

(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2008-527002

(P2008-527002A)

(43) 公表日 平成20年7月24日(2008.7.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 229 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-551449 (P2007-551449)	(71) 出願人	507239341
(86) (22) 出願日	平成18年1月13日 (2006.1.13)		サートリス ファーマシューティカルズ、 インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成19年9月11日 (2007.9.11)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 139, ケンブリッジ, テクノロジー スクエア 200, スイート 300
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/001428	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02006/076681		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成18年7月20日 (2006.7.20)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	60/643, 921		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成17年1月13日 (2005.1.13)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	60/667, 179		
(32) 優先日	平成17年3月30日 (2005.3.30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/692, 785		
(32) 優先日	平成17年6月22日 (2005.6.22)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経変性障害および血液凝固障害を予防および処置するための新規組成物

(57) 【要約】

本明細書には、神経変性障害又は血液凝固障害を処置又は予防する方法及び組成物を示す。これらの方法は、SIRT1又はSir2等のサーチュインの活性又はレベルの調節を含む。代表的な方法は、フラボン、スチルベン、フラバノン、イソフラボン、カテキン、カルコン、タンニン又はアントシアニン等のサーチュイン活性化化合物；又はニコチンアミド等の阻害化合物と細胞との接触を含む。本発明の方法は、それを必要とする対象に対して、SIRT1又はSir2といった細胞中のサーチュインの活性又はタンパク質レベルを増加させる物質を治療有効量投与することを含み得る。

Effects of Isoflavones, Flavones and Anthocyanidins (400 μ M) on SIRT1 Ratio

Compound	Ratio to Control Rate Mean $\pm$ SE	Replicates	Structure Skeleton
Daidzein (7,4'-Dihydroxyisoflavone)	2.28 $\pm$ 0.74	2	ISOFLAVONES
Genistein (5,7,4'-Trihydroxyisoflavone)	1.108 $\pm$ 0.029	2	
Naringenin (5,7,4'-Trihydroxyflavone)	2.10 $\pm$ 0.28	6	
3,5,7,3',4'-Pentahydroxyflavanon	1.97 $\pm$ 0.22	5	FLAVANONES
Flavonone	1.92 $\pm$ 0.24	6	
Pelargonidin chloride (3,5,7,4'-Tetrahydroxyflavylium chloride)	1.898 $\pm$ 0.037	2	
Cyanidin chloride (3,5,7,3',4'-Pentahydroxyflavylium chloride)	0.461 $\pm$ 0.015	2	ANTHOCYANIDINS (Flavylium Cation Salt)
Delphinidin chloride (3,5,7,3',4',8'-Hexahydroxyflavylium chloride)	0.4478 $\pm$ 0.0071	2	

Abbreviation: SE, Standard error of the mean. Ratio measurements with 25 μ M NAD⁺ and 25 μ M pEG-587 acetylated peptide substrate were performed as described in Methods. All ratio data were calculated from experiments in which the total demethylation in the control reaction was 0.26-4.26 μ M peptide or 1-5% of the initial concentration of acetylated peptide.

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経変性障害を処置又は予防する必要のある対象に対して、 18 mg/kg のレスベラトロールと同等又はそれより大きいサーチュイン活性化作用を有するサーチュイン活性化化合物を毎日投与することを含む、対象の神経変性障害を処置又は予防する方法。

【請求項 2】

前記サーチュイン活性化化合物が、化学式 1～25、30、32～65 及び 69～88 からなる群から選択される化学式を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記サーチュイン活性化化合物がレスベラトール、フィセチン、ブテイン、ピセアタンノール又はケルセチンである、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 4】

更に治療有効量の抗神経変性剤を対象に投与することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記神経変性障害が、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、ハンチントン舞蹈病 (HD)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS; ルーゲーリック病)、びまん性レビー小体病、有棘赤血球舞蹈病、原発性側索硬化症、多発性硬化症 (MS) 及びフリードライヒ失調症からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記対象がヒトである、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記対象がミトコンドリア活性の上昇から利益を受ける、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記サーチュイン活性化化合物が、ミトコンドリアの質量を増加させずにミトコンドリア活性を上昇させる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記サーチュイン活性化化合物がミトコンドリアの質量を増加させる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

神経変性障害を処置又は予防する必要のある対象に対して、治療有効量のサーチュイン活性化化合物、及び PPAR アゴニストを投与することを含む、対象の神経変性障害を処置又は予防する方法。

30

【請求項 11】

前記サーチュイン活性化化合物が、化学式 1～25、30、32～65 及び 69～88 からなる群から選択される化学式を含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記サーチュイン活性化化合物がレスベラトール、フィセチン、ブテイン、ピセアタンノール又はケルセチンである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

ゼ塩基 PPAR アゴニストが PPAR α アゴニスト、PPAR γ アゴニスト又は PPAR δ アゴニストである、請求項 10 に記載の方法。

40

【請求項 14】

前記神経変性障害が、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、ハンチントン舞蹈病 (HD)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS; ルーゲーリック病)、びまん性レビー小体病、有棘赤血球舞蹈病、原発性側索硬化症、多発性硬化症 (MS) 及びフリードライヒ失調症からなる群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 15】

前記対象がヒトである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 16】

神経変性障害を処置又は予防する必要のある対象に対して、治療有効量のサーチュイン活

50

性化合物及び抗炎症剤を投与することを含む、対象の神経変性障害を処置又は予防する方法。

【請求項 17】

前記神経変性障害が、アルツハイマー病（AD）、ハンチントン舞踏病（HD）及びその他のポリグルタミン病、パーキンソン病（PD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS；ルーゲーリック病）、又は多発性硬化症（MS）である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記サーチイン活性化化合物が、化学式 1～25、30、32～65 及び 69～88 からなる群から選択される化学式を含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記サーチイン活性化化合物がレスベラトール、フィセチン、ブテイン、ピセアタンノール又はケルセチンである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

前記抗炎症剤がステロイド系抗炎症剤、非ステロイド系抗炎症剤、又は非ステロイド系免疫調整剤である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 21】

前記対象がヒトである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 22】

神経変性障害を処置又は予防する必要がある対象に対して、治療有効量の PPAR δ アゴニストを投与することを含む、対象の神経変性障害を処置又は予防する方法。

【請求項 23】

前記 PPAR δ アゴニストが GW0742 又は GW501516 である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記対象がヒトである、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 25】

前記神経変性障害が、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン舞踏病（HD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS；ルーゲーリック病）、びまん性レビー小体病、有棘赤血球舞踏病、原発性側索硬化症、多発性硬化症（MS）及びフリードライヒ失調症からなる群から選択される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 26】

神経細胞を、サーチインの活性又はタンパク質レベルを増加させる薬剤と接触させることを含む、神経細胞の外傷を予防又は処置する方法。

【請求項 27】

化学療法誘発性神経障害を処置又は予防する必要がある対象に対して、細胞中のサーチインの活性又はタンパク質レベルを増加させる薬剤を治療有効量投与することを含む、対象の化学療法誘発性神経障害を処置又は予防する方法。

【請求項 28】

前記化学療法剤がビンカアルカロイド又はシスプラチンを含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記ビンカアルカロイドがビンブラスチン、ビンクリスチン又はビンデシンである、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 30】

前記薬剤がサーチイン活性化化合物、その塩又はプロドラッグである、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 31】

前記サーチイン活性化化合物が、化学式 1～25、30、32～65 及び 69～88 からなる群から選択される化学式を含む、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記サーチュイン活性化化合物がレスベラトール、フィセチン、ブテイン、ピセアタンノール又はケルセチンである、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 33】

前記治療有効量が、18 mg/kg のレスベラトロールと同等又はそれ以上のサーチュイン活性化作用を有するサーチュイン活性化化合物の量である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 34】

前記対象がヒトである、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 35】

虚血性事象又は疾患に関連する神経障害を処置又は予防する必要がある対象に対して、細胞中のサーチュインの活性又はタンパク質レベルを増加させる薬剤を治療有効量投与することを含む、虚血性事象又は疾患に関連する神経障害を処置又は予防する方法。

10

【請求項 36】

前記虚血性事象が脳卒中、冠動脈性心疾患、脳卒中、気腫、出血性ショック、不整脈（心房細動等）、末梢血管疾患又は移植関連障害である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記虚血性事象がうっ血性心不全又は心筋梗塞である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記薬剤がサーチュイン活性化化合物、その塩又はプロドラッグである、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 39】

前記サーチュイン活性化化合物が、化学式 1～25、30、32～65 及び 69～88 からなる群から選択される化学式を含む、請求項 38 に記載の方法。

20

【請求項 40】

前記サーチュイン活性化化合物が、レスベラトール、フィセチン、ブテイン、ピセアタンノール又はケルセチンである、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 41】

前記治療有効量が、18 mg/kg のレスベラトロールと同等又はそれ以上のサーチュイン活性化作用を有するサーチュイン活性化化合物の量である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 42】

前記対象がヒトである、請求項 35 に記載の方法。

30

【請求項 43】

ポリグルタミン病を処置又は予防する必要がある対象に対して、治療有効量のサーチュイン活性化化合物及び HDAC I / II 阻害物質を投与することを含む、ポリグルタミン病を処置又は予防する方法。

【請求項 44】

前記ポリグルタミン病が、球脊髄性筋萎縮症（ケネディー病）、ハンチントン舞踏病、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（ハウリバー症候群）、脊髄小脳失調症 1 型、脊髄小脳失調症 2 型、脊髄小脳失調症 3 型（マチャド・ジョセフ病）、脊髄小脳失調症 6 型、脊髄小脳失調症 7 型又は脊髄小脳失調症 17 型である、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 45】

前記 HDAC I / II 阻害物質が、ヒドロキサム酸、環状ペプチド、ベンズアミド、短鎖脂肪酸又はデブデシンである、請求項 43 に記載の方法。

40

【請求項 46】

前記 HDAC I / II 阻害物質が、スベロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA）、酪酸塩、ピロキサミド、デブシペプチド又は MS-275 の少なくとも 1 つである、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記薬剤がサーチュイン活性化化合物、その塩又はプロドラッグである、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 48】

50

前記サーチイン活性化化合物が、化学式 1～25、30、32～65 及び 69～88 からなる群から選択される化学式を含む、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

前記サーチイン活性化化合物がレスベラトール、フィセチン、プテイン、ピセアタンノール又はケルセチンである、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 50】

前記対象がヒトである、請求項 43 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

(関連出願)

本願は、2005 年 1 月 13 日に出願された米国仮特許出願第 60/643,921 号、2005 年 6 月 22 日に提出された米国仮特許出願第 60/692,785 号、2005 年 3 月 30 日に提出された米国仮特許出願第 60/667,179 号、2005 年 11 月 14 日に提出された米国仮特許出願第 60/736,528 号、および 2005 年 12 月 23 日に提出された米国仮特許出願第 60/753,606 号に対する優先権の利益を主張する。これらの出願は、その全体が、本明細書中に参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

20

神経変性障害は進行性に衰弱させ、大半は死に至る病である。特定の神経変性障害（パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脊髄小脳失調症 1 型、2 型及び 3 型並びに歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DR L P A）等）の全体的な病理学的進行にタンパク質が関与していることが最近になって見出されたが、これらの神経変性障害の治療は現在のところ見込めない。更に神経変性障害（特にアルツハイマー病及びパーキンソン病）の問題を大きくしているのは、その罹患率が上昇し続けており、深刻な公衆衛生問題となっていることである。

【0003】

血液凝固障害は生体内の止血反応の異常に起因するものである。止血反応は一般的に、血小板が血管の損傷部に付着し凝集する一次止血と、可溶性フィブリノーゲンが不溶性フィブリンに変換されて損傷部を塞ぐ二次止血からなる。二次止血のプロセスは、種々の血液凝固因子及び補因子による血液凝固カスケードとして知られる連続反応によって達成され、二種類の経過（内因系及び外因系凝固経路）を辿る。このため、この血液凝固カスケードにおける因子又は補因子が一つでも欠損しているか正しく働かなければ、血液凝固は妨げられ、出血に至る可能性がある。例えば、血液凝固因子の先天性障害に起因する代表的な疾患は、血液凝固因子 V I I I 及び I X がそれぞれ欠損している血友病 A 及び B である。

30

【0004】

神経変性障害及び血液凝固障害に冒される人々の数が増加の一途を辿っていることから、これらの疾病を予防し処置する薬物が切実に必要とされている。

【発明の開示】

40

【課題を解決するための手段】

【0005】

本明細書には、対象における神経変性障害を処置又は予防する方法を示す。この方法は、それを必要とする対象に対して、S I R T 1 又は S i r 2 といった細胞中のサーチインの活性又はタンパク質レベルを増加させる物質を治療有効量投与することを含み得る。この物質はサーチイン活性化化合物又は塩又はそのプロドラッグである場合がある。このサーチイン活性化化合物は、好ましくはヒト S i r 2、即ち S I R T 1 のタンパク質活性を刺激するのがよい。この方法は、化学式 1～25、30、32～65 及び 69～88 からなる群から選択される化学式又はその塩又はそのプロドラッグを有するサーチイン活性化化合物を提供することを含む場合がある。サーチイン活性化化合物は、フラボ

50

ン、スチルベン、フラバノン、イソフラボン、カテキン、カルコン、タンニン及びアントシアニジン又はその類似体又は誘導体である場合がある。サーチュイン活性化化合物は、レスベラトロール、プテイン、ピセアタンノール、イソリキリチゲニン、フィセチン、ルテオリン、3, 6, 3', 4'-テトラヒドロキシフラボン、ケルセチン及びその類似体及び誘導体からなる群から選択される場合がある。特定の実施形態において、この方法は又、別の抗神経変性剤を対象に治療有効量投与、即ち同時投与することを含む場合もある。サーチュイン活性化化合物及び抗神経変性剤の投与法は幅広く検討されている。サーチュイン活性化化合物及び抗神経変性剤は同じ方法で又は同時に投与される必要はないが、好ましくはその効果が相乗的、相補的、追加的になるように投与されるのがよい。代表的な神経変性障害には、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、ハンチントン舞踏病 (HD)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS; ルーゲーリック病)、びまん性レビー小体病、有棘赤血球舞踏病、原発性側索硬化症、多発性硬化症 (MS)、フリードライヒ運動失調、化学療法誘発性神経障害が含まれるが、これらに限定されない。例示の実施形態において、対象はヒトである。例示の実施形態においては、レスベラトロールの18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150 mg/kg又はそれ以上と同等又はそれよりも高いサーチュイン活性化作用を有するサーチュイン活性化化合物の量がヒト対象に投与される。別の実施形態においては、レスベラトロールの少なくとも18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150 mg/kg又はそれ以上がヒト対象に投与される。

【0006】

更に別の実施形態においては、ポリグルタミン病の処置又は予防方法が示される。これらの方法は、それを必要とする対象に対して、SIRT1又はSir2等といったサーチュインの活性又はタンパク質レベルを増加させる物質を治療有効量投与することを含む場合がある。この物質はサーチュイン活性化化合物又は塩又はそのプロドラッグである場合がある。このサーチュイン活性化化合物は、好ましくはヒトSir2、即ちSIRT1のタンパク質活性を刺激するのがよい。この方法は、化学式1~25、30、32~65及び69~88からなる群から選択される化学式又はその塩又はそのプロドラッグを有するサーチュイン活性化化合物を提供することを含む場合がある。サーチュイン活性化化合物は、フラボン、スチルベン、フラバノン、イソフラボン、カテキン、カルコン、タンニン及びアントシアニジン又はその類似体又は誘導体である場合がある。サーチュイン活性化化合物は、レスベラトロール、プテイン、ピセアタンノール、イソリキリチゲニン、フィセチン、ルテオリン、3, 6, 3', 4'-テトラヒドロキシフラボン、ケルセチン及びその類似体及び誘導体からなる群から選択される場合がある。特定の実施形態において、この方法は、HDAC I/I阻害物質を対象に治療有効量投与、即ち同時投与することを含む場合もある。特定の実施形態において、HDAC I/I阻害物質は、ヒドロキサム酸、環状ペプチド、ベンズアミド、短鎖脂肪酸又はデブデシンである場合がある。他の実施形態において、HDAC I/I阻害物質は、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA)、酪酸塩、ピロキサミド、デブシペプチド又はMS-275-275からなる群から選択される場合がある。サーチュイン活性化化合物及びHDAC I/I阻害物質の投与法は幅広く考慮されている。サーチュイン活性化化合物及びHDAC I/I阻害物質は同じ方法で又は同時に投与される必要はないが、好ましくはその効果が相乗的、相補的又は追加的になるように投与されるのがよい。代表的なポリグルタミン病には、球脊髄性筋萎縮症 (ケネディー病)、ハンチントン舞踏病、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (ハウリバー症候群)、脊髄小脳失調症1型、脊髄小脳失調症2型、脊髄小脳失調症3型 (マチャド・ジョセフ病)、脊髄小脳失調症6型、脊髄小脳失調症7型又は脊髄小脳失調症17型が含まれるが、これらに限定されない。例示の実施形態において、対象はヒトである。例示の実施形態においては、レスベラトロールの18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150 mg/kg又はそれ以上と同等又はそれよりも高いサーチュイン活性化作用を有するサーチュイン活性化化合物の量がヒト対象に投与される。別の実施形態においては、レスベラトロールの少なくとも18、20、25

10

20

30

40

50

、30、35、40、50、60、75、100、150mg/kg又はそれ以上がヒト対象に投与される。

【0007】

別の実施形態において、本発明は虚血性事象又は疾患に起因する神経障害を処置又は予防する方法を提供し、それを必要とする対象に対して、SIRT1又はSir2等といったサーチュインの活性又はタンパク質レベルを増加させる物質を治療有効量投与することを含む。この物質はサーチュイン活性化化合物又は塩又はそのプロドラッグである場合がある。このサーチュイン活性化化合物は、好ましくはヒトSir2、即ちSIRT1のタンパク質活性を刺激するのがよい。この方法は、化学式1～25、30、32～65及び69～88からなる群から選択される化学式又はその塩又はそのプロドラッグを有するサーチュイン活性化化合物を提供することを含む場合がある。サーチュイン活性化化合物は、フラボン、スチルベン、フラバノン、イソフラボン、カテキン、カルコン、タンニン及びアントシアニン又はその類似体又は誘導体である場合がある。サーチュイン活性化化合物は、レスベラトロール、プテイン、ピセアタンノール、イソリキリチゲニン、フィセチン、ルテオリン、3, 6, 3', 4'-テトラヒドロキシフラボン、ケルセチン及びその類似体及び誘導体からなる群から選択される場合がある。代表的な虚血性事象又は疾患には、例えば脳卒中、冠動脈疾患、脳卒中、気腫、出血性ショック、不整脈（心房細動等）、末梢血管疾患、移植に起因する外傷、うっ血性心不全又は心筋梗塞が含まれる。例示的实施形態において、対象はヒトである。例示的实施形態においては、レスベラトロールの18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150mg/kg又はそれ以上と同等又はそれよりも高いサーチュイン活性化作用を有するサーチュイン活性化化合物の量がヒト対象に投与される。別の実施形態においては、レスベラトロールの少なくとも18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150mg/kg又はそれ以上がヒト対象に投与される。

【0008】

更に別の実施形態において、本発明は化学療法誘発性神経障害を処置又は予防する方法を提供し、必要とする対象に対して、SIRT1又はSir2等といったサーチュインの活性又はタンパク質レベルを増加させる物質を治療有効量投与することを含む。この物質はサーチュイン活性化化合物又は塩又はそのプロドラッグである場合がある。このサーチュイン活性化化合物は、好ましくはヒトSir2、即ちSIRT1のタンパク質活性を刺激するのがよい。この方法は、化学式1～25、30、32～65及び69～88からなる群から選択される化学式又はその塩又はそのプロドラッグを有するサーチュイン活性化化合物を提供することを含む場合がある。サーチュイン活性化化合物は、フラボン、スチルベン、フラバノン、イソフラボン、カテキン、カルコン、タンニン及びアントシアニン又はその類似体又は誘導体である場合がある。サーチュイン活性化化合物は、レスベラトロール、プテイン、ピセアタンノール、イソリキリチゲニン、フィセチン、ルテオリン、3, 6, 3', 4'-テトラヒドロキシフラボン、ケルセチン及びその類似体及び誘導体からなる群から選択される場合がある。特定の実施形態において、化学療法剤にはビンカアルカロイド類（ビンブラスチン、ビンクリスチン又はビンデシン等）又はシスプラチンが含まれる。例示的实施形態において、対象はヒトである。例示的实施形態においては、レスベラトロールの18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150mg/kg又はそれ以上と同等又はそれよりも高いサーチュイン活性化作用を有するサーチュイン活性化化合物の量がヒト対象に投与される。別の実施形態においては、レスベラトロールの少なくとも18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150mg/kg又はそれ以上がヒト対象に投与される。

【0009】

別の実施形態において、本発明は神経変性障害又は障害を処置又は予防する方法を提供し、それを必要とする対象に対して、例えばGW0742又はGW501516といったPPARδアゴニストを治療有効量投与することを含む。

【0010】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、本発明は神経変性障害又は障害を処置又は予防する方法を提供し、それを必要とする対象に対して、少なくとも1つのサーチュイン活性化化合物と少なくとも1つのPPARアゴニストを治療有効量、併用投与することを含む。このサーチュイン活性化化合物は、好ましくはヒトS i r 2、即ちS I R T 1のタンパク質活性を刺激するのがよい。この方法は、化学式1～25、30、32～65及び69～88からなる群から選択される化学式又はその塩又はそのプロドラッグを有するサーチュイン活性化化合物を提供することを含む場合がある。サーチュイン活性化化合物は、フラボン、スチルベン、フラバノン、イソフラボン、カテキン、カルコン、タンニン及びアントシアニジン又はその類似体又は誘導体である場合がある。サーチュイン活性化化合物は、レスベラトロール、ブテイン、ピセアタンノール、イソリキリチゲニン、フィセチン、ルテオリン、3, 6, 3', 4'-テトラヒドロキシフラボン、ケルセチン及びその類似体及び誘導体からなる群から選択される場合がある。種々の実施形態において、PPARアゴニストは、PPAR α アゴニスト、PPAR γ アゴニスト又はPPAR δ アゴニストである場合がある。サーチュイン活性化化合物及びPPARアゴニストの投与法は幅広く考慮されている。サーチュイン活性化化合物及びPPARアゴニストは同じ方法で又は同時に投与される必要はないが、好ましくはその効果が相乗的、相補的又は追加的になるように投与されるのがよい。代表的な神経変性障害には、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、ハンチントン舞踏病(HD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS; ルーゲーリック病)、びまん性レビー小体病、有棘赤血球舞踏病、原発性側索硬化症、多発性硬化症(MS)、フリードライヒ運動失調、化学療法誘発性神経障害が含まれるが、これらに限定されない。例示的实施形態において、対象はヒトである。例示的实施形態においては、レスベラトロールの18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150mg/kg又はそれ以上と同等又はそれよりも高いサーチュイン活性化作用を有するサーチュイン活性化化合物の量がヒト対象に投与される。別の実施形態においては、レスベラトロールの少なくとも18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150mg/kg又はそれ以上がヒト対象に投与される。

【0011】

更に別の実施形態において、本発明は炎症を伴う神経変性障害又は障害を処置又は予防する方法を提供し、それを必要とする対象に対して、抗炎症剤及びサーチュイン活性化化合物を治療有効量、併用投与することを含む。このサーチュイン活性化化合物は、好ましくはヒトS i r 2、即ちS I R T 1のタンパク質活性を刺激するのがよい。この方法は、化学式1～25、30、32～65及び69～88からなる群から選択される化学式又はその塩又はそのプロドラッグを有するサーチュイン活性化化合物を提供することを含む場合がある。サーチュイン活性化化合物は、フラボン、スチルベン、フラバノン、イソフラボン、カテキン、カルコン、タンニン及びアントシアニジン又はその類似体又は誘導体である場合がある。サーチュイン活性化化合物は、レスベラトロール、ブテイン、ピセアタンノール、イソリキリチゲニン、フィセチン、ルテオリン、3, 6, 3', 4'-テトラヒドロキシフラボン、ケルセチン及びその類似体及び誘導体からなる群から選択される場合がある。代表的な抗炎症剤には、例えばステロイド系抗炎症剤、非ステロイド系抗炎症剤及び非ステロイド系免疫調整剤が含まれる。炎症を伴う代表的な神経変性障害には、例えばアルツハイマー病(AD)、ハンチントン舞踏病(HD)及びその他のポリグルタミン病、パーキンソン病(PD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS; ルーゲーリック病)、及び多発性硬化症(MS)が含まれる。サーチュイン活性化化合物及び抗炎症剤の投与法は幅広く考慮されている。サーチュイン活性化化合物及び抗炎症剤は同じ方法で又は同時に投与される必要はないが、好ましくはその効果が相乗的、相補的又は追加的になるように投与されるのがよい。代表的な神経変性障害には、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、ハンチントン舞踏病(HD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS; ルーゲーリック病)、びまん性レビー小体病、有棘赤血球舞踏病、原発性側索硬化症、多発性硬化症(MS)、フリードライヒ運動失調、化学療法誘発性神経障害が含まれるが、これらに限定されない。例示的实施形態において、対象はヒトである。例示的实施形態において

10

20

30

40

50

は、レスベラトロールの18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150mg/kg又はそれ以上と同等かそれよりも高いサーチュイン活性化作用を有するサーチュイン活性化化合物の量がヒト対象に投与される。別の実施形態においては、レスベラトロールの少なくとも18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150mg/kg又はそれ以上がヒト対象に投与される。

【0012】

別の実施形態において、本発明は神経細胞の外傷を処置又は予防する方法を提供し、神経細胞とSIRT1又はSir2といったサーチュインの活性又はタンパク質レベルを増加させる物質とを接触させることを含む。この物質はサーチュイン活性化化合物又は塩又はそのプロドラッグである場合がある。このサーチュイン活性化化合物は、好ましくはヒトSir2、即ちSIRT1のタンパク質活性を刺激するのがよい。この方法は、化学式1~25、30、32~65及び69~88からなる群から選択される化学式又はその塩又はそのプロドラッグを有するサーチュイン活性化化合物を提供することを含む場合がある。サーチュイン活性化化合物は、フラボン、スチルベン、フラバノン、イソフラボン、カテキン、カルコン、タンニン及びアントシアニン又はその類似体又は誘導体である場合がある。サーチュイン活性化化合物は、レスベラトロール、ブテイン、ピセアタンノール、イソリキリチゲニン、フィセチン、ルテオリン、3, 6, 3', 4'-テトラヒドロキシフラボン、ケルセチン及びその類似体及び誘導体からなる群から選択される場合がある。外傷は、例えば外科的施術又は物理的な傷害によって生じる場合がある。例示的实施形態において、対象はヒトである。例示的实施形態においては、レスベラトロールの18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150mg/kg又はそれ以上と同等又はそれよりも高いサーチュイン活性化作用を有するサーチュイン活性化化合物の量がヒト対象に投与される。別の実施形態においては、レスベラトロールの少なくとも18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150mg/kg又はそれ以上がヒト対象に投与される。

【0013】

別の実施形態において、本発明は、ミトコンドリア活性の上昇によって利益を受ける対象における対象の神経変性障害又は障害を処置する方法を提供し、必要とする対象に対して、サーチュイン活性化化合物を治療有効量投与することを含む。サーチュイン活性化化合物はミトコンドリア活性及び／又はミトコンドリアの質量を増加させる場合がある。特定の実施形態において、この方法は更に、対象に対して、ビタミン、補因子、抗酸化物質、コエンザイムQ₁₀、L-カルニチン、チアミン、リボフラビン、ナイアシンアミド、葉酸、ビタミンE、セレン、リボ酸又はプレドニゾンの1つ以上の物質と、サーチュイン活性化化合物を併用投与することを含む場合がある。特定の実施形態において、この方法は、サーチュイン活性化化合物と、痙攣を緩和する薬剤、神経障害性疼痛を緩和する薬剤又は抗神経変性剤といった神経変性障害又は障害の症状を緩和する1つ以上の物質を併用投与することを含む場合がある。例示的实施形態において、対象はヒトである。例示的实施形態においては、レスベラトロールの18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150mg/kg又はそれ以上と同等又はそれよりも高いサーチュイン活性化作用を有するサーチュイン活性化化合物の量がヒト対象に投与される。別の実施形態においては、レスベラトロールの少なくとも18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150mg/kg又はそれ以上がヒト対象に投与される。

【0014】

又、血液凝固障害を予防又は処置する方法も提供される。この方法は、それを必要とする対象に対して、SIRT1又はSir2といったサーチュインの活性又はタンパク質レベルを増加させる物質を治療有効量投与することを含む場合がある。この物質はサーチュイン活性化化合物又は塩又はそのプロドラッグである場合がある。このサーチュイン活性化化合物は、好ましくはヒトSir2、即ちSIRT1のタンパク質活性を刺激するのがよい。この方法は、化学式1~25、30、32~65及び69~88からなる群から選択される化学式又はその塩又はそのプロドラッグを有するサーチュイン活性化化合物を提

供することを含む場合がある。サーチュイン活性化化合物は、フラボン、スチルベン、フラバノン、イソフラボン、カテキン、カルコン、タンニン及びアントシアニン又はその類似体又は誘導体である場合がある。サーチュイン活性化化合物は、レスベラトロール、ブテイン、ピセアタンノール、イソリキリチゲニン、フィセチン、ルテオリン、3, 6, 3', 4'-テトラヒドロキシフラボン、ケルセチン及びその類似体及び誘導体からなる群から選択される場合がある。特定の実施形態において、血液凝固障害を予防又は処置する方法は更に、別の抗凝固剤、抗血栓塞栓剤又は抗血栓剤を対象に治療有効量投与、即ち併用投与することを含む場合がある。サーチュイン活性化化合物及び抗凝固／抗血栓剤の投与法は幅広く考慮されている。サーチュイン活性化化合物及び抗凝固／抗血栓剤は同じ方法で又は同時に投与される必要はないが、好ましくはその効果が相乗的、相補的又は追加的になるように投与されるのがよい。代表的な血液凝固障害には、血栓塞栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓、脳卒中、心筋梗塞、不整脈（心房細動等）、流産、アンチトロンビン I I I 欠損に起因する血栓形成傾向、プロテイン C 欠損症、プロテイン S 欠損症、活性化プロテイン C 抵抗性、異常フィブリノーゲン血症、フィブリン溶解障害、ホモシスチン尿症、妊娠、炎症性疾患、骨髄増殖性疾患、動脈硬化症、狭窄症、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、癌転移、鎌状赤血球症、糸球体腎炎等の腎炎、薬物誘発性血小板減少、及び血栓溶解療法又は血管形成術若しくは外科手術等の施術の間又は後の再閉塞が含まれるが、これらに限定されない。例示的实施形態において、対象はヒトである。例示的实施形態においては、レスベラトロールの 18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150 mg/kg 又はそれ以上と同等又はそれよりも高いサーチュイン活性化作用を有するサーチュイン活性化化合物の量がヒト対象に投与される。別の実施形態においては、レスベラトロールの少なくとも 18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150 mg/kg 又はそれ以上がヒト対象に投与される。

10

20

【0015】

又、本明細書には、対象における凝固能低下に起因する障害を予防又は処置する方法を示す。この方法は、それを必要とする対象に対して、S I R T 1 又は S i r 2 等といったサーチュインの活性又はタンパク質レベルを低下させる物質を治療有効量投与することを含む場合がある。この物質はサーチュイン抑制化合物又は塩又はそのプロドラッグである場合がある。このサーチュイン抑制化合物は、好ましくはヒト S i r 2、即ち S I R T 1 のタンパク質活性を阻害するのがよい。この方法は、化学式 26～29、31 及び 66～68 からなる群から選択される化学式又はその塩又はそのプロドラッグを有するサーチュイン阻害化合物を提供することを含む場合がある。特定の実施形態において、サーチュイン阻害化合物はニコチンアミドである場合がある。この方法は更に、対象に対して別の凝血促進剤を治療有効量投与、即ち併用投与することを含む場合がある。本発明のサーチュイン阻害化合物及び凝血促進剤の投与法は幅広く考慮されている。サーチュイン阻害化合物及び凝血促進剤は同じ方法で又は同時に投与される必要はないが、好ましくはその効果が相乗的、相補的又は追加的になるように投与されるのがよい。凝固能低下に起因する代表的な障害には、血友病 A、血友病 B 及びフォンウィルブラント病が含まれるが、これらに限定されない。例示的实施形態において、対象はヒトである。

30

40

【0016】

別の実施形態において、本発明は血液凝固を抑制する方法を提供し、血球と S I R T 1 又は S i r 2 等といったサーチュインの活性又はタンパク質レベルを増加させる物質とを接触させることを含む場合がある。この物質は、サーチュイン活性化化合物又は塩又はそのプロドラッグである場合がある。このサーチュイン活性化化合物は、好ましくはヒト S i r 2、即ち S I R T 1 のタンパク質活性を刺激するのがよい。例示的实施形態において、対象はヒトである。例示的实施形態においては、レスベラトロールの 18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150 mg/kg 又はそれ以上と同等又はそれよりも高いサーチュイン活性化作用を有するサーチュイン活性化化合物の量がヒト対象に投与される。別の実施形態においては、レスベラトロールの少なくとも 18、2

50

0、25、30、35、40、50、60、75、100、150 mg/kg 又はそれ以上がヒト対象に投与される。

【0017】

別の実施形態において、本発明は血液凝固を促進する方法を提供し、血球と SIRT1 又は Sir2 等といったサーチュインの活性又はタンパク質レベルを低下させる物質とを接触させることを含む場合がある。この物質は、サーチュイン阻害化合物又は塩又はそのプロドラッグである場合がある。このサーチュイン抑制化合物は、ヒト Sir2、即ち SIRT1 のタンパク質活性を阻害する場合がある。例示的实施形態において、対象はヒトである。例示的实施形態において、レスベラトロールの 18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150 mg/kg 又はそれ以上と同等又はそれよりも高いサーチュイン阻害作用を有するサーチュイン阻害化合物の量がヒト対象に投与される。別の実施形態においては、レスベラトロールの少なくとも 18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150 mg/kg 又はそれ以上がヒト対象に投与される。

10

【0018】

又、神経変性障害又は血液凝固障害を処置又は予防する薬剤の製造のためのサーチュイン活性化化合物の使用法；又は対象における神経細胞の傷害を予防又は抑制するため、又は対象における血液凝固を抑制するための薬剤の製造のためのサーチュイン活性化化合物の使用法も提供される。別の実施形態においては、対象における血液凝固を促進又は誘発するための薬剤の製造のためのサーチュイン阻害化合物の使用法が提供される。例示的实施形態において、対象はヒトである。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

1. 定義

本明細書で使用される以下の用語及び語句は以下の意味を持つものとする。特に記載がない限り、本明細書で使用される全ての技術的及び科学的用語は、当業者に広く理解されるのと同じ意味を有する。

【0020】

文脈において特に別の意味が明示されない限り、単数形の「a」、「an」及び「the」は複数の言及も含む。

30

【0021】

本明細書で使用される「物質」という用語は、化学化合物、化学化合物の混合物、生物学的巨大分子（核酸、抗体、タンパク質又はその一部、例えばペプチド）又は細菌、植物、真菌若しくは動物（特にほ乳類）の細胞又は組織等の生物学的材料の抽出物を示す。こうした物質はその活性により、対象の局所又は全身に作用する生物学的、生理学的又は薬理学的活性物質（又は複数の該物質）である「治療薬」として好適となる可能性がある。

【0022】

化合物を指して使用される「天然の形態」とは、それ自体が自然に認められる形態、例えば組成物中にある化合物を意味する。例えば、レスベラトロールは赤ワインに認められるため、これは天然の形態で赤ワインに存在すると言える。例えば、化合物が精製され、その化合物と共に自然の状態で認められる他の分子の少なくとも一部から分離されている場合、その化合物は天然の形態とはならない。「天然の化合物」とは、自然の状態で認められる化合物、例えば人間によって設計されていない化合物を指す。天然の化合物は人工的に作られている場合もあれば、天然に作られている場合もある。

40

【0023】

「サーチュイン調節物質」は、サーチュインタンパク質の機能的特性又は生物学的活性を上方制御（活性化又は刺激）するか、下方制御（阻害又は抑制）するか、それとは別の様態で変化させる化合物を指す。サーチュイン調節物質は、直接的又は間接的にサーチュインタンパク質を調節すべく作用する場合がある。特定の実施形態において、サーチュイン調節物質は、サーチュイン活性化物質又はサーチュイン阻害物質である場合がある。

50

【0024】

「サーチュイン活性化物質」は、サーチュインタンパク質レベルを増加させる、及び／又はサーチュインタンパク質の少なくとも1つの活性を増加させる化合物を指す。例示的实施形態において、サーチュイン活性化物質は、サーチュインタンパク質の少なくとも1つの生物学的活性を少なくとも約10%、25%、50%、75%、100%又はそれ以上増加させる場合がある。サーチュインタンパク質の代表的な生物学的活性には、例えばヒストン及びp53の脱アセチル化；寿命の延長；ゲノム安定性の上昇；転写抑制；及び母細胞と娘細胞の間の酸化タンパク質の分離制御が含まれる。代表的なサーチュイン活性化化合物には、例えば、化学式1～25、30及び69～88の群から選択される化学式を有する化合物が含まれる。

10

【0025】

「サーチュイン阻害物質」は、サーチュインタンパク質レベルを減少させる、及び／又はサーチュインタンパク質の少なくとも1つの活性を減少させる化合物を指す。例示的实施形態において、サーチュイン阻害物質は、サーチュインタンパク質の少なくとも1つの生物学的活性を少なくとも約10%、25%、50%、75%、100%又はそれ以上減少させる場合がある。サーチュインタンパク質の代表的な生物学的活性には、例えばヒストン及びp53の脱アセチル化；寿命の延長；ゲノム安定性の上昇；転写抑制；及び母細胞と娘細胞の間の酸化タンパク質の分離制御が含まれる。代表的なサーチュイン活性化化合物には、化学式26～29、31及び66～68の群から選択される化学式を有する化合物が含まれる。

20

【0026】

「サーチュインタンパク質」は、サーチュイン脱アセチル化酵素タンパク質ファミリー、又は好ましくは酵母Sir2（ジェンバンク受入番号P53685）、シノラブダイティス・エレガンスSir-2.1（ジェンバンク受入番号NP_501912）及びヒトSIRT1（ジェンバンク受入番号NM_012238及びNP_036370（又はAF083106））及びSIRT2（ジェンバンク受入番号NM_030593及びAF083107）タンパク質を含むSir2ファミリーのメンバーを指す。その他のファミリーメンバーには、「HST（homologues of Sir two）遺伝子」と呼ばれる4つの追加的な酵母Sir2様遺伝子であるHST1、HST2、HST3及びHST4、並びにその他5つのヒト相同体であるhSIRT3、hSIRT4、hSIRT5、hSIRT6及びhSIRT7が含まれる（Brachmann, et al., (1995) Genes Dev. 9:2888、及びFrye, et al., (1999) BBRC 260:273）。好ましいサーチュインには、SIRT2よりもSIRT1即ちhSIRT1及び／又はSir2との相同性の高いもの、例えばSIRT1には存在するが、SIRT2には存在しない、SIRT3が有するようなN末端配列の少なくとも一部を有するメンバーがある。

30

【0027】

「SIRT1タンパク質」はサーチュイン脱アセチル化酵素のSir2ファミリーのメンバーを指す。一実施形態において、SIRT1タンパク質には、酵母Sir2（ジェンバンク受入番号P53685）、シノラブダイティス・エレガンスSir-2.1（ジェンバンク受入番号NP_501912）及びヒトSIRT1（ジェンバンク受入番号NM_012238及びNP_036370（又はAF083106））及びヒトSIRT2（ジェンバンク受入番号NM_012237、NM_030593、NP_036369、NP_085096及びAF083107）タンパク質、並びにその等価物及び断片が含まれる。別の実施形態において、SIRT1タンパク質には、ジェンバンク受入番号NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369及びP53685に記載のアミノ酸配列からなる配列を含むか、本質的にこの配列からなるポリペプチドが含まれる。SIRT1タンパク質には、ジェンバンク受入番号NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369及びP53685に記載のアミノ酸配列の全て又は一部；ジェンバンク受入番号NP_036370、N

40

50

P__501912、NP__085096、NP__036369及びP53685に記載のアミノ酸配列と1～約2、3、5、7、10、15、20、30、50、75又はそれ以上の保存的アミノ酸置換基；ジェンバンク受入番号NP__036370、NP__501912、NP__085096、NP__036369及びP53685と少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%同一のアミノ酸配列及びその機能的断片、を含むポリペプチドが含まれる。本発明のポリペプチドには又は、ジェンバンク受入番号NP__036370、NP__501912、NP__085096、NP__036369及びP53685の同族体（例えばオーソログ及びパラログ）、変異体又は断片も含まれる。

【0028】

「サーチュインの生物学的活性部分」は、脱アセチル化する能力等の生物学的活性を有するサーチュインタンパク質の一部を指す。サーチュインの生物学的活性部分は、サーチュインのコアドメインを含む場合がある。例えば、SIRT1核酸配列のヌクレオチド237～932によりコードされるSIRT1タンパク質配列のアミノ酸62～293は、NAD⁺結合ドメイン及び基質結合ドメインを包含する。このため、この領域は時にコアドメインと呼ばれる。同様にコアドメインと呼ばれることがあるその他のSIRT1の生物学的活性部分には、SIRT1核酸配列のヌクレオチド834～1394によりコードされるSIRT1タンパク質配列のアミノ酸約261～447；SIRT1核酸配列のヌクレオチド777～1532によりコードされるSIRT1タンパク質配列のアミノ酸約242～493；SIRT1核酸配列のヌクレオチド813～1538によりコードされるSIRT1タンパク質配列のアミノ酸約254～495が含まれる。

【0029】

サーチュインの「直接活性化物質」は、サーチュインと結合することでそれを活性化する分子である。サーチュインの「直接阻害物質」は、サーチュインと結合することでそれを阻害する分子である。

【0030】

包括的な広い意味合いで使用される「含む」という用語は、追加的な要素が含まれる場合があることを意味する。

【0031】

「含む」という用語は、「含まれるが、これ（ら）に限定されない」という意味で使用される。「含む」及び「含まれるが、これ（ら）に限定されない」という用語は同義で使用する。

【0032】

「相同率」という用語は、2つのアミノ酸配列又は2つのヌクレオチド配列の間の配列の相同性を指す。相同性は、比較目的で各配列を整列化し、各配列中の位置を比較することによって測定することができる。比較した配列中の同じ位置が同じ塩基又はアミノ酸で占められている場合、それらの分子はその位置において相同となる。同じ部位が同じ又は類似（例えば立体的及び／又は電子的に類似）のアミノ酸残基で占められている場合、それらの分子はその位置において同族（類似）であると呼ぶことができる。同族性、類似性又は相同性を百分率で表したものが、比較した配列により占められる位置における相同又は類似のアミノ酸の数の関数を指す。FASTA、BLAST又はENTREZをはじめとする種々の整列化アルゴリズム及び／又はプログラムが使用される場合もある。FASTA及びBLASTは、GCG配列分析パッケージ（ウィスコンシン大学〔米国ウィスコンシン州マディソン〕）の一部として利用可能であり、例えばデフォルトの設定で 사용할ことができる。ENTREZは、National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, National Institutes of Health（米国メリーランド州ベセスダ）を介して利用することができる。一実施形態において、2つの配列の相同率は、GCGプログラムを使用してギャップ重量1にて決定することができ、例えば、各アミノ酸のギャップは、2つの配列間で1つのアミノ酸又はヌクレ

10

20

30

40

50

オチドのミスマッチとなるかのように重み付けされる。

【0033】

整列化のその他の技法については、Methods in Enzymology, vol. 266: Computer Methods for Macromolecular Sequence Analysis (1996), ed. Doolittle, Academic Press, Inc., a division of Harcourt Brace & Co., San Diego, California, USAに記載されている。好ましくは、配列内のギャップを許容する整列化プログラムは、配列を整列化するために使用するのがよい。Smith-Watermanは、配列の整列化においてギャップを許容するアルゴリズムの一種である。Met 10
h. Mol. Biol. 70: 173-187 (1997)を参照されたい。又、Needleman-Wunsch整列化法を使用するGAPプログラムを使用して、配列を整列化することもできる。代替の検索方法では、MASPARコンピュータで作動するMPSEARCHソフトウェアを使用する。MPSEARCHは、Smith-Watermanアルゴリズムを使用して、大規模並列処理コンピュータ上に配列を記録する。この手法は、遠距離で関連するマッチングをピックアップする能力を向上させ、特に小さなギャップ及びヌクレオチド配列エラーに対して耐性を持つ。核酸をコードしたアミノ酸配列を使用することで、タンパク質及びDNAの両データベースを検索することができる。

【0034】

「ポリヌクレオチド」及び「核酸」という用語は同義で使用される。これらは、あらゆる長さのヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチド若しくはリボヌクレオチドの何れか、又はその類似体の重合体を指す。ポリヌクレオチドは既知又は未知の任意の三次元構造を有する場合があり、又任意の機能を果たす場合がある。以下がポリヌクレオチドの代表的な例であるが、これらに限定されない：遺伝子又は遺伝子断片のコード又は非コード領域、連鎖解析で規定された遺伝子座（複数の遺伝子座）、エクソン、イントロン、メッセンジャーRNA（mRNA）、転移RNA、リボソームRNA、リボザイム、cDNA、組み換えポリヌクレオチド、分枝ポリヌクレオチド、プラスミド、ベクター、任意の配列の単離DNA、任意の配列の単離RNA、核酸プローブ及びプライマー。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチド及びヌクレオチド類似体といった修飾ヌクレオチドを含む場合 30
がある。ヌクレオチド構造に修飾がある場合は、ポリマーの会合前又は後にその修飾はなされる場合がある。ヌクレオチドの配列は非ヌクレオチドによって遮断される場合がある。ポリヌクレオチドは、例えば標識成分との抱合等により更に修飾される場合がある。「組み換え」ポリヌクレオチドという用語は、天然に発生するものではないか、非天然の状況において別のポリヌクレオチドと結合する、ゲノム、cDNA、半合成又は合成のポリヌクレオチドを意味する。

【0035】

「患者」、「対象」又は「宿主」は、ヒト又はヒト以外の動物の何れかを指す。

【0036】

アミノ酸配列に接続して使用される「実質的に同族」という用語は、互いに配列において実質的に相同であるか類似しており、立体配座の相同性をもたらし、それによって1つ 40
以上の生物学的活性（免疫学的活性を含む）を有用な程度に保持する配列を指す。この用語は配列の共通の進化を暗示する意図は有さない。

【0037】

「調節」という用語は当該分野で認知されており、反応の上方制御（活性化又は刺激）、下方制御（阻害又は抑制）、又はそれらの組み合わせた若しくは個別の両方を指す。

【0038】

「予防的」又は「治療的」処置という用語は当該分野で認知されており、宿主への薬物の投与を指す。望ましくない状態（宿主動物の疾患又はその他の望ましくない状態）の臨床徴候の発現前に投与される場合、その処置は予防的であり、即ちその望ましくない状態が発現することから宿主を保護する効果を持つ。それに対し、望ましくない状態の発現後 50

に投与される場合、その処置は治療的である（即ち、すでに存在する望ましくない状態又はその副作用を軽減、改善又は維持することを目的としている）。

【0039】

「ほ乳動物」という用語は当該分野で既知であり、代表的なほ乳動物には、ヒト、霊長類、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ及びげっ歯類（マウス及びラット等）が含まれる。

【0040】

化合物を指して使用される「生物学的に利用可能な」という用語は当該分野で認知されており、それを投与された対象又は患者に吸収されるか、組み込まれるか、別の方法で生理学的に利用される化合物又は投与量の化合物の一部の形態を指す。

【0041】

「薬学的に許容される塩」という用語は当該分野で認知されており、例えば本明細書に記載の組成物に含まれている塩をはじめとして、化合物の比較的毒性の低い無機酸及び有機酸が添加された塩を指す。

【0042】

「薬学的に許容される担体」という用語は当該分野で認知されており、任意の臓器又は身体の一部から別の臓器又は身体の一部へその何れかの対象組成物又は成分を運ぶ又は輸送することに関与する、液体又は固体の充填剤、希釈液、調剤、溶媒又はカプセル材料等の薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクルを指す。何れの担体も、対象組成物及びその成分と適合し、患者に害を与えないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容される担体として作用する場合がある材料には、（１）乳糖、グルコース及びスクロース等の糖類；（２）コーンスターチ及びジャガイモデンプン等のデンプン類；（３）ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース及び酢酸セルロース等のセルロース及びその誘導体；（４）トラガント末；（５）麦芽；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）ココアバター及び坐剤用ワックス等の調剤；（９）ピーナツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及びダイズ油等の油類；（１０）プロピレングリコール等のグリコール類；（１１）グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール等のポリオール類；（１２）オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル等のエステル類；（１３）カンテン；（１４）水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム等の緩衝剤；（１５）アルギニン酸；（１６）無発熱物質水；（１７）等張性生食水；（１８）リンゲル液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝液；及び（２１）薬学的製剤に使用されるその他の非毒性の適合物質が含まれる。

【0043】

「全身投与」、「全身投与する」、「局所投与」及び「局所投与する」という用語は当該分野で認知されており、患者の系に入り、代謝及びその他の類似のプロセスの対象となるような、中枢神経系に直接投与する以外の方法での、対象組成物、治療的又はその他の材料の投与を指す。

【0044】

「非経口投与」及び「非経口投与する」という用語は当該分野で認知されており、経口投与及び局所投与以外の、通常は注射による投与法を指し、これには、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、関節包内、眼窩内、心臓内、皮内、腹膜内、経気管内、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、脊髄内及び胸骨内注射及び注入が含まれるが、これらに限定されない。

【0045】

「転写制御配列」は、本明細書全体で使用される遺伝学的用語であり、開始シグナル、エンハンサー及びプロモーター等、それらと作動可能に結合されたタンパク質コード配列の転写を誘発又は制御するDNA配列を指す。好ましい実施形態において、組み換え遺伝子の１つの転写は、その発現が意図される細胞型において組み換え遺伝子の発現を制御するプロモーター配列（又はその他の転写制御配列）の制御下にあるのがよい。又、組み換え遺伝子は、本明細書に記載の遺伝子の天然形態の転写を制御する配列と同じであるか、異なる転写制御配列の制御下にあってもよいことも理解されたい。

【0046】

「ベクター」は、挿入された核酸分子を宿主細胞の中及び／又は間に移送する自己複製核酸分子である。この用語には、核酸分子の細胞内への挿入に主として機能するベクター、核酸の複製に主として機能する複製ベクター、及びDNA又はRNAの転写及び／又は翻訳に機能する発現ベクターが含まれる。又、上記の機能の1つ以上を提供するベクターも含まれる。本明細書で使用される「発現ベクター」は、適切な宿主細胞に導入された場合にポリペプチドに転写及び翻訳できるポリヌクレオチドとして定義される。「発現系」は通常、目的とする発現産物を産生するべく機能できる発現ベクターからなる好適な宿主細胞を意味する。

【0047】

病態又は疾患を「処置する」とは、その病態又は疾患の少なくとも1つの症状を治癒並びに改善することを指す。

【0048】

「c i s」という用語は当該分野で認知されており、2個の原子又は基を二重結合の周囲に整列させて、それらの原子又は基がその二重結合の同じ側にあるようにする整列を指す。C i s配置は、(Z)配置と標示されることが多い。

【0049】

「t r a n s」という用語は当該分野で認知されており、2個の原子又は基を二重結合の周囲に整列させて、それらの原子又は基がその二重結合の反対側にあるようにする整列を指す。T r a n s配置は、(E)配置と標示されることが多い。

【0050】

「共有結合」という用語は当該分野で認知されており、電子が静電気により2つの原子の両方の核に引き付けられ、その核間の電子密度の上昇による正味の作用が核間の反発力を相殺する、2つの原子間の結合を指す。共有結合という用語には、その結合が金属イオンとのものである場合には配位結合が含まれる。

【0051】

「治療剤」という用語は当該分野で認知されており、対象の局所又は全身に作用する生物学的、生理学的又は薬理学的活性物質である何れかの化学成分を指す。この用語は又、疾患の診断、治癒、緩和、処置若しくは予防、又は動物若しくはヒトにおける望ましい肉体的又は精神的発達及び／又は状態の強化に使用することを目的とした何れかの物質も意味する。

【0052】

「治療効果」という用語は当該分野で認知されており、薬理学的活性物質によりもたらされる動物、特にほ乳動物、更に具体的にはヒトの局所又は全身的效果を指す。「治療有効量」という語句は、何れかの処置に適用できる妥当な利益／リスク比で何らかの望ましい局所又は全身的效果をもたらすような物質の量を意味する。こうした物質の治療有効量は、処置する対象及び疾患状態、対象の体重及び年齢、疾患状態の重症度、投与方法等によって異なるが、これらは当業者には容易に決定できることである。例えば、本明細書に記載の特定の組成物は、こうした処置に適用できる妥当な利益／リスク比で神経変性障害又は血液凝固障害又はその合併症に望ましい効果をもたらすのに十分な量で投与される場合がある。

【0053】

「合成」という用語は当該分野で認知されており、i n v i t r oにおける化学又は酵素合成による生成を指す。

【0054】

「メソ化合物」という用語は当該分野で認知されており、少なくとも2つの不斉中心を有するがその対称の面又は点によりアキラルである化学化合物を指す。

【0055】

「キラル」という用語は当該分野で認知されており、それ自身の鏡像の上に重ねることができない特性を有する分子を指すのに対し、「アキラル」という用語はそれ自身の鏡像

10

20

30

40

50

の上に重ねることができる分子を指す。「プロキラル分子」という用語は、特別なプロセスを経てキラル分子に変換される可能性を有する分子である。

【0056】

「立体異性体」という用語は当該分野で認知されており、同一の化学構成を有するが、空間内の原子又は基の配置が異なる化合物を指す。特に、「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることのできない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を指す。一方、「ジアステレオマー」は、2つ以上の不斉中心を有し、その分子が互いの鏡像ではない立体異性体を指す。

【0057】

更に、「立体選択的プロセス」とは、その産物のその他の可能な立体異性体よりも反応産物の特定の立体異性体が優先的に生成されるプロセスである。「エナンチオ選択的プロセス」は、ある反応産物の2つの可能なエナンチオマーのうち1つが優先して生成されるプロセスである。

【0058】

「位置異性体」という用語は当該分野で認知されており、同じ分子式を有するが原子の連結性が異なる化合物を指す。したがって、「位置選択的プロセス」は、幾つかの中から特定の位置異性体が優先的に生成されるプロセスであり、例えば、特定の位置異性体の収率が統計学的に有意に上昇するような反応である。

【0059】

「エピマー」という用語は当該分野で認知されており、同一の化学構成を有し、1つ以上の立体中心を含むが、これらの立体中心のうちの1つのみにおいて配置が異なる分子を指す。

【0060】

「ED₅₀」という用語は当該分野で認知されている。特定の実施形態において、ED₅₀はその最大反応又は効果の50%が生じる薬物の用量、或いは被験物質又は製剤の50%で規定の反応を生じる用量を意味する。「LD₅₀」という用語は当該分野で認知されている。特定の実施形態において、LD₅₀は被験者の50%が死亡する薬物の用量を意味する。「治療指数」という用語は当該分野で認知されている用語であり、LD₅₀/ED₅₀として定義される薬物の治療指数を指す。

【0061】

「構造活性相関」又は「(SAR)」という用語は当該分野で認知されており、薬物又はその他の化合物の分子構造を変化させることで、その生物学的活性、例えば受容体、酵素、核酸又はその他の標的等との相互作用が変化する方法等を指す。

【0062】

「脂肪族」という用語は当該分野で認知されており、直鎖、分枝、環状のアルカン、アルケン又はアルキンを指す。特定の実施形態において、本発明の化合物の脂肪族基は直鎖又は分枝であって、1～約20個の炭素原子を有する。

【0063】

「アルキル」という用語は当該分野で認知されており、これには、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基及びシクロアルキル置換アルキル基をはじめとする飽和脂肪族基が含まれる。特定の実施形態において、直鎖又は分枝鎖アルキルは、その主鎖において約30個以下の炭素原子（例えば直鎖ではC₁—C₃₀、分枝鎖ではC₃—C₃₀）、或いは約20個以下の炭素原子を有する。同様に、シクロアルキル類はその環構造において約3～約10個、或いは約5、6又は7個の炭素原子を有する。「アルキル」という用語は又、ハロ置換アルキル類を含むものとしても定義される。

【0064】

「アラルキル」という用語は当該分野で認知されており、アリール基で置換されたアルキル基を指す（芳香族又はヘテロ芳香族基等）。

【0065】

10

20

30

40

50

「アルケニル」及び「アルキニル」という用語は当該分野で認知されており、前述のアルキル類と長さで類似しており置換することができるが、少なくとも1つの二重結合又は三重結合をそれぞれに含む、不飽和脂肪族基を指す。

【0066】

炭素の数について特に記載がない限り、「低アルキル」とは、上に定義される通りであるが1～約10個、或いは1～約6個の炭素原子をその主鎖において有するアルキル基を指す。同様に、「低アルケニル」及び「低アルキニル」も類似の鎖長を有する。

【0067】

「ヘテロ原子」という用語は当該分野で認知されており、炭素又は水素以外の何れかの元素の原子を指す。ヘテロ原子の例には、ボロン、窒素、酸素、リン、硫黄及びセレンが含まれる。

10

【0068】

「アリール」という用語は当該分野で認知されており、例えばベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピレン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン及びピリミジン等の0～4個のヘテロ原子が含まれる場合がある、5、6及び7員環の単環式芳香族基を指す。環構造においてヘテロ原子を有するアリール基は又、「アリール複素環」又は「複素環式芳香族」とも呼ばれる場合がある。芳香環は、1つ以上の環上において、上述のような置換基、例えばハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、複素環、芳香族又はヘテロ芳香族成分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等で置換される場合がある。「アリール」という用語には又、複数の環状環を有する多環式環系も含まれ、複数の炭素が2つの隣接環に共通であって（それらの環は「縮合環」である）、そのうちの少なくとも1つの環は芳香族であり、例えばその他の環状環はシクロアルキル類、シクロアルケニル類、シクロアルキニル類、アリール類及び／又は複素環類である場合がある。

20

【0069】

「オルソ」、「メタ」及び「パラ」という用語は当該分野で認知されており、それぞれ1, 2-、1, 3-及び1, 4-といった2個の置換基を有するベンゼン類を指す。例えば、1, 2-ジメチルベンゼン及びオルソジメチルベンゼンという名称は同義である。

30

【0070】

「複素環式」又は「複素環基」という用語は当該分野で認知されており、環構造に1～4個のヘテロ原子が含まれる、3～約10員環、或いは3～約7員環の環構造を指す。複素環は又多環である場合がある。複素環基には、例えばチオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサテン、フェノキサテン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキサラン、チオラン、オキサゾール、ペペリジン、ペペラジン、モルフォリン、ラクトン類、アゼチジノン類及びピロリジノン類等のラクタム類、スルタム類、スルトン類等が含まれる。複素環は1つ以上の位置において上述のような置換基、例えばハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、複素環、芳香族又はヘテロ芳香族成分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等で置換される場合がある。

40

【0071】

50

「多環式」又は「多環基」という用語は当該分野で認知されており、複数の炭素が2つの隣接環に共通であって、それらの環は「縮合環」である、複数の環（例えばシクロアルキル類、シクロアルケニル類、シクロアルキニル類、アリール類及び／又は複素環）を指す。隣接しない原子を介して結合している環を「架橋」環と呼ぶ。多環の各環は、上述のような置換基、例えばハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、複素環、芳香族又はヘテロ芳香族成分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等で置換される場合がある。

【0072】

「炭素環」という用語は当該分野で認知されており、環の各原子が炭素である芳香族又は非芳香族の環を指す。

【0073】

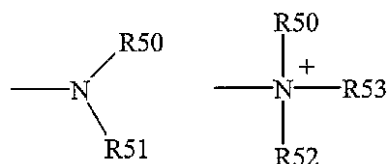
「ニトロ」という用語は当該分野で認知されており、 $-NO_2$ を指す。「ハロゲン」という用語は当該分野で認知されており、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ を指す。「スルフヒドリル」という用語は当該分野で認知されており、 $-SH$ を指す。「ヒドロキシル」という用語は $-OH$ を意味する。「スルホニル」という用語は当該分野で認知されており、 $-SO_2$ を指す。「ハリド」はハロゲン類の対応する陰イオンを指し、「シュードハリド」はCotton and Wilkinsonによる”Advanced Inorganic Chemistry”の560ページに記載の定義を有する。

【0074】

「アミン」及び「アミノ」という用語は当該分野で認知されており、未置換及び置換アミンの両方、例えば以下の一般化学式によって表される場合がある成分を指し：

【0075】

【化1】



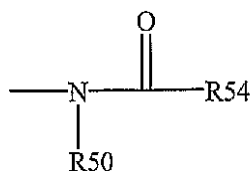
式中、R50、R51及びR52は、それぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_m-R61$ を表すか、R50及びR51が、結合するN原子と共に一緒になって、環構造に4～8原子を有する複素環を完成させ；R61はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環又は多環であり；mは0又は1～8までの整数である。特定の実施形態において、R50又はR51の1つのみがカルボニルである場合があり、例えば、R50、R51及び窒素は共に一緒になってイミドを形成しない。他の実施形態において、R50及びR51（及び場合によりR52）は、それぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル又は $-(CH_2)_m-R61$ を表す。このため、「アルキルアミン」という用語には、上に定義した通り、それに結合する置換又は未置換アルキルを有するアミン基が含まれ、即ち、R50及びR51の少なくとも一方はアルキル基である。

【0076】

「アシルアミノ」という用語は当該分野で認知されており、以下の一般化学式によって表される場合がある成分を指し：

【0077】

【化2】



10

20

30

40

50

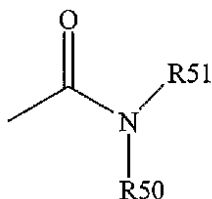
式中、R 5 0 は上に定義した通りであり、R 5 4 は水素、アルキル、アルケニル又は $-(CH_2)_m-R 6 1$ を表し、m 及び R 6 1 は上に定義した通りである。

【0078】

「アミド」という用語はアミノ置換カルボニルとして当該分野で認知されており、以下の一般化学式によって表される場合がある成分を含み：

【0079】

【化3】



10

式中、R 5 0 及び R 5 1 は上に定義した通りである。アミド類の特定の実施形態は、不安定な場合があるイミドを含まない場合がある。

【0080】

「アルキルチオ」という用語は、上に定義した通り、それに結合する硫黄ラジカルを有するアルキル基を指す。特定の実施形態において、「アルキルチオ」成分は、 $-S-$ アルキル、 $-S-$ アルケニル、 $-S-$ アルキニル及び $-S-(CH_2)_m-R 6 1$ の1つにより表され、式中、m 及び R 6 1 は上に定義した通りである。代表的なアルキルチオ基には、メチルチオ、エチルチオ等が含まれる。

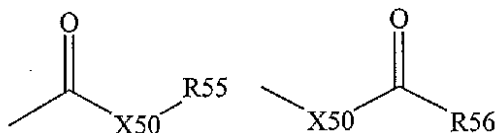
20

【0081】

「カルボニル」という用語は当該分野で認知されており、これには、以下の一般化学式によって表される場合があるような成分が含まれ：

【0082】

【化4】



30

式中、X 5 0 は結合であるか、酸素又は硫黄を表し、R 5 5 及び R 5 6 は水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_m-R 6 1$ 又は薬学的に許容される塩を表し、R 5 6 は水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_m-R 6 1$ を表し、式中、m 及び R 6 1 は上に定義した通りである。X 5 0 が酸素であり、R 5 5 又は R 5 6 が水素ではない場合、本化学式は「エステル」を表す。X 5 0 が酸素であり、R 5 5 が上に定義した通りである場合、その成分は本明細書においてカルボキシル基と呼ばれ、特に R 5 5 が水素である場合、本化学式は「カルボキシル酸」を表す。X 5 0 が酸素であり、R 5 6 が水素である場合、本化学式は「ギ酸塩」を表す。一般的に上記の化学式の酸素原子が硫黄で置換される場合、その化学式は「チオールカルボニル」基を表す。X 5 0 が硫黄であり、R 5 5 又は R 5 6 が水素ではない場合、本化学式は「チオールエステル」を表す。X 5 0 が硫黄であり、R 5 5 が水素である場合、本化学式は「チオールカルボキシル酸」を表す。X 5 0 が硫黄であり、R 5 6 が水素である場合、本化学式は「チオールギ酸塩」を表す。一方、X 5 0 が結合であり、R 5 5 が水素ではない場合、本化学式は「ケトン」基を表す。X 5 0 が結合であり、R 5 5 が水素である場合、本化学式は「アルデヒド」基を表す。

40

【0083】

「アルコキシル」又は「アルコキシ」という用語は当該分野で認知されており、上に定義した通り、それに結合した酸素ラジカルを有するアルキル基を指す。代表的なアルコキシル基には、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、tert-ブトキシ等が含まれる。

「エーテル」は酸素で共有結合した2個の炭化水素である。したがって、アルキルをエーテルにする当該アルキルの置換基は、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ アルケニル、 $-O-$ アルキ

50

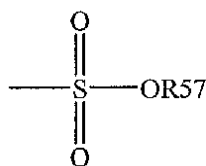
ニル、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}61$ （式中 m 及び $\text{R}61$ は上に記載した通りである）の1つによって表されるようなアルコキシルであるか、それに類似している。

【0084】

「スルホン酸塩」という用語は当該分野で認知されており、以下の一般化学式によって表される場合がある成分を指し：

【0085】

【化5】



10

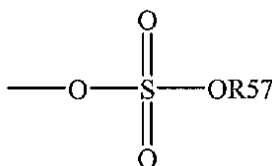
式中、 $\text{R}57$ は電子対、水素、アルキル、シクロアルキル又はアリールである。

【0086】

「硫酸塩」という用語は当該分野で認知されており、これには、以下の一般化学式によって表される場合がある成分が含まれ：

【0087】

【化6】



20

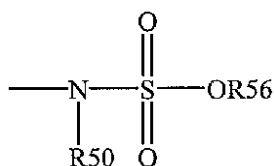
式中、 $\text{R}57$ は上に定義した通りである。

【0088】

「スルホンアミド」という用語は当該分野で認知されており、これには、以下の一般化学式によって表される場合がある成分が含まれ：

【0089】

【化7】



30

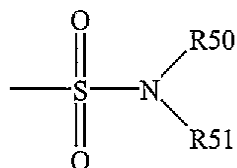
式中、 $\text{R}50$ 及び $\text{R}56$ は上に定義した通りである。

【0090】

「スルファモイル」という用語は当該分野で認知されており、以下の一般化学式によって表される場合がある成分を指し：

【0091】

【化8】



40

式中、 $\text{R}50$ 及び $\text{R}51$ は上に定義した通りである。

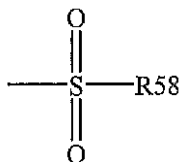
【0092】

「スルホニル」という用語は当該分野で認知されており、以下の一般化学式によって表される場合がある成分を指し：

【0093】

50

【化 9】



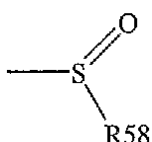
式中、R 5 8 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールの何れか 1 つである。

【0 0 9 4】

「スルホキシド」という用語は当該分野で認知されており、以下の一般化学式によって表される場合がある成分を指し： 10

【0 0 9 5】

【化 1 0】



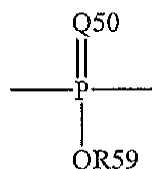
式中、R 5 8 は上に定義した通りである。

【0 0 9 6】

「ホスホリル」という用語は当該分野で認知されており、一般的に以下の化学式によって表される場合があり： 20

【0 0 9 7】

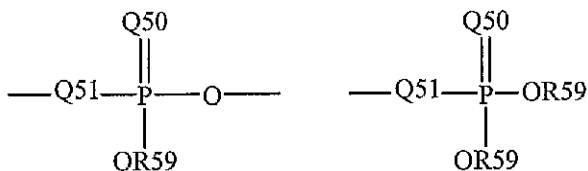
【化 1 1】



式中、Q 5 0 は S 又は O を表し、R 5 9 は水素、低アルキル又はアリールを表す。例えばアルキルを置換するために使用する場合、ホスホリルアルキルのホスホリル基は、以下の一般化学式によって表される場合があり： 30

【0 0 9 8】

【化 1 2】



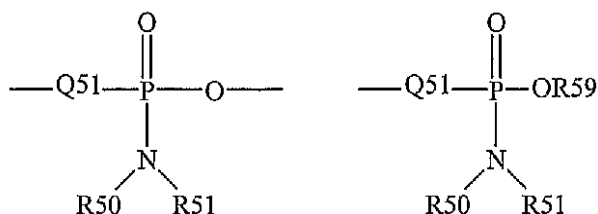
式中、Q 5 0 及び R 5 9 はそれぞれ独立して上に定義した通りであり、Q 5 1 は O、S 又は N である。Q 5 0 が S である場合、ホスホリル成分は「ホスホロチオエート」である。 40

【0 0 9 9】

「ホスホアミダイト」という用語は当該分野で認知されており、以下の一般化学式によって表される場合があり：

【0 1 0 0】

【化 1 3】



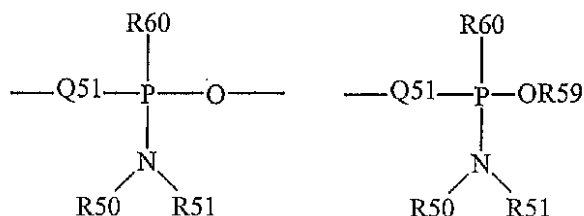
式中、Q 5 1、R 5 0、R 5 1 及び R 5 9 は上に定義した通りである。

【0 1 0 1】

「ホスホンアミダイト」という用語は当該分野で認知されており、以下の一般化学式によって表される場合があり：

【0 1 0 2】

【化 1 4】



式中、Q 5 1、R 5 0、R 5 1 及び R 5 9 は上に定義した通りであり、R 6 0 は低アルキル又はアリールである。

【0 1 0 3】

類似の置換はアルケニル及びアルキニル基に対しても行われ、例えばアミノアルケニル類、アミノアルキニル類、アミドアルケニル類、アミドアルキニル類、イミノアルケニル類、イミノアルキニル類、チオアルケニル類、チオアルキニル類、カルボニル置換アルケニル類又はアルキニル類を生成する場合がある。各表現、例えばアルキル、m、n等の定義は、任意の構造で1回以上生じる場合、同じ構造の別の場所におけるその定義とは独立したものであることが意図される。

【0 1 0 4】

「セレンアルキル」という用語は当該分野で認知されており、それに結合する置換セレン基を有するアルキル基を指す。アルキル上で置換される場合がある代表的な「セレンエーテル類」は、 ---Se---アルキル 、 ---Se---アルケニル 、 ---Se---アルキニル 及び $\text{---Se---(CH}_2\text{)}_m\text{---R61}$ （式中m及びR 6 1 は上に定義した通りである）の1つから選択される。

【0 1 0 5】

トリフリル、トシル、メシル及びノナフリルという用語は当該分野で認知されており、それぞれトリフルオロメタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、メタンスルホニル及びノナフルオロブタンスルホニル基を指す。トリフレート、トシレート、メシレート及びノナフレートという用語は当該分野で認知されており、それぞれトリフルオロメタンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、メタンスルホン酸エステル及びノナフルオロブタンスルホン酸エステル官能基及び前記の基を含有する分子を指す。

【0 1 0 6】

略号Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts及びMsは、それぞれメチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニル、p-トルエンスルホニル及びメタンスルホニルを指す。当該分野の有機化学者が使用する略号のより包括的なリストは、Journal of Organic Chemistryの各号の創刊号に掲載されている。このリストは、主にStandard List of Abbreviationsという標題の表に掲載されている。

【0 1 0 7】

本明細書に記載の組成物に含有される特定の化合物は、特に幾何的又は立体異性の形態で存在する場合がある。更に、化合物は又光学活性を有する場合もある。本明細書では、*c i s* 及び *t r a n s* 異性体、*R*－及び *S*－エナンチオマー、ジアステレオマー、(*D*)－異性体、(*L*)－異性体、そのラセミ混合物及びその他の混合物をはじめとするこうした全ての化合物が考慮されている。この他に不斉な炭素原子も、アルキル基等の置換基に存在する場合がある。こうした異性体及びその混合物は全て本明細書に包含される。

【0108】

例えば、化合物の特定のエナンチオマーが必要な場合、これは不斉合成によって、又はキラル補助基による派生によって調製され、結果として得られるジアステレオマーの混合物を分離し補助基を除去して、目的の純粋なエナンチオマーを得る場合がある。或いは、分子がアミノ等の塩基性の官能基又はカルボキシル等の酸性の官能基を含有する場合、ジアステレオマー塩を適切な、場合により活性を有する酸又は塩で生成し、そうして生成されたジアステレオマーを当該分野で既知の分別結晶又はクロマトグラフィー手段によって分割して、純粋なエナンチオマーを回収する。

【0109】

「置換」又は「置換される」という用語には、こうした置換が置換原子及び置換基の許容される原子価に従って行われており、置換の結果、安定した化合物、例えば転位、環化、脱離又はその他の反応によって自然に変容することがない化合物が得られるという暗黙の条件が含まれる。

【0110】

「置換」という用語も又、有機化合物の許容される全ての置換基を含むように考慮されている。広い観点から言えば、許容される置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分枝及び直鎖、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族の置換基が含まれる。代表的な置換基には、例えば本明細書において上に記載したものが含まれる。許容される置換基は、適切な有機化合物において1つ以上である場合があり、それぞれ同じである場合もあれば、異なる場合もある。窒素等のヘテロ原子は、水素置換基及び／又はヘテロ原子の原子価に適う本明細書に記載の有機化合物の許容される置換基を有する場合がある。化合物は、有機化合物の許容される置換基によって如何なる方法でも制限されるものとして意図されない。

【0111】

化学元素は、*H a n d b o o k o f C h e m i s t r y a n d P h y s i c s*, 67th Ed., 1986-87の扉に記載されるCAS方式の周期表に従って同定される。

【0112】

「保護基」という用語は当該分野で認知されており、反応性を有する可能性がある官能基を望まない化学変容から保護する一時的な置換基を指す。こうした保護基の例には、カルボキシル酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、アルデヒド及びケトンそれぞれのアセタール及びケタールが含まれる。保護基の化学分野は、*G r e e n e a n d W u t s, P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s* (2^{n d} ed., Wiley: New York, 1991)で考察されている。

【0113】

「ヒドロキシル保護基」という用語は当該分野で認知されており、合成手順時における望まない反応からヒドロキシル基を保護することを意図した基を指し、これには、例えばベンジル又はその他の好適なエステル又は当該分野で既知のエーテル基が含まれる。

【0114】

「カルボキシル保護基」という用語は当該分野で認知されており、合成手順時における望まない反応から、アミノ酸若しくはペプチドのC末端又は酸性のアゼピン環若しくはヒドロキシルアゼピン環置換基といったカルボキシル酸基を保護することを意図した基を指す。カルボキシル基の保護基の例には、ベンジルエステル、シクロヘキシルエステル、4

10

20

30

40

50

ーニトロベンジルエステル、*t*-ブチルエステル、4-ピリジルメチルエステル等が含まれる。

【0115】

「アミノ遮断基」という用語は当該分野で認知されており、その他任意の官能基で行われている反応にアミノ基が参加するのを妨げるが、望ましい時にそのアミンから除去することのできる基を指す。こうした基については、上述の Greene and Wuts の Ch. 7 及び Barton, *Protective Groups in Organic Chemistry* ch. 2 (McOmie, ed., Plenum Press, New York, 1973) で考察されている。好適な基の例には、ホルミル、ダンシル、アセチル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、スクシニル、メトキシスクシニルといったアシル保護基、3, 4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジルといったベンジル及び置換ベンジル並びにトリフェニルメチル；化学式 $-COOR$ の基であって、式中、R はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2, 2, 2-トリクロロエチル、1-メチル-1-フェニルエチル、イソブチル、*t*-ブチル、*t*-アミル、ビニル、アリル、フェニル、ベンジル、*p*-ニトロベンジル、*o*-ニトロベンジル及び 2, 4-ジクロロベンジルといった基を含むもの；ホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル及び *p*-メトキシベンゾイルといったアシル基及び置換アシル；メタンスルホニル、*p*-トルエンスルホニル、*p*-プロモベンゼンスルホニル、*p*-ニトロフェニルエチル及び *p*-トルエンスルホニル-アミノカルボニルといったその他の基が含まれるが、これらに限定されない。好ましいアミノ遮断基は、ベンジル ($-CH_2C_6H_5$)、アシル $[C(O)R_1]$ 又は SiR_1_3 (式中 R_1 は C_1-C_4 アルキル、ハロメチル又は 2-ハロー置換 (C_2-C_4 アルコキシ) である)；例えばカルボニルベンジルオキシ (Cbz) といった芳香族ウレタン保護基；及び *t*-ブチルオキシカルボニル (Boc) 又は 9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) といった芳香族ウレタン保護基である。

【0116】

各表現、例えば低アルキル、*m*、*n* 等の定義は、任意の構造で 1 回以上生じる場合、同じ構造の別の場所におけるその定義とは独立したものであることが意図される。

【0117】

「電子求引基」という用語は当該分野で認知されており、隣接する原子から価電子を引き寄せる置換基の傾向、例えば、置換基が隣接する原子に対して電気陰性であることを指す。電子求引能の程度の定量は、Hammett シグマ (σ) 定数によって求められる。この既知の定数は、多くの文献、例えば March, *Advanced Organic Chemistry* 251-59 (McGraw Hill Book Company: New York, 1977) に記載されている。Hammett 定数の値は、一般的に電子供与基では負であり (NH_2 の場合 $\sigma(P) = -0.66$)、電子求引基では正である (ニトロ基の場合 $\sigma(P) = 0.78$) ($\sigma(P)$ はパラ置換を示す)。代表的な電子求引基には、ニトロ、アシル、ホルミル、スルホニル、トリフルオロメチル、シアノ、クロリド等が含まれる。代表的な電子供与基には、アミノ、メトキシ等が含まれる。

