

(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2012-500202

(P2012-500202A)

(43) 公表日 平成24年1月5日 (2012. 1. 5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 277/66 (2006.01)	C O 7 D 277/66 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 413/12 (2006.01)	C O 7 D 413/12	4 C O 7 2
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	4 C O 8 4
C O 7 D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 417/12	4 C O 8 6
C O 7 D 513/04 (2006.01)	C O 7 D 513/04 3 4 3	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 97 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-523119 (P2011-523119)	(71) 出願人	507239341
(86) (22) 出願日	平成21年8月11日 (2009. 8. 11)		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23年4月11日 (2011. 4. 11)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2 1 3 9, ケンブリッジ, テクノロジー スクエア 2 0 0, スイート 3 0 0
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/053459		
(87) 国際公開番号	W02010/019606	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成22年2月18日 (2010. 2. 18)		弁理士 青山 稔
(31) 優先権主張番号	61/188, 688	(74) 代理人	100101454
(32) 優先日	平成20年8月12日 (2008. 8. 12)		弁理士 山田 卓二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子
		(74) 代理人	100156100
			弁理士 西野 満
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 サーチュインモジュレーターとしてのベンゾオキサゾール、ベンズチアゾールおよび関連するアナログ

(57) 【要約】

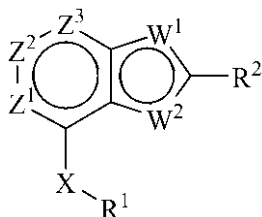
本発明においては、サーチュイン調節化合物およびその使用方法が提供される。サーチュイン調節化合物は、細胞の寿命を増加させるために、および例えば、加齢またはストレスと関連付けられる疾患または障害、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、癌および／またはフラッシングなどを含む、多種の疾患および障害、ならびにミトコンドリア活性の増加により利益を受けるであろう疾患または障害を治療および／または防止するために使用されてもよい。さらに、サーチュイン調節化合物を他の治療剤と組み合わせて含む、組成物も提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I)

〔式中：

Z¹、Z²およびZ³は、各々、独立して、NおよびCRより選択され、ここで：Z¹、Z²およびZ³のうち一つだけがNであり；

Rは水素、ハロ、-OH、-C≡N、フルオロ置換のC₁-C₂アルキル、-O-フルオロ置換の(C₁-C₂)アルキル、-S-フルオロ置換の(C₁-C₂)アルキル、C₁-C₄アルキル、-O-(C₁-C₄)アルキル、-S-(C₁-C₄)アルキル、C₃-C₇シクロアルキル、-(C₁-C₂アルキル)-N(R⁴)(R⁴)、-O-CH₂CH(OH)CH₂OH、-O-(C₁-C₃)アルキル-N(R⁴)(R⁴)および-N(R⁴)(R⁴)から選択され；

W¹およびW²は、各々、独立して、N、OまたはSより選択され、ここでW¹およびW²の一方がNである場合、W¹およびW²の他方はOおよびSより選択され；

Xは-NH-C(=O)-*、-C(=O)-NH-*、-NH-C(=S)-*、-C(=S)-NH*、-NH-S(=O)-*、-S(=O)-NH-*、-S(=O)₂-NH-*、-NH-S(=O)₂-*、-NH-S(=O)₂-NR⁵-*、-NR⁵-S(=O)₂-NH-*、-NH-C(=O)O-*、-OC(=O)NH-*、-NH-C(=O)NR⁵-*、-NR⁵-C(=O)NH-*、-NH-NR⁵-*、-NR⁵-NH-*、-O-NH-*、-NH-O-*、-NH-CR⁵R⁶-*、-CR⁵R⁶-NH-*、-NH-C(=NR⁵)-*、-C(=NR⁵)-NH-*、-C(=O)NH-CR⁵R⁶-*、-CR⁵R⁶-NH-C(O)-*、-NH-C(=S)-CR⁵R⁶-*、-CR⁵R⁶-C(=S)-NH-*、-NH-S(O)-CR⁵R⁶-*、-CR⁵R⁶-S(O)-NH-*、-NH-S(O)₂-CR⁵R⁶-*、-CR⁵R⁶-S(O)₂-NH-*、-NH-C(=O)-O-CR⁵R⁶-*、-CR⁵R⁶-O-C(=O)-NH-*、-NH-C(=O)-NR⁵-CR⁵R⁶-*、-NH-C(=O)-CR⁵R⁶-*およびCR⁵R⁶-NH-C(=O)-O-*から選択され、ここで

*は、XがR¹に結合する個所を示し、および

R⁵およびR⁶は、各々、独立して、水素、C₁-C₄アルキル、-CF₃および(C₁-C₂アルキル)-CF₃より選択され；

R¹は炭素環および架橋したアザビシクロ以外の複素環より選択され、ここでR¹はハロ、-C≡N、C₁-C₄アルキル、C₃-C₇シクロアルキル、フルオロ置換のC₁-C₂アルキル、-O-R⁴、-S-R⁴、-(C₁-C₄アルキル)-N(R⁴)(R⁴)、-N(R⁴)(R⁴)、-NH-CH₂-CH(OH)-CH₂OH、-O-CH₂-CH(OH)CH₂OH、-O-(C₁-C₄アルキル)-N(R⁴)(R⁴)、-(C₁-C₄アルキル)-O-(C₁-C₄アルキル)-N(R⁴)(R⁴)、-C(O)-N(R⁴)(R⁴)および-(C₁-C₄アルキル)-C(O)-N(R⁴)(R⁴)より独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく、R¹がフェニルである場合、R¹はまた3,4-メチレンジオキシ、フルオロ置換の3,4-メチレンジオキシ、3,4-エチレンジオキシ、フルオロ置換の3,4-エチレンジオキシ、O-(飽和複素環)、フルオロ置換の-O-(飽和複素環)、およびC₁-C₄アルキル置換のO-

10

20

30

40

50

(飽和複素環)で置換されていてもよく、ここで

R^4 は、各々、独立して水素および $C_1 - C_4$ アルキルより選択されるか；または 2 個の R^4 がその結合する窒素と一緒にあって、 N 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ および O より選択される 1 個の付加的なヘテロ原子を含んでもよい 4 ないし 8 員の飽和複素環を形成し、ここで

R^4 がアルキルである場合、該アルキルは 1 個または複数の $-OH$ 、フルオロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ 、 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ または $-O-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ で置換されていてもよく；

2 個の R^4 がその結合する窒素原子と一緒にあって、4 ないし 8 員の飽和複素環を形成する場合、該飽和複素環は、炭素原子が、 $-OH$ 、 $-C_1 - C_4$ アルキル、フルオロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$ または $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ により置換されていてもよく、および置換可能な窒素原子が $-C_1 - C_4$ アルキル、フルオロ置換の $C_1 - C_4$ アルキル、または $-(CH_2)_2 - O - CH_3$ で置換されていてもよく；および

R^2 は炭素環原子を介して化合物の残部に結合した 4 - 7 員の炭素環および複素環より選択され、ここで R^2 は、ハロ、 $-C \equiv N$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-C_3 - C_7$ シクロアルキル、フルオロ置換の $C_1 - C_2$ アルキル、 $-O - R^4$ 、 $-S - R^4$ 、 $-S(O) - R^4$ 、 $-S(O)_2 - R^4$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - N(R^4)(R^4)$ 、 $-N(R^4)(R^4)$ 、 $-O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - N(R^4)(R^4)$ 、 $-(C_1 - C_2 \text{ アルキル}) - O - (C_1 - C_2 \text{ アルキル}) - N(R^4)(R^4)$ 、 $-C(O) - N(R^4)(R^4)$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - C(O) - N(R^4)(R^4)$ 、 $-O - \text{フェニル}$ 、 フェニル 、および第二の複素環より独立して選択される 1 ないし 2 個の置換基で置換されていてもよく、 R^2 がフェニルである場合、 R^2 はまた、3,4-メチレンジオキシ、フルオロ置換の 3,4-メチレンジオキシ、3,4-エチレンジオキシまたはフルオロ置換の 3,4-エチレンジオキシ、あるいは $-O -$ (飽和複素環) で置換されていてもよく、ここで R^2 の置換基のフェニル、第二の複素環または飽和複素環部は、ハロ、 $-C \equiv N$ 、 $C_1 - C_3$ アルキル、フルオロ置換の $C_1 - C_2$ アルキル、 $-O - (C_1 - C_2)$ フルオロ置換のアルキル、 $-O - (C_1 - C_4)$ アルキル、 $-S - (C_1 - C_4)$ アルキル、 $-S - (C_1 - C_2)$ フルオロ置換のアルキル、 $-NH - (C_1 - C_4)$ アルキルおよび $-N(C_1 - C_4)_2$ アルキルで置換されていてもよい；

ただし：

X が $-NH - S(O)_2 - *$ であり、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 の各々が CR であって、一の W が O である場合、 R^1 は置換されていてもよいフェニル以外の基であり；

X が $-C(O) - NH - *$ であり、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 の各々が CR であって、一の W が O である場合、 R^1 は置換されていてもよいピペリジン-4-イル以外の基であり；

X が $-NH - C(O) - *$ であり、 Z^1 および Z^3 が CH であり、 Z^2 が $C(C1)$ であり、 W^1 が O であり、 W^2 が N であって、 R^2 がフェニルである場合、 R^1 はフェニル以外の基であり；

X が $-NH - C(O) - O - *$ であり、 Z^1 が $C(CH_3)$ であり、 Z^2 および Z^3 が CH であり、 W^1 が S であり、 W^2 が N であって、 R^2 がフェニルである場合、 R^1 はフェニル以外の基であり；

X が $-C(O) - NH - *$ であり、 Z^1 および Z^2 が CH であり、 Z^3 が $-C(OCH_3)$ であり、 W^1 が N であり、 W^2 が O であって、 R^1 が 3,5-ジクロロピリジン-4-イルである場合、 R^2 は 2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル以外の基であり；

X が $-NH - CH_2 - *$ であり、 Z^1 が N であり、 Z^2 が CH であり、 Z^3 が $C(CN)$ であり、 W^1 が S であり、 W^2 が N であって、 R^1 が 4-メトキシフェニルである場合、 R^2 はフェニル以外の基であり；

X が $-NH - CH_2 - *$ であり、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 が CH であり、 W^1 が N であり

、 W^2 が O であって、 R^2 が 3-クロロフェニルである場合、 R^1 はピリジン-2-イル以外の基であり；

X が $-NH-S(O_2)-*$ であり、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 が CH であり、 W^1 が O であり、 W^2 が N であって、 R^2 がピリジン-4-イルである場合、 R^1 は 4-メチル-5-アセトアミドチアゾール-2-イル以外の基であり；および

X が $-C(O)-NH-*$ であり、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 が CH であり、 W^1 が O であり、 W^2 が N であって、 R^2 がフェニルである場合、 R^1 は 2-ヒドロキシフェニル以外の基である]

で示される化合物またはその塩。

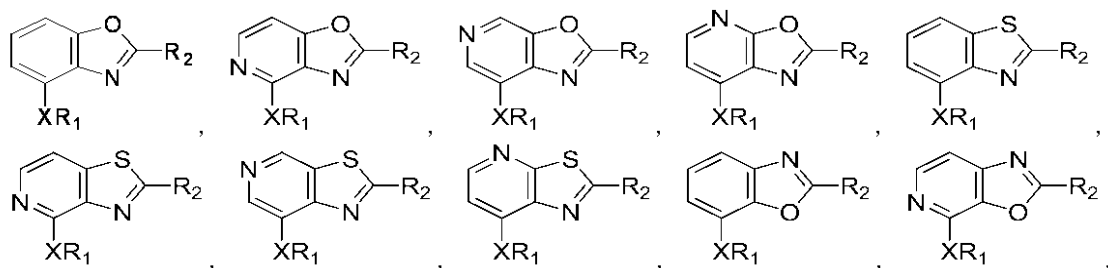
【請求項 2】

10

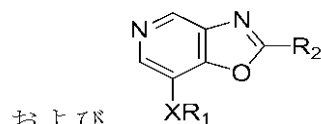
W^2 が N および O より選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

【化 2】



20



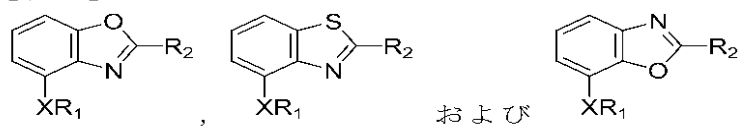
および

より選択される、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

【化 3】

30



より選択される、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

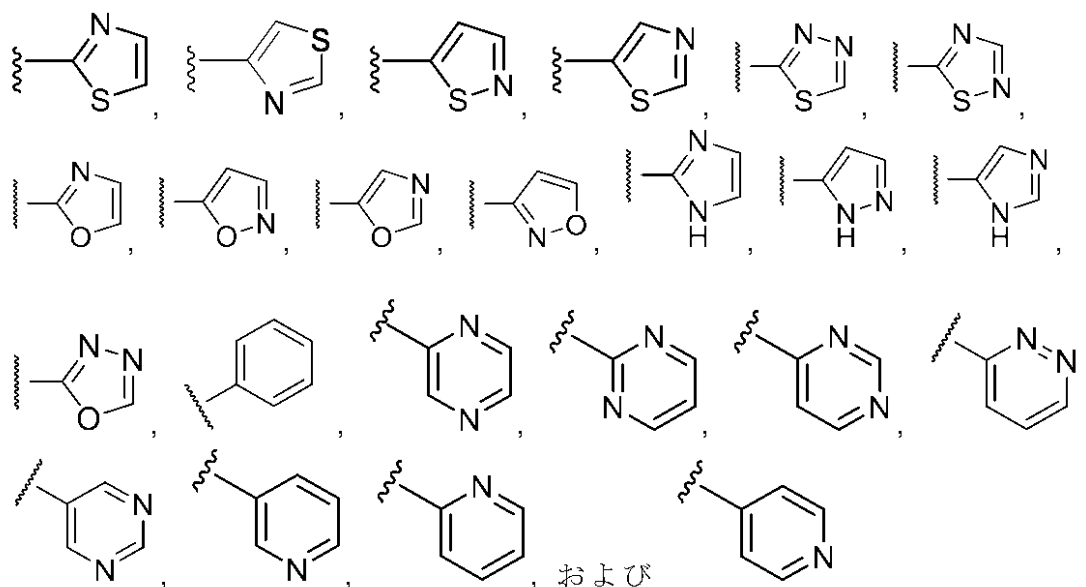
X が $-NH-C(O)-*$ および $-C(O)-NH-*$ より選択される、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

40

R^1 が

【化 4】



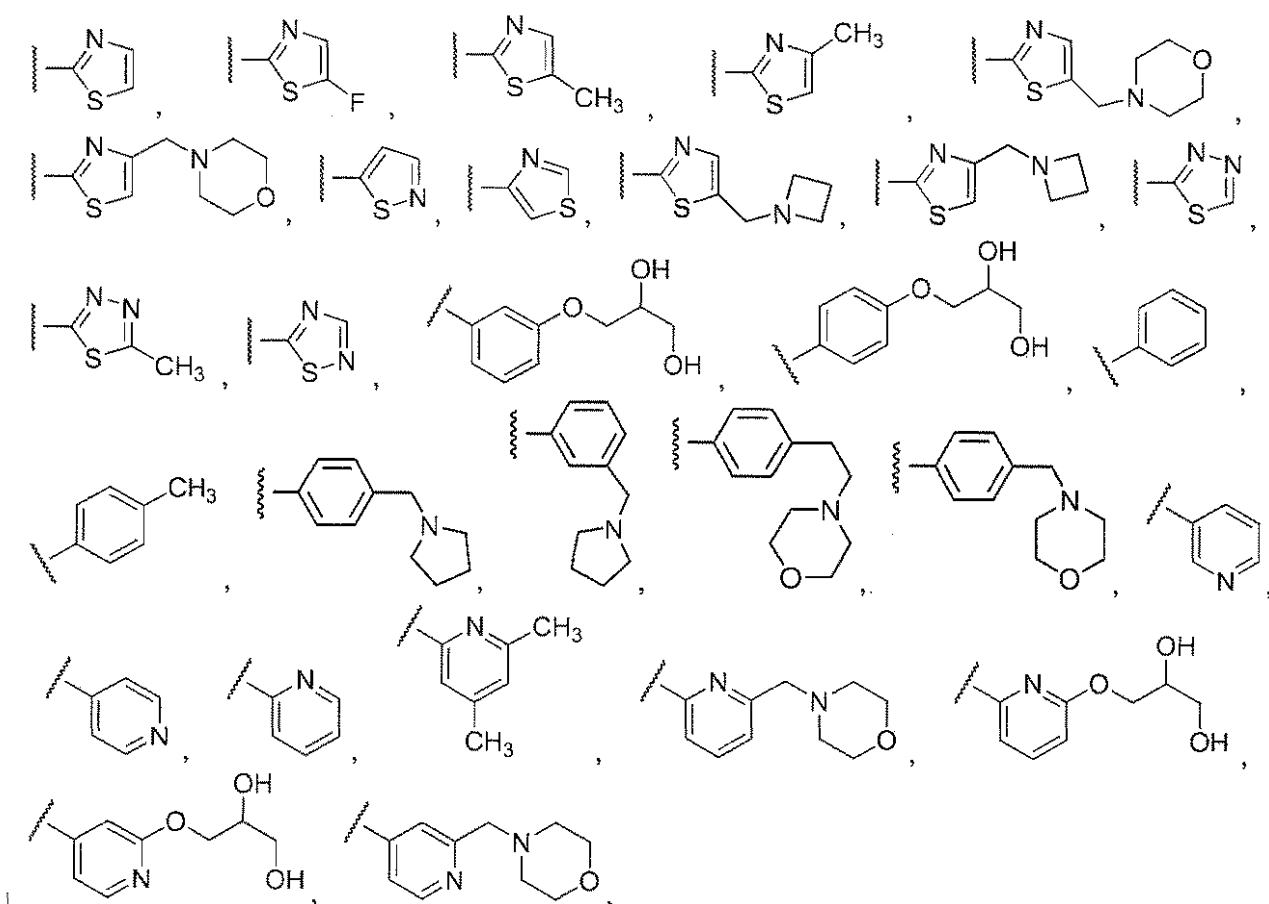
より選択され、ここで R^1 がさらにハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - N(R^4)(R^4)$ 、 $-O-CH_2CH(OH)CH_2OH$ および $-O-R^4$ より選択される 1 または複数の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 7】

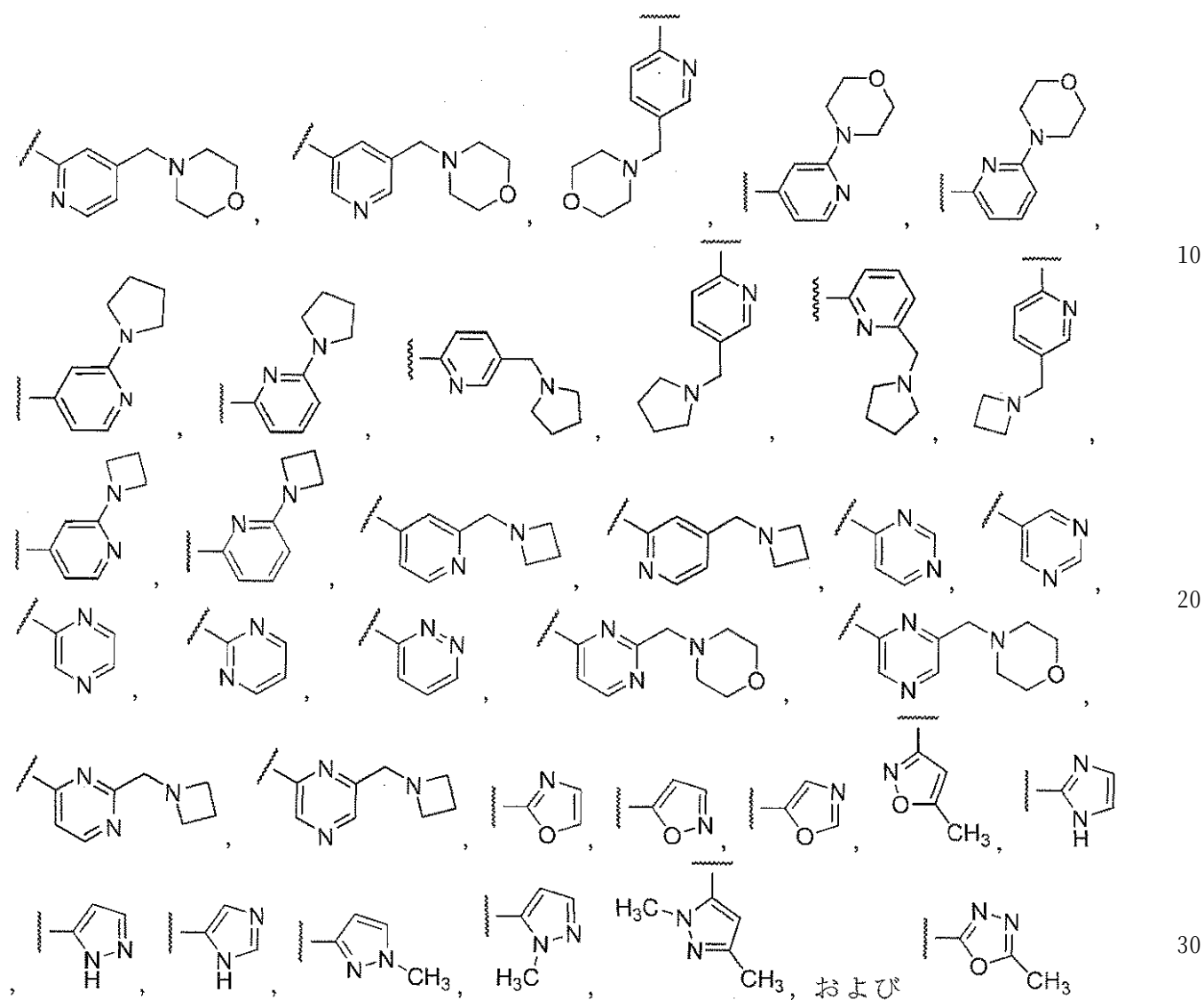
R^1 が

【化 5】



50

【化 6】

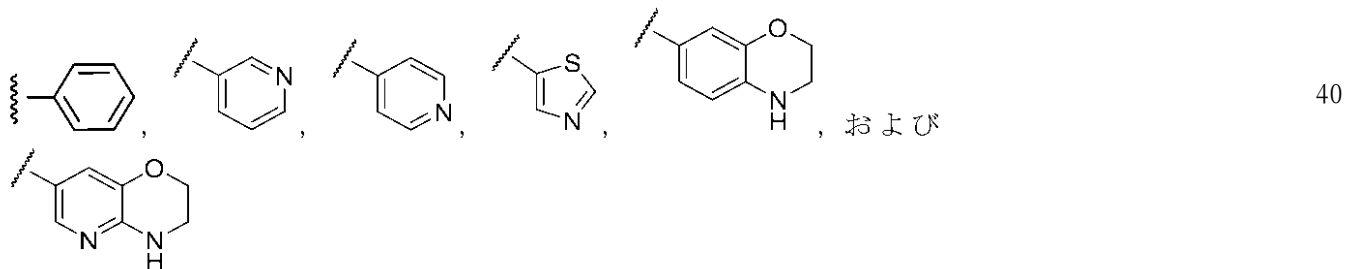


より選択される、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 が

【化 7】



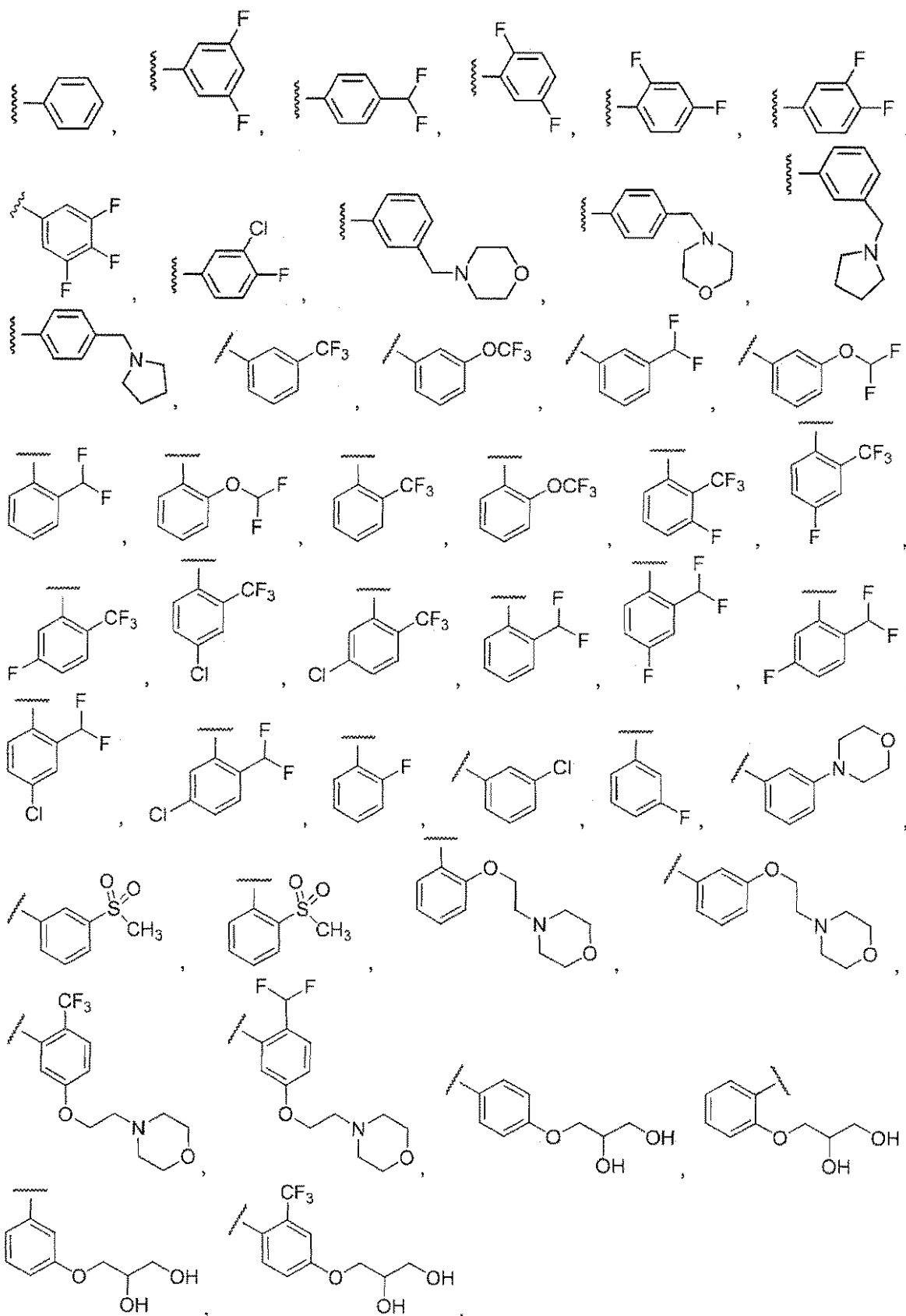
より選択され、ここで R^2 がハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - N(R^4)(R^4)$ 、フルオロ置換の $C_1 - C_2$ アルキル、 $-O - (C_1 - C_2 \text{ フルオロ置換のアルキル})$ 、 $-O - R^4$ 、 $-O - CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-SO_2 - R^4$ 、 $-N(R^4)(R^4)$ および $-O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - N(R^4)(R^4)$ より選

択される 1 または複数の基で置換されていてもよい、請求項 1 ないし 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 が

