03-08-2005
		EP 1499596 A1		26-01-2005
		JP 2006507220 T		02-03-2006
		MX PA04010552 A		25-01-2005
EP 0323325	A1 05-07-1989	CA 1314885 C		23-03-1993
		DE 3865656 D1		21-11-1991
		ES 2038780 T3		01-08-1993
		FR 2625201 A1		30-06-1989
		GR 3003161 T3		17-02-1993
		JP 1203387 A		16-08-1989
		PT 89290 A		29-12-1989
		US 4983603 A		08-01-1991

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/36
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
		A 6 1 P 25/08

(31) 優先権主張番号 60/803,826

(32) 優先日 平成18年6月2日(2006.6.2)

(33) 優先権主張国 米国(US)

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

(74) 代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(74) 代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(72) 発明者 バーロー, カロリー

アメリカ合衆国, カリフォルニア 92014, デル マー, トリー ポイント ロード 510

(72) 発明者 カーター, トッド エー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 92129, サンディエゴ, マシソン ストリート 1066  
3

(72) 発明者 ロラン, キム アイ.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 92124, サンディエゴ, メノルカ ドライブ 5715

(72) 発明者 ピレス, ジャミーソン シー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 92139, サンディエゴ, アレグハニー ストリート 59  
42

(72) 発明者 モース, アンドリュー

アメリカ合衆国, カリフォルニア 92128, サンディエゴ, ランチョ カーメル ドライブ  
10542

(72) 発明者 ジトニック, ダナ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 92078, サンマルコス, ビア リサ 1524

(72) 発明者 トロイナー, カイ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 92122, サンディエゴ, パルミラ ドライブ 7665,  
#5204

(72)発明者 プロードヘッド, アレックス

アメリカ合衆国, カリフォルニア 92117, サンディエゴ, ポカホンタス アベニュー 444

8

F ターム(参考) 4C084 AA17 AA20 MA02 NA14 ZA011 ZA021 ZA051 ZA061 ZA121 ZA151

ZA181 ZA331 ZC021 ZC391 ZC421 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC07 BC21 BC50 GA07 GA12 GA16 MA01 MA02

MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA12 ZA15 ZA18 ZA33

ZC02 ZC39 ZC42 ZC75