【0118】

2. 代表的なサーチュイン活性化化合物

一実施形態において、代表的なサーチュイン活性化化合物は、Howitz, et al., (2003) *Nature* 425: 191 に記載されるものであり、これには、例えば、レスベラトロール (3, 5, 4'-トリヒドロキシ-*trans*-スチルベン)、ブテイン (3, 4, 2', 4'-テトラヒドロキシカルコン)、ピセアタンノール (3, 5, 3', 4'-テトラヒドロキシ-*trans*-スチルベン)、イソリキリチゲニン (4, 2', 4'-トリヒドロキシカルコン)、フィセチン (3, 7, 3', 4'-テトラヒドロキシフラボン)、ケルセチン (3, 5, 7, 3', 4'-ペンタヒドロキシフラボン)、デオキシラボンチン (3, 5-ジヒドロキシ-4'-メトキシスチルベ

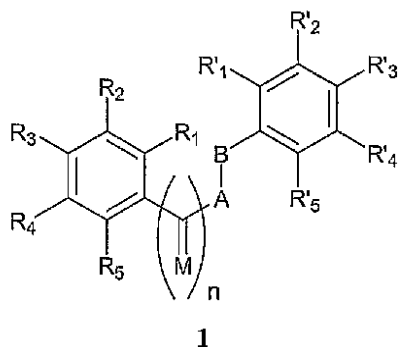
ン 3-O-β-D-グルコシド) ; t r a n s-スチルベン ; ラボンチン (3, 3', 5-トリヒドロキシ-4'-メトキシスチルベン 3-O-β-D-グルコシド) ; c i s-スチルベン ; ブテイン (3, 4, 2', 4'-テトラヒドロキシカルコン) ; 3, 4, 2', 4', 6'-ペンタヒドロキシカルコン ; カルコン ; 7, 8, 3', 4'-テトラヒドロキシフラボン ; 3, 6, 2', 3'-テトラヒドロキシフラボン ; 4'-ヒドロキシフラボン ; 5, 4'-ジヒドロキシフラボン ; 5, 7-ジヒドロキシフラボン ; モリン (3, 5, 7, 2', 4'-ペンタヒドロキシフラボン) ; フラボン ; 5-ヒドロキシフラボン ; (-)-エピカテキン (ヒドロキシ部位 : 3, 5, 7, 3', 4') ; (-)-カテキン (ヒドロキシ部位 : 3, 5, 7, 3', 4') ; (-)-ガロカテキン (ヒドロキシ部位 : 3, 5, 7, 3', 4', 5') ; (+)-カテキン (ヒドロキシ部位 : 3, 5, 7, 3', 4') ; 5, 7, 3', 4', 5'-ペンタヒドロキシフラボン ; ルテオリン (5, 7, 3', 4'-テトラヒドロキシフラボン) ; 3, 6, 3', 4'-テトラヒドロキシフラボン ; 7, 3', 4', 5'-テトラヒドロキシフラボン ; カンフェロール (3, 5, 7, 4'-テトラヒドロキシフラボン) ; 6-ヒドロキシアピゲニン (5, 6, 7, 4'-テトラヒドロキシフラボン ; スクテラレイン ; アピゲニン (5, 7, 4'-トリヒドロキシフラボン) ; 3, 6, 2', 4'-テトラヒドロキシフラボン ; 7, 4'-ジヒドロキシフラボン ; ダイゼイン (7, 4'-ジヒドロキシイソフラボン) ; ゲニステイン (5, 7, 4'-トリヒドロキシフラボン) ; ナリングニン (5, 7, 4'-トリヒドロキシフラボン) ; 3, 5, 7, 3', 4'-ペンタヒドロキシフラボン ; フラバノン ; 塩化ペラルゴニジン (3, 5, 7, 4'-塩化テトラヒドロキシフラビリウム) ; ヒノキチオール (b-ツヤプリシン ; 2-ヒドロキシ-4-イソプロピル-2, 4, 6-シクロヘプタトリエン-1-オン) ; L-(+)-エルゴチオネイン ((S)-a-カルボキシ-2, 3-ジヒドロ-N, N, N-トリメチル-2-チオキソ-1H-イミダゾール-4-エタンアミニウム分子内塩) ; カフェイン酸フェニルエステル ; MC1-186 (3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン) ; HBED (N, N'-ジ(2-ヒドロキシベンジル)エチレンジアミン-N, N'-二酢酸+H₂O) ; アンブロキソール (t r a n s-4-(2-アミノ-3, 5-ジプロモベンジルアミノ)シクロヘキサン+HCl) ; 及び U-83836E ((-)-2-((4-(2, 6-ジ-1-ピロリジニル-4-ピリミジニル)-1-ピペラジニル)メチル)-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-6-ol+2HCl) が含まれる。その類似体及び誘導体も使用することができる。

【0119】

その他のサーチュイン活性化化合物は、以下の化学式 1 ~ 25、30、32 ~ 65 及び 69 ~ 88 の何れかを有する場合がある。一実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、以下の化学式 1 のスチルベン又はカルコン化合物であり：

【0120】

【化15】



式中、発生毎に独立して、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R'₁、R'₂、R'₃、R'₄ 及び R'₅ は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハ

リド、 NO_2 、 SR 、 OR 、 $\text{N}(\text{R})_2$ 又はカルボキシルを表し；

R は H 、アルキル、アリール、ヘテロアリール又はアラルキルを表し；

M は O 、 NR 又は S を表し；

$\text{A}-\text{B}$ は二価のアルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、スルホンアミド、ジアゾ、エーテル、アルキルアミノ、アルキルスルフィド、ヒドロキシルアミン又はヒドラジン基を表し；及び

n は0又は1である。

【0121】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は0である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は1である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 $\text{A}-\text{B}$ はエテニルである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 $\text{A}-\text{B}$ は $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 M は O である。更なる実施形態において、方法は、化学式1及びその付随する定義の化合物を含み、式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 及び R'_5 は H である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 、 R_4 及び R'_3 は OH である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 、 R_4 、 R'_2 及び R'_3 は OH である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_3 、 R_5 、 R'_2 及び R'_3 は OH である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 、 R_3 、 R_5 、 R'_2 及び R'_3 は OH である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 及び R'_2 は OH であり； R_4 は $\text{O}-\beta-\text{D}$ -グルコシドであり； R'_3 は OCH_3 である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 は OH であり； R_4 は $\text{O}-\beta-\text{D}$ -グルコシドであり； R'_3 は OCH_3 である。

【0122】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は0であり； $\text{A}-\text{B}$ はエテニルであり； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 及び R'_5 は H である（*trans*スチルベン）。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は1であり； $\text{A}-\text{B}$ はエテニルであり； M は O であり； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 及び R'_5 は H である（カルコン）。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は0であり； $\text{A}-\text{B}$ はエテニルであり； R_2 、 R_4 及び R'_3 は OH であり； R_1 、 R_3 、 R_5 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 及び R'_5 は H である（レスベラトロール）。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は0であり； $\text{A}-\text{B}$ はエテニルであり； R_2 、 R_4 、 R'_2 及び R'_3 は OH であり； R_1 、 R_3 、 R_5 、 R'_1 、 R'_4 及び R'_5 は H である（ピセアタンノール）。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は1であり； $\text{A}-\text{B}$ はエテニルであり； M は O であり； R_3 、 R_5 、 R'_2 及び R'_3 は OH であり； R_1 、 R_2 、 R_4 、 R'_1 、 R'_4 及び R'_5 は H である（ブテイン）。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は1であり； $\text{A}-\text{B}$ はエテニルであり； M は O であり； R_1 、 R_3 、 R_5 、 R'_2 及び R'_3 は OH であり； R_2 、 R_4 、 R'_1 、 R'_4 及び R'_5 は H である（3, 4, 2'

、4'、6'-ペンタヒドロキシカルコン)。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中nは0であり；A-Bはエテニルであり；R₂及びR'₂はOHであり；R₄はO-β-D-グルコシドであり；R'₃はOCH₃であり；R₁、R₃、R₅、R'₁、R'₄及びR'₅はHである（ラボンチン）。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中nは0であり；A-Bはエテニルであり；R₂はOHであり；R₄はO-β-D-グルコシドであり；R'₃はOCH₃であり；R₁、R₃、R₅、R'₁、R'₂、R'₄及びR'₅はHである（デオキシラボンチン）。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式1及びその付随する定義の化合物であり、式中nは0であり；A-Bは-CH₂CH(Me)CH(Me)CH₂-であり；R₂、R₃、R'₂及びR'₃はOHであり、R₁、R₄、R₅、R'₁、R'₄及びR'₅はHである（NDGA）。

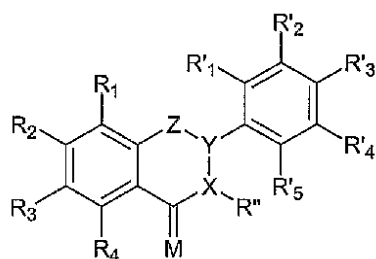
10

【0123】

別の実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、以下の化学式2のフラバノン化合物であり：

【0124】

【化16】



2

20

式中、発生毎に独立して、

R₁、R₂、R₃、R₄、R'₁、R'₂、R'₃、R'₄、R'₅及びR''はH、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハライド、NO₂、SR、OR、N(R)₂又はカルボキシルを表し；

RはH、アルキル、アリール、ヘテロアリール又はアラルキルを表し；

30

MはH₂、O、NR又はSを表し；

ZはCR、O、NR又はSを表し；

XはCR又はNを表し；

YはCR又はNを表す。

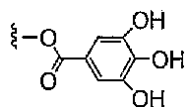
【0125】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式2及びその付随する定義の化合物であり、式中X及びYは何れもCHである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式2及びその付随する定義の化合物であり、式中MはOである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式2及びその付随する定義の化合物であり、式中MはH₂である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式2及びその付随する定義の化合物であり、式中ZはOである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式2及びその付随する定義の化合物であり、式中R''はHである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式2及びその付随する定義の化合物であり、式中R''はOHである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式2及びその付随する定義の化合物であり、式中R''はアルコキシカルボニルである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式2及びその付随する定義の化合物であり、式中R₁は

40

【0126】

【化 1 7】



である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 、 R'_5 及び R'' は H である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 、 R_4 及び R'_3 は OH である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_4 、 R'_2 、 R'_3 及び R'' は OH である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 、 R_4 、 R'_2 、 R'_3 及び R'' は OH である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 、 R_4 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 及び R'' は OH である。

10

【0 1 2 7】

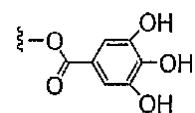
更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 X 及び Y は CH であり；M は O であり；Z は O であり； R'' は H であり； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 、 R'_5 及び R'' は H である（フラバノン）。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 X 及び Y は CH であり；M は O であり；Z は O であり； R'' は H であり； R_2 、 R_4 及び R'_3 は OH であり； R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 及び R'_5 は H である（ナリンゲニン）。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 X 及び Y は CH であり；M は O であり；Z は O であり； R'' は OH であり； R_2 、 R_4 、 R'_2 及び R'_3 は OH であり； R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_4 及び R'_5 は H である（3, 5, 7, 3', 4'-ペンタヒドロキシフラバノン）。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 X 及び Y は CH であり；M は H_2 であり；Z は O であり； R'' は OH であり； R_2 、 R_4 、 R'_2 及び R'_3 は OH であり； R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_4 及び R'_5 は H である（エピカテキン）。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 X 及び Y は CH であり；M は H_2 であり；Z は O であり； R'' は OH であり； R_2 、 R_4 、 R'_2 、 R'_3 及び R'_4 は OH であり； R_1 、 R_3 、 R'_1 及び R'_5 は H である（ガロカテキン）。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 X 及び Y は CH であり；M は H_2 であり；Z は O であり； R'' は

20

30

【0 1 2 8】

【化 1 8】



40

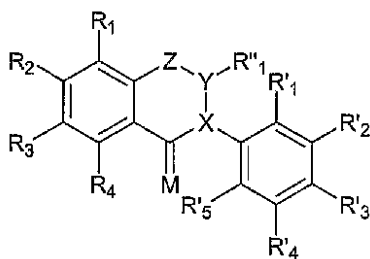
であり； R_2 、 R_4 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 及び R'' は OH であり； R_1 、 R_3 、 R'_1 及び R'_5 は H である（没食子酸エピガロカテキン）。

【0 1 2 9】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式 3 のイソフラバノン化合物であり：

【0 1 3 0】

【化 1 9】



3

式中、発生毎に独立して、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 、 R'_5 及び R''_1 は H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハリド、 NO_2 、SR、OR、 $N(R)_2$ 又はカルボキシルを表し；

R は H、アルキル、アリール、ヘテロアリール又はアラルキルを表し；

M は H_2 、O、NR 又は S を表し；

Z は $C(R)_2$ 、O、NR 又は S を表し；

X は CR 又は N を表し；

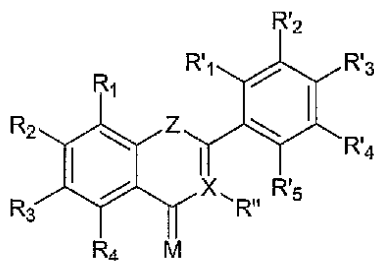
Y は CR 又は N を表す。

【0131】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式 4 のフラボン化合物であり；

【0132】

【化 2 0】



4

式中、発生毎に独立して、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 及び R'_5 は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハリド、 NO_2 、SR、OR、 $N(R)_2$ 又はカルボキシルを表し；

R は H、アルキル、アリール、ヘテロアリール又はアラルキルを表し；

M は H_2 、O、NR 又は S を表し；

Z は CR、O、NR 又は S を表し；

X は CR 又は N を表し、式中

R'' は H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハリド、 NO_2 、SR、OR、 $N(R)_2$ 又はカルボキシルを表す。

【0133】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 及びその付随する定義の化合物であり、式中 X は C である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 及びその付随する定義の化合物であり、式中 X は CR である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 及びその付随する定義の化合物であり、式中 Z は O である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 及びその付随する定義の化合物であり、式中 M は O である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 及びその付随する定義の化合物であり、式中

40

50

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 及びその付随する定義の化合物であり、式中 X は CH であり；Z は O であり；M は O であり；R₁、R₂、R₃、R₄、R'₁、R'₂、R'₃、R'₄ 及び R'₅ は H である（フラボン）。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 及びその付随する定義の化合物であり、式中 X は COH であり；Z は O であり；M は O であり；R₂、R'₂ 及び R'₃ は OH であり；R₁、R₃、R₄、R'₁、R'₄ 及び R'₅ は H である（フィセチン）。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 及びその付随する定義の化合物であり、式中 X は CH であり；Z は O であり；M は O であり；R₂、R₄、R'₂、R'₃ 及び R'₄ は OH であり；R₁、R₃、R'₁ 及び R'₅ は H である（5

、7、3'、4'、5'-ペンタヒドロキシフラボン)。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCHであり；ZはOであり；MはOであり；R₂、R₄、R'₂及びR'₃はOHであり；R₁、R₃、R'₁、R'₄及びR'₅はHである（ルテオリン）。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCOHであり；ZはOであり；MはOであり；R₃、R'₂及びR'₃はOHであり；R₁、R₂、R₄、R'₁、R'₄及びR'₅はHである（3,6,3',4'-テトラヒドロキシフラボン）。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCOHであり；ZはOであり；MはOであり；R₂、R₄、R'₂及びR'₃はOHであり；R₁、R₃、R'₁、R'₄及びR'₅はHである（ケルセチン）。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCHであり；ZはOであり；MはOであり；R₂、R'₂、R'₃及びR'₄はOHであり；R₁、R₃、R₄、R'₁及びR'₅はHである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCOHであり；ZはOであり；MはOであり；R₂、R₄及びR'₃はOHであり；R₁、R₃、R'₁、R'₂、R'₄及びR'₅はHである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCHであり；ZはOであり；MはOであり；R₂、R₃、R₄及びR'₃はOHであり；R₁、R'₁、R'₂、R'₄及びR'₅はHである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCHであり；ZはOであり；MはOであり；R₂、R₄及びR'₃はOHであり；R₁、R₃、R'₁、R'₂、R'₄及びR'₅はHである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCOHであり；ZはOであり；MはOであり；R₃、R'₁及びR'₃はOHであり；R₁、R₂、R₄、R'₂、R'₄及びR'₅はHである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCHであり；ZはOであり；MはOであり；R₂及びR'₃はOHであり；R₁、R₃、R₄、R'₁、R'₂、R'₄及びR'₅はHである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCOHであり；ZはOであり；MはOであり；R₁、R₂、R'₂及びR'₃はOHであり；R₁、R₂、R₄、R'₃、R'₄及びR'₅はHである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCHであり；ZはOであり；MはOであり；R'₃はOHであり；R₁、R₂、R₃、R₄、R'₁、R'₂、R'₄及びR'₅はHである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCOHであり；ZはOであり；MはOであり；R₄及びR'₃はOHであり；R₁、R₂、R₃、R'₁、R'₂、R'₄及びR'₅はHである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCHであり；ZはOであり；MはOであり；R₂及びR₄はOHであり；R₁、R₃、R'₁、R'₂、R'₃、R'₄及びR'₅はHである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCOHであり；ZはOであり；MはOであり；R₂、R₄、R'₁及びR'₃はOHであり；R₁、R₃、R'₂、R'₄及びR'₅はHである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCHであり；ZはOであり；MはOであり；R₄はOHであり；R₁、R₂、R₃、R'₁、R'₂、R'₃、R'₄及びR'₅はHである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCOHで

10

20

30

40

50

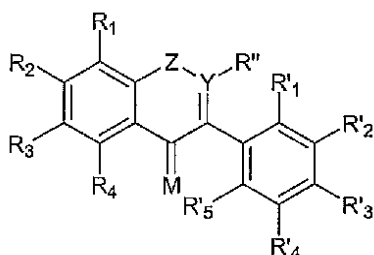
あり；ZはOであり；MはOであり； R_2 、 R_4 、 R'_2 、 R'_3 及び R'_4 はOHであり； R_1 、 R_3 、 R'_1 及び R'_5 はHである。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCOHであり；ZはOであり；MはOであり； R_2 、 R'_2 、 R'_3 及び R'_4 はOHであり； R_1 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 及び R'_5 はHである。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式4及びその付随する定義の化合物であり、式中XはCOHであり；ZはOであり；MはOであり； R_1 、 R_2 、 R_4 、 R'_2 及び R'_3 はOHであり； R_3 、 R'_1 、 R'_4 及び R'_5 はHである。

【0135】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式5のイソフラボン化合物であり：

【0136】

【化21】



5

式中、発生毎に独立して、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 及び R'_5 は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハリド、 NO_2 、SR、OR、 $N(R)_2$ 又はカルボキシルを表し；

RはH、アルキル、アリール、ヘテロアリール又はアラルキルを表し；

Mは H_2 、O、NR又はSを表し；

Zは $C(R)_2$ 、O、NR又はSを表し；

YはCR''又はNを表わし、式中

R''はH、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハリド、 NO_2 、SR、OR、 $N(R)_2$ 又はカルボキシルを表す。

【0137】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式5及びその付随する定義の化合物であり、式中YはCR''である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式5及びその付随する定義の化合物であり、式中YはCHである。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式5及びその付随する定義の化合物であり、式中ZはOである。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式5及びその付随する定義の化合物であり、式中MはOである。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式5及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 及び R'_3 はOHである。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式5及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 、 R_4 及び R'_3 はOHである。

【0138】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式5及びその付随する定義の化合物であり、式中YはCHであり；ZはOであり；MはOであり； R_2 及び R'_3 はOHであり； R_1 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 及び R'_5 はHである。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式5及びその付随する定義の化合物であり、式中YはCHであり；ZはOであり；MはOであり； R_2 、 R_4 及び R'_3 はOHであり； R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 及び R'_5 はHである。

【0139】

10

20

30

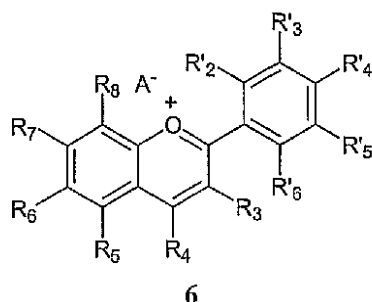
40

50

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式 6 のアントシアニン化合物であり：

【0140】

【化22】



10

式中、発生毎に独立して、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 、 R'_5 及び R'_6 は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハリド、 NO_2 、SR、OR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 又はカルボキシルを表し；

R は H、アルキル、アリール、ヘテロアリール又はアラルキルを表し；

A^- は Cl^- 、 Br^- 又は I^- から選択される陰イオンを表す。

【0141】

20

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 及びその付随する定義の化合物であり、式中 A^- は Cl^- である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_3 、 R_5 、 R_7 及び R'_4 は OH である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_3 、 R_5 、 R_7 、 R'_3 及び R'_4 は OH である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_3 、 R_5 、 R_7 、 R'_3 、 R'_4 及び R'_5 は OH である。

【0142】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 及びその付随する定義の化合物であり、式中 A^- は Cl^- であり； R_3 、 R_5 、 R_7 及び R'_4 は OH であり； R_4 、 R_6 、 R_8 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_5 及び R'_6 は H である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 及びその付随する定義の化合物であり、式中 A^- は Cl^- であり； R_3 、 R_5 、 R_7 、 R'_3 及び R'_4 は OH であり； R_4 、 R_6 、 R_8 、 R'_2 、 R'_5 及び R'_6 は H である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 及びその付随する定義の化合物であり、式中 A^- は Cl^- であり； R_3 、 R_5 、 R_7 、 R'_3 、 R'_4 及び R'_5 は OH であり； R_4 、 R_6 、 R_8 、 R'_2 及び R'_6 は H である。

30

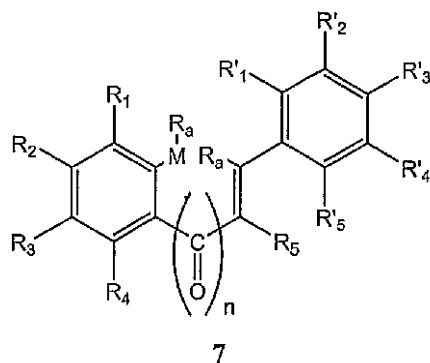
【0143】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式 7 によって表されるスチルベン、カルコン又はフラボン化合物であり：

40

【0144】

【化 2 3】



10

式中、発生毎に独立して、

Mは存在しないかOであり；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 及び R'_5 は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハリド、 NO_2 、SR、OR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 又はカルボキシルを表し；

R_a はHを表すか R_a の2例が結合を形成し；

RはH、アルキル、アリール、ヘテロアリール又はアラルキルを表し；

nは0又は1である。

20

【0145】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される活性化化合物であり、式中nは0である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される活性化化合物であり、式中nは1である。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される活性化化合物であり、式中Mは存在しない。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される活性化化合物であり、式中MはOである。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される活性化化合物であり、式中 R_a はHである。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される活性化化合物であり、式中MはOであり、2個の R_a は結合を形成する。

30

【0146】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される活性化化合物であり、式中 R_5 はHである。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される活性化化合物であり、式中 R_5 はOHである。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される活性化化合物であり、式中 R_1 、 R_3 及び R'_3 はOHである。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される活性化化合物であり、式中 R_2 、 R_4 、 R'_2 及び R'_3 はOHである。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される活性化化合物であり、式中 R_2 、 R'_2 及び R'_3 はOHである。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される活性化化合物であり、式中 R_2 及び R_4 はOHである。

40

【0147】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中nは0であり；Mは存在せず； R_a はHであり； R_5 はHであり； R_1 、 R_3 及び R'_3 はOHであり； R_2 、 R_4 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 及び R'_5 はHである。更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される活性化化合物であり、式中nは1であり；

50

Mは存在せず； R_a はHであり； R_5 はHであり； R_2 、 R_4 、 R'_2 及び R'_3 はOHであり； R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_4 及び R'_5 はHである。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される活性化化合物であり、式中nは1であり；MはOであり；2個の R_a は結合を形成し； R_5 はOHであり； R_2 、 R'_2 及び R'_3 はOHであり； R_1 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 、 R'_4 及び R'_5 はHである。

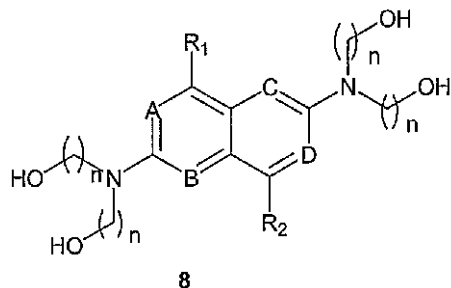
【0148】

その他のサーチュイン活性化化合物には、以下の化学式8～25及び30からなる群から選択される化学式を有する化合物が含まれる。

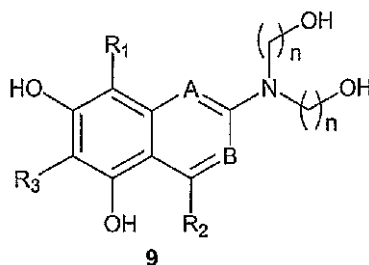
【0149】

10

【化24】

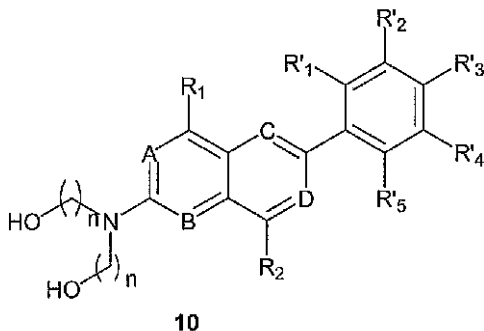


$R_1, R_2 = H$, アリール、複素環、低アルキル
 $A, B, C, D = CR_1, N$
 $n = 0, 1, 2, 3$

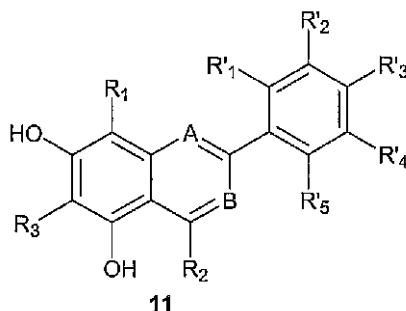


$R_1, R_2 = H$, アリール、複素環、低アルキル
 $R_3 = H$, 低アルキル
 $A, B = CR_1, N$
 $n = 0, 1, 2, 3$

20

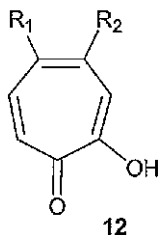


$R_1, R_2 = H$, アリール、複素環、低アルキル
 $R'_1-R'_5 = H, OH$
 $A, B, C, D = CR_1, N$
 $n = 0, 1, 2, 3$

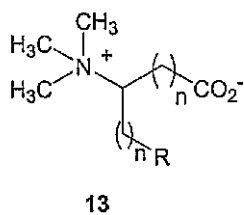


$R_1, R_2 = H$, アリール、複素環、低アルキル
 $R_3 = H$, 低アルキル
 $R'_1-R'_5 = H, OH$
 $A, B = CR_1, N$
 $n = 0, 1, 2, 3$

30



$R_1, R_2 = H$, アルキル、アルケニル

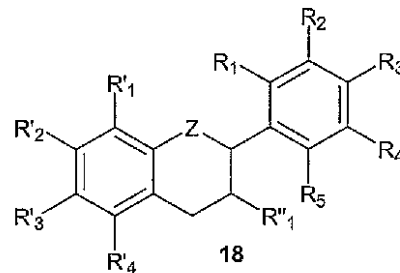
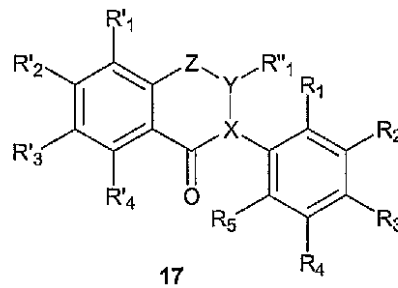
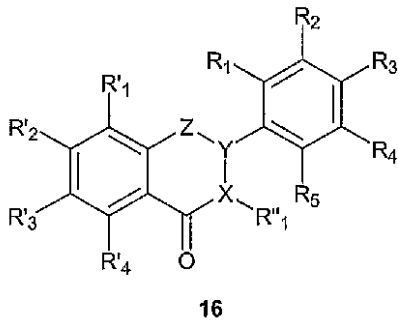
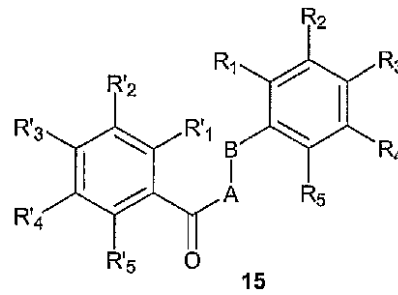
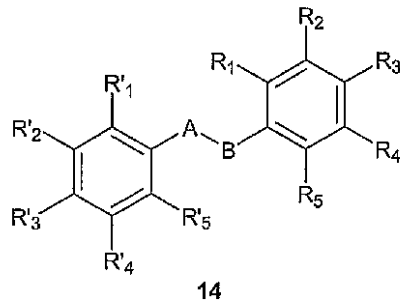


$R =$ 複素環、アリール
 $n = 0-10$

40

【0150】

【化 25】



$R_1 = \text{H}$ 、ハロゲン、 NO_2 、 SR ($R = \text{H}$ 、アルキル、アリール)、 OR ($R = \text{H}$ 、アルキル、アリール)、 NRR' ($R, R' = \text{アルキル、アリール}$)、アルキル、アリール、カルボキシ

$R_2 = \text{H}$ 、ハロゲン、 NO_2 、 SR ($R = \text{H}$ 、アルキル、アリール)、 OR ($R = \text{H}$ 、アルキル、アリール)、 NRR' ($R, R' = \text{アルキル、アリール}$)、アルキル、アリール、カルボキシ

$R_3 = \text{H}$ 、ハロゲン、 NO_2 、 SR ($R = \text{H}$ 、アルキル、アリール)、 OR ($R = \text{H}$ 、アルキル、アリール)、 NRR' ($R, R' = \text{アルキル、アリール}$)、アルキル、アリール、カルボキシ

$R_4 = \text{H}$ 、ハロゲン、 NO_2 、 SR ($R = \text{H}$ 、アルキル、アリール)、 OR ($R = \text{H}$ 、アルキル、アリール)、 NRR' ($R, R' = \text{アルキル、アリール}$)、アルキル、アリール、カルボキシ

$R_5 = \text{H}$ 、ハロゲン、 NO_2 、 SR ($R = \text{H}$ 、アルキル、アリール)、 OR ($R = \text{H}$ 、アルキル、アリール)、 NRR' ($R, R' = \text{アルキル、アリール}$)、アルキル、アリール、カルボキシ

$R'_1 = \text{H}$ 、ハロゲン、 NO_2 、 SR ($R = \text{H}$ 、アルキル、アリール)、 OR ($R = \text{H}$ 、アルキル、アリール)、 NRR' ($R, R' = \text{アルキル、アリール}$)、アルキル、アリール、カルボキシ

$R'_2 = \text{H}$ 、ハロゲン、 NO_2 、 SR ($R = \text{H}$ 、アルキル、アリール)、 OR ($R = \text{H}$ 、アルキル、アリール)、 NRR' ($R, R' = \text{アルキル、アリール}$)、アルキル、アリール、カルボキシ

$R'_3 = \text{H}$ 、ハロゲン、 NO_2 、 SR ($R = \text{H}$ 、アルキル、アリール)、 OR ($R = \text{H}$ 、アルキル、アリール)、 NRR' ($R, R' = \text{アルキル、アリール}$)、アルキル、アリール

10

20

30

40

50

ル、カルボキシ

$R'_4 = H$ 、ハロゲン、 NO_2 、 SR ($R = H$ 、アルキル、アリール)、 OR ($R = H$ 、アルキル、アリール)、 $NR R'$ ($R, R' = \text{アルキル、アリール}$)、アルキル、アリール、カルボキシ

$R'_5 = H$ 、ハロゲン、 NO_2 、 SR ($R = H$ 、アルキル、アリール)、 OR ($R = H$ 、アルキル、アリール)、 $NR R'$ ($R, R' = \text{アルキル、アリール}$)、アルキル、アリール、カルボキシ

$R''_1 = H$ 、ハロゲン、 NO_2 、 SR ($R = H$ 、アルキル、アリール)、 OR ($R = H$ 、アルキル、アリール)、 $NR R'$ ($R, R' = \text{アルキル、アリール}$)、アルキル、アリール、カルボキシ

10

$A-B = \text{エテン、エチン、アミド、スルホンアミド、ジアゾ、アルキル、エーテル、アルキルアミン、アルキルスルフィド、ヒドロキシアミン、ヒドラジン}$

$X = CR, N$

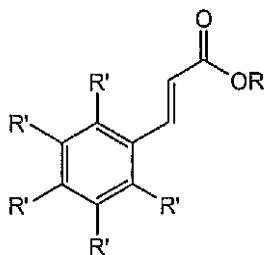
$Y = CR, N$

$Z = O, S, C(R)_2, NR$

$R = H$ 、アルキル、アリール、アラルキル

【0151】

【化26】



19

20

式中、発生毎に独立して、

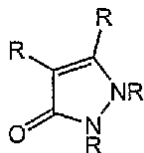
R は H 、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール又はアラルキルであり；

R' は H 、ハロゲン、 NO_2 、 SR 、 OR 、 NR_2 、アルキル、アリール又はカルボキシである。

30

【0152】

【化27】



20

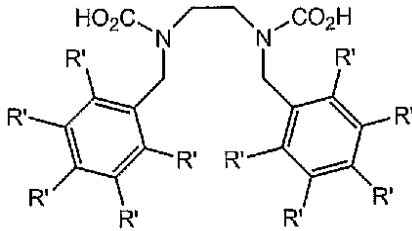
式中、発生毎に独立して、

R は H 、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール又はアラルキルである。

40

【0153】

【化 2 8】



21

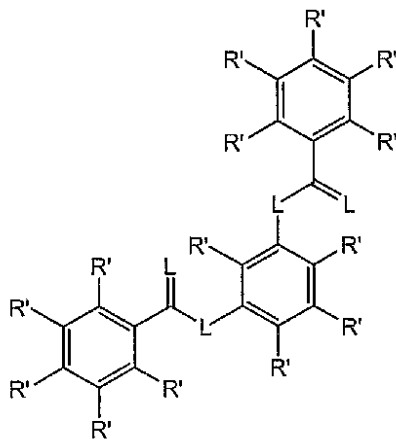
式中、発生毎に独立して、

R' はH、ハロゲン、NO₂、SR、OR、NR₂、アルキル、アリール、アラルキル又はカルボキシであり；

R はH、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール又はアラルキルである。

【0154】

【化 2 9】



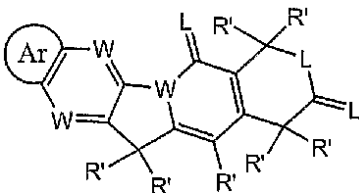
22

式中、発生毎に独立して、

L はCR₂、O、NR又はSであり；R はH、アルキル、アリール、アラルキル又はヘテロアラルキルであり；R' はH、ハロゲン、NO₂、SR、OR、NR₂、アルキル、アリール、アラルキル又はカルボキシである。

【0155】

【化 3 0】



23

式中、発生毎に独立して、

L はCR₂、O、NR又はSを表し；

W はCR又はNを表し；

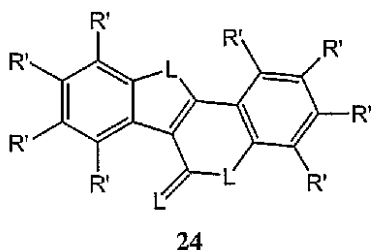
R はH、アルキル、アリール、アラルキル又はヘテロアラルキルを表し；

Ar は縮合アリール又はヘテロアリール環を表し；

R' はH、ハロゲン、NO₂、SR、OR、NR₂、アルキル、アリール、アラルキル又はカルボキシを表す。

【0156】

【化 3 1】



式中、発生毎に独立して、

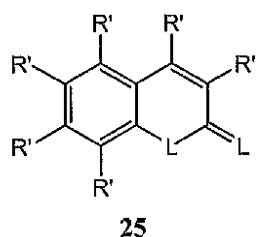
L は CR_2 、O、NR 又は S を表し；

R は H、アルキル、アリール、アラルキル又はヘテロアラルキルを表し；

R' は H、ハロゲン、 NO_2 、SR、OR、 NR_2 、アルキル、アリール、アラルキル又はカルボキシを表す。

【0157】

【化 3 2】



式中、発生毎に独立して、

L は CR_2 、O、NR 又は S を表し；

R は H、アルキル、アリール、アラルキル又はヘテロアラルキルを表し；

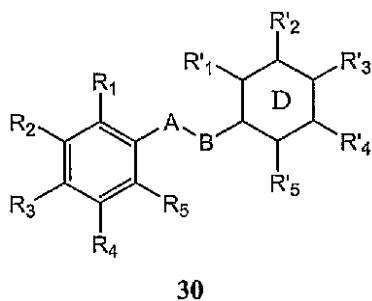
R' は H、ハロゲン、 NO_2 、SR、OR、 NR_2 、アルキル、アリール、アラルキル又はカルボキシを表す。

【0158】

更なる実施形態において、サーチェイン活性化化合物は、以下の化学式 30 によって表されるスチルベン、カルコン又はフラボン化合物であり；

【0159】

【化 3 3】



式中、発生毎に独立して、

D はフェニル又はシクロヘキシル基であり；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 及び R'_5 が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハリド、 NO_2 、SR、OR、 $N(R)_2$ 、カルボキシル、アジド、エーテルを表すか；又は何れか 2 つの隣接する R 又は R' 基が共に一緒になって縮合ベンゼン又はシクロヘキシル基を形成し；

R は H、アルキル、アリール又はアラルキルを表し；

A-B はエチレン、エテニレン又はイミン基を表すが；

但し、A-B がエテニレンである場合、D はフェニルであり、 R'_3 は H であり； R_1 、

10

20

30

40

50

R_2 、 R_4 及び R_5 が H である場合、 R_3 は OH ではなく； R_1 、 R_3 及び R_5 が H である場合、 R_2 及び R_4 は OMe ではなく； R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 が H である場合、 R_3 は OMe ではないことを条件とする。

【0160】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 D はフェニル基である。

【0161】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレン又はイミン基である。

【0162】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレン基である。

【0163】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R_2 は OH である。

【0164】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R_4 は OH である。

【0165】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R_2 及び R_4 は OH である。

【0166】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 D はフェニル基であり；A-B はエテニレン基である。

【0167】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 D はフェニル基であり；A-B はエテニレン基であり； R_2 及び R_4 は OH である。

【0168】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり； R_2 及び R_4 は OH であり； R'_3 は Cl である。

【0169】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり； R_2 及び R_4 は OH であり； R'_3 は OH である。

【0170】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり； R_2 及び R_4 は OH であり； R'_3 は H である。

【0171】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり； R_2 及び R_4 は OH であり； R'_3 は CH_2CH_3 である。

【0172】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり； R_2 及び R_4 は OH であり； R'_3 は F である。

【0173】

10

20

30

40

50

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり；R₂ 及び R₄ は OH であり；R'₃ は Me である。

【0174】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり；R₂ 及び R₄ は OH であり；R'₃ はアジドである。

【0175】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり；R₂ 及び R₄ は OH であり；R'₃ は SMe である。

10

【0176】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり；R₂ 及び R₄ は OH であり；R'₃ は NO₂ である。

【0177】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり；R₂ 及び R₄ は OH であり；R'₃ は CH(CH₃)₂ である。

20

【0178】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり；R₂ 及び R₄ は OH であり；R'₃ は OMe である。

【0179】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり；R₂ 及び R₄ は OH であり；R'₂ は OH であり；R'₃ は OMe である。

【0180】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり；R₂ は OH であり；R₄ はカルボキシルであり；R'₃ は OH である。

30

【0181】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり；R₂ 及び R₄ は OH であり；R'₃ はカルボキシルである。

【0182】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、共に化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり；R₂ 及び R₄ は OH であり；R'₃ 及び R'₄ は一緒になって縮合ベンゼン環を形成する。

40

【0183】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり；R₄ は OH である。

【0184】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり；R₂ 及び R₄ は OCH₂ OCH₃ であり；R'₃ は SMe である。

【0185】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する

50

定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり；R₂ 及び R₄ は OH であり；R'₃ はカルボキシルである。

【0186】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はシクロヘキシル環であり；R₂ 及び R₄ は OH である。

【0187】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり；R₃ 及び R₄ は OMe である。

10

【0188】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式 30 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり；R₂ 及び R₄ は OH であり；R'₃ は OH である。

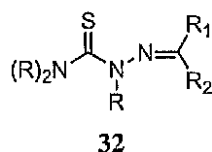
【0189】

別の実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、以下の化学式 32 の化合物であり：

【0190】

【化 34】

20



式中、発生毎に独立して、

R は H 又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり；

R₁ 及び R₂ は置換又は未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルである。

【0191】

30

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式 32 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R は H である。

【0192】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式 32 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R₁ は 3-ヒドロキシフェニルである。

【0193】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式 32 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R₂ はメチルである。

【0194】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式 32 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R は H であり、R₁ は 3-ヒドロキシフェニルである。

40

【0195】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式 32 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R は H であり、R₁ は 3-ヒドロキシフェニルであり、R₂ はメチルである。

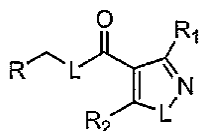
【0196】

別の実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、以下の化学式 33 の化合物であり：

【0197】

50

【化 3 5】



33

式中、発生毎に独立して、

RはH又は置換若しくは未置換アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R₁及びR₂は置換又は未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり；

LはO、S又はNRである。

10

【0198】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式33及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中Rはアルキニルである。

【0199】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式33及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中R₁は2, 6-ジクロロフェニルである。

【0200】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式33及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中R₂はメチルである。

20

【0201】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式33及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中LはOである。

【0202】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式33及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中Rはアルキニルであり、R₁は2, 6-ジクロロフェニルである。

【0203】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式33及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中Rはアルキニルであり、R₁は2, 6-ジクロロフェニルであり、R₂はメチルである。

30

【0204】

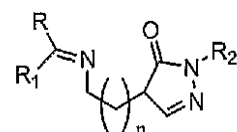
更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式33及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中Rはアルキニルであり、R₁は2, 6-ジクロロフェニルであり、R₂はメチルであり、LはOである。

【0205】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式34の化合物であり：

【0206】

【化 3 6】



34

式中、発生毎に独立して、

R、R₁及びR₂はH又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり；

nは0～5の整数である。

40

50

【0207】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式34及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中Rは3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルである。

【0208】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式34及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中R₁はHである。

【0209】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式34及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中R₂はHである。

10

【0210】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式34及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中nは1である。

【0211】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式34及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中Rは3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルであり、R₁はHである。

【0212】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式34及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中Rは3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルであり、R₁はHであり、R₂はHである。

20

【0213】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式34及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中Rは3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルであり、R₁はHであり、R₂はHであり、nは1である。

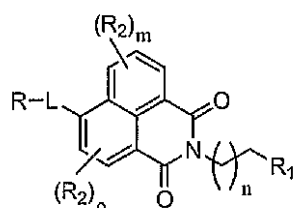
【0214】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式35の化合物であり：

【0215】

【化37】

30



35

式中、発生毎に独立して、

RはH又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり；

40

R₁は置換又は未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり；

R₂はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり；

LはO、NR又はSであり；

mは0～3の整数であり；

nは0～5の整数であり；

50

o は 0 ～ 2 の整数である。

【0216】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 35 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R はフェニルである。

【0217】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 35 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R_1 はピリジンである。

【0218】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 35 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 L は S である。

10

【0219】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 35 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 m は 0 である。

【0220】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 35 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 n は 1 である。

【0221】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 35 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 o は 0 である。

【0222】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 35 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R はフェニルであり、 R_1 はピリジンである。

20

【0223】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 35 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R はフェニルであり、 R_1 はピリジンであり、L は S である。

【0224】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 35 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R はフェニルであり、 R_1 はピリジンであり、L は S であり、m は 0 である。

30

【0225】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 35 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R はフェニルであり、 R_1 はピリジンであり、L は S であり、m は 0 であり、n は 1 である。

【0226】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 35 及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R はフェニルであり、 R_1 はピリジンであり、L は S であり、m は 0 であり、n は 1 であり、o は 0 である。

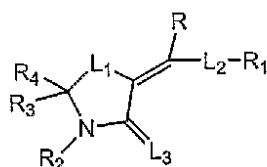
【0227】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式 36 の化合物であり：

40

【0228】

【化38】



36

式中、発生毎に独立して、

50

R、R₃ 及び R₄ は、H、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルであり；

R₁ 及び R₂ は H 又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルであり；

L₁ は O、NR₁、S、C(R)₂ 又は SO₂ であり；

L₂ 及び L₃ は O、NR₁、S 又は C(R)₂ である。

【0229】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 36 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は H である。

10

【0230】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 36 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₁ は 4-クロロフェニルである。

【0231】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 36 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₂ は 4-クロロフェニルである。

【0232】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 36 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₃ は H である。

20

【0233】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 36 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₄ は H である。

【0234】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 36 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L₁ は SO₂ である。

【0235】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 36 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L₂ は NH である。

【0236】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 36 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L₃ は O である。

30

【0237】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 36 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は H であり、R₁ は 4-クロロフェニルである。

【0238】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 36 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は H であり、R₁ は 4-クロロフェニルであり、R₂ は 4-クロロフェニルである。

【0239】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 36 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は H であり、R₁ は 4-クロロフェニルであり、R₂ は 4-クロロフェニルであり、R₃ は H である。

40

【0240】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 36 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は H であり、R₁ は 4-クロロフェニルであり、R₂ は 4-クロロフェニルであり、R₃ は H であり、R₄ は H である。

【0241】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 36 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は H であり、R₁ は 4-クロロフェニルであり、R₂ は 4-

50

【 0 2 4 2 】

【 0 2 4 3 】

10

【 0 2 4 4 】

【 0 2 4 5 】

【化 3 9】



30

n は $0 \sim 4$ の整数である。

【 0 2 4 6 】

【 0 2 4 7 】

【 0 2 4 8 】

更なる実施

40

更なる実施

更なる実施

【もゝもゝ】
更なる実施

定義の化合物であり、式中 L は O である。

【0252】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 37 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R はメチルであり、n は 1 である。

【0253】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 37 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R はメチルであり、n は 1 であり、R₁ は 3-フルオロフェニルである。

【0254】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 37 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R はメチルであり、n は 1 であり、R₁ は 3-フルオロフェニルであり、R₂ は H である。

10

【0255】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 37 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R はメチルであり、n は 1 であり、R₁ は 3-フルオロフェニルであり、R₂ は H であり、R₃ は 4-クロロフェニルである。

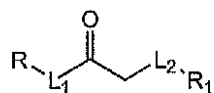
【0256】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式 38 の化合物であり：

【0257】

20

【化 40】



38

式中、発生毎に独立して、

R 及び R₁ は、H 又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり；

L₁ 及び L₂ は O、NR 又は S である。

【0258】

30

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 38 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は 3-メトキシフェニルである。

【0259】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 38 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₁ は 4-tert-ブチルフェニルである。

【0260】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 38 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L₁ は NH である。

【0261】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 38 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L₂ は O である。

40

【0262】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 38 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は 3-メトキシフェニルであり、R₁ は 4-tert-ブチルフェニルである。

【0263】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 38 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は 3-メトキシフェニルであり、R₁ は 4-tert-ブチルフェニルであり、L₁ は NH である。

【0264】

50

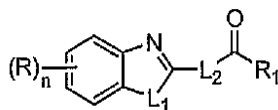
更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 38 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は 3-メトキシフェニルであり、 R_1 は 4-tert-ブチルフェニルであり、 L_1 は NH であり、 L_2 は O である。

【0265】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式 39 の化合物であり：

【0266】

【化 41】



39

10

式中、発生毎に独立して、

R は H、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルであり；

R_1 は H 又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり；

L_1 及び L_2 は O、NR 又は S であり；

n は 0～4 の整数である。

20

【0267】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 39 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R はメチルである。

【0268】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 39 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 である。

【0269】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 39 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 は 3, 4, 5-トリメトキシフェニルである。

30

【0270】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 39 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_1 は S である。

【0271】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 39 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_2 は NH である。

【0272】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 39 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R はメチルであり、n は 1 である。

40

【0273】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 39 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R はメチルであり、n は 1 であり、 R_1 は 3, 4, 5-トリメトキシフェニルである。

【0274】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 39 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R はメチルであり、n は 1 であり、 R_1 は 3, 4, 5-トリメトキシフェニルであり、 L_1 は S である。

【0275】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 39 及びその付随する

50

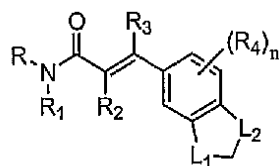
定義の化合物であり、式中Rはメチルであり、nは1であり、R₁は3, 4, 5-トリメトキシフェニルであり、L₁はSであり、L₂はNHである。

【0276】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式40の化合物であり：

【0277】

【化42】



40

式中、発生毎に独立して、

R、R₁、R₂、R₃は、H又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり；

R₄はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり；

L₁及びL₂はO、NR又はSであり；

nは0～3の整数である。

【0278】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式40及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHである。

【0279】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式40及びその付随する定義の化合物であり、式中R₁はペルフルオロフェニルである。

【0280】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式40及びその付随する定義の化合物であり、式中R₂はHである。

【0281】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式40及びその付随する定義の化合物であり、式中R₃はHである。

【0282】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式40及びその付随する定義の化合物であり、式中L₁はOである。

【0283】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式40及びその付随する定義の化合物であり、式中L₂はOである。

【0284】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式40及びその付随する定義の化合物であり、式中nは0である。

【0285】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式40及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はペルフルオロフェニルである。

【0286】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式40及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はペルフルオロフェニルであり、R₂はH

10

20

30

40

50

である。

【0287】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式40及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はペルフルオロフェニルであり、R₂はHであり、R₃はHである。

【0288】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式40及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はペルフルオロフェニルであり、R₂はHであり、R₃はHであり、L₁はOである。

【0289】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式40及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はペルフルオロフェニルであり、R₂はHであり、R₃はHであり、L₁はOであり、L₂はOである。

【0290】

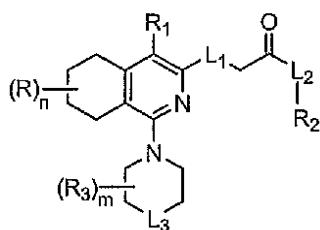
更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式40及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はペルフルオロフェニルであり、R₂はHであり、R₃はHであり、L₁はOであり、L₂はOであり、nは0である。

【0291】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式41の化合物であり：

【0292】

【化43】



41

式中、発生毎に独立して、

R、R₁及びR₃は、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラールキルであり；

R₂はH又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラールキルであり；

L₁、L₂及びL₃は、O、NR₂又はSであり；

m及びnは0～8の整数である。

【0293】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式41及びその付随する定義の化合物であり、式中nは0である。

【0294】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式41及びその付随する定義の化合物であり、式中R₁はシアノである。

【0295】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式41及びその付随する定義の化合物であり、式中R₂はエチルである。

【0296】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式41及びその付随する

定義の化合物であり、式中 m は0である。

【0297】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式41及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_1 はSである。

【0298】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式41及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_2 はOである。

【0299】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式41及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_3 はOである。

10

【0300】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式41及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は0であり； R_1 はシアノである。

【0301】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式41及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は0であり； R_1 はシアノであり、 R_2 はエチルである。

【0302】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式41及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は0であり； R_1 はシアノであり、 R_2 はエチルであり、 m は0である。

20

【0303】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式41及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は0であり； R_1 はシアノであり、 R_2 はエチルであり、 m は0であり、 L_1 はSである。

【0304】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式41及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は0であり； R_1 はシアノであり、 R_2 はエチルであり、 m は0であり、 L_1 はSであり、 L_2 はOである。

【0305】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式41及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は0であり； R_1 はシアノであり、 R_2 はエチルであり、 m は0であり、 L_1 はSであり、 L_2 はOであり、 L_3 はOである。

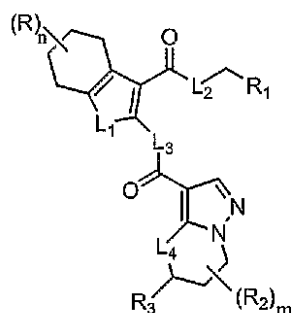
30

【0306】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式42の化合物であり：

【0307】

【化44】



42

40

式中、発生毎に独立して、

R 及び R_2 はH、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリ

50

ール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

R₁ 及び R₃ は、H又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

L₁、L₂、L₃ 及び L₄ は、O、NR₁ 又は S であり；

mは0～6の整数であり；

nは0～8の整数である。

【0308】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式42及びその付随する定義の化合物であり、式中nは0である。

10

【0309】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式42及びその付随する定義の化合物であり、式中R₁はメチルである。

【0310】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、式中R₂はCF₃でありmは1である化学式42及びその付随する定義の化合物である。

【0311】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式42及びその付随する定義の化合物であり、式中R₃は4-メチルフェニルである。

【0312】

20

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式42及びその付随する定義の化合物であり、式中L₁はSである。

【0313】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式42及びその付随する定義の化合物であり、式中L₂はOである。

【0314】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式42及びその付随する定義の化合物であり、式中L₃はNR₁である。

【0315】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式42及びその付随する定義の化合物であり、式中L₄はNR₁である。

30

【0316】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式42及びその付随する定義の化合物であり、式中nは0であり、R₁はメチルである。

【0317】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式42及びその付随する定義の化合物であり、式中nは0であり、R₁はメチルであり、R₂はCF₃であり；mは1である。

【0318】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式42及びその付随する定義の化合物であり、式中nは0であり、R₁はメチルであり、R₂はCF₃であり、mは1であり；R₃は4-メチルフェニルである。

40

【0319】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式42及びその付随する定義の化合物であり、式中nは0であり、R₁はメチルであり、R₂はCF₃であり、mは1であり；R₃は4-メチルフェニルであり；L₁はSである。

【0320】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式42及びその付随する定義の化合物であり、式中nは0であり、R₁はメチルであり、R₂はCF₃であり、mは1であり；R₃は4-メチルフェニルであり；L₁はSであり、L₂はOである。

50

【0321】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式42及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は0であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は CF_3 であり、 m は1であり； R_3 は4-メチルフェニルであり； L_1 はSであり、 L_2 はOであり； L_3 は NR_1 である。

【0322】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式42及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は0であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は CF_3 であり、 m は1であり； R_3 は4-メチルフェニルであり； L_1 はSであり、 L_2 はOであり； L_3 は NR_1 であり、 L_4 は NR_1 である。

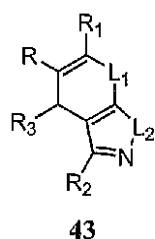
10

【0323】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式43の化合物であり：

【0324】

【化45】



20

式中、発生毎に独立して、

R 及び R_1 は、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

R_2 及び R_3 は、H又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

L_1 及び L_2 はO、 NR_2 又はSである。

30

【0325】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式43及びその付随する定義の化合物であり、式中 R はシアノである。

【0326】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式43及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 は NH_2 である。

【0327】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式43及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 は4-ブロモフェニルである。

【0328】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式43及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_3 は3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニルである。

40

【0329】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式43及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_1 はOである。

【0330】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式43及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_2 は NR_2 である。

【0331】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式43及びその付随する

50

定義の化合物であり、式中Rはシアノであり、 R_1 は NH_2 である。

【0332】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式43及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはシアノであり、 R_1 は NH_2 であり、 R_2 は4-ブロモフェニルである。

【0333】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式43及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはシアノであり、 R_1 は NH_2 であり、 R_2 は4-ブロモフェニルであり、 R_3 は3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニルである。

【0334】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式43及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはシアノであり、 R_1 は NH_2 であり、 R_2 は4-ブロモフェニルであり、 R_3 は3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニルであり、 L_1 はOである。

【0335】

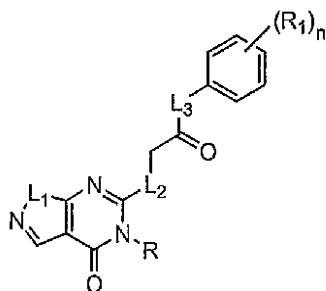
更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式43及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはシアノであり、 R_1 は NH_2 であり、 R_2 は4-ブロモフェニルであり、 R_3 は3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニルであり、 L_1 はOであり、 L_2 は NR_2 である。

【0336】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式44の化合物であり：

【0337】

【化46】



44

式中、発生毎に独立して、

RはH又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

R_1 はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

L_1 、 L_2 及び L_3 はO、 NR 又はSであり；

nは0～5の整数である。

【0338】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式44及びその付随する定義の化合物であり、式中Rは3-トリフルオロメチルフェニルである。

【0339】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式44及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 は $C(O)OCH_3$ である。

【0340】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式44及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_1 は NR である。

【0341】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式44及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_2 はSである。

【0342】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式44及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_3 はNRである。

【0343】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式44及びその付随する定義の化合物であり、式中nは2である。

【0344】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式44及びその付随する定義の化合物であり、式中Rは3-トリフルオロメチルフェニルであり、 R_1 はC(O)OCH₃である。

【0345】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式44及びその付随する定義の化合物であり、式中Rは3-トリフルオロメチルフェニルであり、 R_1 はC(O)OCH₃であり、 L_1 はNRである。

【0346】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式44及びその付随する定義の化合物であり、式中Rは3-トリフルオロメチルフェニルであり、 R_1 はC(O)OCH₃であり、 L_1 はNRであり、 L_2 はSである。

【0347】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式44及びその付随する定義の化合物であり、式中Rは3-トリフルオロメチルフェニルであり、 R_1 はC(O)OCH₃であり、 L_1 はNRであり、 L_2 はSであり、 L_3 はNRである。

【0348】

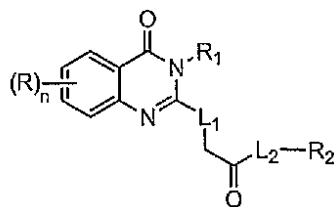
更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式44及びその付随する定義の化合物であり、式中Rは3-トリフルオロメチルフェニルであり、 R_1 はC(O)OCH₃であり、 L_1 はNRであり、 L_2 はSであり、 L_3 はNRであり、nは2である。

【0349】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式45の化合物であり：

【0350】

【化47】



45

式中、発生毎に独立して、

Rはヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

R_1 及び R_2 は、H又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

L_1 及び L_2 はO、NR₁又はSであり；

n は 0 ～ 4 の整数である。

【 0 3 5 1 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 5 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 0 である。

【 0 3 5 2 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 5 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 は 2-テトラヒドロフラニルメチルである。

【 0 3 5 3 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 5 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 は $-CH_2CH_2C_6H_4SO_2NH_2$ である。

10

【 0 3 5 4 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 5 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_1 は S である。

【 0 3 5 5 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 5 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_2 は NR_1 である。

【 0 3 5 6 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 5 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 0 であり； R_1 は 2-テトラヒドロフラニルメチルである。

20

【 0 3 5 7 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 5 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 0 であり； R_1 は 2-テトラヒドロフラニルメチルであり、 R_2 は $-CH_2CH_2C_6H_4SO_2NH_2$ である。

【 0 3 5 8 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 5 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 0 であり； R_1 は 2-テトラヒドロフラニルメチルであり、 R_2 は $-CH_2CH_2C_6H_4SO_2NH_2$ であり、 L_1 は S である。

【 0 3 5 9 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 4 5 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 0 であり； R_1 は 2-テトラヒドロフラニルメチルであり、 R_2 は $-CH_2CH_2C_6H_4SO_2NH_2$ であり、 L_1 は S であり、 L_2 は NR_1 である。

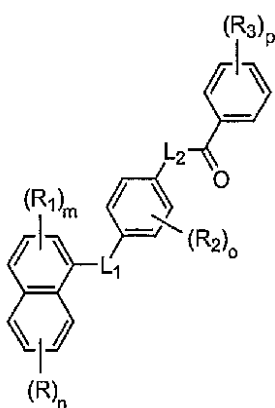
30

【 0 3 6 0 】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式 4 6 の化合物であり：

【 0 3 6 1 】

【 化 4 8 】



40

式中、発生毎に独立して、

R、R₁、R₂ 及び R₃ は、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

L₁ 及び L₂ は O、NR₄ 又は S であり；

R₄ は H 又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

n は 0～4 の整数であり；

m は 0～3 の整数であり；

o は 0～4 の整数であり；

p は 0～5 の整数である。

10

【0362】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 46 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 0 である。

【0363】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 46 及びその付随する定義の化合物であり、式中 m は 1 である。

【0364】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 46 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₁ は Cl である。

20

【0365】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 46 及びその付随する定義の化合物であり、式中 o は 1 である。

【0366】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 46 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₂ は Cl である。

【0367】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 46 及びその付随する定義の化合物であり、式中 p は 3 である。

30

【0368】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 46 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₃ は OH 又は I である。

【0369】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 46 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 0 であり；m は 1 である。

【0370】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 46 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 0 であり、m は 1 であり、o は 1 である。

【0371】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 46 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 0 であり、m は 1 であり、o は 1 であり、R₁ は Cl である。

40

【0372】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 46 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 0 であり、m は 1 であり、o は 1 であり、R₁ は Cl であり、p は 3 である。

【0373】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 46 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 0 であり、m は 1 であり、o は 1 であり、R₁ は Cl であ

50

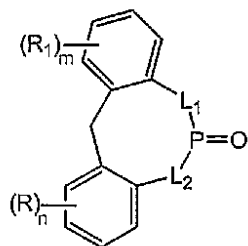
り、 p は 3 であり、 R_2 は OH 又は I である。

【0374】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式 47 の化合物であり：

【0375】

【化 49】



47

10

式中、発生毎に独立して、

R 及び R_1 は、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

L_1 及び L_2 は O、 NR_4 又は S であり；

R_4 は H 又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

m 及び n は 0 ～ 4 の整数である。

20

【0376】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 47 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 である。

【0377】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 47 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R はメチル又は t -ブチルである。

30

【0378】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 47 及びその付随する定義の化合物であり、式中 m は 2 である。

【0379】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 47 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 はメチル又は t -ブチルである。

【0380】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 47 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_1 は O である。

【0381】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 47 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_2 は O である。

40

【0382】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 47 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R はメチル又は t -ブチルである。

【0383】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 47 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R はメチル又は t -ブチルであり、 m は 2 である。

【0384】

50

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 47 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R はメチル又は t -ブチルであり、 m は 2 であり、 R_1 はメチル又は t -ブチルである。

【0385】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 47 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R はメチル又は t -ブチルであり、 m は 2 であり、 R_1 はメチル又は t -ブチルであり、 L_1 は O である。

【0386】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 47 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R はメチル又は t -ブチルであり、 m は 2 であり、 R_1 はメチル又は t -ブチルであり、 L_1 は O であり、 L_2 は O である。

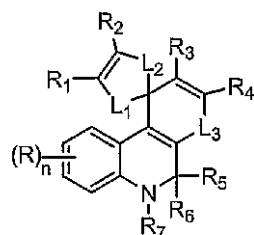
10

【0387】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式 48 の化合物であり：

【0388】

【化50】



20

48

式中、発生毎に独立して、

R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

R_7 は、 H 又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

30

L_1 、 L_2 及び L_3 は O 、 NR_7 又は S であり；

n は 0～4 の整数である。

【0389】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 である。

【0390】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R はメチルである。

【0391】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 は $C(O)OCH_3$ である。

40

【0392】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 は $C(O)OCH_3$ である。

【0393】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_3 は $C(O)OCH_3$ である。

【0394】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する

50

定義の化合物であり、式中 R_4 は $C(O)OCH_3$ である。

【0395】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_5 はメチルである。

【0396】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_6 はメチルである。

【0397】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_7 は $C(O)CF_3$ である。

10

【0398】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_1 は S である。

【0399】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_2 は S である。

【0400】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_3 は S である。

【0401】

20

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、 R はメチルである。

【0402】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ である。

【0403】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ である。

30

【0404】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 は $C(O)OCH_3$ である。

【0405】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_4 は $C(O)OCH_3$ である。

【0406】

40

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_4 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_5 はメチルである。

【0407】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_4 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_5 はメチルであり、 R_6 はメチルである。

【0408】

50

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_4 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_5 はメチルであり、 R_6 はメチルであり、 R_7 は $C(O)CF_3$ である。

【0409】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_4 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_5 はメチルであり、 R_6 はメチルであり、 R_7 は $C(O)CF_3$ であり、 L_1 は S である。

10

【0410】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_4 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_5 はメチルであり、 R_6 はメチルであり、 R_7 は $C(O)CF_3$ であり、 L_1 は S であり、 L_2 は S である。

【0411】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 48 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_4 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_5 はメチルであり、 R_6 はメチルであり、 R_7 は $C(O)CF_3$ であり、 L_1 は S であり、 L_2 は S であり、 L_3 は S である。

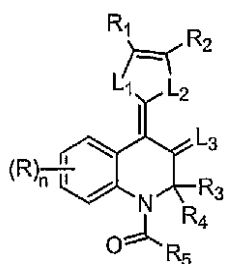
20

【0412】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式 49 の化合物であり：

【0413】

【化51】



49

30

式中、発生毎に独立して、

R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

40

L_1 、 L_2 及び L_3 は、 O 、 NR_6 又は S であり；

R_6 は H 又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

n は 0～4 の整数である。

【0414】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 49 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 である。

【0415】

50

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 49 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R はメチルである。

【0416】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 49 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 は $C(O)CH_3$ である。

【0417】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 49 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 は $C(O)CH_3$ である。

【0418】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 49 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_3 はメチルである。

10

【0419】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 49 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_4 はメチルである。

【0420】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 49 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_5 は $CH_2CH(CH_3)_2$ である。

【0421】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 49 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_1 は S である。

20

【0422】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 49 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_2 は S である。

【0423】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 49 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_3 は S である。

【0424】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 49 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、R はメチルである。

【0425】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 49 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、R はメチルであり、 R_1 は $C(O)CH_3$ である。

30

【0426】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 49 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、R はメチルであり、 R_1 は $C(O)CH_3$ であり、 R_2 は $C(O)CH_3$ である。

【0427】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 49 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、R はメチルであり、 R_1 は $C(O)CH_3$ であり、 R_2 は $C(O)CH_3$ であり、 R_3 はメチルである。

40

【0428】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 49 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、R はメチルであり、 R_1 は $C(O)CH_3$ であり、 R_2 は $C(O)CH_3$ であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はメチルである。

【0429】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 49 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、R はメチルであり、 R_1 は $C(O)CH_3$ であり、 R_2 は $C(O)CH_3$ であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はメチルであり、 R_5 は $CH_2CH(CH_3)_2$ である。

50

【0430】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式49及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は1であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はメチルであり、 R_5 は $CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 L_1 は S である。

【0431】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式49及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は1であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はメチルであり、 R_5 は $CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 L_1 は S である。

10

【0432】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式49及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は1であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はメチルであり、 R_5 は $CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 L_1 は S であり、 L_2 は S である。

【0433】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式49及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は1であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はメチルであり、 R_5 は $CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 L_1 は S であり、 L_2 は S である。

20

【0434】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式49及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は1であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はメチルであり、 R_5 は $CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 L_1 は S であり、 L_2 は S であり、 L_3 は S である。

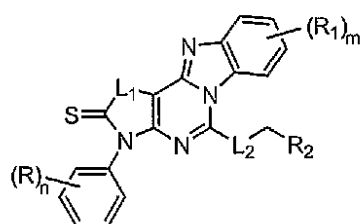
【0435】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式50の化合物であり：

【0436】

【化52】

30



50

式中、発生毎に独立して、

R 及び R_1 は、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

40

R_2 は H 、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

L_1 及び L_2 は O 、 NR_3 又は S であり；

R_3 は H 又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

50

n は 0 ～ 5 の整数であり；

m は 0 ～ 4 の整数である。

【 0 4 3 7 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 0 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 である。

【 0 4 3 8 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 0 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は C O ₂ E t である。

【 0 4 3 9 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 0 及びその付随する定義の化合物であり、式中 m は 0 である。

10

【 0 4 4 0 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 0 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R ₂ はシアノである。

【 0 4 4 1 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 0 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L ₁ は S である。

【 0 4 4 2 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 0 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L ₂ は S である。

20

【 0 4 4 3 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 0 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、R は C O ₂ E t である。

【 0 4 4 4 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 0 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、R は C O ₂ E t であり、m は 0 である。

【 0 4 4 5 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 0 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、R は C O ₂ E t であり、m は 0 であり、R ₂ はシアノである。

30

【 0 4 4 6 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 0 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、R は C O ₂ E t であり、m は 0 であり、R ₂ はシアノであり、L ₁ は S である。

【 0 4 4 7 】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 0 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 1 であり、R は C O ₂ E t であり、m は 0 であり、R ₂ はシアノであり、L ₁ は S であり、L ₂ は S である。

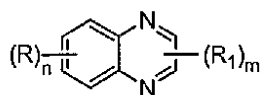
【 0 4 4 8 】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式 5 1 の化合物であり：

40

【 0 4 4 9 】

【化 5 3】



51

式中、発生毎に独立して、

R 及び R ₁ は、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリー

50

ル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

nは0～4の整数であり；

mは0～2の整数である。

【0450】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式51及びその付随する定義の化合物であり、式中nは2である。

【0451】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式51及びその付随する定義の化合物であり、式中RはC1又はトリフルオロメチルである。

10

【0452】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式51及びその付随する定義の化合物であり、式中mは2である。

【0453】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式51及びその付随する定義の化合物であり、式中R₁はフェニルである。

【0454】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式51及びその付随する定義の化合物であり、式中nは2であり、RはC1又はトリフルオロメチルである。

【0455】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式51及びその付随する定義の化合物であり、式中nは2であり、RはC1又はトリフルオロメチルであり、mは2である。

20

【0456】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式51及びその付随する定義の化合物であり、式中nは2であり、RはC1又はトリフルオロメチルであり、mは2であり、R₁はフェニルである。

【0457】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式51及びその付随する定義の化合物であり、式中nは1である。

30

【0458】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式51及びその付随する定義の化合物であり、式中RはFである。

【0459】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式51及びその付随する定義の化合物であり、式中R₁は4-メチルフェニルである。

【0460】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式51及びその付随する定義の化合物であり、式中nは1であり、RはFである。

【0461】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式51及びその付随する定義の化合物であり、式中nは1であり、RはFであり、mは2である。

40

【0462】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式51及びその付随する定義の化合物であり、式中nは1であり、RはFであり、mは2であり、R₁は4-メチルフェニルである。

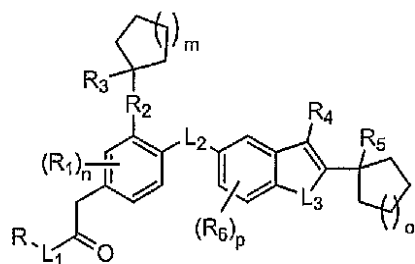
【0463】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式52の化合物であり；

【0464】

50

【化 5 4】



52

10

式中、発生毎に独立して、

RはH又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

R₁及びR₆は、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

R₂はアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンであり；

R₃、R₄及びR₅は、H、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

L₁、L₂及びL₃は、O、NR又はSであり；

n及びpは0～3の整数であり；

m及びoは0～2の整数である。

20

【0465】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式52及びその付随する定義の化合物であり、式中RはCH₂CH₂OHである。

【0466】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式52及びその付随する定義の化合物であり、式中nは1である。

30

【0467】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式52及びその付随する定義の化合物であり、式中R₁はIである。

【0468】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式52及びその付随する定義の化合物であり、式中R₂はアルキニレンである。

【0469】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式52及びその付随する定義の化合物であり、式中mは1である。

40

【0470】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式52及びその付随する定義の化合物であり、式中R₃はOHである。

【0471】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式52及びその付随する定義の化合物であり、式中R₄はC(O)OEtである。

【0472】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式52及びその付随する定義の化合物であり、式中oは1である。

【0473】

50

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_5 は OH である。

【0474】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 p は 0 である。

【0475】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_1 は NH である。

【0476】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_2 は O である。

10

【0477】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_3 は O である。

【0478】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は CH_2CH_2OH であり、 n は 1 である。

【0479】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は CH_2CH_2OH であり、 n は 1 であり、 R_1 は I である。

20

【0480】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は CH_2CH_2OH であり、 n は 1 であり、 R_1 は I であり、 R_2 はアルキニレンである。

【0481】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は CH_2CH_2OH であり、 n は 1 であり、 R_1 は I であり、 R_2 はアルキニレンであり、 m は 1 である。

【0482】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は CH_2CH_2OH であり、 n は 1 であり、 R_1 は I であり、 R_2 はアルキニレンであり、 m は 1 であり、 R_3 は OH である。

30

【0483】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は CH_2CH_2OH であり、 n は 1 であり、 R_1 は I であり、 R_2 はアルキニレンであり、 m は 1 であり、 R_3 は OH であり、 R_4 は $C(O)OEt$ である。

【0484】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は CH_2CH_2OH であり、 n は 1 であり、 R_1 は I であり、 R_2 はアルキニレンであり、 m は 1 であり、 R_3 は OH であり、 R_4 は $C(O)OEt$ であり、 o は 1 である。

40

【0485】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 2 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は CH_2CH_2OH であり、 n は 1 であり、 R_1 は I であり、 R_2 はアルキニレンであり、 m は 1 であり、 R_3 は OH であり、 R_4 は $C(O)OEt$ であり、 o は 1 であり、 R_5 は OH である。

【0486】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 5 2 及びその付随する

50

定義の化合物であり、式中Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、nは1であり、 R_1 はIであり、 R_2 はアルキニレンであり、mは1であり、 R_3 はOHであり、 R_4 は $\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ であり、oは1であり、 R_5 はOHであり、pは0である。

【0487】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式52及びその付随する定義の化合物であり、式中Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、nは1であり、 R_1 はIであり、 R_2 はアルキニレンであり、mは1であり、 R_3 はOHであり、 R_4 は $\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ であり、oは1であり、 R_5 はOHであり、pは0であり、 L_1 はNHである。

【0488】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式52及びその付随する定義の化合物であり、式中Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、nは1であり、 R_1 はIであり、 R_2 はアルキニレンであり、mは1であり、 R_3 はOHであり、 R_4 は $\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ であり、oは1であり、 R_5 はOHであり、pは0であり、 L_1 はNHであり、 L_2 はOである。

【0489】

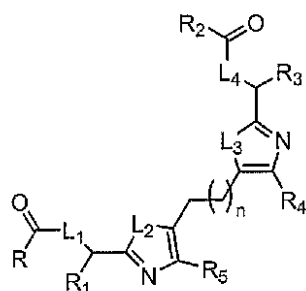
更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式52及びその付随する定義の化合物であり、式中Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、nは1であり、 R_1 はIであり、 R_2 はアルキニレンであり、mは1であり、 R_3 はOHであり、 R_4 は $\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ であり、oは1であり、 R_5 はOHであり、pは0であり、 L_1 はNHであり、 L_2 はOであり、 L_3 はOである。

【0490】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式53の化合物であり：

【0491】

【化55】



53

式中、発生毎に独立して、

R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、H又はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 及び L_4 は、O、 NR_6 又はSであり；

R_6 はH又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

nは0～5の整数である。

【0492】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中RはO-t-ブチルである。

【0493】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 はt-ブチルである。

【0494】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 は $O-t$ -ブチルである。

【0495】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_3 は t -ブチルである。

【0496】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_4 は $C(O)OMe$ である。

【0497】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_5 は $C(O)OMe$ である。

10

【0498】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_1 は NH である。

【0499】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_2 は O である。

【0500】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_3 は O である。

20

【0501】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_4 は NH である。

【0502】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は1である。

【0503】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は $O-t$ -ブチルであり、 R_1 は t -ブチルである。

30

【0504】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は $O-t$ -ブチルであり、 R_1 は t -ブチルであり、 R_2 は $O-t$ -ブチルである。

【0505】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は $O-t$ -ブチルであり、 R_1 は t -ブチルであり、 R_2 は $O-t$ -ブチルであり、 R_3 は t -ブチルである。

【0506】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は $O-t$ -ブチルであり、 R_1 は t -ブチルであり、 R_2 は $O-t$ -ブチルであり、 R_3 は t -ブチルであり、 R_4 は $C(O)OMe$ である。

40

【0507】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は $O-t$ -ブチルであり、 R_1 は t -ブチルであり、 R_2 は $O-t$ -ブチルであり、 R_3 は t -ブチルであり、 R_4 は $C(O)OMe$ であり、 R_5 は $C(O)OMe$ である。

【0508】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は $O-t$ -ブチルであり、 R_1 は t -ブチルであり、 R_2 は

50

O-*t*-ブチルであり、R₃は*t*-ブチルであり、R₄はC(O)OMeであり、R₅はC(O)OMeであり、L₁はNHである。

【0509】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中RはO-*t*-ブチルであり、R₁は*t*-ブチルであり、R₂はO-*t*-ブチルであり、R₃は*t*-ブチルであり、R₄はC(O)OMeであり、R₅はC(O)OMeであり、L₁はNHであり、L₂はOである。

【0510】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中RはO-*t*-ブチルであり、R₁は*t*-ブチルであり、R₂はO-*t*-ブチルであり、R₃は*t*-ブチルであり、R₄はC(O)OMeであり、R₅はC(O)OMeであり、L₁はNHであり、L₂はOであり、L₃はOである。

【0511】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中RはO-*t*-ブチルであり、R₁は*t*-ブチルであり、R₂はO-*t*-ブチルであり、R₃は*t*-ブチルであり、R₄はC(O)OMeであり、R₅はC(O)OMeであり、L₁はNHであり、L₂はOであり、L₃はOであり、L₄はNHである。