【化 8】



10

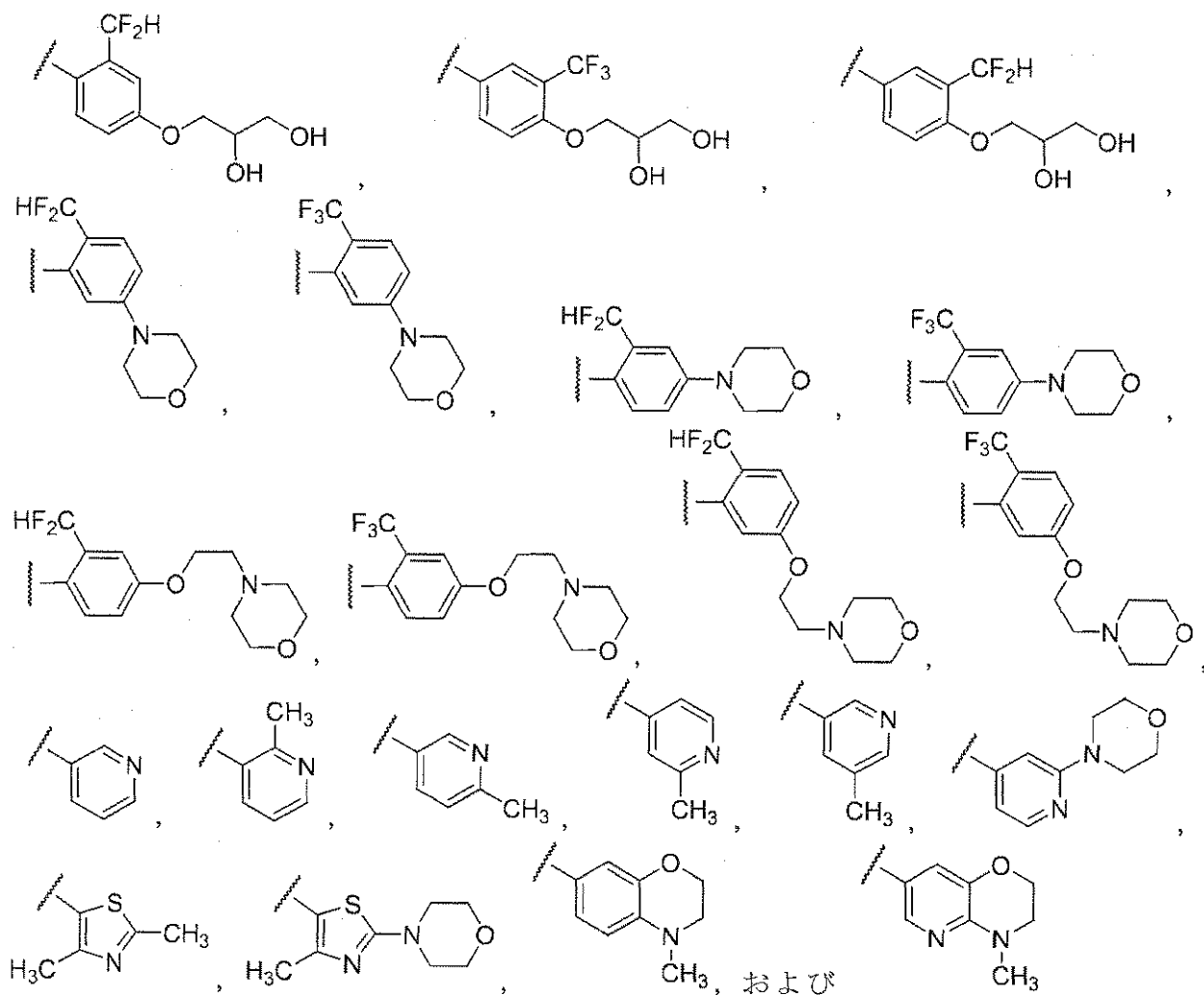
20

30

40

50

【化 9】



10

20

30

より選択される、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

R が水素、Br、F、I、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、フルオロ置換の C_1-C_2 アルキル、 $-\text{O}-$ フルオロ置換の (C_1-C_2) アルキル、 $-\text{S}-$ フルオロ置換の (C_1-C_2) アルキル、 C_1-C_4 アルキル、 $-\text{O}-$ (C_1-C_4) アルキル、 $-\text{S}-$ (C_1-C_4) アルキルおよび C_3-C_7 シクロアルキルより選択され；

X が $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NR}^5)-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^5)-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 、 $-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})\text{CR}^5\text{R}^6-$ 、 $-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 、 $-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{S}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 、 $-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 、 $-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^5-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 、および $-\text{R}^5\text{R}^6-\text{O}-$ 、 $-(=\text{O})-\text{R}^5-$ より選択され；および

40

R^1 が炭素環および非芳香族アザビシクロ以外の複素環より選択され、ここで R^1 はハロ、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 フルオロ置

50

換のアルキル、 $-O-R^4$ 、 $-S-R^4$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^4)(R^4)$ 、 $-N(R^4)(R^4)$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^4)(R^4)$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^4)(R^4)$ 、 $-C(O)-N(R^4)(R^4)$ および $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-C(O)-N(R^4)(R^4)$ より独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく、 R^1 がフェニルの場合、 R^1 はまた 3,4-メチレンジオキシ、フルオロ置換の 3,4-メチレンジオキシ、3,4-エチレンジオキシ、またはフルオロ置換の 3,4-エチレンジオキシで置換されていてもよい、請求項 1 記載の化合物。

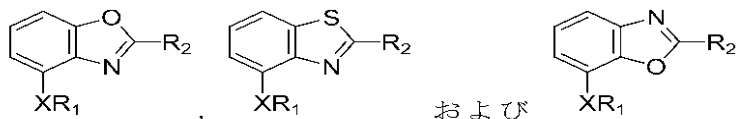
【請求項 11】

R^1 が炭素環および芳香族複素環より選択され、ここで R^1 はハロ、 $-C\equiv N$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_4 フルオロ置換のアルキル、 $-O-R^4$ 、 $-S-R^4$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^4)(R^4)$ 、 $-N(R^4)(R^4)$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^4)(R^4)$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^4)(R^4)$ 、 $-C(O)-N(R^4)(R^4)$ 、および $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-C(O)-N(R^4)(R^4)$ より独立して選択される 1 ないし 2 個の置換基で置換されていてもよく、 R^1 がフェニルである場合、 R^1 はまた 3,4-メチレンジオキシ、フルオロ置換の 3,4-メチレンジオキシ、3,4-エチレンジオキシまたはフルオロ置換の 3,4-エチレンジオキシで置換されていてもよい、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

化合物が

【化 10】

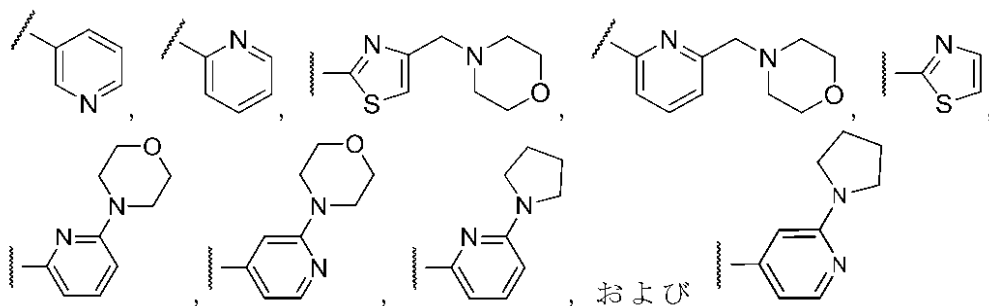


より選択され、ここで

X が $-NH-C(=O)-*$ および $-C(=O)-NH-*$ より選択され；

R^1 が

【化 11】



より選択され；および

R^2 が

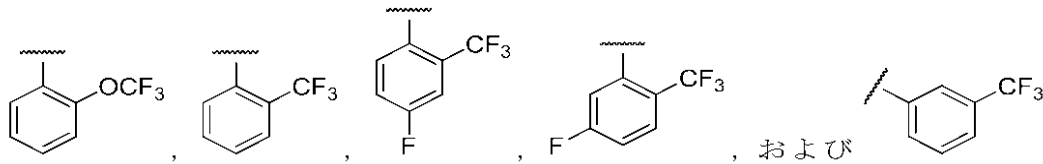
10

20

30

40

【化 1 2】



より選択される、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

10

化合物 1 1 9、1 2 0、1 2 1、1 2 2、1 2 3、1 2 4、1 3 2、1 3 3、1 3 4、1 3 6、1 3 7、1 3 8、1 3 9、1 4 0、1 4 1、1 4 2、1 4 3、1 4 6、1 5 0、1 5 1、1 5 2、1 5 3 および 1 5 4 のいずれか 1 種より選択される、請求項 1 2 記載の化合物。

【請求項 1 4】

化合物 1 4 0、1 4 6、1 5 0、1 5 1、1 5 2 および 1 5 4 のいずれか 1 種より選択される、請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 1 5】

担体および請求項 1 ないし 1 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む、発熱物質不含の組成物。

20

【請求項 1 6】

請求項 1 ないし 1 4 のいずれか一項に記載の化合物および医薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 1 7】

付加的な活性剤をさらに含む、請求項 1 6 記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

インスリン耐性、代謝性症候群、糖尿病またはその合併症を罹患している、または罹患しやすい対象を治療するための、あるいは対象におけるインスリン感受性を増大させるための方法であって、請求項 1 6 に記載の組成物をその必要とする対象に投与することを含む、方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の参照

本願は、その開示を出典明示により本発明の一部とする、2 0 0 8 年 8 月 1 2 日付け出願の米国仮出願番号 6 1 / 1 8 8 6 8 8 の利益を主張する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

サイレント・インフォメーション・レギュレータ (S I R) ファミリの遺伝子は、古細菌から真核生物までの範囲にある生物のゲノム中に存在する高度に保存されている遺伝子である。コードされる S I R 蛋白は遺伝子サイレンシングの制御から D N A 修復までの多種の過程に参与する。S I R 遺伝子ファミリーのメンバーによってコードされる蛋白は 2 5 0 アミノ酸のコアドメイン中にて高度の配列保存を示す。このファミリーにて十分に特徴付けられている遺伝子はエス・セレビスエ S I R 2 であり、それは酵母接合型、テロメア位置作用、細胞エージングを特定する情報を含有する H M 遺伝子座のサイレンシングに参与する。酵母 S i r 2 蛋白はヒストンデアセチラーゼのファミリーに属する。S i r 2 ホモログである、サルモネラ・チフィウムムの C o b B は、N A D (ニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド) 依存性 A D P リボシルトランスフェラーゼとして機能する。

40

【0 0 0 3】

S i r 2 蛋白は、N A D を補基質として用いる、クラス I I I デアセチラーゼである。

50

他のデアセチラーゼと異なり、その多くは遺伝子のサイレンシングに関与しており、S i r 2はクラスIおよびIIヒストンデアセチラーゼ阻害剤様トリコスタチンA (T S A) に対して感受的でない。

【0004】

アセチルーリジンのS i r 2による脱アセチル化は、NAD加水分解に供され、ニコチンアミドおよび新規なアセチルーADPリボース化合物の産生と緊密に関係付けられる。S i r 2のNAD依存性デアセチラーゼ活性は、酵母におけるその生物学的な役割を細胞代謝作用と結びつけることのできるその機能には不可欠である。哺乳動物のS i r 2ホモログはDNA依存性ヒストンデアセチラーゼ活性を有する。

【0005】

生化学的実験は、S i r 2がヒストンH3およびH4のアミノ末端を容易にデアセチル化し、1-O-アセチルーADPリボースおよびニコチンアミドの形成をもたらすことを示した。S I R 2の付加コピーを有する菌株はrDNAサイレンシングの増加および30%の寿命の伸長を示す。シー・エレガンスS I R 2ホモログ、S i r - 2. 1およびデー・メラノガスターd S i r 2遺伝子の付加コピーが、その生物の寿命を大いに伸長させることが最近になって判明した。このことは、エージングについてのS I R 2依存性制御経路が進化において最初に生まれ、うまく保存されてきたことを暗示する。今日、S i r 2遺伝子は、生物の健康およびストレス耐性を強化し、その逆境に対する生存の機会を増加させるように進化したと考えられている。

【0006】

ヒトには、S i r 2の保存された触媒ドメインを共有する7種のS i r T 2一様遺伝子(S I R T 1-S I R T 7)がある。S I R T 1はS i r 2と高度の配列類似性を有する核蛋白である。S I R T 1は、デアセチル化により、腫瘍抑制因子p53、細胞シグナル伝達因子NF-κBおよびFOXO転写因子を含む、多数の脂肪標的を制御する。

【0007】

S I R T 3は、原核生物および真核生物に保存されている、S I R T 1のホモログである。S I R T 3蛋白はそのN-末端にある独特なドメインによりミトコンドリアクリスタを標的とする。S I R T 3はNAD+依存性蛋白デアセチラーゼ活性を有し、特に代謝活性な組織にて普遍的に発現する。ミトコンドリアに移動すると、S I R T 3は、ミトコンドリアマトリックスプロセッシングペプチダーゼ(MPP)により、小さく、活性な形態に切断されると考えられる。

【0008】

70歳以上の哺乳動物で、その健康を改善し、寿命を伸ばすには、カロリー制限が知られている。後生動物の寿命と同様に、酵母の寿命もまた、低グルコースなどのカロリー制限と似ている、インターベンションにより伸ばすことができる。S I R 2遺伝子を欠く、酵母またはハエの両方が、カロリー制限した場合に、長く生きられないという知見は、S I R 2遺伝子がカロリー制限のダイエットの有益な健康作用に介在しているとの証拠を提供するものである。その上、酵母グルコース-応答性cAMP(アデノシン3', 5'-モノホスフェート)-依存性(PKA)経路の活性を減少させる変異は、野生型細胞の寿命を伸長させるが、変異体S i r 2菌株では伸長させず、このこともS I R 2がカロリー制限経路の下流の主要な構成要素であると考えられる。

【0009】

要約

本発明は、新規なサーチュイン調節化合物およびその使用法を提供する。

【0010】

一の態様において、本発明は、下記に示すような、構造式(I)および(II)のサーチュイン調節化合物を提供する。

【0011】

もう一つ別の態様において、本発明は、サーチュイン調節化合物またはサーチュイン調節化合物を含む組成物を用いる方法を提供する。特定の実施態様において、サーチュイン

10

20

30

40

50

蛋白のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、例えば、細胞の寿命を伸ばすこと、ならびに、例えばエージングまたはストレスに関連する疾患または障害、糖尿病、肥満、神経変性疾患、ケモカイン療法誘発の神経障害、虚血性イベントに伴う神経障害、眼病および／または障害、心血管疾患、血液凝固障害、炎症および／またはフラッシングなどを含む、多種の疾患および障害を治療および／または防止することを含む、種々の治療用途に用いることができる。サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物はまた、筋肉能の強化のために、筋肉ATPレベルの増大のために、あるいは低酸素症または虚血に伴う筋肉組織の損傷を治療または予防するために、有益であろう対象における疾患または障害の治療に使用されてもよい。他の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、例えば、ストレスに対する細胞感受性の増加、アポトーシスの増加、癌治療、食欲刺激および／または体重増刺激などを含む、種々の治療用途に用いられてもよい。さらに上記したように、該方法はその必要とする対象に治療上有効量のサーチュイン調節化合物を投与することを含む。

10

【0012】

ある実施態様において、サーチュイン調節化合物はまた、単独で、あるいは他のサーチュイン調節化合物または他の治療薬を含む、他の化合物と共に組み合わせて投与されてもよい。

【0013】

詳細な記載

20

1. 定義

本願明細書で用いられるような、以下の語およびフレーズは下記に示される意義を有する。特記しない限り、本願明細書で用いられるすべての技術的および化学的語は、当業者が一般に理解するのと同じ意義を有する

【0014】

「薬剤」なる語は、本願明細書において、化合物、化合物の混合物、生物学的巨大分子（核酸、抗体、蛋白またはその一部、例えばペプチド）あるいは細菌、植物、真菌または動物（特に、哺乳動物）細胞または組織などの生物学的材料より製造される抽出物を示すのに用いられる。そのような薬剤の活性は、その薬剤を、対象にて局所的または全身的に作用する生物学的、生理学的または薬理学的に活性な物質（または物質類）である「治療剤」として適するようにする。

30

【0015】

「生物学的に利用可能」なる語は、化合物に言及する場合、当該分野にて認識されており、投与される対象または患者によって吸収される、取り込まれる、または生物学的に利用可能となる化合物の形態、または投与される化合物の量の一部をいう。

【0016】

「サーチュインの生物学的に活性な部分」なる語は、デアセチル化する能力などの、生物学的活性を有するサーチュイン蛋白の一部をいう。サーチュインの生物学的に活性な部分はサーチュインのコアドメインを含んでもよい。NAD⁺結合ドメインおよび基質結合ドメインを含む、GenBank Accession No. NP 036370を有するSIRT1の生物学的に活性な部分は、例えば、限定するものではないが、GenBank Accession No. NM 012238のヌクレオチド237-932によってコードされるGenBank Accession No. NP 036370のアミノ酸62-293を含んでもよい。したがって、この領域は、時に、コアドメインと称される。時にまた、コアドメインと称される、他の生物学的に活性なSIRT1の部分はGenBank Accession No. NM 012238のヌクレオチド834-1394によってコードされるGenBank Accession No. NP 036370のおよそのアミノ酸261-447；GenBank Accession No. NM 012238のヌクレオチド777-1532によってコードされるGenBank Accession No. NP 036370のおよそのアミノ酸242-493；またはGenBank Accession No. NM 012238のヌクレオチド813-1538によってコードされるGenBank Accession No. NP 036370のおよそのアミノ酸254-495を含む。

40

50

【0017】

「コンパニオン動物」なる語は、ネコおよびイヌをいう。本願明細書で用いられる場合、「イヌ」なる語は、多種の品種がある、ケイニス・ファミリアリス種のメンバーをいう。「ネコ」なる語は、飼いネコ、およびネコ科ネコ属の他のメンバーをいう。

【0018】

「糖尿病」は、高血糖またはケトアシドーシス、ならびに長期高血糖状態または耐糖能の低下に起因する慢性の全身性代謝異常をいう。「糖尿病」はⅠ型およびⅡ型（インスリン非依存性糖尿病またはNIDDM）形態の糖尿病を包含する。糖尿病の危険因子として、以下の因子が挙げられる：胴回りが男性で40インチを超え、女性で35インチを超えること、血圧が130/85mmHg以上であること、トリグリセリド値が150mg/dlより大きいこと、空腹時血中グルコース値が100mg/dl以上であること、または高密度リポ蛋白が男性で40mg/dl未満もしくは女性で50mg/dl未満であること。

10

【0019】

「ED₅₀」なる語は、当該分野にて認識される有効量の値をいう。ある実施態様においては、ED₅₀はその最大応答または効果の50%を生じさせる薬物の用量、あるいはまた被験者または製剤の50%にて所定の応答を生じさせる用量をいう。「LD₅₀」なる語は、当該分野にて認識される致死量の値をいう。ある実施態様において、LD₅₀は被験者の50%にて致死である薬物の用量を意味する。「治療指数」なる語は当該分野にて認識される用語であり、LD₅₀/ED₅₀として定義される薬物の治療指数をいう。

20

【0020】

「高インスリン血症」なる語は、インスリンの血中濃度が正常よりも高い、個々の状態をいう。

【0021】

「インスリン耐性」なる語は、正常値のインスリンが、インスリン耐性でない対象の生物学的応答と比べて、正常以下の生物学的応答を生じさせる状態をいう。

【0022】

本願明細書に記載の「インスリン耐性障害」は、インスリン耐性により惹起あるいは起因する疾患または症状をいう。例えば、糖尿病、肥満、代謝性症候群、インスリン耐性症候群、シンドロームX、インスリン耐性、高血圧、過度の緊張、血中高コレステロール、脂質異常症、高脂血症、脂質異常症、卒中、冠動脈疾患または心筋梗塞を含むアテローム性動脈硬化症、高血糖症、高インスリン血症および／または高プロインスリン血症、耐糖能障害、インスリン放出の遅延、糖尿病性合併症、例えば、冠動脈性心疾患、狭心症、鬱血性心不全、卒中、認知症における認識機能の低下、網膜症、末梢性ニューロパシー、腎症、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、ある型の癌（子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌および結腸癌など）、妊娠の合併症、女性のリプロダクト・ヘルスの低下（生理不順、不妊症、不規則な排卵、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS））、リポジストロフィー、コレステロール関連障害、例えば、胆石、胆嚢炎および胆石症、痛風、閉塞性睡眠時無呼吸および呼吸障害、骨関節炎および骨量の減少、例えば、特に骨粗鬆症が挙げられる。

30

40

【0023】

「家畜動物」なる語は、飼い慣らされている四肢動物をいい、食肉用および種々の副製品用に飼育されている動物、例えば、畜牛を包含するウシのような動物および他のウシ属のメンバー、家畜豚を包含するブタのような動物および他のイノシシ属のメンバー、羊を包含するヒツジのような動物および他のヒツジ属のメンバー、家畜の山羊および他のヤギ属のメンバー；荷役用の動物として用いるなどの特定の仕事のために飼われている四肢動物、例えば、家畜馬を包含するウマおよび他のウマ科、ウマ属のメンバーを包含する。

【0024】

「哺乳動物」なる語は当該分野にて知られており、具体的な哺乳動物として、ヒト、霊長類、家畜動物（ウシ、ブタ等を含む）、コンパニオン動物（例えば、イヌ、ネコ等）お

50

よび嚙歯動物（例えば、マウスおよびラット）が挙げられる。

【0025】

肥満に悩んでいる「肥満」の個体は、一般に、少なくとも25以上の肥満度指数（BMI）を有する個体である。肥満はインスリンに付随するものであってもよいし、なくてもよい。

【0026】

「非経口投与」および「非経口的に投与」なる語は、当該分野にて認識されており、腸内および一般に注射による局所投与以外の投与方法をいい、限定するものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内および胸骨内注射および注入が挙げられる。

10

【0027】

「患者」、「対象」、「個体」または「宿主」はヒトまたはヒト以外の動物をいう。

【0028】

「医薬上許容される担体」なる語は当該分野にて認識されており、目的とする組成物またはその成分の担持または輸送に関与する、液状または固体状の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などの医薬上許容される物質、組成物またはビヒクルをいう。各担体は、目的とする組成物およびその成分と適合でき、患者に対して有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。医薬上許容される担体として用いることのできる材料の例として、（1）ラクトースおよびシュクロースなどの糖類；（2）トウモロコシ澱粉、イモ澱粉などの澱粉；（3）カルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；（4）トラガカント粉末；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）カカオ脂および坐剤用ワックスなどの賦形剤；（9）落下生油、綿実油、サフラワー油、ごま油、オリーブ油、コーン油および大豆油などの油；（10）プロピレングリコールなどのグリコール；（11）グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール；（12）オレイン酸エチルおよびラウリル酸エチルなどのエステル；（13）寒天；（14）水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝化剤；（15）アルギン酸；（16）発熱物質不含水；（17）等張セイライン；（18）リンガー溶液；（19）エチルアルコール；（20）リン酸塩緩衝液；および（21）医薬製剤に利用される他の非毒性の適合可能な物質が挙げられる。

20

30

【0029】

「予防的」または「治療的」処置なる語は当該分野にて認識されており、薬物の宿主への投与をいう。望ましくない症状（例えば、宿主動物の疾患または他の望ましくない状態）が臨床的に発症する前に薬物を投与すれば、その処置は予防的であり、すなわち望ましくない症状が進行することから宿主を保護するのに対して、望ましくない症状が発症した後投与すれば、その処置は治療的である（すなわち、存在する望ましくない症状またはそれに派生する副作用を軽減、緩和または維持することを意図とする）。

【0030】

組成物に関連する「発熱物質不含」なる語は、該組成物が投与される対象にて、副作用（例えば、刺激、発熱、炎症、下痢、呼吸困難、内毒素性ショック等）を誘因する量の発熱物質が含まれていない組成物をいう。例えば、該語は、リポ多糖類（LPS）などの内毒素不含の、または実質的に不含の組成物を包含することを意図とする。

40

【0031】

細胞の「複製寿命」とは、個々の「母細胞」により産生される娘細胞の数をいう。他方、「実年齢」または「実際の寿命」は、栄養分が枯渇した場合に、非分裂の細胞集団が生き続ける時間の長さをいう。細胞または生物に適用される場合の「細胞の寿命の増加」または「細胞の寿命の伸長」とは、一の細胞により産生される娘細胞の数の増加；細胞または成分のストレスに対処する能力、および、例えばDNA、蛋白に対する損傷を克服する能力の増加；および／または細胞または生物の、特定の条件下、例えばストレス（例えば

50

、熱ショック、浸透圧、高エネルギー照射、化学誘発ストレス、DNA損傷、不当な塩濃度、不当な窒素濃度または不当な栄養分濃度）下で生存し、より長い間生きた状態で存在する能力の増加をいう。寿命は、本願明細書に記載の方法を用いて、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、または20%と70%、30%と60%、40%と60%の間、あるいはそれ以上の割合にて延ばすことができる。

【0032】

「サーチュインを活性化する化合物」は、サーチュイン蛋白の濃度を増加させ、および／またはサーチュイン蛋白の少なくとも一つの活性を増加させる化合物をいう。一の例示的な実施態様において、サーチュインを活性化する化合物は、サーチュイン蛋白の少なくとも一つの生物学的活性を、少なくとも約10%、25%、50%、75%、100%またはそれ以上増大させる。サーチュイン蛋白の例示的な生物学的活性は、例えば、ヒストンおよびp53のデアセチル化；寿命の延長；ゲノム安定性の増加；転写のサイレンシング；および母と娘細胞の間での酸化蛋白の分離の調整を包含する。

【0033】

「サーチュイン蛋白」はサーチュインデアセチラーゼ蛋白ファミリーのメンバー、あるいは好ましくはsir2ファミリーをいい、それは酵母Sir2 (GenBank Accession No. P53685)、シー・エレガンスSir-2.1 (GenBank Accession No. NP_501912)、およびヒトSIRT1 (GenBank Accession No. NM_012238およびNP_036370 (またはAF083106)) およびSIRT2 (GenBank Accession No. NM_012237、NM_030593、NP_036369、NP_085096およびAF083107) 蛋白を包含する。他のファミリーメンバーは、4種の付加的な酵母Sir2様遺伝子（「HST遺伝子」(homologues of Sir two) と称される) HST1、HST2、HST3およびHST4、および5種の別のヒトホモログhSIRT3、hSIRT4、hSIRT5、hSIRT6およびhSIRT7 (Brachmannら、(1995) Genes Dev. 9:2888およびFryeら、(1999) BBRC 260:273) を包含する。好ましいサーチュインは、SIRT1、すなわち、hSIRT1と、および／またはSIRT2よりも、Sir2とより類似性を共有するものであり、例えば、SIRT1にて存在し、SIRT2にて存在せず、SIRT3が有する、N-末端配列の少なくとも一部を有するメンバーなどである。

【0034】

「SIRT1蛋白」はサーチュインデアセチラーゼのsir2ファミリーのメンバーをいう。一の実施態様において、SIRT1蛋白は酵母Sir2 (GenBank Accession No. P53685)、シー・エレガンスSir-2.1 (GenBank Accession No. NP_501912)、ヒトSIRT1 (GenBank Accession No. NM_012238またはNP_036370 (またはAF083106))、およびその均等物およびフラグメントを包含する。もう一つ別の実施態様において、SIRT1蛋白は、GenBank Accession Nos. NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369またはP53685に示されるアミノ酸配列からなる配列を含むポリペプチドを包含する。SIRT1蛋白は、GenBank Accession Nos. NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369またはP53685に示されるアミノ酸配列；GenBank Accession Nos. NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369またはP53685に示されるアミノ酸配列であって、1ないし約2、3、5、7、10、15、20、30、50、75またはそれ以上の保存アミノ酸が置換されているアミノ酸配列；GenBank Accession Nos. NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369またはP53685と少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一である、アミノ酸配列、およびその官能的フラグメント、のすべてまたは一部を含むポリペプチドを包含する。本発明のポリペプチドはまた、GenBank Accession Nos. NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369またはP53685のホモログ（例えば、オルソログおよびパラログ）、変種またはフラグメントを包含する。

【0035】

本願明細書にて用いる場合、「SIRT2蛋白」、「SIRT3蛋白」、「SIRT4蛋白」、「SIRT5蛋白」、「SIRT6蛋白」および「SIRT7蛋白」は、特に、約275個のアミノ酸が保存されている触媒ドメインにて、SIRT1蛋白に相同的な、

他の哺乳動物の、例えば、ヒトの、サーチュインデアセチラーゼ蛋白をいう。例えば、「S I R T 3 蛋白」は、S I R T 1 蛋白に相同的な、サーチュインデアセチラーゼ蛋白ファミリーのメンバーをいう。一の実施態様において、S I R T 3 蛋白は、ヒト S I R T 3 (GenBank Accession No. AAH01042、NP_036371またはNP_001017524) およびマウス S I R T 3 (GenBank Accession No. NP_071878) 蛋白、およびその均等物およびフラグメントを包含する。もう一つ別の実施態様において、S I R T 3 蛋白は、GenBank Accession Nos. AAH01042、NP_036371、NP_001017524またはNP_071878に示されるアミノ酸配列のみからなる、あるいは本質的にからなる配列を含むポリペプチドを包含する。S I R T 3 蛋白は、GenBank Accession AAH01042、NP_036371、NP_001017524またはNP_071878に示されるアミノ酸配列；GenBank Accession Nos. AAH01042、NP_036371、NP_001017524またはNP_071878に示されるアミノ酸配列であって、1 ないし約 2、3、5、7、10、15、20、30、50、75またはそれ以上の保存アミノ酸が置換されているアミノ酸配列；GenBank Accession Nos. AAH01042、NP_036371、NP_001017524またはNP_071878と少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一である、アミノ酸配列、およびその官能的フラグメント、のすべてまたは一部を含むポリペプチドを包含する。本発明のポリペプチドはまた、GenBank Accession Nos. AAH01042、NP_036371、NP_001017524またはNP_071878のホモログ（例えば、オルソログおよびパラログ）、変種またはフラグメントを包含する。一の実施態様において、S I R T 3 蛋白はミトコンドリアマトリックスプロセッシングペプチダーゼ（MPP）および／またはミトコンドリア中間ペプチダーゼ（MIP）で切断することで産生されるS I R T 3 蛋白のフラグメントを包含する。

【0036】

「全身投与」「全身に投与される」、「末梢投与」および「末梢的に投与される」なる語は、当該分野にて認識されており、目的とする組成物である、治療薬または他の物質を直接的以外の経路で中枢神経系に投与することをいい、そうして組成物は患者の神経系に入り、代謝作用などの工程にさらされることとなる。

【0037】

「治療剤」なる語は当該分野にて認識されており、対象において局所的または全身的に作用する、生物学的、生理学的または薬理学的に活性な物質である、化学物質をいう。該語はまた、疾患の診断、治療、緩和、処置または予防にて、あるいは動物またはヒトの所望の肉体的または精神的発達および／または状態の強化にて用いることを意図とする物質をも意味する。