【0512】

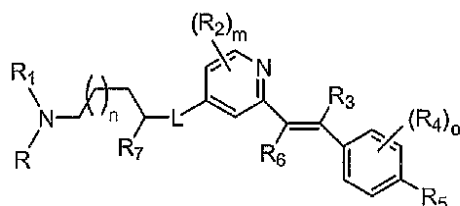
更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式53及びその付随する定義の化合物であり、式中RはO-*t*-ブチルであり、R₁は*t*-ブチルであり、R₂はO-*t*-ブチルであり、R₃は*t*-ブチルであり、R₄はC(O)OMeであり、R₅はC(O)OMeであり、L₁はNHであり、L₂はOであり、L₃はOであり、L₄はNHであり、nは1である。

【0513】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式54の化合物であり：

【0514】

【化56】



54

式中、発生毎に独立して、

R及びR₁は、H又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

R₂、R₄及びR₅は、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

R₃、R₆及びR₇は、H、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

LはO、NR又はSであり；

n及びoは0～4の整数であり；

mは0～3の整数である。

【0515】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはエチルである。

【0516】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中R₁はエチルである。

【0517】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中mは0である。

【0518】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中R₃はHである。

10

【0519】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中oは0である。

【0520】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中R₅はClである。

【0521】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中R₆はHである。

20

【0522】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中R₇はメチルである。

【0523】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中LはNHである。

【0524】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中nは1である。

30

【0525】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはエチルであり、R₁はエチルである。

【0526】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはエチルであり、R₁はエチルであり、mは0である。

【0527】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはエチルであり、R₁はエチルであり、mは0であり、R₃はHである。

40

【0528】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはエチルであり、R₁はエチルであり、mは0であり、R₃はHであり、oは0である。

【0529】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはエチルであり、R₁はエチルであり、mは0であり、R₃はHであり、oは0であり、R₅はClである。

【0530】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する

50

定義の化合物であり、式中Rはエチルであり、 R_1 はエチルであり、mは0であり、 R_3 はHであり、oは0であり、 R_5 はClであり、 R_6 はHである。

【0531】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはエチルであり、 R_1 はエチルであり、mは0であり、 R_3 はHであり、oは0であり、 R_5 はClであり、 R_6 はHであり、 R_7 はメチルである。

【0532】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはエチルであり、 R_1 はエチルであり、mは0であり、 R_3 はHであり、oは0であり、 R_5 はClであり、 R_6 はHであり、 R_7 はメチルであり、LはNHである。

10

【0533】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式54及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはエチルであり、 R_1 はエチルであり、mは0であり、 R_3 はHであり、oは0であり、 R_5 はClであり、 R_6 はHであり、 R_7 はメチルであり、LはNHであり、nは1である。

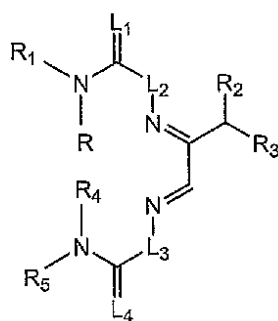
【0534】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式55の化合物であり：

【0535】

20

【化57】



55

30

式中、発生毎に独立して、

R、 R_1 、 R_4 及び R_5 は、H又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

R_2 及び R_3 は、H、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

40

L_1 、 L_2 、 L_3 及び L_4 は、O、NR又はSである。

【0536】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHである。

【0537】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 はHである。

【0538】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 はOEtである。

50

【0539】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_3 はメチルである。

【0540】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_4 はHである。

【0541】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_5 はHである。

【0542】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_1 はSである。

10

【0543】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_2 はNHである。

【0544】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_3 はNHである。

【0545】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_4 はSである。

20

【0546】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、 R_1 はHである。

【0547】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、 R_1 はHであり、 R_2 はOEtである。

【0548】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、 R_1 はHであり、 R_2 はOEtであり、 R_3 はメチルである。

30

【0549】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、 R_1 はHであり、 R_2 はOEtであり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はHである。

【0550】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、 R_1 はHであり、 R_2 はOEtであり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHである。

【0551】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、 R_1 はHであり、 R_2 はOEtであり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHであり、 L_1 はSである。

40

【0552】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、 R_1 はHであり、 R_2 はOEtであり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHであり、 L_1 はSであり、 L_2 はNHである。

【0553】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、 R_1 はHであり、 R_2 はOEtであり、 R_3 は

50

メチルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHであり、 L_1 はSであり、 L_2 はNHであり、 L_3 はNHである。

【0554】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式55及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、 R_1 はHであり、 R_2 はOEtであり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHであり、 L_1 はSであり、 L_2 はNHであり、 L_3 はNHであり、 L_4 はSである。

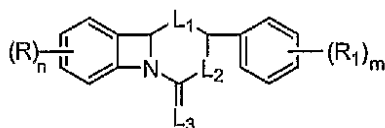
【0555】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式56の化合物であり：

10

【0556】

【化58】



56

式中、発生毎に独立して、

R及び R_1 は、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリー

20

ル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

L_1 、 L_2 及び L_3 は、O、 NR_2 又はSであり；

R_2 はH又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

nは0～4の整数であり；

mは0～5の整数である。

【0557】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式56及びその付随する定義の化合物であり、式中nは0である。

30

【0558】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式56及びその付随する定義の化合物であり、式中mは0である。

【0559】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式56及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_1 はNHである。

【0560】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式56及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_2 はSである。

【0561】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式56及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_3 はSである。

40

【0562】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式56及びその付随する定義の化合物であり、式中mは0であり、nは0である。

【0563】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式56及びその付随する定義の化合物であり、式中mは0であり、nは0であり、 L_1 はNHである。

【0564】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式56及びその付随する

50

定義の化合物であり、式中 m は0であり、 n は0であり、 L_1 はNHであり、 L_2 はSである。

【0565】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式56及びその付随する定義の化合物であり、式中 m は0であり、 n は0であり、 L_1 はNHであり、 L_2 はSであり、 L_3 はSである。

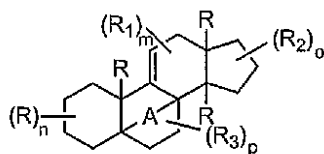
【0566】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式57の化合物であり：

【0567】

10

【化59】



57

式中、発生毎に独立して、

R 、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリー

20

ル若しくはヘテロアラルキルであり；

A はアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンであり；

n は0～8の整数であり；

m は0～3の整数であり；

o は0～6の整数であり；

p は0～4の整数である。

【0568】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式57及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は2である。

30

【0569】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式57及びその付随する定義の化合物であり、式中 R はOH又はメチルである。

【0570】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式57及びその付随する定義の化合物であり、式中 m は1である。

【0571】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式57及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 はメチルである。

【0572】

40

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式57及びその付随する定義の化合物であり、式中 o は1である。

【0573】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式57及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 は $C(O)CH_3$ である。

【0574】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式57及びその付随する定義の化合物であり、式中 p は2である。

【0575】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式57及びその付随する

50

定義の化合物であり、式中 R_3 は CO_2H である。

【0576】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 57 及びその付随する定義の化合物であり、式中 A はアルケニレンである。

【0577】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 57 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R は OH 又はメチルである。

【0578】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 57 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R は OH 又はメチルであり、 m は 1 である。

10

【0579】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 57 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R は OH 又はメチルであり、 m は 1 であり、 R_1 はメチルである。

【0580】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 57 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R は OH 又はメチルであり、 m は 1 であり、 R_1 はメチルであり、 o は 1 である。

【0581】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 57 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R は OH 又はメチルであり、 m は 1 であり、 R_1 はメチルであり、 o は 1 であり、 R_2 は $C(O)CH_3$ である。

20

【0582】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 57 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R は OH 又はメチルであり、 m は 1 であり、 R_1 はメチルであり、 o は 1 であり、 R_2 は $C(O)CH_3$ であり、 p は 2 である。

【0583】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 57 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R は OH 又はメチルであり、 m は 1 であり、 R_1 はメチルであり、 o は 1 であり、 R_2 は $C(O)CH_3$ であり、 p は 2 であり、 R_3 は CO_2H である。

30

【0584】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 57 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R は OH 又はメチルであり、 m は 1 であり、 R_1 はメチルであり、 o は 1 であり、 R_2 は $C(O)CH_3$ であり、 p は 2 であり、 R_3 は CO_2H であり、A はアルケニレンである。

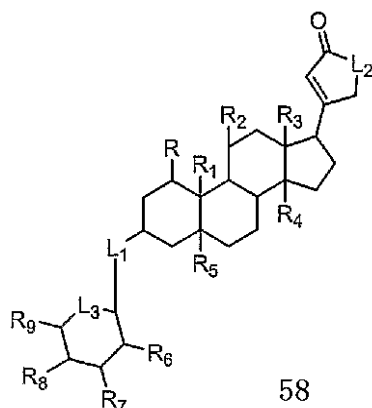
【0585】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式 58 の化合物であり：

【0586】

40

【化 6 0】



10

式中、発生毎に独立して、

R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈ 及び R₉ は、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

L₁、L₂ 及び L₃ は、O、NR₁₀ 又は S であり；

R₁₀ は H 又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルである。

20

【0587】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH である。

【0588】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₁ は CH₂OH である。

【0589】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₂ は OH である。

30

【0590】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₃ はメチルである。

【0591】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₄ は OH である。

【0592】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₅ は OH である。

【0593】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₆ は OH である。

40

【0594】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₇ は OH である。

【0595】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₈ は OH である。

【0596】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する

50

定義の化合物であり、式中 R_9 はメチルである。

【0597】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_1 は O である。

【0598】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_2 は O である。

【0599】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_3 は O である。

10

【0600】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、 R_1 は CH_2OH である。

【0601】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、 R_1 は CH_2OH であり、 R_2 は OH である。

【0602】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、 R_1 は CH_2OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 はメチルである。

20

【0603】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、 R_1 は CH_2OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 は OH である。

【0604】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、 R_1 は CH_2OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 は OH であり、 R_5 は OH である。

【0605】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、 R_1 は CH_2OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 は OH であり、 R_5 は OH であり、 R_6 は OH である。

30

【0606】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、 R_1 は CH_2OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 は OH であり、 R_5 は OH であり、 R_6 は OH であり、 R_7 は OH である。

【0607】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、 R_1 は CH_2OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 は OH であり、 R_5 は OH であり、 R_6 は OH であり、 R_7 は OH であり、 R_8 は OH である。

40

【0608】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、 R_1 は CH_2OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 は OH であり、 R_5 は OH であり、 R_6 は OH であり、 R_7 は OH であり、 R_8 は OH であり、 R_9 はメチルである。

【0609】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 58 及びその付随する

50

定義の化合物であり、式中RはOHであり、 R_1 は CH_2OH であり、 R_2 はOHであり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はOHであり、 R_5 はOHであり、 R_6 はOHであり、 R_7 はOHであり、 R_8 はOHであり、 R_9 はメチルであり、 L_1 はOである。

【0610】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式58及びその付随する定義の化合物であり、式中RはOHであり、 R_1 は CH_2OH であり、 R_2 はOHであり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はOHであり、 R_5 はOHであり、 R_6 はOHであり、 R_7 はOHであり、 R_8 はOHであり、 R_9 はメチルであり、 L_1 はOであり、 L_2 はOである。

【0611】

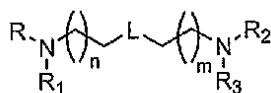
更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式58及びその付随する定義の化合物であり、式中RはOHであり、 R_1 は CH_2OH であり、 R_2 はOHであり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はOHであり、 R_5 はOHであり、 R_6 はOHであり、 R_7 はOHであり、 R_8 はOHであり、 R_9 はメチルであり、 L_1 はOであり、 L_2 はOであり、 L_3 はOである。

【0612】

別の実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、以下の化学式59の化合物であり：

【0613】

【化61】



59

式中、発生毎に独立して、

R、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、H又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

LはO、NR、S又はSeであり；

n及びmは0～5の整数である。

【0614】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式59及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHである。

【0615】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式59及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 はHである。

【0616】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式59及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 はHである。

【0617】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式59及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_3 はHである。

【0618】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式59及びその付随する定義の化合物であり、式中LはSeである。

【0619】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式59及びその付随する定義の化合物であり、式中nは1である。

【0620】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式59及びその付随する

10

20

30

40

50

定義の化合物であり、式中 m は1である。

【0621】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式59及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は H であり、 R_1 は H である。

【0622】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式59及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は H であり、 R_1 は H であり、 R_2 は H である。

【0623】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式59及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は H であり、 R_1 は H であり、 R_2 は H であり、 R_3 は H である。

10

【0624】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式59及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は H であり、 R_1 は H であり、 R_2 は H であり、 R_3 は H であり、 L は Se である。

【0625】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式59及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は H であり、 R_1 は H であり、 R_2 は H であり、 R_3 は H であり、 L は Se であり、 n は1である。

【0626】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式59及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は H であり、 R_1 は H であり、 R_2 は H であり、 R_3 は H であり、 L は Se であり、 n は1であり、 m は1である。

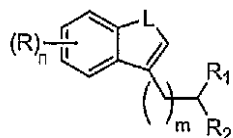
20

【0627】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式60の化合物であり：

【0628】

【化62】



30

60

式中、発生毎に独立して、

R はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

R_1 及び R_2 は、 H 、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

40

L は O 、 NR_3 、 S 又は SO_2 であり；

R_3 は H 又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

n は0～4の整数であり；

m は1～5の整数である。

【0629】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式60及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は1である。

50

【0630】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式60及びその付随する定義の化合物であり、式中RはC1である。

【0631】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式60及びその付随する定義の化合物であり、式中R₁はNH₂である。

【0632】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式60及びその付随する定義の化合物であり、式中R₂はCO₂Hである。

【0633】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式60及びその付随する定義の化合物であり、式中LはSO₂である。

【0634】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式60及びその付随する定義の化合物であり、式中mは1である。

【0635】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式60及びその付随する定義の化合物であり、式中nは1であり、RはC1である。

【0636】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式60及びその付随する定義の化合物であり、式中nは1であり、RはC1であり、R₁はNH₂である。

【0637】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式60及びその付随する定義の化合物であり、式中nは1であり、RはC1であり、R₁はNH₂であり、R₂はCO₂Hである。

【0638】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式60及びその付随する定義の化合物であり、式中nは1であり、RはC1であり、R₁はNH₂であり、R₂はCO₂Hであり、LはSO₂である。

【0639】

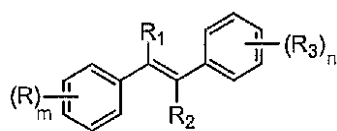
更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式60及びその付随する定義の化合物であり、式中nは1であり、RはC1であり、R₁はNH₂であり、R₂はCO₂Hであり、LはSO₂であり、mは1である。

【0640】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式61の化合物であり：

【0641】

【化63】



61

式中、発生毎に独立して、

R、R₁、R₂及びR₃は、H、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

n及びmは0～5の整数である。

【0642】

10

20

30

40

50

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 1 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 である。

【0643】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 1 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は 3-ヒドロキシ及び 5-ヒドロキシである。

【0644】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 1 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 は H である。

【0645】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 1 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 は H である。

10

【0646】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 1 及びその付随する定義の化合物であり、式中 m は 0 である。

【0647】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 1 及びその付随する定義の化合物であり、式中 m は 1 である。

【0648】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 1 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_3 は 4-ヒドロキシである。

20

【0649】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 1 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_3 は 4-メトキシである。

【0650】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 1 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R は 3-ヒドロキシ及び 5-ヒドロキシである。

【0651】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 1 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R は 3-ヒドロキシ及び 5-ヒドロキシであり、 R_1 は H である。

30

【0652】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 1 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R は 3-ヒドロキシ及び 5-ヒドロキシであり、 R_1 は H であり、 R_2 は H である。

【0653】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 1 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R は 3-ヒドロキシ及び 5-ヒドロキシであり、 R_1 は H であり、 R_2 は H であり、 m は 0 である。

【0654】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 1 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R は 3-ヒドロキシ及び 5-ヒドロキシであり、 R_1 は H であり、 R_2 は H であり、 m は 1 である。

40

【0655】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 1 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R は 3-ヒドロキシ及び 5-ヒドロキシであり、 R_1 は H であり、 R_2 は H であり、 m は 1 であり、 R_3 は 4-ヒドロキシである。

【0656】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 1 及びその付随する定義の化合物であり、式中 n は 2 であり、 R は 3-ヒドロキシ及び 5-ヒドロキシであり

50

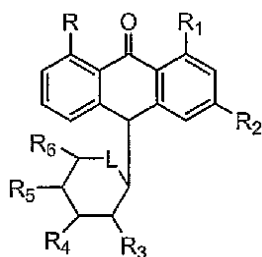
、 R_1 はHであり、 R_2 はHであり、 m は1であり、 R_3 は4-メトキシである。

【0657】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式62の化合物であり：

【0658】

【化64】



62

10

式中、発生毎に独立して、

R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、H、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

20

L はO、 NR_7 又はSであり；

R_7 はH又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルである。

【0659】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式62及びその付随する定義の化合物であり、式中 R はOHである。

【0660】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式62及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 はOHである。

【0661】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式62及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 は CH_2OH である。

30

【0662】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式62及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_3 はOHである。

【0663】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式62及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_4 はOHである。

【0664】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式62及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_5 はOHである。

40

【0665】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式62及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_6 は CH_2OH である。

【0666】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式62及びその付随する定義の化合物であり、式中 L はOである。

【0667】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式62及びその付随する定義の化合物であり、式中 R はOHであり、 R_1 はOHである。

50

【0668】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式62及びその付随する定義の化合物であり、式中RはOHであり、 R_1 はOHであり、 R_2 は CH_2OH である。

【0669】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式62及びその付随する定義の化合物であり、式中RはOHであり、 R_1 はOHであり、 R_2 は CH_2OH であり、 R_3 はOHである。

【0670】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式62及びその付随する定義の化合物であり、式中RはOHであり、 R_1 はOHであり、 R_2 は CH_2OH であり、 R_3 はOHであり、 R_4 はOHである。

10

【0671】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式62及びその付随する定義の化合物であり、式中RはOHであり、 R_1 はOHであり、 R_2 は CH_2OH であり、 R_3 はOHであり、 R_4 はOHであり、 R_5 はOHである。

【0672】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式62及びその付随する定義の化合物であり、式中RはOHであり、 R_1 はOHであり、 R_2 は CH_2OH であり、 R_3 はOHであり、 R_4 はOHであり、 R_5 はOHであり、 R_6 は CH_2OH である。

20

【0673】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式62及びその付随する定義の化合物であり、式中RはOHであり、 R_1 はOHであり、 R_2 は CH_2OH であり、 R_3 はOHであり、 R_4 はOHであり、 R_5 はOHであり、 R_6 は CH_2OH であり、LはOである。

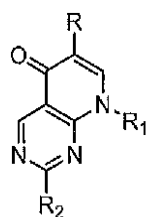
【0674】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式63の化合物であり：

【0675】

【化65】

30



63

式中、発生毎に独立して、

R、 R_1 及び R_2 は、H、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルである。

40

【0676】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式63及びその付随する定義の化合物であり、式中Rは CO_2H である。

【0677】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式63及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 はエチルである。

【0678】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式63及びその付随する

50

定義の化合物であり、式中 R_2 は $N-1$ -ピロリジンである。

【0679】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 3 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は CO_2H であり、 R_1 はエチルである。

【0680】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 3 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は CO_2H であり、 R_2 は $N-1$ -ピロリジンである。

【0681】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 3 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 はエチルであり、 R_2 は $N-1$ -ピロリジンである。

10

【0682】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 3 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は CO_2H であり、 R_1 はエチルであり、 R_2 は $N-1$ -ピロリジンである。

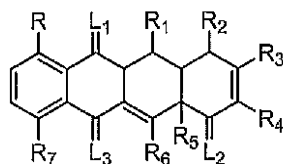
【0683】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式 6 4 の化合物であり：

【0684】

【化 6 6】

20



64

式中、発生毎に独立して、

R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、 H 、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

30

L_1 、 L_2 及び L_3 は、 CH_2 、 O 、 NR_8 又は S であり；

R_8 は H 又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルである。

【0685】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 4 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は Cl である。

【0686】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 4 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は H である。

【0687】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 4 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 は OH である。

40

【0688】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 4 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 は $N(Me)_2$ である。

【0689】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 4 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_3 は OH である。

【0690】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 6 4 及びその付随する

50

定義の化合物であり、式中 R_4 は $C(O)NH_2$ である。

【0691】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 64 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_5 は OH である。

【0692】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 64 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_6 は OH である。

【0693】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 64 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_7 は OH である。

10

【0694】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 64 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_1 は CH_2 である。

【0695】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 64 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_2 は O である。

【0696】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 64 及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_3 は O である。

【0697】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 64 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は Cl であり、 R_1 は OH である。

20

【0698】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 64 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は Cl であり、 R_1 は OH であり、 R_2 は $N(Me)_2$ である。

【0699】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 64 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は Cl であり、 R_1 は OH であり、 R_2 は $N(Me)_2$ であり、 R_3 は OH である。

30

【0700】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 64 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は Cl であり、 R_1 は OH であり、 R_2 は $N(Me)_2$ であり、 R_3 は OH であり、 R_4 は $C(O)NH_2$ である。

【0701】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 64 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は Cl であり、 R_1 は OH であり、 R_2 は $N(Me)_2$ であり、 R_3 は OH であり、 R_4 は $C(O)NH_2$ であり、 R_5 は OH である。

【0702】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 64 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は Cl であり、 R_1 は OH であり、 R_2 は $N(Me)_2$ であり、 R_3 は OH であり、 R_4 は $C(O)NH_2$ であり、 R_5 は OH であり、 R_6 は OH である。

40

【0703】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 64 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は Cl であり、 R_1 は OH であり、 R_2 は $N(Me)_2$ であり、 R_3 は OH であり、 R_4 は $C(O)NH_2$ であり、 R_5 は OH であり、 R_6 は OH であり、 R_7 は OH である。

【0704】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 64 及びその付随する

50

定義の化合物であり、式中RはC1であり、R₁はOHであり、R₂はN(Me)₂であり、R₃はOHであり、R₄はC(O)NH₂であり、R₅はOHであり、R₆はOHであり、R₇はOHであり、L₁はCH₂である。

【0705】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式64及びその付随する定義の化合物であり、式中RはC1であり、R₁はOHであり、R₂はN(Me)₂であり、R₃はOHであり、R₄はC(O)NH₂であり、R₅はOHであり、R₆はOHであり、R₇はOHであり、L₁はCH₂であり、L₂はOである。

【0706】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式64及びその付随する定義の化合物であり、式中RはC1であり、R₁はOHであり、R₂はN(Me)₂であり、R₃はOHであり、R₄はC(O)NH₂であり、R₅はOHであり、R₆はOHであり、R₇はOHであり、L₁はCH₂であり、L₂はOであり、L₃はOである。

10

【0707】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式64及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はOHである。

【0708】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式64及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はOHであり、R₂はN(Me)₂である。

20

【0709】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式64及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はOHであり、R₂はN(Me)₂であり、R₃はOHである。

【0710】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式64及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はOHであり、R₂はN(Me)₂であり、R₃はOHであり、R₄はC(O)NH₂である。

【0711】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式64及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はOHであり、R₂はN(Me)₂であり、R₃はOHであり、R₄はC(O)NH₂であり、R₅はOHである。

30

【0712】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式64及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はOHであり、R₂はN(Me)₂であり、R₃はOHであり、R₄はC(O)NH₂であり、R₅はOHであり、R₆はOHである。

【0713】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式64及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はOHであり、R₂はN(Me)₂であり、R₃はOHであり、R₄はC(O)NH₂であり、R₅はOHであり、R₆はOHであり、R₇はOHである。

40

【0714】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式64及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はOHであり、R₂はN(Me)₂であり、R₃はOHであり、R₄はC(O)NH₂であり、R₅はOHであり、R₆はOHであり、R₇はOHであり、L₁はCH₂である。

【0715】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式64及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はOHであり、R₂はN(Me)₂であり

50

、 R_3 はOHであり、 R_4 はC(O)NH₂であり、 R_5 はOHであり、 R_6 はOHであり、 R_7 はOHであり、 L_1 はCH₂であり、 L_2 はOである。

【0716】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式64及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、 R_1 はOHであり、 R_2 はN(Me)₂であり、 R_3 はOHであり、 R_4 はC(O)NH₂であり、 R_5 はOHであり、 R_6 はOHであり、 R_7 はOHであり、 L_1 はCH₂であり、 L_2 はOであり、 L_3 はOである。

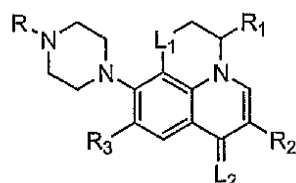
【0717】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式65の化合物であり：

10

【0718】

【化67】



65

式中、発生毎に独立して、

20

RはH又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

R_1 、 R_2 及び R_3 は、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアラルキルであり；

L_1 及び L_2 は、O、NR又はSである。

【0719】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式65及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはメチルである。

30

【0720】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式65及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_1 はメチルである。

【0721】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式65及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 はCO₂Hである。

【0722】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式65及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_3 はFである。

【0723】

40

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式65及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_1 はOである。

【0724】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式65及びその付随する定義の化合物であり、式中 L_2 はOである。

【0725】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式65及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはメチルであり、 R_1 はメチルである。

【0726】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式65及びその付随する

50

定義の化合物であり、式中Rはメチルであり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は CO_2H である。

【0727】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式65及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはメチルであり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は CO_2H であり、 R_3 はFである。

【0728】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式65及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはメチルであり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は CO_2H であり、 R_3 はFであり、 L_1 はOである。

【0729】

更なる実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式65及びその付随する定義の化合物であり、式中Rはメチルであり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は CO_2H であり、 R_3 はFであり、 L_1 はOであり、 L_2 はOである。

【0730】

代表的な活性化化合物は、対照速度に対する比率が1以上である添付諸表に列挙される化合物がある。化学式8の好ましい化合物はジピリダモールであり；化合物12の好ましい化合物はヒノキチオールであり；化学式13の好ましい化合物はL-(+)-エルゴチオネインであり；化学式19の好ましい化合物はカフェイン酸フェノールエステルであり；化学式20の好ましい化合物はMCI-186であり；化学式21の好ましい化合物はHBEDである（追加表6）。活性化化合物は表21の化合物の酸化型である場合もある。

【0731】

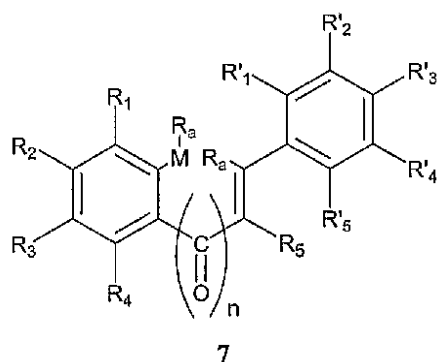
又、薬学的に許容される添加塩並びに化学式1～25、30、32～65及び69～88の化合物の複合体も含まれる。化合物が1つ以上の不斉中心を有する場合、特に記載のない限り、本明細書で検討される化合物は、単一の立体異性体であるか、複数の立体異性体のラセミ混合物である場合がある。

【0732】

一実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式7によって表されるスチルベン、カルコン又はフラボン化合物であり：

【0733】

【化68】



式中、発生毎に独立して、

Mは存在しないかOであり；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 及び R'_5 は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルカリアリール、ヘテロアラルキル、ハリド、 NO_2 、SR、OR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 又はカルボキシルを表し；

R_a はHを表すか、 R_a の2例が結合を形成し；

RはH、アルキル又はアリールを表し；

nは0又は1である。

【0734】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 n は0である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 n は1である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 M は存在しない。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 M は O である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R_a は H である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 M は O であり、2個の R_a は結合を形成する。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R_5 は H である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R_5 は OH である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R_1 、 R_3 及び R'_3 は OH である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R_2 、 R_4 、 R'_2 及び R'_3 は OH である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 R_2 、 R'_2 及び R'_3 は OH である。

10

20

【0735】

更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 n は0であり； M は存在せず； R_a は H であり； R_5 は H であり； R_1 、 R_3 及び R'_3 は OH であり； R_2 、 R_4 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 及び R'_5 は H である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 n は1であり、 M は存在せず； R_a は H であり； R_5 は H であり； R_2 、 R_4 、 R'_2 及び R'_3 は OH であり； R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_4 及び R'_5 は H である。更なる実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、化学式7及びその付随する定義によって表される化合物であり、式中 n は1であり； M は O であり；2個の R_a は結合を形成し； R_5 は OH であり； R_2 、 R'_2 及び R'_3 は OH であり； R_1 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 、 R'_4 及び R'_5 は H である。

30

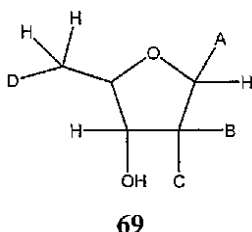
【0736】

別の実施形態において、代表的なサーチュイン活性化化合物は、例えば、開示内容の全体が本明細書により参考として組み入れられている、米国特許第5,985,848号；第6,066,722号；第6,228,847号；第6,492,347号；第6,803,455号；及び米国特許公報第2001/0019823号；第2002/0061898号；第2002/0132783号；第2003/0149261号；第2003/0229033号；第2003/0096830号；第2004/0053944号；第2004/0110772号；及び第2004/0181063号に記載のイソニコチンアミド類似体のようなイソニコチンアミド類似体である。例示的实施形態において、サーチュイン活性化化合物は、以下の化学式69～72の何れかを有するイソニコチンアミド類似体である場合がある。一実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、以下の化学式69のイソニコチンアミド類似体化合物であり：

40

【0737】

【化 6 9】



式中、Aは窒素、酸素又は硫黄が結合したアリール、アルキル、環状基又は複素環基である。このように記載されるA成分は、場合により脱離基の特徴を有する。本明細書に包含される実施形態において、Aは更に電子供与成分によって置換される。B及びCは何れも水素であるか、B又はCの何れかはハロゲン、アミノ又はチオール基であり、B又はCの残る一方は水素であり；Dは一級アルコールであるか、水素であるか、又はリン酸塩に結合した、ホスホリル基に結合した、ピロホスホリル基に結合した、ホスホジエステル又は炭素、窒素若しくは硫黄で置換されたホスホジエステル架橋を通るアデノシンーリン酸に結合した、ホスホジエステル又は炭素、窒素若しくは硫黄で置換されたピロホスホジエステル架橋を通るアデノシンニリン酸に結合した酸素、窒素、炭素又は硫黄である。

【0738】

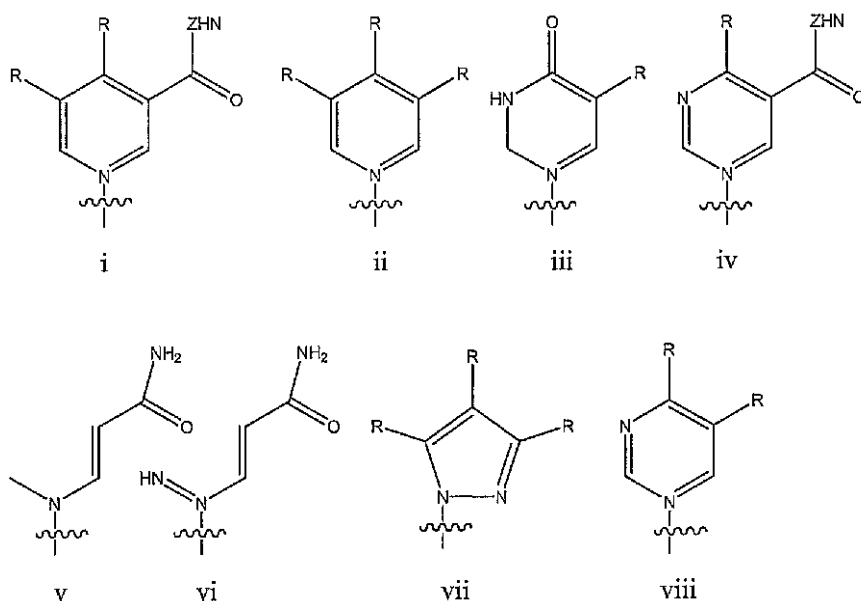
一つの例において、Aは置換N結合アリール又は複素環基、化学式 $-O-Y$ を有するO結合アリール又は複素環基、又は化学式 $-O-Y$ を有するS結合アリール又は複素環基であり；B及びCは何れも水素であるか、B又はCの何れかはハロゲン、アミノ又はチオール基であり、B又はCの残る一方は水素であり；Dは一級アルコール又は水素である。Aの非制限的な好ましい例は、以下の通りであり、式中、各RはH又は電子供与成分であり、Zはアルキル、アリール、ヒドロキシル、 OZ' （式中 Z' はアルキル又はアリールである）、アミノ、 NHZ' （式中 Z' はアルキル又はアリールである）、又は $NHZ'Z''$ （式中 Z' 及び Z'' は独立してアルキル又はアリールである）である。

【0739】

Aの例には、以下のi～xivが含まれ：

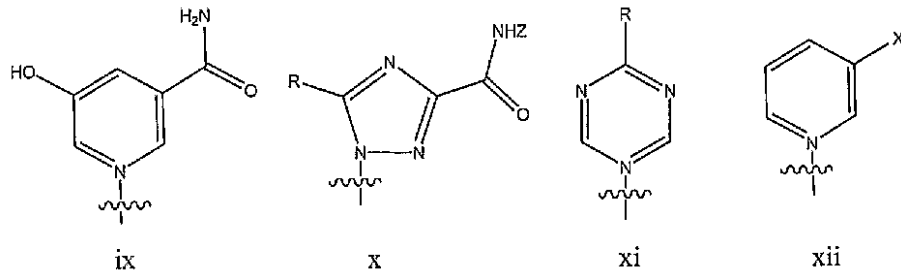
【0740】

【化 7 0】

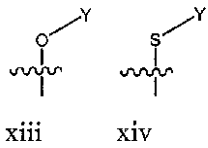


【0741】

【化 7 1】



10



式中、Yは脱離基の機能と矛盾しない基である。

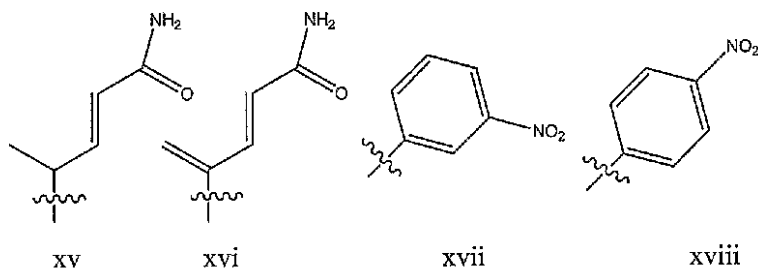
【0 7 4 2】

Yの例には、以下のxv～xxviiが含まれるが、これらに限定されず：

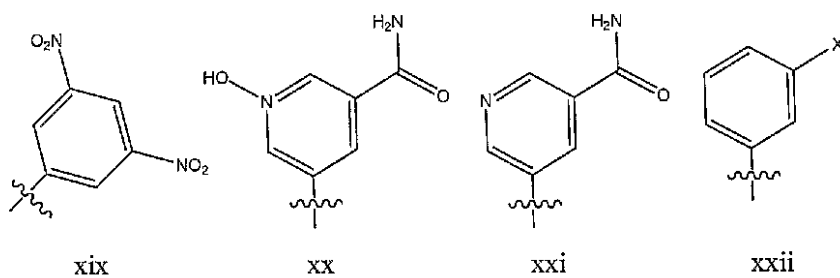
【0 7 4 3】

【化 7 2】

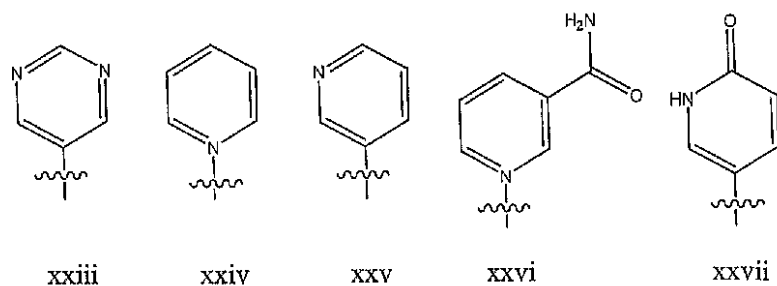
20



30



40



式中、i～xxviiの場合、Xはハロゲン、チオール、又は置換チオール、アミノ又は置換アミノ、酸素又は置換酸素、又はアリール若しくはアルキル基、又は複素環である。

50

【0744】

特定の実施形態において、Aは置換ニコチンアミド基（式中ZはHである上記のi）、置換ピラゾロ基（上記のv i i）、又は置換3-カルボキサミド-イミダゾロ基（式中ZはHである上記のx）である。加えて、B及びCが何れも水素である場合もあれば、B又はCの何れかがハロゲン、アミノ又はチオール基であり、B又はCの残る一方が水素であり；Dは一級アルコール又は水素である。

【0745】

その他の実施形態において、B又はCは何れかがハロゲン、アミノ又はチオール基である場合に、B又はCの残る一方は水素である。更に、Dは水素である場合もあれば、リン酸塩に結合した、ホスホリル基に結合した、ピロホスホリル基に結合した、ホスホジエステル又は炭素、窒素若しくは硫黄で置換されたホスホジエステル架橋を通るアデノシン-リン酸に結合した、ホスホジエステル又は炭素、窒素若しくは硫黄で置換されたピロホスホジエステル架橋を通るアデノシン-リン酸に結合した酸素、窒素、炭素又は硫黄である場合もある。アデノシン-リン酸又はアデノシン-リン酸の類似体は又、アデノシン-リン酸又はアデノシン-リン酸基に取って代わることもできる。

【0746】

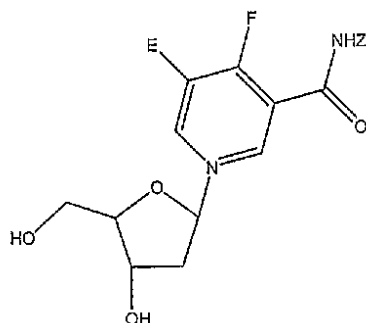
一部の実施形態において、Aは複数の電子供与成分を有する。

【0747】

他の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化学式70、71又は72のイソニコチンアミド類似体化合物であり：

【0748】

【化73】

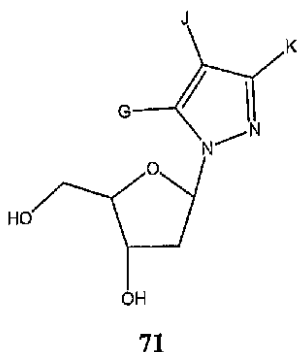


70

式中、Zはアルキル、アリール、ヒドロキシル、OZ'（式中Z'はアルキル又はアリールである）、アミノ、NHZ'（式中Z'はアルキル又はアリールである）、又はNHZ'Z''（式中Z'及びZ''は独立してアルキル又はアリールである）であり；E及びFは独立してH、CH₃、OCH₃、CH₂CH₃、NH₂、OH、NHCOH、NHCOCH₃、N(CH₃)₂、C(CH₃)₂、アリール又はC₃-C₁₀アルキルであるが、但し好ましくは、E又はFの何れかがHである場合、E又はFの残る一方がHではないことを条件とし；

【0749】

【化 7 4】

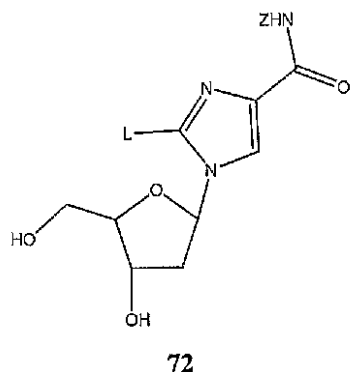


10

式中、G、J又はKはCONHZであり、Zはアルキル、アリール、ヒドロキシル、OZ'（式中Z'はアルキル又はアリールである）、アミノ、NHZ'（式中Z'はアルキル又はアリールである）、又はNHZ'Z''（式中Z'及びZ''は独立してアルキル又はアリールである）であり、G、J及びKの残る2個が独立してCH₃、OCH₃、CH₂CH₃、NH₂、OH、NHCOH、NHCOCH₃であり；

【0750】

【化 7 5】



20

式中、Zはアルキル、アリール、ヒドロキシル、OZ'（式中Z'はアルキル又はアリールである）、アミノ、NHZ'（式中Z'はアルキル又はアリールである）、又はNHZ'Z''（式中Z'及びZ''は独立してアルキル又はアリールである）であり；LはCH₃、OCH₃、CH₂CH₃、NH₂、OH、NHCOH、NHCOCH₃である。

30

【0751】

例示的实施形態において、化合物は、上記化学式70であり、式中E及びFは独立してH、CH₃、OCH₃又はOHであるが、但し好ましくは、E又はFの何れかがHである場合、E又はFの残る一方がHではないことを条件とする。

【0752】

別の例示的实施形態において、化合物はβ-1'-5-メチルニコチンアミド-2'-デオキシリボース、β-D-1'-5-メチルニコチンアミド-2'-デオキシリボフラノシド、β-1'-4,5-ジメチルニコチンアミド-2'-デオキシリボース又はβ-1'-5-メチルニコチンアミド-2'-デオキシリボフラノシドである。

40

【0753】

更に別の例示的实施形態において、化合物はβ-1'-5-メチルニコチンアミド-2'-デオキシリボースである。

【0754】

何らかの特別な機序に拘束されることなく、A上の電子供与成分は本発明の化合物を安定化させ、残りの化合物から加水分解されにくくすると考えられている。このように化学的安定性が向上するということは、その化合物の価値が高まることになる。何故なら、その加水分解に対する抵抗性のために、生体系においてより長期間作用することが可能になるためである。当業者であれば、この安定化機能を果たすことができると予想される多く

50

の電子供与成分を想定することができるはずである。好適な電子供与成分の例には、メチル、エチル、Ｏ－メチル、アミノ、 NMe_2 、ヒドロキシル、 CMe_3 、アリール及びアルキル基が含まれる、これらに限定されない。好ましくは、電子供与成分はメチル、エチル、Ｏ－メチル、アミノ基である。最も好ましい実施形態において、電子供与成分はメチル基である。

【０７５５】

化学式 69～72 の化合物は、遊離型及び塩の形態の何れでも有用である。「薬学的に許容される塩」という用語は、無機酸又は有機酸から派生する非毒性の塩に適用することを目的としたものであり、これには、例えば塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、グルコン酸、クエン酸、メタンスルホン酸及び p－トルエンスルホン酸から派生した塩が含まれる。

10

【０７５６】

又、本明細書に開示される阻害化合物の互変体、薬学的に許容される塩、エステル及びプロドラッグである化学式 69～72 の化合物も提供される。

【０７５７】

化学式 69～72 の化合物の生物学的利用性は、プロドラッグ形態への変換によって向上させることができる。こうしたプロドラッグは未変換の化合物に比べて優れた親油性を有することができ、これによって細胞透過性を高めることができる。プロドラッグの特に有用な形態の一つは、エステル誘導体である。その有用性は、エステル基の加水分解を触媒し、その作用部位において又はその部位周辺において活性化化合物を放出するという、1 つ以上の遍在性の細胞内リパーゼの作用に起因するものである。プロドラッグの一形態において、化合物中の 1 つ以上のヒドロキシ基はＯ－アシル化して、アシル化誘導体を形成することができる。

20

【０７５８】

化学式 69～72 の化合物の 5－リン酸エステル誘導体のプロドラッグ形態も生成することができる。これらは、5－リン酸塩の陰イオンの性質が細胞膜を通過する能力を制限する場合があることから、特に有用である場合がある。便利なことに、こうした 5－リン酸塩誘導体は、未変化 bis（アシロキシメチル）エステル誘導体に変換することができる。こうしたプロドラッグの有用性は、エステル基の加水分解を触媒し、その作用部位において又はその近くにおいてホルムアルデヒド分子及び本発明の化合物を放出するという、1 つ以上の遍在性の細胞内リパーゼの作用に起因するものである。こうしたリン酸化炭化水素誘導体のアシロキシメチルエステルプロドラッグの有用性及びその一般的な生成方法の具体例は既に解説されている（Kang, et al., 1998; Jiang, et al., 1998; Li, et al., 1997; Kruppa, et al., 1997）。

30

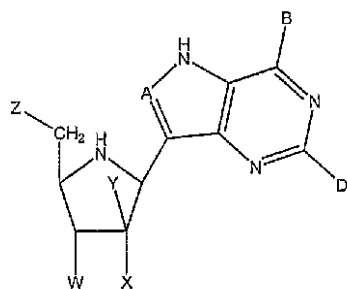
【０７５９】

別の実施形態において、代表的なサーチイン活性化化合物は、2'－Ｏ－アセチル－ADP－リボース及び 3'－Ｏ－アセチル－ADP－リボースをはじめとするＯ－アセチル－ADP－リボース類似体及びその類似体である。代表的なＯ－アセチル－ADP－リボース類似体については、例えば、開示内容の全体が本明細書に参考として組み入れられている、米国特許公報第 2004/0053944 号、第 2002/0061898 号及び第 2003/0149261 号に記載されている。例示的实施形態において、サーチイン活性化化合物は、以下の化合物 73～76 の何れかを有するＯ－アセチル－ADP－リボースである場合がある。一実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式 73 のＯ－アセチル－ADP－リボース類似体化合物であり：

40

【０７６０】

【化 7 6】



73

10

式中、AはN、CH及びCR（式中Rはハロゲン、場合により置換アルキル、アラルキル及びアリール、OH、NH₂、NHR₁、NR₁R₂及びSR₃（式中R₁、R₂及びR₃はそれぞれ場合により置換アルキル、アラルキル又はアリール基である）から選択される）から選択され；

BはOH、NH₂、NHR₄、H及びハロゲン（式中R₄は場合により置換アルキル、アラルキル又はアリール基である）から選択され；

DはOH、NH₂、NHR₅、H、ハロゲン及びSCH₃（式中R₅は場合により置換アルキル、アラルキル又はアリール基である）から選択され；

X及びYは独立してH、OH及びハロゲンから選択されるが、但しX及びYの何れかがヒドロキシ又はハロゲンである場合、残る一方が水素であることを条件とし；

ZはOHであるか、又はXがヒドロキシである場合、Zは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、SQ及びOQ（式中Qは場合により置換アルキル、アラルキル又はアリール基である）から選択され；

WはOH又はHであるが、但し、WがOHである場合、AはCR（式中Rは上に定義した通りである）であることを条件とし；

又はその互変体；又はその薬学的に許容される塩；又はそのエステル；又はそのプロドラッグである。

【0761】

特定の実施形態において、BがNHR₄及び／又はDがNHR₅である場合、R₄及び／又はR₅はC1-C4アルキルである。

【0762】

他の実施形態において、1つ以上の水素が存在する場合、それらはクロリン又はフルオリンから選択される。

【0763】

別の実施形態において、ZはSQ又はOQである場合、QはC1-C5アルキル又はフェニルである。

【0764】

例示的实施形態において、DはHであるか、DがH以外である場合、BはOHである。

【0765】

別の実施形態において、BはOHであり、DはH、OH又はNH₂であり、XはOH又はHであり、YはHであり、最も好ましくはZはOH、H又はメチルチオ、特にOHであるのがよい。

【0766】

特定の実施形態において、WはOHであり、YはHであり、XはOHであり、AはCR（式中Rはメチル又はハロゲン、好ましくはフルオリンである）である。

【0767】

他の実施形態において、WはHであり、YはHであり、XはOHであり、AはCHである。

【0768】

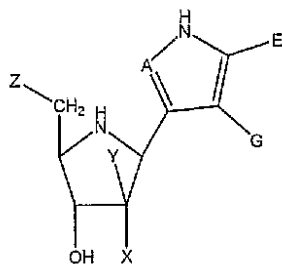
40

50

他の実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、以下の化学式 74 の O-アセチル-ADP-リボゼ類似体化合物であり：

【0769】

【化77】



74

10

式中、A、X、Y、Z及びRは、上に最初に示した化学式(73)の化合物で規定されたものであり；EはCO₂H又はそれに対応する塩の形態、CO₂R、CN、CONH₂、CONHR又はCONR₂から選択され；GはNH₂、NHCOR、NHCONHR又はNHCSNHR；又はその互変体又はその薬学的に許容される塩又はそのエステル又はそのプロドラッグから選択される。

【0770】

特定の実施形態において、EはCONH₂であり、GはNH₂である。

20

【0771】

他の実施形態において、EはCONH₂であり、GはNH₂であり、XはOH又はHであり、YはHであり、最も好ましくはZはOH、H又はメチルチオ、特にOHであるのがよい。

【0772】

代表的なサーチュイン活性化化合物には以下が含まれる：

(1S)-1,4-ジデオキシ-1-C-(4-ヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-イミノ-D-リビトール

(1S)-1-C-(2-アミノ-4-ヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-リビトール

30

(1R)-1-C-(4-ヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-イミノ-1,2,4-トリデオキシ-D-エリスローペンチトール

(1S)-1-C-(4-ヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-イミノ-1,4,5-トリデオキシ-D-リビトール

(1S)-1,4-ジデオキシ-1-C-(4-ヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-イミノ-5-メチルチオ-D-リビトール

(1S)-1,4-ジデオキシ-1-C-(2,4-ジヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-イミノ-D-リビトール

(1R)-1-C-(2,4-ジヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-イミノ-1,2,4-トリデオキシ-D-エリスローペンチトール

40

(1S)-1-C-(2,4-ジヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-イミノ-1,4,5-トリデオキシ-D-リビトール

(1S)-1,4-ジデオキシ-1-C-(2,4-ジヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-イミノ-5-エチルチオ-D-リビトール

(1R)-1-C-(2-アミノ-4-ヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-イミノ-1,2,4-トリデオキシ-D-エリスローペンチトール

(1S)-1-C-(2-アミノ-4-ヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-イミノ-1,4,5-トリデオキシ-D-リビトール

(1S)-1-C-(2-アミノ-4-ヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-5-メチルチオ-D-リビトール

50

(1S) - 1, 4-ジデオキシ-1-C-(7-ヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-D-リビトール

(1R) - 1-C-(7-ヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-1, 2, 4-トリデオキシ-D-エリスローペンチトール

(1S) - 1-C-(7-ヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-1, 4, 5-トリデオキシ-D-リビトール

(1S) - 1, 4-ジデオキシ-1-C-(7-ヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-5-エチルチオ-D-リビトール

(1S) - 1, 4-ジデオキシ-1-C-(5, 7-ジヒドロキシピラゾロ [4, 3-d]] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-D-リビトール

(1R) - 1-C-(5, 7-ジヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-1, 2, 4-トリデオキシ-D-エリスローペンチトール

(1S) - 1-C-(5, 7-ジヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-1, 4, 5-トリデオキシ-D-リビトール

(1S) - 1, 4-ジデオキシ-1-C-(5, 7-ジヒドロキシピラゾロ [4, 3-d]] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-5-メチルチオ-D-リビトール

(1S) - 1-C-(5-アミノ-7-ヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-ジデオキシ-1, 4-イミノ-D-リビトール

(1R) - 1-C-(5-アミノ-7-ヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-1, 2, 4-トリデオキシ-D-エリスローペンチトール

(1S) - 1-C-(5-アミノ-7-ヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-1, 4, 5-トリデオキシ-D-リビトール

(1S) - 1-C-(5-アミノ-7-ヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-ジデオキシ-1, 4-イミノ-5-メチルチオ-D-リビトール

(1S) - 1-C-(3-アミノ-2-カルボキサミド-4-ピロリ) - 1, 4-ジデオキシ-1, 4-イミノ-D-リビトール

(1S) - 1, 4-ジデオキシ-1-C-(4-ヒドロキシピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-イル) - 1, 4-イミノ-D-リビトール 5-ホスフェート

(1S) - 1-C-(2-アミノ-4-ヒドロキシピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-イル) - 1, 4-イミノ-D-リビトール 5-ホスフェート

(1S) - 1-C-(3-アミノ-2-カルボキサミド-4-ピロリル) - 1, 4-ジデオキシ-1, 4-イミノ-D-リビトール

更に他の実施形態において、サーチェイン活性化化合物は、以下の化学式75及び76のO-アセチル-ADP-リボゼ類似体化合物、その互変体及び薬学的に許容される塩である。

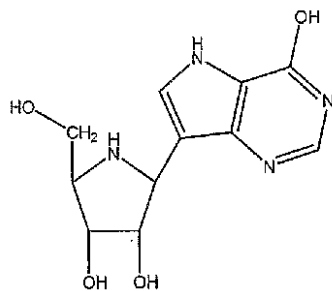
【0773】

10

20

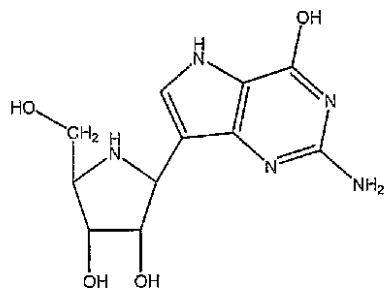
30

【化 7 8】



75

10



76

20

化学式（75）又は（76）の化合物の生物学的利用性は、プロドラッグ形態への変換によって向上させることができる。こうしたプロドラッグは化学式（75）又は（76）の化合物に比べて優れた親油性を有することができ、これによって細胞透過性を高めることができる。プロドラッグの特に有用な形態の一つは、エステル誘導体である。その有用性は、これらのエステル基の加水分解を触媒し、その作用部位において又はその部位周辺において化学式（75）及び（76）の化合物を放出するという、1つ以上の遍在性の細胞内リパーゼの作用に起因するものである。

【0774】

プロドラッグの一形態において、化学式（75）又は（76）の化合物中の1つ以上のヒドロキシ基はO-アシル化して、例えば5-O-ブチレート又は2, 3-ジ-O-ブチレート誘導体を形成することができる。

30

【0775】

化学式（75）又は（76）の化合物の5-リン酸エステル誘導体のプロドラッグ形態も生成することができる。これらは、5-リン酸塩の陰イオンの性質が細胞膜を通過する能力を制限する場合があることから、特に有用である場合がある。便利なことに、こうした5-リン酸塩誘導体は、未変化 bis（アシロキシメチル）エステル誘導体に変換することができる。こうしたプロドラッグの有用性は、これらのエステル基の加水分解を触媒し、その作用部位において又はその部位周辺においてホルムアルデヒド分子及び化学式（75）又は（76）の化合物を放出するという、1つ以上の遍在性の細胞内リパーゼの作用に起因するものである。

40

【0776】

例示的实施形態において、エステラーゼに対する安定性を高めるべく設計された2'-AADPR又は3'-AADPRの類似体は、エステラーゼの攻撃対象となるエステル酸素原子の既知の置換基の使用を介して作用する。2'-AADPR又は3'-AADPR中のエステラーゼ感受性の酸素原子は、アセテート基とリボースを結合させるエステル酸素であり、2個のリン原子の間のエステル酸素であることが理解されるはずである。当該分野で既知の通り、これらのエステル酸素原子の何れか又は両方とCF₂、NH又はSとの置換により、エステラーゼ活性に対する耐性が高いために実質的に安定性の高い2'-AADPR又は3'-AADPRが得られることが予想されるはずである。

【0777】

50

このため、一部の実施形態において、本発明は、細胞内でより高い安定性を示す類似体 2'-O-アセチル-ADP-リボゼ又は 3'-O-アセチル-ADP-リボゼを対象とする。好ましい類似体には、アセチルエステル酸素又は 2 個のリン原子の間の酸素の代わりとなる CF_2 、 NH 又は S が含まれる。最も好ましい置換基は CF_2 である。アセチルエステル酸素の置換が特に好ましい。その他の好ましい実施形態において、エステル酸素及び 2 個のリン原子の間の酸素は、何れも独立して CF_2 、 NH 又は S で置換される。

【0778】

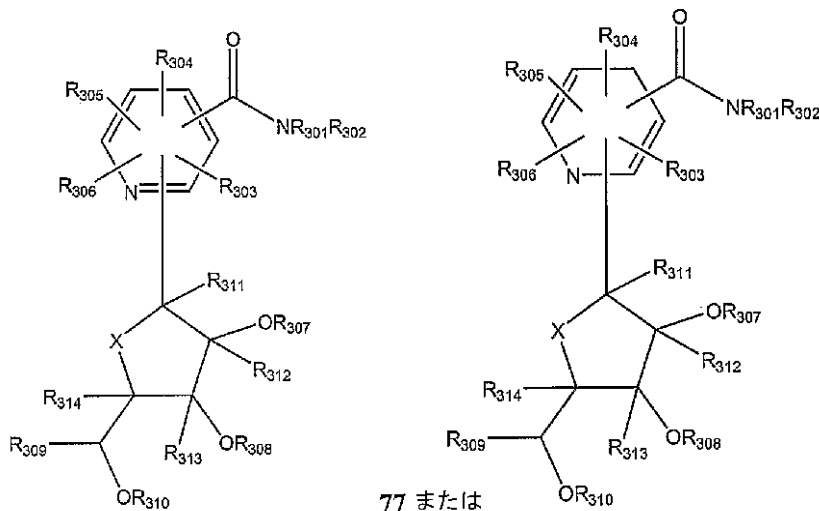
又、薬学的に許容される添加塩及び本明細書に記載のサーチイン活性化化合物の複合体も含まれる。化合物が 1 つ以上の不斉中心を有する場合、特に記載のない限り、本明細書で検討される化合物は、単一の立体異性体であるか、複数の立体異性体のラセミ混合物である場合がある。

【0779】

一実施形態において、本発明で使用されるサーチイン調節物質は、以下の化学式 77 又は 78 によって表されるか、その薬学的に許容される塩であり：

【0780】

【化 79】



式中、 R_{301} 及び R_{302} は独立して H 、置換若しくは未置換アルキル基、置換若しくは未置換アルケニル基、置換若しくは未置換アルキニル基、置換若しくは未置換の非芳香族複素環基、又は置換若しくは未置換アリール基であるか、 R_{301} 及び R_{302} 共に是一緒になって置換又は未置換の非芳香族複素環基を形成し；

R_{303} 、 R_{304} 、 R_{305} 及び R_{306} は独立して H 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{OCOR}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{OR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{NO}_2$ 及び $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$ からなる群から選択され；

R_{307} 、 R_{308} 及び R_{310} は独立して H 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}$ 及び $-\text{C}(\text{O})\text{SR}$ からなる群から選択され；

R_{309} は H 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{OCOR}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{OR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}'$ 及び $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$ からなる群から選択され；

R_{311} 、 R_{312} 、 R_{313} 及び R_{314} は独立して H 、置換又は未置換アルキル基

、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{OCOR}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{OR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{NO}_2$ 及び $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$ からなる群から選択され；

R 及び R' は独立して $-\text{H}$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基であり；

X は O 又は S であり；

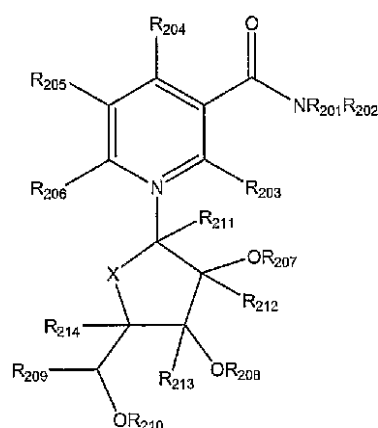
n は 1 又は 2 である。

【0781】

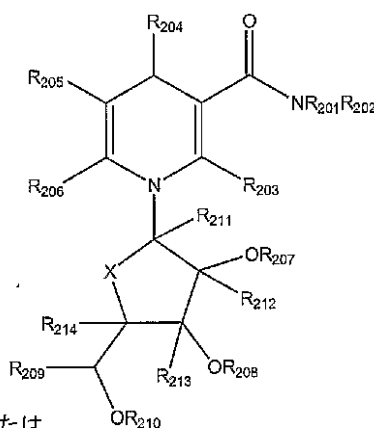
化学式 77 及び 78 に包含される好適な化合物の群は、構造式 79 及び 80 によって表されるか、その薬学的に許容される塩であり；

【0782】

【化80】



79 または



80

式中、 R_{201} 及び R_{202} は独立して $-\text{H}$ 、置換若しくは未置換アルキル基、置換若しくは未置換アルケニル基、置換若しくは未置換アルキニル基、置換若しくは未置換の非芳香族複素環基、又は置換若しくは未置換アリール基であるか、 R_{201} 及び R_{202} 共には一緒になって置換又は未置換の非芳香族複素環基を形成し；

R_{203} 、 R_{204} 、 R_{205} 及び R_{206} は独立して $-\text{H}$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{OCOR}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{OR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{NO}_2$ 及び $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$ からなる群から選択され；

R_{207} 、 R_{208} 及び R_{210} は独立して $-\text{H}$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}$ 及び $-\text{C}(\text{O})\text{SR}$ からなる群から選択され；

R_{209} は $-\text{H}$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{OCOR}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{OR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}'$ 及び $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$ からなる群から選択され；

R_{211} 、 R_{212} 、 R_{213} 及び R_{214} は独立して $-\text{H}$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{OCOR}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{OR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{NO}_2$ 及び $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$ からなる群から選択され；

R 及び R' は独立して -H、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基であり；

X は O 又は S、好ましくは O であり；

n は 1 又は 2 である。

【0783】

化学式 79 又は 80 によって表される化合物の特定の群において、 R_{207} 、 R_{208} 及び R_{210} の少なくとも 1 つは、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 又は $-C(O)SR$ である。一般的に、 R_{207} 、 R_{208} 及び R_{210} の少なくとも 1 つは、 $-C(O)R$ 又は $-C(O)OR$ である。より一般的に R_{207} 、 R_{208} 及び R_{210} の少なくとも 1 つは $-C(O)R$ である。こうした化合物において、R は好ましくは置換又は未置換アルキル、特にメチル又はエチル等の未置換アルキル基である。

10

【0784】

化学式 79 又は 80 によって表される化合物の別の特定の群において、 R_{204} はハロゲン（フルオリン、ブロミン、クロリン等）又は水素（重水素同位体及び／又は三重水素同位体を含む）である。好適な化合物には、 R_{207} 、 R_{208} 及び R_{210} の少なくとも 1 つが置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 又は $-C(O)SR$ であり、 R_{204} がハロゲン又は水素である化合物が含まれる。

【0785】

20

一般的に、化学式 79 及び 80 によって表される化合物の場合、 $R_{203} \sim R_{206}$ は -H である。加えて、 R_{209} 及び $R_{211} \sim R_{214}$ は一般的に -H である。化学式 79 及び 80 によって表される特定の化合物は、 $R_{203} \sim R_{206}$ 、 R_{209} 及び $R_{211} \sim R_{214}$ が全て -H であるように選択される。これらの化合物の場合、 R_{204} 、 R_{207} 、 R_{208} 及び R_{210} は上述のような値を有する。

【0786】

R_{201} 及び R_{202} は一般的に -H 又は置換若しくは未置換アルキル基であり、より一般的には -H である。 R_{201} 及び R_{202} のこれらの値を有する化合物では、 $R_{203} \sim R_{206}$ 、 R_{209} 及び $R_{211} \sim R_{214}$ は一般的に上述の値を有する。

【0787】

30

本発明の特定の方法において、X が O である場合は、 $R_{201} \sim R_{214}$ の少なくとも 1 つが -H ではない。

【0788】

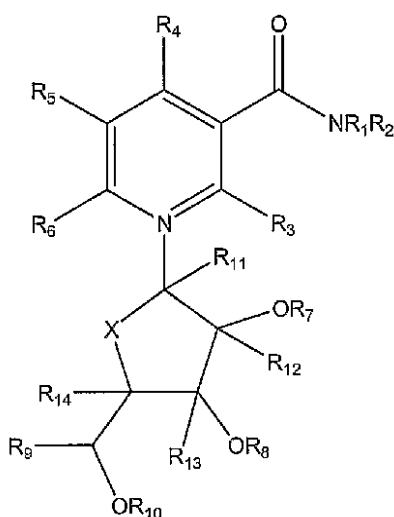
本発明の特定の方法において、 $R_{201} \sim R_{205}$ 及び $R_{207} \sim R_{214}$ がそれぞれ -H である場合は、 R_{206} が -H 又は $-NH_2$ ではない。

【0789】

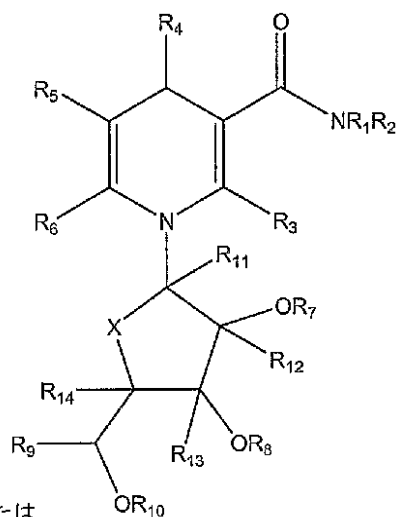
一実施形態において、サーチイン調節物質は、以下の化学式 81 又は 82 によって表されるか、その薬学的に許容される塩であり：

【0790】

【化 8 1】



81 または



82,

10

20

30

40

50

式中、 R_1 及び R_2 は独立して $-H$ 、置換若しくは未置換アルキル基、置換若しくは未置換アルケニル基、置換若しくは未置換アルキニル基、置換若しくは未置換の非芳香族複素環基、又は置換若しくは未置換アリール基であるか、 R_1 及び R_2 は共に一緒になって置換又は未置換の非芳香族複素環基を形成するが、但し、 R_1 及び R_2 の何れかが $-H$ である場合、他方は $-C(O)OCH_2CH_3$ で置換されるアルキル基ではないことを条件とし；

R_3 、 R_4 及び R_5 は独立して $-H$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-SR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、 $-NO_2$ 及び $-NRC(O)R'$ からなる群から選択され；

R_6 は $-H$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-SR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、 $-NO_2$ 及び $-NRC(O)R'$ からなる群から選択され；

R_7 、 R_8 及び R_{10} は独立して $-H$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 又は $-C(O)SR$ からなる群から選択され；

R_9 は $-H$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-SR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 及び $-NRC(O)R'$ からなる群から選択され；

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 及び R_{14} は独立して $-H$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、 $-NO_2$ 及び $-NRC(O)R'$ からなる群から選択され；

R 及び R' は独立して $-H$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基であり；

X は O 又は S 、好ましくは O であり；

n は 1 又は 2 であるが；

但し、 $R_1 \sim R_{14}$ はそれぞれ $-H$ ではなく、又 R_{10} が $-C(O)C_6H_5$ である場合は、 $R_1 \sim R_9$ 及び $R_{11} \sim R_{14}$ がそれぞれ $-H$ ではないことを条件とする。

【0791】

特定の実施形態において、 R_1 は $-H$ である。

【0792】

特定の実施形態において、 R_7 、 R_8 及び R_{10} は独立して $-H$ 、 $-C(O)R$ 又は $-C(O)OR$ であり、一般的には $-H$ 又は $-C(O)CH_3$ のような $-H$ 又は $-C(O)R$ である。特定の実施形態において、 R_1 は $-H$ であり、 R_7 、 R_8 及び R_{10} は独立して $-H$ 、 $-C(O)R$ 又は $-C(O)OR$ である。

【0793】

特定の実施形態において、 R_9 は $-H$ である。特定の実施形態において、 R_1 が $-H$ 及び／又は R_7 である場合、 R_9 は $-H$ であり、 R_8 及び R_{10} は独立して $-H$ 、 $-C(O)R$ 又は $-C(O)OR$ である。

【0794】

特定の実施形態において、 R_2 は $-H$ である。特定の実施形態において、 R_9 が $-H$ であり、 R_1 が $-H$ であり、及び／又は R_7 、 R_8 及び R_{10} が独立して $-H$ 、 $-C(O)R$ 又は $-C(O)OR$ である場合に、 R_2 は $-H$ である。一般的に、 R_9 が $-H$ であり、 R_1 が $-H$ であり、及び R_7 、 R_8 及び R_{10} が独立して $-H$ 、 $-C(O)R$ 又は $-C(O)OR$ である場合に、 R_2 は $-H$ である。

【0795】

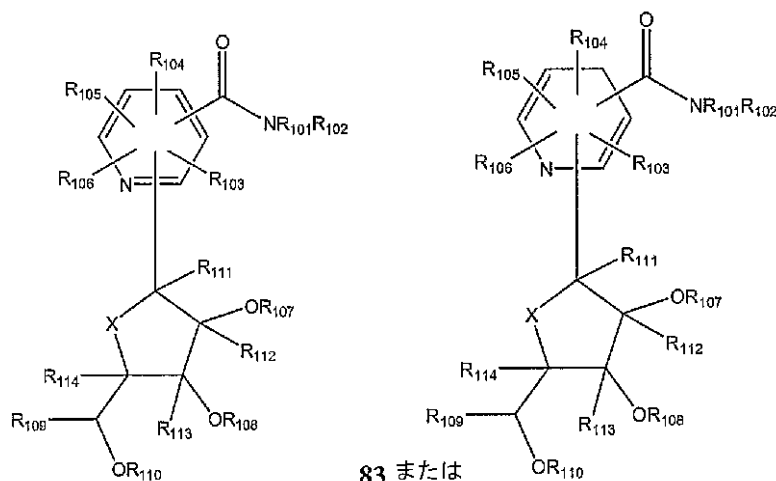
特定の実施形態において、 R_4 は重水素又はフルオリン等の $-H$ 又はハロゲンである。

【0796】

一実施形態において、サーチイン調節物質は、以下の化学式 83 又は 84 によって表されるか、その薬学的に許容される塩であり：

【0797】

【化 82】



式中、 R_{101} 及び R_{102} は独立して $-H$ 、置換若しくは未置換アルキル基、置換若しくは未置換アルケニル基、置換若しくは未置換アルキニル基、置換若しくは未置換の非芳香族複素環基、又は置換若しくは未置換アリール基であるか、 R_{101} 及び R_{102} 共に是一緒になって置換又は未置換の非芳香族複素環基を形成し；

R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 及び R_{106} は独立して $-H$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-SR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、 $-NO_2$ 及び $-NRC(O)R'$ からなる群から選択され；

R_{107} 及び R_{108} は $-H$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、

—C(O)R、—C(O)OR、—C(O)NHR、—C(S)R、—C(S)OR又は—C(O)SRからなる群から選択され、式中 R_{107} 及び R_{108} の少なくとも1つは置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、—C(O)R、—C(O)OR、—C(O)NHR、—C(S)R、—C(S)OR又は—C(O)SRであり；

R_{109} は—H、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基、ハロゲン、—OR、—CN、—CO₂R、—OCOR、—OCO₂R、—C(O)NRR'、—OC(O)NRR'、—C(O)R、—COR、—SR、—OSO₃H、—S(O)_nR、—S(O)_nOR、—S(O)_nNRR'、—NRR'、—NRC(O)OR'及び—NRC(O)R'からなる群から選択され；

R_{110} は—H、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、—C(O)R、—C(O)OR、—C(O)NHR、—C(S)R、—C(S)OR又は—C(O)SRからなる群から選択されるが、但し、 R_{110} は—C(O)C₆H₅ではないことを条件とし；

R_{111} 、 R_{112} 、 R_{113} 及び R_{114} は独立して—H、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基、ハロゲン、—CN、—CO₂R、—OCOR、—OCO₂R、—C(O)NRR'、—OC(O)NRR'、—C(O)R、—COR、—OSO₃H、—S(O)_nR、—S(O)_nOR、—S(O)_nNRR'、—NRR'、—NRC(O)OR'、—NO₂及び—NRC(O)R'からなる群から選択され；

R及びR'は独立して—H、置換若しくは未置換アルキル基、置換若しくは未置換アリール基、又は置換若しくは未置換の非芳香族複素環基であり；

XはO又はSであり；

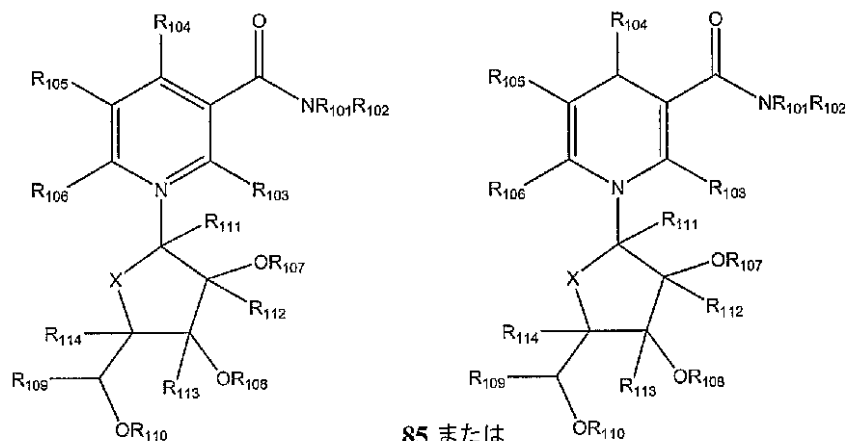
nは1又は2である。

【0798】

別の実施形態において、サーチイン調節物質は、以下の化学式85又は86によって表されるか、その薬学的に許容される塩であり；

【0799】

【化83】



85 または

86,

式中、 R_{101} 及び R_{102} は独立して—H、置換若しくは未置換アルキル基、置換若しくは未置換アルケニル基、置換若しくは未置換アルキニル基、置換若しくは未置換の非芳香族複素環基、又は置換若しくは未置換アリール基であるか、 R_{101} 及び R_{102} 共に是一緒になって置換又は未置換の非芳香族複素環基を形成し；

R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 及び R_{106} は独立して—H、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基、ハロゲン、—OR、—CN、—CO₂R、—OCOR、—OCO₂R、—C(O)NRR'、—OC(O)NRR'、—C(O)R、—COR、—SR、—OSO₃H、—S(O)_nR、—S(O)_nOR、—S(O)_nNRR'、—NRR'、—NRC(O)OR'、—NO₂及び—NRC(O)R'からなる群から選択され；

R_{107} 及び R_{108} は $-H$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 又は $-C(O)SR$ からなる群から選択され、式中 R_{107} 及び R_{108} の少なくとも 1 つは置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 又は $-C(O)SR$ であり；

R_{109} は $-H$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-SR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 及び $-NRC(O)R'$ からなる群から選択され；

R_{110} は $-H$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 及び $-C(O)SR$ からなる群から選択されるが、但し、 R_{110} が $-C(O)C_6H_5$ ではないことを条件とし；

R_{111} 、 R_{112} 、 R_{113} 及び R_{114} は独立して $-H$ 、置換又は未置換アルキル基、置換又は未置換アリール基、置換又は未置換の非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、 $-NO_2$ 及び $-NRC(O)R'$ からなる群から選択され；

R 及び R' は独立して $-H$ 、置換若しくは未置換アルキル基、置換若しくは未置換アリール基、又は置換若しくは未置換の非芳香族複素環基であり；

X は O 又は S であり；

n は 1 又は 2 である。

【0800】

化学式 83～86 に表される化合物の場合、一般的に R_{107} 及び R_{108} の少なくとも 1 つは、 $-C(O)CH_3$ のような $-C(O)R$ である。特定の実施形態において、 R_{107} 、 R_{108} 及び R_{110} は独立して $-H$ 又は $-C(O)R$ ($-C(O)CH_3$ 等) である。

【0801】

特定の実施形態において、例えば、 R_{107} 、 R_{108} 及び R_{110} が上述のような値を有する場合、 R_{101} 及び R_{102} はそれぞれ $-H$ である。

【0802】

特定の実施形態において、 R_{109} は $-H$ である。

【0803】

特定の実施形態において、 $R_{103} \sim R_{106}$ はそれぞれ $-H$ である。

【0804】

特定の実施形態において、 $R_{111} \sim R_{114}$ はそれぞれ $-H$ である。

【0805】

特定の実施形態において、 R_{107} 、 R_{108} 及び R_{110} は上述の値を有し、 $R_{101} \sim R_{106}$ 、 R_{109} 及び $R_{111} \sim R_{114}$ はそれぞれ $-H$ である。

【0806】

特定の実施形態において、 R_{104} は $-H$ 又はハロゲン、一般的には重水素又はフルオリンである。残りの値は上述の通りである。

【0807】

以下の化学式 87 又は 88 によって表されるサーチイン調節物質の場合：

【0808】

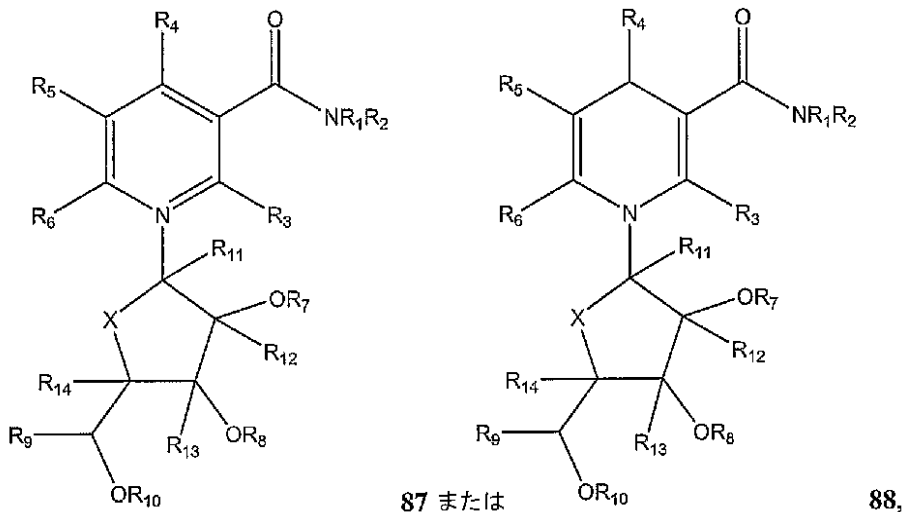
10

20

30

40

【化 8 4】



10

特定の実施形態において R_4 は $-H$ （重水素、三重水素等）又はハロゲン（フルオリン、ブロミン、クロリン等）である。

【0809】

$R_1 \sim R_6$ がそれぞれ $-H$ であってもよい本発明の実施形態において、それらは一般的にはそれぞれ $-H$ である。 $R_1 \sim R_6$ の 1 つが $-H$ ではない本発明の実施形態において、一般的に残りの値はそれぞれ $-H$ であり、この H ではない値は、置換若しくは未置換アルキル基又はハロゲンである（ R_1 及び R_2 は一般的に置換又は未置換アルキル基である）。

20

【0810】

特定の実施形態において、 $R_{11} \sim R_{14}$ はそれぞれ $-H$ である。 $R_{11} \sim R_{14}$ がそれぞれ $-H$ である場合、 $R_1 \sim R_6$ は一般的に上述の値を有する。

【0811】

特定の実施形態において、 R_9 は $-H$ である。 R_9 が $-H$ である場合、一般的に $R_{11} \sim R_{14}$ はそれぞれ $-H$ であり、 $R_1 \sim R_6$ は上述の値を有する。

【0812】

サーチュイン調節物質の具体例（サーチュイン活性化物質及びサーチュイン阻害物質等）については、図 1 ～ 16 に示す。

30

【0813】

又、薬学的に許容される添加塩及び本明細書に記載のサーチュイン調節物質の複合体も含まれる。化合物が 1 つ以上の不斉中心を有する場合、特に記載のない限り、本明細書で検討される化合物は、単一の立体異性体であるか、複数の立体異性体のラセミ混合物である場合がある。

【0814】

本明細書に記載の化合物及びその塩には又、その対応する水和物（半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物等）及び溶媒和物も含まれる。溶媒和物及び水和物の調製に好適な溶媒は、一般的に当業者が選択することができる。

40

【0815】

化合物及びその塩は、非晶質又は結晶（共結晶及び多形結晶を含む）の形態で存在することができる。

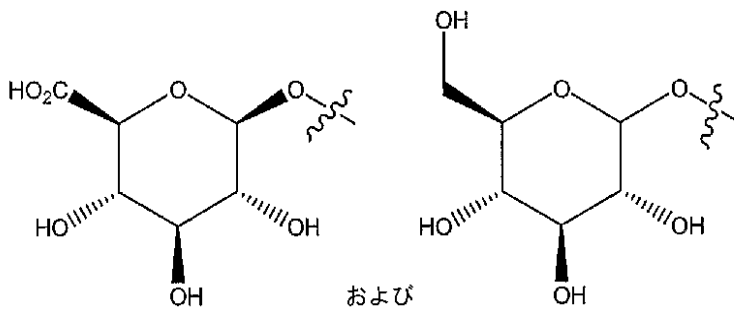
【0816】

サーチュイン調節化合物には又、リン酸塩、硫酸塩、アシル（アセチル、脂肪酸アシル等）及び糖（グルクロン酸塩、グルコース等）誘導体（ヒドロキシル基の誘導体等）等の関連する二次代謝物が含まれ、特に硫酸塩、アシル及び糖誘導体が含まれる。換言すると、置換基 $-OH$ には又、 $-OSO_3^- M^+$ （式中、 M^+ は好適な陽イオン（好ましくは H^+ 、 NH_4^+ 、又は Na^+ 若しくは K^+ といったアルカリ金属イオン）であり）、並びに

50

【0817】

【化85】



10

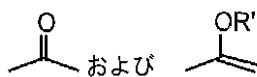
といった糖類も含まれる。これらの基は一般的に加水分解又は代謝性（酵素性等）の開裂によって—OHへと開裂させることが可能である。

【0818】

サーチイン活性化化合物が不飽和炭素—炭素二重結合を有する場合、*c i s*（Z）及び *t r a n s*（E）異性体の両方が本明細書で検討される。化合物がケトエノール互変体

【0819】

【化86】



20

といった互変体で存在する場合、各互変体は、R'での適切な置換により均衡して存在するか、ある形態に閉じ込められる形で存在するかにかかわらず、本明細書に記載の方法の範囲内に含まれるものとして検討される。何れか1回の発生における何れかの置換基の意義は、その意義、或いはその他何れかの発生におけるその他何れかの置換基の意義からは独立している。

【0820】

本明細書に示す方法には又、本明細書に記載のサーチイン活性化化合物のプロドラッグも含まれる。プロドラッグは、活性を有する親ドラッグを *i n v i v o* で放出する何れかの共有結合した担体と考えられている。

30

【0821】

本明細書に記載のサーチイン活性化化合物の類似体及び誘導体は、サーチインタンパク質ファミリーに属するタンパク質を活性化するのも使用することができる。例えば、誘導体又は類似体は、その化合物をより安定させるか、細胞膜の透過能又は食作用又は飲作用の受け方を向上させる場合がある。代表的な誘導体には、例えば米国特許第6,361,815号においてレスベラトロールについて記載される通り、グリコシル化誘導体が含まれる。その他のレスベラトロールの誘導体には、*c i s*—及び *t r a n s*—レスベラトロール並びに例えばグルコシドを形成する糖類とのその抱合体が含まれる（例えば米国特許第6,414,037号を参照）。ピセイド又はレスベラトロール3-O-β-D-グルコピラノシドと呼ばれるグルコシドポリダチンも使用することができる。化合物が抱合する場合がある糖類には、グルコース、ガラクトース、マルトース、乳糖及びスクロースが含まれる。グリコシル化スチルベンについては、Regev-Shoshani, et al., Biochemical J. (2003年4月16日にBJ20030141として発表)に詳述されている。本明細書に記載の化合物のその他の誘導体は、エステル、アミド及びプロドラッグである。レスベラトロールのエステルについては、例えば米国特許第6,572,882号に記載されている。レスベラトロール及びその誘導体は、当該分野で例えば米国特許第6,414,037号；第6,361,815号；第6,270,780号；第6,572,882号；及びBrandolini, et al., (2002) J. Agric. Food. Chem. 50:

40

50

7407において記載される通りに調製することができる。ヒドロキシフラボン類の誘導体については、例えば米国特許第4,591,600号に記載されている。レスベラトロール及びその他の活性化化合物は又、例えばSigma等から購入することもできる。

【0822】

特定の実施形態において、サーチイン活性化化合物が天然に発生した場合、これは使用前に少なくとも部分的にはその自然環境から単離される場合がある。例えば、植物ポリフェノールは植物から単離され、本明細書に記載の方法で使用する前に部分的又は大幅に精製される場合がある。活性化化合物は合成により調製される場合もあり、その場合、化合物は天然に結合するその他の化合物を含まない。例示の実施形態において、活性化組成物は、天然に結合する化合物の約50%未満、10%、1%、0.1%、0.01%又は0.001%を含むか、それと結合する。

10

【0823】

特定の実施形態において、特定の生物学的機能（神経活動又は血液凝固の調節）は、サーチイン活性化化合物によって調節されるが、但し、サーチイン活性化化合物という用語には1つ以上の具体的な化合物が含まれないことを条件とする。例えば、特定の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、サーチインタンパク質の発現レベル及び／又は活性を高めることのできる何れかの化合物となる場合があるが、但し、その化合物がレスベラトロール、フラボン、本明細書で具体的に記載したその他何れかの化合物、又は本出願の優先日前に神経変性障害及び／又は血液凝固障害の処置又は予防に有用であることが明らかにされた何れかの化合物ではないことを条件とする。例示の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学式1~25、30、32~65及び69~88の何れか1つの化合物となる場合があるが、但し、その化合物はレスベラトロール、フラボン、又は本明細書で具体的に記載したその他何れかの化合物ではないことを条件とする。特定の当該実施形態において、サーチイン活性化化合物には、化学式69~76の何れか1つ、化学式77~88の何れか1つ、又は化学式69~88の何れか1つの化合物も含まれない。例示の実施形態において、サーチイン活性化化合物には、開示内容の全体が本明細書に参考として組み入れられている、米国特許第6,410,596号又は第6,552,085号に記載される何れの化合物も含まれない。

20

【0824】

特定の実施形態において、SIRT1活性化物質等の主題となるサーチイン活性化物質は、SIRT1等のサーチインのデアセチラーゼ活性を活性化させるのに有効な濃度において（例えばin vivoにおいて）、PI3-キナーゼを阻害する、アルドース還元酵素を阻害する、及び／又はチロシンタンパク質キナーゼを阻害する実質的な能力を一切有さない。例えば、好ましい実施形態において、サーチイン活性化物質は、サーチインデアセチラーゼ活性を活性化するEC₅₀を有するように選択され、それは1つ以上のアルドース還元酵素及び／又はチロシンタンパク質キナーゼの阻害においてEC₅₀の少なくとも1/5以下となり、更に好ましくは少なくとも1/10、1/100又は更には1/1000となるのがよい。PI3-キナーゼ活性、アルドース還元酵素活性及びチロシンキナーゼ活性の測定方法は当該分野で既知であり、こうしたアッセイを実施するためのキットは購入できる場合がある。例えば、PI-3-キナーゼアッセイについては、米国特許公報第2003/0158212号を、アルドース還元酵素アッセイについては、米国特許公報第2002/20143017号を参照されたい。チロシンキナーゼアッセイキットは、例えばPromega（米国ウィスコンシン州マディソン；www.promega.com）、Invitrogen（米国カリフォルニア州カールズバッド；www.invitrogen.com）、又はMolecular Devices（米国カリフォルニア州サンニール；www.moleculardevices.com）から購入することができる。

30

40

【0825】

特定の実施形態において、主題となるサーチイン活性化物質は、サーチインのデアセチラーゼ活性を活性化させるのに有効な濃度において（例えばin vivoにおいて

50

）、EGFRチロシンキナーゼ活性をトランス活性化させる実質的な能力を一切有さない。例えば、好ましい実施形態において、サーチュイン活性化物質はサーチュインデアセチラーゼ活性を活性化する EC_{50} を有するように選択され、それはEGFRチロシンキナーゼ活性のトランス活性化において EC_{50} の少なくとも $1/5$ 以下となり、更に好ましくは少なくとも $1/10$ 、 $1/100$ 又は更には $1/1000$ となるのがよい。EGFRチロシンキナーゼ活性の測定方法は当該分野で既知であり、例えばPai, et al., Nat. Med. 8: 289-93 (2002)及びVacca, et al., Cancer Research 60: 5310-5317 (2000)を参照されたい。

【0826】

10

特定の実施形態において、主題となるサーチュイン活性化物質は、サーチュインのデアセチラーゼ活性を活性化させるのに有効な濃度において（例えばin vivoにおいて）、冠動脈を拡張させる実質的な能力を一切有さない。例えば、好ましい実施形態において、サーチュイン活性化物質は、サーチュインデアセチラーゼ活性を活性化する EC_{50} を有するように選択され、それは冠動脈の拡張において EC_{50} の少なくとも $1/5$ 以下となり、更に好ましくは少なくとも $1/10$ 、 $1/100$ 又は更には $1/1000$ となるのがよい。血管拡張の測定方法は当該分野で既知であり、例えば米国特許公報第2004/0236153号を参照されたい。

【0827】

20

特定の実施形態において、主題となるサーチュイン活性化物質は、サーチュインのデアセチラーゼ活性を活性化させるのに有効な濃度において（例えばin vivoにおいて）、実質的な鎮痙作用を一切有さない。例えば、好ましい実施形態において、サーチュイン活性化物質は、サーチュインデアセチラーゼ活性を活性化する EC_{50} を有するように選択され、それは鎮痙作用において EC_{50} の少なくとも $1/5$ 以下となり、更に好ましくは少なくとも $1/10$ 、 $1/100$ 又は更には $1/1000$ となるのがよい。鎮痙作用の測定方法は当該分野で既知であり、例えば米国特許出願第2004/0248987号を参照されたい。

【0828】

30

特定の実施形態において、主題となるサーチュイン活性化物質は、サーチュインのデアセチラーゼ活性を活性化させるのに有効な濃度において（例えばin vivoにおいて）、肝チトクロムP450 1B1 (CYP)を阻害する実質的な能力を一切有さない。例えば、好ましい実施形態において、サーチュイン活性化物質は、サーチュインデアセチラーゼ活性を活性化する EC_{50} を有するように選択され、それはP450 1B1の阻害において EC_{50} の少なくとも $1/5$ 以下となり、更に好ましくは少なくとも $1/10$ 、 $1/100$ 又は更には $1/1000$ となるのがよい。チトクロムP450活性の測定方法は当該分野で既知であり、こうしたアッセイを実施するためのキットは購入できる場合がある。例えば米国特許第6,420,131号及び第6,335,428号及びPromega（米国ウィスコンシン州マディソン；www.promega.com）を参照されたい。

【0829】

40

特定の実施形態において、主題となるサーチュイン活性化物質は、サーチュインのデアセチラーゼ活性を活性化させるのに有効な濃度において（例えばin vivoにおいて）、核因子カッパーB (NF- κ B)を阻害する実質的な能力を一切有さない。例えば、好ましい実施形態において、サーチュイン活性化物質は、サーチュインデアセチラーゼ活性を活性化する EC_{50} を有するように選択され、それはNF- κ Bの阻害において EC_{50} の少なくとも $1/5$ 以下となり、更に好ましくは少なくとも $1/10$ 、 $1/100$ 又は更には $1/1000$ となるのがよい。NF- κ B活性の測定方法は当該分野で既知であり、こうしたアッセイを実施するためのキットは購入できる場合がある（例えば、Oxford Biomedical Research（米国ミシガン州アンアーバー；www.oxfordbiomed.com）等）。

50

【0830】

特定の実施形態において、主題となるサーチュイン活性化物質は、サーチュインのデアセチラーゼ活性を活性化させるのに有効な濃度において（例えば *in vivo* において）、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）クラス I、HDAC クラス II 又は HDAC I 及び II を阻害する実質的な能力を一切有さない。例えば、好ましい実施形態において、サーチュイン活性化物質は、サーチュインデアセチラーゼ活性を活性化する EC₅₀ を有するように選択され、それは HDAC I 及び／又は HDAC II の阻害において EC₅₀ の少なくとも 1/5 以下となり、更に好ましくは少なくとも 1/10、1/100 又は更には 1/1000 となるのがよい。HDAC I 及び／又は HDAC II 活性の測定方法は当該分野で既知であり、こうしたアッセイを実施するためのキットは購入できる場合がある。例えば、BioVision Inc.（米国カリフォルニア州マウンテンビュー；www.biovision.com）及び Thomas Scientific（米国ニュージャージー州スウェードスボロ；www.tomassci.com）を参照されたい。

10

【0831】

特定の実施形態において、主題となる SIRT1 活性化物質は、ヒト SIRT1 のデアセチラーゼ活性を活性化させるのに有効な濃度において（例えば *in vivo* において）、下等真核生物、特に酵母又はヒト病原体における SIRT1 オーソログを活性化する実質的な能力を一切有さない。例えば、好ましい実施形態において、サーチュイン活性化物質は、ヒト SIRT1 デアセチラーゼ活性を活性化する EC₅₀ を有するように選択され、それは酵母 Sir2（カンジダ、出芽酵母等）の活性化において EC₅₀ の少なくとも 1/5 以下となり、更に好ましくは少なくとも 1/10、1/100 又は更には 1/1000 となるのがよい。

20

【0832】

特定の実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、1つ以上のサーチュインタンパク質相同体、例えば1つ以上のヒト SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6 又は SIRT7 を活性化させる能力を有する場合ができる。他の実施形態において、SIRT1 活性化物質は、ヒト SIRT1 のデアセチラーゼ活性を活性化させるのに有効な濃度において（例えば *in vivo* において）、その他のサーチュインタンパク質相同体、例えば1つ以上のヒト SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6 又は SIRT7 を活性化する実質的な能力を一切有さない。例えば、SIRT1 活性化物質は、ヒト SIRT1 デアセチラーゼ活性を活性化する EC₅₀ を有するように選択され、それは1つ以上のヒト SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6 又は SIRT7 の活性化において EC₅₀ の少なくとも 1/5 以下となり、更に好ましくは少なくとも 1/10、1/100 又は更には 1/1000 となるのがよい。

30

【0833】

その他の実施形態において、主題となるサーチュイン活性化物質は、サーチュインのデアセチラーゼ活性を活性化させるのに有効な濃度において（例えば *in vivo* において）、タンパク質キナーゼを阻害する；マイトジェン活性化タンパク質（MAP）キナーゼをリン酸化する；COX-2 等のシクロオキシゲナーゼの触媒又は転写活性を阻害する；一酸化窒素シンターゼを阻害する（iNOS）又は I 型コラーゲンに対する血小板粘着を阻害する実質的な能力を一切有さない。例えば、好ましい実施形態において、サーチュイン活性化物質は、サーチュインデアセチラーゼ活性を活性化する EC₅₀ を有するように選択され、それはこれらの作用の何れかを行うに当たって EC₅₀ の少なくとも 1/5 以下となり、更に好ましくは少なくとも 1/10、1/100 又は更には 1/1000 となるのがよい。タンパク質キナーゼ活性、シクロオキシゲナーゼ活性、一酸化窒素シンターゼ活性及び血小板粘着作用の測定方法は当該分野で既知であり、こうしたアッセイを実施するためのキットは購入できる場合がある。例えば、タンパク質キナーゼアッセイキットについては、Promega（米国ウィスコンシン州マディソン；www.promega.com）を参照されたい。

40

50

ga.com)、Invitrogen (米国カリフォルニア州カールスバッド; www.invitrogen.com)、Molecular Devices (米国カリフォルニア州サニーベール; www.moleculardevices.com) 又は Assay Designs (米国ミシガン州アンアーバー; www.assaydesigns.com) を; シクロオキシゲナーゼアッセイキットについては、Amersham Biosciences (米国ニュージャージー州ピスカタウェイ; www.amershambiosciences.com) を; 一酸化窒素シンターゼアッセイキットについては、Amersham Biosciences (米国ニュージャージー州ピスカタウェイ; www.amershambiosciences.com) 及び R&D Systems (米国ミネソタ州ミネアポリス; www.rndsystems.com) ; 及び血小板粘着アッセイについては、米国特許第 5, 321, 010 号; 第 6, 849, 290 号; 及び第 6, 774, 107 号を参照されたい。

【0834】

特定の実施形態において、本発明は高用量のサーチュイン活性化物質を対象に投与することによって、神経変性障害及び／又は障害、虚血性事象又は疾患に起因する神経障害、ポリグルタミン病、化学療法誘発性神経障害、神経細胞の外傷を処置及び／又は予防する、及び／又は血液凝固疾患又は障害を処置又は予防する方法を提供する。特定の実施形態において、高用量のサーチュイン活性化化合物は、ヒト対象においてレスベラトロール 18 mg/kg (又はマウスでは 200 mg/kg) が発揮するサーチュイン活性化作用と同等かそれよりも強いサーチュイン活性化作用を有するサーチュイン活性化化合物の量を指す。特定の実施形態において、高用量のサーチュイン活性化化合物は、ヒト対象においてレスベラトロールの少なくとも約 20、25、30、35、40、50、60、75、100、150 mg/kg 又はそれ以上が発揮するサーチュイン活性化作用と同等かそれよりも強いサーチュイン活性化作用を有するサーチュイン活性化化合物の量を指す。例示的实施形態において、少なくとも約 18、20、25、30、35、40、50、60、75、100、150 mg/kg 又はそれ以上のレスベラトロールがヒト対象に投与される。種々の動物の用量と比較した「ヒト等価用量」(HED) を以下の表 A に示す。動物の用量をヒトの用量に変換する方法も以下に示す。

【0835】

サーチュイン活性化作用は、高用量のサーチュイン活性化化合物の投与によって得られる 1 つ以上の治療効果のレベル又は程度を指す。例えば、サーチュイン活性化作用は、以下の実施例に示す方法をはじめとする、本明細書に記載のサーチュインアッセイを使用して測定される場合がある。治療効果には、例えば (i) 神経の保護、(ii) 軸索の保護、(iii) 臨床／神経学的症状の改善、(iv) 臨床／神経学的症状の進行の予防又は遅延、又は (v) 血中での抗凝固作用が含まれる。こうした治療効果には、例えば実施例に記載の治療効果が含まれる。

【0836】

高用量のサーチュイン活性化化合物は、目的の治療効果が得られるまで 1 回又は複数回 (例えば毎日) 対象に投与される場合がある。例えば、高用量は処置する疾患又は障害によって、1 日、1 週間、2 週間、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年又はそれ以上の期間毎日投与される場合がある。高用量のサーチュイン活性化物質は、単回用量で毎日投与される場合もあれば、例えば 1 日に 2 ～ 3 回投与するために複数の用量に分割される場合もある。例示的实施形態において、高用量のサーチュイン活性化物質は徐放性製剤で投与される場合がある。

【0837】

本明細書に記載の方法は、高用量のサーチュイン活性化化合物を、毎日又は隔日又は週 1 回、丸薬又は注射の形態で、対象に投与することを含む場合がある。高用量のサーチュイン活性化化合物が対象に毎日投与される実施形態において、サーチュイン活性化化合物は 1 日 1 回投与される場合がある。その他の実施形態においては、1 日に 2 ～ 3 回投与される。

【0838】

一部の実施形態において、高用量のサーチュイン活性化化合物は、例えばサーチュイン活性化物質を少なくとも12時間にわたって送達するためのナノ粒子に包埋又はカプセル化することによって、徐放性製剤で対象に投与される。サーチュイン活性化物質が徐放性製剤で対象に投与される実施形態において、高用量のサーチュイン活性化物質は、例えば少なくとも約12、15、18、24又は36時間又はそれ以上の期間にわたり持続的に送達するために投与される場合がある。その他の実施形態においては、1日以上期間にわたり持続的に送達するために投与される。

【0839】

表A：体表面積に基づく動物用量からヒト等価用量（HED）への変換（例えばGuidance for Industry Reviewers: Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers; www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/02d-0492-gd10001-vol1.pdfを参照）。

【0840】

【化87】

		動物用量 (mg/kg) を HED ^a (mg/kg) に変換するために：	
動物種	動物用量 (mg/kg) をヒト用量 (mg/m ²) に変換するために、以下の値 (km) で乗算	以下の値で動物用量を除算	以下の値で動物用量を乗算
ヒト	37	--	--
ヒト小児 (20 kg)	25	--	--
マウス	3	12.3	0.08
ハムスター	5	7.4	0.13
ラット	6	6.2	0.16
フェレット	7	5.3	0.19
モルモット	8	4.6	0.22
ウサギ	12	3.1	0.32
イヌ	20	1.8	0.54
サル ^b	12	3.1	0.32
マーモセット	6	6.2	0.16
リスザル	7	5.3	0.19
ヒビ	20	1.8	0.54
マイクロプタ	27	1.4	0.73
ミニプタ	35	1.1	0.95

a 60 kgのヒトを仮定する。一覧にない動物種又は標準範囲外の体重の場合は、ヒト等価用量は以下の公式で算出することができる： $HED = \text{動物用量 (mg/kg)} \times (\text{動物体重 (kg)} / \text{ヒト体重 (kg)})^{0.33}$ 。

b 例えば、カニクイザル、アカゲザル、ベニガオザル等。

【0841】

3. サーチュイン活性化化合物の代表的な治療用途

特定の態様において、本明細書に記載のサーチュイン活性化化合物は、神経変性障害、

及び中枢神経系（CNS）、脊髄又は末梢神経系（PNS）の外傷又は機械的損傷を煩う患者を処置するのに使用することができる。神経変性障害は一般的に、萎縮及び／又は脳細胞の死に起因するヒトの脳の質量及び体積の減少を引き起こし、これは老化による健常なヒトの減少に比べて遥かに深刻である。神経変性障害は、脳の特定領域の進行性の変性（例えば、神経細胞の機能不全及び死）により、正常に脳が機能する長い期間を経た後に、徐々に進行する可能性がある。或いは、神経変性障害は、外傷又は毒素に起因するものをはじめとして、急性的に発症する可能性もある。脳の変性の実際の発症は、臨床症状が現れるよりも何年も前に起こっている場合がある。神経変性障害の例には、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン舞蹈病（HD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS；ルーゲーリック病）、びまん性レビー小体病、有棘赤血球舞蹈病、原発性側索硬化症、及びフリードライヒ運動失調が含まれるが、これらに限定されない。本発明の化合物を使用して、これらの疾患及び下述のような別の疾患を処置することができる。

10

【0842】

ADは、慢性的で不治であり、進行を止められないCNS疾患であり、徐々に進行し、記憶力の喪失や、異常行動、人格の変化、思考能力の低下を引き起こす。これらの減退は、特定の種類の脳細胞の死や、これらの細胞の結合や支持網（グリア細胞等）の崩壊に起因する。ADは稀に小児期の発現が報告されているが、AD患者の殆どは60歳以降に症状が発現している。最も初期の症状としては、最近の記憶の喪失や、判断ミス、人格の変化が含まれる。疾患が進行すると、AD患者は手を洗うというような簡単な作業のやり方を忘れてしまう場合がある。最終的にAD患者はあらゆる思慮分別の能力を失ってしまい、他人に毎日面倒をみてもらわなければならない。最後には、疾患により身体能力が奪われ、患者は寝たきりになり、一般的には併発疾患を発症する。

20

【0843】

PDも又、慢性的で不治であり、進行を止められないCNS疾患であり、徐々に進行し、身体動作の制御不能や、硬直、振戦、運動異常を引き起こす。これらの運動系の異常は、筋活動の制御を介助する化学物質であるドーパミンが生成される脳の領域において脳細胞が死ぬことに起因する。PD患者の殆どは、50歳以降に症状が発現している。PDの初期症状には、特に両手や唇をはじめとする四肢を冒す著明な振戦がある。その後が発現する特徴的なPDの症状には、動作の硬直や緩慢、ひきずり歩行、猫背、平衡感覚の障害がある。二次症状は幅広く、例えば記憶力の喪失、認知症、抑うつ症、感情の変化、嚥下障害、発話異常、性機能障害、排尿及び排便障害等がある。これらの症状は、フォークを持ったり新聞を読んだりといった日常的な活動の妨げとなってくる。最後に、PD患者は身体能力が著明に損なわれ、寝たきりとなる。

30

【0844】

ALS（運動ニューロン疾患）も又、慢性的で不治であり、進行を止められないCNS疾患であり、脳と骨格筋をつなぐCNSの構成要素である運動ニューロンを攻撃する。ALSでは、運動ニューロンが悪化して最終的には死に至り、通常の場合患者の脳は完全に機能し、覚醒しているにもかかわらず、動作の命令を出しても筋肉にまで到達しない。ALSを煩う患者の大半は40～70歳である。最初に衰弱する運動ニューロンは、両腕又は両足を制御する運動ニューロンであり、ALS患者は歩行障害を来したり、物を落としたり、転倒したり、ろれつがまわらなくなったり、笑い声や叫び声を制御できなくなる場合がある。最終的に四肢の筋肉は使用できないことから萎縮しはじめる。こうした筋力の低下により、身体機能が損なわれ、患者は車椅子を必要とするか、ベッドでしか動けなくなる。

40

【0845】

これらの神経学的疾患の原因は大半が不明のままである。これらは従来から別個の疾患として定義されているが、基礎的なプロセスにおいては極めて類似していることが明らかになっており、偶然とは思えないほどに症状も重複していることが多い。現在の疾患の定義ではこの重複の問題を的確に説明することができず、神経変性障害の新しい分類が必要

50

とされてきている。

【0846】

H Dは別の神経変性障害であり、脳の特定領域においてニューロンが変性するべく遺伝学的にプログラミングされていることが原因となっている。この変性は動作の制御不能や、知的能力の喪失、情動障害を引き起こす。H Dは家族性疾患であり、野生型遺伝子が親から子へと優性遺伝する。H Dの初期症状には、躁うつ、抑うつ症、過敏性の他、運転、学習、記憶、意思決定等の障害がある。疾患が進行すると共に共に、知的作業に集中することが著明に困難になり、患者は自分で食事を取ったり、嚥下することが困難になる場合がある。

【0847】

10

テイ・サックス病及びサンドホフ病は、リソソームの β -ヘキソサミニダーゼの欠乏に起因する糖脂質蓄積症である(Gravel, et al., The Metabolic Basis of Inherited Disease, eds. Scriver, et al., McGraw-Hill, New York, pp. 2839-2879, 1995)。何れの疾患でも、GM2ガングリオシド及び β -ヘキソサミニダーゼの関連糖脂質基質が、神経系に蓄積し、急性の神経変性の誘因になる。最も重度な場合、症状の発症は早期の小児期から始まる。その後、急激な神経変性の経過を辿り、罹患者は運動障害、痙攣、視力低下及び聾を示す。通常は2~5歳で死亡する。既にアポトーシス機序を介した神経細胞の消失が実証されている(Huang, , et al., Hum. Mol. Genet. 6: 1879-1885, 1997)。

20

【0848】

アポトーシスが免疫系におけるA I D Sの病因において役割を果たしていることは、よく知られていることである。しかし、H I V-1は又神経学的疾患も誘発する。Shi等(J. Clin. Invest. 98: 1979-1990, 1996)は、C N SのH I V-1感染によって惹起されるアポトーシスを、in vitroモデル及びA I D S患者の脳組織を使用して検討しており、初代脳培養細胞におけるH I V-1感染がin vitroでニューロン及び星細胞にアポトーシスを惹起することを明らかにした。ニューロン及び星細胞のアポトーシスは又、11例中10例のA I D S患者の脳組織でも検出されており、これらの患者には、H I V-1認知症患者が5例中5例、及び非認知症患者が5例中4例含まれていた。

30

【0849】

H I Vに起因する主な末梢神経障害には、知覚性ニューロパシー、A I D P/C I P D、薬物誘発性ニューロパシー及びC M Vに起因するニューロパシーの4つがある。

【0850】

A I D Sに起因する神経障害で最もよくみられるのは、遠位性対称性多発性神経障害(D S P N)である。この症候群は神経変性の結果生じるものであり、痺れの他、刺痛を特徴とする。D S P Nは重篤な異常を引き起こすことは殆どなく、殆ど場合は足の痺れ又は刺痛を引き起こし、足首の反射を鈍くさせる。一般的にはより重度な免疫抑制と共に共に発現し、確実に進行する。三環系抗うつ薬によって症状を緩和させることができるが、根本的な神経の損傷が回復することはない。

40

【0851】

これよりも稀ではあるが、より重度の神経障害は、急性又は慢性の炎症性脱髄性多発神経障害(A I D P/C I D P)が知られている。A I D P/C I D Pでは、神経インパルスを保護する脂肪膜に損傷が生じる。この種の神経障害は、炎症が関与しており、A Z Tの長期使用によって共に同定されることが多い筋肉の悪化に類似する。これはH I V感染の最初の徴候となることがあり、患者は疼痛を訴えない場合もあるものの、標準的な反射試験で不合格となる。この種の神経障害はセロコンバージョンを伴う場合があり、この場合は自然寛解することがある。これはH I V感染の徴候として役に立ち、抗ウイルス剤の投与を検討する時期を示すことがある。A I D P/C I D Pは元々自己免疫性疾患である

50

と考えられる。

【0852】

薬物誘発性又は中毒性の神経障害は、重度の疼痛を伴うことがある。抗ウイルス薬は通常、ペンクリスチン、ジランチン（抗痙攣薬）、高用量ビタミン、イソニアジド及び葉酸拮抗薬といった薬物と同じように、末梢神経障害を引き起こす。末梢神経障害は、それ以上の薬物を投与してはならないことを意味する用量制限副作用として、抗ウイルス薬の臨床試験に使用されることが多い。又、こうした薬物の使用により、軽度で済んだ神経障害が悪化することがある。通常、これらの薬物誘発性神経障害は、薬物の投与を中止する共にことにより回復する。

【0853】

CMVは、脳炎、脊髄炎及び多発神経根症をはじめとして、AIDSにおける幾つかの神経学的症状を引き起こす。

【0854】

神経細胞消失は、ヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病、ウシのBSE（狂牛病）、ヒツジ及びヤギのスクレイピー病、及びネコのネコ海綿状脳症（FSE）等のプリオン病の著明な特徴でもある。本明細書に記載のサーチュイン活性化化合物は、これらのプリオン病に起因する神経細胞消失を処置又は予防するのに有用である場合がある。

【0855】

例示的实施形態において、サーチュイン活性化化合物は、再発MS及び単一症状性MSをはじめとする多発性硬化症（MS）、及び慢性炎症性脱髄性多発神経障害（CIDP）又はそれに付随する症状等のその他の脱髄疾患を処置又は予防するのに使用される場合がある。

【0856】

MSは、中枢神経系の慢性的な、身体機能を損なわせることの多い疾患である。この疾患が免疫機能の異常によって引き起こされるという可能性は、様々な集束したエビデンスによって指摘されているが、この異常の原因は明らかにされていない。この異常により免疫系の細胞は、中枢神経系（CNS）に位置する神経軸索を取り囲む脂肪を含んだ絶縁の鞘であるミエリンを「攻撃」する。ミエリンが損傷すると、電気パルスは迅速に移動できなくなるか、脳及び脊髄中の神経線維の経路を正常に移動できなくなる。これにより軸索内で正常に電気が伝導されなくなり、疲労が生じ、視力、体力、協調運動、平衡感覚、知覚並びに排尿及び排便機能に異常が生じる。

【0857】

このように、MSは現在よくみられる周知の神経学的疾患であり、発作性の斑状の炎症やCNSのあらゆる場所で生じる脱髄を特徴とする。しかし、末梢神経障害が関与しないことが殆どである。脱髄は、電気コードの周囲の絶縁体がひび割れたり裂けたりすることによって生じるのと似た状況を作り出す。即ち、絶縁鞘が不通になると、その回路は「短絡」し、その電気装置は間欠的にしか機能しなくなるか、全く機能しなくなる。神経線維を取り囲むミエリンがこのように消失すると、脳や脊髄を通る神経で短絡が起こり、MSの症状が引き起こされる。更に、こうした脱髄は、CNS全体にではなく斑状に起こることも判明している。又、こうした脱髄は間欠的である場合がある。そのため、こうした斑が、時間的にも空間的にも広がることになる。

【0858】

血液脳関門が局所的に破綻するために、局所的な免疫及び炎症反応が起こり、それによってミエリンに、したがってニューロンに損傷が加わるという病因論が支持されている。

【0859】

臨床的には、MSは性別に関係なく、あらゆる年齢で発症する。しかし、最もよくみられるのは比較的若い成人であり、視神経損傷といった単一の巣病変、麻痺領域（知覚喪失）又は知覚異常（感覚の局所的な喪失）又は筋力低下を伴うことが多い。更に、首を曲げると、眩暈や、錯視、局所疼痛、失禁、手足の疼痛が生じる場合がある他、共にこれよりも頻度の低い広範な症状も現れる場合がある。

【0860】

MSの一次発作は一過性であることが多く、次に発作が現れるまでに数週間、数ヵ月間又は数年かかる場合もある。患者によっては、長年にわたって安定した比較的事象の少ない症状で済む者もいれば、不運にも持続的に経過の悪化をみて完全麻痺に至る者もいる。殆どの場合、寛解と再発を繰り返し、再発する度に以前よりも症状が悪化することが多い。再発はストレス、ウイルス感染又は毒素等が誘因になる場合がある。体温の上昇、例えば発熱により症状は悪化し、冷水浴等で体温を低下させると症状は良くなる場合がある。

【0861】

更に別の実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、疾患による外傷、創傷（外科手術によるものも含む）又は環境性の外傷（神経毒、アルコール依存症等）をはじめとする神経外傷を処置するのに使用される場合がある。

【0862】

主題となるサーチュイン活性化物質は又、以下に記載されるような種々のPNS疾患の症状を予防、処置及び緩和するのに有用である場合がある。PNSは、脊髄やCNSに通じるか、そこから分岐した神経からなる。末梢神経は、知覚、運動及び自律機能をはじめとする種々の身体機能を果たしている。末梢神経障害を煩う患者のPNS神経は損傷を受けている。神経の損傷は、疾患、肉体的損傷、中毒又は栄養不良といった種々の原因によって生じる可能性がある。これらの物質は、求心性神経又は遠心性神経の何れかに作用する場合がある。損傷の原因によっては、神経細胞の軸索、保護的なミエリン鞘又はその両方が損傷又は破壊されている場合がある。

【0863】

「末梢神経障害」という用語は、脳及び脊髄以外の神経（末梢神経）が損傷している広範な疾患を包含する。末梢神経障害は又、末梢神経炎と呼ばれる場合もあり、多くの神経が冒されている場合は、多発神経障害又は多発神経炎という用語が使用される場合もある。末梢神経障害は、神経の疾患又は全身疾患の副作用の何れかによって生じる場合がある。末梢神経障害の症状及び原因はそれぞれ異なっており、神経や神経筋接合部を冒す場合がある。末梢神経障害は広範に及ぶ疾患であり、痙攣、栄養不足、HIV、糖尿病、らい病、シャルコー・マリー・トゥース病、ギラン・バレー症候群、アクリルアミド中毒、特定の遺伝性疾患、一つの場所に長時間座り続けたことによる機械的圧迫、腫瘍、神経内出血、放射線や低温、毒性物質等といった極度の環境への曝露等といった多くの根本原因が存在する。

【0864】

らい病は、患者の末梢神経を攻撃する細菌らい菌によって引き起こされる疾患であり、米国では極めて稀である。糖尿病は、最もよくみられる末梢神経障害の原因である。欧米では1,700万人以上が糖尿病に起因する多発神経障害を煩っていると推定されている。多くの神経障害は特発性であり、原因は定かではない。米国で最もよくみられる遺伝性の末梢神経障害は、シャルコー・マリー・トゥース病であり、約12万5千人が罹患している。

【0865】

糖尿病性神経障害は、糖尿病に伴う神経障害である。これらの病態は通常、神経に血液を供給する小血管（神経の脈管）を含む糖尿病性の微小血管の外傷によって生じる。糖尿病性神経障害に伴って比較的好くみられる病態には、第3脳神経麻痺；単神経障害；多発性単神経炎；糖尿病性筋萎縮症；疼痛性多発神経障害；自律神経障害；及び胸腹神経障害が含まれる。糖尿病性神経障害の臨床症状には例えば、痺れ、知覚低下、感覚不全及び夜間時疼痛等の感覚運動多発神経障害；胃排出遅延又は胃不全麻痺等の自律神経障害；及び視神経（第3神経）障害又は胸椎若しくは腰椎神経の単神経障害等の脳神経障害が含まれる。

【0866】

別の周知の末梢神経障害には、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、ヒ

10

20

30

40

50

ト免疫不全ウイルス（H I V）等のウイルス性疾患、又はカンピロバクタージェジュニをはじめとする細菌感染及びライム病等の合併症から生じるギラン・バレー症候群がある。全世界の罹患率は、年間10万人につき約1.7例である。その他の周知の末梢神経障害の原因には、慢性アルコール依存症、帯状疱疹ウイルス感染、ボツリヌス中毒及び灰白脊髄炎が含まれる。末梢神経障害は原発症状として発症する場合もあれば、別の疾患に起因する場合もある。例えば、末梢神経障害は、アミロイド神経障害、特定の癌又は遺伝性神経学的疾患等といった疾患の唯一の症状である。こうした疾患はP N SやC N S共にだけでなく、その他の体組織も冒す場合がある。

【0867】

主題となるサーチュイン活性化物質で治療可能なその他のP N S疾患は、腕神経叢神経障害（頸神経根、第1胸神経根、神経幹、神経索及び腕神経叢の末梢神経構成要素の疾患）である。臨床症状には、局所性疼痛、感覚異常、筋力低下及び上肢の知覚低下が含まれる。これらの障害は、分娩外傷を含む外傷；胸郭出口症候群；新生物、神経炎、放射線療法；及びその他の疾患（Adams, et al., Principles of Neurology, 6th ed, pp1351-2を参照）；糖尿病性神経障害（糖尿病に伴う末梢、自律及び脳神経疾患）に起因する場合がある。これらの疾患は通常、神経に血液を供給小血管（神経の脈管）を含む糖尿病性の微小血管の外傷から生じる。糖尿病性神経障害に伴って比較的良好とみられる病態には、第3脳神経麻痺；単神経障害；多発性単神経炎；糖尿病性筋萎縮症；疼痛性多発神経障害；自律神経障害；及び胸腹神経障害（Adams, et al., Principles of Neurology, 6th ed, p1325を参照）；単神経障害（孤立した単一の末梢神経を含むか、広範性の末梢神経機能不全のエビデンスにはあてはまらない疾患又は外傷）が含まれる。多発性単神経炎は、孤立した神経外傷が複数あることを特徴とした疾患である。単神経障害は、虚血；外傷；圧迫；結合組織疾患；蓄積性外傷性疾患；及びその他の病態；神経痛（末梢神経又は脳神経の経路又は分布に沿って生じる急激な又はうずく痛み）；末梢神経系新生物（末梢神経組織に生じる新生物）等をはじめとする広範な原因により生じる場合がある。これには、神経線維腫；神経鞘腫；顆粒細胞腫；及び悪性末梢神経鞘腫瘍（DeVita Jr, et al., Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th ed, pp. 1750-1を参照）；及び神経圧迫症候群（内的又は外的原因による神経又は神経根の機械的圧迫）が含まれる。これらは、例えばミエリン鞘の機能障害又は軸索の消失等による神経インパルスの伝導遮断を引き起こす場合がある。神経及び神経鞘の損傷は、虚血；炎症；又は直接的な機械的作用；神経炎（末梢神経又は脳神経の炎症を指す一般的な用語）によって引き起こされる場合がある。臨床症状には、疼痛；知覚異常；不全麻痺；又は知覚過敏；多発神経障害（複数の末梢神経の疾患）が含まれる場合がある。種々の疾患は、罹患した神経の種類（感覚神経、運動神経又は自律神経等）、神経外傷の分布（遠位性又は近位性等）、最初に罹患した神経の構成要素（脱髄性、軸索性等）、病因又は遺伝パターンによって分類される。

【0868】

別の実施形態において、サーチュイン活性化化合物は、軸索障害を伴う何れかの疾患又は障害を処置又は予防するのに使用される場合がある。遠位性軸索障害は一種の末梢神経障害であり、末梢神経系（P N S）ニューロンの何らかの代謝性又は毒性変化によって生じるものである。これは代謝又は毒性障害に対する神経の反応として最もよくみられるものであり、糖尿病や腎不全等の代謝性疾患、栄養不良やアルコール依存症等の欠乏性症候群、又は毒素又は薬物の作用等に起因する場合がある。最もよくみられる遠位性軸索障害の原因は糖尿病であり、最もよくみられる遠位性軸索障害は糖尿病性神経障害である。通常は、軸索の最も遠位の部分がまず変性し、軸索の萎縮が緩徐に神経細胞本体に向かって進行する。有害な刺激が除去されれば再生は可能であるが、予後はその刺激が長期且つ重度になるほど不良となる。通常の場合、遠位性軸索障害を煩う患者は、対称性のグローブ・ストッキング型感覚運動障害を示す。罹患領域では、深部腱反射及び自律神経系（A N

10

20

30

40

50

S)の機能も失われるか低下する。

【0869】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、化学療法誘発性神経障害を処置又は予防するのに使用される場合がある。サーチイン調節化合物は、化学療法剤の投与前、化学療法剤の投与と同時に、及び／又は化学療法剤の投与開始後に投与される場合がある。サーチイン活性化化合物を化学療法剤の投与開始後に投与する場合、サーチイン活性化化合物の投与は、化学療法誘発性神経障害が発現する前、又は最初の徴候が認められた時点で行うのが望ましい。

【0870】

化学療法剤は神経系のあらゆる部分に損傷を与える可能性がある。幸運なことに、脳症及び脊髄障害は極めて稀である。むしろ末梢神経の損傷の方が遥かによくみられ、リンパ腫等の癌を煩う患者が受ける治療の副作用になる可能性がある。神経障害の殆どが運動神経ではなく感覚神経を冒す。したがって、よくみられる症状には、刺痛、痺れ又は平衡感覚の喪失がある。身体の中で最も長い神経は最も感受性の高い神経であると考えられており、実際殆どの患者は手足の痺れや刺痛を感じると報告している。

【0871】

神経障害を伴うことが最も多い化学療法剤は、ビンカアルカロイド類（元々ツルニチニチソウのというニチニチソウ（ビンカ）属の植物の一種を由来とする抗癌剤）及びシスプラチンと呼ばれる白金含有薬物である。ビンカアルカロイド類には、ビンブラスチン、ビンクリスチン及びビンデシンが含まれる。例えばC H O P及びC V Pといったリンパ腫の多剤併用化学療法の多くにはビンクリスチンが含有され、この問題を引き起こすことが最も多い薬物として知られている。事実、神経障害のリスクによって、投与可能なビンクリスチンの用量が制限されている。

【0872】

これまでに実施された試験では、ビンクリスチンの投与によって殆どの患者は足の反射を幾らか失い、多くは幾らかの刺痛（知覚異常）を指先やつま先に感じていることが明らかにされている。神経障害は通常、投与開始直後に現れることはなく、一般的に数週間経ってから現れることが多い。最初に症状が発症した時点で必ずしも薬物の投与を中止する必要はないが、神経障害が進行する場合は中止する必要がある。こうした神経損傷は薬物投与を中止すれば殆どが回復することから、患者はこうした症状について医師に報告することが極めて重要である。殆どの医師は、症状が軽ければビンクリスチンの用量を減量するか、ビンブラスチンやビンデシンといった別のビンカアルカロイド類に切り替えることが多い。場合によっては、腸に及ぶ神経が冒され、腹痛や便秘を引き起こすことがある。

【0873】

別の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、ポリグルタミン病を処置又は予防するのに使用される場合がある。ハンチントン舞踏病（HD）及び脊髄小脳失調症1型（SCA1）は、三塩基配列の反復の拡張を伴う動的突然変異によって生じる種類の遺伝病の2つの例にしかすぎない。このよくみられる機序から、これらの疾患はトリヌクレオチド反復病と呼ばれる。少なくとも14種類のこうした疾患がヒトを冒すものとして知られている。そのうちのSCA1及びハンチントン舞踏病を含む9種類は、反復配列がCAGである（以下の表Bを参照）。CAGはグルタミンというアミノ酸をコードするため、これらの9種のトリヌクレオチド反復病は、総じてポリグルタミン病と呼ばれる。

【0874】

種々のポリグルタミン病に關与する遺伝子は殆ど共通する部分はないが、それらの遺伝子が引き起こす疾患は驚くほど似た経過を辿る。各疾患は、ある明確な神経細胞群の進行性変性の特徴とする。これらの疾患の主な症状は似ているが、同一ではなく、通常は中年期の人々を冒す。症状が似ているため、ポリグルタミン病は共通の細胞機序により進行するという仮説が立てられている。近年、科学者等はその機序の解明に大きな一歩を踏み出している。

【0875】

10

20

30

40

50

特定の閾値を超えると、タンパク質中のグルタミンの繰り返し回数が多くなるほど、疾患の発症が早くになり、症状も重くなる。これは、異常に長いグルタミン鎖がその宿主タンパク質を神経細胞に有毒なものにしていることが示唆される。

【0876】

この仮説を検証するため、科学者等は、伸長ポリグルタミン鎖を有するタンパク質を発現する遺伝子組み換えマウスを用意した。完全長のタンパク質を発現しているのか、ポリグルタミン鎖を含有するタンパク質の部分のみを発現しているのかどうかに関係なく、マウスはポリグルタミン病の症状を示す。これは、伸長ポリグルタミン鎖自体が細胞に損傷を与えており、損傷を引き起こすには機能的タンパク質の一部である必要は必ずしもないということを示唆している。

10

【0877】

例えば、SCA1の症状は正常なataxin-1機能の喪失に直接起因するのではなく、ataxin-1とLAMPと呼ばれる別のタンパク質との相互作用に起因すると考えられている。LAMPは神経細胞が互いにコミュニケーションし、生存するために必要とされる。突然変異ataxin-1タンパク質が神経細胞内に蓄積すると、これはLAMPタンパク質を「捕捉」し、正常な機能を妨げる。その後、LAMP機能の喪失により神経細胞が機能不全を起こすものと考えられる。

【0878】

【化88-1】

表B ポリグルタミン病の概要

20

疾患	遺伝子名	染色体位置	遺伝パターン	タンパク質	正常な反復長	疾患における反復長
球脊髄性筋萎縮症（ケネディ病）	AR	Xq13-21	X連鎖劣性	アンドロゲン受容体（AR）	9-36	38-62

【0879】

30

【化 8 8 - 2】

疾患	遺伝子名	染色体位置	遺伝パターン	タンパク質	正常な反復長	疾患における反復長
ハンチントン舞踏病	<i>HD</i>	4p16.3	常染色体優性	ハンチンチン	6-35	36-121
歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (ハウ・リバー症候群)	<i>DRPLA</i>	12p13.31	常染色体優性	アトロフィン-1	6-35	49-88
脊髄小脳失調症 1 型	<i>SCA1</i>	6p23	常染色体優性	ataxin-1	6-44	39-82
脊髄小脳失調症 2 型	<i>SCA2</i>	12q24.1	常染色体優性	ataxin-2	15-31	36-63
脊髄小脳失調症 3 型 (マチャド・ジョセフ病)	<i>SCA3</i>	14q32.1	常染色体優性	ataxin-3	12-40	55-84
脊髄小脳失調症 6 型	<i>SCA6</i>	19p13	常染色体優性	$\alpha 1_A$ - 電圧依存性 カルシウム チャネルサブ ユニット	4-18	21-33
脊髄小脳失調症 7 型	<i>SCA7</i>	3p12-13	常染色体優性	ataxin-7	4-35	37-306
脊髄小脳失調症 17 型	<i>SCA17</i>	6q27	常染色体優性	TATA 結 合タンパク 質	25-42	45-63

10

20

30

又、多くの転写因子が種々の疾患の神経封入体で発見されている。これらの転写因子がポリグルタミンを含有するタンパク質と相互作用し、神経封入体で捕捉される可能性がある。これによりひいては、転写因子が細胞の必要に応じて遺伝子のオン／オフを行えなくなる可能性がある。又、罹患細胞ではヒストンの脱アセチル化が認められる。これにより、ヒストンのアセチル化を促進することが知られているクラス I / II のヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC I / II) 阻害物質が、ポリグルタミン病の新たな治療法になるかも知れないという仮説が成り立つ (米国特許出願第 10 / 476, 627 号、"Method of treating neurodegenerative, psychiatric, and other disorders with deacetylase inhibitors")。

40

【0880】

更に別の実施形態において、本発明は、例えば冠動脈疾患 (うっ血性心不全及び心筋梗塞を含む)、脳卒中、肺気腫、出血性ショック、末梢血管疾患 (上肢及び下肢) 及び移植関連外傷等の虚血性外傷又は疾患に起因する神経障害を処置又は予防する方法を提供する。

【0881】

特定の実施形態において、本発明は、中枢神経系細胞を処置して細胞への血流の減少による損傷を予防する方法を提供する。一般的に、予防対象となる損傷の重症度は、その細胞に対する血流の減少の程度及びその減少の期間によって大きく異なる。一例として、ヒ

50

ト脳の灰白質への正常な灌流量は、脳組織100gにつき約60～70mL/分である。中枢神経系細胞の死は、一般的に血流量が脳組織100gにつき約8～10mL/分にまで落ち込んだ時点で起こるが、これよりも僅かに多ければ（即ち、脳組織100gにつき20～35mL/分）、組織は生存するものの機能することはできない。一実施形態において、アポトーシス又は壊死による細胞死は予防できる場合がある。更なる実施形態において、細胞障害性浮腫又は中枢神経系組織無酸素血症等の虚血が引き起こす損傷は予防できる場合がある。各実施形態において、中枢神経系細胞は脊髄細胞である場合もあれば、脳細胞である場合もある。

【0882】

別の態様は、サーチイン活性化化合物を対象に投与して中枢神経系虚血性疾患を処置することを包含する。中枢神経系虚血性疾患の幾つかは、本明細書に記載のサーチイン活性化化合物によって処置できる場合がある。一実施形態において、虚血性疾患は脳卒中であり、アポトーシス又は壊死による細胞死、細胞障害性浮腫又は中枢神経系組織無酸素血症といった何れかの種類の虚血性中枢神経系損傷を引き起こす。脳卒中は脳の何れかの領域に影響を与える場合もあれば、周知の何れかの病因によって引き起こされ、脳卒中を発症する場合もある。本実施形態の一代替において、脳卒中は脳幹卒中である。一般的に、脳幹卒中は、呼吸、血圧及び脈拍等の不随意的な生命維持機能を制御する脳幹を冒す。本実施形態の別の代替において、卒中は小脳卒中である。一般的に、小脳卒中は、平衡感覚や共調運動を制御する脳の小脳領域を冒す。更に別の実施形態において、卒中は塞栓性卒中である。基本的に、塞栓性卒中は脳の特定領域を冒すもので、一般的には血管閉塞によって動脈が遮断されることによって引き起こされる。更に別の代替において、卒中は出血性卒中である場合がある。虚血性卒中と同じく、出血性卒中は脳の特定領域を冒すもので、一般的には脳の内部又は周囲の出血を特徴とする血管の破裂によって引き起こされる。更なる実施形態において、卒中は血栓性卒中である。一般的に、血栓性卒中は、沈着物の蓄積により血管が遮断されることによって引き起こされる。

【0883】

別の実施形態において、虚血性疾患は、対象の身体の一部の中枢神経系以外の場所で起こる疾患によって引き起こされる場合があるが、それによって中枢神経系への血流量が減少する。これらの疾患には、末梢血管疾患、静脈血栓、肺塞栓、不整脈（心房細動等）、心筋梗塞、一過性虚血性発作、不安定狭心症又は鎌状赤血球貧血が含まれる場合があるが、これらに限定されない。更に中枢神経系の虚血性疾患は、対象が受けた外科手術の結果として生じる場合がある。一例として、対象は心手術、肺手術、脊髄手術、脳手術、血管手術、腹部手術又は臓器移植手術を受けている場合がある。臓器移植手術には、心、肺、脾、腎又は肝移植手術が含まれる。更に、中枢神経系の虚血性疾患は、対象の体内の中枢神経系以外の場所の外傷又は創傷によって引き起こされる場合がある。一例として、外傷又は創傷は、対象の体内の総血液量を著明に減少させるある程度の出血を引き起こす場合がある。総血液量が減少することにより、中枢神経系への血流量も同時に減少する。更なる例として、外傷又は創傷により血管閉塞が形成され、中枢神経系への血流量が制限される場合がある。

【0884】

無論、サーチイン活性化化合物はその疾患の原因に関係なく、中枢神経系の虚血性疾患を処置するために使用される場合があることが検討されている。一実施形態において、虚血性疾患は血管閉塞によって生じる。血管閉塞は何れかの種類の閉塞であるが、一般的には脳血栓又は塞栓である。更なる実施形態において、虚血性疾患は出血によって生じる場合がある。出血は何れかの種類の出血である場合があるが、一般的には脳出血又はクモ膜下出血である。更に別の実施形態において、虚血性疾患は血管の狭窄によって生じる場合がある。一般的に、血管狭窄は、血管痙攣時に生じるような血管収縮、或いは動脈硬化によって起こる場合がある。更に別の実施形態において、虚血性疾患は脳又は脊髄への外傷によって生じる。

【0885】

更に別の態様において、サーチュイン活性化化合物は、中枢神経系虚血性疾患後の虚血中心部の梗塞サイズを小さくするために投与される場合がある。更に、サーチュイン活性化化合物は、中枢神経系虚血性疾患後の虚血半影又は移行帯のサイズを小さくするためにも有利に投与される場合がある。

、他の態様において、本明細書に記載のサーチュイン活性化化合物は、血液凝固障害（又は血流渋滞性障害）を処置又は予防するのに使用される場合がある。本明細書で同義に使用される「止血」、「血液凝固」及び「血栓」という用語は、血管収縮及び凝固の生理学的特性も含めた出血の制御手段を指す。血液凝固は、損傷、炎症、疾患、先天性欠損、機能不全又はその他の破綻後に哺乳類の循環の完全性を維持するのに役立つ。血栓形成の開始後も、特定の血漿内のプロ酵素が酵素へと変換される一連の活性化を介して血液凝固は継続する（例えば、Coleman, R. W., et al., (eds.) Hemostasis and Thrombosis, Second Edition, (1987)を参照）。因子XII、因子XI、因子IX、因子X、因子VII及びプロトロンビンを含むこれらの血漿内糖タンパク質は、セリンプロテアーゼの酵素前駆体である。これらの血栓酵素の大半は、細胞膜表面で因子VII及び因子V等のタンパク質補因子と複合体を形成する場合に限って、生理学的スケールで有効となる。その他の血液因子は、血栓形成を調節し位置を決定するか、血栓を溶解する。活性化タンパク質Cは、前駆凝固因子を不活化する特異的な酵素である。カルシウムイオンは、この構成要素の反応の多くに関与している。血液凝固は、タンパク質構成要素の全てが血中に存在する内在的経路、又は細胞膜タンパク質組織因子が決定的な役割を果たす外在的経路の何れかを辿る。血栓形成は、フィブリノーゲンがトロンビンによって開裂されフィブリンを形成した時に生じる。血栓は活性化血小板及びフィブリンからなる。

【0886】

更に、血栓形成は、損傷時に出血を制限（止血）するばかりでなく、重要な動脈又は静脈を閉塞することによる動脈硬化性疾患においては、重篤な器管の損傷や死亡を引き起こす場合がある。このように血栓症とは、誤った時期や場所に血栓が形成されることである。これには、循環血液中のタンパク質（凝固因子）、血球（特に血小板）及び損傷を受けた血管壁の要素の間の、複雑ではあるが制御された生化学的反応の一連の流れが関与する。

【0887】

したがって、本発明は、血栓形成の阻害を目的とする抗凝固及び抗血栓の処置を提供し、心筋梗塞、卒中、末梢血管疾患による四肢の欠損、又は肺塞栓といった血液凝固障害を予防又は処置する。

【0888】

本明細書で同義に使用される「止血作用を調節（する）」及び「止血作用を制御（する）」という用語には、止血作用の誘導（例えば、刺激又は上昇）並びに止血作用の阻害（例えば、減少又は低下）が含まれる。

【0889】

本発明の一態様において、本発明は、サーチュイン活性化化合物を投与することにより対象における止血作用を低下又は阻害する方法を提供する。本明細書で開示される組成物及び方法は、血栓性疾患の処置又は予防に有用である。本明細書で使用される「血栓性疾患」という用語には、過剰な若しくは望ましくない凝固若しくは止血作用、又は過凝固状態を特徴とする何れかの障害又は病態が含まれる。血栓性疾患には、血小板粘着及び血栓形成を伴う疾患又は障害が含まれ、血栓数の増加、若齢での血栓形成、血栓形成の家族性の傾向、及び異常な部位における血栓形成といった血栓が形成されやすい傾向として示される場合がある。血栓性疾患の例には、血栓塞栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓、卒中、不整脈（心房細動等）、心筋梗塞、流産、抗トロンビンIII欠乏による血栓形成傾向、タンパク質C欠乏症、タンパク質S欠乏症、活性化タンパク質Cへの抵抗性、フィブリノーゲン異常症、フィブリン溶解性疾患、ホモシスチン尿症、妊娠、炎症性疾患、脊髄増殖性疾患、動脈硬化症、不安定狭心症等の狭心症、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減

少性紫斑病、癌転移、鎌状赤血球疾患、糸球体腎炎、及び薬物誘発性血小板減少（例えばヘパリン誘発性血小板減少を含む）が含まれるが、これらに限定されない。又、主題となるサーチイン活性化化合物は、血栓事象を予防するために、又は血管形成術や手術といった血栓溶解治療／施術中又は治療／施術後の再閉塞を予防するために投与される。

【0890】

特定の態様において、本明細書に記載のサーチイン活性化化合物は、単独で使用される場合もあれば、他の化合物と併用される場合もある。その他の化合物はその他のサーチイン活性化物質である場合がある。例えば、赤ワインの抽出物である LongevinexTM は、レスベラトロールの他にも、ケルセチンといったその他のサーチイン活性化物質を含むことが発明者等によって明らかにされている。LongevinexTM は、www.longevinex.com から入手することができる。

10

【0891】

一実施形態において、薬剤併用法は、神経変性障害又はこれらの疾患に起因する二次疾患の処置又は予防のための薬物又は化合物を含む場合がある。このため、薬剤併用法は、1つ以上のサーチイン活性化物質及び1つ以上の抗神経変性剤を含む場合がある。例えば、1つ以上のサーチイン活性化化合物は、L-ドパ；ドパミン作動薬；アデノシンA_{2A}受容体拮抗薬；COMT阻害物質；MAO阻害物質；N-NOS阻害物質；ナトリウムチャンネル拮抗薬；選択的N-メチルD-アスパラギン酸塩（NMDA）受容体拮抗薬；AMPA／カイン酸受容体拮抗薬；カルシウムチャンネル拮抗薬；GABA-A受容体作動薬；アセチルコリンエステラーゼ阻害物質；マトリックスメタロプロテアーゼ阻害物質；PARP阻害物質；p38MAPキナーゼ又はc-jun-N末端キナーゼの阻害物質；TPA；NDA拮抗薬；β-インターフェロン；成長因子；グルタミン酸塩阻害物質；及び／又は細胞療法の一環の1つ以上の有効量と併用することができる。

20

【0892】

代表的なN-NOS阻害物質には、4-（6-アミノ-ピリジン-2-イル）-3-メトキシフェノール 6-〔4-（2-ジメチルアミノ-エトキシ）-2-メトキシ-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-（2-ジメチルアミノ-エトキシ）-2, 3-ジメチル-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-（2-ピロリジニル-エトキシ）-2, 3-ジメチル-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-（4-（n-メチル）ペペリジニロキシ）-2, 3-ジメチル-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-（2-ジメチルアミノ-エトキシ）-3-メトキシ-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-（2-ピロリジニル-エトキシ）-3-メトキシ-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-〔2-（6, 7-ジメトキシ-3, 4-ジヒドロ-1h-イソキノリン-2-イル）-エトキシ〕-3-メトキシ-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔3-メトキシ-4-〔2-（4-フェネチル-ペペラジン-1-イル）-エトキシ〕-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔3-メトキシ-4-〔2-（4-メチル-ペペラジン-1-イル）-エトキシ〕-3-メトキシ-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-（2-ジメチルアミノ-エトキシ）-3-エトキシ-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-（2-ピロリジニル-エトキシ）-3-エトキシ-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-（2-ジメチルアミノ-エトキシ）-2-イソプロピル-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、4-（6-アミノ-ピリジン-イル）-3-シクロプロピル-フェノール 6-〔2-シクロプロピル-4-（2-ジメチルアミノ-エトキシ）-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔2-シクロプロピル-4-（2-ピロリジン-1-イル-エトキシ）-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、3-〔3-（6-アミノ-ピリジン-2-イル）-4-シクロプロピル-フェノキシ〕-ピロリジン-1-カルボキシル酸 tert-ブチルエステル 6-〔2-シクロプロピル-4-（1-メチル-ピロリジン-3-イル-オキシ）-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、4-（6-アミノ-ピリジン-2-イル）-3-シクロブチル-フェノール 6-〔2-シクロブチル-4-（2-ジメチルアミノ-エトキシ）-フェニル〕

30

40

50

]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-シクロブチル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-シクロブチル-4-(1-メチル-ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-シクロペンチル-フェノール 6-[2-シクロペンチル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、3-[4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-フェノキシ]-ピロリジン-1-カルボキシル酸 *tert*-ブチルエステル 6-[4-(1-メチル-ピロリジン-3-イル-オキシ)-2-メトキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、4-[4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-フェノキシ]-ピペリジン-1-カルボキシル酸 *tert*-ブチルエステル 6-[2-メトキシ-4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(アリロキシ)-2-メトキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-6-アリル-フェノール 12及び4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-アリル-フェノール 13 4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-6-プロピル-フェノール 6-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-メトキシ-5-プロピル-フェニル]-ピリジン-イル-アミン、6-[2-イソプロピル-4-(ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-イソプロピル-4-(ピペリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-イソプロピル-4-(1-メチル-アゼチジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-イソプロピル-4-(1-メチル-ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-イソプロピル-4-(1-メチル-ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-イソプロピル-4-(2-メチル-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]hept-5-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-メトキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-{4-[2-(ベンジル-メチル-アミノ)-エトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、2-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-5-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェノール 2-[4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-フェノキシ]アセタミド 6-[4-(2-アミノ-エトキシ)-2-メトキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-{4-[2-(3,4-ジヒドロ-1*h*-イソキノリン-2-イル)-エトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-ピリジン-2-イル-アミン、2-[4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-フェノキシ]-エタノール 6-{2-メトキシ-4-[2-(2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニル}-ピリジン-2-イル-アミン、6-{4-[2-(2,5-ジメチル-ピロリジン-1-イル)-エトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-ピリジン-2-イル-アミン、2-[4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-フェノキシ]-1-(2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-1-イル)エタノン 6-[2-メトキシ-4-(1-メチル-ピロリジン-2-イル-メトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-プロポキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-{4-[2-(ベンジル-メチル-アミノ)-エトキシ]-2-プロポキシ-フェニル}-ピリジン-2-イル-アミン 6-[4-(2-エトキシ-エトキシ)-2-メトキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-イソプロポキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、

10

20

30

40

50

6-[4-(2-エトキシ-エトキシ)-2-イソプロポキシ-フェニル]-ピリジン-
 2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(3-メチル-ブトキシ)-フェニル]-
 ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-エト
 キシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-{4-[2-(ベンジル-メチル
 -アミノ)-エトキシ]-2-エトキシ-フェニル}-ピリジン-2-イル-アミン、6
 -[2-エトキシ-4-(3-メチル-ブトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-
 アミン、1-(6-アミノ-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]hex-3-イル)-2
 -[4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-エトキシ-フェノキシ]-エタノン
 6-[2-エトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピ
 リジン-2-イル-アミン、3-{2-[4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3
 -エトキシ-フェノキシ]-エチル}-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]hex-6-
 イル-アミン、1-(6-アミノ-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]hex-3-イル
)-2-[4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-フェノキシ]-エ
 タノン 3-{2-[4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-フェノ
 キシ]-エチル}-3-アザ-ビシクロ[3.-1.0]hex-6-イル-アミン、6
 -[2-イソプロポキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-
 ピリジン-2-イル-アミン、6-{4-[2-(ベンジル-メチル-アミノ)-エトキ
 シ]-2-イソプロポキシ-フェニル}-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(2
 -ジメチルアミノ-エトキシ)-2-メトキシ-5-プロピル-フェニル]-ピリジン-
 2-イル-アミン、6-[5-アリル-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-メ
 トキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[5-アリル-2-メトキシ-
 4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミ
 ン、6-[3-アリル-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-メトキシ-フェニ
 ル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(ピロリジン-3-イル
 -オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(1
 -メチル-ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミ
 ン、6-[2-エトキシ-4-(ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン
 -2-イル-アミン、6-[2-イソプロポキシ-4-(ピロリジン-3-イル-オキシ
)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(ピペリジン
 -4-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-イソプロ
 ポキシ-4-(2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-イル-オキシ)-フ
 エニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-イソプロポキシ-4-(ピロリジン
 -3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、3-[4-(6-ア
 ミノ-ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-フェノキシ]-アゼチジン-1-カルボキ
 シル酸 tert-ブチルエステル 6-[4-(アゼチジン-3-イル-オキシ)-2-
 メトキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(1-
 メチル-アゼチジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミ
 ン、6-[2-イソプロポキシ-4-(ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピ
 リジン-2-イル-アミン、6-[2-イソプロポキシ-4-(ピロリジン-3-イル-オ
 キシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(ピロ
 リジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-メ
 トキシ-4-(1-メチル-ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2
 -イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(1-メチル-ピロリジン-3-イル-オキ
 シ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(2-メチ
 ル-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]hept-5-イル-オキシ)-フェニル]-ピ
 リジン-2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(1-メチル-ピペリジン-4-
 イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(1-エチル-
 ピペリジン-4-イル-オキシ)-2-メトキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-ア
 ミン、6-[5-アリル-2-メトキシ-4-(1-メチル-ピロリジン-3-イル-オ
 キシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(2-ジメチルアミノ-

10

20

30

40

50

エトキシ) - 2, 6-ジメチル-フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [2, 6-ジメチル-4 - (3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ) - フェニル] - ピリジン -

2-イル-アミン、6 - [2, 6-ジメチル-4 - (2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) - フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - { 2, 6-ジメチル-4 - [3 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - プロポキシ] - フェニル} - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [2, 6-ジメチル-4 - (2-モルフォリン-4-イル-エトキシ) - フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - { 4 - [2 - (ベンジル-メチル-アミノ) - エトキシ] - 2, 6-ジメチル-フェニル} - ピリジン - 2-イル-アミン、2 - [4 - (6-アミノ-ピリジン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-フェノキシ] アセタミド 6 - [4 - (2-アミノ-エトキシ) - 2, 6-ジメチル-フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [2-イソプロピル-4 - (2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) - フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、2 - (2, 5-ジメチル-ピロリジン-1-イル) - 6 - [2-イソプロピル-4 - (2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) - フェニル] - ピリジン 6 - { 4 - [2 - (3, 5-ジメチル-ピペリジン-1-イル) - エトキシ] - 2-イソプロピル-フェニル} - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [4 - (2-ジメチルアミノ-エトキシ) - 2-イソプロピル-フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [2-tert-ブチル-4 - (2-ジメチルアミノ-エトキシ) - フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [2-tert-ブチル-4 - (2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) - フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [4 - (2-ピロリジニル-エトキシ) - 2, 5-ジメチル-フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [4 - (2-ジメチルアミノ-エトキシ) - 2, 5-ジメチル-フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [4 - (2 - (4-フェネチルピペラジン-1-イル) - エトキシ) - 2, 5-ジメチル-フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [2-シクロプロピル-4 - (2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ) - フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [シクロブチル-4 - (2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ) - フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [4 - (アリロキシ) - 2-シクロブチル-フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、2-アリル-4 - (6-アミノ-ピリジン-2-イル) - 3-シクロブチル-フェノール及び2-アリル-4 - (6-アミノ-ピリジン-2-イル) - 5-シクロブチル-フェノール 4 - (6-アミノ-ピリジン-2-イル) - 5-シクロブチル-2-プロピル-フェノール 4 - (6-アミノ-ピリジン-2-イル) - 3-シクロブチル-2-プロピル-フェノール 6 - [2-シクロブチル-4 - (2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ) - 5-プロピル-フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [2-シクロブチル-4 - (2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ) - 3-プロピル-フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [2-シクロブチル-4 - (2-ジメチルアミノ-エトキシ) - 5-プロピル-フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [2-シクロブチル-4 - (2-ジメチルアミノ-エトキシ) - 3-プロピル-フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [2-シクロブチル-4 - (1-メチル-ピロリジン-3-イル-オキシ) - 5-プロピル-フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [シクロブチル-4 - (1-メチル-ピロリジン-3-イル-オキシ) - 3-プロピル-フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、2 - (4-ベンジロキシ-5-ヒドロキシ-2-メトキシ-フェニル) - 6 - (2, 5-ジメチル-ピロル-1-イル) - ピリジン 6 - [4 - (2-ジメチルアミノ-エトキシ) - 5-エトキシ-2-メトキシ-フェニル] - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [5-エチル-2-メトキシ-4 - (ピペリジン-4 - (ピペリジン-4-イル-オキシ) - フェニル) - ピリジン - 2-イル-アミン、6 - [2, 5-ジメトキシ-4 - (1-メチル-ピロリジン-3-イル-オキシ) - フェニル] - ピリジン -

10

20

30

40

50

2-イル-アミン、6-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-5-エチル-2-メトキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミンが含まれる。

【0893】

代表的なNMDA受容体拮抗薬には、(+)-(1S, 2S)-1-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ)-1-プロパノール、(1S, 2S)-1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ)-1-プロパノール、(3R, 4S)-3-(4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-クロマン-4, 7-ジオール、(1R*, 2R*)-1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-2-(4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-プロパン-1-オール-メシレート又はその薬学的に許容される酸添加塩が含まれる。

10

【0894】

代表的なドパミン作動薬には、ロピニロール；カルビドパ又はベンセラジド等のL-ドパデカルボキシラーゼ阻害物質、プロモクリプチン、ジヒドロエルゴクリプチン、エチスレルギン、AF-14、アラブチド、ペルゴリド、ピリベジル；A-68939、A-77636、ジヒドレキシシ及びSKF-38393等のドパミンD1受容体作動薬；カルベルゴリン、リスリド、N-0434、ナキサゴリド、PD-118440、プラミペキソール、キンピロール及びロピニロール等のドパミンD2受容体作動薬；DPDMS及びドベキサミン等のドパミン/ β -アドレナリン作動性受容体作動薬；ロキシンドール等のドパミン/5-HT取り込み阻害物質/5-HT-1A作動薬；NIH-10494等のドパミン/オピエート受容体作動薬；テルグリド等の α 2-アドレナリン作動性拮抗薬/ドパミン作動薬；エルゴリン及びタリペキソール等の α 2-アドレナリン作動性拮抗薬/ドパミンD2作動薬；GBR-12909、GBR-13069、GYKI-52895及びNS-2141等のドパミン取り込み阻害物質；セレギリン、N-(2-ブチル)-N-メチルプロパルギルアミン、N-メチル-N-(2-ペンチル)プロパルギルアミン、AGN-1133、麦角誘導体、ラザベミド、LU-53439、MD-280040及びモフェギリン等のモノアミンオキシダーゼ-B阻害物質；及びCGP-28014等のCOMT阻害物質が含まれる。

20

【0895】

代表的なアセチルコリンエステラーゼ阻害物質には、ドネピジル、1-(2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン；1-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン；1-(1-エチル-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン；1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン；1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-[(2-メチル-4-チアゾリル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-プロパノン；1-(5-メチル-ベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン、1-(6-メチル-ベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジン-イル]-1-プロパノン；1-(3, 5-ジメチル-ベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジン-イル]-1-プロパノン；1-(ベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン；1-(ベンゾフラン-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン；1-(1-フェニルスルホニル-6-メチル-インドール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン；1-(6-メチル-インドール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン；1-(1-フェニルスルホニル-5-アミノ-インドール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン；1-(5-アミノ-インドール-2-イル)-3-[1-(フェニルメ

30

40

50

チル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - プロパノン; 及び 1 - (5 - アセチルアミノ - インド
 ール - 2 - イル) - 3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - プロパノ
 ン; 1 - (6 - キノリル) - 3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 -
 プロパノン; 1 - (5 - インドリル) - 3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニ
 ル] - 1 - プロパノン; 1 - (5 - ベンズチエニル) - 3 - [1 - (フェニルメチル) - 4
 - ピペリジニル] - 1 - プロパノン; 1 - (6 - キナゾリル) - 3 - [1 - (フェニル
 メチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - プロパノン; 1 - (6 - ベンゾキサゾリル) - 3 -
 [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - プロパノン; 1 - (5 - ベンゾフ
 ラニル) - 3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - プロパノン; 1 -
 (5 - メチル - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 -
 ピペリジニル] - 1 - プロパノン; 1 - (6 - メチル - ベンズイミダゾール - 2 - イル)
 - 3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - プロパノン; 1 - (5 - ク
 ロロ - ベンゾ [b] チエン - 2 - イル) - 3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジ
 ン - イル] - 1 - プロパノン; 1 - (5 - アザインドール - 2 - イル) - 3 - [1 - (フ
 エニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - プロパノン; 1 - (6 - アザベンゾ [b] チ
 エン - 2 - イル) - 3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - プロパノ
 ン; 1 - (1H - 2 - オキソ - ピロロ [2', 3', 5, 6] ベンゾ [b] チエノ - 2 -
 イル) - 3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - プロパノン; 1 - (6
 - メチル - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペ
 リジニル] - 1 - プロパノン; 1 - (6 - メトキシ - インドール - 2 - イル) - 3 - [1
 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - プロパノン; 1 - (6 - メトキシ - ベ
 ンゾ [b] チエン - 2 - イル) - 3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] -
 1 - プロパノン; 1 - (6 - アセチルアミノ - ベンゾ [b] チエン - 2 - イル) - 3 - [1
 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - プロパノン; 1 - (5 - アセチルア
 ミノ - ベンゾ [b] チエン - 2 - イル) - 3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジ
 ニル] - 1 - プロパノン; 6 - ヒドロキシ - 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4 -
 ピペリジン - イル] エチル] - 1, 2 - ベンジソキサゾール; 5 - メチル - 3 - [2 - [1
 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] エチル] - 1, 2 - ベンジソキサゾール;
 6 - メトキシ - 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] エチル] - 1
 , 2 - ベンジソキサゾール; 6 - アセタミド - 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4
 - ピペリジニル] エチル] - 1, 2 - ベンジソキサゾール; 6 - アミノ - 3 - [2 - [1
 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - エチル - 1] - 1, 2 - ベンジソキサゾ
 ール; 6 - (4 - モルフォリル) - 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジ
 ン - イル] エチル] - 1, 2 - ベンジソキサゾール; 5, 7 - ジヒドロ - 3 - [2 - [1
 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] エチル] - 6H - ピロロ [4, 5 - f] - 1
 , 2 - ベンジソキサゾール - 6 - オン; 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペ
 リジニル] エチル] - 1, 2 - ベンジソチアゾール; 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル
) - 4 - ピペリジニル] エチニル] - 1, 2 - ベンジソキサゾール; 6 - フェニルアミノ
 - 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] エチル] - 1, 2 - ベンジ
 ソキサゾール; 6 - (2 - チアゾリル) - 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピ
 ペリジニル] エチル] - 1, 2 - ベンジソキサゾール; 6 - (2 - オキサゾリル) - 3 -
 [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] エチル] - 1, 2 - ベンジソキサ
 ザール; 6 - ピロリジニル - 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル]
 エチル] - 1, 2 - ベンジソキサゾール; 5, 7 - ジヒドロ - 5, 5 - ジメチル - 3 - [2
 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] エチル] - 6H - ピロロ [4, 5 - f]
 - 1, 2 - ベンジソキサゾール - 6 - オン; 6, 8 - ジヒドロ - 3 - [2 - [1 - (フ
 エニルメチル) - 4 - ピペリジニル] エチル] - 7H - ピロロ [5, 4 - g] - 1, 2
 - ベンジソキサゾール - 7 - オン; 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジ
 ニル] エチル] - 5, 6, 8 - トリヒドロ - 7H - イソキサゾロ [4, 5 - g] - キノリ
 ン - 7 - オン; 1 - ベンジル - 4 - ((5, 6 - ジメトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イ