【0038】

「治療作用」なる語は当該分野にて認識されており、動物、特に哺乳動物、より詳細にはヒトにおいて薬理学的に活性な物質により惹起される局所的または全身的作用をいう。「治療上有効量」なる語は、いずれかの処置に適用可能である合理的な利益／危険の割合で所望の局所的または全身的作用を生じさせるかかる物質の量を意味する。かかる物質の治療上有効量は、治療されるべき対象および疾患、対象の体重および年齢、病態の重度、投与方法などに応じて変化し、かかる量は当業者であれば容易に決定することができる。例えば、本願明細書に記載の特定の組成物は、かかる処置に適用可能である合理的な利益／危険の割合で所望的作用を生じさせる、十分な量にて投与されうる。

【0039】

症状または疾患の「治療」は、該症状または疾患の少なくとも1つの徴候を治療ならびに緩和することをいう。

【0040】

「視力障害」なる語は、しばしば、処置（例えば、手術）で一部だけ戻すことのできる、あるいは戻せない視力の衰退をいう。特に重度の視力障害は、「盲目」または「失明」と称され、視力を完全に失うこと、補正レンズで改善できない20／200より悪い視力、20デグリーダイアメーター（10デグリーラジウス）以下の視野をいう。

【0041】

10

20

30

40

50

2. サーチュインモジュレーター

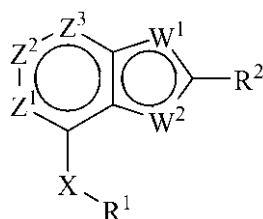
一の態様において、本発明は、例えば、加齢またはストレスと関連付けられる疾患または障害、糖尿病、肥満、神経変性疾患、眼病および／または障害、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、癌および／またはフラッシングなどを含む、多種の疾患および障害を治療および／または防止するための新規なサーチュイン調節化合物を提供する。サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物はまた、筋肉能の強化のために、筋肉ATPレベルの増大のために、あるいは低酸素症または虚血に伴う筋肉組織の損傷を治療または予防するために、ミトコンドリア活性の増加により利益を受けるであろう対象における疾患または障害の治療に使用されてもよい。本願明細書に開示されている他の化合物は、本願明細書に開示の医薬組成物および／または1または複数の方法に用いるのに適している。

10

【0042】

第一の実施態様において、本発明のサーチュイン調節化合物は、構造式（I）：

【化1】



20

（I）

〔式中：

Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、各々、独立して、N および CR より選択され、ここで：

Z^1 、 Z^2 および Z^3 のうち一つだけが N であり；

R は水素、ハロ、OH、 $-C \equiv N$ 、フルオロ置換の $C_1 - C_2$ アルキル、 $-O-$ フルオロ置換の $(C_1 - C_2)$ アルキル、 $-S-$ フルオロ置換の $(C_1 - C_2)$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-S-(C_1 - C_4)$ アルキルおよび $C_3 - C_7$ シクロアルキルから選択され；

W^1 および W^2 は、各々、独立して、N、O または S より選択され、ここで W^1 および W^2 の一方が N である場合、 W^1 および W^2 の他方は O および S より選択され；

30

X が $-NH-C(=O)-*$ 、 $-C(=O)-NH-*$ 、 $-NH-C(=S)-*$ 、 $-C(=S)-NH-*$ 、 $-NH-S(=O)-*$ 、 $-S(=O)-NH-*$ 、 $-S(=O)_2-NH-*$ 、 $-NH-S(=O)_2-*$ 、 $-NH-S(=O)_2-NR^5-*$ 、 $-NR^5-S(=O)_2-NH-*$ 、 $-NH-C(=O)O-*$ 、 $-OC(=O)-NH-*$ 、 $-NH-C(=O)-NR^5-*$ 、 $-NR^5-C(=O)-NH-*$ 、 $-NH-NR^5-*$ 、 $-NR^5-NH-*$ 、 $-O-NH-*$ 、 $-NH-O-*$ 、 $-NH-CR^5R^6-*$ 、 $-CR^5R^6-NH-*$ 、 $-NH-C(=NR^5)-*$ 、 $-C(=NR^5)-NH-*$ 、 $-C(=O)-NH-CR^5R^6-*$ 、 $-CR^5R^6-NH-C(O)-*$ 、 $-NH-C(=S)-CR^5R^6-*$ 、 $-CR^5R^6-C(=S)-NH-*$ 、 $-NH-S(O)-CR^5R^6-*$ 、 $-CR^5R^6-S(O)-NH-*$ 、 $-NH-S(O)_2-CR^5R^6-*$ 、 $-CR^5R^6-S(O)_2-NH-*$ 、 $-NH-C(=O)-O-CR^5R^6-*$ 、 $-CR^5R^6-O-C(=O)-NH-*$ 、 $-NH-C(=O)-NR^5-CR^5R^6-*$ および $CR^5R^6-O-C(=O)-NR^5-*$ から選択され、ここで

40

* は、X が R^1 に結合する個所を示し、および

R^5 および R^6 は、各々、独立して、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-CF_3$ および $(C_1 - C_3)$ アルキル $-CF_3$ より選択され；

R^1 は炭素環および架橋したアザビシクロ以外の複素環より選択され、ここで R^1 はハロ、 $-C \equiv N$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フルオロ置換の $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O-R^4$ 、 $-S-R^4$ 、 $-(C_1 - C_4)$ アルキル $-N(R^4)(R^4)$ 、 $-N(R^4)(R^4)$ 、 $-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$ 、 $-O-CH_2$

50

—CH(OH)—CH₂OH、—O—(C₁—C₄アルキル)—N(R⁴)(R⁴)、—(C₁—C₄アルキル)—O—(C₁—C₄アルキル)—N(R⁴)(R⁴)、—C(O)—N(R⁴)(R⁴)および—(C₁—C₄アルキル)—C(O)—N(R⁴)(R⁴)より独立して選択される1または2個の置換基で所望により置換されていてもよく、R¹がフェニルである場合、R¹はまた所望により3,4-メチレンジオキシ、フルオロ置換の3,4-メチレンジオキシ、3,4-エチレンジオキシ、またはフルオロ置換の3,4-エチレンジオキシで置換されていてもよく、ここで

R⁴は、各々、独立して水素およびC₁—C₄アルキルより選択されるか；または2個のR⁴がその結合する窒素と一緒に、所望によりN、S、S(=O)、S(=O)₂およびOより選択される1個の付加的なヘテロ原子を含んでもよい4ないし8員の飽和複素環を形成し、ここでR⁴がアルキルである場合、該アルキルは所望により1個または複数の—OH、フルオロ、—NH₂、—NH(C₁—C₄アルキル)、—N(C₁—C₄アルキル)₂、—NH(CH₂CH₂OCH₃)または—N(CH₂CH₂OCH₃)₂で置換されていてもよく、2個のR⁴がその結合する窒素原子と一緒に、4ないし8員の飽和複素環を形成する場合、該飽和複素環は、炭素原子が、所望により、—OH、—C₁—C₄アルキル、フルオロ、—NH₂、—NH(C₁—C₄アルキル)、—N(C₁—C₄アルキル)₂、—NH(CH₂CH₂OCH₃)または—N(CH₂CH₂OCH₃)₂により置換されていてもよく；および

R²は炭素環原子を介して化合物の残部に結合した4—7員の炭素環および複素環より選択され、ここでR²は、所望により、ハロ、—C≡N、C₁—C₃アルキル、—C₃—C₇シクロアルキル、フルオロ置換のC₁—C₂アルキル、—O—R⁴、—S—R⁴、—(C₁—C₂アルキル)—N(R⁴)(R⁴)、—N(R⁴)(R⁴)、—NH—CH₂—CH(OH)—CH₂OH、—O—CH₂—CH(OH)—CH₂OH、—O—(C₁—C₂アルキル)—N(R⁴)(R⁴)、—(C₁—C₂アルキル)—O—(C₁—C₂アルキル)—N(R⁴)(R⁴)、—C(O)—N(R⁴)(R⁴)、—(C₁—C₂アルキル)—C(O)—N(R⁴)(R⁴)、—O—フェニル、フェニル、および第二の複素環より独立して選択される1ないし2個の置換基で置換されていてもよく、R²がフェニルである場合、R²はまた、所望により3,4-メチレンジオキシ、フルオロ置換の3,4-メチレンジオキシ、3,4-エチレンジオキシまたはフルオロ置換の3,4-エチレンジオキシで置換されていてもよく、ここでR²のフェニルまたは第二の複素環置換基は、所望により、ハロ、—C≡N、C₁—C₃アルキル、フルオロ置換のC₁—C₂アルキル、—O—フルオロ置換の(C₁—C₂)アルキル、—O—(C₁—C₃)アルキル、—S—(C₁—C₃)アルキル、—S—フルオロ置換の(C₁—C₂)アルキル、—NH—(C₁—C₃)アルキルおよび—N(C₁—C₃)₂—アルキルで置換されていてもよい；ただし：

Xが—NH—S(O)₂—*であり、Z¹、Z²およびZ³の各々がCRであって、一のWがOである場合、R¹は置換されていてもよいフェニル以外の基であり；

Xが—C(O)NH—*であり、Z¹、Z²およびZ³の各々がCRであって、一のWがOである場合、R¹は置換されていてもよいピペリジン—4—イル以外の基であり；

Xが—NH—C(O)—*であり、Z¹およびZ³がCHであり、Z²がC(C1)であり、W¹がOであり、W²がNであって、R²がフェニルである場合、R¹はフェニル以外の基であり；

Xが—NH—C(O)—O—*であり、Z¹がC(CH₃)であり、Z²およびZ³がCHであり、W¹がSであり、W²がNであって、R²がフェニルである場合、R¹はフェニル以外の基であり；

Xが—C(O)—NH—*であり、Z¹およびZ²がCHであり、Z³が—C(OCH₃)であり、W¹がNであり、W²がOであって、R¹が3,5-ジクロロピリジン—4—イルである場合、R²は2-メチル—1,3-ジオキサラン—2—イル以外の基であり；

Xが—NH—CH₂—*であり、Z¹がNであり、Z²がCHであり、Z³がC(CN)

10

20

30

40

50

）であり、 W^1 が S であり、 W^2 が N であって、 R^1 が 4-メトキシフェニルである場合、 R^2 はフェニル以外の基であり；

X が $-NH-CH_2-*$ であり、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 が CH であり、 W^1 が N であり、 W^2 が O であって、 R^2 が 3-クロロフェニルである場合、 R^1 はピリジン-2-イル以外の基であり；

X が $-NH-S(O_2)-*$ であり、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 が CH であり、 W^1 が O であり、 W^2 が N であって、 R^2 がピリジン-4-イルである場合、 R^1 は 4-メチル-5-アセトアミドチアゾール-2-イル以外の基であり；および

X が $-C(O)-NH-*$ であり、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 が CH であり、 W^1 が O であり、 W^2 が N であって、 R^2 がフェニルである場合、 R^1 は 2-ヒドロキシフェニル以外の基である]

で示される化合物またはその塩である。

【0043】

構造式 (I) の化合物の特定の実施態様において、X は $-NH-C(=O)-CR^5R^6-*$ および $-CR^5R^6-NH-C(=O)-O-*$ より付加的に選択される。

【0044】

構造式 (I) の化合物の特定の実施態様において、R は $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-N(R^4)(R^4)$ 、 $-O-CH_2CH(OH)-CH_2OH$ 、 $-O-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-N(R^4)(R^4)$ および $-N(R^4)(R^4)$ より付加的に選択される。

【0045】

構造式 (I) の化合物の特定の実施態様において、 R^1 がフェニルである場合、 R^1 は、付加的に、所望により、 $-O-$ (飽和複素環)、フルオロ置換の $-O-$ (飽和複素環) および C_1-C_4 アルキル置換の $-O-$ (飽和複素環) (例えば、 $-O-$ (飽和複素環)、ここで複素環は C_1-C_4 アルキルで置換されている) で置換されていてもよい。

【0046】

構造式 (I) の化合物の特定の実施態様において、 R^4 がアルキルである場合、 R^4 は、付加的に、所望により、 $-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ で置換されていてもよい。

【0047】

構造式 (I) の化合物の特定の実施態様において、2 個の R^4 がその結合する窒素原子と一緒に 4 ないし 8 員の飽和複素環を形成する場合、該飽和複素環は、所望により、置換可能な窒素原子が $-C_1-C_4$ アルキル、フルオロ置換の C_1-C_4 アルキルまたは $-(CH_2)_2-O-CH_3$ で置換されていてもよい。

【0048】

構造式 (I) の化合物の特定の実施態様において、 R^2 は、所望により、 C_4 アルキル、 $-S(O)-R^4$ 、 $-S(O)_2-R^4$ 、 $-(C_3-C_4 \text{ アルキル})-N(R^4)(R^4)$ 、 $-O-(C_3-C_4 \text{ アルキル})-N(R^4)(R^4)$ および $-(C_3-C_4 \text{ アルキル})-C(O)-N(R^4)(R^4)$ より選択される付加的な置換基で置換されていてもよい。

【0049】

R^2 がフェニルである構造式 (I) の化合物の特定の実施態様において、 R^2 は、所望により、付加的な置換基、 $-O-$ (飽和複素環) で置換されていてもよく、ここで R^2 の飽和複素環の置換基は、所望により、ハロ、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 アルキル、フルオロ置換の C_1-C_2 アルキル、 $-O-$ (フルオロ置換の C_1-C_2 アルキル)、 $-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-S-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-S-$ (フルオロ置換の C_1-C_2 アルキル)、 $-NH-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ および $-N-(C_1-C_4 \text{ アルキル})_2$ で置換されていてもよい。

【0050】

構造式 (I) の化合物の特定の実施態様において、 R^2 のフェニルまたは第二の複素環置換基は、所望により、 C_4 アルキル、 $-O-(C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-S-(C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH-(C_4 \text{ アルキル})$ および $-N-(C_4 \text{ アルキル})_2$ より選択される付加的な

10

20

30

40

50

置換基で置換されていてもよい。

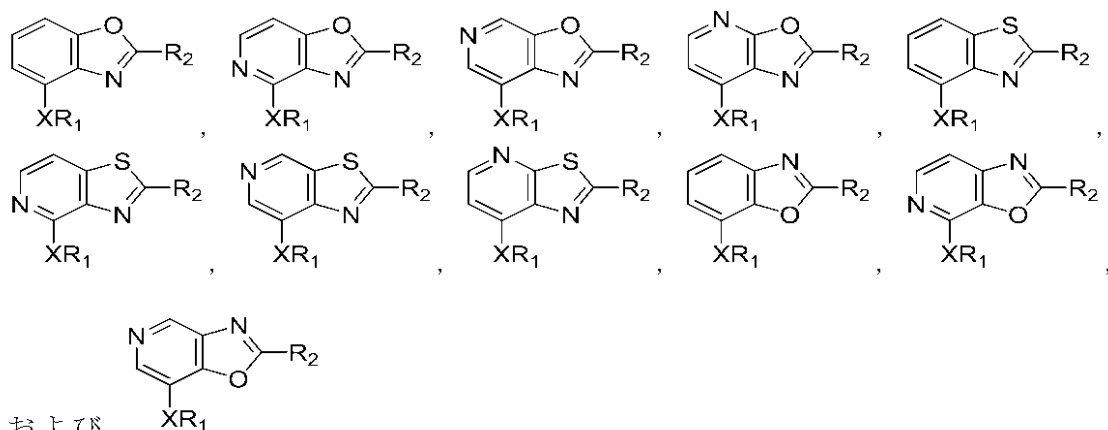
【0051】

「付加的な置換基」に対する言及は、第一の実施態様における式 I の化合物に示される置換基の他に置換基のあることを意味する。

【0052】

特定の実施態様において、構造式 (I) の化合物は：

【化 2】

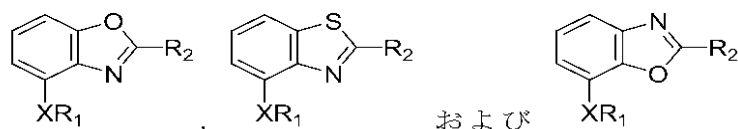


10

20

より選択される。かかる特定の実施態様において、構造式 (I) の化合物は、

【化 3】



30

より選択される。

【0053】

特定の実施態様において、 R は水素、 $-(C_1-C_4)$ アルキル- $N(R^7)(R^7)$ 、 $-(C_1-C_4)$ アルキル- $C(O)-N(R^7)(R^7)$ 、 $-(C_2-C_4)$ アルキル- $O-R^7$ および $-(C_2-C_4)$ アルキル- $N(R^7)-(O)-R^7$ より選択される。特定の実施態様において、 R は水素である。

【0054】

特定の実施態様において、 Z^1 および Z^2 は共に CR である。ある実施態様において、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、各々、 CR である。ある実施態様において、 R は H であり、そのためある実施態様において、 Z^1 および Z^2 の各々が CH であるか、 Z^1 および Z^3 の各々が CH であるか、 Z^2 および Z^3 の各々が CH であるか、あるいは Z^1 、 Z^2 および Z^3 のすべてが CH である。

40

【0055】

特定の実施態様において、 W^1 は O または S より選択され、 W^2 は N である。別の実施態様において、 W^2 は O または S より選択され、 W^1 が N である。かかる実施態様の例として、 W^1 が O であって、 W^2 が N であり、 W^1 が N であって、 W^2 が O であり、 W^1 が S であって、 W^2 が N であり、および W^1 が N であって、 W^2 が S である化合物が挙げられる。

【0056】

50

特定の実施態様において、 R^4 は水素、ハロ、 $-C \equiv N$ 、 $C_1 - C_4$ アルキルおよびフルオロ置換の $C_1 - C_2$ アルキルより選択される。特定の実施態様において、 R^4 は水素である。特定の実施態様において、 Z^1 および Z^2 は共に CR であり、 R および R^4 は共に H である。

【0057】

特定の実施態様において、 X は $-NH-C(=O)-*$ 、 $-C(=O)-NH-*$ 、 $-NH-C(=S)-*$ 、 $-C(=S)-NH-*$ 、 $-NH-S(=O)-*$ 、 $-S(=O)-NH-*$ 、 $-S(=O)_2-NH-*$ 、 $-NH-S(=O)_2-NR^5-*$ 、 $-NR^5-S(=O)_2-NH-*$ 、 $-NH-C(=O)-O-*$ 、 $-OC(=O)-NH-*$ 、 $-NH-C(=O)-NR^5-*$ 、 $-NR^5-C(=O)-NH-*$ 、 $-NH-NR^5-*$ 、 $-NR^5-NH-*$ 、 $-O-NH-*$ 、 $-NH-O-*$ 、 $-CR^5R^6-NH-*$ 、 $-NH-C(=NR^5)-*$ 、 $-C(=NR^5)-NH-*$ 、 $-CR^5R^6-NH-C(O)-*$ 、 $-NH-C(=S)-CR^5R^6-*$ 、 $-CR^5R^6-C(=S)-NH-*$ 、 $-NH-S(O)-CR^5R^6-*$ 、 $-CR^5R^6-S(O)-H*$ 、 $-NH-S(O)_2-CR^5R^6-*$ 、 $-CR^5R^6-S(O)_2-NH-*$ 、 $-NH-C(=O)-O-CR^5R^6-*$ 、 $-CR^5R^6-O-C(=O)-NH-*$ 、 $-NH-C(=O)-R^5-CR^5R^6-*$ 、 $-CR^5R^6-O-C(=O)-NR^5-*$ 、 $-NH-C(=O)-CR^5R^6-*$ 、および $-CR^5R^6-NH-C(=O)-O-*$ より選択される。特定のかかる実施態様において、 X は $-C(=O)NH-*$ である。別の実施態様において、 X は $-C(=O)-NH-CR^5R^6-*$ であり、 R^5 および R^6 は、所望により、水素および $C_1 - C_4$ アルキルより独立して選択される。特定のかかる実施態様において、 R^5 および R^6 は共に水素である。例示的な実施態様において、 X は $-C(=O)-NH-*$ であり、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 はすべて CR であり、 R および R^4 は共に H である。

10

20

【0058】

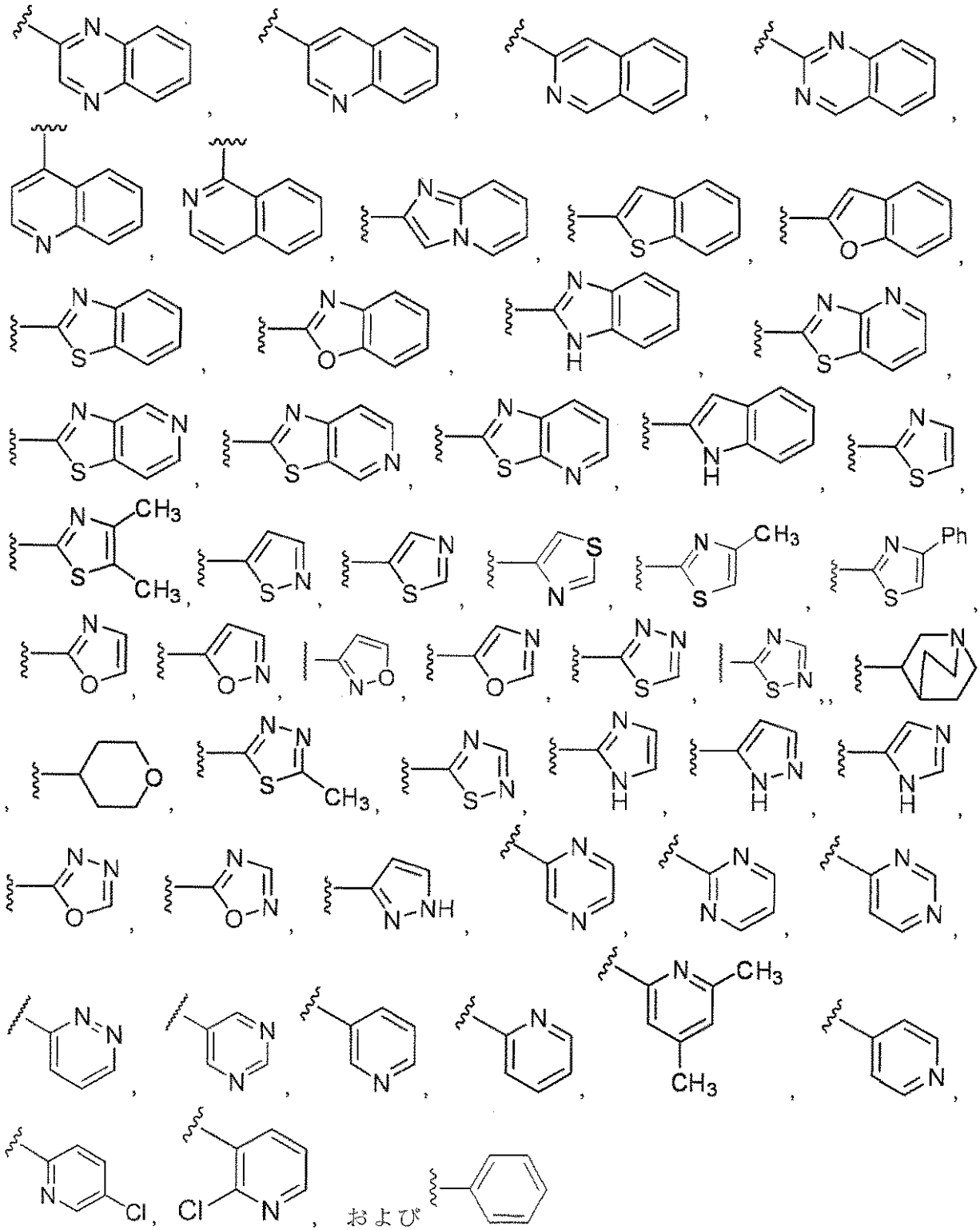
特定の実施態様において、 R^1 は N 、 O または S より選択される 1 または複数のヘテロ原子を含む複素環より選択される。個々の実施態様において、 R^1 は 1 または 2 個の窒素を含む複素環より選択される。個々の実施態様において、 R^1 は S または N より選択される 3 個までのヘテロ原子を含む複素環より選択される。別の実施態様において、 R^1 は O または N より選択される 3 個までのヘテロ原子を含む複素環より選択される。もうひとつ別の実施態様において、 R^1 は O または S より選択される 3 個までのヘテロ原子を含む複素環より選択される。別法として、特定の実施態様において、 R^1 はアリール基である。

30

【0059】

R^1 の特定の例として、

【化 4】

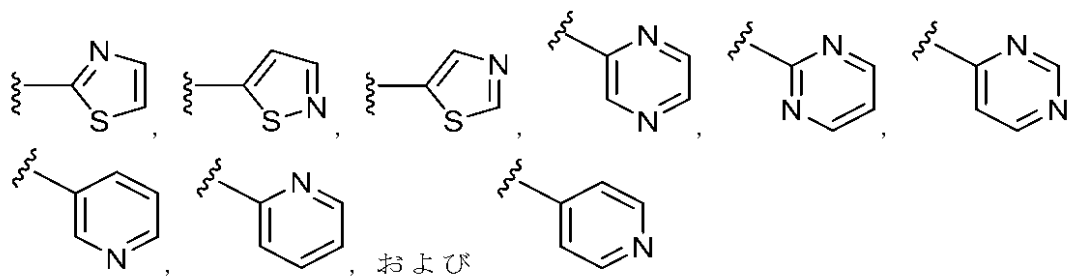


で示される基が挙げられる。

【0060】

特定のかかる実施態様において、 R^1 は

【化 5】



10

より選択される。

【0061】

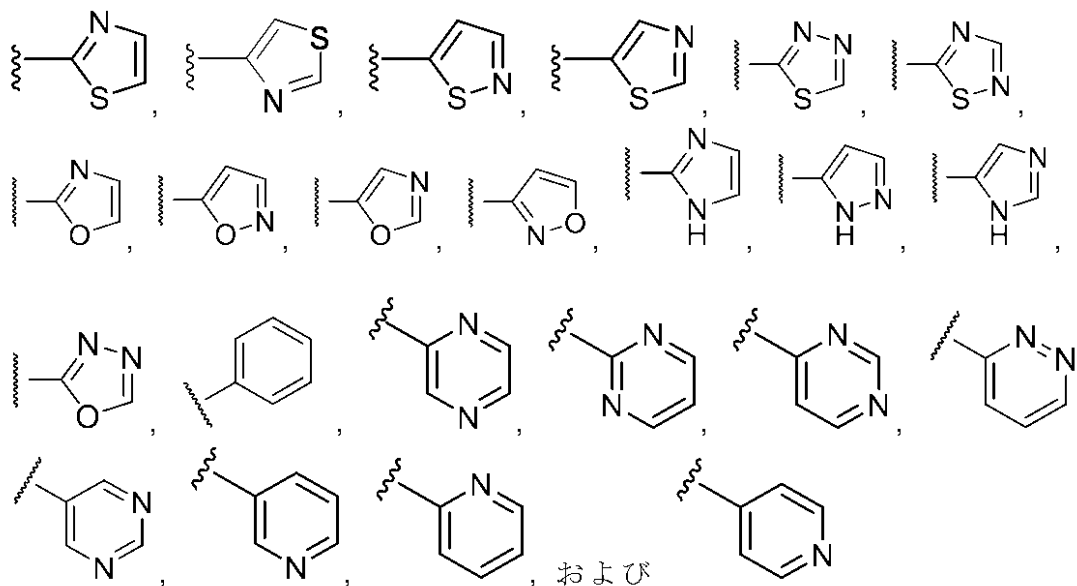
上記した実施態様において、 R^1 は、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $-N(R^4)(R^4)$ 、 $-O-CH_2CH(OH)CH_2OH$ および $-O-R^4$ 、特にハロおよび (C_1-C_4) アルキルより独立して選択される1または2個の置換基により置換されてもよい。特定の実施態様において、 R^1 は、ハロおよび (C_1-C_4) アルキルより選択される1個または複数の置換基で所望により置換されていてもよいトリアゾリルである。特定の実施態様において、 R^1 は所望により置換されていてもよい2-トリアゾリルである。特定の実施態様において、 R^1 は所望により置換されていてもよいトリアゾリルであり、 X は $-C(=O)-NH-*$ である。

20

【0062】

特定の実施態様において、 R^1 は：

【化 6】



30

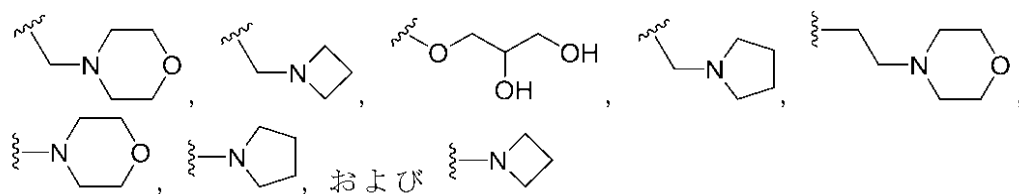
40

より選択され；ここで、 R^1 は、所望により、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $-N(R^4)(R^4)$ 、 $-O-CH_2CH(OH)CH_2OH$ および $-O-R^4$ より選択される1個または複数の置換基でさらに置換されていてもよい。