10

20

30

40

50

ル)メチルピペリジン; 1-ベンジル-4-((5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル)メチルピペリジン; 1-ベンジル-4-((5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン; 1-ベンジル-4-((5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン; 1-ベンジル-4-((5, 6-メチニレンジオキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン; 1-(m-ニトロベンジル)-4-((5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン; 1-シクロヘキシメチル-4-((5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン; 55 1-シクロヘキシメチル-4-((5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン; 1-(m-フロロベンジル)-4-((5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン; 1-ベンジル-4-((5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)プロピルピペリジン; 及び 1-ベンジル-4-((5-イソプロポキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンが含まれる。

【0896】

代表的なカルシウムチャネル拮抗薬には、ジルチアゼム、 ω コノトキシンGVIA、メトキシベラパミル、アムロジピン、フェロジピン、ラシジピン及びミベフラジルが含まれる。

【0897】

代表的なGABA-A受容体調節物質には、クロメチアゾール; IDDB; ガボクサドール(4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-3-オール); ガナクソロン(3 α -ヒドロキシ-3 β -メチル-5 α -プレグナン-20-オン); フェンガビン(2-[(ブチルイミノ)-(2-クロロフェニル)メチル]-4-クロロフェノール); 2-(4-メトキシフェニル)-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラゾロ[4, 3-c]シノリン-3-オン; 7-シクロブチル-6-(2-メチル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルメトキシ)-3-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン; (3-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-({-1-[(2-メチルフェニル)メチル]-ベンズイミダゾール-2-イル}メチル)-N-ベンチルカルボキサミド; 及び 3-(アミノメチル)-5-メチルヘキサノ酸が含まれる。

【0898】

代表的なカリウムチャネル開口物質には、ジアゾキシド、フルピルチン、ピナシジル、レブクロマカリム、リルマカリム、クロマカリム、PCO-400及びSKP-450(2-[2''(1'', 3''-ジオクソロン)-2-メチル]-4-(2'-オキソ-1'-ピロリジニル)-6-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン)が含まれる。

【0899】

代表的なAMPA/カイニン酸受容体拮抗薬には、6-シアノ-7-ニトロキノキサリン-2, 3-ジオン(CNQX); 6-ニトロ-7-スルファモイルベンゾ[f]キノキサリン-2, 3-ジオン(NBQX); 6, 7-ジニトロキノキサリン-2, 3-ジオン(DNQX); 1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-7, 8-メチレンジオキシ-5H-2, 3-塩酸ベンゾジアゼピン; 及び 2, 3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイルベンゾ[f]キノキサリンが含まれる。

【0900】

代表的なナトリウムチャネル拮抗薬には、アジマリン、プロカインアミド、フレカイニド及びリルゾールが含まれる。

【0901】

代表的なマトリックスメタロプロテアーゼ阻害物質には、4-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホン-イルアミド]テトラヒドロピラン-4-カルボキシル酸ヒドロキシアミド; 5-メチル-5-(4-(4'-フルオロフェノキシ)-フェノキシ)-ピリミジン-2, 4, 6-トリオン; 5-n-ブチル-5-(4-(4'-フルオロフェノキシ)-フェノキシ)-ピリミジン-2, 4, 6-トリオン及びプリノミスタットが

10

20

30

40

50

含まれる。

【0902】

ポリ（ADPリボース）ポリメラーゼ（PARP）は、NADからポリ（ADPリボース）を合成するためにDNA一本鎖によって活性化される、豊富に核を含む酵素である。正常な条件下では、PARPは酸化ストレスによって引き起こされる塩基除去修復に、核内のDNA修復酵素の活性化及び動員を介して関与する。このように、PARPは細胞壊死及びDNA修復において役割を果たしている。又、PARPは炎症を仲介するサイトカインの発現を調節するのに参加する。DNAの損傷が過度である場合（病理学的傷害への急激且つ過剰な曝露による損傷等）、PARPは過剰に活性化され、NADの枯渇を特徴とする細胞主体のエネルギー不全を引き起こし、ATPの消費、細胞壊死、組織損傷及び臓器損傷／不全をもたらす。PARPはニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD⁺）を枯渇することによって神経変性に寄与していると考えられており、NAD⁺はその後アデノシン三リン酸（ATP；Così and Marien, Ann. N. Y. Acad. Sci., 890: 227, 1999）を減少させて細胞死に寄与するが、これはPARP阻害物質によって予防することができる。代表的なPARP阻害物質については、Southan and Szabo, Current Medicinal Chemistry, 10: 321, 2003に記載されている。

10

【0903】

p38 MAPキナーゼ及びc-jun-N末端キナーゼの代表的な阻害物質には、PD 169316、異性体であるPD 169316、SB 203580、SB 202190、SB 220026、及びRWJ67657等のピリジリミダゾール類が含まれる。その他については、米国特許第6,288,089号に記載されており、本明細書に参考として組み入れられている。

20

【0904】

例示的实施形態において、MSを処置又は予防するための併用療法は、1つ以上のサーチイン活性化化合物及び1つ以上のAvonex（登録商標）（インターフェロンβ-1a）、Tysabri（登録商標）（ナタリズマブ）又はFumaderm（登録商標）（BG-12／経口フマル酸塩）の治療有効量を包含する。

【0905】

別の実施形態において、糖尿病性神経障害又はそれに関連する疾患を処置又は予防するための併用療法は、1つ以上のサーチイン活性化化合物及び1つ以上の三環系抗うつ薬（TCA）（例えば、イミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン及びノルチプチリンを含む）、セロトニン再取り込み阻害物質（SSRI）（例えば、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラレン及びシタロプラムを含む）及び抗てんかん薬（AED）（例えば、ガバペンチン、カルバマゼピン及びトピミレートを含む）の治療有効量を含む。

30

【0906】

別の実施形態において、本発明は、少なくとも1つのサーチイン活性化化合物及び少なくとも1つのHDAC I／II阻害物質を含む併用療法を使用した、ポリグルタミン病を処置又は予防する方法を提供する。HDAC I／II阻害物質の例には、ヒドロキサム酸、環状ペプチド、ベンズアミド、短鎖脂肪酸及びデブデシンが含まれる。

40

【0907】

ヒドロキサム酸及びヒドロキサム酸誘導体の例には、トリコスタチンA（TSA）、スベロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA）、オキサムフラチン、スベ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）、バルプロ酸及びピロキサミドが含まれるが、これらに限定されない。TSAは抗真菌作用を有する抗生物質として単離され（Tsujii, et al., (1976) J. Antibiot (Tokyo) 29:1-6）、哺乳類のHDACの強力な阻害物質であることが明らかにされている（Yoshida, et al., (1990) J. Biol. Chem. 265: 17174-17179）。TSA耐性細胞系が変化したHDACを有するという所見は、この酵素がTSAの重要な標的であること

50

を裏付けている。その他のヒドロキサム酸を主体とするHDAC阻害物質、SAHA、SBHA及びCBHAは、*in vitro*又は*in vivo*にてマイクロモル濃度以下でHDACを阻害できる合成化合物である（Glick, et al., (1999) Cancer Res. 59: 4392-4399）。これらのヒドロキサム酸を主体としたHDAC阻害物質は全て、極めて重要な構造上の特性を有しており、即ち、極性のヒドロキサム末端基が、疎水性のメチレンスパーサー（長さ炭素原子6個）を介して、末端の疎水成分（ベンゼン環等）に結合している別の極性部位に結合している。こうした極めて重要な特性を有する化合物も、HDAC阻害物質として使用される場合があるヒドロキサム酸の適用範囲に含まれる。

【0908】

HDAC阻害物質として使用される環状ペプチドは、主に環状テトラペプチドである。環状ペプチドの例には、トラボキシニンA、アピシジン及びデブシペプチドが含まれるが、これらに限定されない。トラボキシニンAは、2-アミノ-8-オキソ-9, 10-エポキシデカノイル（AOE）成分を含有する環状テトラペプチドである（Kijima, et al., (1993) J. Biol. Chem. 268: 22429-22435）。アピシジンは強力且つ広範囲の抗原虫活性を示し、HDAC活性をナノモル濃度で阻害する真菌の代謝物である（Darkin-Rattray, et al., (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93: 13143-13147）。デブシペプチドは、クロモバクテリウム-ビオラセムから単離され、マイクロモル濃度でHDAC活性を阻害することが明らかにされている。

【0909】

ベンズアミドの例には、MS-27-275が含まれるが、これに限定されない（Saito, et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 96: 4592-4597）。短鎖脂肪酸の例には、ブチレート（例えば、酪酸、アルギニンブチレート及びフェニルブチレート（PB））が含まれるが、これらに限定されない（Newmark, et al., (1994) Cancer Lett. 78: 1-5; Carducci, et al., (1997) Anticancer Res. 17: 3972-3973）。又、マイクロモル濃度でHDACを阻害することが明らかにされているデブデシン（Kwon, et al., (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95: 3356-3361）も、本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害物質の適用範囲内に含まれる。

【0910】

更に別の実施形態において、薬物の併用療法には、血液凝固障害又はその続発性疾患の処置又は予防のための薬物又は化合物が含まれる場合がある。このため、薬物の併用療法には、サーチュイン活性化物質及び抗凝固剤又は抗血栓剤が含まれる場合がある。例えば、1つ以上のサーチュイン活性化化合物は、アスピリン、ヘパリン及びVit K-依存性因子を阻害する経口ワーファリン、因子X及びIIを阻害する低分子量ヘパリン、トロンプイン阻害物質、血小板GP IIb/IIIa受容体の阻害物質、組織因子（TF）の阻害物質、ヒトフォン・ウィルブラント因子の阻害物質、止血（特に凝固の一連の流れ）に

【0911】

特定の実施形態において、神経変性障害又は血液凝固障害を低減、予防又は処置する方法は又、ヒト細胞におけるSIRT1又はその他の生物における何れかのサーチュイン類の相同体といったサーチュインのタンパク質レベルを増加することを含む場合もある。タンパク質レベルの増加は、細胞内にサーチュインをコードする核酸のコピーを1つ以上導入することによって達成することができる。例えば、哺乳類細胞のSIRT1レベルは、SIRT1をコードする核酸を哺乳類細胞に導入することによって増加させることができ

る。この核酸は、S I R T 1 核酸の発現を制御するプロモーターの制御下におく場合もある。或いは、核酸は、プロモーターの下流にあるゲノム内の位置の細胞内に導入される場合もある。これらの方法を使用したタンパク質レベルの増加方法は当該分野で既知である。

【0912】

サーチュインのタンパク質レベルを増加させるために細胞内に導入した核酸は、サーチュインの配列、例えばS I R T 1 と少なくとも約80%、85%、90%、95%、98%又は99%同一のタンパク質をコードする場合がある。例えば、このタンパク質をコードする核酸は、野生型S I R T 1 をコードする核酸と少なくとも約80%、85%、90%、95%、98%又は99%同一である場合がある。この核酸は又、好ましくはストリンジントなハイブリダイゼーション条件下で、野生型サーチュイン、例えば配列番号1をコードする核酸とハイブリダイズする核酸である場合がある。ストリンジントなハイブリダイゼーションの条件には、ハイブリダイゼーション及び0.2×SSCを使用した65℃での洗浄が含まれる場合がある。野生型サーチュインタンパク質とは異なるタンパク質、例えば野生型サーチュインの断片であるタンパク質をコードする核酸を使用する場合、そのタンパク質は、好ましくは生物学的活性を有するのがよく、例えば脱アセチル化できるのがよい。必要なのは、細胞内に生物学的活性を有するサーチュインの部分が発現することだけである。例えば、野生型S I R T 1 とは異なり、タンパク質は、好ましくはそのコア構造を含有する。このコア構造は、NAD結合並びに基質結合領域を包含する野生型S I R T 1 をコードする核酸のヌクレオチド237～932によってコードされるS I R T 1 のアミノ酸62～293を指すことがある。S I R T 1 のコア領域も、野生型S I R T 1 のヌクレオチド834～1394によってコードされるS I R T 1 のアミノ酸約261～447；野生型S I R T 1 のヌクレオチド777～1532によってコードされるS I R T 1 のアミノ酸約242～493；野生型S I R T 1 のヌクレオチド813～1538によってコードされるS I R T 1 のアミノ酸約254～495を指すこともある。タンパク質が生物学的機能、例えば脱アセチル化能を維持しているかどうかは、当該分野で既知の方法で判定することができる。

【0913】

サーチュインタンパク質レベルを増加させる方法には、サーチュインをコードする遺伝子の転写を刺激する方法、対応するmRNAを安定化させる方法、その他当該分野で既知の方法が含まれる。

【0914】

4. ミトコンドリア関連疾患及び障害

特定の実施形態において、本発明は、ミトコンドリア活性の上昇から利益を受ける神経変性障害及び障害を処置する方法を提供する。この方法は、必要とする対象に治療有効量のサーチュイン活性化化合物を投与することを伴う。ミトコンドリア活性の上昇は、ミトコンドリアの総数（ミトコンドリア質量）を維持しつつミトコンドリアの活性を上昇させること、ミトコンドリアの数を増やすことによってミトコンドリアの活性を上昇させること（例えばミトコンドリアの生合成を刺激することによる）、又はそれらの組み合わせを指す。例示的实施形態において、これらの方法は、高用量のサーチュイン活性化化合物を投与することを伴う。特定の実施形態において、ミトコンドリアの活性の上昇から利益を受ける疾患及び障害には、ミトコンドリアの機能不全に起因する疾患及び障害が含まれる。

【0915】

特定の実施形態において、ミトコンドリアの活性の上昇から利益を受ける神経変性障害又は障害を処置する方法は、ミトコンドリアの機能不全を扱う対象を同定することを含む場合がある。ミトコンドリアの機能不全を診断する方法は、Cohen and Gold, Cleveland Clinic Journal of Medicine, 68: 625-642 (2001)に要約される分子遺伝学的、病理学的及び／又は生化学的解析を伴う場合がある。ミトコンドリアの機能不全を診断する1つ方法には

、Thor-Byrne-ier スケールがある（例えば、Cohen and Gold, 同上；Collin S., et al., Eur Neurol. 36 : 260-267 (1996) を参照）。ミトコンドリアの質量及び／又は活性を測定する広範な方法については、米国特許公報第2002/0049176号に記載されている。

【0916】

ミトコンドリアは、殆ど全ての種類の真核細胞の生存及び適切な機能において決定的な役割を果たす。殆どあらゆる種類の細胞に存在するミトコンドリアは、その機能を損なう先天性又は後天性の欠損を有することがある。このため、呼吸鎖反応を損なうミトコンドリアの欠損による臨床的に著明な徴候及び症状は一定ではなく、細胞内での欠損ミトコンドリアの分布や、その欠損の重症度、罹患細胞に対する生理学的需要によって異なる。エネルギーの需要量が高い非分裂組織、例えば神経組織、骨格筋及び心筋は特に、ミトコンドリアの呼吸鎖機能不全の被害を受けやすいが、何れの臓器系も罹患する可能性がある。

10

【0917】

ミトコンドリアの機能不全に起因する神経変性障害及び障害には、ミトコンドリアの呼吸鎖の欠損が、哺乳動物のこうした疾患又は障害の病理生理の進行に寄与している疾患及び障害が含まれる。これには、1) ミトコンドリア呼吸鎖の1つ以上の構成要素の活動の先天的且つ遺伝的な欠損；及び2) ミトコンドリア呼吸鎖の1つ以上の構成要素の活動の後天的な欠損が含まれ、こうした後天的欠損は、a) 加齢に伴う酸化による損傷；b) 細胞内カルシウムの増加；c) 一酸化窒素への罹患細胞の曝露；d) 低酸素又は虚血；e) ミトコンドリアの軸索輸送における微小管関連の欠損；又はf) ミトコンドリアに結合していないタンパク質の発現等が原因となっている。

20

【0918】

一般的に、ミトコンドリア活性の上昇から利益を受ける神経変性障害又は障害には、例えば、フリーラジカルが仲介する酸化損傷により組織が変性する疾患、細胞が不適切にアポトーシスを起こす疾患、及び細胞がアポトーシスを起こさない疾患が含まれる。ミトコンドリア活性の上昇から利益を受ける代表的な疾患又は障害には、例えば、AD（アルツハイマー病）、多発性硬化症（MS）、ADPD（アルツハイマー病及びパーキンソン病）、HD（ハンチントン舞蹈病）、PD（パーキンソン病）、フリードライヒ運動失調及びその他の運動失調、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、及びその他の運動ニューロン病が含まれる。

30

【0919】

特定の実施形態において、本発明は、ミトコンドリア活性の上昇から利益を受ける疾患又は障害を処置する方法を提供し、その方法は、必要とする対象に1つ以上のサーチイン活性化化合物を、例えばミトコンドリアの機能不全を処置するのに有用な薬剤（抗酸化物質、ビタミン又は呼吸鎖の補因子等）、ミトコンドリアの機能不全を伴う神経変性障害又は障害の症状を軽減するのに有用な薬剤（抗痙攣薬又は神経原性の疼痛を緩和するのに有用な薬剤等）、又は抗神経変性剤（上に詳述）と併用して投与することを伴う。例示的实施形態において、本発明は、ミトコンドリア活性の上昇から利益を受ける神経変性障害又は障害を処置する方法を提供し、その方法は、必要とする対象に1つ以上のサーチイン活性化化合物を、以下の1つ以上と併用して投与することを伴う：補酵素Q₁₀、L-カルニチン、チアミン、リボフラビン、ナイアシンアミド、葉酸、ビタミンE、セレン、リボ酸又はプレドニゾン。こうした組み合わせを含む組成物も又、本明細書で示される。

40

【0920】

例示的实施形態において、本発明は、対象に治療有効量のサーチイン活性化化合物を投与することによって、ミトコンドリア活性の上昇から利益を受ける神経変性障害又は障害を処置する方法を提供する。代表的な神経変性障害又は障害には、例えば神経筋疾患（フリードライヒ運動失調、筋ジストロフィー、多発性硬化症等）、神経の不安定性による疾患（痙攣性疾患、偏頭痛等）、発達遅延、変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症等）、虚血、加齢による神経変性及び認知力低下が含まれる。

50

【0921】

最もよくみられる遺伝性運動失調であるフリードライヒ運動失調（FA）は、近年その原因となる遺伝子の欠損が同定され、「フラタクシン」と命名された。FAでは、正常な発達をある期間過ぎた後に、共調運動の障害が発現し、それが麻痺へと進行して、主に30～40歳代で死亡に至る。最も重度に罹患する組織は、脊髄、末梢神経、心筋及び脾臓である。患者は一般的に運動制御力を失い、車椅子生活となって、通常は心不全や糖尿病を来す。FAの遺伝状況は、GAAという、フラタクシンをコードする遺伝子のイントロン領域にまでトリヌクレオチドが反復されるというものである。これらの反復の存在により、遺伝子の転写及び発現が低下してしまう。フラタクシンは、ミトコンドリアの鉄成分の制御に関与している。細胞内のフラタクシン量が正常でない場合、ミトコンドリアには過剰な鉄が蓄積し、酸化による損傷が促進され、ミトコンドリアが変性し機能不全を起こす。フラタクシン遺伝子のイントロンに中等度の数のGAA反復が存在する場合、運動失調という重度の臨床的表現型は発現しない。しかし、これらの中等度の長さの伸長トリヌクレオチドは、非インスリン依存性糖尿病患者の25～30%で認められるのに対し、非糖尿病群では約5%でしか認められない。特定の実施形態において、サーチェイン活性化化合物は、フリードライヒ運動失調、心筋機能不全、糖尿病及び末梢神経障害等の糖尿病合併症を含めた、フラタクシンの欠乏又は欠損に起因する疾患を煩う患者を処置するために使用される場合がある。

10

【0922】

筋ジストロフィーは、神経筋の構造及び機能が悪化し、多くは骨格筋の萎縮及び心筋の機能不全に至る疾患系である。デュシェーヌ筋ジストロフィーの場合、特異的なタンパク質であるジストロフィンの突然変異又は欠損がその病因に関与している。ジストロフィン遺伝子が不活化されたマウスは、筋ジストロフィーの幾つの特徴を呈し、ミトコンドリア呼吸鎖の活動が約50%で欠損している。最後に、神経筋変性において殆どの症例でよくみられる経路は、カルシウムが仲介するミトコンドリア機能の障害である。特定の実施形態において、サーチェイン活性化化合物は、筋ジストロフィー患者において筋機能能力の低下速度を遅延させ、筋機能状況を改善するのに使用される場合がある。

20

【0923】

多発性硬化症（MS）は、大脳白質の炎症性及び自己免疫性の巣状の変性を特徴とする神経筋疾患である。周期的な悪化又は発作は、細菌及びウイルスの両方による上部気道及びその他の感染と著明な相関関係にあり、ミトコンドリアの機能不全がMSにおいて役割を果たしていることが示されている。（星細胞並びに炎症に関与するその他の細胞により生成される）一酸化窒素による神経ミトコンドリア呼吸鎖の抑制は、MSを引き起こす分子的機序として関与している。特定の実施形態において、サーチェイン活性化化合物は、多発性硬化症患者に予防的にも、又疾患の悪化におけるエピソード中にも投与して処置することができる。

30

【0924】

てんかんは、ミトコンドリア細胞障害を煩う患者に多くみられ、痙攣の重症度及び頻度は、例えば不在、強直性、無緊張性、ミオクローヌス及びてんかん重積持続状態、単回エピソード又は1日に何回も発作が起こる等多岐にわたる。特定の実施形態において、サーチェイン活性化化合物は、痙攣の頻度及び重症度を軽減することを含めた、ミトコンドリア機能不全に続発する痙攣を来す患者の処置に使用される場合がある。

40

【0925】

再発性の偏頭痛を煩う患者を対象にした代謝試験では、ミトコンドリア活性の欠損がこの疾患と関連していることが多く、酸化リン酸化の障害や過剰な乳酸の産生が示されている。こうした欠損は必ずしもミトコンドリアDNAの遺伝的欠損に起因するものではない。偏頭痛患者は、チトクロムcオキシダーゼの内因性阻害物質である一酸化窒素に過敏である。又、ミトコンドリア細胞障害、例えばMELASを煩う患者は、再発性の偏頭痛を来すことが多い。特定の実施形態において、サーチェイン活性化化合物は、麦角化合物又はセロトニン受容体拮抗薬が奏功しない頭痛を含めた、再発性の偏頭痛を煩う患者を処置

50

するのに使用される場合がある。

【0926】

神経学的又は神経心理学的発達の遅延は、ミトコンドリア病を煩う小児によく認められる。神経結合の発達及びリモデリングには、特にニューロン膜及びミエリンの合成をはじめとして集中的な生合成活動が必要であり、これらは何れも補因子としてピリミジンヌクレオチドを必要とする。ウリジンヌクレオチドは、不活化並びに糖から糖脂質及び糖タンパク質への変換に関与する。シチジンヌクレオチドはウリジンヌクレオチドから派生したものであり、シチジンジホスホコリンからコリン成分を受け取るホスファチジルコリン等の主要な膜のリン脂質構成要素の合成に重要な役割を果たす。ミトコンドリア機能不全（ミトコンドリアDNAの欠損又は興奮毒性若しくは一酸化窒素仲介性のミトコンドリア機能不全といった後天的又は環境的な欠損の何れかによるもの）、又はピリミジン合成障害を招くその他の病態の場合、神経の結合及び回路形成の重要な段階において細胞増殖及び軸索の伸長が障害を受け、言語、運動、社会、実行機能及び認知力等の神経心理学的機能の発達が遅延又は停止してしまう。例えば自閉症では、脳のリン酸塩化合物をMRIで測定すると、ウリジン二リン糖並びに膜合成に関与するシチジンヌクレオチド誘導体の量が減少していることから、膜及び膜前駆体の合成が全体的に低下していることが示される。発達遅延を特徴とする疾患には、レット症候群、広汎発達障害（又は、この下に属する特定の疾患、例えば自閉症と区別するPDD-NOS「非定型自閉症」）、自閉症、アスペルガー症候群、及び実行機能をつかさどる神経回路の発達の遅延又は遅滞として認識されつつある注意欠陥／多動障害（ADHD）が含まれる。特定の実施形態において、サーチ

10

20

【0927】

加齢に伴う最も著明な重度の2大神経変性障害であるアルツハイマー病（AD）及びパーキンソン病（PD）は、何れもその病因にミトコンドリア機能不全が係わっている。特に複合体Iの欠損は、パーキンソン病において変性を担う黒質線条体ニューロンにのみ認められるだけでなく、パーキンソン病患者の筋及び血小板といった末梢組織及び細胞にも認められる。アルツハイマー病では、ミトコンドリア呼吸鎖の活動、特に複合体IV（チトクロムcオキシダーゼ）が抑制されていることが多い。更に、ミトコンドリア呼吸機能全てが加齢の結果として抑制されており、更に呼吸鎖機能を冒す追加的な分子的病変の有害な後遺症が増幅されている。AD、PD及び関連疾患の神経変性には、一次的なミトコンドリア機能不全に加えてその他の因子も係わっている。興奮毒性刺激及び一酸化窒素は何れの疾患にも関与しており、何れもがミトコンドリア呼吸鎖の欠陥を悪化させ、その有害な作用は呼吸鎖機能不全という背景において顕著になる。ハンチントン舞踏病にも罹患した脳領域におけるミトコンドリア機能不全が関与しており、興奮毒性刺激及びミトコンドリア機能不全が相互作用して神経変性をもたらす。特定の実施形態において、サーチ

30

【0928】

筋萎縮性側索硬化症（ALS又はルー・ゲーリック病）を煩う患者における主要な遺伝的欠陥の一つは、抗酸化酵素である銅-亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ（SOD1）の突然変異又は欠損である。ミトコンドリアは何れも産生し、反応性酸素種の主要な標的となる。ミトコンドリア内で酸素へ運ばれる電子の量が不足することは、哺乳類の体内のフリーラジカルの最も著明な生理学的原因である。抗酸化物質又は抗酸化酵素が欠乏すると、ミトコンドリアの変性が起こるか、それが悪化する。突然変異SOD1を起こさせた遺伝子組み換えマウスは、ヒトALSに似た症状や病理を発現する。これらの動物においてこの疾患が発現すると、ミトコンドリアが酸化によって破壊され、その後運動ニューロンの機能が低下して、臨床症状が発症することが明らかにされている。ALS患者の骨格筋では、ミトコンドリア複合体Iの活性が低い。特定の実施形態において、サーチ

40

50

イン活性化化合物は、ALSを処置する、即ち臨床症状の進行を逆行又は遅延させるのに有用な場合がある。

【0929】

酸素の欠乏は、複合体I Vで再酸化するチトクロムcの末端電子受容体を有する細胞が枯渇することにより直接的に、及び特に神経系では無酸素後の二次的な興奮毒性及び一酸化窒素の産生を介して間接的に、ミトコンドリアの呼吸鎖活動を阻害する。脳無酸素症、狭心症又は鎌状赤血球貧血発作等の疾患では、組織は比較的低酸素の状態となる。このような場合、ミトコンドリアの活動を促進する化合物は、罹患した組織を低酸素による悪影響から保護し、二次的な遅延細胞死を緩和し、低酸素の組織のストレス及び損傷からの回復を加速させる。特定の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、脳へ加えられた虚血性又は低酸素性の外傷後の遅延細胞死（脳虚血のエピソードから約2～5日後に起こる海馬又は大脳皮質等の領域のアポトーシス）を予防するのに有用な場合がある。

10

【0930】

正常な加齢において、ミトコンドリア呼吸鎖機能は徐々に低下する。40歳頃より、ヒトにおけるミトコンドリアDNA欠陥の蓄積量は指数関数的に上昇し、ミトコンドリア呼吸活動の核制御要素も同時に減少する。ミトコンドリアDNAの病変の多くは、ミトコンドリアの回転、特に分裂終了細胞において選択の有利性を有する。提唱されている機序は、欠陥のある呼吸鎖を有するミトコンドリアが、呼吸鎖機能が無傷のミトコンドリアよりも自らにとっての酸化損傷を少なく産生するというものである（ミトコンドリアの呼吸は体内のフリーラジカルの主要な源である）。このため、正常に機能するミトコンドリアは、欠陥を有するミトコンドリアよりも迅速に膜脂質への酸化損傷を蓄積し、そのためにリソソームによる分解の「標識」になる。細胞内のミトコンドリアの半減期は約10日であるため、選択の有利性により、特に分裂の緩徐な細胞において、機能的なミトコンドリアが、呼吸活動の低減したミトコンドリアに迅速に取って代わる。ミトコンドリアに対する酸化損傷を低減するミトコンドリアタンパク質の遺伝子に突然変異が生ずると、こうした欠陥を有するミトコンドリアは迅速に細胞を占め、その呼吸能力を低減又は除去するというのが明らかな結果である。こうした細胞が蓄積することにより、老化が起こるか、生物体のレベルで変性疾患が発症する。これは、筋における電子輸送活動に欠陥を有する細胞と、チトクロムcオキシダーゼ（COX）活性を殆ど失った細胞が、正常な活動を行う細胞間に無作為に囲まれるという細胞の進行性のモザイク様の外観、並びに高齢の対象からの生検におけるCOX-陰性細胞の発現率の高さと矛盾するものではない。生体は、加齢に伴い又は種々のミトコンドリア病において、ミトコンドリア呼吸鎖機能が容赦なく徐々に低下していくという事実を前にして、交換がきかない分裂終了細胞（ニューロン、骨格及び心筋）が保存されなければならない、その機能が著明な程度維持されているという状況に直面する。機能不全のミトコンドリアを伴うニューロンは、興奮毒性損傷のような外傷を進行的に受けやすくなる。ミトコンドリア不全は、加齢に伴う殆どの変性疾患（特に神経変性）に関与している。先天性のミトコンドリア病は、正常なミトコンドリアを持って生まれてきた人が加齢と共に発現する疾患と基本的な機序が似た、早期に発症する神経変性に関与することが多い。特定の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、認知力の低下及びその他の加齢による変性を処置又は緩和するのに有用な場合がある。

20

30

40

【0931】

特定の実施形態において、サーチイン調節化合物は、ミトコンドリア筋症を処置するのに有用な場合がある。ミトコンドリア筋症は、軽度な外眼筋の進行性の衰弱から、重度の死に至る幼児の筋症及び多系統脳筋症まで多岐にわたる。幾つかの症候群が定義されているものの、その中の幾つかは重複している。筋を冒す症候群として確立されているものには、進行性外眼筋麻痺、キーンズ・セイアー症候群（眼筋麻痺、色素性網膜症、心伝導異常、小脳性運動失調及び感音難聴を伴う）、MELAS症候群（ミトコンドリア脳筋症、乳酸アシドーシス及び卒中様エピソード）、MERFF症候群（ミオクロヌステんかん及び赤色ぼろ線維）、肢帯分布衰弱、及び幼児性筋症（良性又は重度及び致死性）が含まれる。筋生検標本を改良Gomori'sトリクロム染色で染色すると、ミトコンドリ

50

アの過剰な蓄積による赤色のぼろ線維が認められる。基質の輸送及び使用における生化学的欠陥、クレブスサイクル、酸化リン酸化又は呼吸鎖が検出できる。ミトコンドリアDNAの点変異及び欠失は多数記載されており、非メンデル式に母性遺伝する。核をコードするミトコンドリア酵素の突然変異が起こる。

【0932】

特定の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、例えば一酸化窒素への曝露による毒性損傷、薬物誘発性の毒性損傷、又は低酸素といった、ミトコンドリアの毒性損傷を受けた患者を処置するのに有用な場合がある。

【0933】

興奮性アミノ酸を有するニューロンの過剰な刺激は、中枢神経系の細胞死又は外傷のよくみられる機序である。グルタミン酸塩受容体の活性化、特にそのサブタイプであるNMDA受容体の活性化により、部分的には興奮毒性刺激中の細胞内のカルシウムの上昇を介して、ミトコンドリアの機能不全が生じる。逆に、ミトコンドリアの呼吸の欠陥及び酸化リン酸化が細胞を興奮毒性刺激に感作させることにより、正常な細胞には無害であるはずのレベルの興奮毒性神経伝達物質又は毒素への曝露によって細胞死又は損傷が生じる。

【0934】

一酸化窒素（約1マイクロモル）はチトクロムオキシダーゼ（複合体IV）を阻害し、それによりミトコンドリアの呼吸を阻害する。更に、長期にわたる一酸化窒素（NO）への曝露により、複合体Iの活性は不可逆的に低下する。NOの生理学的又は病理生理学的濃度により、ピリミジンの生合成が阻害される。一酸化窒素は、中枢神経系の炎症性及び自己免疫性疾患をはじめとする広範な神経変性障害に関与しており、興奮毒性及び低酸素後のニューロンへの損傷の仲介に関与する。

【0935】

更に他の実施形態においては、動物又はヒト対象の細胞内でのミトコンドリアの質量及び／又はミトコンドリアの機能を調節するのに有用なサーチイン調節化合物等の薬剤を同定する方法（スクリーニングアッセイ又は高速スクリーニング等）が提供される。特定の実施形態において、候補となる薬剤は、ミトコンドリアの質量を増加させる及び／又はミトコンドリアの機能を改善する能力についてスクリーニングされる。例示的实施形態において、本明細書に記載の方法は、ミトコンドリアの質量を増加させる及び／又はミトコンドリアの機能を改善する薬剤、例えばサーチイン活性化化合物を同定するために使用

【0936】

5. PPAR作動薬

別の態様において、本発明は、必要とする患者にPPAR δ 作動薬を投与することによって、神経変性障害又は障害を煩う患者を処置する方法を提供する。別の態様において、本発明は、必要とする患者にPPAR α 、PPAR γ 又はPPAR δ 作動薬を少なくとも1つのサーチイン活性化化合物と併用して投与することによって、神経変性障害又は障害を煩う患者を処置する方法を提供する。PPAR δ 、PPAR γ 、 α 又は δ をサーチイン活性化化合物と併用して処置される場合がある神経変性障害又は障害には、例えば、神経変性障害、ミトコンドリア関連神経変性障害、中枢神経系（CNS）、脊髄又は末梢神経系（PNS）の外傷性又は機械的損傷、薬物誘発性又は毒性神経障害、軸索障害、末梢神経障害、神経外傷（疾患、外傷又は環境によるもの等）、化学療法誘発性神経障害、ポリグルタミン病、及び／又は虚血性外傷又は疾患に起因する神経障害が含まれる。神経変性障害の例には、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン舞踏病（HD）、多発性硬化症（MS）、筋萎縮性側索硬化症（ALS；ルー・ゲーリック病）、びまん性レビー小体病、有棘赤血球舞踏病、原発性側索硬化症、及びフリードライヒ運動失調が含まれるが、これらに限定されない。PPAR作動薬又はPPAR作動薬とサーチイン活性化化合物との併用によって処置される場合があるこれらの及びその他の神経変性障害及び障害については、上に詳述されている。

【0937】

一実施形態において、PPAR δ 作動薬、又は少なくとも1つのPPAR作動薬と少なくとも1つのサーチイン活性化化合物の組み合わせを使用して、PPARが仲介する疾患又は病態である神経変性障害が処置される場合がある。これらの疾患又は病態には、例えば、PPARの生物学的活性及び／又は発現レベルが疾患又は障害の発現及び／又は経過に影響を及ぼす、及び／又はPPARの生物学的活性及び／又は発現レベルの増加がその疾患又は病態の発症、経過及び／又は症状を改善する疾患又は病態がある。場合によっては、疾患又は病態は1つ以上のPPARアイソフォーム、例えば1つ以上のPPAR γ 、PPAR α 及びPPAR δ によって仲介される場合がある。例示的实施形態において、PPAR δ 作動薬、又は少なくとも1つのPPAR作動薬と少なくとも1つのサーチイン活性化化合物の組み合わせを使用した神経変性障害又は障害の治療により、神経変性障害又は障害の重症度及び／又は期間が低減され、神経変性障害又は障害の発症率が低下されるか発症が遅延され、神経変性障害又は障害の1つ以上の症状が改善される。

10

【0938】

特定の実施形態において、神経変性障害又は障害を煩う患者に投与されるPPAR δ 作動薬の量は、血清レベルが約50 μ M、10 μ M、1 μ M、100 nM、10 nM、1 nM、0.1 nM又はそれ以下となるものである。

【0939】

特定の実施形態において、少なくとも1つのPPAR作動薬を少なくとも1つのサーチイン活性化化合物と併用投与すると、サーチイン活性化化合物が不在の場合に必要なとされるよりも低用量のPPAR作動薬を使用して、目的の治療効果を得ることができる。例えば、PPAR作動薬をサーチイン活性化化合物と併用投与する場合は、サーチイン活性化化合物が不在の場合に同程度又は類似の治療効果を得るのに必要な用量と比べて、治療効果を得るのに必要とされるPPAR作動薬の用量を、少なくとも約1%、5%、10%、25%、30%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%又はそれ以上減量することができる。こうした組み合わせにより、高用量のPPAR作動薬の投与に伴う1つ以上の望ましくない副作用を回避することができる（例えば、Michalik, et al., Nature Reviews Cancer 4, 61-70 (2004); Gupta, et al., Nature Medicine 10, 245-247 (2004); Stephen, et al., Cancer Research 64, 3162-3170, 2004を参照）。

20

30

【0940】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）は、核受容体（核ホルモン受容体）スーパーファミリーに属するとされる。現在、PPAR α 、PPAR δ （NRC-1、PPAR β 又はFAARとも呼ばれる）及びPPAR γ と呼ばれる3種類のPPARのサブタイプが同定されており、その遺伝子（cDNA）はクローン化されている（Lemberger, et al., Annu. Rev. Cell. Dev. Biol., 12, 335-363 (1996)）。PPARは、脂質及び糖の代謝に関与する遺伝子の発現を制御する核受容体である。PPAR α 、 γ 及び δ は、阻止気分布及び細胞活性化をもとにそれぞれを区別することができる。全てのPPARは、程度の差こそあれ、脂肪酸及びその誘導体によって活性化される。近年、PPAR γ は脂肪燃焼の広範な制御物質として機能することが明らかにされており、肥満及び2型糖尿病の治療における潜在的な標的となり得ることが示唆されている。

40

【0941】

PPARは、調節遺伝子のエンハンサー部位において特異的なペルオキシソーム増殖因子反応要素（PPRE）と結合することによって、標的遺伝子の発現を制御するリガンド依存性転写因子である。PPARは、DNA結合領域（DBD）及びリガンド結合領域（LBD）を含む機能的領域からなるモジュール構造を有する。DBDは、PPAR反応性遺伝子の調節領域においてPPREに特異的に結合する。受容体のC末端側の半分に位置するDBDは、リガンド依存性活性化領域であるAF-2を含有する。各受容体は、レチ

50

ノイドX受容体 (RXR) とのヘテロ二量体としてそのPPREと結合する。作動薬に結合すると、PPARの構成は変化し、安定化して、AF2領域の一部において結合窩が形成され、転写コアクチベーターが動員される。コアクチベーターは核受容体の転写プロセスを開始する能力を高める。PPREにおける作動薬誘発性PPARコアクチベーターの相互作用の結果、遺伝子の転写量が増加する。PPARによる遺伝子発現の下方制御は、間接的な機序を介して起こると考えられている (Bergen & Wagner, 2002, Diabetes Tech. & Ther., 4: 163-174)。

【0942】

PPARの最初のクローニング (PPAR α) は、げっ歯類の肝ペルオキシソーム増殖剤の分子学的標的を検索する過程で生じた。その後、多岐にわたるエイコサノイド類及びプロスタグランジン類をはじめとする多数の脂肪酸及びその誘導体が、PPARのリガンドとして機能することが明らかにされている。このため、これらの受容体は、栄養レベルの感知及びその代謝の調節において中心的な役割を果たすと考えられる。又、PPARは、糖尿病及び脂肪血症の処置の奏功に使用されてきた合成化合物の選択された分類にとっての主要な標的である。このように、これらの受容体の分子的及び生理学的特徴を理解することは、代謝性疾患を処置するのに使用される薬物の開発及び使用に極めて重要となってきた。又、研究界における関心が高いことから、多岐にわたるPPARの追加的な役割が解明されており、PPAR α 及びPPAR γ は、アテローム性硬化症のプラークの形成及び安定性、血栓症、血管緊張、血管新生及び癌を含めた、血管構造に關与する幅広い事象において役割を果たしていると考えられる。

【0943】

PPAR向けとして同定された合成リガンドには、チアゾリジンジオン類 (TZD) がある。当初これらの化合物は、動物薬理学的試験において、インスリン感作作用に基づいて開発された。その後、TZDが脂肪細胞の分化を誘発し、脂肪細胞脂肪酸結合タンパク質であるaP2をはじめとした脂肪細胞の遺伝子の発現量を増加させることが明らかになった。又それとは別に、PPAR γ は、脂肪細胞に特異的な発現を制御するaP2遺伝子の制御要素と相互作用することも明らかになった。これらの将来性のある所見をもとに実験を実施したところ、TZDがPPAR γ リガンド及び作動薬であり、*in vitro*でのPPAR γ 活性と*in vivo*でのインスリン感作作用との間に明確な相関関係があることが明らかになった (Bergen & Wagner, 2002, Diabetes Tech. & Ther., 4: 163-174)。

【0944】

トログリタゾン、ロシグリタゾン及びピオグリタゾンをはじめとする幾つかのTZDは、2型糖尿病及び耐糖能異常を煩うヒトにおいて、インスリン感作作用及び抗糖尿病作用を発揮する。ファルグリタザルは、抗糖尿病作用を示すると共にヒトにおいて脂質を変化させることが近年明らかになった、極めて強力な非TZD PPAR γ 選択的作動薬である。これらの強力なPPAR γ リガンドに加えて、インドメタシン、フェノプロフェン及びイブプロフェンといった非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) のサブセットは、PPAR γ 及びPPAR α の弱い作用を示した (Bergen & Wagner, 2002, Diabetes Tech. & Ther., 4: 163-174)。

【0945】

高トリグリセリド血症の処置に有用であることが明らかにされているフィブラート、両親媒性カルボキシル酸は、PPAR α のリガンドである。この種の化合物の原型となるようなクロフィブラートは、PPARの同定の前に、脂質低下作用を評価するためのげっ歯類の*in vivo*アッセイを使用して開発されていた (Bergen & Wagner, 2002, Diabetes Tech. & Ther., 4: 163-174)。

【0946】

3種類のPPARの中でもPPAR α に対するリガンド作用を有するフィブラート剤は

、血清トリアシルグリセロール値を著明に低下させることが臨床的に報告されている (Forman, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 4312-4317 (1997))。

【0947】

PPAR γ は脂肪細胞組織で高度に発現し、脂肪細胞の分化の制御に関与していると考えられる (Tontonoz, et al., Genes and Development, 8, 1224-1234 (1994); 及び Tontonoz, et al., Cell, 79, 1147-1156 (1994))。種々のチアゾリジンジオン誘導体は、インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) の動物モデルにおいて血糖降下作用を示し、インスリン耐性の破壊作用を有する NIDDM の新しい治療薬として期待されている。最近の試験では、チアゾリジンジオン誘導体が PPAR γ のリガンドであり、PPAR γ を特異的に活性化することが明らかになった (Lehman, et al., J. Biol. Chem., 270, 12953-12956 (1995))。

【0948】

血中 HDL 増加作用及びコレステロール降下作用をはじめ、PPAR δ の生理学的機能については幾つか報告されている (例えば、第 WO 97/28149 号、第 WO 99/04815 号及び Willson, et al., J. Med. Chem., 43 (4), 527-550 (2000) を参照)。炎症及び肥満において PPAR δ が果たす役割についても試験が行われている (例えば、Henson, Proc Natl Acad Sci USA, 100 (11): 6295-6296 (2003); Evans, et al., Nature Medicine 10, 355, 2004; 及び Shin, et al., Diabetes 53: 847-851, 2004 を参照)。2つの代表的な PPAR δ 作動薬は、GW0742 及び GW501516 である (Sznajdman, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13: 1517-1521 (2003); Wei, et al., J. Org. Chem. 68: 9116 (2003))。Affymetrix アレイを使用した GW501516 の脂質反応試験については、既に報告されている (Tanaka, et al., Proc Natl Acad Sci USA 100 (26): 15924-15929, 2003)。

【0949】

6. 抗炎症薬

別の態様において、本発明は、必要とする患者に少なくとも 1 つの抗炎症薬と少なくとも 1 つのサーチュイン活性化化合物を併用投与することにより、炎症を伴う神経変性障害又は障害を煩う患者を処置する方法を提供する。炎症を伴う神経変性障害又は障害には、例えば、アルツハイマー病 (AD) 及び多発性硬化症 (MS) が含まれる。抗炎症薬とサーチュイン活性化化合物との併用によって処置される場合があるこれらの及びその他の神経変性障害及び障害については、上に詳述されている。

【0950】

特定の実施形態において、少なくとも 1 つの抗炎症薬を少なくとも 1 つのサーチュイン活性化化合物と併用投与すると、サーチュイン活性化化合物が不在の場合に必要なよりも低用量の抗炎症薬を使用して、目的の治療効果を得ることができる。例えば、抗炎症薬をサーチュイン活性化化合物と併用投与する場合は、サーチュイン活性化化合物が不在の場合に同程度又は類似の治療効果を得るのに必要な用量と比べて、治療効果を得るのに必要とされる抗炎症薬の用量を、少なくとも約 1%、5%、10%、25%、30%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90% 又はそれ以上減量することができる。こうした組み合わせにより、高用量の抗炎症薬の投与に伴う 1 つ以上の望ましくない副作用を回避することができる。

【0951】

炎症は、身体が細菌や寄生虫、ウイルスの攻撃に対して防御することのできる、生命を守るための機序である。このプロセスは、異物が除去され治癒が開始すれば終了する。しかし、場合によっては、このプロセスに異常が生じると、炎症は慢性的になり恒久的な損傷を与える。これまでのエビデンスにより、慢性的な炎症が、ADやMSをはじめとする高齢者の神経変性障害に関与していることが示唆されている (Marchetti, B., and M. P. Abbracchio. 2005. *Trends Pharmacol Sci* 26: 517-25; McGeer, E. G., et al., 2005. *Neurobiol Aging* 26 (Supp 1): 94-97)。ADに伴う炎症の特徴には、補体経路の活性化、多数の急性期タンパク質、サイトカイン及びケモカイン、その受容体の上方制御、並びにびまんA β 及びアミロイド沈着物の付近における反応性星膠症及び小膠細胞症が含まれる (McGeer, E. G., A. Klegeris, and P. L. McGeer. 2005. *Inflammation, the complement system and the diseases of aging. Neurobiol Aging*)。更に、それらの発現を促進させる種々の炎症仲介物質の多形性の遺伝は、ADのリスクを上昇させることが報告されている (Du, et al., 2000. *Neurology* 55: 480-3; Nicoll, et al., 2000. *Ann Neurol* 47: 365-8; Papassotiropoulos, et al., 1999. *Ann Neurol* 45: 666-8; Rainero, et al., 2004. *Neurobiol Aging* 25: 1293-8)。ADにおける炎症反応の役割に関する更なるエビデンスは、疫学調査から得られており、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) の長期使用によりADのリスクが大幅に低減することが示されている (McGeer, P. L., M. Schulzer, and E. G. McGeer. 1996. *Neurology* 47: 425-32; 75)。ADにおける炎症の役割については議論の余地があるものの、神経炎症がADの病因を少なくとも悪化させる可能性は極めて高い。

【0952】

幾つかの系統のエビデンスによって、ADの病因として炎症仲介物質であるNF- κ Bの関与が示されている。AD患者の脳では、NF- κ Bの免疫反応性は、アミロイドのプラークを取り囲むニューロン及び星細胞において高まっており (Kaltschmidt, et al., 1997. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 2642-7)、培養したニューロン及びグリア細胞では、A β 刺激によりNF- κ Bを活性化させる (Akama, et al., 1998. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 5795-800; Bales, et al., 2000. *Neurobiol Aging* 21: 427-32; discussion 451-3; Kaltschmidt, et al., 1997. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 2642-7; Mattson, M. P. and S. Camandola. 2001. *J Clin Invest* 107: 247-54)。Chen等による最近の試験 (Chen, et al., 2005. *SIRT1 protects against microglia-dependent beta amyloid toxicity through inhibiting NF-kappa B signaling. J Biol Chem.* 280 (48) 40364) では、小膠細胞におけるNF- κ Bシグナル伝達と混合皮質培養物におけるA β の神経毒性との因果関係が示され、小膠細胞におけるNF- κ Bシグナル伝達が、ADの原因と目されるA β ペプチドによって惹起される神経死に決定的に関与していることが明らかになった。

【0953】

NF- κ Bは、TNF α 、IL-1 β 及びIL-6をはじめとする種々の炎症マーカーの発現を制御する、中心的な前炎症転写因子である。転写活性を有するNF- κ Bは、DNA結合領域及びトランス活性化領域を含有するヘテロ二量体複合体である。NF- κ B

の最もよくみられる型は、p 50 及び Rel A / p 65 サブユニットからなるヘテロ二量体として存在する。刺激を受けていない細胞では、NF- κ B が細胞質中に位置し、I κ B ファミリーに属するその阻害タンパク質と結合している。細胞が刺激されると、I κ B はリン酸化され、プロテオソームによるユビキチン化及び分解の標的となる。遊離した NF- κ B は核へと移動し、そこでポリオモーター遺伝子と相互作用し、転写を促進する (Verma, I. M. 2004. Ann Rheum Dis 63 Suppl 2: ii 57-ii 61)。

【0954】

特定の実施形態において、サーチイン活性化化合物は、例えば、ステロイド系抗炎症薬、非ステロイド系抗炎症薬及び／又は非ステロイド系免疫調整薬をはじめとする1つ以上の抗炎症薬と併用投与される場合がある。

【0955】

本明細書に記載の方法に従って使用される場合がある代表的なステロイド系抗炎症薬には、例えば21-アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベータメタゾン、ブデゾニド、クロロプレドニゾン、クロベタソール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デゾニド、デゾキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキシロン、フルアザコート、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニゾリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、酢酸フルペロロン、酢酸フルプレドニデン、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、フォルモコルタール、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタソール、ハロメタゾン、酢酸ハロプレドン、ヒドロコルタルネート、ヒドロコルチゾン、エタボン酸ロテプレドノール、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、フロン酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルバート、プレドニゾロン、プレドニゾン 25-ジエチルアミノアセテート、リン酸プレドニゾロンナトリウム、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキシロン、チクソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、及びトリアムシノロンヘキサセトニドが含まれる。

【0956】

本明細書に記載の方法に従って使用される場合がある代表的な非ステロイド系抗炎症薬には、例えば、アミノアリールカルボキシル酸誘導体 (エンフェナミン酸、エトフェナメート、フルフェナミン酸、イソニキシン、メクロフェナミン酸、メフェナミン酸、ニフルミン酸、タルニフルメート、テロフェナメート、トルフェナミン酸等)、アリール酢酸誘導体 (アセクロフェナク、アセメタシン、アルクロフェナク、アムフェナク、アムトルメチングアシル、ブロムフェナク、ブフェキサマック、シンメタシン、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、エトドラク、フェルビナク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、グルカメタシン、イブフェナク、インドメタシン、イソフェゾラク、イソキセパク、ロナゾラク、メチアジン酸、モフェゾラク、オキサメタシン、ピラゾラク、プログルメタシン、スリンダク、チアラミド、トルメチン、トロベシン、ゾメピラク)、アリール酪酸誘導体 (ブマジゾン、ブチブフェン、フェンブフェン、キセブシン)、アリールカルボン酸 (クリダナク、ケトロラク、チノリジン等)、アリールプロピオン酸誘導体 (アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドプロフェン、ケトプロフェン、ロキシプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピケトプロレン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スプロフェン、チアプロフェン酸、キシモプロフェン、ザルトプロフェン等)、ピラゾール類 (ジフェナミゾール、エピリゾール等)、ピラズロン類 (アパゾン、ベンズピペリロン、フェブラゾン、モフェブタゾン、モラゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、ピペブゾン、プロピフェナゾン、ラミフェナゾン、スキシブゾン、チアゾリノブタゾン等)

、サリチル酸誘導体（アセタミノサロール、アスピリン、ベノリレート、プロモサリゲニン、カルシウムアセチルサリシレート、ジフルニサル、エテルサレート、フェンドサル、ゲンチシン酸、グリコールサリシレート、イミダゾールサリシレート、リジンアセチルサリシレート、メサラミン、モルホリンサリシレート、1-ナフチルサリシレート、オルサラジン、パルサルミド、フェニルアセチルサリシレート、フェニルサリシレート、サラセタミド、サリシルアミド酢酸、サリシル硫酸、サルサレート、スルファサラジン等）、チアジンカルボキサミド類（アンピロキシカム、ドロキシカム、イソキシカム、ロルノキシカム、ピロキシカム、テノキシカム等）、エプシロンアセタミドカプロン酸、s-アデノシルメチオニン、3-アミノ-4-ヒドロキシ酪酸、アミキセトリン、ベンダザク、ベンジダミン、 α -ビスボロール、ブコロム、ジフェンピラミド、ジタゾール、エモルファゾン、フェブラジノール、グアイアズレン、ナブメトン、ニメスリド、オキサセプロール、パラニリン、ペリソキサル、プロクアゾン、スーパーオキシドジスムターゼ、テニダップ及びジレウトンが含まれる。

【0957】

本明細書に記載の方法に従って使用される場合がある代表的な非ステロイド系免疫調節薬には、(i) COX-1 阻害物質、COX-2 阻害物質、又は COX-1 と COX-2 を同時に阻害する非選択的非ステロイド系免疫調整薬；(ii) インドール、インデンデ酢酸、ヘテロアリアル酢酸、アリアルプロピオン酸、アントラニル酸、フェナメート、エノリン酸、ピラゾリジネジオン類及びアルカノン類；及びその塩及び誘導体；(iii) サリチル酸、アスピリン、ナトリウムサリシレート、コリンマグネシウムトリシリレート、サルサレート、ジフルニサル、サリシルサリシル酸、スルファサラジン、オルサラジン、サリチル酸とカルボキシル酸のエステル、サリチル酸とジカルボキシル酸のエステル、サリチル酸と脂肪酸のエステル、サリチル酸とヒドロキシル脂肪酸のエステル、サリチル酸と必須脂肪酸のエステル、サリチル酸とポリカルボキシル酸のエステル、パラアミノフェノール、インドール、インドメタシン、スリンダク、エトドラク、トルメチン、ジクロフェナク、ケトロラク、イブプロフェン、ナプロキセン、フルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、ナプロキセン、フルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、オキサプロジン、メフェナミン酸、メクロフェナミン酸、オキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ピラゾリジンジオン、フェニルブタゾン、オキシフェントラトラゾン、ナブメトン、ジアリアル置換フラノン、ロフェコキシブ、ジアリアル置換ピラゾール、セレコキシブ、インドール酢酸、エトドラク、スルホンアニリド、ニメスリド並びにその塩、誘導体及び類似体；(iv) 抗炎症作用を有するイミダゾール又はトリアゾール化合物；(v) ケトコナゾール；(vi) T細胞からの前炎症サイトカイン及び／又はマスト細胞からの前炎症仲介物質を阻害する薬剤；(vii) TNF- α 、TNF- β 、インターロイキン-1、インターロイキン-4、インターロイキン-6、インターロイキン-10、インターロイキン-12 又は IFN- γ を阻害する薬剤；(viii) キサンチン、ペントキシフィリン、プロベントフィリン、トルバフィリン、アミロリド、クロロキン、タリドミド及びその塩、誘導体及び類似体；(ix) Copaxone（酢酸グラチラマー）、Avonex（登録商標）（インターフェロン β -1a）、Tysabri（登録商標）（ナタリズマブ）又は Fumaderm（登録商標）（BG-12／経口フマレート）等の免疫抑制剤、免疫制御剤及び免疫調節剤；(x) 免疫調節環状ペプチド、シクロスポリン、タクロリムス、トレスベリムス、ピメクロリムス、シロリムス、ベロリムス、ラフルニムス、ラキニモド及びイミキモド；(xi) カルシネウリン阻害物質；(xii) 一酸化窒素合成阻害物質；(xiii) 白血球化学走性阻害物質；(xiv) その炭素原子骨格に約 6～14 個の炭素原子を有するジカルボキシル酸、並びにその塩及び誘導体；(xv) アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、1, 11-ウンデカン二酸、1, 12-ドデカン二酸、1, 13-トリデカン二酸及び 1, 14-テトラデカン二酸；(xvi) アゼライン酸が含まれる。ジカルボキシル酸は、 α ヒドロキシ酸、 β ヒドロキシ酸、ヒドロキシ安息香酸、アルキルヒドロキシベンゾアート、ジヒドロキシベンゼン、クレゾール、ビタミン A（レチノイン酸）のアルコール誘導体

10

20

30

40

50

、レチナール、ステロイドホルモン、コルチコステロイド、ビタミンE及びビタミンD、並びにその誘導体及び類似体からなる群から選択される少なくとも1つの成分と共有結合する。

【0958】

7. 代表的なサーチュイン阻害化合物

別の実施形態において、本発明はサーチュイン阻害化合物に関する。代表的なサーチュイン阻害化合物には、クラスIIIヒストンデアセチラーゼの活性を阻害する化合物、例えば、ニコチンアミド (NAM)、スラミン；NF023 (Gタンパク質拮抗薬)；NF279 (プリン受容体拮抗薬)、Trolox (6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキシル酸)；(-)-エピガロカテキン (ヒドロキシ部位：3, 5, 7, 3', 4', 5')；(-)-没食子酸エピガロカテキン (ヒドロキシ部位：5, 7, 3', 4', 5' 及び没食子酸エステル部位：3)、塩化シアニジン (3, 5, 7, 3', 4'-塩化ペンタヒドロキシフラビリウム)；塩化デルフィニジン (3, 5, 7, 3', 4', 5'-塩化ヘキサヒドロキシフラビリウム)；ミリセチン (カンナビセチン；3, 5, 7, 3', 4', 5'-ヘキサヒドロキシフラボン)；3, 7, 3', 4', 5'-ペンタヒドロキシフラボン；及びゴシペチン (3, 5, 7, 8, 3', 4'-ヘキサヒドロキシフラボン) が含まれ、これら全てについては、Howitz, et al., (2003) Nature 425: 191に詳述されている。サーチノール及びスプリトマイシン等のその他の阻害物質については、Grozinger, et al., (2001) J. Biol. Chem. 276: 38837；Dedalov, et al., (2001) PNAS 98: 15113；及びHirao, et al., (2003) J. Biol. Chem. 278: 52773に記載されている。これらの化合物の類似体及び誘導体も使用することができる。

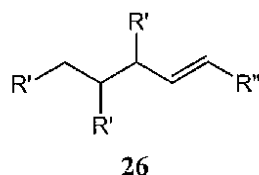
【0959】

更に他のサーチュイン阻害化合物は、以下の化学式の何れか一つを有する場合がある：

サーチュイン阻害化合物は、以下の化学式26～29、31及び66～68の群から選択された化学式を有する場合があり：

【0960】

【化89】



26

式中、発生毎に独立して、

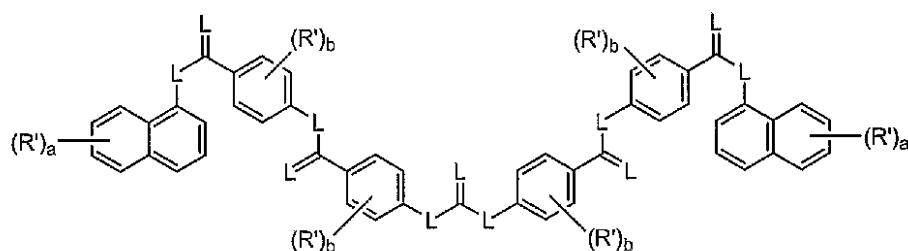
R' はH、ハロゲン、NO₂、SR、OR、NR₂、アルキル、アリール、アラルキル又はカルボキシを表し；

RはH、アルキル、アリール、アラルキル又はヘテロアラルキルを表し；

R'' はアルキル、アルケニル又はアルキニルを表し；

【0961】

【化 9 0】



27

10

式中、発生毎に独立して、

L は O、NR 又は S を表し；

R は H、アルキル、アリール、アラルキル又はヘテロアラルキルを表し；

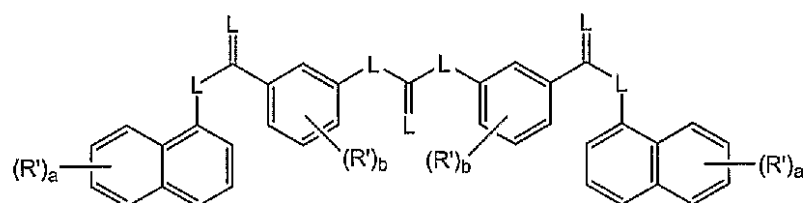
R' は H、ハロゲン、NO₂、SR、SO₃、OR、NR₂、アルキル、アリール、アラルキル又はカルボキシを表し；

a は 1～7 の整数を表し；

b は 1～4 の整数を表し；

【0962】

【化 9 1】



28

20

式中、発生毎に独立して、

L は O、NR 又は S を表し；

R は H、アルキル、アリール、アラルキル又はヘテロアラルキルを表し；

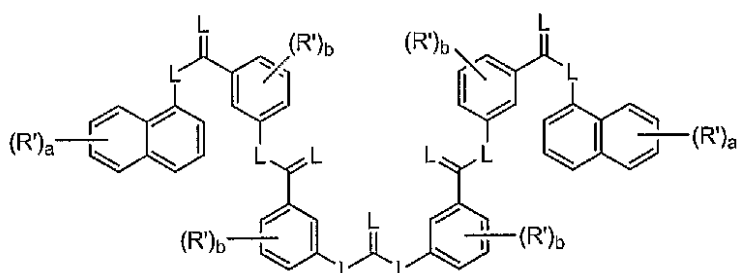
R' は H、ハロゲン、NO₂、SR、SO₃、OR、NR₂、アルキル、アリール又はカルボキシを表し；

a は 1～7 の整数を表し；

b は 1～4 の整数を表し；

【0963】

【化 9 2】



29

40

式中、発生毎に独立して、

L は O、NR 又は S を表し；

R は H、アルキル、アリール、アラルキル又はヘテロアラルキルを表し；

R' は H、ハロゲン、NO₂、SR、SO₃、OR、NR₂、アルキル、アリール、アラルキル又はカルボキシを表し；

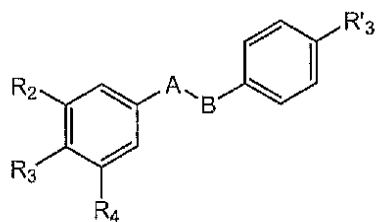
50

a は 1 ～ 7 の整数を表し；

b は 1 ～ 4 の整数を表し；

【 0 9 6 4 】

【 化 9 3 】



31

10

式中、発生毎に独立して、

R_2 、 R_3 及び R_4 は、H、OH 又は O-アルキルであり；

R'_3 は H 又は NO_2 であり；

A-B はエテニレン又はアミド基である。

【 0 9 6 5 】

更なる実施形態において、阻害化合物は、化学式 31 及びその付随する定義によって表され、式中 R_3 は OH であり、A-B はエテニレンであり、 R'_3 は H である。

【 0 9 6 6 】

20

更なる実施形態において、阻害化合物は、化学式 31 及びその付随する定義によって表され、式中 R_2 及び R_4 は OH であり、A-B はアミド基であり、 R'_3 は H である。

【 0 9 6 7 】

更なる実施形態において、阻害化合物は、化学式 31 及びその付随する定義によって表され、式中 R_2 及び R_4 は OMe であり、A-B はエテニレンであり、 R'_3 は NO_2 である。

【 0 9 6 8 】

更なる実施形態において、阻害化合物は、化学式 31 及びその付随する定義によって表され、式中 R_3 は OMe であり、A-B はエテニレンであり、 R'_3 は H である。

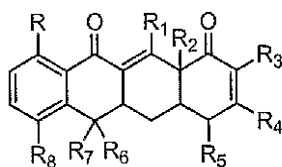
【 0 9 6 9 】

30

更に別の実施形態において、サーチイン阻害物質は以下の化学式 66 の化合物であり：

【 0 9 7 0 】

【 化 9 4 】



66

40

式中、発生毎に独立して、

R、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は、H、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラールキルである。

【 0 9 7 1 】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH である。

【 0 9 7 2 】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義

50

の化合物であり、式中 R_1 は OH である。

【0973】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_2 は OH である。

【0974】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_3 は $C(O)NH_2$ である。

【0975】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_4 は OH である。

10

【0976】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_5 は NMe_2 である。

【0977】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_6 はメチルである。

【0978】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_7 は OH である。

【0979】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R_8 は Cl である。

20

【0980】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、 R_1 は OH である。

【0981】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、 R_1 は OH であり、 R_2 は OH である。

【0982】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、 R_1 は OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は $C(O)NH_2$ である。

30

【0983】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、 R_1 は OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は $C(O)NH_2$ であり、 R_4 は OH である。

【0984】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、 R_1 は OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は $C(O)NH_2$ であり、 R_4 は OH であり、 R_5 は NMe_2 である。

40

【0985】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、 R_1 は OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は $C(O)NH_2$ であり、 R_4 は OH であり、 R_5 は NMe_2 であり、 R_6 はメチルである。

【0986】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、 R_1 は OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は $C(O)NH_2$ であり、 R_4 は OH であり、 R_5 は NMe_2 であり、 R_6 はメチルであり、 R_7 は OH である。

【0987】

50

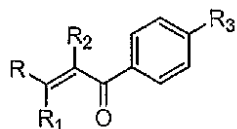
更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 66 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は OH であり、R₁ は OH であり、R₂ は OH であり、R₃ は C(O)NH₂ であり、R₄ は OH であり、R₅ は NMe₂ であり、R₆ はメチルであり、R₇ は OH であり、R₈ は Cl である。

【0988】

別の実施形態において、サーチイン阻害物質は以下の化学式 67 の化合物であり：

【0989】

【化95】



67

10

式中、発生毎に独立して、

R、R₁、R₂ 及び R₃ は、H、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルである。

【0990】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 67 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は Cl である。

20

【0991】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 67 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₁ は H である。

【0992】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 67 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₂ は H である。

【0993】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 67 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R₃ は Br である。

30

【0994】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 67 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は Cl であり、R₁ は H である。

【0995】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 67 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は Cl であり、R₁ は H であり、R₂ は H である。

【0996】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 67 及びその付随する定義の化合物であり、式中 R は Cl であり、R₁ は H であり、R₂ は H であり、R₃ は Br である。

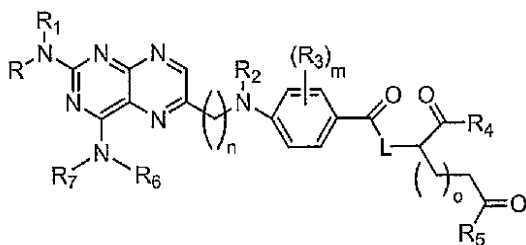
40

【0997】

別の実施形態において、サーチイン阻害物質は、以下の化学式 68 の化合物であり：

【0998】

【化 9 6】



68

式中、発生毎に独立して、

R、R₁、R₂、R₆ 及び R₇ は、H 又は置換若しくは未置換アルキル、アリール、アラ
ルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキ
ルであり；

R₃、R₄ 及び R₅ は、H、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハリド、アルコキシ、エーテ
ル、エステル、アミド、ケトン、カルボキシル酸、ニトロ、又は置換若しくは未置換アル
キル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリー
ル又はヘテロアラルキルであり；

L は O、NR 又は S であり；

m は 0 ～ 4 の整数であり；

n 及び o は 0 ～ 6 の整数である。

【0999】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 68 及びその付随する定義
の化合物であり、式中 R は H である。

【1000】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 68 及びその付随する定義
の化合物であり、式中 R₁ は H である。

【1001】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 68 及びその付随する定義
の化合物であり、式中 R₂ はメチルである。

【1002】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 68 及びその付随する定義
の化合物であり、式中 m は 0 である。

【1003】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 68 及びその付随する定義
の化合物であり、式中 R₄ は OH である。

【1004】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 68 及びその付随する定義
の化合物であり、式中 R₅ は OH である。

【1005】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 68 及びその付随する定義
の化合物であり、式中 R₆ は H である。

【1006】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 68 及びその付随する定義
の化合物であり、式中 R₇ は H である。

【1007】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 68 及びその付随する定義
の化合物であり、式中 L は NH である。

【1008】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式 68 及びその付随する定義
の化合物であり、式中 n は 1 である。

【1009】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式68及びその付随する定義の化合物であり、式中oは1である。

【1010】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式68及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はHである。

【1011】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式68及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はHであり、R₂はメチルである。

【1012】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式68及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はHであり、R₂はメチルであり、mは0である。

10

【1013】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式68及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はHであり、R₂はメチルであり、mは0であり、R₄はOHである。

【1014】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式68及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はHであり、R₂はメチルであり、mは0であり、R₄はOHであり、R₅はOHである。

20

【1015】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式68及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はHであり、R₂はメチルであり、mは0であり、R₄はOHであり、R₅はOHであり、R₆はHである。

【1016】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式68及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はHであり、R₂はメチルであり、mは0であり、R₄はOHであり、R₅はOHであり、R₆はHであり、R₇はHである。

【1017】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式68及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はHであり、R₂はメチルであり、mは0であり、R₄はOHであり、R₅はOHであり、R₆はHであり、R₇はHであり、LはNHである。

30

【1018】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式68及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はHであり、R₂はメチルであり、mは0であり、R₄はOHであり、R₅はOHであり、R₆はHであり、R₇はHであり、LはNHであり、nは1である。

【1019】

更なる実施形態において、サーチイン阻害物質は、化学式68及びその付随する定義の化合物であり、式中RはHであり、R₁はHであり、R₂はメチルであり、mは0であり、R₄はOHであり、R₅はOHであり、R₆はHであり、R₇はHであり、LはNHであり、nは1であり、oは1である。

40

【1020】

阻害化合物は表22の化合物の酸化型である場合もある。クロルテトラサイクリンの酸化型が活性物質である場合がある。

【1021】

又、化学式26～29、31及び66～68の化合物の薬学的に許容される添加塩及び複合体も含まれる。化合物が1つ以上の不斉中心を有する場合、特に記載がない限り、本

50

明細書で検討される化合物は、単一の立体異性体であるか、複数の立体異性体のラセミ混合物である場合がある。

【1022】

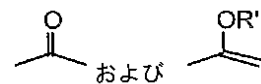
代表的な阻害化合物には、「対照速度に対する比率」が1未満である添付諸表に記載の化合物がある。

【1023】

化合物が不飽和炭素－炭素二重結合を有する場合、*c i s* (Z) 及び *t r a n s* (E) 異性体の両方が本明細書で検討される。化合物がケトエノール互変体、

【1024】

【化97】



といった互変体で存在する場合、各互変体は、R'での適切な置換により均衡して存在するか、ある形態に閉じ込められる形で存在するかにかかわらず、本明細書に記載の方法の範囲内に含まれるものとして検討される。何れか回における何れかの置換基の意義は、その意義、或いはその他何れかの発生におけるその他何れかの置換基の意義からは独立している。

【1025】

本明細書に示す方法には又、化学式26～29、31及び66～68の化合物のプロドラッグも含まれる。プロドラッグは、活性を有する親ドラッグを *i n v i v o* で放出する何れかの共有結合した担体と考えられている。

【1026】

i n v i t r o でも *i n v i v o* でも、サーチイン阻害化合物は、単独で又は他の治療薬と併用して投与される場合がある。一実施形態においては、1つ以上のサーチイン阻害化合物が投与される場合があり、例えば、少なくとも2、3、5、10種類又はそれ以上の種類のサーチイン阻害化合物が投与される場合がある。別の実施形態において、サーチイン阻害化合物は、別の治療薬と共に併用療法の一環として投与される場合がある。こうした併用療法の薬剤は、同時に投与される（例えば、1つ以上の治療薬が同時に投与される）場合もあれば、連続して投与される（種々の治療薬が投与計画において別々に投与される）場合もある。

【1027】

8. サーチイン阻害化合物の代表的な治療用途

特定の実施形態において、本明細書に記載のサーチイン阻害化合物は、凝固能低下を伴う疾患を有するかその疾患の発現リスクを有する対象等、止血作用が不十分な対象において、止血（血栓）を惹起するために使用される場合がある。本明細書で使用される「凝固能低下」という用語は、血栓形成の能力の低下又は不能を指す。こうした疾患には、血友病（血友病A又はB）等の出血性疾患、及び血栓因子又は血小板リガンドの欠乏（フォン・ウィルブラント病を来すフォン・ウィルブラント因子の欠乏等）に起因する疾患が含まれる。前凝固状態を誘導することにより、自然出血が予防又は停止され、外科手術に先立っても利益があり、創傷治癒も促進される。

【1028】

本発明のサーチイン阻害化合物は、血管構造に関連する疾患の治療にも有用である。本明細書で使用される「血管構造に関連する疾患」という用語は、血管の血液供給に依存する病理を有する疾患を指す。したがって、疾患部位の血管構造、例えば固形癌の腫瘍内血管構造において凝固状態を作り出すことによって、利益がもたらされることが検討されている。こうした血管構造に関連する疾患には、BPH、糖尿病性網膜症、血管再狭窄、動静脈奇形（AVM）、髄膜腫、血管腫、血管新生緑内障及び乾癬といった、良性及び悪性の腫瘍又は新生物が含まれる。又、この群には、滑膜炎、皮膚炎、子宮内膜症、血管線維腫、リウマチ性関節炎、アテローム斑、角膜移植片血管新生、血友病関節、過形成性癥

10

20

30

40

50

痕、osler-weber症候群、化膿性肉芽腫、水晶体後方線維増殖症、強皮症、トラコーマ及び血管癒着も含まれる。

【1029】

例示的实施形態において、本明細書に記載の方法及び組成物には、その他の前凝固化合物／療法を含む併用療法も含まれる場合がある。例えば、「置換療法」は、血友病A及びBを有する患者に補足因子V I I I又はIXをそれぞれ投与するという方法である。その他の血友病治療法には、遺伝子組み換え因子V I I aを投与する療法が含まれる。特定の膜設定により前凝固複合体の介助となる場合があることが認知されている。例えば、特定の活性化した凝集血小板は、血液凝固カスケードの複合体依存性反応が起こる場所において、前凝固リン脂質と同等の表面を提供すると考えられている。K. Mann, Thrombosis and Haemostasis, 82 (2): 165-174, (1999)を参照されたい。

10

【1030】

別の例示的实施形態において、主題となるサーチュイン阻害化合物は、P-セレクトリン活性のインデューサーと組み合わせられることで、腫瘍血管の血栓を惹起して、腫瘍を壊死させる場合がある。こうした療法は、例えば米国特許第5,877,289号に記載のような腫瘍血管構造に凝固因子をターゲティングするような方法を使用する。腫瘍の血管構造又は支質のマーカーは、特異的に導入され、その後抗体等の結合リガンドを使用してターゲティングされる場合がある。代表的な導入可能抗原には、E-セレクトリン、P-セレクトリン、MHCクラスII抗原、VCAM-1、ICAM-1、エンドグリン、LAM-1反応性のリガンド、血管アドレッシン及びその他の接着分子が含まれる。

20

【1031】

止血（血栓）を誘導する方法は又、細胞内のサーチュインのタンパク質レベルを低下させることを含む場合もある。タンパク質レベルの低下は、当該分野で既知の方法により達成することができる。例えば、サーチュインを標的とするsiRNA、アンチセンス又はリボザイムを細胞内に発現させることができる。ドミナントネガティブのサーチュイン突然変異体、例えば、脱アセチル化することのできないサーチュインを使用することもできる。例えば、Luo, et al., (2001) Cell 107: 137に記載されるSIRT1の突然変異体H363Yが使用可能である。或いは、転写を阻害する薬剤も使用することができる。

30

【1032】

9. 代表的な薬物スクリーニングアッセイ

特定の態様において、本発明は、神経変性障害及び血液凝固障害を処置又は予防するための化合物（物質）を同定するためのスクリーニング方法を提供する。主題となるスクリーニング法によって同定される候補化合物を、対象、必要とする対象に投与することができる。こうした療法を必要とする対象は、神経変性障害又は血液凝固障害を煩う対象、又は家族歴等から想像するにこれらの疾患を有する又は有する可能性が高い対象である場合がある。代表的な物質は本明細書に記載の物質である。

【1033】

特定の实施形態において、本明細書に記載の化合物、例えばサーチュイン活性化物質又は阻害物質は、当該分野で既知の何れかの標準的アッセイで測定した場合に、著明な又は検出可能な抗酸化作用を有さない。例えば、化合物は、O₂ラジカル等のフリーラジカルを著明に除去するわけではない。化合物は、レスベラトロール等の別の化合物に比べて抗酸化作用が約1/2、1/3、1/5、1/10、1/30又は1/100未満である場合がある。

40

【1034】

化合物は又、約10⁻⁹M、10⁻¹⁰M、10⁻¹¹M、10⁻¹²M又はそれ以下のサーチュインに対する結合親和性を有する場合がある。化合物は、基質に対するサーチュインのK_m又はNAD⁺を、少なくとも約1/2、1/3、1/4、1/5、1/10、1/20、1/30、1/50又は1/100に減少させる場合がある。化合物は、サ

50

サーチウインの V_{max} を少なくとも約 2、3、4、5、10、20、30、50 又は 100 倍に増加させる場合がある。サーチウインの V_{max} を増加させる場合がある代表的な化合物には、例えば、化学式 69～72 の化合物等のイソニコチンアミドの類似体、及び／又は化学式 73～76 の化合物等の O-アセチル-ADP-リボースの類似体が含まれる。化合物は、約 1 nM 未満、約 10 nM 未満、約 100 nM 未満、約 1 μ M 未満、約 10 μ M 未満、約 100 μ M 未満、又は約 1～10 nM、約 10～100 nM、約 0.1～1 μ M、約 1～10 μ M、又は約 10～100 μ M のサーチウインの脱アセチル化活性を活性化する EC_{50} を有する場合がある。化合物は、実施例に記載の無細胞アッセイ又は細胞ベースのアッセイで測定した場合に、サーチウインの脱アセチル化活性を少なくとも 5、10、20、30、50 又は 100 倍活性化する場合がある。化合物は、同濃度のレスベラトロール又は本明細書に記載のその他の化合物に比べて、SIRT1 の脱アセチル化活性を少なくとも 10%、30%、50%、80%、2 倍、5 倍、10 倍、50 倍又は 100 倍にする場合がある。化合物は又、SIRT1 を活性化する EC_{50} よりも少なくとも約 10 倍、20 倍、30 倍、50 倍 SIRT5 を活性化する EC_{50} を有する場合もある。