【0063】

一の態様において、 R^1 は $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、

【化 7】

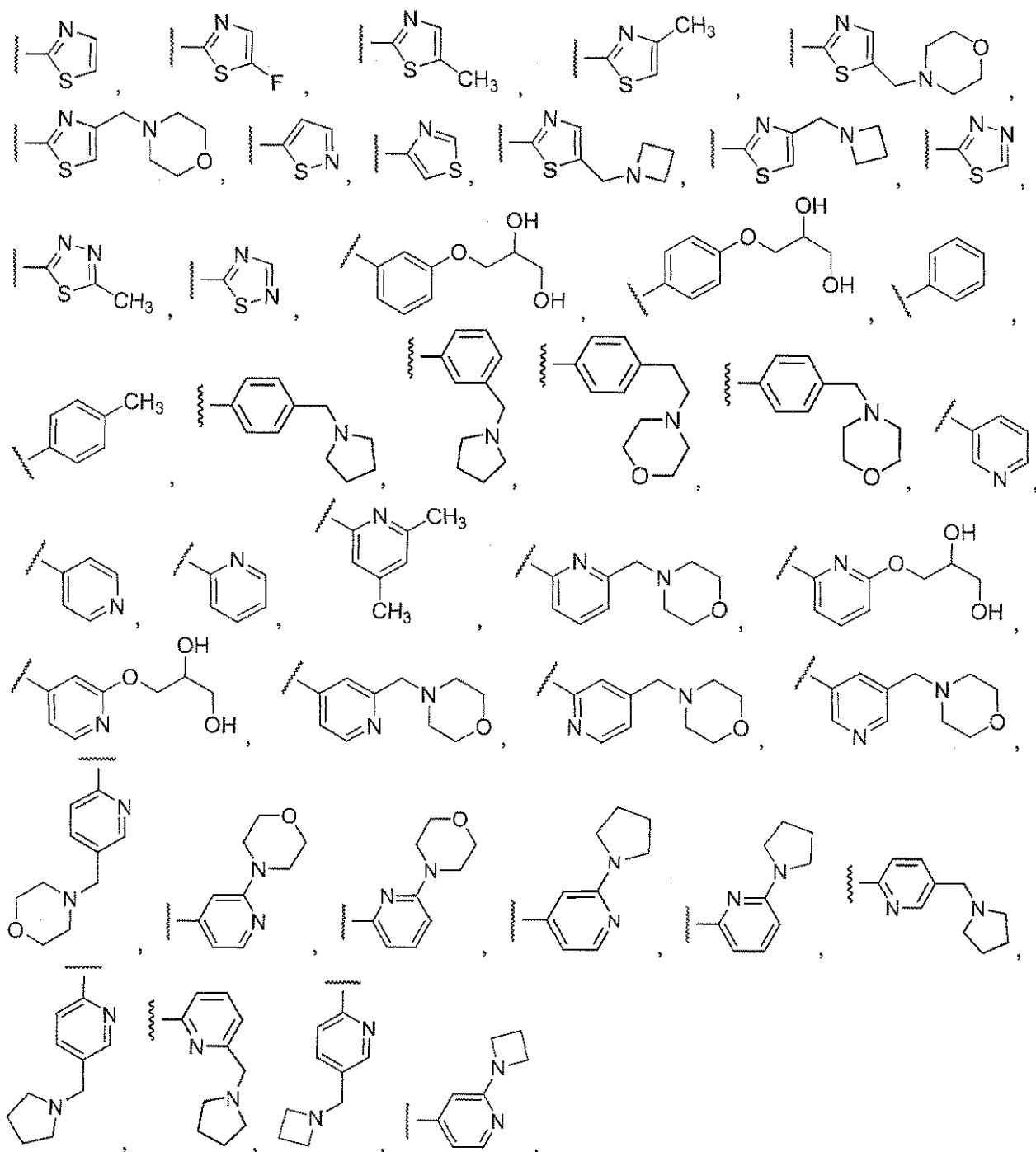


より選択される 1 個または複数の基で置換されている。

【 0 0 6 4 】

さらに具体的な態様において、 R^1 は、

【化 8】



10

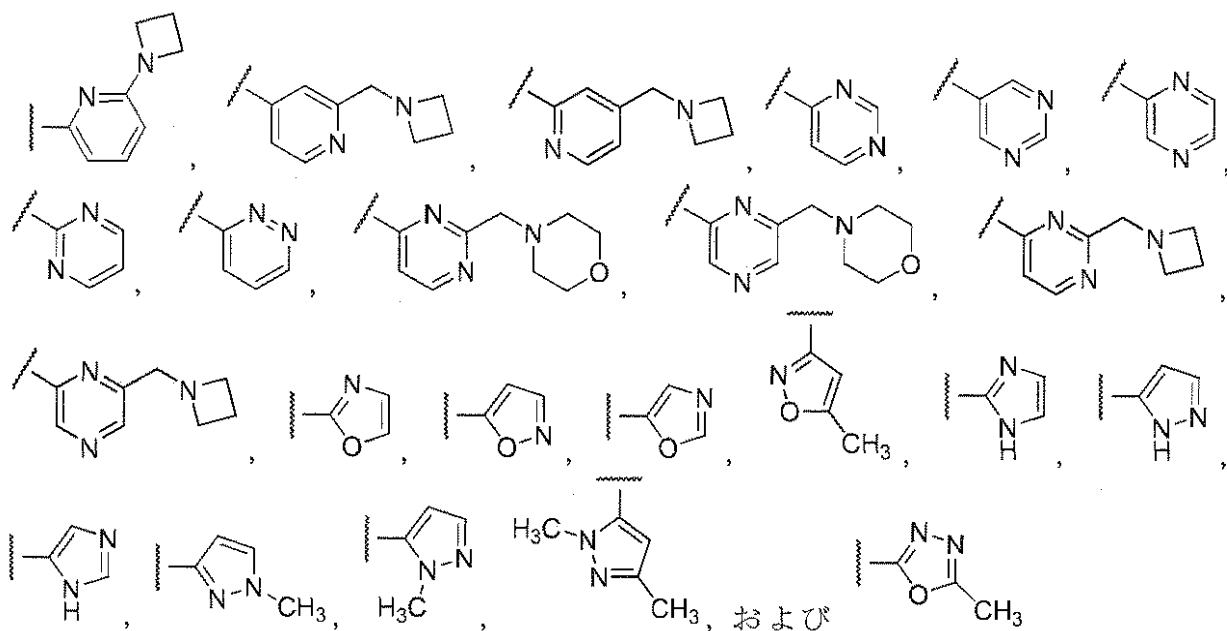
20

30

40

50

【化 9】



10

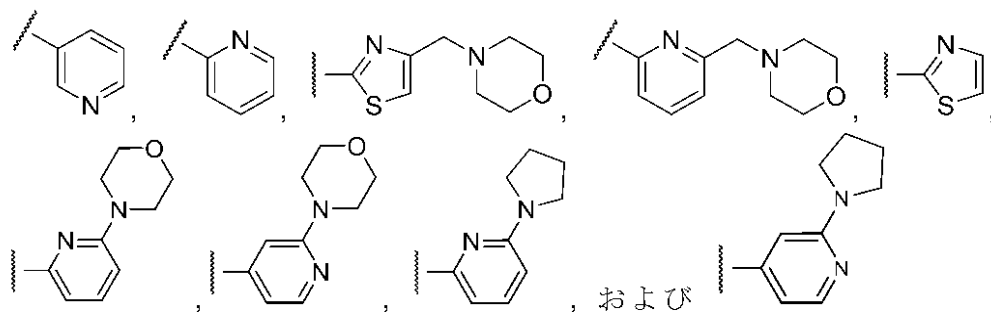
20

より選択される。

【0065】

特定のかかる実施態様において、 R^1 は

【化 10】



30

より選択される。

【0066】

特定の実施態様において、 R^2 はアリールまたはヘテロアリールより選択される。 R^2 の例として、

40

40

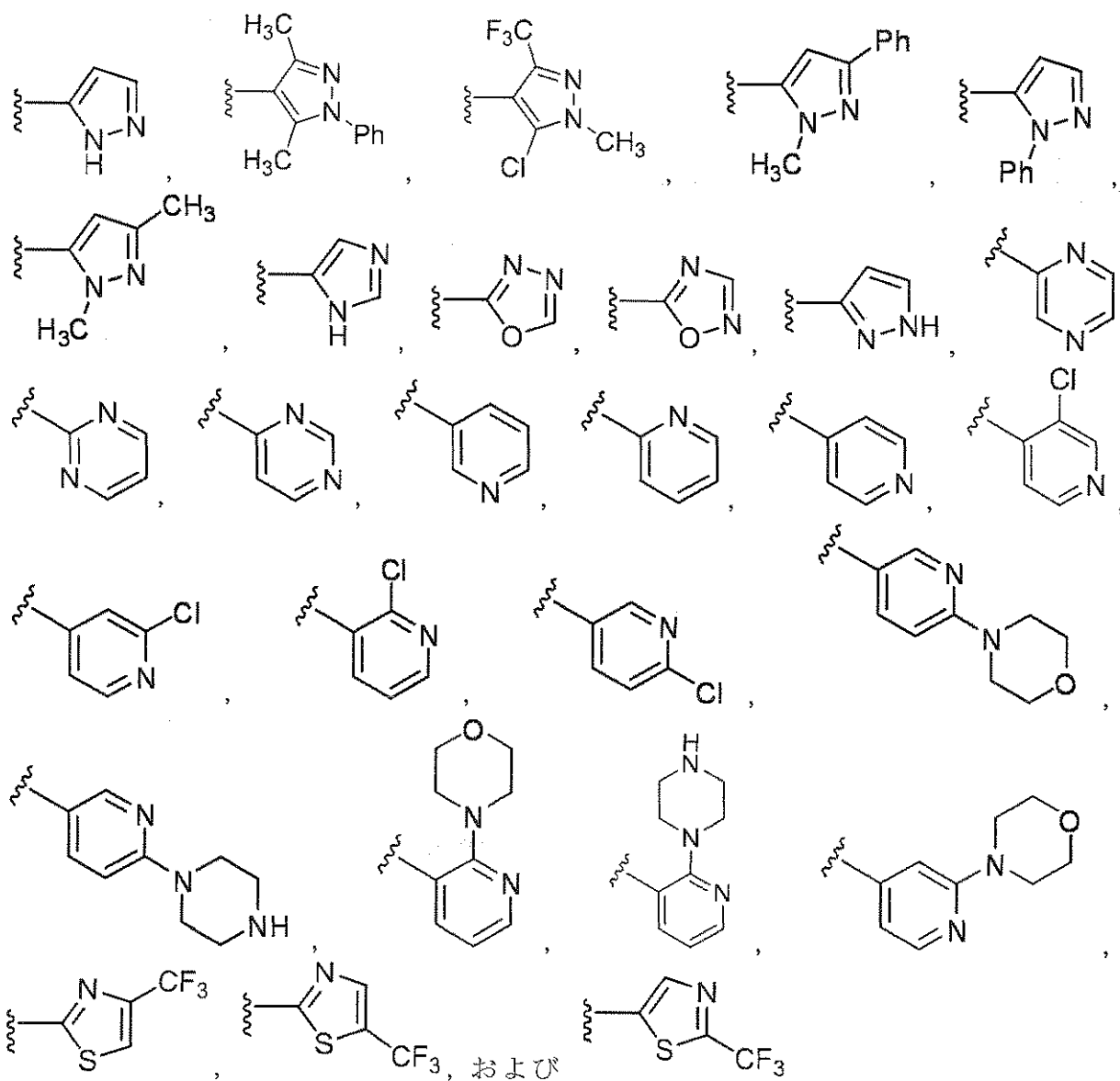
Chemical structures of various substituted benzene rings, including phenyl, tolyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitrile, and various halogenated and functionalized derivatives, are shown. The structures are arranged in a grid-like fashion, with each structure labeled with a wavy line indicating the point of attachment to the polymer backbone.

40

Chemical structures of various heterocyclic compounds, including substituted benzene, pyridine, quinoline, indole, and thiazole derivatives, are shown. The structures are arranged in a grid, with some featuring a wavy line indicating a substituent group.

40

【化 1 3】



10

20

30

が挙げられる。

【0067】

ある実施態様において、 R^2 は R^2 の化合物の残部への結合に対してメタ置換されており、ここで R^2 は上記したように所望によりさらに置換されていてもよい。

【0068】

特定の実施態様において、 R^2 は

40

10

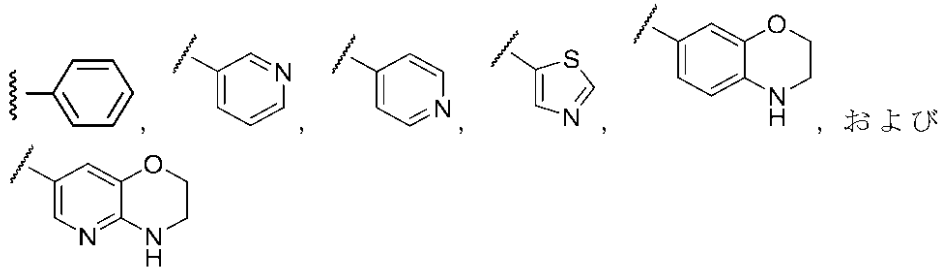


30

40

特定の実施態様において、 R^2 は所望により置換されていてもよい

【化 1 5】



10

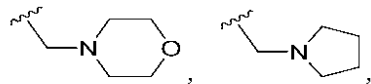
より選択される。

【0071】

特定のかかる実施態様において、 R^2 は、所望により、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - N(R^4)(R^4)$ 、 $C_1 - C_2$ フルオロ置換のアルキル、 $-O-(C_1 - C_2 \text{ フルオロ置換のアルキル})$ 、 $-O-R^4$ 、 $-O-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-SO_2-R^4$ 、 $-N(R^4)(R^4)$ および $-O-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - N(R^4)(R^4)$ より選択される 1 個または複数の基で置換されていてもよい。個々のかかる実施態様において、 R^2 は、所望により、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_2H$ 、

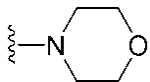
20

【化 1 6】



$-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、

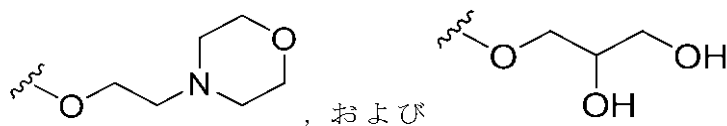
【化 1 7】



30

$-SO_2CH_3$ 、

【化 1 8】



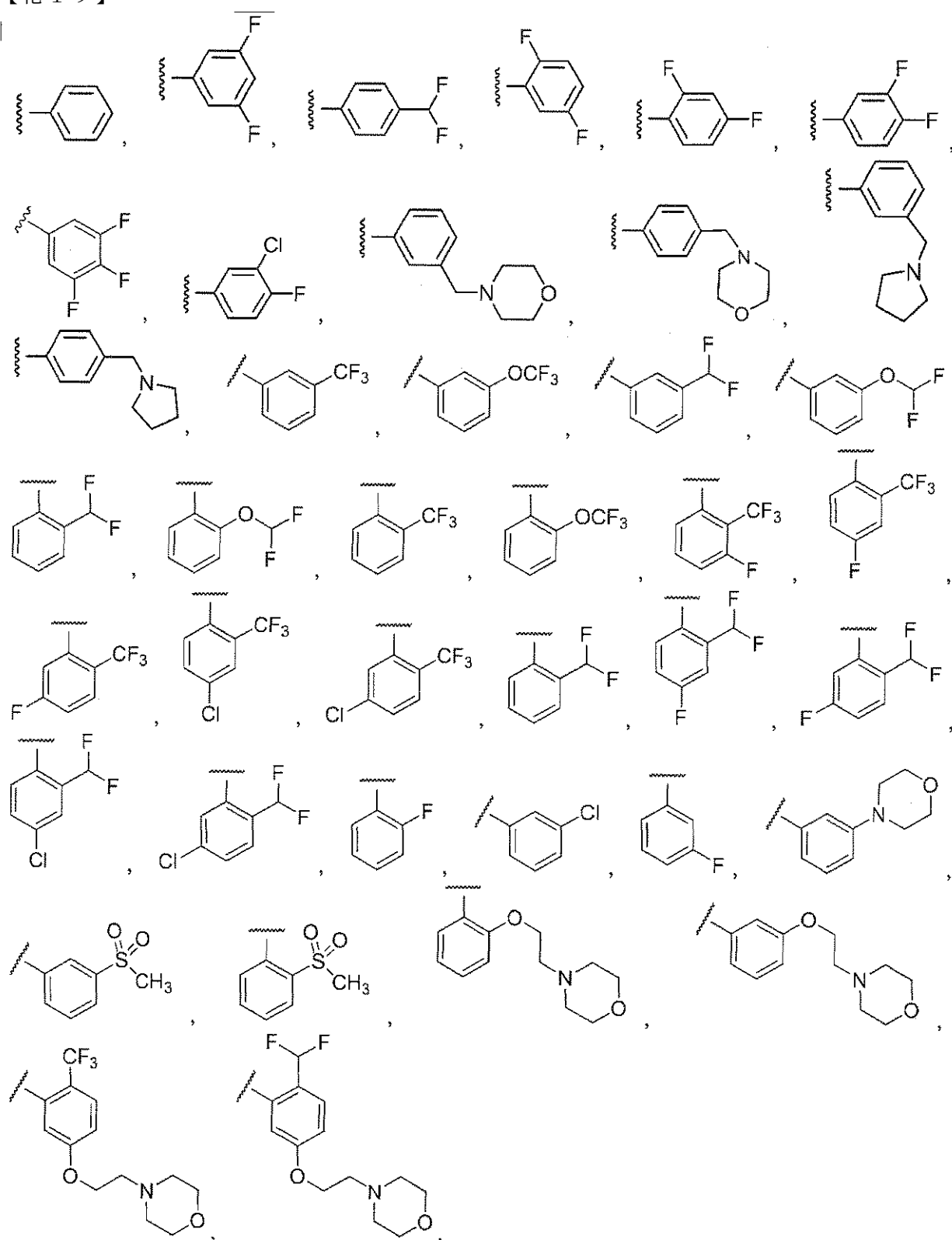
40

より選択される 1 個または複数の基で置換されていてもよい。

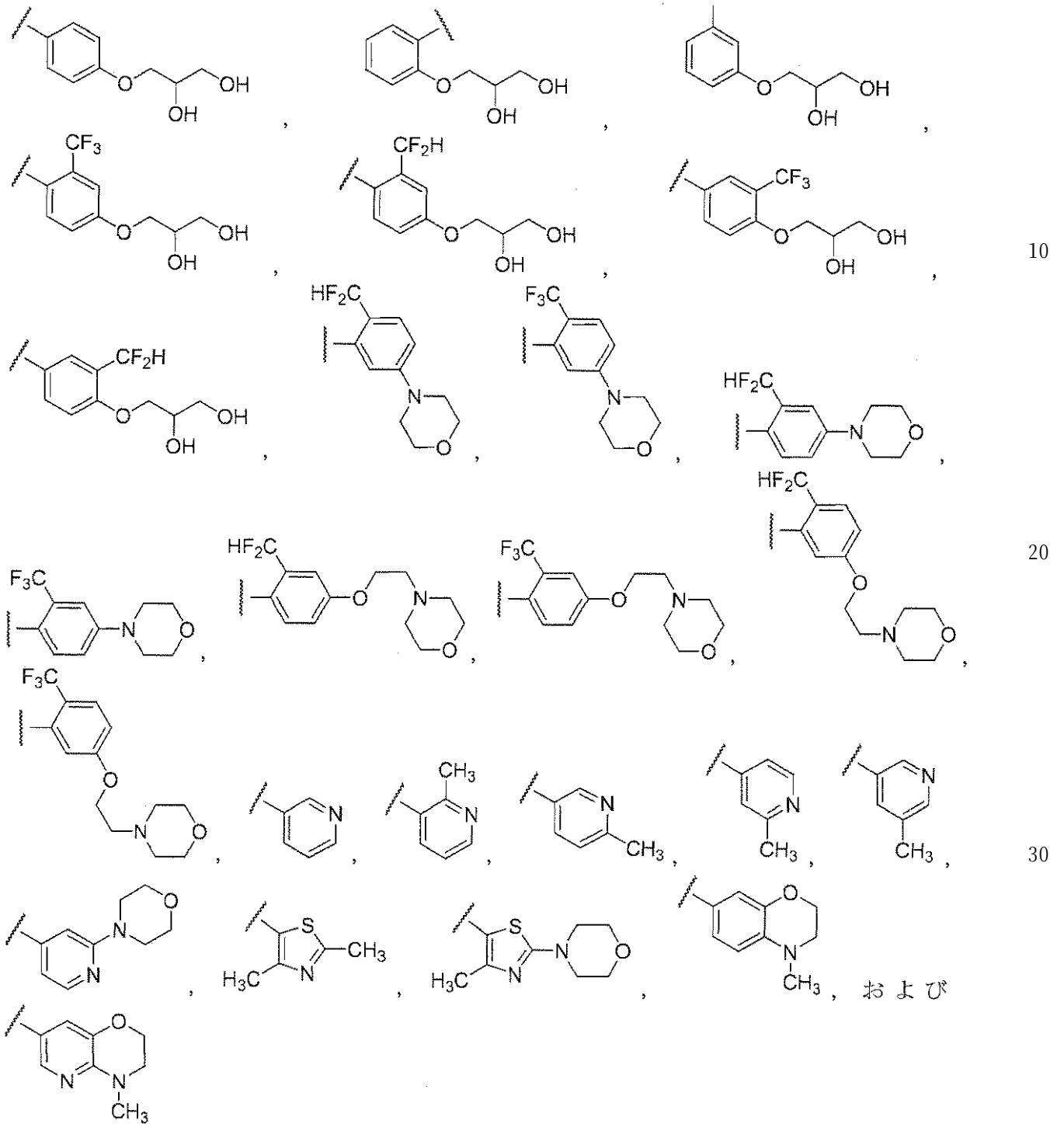
【0072】

特定のかかる実施態様において、 R^2 は、

【化 19】



【化 20】

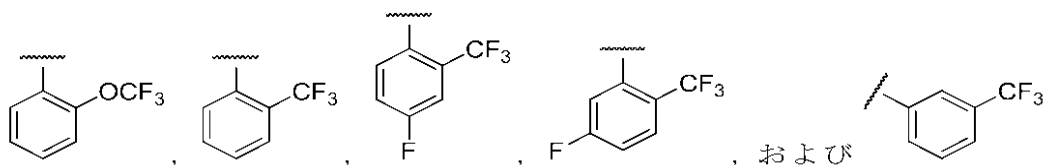


より選択される。

【0073】

さらに具体的な実施態様において、 R^2 は

【化 2 1】



より選択される。

10

【0074】

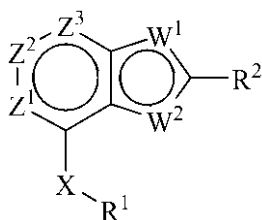
特定の実施態様において、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、各々、独立して、 CR より選択され、 W^1 は O および S より選択され、 W^2 は N であり、 X は $-NH-C(=O)-*$ 、 R^1 は所望により置換されていてもよいフェニルであり、 R^2 は所望により置換されていてもよいフェニルである。別の実施態様において、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、各々、独立して、 CR より選択され、 W^1 は O または S より選択され、 W^2 は N であり、 X は $-C(=O)-NH-*$ であり、 R^1 は所望により置換されていてもよいフェニルであり、 R^2 は所望により置換されていてもよいフェニルである。

【0075】

特定の実施態様において、本発明のサーチインを調整する化合物は、構造式 (I I) :

20

【化 2 2】



(I I)

[式中、 W^1 、 W^2 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 は前記と同様であり；

30

R は水素、 Br 、 F 、 I 、 $-OH$ 、 $-C\equiv N$ 、フルオロ置換の C_1-C_2 アルキル、 $-O$ -フルオロ置換の (C_1-C_2) アルキル、 $-S$ -フルオロ置換の (C_1-C_2) アルキル、 C_1-C_4 アルキル、 $-O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-S-(C_1-C_4)$ アルキルおよび C_3-C_7 シクロアルキルより選択され；

X は $-NH-C(=O)-*$ 、 $-C(=O)-NH-*$ 、 $-NH-C(=S)-*$ 、 $-C(=S)-NH-*$ 、 $-NH-S(=O)-*$ 、 $-S(=O)-NH-*$ 、 $-S(=O)_2-NH-*$ 、 $-NH-S(=O)_2-NR^5-*$ 、 $-NR^5-S(=O)_2-NH-*$ 、 $-O-C(=O)-NH-*$ 、 $-NH-C(=O)-NR^5-*$ 、 $-NR^5-C(=O)-NH-*$ 、 $-NH-NR^5-*$ 、 $-NR^5-NH-*$ 、 $-O-NH-*$ 、 $-NH-O-*$ 、 $-CR^5R^6-NH-*$ 、 $-NH-C(=NR^5)-*$ 、 $-C(=NR^5)-NH-*$ 、 $-C(=O)-NH-CR^5R^6-*$ 、 $-CR^5R^6-NH-C(O)-*$ 、 $-NH-C(=S)-CR^5R^6-*$ 、 $-CR^5R^6-C(=S)-NH-*$ 、 $-NH-S(O)-CR^5R^6-*$ 、 $-CR^5R^6-S(O)-NH-*$ 、 $-NH-S(O)_2-CR^5R^6-*$ 、 $-CR^5R^6-S(O)_2-NH-*$ 、 $-NH-C(=O)-O-CR^5R^6-*$ 、 $-CR^5R^6-O-C(=O)-NH-*$ 、 $-NH-C(=O)-NR^5-CR^5R^6-*$ および $-CR^5R^6-O-C(=O)-NR^5-*$ より選択され；

40

R^1 は炭素環および非芳香族アザビシクロ以外の複素環より選択され、ここで R^1 は、所望により、ハロ、 $-C\equiv N$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、フルオロ置換の C_1-C_4 アルキル、 $-O-R^4$ 、 $-S-R^4$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^4)(R^4)$ 、 $-N(R^4)(R^4)$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^4)$

50

(R^4)、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^4)(R^4)$ 、 $-C(O)N(R^4)(R^4)$ 、および $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-C(O)-N(R^4)(R^4)$ から独立して選択される1個ないし2個の置換基で置換されていてもよく、 R^1 がフェニルである場合、 R^1 はまた、所望により3,4-メチレンジオキシ、フルオロ置換の3,4-メチレンジオキシ、3,4-エチレンジオキシまたはフルオロ置換の3,4-エチレンジオキシで置換されていてもよい。

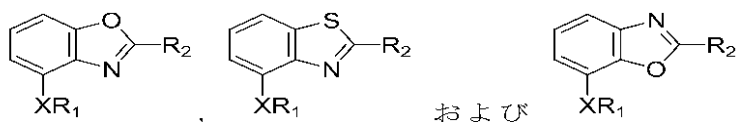
【0076】

特定の実施態様において、式 I I の R^1 は、炭素環および芳香族複素環より選択され、ここで R^1 は、所望により、ハロ、 $-C \equiv N$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、フルオロ置換の C_1-C_4 アルキル、 $-O-R^4$ 、 $-S-R^4$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^4)(R^4)$ 、 $-N(R^4)(R^4)$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^4)(R^4)$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^4)(R^4)$ 、 $-C(O)-N(R^4)(R^4)$ および $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-C(O)-N(R^4)(R^4)$ から独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、 R^1 がフェニルである場合、 R^1 はまた、所望により、3,4-メチレンジオキシ、フルオロ置換の3,4-メチレンジオキシ、3,4-エチレンジオキシまたはフルオロ置換の3,4-エチレンジオキシで置換されていてもよい。

【0077】

式 I I の特定の実施態様において、該化合物は：

【化23】

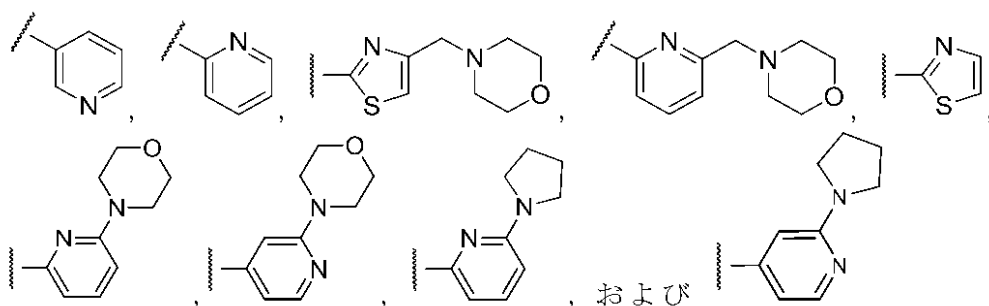


ここで、

X は $-NH-C(=O)-*$ および $-C(=O)-NH-*$ より選択され；

R^1 は

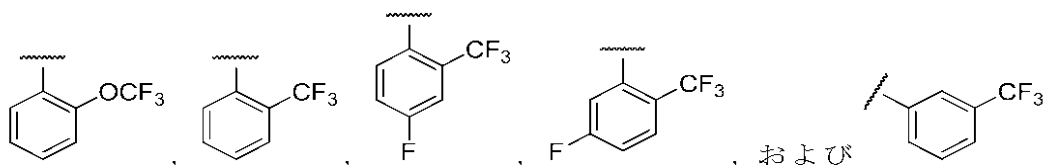
【化24】



より選択され；および

R^2 は

【化25】



10

20

30

40

50

より選択される。

【0078】

本発明の新規化合物を含む、本発明の化合物もまた、本願明細書に記載の方法にて用いることができる。

【0079】

本願明細書に記載の化合物およびその炎は、その対応する水和物（例えば、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物）および溶媒和物を包含する。溶媒和物および水和物を調製するための適当な溶媒は当業者により一般的に選択され得る。

【0080】

化合物およびその塩は非晶質または結晶（共結晶および多形体）の形態にて存在しうる。

10

【0081】

本発明のサーチュイン調節化合物は、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性、特にサーチュイン蛋白のデアセチラーゼ活性を調節するのに都合がよい。

【0082】

上記した特性とは別に、または加えて、本発明の特定のサーチュイン調節化合物は、サーチュイン蛋白（例えば、SIRT1および／またはSIRT3蛋白など）のデアセチル化活性を調節するのに効果的な化合物の濃度では、1または複数の以下の活性：PI3キナーゼの阻害、アルドレダクターゼの阻害、チロシンキナーゼの阻害、EGFRチロシンキナーゼのトランス活性化、冠血管拡張、または鎮座活性を実質的には有しない。

20

【0083】

炭素環は5-7員の単環および8-12員の二環式環を包含し、ここで単環または二環式環は飽和、不飽和の芳香族環より選択される。炭素環は、所望により、ハロ、 $-C\equiv N$ 、 C_1-C_3 アルキル、フルオロ置換の C_1-C_2 アルキル、 $-O-$ フルオロ置換の (C_1-C_2) アルキル、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキル、 $-S-(C_1-C_3)$ アルキル、 $-S-$ フルオロ置換の (C_1-C_2) アルキル、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH-(C_1-C_3)$ アルキルおよび $-N-(C_1-C_3)_2$ アルキルより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。炭素環は、例示的に、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、アダマンチル、フェニルおよびナフチルを包含する。

【0084】

複素環は、例えば、N、OおよびS原子より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む、4-7員の単環および8-12員の二環式環を包含する。特定の実施態様において、複素環基は、飽和、不飽和または芳香族基より選択される。複素環は、所望により、ハロ、 $-C\equiv N$ 、 C_1-C_3 アルキル、フルオロ置換の C_1-C_2 アルキル、 $-O-$ フルオロ置換の (C_1-C_2) アルキル、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキル、 $-S-(C_1-C_3)$ アルキル、 $-S-$ フルオロ置換の (C_1-C_2) アルキル、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH-(C_1-C_3)$ アルキルおよび $-N-(C_1-C_3)_2$ アルキルから選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

30

【0085】

単環式環は、5-7員のアリールまたはヘテロアリール、3-7員のシクロアルキルおよび5-7員の非芳香族ヘテロシクリルを包含する。単環式環は、所望により、ハロ、シアノ、低級アルコキシ、低級アルキル、ヒドロキシル、アミノ、低級アルキルアミノおよび低級ジアルキルアミノより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。例示的な単環基として、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジニル、チアジニル、ジチアニル、ジオキサニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ピラニル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピロリル、ジヒドロピロリル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピリミジニル、モルホリニル、テトラヒドロチオフェニル、チオフェニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘプタニル、アゼチジニル、オキセタニル、チイラニル、イキシラニル、アジ

40

50

リジニルおよびチオモルホリニルなどの置換または非置換の複素環が挙げられる。

【0086】

芳香族（アリール）基は、フェニル、ナフチルおよびアントラシルなどの炭素環芳香族基、およびイミダゾリル、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジル、ピラニル、ピラゾリル、ピロリル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリルおよびテトラゾリルなどのヘテロアリール基を包含する。

【0087】

芳香族基はまた、炭素環芳香族環またはヘテロアリール環が1または複数の他のヘテロアリール環に縮合している、縮合多環芳香族環系を包含する。例示として、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、ベンゾチアゾール、ベンスオキサゾール、ベンズイミダゾール、キノリニル、イソキノリニルおよびイソインドリルが挙げられる。

10

【0088】

アザビシクロは窒素を含有する二環分子をいう。二環の2つの環は、2つ原子が相互に結合して縮合した、例えばインドール、一連の原子が交わって縮合した、例えばビシクロ[2.2.1]ヘプタン、または1個の原子で縮合した、例えばスピロ環であってもよい。

【0089】

架橋したアザビシクロは、1つの窒素原子と2つの縮合した環を含有する二環分子であって、縮合が一連の原子、すなわち橋頭堡原子の交わりで生じている分子をいう。架橋したビシクロ化合物は2個の橋頭堡原子をつなぐ1個または複数の原子の少なくとも1個の架橋を含む。

20

【0090】

フルオロ置換は、一のフルオロ置換からペルフルオロ置換までを包含する。例示的なフルオロ置換の C_1-C_2 アルキルは、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CHFCH_3$ 、 $-CF_2CHF_2$ を包含する。ペルフルオロ置換の C_1-C_2 アルキルは、例えば、 $-CF_3$ および $-CF_2CF_3$ を包含する。

【0091】

特定の実施態様において、置換されている、または置換されていないとされる部分上の適当な置換基は、本願明細書に開示されている1または複数の特性を有すると開示されている化合物の能力を実質的に干渉しない基である。置換基のない化合物と比較して置換基のある化合物で特性の大きさが約50%以上減少する場合、置換基は実質的に化合物の特性を干渉している。

30

【0092】

本発明で想定される置換基および可変基の組み合わせは、安定した化合物の形成をもたらす組み合わせだけである。本願発明で用いる場合、「安定した」なる語は、製造を可能とするのに十分な安定性を有し、本願発明の目的のために十分な期間有用であるように化合物の完全性を維持する、化合物をいう。

【0093】

本明細書中に開示される化合物は、また、部分的および完全に重水素化した変種を包含する。ある特定の実施態様において、1以上の重水素原子が動力学研究のために存在する。当業者は、かかる重水素原子が存在する部位を選択することができる。

40

【0094】

また、本発明には、本明細書に記載のサーチェイン調節化合物の塩、特に医薬上許容される塩が包含される。十分に酸性、十分に塩基性または両方の官能基を有する本発明の化合物は、いくつかの無機塩基ならびに無機および有機酸のいずれかと反応して塩を形成することができる。別法では、本質的に荷電した化合物、例えば、第4級窒素を有する化合物は、適当な対イオン（例えば、プロミド、クロリドまたはフルオリドなどのハロゲン化合物、特にプロミド）と塩を形成することができる。

【0095】

酸付加塩の形成に一般に使用される酸は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化

50

水素酸、硫酸、リン酸など、および有機酸、例えば、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、p-プロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸などである。かかる塩の例は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリン酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-ジオエート、ヘキシン-1, 6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ガンマーヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、マンデル酸塩などを包含する。

10

【0096】

塩基付加塩は、無機塩基例えば、アンモニウムまたはアルカリまたはアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩などから得られたものを包含する。本発明の塩の調製に有用なかかる塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、炭酸カリウムなどを包含する。

【0097】

別の実施態様によると、本発明は、上記サーチュイン調節化合物を製造する方法を提供する。該化合物は、従来の技術を用いて合成されうる。有利には、これらの化合物は、容易に入手可能な出発物質から好都合に合成される。

20

【0098】

本明細書中に記載のサーチュイン調節化合物の合成に有用な合成化学変換および方法は、当該分野で知られており、例えば、R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989)、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (1991)、L. FieserおよびM. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994)、およびL. Paquette編, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995)に記載されるものを包含する。

30

【0099】

例示的实施態様において、サーチュイン調節化合物は、細胞の細胞質膜を横断しうる。例えば、化合物は、少なくとも約20%、50%、75%、80%、90%または95%の細胞透過性を有しうる。

【0100】

本明細書中に記載のサーチュイン調節化合物は、また、1以上の下記の特徴を有しうる。すなわち、該化合物は本質的に細胞または対象に対して非毒性である。サーチュイン調節化合物は、有機分子であるか、または2000 amu以下、1000 amu以下の小型分子でありうる。化合物は、通常大気圧条件下で少なくとも約30日、60日、120日、6月または1年の半減期を有しうる。化合物は、溶液中で、少なくとも約30日、60日、120日、6月または1年の半減期を有しうる。サーチュイン調節化合物は、レスベラトロールよりも溶液中で、少なくとも約50%、2倍、5倍、10倍、30倍、50倍または100倍安定でありうる。サーチュイン調節化合物は、DNA修復因子Ku70の脱アセチル化を促進しうる。サーチュイン調節化合物は、RelA/p65の脱アセチル化を促進しうる。化合物は、一般的なターンオーバー速度を増加し、細胞のTNF誘導性アポトーシスに対する感受性を増幅しうる。

40

【0101】

50

ある特定の実施態様において、サーチュイン調節化合物は、サーチュインのデアセチラーゼ活性を調節するのに有効な（例えば、イン・ビボでの）濃度にて、ヒストンデアセチラーゼ（HDACs）クラスI、HDACクラスII、またはHDACs IおよびIIを阻害する実質的な能力を有しない。例えば、好ましい実施態様において、サーチュイン調節化合物は、サーチュイン活性化化合物であり、サーチュインデアセチラーゼ活性の活性化に関して、HDAC Iおよび／またはHDAC IIの阻害に関するEC₅₀よりも少なくも5倍小さい、より好ましくは少なくとも10倍、100倍、または1000倍小さいEC₅₀を有するように選択される。HDAC Iおよび／またはHDAC II活性をアッセイする方法は、当該分野でよく知られており、かかるアッセイを実施するためのキットは、商業的に購入できる。例えば、BioVision, Inc. (Mountain View, CA; world wide web at biovision.com) および Thomas Scientific (Swedesboro, NJ; world wide web at tomassci.com) を参照のこと。

10

【0102】

ある特定の実施態様において、サーチュイン調節化合物は、サーチュインホモログを調節する実質的な能力を有しない。一の実施態様において、ヒトサーチュイン蛋白のアクチベーターは、ヒトサーチュインのデアセチラーゼ活性を活性化するのに有効な（例えば、イン・ビボでの）濃度にて、下等真核生物、特に、酵母またはヒト病原菌由来のサーチュイン蛋白を活性化する実質的な能力を有していなくてもよい。例えば、サーチュイン活性化化合物は、ヒトサーチュイン、例えば、SIRT1および／またはSIRT3デアセチラーゼ活性の活性化に関して、酵母サーチュイン、例えば、Sir2（例えば、カンジダ、エス・セレビスエなど）の活性化に関するEC₅₀よりも少なくも5倍小さい、より好ましくは少なくとも10倍、100倍、または1000倍小さいEC₅₀を有するように選択される。別の実施態様において、下等真核生物、特に、酵母またはヒト病原菌由来のサーチュイン蛋白の阻害剤は、下等真核生物由来のサーチュイン蛋白のデアセチラーゼ活性を阻害するのに有効な（例えば、イン・ビボでの）濃度にて、ヒト由来のサーチュイン蛋白を阻害する実質的な能力を有しない。例えば、サーチュイン阻害化合物は、ヒトサーチュイン、例えば、SIRT1および／またはSIRT3デアセチラーゼ活性の阻害に関して、酵母サーチュイン、例えば、Sir2（例えば、カンジダ、エス・セレビスエなど）の阻害に関するIC₅₀よりも少なくも5倍小さい、より好ましくは少なくとも10倍、100倍、または1000倍小さいIC₅₀を有するように選択されうる。

20

30

【0103】

ある特定の実施態様において、サーチュイン調節化合物は、1以上のサーチュイン蛋白ホモログ、例えば、1以上のヒトSIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6またはSIRT7を調節する能力を有しうる。一の実施態様において、サーチュイン調節化合物は、SIRT1およびSIRT3蛋白の両方を調節する能力を有する。

【0104】

一の実施態様において、SIRT1モジュレーターは、ヒトSIRT1のデアセチラーゼ活性を調節するのに有効な（例えば、イン・ビボでの）濃度にて、他のサーチュイン蛋白ホモログ、例えば、1以上のヒトSIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、またはSIRT7を調節する実質的な能力を有しない。例えば、サーチュイン調節化合物は、ヒトSIRT1デアセチラーゼ活性の調節に関して、1以上のヒトSIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、またはSIRT7の調節に関するED₅₀より少なくとも5倍小さい、より好ましくは、少なくとも10倍、100倍、または1000倍小さいED₅₀を有するように選択されうる。一の実施態様において、SIRT1モジュレーターは、SIRT3蛋白を調節する実質的な能力を有しない。

40

【0105】

他の実施態様において、SIRT3モジュレーターは、ヒトSIRT3のデアセチラー

50

ゼ活性を調節するのに有効な（例えば、イン・ビボでの）濃度にて、他のサーチュイン蛋白ホモログ、例えば、1以上のヒトSIRT1、SIRT2、SIRT4、SIRT5、SIRT6、またはSIRT7を調節する実質的な能力を有しない。例えば、サーチュイン調節化合物は、ヒトSIRT3デアセチラーゼ活性の調節に関して、1以上のヒトSIRT1、SIRT2、SIRT4、SIRT5、SIRT6、またはSIRT7の調節に関するED₅₀より少なくとも5倍小さい、より好ましくは100倍、または1000倍小さいED₅₀を有するように選択されうる。一の実施態様において、SIRT3モジュレーターは、SIRT1蛋白を調節する実質的な能力を有しない。

【0106】

ある特定の実施態様において、サーチュイン調節化合物は、サーチュイン蛋白に対し、約 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M、 10^{-12} Mまたはそれ以下の結合アフィニティーを有しうる。サーチュイン調節化合物は、サーチュイン蛋白のその基質またはNAD⁺（または他のコファクター）に対する見かけのK_mを少なくとも約2、3、4、5、10、20、30、50または100倍減少（アクチベーター）または増加（阻害剤）させうる。ある特定の実施態様において、K_m値は、本明細書中に記載の質量分析アッセイを用いて決定される。好ましい活性化化合物は、サーチュインのその基質またはコファクターに対するK_mを、同様の濃度のレスベラトロールによって引き起こされるよりも、より大きな程度にまで減少させ、またはサーチュインのその基質またはコファクターに対するK_mを、より低濃度のレスベラトロールによって引き起こされるのと同様に減少させる。サーチュイン調節化合物は、サーチュイン蛋白のV_{max}を少なくとも約2、3、4、5、10、20、30、50または100倍増加させうる。サーチュイン調節化合物は、SIRT1および／またはSIRT3蛋白のデアセチラーゼ活性の調節に関する約1 nM未満、約10 nM未満、約100 nM未満、約1 μM未満、約10 μM未満、約100 μM未満、または約1–10 nM、約10–100 nM、約0.1–1 μM、約1–10 μMまたは約10–100 μMのED₅₀を有しうる。サーチュイン調節化合物は、細胞アッセイまたは細胞ベースのアッセイにおいて測定した場合、SIRT1および／またはSIRT3蛋白のデアセチラーゼ活性を少なくとも約5、10、20、30、50または100倍調節しうる。サーチュイン活性化化合物は、サーチュイン蛋白のデアセチラーゼ活性を同じ濃度のレスベラトロールと比べて少なくとも約10%、30%、50%、80%、2倍、5倍、10倍、50倍、または100倍大きく誘導しうる。サーチュイン調節化合物は、SIRT5の調節に関して、SIRT1および／またはSIRT3の調節に関するED₅₀より少なくとも約10倍、20倍、30倍、50倍大きいED₅₀を有しうる。

【0107】

3. 例示的使用

ある特定の態様において、本発明は、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を調節する方法およびその使用方法を提供する。

【0108】

ある特定の実施態様において、本発明は、サーチュイン調節化合物がサーチュイン蛋白を活性化する、例えば、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を用いる方法を提供する。サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、例えば、細胞寿命の増加、ならびに加齢またはストレスに関連する疾患または障害、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心臓血管疾患、血液凝固障害、炎症、癌、および／または紅潮などを包含する幅広く種々の疾患および障害の治療および／または予防を包含する種々の治療的応用に有用でありうる。該方法は、対象に、医薬上有効量のサーチュイン調節化合物、例えば、サーチュイン活性化化合物を投与することを特徴とする。

【0109】

出願人は理論に縛られることを望まないが、本発明のアクチベーターは、サーチュイン蛋白内の同じ位置（例えば、活性部位または活性部位のK_mまたはV_{max}に影響を及ぼす部位）でサーチュインと相互作用しうると考えられる。そのため、ある特定のクラスの

サーチュインアクチベーターおよび阻害剤が実質的な構造類似性を有することができると考えられる。

【0110】

ある特定の実施態様において、本明細書中に記載のサーチュイン調節化合物は、単独で用いてもよく、または他の化合物と組み合わせて用いてもよい。一の実施態様において、2以上のサーチュイン調節化合物の混合物を対象に投与してもよい。別の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を1以上の下記化合物、すなわち、レスベラトロール、ブテイン、フィセチン、ピセアタノール、またはケルセチンと共に投与してもよい。例示の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物をニコチン酸と組み合わせて投与してもよい。別の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を減少させるサーチュイン調節化合物を1以上の下記化合物、すなわち、ニコチンアミド (NAM)、スラニム；NF023 (G-蛋白アンタゴニスト)；NF279 (プリン受容体アンタゴニスト)；トロロックス (6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8, テトラメチルクロマン-2-カルボン酸)；(-)-エピガロカテキンガレート (3, 5, 7, 3', 4', 5' 部位にヒドロキシ)；(-)-エピガロカテキンガレート (ヒドロキシ部位 5, 7, 3', 4', 5' および部位 3 にガレートエステル)；シアニジンクロリド (3, 5, 7, 3', 4' -ペンタヒドロキシフラビリウムクロリド)；デルフィニジンクロリド (3, 5, 7, 3', 4', 5' -ヘキサヒドロキシフラビリウムクロリド)；ミリセチン (カンナビスセチン；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；ゴシペチン (3, 5, 7, 8, 3', 4' -ヘキサヒドロキシフラボン)、シルチノール；およびスプリトマイシンと共に投与してもよい。また別の実施態様において、1以上のサーチュイン調節化合物は、例えば、癌、糖尿病、神経変性疾患、心臓血管疾患、血液凝固、炎症、紅潮、肥満、加齢、ストレスなどを包含する種々の疾患の治療または予防のための1以上の治療剤と共に投与してもよい。種々の実施態様において、サーチュイン調節化合物を含む組み合わせ療法は、(1) 1以上のサーチュイン調節化合物を1以上の治療剤 (例えば、本明細書中に記載の1以上の治療剤) と組み合わせて含む医薬組成物、および(2) 1以上のサーチュイン調節化合物と1以上の治療剤との共同投与であって、ここに、サーチュイン調節化合物および治療剤が同じ組成物中に処方されていないもの (しかしながら、同じキットまたはパッケージ、例えば、ブリスターパックまたは他のマルチチャンバーパッケージ、使用者によって分離されることのできる連なった別々に密封された容器 (例えば、ホイールパウチ)、またはサーチュイン調節化合物および他の治療剤が別々の容器中にあるキット内に存在していてもよい) を示していてもよい。別々の処方を用いる場合、サーチュイン調節化合物は、別の治療剤の投与と同時に、断続的に、交互に、前後に、またはそれらの組み合わせで投与してもよい。

【0111】

ある特定の実施態様において、サーチュイン調節化合物を用いて疾患または障害を減少、予防または治療する方法は、また、サーチュイン、例えば、ヒトSIRT1、SIRT2 および／またはSIRT3、またはそのホモログの蛋白レベルを増加させることを含む。蛋白レベルの増加は、サーチュインをコードする核酸の1以上のコピーを細胞中に導入することによって達成できる。例えば、サーチュインのレベルは、サーチュインをコードしている核酸を哺乳動物細胞中に導入することによって、例えば、GenBank Accession No. NP_036370 に示されるアミノ酸配列をコードしている核酸を導入することによってSIRT1レベルを増加させ、および／またはGenBank Accession No. AAH01042 に示されるアミノ酸配列をコードしている核酸を導入することによってSIRT3レベルを増加させることによって、哺乳動物細胞中で増加させることができる。

【0112】

サーチュインの蛋白レベルを増加させるために細胞中に導入される核酸は、サーチュイ

ン、例えば、S I R T 1 および／または S I R T 3 蛋白の配列と少なくとも約 80 %、85 %、90 %、95 %、98 % または 99 % 同一の蛋白をコードしうる。例えば、該蛋白をコードする核酸は、S I R T 1 (例えば、GenBank Accession No. NM__012238) および／または S I R T 3 (例えば、GenBank Accession No. BC001042) 蛋白をコードしている核酸と少なくとも約 80 %、85 %、90 %、95 %、98 % または 99 % 同一であってもよい。該核酸は、また、好ましくはストリンジェ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、S I R T 1 および／または S I R T 3 蛋白をコードしている核酸にハイブリダイズする核酸であってもよい。ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件は、ハイブリダイゼーションおよび 65 °C にて 0.2 x SSC 中での洗浄を含みうる。野生型サーチュイン蛋白と異なる蛋白、例えば、野生型サーチュインのフラグメントである蛋白をコードする核酸を用いる場合、該蛋白は、好ましくは、生物学的に活性であり、例えば、脱アセチル化が可能である。細胞中、生物学的に活性なサーチュインの一部を発現すれば足りる。例えば、GenBank Accession No. NP__036370 を有する野生型 S I R T 1 と異なる蛋白は、好ましくは、そのコア構造を含有する。該コア構造は、時々、GenBank Accession No. NP__036370 のアミノ酸 62-293 を示し、GenBank Accession No. NM__012238 のヌクレオチド 237~932 によってコードされており、それは、NAD 結合ならびに基質結合ドメインを包含する。S I R T 1 のコアドメインは、また、GenBank Accession No. NM__012238 のヌクレオチド 834~1394 によってコードされる GenBank Accession No. NP__036370 のアミノ酸約 261~447 ; GenBank Accession No. NM__012238 のヌクレオチド 777~1532 によってコードされる GenBank Accession No. NP__036370 のアミノ酸約 242~493、または GenBank Accession No. NM__012238 のヌクレオチド 813~1538 によってコードされる GenBank Accession No. NP__036370 のアミノ酸約 254~495 を示していてもよい。蛋白が生物学的機能、例えば脱アセチル化能を保持するか否かは、当該分野で既知の方法にしたがって決定できる。

【0113】

ある特定の実施態様において、サーチュイン調節化合物を用いて疾患または障害を減少、予防または治療する方法は、また、サーチュイン、例えば、ヒト S I R T 1、S I R T 2 および／または S I R T 3、またはそのホモログの蛋白レベルを減少させることを含んでいてもよい。サーチュイン蛋白レベルの減少は、当該分野で既知の方法にしたがって達成できる。例えば、siRNA、アンチセンス核酸またはサーチュインを標的とするリボザイムを細胞中に発現させることができる。また、ドミナント・ネガティブ・サーチュイン変異体、例えば、脱アセチル化できない変異体を用いてもよい。例えば、変 S I R T 1 の変異体 H 3 6 3 Y (例えば、Luo ら、(2001) Cell 107:137 に記載される) を用いることができる。別法では、転写を阻害する剤を使用することができる。

【0114】

サーチュイン蛋白レベルを調節する方法は、また、サーチュインをコードしている遺伝子の転写を調節する方法、対応する mRNAs を安定化／脱安定化する方法、および当該分野で既知の他の方法を包含する。

【0115】

加齢／ストレス

一の実施態様において、本発明は、細胞と、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加する本発明のサーチュイン調節化合物とを接触させることによって、細胞寿命を延長、細胞の増殖能力を延長、細胞加齢を減速、細胞生存を促進、細胞における細胞老化を遅延、カロリー制限効果を模倣、細胞のストレス耐性を増加、または細胞のアポトー

シスを予防する方法を提供する。例示的实施態様において、該方法は、細胞とサーチイン調節化合物との接触を特徴とする。

【0116】

本明細書中に記載の方法は、細胞、特に一次細胞（すなわち、生物、例えば、ヒトから得られる細胞）が細胞培養中で生き続ける時間量を増加させるために用いられうる。胚性幹（ES）細胞および多能性細胞、およびそこから分化した細胞もまた、サーチイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチイン調節化合物で処理して、該細胞またはその子孫を培養中でより長期間維持しうる。かかる細胞は、また、例えば、生体外修飾後、対象中に移植するために使用することもできる。

【0117】

一の実施態様において、長期間保存する目的の細胞をサーチイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチイン調節化合物で処理してもよい。該細胞は、懸濁（例えば、血液細胞、血清、生物学的成長培地など）中、または組織もしくは器官中にあるもよい。例えば、輸血の目的で個体から収集した血液をサーチイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチイン調節化合物で処理して血液細胞を長期間保存してもよい。さらに、法医学的な目的で使用されるべき血液をサーチイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチイン調節化合物を用いて保存してもよい。その寿命を延長するため、またはアポトーシスに対して保護するために処理されうる他の細胞は、消費目的の細胞、例えば、非ヒト哺乳動物（例えば、肉）由来の細胞または植物細胞（例えば、野菜）を包含しうる。

【0118】

サーチイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチイン調節化合物は、また、例えば、発達および／または成長過程を変化、遅延または促進するために、哺乳動物、植物、昆虫または微生物における発達および成長段階の間に適用してもよい。

【0119】

別の実施態様において、サーチイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチイン調節化合物は、例えば、固形組織移植片、器官移植、細胞懸濁、幹細胞、骨髓細胞などを包含する移植または細胞療法に有用な細胞を処理するために使用してもよい。該細胞または組織は、自家移植片、同種異系移植片、同種移植片または異種移植片であってもよい。対象中への投与／移植前、投与／移植と同時に、および／または投与／移植後に、該細胞または組織をサーチイン調節化合物で処理してもよい。ドナー個体から細胞を除去する前、ドナー個体から細胞または組織を除去した後に生体外で、またはレシピエント中への移植後に、該細胞または組織を処理してもよい。例えば、ドナーまたはレシピエント個体は、サーチイン調節化合物で全身的に処理してもよく、またはサーチイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチイン調節化合物で局所的に処理した細胞／組織の細部セットを有していてもよい。ある特定の実施態様において、細胞または組織（またはドナー／レシピエント個体）は、さらに、移植片生存を延長するために有用な別の治療剤、例えば、免疫抑制剤、サイトカイン、血管新生因子などで処理してもよい。

【0120】

また別の実施態様において、例えば、細胞寿命を増加またはアポトーシスを防止するために、サーチイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチイン調節化合物で細胞をイン・ビボで処理してもよい。例えば、皮膚または表皮細胞をサーチイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチイン調節化合物で処理することによって、皮膚を加齢（例えば、しわの発現、弾力性の喪失など）から保護することができる。例示的实施態様において、サーチイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチイン調節化合物を含む医薬組成物または美容組成物と皮膚を接触させる。本明細書中に記載の方法にしたがって処理されうる例示的な皮膚の苦痛または皮膚の状態は、炎症、日焼けによる損傷または自然な加齢に関連するか、またはそれらにより引き起こされた障害または疾患を包含する。例えば、該組成物は、接触皮膚炎（刺激性接触皮膚炎およびアレルギー性接触皮膚炎を包含する）、アトピー性皮膚炎（アレルギー性湿疹としても知られ

10

20

30

40

50

る）、光線性角化症、角質化障害（湿疹を包含する）、表皮水疱症（天疱瘡を包含する）、剥脱性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、紅斑（多形性紅斑および結節性紅斑を包含する）、太陽また他の光源によって引き起こされる損傷、円板状エリテマトーデス、皮膚筋炎、乾癬、皮膚癌および自然な加齢の影響の予防または治療において有用性が見出される。別の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、治癒を促進するために、例えば、一度、二度または三度の火傷および／または熱傷、化学火傷または電気火傷を包含する創傷および／または火傷の治療に用いてもよい。該処方は、皮膚または粘膜組織に局所的に投与すればよい。

【0121】

サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加する1以上のサーチュイン調節化合物を含む局所的処方、また、予防組成物、例えば、化学予防組成物として使用してもよい。化学予防法において使用される場合、特定の個体におけるいずれかの視覚的な状態の前に感受性の皮膚を処理する。

【0122】

サーチュイン調節化合物は、局所的または全身的に対象にデリバリーすればよい。一の実施態様において、サーチュイン調節化合物は、注射、局所的処方などによって、対象の組織または器官に局所的にデリバリーする。

【0123】

別の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、対象における細胞老化によって誘導されるかまたは悪化される疾患または状態の治療または予防、例えば老化発症後に、対象の老化速度を減少させる方法、対象の寿命を延長する方法、寿命に関連する疾患または状態を治療または予防する方法、細胞の増殖能に関連する疾患または状態を治療または予防する方法、および細胞損傷または死に由来する疾患または状態を治療または予防する方法に使用されうる。ある特定の実施態様において、該方法は、対象の寿命を短縮する疾患の発生率を減少することによって作用するものではない。ある特定の実施態様において、方法は、疾患、例えば、癌によって引き起こされる死亡率を減少させることによって作用するものではない。

【0124】

また別の実施態様において、細胞の寿命を一般的に増加させるために、およびストレスおよび／またはアポトーシスに対して細胞を保護するために、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を対象に投与してもよい。本明細書中に記載の化合物での対象の処理は、対象をホルメシスに付すこと、すなわち、生物に有益であり、かつ、その寿命を延長しうる穏やかなストレスに対象を付すことに似ていると考えられる。

【0125】

加齢および加齢に関連する結果または疾患、例えば、卒中、心臓病、心不全、関節炎、高血圧、およびアルツハイマー病を予防するために、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を対象に投与してもよい。治療可能な他の状態は、眼疾患、例えば、眼の加齢に関連する眼疾患、例えば、白内障、緑内障、および黄斑変性症を包含する。サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、また、疾患、例えば、細胞死に関連した慢性疾患の治療のために対象に投与して、細胞を細胞死から保護することもできる。例示的疾患には、神経細胞死、神経機能障害、または筋肉細胞死もしくは機能障害に関連するもの、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、および筋ジストロフィー；AIDS；劇症肝炎；脳の変性に関連する疾患、例えば、クロイツフェルドーヤコブ病、網膜色素変性症および小脳変性症；骨髄異形症（myelodysplasia）、例えば、無形成性貧血；虚血性疾患、例えば、心筋梗塞および卒中；肝疾患、例えば、アルコール性肝炎、B型肝炎およびC型肝炎；関節疾患、例えば、骨関節炎；アテローム性動脈硬化症；脱毛症；UV光による皮膚の損傷；扁平苔癬；皮膚の萎縮；白内障；および移植片拒絶を包含する。細胞死は、また、手術、薬物療法、化学物質曝露または放射線曝露によって引き起