10

【1035】

例示的实施形態において、本明細書に記載の方法及び組成物には、(i) 基質に対するサーチウインの K_m 又は NAD^+ を少なくとも約 1/2、1/3、1/4、1/5、1/10、1/20、1/30、1/50 又は 1/100 に減少させるサーチウイン活性化化合物を少なくとも 1 つ、及び (ii) サーチウインの V_{max} を少なくとも約 2、3、4、5、10、20、30、50 又は 100 倍に増加させるサーチウイン活性化化合物を少なくとも 1 つ含む併用療法が含まれる場合がある。一実施形態において、併用療法は、(i) 化学式 1～25、30 及び 32～65 のサーチウイン活性化化合物を少なくとも 1 つ、(ii) 化学式 69～76 のサーチウイン活性化化合物を少なくとも 1 つ、及び (iii) 化学式 77～88 のサーチウイン活性化化合物を少なくとも 1 つという選択肢から少なくとも 2 つを含む場合がある。

20

【1036】

化合物は、細胞の細胞質膜を通過する場合がある。例えば、化合物は、少なくとも約 20%、50%、75%、80%、90% 又は 95% の細胞透過性を有する場合がある。

【1037】

本明細書に記載の化合物は又、以下の特徴を 1 つ以上有する場合もある：化合物は基本的に細胞又は対象に対して非毒性である場合がある；化合物は有機分子であるか、2000 AMU 以下、1000 AMU 以下の小さな分子である場合がある；化合物は正常な大気条件下で半減期が少なくとも約 30 日、60 日、120 日、6 ヶ月又は 1 年となる場合がある；化合物はレスベラトロールに比べて溶液中で約 50%、2 倍、5 倍、10 倍、30 倍、50 倍又は 100 倍安定している場合がある；化合物は DNA 修復因子 Ku70 の脱アセチル化を促進する。化合物は RelA/p65 の脱アセチル化を促進する場合がある；化合物は一般の回転率を上昇させ、細胞の TNF 誘発性アポトーシスに対する感受性を高める場合がある。

30

【1038】

化合物の SIRT1 等のサーチウインの活性に対する作用は、Howitz, et al., 同上、又は米国特許出願第 2005/0136537 号及び第 2005/0099173 号に記載の通りに、又は以下の通りに測定される場合がある。例えば、サーチウインタパク質は、化合物と *in vitro* で、即ち溶液中又は細胞内で接触させる場合がある。一実施形態において、サーチウインタパク質は、溶液中で化合物と接触させて、そのサーチウインの活性、例えばヒストン、p53 又はその一部といったタンパク質の脱アセチル化を行う能力が測定される。一般的に、サーチウインは、少なくとも生物学的活性の一つ、例えば脱アセチル化作用が化合物の不在時よりも存在時に高くなるか低くなる場合に、化合物によって活性化又は阻害される。活性化又は阻害では、少なくとも約 10%、30%、50%、100% (即ち 2 倍)、3 倍、10 倍、30 倍又は 100 倍の

40

50

効果を持つ場合がある。

【1039】

サーチインが活性化されているか阻害されているかについては、例えばそのサーチイン又はサーチインを含有する細胞若しくは細胞抽出物を脱アセチル化の標的となるヒストン、p53タンパク質又はその一部等と接触させて、脱アセチル化の標的のアセチル化のレベルを測定することによって判定することができる。試験対象となるサーチインとインキュベートした標的のアセチル化のレベルが、対照サーチインのアセチル化のレベルよりも高ければ、その試験対象となっているサーチインは活性化されていることが分かる。逆に、試験対象となるサーチインとインキュベートした標的のアセチル化のレベルが、対照サーチインのアセチル化のレベルよりも低ければ、その試験対象となっているサーチインは阻害されていることが分かる。対照サーチインは、遺伝子組み換えによって調製した、それまでにサーチイン活性化又は阻害化合物と接触させたことのないサーチインである場合がある。

10

【1040】

対象が神経変性障害又は血液凝固障害を有する又は今後発症する確率を測定するアッセイは、当該分野で既知である。例えば、こうしたアッセイは、対象におけるSIRT1等のサーチインの活性又は発現(mRNA、pre-mRNA又はタンパク質)レベルを測定することを含む場合がある。対象におけるサーチインの活性又は発現が低ければ、その対象は神経変性障害又は血液凝固障害又はその続発性疾患を有しているか、発症する可能性が高いことを示す。反対に、対象におけるサーチインの活性又は発現が高ければ、その対象は神経変性障害又は血液凝固障害を発症することから保護されているか、保護されている可能性が高いことを示す。その他のアッセイには、サーチインの活性又は発現レベルを測定することが含まれる。

20

【1041】

特定の実施形態において、方法は、例えばHowitz, et al., 同上に記載の通り、サーチインを被験物質と接触させ、その被験物質がサーチイン、例えばSIRT1の活性に与える作用を測定することを含む場合がある。この方法の最初の手順は又、サーチインを含む細胞を被験物質と接触させ、その被験物質がサーチインの活性又は発現レベルに及ぼす作用を測定することを含む場合もある。サーチインの発現レベルは、サーチインのmRNA、pre-mRNA又はタンパク質レベルを測定することによって判定される場合がある。この方法のその他の手順は、被験物質を神経変性障害又は血液凝固障害の動物モデルで試験することを含む場合がある。こうした動物モデルは当該分野で既知である。スクリーニング法は更に、被験物質の毒性及び副作用を測定する手順を含む場合がある。

30

【1042】

10. 薬学的製剤及び投与法

本方法に基づき使用するための薬学的組成物は、1つ以上の生理学的に許容される担体又は調剤を使用して、従来の方法で調合される場合がある。このため、サーチイン活性化又は阻害化合物及びその生理学的に許容される塩及び溶媒は、例えば注射(皮下、筋注、腹腔内注射等)、吸入又は吹入(経口又は経鼻の何れか)、経口、口腔、非経口、舌下又は直腸投与等による投与用に調合される場合がある。一実施形態において、化合物は、標的となる細胞、例えば神経細胞又は血液細胞の存在する部位に局所的に投与される。

40

【1043】

化合物は、全身投与、局所投与又は限局性投与をはじめとする多岐にわたる投与法用に調合することができる。技法及び調合については、一般的にRemington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PAに記載されている。全身投与の場合は、筋注、静注、腹腔内及び皮下をはじめとする注射が好ましい。注射の場合、化合物は、溶液中で、好ましくはハंक溶液又はリンゲル液といった生理学的に適合する緩衝液中で調合してもよい。又、化合物は、固形に調合され、使用直前に再溶解又は懸濁される場合もある。凍結

50

乾燥型も含まれる。

【1044】

経口投与の場合、薬学的組成物は、結合剤（ゼラチン化前のトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース等）；充填剤（乳糖、微結晶セルロース又はリン酸水素カルシウム等）；滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ等）；崩壊剤（ジャガイモデンプン又はナトリウムデンプングリコレート等）；又は湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム等）といった薬学的に許容される調剤と共に従来の方法で調製した、例えば錠剤、ロゼンジ又はカプセル剤の形態をとる場合がある。錠剤は当該分野で既知の方法でコーティングされる場合がある。経口投与用の液体調剤は、例えば溶液、シロップ又は懸濁液の形態をとる場合もあれば、使用前に水又はその他の担体と調製できる乾燥産物にする場合もある。こうした液体調剤は、懸濁剤（ソルビトールシロップ、セルロース誘導体又は水素化食用脂肪等）；乳化剤（レシチン又はアカシア）；非水性担体（at i o n d o i l、油性エステル、エチルアルコール又は分画植物油等）；及び保存剤（メチル又はプロピル－p－ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸等）といった、薬学的に許容される添加剤と共に、従来の方法で調製される場合がある。調剤は又、緩衝液塩、風味剤、着色剤及び甘味剤を適宜含有する場合もある。経口投与用の調剤は、活性化合物を持続放出できるように好適に調合される場合がある。

10

【1045】

レスベラトロール等のポリフェノール類は、特に液体又は半固形の形態では酸化して、サーチュイン刺激活性を失うことがある。ポリフェノール含有化合物の酸化を防止し、サーチュイン刺激活性を維持するため、化合物は窒素大気内で保存される場合もあれば、酸素を締め出すカプセル及び／又はホイル包装（C a p s u g e l^{T M}等）によって密封される場合もある。

20

【1046】

吸入投与の場合、化合物は、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又はその他の好適なガス等の好適な噴射剤を使用して、加圧パック又はネブライザーからエアゾールスプレーの形態で都合よく送達される場合がある。加圧エアゾールの場合、用量単位は、測定された量を送達するためのバルブを用意することによって測定される場合がある。インヘイラー又は吸入器内で使用する、例えばゼラチンのカプセル及びカートリッジは、化合物の粉末混合物及び乳糖又はデンプン等の好適な粉末基剤を含むように調合される場合がある。

30

【1047】

化合物は、注射、例えばボーラス注射又は持続的注入によって非経口投与するように調合される場合がある。注射用の製剤は、例えばアンプル又は多数回使用容器等に保存剤を添加した単位用量剤型をとる場合がある。組成物は、油性又は水性の担体中の懸濁液、溶液又はエマルジョンの形態をとる場合もあれば、懸濁剤、安定剤及び／又は分散剤等の調合薬を含有する場合もある。或いは、活性成分は、使用前に滅菌無発熱物質水等の好適な担体で調製する粉末となる場合がある。

【1048】

化合物は又、坐剤又は浣腸といった、ココアバターやその他のグリセリド等の従来の坐剤基剤を含有する直腸用組成物中で調合される場合もある。

40

【1049】

前述の製剤に加えて、化合物は、デポ製剤として調合される場合もある。こうした持続性製剤は、埋め込み（例えば皮下又は筋肉内）又は筋肉内注射によって投与される場合がある。このため、例えば、化合物は、好適なポリマー又は疎水性素材（例えば許容されるエマルジョン等）又はイオン交換樹脂と共に、又は溶けにくい誘導体、例えば溶けにくい塩として調合される場合がある。徐放性製剤にはパッチも含まれる。

【1050】

特定の実施形態において、薬学的組成物は、当該分野で既知の医療器具で投与することができる。例えば、本明細書に記載の薬学的組成物は、米国特許第 5, 3 9 9, 1 6 3 号

40

、第5, 383, 851号、第5, 312, 335号、第5, 064, 413号、第4, 941, 880号、第4, 790, 824号又は第4, 596, 556号に開示される器具のような、針のない皮下注射器で投与することができる。本発明において有用な既知のインプラント及びモジュールの例には、薬物を制御された速度で分散させる埋め込み型マイクロインフュージョンポンプを開示する米国特許第4, 487, 603号；薬物を皮膚を通過して投与する治療器具を開示する米国特許第4, 486, 194号；薬物を正確な注入速度で送達するための薬物注入ポンプを開示する米国特許第4, 447, 233号；持続的な薬物送達のための可変量埋め込み型注入装置を開示する米国特許第4, 447, 224号；マルチチャンバー室を有する浸透圧薬物送達システムを開示する米国特許第4, 439, 196号；及び浸透圧薬物送達システムを開示する米国特許第4, 475, 196号が含まれる。当然ながら、その他多くのインプラント、送達システム及びモジュールも知られている。

10

【1051】

特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、中枢神経系（CNS）へ送達するために調合することができる（Begley, Pharmacology & Therapeutics 104: 29-45 (2004)）。CNSへ薬物を送達する従来の手法には、神経外科的手法（脳内注射又は脳室内注入等）；BBBの内因性輸送経路の一つを開拓する試みのもと行われる薬剤の分子操作（内皮細胞表面の分子に親和性を有する輸送ペプチドを、それ自体ではBBBを越えることのできない薬剤と共に包含するキメラ融合タンパク質の産生等）、薬剤の脂溶性を高めるべく設計された薬理学的戦略（水溶性薬剤と脂質又はコレステロール担体との抱合等）；及び高浸透圧の破綻によるBBBの完全性の一時的な破綻（マンニトール溶液の頸動脈への注入、アンギオテンシンペプチド等の生物学的に活性を有する物質の使用による）が含まれる。

20

【1052】

特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、in vivoで適切に分布するように調合することができる。例えば、血液脳関門（BBB）は多くの高親水性化合物を締め出す。治療薬がBBBを越えられるようにするには（望ましい場合）、例えばリポソーム中で調合することができる。リポソームの製造方法については、米国特許第4, 522, 811号；第5, 374, 548号；及び第5, 399, 331号を参照されたい。リポソームには、特異的な細胞又は臓器に選択的に輸送されて、標的とする薬物送達を向上させる1つ以上の成分が含まれる場合がある（例えば、V. V. Rande (1989) J. Clin. Pharmacol. 29: 685を参照）。

30

【1053】

主題となる化合物を使用して神経学的疾患を処置する場合、組成物は、罹患している神経組織及び細胞がサーチュイン調節物質に曝露されるような経路及び方法で投与される場合がある。この考察は、治療用化合物の脳への送達を制限する血液脳関門（BBB）を有する中枢神経系を治療する場合に特に重要となる。脱髄疾患においては、血液脳関門の易感染性によって、全身投与（皮下投与、静脈内投与又は経口投与等）による活性物質の送達が可能となる場合がある。より直接的な送達が有益又は必要な場合には、主題となる化合物をCNSに送達する方法が使用される場合がある。この投与方法は、髄腔内又は脳室内の経路又はCNS領域へのインプラントを介して脳脊髄液に直接注入することを伴う場合がある。特定の神経集合体へ直接的な脳内注入も検討されている。例えば、Gill, et al., Nat. Med., 9: 589-595, 2003を参照されたい。

40

【1054】

その他の脳内に位置する罹患した神経細胞を治療する方法は、留置カテーテル等の埋め込み型器具を使用して、それを介して適切な製剤を施したサーチュイン調節物質を直接神経細胞へと注入する。頭蓋内侵入に使用されるカテーテルは一般的には、その脳への導入による外傷ができるだけ最小限になるように製造されている。挿入時に外傷を最小限にするのに加えて、特定の挿入カテーテルは予期しない動きによって外傷を生じることなく埋

50

め込まれ続けられていなければならない。場合により、カテーテルを埋め込み、患者の脳内に数週間以上留置することもある。カテーテルの位置移動は、留置時又はこうした長期間のうちによく起こる。このため、カテーテルは正確に留置できなくてはならず、できるだけ生体適合性を有していなければならない。これらの要件に応え、頭蓋内用カテーテルは一般的には細く、軟らかく、滑らかな表面を持ち、接触する脳組織の量は最小限に、接触した脳組織の損傷も最小限になるように設計されている。CNSへの送達では、髄腔内への送達を例えばOmmayaレザバーを使用して行うことができる。米国特許第5,455,044号は、CNS送達のための分散システムの使用を提供しており、米国特許第5,558,852号はCNS送達を考察している。

【1055】

更に別の実施形態において、サーチイン調節物質は薬物輸送物質又は上述のような血液脳関門の通過を可能にする担体と結合する(Bickel, U. Adv. Drug Deliv. Rev. 46:247-79 (2001))。この目的に有用な薬物輸送物質及び担体は、脂質、陽イオン化アルブミン、インスリン受容体抗体、トランスフェリン受容体抗体、OX26 MA b (Partridge et al., Pharm. Res. 15:576-82 (1998); Deguchi et al., Bioconj. Chem. 10:32-37 (1999))、リボソーム、微粒子又はナノ粒子である。これらの担体は吸収性取り込み又は受容体が仲介するエンドサイトーシスによるインターナリゼーションにより、血液脳関門を通過する。免疫リボソーム(抗体が指示を出すリボソーム)が調製されて、抗新生物剤であるダウノマイシンをラットの脳に送達することができたという(Huwyler, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 93:14164-14169 (1996))。活性物質を哺乳類の脳に送達することができるという、生物分子学的脂肪親和性複合体も説明されている(米国特許第5,716,614号)。アビジンを担体に又はサーチイン調節物質に直接的に抱合させることで、抱合体の吸収が介するエンドサイトーシスが可能になり、薬物送達に有用な方法が提供される。これらの製剤は、神経系における損傷を引き起こす免疫反応を標的にしながら、サーチイン調節物質の全身投与を可能にする。或いは、サーチイン調節物質を含有するこの抱合体及び担体をCNSに直接送達する場合もある。

【1056】

CNSへのサーチイン調節物質の送達は、高張性のマンニトール溶液の頭蓋内注入等、血液脳関門の破綻にも頼っている。或いは、サーチイン調節物質を血液脳関門の通過を増加させる物質と共に投与することが好ましい。これらの化合物は、血液脳関門の透過性を高める作用を有しており、主題となるサーチイン調節物質と抱合することもあれば抱合しないこともある。これらの物質の例には、ブラジキニン及び作動薬誘導体(米国特許第5,112,596号)及び受容体媒介性透過物質(permeabilizer)(米国特許第5,268,164号及び第5,506,206号)が含まれるが、これらに限定されない。この溶液を静脈内(頸動脈を介する等)又はその他の許容可能な経路から導入する。破綻と同時又は破綻に続いて、ナノ粒子又はリボソーム等の薬学的に許容される担体を宿主に導入して、サーチイン調節物質を脳へ送達する。

【1057】

薬学的有効量を脳に投与することは、米国特許第6,342,478号及び第5,624,898号及びPCT出願第WO033813A1号、第WO09901229A1号及び第WO044350A1号に記載のように、嗅神経経路から達成する場合がある。嗅神経系を介して薬学的に許容される担体でサーチイン調節物質を送達することは、血液脳関門を通過してその薬剤を直接的に脳へと送達することが可能であるということである。この場合、サーチイン調節物質は生理学的液体によって殆ど希釈されていないため、高濃度のサーチイン調節物質の送達が可能である。投与は、好適な担体に乗せたサーチイン調節物質を、滴剤、スプレー又は粉末の形状で鼻内に塗布することによって行う。親水性で300ダルトンを越える化合物であれば、上述のような嗅神経を使用する方法で

10

20

30

40

50

は治療有効量が送達できないことがある。これらの化合物だけでなく、他の全ての化合物は、電氣的移送及び／又は音波泳動法等の物理的な強化技術によりより迅速且つより有効に送達される場合がある。電氣的移送等の強化技術の使用は、生物学的活性物質を用量と速度を制御しながら送達でき、用量は個人の需要に合わせて予めプログラミングしておくという追加の利点も有する。

【1058】

脳へと至る別のBBB迂回経路は、視神経によって提供される。長さ約4cmの視神経は、後方へ向かい、眼窩の後方部の中央を通る。その後視神経管を伝って、頭蓋腔へと入り、視神経交叉部に至る。視神経は3つの鞘に閉じ込められており、これらは脳膜とつながっており、眼球の裏まで延びている。このため、視神経と脳構造との間には直接的なつながりがある。Itaya及びvan Hoessenは、小麦胚芽凝集素－ホースラディッシュペルオキシダーゼを眼内注射した後、上丘の浅上丘灰白層において、ニューロンの経ニューロン逆行性標識を説明した。ひよこ、ラット及びサルに小麦胚芽凝集素－ホースラディッシュペルオキシダーゼを眼内注射した後、視覚系におけるその分布を検討したところ、この抱合体のin vivoにおける経ニューロンの輸送が早期の段階で観察された。このため、サーチイン調節物質は非侵襲的な送達方法及びBBBを迂回した眼経路を使用する装置により、CNSへ直接送達することができることが想像される。

10

【1059】

持続放出動態を達成するための一つの可能性は、活性化合物をナノ粒子に包埋又はカプセル化することである。ナノ粒子は粉末、添加調剤との混合粉末又は懸濁液として投与することができる。ナノ粒子のコロイド状懸濁液は、小径のカニューレから容易に投与することができる。

20

【1060】

ナノ粒子は直径約5nm～約1000nmの粒子である。本明細書で使用される「ナノ粒子」という用語は、活性化合物が分散されたポリマーマトリックスによって形成される「ナノ球体」とも呼ばれる粒子を指し、「ナノカプセル」とも呼ばれるポリマー膜で囲まれた活性化合物を含有するコアからなるナノ粒子も指す。特定の実施形態において、ナノ粒子は直径が約50nmから約500nm、特に約100nmから約200nmであるのが好ましい。

【1061】

ナノ粒子は、分散モノマーのin situ重合又は予め成型されたポリマーの使用によって調製することができる。in situで調製されたポリマーは生体内で分解できないことが多いか、毒性学的に深刻な副産物を含有していることが多いため、予め成型されたポリマーから調製されたナノ粒子が好ましい。予め成型されたポリマーから調製されたナノ粒子は、種々の技術、例えばエマルジョンの蒸発、溶媒の除去、塩析、機械的挽き割り、マイクロ沈殿及び乳化の放散によって調製することができる。

30

【1062】

上述の方法を使用して、ナノ粒子は種々のポリマーから成型することができる。本発明の方法で使用される場合は、生体適合性ポリマーから製造されたナノ粒子が好ましい。「生体適合性」という用語は、生物学的環境に導入後もその生物学的環境に深刻な影響をもたらさない素材を指す。生体適合性ポリマーの中でも、特に好ましいのは生体分解性のポリマーである。「生体分解性」という用語は、生物学的環境に導入後に、酵素又は化学的に分解されて小さな分子になり、その後排泄されることができる素材を指す。例には、ヒドロキシカルボキシル酸からのポリエステル、例えばポリ(乳酸)(PLA)、ポリ(グリコール酸)(PGA)、ポリカプロラクトン(PCL)、乳酸及びグリコール酸のコポリマー(PLGA)、乳酸と化プロラクトンのコポリマー、ポリεプロピラカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸及びポリ(オルソ)エステル、ポリウレタン、ポリ無水物、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、アルギネート等の天然ポリマー及びデキストラン、セルロースをはじめとするその他の多糖類、コラーゲン及びアルブミンが含まれる。

40

50

【1063】

好適な表面調節物質は、好ましくは既知の有機及び無機の薬学的製剤から選択するのがよい。こうした調剤としては、種々のポリマー、低分子量オリゴマー、天然製品及び界面活性化物質が含まれる。好ましい表面調節物質は、非イオン性及びイオン性界面活性化物質である。表面調節物質の代表例には、ゼラチン、カゼイン、レシチン（ホスファチド）、アラビアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンズアルコニウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセロール、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、セトマクロゴール1000等のマクロゴールエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、市販のTweensTM、ポリエチレングリコール、ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド状シリコンジオキシド、ホスフェート、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、非結晶セルロース、珪酸マグネシウムアルミニウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール及びポリビニルピロリドン（PVP）が含まれる。これらの表面調節物質の殆どは、既知の薬学的製剤であり、American Pharmaceutical AssociationとThe Pharmaceutical Society of Great Britainが共同で出版した、Handbook of Pharmaceutical Excipients, the Pharmaceutical Press, 1986に詳述されている。

10

20

【1064】

ナノ粒子の調製に関する更なる説明は、例えば米国特許第6,264,922号に認められる。その内容は本明細書に参考として組み入れられている。

【1065】

リポソームは容易に注射が可能な更なる薬物送達システムである。したがって、本発明の方法では、活性化化合物はリポソーム送達システムでも投与することができる。リポソームは当業者には既知である。リポソームは、コレステロール、ホスファチジルコリンのステアリルアミン等種々のリン脂質から形成することができる。本発明の方法に使用可能なリポソームは、単ラメラ小胞、大きな単ラメラ小胞及び多重ラメラ小胞をはじめとするが、これらに限定されないあらゆる種類のリポソームを包含する。

30

【1066】

リポソームは多岐にわたる治療目的に使用され、特に治療薬を標的細胞に運搬するのに使用される。有利なことに、リポソーム-薬物配合物は優れた薬物送達特性を有しており、これには例えば薬物の持続放出も含まれる。リポソームが標的領域、細胞又は部位に到達するには長期の循環時間を必要とすることが多い。特に、標的領域、細胞又は部位が投与部位の近くに位置していない場合は、この時間が必要である。例えば、リポソームを全身投与する場合、リポソームを親水性の物質でコーティングするのが好ましい。例えば、ポリエチレングリコール（PEG）等の親水性ポリマー鎖でコーティングを行い、リポソームの血液循環寿命を延長させる。こうした表面改質を行ったリポソームは一般的に「長期循環型」又は「立体的に安定化した」リポソームと呼ばれる。

40

【1067】

リポソームに対する表面改質の一つは、一般的には分子量が約1000ダルトン（Da）から約5000DaのPEG鎖の付着であり、又、脂質の約5モル%がリポソームを形成しており（Stealth Liposomes, CRC Press, Lasica, D. and Martin, F., eds., Boca Raton Fla., (1995)）、そこで言及されている参考文献である。こうしたリポソームが示す薬物動態は、リポソームの肝臓や脾臓による単核食細胞系（MPS）を介したリポソームの取り込みが用量依存性に減少することが特徴であり、表面改質を行っていないリポソームが迅速に血中から取り除かれ、肝臓や脾臓に蓄積するのに対して、血液循環時間

50

が著明に長い。

【1068】

特定の実施形態において、複合体は、複合体の循環半減期を延長するために、又は核酸の分解、例えばヌクレアーゼによる分解に対する抵抗性を高めるために保護される。

【1069】

本明細書で使用される「保護」及びその類語である「保護された」等の用語は、本明細書で記載の複合体と血清の補体又は血清中に *in vitro* 又は *in vivo* で存在する他の種の補体との非特異的相互作用を低減するための「保護成分」の能力を指す。保護成分は、複合体とこれらの種との相互作用又は結合を、例えば非特異的立体的又は非特異的電子的相互作用をはじめとする1つ以上の機序を介して減少させる。こうした相互作用の例には、非特異的静電氣的相互作用、電荷相互作用、Van der Waals 相互作用、立体阻害等が含まれる。保護成分として働く成分については、血清補体又は他の種との相互作用、関連又は結合を低減させる機序は同定される必要はない。その成分が保護成分として働くかどうかは、複合体が血清成分と結合するかどうか、又結合するとすればどの程度まで結合するかを決定することによって判断することができる。

【1070】

「保護成分」は多機能であってもよいことに留意する必要がある。例えば、保護成分は、例えば標的因子としても機能する場合がある。保護成分は、複合体を保護する機序の観点からも多機能であるといえる。提唱されている機序又は理論によって制限されることは望まないが、こうした多機能の保護成分の例は、PPAA 又は PEA 等の pH 感受性エンドソーム膜破壊合成ポリマーである。特定のポリ(アルキルアクリル酸)は、外側の細胞表面膜は無傷のまま、エンドソーム膜を破壊することが明らかになっており (Stayton, et al., (2000) J. Control. Release 65:203-220; Murthy, et al., (1999) J. Control. Release 61:137-143; WO99/34831号)、それによって標的因子としての細胞の生体利用率及び機能は高まる。しかし、PPAA は血清補体とそれが組み込まれている複合体との結合を低減し、保護成分としての機能を果たしている。

【1071】

レスベラトロールやその誘導体等のサーチュイン調節物質の製剤、特に溶液を生成する別の方法は、シクロデキストリンを使用するものである。シクロデキストリンとは α -、 β - 又は γ -シクロデキストリンを意味する。シクロデキストリンの詳細は Pitha et al., による米国特許第 4,727,064 号に記載があり、その内容は本明細書に参考として組み入れられている。シクロデキストリンはグルコースの環状オリゴマーである。これらの化合物は、その分子がシクロデキストリン分子の脂質親和体を求める腔に適合することのできるあらゆる薬物と封入複合体を形成する。

【1072】

本発明に基づく組成物のシクロデキストリンは、 α -、 β - 又は γ -シクロデキストリンである。 α -シクロデキストリンは、6 個のグルコピラノースユニットを含む。 β -シクロデキストリンは 7 個のグルコピラノースユニットを含む。 γ -シクロデキストリンは 8 個のグルコピラノースユニットを含む。その分子は、 α -、 β - 又は γ -シクロデキストリンでそれぞれ、コア開口部が 4.7~5.3 オングストローム、6.0~6.5 オングストローム及び 7.5~8.3 オングストロームである円錐台の形状を有すると考えられている。本発明に基づく組成物は、2 つ以上の α -、 β - 又は γ -シクロデキストリンの混合物を含む場合がある。但し、一般的に、本発明に基づく組成物は α -、 β - 又は γ -シクロデキストリンの 1 つのみを含む。

【1073】

本発明に基づく組成物中で最も好ましいシクロデキストリンは、無定形のシクロデキストリン化合物である。無定形のシクロデキストリンとは、非結晶のシクロデキストリン混合物であって、その混合物が α -、 β - 又は γ -シクロデキストリンから調製されている

ことを意味する。一般的に、無定形のシクロデキストリンは、所望の種類シクロデキストリンを非選択的にアルキル化することによって調製することができる。この目的に好適なアルキル化剤の例には、酸化プロピレン、グリシドール、ヨードアセタミド、クロロアセテート及び2-ジエチルアミノエチルクロリドが含まれるが、これらに限定されない。反応を実行して、複数の構成要素を含む混合物を回収し、それによってシクロデキストリンの結晶化を防ぐ。種々のアルキル化シクロデキストリンを生成することができ、それらは無論のこと、シクロデキストリンの出発材料及び使用するアルキル化剤によって異なる。無定形シクロデキストリンのうち、本発明に基づく組成物に好適であるのは、 β -シクロデキストリンのヒドロキシプロピル、ヒドロキシエチル、グルコシル、マルトシル及びマルトトリオシル誘導体、カルボキシアミドメチルー β -シクロデキストリン、カルボキシメチルー β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリン及びジエチルアミノ β -シクロデキストリンである。

10

【1074】

シクロデキストリンの存在下で溶解するレスベラトロールの一例が、Marier, et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 302: 369-373 (2002)に記載されており、その内容は本明細書に参考として組み入れられており、そこではレスベラトロール溶液6mg/mLを、20%ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリンを含有する0.9%生食水を使用して調製した。

【1075】

上述の通り、本発明の主題となる組成物は、好ましくは置換無定形シクロデキストリン及び1つ以上のサーチュイン調節物質の水性調製物を包含する。サーチュイン調節物質とシクロデキストリンの相対量は、各サーチュイン調節物質の相対量及び化合物に対するシクロデキストリンの作用によって異なる。一般的に、シクロデキストリン化合物の重量に対するサーチュイン調節物質の化合物の重量比は、1:1~1:100である。サーチュイン調節物質から選択した化合物のシクロデキストリンに対する重量-重量比は、1:5~1:50、更に好ましくは1:10~1:20であるのが、サーチュイン調節物質の循環利用能を増加させるのに最も有効であると考えられる。

20

【1076】

重要なのは、サーチュイン調節物質及びシクロデキストリンを包含する水性溶液を非経口的に、特に静脈内経路で投与する場合、シクロデキストリンは実質的に発熱作用を有する汚染物質を持たない。無定形シクロデキストリンの形態等、種々の形態のシクロデキストリンは、Sigma-Aldrich, Inc. (米国ミズーリ州セントルイス)をはじめとする多数の業者から購入することができる。ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリンの製造方法は、本明細書に参考として組み入れられているPitha et al., による米国特許第4,727,064号に開示されている。

30

【1077】

可溶化合物のためのシクロデキストリンの使用に関する更なる説明が、米国特許第2005/0026849号に認められ、その内容は本明細書に参考として組み入れられている。

【1078】

迅速に崩壊するか溶解する剤型は、薬学的活性物質の迅速な吸収、特に口腔内及び舌下の吸収に有用である。迅速に溶解する剤型は、カプレットや錠剤等の一般的な固形剤型を嚥下するのが困難な高齢患者や小児患者等の患者に有用である。又、迅速に溶解する剤型は、チュワブル剤型に伴う欠点を回避することができ、活性物質が患者の口腔内に長時間留まることで、味のマスキング剤を使用する量や、舌触りの悪い活性物質が患者に不快感を及ぼす程度を判断するに当たって重要な役割を果たす。

40

【1079】

こうした問題を解決するため、製造者等は多数の即溶性固形経口製剤を開発してきた。これらは、Cima Labs、Fruis Technologies Ltd., Prographarm、R. P. Scherer、Yamanouchi-Shak

50

Lee及びMcNeil-PPC, Incから入手可能である。これらの製造者は全て異なる種類の即溶性固形経口剤型を上市している。例えばCima Labsが取得した米国特許第5,607,697号、第5,503,846号、第5,223,264号、第5,401,513号、第5,219,574号及び第5,178,878号、第WO98/46215号、第WO98/14179号、Fuisz Technologies、現在はBiovailの一部が取得した米国特許第5,871,781号、第5,869,098号、第5,866,163号、第5,851,553号、第5,622,719号、第5,567,439号及び第5,587,172号、Prographarmが取得した米国特許第5,464,632号、R. P. Schererが取得した米国特許第4,642,903号、第5,188,825号、第5,631,023号、第5,827,541号、Yamanouchi-Shakleeが取得した米国特許第5,576,014号及び第5,446,464号、Janssenが取得した米国特許第5,807,576号、第5,635,210号、第5,595,761号、第5,587,180号及び第5,776,491号、Eurand America Inc. が取得した米国特許第5,639,475号及び第5,709,886号、L. A. B. Pharmaceutical Researchが取得した米国特許第5,807,578号及び第5,807,577号、Schering Corporationが取得した米国特許第5,112,616号及び第5,073,374号、Laboratoire L. LaFonが取得した米国特許第4,616,047号、Takeda Chemicals Inc., が取得した米国特許第5,501,861号、Elanが取得した米国特許第6,316,029号を参照されたい。

【1080】

即溶錠剤製剤のある例において、噴霧乾燥又は前圧縮プロセスの何れかで製造した即溶錠剤用の顆粒を調剤と混合し、従来の打錠機で打錠する。顆粒は、低密度の、成型適性の高い糖類、成型適性の低い糖類、ポリオールを組み合わせといった種々の担体と結合させて、その後直接的に打錠すると、優れた溶解及び崩壊特性が示される。

【1081】

本発明に基づく錠剤は一般的には約2～約6 Strong-Cobb単位(scu)の硬度を有する。この範囲の硬度を有する錠剤は、噛むと崩壊するか迅速に溶解する。又、錠剤は迅速に水中で崩壊する。平均で、一般的には1.1～1.5gの錠剤が攪拌なしで1～3分間で崩壊する。この迅速な崩壊により、活性成分の送達が容易になる。

【1082】

錠剤を製造するのに使用される顆粒は、例えば低密度のアルカリ土類金属塩又は炭化水素の混合物であってもよい。例えば、アルカリ土類金属塩の混合物は、炭酸カルシウム及び水酸化マグネシウムの組み合わせを含む。同様に、即溶錠剤は、A) 噴霧乾燥長した軽量の炭酸カルシウム／マルトデキストリン、B) 水酸化マグネシウム及びC) Sorbitol Instant、キシリトール及びマンニトールを含む共融ポリオールの組み合わせの使用を組み込んだ、本発明の方法に基づいて調製することができる。これらの素材は組み合わせられて、極めて迅速に溶解し、活性成分の迅速な崩壊を促進する低密度錠剤を形成してきた。又、予め圧縮され噴霧乾燥された顆粒を同じ錠剤で組み合わせることができる。

【1083】

即溶錠剤製剤では、本発明で有用なサーチイン調節物質は、固形物、粒子、顆粒、結晶、油状又は溶液の形態をとることができる。本発明で使用されるサーチイン調節物質は、噴霧乾燥製品又は、予め圧縮されて薬物の味を低減したより硬い顆粒形態となった吸着物である場合がある。本発明で使用される薬学的活性を有する成分は、活性成分が噛んだ時に錠剤から容易に抽出されないようにする担体と噴霧乾燥される場合がある。

【1084】

本発明の錠剤に直接添加されるのに加え、薬物それ自体を前圧縮プロセスで処理して、製剤に組み込む前に密度を高めておくことができる。

10

20

30

40

50

【1085】

本発明で使用される前圧縮プロセスは、殆ど溶解しない薬学的素材を送達して、従来の剤型によるこうした薬学的素材の放出を改善するのに使用することができる。これにより、低用量を使用して同等の生体利用量を送達し、現在市販されている薬物及び新しい化学成分の両方の毒性を低く抑えることができる。殆ど溶けない薬学的素材は、ナノメートルサイズの粒子であるナノ粒子の形態で使用する事ができる。

【1086】

活性成分及び低密度アルカリ土類金属塩及び／又は水溶性炭化水素から調製された顆粒に加え、即溶錠剤は、従来の担体又は調剤及び確立された薬学的技術を使用して調合することができる。従来の担体又は調剤の例には、希釈剤、結合剤、粘着剤（セルロース誘導体及びアクリル誘導体等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、植物油、ポリエチレングリコール、タルク、ナトリウムラウリルスルファート、ポリオキシエチレンモノステアレート等）、崩壊剤、着色剤、風味剤、保存剤、甘味剤及びその他の緩衝液や吸着剤といった素材が含まれるが、これらに限定されない。

【1087】

即溶錠剤の調製に関する追加的な説明は、例えば米国特許第5,939,091号にみられ、その内容は本明細書に参考として組み入れられている。

【1088】

薬学的組成物（化粧製剤を含む）は、約0.00001～100%、0.001～10%、0.1～5%の重量の1つ以上の本明細書に記載の化合物からなる。

【1089】

一実施形態において、本明細書に記載の化合物は局所塗布用製剤に組み込まれ、それは一般的に薬物の局所投与に好適とされる局所用担体を含み、当該分野で既知のあらゆるそうした素材を包含する。局所用担体は、望ましい剤型、例えば軟膏、ローション、クリーム、マイクロエマルジョン、ゲル、オイル、溶液等の組成物を提供するように選択される場合があり、自然発生又は合成の何れかの素材からなる場合がある。選択された担体は、活性物質又は局所用製剤の他の構成要素に悪影響を及ぼさないのが好ましい。本明細書で使用する好適な局所用担体の例には、水、アルコール及びその他の非毒性有機溶媒、グリセリン、鉱物油、シリコン、石油ゼリー、ラノリン、脂肪酸、植物油、パラベン、ワックス等が含まれる。

【1090】

製剤は無色で無臭の軟膏、ローション、クリーム、マイクロエマルジョン及びゲルである場合がある。

【1091】

化合物は、一般的に半固形製剤である軟膏、一般的にはワセリン又はその他の石油誘導体を主成分とする軟膏に組み入れられる場合がある。この使用対象の特異的な軟膏基剤は、当業者には理解されるように、至適な薬物送達を可能にするもので、好ましくは、その他の望ましい特徴、例えば柔軟性等を提供する。その他の担体又はビヒクルと同じく、軟膏基剤は不活で安定であり、被刺激かつ非感作性でなければならない。前項で紹介したRemington'sで説明されているように、軟膏基剤は4つに分類される。油性基剤、乳化可能基剤、エマルジョン基剤、水溶性基剤である。油性軟膏基剤の例には、植物油、動物から採取された油脂及び石油から得られる半固形炭化水素が含まれる。乳化可能基剤は吸着軟膏基剤とも呼ばれ、水を殆ど又は全く含有せず、その例には、ヒドロキシステアリンスルファート、無水ラノリン及び親水性石油が含まれる。エマルジョン軟膏基剤は油中水滴（W/O）エマルジョン又は水中油滴（O/W）エマルジョンの何れかであり、例えばセチルアルコール、グリセリルモノステアレート、ラノリン及びステアリン酸が含まれる。代表的な水溶性軟膏基剤は、種々の分子量のポリエチレングリコール（PEG）から調製される。この詳細についてもRemington's（同上）を参照されたい。

【1092】

化合物は、一般的には皮膚表面に摩擦がなく塗布するための製剤であり、一般的には液

10

20

30

40

50

体又は半液体製剤であって、その中で活性物質をはじめとする固形粒子が水又はアルコール基剤中に存在するローションに組み入れられる場合がある。通常、ローションは固形物の懸濁液であり、水中油滴の液体油性エマルジョンを包含する。ローションは、より液状の組成物を塗布しやすいという点で、広い体表面を治療するのに望ましい製剤である。一般的に、ローション中の不溶性物質は微小にされている必要がある。ローションは一般的には優れた分散を形成するための懸濁剤並びに、活性成分を皮膚と接触させたまま保持するのに有用なメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース等の化合物を含有する。本方法で使用される代表的なローション製剤は、親水性ワセリンと混合されたプロピレングリコールを含有する。これは商標 Aqua phorTMとして Beiersdorf, Inc. (米国コネティカット州ノーウォーク) から購入することができる。

10

【1093】

化合物は、一般的には粘性の高い液体又は、水中油滴又は油中水滴の何れかである半固形エマルジョンであるクリームに組み入れられる場合がある。クリーム基剤は水洗性であり、油相、乳化剤及び水相を含有する。油相は一般的にワセリン及びセチル又はステアリンアルコールといった脂肪アルコールからなる。水相は通常、必ずしもではないが容量で油相を上回り、一般的には湿潤剤を含有する。クリーム製剤中の乳化剤は、Remington's (同上) に説明されている通り、一般的には非イオン性、陰イオン性、陽イオン性又は両性の界面活性化合物である。

【1094】

化合物は、一般的に熱力学的に安定で、油と水のように2つの混合することのできない液体が等方性に明確に分散する、界面活性化合物分子の界面膜によって安定するマイクロエマルジョンに組み込むことができる (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (New York: Marcel Dekker, 1992), volume 9)。マイクロエマルジョン製剤では、界面活性化合物 (乳化剤)、共界面活性化合物 (共乳化剤)、油相及び水相が必要である。好適な界面活性化合物は、例えば、クリーム製剤で一般的に使用される乳化剤等、エマルジョン製剤で有用な界面活性化合物全てを含む。共界面活性化合物 (又は「共乳化剤」) は一般的に、ポリグリセロール誘導体、グリセロール誘導体及び脂肪アルコールの群から選択される。好ましい乳化剤/共乳化剤の組み合わせは一般的に、グリセリルモノステアレート及びポリオキシエチレンステアレート、ポリエチレングリコール及びエチレングリコールパルミトステアレート及びカプリル酸及びカプリン酸トリグリセリド及びオレオイルマクロゴールグリセリドからなる群から必ずしも選択する必要があるわけではない。水相は水だけを含むのではなく、一般的には緩衝剤、グルコース、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、好ましくは低分子量ポリエチレングリコール (PEG 300 及び PEG 400 等) 及び/又はグリセロール等も含むのに対し、油相は一般的に、脂肪酸エステル、改変植物油、シリコンオイル、モノー、ジー及びトリグリセリドの混合物、PEG のモノー及びジーステル (オレオイルマクロゴールグリセリド等) を包含する。

20

30

【1095】

化合物は、ゲル製剤に組み込まれる場合があり、このゲル製剤は一般的に半固形系で、小さな無機粒子 (二相系) 又は担体液体 (単一相ゲル) 全体に実質的に均一に分布する大きな有機分子により構成される何れかの懸濁液からなる。単相ゲルは、例えば活性物質、担体液体、並びにトラガカント (2~5%)、アルギニン酸ナトリウム (2~10%)、ゼラチン (2~15%)、メチルセルロース (3~5%)、ナトリウムカルボキシメチルセルロース (2~5%)、カルボマー (0.3~5%) 又はポリビニルアルコール (10~20%) 等の好適なゲル化剤を組み合わせ、特徴的な半固形の産物が生成されるまで混合することにより製造することができる。その他の好適なゲル化剤には、メチルヒドロキシセルロース、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン、ヒドロキシエチルセルロース及びゼラチンが含まれる。通常ゲルは水性担体液体を使用するが、アルコールや油も担体液体として使用することができる。

40

【1096】

50

当業者に既知の種々の添加剤、例えば局所製剤等の製剤に含まれる場合がある。添加剤の例には、可溶化剤、皮膚透過促進剤、乳白剤、保存剤（抗酸化物質等）、ゲル化剤、緩衝剤、界面活性化物質（特に非イオン性及び両性界面活性化物質）、乳化剤、柔軟剤、充填剤、安定剤、湿潤剤、着色剤、香料等が含まれるが、これらに限定されない。可溶化剤及び／又は皮膚透過促進剤を、乳化剤、柔軟剤及び保存剤と共に含めるのが特に好ましい。至適な局所塗布製剤は、約 2 wt. %～60 wt. %、好ましくは 2 wt. %～50 wt. %の可溶化剤及び／又は皮膚透過促進剤；2 wt. %～50 wt. %、好ましくは 2 wt. %～20 wt. %の乳化剤；2 wt. %～20 wt. %の柔軟剤；及び 0.01～0.2 wt. %の保存剤を含み、活性物質及び担体（水等）が製剤の残りを形成する。

【1097】

皮膚透過促進剤は、治療レベルの活性物質が妥当な面積の無傷の皮膚を通過するのを容易にする機能を果たす。好適な促進剤は当該分野で周知であり、これには、例えばメタノール、エタノール及び 2-プロパノール等の低アルカノール；ジメチルスルホキシド（DMSO）、デシルメチルスルホキシド（C₁₀MSO）及びテトラデシルメチルスルホキシド等のアルキルメチルスルホキシド；2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドン及びN-（ヒドロキシエチル）ピロリドン等のピロリドン；尿素；N，N-ジエチル-*m*-トルアミド；C₂-C₆アルカンジオール；ジメチルホルムアミド（DMF）、N，N-ジメチルアセトアミド（DMA）及びテトラヒドロフルフリルアルコール等の種々の溶媒；及び1-置換アザシクロヘプタン-2-オン、特に1-*n*-ドデシルシクラザシクロヘプタン-2-オン（ラウロカプラム、商標AzonaTMとしてWhitby Research Incorporated [米国バージニア州リッチモンド] が市販）が含まれる。

【1098】

可溶化剤の例には、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（エトキシジグリコール、TranscutolTMとして市販）及びジエチレングリコールモノエチルエーテルオレアート（SoftcutolTMとして市販）等の親水性エーテル；ポリオキシ35ヒマシ油、ポリオキシ40水素添加ヒマシ油等のポリエチレンヒマシ油誘導体；ポリエチレングリコール、特にPEG 300及びPEG 400等の低分子量ポリエチレングリコール、及びPEG-8カプリル／カプリン酸グリセリド等のポリエチレングリコール誘導体（LabrasolTMとして市販）；DMSO等のアルキルメチルスルホキシド；2-ピロリドン及びN-メチル-2-ピロリドン等のピロリドン；及びDMAが含まれるが、これらに限定されない。多くの可溶化剤は吸着促進剤としても機能する。単一の可溶化剤が製剤に組み入れられる場合もあれば、可溶化剤の混合物が製剤に組み入れられる場合もある。

【1099】

好適な乳化剤及び共乳化剤には、マイクロエマルジョン製剤に関して記載した乳化剤及び共乳化剤が含まれるが、これらに限定されない。柔軟剤には、プロピレングリコール、グリセロール、イソプロピルミリステート、ポリプロピレングリコール-2（PPG-2）、ミリスチルエーテルプロピオネート等が含まれる。

【1100】

その他の活性物質、例えば抗炎症剤、鎮痛剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗生物質、ビタミン、抗酸化物質、並びにアントラニレート、ベンゾフェノン（特にベンゾフェノン-3）、樟脳誘導体、桂皮酸塩（オクチルメトキシ桂皮酸塩等）、ジベンゾイルメタン（ブチルメトキシジベンゾイルメタン等）、*p*-アミノ安息香酸（PABA）及びその誘導体、及びサリシレート（オクチルサリシレート等）をはじめとする日焼け止め製剤によくみられる日光遮断剤も、製剤に含まれる場合がある。

【1101】

特定の局所用製剤において、活性物質は、製剤の約0.25 wt. %～75 wt. %、好ましくは約0.25 wt. %～30 wt. %、更に好ましくは0.5 wt. %～15 wt. %、最も好ましくは約1.0 wt. %～10 wt. %の量で存在する。

【1102】

局所皮膚治療用組成物は、その粘性と消費者の使用目的にふさわしい容器に包装することができる。例えば、ローション又はクリームは、瓶又はロールボールアプリケーションター又は噴射機が作動するエアゾール機器又は指の操作に好適なポンプが装着された容器に包装することができる。組成物がクリームである場合は、チューブや蓋付容器等の非変形ボトル又は搾り出し式容器に保存することができる。この組成物は、米国特許第5,063,507号に記載されるようなカプセルに含める場合もある。したがって、本明細書に定義されるような美容学的に許容される組成物を含有する密閉容器も提供される。

【1103】

代替の実施形態において、薬学的製剤は経口又は非経口投与用に提供され、その場合、この製剤は活性化化合物を含有する上述のようなマイクロエマルジョンを含む場合があり、更に別の薬学的に許容される担体、ビヒクル、添加剤といった、特に経口又は非経口投与に好適なものを含む場合がある。或いは、活性化化合物を含有するマイクロエマルジョンは、上述の通り改変を加えずに実質的に経口投与又は非経口投与される場合もある。

【1104】

サーチイン活性化物質又は阻害物質の投与の後に、患者の因子を測定する、例えばサーチインの活性を測定する場合がある。例示的实施形態においては、活性化又は阻害化合物を対象に投与した後、生検等によって対象から細胞を得て、サーチインの活性又はサーチインの発現レベルが生検で測定される。或いは、血漿バイオマーカー等のバイオマーカーが使用される場合もある。細胞は患者の何れの細胞でもよいが、活性化化合物を局所投与する場合は、投与部位近くの細胞であるのが好ましい。例えば、細胞は神経細胞である場合もあれば、血液細胞である場合もある。

【1105】

サーチインをコードする核酸又はサーチインの細胞内のタンパク質レベルを低減させる分子(s iRNA等)の導入及び発現は、発現ベクターを使用して行われる場合がある。代表的な発現ベクターには、アデノウイルスベクター又はアデノウイルス関連ウイルス(AAV)が含まれる。これらのベクターは、標的細胞を感染させるその他のベクター及び方法と共に、当該分野で周知である。或いは、核酸も又、リボソーム又は同様の技術を使用して細胞内に導入される場合がある。

【1106】

11. 代表的なキット

本明細書では又、神経変性疾患又は血液凝固障害又はその続発性疾患を処置又は予防するためのキットを含む、治療目的のキットも示す。キットは、サーチインタンパク質活性又はレベルを調節する物質、例えば本明細書に記載したようなサーチイン活性化又は阻害化合物を1つ以上含み、場合により細胞とその物質とを接触させるための機器を含む場合もある。機器には、シリンジ、ステント及び化合物を対象に導入する、又は化合物を対象の皮膚に塗布するための機器が含まれる。

【1107】

更に、キットは、因子、例えば上述のような、組織試料中のサーチインタンパク質活性等を測定するための構成部品も含む場合がある。

【1108】

その他のキットには、神経変性障害又は血液凝固障害又はその続発性疾患を有する又は今後発症する確率を診断するためのキットが含まれる。キットは、サーチインの活性及び／又は発現レベルを測定するための物質を含む場合がある。

【1109】

スクリーニングアッセイのためのキットも示されている。代表的なキットは、スクリーニングアッセイを実施するための物質、例えばそのサーチイン若しくは生物学的活性、又は細胞若しくはそれを含む細胞抽出物を1つ以上含む。如何なるキットも取扱説明書を含む。

【1110】

本明細書の説明は、実施例によって更に詳しく例証されているが、これらの実施例は内容を制限するものとしては決して解釈されない。言及する全ての参考文献の内容（本出願を通して言及されている参考文献、発行済み特許、公開済み特許出願及びジェンバンク受入番号を含む）は、参考として本明細書に明示的に組み入れられている。

【1111】

本発明の方法の実践においては、特に記載がない限り、当該分野の範囲に含まれる細胞生物学、細胞培養学、分子生物学、遺伝子組み換え生物学、細菌学、遺伝子組み換えDNA及び免疫学の従来技法を活用する。こうした技法は文献に詳細に説明されている。例えば、Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2nd Ed., ed. by Sambrook, Fritsch and Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1989); DNA Cloning, Volumes I and II (D. N. Glover ed., 1985); Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait ed., 1984); Mullis, et al., 米国特許第4,683,195号; Nucleic Acid Hybridization (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); Transcription And Translation (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); Culture Of Animal Cells (R. I. Freshney, Alan R. Liss, Inc., 1987); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press, 1986); B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984); The Treatise, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N. Y.); Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J. H. Miller and M. P. Calos eds., 1987, Cold Spring Harbor Laboratory); Methods In Enzymology, Vols. 154 and 155 (Wu, et al., eds), Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer and Walker, eds., Academic Press, London, 1987); Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds., 1986); Manipulating the Mouse Embryo, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 1986)を参照されたい。

【1112】

事例

ここまで本発明を概説してきたが、以下の実施例を参照するとより容易に理解できるものと思われる。これらの実施例は、本発明の特定の態様及び実施形態を説明することを目的としたものであって、本発明を如何なる方法でも制限することを意図したものではない。実施例1～16は、サーチイン活性のアッセイ方法の例を示しており、種々の化合物のサーチイン調節活性の試験に使用することができる。

【1113】

（実施例1：SIRT1の小分子の活性物質）

SIRT1活性を調節する化合物を同定するため、96穴プレートでの蛍光脱アセチル化アッセイを使用して多数の小分子ライブラリをスクリーニングした²⁶。本アッセイで使用した基質は、SIRT1のin vivoにおける既知の標的であるp53-K382アセチル化部位を包含する配列に基づく蛍光ペプチドであった^{20, 21, 27}。この

基質は、他の既知のH D A C 標的に基づく他の種々の蛍光ペプチド基質よりも望ましかった（図5）。小分子ライブラリはニコチンアミドの類似体、 ϵ -アセチルリジン、N A D⁺、ヌクレオチド、ヌクレオチド類似体及びプリン体リガンドを含んでいた。最初のスクリーニングで幾つかのサーチイン阻害物質が明らかになった（追加表7）。しかし、最も驚くべき結果は、S I R T 1 活性をそれぞれ5 倍及び8 倍に刺激した2つの化合物、ケルセチン及びピセアタンノールが同定されたことであった（表1）。ケルセチン及びピセアタンノールは何れも既にタンパク質キナーゼ阻害物質として同定されている^{2 8, 2 9}。

【1 1 1 4】

この2つの活性化化合物の構造を比較することにより、構造と活性との因果関係の可能性が示唆された。ピセアタンノールはエチレン成分の結合をまたいだ互いにt r a n s の2つのフェニル基を有する。ピセアタンノールのt r a n s スチルベン環構造は、ケルセチンのフラボノイドA 及びB 環に重ね合わせることができ、C 環のエーテル酸素及び炭素-2 は、ピセアタンノールのエチレン炭素と整列化される（表1の構造参照）。更に、ケルセチンの5, 7, 3' 及び4' ヒドロキシル基は、それぞれピセアタンノールの3, 5, 3' 及び4' ヒドロキシル基と整列化することができる。

【1 1 1 5】

サーチイン活性の長寿促進作用が出芽酵母⁷ 及びシノラブダイティス・エレガンス^{1 9} で示されたため、更にS I R T 1 を刺激する化合物間で、構造と活性の因果関係を研究しようとする関心が自然に生じた。ケルセチン及びピセアタンノールは何れもポリフェノール類で、フラボン、スチルベン、フラバノン、イソフラボン、カテキン（フラバン-3-オール）、カルコン、タンニン及びアントシアニジンをはじめとする植物の二次代謝産物の大きい様々な群に属する^{3 0, 3 1}。潜在的な長寿促進作用の点で特筆に価するポリフェノール類は、赤ワインに認められるスチルベンであるレスベラトロール及び緑茶にみられる没食子酸エピガロカテキン（E G C G）を含む。何れも、疫学調査及び機械的調査のうえ、発癌抑制作用及び心保護作用を有することが示唆されてきた^{3 0 ~ 3 2}。このため、レスベラトロールを包含する第二次スクリーニングを実施し、E G C G 及び多数のポリフェノール類から追加的な代表物質を一覧に挙げた。このスクリーニングでは、多数の様々なヒドロキシル位がこの群で利用可能であったフラボン類に注目した^{3 1}。このスクリーニングの結果を追加表1~6に要約する。表では「対照速度に対する比率」が1を超えるということは、そうした速度を有する化合物はサーチインの活性化物質であるということ、1未満であればその化合物は阻害物質であるということである。

【1 1 1 6】

その結果、更に強力なS I R T 1 の活性化物質が、スチルベン類、カルコン類及びフラボン類から発見された（表1、追加表1 及び2）。最も活性の高い6つのフラボン類は、3' 位及び4' 位のヒドロキシルを有していたのに対し（追加表2）、総体的に最も活性の高い化合物であったレスベラトロール（3, 5, 4'-トリヒドロキシスチルベン）が3'-ヒドロキシルが追加されたのみのピセアタンノールよりも活性が高かったことに留意する必要がある（表1）。4' ヒドロキシルの活性に対する重要性は、最も刺激作用の高かった12種類のフラボン類河この特性を共有していたという事実によっても強調される（追加表1 及び2）。

【1 1 1 7】

最も活性の高い化合物の全てではないが多くは、環（A 環）の2つのメタ位置にヒドロキシルを有し（5, 7-ジヒドロキシル化フラボン類）、それらは4' 又は3', 4' パターンでそれに対してt r a n s である（B 環、表1、追加表1 及び2を参照）。t r a n s フェニル環の潜在的に同一平面上の向きは、活性にとって重要である可能性がある。何故なら、2, 3二重結合がないカテキン類及びフラバノン類は、種々の刺激作用を有するフラボン類と同等のヒドロキシル化パターンを有しているにもかかわらず活性が弱いためである（追加表2 及び3を4 及び5と比較）。イソフラボンゲニステインにおける活性の不在は、刺激作用を有する化合物であるアピゲニン及びレスベラトロールと同じ方法で

10

20

30

40

50

ヒドロキシル化されているにもかかわらず（追加表 1、2 及び 4）、*trans* 配位及びヒドロキシル化環のスペーシングが活性に深く関与しているという考えに矛盾するものではない。

【1118】

ポリフェノール類の生物学的作用は、抗酸化作用、金属イオンキレート化及び／又はフリーラジカル除去作用とされることが多い^{30, 32}。SIRTのポリフェノールによる明らかな刺激作用が、遺伝子組み換えタンパク質の調製中に生じた酸化及び／又は金属イオンが誘発した損傷の単なる修復である可能性はある。この結果の2つの特性はこれを是とはしない。第一に、抗酸化物質、キレート化剤及びラジカル除去物質をはじめとする多岐にわたるフリーラジカル保護化合物はSIRT1を刺激することができない（追加表 6）。第二に、同等の抗酸化作用を有する種々のポリフェノール類のうちで、様々なSIRT1刺激活性が観察された（追加表 1、2 及び 5 のレスベラトロール、ケルセチン及びエピカテキン類を比較；³³を参照）。

【1119】

（実施例 2：SIRT1 動態に対するレスベラトロールの作用）

詳細にわたる酵素動態調査を、最も強力な活性化物質レスベラトロールを使用して実施した。ポリフェノールスクリーニングアッセイの条件下（ $25\ \mu\text{M}$ NAD^+ 、 $25\ \mu\text{M}$ p53-382 アセチル化ペプチド）で実施した用量反応実験は、活性化作用が $\sim 11\ \mu\text{M}$ の速度を2倍にし、 $100\ \mu\text{M}$ レスベラトロールで事実的に飽和した（図 1 a）。当初の酵素速度は、 $100\ \mu\text{M}$ レスベラトロールの存在下でも非存在下でも、高 NAD^+ （ 3mM NAD^+ 、図 1 b）でのアセチルペプチド濃度の関数として、又は高アセチルペプチド（ 1mM p53-382 アセチル化ペプチド、図 1 c）での NAD^+ 濃度の関数として、の何れかで決定した。レスベラトロールは2つの V_{max} 測定値に対して著明な作用を及ぼさなかったが（図 1 b、1 c）、2つの見かけの K_m に対しては著明な作用を及ぼした。アセチル化ペプチド K_m に対するその作用は特に驚くべきものであり、35倍の減少をみた（図 1 b）。レスベラトロールも NAD^+ の K_m を5倍まで減少させた（図 1 c）。レスベラトロールは K_m にのみ働きかけるため、「K系」型のアロステリックな作用物質として分類されると考えられる³⁴。これは、速度制限触媒段階ではなく、酵素の基質結合能のみが変化していることを暗示するものである。

【1120】

SIRT1 及び Sirt2²⁶の以前の動態解析及び酵母の寿命延長におけるSirt2の役割の遺伝的解析^{6, 35}は、サーチイン活性の生理学的に重要な阻害物質としてニコチンアミド（サーチイン反応の産物）を示した。このため、レスベラトロールのニコチンアミドの阻害に対する作用を試験した。図 1 b 及び 1 c に似た実験では、 $50\ \mu\text{M}$ ニコチンアミドの存在下での動態定数は、 NAD^+ の濃度を変化させるか、p53-382 アセチル化ペプチドの濃度を変化させるかの何れかで決定した（図 1 d）。ニコチンアミドはレスベラトロールとは対照的に、SIRT1の V_{max} に影響をもたらした（レスベラトロールの非存在下で V_{max} が30%及び36%減少、図 1 d 及び²⁶を参照）。 $50\ \mu\text{M}$ ニコチンアミドの存在下で、レスベラトロールは複雑な濃度依存性の作用をSIRT1の動態にもたらすことが明らかになった（図 1 d）。 NAD^+ 及びアセチル化基質の見かけの K_m は、実際はニコチンアミドが存在する場合は $5\ \mu\text{M}$ レスベラトロールによって上昇すると考えられる。 20 及び $100\ \mu\text{M}$ で、レスベラトロールは、 $50\ \mu\text{M}$ ニコチンアミドの存在下で、 NAD^+ 及びアセチル化ペプチドの何れの K_m も低下させ、ニコチンアミドが誘発する V_{max} の低下を引き戻すことはない。サーチインはニコチンアミドと「Cポケット」と呼ばれる二次的部位で結合すると考えられている。これは NAD^+ のニコチンアミド成分と相互作用する「B」部位とは明らかに異なる²⁶。この潜在的な複雑性に照らせば、構造／結晶学的な情報を加えた更なる動態試験が、ニコチンアミドとポリフェノール類の作用の間の相互作用を完全に解明するのに必要となる可能性が高い。

【1121】

（実施例 3：活性化化合物が酵素の寿命を延長）

これらの化合物がサーチュインを *in vivo* でも刺激することができるかどうかを検討するため、上流のレギュレーター及び下流の *Sir2* の標的が比較的良好に理解されている生物である出芽酵母を使用した。*Sir2* 脱アセチル加速度のレスベラトロール用量反応試験 (図 2 a) は実際に、レスベラトロールが *Sir2* を *in vitro* で刺激し、活性化物質の至適濃度が $2 \sim 5 \mu\text{M}$ であることを明らかにしている。活性化のレベルは *SIRT1* のそれよりも若干下回り、*SIRT1* とは異なり阻害が $\sim 100 \mu\text{M}$ 以上の濃度で認められた。

【1122】

レスベラトロール及びスチルベン、フラボン及びカルコン類の代表である4つのその他の強力なサーチュイン活性化物質の、酵母の寿命に対する作用を試験した。酵母細胞壁又は血漿膜の潜在的な障害及び培地中の化合物の緩徐な酸化の疑いのため、レスベラトロールの *in vitro* での至適濃度よりも僅かに高い濃度 ($10 \mu\text{M}$) を使用した。図 2 b に示すように、ケルセチン及びピセアタンノールは寿命に著明な作用を与えなかった。それとは対照的に、ブテイン、フィセチン及びレスベラトロールは平均寿命をそれぞれ 31、55 及び 70 % 延長させ、3 種類全てが最高寿命を著明に延長させた (図 2 c)。レスベラトロールの濃度を $10 \mu\text{M}$ よりも高くしたところ、追加的な寿命に関する利益は得られず、前処理した若い細胞の寿命に対する化合物の作用も持続はしなかった (図 2 d 及び示されていないデータ)。

【1123】

それに続く酵母遺伝実験では、最も強力な *SIRT1* 活性化物質であり、最も寿命を延長させたことからレスベラトロールを使用した。酵母中の CR 形態であるグルコース制限は、レスベラトロールで処理した細胞の寿命を著明に延長することではなく (図 3 a)、レスベラトロールが CR と同じ経路を介して働いている可能性が示された。これと一貫して、レスベラトロールは *sir2* を持たない突然変異体の寿命に対して影響をもたらさなかった (図 3 b)。レスベラトロールは高濃度で殺真菌特性を有することが報告されており³⁶、軽度のストレスにより *PNC1* が活性化し酵母の寿命が延長する可能性があるため⁶、レスベラトロールは *Sir2* に直接働きかけるといよりも、*PNC1* を誘発することによって寿命を延長させていると思われる。但し、レスベラトロールは *pnc1* が欠損した突然変異体の寿命を、野生型の細胞と同程度に延長させた (図 3 b)。これらのデータは、レスベラトロールが *PNC1* の下流で働き、その作用のために *SIR2* を必要とすることを示すものである。このため、最も単純な説明は、レスベラトロールが *Sir2* 活性を直接的に刺激することによって寿命を延長させるというものである。

【1124】

酵母の加齢の主要な原因は、反復 *rDNA* 座の遺伝性の不安定性によるものであると考えられる^{2, 5, 37~39}。*rDNA* の反復間での相同組み換えにより、古い細胞では毒性レベルに達するまで複製される *rDNA* (ERC) の染色体外の環状型が生じることがある。*Sir2* は *rDNA* の複製フォーク阻害部位において遺伝子組み換えを抑制することによって寿命を延長すると考えられる⁴⁰。寿命の延長と一貫して、レスベラトロールではこの化合物が、*SIR2* 依存性に (図 3 d) *rDNA* の遺伝子組み換えの頻度を 60 % まで減少させる (図 3 c) 様子が観察された。*Sir2* 阻害物質であるニコチンアミドの存在下で、遺伝子組み換えはレスベラトロールによっても減少し (図 3 c)、それは動態データとも矛盾しなかった (図 1 d)。興味深いことに、レスベラトロール及び他のサーチュイン活性化物質は、*rDNA* サイレンシングには殆ど影響を及ぼさなかった (図 3 e 及び f)。これらの種々の化合物がどのように *rDNA* の安定性及びサイレンシングに対して種々の作用を与えているのかを解明する作業は続行中である。

【1125】

出芽酵母の寿命の別の指標となるものは、細胞が代謝的に活性状態ではあるが栄養は欠乏した状態で生存できる時間の長さである。これらの条件下での加齢 (暦年齢) は主として酸化ダメージによるものである⁴¹。レスベラトロール ($10 \mu\text{M}$ 又は $100 \mu\text{M}$) は、暦上の寿命を延長させることはできず (図示なし)、レスベラトロールのサーチュイン

10

20

30

40

50

刺激作用がその抗酸化活性よりも *in vivo* でより意義を有することが示された^{30, 31}。

【1126】

(実施例4：ヒト細胞における活性化物質の作用)

これらの化合物がヒト SIRT1 を *in vivo* で刺激することができるかどうかを試験するため、細胞デアセチラーゼアッセイを使用した。アッセイの流れの概略図を図4aに示す。細胞を蛍光原性を有する ϵ -アセチル-L-リジン基質「Fluor de Lys」(FdL)を含有する培地でインキュベートする。アセチル化されれば中性になるこの基質は、脱アセチル化により正に帯電し、細胞内に蓄積する(図6a参照)。細胞の融解及び細胞非透過性「Developer」試薬の添加により、脱アセチル化された基質分子から特異的に蛍光団が放出される(図4a及び「方法」を参照)。HeLa細胞が付着して増殖し、本アッセイで産生されたシグナルの5~10%は、クラスI及びII HDACの強力な阻害物質であるがサーチュイン(クラスIII)⁴²の阻害物質ではない1 μ M トリコスタチンA (TSA) に対して低感受性である(図6b及び6c)。

【1127】

選択された SIRT1 刺激及び非刺激ポリフェノール類の、この TSA 低感受性シグナルに対する作用を試験した(図4b)。各化合物の存在下(y軸、図4b)での細胞脱アセチル化シグナルを、*in vitro*での SIRT1 の刺激回数(x軸、図4b、追加表1~3で得られたデータ)に対してプロットした。殆どの化合物では、*in vitro*活性はおおよそ細胞シグナルに相当していた。*in vitro*活性が殆どないか全くない化合物のプロットは、陰性対照群の周囲に集まった(群A、図4b)。更に別の強力な *in vitro* 活性化物質のグループは、何れの次元でも低活性群からは明らかに距離がとられている(群B、図4b)。著明なアウトライヤーは、強力な *in vitro* における SIRT1 の活性化物質で、細胞シグナルに対しては何の作用ももたらさないブテインであった。これらの化合物の直接的なサーチュインの刺激とは無関係の特性、例えば細胞透過性及び代謝速度等においてあり得る変動を許可すると、これらのデータは、特定のポリフェノールが天然のサーチュインを *in vivo* で活性化させることがあるという考えとは矛盾しない。

【1128】

SIRT1 の *in vivo* における既知の標的の一つは、p53 のリジン382である。この残基を SIRT1 で脱アセチル化すると、p53 の活性及び半減期が減少する^{20, 21, 27}。K382のアセチル化状況を追跡するため、全細胞溶解液のウェスタンブロット上でK382のアセチル化型(Ac-K382)を認識するウサギポリクローナル抗体を生成した。対照としては、シグナルは電離放射線に曝露された細胞の抽出物において特異的に検出されたが(図4c)、p53が欠損している細胞又はアルギニンがリジン382で置換されている細胞の抽出物では検出されなかった(データは示されておらず)。U2OS 骨肉腫細胞をレスベラトロール(0.5及び50 μ M)で4時間前処理し、紫外線照射に曝露した。0.5 μ M レスベラトロールの存在下ではAc-K382のレベルが未処理細胞に比して著明に減少する様子が一貫して観察された(図4d)。高濃度のレスベラトロール(>50 μ M)では、作用は逆になり(図4d及び示されていないデータ)、こうした濃度におけるp53活性の上昇に関する以前の報告との一貫をみた⁴³。低濃度のレスベラトロールのp53の脱アセチル化を促進する能力は、ドミナントネガティブの SIRT1 対立遺伝子(H363Y)を発現している細胞で低下し(図4e)、SIRT1 がこの作用に必要なことを明らかにした。レスベラトロールの二相性の用量反応は、細胞生存に対するレスベラトロールの作用に関する文献における意見の相違を裏付けるものである^{30, 43, 44}。

【1129】

このように、低分子サーチュイン活性化物質の最初に知られた種類が発見されており、これらは全て植物ポリフェノール類である。これらの化合物はサーチュイン活性を *in vitro* で劇的に刺激することができ、サーチュイン活性を *in vivo* で高めるの

と矛盾しない作用を促進する。ヒト細胞では、レスベラトロールはSIRT1が仲介するp53によるK382の脱アセチル化を促進する。酵母では、レスベラトロールの寿命に対する作用は、あらゆる長寿促進のための遺伝子操作と同等であり⁶、Sir2の直接的な活性化との関係が確信される。寿命とrDNAサイレンシングではなく遺伝子組み換えとの相関関係は、エビデンスに対して酵母の加齢はDNAの不安定性によるものであり^{2, 5, 37~39}、遺伝子の調節障害によるものではないことを付け加えるものである⁴⁵。

【1130】

酵母及びヒトサーチユインの活性化がこれほど多くの植物代謝物によってなされることをどうやって説明できるであろう。サーチユインは、真菌、原生動物、後生動物及び植物^{46, 47}をはじめとする種々の真核生物で発見されてきており、生命の歴史において早期に進化したと思われる¹。植物は、水不足、栄養不足、UV照射及び病原体等のストレスに反応して、レスベラトロールをはじめとする種々のポリフェノール類を産生することが知られている^{48, 49}。このため、これらの化合物は、サーチユインが仲介する植物のストレス応答を調節するために合成されていると考えられる。これは近年明らかになった、酵母における環境ストレスとSir2活性との関係とも矛盾しない⁶。おそらく、これらの化合物は、真菌及び動物のサーチユインに対して刺激作用を有していると思われる。何故なら、これらの化合物は、オピエート／エンドルフィン、カンナビノール／エンドカンナビノイド及び種々のポリフェノールのエストロゲン様の作用にみられるように、内在性の活性化物質を模倣しているためである^{30, 31}。或いは、動物及び真菌のサーチユインはこれらの植物代謝物に応答する能力を保存又は開発したと考えられる。何故なら、これらは悪化する環境及び／又は食物の供給の有用な指標であるためである。

【1131】

(実施例5：実施例1～4の材料及び方法)

化合物ライブラリ及び脱アセチル化アッセイ

His₆標識遺伝子組み換えSIRT1及びGST標識遺伝子組み換えSir2を、既に記載されている通りに²⁶調製した。SIRT1 0.1~1 µg及びSir2 1.5 µgを、既に記載されている通りに²⁶、脱アセチル化アッセイ（反応溶液合計50 µL中）に使用した。SIRT1アッセイ及びSir2の特定のアッセイでは、Fdlではなくp53-382アセチル化基質（「Fluor de Lys-SIRT1」BIOMOL）を使用した。

【1132】

テーマに沿った化合物ライブラリ（BIOMOL）を使用して、一次及び二次スクリーニングを実施した。殆どのポリフェノール化合物を10 mMでジメチルスルホキシド（DMSO）中にアッセイ当日に溶解した。水溶性化合物及び陰性対照については、1% v/v DMSOをアッセイに添加した。In vitro蛍光アッセイの結果を、Cyt o F l u o r ^{T M} I I 蛍光プレートリーダー（PerSeptive Biosystems, Ex. 360 nm, Em. 460 nm, gain=85）を使用して白色の1/2 ボリューム96穴マイクロプレート（Corning Costar 3693）で読み取った。HeLa細胞を増殖させ、細胞脱アセチル化アッセイを実施して、フルボリューム96穴マイクロプレート（Corning Costar 3595）で上述の通り読み取った。特に指示のない限り、全ての初速度の測定は3連以上で行い、培養時間は1回のみ行い、最初に存在していた基質の5%未満までが脱アセチル化されていた。正味の蛍光の増加の算出には空白値の除去を含め、Sir2の場合は反応から酵素を除去して求め、SIRT1の場合は阻害物質（200 µMスラミン又は1 mMニコチンアミド）をアセチル化基質の前に反応液に加えた。多数のポリフェノール類の部分的に消えた蛍光がアッセイで生成され、Fdl脱アセチル化標準品（BIOMOL、カタログ番号KI-142）の3 µMのスパイクによる蛍光の増加を測定することによって補正計数を得た。全てのエラーバーは平均値の標準誤差である。

【1133】

培地及び菌株

全ての酵母菌株を、特に記載されているものを除き、完全酵母抽出物／バクトペプトン、2.0% (w/v) グルコース (YPD) 培地において、30℃で増殖させた。0.5% グルコース中でカロリー制限を導入した。合成完全 (SC) 培地を、1.67% 酵母素ベース、2% グルコース、40 mg/L の栄養要求性マーカーから構成した。SIRT2 を複製中に組み入れ、記載の通り破綻させた⁵。その他の菌株は別に記述する^{2,6}。細胞脱アセチル化アッセイでは、HeLa S3細胞を使用した。U2OS骨肉腫及びヒト胎児腎 (HEK293) 細胞を、10% ウシ胎仔血清 (FCS) を含有するDulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) と接着させて、1.0% グルタミン及び1.0% ペニシリン／ストレプトマイシンと共に培養した。HEK293を過剰に発現したドミナントネガティブSIRT1 H363YはR. Frye氏 (ピッツバーグ大) の寄贈であった。

10

【1134】

寿命の測定

寿命の測定を、既に記載されている通りに^{3,5}、PSY316AT MATαを使用して実施した。寿命解析のための全ての化合物を95% エタノール中に溶解し、プレートで乾燥して24時間以内に使用した。寿命解析前に、細胞をそれぞれの培地上で少なくとも15時間プレインキュベートした。新しいプレートに移した後、細胞を培地に均等に塗布し、少なくとも4時間空けてからマイクロ操作を行った。実験毎に少なくとも30細胞を検査し、各実験を少なくとも2回繰り返した。寿命の統計学的有意差は、Wilcoxon順位和検定で決定した。信頼限界が95%を超える場合にその差を統計学的に有意であるとした。

20

【1135】

サイレンシングと遺伝子組み換えアッセイ

URA3受容体を使用したりボソームDNAサイレンシングアッセイを既に記載されている通りに^{2,6}実施した。リボソームDNA遺伝子組み換えの頻度を、W303AR細胞^{3,7}を低アデニン／ヒスチジンと共にYPD培地にプレーティングし、既に記載されている通り^{3,5}、Bio-Rad Quantity One softwareを使用して半分が赤い扇形コロニーの分画を計数して決定した。少なくとも6000細胞を実験毎に解析し、全ての実験を3連で実施した。全ての菌株はプレーティング前に関連化合物と15時間あらかじめ培養した。

30

【1136】

タンパク質及びウェスタン解析

遺伝子組み換えSirt2-GSTを発現し、既に記載されている通り^{2,6}E. coliから精製した。但し、溶解物は音波破碎によって調製した。E. coli由来の遺伝子組み換えSIRT1を既に記載されている通りに^{2,6}調製した。p53-AcK382に対するポリクローナル抗血清を、既に記載したような²⁰アセチル化ペプチド抗原を使用して生成し、以下の改変を加えた。抗Ac-K382抗体を非アセチル化p53-K382ペプチドを使用して親和性に精製し、PBS中で-70℃にて保存し、非アセチル化ではなく、アセチル化p53ペプチドを認識した。抗アセチル化K382又は抗アクチン (Chemicon) 抗体を使用したウェスタンハイブダイゼーションを、抗体を1000倍に希釈して実施した。ポリクローナルp53抗体 (Santa Cruz Biotech) とのハイブリダイゼーションには、500倍に希釈した抗体を使用した。全細胞抽出物を、150 mM NaCl、1 mM MgCl₂、10% グリセロール、1% NP40、1 mM DTT及び抗プロテアーゼカクテル (Roche) を含有する緩衝液中で細胞を融解することによって調製した。

40

【1137】

実施例1～4および背景に対する参考文献

【1138】

【化 9 8】

1. Kenyon, C. *Cell* 105, 165-168 (2001).
2. Sinclair, D. A. *Mech Ageing Dev* 123, 857-67 (2002).
3. Hekimi, S. & Guarente *Science* 299, 1351-4 (2003).
4. Guarente, L. & Kenyon, C. *Nature* 408, 255-62. (2000).
5. Lin et al. *Science* 289, 2126-8. (2000).
6. Anderson et al. *Nature* 423, 181-5 (2003).
7. Kaerberlein et al. *Genes Dev* 13, 2570-80. (1999).
8. Landry et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 5807-11. (2000).
9. Imai et al. *Nature* 403, 795-800 (2000).
10. Smith et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 6658-63. (2000).
11. Tanner et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 14178-82. (2000).
12. Tanny et al. *Cell* 99, 735-45. (1999).
13. Tanny et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 415-20. (2001).
14. Laurenson et al. *Microbiol Rev* 56, 543-60. (1992).
15. Smith et al. *Genes Dev* 11, 241-54. (1997).
16. Bryk, M. et al. *Genes Dev* 11, 255-69. (1997).
17. Gottlieb et al. *Cell* 56, 771-6. (1989).
18. Aguilaniu et al. *Science* (2003).
19. Tissenbaum et al. *Nature* 410, 227-30. (2001).
20. Vaziri et al. *Cell* 107, 149-59. (2001).
21. Luo et al. *Cell* 107, 137-48. (2001).
22. Vergnes et al. *Gene* 296, 139-50 (2002).
23. Holzenberger et al. *Nature* 421, 182-7 (2003).
24. Shimokawa et al. *Faseb J* 17, 1108-9 (2003).
25. Tatar et al. *Science* 299, 1346-51 (2003).
26. Bitterman et al. *J Biol Chem* 277, 45099-107. (2002).
27. Langley et al. *EMBO J* 21, 2383-2396 (2002).