10

20

30

40

50

こされることもある。

【0126】

サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、また、急性疾患、例えば、器官または組織への損傷を患っている対象、例えば、卒中または心筋梗塞を患っている対象あるいは骨髄損傷を患っている対象に投与することもできる。サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、また、アルコール性肝臓の修復に使用してもよい。

【0127】

心臓血管疾患

別の実施態様において、本発明は、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を対象に投与することによって、心臓血管疾患を治療および／または予防する方法を提供する。

【0128】

サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を用いて治療または予防されることのできる心臓血管疾患には、心筋ミオパチーまたは心筋炎、例えば、特発性心筋ミオパチー、代謝性心筋ミオパチー、アルコール性心筋ミオパチー、薬物誘導性心筋ミオパチー、虚血性心筋ミオパチー、および高血圧性心筋ミオパチーがある。また、主要血管、例えば、大動脈、冠動脈、頸動脈、脳血管動脈、腎動脈、腸骨動脈、大腿動脈、および膝窩動脈のアテローム性障害（大血管性疾患）も、本明細書中に記載の化合物および方法を用いて治療可能または予防可能である。治療または予防可能な他の血管疾患は、血小板凝集、網膜細動脈、糸球体細動脈、神経の脈管、心臓細動脈に関連する疾患、および眼の毛細血管床、腎臓、心臓、および中枢および末梢神経系に関連する疾患を包含する。サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、また、個体の血漿中のHDLレベル増加に用いてもよい。

【0129】

サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物で治療される他の障害は、再狭窄、例えば、冠状動脈インターベンション後の再狭窄、および異常なレベルの高密度および低密度コレステロールに関連する障害を包含する。

【0130】

一の実施態様において、別の心臓血管剤との組み合わせ治療の一部として、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を投与してもよい。一の実施態様において、抗不整脈剤との組み合わせ治療の一部として、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を投与してもよい。別の実施態様において、別の心臓血管剤との組み合わせ治療の一部としてサーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を投与してもよい。

【0131】

細胞死／癌

サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、放射線または毒素を最近受けたまたは受けようとしている対象に投与してもよい。一の実施態様において、放射線または毒素の投与量は、仕事に関連した処置または医学的処置の一部として受け、例えば、予防対策として投与される。別の実施態様において、放射線または毒素への曝露は、故意ではなく受ける。かかる場合、好ましくは、曝露後できるだけ早くに該化合物を投与して、アポトーシスおよびその後の急性放射線症候群の発症を阻害する。

【0132】

サーチュイン調節化合物は、また、癌の治療および／または予防のために使用してもよい。ある特定の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を癌の治療および／または予防に使用してもよい。カロリー制限は、癌を包含する加齢に関連した障害の発病率の減少に関連している。したがって、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性の増加は、加齢に関連した障害、例えば、

癌の発病率を治療および／または予防するのに有用でありうる。サーチュイン調節化合物を用いて治療されうる例示的癌は、脳および腎臓のもの；乳癌、前立腺癌、精巣癌および卵巣癌を包含するホルモン依存性癌；リンパ腫、および白血病である。充実性腫瘍に関連する癌において、調節化合物は、腫瘍に直接投与してもよい。血液細胞の癌、例えば、白血病は、調節化合物を血流中または骨髄中に投与することによって治療できる。良性細胞成長、例えば、疣贅も治療することができる。治療可能な他の疾患は、自己免疫疾患、例えば、自己免疫細胞が除去されるべき全身性エリテマトーデス、強皮症、および関節炎を包含する。ウイルス性感染、例えば、ヘルペス、H I V、アデノウイルス、およびH T L V - 1 関連悪性および良性障害もまた、サーチュイン調節化合物の投与によって治療できる。別法では、細胞を対象から得、生体外で治療して特定の望ましくない細胞、例えば、癌細胞を除去し、同じまたは異なる対象に戻すことができる。

10

【0133】

化学療法剤は、本明細書中に抗癌活性を有すると記載される調節化合物、例えば、アポトーシスを誘導する化合物、寿命を減少させる化合物、または細胞をストレス感受性にする化合物と共に投与してもよい。化学療法剤は、それら自体によって、本明細書中に細胞死を誘導または寿命を減少またはストレスに対する感受性を増加すると記載されたサーチュイン調節化合物と共に単独で、および／または他の化学療法剤と組み合わせて、使用してもよい。

【0134】

従来の化学療法剤のほかに、本明細書中に記載のサーチュイン調節化合物は、また、アンチセンスRNA、RNAiまたは望まれない細胞増殖に寄与する細胞成分の発現を阻害するための他のポリヌクレオチドと共に使用してもよい。

20

【0135】

サーチュイン調節化合物および従来の化学療法剤を含む組み合わせ治療は、該組み合わせは従来の化学療法剤により低投与量でより大きな効果を発揮させるので、当該分野で既知の組み合わせ治療を超えて有益でありうる。好ましい実施態様において、化学療法剤または従来の化学療法剤の組み合わせの有効投与量 (ED_{50}) は、サーチュイン調節化合物と組み合わせて使用される場合、化学療法剤単独の場合の ED_{50} よりも少なくとも2倍小さく、より好ましくは5倍、10倍、または25倍も小さい。逆に言えば、かかる化学療法剤またはかかる化学療法剤との組み合わせの治療指数 (TI) は、本明細書中に記載のサーチュイン調節化合物と組み合わせて使用した場合、化学療法剤単独の場合の TI よりも少なくとも2倍大きく、より好ましくは5倍、10倍または25倍も大きい。

30

【0136】

神経疾患／障害

ある特定の態様において、神経変性疾患、および中枢神経系 (CNS)、脊髄または末梢神経系 (PNS) に対する外傷または機械的傷害を患っている患者を治療するために、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を使用することができる。神経変性疾患は、典型的には、脳細胞の萎縮および／または死に起因しうるヒトの脳の質量および容量の減少を含み、それらは、健康な人における加齢に起因するよりも遙かに根深い。神経変性疾患は、長期間の正常な脳機能の後、特定の脳領域の進行性の変性 (例えば、神経細胞機能不全および死) のために、徐々に生じることがある。別法では、神経変性疾患は、例えば、外傷または毒素に関連する疾患など、迅速に発症することもある。脳変性の急性発症は、何年も臨床上の発現に先立つ場合もある。神経変性疾患の例は、限定するものではないが、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、ハンチントン病 (HD)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS；ルーゲーリック病)、広汎性レヴィー小体病、舞蹈病ー有棘赤血球病、原発性側索硬化症、眼疾患 (眼神経炎)、化学療法誘導性ニューロパシー (例えば、ビンクリスチン、パクリタキセル、ボルテゾミブ由来)、糖尿病誘導性ニューロパシー、およびフリードライヒ失調症を包含する。サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、これらの障害および下記の他の障害を治療するために使用することができる。

40

50

【0137】

A Dは、記憶喪失、異常行動、人格変化、および思考能力の低下をもたらすC N S障害である。これらの喪失は、特定の型の脳細胞の死およびそれらの間の結合および支持ネットワーク（例えば、グリア細胞）の崩壊に関連する。最も初期の症状は、最近の記憶の喪失、誤った判断、および人格変化を包含する。P Dは、制御されない身体運動、硬直、震えおよび運動異常をもたらすC N S障害であり、ドーパミンを産生する脳の領域における脳細胞の死に関連する。A L S（運動ニューロン疾患）は、運動ニューロン、脳を骨格筋に連結するC N Sの成分を攻撃するC N S障害である。

【0138】

H Dは、制御されない運動、知能の喪失、および情緒不安定を引き起こす別の神経変性疾患である。テイ・サックス疾患およびサンドホッフ疾患は、G M 2 ガングリオシドおよび β -ヘキソサミニダーゼの関連する糖脂質基質が神経系に蓄積し、急性の神経変性を引き起こす糖脂質蓄積疾患である。

10

【0139】

アポトーシスは、免疫系におけるA I D S病因において役割を果たすことがよく知られている。しかしながら、H I V-1は、また、神経学的疾患も包含し、それは、本発明のサーチュイン調節化合物で治療することができる。

【0140】

ニューロン喪失は、また、ヒトのクロイツフェルドーヤコブ病、ウシのB S E（狂牛病）、ヒツジおよびヤギのスクレイピー病、およびネコの猫海綿状脳症（F S E）などのプリオン病の顕著な特徴でもある。サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、これらの先の疾患が原因のニューロン喪失を治療または予防するのに有用でありうる。

20

【0141】

別の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、軸索変性症を含むいずれかの疾患または障害を治療または予防するために使用してもよい。遠位の軸索変性症は、末梢神経系（P N S）ニューロンのいくつかの代謝性または毒性異常から生じる一種の末梢性ニューロパシーである。それは、代謝性または毒性障害に対する神経の最も一般的な応答であり、それ自体、糖尿病、腎不全、不全症候群、例えば、栄養不良およびアルコール中毒、または毒物もしくは薬物の影響などの代謝性疾患によって引き起こされうる。遠位軸索変性症患者は、通常、対称的な手袋-靴下型の知覚-運動障害を呈する。深部腱反射および自律神経系（A N S）機能もまた、患部において喪失または減少する。

30

【0142】

糖尿病性ニューロパシーは、真性糖尿病に関連するニューロパシー障害である。糖尿病性ニューロパシーに関連しうる比較的一般的な状態は、第3神経麻痺、単発ニューロパシー、多発性単神経炎、糖尿病性筋萎縮症、痛みを伴う多発ニューロパシー、自律性ニューロパシー、および胸腹部ニューロパシーを包含する。

【0143】

末梢性ニューロパシーは、末梢神経系の神経損傷のための医学用語であり、神経疾患によって引き起こされるか、または全身病の副作用から引き起こされうる。末梢性ニューロパシーの主要な原因は、発作、栄養不足、およびH I Vを包含するが、糖尿病が最も可能性の高い原因である。

40

【0144】

例示的实施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、再発性M Sおよび単一症状性M Sを包含する多発性硬化症（M S）、および他の脱髄性状態、例えば、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー（C I D P）、またはそれに関連する症状を治療または予防するために使用してもよい。

【0145】

また別の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加する

50

サーチュイン調節化合物は、疾患が原因の外傷、傷害（手術的介入を包含する）、または環境的外傷（例えば、神経毒、アルコール中毒など）を包含する神経外傷を治療するために使用してもよい。

【0146】

サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、また、種々の P N S 障害を予防、治療および改善するのに有用でありうる。「末梢性ニューロパシー」なる語は、脳および脊髄の外側の神経—末梢神経が損傷を受けている幅広い範囲の障害を含む。末梢性ニューロパシーは、また、末梢性神経炎ともいい、多くの神経が関与する場合、多発ニューロパシーまたは多発性神経炎なる語を使用してもよい。

【0147】

サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物で治療可能な P N S 疾患は、糖尿病、ライ病、シャルコー・マリー・トゥース病、ギラン・バレー症候群および腕神経叢ニューロパシー（腕神経叢の頸部および第一胸根、神経幹、索、および末梢神経成分の疾患）を包含する。

【0148】

別の実施態様において、サーチュイン活性化化合物は、ポリグルタミン病を治療または予防するために使用してもよい。例示的なポリグルタミン病は、球脊髄性筋萎縮症（ケネディ病）、ハンチントン病（H D）、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 1 型、脊髄小脳失調 2 型、脊髄小脳失調 3 型（マチャド・ジョセフ病）、脊髄小脳失調 6 型、脊髄小脳失調 7 型、および脊髄小脳失調 17 型を包含する。

【0149】

ある特定の実施態様において、本発明は、細胞への血流減少に応答する損傷を予防するために、中枢神経系細胞を治療する方法を提供する。典型的には、予防されうる損傷の重篤度は、大部分、細胞への血流減少の度合いおよび減少存続期間に依存するであろう。一の実施態様において、アポトーシスまたはネクローシスによる細胞死を予防しうる。またさらなる実施態様において、虚血媒介性損傷、例えば、細胞毒性浮腫または中枢神経系組織無酸素血症を予防しうる。各実施態様において、中枢神経系細胞は、脊髄細胞または脳細胞であってもよい。

【0150】

別の態様は、中枢神経系虚血状態を治療するために、サーチュイン活性化化合物を対象に投与することを含む。多くの中枢神経系虚血状態は、本明細書中に記載のサーチュイン活性化化合物によって治療されうる。一の実施態様において、虚血状態は、いずれかの型の虚血性中枢神経系損傷、例えば、アポトーシスまたはネクローシスによる細胞死、細胞毒性浮腫または中枢神経系組織無酸素血症をもたらす卒中である。卒中は、脳のいずれかの領域に影響を与えうるか、または卒中の発生をもたらすことが一般に知られているいずれかの病因によって引き起こされうる。該実施態様の別の例において、卒中は脳幹卒中である。別の実施態様において、卒中は、小脳卒中である。また別の実施態様において、卒中は、塞栓性卒中である。また別の実施態様において、卒中は、出血性卒中であってもよい。さらなる実施態様において、卒中は血栓性卒中である。

【0151】

また別の態様において、サーチュイン活性化化合物は、中枢神経系虚血状態後に、虚血中心部の梗塞サイズを減少させるために投与してもよい。さらに、サーチュイン活性化化合物は、また、中枢神経系虚血状態後に、虚血周縁部または移行ゾーンのサイズを減少させるために有益に投与されうる。

【0152】

一の実施態様において、組み合わせ薬物療法は、神経変性障害またはこれらの障害に関連した二次的状态を治療または予防するための薬物または化合物を包含しうる。かくして、組み合わせ薬物療法は、1 以上のサーチュインアクチベーターおよび 1 以上の抗神経変性剤を包含しうる。

【0153】

血液凝固障害

他の態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、血液凝固障害（または止血障害）を治療または予防するために使用することができる。本明細書中で相互に交換可能に使用される場合、「止血」、「血液凝固（coagulation）」および「血液凝固（clotting）」なる語は、出血の調節を示し、血管収縮および凝固の生理学的特性を包含する。血液凝固は、傷害、炎症、疾患、先天性欠損症、機能不全または他の崩壊後の哺乳動物血液循環の完全性を維持する助けとなる。さらに、血餅の形成は、傷害の場合の出血を制限する（止血）だけでなく、重要な動脈または静脈の閉塞によってアテローム性動脈硬化症との関連で重大な器官損傷および死を導きうる。かくして、血栓症は、良くない時期および場所での血餅形成である。

10

【0154】

したがって、本発明は、血液凝固障害、例えば、心筋梗塞、卒中、末梢動脈疾患または肺塞栓による手足の喪失を予防または治療するために、血餅の形成を阻害する目的で抗凝固および抗血栓症治療を提供する。

【0155】

本明細書中で相互に交換可能に使用される場合、「止血の調節（modulation）」および「止血の調節（regulation）」なる語は、止血の誘導（例えば、刺激または増加）、ならびに止血の阻害（例えば、減少）を包含する。

【0156】

一の態様において、本発明は、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を投与することによって、対象において止血を減少または阻害する方法を提供する。本明細書中に開示される組成物および方法は、血栓障害の治療または予防に有用である。本明細書中で使用される場合、「血栓障害」なる語は、過剰または望まれない凝固または止血活性あるいは凝固高進状態によって特徴付けられるいずれもの障害または状態を包含する。血栓障害は、血小板付着および血栓形成を伴う疾患または障害を包含し、血栓形成傾向の増加として、例えば、血栓数の増加、若年齢での血栓症、血栓症に対する家族性傾向、および異常な部位での血栓症として発現しうる。

20

【0157】

別の実施態様において、組み合わせ薬物療法は、血液凝固障害またはこれらの状態に関連した二次的状态を治療または予防するための薬物または化合物を含んでもよい。かくして、組み合わせ薬物療法は、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加する1以上のサーチュイン調節化合物および1以上の抗凝固または抗血栓症剤を含んでもよい。

30

【0158】

体重調節

別の態様において、対象における体重増加または肥満を治療または予防するために、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を使用してもよい。例えば、遺伝性肥満、食事性肥満、ホルモン関連肥満、薬物投与に関連した肥満を治療または予防するために、対象の体重を減少させるために、または対象における体重増加を減少または予防するために、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を使用してもよい。かかる治療の必要な対象は、肥満した対象、肥満になりそうな対象、標準体重を超えた対象、または標準体重を超えそうな対象であってもよい。肥満になりそうな、または標準体重を超えそうな対象は、例えば、家族歴、遺伝、食事、活動レベル、薬物摂取、または種々のその組み合わせに基づいて、同定することができる。

40

【0159】

また他の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、対象における体重喪失を促進することによって治療または予防されうる種々の他の疾患および状態を患っている対象に投与してもよい。かかる疾患は、例えば、高血圧、高血中コレステロール、脂質異常症、2型糖尿病、インスリン耐性、

50

耐糖性異常、高インスリン血症、冠状動脈性心疾患、狭心症、鬱血性心不全、卒中、胆石、胆嚢炎および胆石症、痛風、骨関節炎、閉塞性睡眠時無呼吸および呼吸障害、いくつかの種類の癌（例えば、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、および結腸癌）、妊娠合併症、女性生殖健康障害（例えば、生理不順、不妊症、異常排卵）、膀胱抑制障害（例えば、緊張性尿失禁）、尿酸性腎石症、精神学的障害（例えば、鬱病、摂食障害、歪んだ身体イメージ、および低い自己評価）を包含する。最終的に、A I D S 患者は、A I D S の組み合わせ療法に応答してリポジストロフィーまたはインスリン耐性を発症することがある。

【0160】

別の実施態様において、イン・ビトロまたはイン・ビボであっても、脂質生成または脂肪細胞分化を阻害するために、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を使用してもよい。かかる方法は、肥満の治療または予防に用いてもよい。

10

【0161】

他の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、食欲減少および／または満腹増加のために使用してもよく、それにより、体重喪失を引き起こすか、または体重増加の回避を引き起こす。かかる治療が必要な対象は、標準体重を超えた対象、肥満の対象または標準体重超過または肥満になりそうな対象であってもよい。該方法は、毎日、または1日おきに、または週1回、丸薬の形態で投与量を対象に投与することを含んでいてもよい。該投与量は、「食欲減少量」であってもよい。

20

【0162】

例示的实施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、体重増加または肥満を治療または予防するための組み合わせ療法として投与してもよい。例えば、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加する1以上のサーチュイン調節化合物を1以上の抗肥満剤と組み合わせて投与してもよい。

【0163】

別の実施態様において、薬物誘導性体重増を減少するために、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を投与してもよい。例えば、食欲を刺激しうるか、または体重増加を引き起こしうる、特に、水分保持以外の因子による体重増加を引き起こしうる薬物療法との組み合わせ療法として、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を投与してもよい。

30

【0164】

代謝障害／糖尿病

別の実施態様において、代謝障害、例えば、インスリン耐性、前糖尿病状態、I I 型糖尿病、および／またはその合併症を治療または予防するために、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を使用してもよい。サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物の投与は、対象におけるインスリン感受性を増加し、および／またはインスリンレベルを減少しうる。かかる治療を必要とする対象は、インスリン耐性またはI I 型糖尿病の他の前症状を有する患者、I I 型糖尿病患者、またはこれらの状態のいずれかを発症しそうな対象であってもよい。例えば、対象は、インスリン耐性を有する対象であってもよく、例えば、インスリンの高循環レベルおよび／または関連状態、例えば、脂質異常症、異常脂質生成、高コレステロール血症、耐糖性異常、高血糖値、シンドロームXの他の兆候、高血圧、アテローム性動脈硬化症およびリポジストロフィーを有する対象であってもよい。

40

【0165】

例示的实施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、代謝障害を治療または予防するための組み合わせ療法として投与してもよい。例えば、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加する1以上のサーチュイン調節化合物を1以上の抗糖尿病剤と組み合わせて投与してもよい。

50

【0166】

炎症性疾患

他の態様において、炎症に関連する疾患または障害を治療または予防するために、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を使用することができる。サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、炎症の発症前、炎症の開始時または炎症の開始後に投与してもよい。予防的に使用する場合、該化合物は、好ましくは、いずれかの炎症性応答または症状に前もって提供される。該化合物の投与は、炎症応答または症状を予防または減弱しうる。

【0167】

別の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、喘息、気管支炎、肺線維症アレルギー性鼻炎、酸素中毒、気腫、慢性気管支炎、急性呼吸窮迫症候群、およびいずれかの慢性閉塞性肺疾患（COPD）を包含するアレルギーおよび呼吸疾患を治療または予防するために使用してもよい。該化合物は、B型肝炎およびC型肝炎を包含する慢性肝炎感染を治療するために使用してもよい。

10

【0168】

さらに、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、自己免疫疾患および／または自己免疫疾患に関連する炎症、例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎および強直性脊椎炎ならびに器官－組織自己免疫疾患（例えば、レイノー症候群）、潰瘍性結腸炎、クローン病、口腔粘膜病、強皮症、重症筋無力症、移植拒絶、内毒素ショック、肺血症、感染、浮腫、皮膚炎、多発硬化症、自己免疫甲状腺炎、ブドウ膜炎、全身性紅斑性エリテマトーデス、アジソン病、多腺性自己免疫疾患（多腺性自己免疫症候群ともいう）、およびグレーブ病を治療するために使用してもよい。

20

【0169】

ある特定の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加する1以上のサーチュイン調節化合物を単独で用いてもよく、または炎症を治療または予防するために有用な他の化合物と組み合わせて用いてもよい。

【0170】

紅潮

別の態様において、障害の症状である紅潮および／またはホットフラッシュの発生率または重症度を減少させるために、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を使用してもよい。例えば、対象の方法は、癌患者の紅潮および／またはホットフラッシュの発生率または重症度を減少させるために、単独または他の剤と組み合わせたサーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物の使用を含む。他の実施態様において、該方法は、更年期および閉経後の女性における紅潮および／またはホットフラッシュの発生率または重症度を減少させるために、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物の使用を提供する。

30

【0171】

別の態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、薬物療法の副作用である紅潮および／またはホットフラッシュ、例えば、薬物誘導性の紅潮の発生率または重症度を減少させるための治療として使用してもよい。ある特定の実施態様において、薬物誘導性の紅潮を治療および／または予防する方法は、その患者に、少なくとも1つの紅潮誘導化合物および少なくとも1つのサーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物を含む処方投与することを含む。他の実施態様において、薬物誘導性の紅潮の治療方法は、1以上の紅潮を誘導する化合物および1以上のサーチュイン調節化合物を別々に投与することを含む。例えば、サーチュイン調節化合物および紅潮誘導剤は同じ組成物中に処方されていない。別々の処方を用いる場合、サーチュイン調節化合物は、（1）紅潮誘導剤の投与と同時、（2）紅潮誘導剤と間欠的に、（3）紅潮誘導剤の投与に対して時差的に、（4）紅潮誘導

40

50

剤の投与前に、（５）紅潮誘導剤の投与に続いて、および（６）その種々の組み合わせで投与してもよい。例示的な紅潮誘導剤は、例えば、ナイアシン、ラロキシフェン、抗鬱剤、抗精神病剤、化学療法剤、カルシウムチャネルブロッカー、および抗生物質を包含する。

【０１７２】

一の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、血管拡張剤または脂質異常症治療剤（高コレステロール血症剤および抗脂肝剤を包含する）の紅潮副作用を減少させるために使用してもよい。例示的实施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、ナイアシン投与に関連する紅潮を減少させるために使用してもよい。

10

【０１７３】

別の実施態様において、本発明は、紅潮副作用を減少した脂質異常症を治療および／または予防する方法を提供する。別の代表的な実施態様において、該方法は、ラロキシフェンの紅潮副作用を減少させるために、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物の使用を含む。別の代表的な実施態様において、該方法は、抗鬱剤または抗精神病剤の紅潮副作用を減少させるために、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物の使用を含む。例えば、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、セロトニン再取込阻害剤、または 5HT₂ 受容体アンタゴニストと共に（別々または一緒に投与して）使用することができる。

20

【０１７４】

ある特定の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、紅潮を減少させるために、セロトニン再取込阻害剤（SRI）での治療の一部として使用してもよい。また別の代表的な実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、化学療法剤、例えば、シクロホスファミドおよびタモキシフェンの紅潮副作用を減少させるために使用してもよい。

【０１７５】

別の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、カルシウムチャネルブロッカー、例えば、アムロジピンの紅潮副作用を減少させるために使用してもよい。

30

【０１７６】

別の実施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、抗生物質の紅潮副作用を減少させるために使用してもよい。例えば、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、レボフロキサシンと組み合わせて使用することができる。

【０１７７】

眼障害

本発明の一の態様は、本明細書中に開示される化合物から選択されるサーチュインモジュレーターまたはその医薬上許容される塩、プロドラッグもしくは代謝誘導体の治療的投与量を患者に投与することによる、視力障害を阻害、減少あるいは治療する方法である。

40

【０１７８】

本発明のある特定の態様において、視力障害は、眼神経または中枢神経系への損傷によって引き起こされる。特定の実施態様において、眼神経損傷は、例えば、緑内障によって生じるような、高い眼圧によって引き起こされる。他の特定の実施態様において、眼神経損傷は、しばしば視神経炎におけるような感染または免疫（例えば、自己免疫）応答に関連する神経の膨張によって引き起こされる。

【０１７９】

本発明のある特定の態様において、視力障害は、網膜損傷によって引き起こされる。特定の実施態様において、網膜損傷は、眼への血流障害（例えば、動脈硬化、脈管炎）によ

50

って引き起こされる。特定の実施態様において、網膜損傷は、斑の崩壊（例えば、滲出性または非滲出性の黄斑変性）によって引き起こされる。

【0180】

例示的な網膜疾患は、滲出性加齢黄斑変性、非滲出性加齢黄斑変性、網膜電子的プロテアーゼおよびRPE移植加齢黄斑変性、急性多発性小板状色素上皮症、急性網膜壊死、ベスト病、網膜動脈分枝閉塞症、癌関連自己免疫網膜症、網膜中心動脈閉塞、中心性漿液性脈絡網膜症、イーレス（Eales）病、黄斑上膜、格子様変性、動脈瘤、糖尿病性黄斑浮腫、アーヴィン・ガス黄斑浮腫、黄斑円孔、網膜下新生血管膜、広汎性片側性亜急性神経網膜炎、非偽水晶体類嚢胞黄斑浮腫、推定の眼ヒストプラスマ症候群、滲出性網膜剥離、術後網膜剥離、増殖性網膜剥離、裂孔原性網膜剥離、牽引性網膜剥離、網膜色素変性、CMV網膜炎、網膜芽腫、未熟児網膜症、バードショット網膜症、バックグラウンド糖尿病性網膜症、増殖性糖尿病性網膜症、異常ヘモグロビン症網膜症、ブルチェル網膜症、バルサルバ網膜症、若年性網膜分離症、老年性網膜分離症、テルソン症候群および白点症候群を包含する。

10

【0181】

他の例示的疾患は、眼細菌感染（例えば、結膜炎、角膜炎、結核、梅毒、淋病）、ウイルス感染（例えば、眼単純ヘルペスウイルス、水疱帯状ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス網膜炎、ヒト免疫不全ウイルス（HIV））ならびにHIVの二次的な進行性網膜外層壊死または他のHIV関連および他の免疫不全関連眼疾患を包含する。さらに、眼疾患は、真菌感染（例えば、カンジダ脈絡膜炎、ヒストプラスマ症）、原虫感染（例えば、トキソプラズマ症）など、例えば、眼トキソカラ症およびサルコイドーシスを包含する。

20

【0182】

本発明の一の態様は、本明細書中に開示されるサーチインモジュレーターの治療的投与量を治療の必要な対象に投与することによる、化学療法剤（例えば、神経毒薬、眼圧を上げる薬物、例えば、ステロイド）での治療を受けている対象において視力障害を阻害、減少または治療する方法である。

【0183】

本発明の別の態様は、本明細書中に開示されるサーチインモジュレーターの治療的投与量を治療の必要な対象に投与することによる、眼または脊髄手術などの腹臥位で行われる他の手術を包含する手術を受けている対象において視力障害を阻害、減少または治療する方法である。眼手術は、白内障、虹彩切開術、および水晶体交換を包含する。

30

【0184】

本発明の別の態様は、本明細書中に開示されるサーチインモジュレーターの治療的投与量を治療の必要な対象に投与することによる、白内障、ドライアイ、加齢網膜剥離（AMD）、網膜損傷などを包含する加齢眼疾患の治療（抑制および予防的処置を包含する）である。

【0185】

本発明の別の態様は、本明細書中に開示されるサーチインモジュレーターの治療的投与量を治療の必要な対象に投与することによる、ストレス、化学的傷害または放射線によって引き起こされる眼への損傷の予防または治療である。放射線または電磁気による眼への損傷は、CRTによるものまたは日光またはUVへの曝露によって引き起こされるものを包含する。

40

【0186】

一の実施態様において、組み合わせ薬物療法は、眼障害またはこれらの状態に関連する二次的状態の治療または予防のための薬物または化合物を包含しうる。かくして、組み合わせ薬物療法は、1以上のサーチインアクチベーターおよび眼障害の治療のための1以上の治療剤を含みうる。

【0187】

一の実施態様において、サーチインモジュレーターは、眼圧を減少させる治療と共に

50

投与することができる。別の実施態様において、サーチインモジュレーターは、緑内障を治療および／または予防するための治療と共に投与することができる。また別の実施態様において、サーチインモジュレーターは、視神経炎を治療および／または予防するための治療と共に投与することができる。一の実施態様において、サーチインモジュレーターは、CMV網膜症を治療および／または予防するための治療と共に投与することができる。別の実施態様において、サーチインモジュレーターは、多発性硬化症を治療および／または予防するための治療と共に投与することができる。