10

20

30

【 1 1 3 9 】

【化 9 9】

28. Glossmann et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 317, 100-2 (1981).
29. Oliver et al. *J Biol Chem* 269, 29697-703 (1994).
30. Ferguson et al. *Mutat Res* 475, 89-111 (2001).
31. Middleton et al. *Pharmacol Rev* 52, 673-751 (2000).
32. Jang et al. *Science* 275, 218-20 (1997).
33. Stojanovic et al. *Arch Biochem Biophys* 391, 79-89 (2001).
34. Monod et al. *J. Mol. Biol.* 12, 88-118 (1965).
35. Anderson et al. *J Biol Chem* 277, 18881-90. (2002).
36. Pont et al. *J Phytopathol* 130, 1-8 (1990).
37. Sinclair et al. *Cell* 91, 1033-42. (1997).
38. Defossez et al. *Mol Cell* 3, 447-55 (1999).
39. Park et al. *Mol Cell Biol* 19, 3848-56 (1999).
40. Benguria et al. *Nucleic Acids Res* 31, 893-8 (2003).
41. Longo et al. *Science* 299, 1342-6 (2003).
42. Denu et al. *Trends Biochem Sci* 28, 41-8 (2003).
43. Dong et al. *Mutat Res* 523-524, 145-50 (2003).
44. Nicolini et al. *Neurosci Lett* 302, 41-4 (2001).
45. Jazwinski, S. M. et al. *Ann N Y Acad Sci* 908, 21-30 (2000).
46. Pandey et al. *Nucleic Acids Res* 30, 5036-55 (2002).
47. Frye, R. A. *Biochem Biophys Res Commun* 273, 793-8. (2000).
48. Soleas et al. *Clin Biochem* 30, 91-113 (1997).
49. Coronado et al. *Plant Physiol* 108, 533-542 (1995).
50. Masoro, E. J. *Exp Gerontol* 35, 299-305. (2000).

10

20

(実施例 6 : N 末端へのサーチュインの活性領域の局在化)

30

酵母 S i r 2 及びヒト S I R T 1 は、非常に相同であり、ヒト S I R T 2 とは、S I R T 2 にはない N 末端領域を追加することによって異なる。以下のようにヒト組み換え S I R T 2 についてレスベラトロールの効果を検定した。上述の通り、25 μ M の F l u o r d e L y s - S I R T 2 (B I O M O L c a t . # K I - 1 7 9) 及び 25 μ M の N A D ⁺ を有する 1 . 25 μ M / ウェルの濃度において 37 $^{\circ}$ C で 20 分、ヒト組み換え S I R T 2 を培養した。図 7 に示す結果は、S I R T 1 とは対照的に、レスベラトロールの濃度を増大させることにより、S I R T 2 の活性が低下することを示す。したがって、S I R T 1 と S I R T 2 の構造の違い、即ち N 末端領域の欠如 (図 8 を参照) に基づいて、S I R T 1 及び S i r 2 の N 末端領域は、本明細書に記載される化合物による活性化に必要であると考えられる。具体的には、本明細書に記載される活性化物質化合物は、サーチュインの N 末端部分と相互作用する。化合物の作用に必要な S I R T 1 の N 末端部分は、約アミノ酸 1 ~ 約アミノ酸 176 であり、S i r 2 の場合は、約アミノ酸 1 ~ 約アミノ酸 175 である。

40

【1140】

(実施例 7 : レスベラトロールがシノラブダイティス・エレガンスの寿命を延長)

50 のシノラブダイティス・エレガンス線虫 (菌株 N 2) を 100 μ M のレスベラトロールが存在する、又は存在しない状態で 17 日間成長させた。17 日目に、レスベラトロールのない対照群では、僅かに 5 つの線虫が生きており、一方、レスベラトロールで処置した群では、17 の線虫が生きていた。したがって、シノラブダイティス・エレガンスの成長媒質におけるレスベラトロールの存在は、寿命を延長する。

50

【1141】

(実施例8：その他のサーチイン活性化物質の同定)

実施例1に記載したスクリーニング検定を使用して、更に5つのサーチイン活性化物質を同定した。これらは追加表8に示す。

【1142】

(実施例9：サーチイン阻害物質の同定)

実施例1に記載したスクリーニング検定を使用して、更に阻害物質を同定した。これらは追加表8に示し、対照速度に対する比率が1未満の化合物に対応する。

【1143】

(実施例10：サーチインのその他の活性化物質及び阻害物質の同定)

サーチインの追加の活性化物質及び阻害物質を同定し、表9～13に列挙する。これらの表において、「SE」は、平均の標準誤差を表し、Nは、対照速度及び標準誤差に対する平均比率の計算に使用した複製の数である。

【1144】

「対照速度に対する比率」の計算で使用した全てのSIRT1率測定値を25 μ M NAD⁺で取得し、上述及びK. T. Howitz, et al., Nature (2003) 425: 191の記載の通りに、25 μ M p53-382アセチル化ペプチド基質を実施した。対照反応における全体的な脱アセチル化が0.25～1.25 μ Mペプチド又は1～5%の脱アセチル化ペプチドの初期濃度である実験から、全ての比のデータを計算した。

【1145】

上述のものと同様の方式で安定性の決定($t_{1/2}$)を実施したSIRT1率測定から導出したが、20 μ Mではなく、5 μ M p53-382アセチル化ペプチド基質を使用した点が異なる。経時貯蔵液から希釈した化合物で得た倍刺激物質(対照に対する比率)と、固体化合物から新しく準備した貯蔵液からの同一希釈液とを比較した。「 $t_{1/2}$ 」を、経時溶液からの化合物のSIRT1倍刺激物質が、新規に準備した溶液から得たものの半分に崩壊するのに必要な時間として定義する。レスベラトロール、BML-212、及びBML-221のエタノールストックを2.5 mMにおいて準備し、化合物を50 μ Mの最終濃度において検定した。レスベラトロールの水ストックは100 μ Mであり、検定を10 μ Mにおいて実施した。ストックは、窒素大気下のガラスバイアルにおいて室温で貯蔵することによって経時した。

【1146】

上述の通り、酵母及びシノラブダイティス・エレガンスの寿命に対するこれらの幾つかの化合物の影響を測定した。以下の表19に結果を示す。

【1147】

10

20

30

【化 1 0 0】

化合物	未処理の生物 (10 μ M) ^a と比較した酵母複製 寿命の%変化	未処理の生物 (100/500 μ M) ^b と比較したシノラブダ イティス・エレガンス 複製寿命の%変化
未処理	100%	100%
レスベラトロール 3,5,4'-トリヒ ドロキシ- <i>trans</i> -スチルベン	170 - 180%	110%
ピノシルビン 3, 5-ジヒドロキシ - <i>trans</i> -スチルベン	114%	ND
BML-212 3, 5-ジヒドロキシ-4'-フル オロ- <i>trans</i> -スチルベン	98%	ND
BML-217 3, 5-ジヒドロキシ-4'-クロ ロ- <i>trans</i> -スチルベン	90%	ND
BML-221 3, 4'-ジヒドロキシ-5-アセ トキシ- <i>trans</i> -スチルベン	165%	>100% (進行中)
BML-233 3, 5-ジヒドロキシ-4'-メト キシ- <i>trans</i> -スチルベン	ND	70% (10) 50% (500)

10

a. 標準的な条件下で 2 % (w/v) グルコース標準酵母完全媒質 (YPD) を使用して複製寿命の検定を実施。

b. 標準的な条件下で大腸菌を飼料として N 2 線虫の寿命検定を実施。

ND = 測定なし

20

結果は、レスベラトロールが、酵母及びシノラブダイティス・エレガンスの寿命を著しく延長することを示す。BML-233 はサーチュインの強い活性化物質であることを示したため、(上記を参照)、シノラブダイティス・エレガンスについて得た結果は、化合物が細胞に対して毒性であることを示す可能性がある。

【1 1 4 8】

特定の構造に限定されることを望まずに、以下の構造/活性の関係が存在するようである。これらの新しい類似物の幾つかからの SIRT1 活性は、活性化化合物の 2 つの環の間及び 2 つの環の内部における平面性の重要性、又は少なくとも平面性の可能性を確認した。2 つの環の間においてエチレン基の 2 重結合を低減することにより、本質的に活性が無効になる (レスベラトロール、表 A とジヒドロレスベラトロール、表 E を比較する)。フェノール成分をシクロヘキシル基で置換することは、SIRT1 刺激活性に対してほぼ有害である (ピノシルビン、表 9 と BML-224、表 12 を比較する)。アミド結合は、部分的に 2 重結合の特性を有すると考えられる。しかし、エチレン基をカルボキサミドで置換することにより、活性は無効になった (ピノシルビン、表 9 と BML-219、表 13 を比較する)。この効果は、カルボニル酸素が、部分的には、2 つの環を互いにトランスに配置する立体配座において想定しなければならない位置のためであるとする事ができることが可能である。そうである場合、アミド窒素及びカルボニルの位置が反対である化合物が、より優れた活性を有すると予測することが可能である。

30

【1 1 4 9】

12 の類似体において、レスベラトロールの 4'-ヒドロキシを種々の官能基で置換した (表 9 及び表 10、表 11 の BML-221、表 12 の BML-222 を参照)。試みた置換の何れも、SIRT1 刺激活性の実質的な増加を生じることにはなかったが、このパラメータは一般的に、この位置での置換に顕著な耐性を備えていた。小型基 (ピノシルビン中の H-, BML-217 中の Cl-, BML-228 中の -CH₃) は殆ど活性を減少させなかった。酵素のスチルベン結合/活性化部位における、非分岐官能基 (BML-225 中のエチル、BML-232 中のアジド、BML-230 中の -SCH₃) 及び疎水性官能基 (BML-231 中のイソプロピルを、BML-221 中のアセトキシ、BML-222 中のアセトアミドと比較) の選好について、エビデンスが幾つか存在する。レスベラトロールと比較した溶解安定性は、これに関してこれまでに試験された 2 つの 4' 置換の 1 つ (アセトキシ、BML-221) によってかなり高くなった。

40

50

【1150】

レスベラトロールは現在、SIRT1の最も有効な既知の活性化物質の1つである。前記の類似体の集合、特に4'位置における置換を有する群は、向上した薬理学的特性を有する新規のSIRT1リガンドの設計に関する情報を提供するのに有用な場合がある。これに関する対象となり得る1つのパラメータには、安定性がある。4'置換類似体の1つであるBML-221は、レスベラトロールと比べてかなりの溶解安定性の向上を示し、*in vitro*でのSIRT1活性化能力が減少しているにもかかわらず、大部分のレスベラトロール生物学的活性を維持している（寿命データを参照）。レスベラトロールの4'-ヒドロキシルは、レスベラトロールのフリーラジカル掃去反応性において主に重要であると考えられる（S. Stojanovic, et al., Arch. Biochem. Biophys. 2001 391 79）。大部分の4'置換類似体は、溶解安定性についてまだ試験されていないが、レスベラトロールの溶解における不安定性がレドックス反応性によるのであれば、その他の多くの類似体も安定性の向上を示すと考えられる。

10

【1151】

4'置換類似体を使用して得た結果を見ると、SIRT1結合親和性の増加を目指しながら探索を進める有望な経路が示される可能性がある。例えば、4'-エチル化合物（BML-225）の有効性は、レスベラトロールの4'末端に対応するSIRT1部位における狭い疎水性結合ポケットの存在を示していると考えられる。新たな幾つかの系列の4'置換類似体が設計されており、最も簡素なものは、種々の長さの直鎖脂肪族基を含んでいる。

20

【1152】

（実施例11：表9～13の化合物の合成法）

大部分のレスベラトロール類似体を、同じ一般的手順によって、一組の中間体、ベンジルホスホネート及びアルデヒドから合成した。これらの中間体の合成又は供給源については、以下の第II項に記載されている。以下の第III項には、任意のベンジルホスホネート／アルデヒドの組から最終化合物を合成する手順を記載している。カップリング反応（以下の第IIIA項）の後、中間体がメトキシメチル（以下の第IIIB項）保護基を含有するかメトキシ（以下の第IIC項）保護基を含有するかによって、2つの脱保護反応の1つを行う。以下の第IV項は、表14～18に対応しており、これらの表には、特定の最終化合物の合成に使用される特定のベンジルホスホネート及びアルデヒドを列挙している。7つの化合物（レスベラトロール、3, 5-ジヒドロキシ-4'-メトキシ-*trans*-スチルベン、ラボンチンアグリコン、BML-227、BML-221、ジヒドロレスベラトロール、BML-219）は、一般的手順によって合成されておらず、表の項目の隣に「N/A」と記載されている。レスベラトロールはBIOMOLから入手したものであり、残りの化合物の合成については、以下の第V項に記載している。

30

【1153】

II. 合成中間体

A. ベンジルホスホネート（合成）

ジエチル 4-アセトアミドベンジルホスホネートの合成： 1：1の塩化メチレン／ピリジン中のジエチル 4-アミノベンジルホスホネートに、触媒DMAP及び無水酢酸（1.1当量）を添加した。3時間後、反応物を蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）によって精製した。

40

【1154】

ジエチル 4-メチルチオベンジルホスホネートの合成： 4-メチルチオベンジルクロリドを、燐酸トリエチル（溶媒として）と共に120℃で一晩加熱した。過剰な燐酸トリエチルを高陰圧及び加熱下において蒸留した。その後フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）に付して、所望の産物を得た。

【1155】

ジエチル 3, 5-ジメトキシベンジルホスホネートの合成： 3, 5-ジメトキシベン

50

ジエチル 4-メチルチオベンジルホスホネートの合成」を参照。

【1156】

ジエチル 4-フルオロベンジルホスホネートの合成： 4-フルオロベンジルホスホネートより合成。「ジエチル 4-メチルチオベンジルホスホネートの合成」を参照。

【1157】

ジエチル 4-アジドベンジルホスホネートの合成： アセトニトリル (2.5 mL) 中のジエチル 4-アミノベンジルホスホネートに 6 M HCl (1 mL) を 0 °C にて添加した。水 (1 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (1.12 当量) を滴下し、得られた溶液を 0 °C にて 30 分間攪拌した。水 (1 mL) 中のアジ化ナトリウム (8 当量) を滴下し (泡立たせ)、溶液を 0 °C で 30 分間、次に室温で 1 時間攪拌した。反応を酢酸エチルで希釈し、水と塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) に付して、所望の産物を得た。

B. アルデヒド (合成)

3, 5-ジメトキシメトキシベンズアルデヒドの合成： DMF 中の 3, 5-ジヒドロキシベンズアルデヒドに水素化ナトリウム (2.2 当量) を 0 °C にて添加した。反応を 0 °C で 30 分間攪拌した。クロロメチルメチルエーテル (2.2 当量) を正味で滴下し、反応を 1.5 時間にわたって室温に温めた。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、水 (2 x) 及び塩水 (1 x) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) に付して、所望の産物を得た。

C. 購入した中間体： 前記に列挙していない全ての合成中間体は、Sigma-Aldrich から購入した。

【1158】

III. レスベラトロール類似体の合成の一般的手順

A. ベンジルホスホネート／アルデヒドのカップリング手順

ジメチルホルムアミド (DMF) 中の適切なベンジルホスホネート (1.2 当量) にナトリウムメトキシド (1.2 当量) を室温にて添加した。この溶液を室温で約 45 分間攪拌した。次に、適切なアルデヒド (1 当量) を添加した (正味で、又はジメチルホルムアミドの溶液として)。次に、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。薄層クロマトグラフィー (TLC) を使用して、反応の終了を確認した。反応が終了していない場合、終了するまで溶液を 45 ~ 50 °C で加熱した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル (2 x) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) に付して、所望の産物を得た。

B. メトキシメチルレスベラトロール類似体の脱保護の一般的手順

メタノール中の適切なメトキシメチルスチルベン誘導体に濃縮 HCl を 2 滴添加した。得られた溶液を 50 °C で一晩加熱した。反応が終了したら、溶液を蒸発乾固した。その後フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) に付して、所望の産物を得た。

C. メトキシレスベラトロール類似体の脱保護の一般的手順

塩化メチレン中の適切なメトキシスチルベン誘導体に、テトラブチルアンモニウムヨージド (1.95 当量／メトキシ基) を添加した。反応を 0 °C に冷却し、三塩化硼素 (塩化メチレン中 1 M ; 2 当量／メトキシ基) を滴下した。三塩化硼素の添加後、冷却浴を除去し、反応を終了まで (TLC によって示す) 室温で攪拌した。炭酸水素ナトリウム飽和溶液を添加し、反応を 1 時間にわたって激しく攪拌した。反応を冷たい 1 M HCl に注ぎ、酢酸エチル (3 x) で抽出した。合わせた有機相を水 (1 x) 及び塩水 (1 x) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) に付して、所望の産物を得た。

【1159】

V. 特殊な合成

BML-219 (N-(3, 5-ジヒドロキシフェニル) ベンズアミド) の合成： 乾燥塩化メチレン中の塩化ベンゾイル (1 当量) にトリエチルアミン (1.5 当量) 及び触

媒量のDMA Pを、次に3, 5-ジメトキシアニリン(1当量)を室温にて添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応が終了したら、反応物を酢酸エチルで希釈し、1 M HCl、水及び塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)に付して、メトキシスチルベン誘導体を得た。乾燥塩化メチレン中のメトキシスチルベンにテトラブチルアンモニウムヨード(3.95当量)を、次に三塩化硼素(4当量; 塩化メチレン中1 M)を0℃にて添加した。反応が終了したら(TLC)、炭酸水素ナトリウム飽和溶液を添加し、混合物を1時間にわたって激しく攪拌した。反応を酢酸エチルで希釈し、1 M HCl及び塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)に付して、所望の産物を得た。

10

【1160】

BML-220(3, 3', 5-トリヒドロキシ-4'-メトキシスチルベン)の合成: メタノール中のラボンチンに触媒p-トルエンスルホン酸を添加した。反応を一晩還流させた。反応が終了したら(TLC)、反応混合物を蒸発乾固し、酢酸エチル中に吸収させた。有機物質を水と塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)に付して、所望の産物を得た。

【1161】

BML-233(3, 5-ジヒドロキシ-4'-メトキシスチルベン)の合成: メタノール中のデオキシラボンチンに触媒p-トルエンスルホン酸を添加し、反応を一晩還流させた。反応が終了したら(TLC)、反応混合物を蒸発乾固し、酢酸エチル中に吸収させた。有機物質を水と塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)に付して、所望の産物を得た。

20

【1162】

BML-221及び227(4'及び3モノアセチルレスベラトロール)の合成: テトラヒドロフラン中のレスベラトロールにピリジン(1当量)を、次に無水酢酸(1当量)を室温にて添加した。48時間攪拌した後、更に0.25当量の無水酢酸を添加し、次に24時間攪拌した。反応を塩化メチレンで希釈し(反応が終了していなかった)、冷たい0.5 M HCl、水及び塩水で洗浄した。有機物質を硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後フラッシュクロマトグラフィーに付して、4'-及び3-アセチルレスベラトロールの混合物を得た。そして分取HPLCに付して、両方のモノアセチルレスベラトロールを得た。

30

【1163】

ジヒドロレスベラトロールの合成: パー振とう機中の、アルゴンでバージした酢酸エチル中のレスベラトロールに、10%炭素上パラジウム(10 wt%)を添加した。混合物を水素(30 psi)の雰囲気下に5時間振とうした。セライトのパッドで濾過して、所望の物質を得た。

【1164】

(実施例12: レスベラトロール及びBML-230によるSIRT1脱アセチルの用量反応分析)

活性化物質濃度の関数としてのSIRT1初期速度を、各25 µMのNAD⁺及びp53-382アセチル化ペプチドにおいて、20分間のインキュベーションで測定した。BML-230及びレスベラトロールに対するSIRT1の用量反応のプロットは、試験した全ての濃度において、BML-230によって刺激された活性が、レスベラトロールによって刺激された活性より高いことを示す(図9a)。これは、SIRT1のBML-230へのより高い結合親和性、SIRT1/BML-230複合体のより高い活性、又はそれら2つの何らかの組み合わせによると考えられる。(BML-230に刺激された酵素の速度)/(レスベラトロールに刺激された酵素の速度)の比のプロットは、増加した結合親和性が、BML-230の活性の向上に寄与することを示唆している(図9b)。結合及び活性化過程の単純2状態モデルは、観測速度(v)が非リガンド結合及びリガンド結合酵素の部分寄与の合計であると想定し、ここで、v₀は非刺激速度であり、v₁は

40

50

結合リガンド-1 (L_1) を有する酵素の速度であり、 K_{L_1} は酵素／リガンド-1 複合体の解離定数である：

$$v = v_0 (1 - [L_1] / (K_{L_1} + [L_1])) + v_1 (-[L_1] / (K_{L_1} + [L_1]))$$

類似の等式を、リガンド-2 及び計算された2 状態の比 (R) について作ることができ、該等式は、図9 の条件を与えられると、代入 $[L] = [L_1] = [L_2]$ を含む。2 リガンド解離定数が等しければ ($K_{L_1} = K_{L_2} = K_L$)、この比は以下になることを示しうる：

$$R = (v_0 K_L + v_1 [L]) / (v_0 K_L + v_2 [L])$$

$K_{L_1} \neq K_{L_2}$ であれば、この比は以下になる：

$$R = (v_1 [L]^2 + (v_0 K_{L_1} + v_1 K_{L_2}) [L] + v_0 K_{L_1} K_{L_2}) / (v_2 [L]^2 + (v_0 K_{L_2} + v_2 K_{L_1}) [L] + v_0 K_{L_1} K_{L_2})$$

第一の場合、 R 対 $[L]$ のプロットは、単純双曲線であり、それは、 $[L]$ が増加すると共に v_1 / v_2 に単調に近づく。第二の場合、図9 bにおけるように、プロットは、より高い $[L]$ 値において、 v_1 / v_2 に近づく前に、最大を通過する。図9 bのデータは、 v_1 / v_2 (純粋 SIRT1 / レスベラトロールの速度で割った、純粋 SIRT1 / BML-230 の速度) が約 1.4 以下 ($500 \mu M$ における R) であること、及び、SIRT1 / BML-230 複合体が実際に、SIRT1 / レスベラトロールより低い解離定数を有すること ($K_{L_1} < K_{L_2}$) を示す。

【1165】

薬理物質としてのレスベラトロールの使用における問題点の1つは、それを経口投与した場合に得られ、維持できるアグリコン形の比較的低い血清濃度である ($< 1 \mu M$ ；例えば、D. M. Goldbergら、Clin. Biochem. 2003 36 79 参照)。合成誘導体のSIRT1結合親和性の増加は、薬剤のこの局面を向上させる。前記のように、レスベラトロール4'-ヒドロキシルの種々の置換え、例えば、ピノシルビンのH-又はBML-217のCl-は、SIRT1活性化作用を有意に減少させなかった。BML-230を使用して得られた結果は、その位置での変更によって、SIRT1 / 活性化物質結合親和性を実際に増加しうることを示している。従って、BML-230の4'-チオメチルは、関連誘導体 (例えば、4'-チオエチル等) の合成によってSIRT1結合親和性の更なる向上を探索することにおいて、新たな出発点となる。

【1166】

(実施例13：生存率)

ヒト293を、標準条件下に対数期まで増殖させ、化合物の所定用量 (50 マイクロモル) に96時間暴露した。各時点での生存細胞の数を、クールター計数器で数えた。

表24：293細胞の生存統計：

【1167】

【化101】

時間 (時)	レスベラトロール	チオメチル	エチル	メチル	イソプロピル
		BML-230	BML-225	BML-228	BML-231
0	100%	100%	100%	100%	100%
48	5%	55%	5%	46%	0%
96	0%	57%	8%	32%	0%

結果は、293細胞において、チオメチル (BML-230) が最も低い毒性であったことを示している。

【1168】

(実施例14：サーチュイン活性化因子は、カロリー制限を模倣して、後生動物の老化を遅延)

カロリー制限 (CR) は、多数の種の寿命を延長する。出芽酵母 *S. cerevisiae*

a eにおいて、この効果は、 NAD^+ 依存性脱アセチル化酵素^{2, 3}のサーチュインファミリーの一種である、*Sir2*¹を必要とする。サーチュイン活性化化合物 (STAC) は、ヒト細胞の生存を促進することができ、酵母の複製寿命を延長する⁴。本実施例では、レスベラトロール及び他のSTACが、*Caenorhabditis elegans*及び*Drosophila Melanogaster*由来のサーチュインを活性化し、繁殖力を低下させることなく、これら動物の寿命を29%まで延長することを示す。寿命の延長は、機能的な*Sir2*に依存し、栄養が制限される際には観察されない。これらのデータは共に、STACが、CRに関連した機構によって後生動物の老化を遅延させることを示す。

【1169】

*Sir2*様タンパク質 (サーチュイン) は、遺伝子サイレンシング、DNA修復、rDNA組み換え、及びモデル生物の老化に重要な役割を果たす^{2, 10-12}、大腸菌からヒトまで保存された NAD^+ 依存性脱アセチル化酵素の一ファミリーである⁵⁻⁹ (図10a)。食事が制限されると (カロリー制限、CR)、多様な種の寿命が延長し、このことは、栄養による老化の調節のための保存された機構が存在することを示唆している。出芽酵母では、この遺伝子の追加の複製が、CRを模倣することにより、寿命を明らかに30%延長する^{1, 18}。最近、酵母及びヒトサーチュインの触媒活性を刺激し、酵母細胞の複製寿命を60%まで延長する化合物 (STAC) の群が記載されている⁴。

【1170】

STACが多細胞動物由来のサーチュインを活性化するか否かを証明するために、キイロショウジョウバエ*S2*細胞に関して、細胞ベースの脱アセチル化アッセイを開発した。カルコン、フラボン及びスチルベンを含むポリフェノールSTACの数個のクラスは、脱アセチル化速度を NAD^+ 依存的に上昇させた (図10b)。この活性が*Sir2*ホモログの直接刺激によるものか否かを決定するために、シノラブダイティス・エレガンスの組み換え*SIR-2.1*及びキイロショウジョウバエの*dSir2*を精製し、*in vivo*での様々なSTACの酵素活性上の効果 (図10c、図10d) を測定した。レスベラトロールは、用量依存的に、脱アセチル化を、*SIR-2.1*に関して2.5倍 (図10e) 及び*Sir2*に関して2.4倍 (図10f) 刺激した。酵母及びヒト*Sir2*酵素にて既に観察されたように、レスベラトロールは、共基質 NAD^+ に関する*SIR-2.1*の K_m を低下させた。

【1171】

レスベラトロールは、酵母の複製寿命を有意に延長し得るため⁴、STACが後生動物のシノラブダイティス・エレガンス及びキイロショウジョウバエの寿命も延長し得るか否かを試験した。野生型の虫を、成虫に到達した直後に、レスベラトロール0~100 μM を含むプレートに移動した。加熱殺菌した又は生きた大腸菌の何れかを食物供給として使用して (それぞれ図11a、図11c)、寿命は15%まで再現性よく延長し、全成虫年齢に亘り、死亡率が低下した (図14)。寿命延長が機能的*SIR-2.1*に依存するか否かを試験するために、*sir-2.1*ヌル変異体を作成した。この株の寿命は、野生型N2対照と比較して明らかに短いわけではなく、レスベラトロールで処理した成虫は、未処理の虫と比較して寿命の有意な延長を示さなかった (図11b、図11d)。レスベラトロール処理に関連した、繁殖力の低下は存在しなかった (図11e)。レスベラトロールが動物の食べる量を低下させ、それによりCR効果を間接的に誘導した可能性を排除するために、レスベラトロールを伴うか又は伴わないL4幼虫及び成虫の両方の摂食速度を測定した (図11f)。

【1172】

STACがキイロショウジョウバエの寿命を延長し得るか否かを、標準的な実験用野生型株*Canton-S*及び通常ハエ培養条件 (バイアル) と、*yw*標識した野生型株及び個体群統計条件 (ケージ) を使用しても試験した (表20)。雄及び雌における独立試験全体において、寿命は、フィセチンを使用して23%まで延長し、レスベラトロールを使用して29%まで延長した (図12a、図12c、図12e)。40日目以前に、延長

10

20

30

40

50

した寿命は、低下した死亡率と関連していた。食事制限は、雌において寿命を40%、雄において14%延長し（試験全体を平均）、これらの条件下で、レスベラトロール及びフィセンチンの何れも、寿命を更に延長せず（図12b、図12d、図12f）、このことは、レスベラトロールがCRに関連した機構を介して寿命を延長することを示唆している。

【1173】

驚くべき事に、キイロショウジョウバエの寿命を延長する食事操作が、一般に繁殖力を低下させる一方^{19, 20}、レスベラトロールの寿命延長用量が、特に成虫の早期の期間に、産卵を少々増加させた（10 μ Mレスベラトロール：69.8卵/5日、s.e. = 2.2；対照：59.9卵/5日、s.e. = 2.2；t = 3.17、P = 0.0017）（図12g）。産卵の増加は、キイロショウジョウバエにおけるレスベラトロールの寿命延長効果が、食物嫌悪又は食欲欠乏により誘導されるCRに起因しないことを示唆している。これと一致して、レスベラトロールを供給したハエに、摂食の低下は見られなかった（図12h）。更に、レスベラトロールを供給されたハエは、レスベラトロールを供給された雌が対照を供給された雌と比較して有意に多数の卵を産んだ3日間を除いて、通常の体重を維持した（図12i）。

【1174】

レスベラトロールが、ハエの寿命をSir2依存的に延長するか否かを測定するために、Sir2の量を増大させながら、一連のdSir2対立遺伝子を分析した。個別に誘導したdSir2の対立遺伝子間の交雑からの成虫の子孫を試験した。レスベラトロールは、機能的dSir2を完全に欠いたハエ（dSir2^{4, 5}/dSir2^{5, 26}）（図13a、図13b）、又はdSir2が大幅に低下したハエ（dSir2¹⁷/dSir2^{KG00871}）の寿命を延長しなかった（図13c、図13d）。レスベラトロールは、ハイボモルフなdSir2対立遺伝子（dSir2^{KG0087}/dSir2^{KG0087}）に関して同型であるハエにおいて、少量ではあるが統計的に有意な量にて寿命を延長し（表20、試験6）、ハイボモルフな対立遺伝子のコピーと、野生型dSir2（Canton-S/dSir2^{KG0087}）のコピーとを伴うハエにおいて、寿命を17%延長した（表20、試験7）。これらのデータは、レスベラトロールのハエの寿命を延長する能力が、機能的Sir2を必要とすることを示している。

【1175】

STACは、CRを模倣することにより、複製酵母細胞の寿命を延長することが既に報告されている⁴。酵母では、複製寿命の指標に、経時老化と生殖老化を切り離すことができない。本実施例では、両方とも成虫として主に非分裂（分裂終了）細胞からなり、その体細胞老化及び生殖老化が、老化の非依存的な指標であるシノラブダイティス・エレガンス及びキイロショウジョウバエの寿命を、STACが延長し得ることを示す。両種において、レスベラトロールは、Sir2依存的に寿命を延長し、少なくともハエに関して、この作用は、CRに共通した経路を介して機能すると思われる。

【1176】

レスベラトロールが、生殖の明らかな代償なしで寿命を延長し得るという観察は、老化の展開の一般的な概念に反する。しかしながら、STACは、尚、ある環境的条件下で^{1, 22}、又は適応度を決定する形質ネットワーク上に作用する選択の文脈においてトレードオフを伴い得る^{23, 24}。植物は、例えばレスベラトロールのようなSTACを、ストレス及び栄養制限に応答して合成し²⁵、おそらくそれら自身のサーチュイン経路を活性化する⁴。これらの分子は動物サーチュインを活性化し得、これは即ち、これらの分子が、消費者に対して植物防御機構として働き、或いは先祖代々、後生動物内の内因性活性化因子に対してオーソログスであるためである。或いは、動物は、植物ストレス分子を、それらの環境又は食物供給の減退に備える合図として使用し得る⁴。サーチュイン活性化因子の適応的意義、内因性機能、及び進化的起源の理解は、寿命調節の根本的な機序に対する更なる洞察に繋がり、又CRの健康的利益を提供する介入の開発の補助となるであろう。

【1177】

(実施例15：実施例14の材料及び方法)

サーチュインの精製

His₆ 標識遺伝子組み換えSIR-2.1及びdsir2をpET28a-sir-2プラスミド又はpRSETc-dsir2プラスミドが宿る大腸菌BL21(DE3)plysS細胞から精製した。細胞をpET28a-sir-2.1についてカナマイシン(50 µg/mL)、或いはpRSETc-dsir2についてアンピシリン(100 µg/mL)及びクロラムフェニコール(50 µg/mL)を含むLB媒質において、30℃(dsir2)又は37℃(SIR-2.1)において、0.6~0.8のOD600に成長させた。IPTG(1mM)を追加した後、フラスコを16℃に20時間移動した。細胞ペレットを、300mM NaCl、0.5mM DTT、5mM PMSF、及びEDTAなしプロテアーゼ阻害物質タブレットを含む低温PBS緩衝液において再懸濁し、超音波処理によって溶解させた。Ni²⁺-NTAビードを分類抽出物に追加し、1~3時間後、カラムの上に装填し、緩衝液(50mM Tris, Cl pH7.4、200mM NaCl、30mMイミダゾール)で洗浄し、次いで、600mMイミダゾールを含む同じ緩衝液で希釈した。

10

【1178】

脱アセチル化検定

既に記載されているように、修正された脱アセチル化検定当たり、0.1~1 µgのSIR-2.1及び1 µgのdsir2を使用した(SIR-2.1:200 µM NAD⁺、10 µM Fluor de Lys、FdL; dsir2:25 µM NAD⁺、10 µM、FdL)²⁶。検定日にSTACをメチルスルホキシド(DMSO)において10mMで溶解させた。in vitro 蛍光検定の結果をWallac Victor Multilabel カウンター(Perkin Elmer、360nmにおける刺激、450nmにおける放出)で96ウェルマイクロプレート(Corning Costar 3693)にて読み取った。ショウジョウバエC2細胞を、ウシ胎仔血清を有するシュナイダー媒質において23~28℃で成長させ、9×10⁴細胞/ウェルにおいて植え付け、一晚成長させ、次いで1 µMのTSA、500 µMのポリフェノール、及び200 µMのFdLに2時間暴露した。全細胞からの溶解産物を有するFdLの脱アセチル化を記載の通りに決定した。特に断りがない限り、全ての初期速度測定は、単一の培養時間で得られた3つ以上の複製の平均であり、この時点において、当初存在した基質の5%以下が脱アセチル化していた。

20

30

【1179】

シノラブダイティス・エレガンス媒質、菌株、寿命、及び給餌の検定

ブリストルN2(Caenorhabditis Genetics Center)を野生型菌株として使用した。sir-2.1突然変異菌株VC199(sir-2.1(ok-434))を4回N2に戻し交雑することによって生成した。培養物を標準的なNGM媒質上において成長させ、大腸菌菌株OP50上において維持した。寿命検定では、同期された動物を若い成虫として処置プレートに移送し(ハッチングの2日後、検定の初日)、検定の最初の6~8日にわたり、2日毎に新規の処置プレートに移送した。処置プレートは、標準的なNGM媒質であり、PBSに注ぐ前(ライブOP50の試行について)又はPBSに希釈される前にアガーに直接追加され、意図した最終濃度まで(デッドOP50試行について)乾燥プレートの表面に追加されたレスベラトロール又は溶媒(DMSO、寿命に影響を与えない)を含む複製抑制剤FUdR(シグマ;100mg/L)を有していた。幾つかの寿命試行では、熱殺傷OP50を食餌源として使用した。OP50培養物を65℃に30分加熱し、次いでペレット化し、10mMのMgSO₄が補充されたSバサルにおいて1/10の容積で再懸濁した。全ての検定において、白金ピックで穏やかに探查することによって、線虫を死亡率について毎日監視した。検定は24℃で実施した。線虫の給餌率を検定するために、示した段階の線虫を処置プレート(FUdRなし)に4~5時間配置し、次いで、Pixelink PL-662カメラを使用して1

40

50

分ビデオ撮影した。フレーム率は遅く、咽頭のポンピング率を計数した。生殖力を検定するために、抱卵した雌雄同株（プレート当たり5、通常プレート又は処置プレート上の同期L1から生じた）が、それぞれの媒質上で5時間卵を抱くことが可能であり、卵の総数を計数した。

【1180】

キイロショウジョウバエ媒質、菌株、給餌検定、及び寿命検定

生存検定を2つの実験室においてキイロショウジョウバエ成虫で個々に実施した。第1実験室では、全ての試行は、ywマーク野生型菌株を使用した。幼虫を標準的なコーンミール-砂糖-酵母（CAY）アガー飼料（コーンミール5%、スクロース10.5%、SAF酵母2%、及びアガー0.7%）の上で飼育した。新しく孵化した成虫を約75の雄及び75の雌の状態で1Lの個体群統計ケージに配置した。各試行において3~4の複製1L個体群統計ケージを各処置群について使用した。2日毎に、死んだハエを取り除いて記録し、食餌バイアルを補充した。食餌バイアルは、SAF酵母を2%又は4%重量として有するコーンミール-砂糖-酵母飼料を含んでいた。0、10、又は100 μ Mの最終濃度を作成するために、100 μ g EtOH中の試験化合物（又は対照の場合EtOHなし）を成虫食餌媒質の溶融部分標本に混合した。新規の貯蔵液及び成虫媒質を毎週準備した。第2実験室では、寿命試行を野生型菌株Canton-S、dSir2^{4.5}、及びdSir2^{5.26}（S. Smolik [オレゴン大学]）、dSir2¹⁷（S. Astrom [スウェーデン スtockホルム大学]）、並びにdSir2^{KGO0871}（Drosophila Stock Center [米国インディアナ州ブルーミントン]）で実施した。全ての試験の幼虫を標準的なコーンミール-砂糖-酵母飼料の上で飼育した。新しく孵化した成虫を、5mlの15%砂糖-酵母飼料（15%SY）又は5%砂糖-酵母（5%SY）飼料（参照²⁰の通り、15%SY：15%酵母、15%スクロース、2%アガー；5%SY：5%酵母、5%スクロース、2%アガー）を含むプラスチックバイアルにおいて培養した。全ての試行において、~20の雄を~20の雌と共に10バイアル/処置群のそれぞれに配置した。2日毎に、ハエが新しいバイアルを通過し、死んだハエを計数した。EtOH中のレスベラトロール（又は対照の場合EtOHのみ）を、媒質を65℃に冷却して強く混合した後、準備中に媒質に追加した。最終的な混合物の濃度は、0、10、100又は200 μ Mであった。新規の貯蔵液及び成虫媒質を毎週準備した。

【1181】

給餌率を作物充填検定でyw雌において測定した。雌を水と共に一晩保持し、食用染料（VDA ブルー1）及びEtOHを有する0、10、100 μ Mのレスベラトロールを含む2%CSY飼料の上に配置した。作物における染料マーク食餌の存在を5つの5分間隔にわたって20の雌のセットにおいて記録した。体重測定では、それぞれが野生型CS-5ハエである20の雄及び20の雌を有するバイアルをEtOH又はEtOH中のレスベラトロール（10 μ M）と共に15%SY飼料上に維持した。雄及び雌を毎日計量した。

【1182】

実施例14および15に対する参考文献

【1183】

10

20

30

40

【化 1 0 2】

1. Lin, S. J., Defossez, P. A. & Guarente, L. Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* 289, 2126-8. (2000).
2. Gasser, S. C. M. The molecular biology of the SIR proteins. *Gene* 279, 1-16 (2001).
3. Hekimi, S. & Guarente, L. Genetics and the specificity of the aging process. *Science* 299, 1351-4 (2003).
4. Howitz, K. T. et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 425, 191-6 (2003). 10
5. Landry, J. et al. The silencing protein SIR2 and its homologs are NAD-dependent protein deacetylases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 5807-11. (2000).
6. Imai, S., Armstrong, C. M., Kaeberlein, M. & Guarente, L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD- dependent histone deacetylase. *Nature* 403, 795-800 (2000).
7. Smith, J. S. et al. A phylogenetically conserved NAD⁺-dependent protein deacetylase activity in the Sir2 protein family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 6658-63. (2000). 20

【 1 1 8 4】

【化 1 0 3】

8. Tanner, K. G., Landry, J., Sternglanz, R. & Denu, J. M. Silent information regulator 2 family of NAD- dependent histone/protein deacetylases generates a unique product, 1-O-acetyl-ADP-ribose. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 14178-82. (2000).
9. Tanny, J. C., Dowd, G. J., Huang, J., Hilz, H. & Moazed, D. An enzymatic activity in the yeast Sir2 protein that is essential for gene silencing. *Cell* 99, 735-45. (1999).
10. Guarente, L. Sir2 links chromatin silencing, metabolism, and aging. *Genes Dev* 14, 1021-6. (2000).
11. Tissenbaum, H. A. & Guarente, L. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 410, 227-30. (2001).
12. Rogina, B., Helfand, S. L. & Frankel, S. Longevity regulation by *Drosophila* Rpd3 deacetylase and caloric restriction. *Science* 298, 1745. (2002).
13. Jiang, J. C., Jaruga, E., Repnevskaya, M. V. & Jazwinski, S. M. An intervention resembling caloric restriction prolongs life span and retards aging in yeast. *Faseb J* 14, 2135-7. (2000).
14. Kenyon, C. A conserved regulatory mechanism for aging. *Cell* 105, 165-168 (2001).
15. Masoro, E. J. Caloric restriction and aging: an update. *Exp Gerontol* 35, 299-305. (2000).
16. Koubova, J. & Guarente, L. How does calorie restriction work? *Genes Dev* 17, 313-21 (2003).
17. Sinclair, D. A. Paradigms and pitfalls of yeast longevity research. *Mech Ageing Dev* 123, 857-67 (2002).
18. Kaeberlein, M., McVey, M. & Guarente, L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev* 13, 2570-80. (1999).
19. Chippindale, A. K., Leroi, Armand M., Kim, Sung B., and Rose, Michael R. Phenotypic plasticity and selection in *Drosophila* life-history evolution. *Journal of Evolutionary Biology* 6, 171-193 (1993).
20. Chapman, T. & Partridge, L. Female fitness in *Drosophila melanogaster*: an interaction between the effect of nutrition and of encounter rate with males. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 263, 755-9 (1996).
21. Walker, D. W., McColl, G., Jenkins, N. L., Harris, J. & Lithgow, G. J. Evolution of lifespan in *C. elegans*. *Nature* 405, 296-7 (2000).

10

20

30

40

【 1 1 8 5】

【化 1 0 4】

22. Marden, J. H., Rogina, B., Montooth, K. L. & Helfand, S. L. Conditional tradeoffs between aging and organismal performance of Indy long-lived mutant flies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 3369-73 (2003).
23. Schmid-Hempel, P. On the evolutionary ecology of host-parasite interactions: addressing the question with regard to bumblebees and their parasites. *Naturwissenschaften* 88, 147-58 (2001).
24. Ebert, D. & Bull, J. J. Challenging the trade-off model for the evolution of virulence: is virulence management feasible? *Trends Microbiol* 11, 15-20 (2003).
25. Soleas, G. J., Diamandis, E. P. & Goldberg, D. M. Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone? *Clin Biochem* 30, 91-113 (1997).
26. Bitterman, K. J., Anderson, R. M., Cohen, H. Y., Latorre-Esteves, M. & Sinclair, D. A. Inhibition of silencing and accelerated aging by nicotinamide, a putative negative regulator of yeast sir2 and human SIRT1. *J Biol Chem* 277, 45099-107. (2002).
27. Edgecomb, R. S., Harth, C. E. & Schneiderman, A. M. Regulation of feeding behavior in adult *Drosophila melanogaster* varies with feeding regime and nutritional state. *J Exp Biol* 197, 215-35 (1994).

10

20

(実施例 16：その他のサーチイン活性化及び阻害物質の同定)

以下の高速スクリーニングプロトコルを使用して、I C C Bライブラリの追加の小分子サーチイン活性化及び阻害物質を同定した。

【1186】

以下のウェルを対照反応に合わせて設計した：a) 酵素あり、DMSOなし、b) 酵素あり、レスベラトロール (50 μ M) 陽性対照あり。反応混合物は、0.5 単位/反応 SIRT1 デアセチラーゼ (BIOMOL)；200 μ M NAD⁺；5 μ M FluoRed-Lys-SIRT1 基質 (BIOMOL)；緩衝液 (25 mM トリス/Cl、pH 8.0、137 mM NaCl、2.7 mM KCl、1 mM MgCl₂、及び 1 mg/ml BSA) を含む (最終)。更に、化合物を入れる各ウェルが、対応する「酵素対照なし」ウェルを有するように、酵素を含まない反応混合物を作成した。25 μ l/ウェルの最終容積のブラック 384 ウェルプレート (NUNC) で反応を実施した。

30

【1187】

プレートにおいて等分する直前に反応混合物において酵素と基質を組み合わせることによって、反応を開始した (又は、「酵素対照なし」プレートでは基質のみ)。Biotek μ Fill (Biotek Instruments) を使用して混合物をプレートに等分した。対照混合物を指定ウェルに手作業で追加した。ピン移送によって実験室化合物を所望の濃度で「酵素あり」プレート及び「酵素なし」プレートの両方に追加した。化合物を約 50 μ M の最終濃度において少なくとも 3 つに追加した (2 つの酵素反応ありと酵素対照なし)。プレートを 37 $^{\circ}$ C で 30 ~ 60 分培養した。次いで、反応を停止するために、25 μ l の 1 $\times$ Developer II (BIOMOL) プラス 2 mM mp ニコチンアミドを全てのウェルに追加した。信号が発生するように、反応を 37 $^{\circ}$ C において少なくとも 30 分放置した。350 ~ 380 nm の範囲の波長において励起し、440 ~ 460 nm の範囲の放出光を検出することができるマイクロプレート読取り蛍光計において、プレートを読み取った。ウェル当たり 0.1 秒の読取り時間を使用した。

40

【1188】

以下の陽性対照を使用した：レスベラトロール、レスベラトロール 4',4'-ジメチルエーテル (3,5-ジヒドロキシ-4'-メトキシ-*trans*-スチルベン；本明細書では BML-233 と呼ぶ；表 10 に記載)、及びピノシルビン；これらはそれぞれ SIRT

50

T1を2.2倍、2.1倍、及び3.28倍に活性化した。活性化物質は表21に列挙し、阻害物質は表22に列挙する。

【1189】

（実施例17：サーチイン調節物質を使用した萎縮性側索硬化症（ALS）（ネズミモデル）の処置）

ALSは、必ず死に至る急速進行性運動ニューロン疾患である。米国だけでも20,000人もの人々が冒されており、更に推定で毎年5,000人がこの疾患に罹患していると診断されている。ALSは40歳～60歳の患者を冒することが最も多い。患者の大部分では、ALSは散発性であり、明確に関連する危険因子はなく無作為に発症するとされている。ALSの特に重度の影響とされるのは、患者の精神、人格、知能又は記憶に影響は及ばないものの、随意筋や不随意筋を反応、伝達及び制御する能力が失われることである。

10

【1190】

放射性標識付き化合物のCNS貫入及び分布

化合物がALSの動物モデルにおいて有効性を示すように、CNS内において治療濃度を達成し、観測された退行変性に関係するCNS内の部位に到達しなければならない。ALSのマウスモデルでは、ニューロン損失の主な部位は、後肢及び尾部を刺激する腰部脊髄である。対象となる化合物がCNSに到達したことを確認するために、脳及び脊髄の貫入及び分布を試験する。対象の化合物を放射性標識付きし、マウスに投与する。CNS内の化合物の分布は、オートラジオグラフィー及び抽出によって決定される。

20

【1191】

簡潔に言うと、実験時に20～25gの重量のオスのスイスウエブスタマウスを21±2℃の室温において50±15%の湿度で、12時間～12時間の明暗サイクルの下に維持する。マウスは市販のマウス食餌及び水道水に自由に摂取することができる。

【1192】

¹⁴C標識付きサーチイン調節物質を2日間12時間ごとに腹膜内（i.p.）注射としてマウスに投与する。注射する¹⁴C標識付き化合物の量は、その特定の活性及びin vitro活性に基づいて決定する。

【1193】

投与に続いて、30分、3時間、及び5時間において動物を犠牲にする。脳及び脊髄を迅速に取り除き、20℃の2-メチルブタンにおいて凍結させ、次いで、切片化又は固体層抽出まで-70℃未満に維持する。

30

【1194】

凍結脳をクリオスタット・チャックの上に取り付け、Microm EM 5000ミクロトーム・クリオスタットにおいて-20℃で20μmの厚さの冠状切片に切断する。切片をスライドの縁の付近に解凍取付けし、穏やかな空気ストリームの下で一晩乾燥させる。スライドを5℃で3日間¹⁴C感受性膜に暴露する（Hyperfilm MP、Amersham Biosciences）。HP Scanjet 8200Cスキャナを使用して画像を分析し、画像分析ソフトウェアパッケージ（Image、NIHソフトウェア）を使用して分析する。オートラジオグラムを定量化するために、¹⁴C規格（¹⁴C-マイクロスケール）（30～860nci/g）を使用する。既知の放射能の規格の密度読取りは、光密度を膜の各シート上の同位体レベルと比較するために行われる。光密度をnci/g値に変換するための標準曲線は、線形変換によって最適に適合される。各切片に結合した医薬品の相対量の決定において、光密度の背景読取りを使用する。選択された脳の異なる領域を¹⁴C標識付き化合物で標識化するために調査する。脳の環椎を使用して領域を識別する（Paxinos G., Franklin K. B. J., The mouse brain in stereotaxic coordinates Academic Press, New York, 2003）。各領域に結合された¹⁴C標識付き化合物の量は、各スライドの平均として表される（スライド当たり3切片）。左半球及び右半球の両方に見られる領域から取られたデータは、脳の

40

50

その領域について全体的な平均を決定するために、各切片からプールされる。

【1195】

脊髄への化合物の暴露を決定するために、脊髄を均質化し、あらゆる固体をサンプルから除去するために遠心分離する。サンプルの部分標本を96ウェルプレートにおいて水と共に1%のリン酸と組み合わせて混合する。サンプルをメタノール及び水と平衡しているPhenomenex Strat-X抽出プレートに追加する。洗浄に続いて、サンプルを100%のアセトニトリルで清浄な96ウェルプレートの中に希釈する。サンプルをN₂のストリームの下で蒸発させ、残留物を溶媒において再構築する。化合物の量を質量分光法によって評価する(LC-MS/MS)。

【1196】

Statviewソフトウェア(BrainPower [米国カリフォルニア州カラバサス])を使用して、ANOVA及びDunnettの試験によりデータを統計学的有意性について分析する。統計学的有意性は $p < 0.05$ として解釈される。

【1197】

進行性運動ニューロン疾患(pmn/pm)の動物モデルにおける化合物の有効性
pmnマウスモデルは、運動ニューロンの変性を研究するために広く使用される一般的な動物モデルである。マウスは、進行性運動ニューロノパシに至る突発性染色体劣性突然変異を運ぶ(Schmalbruch, H., et al., J Neuropathol Exp Neurol, 1991. 50 (3): p. 192-204)。pmn同型接合マウスは、寿命の第3週中に後脚に虚弱を発症し、約6週齢で死亡する。この後者の齢において、動物は、特に胸部及び骨盤の筋肉において深刻な筋衰弱を示す。異型接合pmnマウスは、表現型としては正常である。組織学的研究が、pmn動物の坐骨神経及び横隔膜神経が深刻に影響を受けており(Schmalbruch, H., et al., 同上; Sagot, Y., et al., J Neurosci, 1995. 7 (6): p. 1313-22; Sagot, Y., et al., J Neurosci, 1995. 15 (11): p. 7727-33; 及びSagot, Y., et al., J Neurosci, 1996. 16 (7): p. 2335-41)、顔面神経核運動ニューロンの30%が変性している(Sendtner, M., et al., Nature, 1992年、358 (6386): p. 502-4)ことを明らかにした。サーチイン調節物質の可能性のある神経保護特性を調査するために、運動ニューロン疾患のpmnマウスモデルを使用する。疾患の開始、運動機能、運動ニューロンの損失、及びpmn/pmマウスの生存に対するサーチイン調節物質の効果を決定する。

【1198】

異型接合pmnマウスをCentre Medical Universitaire (スイス ジュネーブ)のDr. Ann Katoの実験室から入手する。pmnマウスの大きなコロニーを生成する; pmn/pm同型接合体は不妊であり、25%のメンデル比において2重異型接合交差から得られる。12日齢から、後脚のかぎつめ足の把握活動についてマウスを調査する。衰弱の最初の臨床徴候は通常、14日から16日の間に現れる。2週齢において動物を複数の群に分ける。対象及び処置pmnマウスは、試験を通して自由に市販の食餌及び水道水を摂取することができる。マウスが乾燥させた食餌及び/又は水に届かないと試験担当者が判断した場合は、水をベースとした栄養ゲルをケージ底部に置き、より長い飲み口を水ボトルに取り付ける。

【1199】

マウスを以下の4つの試験群に分ける: A群: ビヒクルで処置された陰性対照動物(異型接合体及び野生型マウス); B群: ビヒクルで処置された陽性対照動物(pmn/pm同型接合体); C群: サーチイン調節物質(投与1)で処置されたpmn/pm同型接合体; D群: サーチイン調節物質(投与2)で処置されたpmn/pm同型接合体。

【1200】

10

20

30

40

50

簡潔に言うと、A群は、運動ニューロン損失を示さない陰性対照動物として作用する（異型接合体及び野生型マウス）。A群は試験を通してビヒクルで毎日処置される。B群は陽性対照動物であり、試験を通してビヒクルを毎日投与される。C及びD群は、2つの異なる投与量のサーチイン調節化合物で処置される。i n v i t r oの化合物活性、及び上述されたように放射性標識付き化合物を使用して決定されたCNS貫入に基づいて、投与量を決定する。これらの研究では、注射の間に10から12時間を有して試験化合物又はビヒクルを1日に2回投与する。処置は、研究を通して2週齢から投与される。各群の動物を組織学的評価に使用する。運動ニューロン損失の程度及びグリオーシスの程度を評価するために、これらのマウスを後の疾患段階（35日）において犠牲にする。

【1201】

この研究について追跡されるパラメータは、体重、行動、運動ニューロン損失、グリオーシス、及び寿命である。研究を通して、体重は、サーチイン調節物質又はビヒクルを投与する前に毎朝同時刻に動物を計量することによって決定する。初期体重のパーセンテージの変化の累積和として、体重の推移を表す。

【1202】

行動評価では、以下の行動試験を実行する能力について、マウスを試験する：後足の把握、バー交差、傾斜平面試験、及び把握試験。

【1203】

後足の把握：この試験は、p m nマウスがその後脚でケージの側面上につかまる能力を測定する。尾によって頭を下にしてつかまったマウスは、ケージをつかみ、ぶら下がったままであることが可能である。15日目という早期段階において、p m n同型接合動物は、ケージの側面上につかまることができないと診断することができる。2日ごとにマウスを試験する。

【1204】

バー交差：この試験では、長さ25cmの円筒バーを渡る時間を測定する。マウスがバーから落ちた場合、試験は不成功とみなされ、3回繰り返される。2日ごとにマウスを試験する。

【1205】

傾斜平面試験：最大で5秒以内傾斜平面上に留まる能力について、マウスを1週間に1回試験する。各動物が平面上に留まる傾斜を記録する。

【1206】

把握試験：最大で30秒以内水平バーを2回つかむ能力について、マウスを1週間に1回試験する。各動物がバー上に留まる傾斜を記録する。

【1207】

組織学的分析及び立体解析学的分析では、マウスをリン酸緩衝食塩水、続いてパラホルムアルデヒドで灌流する。脊髄を切開し、腰部セグメントを識別する。組織を事後固定し、ブロックを凍結保護する。運動ニューロンの数を定量化するために、高精度立体解析学的分析を実施する。連続冠状切片を腰部（L1からL4）脊髄にわたって切断する。切片をスライドの上に取り付け、クレシル・バイオレットを使用してニッスル基質について染色する。切片の別々のセットを自由浮動切片として収集し、免疫組織化学について処理する。これは、グリオーシス又は星状細胞の程度及び小神経膠併発を決定することを意図する。2重標識免疫蛍光を使用して、切片をCD40（小神経膠マーカ）及びGFAP（星状細胞マーカ）抗体で免疫染色する。

【1208】

寿命を各試験群について決定する。動物の苦痛を軽減するために、終点（生存）を決定する新しいガイドラインを確立した；動物が以下の何れかができない時、動物を安楽死させる：側面上に置かれた時、15秒以内に直立する、顔を身づくろいする（片目又は両目の感染によって決定する）、或いはケージの底部に配置された食餌に到達するために、前脚を使用することによってでもケージを動き回る。研究の終了時に陰性対照動物をCO₂吸入によって安楽死させる。

10

20

30

40

50

【1209】

データの統計学的評価では、寿命の結果をKaplan-Meier試験に付す。統計学的有意性を測定する2つの異なる試験、即ちログランク試験及びウィルコクソン試験が使用される。定量的行動測定に関するデータをKruskal-Wallis試験、続いて非パラメータMann-Whitney U試験によって分析する。有意性は $p < 0.05$ として解釈される。

【1210】

ALS疾患の動物モデルにおける化合物の有効性 (SOD1^{G93A})

SOD1^{G93A}マウスをJackson Laboratoriesから得る (Gurney, M. E., et al., Science, 1994, 264 (5166): p. 1772-5)。マウスは、位置93においてグリシンからアラニンの置換を含む高レベルのヒトSOD1を発現する。この突然変異は、家族性ALS患者の20%において突然変異しているのが見られ、したがって、サーチュイン調節物質の有効性の研究について有用で適切なモデルを表す。標準的な実験パラメータにわたるサーチュイン調節物質の効果を調査する：疾患の開始、運動機能、運動ニューロン損失、グリオーシス、及びSOD1^{G93A}マウスの生存。

【1211】

C57B6/JマウスとSJLマウスの間を交配である異型接合ハイブリッド線として、G1Hと指定される特定のマウス菌株を維持する。遺伝形質転換雄を非遺伝形質転換B6SJLF1雌と交配させる。動物がイソフランの吸入によって一時的に麻痺している間に尾の生検から抽出したDNAからPCR増幅することによって、離乳中の約21~30日齢において動物の遺伝子型を決定する。DNA抽出では、QiagenのQIAamp組織キットを使用する。ヒトSOD1遺伝子のエクソン4に特有のプライマー対を使用して、PCR増幅を実施する。30日齢において、マウスを3つの異なる処置アームに無作為に分類する。全ての動物が、試験を通して市販の飼料及び水道水を自由に摂取することができる。マウスが乾燥飼料及び／又は水に届かないと試験担当者が判断した場合は、水をベースとした栄養ゲルをケージ底部に置き、より長い飲み口を水ボトルに取り付ける。

【1212】

以下の3つの試験群を研究する：A群：ビヒクルで処置されたSOD1^{G93A}マウス（陽性対照群）；B群：サーチュイン調節物質で処置されたSOD1^{G93A}マウス（投与量1）；及びC群：サーチュイン調節物質で処置されたSOD1^{G93A}マウス（投与量2）。

【1213】

簡潔に言うと、A群は、運動ニューロン損失を示す陽性対照動物として作用する。A群は、研究を通してビヒクルで毎日処置される。B及びC群は、2つの異なる投与量においてサーチュイン調節化合物で処置される。in vitroの化合物活性及びCNS貫入に基づいて、投与量を決定する。これらの研究では、注射の間に10から12時間を有して試験化合物又はビヒクルを1日に2回投与する。処置は30日目に開始され、研究を通して続行する。各群の動物を組織学的評価に使用する。運動ニューロン損失の程度及びグリオーシスの程度を評価するために、これらのマウスを後の疾患段階（120日）において犠牲にする。

【1214】

この研究について追跡されるパラメータは、体重、疾患の開始、歩行、寿命、運動ニューロン損失、及びグリオーシスである。研究を通して、体重は、試験化合物又はビヒクルを投与する前に毎朝同時刻に動物を計量することによって決定する。初期体重のパーセンテージの変化の累積和として、体重の推移を表す。

【1215】

疾患の開始を決定するために、マウスを週に2回調査する。動物が尾によって短時間ぶら下がってつかまっている時、脚の振るえが最初に現れた日として、開始を定義する。通常これは片足で始まり、続いて両足が振るえ、冒された脚が衰弱する。初期の診断に続く

て、後肢の麻痺の早期段階について動物を毎日調査する。

【1216】

試験群の運動機能を評価するために、歩行分析を実施する。簡潔に言うと、青及び赤の無毒の水ベース塗料にそれぞれ浸漬したマウスの前かぎつめ足及び後かぎつめ足を使用して、足型のパターンを研究する。遠位単部の一方に固定された黒いゴール・ボックスを有する清浄なパースペックス通路にマウスを置く。通路フロアに線を引くために、白色の紙を使用する。マウスは、通路の反対側からゴール・ボックスまで歩くことが可能であり、それにより、足型が紙の上にパターンを残すことが可能である。5つの別々のパラメータを測定する；ストライド長、後かぎつめ足及び前かぎつめ足の基本幅、前かぎつめ足と後かぎつめ足の間の重なり、並びに通路を進行する潜在時間。

10

【1217】

寿命の決定、組織学的分析、立体解析学的分析、及び統計学的評価を上述されたように実施する。

【1218】

（実施例18：サーチイン調節物質を使用する多発性硬化症（MS）の処置（ネズミ調節物質））

多発性硬化症（MS）は、若い成虫を冒す非外傷性神経学的不能の最も一般的な原因である。推定では世界中で250万の人がMSを有し、米国では約400,000であった（出展：NINDS）。MSは、中央神経系の炎症性疾患であり、髄鞘脱落及び軸索損傷により永続的な神経学的不能になる。この疾患は、異なる形態で存在することがあり、例えば、1次進行（寛解のない不能の累積）、又は再発弛張（回復期間が続く急性発作）である。約40%の患者が、2次進行段階に入る（病状再燃の間に進行性不能に至る不完全回復を有する発作）。MSには治療法はない。疾患の炎症性自己免疫成分を対象とする医薬品が最近承認され、これは再発を制御するようであり、再発弛張から2次進行への進行を遅くするのに有効である可能性がある。しかし、これらの免疫改質の介在は、根底となる軸索損傷には対処せず、したがって、急性髄鞘脱落事象、急性軸索離断、及び軸索損失に起因する神経学的損傷に影響を与えない。

20

【1219】

実験自己免疫脳脊髄炎（EAE）は、プロテオリピドタンパク質（PLP）で免疫化することによって誘起されるMSの動物モデルである。動物は、MS患者と同様に、脳、脊椎、及び視神経における炎症、髄鞘脱落、損傷をもたらす免疫応答を展開する。臨床的／神経学的症状の評価、並びに胸部脊髄における髄鞘脱落及び軸索損傷の組織学的分析を調査する。

30

【1220】

慢性再発DADが、0.2mlの全容積において、PLP139-151ペプチドを含むエマルジョン、並びに150µgのペプチド及び200µgのミコバクテリウム結核を含む完全フロイド補助液で皮下（s.c.）注射することによって、8～12週の老齢の雌SJLマウスにおいて誘起される。更に、マウスに0.1mlPBSにおいて200ngの百日咳毒（List Biological [米国カリフォルニア州キャンベル]）を0日目（免疫化の日）及び再び2日目に腹膜内（i.p.）注射する。標準的な条件において動物を収容し：一定温度（ $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ）、湿度（相対、25%）、及び12時間の明／12時間の暗のサイクル、食餌及び水に自由に摂取することができる。免疫化の後11日目に開始して、動物を体重及びEAEの臨床徴候について毎日評価する。初期接種から40日後まで評価を続ける。この時間中、動物は、EAEの初期段階を受け、続いて回復を経験する。通常EAEの再発は、免疫化後20～30日に起きる。マウスは、5日以上の安定又は改善した外見の期間後、2日以上臨床スケールについて1だけ増大した場合、再発したとみなされる。

40

【1221】

完全フロイントアジュバントを使用してメスのSJL/Jマウスにプロテオリピドタンパク質139-151ペプチドを皮下（s.c.）注射し免疫化した。マウスにレスベラ

50

トロール（40% Captisol 中レスベラトロール 125 mg/kg；pH 薬 6.0）又はビヒクル（40% Captisol）を 200 mg/kg/日（低用量）又は 400 mg/kg/日（高用量）の用量で、11日目（麻痺の発症）から始め30日間腹腔内投与し、40日目に灌流した。陽性コントロールとして、免疫抑制薬 FK506（タクロリムス）を 5 mg/kg/日で投与した。

【1222】

治療の初めの数週間に、殆どのマウスが潰瘍及び結痂を発症した。高用量レスベラトロールを投与したマウスは、注射後に非常に刺激を受け、皮のむけた頭部領域を掻き、多くが皮膚の黒変を示した。獣医師の指示に従い、抗生物質治療を適用した。次の15週間で皮膚病変は概ね消失し、注射後の刺激も寛解した。

【1223】

灌流時、即ちレスベラトロールの最後の注射から1～125時間後に採血を行った。血液を遠心分離し収集した血清を分析前に冷凍した。

【1224】

次のスケールを使用して、免疫化後の初めの11日間、実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）の臨床症状についてマウスを試験した：0：麻痺はない、1：後脚のわずかな衰弱をともなう尾部の麻痺（マウスは容易に仰向けにできない）、2：後脚の軽度の衰弱（マウスは容易に仰向けにできるが、自力で容易に元に戻る）、3：後脚の中等度の衰弱、4：後脚の中等度に重篤な衰弱、5：後脚の重篤な衰弱、6：後脚の完全な麻痺、7：前足の軽度の衰弱をともなう後脚麻痺、8：前足の中等度の衰弱をともなう後脚麻痺、9：前足の重篤な衰弱をともなう後脚麻痺。治療開始後、マウスを治療状態に盲検化してEAEについて評価した。EAEの初期臨床エピソードの重症度を評価するため、発病日から始めて10日間連続して毎日の疾患スコアを加えることによって10日間の累積疾患スコア（10 Day-CDS）を各マウス毎に計算した。慢性的再発EAEの経緯を通じて重症度を評価するため、発病日から始めマウスが屠殺されるまで毎日疾患スコアを加えることによって全疾患スコアを決定した。EAEの初期エピソードからの回復後、5日以上スコアが安定又は改善した後に2日以上連続してEAEスコアが1以上増加した場合、マウスは再発したとみなした。

【1225】

図37は、4群のEAEスコアの時間変化を示すグラフである。4群は、ビヒクル対照群（318～319と標識）、200 mg/kgの低用量レスベラトロール又はL o S R T（320～321）、400 mg/kgの高用量レスベラトロール又はH i S R T（322～323）及び5 mg/kgのFK506（324～325）のマウスである。

【1226】

以下の表は、全試験（全EAEスコア）及び最後の10日間の平均EAEスコアを示す。各データセットは、8匹のマウスからなる群より得られた。低用量レスベラトロール群では、ピーク及び全体の疾患レベルは対照群よりわずかに高かった。高用量レスベラトロール群では、臨床経過は対照とは差が見られなかった。以前の報告と同様に、FK506（5 mg/kg）は初期疾患の重症度を低下させ、再発を抑制した。

【1227】

【化105】

平均全EAEスコア			
治療	平均EAEスコア	標準偏差	p 値
ビヒクル対照	72.38	28.44	---
低用量 SRT	94.00	26.20	0.09
高用量 SRT	73.00	40.61	0.67
FK506	25.38	11.62	0.002

平均EAEスコア－最後の10日間			
治療	平均EAEスコア	標準偏差	p 値
ビヒクル対照	23.00	8.72	---
低用量SRT	28.63	6.67	0.08
高用量SRT	21.88	12.57	>0.99
FK506	7.75	6.16	0.003

免疫化40日後に、各群のマウスをケタミン／キシラジンの過量投与で屠殺する。脊髄を切開し、10%緩衝ホルマリンで固定し、パラフィンに埋設する。厚さ5 µmの切片をヘマトキシリン－エオジン（H&E）及びルクソール・ファスト・ブルー（LFB）で染色

し、ミエリン喪失を評価する。Bielshowskyの銀含浸を使用して完全性を評価する。軸索の喪失量を評価するため、パラフィン切片をマウス非燐酸化神経細線維Hに対するモノクローナル抗体（クローンSMI-32、Sternberger Monoclonals、米国ボルチモア）及びAPPに対するモノクローナル抗体（クローン22C11、Chemicon）に曝露する。SMI-32は、Cy3標識抗体で検出し、蛍光顕微鏡を使用して視覚化する。抗APPモノクローナル抗体はColonoPAPによる培養によって検出し、APP陽性軸索は3、3'-ジアミノベンジジン（DAB）で視覚化する。

【1228】

軸索の喪失の程度を評価するため、スライドガラスを撮像し、治療状態に対して盲検化して免疫組織染色法によって染色した領域を定量化する。軸索の完全性及び脱髄は質的に評価する。

【1229】

損傷を示す脊髄の割合は、頸髄、胸髄及び腰髄において決定した。各レベルにおいて、全脊髄のモニター写真（最終拡大率100倍）上で損傷繊維を含む1）脊柱及び2）外側腹側白質索の輪郭を抽出した。2つの領域の損傷部位は、SummaSketch II（Summagraphics、コネチカット州シーモア）、デジタルタブレット及びBIOQUANTクラシック95ソフトウェア（R&M Biometrics、テネシー州ナッシュビル）を使用して測定した。1）脊柱及び2）外側腹側柱の全領域（損傷及び非損傷領域）においても測定を行った。各切片（マウス1匹当たり1切片）について、各領域（脊柱、外側前柱）毎に累積病巣領域率を計算した。

【1230】

図38のグラフは、胸髄の腹側／側面部（上）及び背側（下）の白質における損傷の程度を示す。損傷の程度は、400mg/kgの高用量群及びFK506群において有意に減少している。各データセットは、8匹のマウスからなる群から得られた。各マウス毎に1枚の脊髄切片を分析した。* $p < 0.005$ 。胸髄においては、レスベラトロール（低用量群）はわずかに増加したが、有意ではなく、背側、外側及び腹側白質における損傷の程度は臨床所見と一致している。レスベラトロール（高用量群）では、背側、外側及び腹側白質において損傷の程度が約40%有意に減少した。対照的にFK506（5mg/kg）では、以前の報告同様背側、外側及び腹側白質における損傷の程度が90%以上有意に低減した。

【1231】

図39は、ビヒクルで治療した2匹のマウスから得た代表的な胸髄切片である。

【1232】

図40は、レスベラトロール（200mg/kg）で治療した2匹のマウスから得た代表的な胸髄切片である。

【1233】

図41は、レスベラトロール（400mg/kg）で治療した2匹のマウスから得た代表的な胸髄切片である。

【1234】

図42は、FK506（5mg/kg）で治療した2匹のマウスから得た代表的な胸髄切片である。

【1235】

総合すれば、結果は高用量レスベラトロールは、MSモデルにおいて脱髄及び軸索の喪失の両者に対して予防的であることを示す。臨床経過に対する影響の欠如は、本剤がT細胞浸潤を低減しなかった（免疫組織染色法によって取り組む必要があるが）ことを示す。

【1236】

神経変性に対するサーチュイン調節物質の影響を評価するため、疾患過程初期における効果細胞のリンパ球分化を阻害しないことは重要である。したがって、サーチュイン調節物質は臨床的EAEの発症時に投与する。免疫抑制がEAEの初期段階の臨床的重症度を

10

20

30

40

50

低下させる要因であるとしても、最近の研究は免疫抑制及び神経保護の組合せが効果的に再発、脱髄及び軸索損傷を防止するために重要であること、又効果的な神経保護がない状態での慢性的な免疫抑制はEAE及びおそらくMSにおける臨床転帰を悪化させることを示唆している。この問題は、PLP誘発EAEマウスモデルにおける神経保護（サーチュイン調節物質による）と組み合わせた免疫抑制（即ちコパクソン（グラチラマーアセテート））の影響を評価することにより扱われる。

【1237】

上述の通り、慢性的再発EAEは誘発される。マウスを以下の3つの治療群に分けた：1群：ビヒクル対照群（シクロデキストリンを毎日腹腔内注射（12～39日）、2群：コパクソン治療群（毎日皮下注射（0～9日）、及び3群：コパクソン（0～9日）及びサーチュイン調節物質（12～39日）。上述の通り、疾患進行をモニターし、各群のマウスを屠殺し、採取した脊髄を脱髄、軸索の完全性及び軸索損傷について分析する。

10

【1238】

（実施例19：サーチュイン調節物質を使用したハンチントン舞踏病（マウスモデル）の処置）

ハンチントン舞踏病（HD）のR6/2変異マウスモデルを使用し、HD疾患病関連症状の軽減におけるサーチュイン調節化合物の有効性を試験する。

【1239】

R6/2マウスを少なくとも12週間サーチュイン調節化合物で処置する。マウスは、ロータロッド、握力、立ち上がり・クライミング、オープンフィールド試験及び体重／生存試験を使用して、4、6、8、12週齢で評価する（12週齢のみ試験される握力試験を除く）。

20

【1240】

試験中は12/12の明暗周期を維持する。室温は20～23℃に維持して、相対湿度は約50％に保つ。試験中は飼料及び水を自由に供給する。各マウスを用量群間で無作為に割り付け、ケージ数によって釣り合いを保つ。特に断らない限り、試験はマウスの明期中に行う。

【1241】

ロータロッド：運動協調性及び運動能力は、4、6、8、12週齢においてロータロッドによって評価する。試験は、別々に3日間、1日につき4回の試験を行う。マウスは、1度に8匹ずつ連続する回転ロッド（Accuscan、オハイオ州コロンブス）に乗せる。マウスには、4 rpmの低速で5分間の練習期間を与える。5分間の練習期間にマウスがロッドから落ちた場合は、ロッドに戻す。次に、実際の試験の少なくとも1時間前にマウスをホーム又は試験ケージに戻す。

30

次に、マウスをロータロッドに乗せ、速度を300秒間で40 rpmまで徐々に一様に増加させる。マウスが回転ロッドから20 cm下のフォームパッドに落ちるまでの時間を記録する。如何なる異常行動、即ちセッション試験当たりの回転数を記録する徘徊行動、ロッドへの前進及び糞粒数も記録する。

【1242】

握力試験：四肢筋肉における筋力を評価するために握力を使用し、12週齢のマウスを試験する。マウスの尾部を保持し、マウスが両前足で捕まえるまでプッシュプルゲージSan Diego Instruments（米国カリフォルニア州サンディエゴ）上の5メッシュグリップピースの方へ下げる。マウスをプラットフォームの方へ下げ、実験者はマウスが放すまで一定の力で静かに引張る。前足の握力をひずみ計で記録する。実験者は、マウスの後足がプッシュプルゲージ上のメッシュグリップピースを掴むまでプラットフォームに沿ってマウスを後ろに引き続ける。実験者はマウスが放すまで一定の力で静かに引張る。後足の握力をひずみ計で記録する。試験後、マウスを試験ケージ又はホームケージに戻す。

40

【1243】

立ち上がり・クライミング：立ち上がり・クライミング行動は、運動移動及び運動協調

50

性を評価するために使用する。マウスを平らな面に置き、最上部を密閉した15cm×20cmの高さのワイヤーメッシュシリンダをマウスの上に置く。マウスの行動は録画する。続いて、次のパラメータを5分間測定する：自由な立ち上がりの回数、マウスが壁に接して立ち上がる回数、マウスが1つ、2つ又は3つの足を床から上げる回数、クライミングエピソード（4つの足を上げる）の数、ぶら下がり（メッシュからの）エピソードの数、ハンギング及びクライミングに要した時間。5分のセッション後、マウスをホームケージに戻す。

【1244】

オープンフィールドー自発運動：マウスは、試験開始の少なくとも1時間前に試験室に順応させる。オープンフィールド試験（OF）は、不安行動及び運動活動の両者を評価するために使用する。オープンフィールドチェンバーは、赤外線線源（16×16×16）に囲まれたプレキシガラス正方形チェンバー（27.3×27.3×20.3cm；Med Associates Inc.、バーモント州セントオールバンズ）である。エンクロージャは、オープンフィールドを中央及び周辺領域に分割して構成される。又、光電池ビームは、OFチェンバーの中央及び周辺部における活動を測定するように設定される。高レベルの不安又は低活動水準のマウスは、OFエンクロージャの隅に留まる傾向がある。一方、高活動水準及び低レベルの不安のマウスは、エンクロージャの中央で長い時間を過ごす傾向がある。水平な活動（移動距離）及び縦の活動（立ち上がり）は連続するビーム遮断から測定する。マウスは、30分間OFチェンバー内に入れる。中央及び周辺における歩行距離、中央及び周辺における立ち上がり、領域侵入回数及び平均速度を測定する。

【1245】

体重及び生存：体重は毎日測定する。上述の通り試験したマウスの生存時間を決定する。死亡は、他の測定パラメータと関連して評価する。以前のR6/2ハンチントン舞踏病モデルマウスにおける試験では、実験群及び非実験群間で生存時間の相違は認められなかった。

【1246】

統計解析：データは、一元配置・二元配置分散分析（ANOVA）、事後比較によって分析する。p<0.05の場合、効果は有意とみなす。データは、平均値及び平均値の標準誤差で表す（s.e.m.）。データが平均値から2標準偏差離れている場合、そのマウスは群から除外する。

【1247】

（実施例20：サーチェイン調節物質を使用した化学療法誘発神経障害（げっ歯類モデル）の治療）

抗癌剤タキソール（パクリタキセル）は、卵巣癌、肺癌、乳癌等に効果的な治療薬であるが、抗微小管作用が末梢神経障害を誘発することがある。げっ歯類モデルにおいてタキソールの投与は、1回の大用量でも数回の低用量でも、感覚運動障害及び組織学的に同定された軸索異常を誘発することが示されている。これらのモデルは、様々なタイプの癌における化学療法としてタキソールを投与された患者においてしばしば見られる神経障害を予言すると考えられる。サーチェイン調節化合物の末梢神経系に対するタキソールの影響を減ずる有効性を評価するため、タキソール及びビヒクル又はサーチェイン調節物質で併用治療したマウスにおける感覚運動行動試験及び神経組織の組織学的評価を使用する。

【1248】

0日目にシリンジ及び無菌注射針を使用して、オスのスプラーグドーリーラット（Harlan Sprague Dawley Inc. [米国インディアナ州インディアナポリス]）にタキソールを20mL/kg i.p.（総用量32mg/kg）で腹腔内注射する。第1組のラットは通常、生理食塩溶液ビヒクルで治療する。0日目にラットにタキソールを併用投与し、シリンジ及び無菌注射針を使用して皮下注射する。この投与手順は、タキソール注射の24時間後及び48時間後に再度行う。ビヒクルの投与量は1mL/kg体重である。第2組のラットは、サーチェイン調節化合物で治療する。ラットは

、サーチュイン調節化合物とタキソールの併用治療を0日目に始める。

【1249】

行動試験：行動試験は、疼痛評価試験のための足熱刺激及び活動のためのオープンフィールド試験からなる。

【1250】

足熱刺激は、げっ歯類において痛覚過敏及び痛覚鈍麻を評価するために一般的に用いられている方法である。足熱刺激装置（UCSD）を使用して、ラットが後ろ足の下に置かれた熱源に反応して足を上げるまでの潜伏期間を記録する。ラットを一定温度（ $30 \pm 1^\circ\text{C}$ ）に保ったガラス面に乗せ、試験前の約15分間装置に慣れさせる。2回の足上げ潜伏期間の測定値が互いに2秒以内である場合は各ラット毎に平均する。さもなければ、この基準が満たされるまで、追加試験を行う。ベースライン試験は3日目に行う。4日目及び7日目に更に試験を行う。

【1251】

オープンフィールド試験は実施例19に記載の通り行う。

【1252】

検屍：14日目にラットをCO₂窒息及び頸椎脱臼によって安楽死させる。安楽死後、腰椎の背側神経節、坐骨神経及び後足真皮を採取し、10%の中性緩衝ホルマリンにて一晚固定する。

【1253】

組織学：採取した組織をブロックし、パラフィンに埋設し、切片化して、H&Eで染色する。組織は光学顕微鏡法を使用して評価し、治療計画を盲検化した評価者がスコアを付ける。組織は、切片中に観察される軸索の崩壊の程度及び量に基づき0～3のスケール（0：軸索の正常外観、1～2：軸索の軽度から中等度の崩壊、3：軸索の完全な崩壊及びワラーの変性）で評価する。

【1254】

統計：ラットにおける行動能力に対する時間及び治療の効果を評価するため、足熱刺激及びオープンフィールド測定（群×時間）について二元配置反復測定分散分析を行う。全般的な有意差がある場合は、差が生じたかどうか判断するため特定の時点で要因分散分析を行う。軸索崩壊を評価するスコアのノンパラメトリック分析を使用して、神経解剖学的評価の統計的有意性を評価する。

【1255】

（実施例21：アミロイド依存細胞毒性試験のための細胞系アッセイ）

候補化合物のミクログリア依存アミロイド毒性に対する神経保護作用を評価するため、グリア及び皮質ニューロンの混合物を含む初代ニューロン培養を使用する。最近の研究は、この分析においてSIRT1過剰発現又はレスベラトロール治療がNF-κB活性を防止し、ニューロンの生存を増大することを示している（Chenら2005年。SIRT1はNFκBシグナリングの阻害によってミクログリア依存性βアミロイド毒性に対して保護する。J Biol Chem. 280 (48) 40364）

初代ニューロン培養を確立するために、スプラーグドーリーラットの幼児から生後0日目に皮質を単離する。細胞を培地（ダルベッコ変法イーグル培地、DMEM、10%ウシ胎児血清（FBS）、グルタマックス0.5mM、ペニシリン100U/mL、及びストレプトマイシン100/μg/mL）にて培養する。6日後に、培地をN2（NBA/N2）添加Neurobasal A培地と取り替える。7日目に治療を行う。

【1256】

Aβ-（1-42）のオリゴマー製剤は、既に記載の通りに（Dahlgren, et al., 2002. Oligomeric and fibrillar species of amyloid-beta peptides differentially affect neuronal viability. J Biol Chem 277: 32046-53; Stine, et al., 2003. In vitro characterization of conditions

10

20

30

40

50

for amyloid-beta peptide oligomerization and fibrillogenesis. J Biol Chem 278: 11612-22) 調製される。即ち、ヘキサフルオロイソプロパノール (HEIP) 中で凍結乾燥された A β -(1-42) (California Peptide [米国カリフォルニア州ナバ] より入手可能) を無水ジメチルスルホキシド中で元に戻し (最終濃度、5 mM)、DMEM/F12 培地で 40~100 μ M の最終濃度になるように希釈し、4 $^{\circ}$ C、24 時間で、オリゴマー化させる。オリゴマー化は電子顕微鏡により評価する。

【1257】

細胞を候補化合物と 30~60 分間前処理し、次いで A β 溶液 (最終濃度、10 μ M) と処理する。レスベラトロールを陽性対照として含ませる。抗酸化剤として作用し、SIRT1 を活性化しないシス-レスベラトロールを、潜在的な抗酸化活性から SIRT- 依存活性と区別するために、陰性対照としてアッセイに含ませる。化合物を 1~100 μ M の範囲の種々の低、中及び高濃度で、所望の時間培養液に加える。

10

【1258】

使用するアッセイ条件下 (A β なし) での細胞の生存における新規の SIRT1 活性化因子の効果を測定するため、MTT 試験により細胞毒性を測定する。細胞毒性に対する効果を達成する濃度の 100 倍の薬効血中濃度投与量を示す化合物のみを動物モデルに進めると考えられる。

【1259】

又、アミロイド毒性における新規の SIRT1 活性化因子の効果を、免疫組織化学 (IHC) により検査する。IHC のために、培養液をリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 中の 4% パラホルムアルデヒド中で固定し、0.1% Triton で透過処理し、ブロッキング緩衝液 (10% FBS 及び 0.01% Triton を含む PBS) 中に入れる。ニューロンを抗-MAP2 抗体で免疫染色し、蛍光標識二次抗体で可視化する。ニューロンの欠損を検出するため、蛍光顕微鏡下でランダムな領域中の MAP2- 陽性ニューロンの数を数える。

20

【1260】

処置及び未処置の培養液から調製した核抽出物を使用して、電気泳動移動度シフトアッセイ (EMSA) により NF- κ B 活性化を評価する。二本鎖 NF- κ B コンセンサスオリゴヌクレオチド (Sung, et al., 2004, インドメタシンによる核因子 κ B 活性の調節は A β レベルに影響を及ぼすが、アルツハイマー病のモデルにおける A β 前駆体代謝に影響を及ぼさない, Am J Pathol 165: 2197-206) を、5' 末端標識及び精製後にプローブとして使用する。結合反応のために、核抽出物 (10 μ g タンパク質) を放射性標識プローブ (2.5 $\times$ 10⁴ cpm) とインキュベートする。競合オリゴヌクレオチドを 50 倍のモル過剰量で反応物に加える。結合反応の産物を 5% 非変性ポリアクリルアミドによるゲル電気泳動によって分離する。ゲルを乾燥し、オートラジオグラフィにより解析する。

30

【1261】

皮膚培養における内因性アセチル化 NF- κ B 及び全 NF- κ B のレベルを、抗-ac-lys310 及び抗-RelA/p65 抗体を使用したウェスタンブロット解析により測定する。溶解緩衝液 (10% SDS、62.5 mM トリス pH 6.8、5 mM EDTA) 中で、細胞をホモジナイズする。試料を等量のローディング緩衝液 (62.5 mM Tris pH 6.8、20% グリセロール、200 mM DTT、0.2% プロモフェノールブルー) と混合し、12.5% ポリアクリルアミドゲルで電気泳動する。試料を Immobilon P (Millipore) に転写する。ブロットを PBS-Tween 中の 5% 粉乳、0.5% BSA 中で 1 時間ブロッキングし、一次抗体と 1 時間インキュベーションし、次いで検出する。次いで、ブロットを細片化し、タンパク質の負荷を制御するため、 β -アクチン抗体と再プローブする。

40

【1262】

同等物

50

本発明は、特にサーチュイン活性化化合物及びその使用方法を提供する。これまで本発明の具体的な実施態様について考察してきたが、前記の明細書は例示的な目的を持ち、限定的な目的を持たない。本発明の多くの変形は、本明細書を調べることで当業者には明らかとなる。本発明の全範囲は、同等物の全範囲、明細書、このような変形と共に、請求の範囲を参照することにより判断する必要がある。

【1263】

参考文献による引用

本明細書中で言及される全ての特許出願および特許（以下に列挙されるものを含む）は、その各々の特許出願および特許が具体的かつ別個に参考として援用されると示されたかのように、その全体が本明細書中に参考として援用される。対立する場合（本明細書中の任意の定義を含む）には、本願が優先される。

【1264】

公共のデータベース（例えば、The Institute for Genomic Research (TIGR) (www.tigr.org)、および／またはNational Cancer for Biotechnology Information (NCBI) (www.ncbi.nlm.nih.gov)によって管理されているもの）におけるエントリーと関連するアクセッション番号を参照する、任意のポリヌクレオチドおよびポリペプチド配列もまた、その全体が参考として援用される。

【1265】

以下もまた、参考として援用される：PCT公報WO2005/002672号；WO2005/002555号；およびWO2004/016726号、米国特許公開第2002/0049176号。

【図面の簡単な説明】

【1266】

【図1】図1は、遺伝子組み換えヒトSIRT1の動態に対するレスベラトロールの作用を示す。図1a：25 μ M NAD⁺、25 μ M p53-382アセチル化ペプチドにおけるSIRT1触媒反応速度のレスベラトロール用量依存性。相対初速度は、それぞれ脱アセチル化から0、5、10及び20分後に得られたデータによる蛍光勾配（任意蛍光単位、AFU）と時間プロットに由来する2回の測定値の平均値である。図1b：100 μ Mレスベラトロールの存在下（ Δ ）又は非存在下（ ∇ ）におけるp53-382アセチル化ペプチド濃度を関数とした、3mM NAD⁺におけるSIRT1の初速度。線はMichaelis-Menten式に対する非線形最小二乗法のフィッティングを表す。動態定数：K_m（対照、 ∇ ）=64 μ M、K_m（+レスベラトロール、 Δ ）=1.8 μ M；V_{max}（対照、 ∇ ）=1107 AFU/分、V_{max}（+レスベラトロール、 Δ ）=926 AFU/分。図1c：100 μ Mレスベラトロールの存在下（ Δ ）又は非存在下（ ∇ ）におけるNAD⁺濃度を関数とした、1mM p53-382アセチル化ペプチドにおけるSIRT1の初速度。線はMichaelis-Menten式に対する非線形最小二乗法のフィッティングを表す。動態定数：K_m（対照、 ∇ ）=558 μ M、K_m（+レスベラトロール、 Δ ）=101 μ M；V_{max}（対照、 ∇ ）=1863 AFU/分、V_{max}（+レスベラトロール、 Δ ）=1749 AFU/分。図4d：ニコチンアミドによるSIRT1の阻害に対するレスベラトロールの作用。動態定数は対照の定数（ニコチンアミドなし、レスベラトロールなし）に相対するものとして示されており、2回の測定値の平均を表す。エラーバーは平均値の標準誤差である。各実験の可変基質（N=NAD⁺、P=p53アセチル化ペプチド）、ニコチンアミドの存在／非存在（+/-）、及びレスベラトロール濃度（ μ M）は、K_m及びV_{max}バーの各組の下に示す。

【図2】図2は、Sir2及び出芽酵母の寿命に対するポリフェノール類の作用を示す。図2a：レスベラトロール濃度を関数とした、遺伝子組み換えGST-Sir2の脱アセチル化初速度。速度は100 μ M "Fluor de Lys"アセチル化リジン基質（FdL）に3mM NAD⁺（ Δ ）を添加したもの、又は200 μ M p53-382アセチル化ペプチド基質に200 μ M NAD⁺（ ∇ ）を添加したものの何れかにより、

10

20

30

40

50

所定のレスベラトロール濃度において測定した。図 2 b : 特に記載のない限り、 $10 \mu\text{M}$ の各化合物が添加された最終 2 % グルコース培地において説明される通りに³⁷、個々の酵母を極微操作することによって寿命分析を測定。野生型の平均寿命 : 22.9 世代 ; ケルセチンを添加した場合 : 23.4 世代 ; ピセアタンノールを添加した場合 : 24.0 世代。図 2 c : 野生型の平均寿命 : 22.9 世代 ; フィセチンを添加した場合 : 30.0 世代 ; プテインを添加した場合 : 35.5 世代 ; レスベラトロールを添加した場合 : 36.8 世代。図 2 d : 未処理の野生型の平均寿命 : 21.0 世代 ; レスベラトロールの添加による増殖 : $10 \mu\text{M}$ にて 35.7 世代、 $100 \mu\text{M}$ にて 29.4 世代、 $500 \mu\text{M}$ にて 29.3 世代。

【図 3】図 3 は、レスベラトロールが CR を模倣し rDNA 組み換えを抑制することによって、寿命を延ばすことを示す。酵母の寿命は図 2 に記載の通り測定した。図 3 a : 未処理の野生型 (wt) の平均寿命 : 19.0 世代 ; レスベラトロールを添加した野生型 (wt + R) : 37.8 世代 ; レスベラトロールを添加したグルコース制限型 (CR + R) : 39.9 世代。図 3 b : 野生型 sir2 Δ の平均寿命 : 9.9 世代、レスベラトロールを添加した sir2 Δ : 10.0 世代 ; pnc1 Δ : 19.2 世代 ; レスベラトロールを添加した pnc1 Δ : 33.1 世代。図 3 c : レスベラトロールはニコチンアミド (NAM) の存在下又は非存在下において、リボソーム DNA の組み換えの発現率を抑制する。発現率は rDNA の遺伝子座 (RDNI) からの ADE2 マーカー遺伝子の喪失によって決定した。図 3 d : レスベラトロールは sir2 系において rDNA の組み換えを抑制しない。図 3 e : レスベラトロール及びその他のサーチイン活性化物質は、2xSIR2 系に比べて rDNA サイレンシングを有意に増加させない。前処理した細胞 (RDNI : : URA3) を SC 又は 5-フルオロオロチン酸 (5-FOA) を伴う SC の何れかの上に 10 倍連続希釈液として培養しスポットした。このアッセイで、rDNA サイレンシングの増加は、5-FOA 培地上の生存率の上昇をもたらしている。図 3 f : FOA / 全プレート上の生存細胞数を計数することによる、rDNA サイレンシングに対するレスベラトロールの作用の定量化。

【図 4】図 4 は、レスベラトロール及びその他のポリフェノール類がヒト細胞において SIRT1 の活性を刺激することを示す。図 4 a : 蛍光細胞透過性基質である FdL ("Fluor de Lys", BIOMOL) を使用した細胞内脱アセチル酵素のアッセイ法。FdL ($200 \mu\text{M}$) を増殖培地に添加し、細胞を 1 ~ 3 時間インキュベートして FdL が細胞内に入り込むようにし、リジン脱アセチル化産物 (deAc-FdL) が細胞内に蓄積するようにする。 $1 \mu\text{M}$ TSA、 1mM ニコチンアミドの存在下で洗剤を使用して細胞を融解する。非細胞透過性の顕色剤 (BIOMOL) を添加して、特に deAc-FdL から発蛍光団を放出させる。図 4 b : SIRT1 活性化ポリフェノール類は、HeLa S3 細胞による TSA 低感受性の FdL 脱アセチル化を刺激することができる。細胞は DMEM / 10 % FCS 中で付着しながら増殖し、 $200 \mu\text{M}$ FdL、 $1 \mu\text{M}$ TSA 及びビヒクル (0.5 % 最終 DMSO、対照) 又は所定の化合物 $500 \mu\text{M}$ の何れかで 1 時間処理した。その後、細胞内の deAc-FdL の蓄積を図 4 a で概説した通りに測定した。各化合物の細胞内 deAc-FdL レベル (6 連平均) を、in vitro SIRT1 ポリフェノールスクリーンで得られた対照速度に対する比率を横軸としてプロットする (表 1、追加表 1 及び 3 を参照)。図 4 c : DMEM / 10 % FCS 中で 90 % 以上のコンフルエンスに増殖した U2OS 骨肉腫細胞を、 γ 線照射 (IR) 0 ~ 10 グレーに曝露した。照射から 4 時間後に全細胞ライセートを調製し、所定の抗体を使用してウェスタンブロッティングによる検出を行った。図 4 d : 上述の通りに培養した U2OS 細胞を所定量のレスベラトロール又は 0.5 % DMSO ブランクで 4 時間前処理して、0 又は $50 \text{ J} / \text{cm}^2$ の UV 照射に曝露した。ライセートを調製し、c に記載の通りにウェスタンブロットで分析した。図 4 e : 野生型 SIRT1 又はドミナントネガティブ型 SIRT1-H363Y (SIRT1-HY) タンパク質を発現するヒト胎児腎細胞 (HEK293) を上述の通りに培養し、所定量のレスベラトロール又は 0.5 % DMSO ブランクで 4 時間前処理して、上述の通りに $50 \text{ J} / \text{cm}^2$ の UV 照射に曝露した。ライ

セートを調製し、上述の通りに分析した。

【図5】図5は、細胞内脱アセチル化活性が細胞透過性の蛍光HDA C及びサーチュイン基質を使用して測定できる可能性があることを示す。HeLa S3細胞はDMEM/10% FCS中でコンフルエンスまで増殖した後、所定の時間、37℃で200 μM FdLを含有する新鮮培地でインキュベートした。細胞内及び培地内の脱アセチル化基質 (deAc-FdL) のレベルを製造業者の説明書 (HDA Cアッセイキット、BIOMOL) に従って測定した。全てのデータポイントは2回の測定値の平均を表す。図5a: 1 μM トリコスタチンA (TSA) の存在下 (Δ) 又は非存在下 (v) における培地内濃度 ([deAc-FdL] o) に対する細胞内濃度 ([deAc-FdL] i) の濃度比率。図5b: 1 μM TSAの存在下 (Δ) 又は非存在下 (v) における脱アセチル化基質 (deAc-FdL) の総蓄積量。図5c: 1 μM TSAの存在下 (Δ) 又は非存在下 (v) における脱アセチル化基質 (deAc-FdL) の細胞内蓄積量。

【図6】図6は、遺伝子組み換えSIRT1の脱アセチル化が起こりやすい部位を示す。脱アセチル化の初速度を、ヒトヒストンH3、H4及びp53配列の小領域に基づき、一連の蛍光アセチル化ペプチド基質について測定した (棒グラフ下の基質名の略号及びペプチド配列の一文字を参照)。遺伝子組み換えヒトSIRT1 (1 μg、BIOMOL) を、所定の蛍光アセチル化ペプチド基質及び500 μM NAD⁺と共に共に37℃で10分間インキュベートした。1 mMニコチンアミドを添加することにより反応を中止し、脱アセチル化依存性蛍光シグナルを測定した。

【図7】図7は、レスベラトロール濃度を関数としたSIRT2活性のグラフである。

【図8】図8は、hSIRT2、hSIRT1及び出芽酵母Sir2のアミノ酸配列の整列化を示す。

【図9】図9Aは、SIRT1反応速度のレスベラトロール及びBML-230の用量反応を示す。図9Bは、活性化物質の濃度を関数としたレスベラトロール活性化SIRT1速度に対するBML-230活性化SIRT1速度の比率を示す (比率は図9Aのデータから算出)。

【図10】図10は、後生動物のサーチュインに対するポリフェノールのSTACの作用を示す。図10a: ヒト、酵母、シノラブダイティス・エレガンス及びキイロショウジョウバエ由来のSir2ポリペプチドを整列させて保存性の高い領域を示した概略図。NAD⁺結合ポケットを形成するアミノ酸 (灰色) 及び基質結合窩 (黒色) を形成するアミノ酸を示す。百分率はSIRT1との相同性を示す。図10b: ショウジョウバエS2細胞におけるNAD⁺依存性、トリコスタチンA (TSA) 低感受性の脱アセチル化酵素の活性に対するポリフェノールのSTAC (500 μM) の作用。図10c: STAC (10 μM) による組み換えSIR-2.1の刺激比。図10d: STAC (10 μM) による組み換えdSir2の刺激比。値は少なくとも3回の測定値の平均である (+/-標準誤差)。図10e: レスベラトロールによるシノラブダイティス・エレガンスSIR-2.1の用量依存性の活性化。蛍光アセチル化リジン基質 (Fluor de Lys) を使用して速度を測定した。図10f: レスベラトロールによるショウジョウバエdSir2の用量依存性の活性化。図10g: 100 μMレスベラトロールの存在下又は非存在下におけるNAD⁺濃度を関数とした10 μM Fluor de LysにおけるSIR-2.1の初速度。AFU (任意蛍光単位)。

【図11】図11は、レスベラトロールの存在下でのシノラブダイティス・エレガンスの生存率を示す。図11a: 100 μMレスベラトロールで処理し、加熱死菌のOP50 E. coliを摂取させた成虫の野生型N2シノラブダイティス・エレガンスの生存。対照群 (▲、n=47) と比べた平均寿命は、100 μMレスベラトロール群 (■、n=46) で14.5%上昇した (ログランク検定、P<0.0001)。図11b: レスベラトロールで処理し、加熱死菌のOP50を摂取させたsir-2.1変異型の生存。sir-2.1成熟動物の寿命は、N2対照群と比べて有意に異なっておらず (ログランク検定、P=0.68)、100 μMレスベラトロールのsir-2.1変異型動物の寿命に対する作用は統計学的に有意でなかった (5.2%の延長、ログランク検定、P=0.05

10

20

30

40

50

8 ; n = 対照群 60 匹、処理群 58 匹)。図 11 c : 100 μ M レスベラトロールで処理し、生存 OP50 を摂取させた野生型 N2 シノラブダイティス・エレガンスの生存 (12.6 % の延長、 $P < 0.0001$; n = 対照群 47 匹、処理群 67 匹)。図 11 d : 100 μ M レスベラトロールで処理し、生存 OP50 を摂取させた s i r - 2 . 1 変異型の生存 (3.3 % の延長、 $P = 0.81$; n = 対照群 57 匹、処理群 51 匹)。図 11 e : 100 μ M レスベラトロールで処理した雌雄同体成虫の生殖能力。対照群 : 虫卵 106 個 / 蠕虫 5 匹 / 5 時間 (s . d . 10.0) ; レスベラトロール処理群 : 虫卵 99 個 / 蠕虫 5 匹 / 5 時間 (s . d . 13.0)。図 11 f : 100 μ M レスベラトロールで処理した L4 幼虫及び雌雄同体成虫の摂食速度。生存 OP50 を摂取させた L4 : 対照群 310 ± 10.2 回吸上げ / 分、レスベラトロール群 315 ± 9.8 回 / 分 ; 死菌 OP50 を摂取させた成虫 : 対照群 228 ± 26.2 回 / 分、レスベラトロール群 283 ± 31.9 回 / 分 ; 生存 OP50 を摂取させた成虫 : 対照群 383 ± 16.0 回 / 分、レスベラトロール群 383 ± 22.7 回 / 分。

【図 12】図 12 は、レスベラトロール又はフィセチンを摂取させた野生型キイロショウジョウバエ雌成虫の生存率を示す。図 12 a : 15 % SY 培地上の C a n t o n - S。図 12 b : 2 種類の濃度のレスベラトロールを添加した 5 % SY 培地上の C a n t o n - S。図 12 c : 3 % C S Y 培地上の y w 株。図 12 d : 2 種類の濃度のレスベラトロールを添加した 2 % C S Y 培地上の y w 株。図 12 e : 100 μ M レスベラトロール又はフィセチンを添加した 3 % C S Y 培地上の y w 株。図 12 f : 100 μ M レスベラトロール又はフィセチンを添加した 2 % C S Y 培地上の y w 株。本図、雄及び追加試験に関する統計生命表を表 20 に示す。図 12 g : 0 又は 10 μ M レスベラトロールを添加した 15 % SY 培地上の C a n t o n - S を 5 日間隔で推定した場合の雌毎の一日生殖能力の平均 (標準誤差)。図 12 h : 穀物充填アッセイにおけるレスベラトロールを添加した飼料又は添加しない飼料を摂取する y w 雌の比率 (標準誤差)。図 12 i : レスベラトロール (10 μ M) を添加した飼料又は添加しない飼料を摂取する C a n t o n - S 雄雌の体容量の平均 (標準誤差)。

【図 13】図 13 は、レスベラトロール (100 μ M) を摂取させた、突然変異対立遺伝子 d S i r 2 を有するキイロショウジョウバエ成虫の生存を示す。機能喪失型の遺伝子型 d S i r 2 ⁴ · ⁵ / d S i r 2 ⁵ · ²⁶ を有する雌 (図 13 a) 及び雄 (図 13 b)。強度に低次形態の遺伝子型 d S i r 2 ¹⁷ / d S i r 2 ^{K G 0 0 8 7 1} を有する雌 (図 13 c) 及び雄 (図 13 d)。

【図 14】図 14 は、対照群及びレスベラトロール投与群の死亡率を示す。死亡率は、 $1 - \ln(p_x)$ で推定した (式中 p_x は x 日目 ~ x + 1 日目における生存の確率)。図 14 a : 加熱死菌 OP50 E . c o l i を摂取させたシノラブダイティス・エレガンス野生型 N2。図 14 b : 生存 OP50 E . c o l i を摂取させたシノラブダイティス・エレガンス野生型 N2。図 14 a 及び b では、死亡率が確認された日のみで死亡率をプロットする。図 14 c : 15 % SY 飼料に有効量のレスベラトロールを添加した試験 1 のキイロショウジョウバエ野生型雌。図 14 d : 15 % SY 飼料に有効量のレスベラトロールを添加した試験 1 のキイロショウジョウバエ野生型雄。図 14 c 及び d では、 p_x の 3 日間の移動平均から死亡率を平滑化する。

【図 15】図 15 は、S I R T 1 の反応速度の 100 μ M 植物ポリフェノール類による刺激を示す (表 1)。

【図 16】図 16 は、100 μ M スチルベン類及びカルコン類の S I R T 1 の反応速度に対する作用を示す (追加表 1)。

【図 17】図 17 は、100 μ M フラボン類の S I R T 1 の反応速度に対する作用を示す (追加表 2)。

【図 18】図 18 は、100 μ M フラボン類の S I R T 1 の反応速度に対する作用を示す (追加表 3)。

【図 19】図 19 は、100 μ M イソフラボン類、フラバノン類及びアントシアニン類の S I R T 1 の反応速度に対する作用を示す (追加表 4)。

10

20

30

40

50

【図 20】図 20 は、100 μ M カテキン類（フラバン-3-ol）の SIRT1 の反応速度に対する作用を示す（追加表 5）。

【図 21】図 21 は、100 μ M フリーラジカル保護化合物の SIRT1 の反応速度に対する作用を示す（追加表 6）。

【図 22】図 22 は、100 μ M のその他の化合物の SIRT1 の反応速度に対する作用を示す（追加表 7）。

【図 23】図 23 は、100 μ M の種々の調節物質の SIRT1 の反応速度に対する作用を示す（追加表 8）。

【図 24】図 24 は、100 μ M の新しいレスベラトロール類似体の SIRT1 の反応速度に対する作用を示す（表 9）。

【図 25】図 25 は、100 μ M の新しいレスベラトロール類似体の SIRT1 の反応速度に対する作用を示す（表 10）。

【図 26】図 26 は、100 μ M の新しいレスベラトロール類似体の SIRT1 の反応速度に対する作用を示す（表 11）。

【図 27】図 27 は、100 μ M の新しいレスベラトロール類似体の SIRT1 の反応速度に対する作用を示す（表 12）。

【図 28】図 28 は、100 μ M の新しいレスベラトロール類似体の SIRT1 の反応速度に対する作用を示す（表 13）。

【図 29】図 29 は、レスベラトロール類似体の合成プロセスにおける中間産物を示す（表 14）。

【図 30】図 30 は、レスベラトロール類似体の合成プロセスにおける中間産物を示す（表 15）。

【図 31】図 31 は、レスベラトロール類似体の合成プロセスにおける中間産物を示す（表 16）。

【図 32】図 32 は、レスベラトロール類似体の合成プロセスにおける中間産物を示す（表 17）。

【図 33】図 33 は、レスベラトロール類似体の合成プロセスにおける中間産物を示す（表 18）。

【図 34】図 34 は、キイロショウジョウバエに対するレスベラトロールの作用を示す（表 20）。

【図 35 A】図 35 A ~ G は、サーチイン活性化物質及び SIRT1 の活性化倍率を示す（表 21）。

【図 35 B】図 35 A ~ G は、サーチイン活性化物質及び SIRT1 の活性化倍率を示す（表 21）。

【図 35 C】図 35 A ~ G は、サーチイン活性化物質及び SIRT1 の活性化倍率を示す（表 21）。

【図 35 D】図 35 A ~ G は、サーチイン活性化物質及び SIRT1 の活性化倍率を示す（表 21）。

【図 35 E】図 35 A ~ G は、サーチイン活性化物質及び SIRT1 の活性化倍率を示す（表 21）。

【図 35 F】図 35 A ~ G は、サーチイン活性化物質及び SIRT1 の活性化倍率を示す（表 21）。

【図 35 G】図 35 A ~ G は、サーチイン活性化物質及び SIRT1 の活性化倍率を示す（表 21）。

【図 36】図 36 は、サーチイン阻害物質及び SIRT1 の抑制倍率を示す（表 22）。

【図 37】図 37 は、時間の経過に伴う EAE スコアのプロットを示す。動物からなる 4 つの群には、ビヒクルの対照群（標式 318-319）；200 mg/kg レスベラトロール群（320-321）；400 mg/kg レスベラトロール群（322-323）；及び 5 mg/kg FK506 群（324-325）がある。

10

20

30

40

50

【図 3 8】図 3 8 は、胸髄の白質の外側／腹側（上）及び背側（下）における損傷度のプロットを示す。動物にはビヒクル、200 mg/kg レスベラトロール（低用量レスベラトロール）、400 mg/kg レスベラトロール（高用量レスベラトロール）又は FK 506 を投与した。

【図 3 9】図 3 9 は、ビヒクルを投与したマウス 2 例の胸髄の代表的な切片を示す。

【図 4 0】図 4 0 は、レスベラトロール（200 mg/kg）を投与したマウス 2 例の胸髄の代表的な切片を示す。

【図 4 1】図 4 1 は、レスベラトロール（400 mg/kg）を投与したマウス 2 例の胸髄の代表的な切片を示す。

【図 4 2】図 4 2 は、FK 506（5 mg/kg）を投与したマウス 2 例の胸髄の代表的な切片を示す。

10

【図 1】

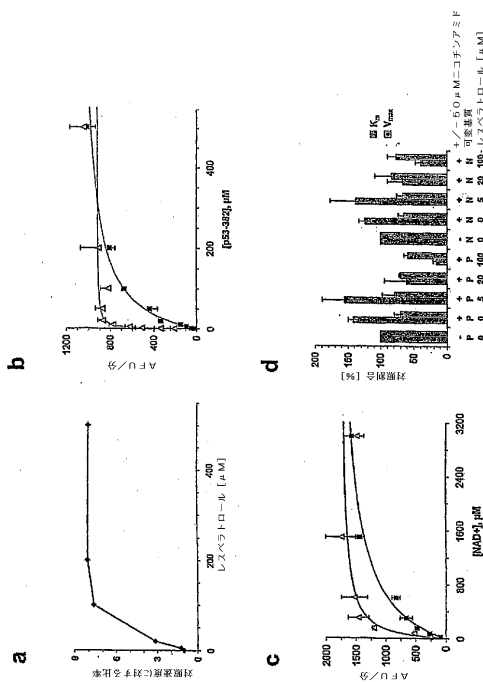


FIGURE 1

【図 2】

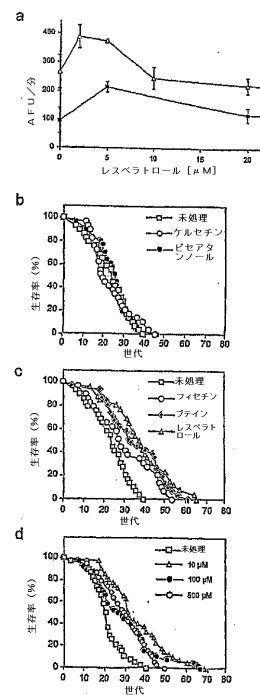
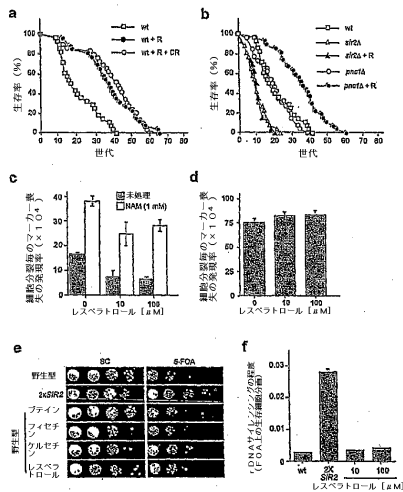


FIGURE 2

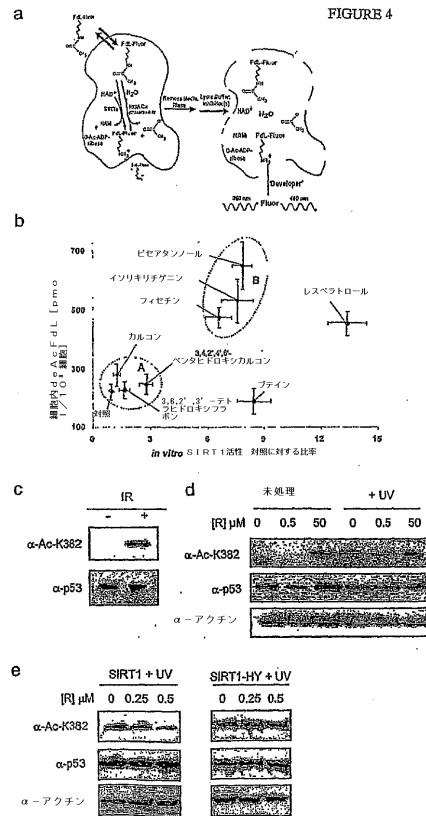
【図 3】

FIGURE 3

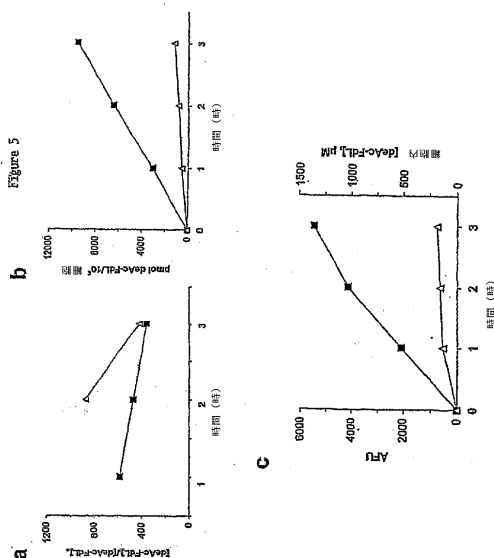


【図 4】

FIGURE 4

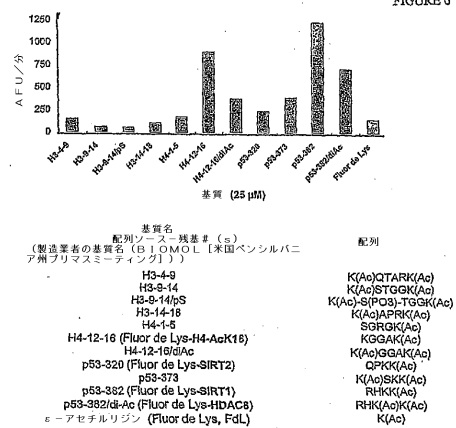


【図 5】

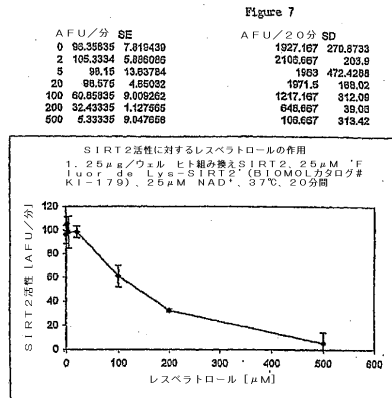


【図 6】

FIGURE 6



【図 7】



【図 8】



【図 9】

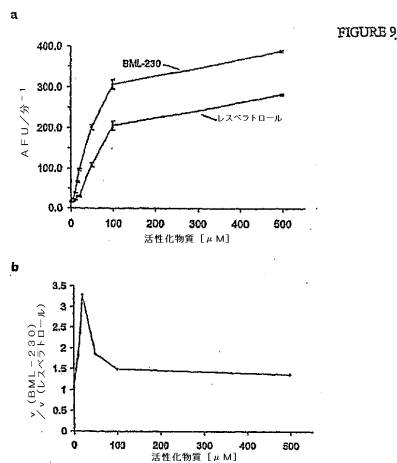
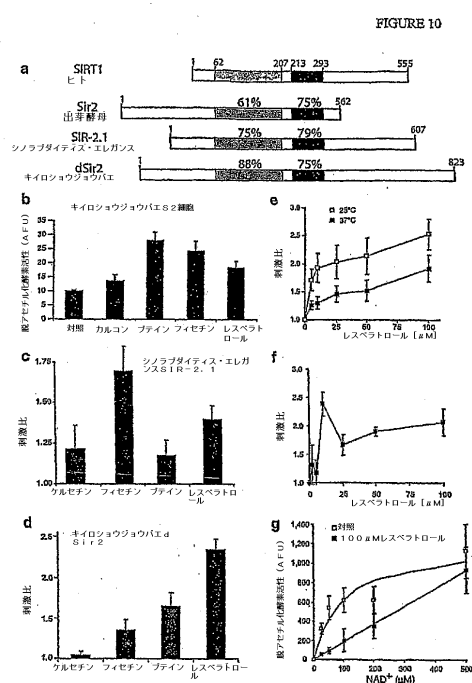


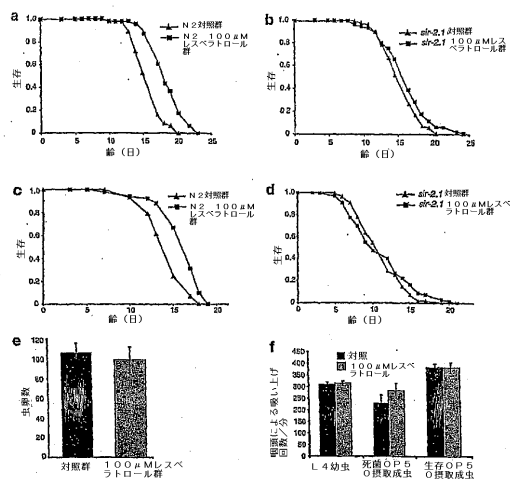
図9 SIRT1反応速度のレスベトロール及びBML-230の用量反応。図9a: 活性化物質の濃度を同時にSIRT1の初速度を、それぞれ2.5 μ M NAD⁺及びp53-382アセチル化ペプチドにおいて20分間インキュベートして測定した。データポイントは3回の測定値の平均を、エラーバーは平均値の標準偏差である。図9b: 活性化物質の濃度を同時にレスベトロール活性化SIRT1速度に対するBML-230活性化SIRT1速度の比率。比率はaのデータから算出。

【図 10】



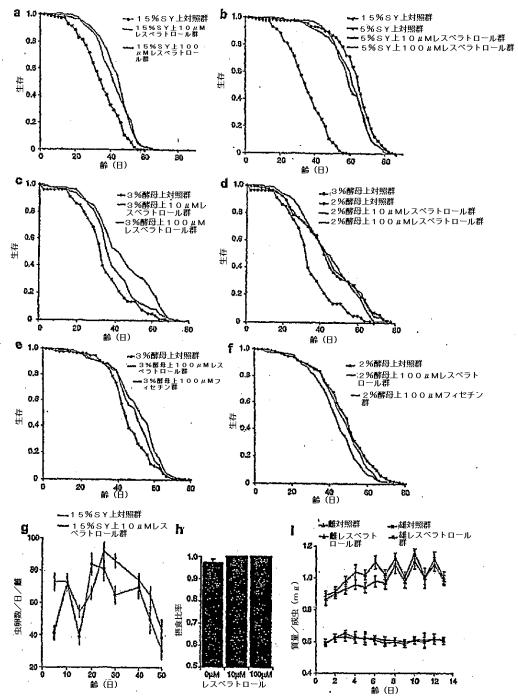
【図 1 1】

FIGURE 11



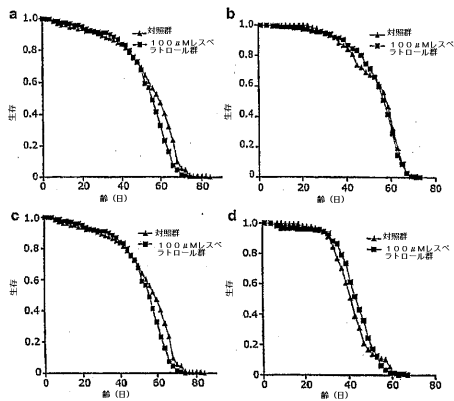
【図 1 2】

FIGURE 12



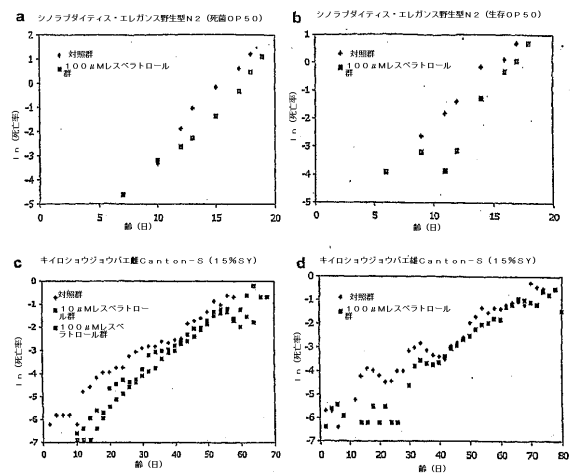
【図 1 3】

FIGURE 13



【図 1 4】

FIGURE 14



【図 15】

表 1 植物ポリフェノール類 (100 μM) による SIRT1 の反応速度の刺激

化合物	対照速度に対する比率 平均値 ± S.E	構造
レスバトラロール (3, 5, 4'-トリヒドロキシ- trans-スチルベン)	13.4 ± 1.0	
プテイン (3, 4, 2', 4'-テトラヒ ドロキシカルコン)	8.53 ± 0.89	
ピセアタンノール (3, 5, 3', 4'-テトラヒド ロキシ-trans-スチルベン)	7.90 ± 0.50	
イソリキリチゲニン (4, 2', 4'-トリヒドロキシ カルコン)	7.67 ± 0.84	
フィセチン (3, 7, 3', 4'-テトラヒ ドロキシフラボン)	6.59 ± 0.69	
ケルセチン (3, 5, 7, 3', 4'-ペン タヒドロキシフラボン)	4.59 ± 0.47	

略号: SEは平均値の標準誤差。25 μM NAD+及び25 μM p53-382アセチル化ペプチド基質を使用した速度測定を「方法」に記載の通り実施した。比率データは全て、対照反応における脱アセチル化の合計が0.25~1.25 μMペプチド又はアセチル化ペプチドの初期濃度の1~5%であった実験から算出した。

【図 16】

追加表 1 スチルベン類及びカルコン類 (100 μM) の SIRT1 の反応速度に対する作用

化合物	対照速度に対する比率 平均値 ± S.E	再現回数	構造骨格
レスバトラロール (3, 5, 4'-トリヒド ロキシ-trans-スチ ルベン)	13.4 ± 1.0	10	
ピセアタンノール (3, 5, 3', 4'-テ トラヒドロキシ-trans -スチルベン)	7.90 ± 0.50	7	
デオキシラボンチン (3, 5-ジヒドロキシ- 4'-メトキシスチルベン 3-O-β-D-グルコシ ド)	1.94 ± 0.21	6	
trans-スチルベ ン	1.48 ± 0.15	6	
ラボンチン (3, 5, 4'-トリヒド ロキシ-3-O-β-D-グ ルコシド)	1.40 ± 0.37	6	
cis-スチルベ ン	1.14 ± 0.29	6	
プテイン (3, 4, 2', 4'-テ トラヒドロキシカル コン)	8.53 ± 0.89	6	
4, 2', 4'-トリヒ ドロキシカルコン	7.67 ± 0.84	6	
3, 4, 2', 4', 6'- ペンタヒドロキシカル コン	2.90 ± 0.32	6	
カルコン	1.34 ± 0.17	6	カルコン類

略号: SEは平均値の標準誤差。25 μM NAD+及び25 μM p53-382アセチル化ペプチド基質を使用した速度測定を「方法」に記載の通り実施した。比率データは全て、対照反応における脱アセチル化の合計が0.25~1.25 μMペプチド又はアセチル化ペプチドの初期濃度の1~5%であった実験から算出した。

【図 17】

追加表 2 フラボン類 (100 μM) の SIRT1 の反応速度に対する作用 (第 1 部)

化合物	対照速度に対する比率 平均値 ± S.E	再現回数	構造骨格
フィセチン (3, 7, 3', 4'-テ トラヒドロキシフラ ボン)	6.59 ± 0.69	9	
5, 7, 3', 4', 5'- ペンタヒドロキシフラ ボン	6.06 ± 0.98	6	
ルテオリン (5, 7, 3', 4'-テ トラヒドロキシフラ ボン)	5.66 ± 0.80	6	
3, 6, 3', 4'-テ トラヒドロキシフラ ボン	5.45 ± 0.57	12	
ケルセチン (3, 5, 7, 3', 4'- ペンタヒドロキシフラ ボン)	4.59 ± 0.47	10	
7, 3', 4', 5'- テトラヒドロキシフラ ボン	3.62 ± 0.56	6	
カンフェロール (3, 5, 7, 4'-テ トラヒドロキシフラ ボン)	3.55 ± 0.56	6	
6-ヒドロキシアデグ ニン (5, 6, 7, 4'-テ トラヒドロキシフラ ボン: ス クテラレイン)	3.06 ± 0.29	6	
アデグニン (5, 7, 4'-トリ ヒドロキシフラ ボン)	2.77 ± 0.40	6	
3, 6, 2', 4'-テ トラヒドロキシフラ ボン	2.10 ± 0.22	6	
7, 4'-ジヒドロキシ フラボン	1.91 ± 0.17	6	
フラボン類			フラボン類

略号: SEは平均値の標準誤差。25 μM NAD+及び25 μM p53-382アセチル化ペプチド基質を使用した速度測定を「方法」に記載の通り実施した。比率データは全て、対照反応における脱アセチル化の合計が0.25~1.25 μMペプチド又はアセチル化ペプチドの初期濃度の1~5%であった実験から算出した。

【図 18】

追加表 3 フラボン類 (100 μM) の SIRT1 の反応速度に対する作用 (第 2 部)

化合物	対照速度に対する比率 平均値 ± S.E	再現回数	構造骨格
7, 8, 3', 4'-テ トラヒドロキシフラ ボン	1.91 ± 0.39	6	
3, 6, 2', 3'-テ トラヒドロキシフラ ボン	1.74 ± 0.27	6	
4'-ヒドロキシフラ ボン	1.73 ± 0.12	6	
5, 4'-ジヒドロキシ フラボン	1.66 ± 0.15	6	
5, 7-ジヒドロキシ フラボン	1.61 ± 0.16	6	
モリン (3, 5, 7, 2', 4'- ペンタヒドロキシフラ ボン)	1.461 ± 0.071	6	
フラボン	1.41 ± 0.23	6	
5-ヒドロキシフラ ボン	1.22 ± 0.19	6	
ミリスチン (カンタリジン: 3, 6, 7, 8, 4'- ペンタヒドロキシフラ ボン)	0.898 ± 0.070	12	
3, 7, 3', 4', 5'- ペンタヒドロキシフラ ボン	0.826 ± 0.074	12	
ゴシペチン (3, 5, 7, 8, 3'- ペンタヒドロキシ フラボン)	0.723 ± 0.082	6	
フラボン類			フラボン類

略号: SEは平均値の標準誤差。25 μM NAD+及び25 μM p53-382アセチル化ペプチド基質を使用した速度測定を「方法」に記載の通り実施した。比率データは全て、対照反応における脱アセチル化の合計が0.25~1.25 μMペプチド又はアセチル化ペプチドの初期濃度の1~5%であった実験から算出した。

【図 23】

FIGURE 23

追加表 8 種々の調節物質の SIRT1 の反応速度に対する作用

化合物 (濃度)	対照速度に対する 比率 平均値±SE	再現回数	構造
ZM336372 (100 μM)	3.5 ± 1.1	3	
カンプトセン (10 μM)	2.92 ± 0.41	3	
クメストロール (10 μM)	2.30 ± 0.31	2	
NDGA (100 μM)	1.738 ± 0.083	3	
エスクレチン (10 μM)	1.737 ± 0.082	3	
スフィンゴシン	0.059 ± 0.025	3	

略号: SEは平均値の標準誤差。2.5 μM NAD+及び2.5 μM G53-38 2アセチル化ペプチド基質を用いた速度測定を「方法」に記載の通り実施した。比率データは全て、対照反応における脱アセチル化の合計が0.25~1.25 μM ペプチド又はアセチル化ペプチドの初期濃度の1~5%であった実験から算出した。

【図 24】

FIGURE 24

表 9 新しいレスベラトロール類似体 (100 μM) の SIRT1 の反応速度に対する作用

化合物	対照速度に対する 比率 平均値±SE	N	構造	溶液中の安定性 [t _{1/2} , 時]
BML-230 (3,5-ジヒドロキシ-4-メトキシ- <i>trans</i> -スチルベン)	11.2 ± 1.9	12		59 (エタノール) 20 (水)
レスベラトロール (3,5,4'-トリヒドロキシ- <i>trans</i> -スチルベン)	10.7 ± 0.4	49		
BML-217 (3,5-ジヒドロキシ-4-メトキシ- <i>trans</i> -スチルベン)	10.8 ± 0.4	3		
ビニルビン (3,5-ジヒドロキシ- <i>trans</i> -スチルベン)	9.95 ± 0.46	3		
BML-225 (3,5-ジヒドロキシ-4-エチル- <i>trans</i> -スチルベン)	9.373 ± 0.014	3		
BML-212 (3,5-ジヒドロキシ-4-メトキシ- <i>trans</i> -スチルベン)	8.29 ± 0.59	3		66 (エタノール)

【図 25】

FIGURE 25

表 10 新しいレスベラトロール類似体 (100 μM) の SIRT1 の反応速度に対する作用

化合物	対照速度に対する 比率 平均値±SE	N	構造	溶液中の安定性 [t _{1/2} , 時]
BML-228 (3,5-ジヒドロキシ-4-メトキシ- <i>trans</i> -スチルベン)	7.72 ± 0.12	3		
BML-232 (3,5-ジヒドロキシ-4-メトキシ- <i>trans</i> -スチルベン)	7.24 ± 0.12	3		
BML-229 (3,5-ジヒドロキシ-4-メトキシ- <i>trans</i> -スチルベン)	6.76 ± 0.22	3		
BML-231 (3,5-ジヒドロキシ-4-イソプロピル- <i>trans</i> -スチルベン)	6.01 ± 0.15	3		
BML-233 (3,5-ジヒドロキシ-4-メトキシ- <i>trans</i> -スチルベン)	5.48 ± 0.33	3		

【図 26】

FIGURE 26

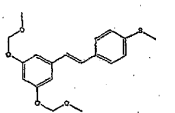
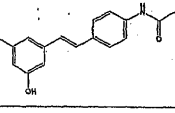
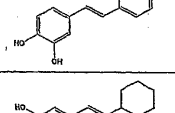
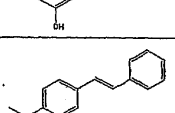
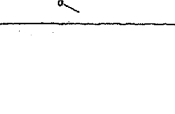
表 11 新しいレスベラトロール類似体 (100 μM) の SIRT1 の反応速度に対する作用

化合物	対照速度に対する 比率 平均値±SE	N	構造	溶液中の安定性 [t _{1/2} , 時]
ラボンチンアグリコン (3,5,3'-トリヒドロキシ-4-メトキシ- <i>trans</i> -スチルベン)	4.060 ± 0.099	3		
BML-227 (3,4-ジヒドロキシ-5-アセトキシ- <i>trans</i> -スチルベン)	3.340 ± 0.093	3		
BML-221 (3,5-ジヒドロキシ-4-アセトキシ- <i>trans</i> -スチルベン)	3.05 ± 0.54	6		504 (エタノール)
BML-218 (E)-1-(3,5-ジヒドロキシフェニル)-2-(2-ナフチル)エテン	3.05 ± 0.37	6		
BML-216 (3-ヒドロキシ-スチルベン)	2.357 ± 0.074	3		

【図 27】

FIGURE 27

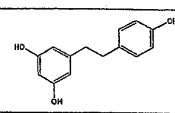
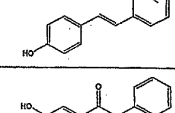
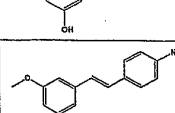
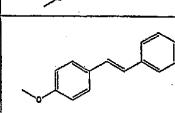
表 12 新しいレスベラトロール類似体 (100 μM) の SIRT1 の反応速度に対する作用

化合物	対照速度に対する比率 平均値 ± S.E	N	構造	溶液中の安定性 [t _{1/2} , 時]
BML-226 (3,5-ジメトキシ-4-メチル- <i>trans</i> -スチレン)	2.316 ± 0.087	3		
BML-222 (3,5-ジヒドロキシ-4-アセトアミド- <i>trans</i> -スチレン)	1.88 ± 0.11	3		
BML-215 (3,4-ジヒドロキシ- <i>trans</i> -スチレン)	1.84 ± 0.10	8		
BML-224 (E)-1-(3,5-ジヒドロキシフェニル)-2-(シクロヘキシル)エテン	1.287 ± 0.042	3		
3,4-ジメトキシ- <i>trans</i> -スチレン	1.127 ± 0.019	3		

【図 28】

FIGURE 28

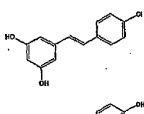
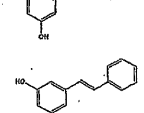
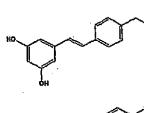
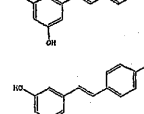
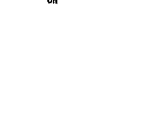
表 13 新しいレスベラトロール類似体 (100 μM) の SIRT1 の反応速度に対する作用

化合物	対照速度に対する比率 平均値 ± S.E	N	構造	溶液中の安定性 [t _{1/2} , 時]
ジヒドロレスベラトロール (1-(3,5-ジヒドロキシフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)エタン)	1.08 ± 0.14	4		
4-ヒドロキシ- <i>trans</i> -スチレン	0.843 ± 0.039	3		
BML-219 N-フェニル-3,5-ジヒドロキシ- <i>trans</i> -ベンザミド	0.802 ± 0.014	3		
3,5-ジヒドロキシ-4-ニトロ- <i>trans</i> -スチレン	0.670 ± 0.019	3		
4-メトキシ- <i>trans</i> -スチレン	0.840 ± 0.089	3		

【図 29】

FIGURE 29

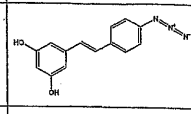
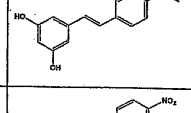
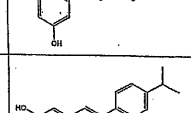
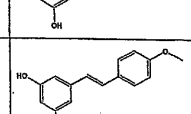
表 14 レスベラトロール類似体の合成プロセスにおける中間産物

化合物	ベンジルホスホネート	アルデヒド	構造
BML-217 (3,5-ジヒドロキシ-4-クロロ- <i>trans</i> -スチレン)	ジエチル 3,5-ジメトキシベンジルホスホネート	4-クロロベンズアルデヒド	
レスベラトロール (3,5,4-トリヒドロキシ- <i>trans</i> -スチレン)	N/A	N/A	
ビノシルビン (3,5-ジヒドロキシ- <i>trans</i> -スチレン)	ジエチルベンジルホスホネート	3,5-ジメトキシベンズアルデヒド	
BML-225 (3,5-ジヒドロキシ-4-エチル- <i>trans</i> -スチレン)	ジエチル 3-5-ジメトキシベンジルホスホネート	4-エチルベンズアルデヒド	
BML-212 (3,5-ジヒドロキシ-4-フルオロ- <i>trans</i> -スチレン)	ジエチル 4-フルオロベンジルホスホネート	3,5-ジメトキシベンズアルデヒド	
BML-228 (3,5-ジヒドロキシ-4-メチル- <i>trans</i> -スチレン)	ジエチル 3-5-ジメトキシベンジルホスホネート	4-メチルベンズアルデヒド	

【図 30】

FIGURE 30

表 15 レスベラトロール類似体の合成プロセスにおける中間産物

化合物	ベンジルホスホネート	アルデヒド	構造
BML-232 (3,5-ジヒドロキシ-4-アジド- <i>trans</i> -スチレン)	ジエチル 4-アジドベンジルホスホネート	3,5-ジメトキシベンズアルデヒド	
BML-230 (3,5-ジヒドロキシ-4-メチル- <i>trans</i> -スチレン)	ジエチル 4-メチルベンジルホスホネート	3,5-ジメトキシベンズアルデヒド	
BML-229 (3,5-ジヒドロキシ-4-ニトロ- <i>trans</i> -スチレン)	ジエチル 3-5-ジメトキシベンジルホスホネート	4-ニトロベンズアルデヒド	
BML-231 (3,5-ジヒドロキシ-4-イソプロピル- <i>trans</i> -スチレン)	ジエチル 3-5-ジメトキシベンジルホスホネート	4-イソプロピルベンズアルデヒド	
3,5-ジヒドロキシ-4-メトキシ- <i>trans</i> -スチレン	N/A	N/A	

【図 35 A】

Figure 35A

表 2-1 サーチン活性化合物

化合物	活性化倍率	構造	化学式番号
2-〔1-〔2-ヒドロキシフェニル〕エチレン〕ヒドラジン-1-カルボチアミド	1.1		32
プロパ-2-イニル3-〔2,6-ジクロロフェニル〕-9-メチルイソキサゾール-4-カルボキシレート	1.1		33
4-〔3-〔3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンジリデン〕アミノ〕プロピル〕-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-オン	1.2		34
6-〔フェニルチオ〕-2-〔2-〔2-ヒドロキシ-1H-ベンゾ[1,2-a]イソキノリン-1,3-ジオン	1.15		35
5-〔4-クロロアニリノ〕メチレン〕-3-〔4-クロロフェニル〕-1,1,4-トリオン	1.15		36
2-〔4-クロロフェニル〕-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルバリデヒド(3-フルオロベンジル)オキシム	1.1		37

【図 35 B】

FIGURE 35B

2-〔4-tert-ブチルフェノキシ〕-N-〔3-メトキシフェニル〕アセトアミド	1.12		38
3,4,5-トリメトキシ-N-〔4-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル〕ベンザミド	1.12		39
3-〔1,3-ベンゾジオキソニル-5-イル〕-N-〔ベンゾフルオロフェニル〕アクリルアミド	1.09		40
エチル〔4-シアノ-1-モルフォリノ-4-イル-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-3-イル〕チオ〕アセテート	1.11		41
エチル2-〔〔5-〔4-メチルフェニル〕-7-〔トリフルオロメチル〕-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル〕カルボニル〕アミノ〕-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート	1.1		42
6-アミノ-3-〔4-プロキシルフェニル〕-4-〔3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル〕-1,4-ジヒドロピラゾ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボトリル	1.1		43

【図 35 C】

FIGURE 35C

ジメチル5-〔〔〔4-オキソ-5-〔3-〔トリフルオロメチル〕フェニル〕-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-a]ピリジン-6-イル〕チオ〕アセチル〕アミノ〕イソフタレート	1.08		44
N-〔2-〔4-〔アミノスルホニル〕フェニル〕エチル〕-2-〔〔4-オキソ-3-〔テトラヒドロフラン-2-イルメチル〕-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル〕チオ〕アセトアミド	1.05		45
N-〔3-クロロ-4-〔〔4-クロロ-1-ナフチル〕オキシ〕フェニル〕-2-ヒドロキシ-3,5-ジヨードベンザミド	1.24		46
	1.2		47

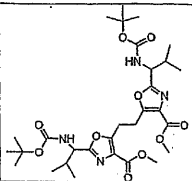
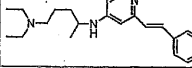
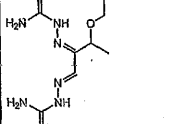
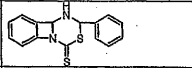
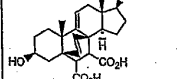
【図 35 D】

FIGURE 35D

テトラメチル5,5',9'-トリメチル-6-〔トリフルオロアセチル〕-5,6-ジヒドロスピロ[1,3-ジチオール-2,1'-チオピラゾ[2,3-c]キノリン]-2-イル〕-4,5-テトラカルボキシレート	1.14		48
ジメチル2-〔2,2,6-トリメチル-1-〔3-メチルプタニル〕-3-チオキソ-2,3-ジヒドロキノリン-4(1H)-イリデン〕-1,3-ジチオール-4,5-ジカルボキシレート	1.17		49
エチル4-〔5-〔〔シアノメチル〕チオ〕-2-チオキソ[1,3]チアゾロ[4,5-d]ピリミド[1,6-a]ベンジタゾール-3(2H)-イル〕ベンゾエート	1.47		50
6-クロロ-2,3-ジフェニル-7-〔トリフルオロメチル〕キノキサリン	1.12		51
6-フルオロ-2,3-bis(4-メチルフェニル)キノキサリン	1.27		51
	1.1		52

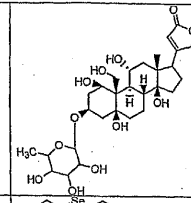
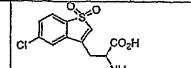
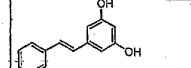
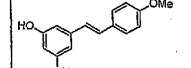
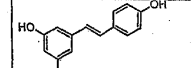
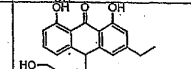
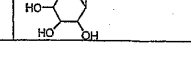
【図 3 5 E】

FIGURE 35E

	1.28		53
ピリジン、2-（p-クロロステリル）-4-〔〔4-（ジエチルアミノ）-1-メチルブチル〕アミノ〕-（E）-	1.06		54
グロキサゾン	1.16		55
	1.25		56
	1.1		57

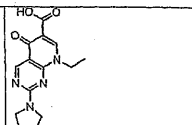
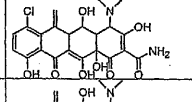
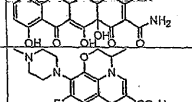
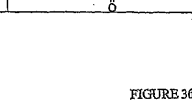
【図 3 5 F】

FIGURE 35F

ウアバイン	1.07		58
	1.16		59
	1.06		60
ピノシルピン	3.28		61
レスベラトロール 4'-メチルエーテル	2.1		1
レスベラトロール	2.2		1
アロイン	1.2		62

【図 3 5 G】

FIGURE 35G

ピロミジン酸	1.47		63
メクロサイクリンスルホサリチラート	1.12		64
塩酸メタサイクリン	1.14		64
オフロキサシン	1.5		65

【図 3 7】

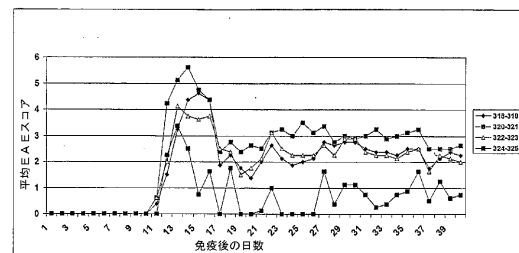
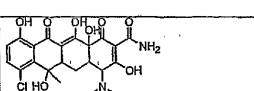
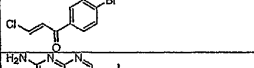
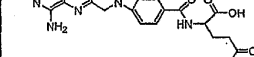


Figure 37

【図 3 6】

FIGURE 36

表 2.2 サーチン阻害物質

化合物	活性化倍率	構造	化学式番号
クロトラサイクリン	<1		66
	0.27		67
メトトレキサン	0.53		68

【図 3 8】

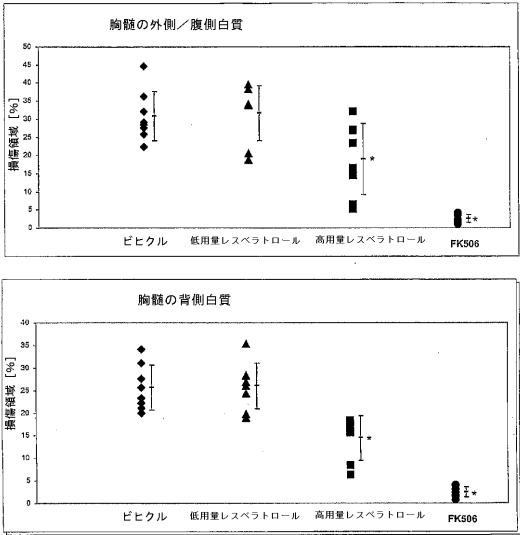


Figure 38

【図 3 9】



Figure 39

【図 4 0】

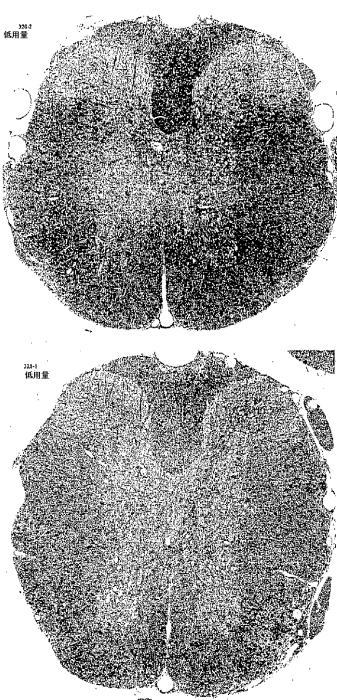


Figure40

【図 4 1】



Figure 41

【図 4 2】

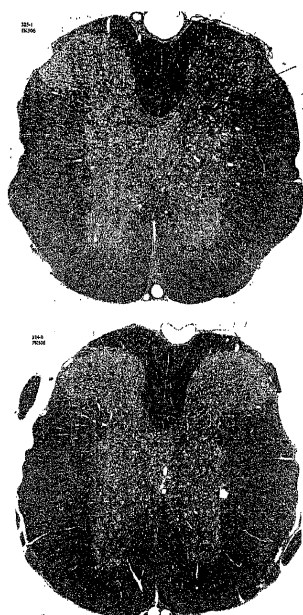


Figure 42

【手続補正書】

【提出日】平成19年10月31日(2007.10.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2008527002000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/001428

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/065 A61K31/353 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PORCU MARCO ET AL: "The emerging therapeutic potential of sirutin-interacting drugs: from cell death to lifespan extension" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, vol. 26, no. 2, 24 December 2004 (2004-12-24), pages 94-103, XP002406159 ISSN: 0165-6147 pages 99-100 ----- -/-	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *B* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 November 2006

Date of mailing of the international search report

11/05/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/001428

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ARAKI TOSHIYUKI ET AL: "Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration" SCIENCE (WASHINGTON D C), vol. 305, no. 5686, 13 August 2004 (2004-08-13), pages 1010-1013, XP002406160 ISSN: 0036-8075 page 1012	1-9
X	SUN A Y ET AL: "The French Paradox and beyond: Neuroprotective effects of polyphenols" FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE, ELSEVIER SCIENCE, vol. 32, no. 4, 15 February 2002 (2002-02-15), pages 314-318, XP002284467 ISSN: 0891-5849 abstract	1-9
X	MOOSMANN B ET AL: "PROTECTIVE ACTIVITY OF AROMATIC AMINES AND IMINES AGAINST OXIDATIVE NERVE CELL DEATH" BIOLOGICAL CHEMISTRY, XX, XX, vol. 382, no. 11, November 2001 (2001-11), pages 1601-1612, XP009062916 ISSN: 1431-6730 page 1602; figure 1	1-9
X	DE 102 30 961 A1 (LORENZ PETER [DE]; HORN THOMAS [DE]; WOLF GERALD [DE]) 12 February 2004 (2004-02-12) claim 1	1-9
X	WO 99/59561 A2 (OKLAHOMA MED RES FOUND [US]; HENSLEY KENNETH L [US]; FLOYD ROBERT A [U] 25 November 1999 (1999-11-25) claim 1	1-9
X	WO 03/103583 A2 (OKLAHOMA MED RES FOUND [US]; HENSLEY KENNETH L [US]; FLOYD ROBERT A [U] 18 December 2003 (2003-12-18) claim 1	1-9
X	WO 2004/078184 A (CAMBRIDGE BIOTECHNOLOGY LTD [GB]; RICHARDSON PETER [GB]) 16 September 2004 (2004-09-16) claim 1	2
X	WO 02/088159 A (SUSILO RUDY [DE]) 7 November 2002 (2002-11-07) claim 1	2
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/001428

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/002555 A2 (HARVARD COLLEGE [US]; SINCLAIR DAVID A [US]) 13 January 2005 (2005-01-13) claim 1 page 122	1-9
E	WO 2006/079021 A (SIRTRIS PHARMACEUTICALS INC [US]; SINCLAIR DAVID [US]; MILBURN MICHAEL) 27 July 2006 (2006-07-27) claim 1 page 142	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No.
PCT/US2006/001428

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:

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.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
see annex

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2006/001428

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-9

treatment of a neurodegenerative disorder with a sirtuin activating compound with an effect equal or greater than 18 mg/kg resveratrol

2. claims: 10-15, 22-25

treatment of a neurodegenerative disorder with a sirtuin activating compound and a PPAR agonist

3. claims: 16-21

treatment of a neurodegenerative disorder with a sirtuin activating compound and an anti-inflammatory agent

4. claim: 26

treatment of traumatic injury to a neuronal cell with an agent that increases the activity or protein level of a sirtuin

5. claims: 27-34

treatment of chemotherapeutic induced neuropathy with a sirtuin activating compound

6. claims: 35-42

treatment of a neuropathy associated with an ischemic event or disease with an agent that increases the activity or protein level of a sirtuin

7. claims: 43-50

treatment of a polyglutamine disease with a sirtuin activating compound and an HDAC I/II inhibitor

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/001428

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10230961	A1	12-02-2004	NONE	
WO 9959561	A2	25-11-1999	AU 4084599 A	06-12-1999
WO 03103583	A2	18-12-2003	AU 2003237379 A1 CA 2488609 A1 EP 1549301 A2 JP 2005533042 T	22-12-2003 18-12-2003 06-07-2005 04-11-2005
WO 2004078184	A	16-09-2004	AU 2004216891 A1 CA 2514848 A1 CN 1809365 A EP 1603576 A1 JP 2006519824 T KR 20050115895 A US 2006234975 A1	16-09-2004 16-09-2004 26-07-2006 14-12-2005 31-08-2006 08-12-2005 19-10-2006
WO 02088159	A	07-11-2002	AU 2006200874 A1 BG 108299 A BR 0209320 A CA 2445861 A1 CN 1505636 A CZ 20032957 A3 EE 200300536 A HR 20030879 A2 HU 0400732 A2 IS 6997 A JP 2004531543 T MX PA03009737 A NO 20034782 A NZ 528634 A NZ 546060 A PL 363178 A1 SK 13412003 A3 YU 76503 A	23-03-2006 30-09-2004 20-07-2004 07-11-2002 16-06-2004 18-02-2004 16-02-2004 31-08-2005 28-06-2004 21-10-2003 14-10-2004 07-03-2005 12-12-2003 29-04-2005 30-11-2006 15-11-2004 04-05-2004 25-05-2006
WO 2005002555	A2	13-01-2005	AU 2004253579 A1 CA 2529510 A1 EP 1648437 A2 WO 2005002672 A2	13-01-2005 13-01-2005 26-04-2006 13-01-2005
WO 2006079021	A	27-07-2006	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 7
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 K 31/05 (2006.01)	A 6 1 K 31/05
A 6 1 K 31/352 (2006.01)	A 6 1 K 31/352
A 6 1 K 31/353 (2006.01)	A 6 1 K 31/353
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)	A 6 1 K 31/4164
A 6 1 K 31/231 (2006.01)	A 6 1 K 31/231
A 6 1 K 31/4152 (2006.01)	A 6 1 K 31/4152
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/195
A 6 1 K 31/136 (2006.01)	A 6 1 K 31/136
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455
A 6 1 K 31/185 (2006.01)	A 6 1 K 31/185
A 6 1 K 31/16 (2006.01)	A 6 1 K 31/16
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745
A 6 1 K 31/133 (2006.01)	A 6 1 K 31/133
A 6 1 K 31/655 (2006.01)	A 6 1 K 31/655
A 6 1 K 31/085 (2006.01)	A 6 1 K 31/085
A 6 1 K 31/235 (2006.01)	A 6 1 K 31/235
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167
A 6 1 K 31/222 (2006.01)	A 6 1 K 31/222
A 6 1 K 31/17 (2006.01)	A 6 1 K 31/17
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/42
A 6 1 K 31/473 (2006.01)	A 6 1 K 31/473
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426
A 6 1 K 31/27 (2006.01)	A 6 1 K 31/27
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/36 (2006.01)	A 6 1 K 31/36
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/4162 (2006.01)	A 6 1 K 31/4162
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/665 (2006.01)	A 6 1 K 31/665
A 6 1 K 31/4738 (2006.01)	A 6 1 K 31/4738
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/549 (2006.01)	A 6 1 K 31/549
A 6 1 K 31/22 (2006.01)	A 6 1 K 31/22
A 6 1 K 31/095 (2006.01)	A 6 1 K 31/095
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/351 (2006.01)	A 6 1 K 31/351
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383

A 6 1 K 31/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/12
A 6 1 K 31/122 (2006.01)	A 6 1 K 31/122
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/04
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 37/02
	A 6 1 K 31/704
	A 6 1 K 31/7048

- (31)優先権主張番号 60/736,528
 (32)優先日 平成17年11月14日(2005.11.14)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/753,606
 (32)優先日 平成17年12月23日(2005.12.23)
 (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,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 ミルバーン, マイケル
 アメリカ合衆国 ノース カロライナ 27519-9725, カリー, ホローリッジ コート 508
 (72)発明者 ミルン, ジル
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02446-2768, ブルックライン, メイソン テラス 169
 (72)発明者 ウェストファール, クリストファー エイチ.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02446, ブルックライン, ホーズ ストリート 17
 (72)発明者 ノーミングトン, カール ディー.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01720, アクトン, パーカー ストリート 204
 (72)発明者 フジイ, ジェニファー
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02421, レキシントン, ダイアナ レーン 19
 (72)発明者 ディップ, ミシェル
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02141, ケンブリッジ, メモリアル ドライブ 790 ナンバー1028
 (72)発明者 エリオット, ピーター
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01752, マールバラ, スターンス ロード 406

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA19 AA20 BA24 BA44 MA02 NA14 ZA02 ZA15 ZA16
 ZA36 ZA53 ZB07 ZB11 ZB21 ZB22 ZC19 ZC21
 4C086 AA01 AA02 BA07 BA08 BB03 BC17 BC19 BC38 BC50 BC69
 CB09 CB10 CB22 CB29 DA30 EA10 EA11 GA02 GA07 GA09

	GA12	MA01	MA02	MA04	NA14					
4C206	AA01	AA02	CA17	CA19	CA27	CA34	CB21	DB04	DB20	DB52
	DB57	EA02	FA03	FA31	FA51	GA02	GA06	GA07	GA22	GA31
	HA16	JA09	JA74	JA80	KA01	KA03	KA04	KA05	MA01	MA02
	MA04	NA14	ZA02	ZA15	ZA16	ZA36	ZA53	ZB07	ZB11	ZB21
	ZB22	ZC19	ZC21							