【0188】

ミトコンドリア関連疾患および障害

ある特定の実施態様において、本発明は、ミトコンドリア活性増加によって利益を得る疾患または障害の治療方法を提供する。該方法は、治療上有効量のサーチイン活性化化合物を対象に投与することを含む。ミトコンドリア活性の増加は、ミトコンドリアの全体数（例えば、ミトコンドリア質量）を維持しながらミトコンドリアの活性を増加すること、ミトコンドリア数を増加することによって（例えば、ミトコンドリア発生を刺激することによって）ミトコンドリア活性を増加すること、またはその組み合わせをいう。ある特定の実施態様において、ミトコンドリア活性の増加により利益を得る疾患および障害は、ミトコンドリア機能不全に関連する疾患または障害を包含する。

【0189】

ある特定の実施態様において、ミトコンドリア活性の増加により利益を得る疾患および障害は、ミトコンドリア機能不全を患っている対象を同定することを含んでもよい。ミトコンドリア機能不全を診断する方法は、分子遺伝的、病理学的および／または生物化学的分析を含んでもよい。ミトコンドリア機能不全に関連する疾患および障害は、ミトコンドリア呼吸鎖活性の欠損が哺乳動物におけるかかる疾患または障害の病態生理学の発現に寄与する疾患および障害を包含する。ミトコンドリア活性の増加により利益を得る疾患および障害は、例えば、フリーラジカルによって媒介される酸化傷害が組織変性を導く疾患、細胞が不適切にアポトーシスを被る疾患、および細胞がアポトーシスを被らない疾患を包含する。

【0190】

ある特定の実施態様において、本発明は、1以上のサーチイン活性化化合物を別の治療剤、例えば、ミトコンドリア機能不全の治療に有用な剤またはミトコンドリア機能不全を伴う疾患または障害に関連した症状を減少させるのに有用な剤と共に対象に投与することを含む、ミトコンドリア活性の増加により利益を得る疾患および障害を治療する方法を提供する。

【0191】

例示的实施態様において、本発明は、治療上有効量のサーチイン活性化化合物を対象に投与することによる、ミトコンドリア活性の増加により利益を得る疾患および障害を治療する方法を提供する。例示的疾患または障害は、例えば、神経筋障害（例えば、フリードリヒ失調症、筋ジストロフィー、多発性硬化症など）、ニューロン不安定性の障害（例えば、発作性疾患、偏頭痛など）、発育遅延、神経変性障害（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症など）、虚血、尿細管性アシドーシス、加齢に関連した神経変性および認識低下、化学療法疲労、加齢または化学療法誘導性月経停止または月経サイクルもしくは排卵の不規則、ミトコンドリア筋疾患、ミトコンドリア損傷（例えば、カルシウム蓄積、興奮毒性、硝酸曝露、低酸素症など）、およびミトコンドリアの脱制御を包含する。

【0192】

筋ジストロフィーは、神経筋構造および機能の低下を含む疾患のファミリーをいい、しばしば、骨格筋の萎縮およびミトコンドリア機能不全、例えば、デュシェンヌ型筋ジストロフィーをもたらす。ある特定の実施態様において、サーチイン活性化化合物は、筋ジストロフィー患者における筋肉機能能力低下率を減少させ、筋肉機能状態を改善するために使用してもよい。

10

20

30

40

50

【0193】

ある特定の実施態様において、サーチイン調節化合物は、ミトコンドリア筋疾患の治療に有用でありうる。ミトコンドリア筋疾患は、外眼筋の軽度の緩徐進行性の虚弱から、重篤で致命的な乳児性筋疾患および多系脳筋症までの範囲を含む。いくつかの症候群がそれらの間でいくらか重複しつつ、定義されている。筋肉に影響を及ぼす確立された症候群は、進行性外眼筋麻痺、キーンズ・セイアー症候群（眼筋麻痺、色素網膜症、心伝導系障害、小脳性運動失調症、および感音難聴を伴う）、MELAS症候群（ミトコンドリア脳筋症、乳酸アシドーシス、および卒中様エピソード）、MERFF症候群（ミオクロースス癲癇および赤色ぼろ線維）、肢帯分布虚弱、および乳児性筋疾患（良性または重篤および致命的）を包含する。

10

【0194】

ある特定の実施態様において、サーチイン活性化化合物は、ミトコンドリアに対する毒性損傷、例えば、カルシウム蓄積に起因する毒性損傷、興奮毒性、酸化窒素曝露、薬物誘導性毒性損傷、または低酸素症を受けている患者を治療するために有用でありうる。

【0195】

ある特定の実施態様において、サーチイン活性化化合物は、ミトコンドリアの脱制御に関連する疾患または障害を治療するために有用でありうる。

【0196】

筋肉パフォーマンス

他の実施態様において、本発明は、治療上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、筋肉パフォーマンスを増加させる方法を提供する。例えば、サーチイン活性化化合物は、物理的耐久力（例えば、エクササイズ、肉体労働、スポーツアクティビティーなどの肉体作業を行う能力）を改善する、肉体疲労を阻害または遅延させる、血中酸素レベルを増加させる、健康な個体においてエネルギーを増加させる、作業能力および耐久力を増加させる、筋肉疲労を減少させる、ストレスを減少する、心臓機能および心血管機能を増加させる、性的能力を改善する、筋肉ATPレベルを増加させる、および／または血中乳酸を減少させるために有用でありうる。ある特定の実施態様において、該方法は、ミトコンドリア活性を増加させ、ミトコンドリア発生を増加させ、および／またはミトコンドリア質量を増加させる量のサーチイン活性化化合物を投与することを含む。

20

【0197】

スポーツパフォーマンスとは、スポーツアクティビティーに参加した時のアスリートの筋肉パフォーマンスをいう。増加したスポーツパフォーマンス、体力、スピードおよび耐久力は、筋収縮力の増加、筋収縮幅の増加、刺激と収縮の間の筋肉反応時間の短縮によって測定される。アスリートとは、いずれの水準においてもスポーツに参加している個体であって、そのパフォーマンスにおいて改善されたレベルの体力、スピードおよび耐久力を達成しようと努める個体、例えば、ボディービルダー、自転車選手、長距離ランナー、短距離ランナーなどをいう。スポーツパフォーマンスの増加は、筋肉疲労を克服する能力、より長い期間活動を維持する能力、およびより効果的な練習をする能力によって表される。

30

【0198】

アスリートの筋肉パフォーマンスの領域において、長期間、高い抵抗レベルで競争またはトレーニングを可能とする状態を創造することが望ましい。

40

【0199】

本発明の方法は、また、急性サルコペニア、例えば、筋萎縮および／または火傷、ベッド休養、四肢固定、または主要な胸郭、腹部および／または整形外科手術に関連したカヘキシーを包含する筋肉に関連した病理学的状態の治療に有効であると考えられる。

【0200】

ある特定の実施態様において、本発明は、サーチインモジュレーターを含む新規な食事組成物、その調製法、およびスポーツパフォーマンスの改善のための該組成物の使用方法を提供する。したがって、耐久力を要するスポーツおよび反復筋肉作業を必要とする労

50

働を包含する幅広く定義されたエクササイズに關与する人々のために、身体持久力を改善し、および／または肉體疲勞を阻害する作用を有する治療組成物、食物および飲料が提供される。かかる食事組成物は、さらに、電解質、カフェイン、ビタミン、炭水化物などを含んでいてもよい。

【0201】

他の使用

サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、ウイルス感染（例えば、インフルエンザ、ヘルペスまたはパピローマウイルスあるいは抗真菌剤による感染）を治療または予防するために、および／または抗真菌剤として使用されうる。ある特定の實施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、ウイルス疾患の治療のための別の治療剤との組み合わせ薬物療法の一部として投与してもよい。別の實施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、別の抗真菌剤との組み合わせ療法の一部として投与してもよい。

10

【0202】

本明細書中に記載の治療されうる対象は、真核生物、例えば、哺乳動物、例えば、ヒト、ヒツジ、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、ヒト以外の霊長類、マウス、およびラットを包含する。治療されうる細胞は、真核生物細胞、例えば、上記の対象由来の細胞、または植物細胞、酵母細胞および原核生物細胞、例えば、細菌細胞を包含する。例えば、調節化合物は、飼育状態をより長く持ちこたえる能力を改善するために、家畜に投与してもよい。

20

【0203】

サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、また、植物における寿命、ストレス耐性、およびアポトーシスに対する抵抗を増加させるために使用してもよい。一の實施態様において、化合物は、植物に、例えば、定期的に、または真菌に施用する。別の實施態様において、植物は、化合物を産生するように遺伝子操作される。別の實施態様において、植物および果物は、輸送の間の損傷に対する耐性を増加させるために、収穫および輸送の前に化合物で処理する。植物種子もまた、例えば貯蔵のために、本明細書中に記載の化合物と接触させてもよい。

【0204】

他の實施態様において、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、酵母細胞における寿命を調節するために使用してもよい。酵母細胞の寿命を延長させることが望ましい状況には、酵母を使用するいずれのプロセスも包含され、例えば、ビール、ヨーグルトおよびベーカリーアイテム、例えば、パンの製造工程を包含する。寿命の延びた酵母の使用は、少量の酵母の使用または長期間の酵母活性の維持をもたらすことができる。組み換え技術により蛋白を産生させるために使用される酵母または他の哺乳動物細胞もまた、本明細書に記載のように処理されうる。

30

【0205】

サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、また、昆虫における寿命、ストレス耐性、およびアポトーシスに対する抵抗を増加させるために使用してもよい。該實施態様において、化合物は、有用な昆虫、例えば、ミツバチおよび植物の受粉に關与する他の昆虫に施用する。特定の實施態様において、化合物は、ハチミツの生産に關与するミツバチに施用する。一般に、本明細書に記載の方法は、商業的に重要ないずれの生物、例えば、真核生物に適用してもよい。例えば、それらは、魚（水産養殖）および鳥（例えば、鶏および家禽）に適用することができる。

40

【0206】

より高投与量のサーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、また、サイレンス遺伝子の調節および発達の間のアポトーシスの調節に干渉することによって、殺虫剤として使用されうる。該實施態様において、化合物は、該化合物が植物にではなく、昆虫の幼虫にとって生物学的に利用可能になることを保証する当

50

該分野で既知の方法を用いて植物に施用されうる。

【0207】

少なくとも増殖および寿命の間の関連を考慮して、サーチュイン蛋白のレベルおよび／または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、生物、例えば、昆虫、動物および微生物の増殖に影響を及ぼすために施用することができる。

【0208】

4. アッセイ

本明細書中で考慮される他の方法は、サーチュインを調節する化合物または剤を同定するためのスクリーニング方法を包含する。剤は、核酸、例えばアプタマーであってもよい。アッセイは、細胞に基づく様式で、または細胞なしの様式で行えばよい。例えば、アッセイは、サーチュインがサーチュインを調節することが知られている剤によって調節されることができる条件下で、サーチュインを試験剤とインキュベートし（または接触させ）、次いで、試験剤が不在の場合と比べた、試験剤の存在下でのサーチュインの調節レベルをモニターまたは測定することの特徴とする。サーチュインの調節レベルは、基質を脱アセチル化する能力を測定することによって決定することができる。例示的な基質は、BIOMOL (Plymouth Meeting, PA) から入手可能なアセチル化ペプチドである。好ましい基質は、p53のペプチド、例えば、アセチル化K382を含むものを包含する。特に好ましい基質は、Fluor de Lys-SIRT1 (BIOMOL)、すなわち、アセチル化ペプチドArg-His-Lys-Lysである。他の基質は、ヒトのヒストンH3およびH4またはアセチル化アミノ酸由来のペプチドである。基質は、蛍光性であってもよい。サーチュインは、SIRT1、Sir2、SIRT3、またはその部分であってもよい。例えば、組み換えSIRT1は、BIOMOLから入手することができる。該反応は、約30分間行い、例えば、ニコチンアミドを用いて停止させてもよい。HDAC蛍光活性アッセイ／薬物ディスカバリーキット (AK-500, BIOMOL Research Laboratories) は、アセチル化レベルの測定に使用してもよい。同様のアッセイがBittermanら (2002) J. Biol. Chem. 277:45099に記載されている。アッセイにおけるサーチュイン調節レベルは、本明細書中に記載の1以上の（別々または同時）化合物の存在下でのサーチュイン調節レベル（陽性または陰性対照として作用しうる）と比較してもよい。アッセイに有用なサーチュインは、全長サーチュイン蛋白またはその部分でありうる。本明細書中に活性化化合物がSIRT1のN末端と相互作用するようであることを示したので、アッセイに有用な蛋白は、サーチュインのN末端、例えば、SIRT1のアミノ酸約1-176または1-255、Sir2のアミノ酸約1-174または1-252を包含する。

【0209】

一の実施態様において、スクリーニングアッセイは、(i) 試験剤の不在下で基質を脱アセチル化するためにサーチュインに適当な条件下で、サーチュインを試験剤およびアセチル化基質と接触させ、次いで、(ii) 基質のアセチル化レベルを測定することを含み、ここに、試験剤の不在の場合と比べて試験剤の存在下での基質アセチル化レベルが低い場合、試験剤がサーチュインによる脱アセチル化を刺激することを示し、一方、試験剤の不在の場合と比べて試験剤の存在下での基質アセチル化レベルが高い場合、試験剤がサーチュインによる脱アセチル化を阻害することを示すことを特徴とする。

【0210】

イン・ビボでサーチュインを調節、例えば、刺激する剤を同定する方法は、(i) 試験剤の不在下で基質を脱アセチル化するためにサーチュインに適当な条件下で、クラスIおよびクラスII HDACsの阻害剤の存在下、試験剤および細胞に侵入することのできる基質と細胞を接触させ、次いで、(ii) 基質のアセチル化レベルを測定することを含んでいてもよく、ここに、試験剤の不在の場合と比べて試験剤の存在下での基質アセチル化レベルが低い場合、試験剤がサーチュインによる脱アセチル化を刺激することを示し、一方、試験剤の不在の場合と比べて試験剤の存在下での基質アセチル化レベルが高い場合、試験剤がサーチュインによる脱アセチル化を阻害することを示す。好ましい基質は、アセ

チル化ペプチドであり、さらに本願明細書中に記載のように、それは好ましくは蛍光性でもある。該方法は、さらに、基質のアセチル化レベルを測定するために、細胞を溶解させることを含んでもよい。基質は、約 $1\ \mu\text{M}$ ～約 $10\ \text{mM}$ 、好ましくは約 $10\ \mu\text{M}$ ～ $1\ \text{mM}$ 、より好ましくは約 $100\ \mu\text{M}$ ～ $1\ \text{mM}$ 、例えば、約 $200\ \mu\text{M}$ の濃度で細胞に加えてもよい。好ましい基質は、アセチル化リジン、例えば、 ϵ -アセチルリジン (Fluor de Lys, FdL) または Fluor de Lys-SIRT1 である。クラス I およびクラス II HDACs の好ましい阻害剤は、トリコスタチン A (TSA) であり、それは、約 0.01 ～ $100\ \mu\text{M}$ 、好ましくは約 0.1 ～ $10\ \mu\text{M}$ 、例えば、 $1\ \mu\text{M}$ の濃度で使用してもよい。試験化合物および基質との細胞のインキュベーションは、約 10 分～ 5 時間、好ましくは約 1 ～ 3 時間行えばよい。TSA は、クラス I およびクラス II HDACs を阻害し、ある種の基質、例えば、Fluor de Lys は、SIRT2 に対して不十分な基質であり、SIRT3～7 に対しても劣った基質であるので、かかるアッセイは、SIRT1 のモジュレーターをイン・ビボで同定するために使用しう

10

【0211】

5. 医薬組成物

本明細書中に記載のサーチュイン調節化合物は、1 以上の生理学的にまたは医薬的に許容される担体または賦形剤を用いて従来の方法で処方されうる。例えば、サーチュイン調節化合物およびその医薬上許容される塩および溶媒和物は、例えば、注射（例えば、Sub Q, IM, IP）、吸入または吹込（経口または経鼻のいずれか）または経口、バックル、舌下、経皮、経鼻、非経口または直腸投与による投与のために処方されうる。一の実施態様において、サーチュイン調節化合物は、標的細胞が存在する部位に、すなわち、特定の組織、器官、または流体（例えば、血液、脳脊髄液など）中に、局所的に投与されう

20

【0212】

サーチュイン調節化合物は、全身および局所または局在投与を包含する種々の投与様式のために処方することができる。技術および処方は、一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA に見ることができる。非経口投与の場合、注射が好ましく、筋内、静脈内、腹膜内、および皮下注射を包含する。注射の場合、化合物は、液体溶液、好ましくは、生理学的に適合性のバッファー、例えば、ハंक溶液またはリンガー溶液中で処方されることができる。さらに、化合物は、固体形態に処方してもよく、使用直前に再溶解または懸濁してもよい。凍結乾燥形態も包含される。

30

【0213】

経口投与の場合、医薬組成物は、例えば、医薬上許容される賦形剤、例えば、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、増量剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロースまたはリン酸水素カルシウム）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）、崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）、または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）を用いて従来の手段によって調製された錠剤、ロゼンジまたはカプセルの形態を取ってもよい。錠剤は、当該分野でよく知られた方法によって被覆してもよい。経口投与用の液体調製物は、例えば、溶液、シロップまたは懸濁液の形態を取ってもよく、またはそれらは、使用前に水または他の適当なビヒクルで復元するための乾燥製品として提供されうる。かかる液体調製物は、医薬上許容される添加剤、例えば、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または水素化食用脂）、乳化剤（例えば、レシチンまたはアラビアゴム）、非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコールまたは分別植物油）、および保存料（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピルあるいはソルビン酸）を用いて、従来の手段によって調製されうる。該調製物は、また、バッファー塩、フレーバー、着色料および甘味剤を適宜含有していてもよい。経口投与用調製物は、活性化合物の制御放出

40

50

を与えるように適当に処方してもよい。

【0214】

吸入（例えば、肺デリバリー）による投与の場合、サーチュイン調節化合物は、好都合には、適当なプロペラント、例えば、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、または他の適当な気体を用いて、加圧バックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー提供の形態でデリバリーされうる。加圧エアロゾルの場合、投与単位は、測定量をデリバリーするためのバルブを提供することによって測定されうる。吸入器または吹入器において使用するための、例えばゼラチンからなる、カプセルおよびカートリッジは、該化合物および適当な粉末基剤、例えば、ラクトースまたはデンプンの粉末混合物を含有させて処方させうる。

10

【0215】

サーチュイン調節化合物は、注射による、例えば、ボーラス注射または連続的注入による、非経口投与のために処方されうる。注射用処方は、単位投与形態、例えば、アンプルまたは多数回投与量コンテナにおいて、添加された保存料と共に提供されうる。該組成物は、油性または水性ビヒクル中における懸濁液、溶液またはエマルジョンの形態を取ってもよく、処方剤、例えば、懸濁化剤、安定化剤および／または分散剤を含有していてもよい。別法では、活性成分は、適当なビヒクル、例えば、滅菌発熱物質不含水を用いて、使用前に復元するための粉末形態であってもよい。

【0216】

サーチュイン調節化合物は、また、例えば通常の座剤基剤、例えば、ココア脂または他のグリセリドを含有する、直腸組成物、例えば、座剤または滞留浣腸において処方されうる。

20

【0217】

上記の処方に加えて、サーチュイン調節化合物は、また、デポー調製物として処方されてもよい。かかる長期作用処方は、埋め込みによって（例えば、皮下または筋内に）、または筋内注射によって投与されうる。かくして、例えば、サーチュイン調節化合物は、適当なポリマーまたは疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂と共に、または貧溶性誘導体、例えば、貧溶性塩として処方されうる。また、放出制御処方には、パッチが包含される。

【0218】

ある特定の実施態様において、本明細書中に記載の化合物は、中枢神経系（CNS）にデリバリーするために処方することができる（Begley, Pharmacology & Therapeutics 104: 29-45 (2004)に概説される）。CNSへの薬物デリバリーのための通常なアプローチは、脳神経外科的戦略（例えば、大脳内注射または脳室内注入）；BBBの内在性輸送経路の1つを活用しようとする試みにおける、剤の分子的操作（例えば、それ自体がBBBを通過することのできない剤と組み合わせ、内皮細胞表面分子に対してアフィニティーを有する輸送ペプチドを含むキメラ融合蛋白の生産）；剤の脂溶性を向上させるよう計画された薬理学的戦略（例えば、水溶性剤の脂肪またはコレステロール担体へのコンジュゲーション）；および高浸透圧性崩壊によるBBBの完全性の一時的崩壊（頸動脈中へのマンニトール溶液の注入または生物学的に活性な剤、例えば、アンジオテンシンペプチドの使用に起因する）を包含する。

30

40

【0219】

リポソームは、容易に注射可能なさらなる薬物デリバリー系である。したがって、本発明の方法において、活性化合物は、また、リポソームデリバリー系の形態で投与されることができる。リポソームは、当業者によく知られている。リポソームは、種々のリン脂質、例えば、コレステロール、ホスファチジルコリンのステアシルアミンから形成することができる。本発明の方法で使用可能なリポソームは、限定するものではないが、小型単層ベシクル、大型単層ベシクル、および多層ベシクルを包含する全ての型のリポソームを包含する。

【0220】

50

サーチュインモジュレーター、例えば、レスベラトロールまたはその誘導体の処方、特に溶液を製造する別の方法は、シクロデキストリンの使用を介する。シクロデキストリンにより、 α -、 β -または γ -シクロデキストリンが意味される。シクロデキストリンは、P i t h aら、米国特許第4, 727, 064号（出典明示により本明細書の一部とされる）に詳細に記載される。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り、これらの化合物は、シクロデキストリン分子の脂肪親和要求性キャビティー中にその分子がフィットすることのできるいずれかの薬物と共に包接複合体を形成する。

【0221】

即時崩壊性または溶解性投与形態は、医薬上活性剤の迅速な吸収、特にバツカルおよび舌下吸収に有用である。即時溶融投与形態は、典型的な固形投与形態、例えば、キャプレットおよび錠剤を嚥下するのが困難な患者、例えば高齢および小児患者に有益である。さらに、即時溶融投与形態は、例えば、チュアブル投与形態（ここに、活性剤が患者の口内に滞在する時間が味のマスクングの量および患者が活性剤を飲み込む勇気に反しうる程度を決定する重要な役割を果たす）と関連する欠点を回避する。

【0222】

医薬組成物（美容調製物を包含する）は、本明細書中に記載の1以上のサーチュイン調節化合物を約0.00001~100重量%、例えば、0.001~10重量%または0.1%~5重量%含む。別の実施態様において、医薬組成物は：（i）0.05ないし1000mgの本発明の化合物、またはその医薬上許容される塩、および（i i）0.1ないし2gの1種または複数の医薬上許容される賦形剤を含む。

【0223】

一の実施態様において、本明細書中に記載のサーチュイン調節化合物は、一般に局所薬物投与に適した局所担体を含み、かつ、いずれかの当該分野で知られたそのような材料を含む局所処方中に組み込まれる。局所担体は、所望の形態、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、油、溶液などにおいて組成物が提供されるように選択すればよく、天然または人工のいずれの材料から構成されてもよい。選択された担体が局所処方の活性剤または他の成分に不都合な影響を及ぼさないことが好ましい。本明細書中で使用するのに適当な局所担体の例は、水、アルコールおよび他の非毒性有機溶媒、グリセリン、鉱物油、シリコン、ワセリン、ラノリン、脂肪酸、植物油、パラベン、ワックスなどを包含する。

【0224】

処方は無色、無臭の軟膏、ローション、クリーム、マイクロエマルジョンおよびゲルであってもよい。

【0225】

サーチュイン調節化合物は軟膏中に組み込まれていてもよく、それは一般に、典型的にはペトロラタムまたは他のペトロリウム誘導体に基づいた半固体調製物である。使用されるべき特定の軟膏基剤は、当業者には明らかであるが、最適な薬物デリバリーを提供するもの、好ましくは、他の所望の特徴、例えば、皮膚軟化性などをよく提供するものである。他の担体またはビヒクルと同様に、軟膏基剤は、不活性で、安定で、非刺激性で、かつ非感作性でなければならない。

【0226】

サーチュイン調節化合物は、ローション中に組み込まれていてもよく、それは一般に、摩擦することなく皮膚表面に塗布されるべき調製物であり、典型的には、活性剤を含む固体粒子が水またはアルコール基剤中に存在する液体または半液体調製物である。ローションは、通常、固体の懸濁液であり、水中油型の液体油性エマルジョンからなっている。

【0227】

サーチュイン調節化合物は、クリーム中に組み込まれていてもよく、それは一般に、粘性液体または水中油型もしくは油中水型の半固体エマルジョンである。クリーム基剤は、水洗可能であり、油相、乳化剤および水相を含有する。油相は、一般に、ペトロラタムお

10

20

30

40

50

よび脂肪性アルコール、例えば、セチルまたはステアリルアルコールからなり、水相は通常、必須ではないが、油相を超える容量を有し、一般に、湿潤剤を含有する。クリーム処方中の乳化剤は、上掲の Remington's に説明されているように、一般に、非イオン性、アニオン性、カチオン性または両性界面活性剤である。

【0228】

サーチュイン調節化合物は、マイクロエマルジョン中に組み込まれていてもよく、それは一般に、界面活性剤分子の界面フィルムによって安定化された、2つの不混和性液体の、例えば、油および水の熱力学的に安定な等方性透明分散液である (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (New York: Marcel Dekker, 1992), volume 9)。

10

【0229】

サーチュイン調節化合物は、ゲル処方中に組み込まれていてもよく、それは一般に、小型無機粒子 (2相系) または担体液体を介して実質的に均一に分散された大型有機分子 (単層ゲル) のいずれかからなる懸濁液からなる半固体系である。ゲルは、一般に、水性担体液体を利用するが、同様にアルコールおよび油を担体液体として使用することができる。

【0230】

他の活性剤、例えば、他の抗炎症剤、鎮痛剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗生物質、ビタミン、抗酸化剤、および限定するものではないが、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)、カンファー誘導体、シンナメート (例えば、オクチルメトキシシンナメート)、ジベンゾイルメタン (例えば、ブチルメトキシジベンゾイルメタン)、p-アミノ安息香酸 (PABA) およびその誘導体、およびサリチレート (例えば、オクチルサリチレート) を包含する一般にサンスクリーン処方において見出される日焼け防止剤もまた、処方中に含まれていてもよい。

20

【0231】

ある特定の局所処方中、活性剤は、処方の約0.25重量%~75重量%、好ましくは処方の約0.25重量%~30重量%、より好ましくは処方の約0.5重量%~15重量%、最も好ましくは約1.0重量%~10重量%の量で存在する。

【0232】

眼の状態は、例えば、サーチュイン調節化合物の全身、局所、眼球内注射によって、またはサーチュイン調節化合物を放出する徐放性装置の挿入によって、治療または予防することができる。サーチュイン蛋白のレベルおよび/または活性を増加するサーチュイン調節化合物は、医薬上許容される眼用ビヒクル中でデリバリーしてもよく、その結果、該化合物は、該化合物が眼の角膜および内部領域、例えば、前房、後房、硝子体、房水、硝子体液、角膜、虹彩/睫毛、水晶体、脈絡膜/網膜および強膜を浸透するのに十分な時間、眼の表面と接触したまま維持される。医薬上許容される眼用ビヒクルは、例えば、軟膏、植物油またはカプセル化剤であってもよい。別法では、本発明の化合物は、硝子体液または房水中に直接注射してもよい。さらなる別法において、該化合物は、眼の治療のために、全身投与、例えば、静脈内注入または注射によって投与してもよい。

30

【0233】

本明細書中に記載のサーチュイン調節化合物は、酸素を含まない環境中に貯蔵してもよい。例えば、レスベラトロールまたはその類似体は、経口投与用の密閉カプセル、例えば、Pfizer Inc. 社製の Capsugel 中で調製することができる。

40

【0234】

例えば生体外でサーチュイン調節化合物で処理された細胞は、対象に移植片を投与するための方法にしたがって投与することができ、それは、例えば、免疫抑制剤、例えば、シクロスポリンAの投与を伴ってもよい。医学的処方における一般的な原理について、読者は、Cell Therapy: Stem Cell Transplantation, Gene Therapy, and Cellular Immunotherapy、G. Morstyn & W. Sheridan編、Cambridge Univ

50

ersity Press, 1996; および Hematopoietic Stem Cell Therapy, E. D. Ball, J. Lister & P. Law, Churchill Livingstone, 2000 を参照のこと。

【0235】

サーチイン調節化合物の毒性および治療的効力は、細胞培養または実験動物における標準的な医薬的手法によって測定することができる。LD₅₀ は、集団の 50 % に対する致死投与量である。ED₅₀ は、集団の 50 % において治療効果のある投与量である。毒性および治療効果の間の投与比率 (LD₅₀ / ED₅₀) は、治療指数である。大きい治療指数を示すサーチイン調節化合物が好ましい。毒性副作用を示すサーチイン調節化合物を使用してもよいが、非感染細胞に対する損傷の可能性を最小限にし、それにより副作用を減少させるために、かかる化合物が罹患組織部位を標的とするようなデリバリー系を設計するよう注意しなければならない。

10

【0236】

細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒトにおける使用のための投与量範囲を処方するのに使用することができる。かかる化合物の投与量は、わずかな毒性または非毒性を伴う ED₅₀ を含む循環濃度範囲内にあればよい。該投与量は、使用される投与形態および利用される投与経路に依存して該範囲内で変化してもよい。いずれかの化合物について、治療上有効投与量は、最初、細胞培養アッセイから概算することができる。細胞培養中で測定された IC₅₀ (すなわち、症状の最大阻害の半分を達成する試験化合物の濃度) を包含する循環血漿濃度範囲を達成するために、動物モデルにおいて投与量を処方してもよい。かかる情報は、ヒトにおける有用な投与量をより正確に決定するために使用することができる。血漿レベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって測定すればよい。

20

【0237】

6. キット

また、本明細書中では、キット、例えば、治療目的のキットまたは細胞の寿命またはアポトーシスを調節するためのキットが提供される。キットは、例えば予め測定した投与量において、1 以上のサーチイン調節化合物を含んでいてもよい。キットは、細胞を化合物と接触させるための装置および使用説明書を含んでいてもよい。装置は、シリンジ、ステント、および対象中 (例えば、対象の血管) にサーチイン調節化合物を導入する、または対象の皮膚に該化合物を塗布するための他の装置を包含する。

30

【0238】

また別の実施態様において、本発明は、本発明のサーチインモジュレーターおよび別の治療剤 (組み合わせ治療および組み合わせ組成物において使用される同じもの) を互いに関連しているが、分離した投与形態で含む物体の組成物を提供する。「互いに関連した」なる語は、本明細書中で使用する場合、分離した投与形態が一緒にパッケージされるか、または分離した投与形態が同じ計画の一部として販売さて、投与される目的であることが容易に理解されるように、互いに接着していることを意味する。剤およびサーチイン調節化合物は、好ましくは、ブリスターパックまたは他のマルチチャンバーパッケージ中に一緒にパッケージされ、または使用者によって (例えば、2 つのコンテナ間の分割線上を裂くことによって) 分離されることができる連結した別々に密封されたコンテナ (例えば、ホイルパウチなど) としてパッケージされる。

40

【0239】

また別の実施態様において、本発明は、分離した容器中に、a) 本発明のサーチインモジュレーター、および b) 本明細書中の他の箇所に記載されたような別の治療剤を含むキットを提供する。

【0240】

本発明の方法の実施には、別記しないかぎり、当該分野の技術範囲内の細胞生物学、細胞培養、分子生物学、トランスジェニック生物学、微生物学、組み換え DNA、および免疫学の通常の技術を用いる。かかる技術は、文献中に十分に説明されている。例えば、M

50

olecular Cloning A Laboratory Manual, 第2版、Sambrook、FritschおよびManiatis編 (Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1989); DNA Cloning, ボリュームIおよびII (D. N. Glover編、1985); Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait編、1984); Mullisら、米国特許第4,683,195号; Nucleic Acid Hybridization (B. D. Hames & S. J. Higgins編、1984); Transcription And Translation (B. D. Hames & S. J. Higgins編、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); 論文、Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N. Y.); Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J. H. MillerおよびM. P. Calos編、1987, Cold Spring Harbor Laboratory); Methods In Enzymology, ボリューム154および155 (Wuら編)、Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (MayerおよびWalker編、Academic Press, London, 1987); Handbook Of Experimental Immunology, ボリュームI-IV (D. M. WeirおよびC. C. Blackwell編、1986); Manipulating the Mouse Embryo (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 1986)を参照のこと。

10

20

30

40

50

【0241】

実施例

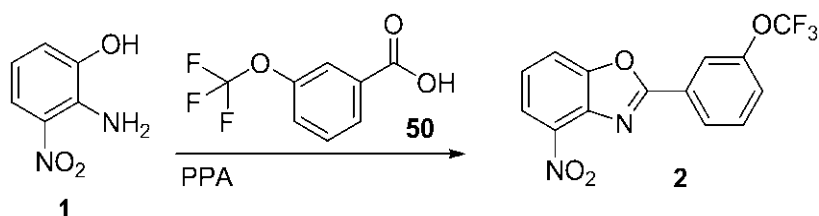
本発明は、ここに一般的に記載されており、本発明のある特定の態様および実施態様の単なる説明目的で包含するのであって、如何なる方法においても本発明を制限しようとするものではない下記の実施例を参照することにより、より容易に理解されるであろう。

【0242】

実施例1 N-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(化合物104)の合成

工程1) 4-ニトロ-2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール(2)の調製

【化26】



【0243】

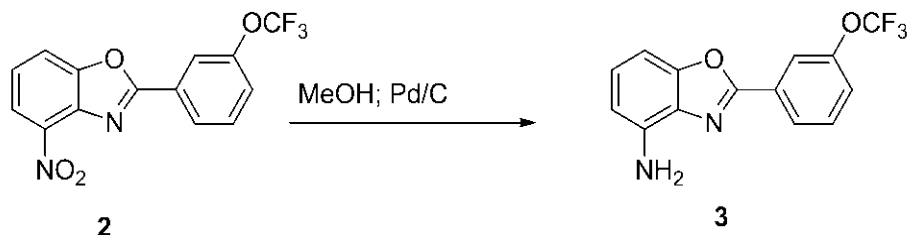
2-アミノ-3-ニトロフェノール(1; 2.00 g、0.0130モル)を10 mLのポリリン酸(PPA)に3-トリフルオロメトキシ安息香酸(50; 2.67 g、0.0130モル)と一緒に溶かした。反応混合物を165℃で3時間攪拌した。ついで、約100℃に冷却し、300 mLの水中に注意して注いだ。十分なNaOH固体を加えてpHを6にした。得られた固体を濾過により集め、水で洗浄し、乾燥させて800 mgの4-ニトロ-2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール2を明

褐色固体として得た。MS (ESI) $C_{14}H_7F_3N_2O_4$ としての計算値：324.04；測定値：325 [M+H]。適当なカルボン酸を用いて表1に示されるさらなる化合物と調製した。

【0244】

工程2) 2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-アミン(3)の調製：

【化27】



10

【0245】

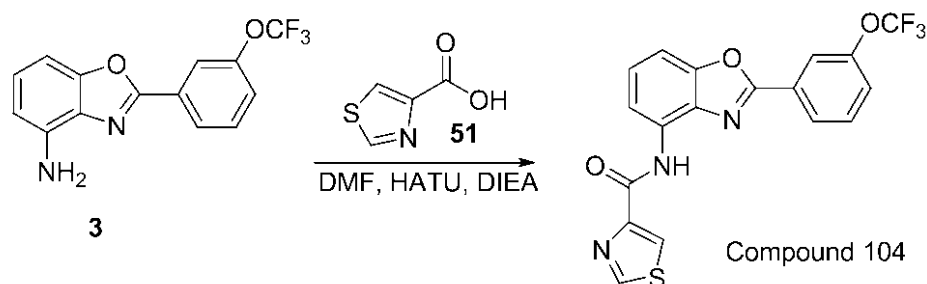
典型的な操作において、4-ニトロ-2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール(2；800mg、2.47ミリモル)を100mLのMeOHに溶かした。10%Pd/C(50mg)を加え、反応混合物を1気圧の水素下、室温で18時間攪拌した。得られた反応混合物をセライトを介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-アミン3(720mg、100%粗収率)を得た。MS (ESI) $C_{14}H_9F_3N_2O_2$ としての計算値：294.06；測定値：295 [M+H]。

20

【0246】

工程3) N-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(化合物104)の調製：

【化28】



30

【0247】

2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-アミン(3；68mg、0.23ミリモル)を2mLのDMFにチアゾール-4-カルボン酸(51；30mg、0.23ミリモル)、HATU(175mg、0.46ミリモル)およびDIEA(80μL、0.46ミリモル)と一緒に溶かした。得られた反応混合物を室温で18時間攪拌し、希水性NaHCO₃(10mL)を添加した。得られた固体を濾過で集め、水および水性MeOH(1:1)で洗浄し、乾燥させ、該生成物を灰白色固体として得た。0.1%TFAで緩衝化させた水性CH₃CNの混合液を利用する逆相HPLCを用いる付加的な精製により、N-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(化合物104)の分析上純粋なサンプルを得ることができた。MS (ESI) $C_{18}H_{10}F_3N_3O_3S$ としての計算値：405.04；測定値：406 [M+H]。

40

【0248】

表1に示されるさらなる化合物を、この工程に示される一般的なアミドカップリング操作に従って、適当なカルボン酸を用いることで調製した。

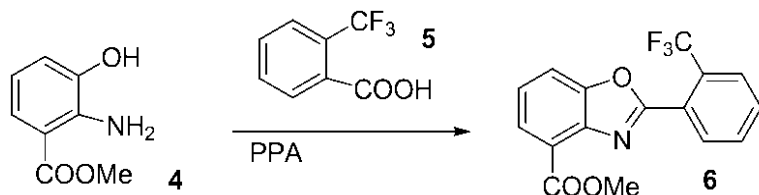
【0249】

50

実施例2 N-(チアゾール-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキサミド(化合物137)の合成:

工程1) メチル2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキシレート(6)の調製:

【化29】



10

【0250】

メチル2-アミノ-3-ヒドロキシベンゾエート(4; 0.5 g、3ミリモル)および2-(トリフルオロメチル)安息香酸(5; 0.57 g、3ミリモル)を20 mLのPPAに溶かした。反応混合物を140℃で3時間攪拌させた。反応混合物を約100℃に冷却し、50 mLの水で注意して希釈した。得られた固体を濾過で集め、乾燥させた。クロマトグラフィーによる精製に付し、メチル2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキシレート6(0.3 g、31%)を得た。MS(E SI) $C_{16}H_{10}F_3NO_3$ としての計算値: 321.04; 測定値: 322 [M+H]。

20

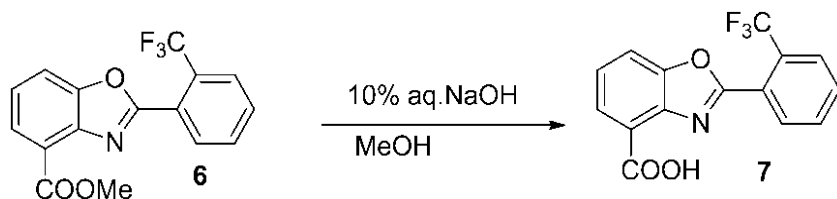
【0251】

表1に示されるさらなる化合物を、この工程に示される一般的な操作に従って、適当なカルボン酸を用いることで調製した。

【0252】

工程2) 2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボン酸(7)の調製:

【化30】



30

【0253】

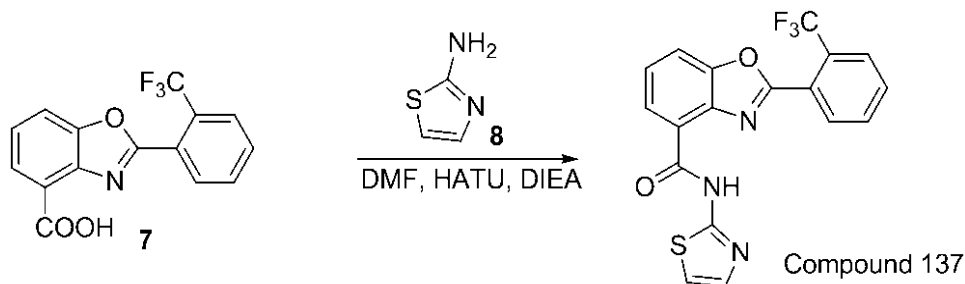
メチル2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキシレート(6; 0.3 g、0.9ミリモル)を10 mLの10%水性NaOHに5 mLのMeOHと一緒に溶かした。反応混合物を還流下で30分間攪拌し、ついで減圧下で濃縮した。得られた残渣を50 mLの水で希釈し、十分な1N HClを加えて、pHを5に調整した。得られた固体を濾過で集め、2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボン酸7(0.25 g、85%)に乾燥させた。MS(E SI) $C_{15}H_8F_3NO_3$ としての計算値: 307.05; 測定値: 308 [M+H]。

40

【0254】

工程3) N-(チアゾール-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキサミド(化合物137)の調製:

【化 3 1】



【0 2 5 5】

2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボン酸(7; 92 mg、0.3ミリモル)を2 mLのDMFにチアゾール-2-アミン(8; 30 mg、0.3ミリモル)、HATU(228 mg、0.6ミリモル)およびDIEA(104 μ L、0.6ミリモル)と一緒に溶かした。反応混合物を室温で18時間攪拌した。ついで、EtOAc(25 mL)で希釈し、水(2 x 5 mL)で洗浄した。有機層を乾燥(Na_2SO_4)させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ペンタンで、ついで90%ペンタン、10%EtOAcでの勾配溶出)に付して精製し、N-(チアゾール-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキサミド(化合物137)を得た。MS(ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_3$ としての計算値: 389.04; 測定値: 390 [M+H]。

【0 2 5 6】

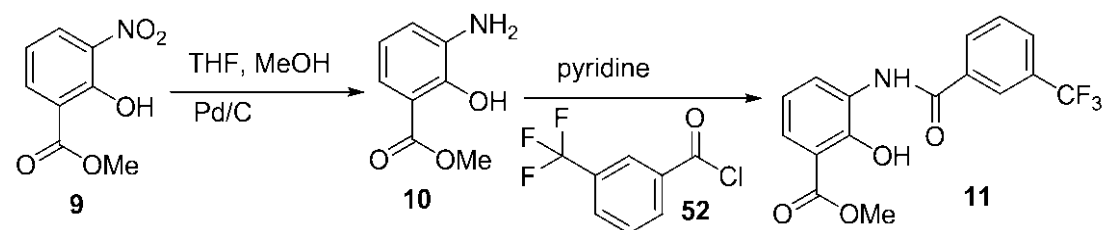
表1に示されるさらなる化合物を、この工程に示される一般的なアミドカップリング操作に従って、適当なアミドを用いることで調製した。

【0 2 5 7】

実施例3: N-(チアゾール-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボキサミド(化合物107)の合成:

工程1) メチル2-ヒドロキシ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ベンゾエート(11)の調製:

【化 3 2】



【0 2 5 8】

メチル2-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾエート(9; 1.00 g)を100 mLのTHF/MeOHの2:1溶液に溶かした。10%Pd/C(100 mg)を添加した後、反応混合物を、1気圧の水素下、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、実質的に定性的な収量の粗メチル3-アミノ-2-ヒドロキシベンゾエートを得た。

【0 2 5 9】

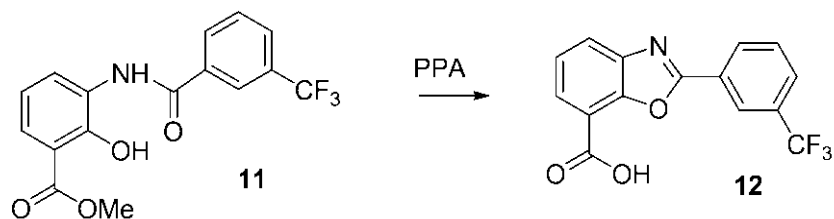
後の工程では、メチル3-アミノ-2-ヒドロキシベンゾエート10(850 mg、5.1ミリモル)を15 mLのピリジンに3-トリフルオロメチルベンジルクロリド(52; 0.75 mL、5.1ミリモル)と一緒に10°Cで溶解させた。得られた反応混合物を室温で18時間攪拌し、ついで250 mLのEtOAcで希釈した。有機層を希1N HCl(3 x 50 mL)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、減圧下で濃縮して1.70 gの粗メチル2-ヒドロキシ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ベンゾエート11を明橙色固体として得た。この物質を次の工程のためにさらに精製す

ることなく用いた。MS (ESI) $C_{16}H_{12}F_3NO_4$ としての計算値：339.07；測定値：340 [M+H]。

【0260】

工程2) 2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボン酸(12)の調製：

【化33】



10

【0261】

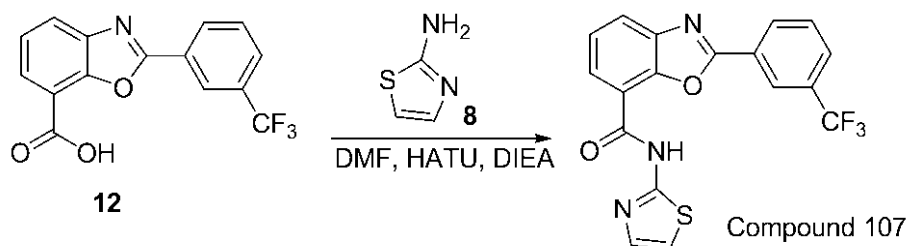
上記のように調製した粗メチル2-ヒドロキシ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾアミド)ベンゾエート(11；1.70g、5.1ミリモル)を10mLのポリリン酸(PPA)に溶かし、140℃で4時間攪拌した。ついで、反応混合物を約100℃に冷却し、150mLの H_2O に注意して注いだ。十分なNaOH固体を該混合物に加え、pHを6に調整した。得られた固体を濾過で集め、水で洗浄し、乾燥させ、550mgの2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボン酸12を明褐色固体として得た。MS (ESI) $C_{15}H_8F_3NO_3$ としての計算値：307.05；測定値：308 [M+H]。

20

【0262】

工程3) N-(チアゾール-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボキサミド(化合物107)の調製：

【化34】



30

【0263】

2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボン酸(12；92mg、0.3ミリモル)を2mLのDMFにチアゾール-2-アミン(8；30mg、0.3ミリモル)、HATU(228mg、0.6ミリモル)およびDIEA(104μL、0.6ミリモル)と一緒に溶解させた。反応混合物を室温で18時間攪拌させた。ついで、EtOAc(25mL)で希釈し、水(2x5mL)で洗浄した。有機層を乾燥(Na_2SO_4)させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、N-(チアゾール-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボキサミド(化合物107)を得た。MS (ESI) $C_{18}H_8F_3NO_3$ としての計算値：389.04；測定値：390 [M+H]。

40

【0264】

表1に示されるさらなる化合物を、この工程に示される一般的なアミドカップリング操作に従って、適当なアミンを用いることで調製した。

【0265】

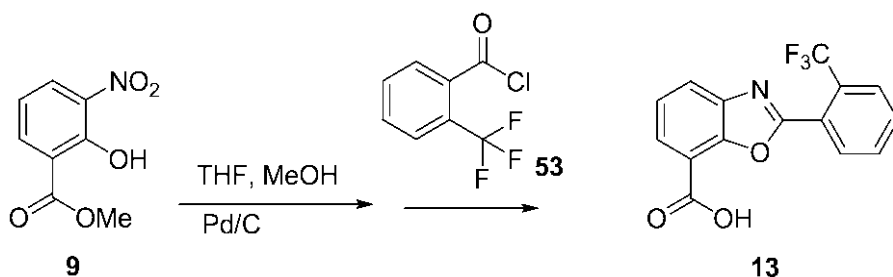
実施例4 N-(チアゾール-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボキサミド(化合物122)の合成：

工程1) 2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-

50

カルボン酸（13）の調製：

【化35】



10

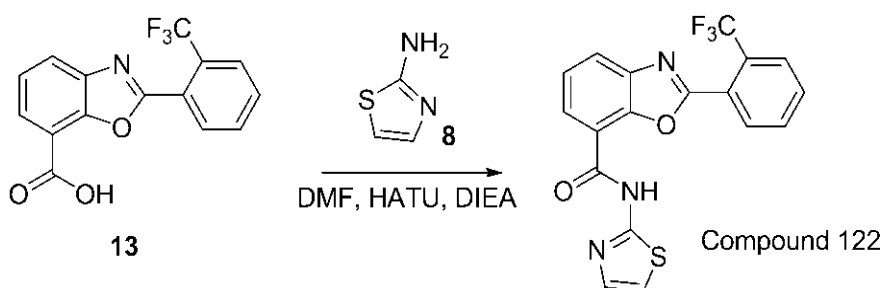
【0266】

メチル2-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾエート9および2-(トリフルオロメチル)ベンジルクロリドを用い、上記した合成経路に従って、2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボン酸13を調製した。MS (ESI) $C_{15}H_8F_3NO_3$ としての計算値：307.05；測定値：308 [M+H]。

【0267】

工程2) N-(チアゾール-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボキサミド(化合物122)の調製：

【化36】



20

【0268】

上記したのと同じ一般的アミドカップリング操作を利用し、HATU/DIEAおよび2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボン酸13を用いて、N-(4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボキサミド(化合物122)を調製した。MS (ESI) $C_{18}H_8F_3NO_3$ としての計算値：389.04；測定値：390 [M+H]。

30

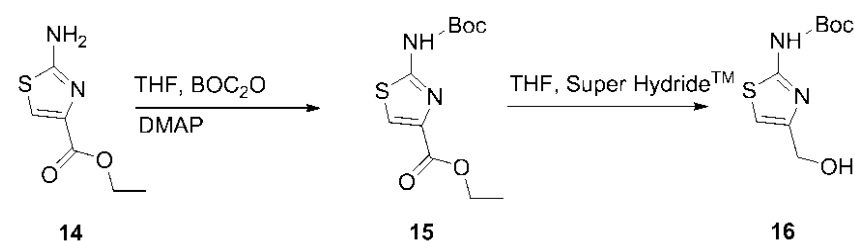
【0269】

実施例5 N-(4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボキサミド(化合物124)の合成：

工程1) tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イルカルバマート(16)の調製：

40

【化37】



【0270】

エチル2-アミノチアゾール-4-カルボキシレート(14；10.0 g、58.1ミリ

50

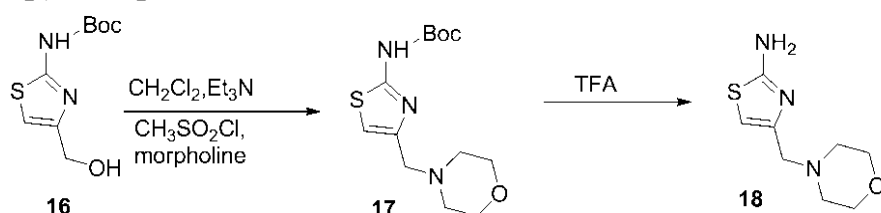
モル) を 150 mL の無水 THF に *tert*-ブチルカルボネート (BOC_2O 、12.67 g、58.1 ミリモル) および 10 mg の 4-(ジメチル)アミノピリジン (DAP) と一緒に溶解させた。反応混合物を 50 °C で 4 時間、ついで室温で 18 時間攪拌させた。ついで、減圧下で濃縮させて粘性油を得た。ペンタンを加え、得られた結晶性物質を濾過で集め、乾燥させて 10.5 g エチル 2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)チアゾール-4-カルボキシレート 15 を得た。この物質 (10.5 g、38.5 ミリモル) を 300 mL の無水 THF に溶かし、ドライアイス-アセトニトリル浴にて冷却した。ついで、1 M Super Hydride (登録商標) の THF (85 mL) 中溶液を 10 分間にわたって加えた。得られた反応混合物を -45 °C で 2 時間攪拌した。ついで、1 M Super Hydride (登録商標) の THF (35 mL) 中のさらなる部分を添加し、反応混合物をさらに -45 °C で 2 時間攪拌した。50 mL のブラインを添加することで、該反応物を -45 °C でクエンチさせた。室温に加温した後、該反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた混合物を EtOAc で抽出した。合した有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、6.39 g の *tert*-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イルカルバマート 16 (72 %) を得た。

10

【0271】

工程 2) 4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-アミン (18) の調製：

【化38】



20

【0272】

tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イルカルバマート (16; 2.0 g、8.7 ミリモル) を 25 mL の CH_2Cl_2 に Et_3N (1.82 mL、13.05 ミリモル) と一緒に溶かし、0 °C に冷却した。メタンスルホニルクロリド (0.85 mL、10.88 ミリモル) を添加し、得られた反応混合物を 0 °C で 60 分間攪拌した。ついで、モルホリン (3.0 mL、35 ミリモル) を加え、該反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を EtOAc に溶かし、希水性 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、減圧下で濃縮した。この物質をシリカゲルのショートカラムを介して濾過することで精製した。濾液を濃縮して 1.88 g の *tert*-ブチル 4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イルカルバマート 17 を得た。*tert*-ブチル 4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イルカルバマートを 20 mL の 25 % TFA/ CH_2Cl_2 を用いて室温で 18 時間処理することで Boc 基を除去した。高真空下で濃縮し、乾燥させることで、すべての溶媒を除去した後、得られた残渣をペンタン/EtOAc の混合物で処理して 2.17 g 4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-アミン 18 を白色固体として得た。

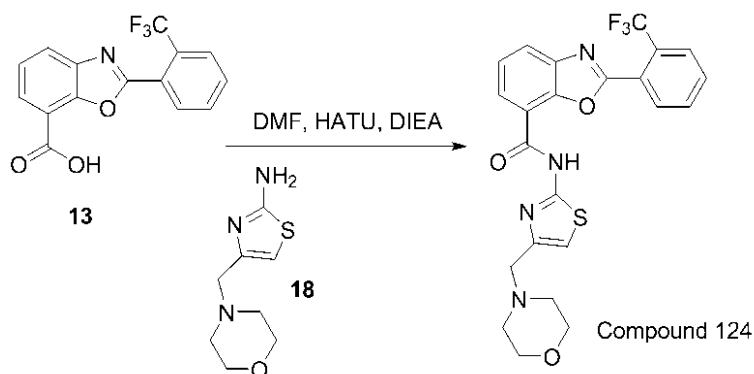
30

40

【0273】

工程 3) N-(4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボキサミド (化合物 124) の調製：

【化 3 9】



10

【 0 2 7 4】

上記したのと同じ一般的アミドカップリング操作を利用し、HATU/DIEA、2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボン酸13および4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-アミン18を用いて、N-(4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボキサミド(化合物124)を調製した。MS(E SI) $C_{23}H_{19}F_3N_4O_3S$ としての計算値: 488.12; 測定値: 489 [M+H]。

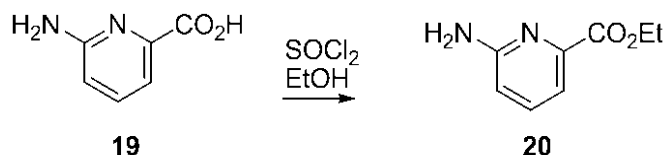
20

【 0 2 7 5】

実施例6 N-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボキサミド(化合物125)の合成:

工程1) エチル6-アミノピコリナート(20)の調製:

【化 4 0】



30

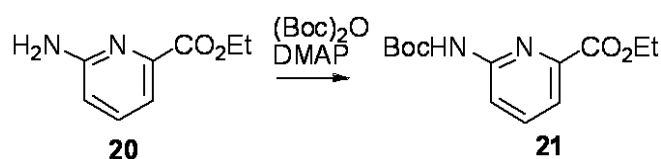
【 0 2 7 6】

2-アミノ-6-ピリジンカルボン酸(19; 6.0 g、43.5ミリモル)のエタノール(150 mL)中溶液に、SOCl₂(12.0 g、101ミリモル)を0℃で添加した。得られた反応混合物を還流下で12時間攪拌した。室温に冷却して、反応混合物を減圧下で濃縮した。十分なNa₂CO₃飽和水溶液を添加してpHを9に調整した。混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン(150 mL)を得られた残渣に加えた。混合物を室温で30分間激しく攪拌し、ついで濾過した。濾液を減圧下で濃縮してエチル6-アミノピコリナート20(5.5 g、76%)を得た。

【 0 2 7 7】

工程2) エチル6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピコリナート(21)の調製:

【化 4 1】



40

【 0 2 7 8】

エチル6-アミノピコリナート(20; 5.5 g、33ミリモル)のt-BuOH(120 mL)およびアセトン(40 mL)中溶液に、DMAP(0.08 g、0.66ミリモ

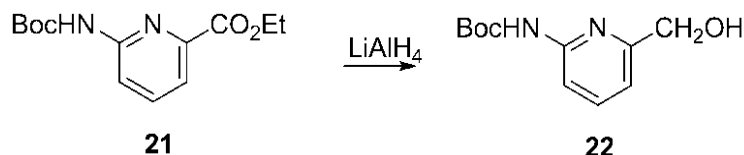
50

ル) および *tert*-ブチルジカルボナート (10.8 g、49.5 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して除去し、ヘキサン/ジクロロメタン (180 mL、3:1) の混合液を加えた。得られた混合物を -20 °C に 2 時間冷却した。得られた固体を濾過で集め、乾燥させてエチル 6-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ) ピコリナート 21 (11.0 g、91%) を得た。

【0279】

工程 3) *tert*-ブチル 6-(ヒドロキシメチル) ピリジン-2-イルカルバマート (22) の調製:

【化 42】



10

【0280】

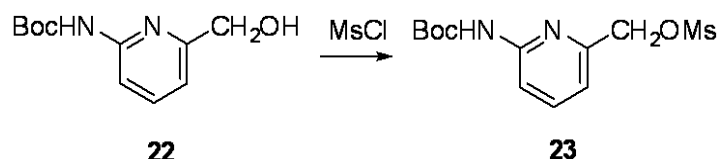
エチル 6-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ) ピコリナート (21; 11.0 g、33 ミリモル) の THF (120 mL) 中攪拌溶液に、窒素下にて、 LiAlH_4 (3.80 g、100 ミリモル) / THF (60 mL) を 0 °C で 30 分間にわたって添加した。反応混合物を 0 °C で 6 時間攪拌し、水 (2.0 mL) および 10% NaOH 溶液 (4.0 mL) を 0 °C で添加して注意してクエンチさせた。反応混合物を濾過し、濾液を乾燥 (Na_2SO_4) させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィー (1:1 石油エーテル: 酢酸エチル) に付して精製し、*tert*-ブチル 6-(ヒドロキシメチル) ピリジン-2-イルカルバマート 22 (3.0 g、41%) を得た。

20

【0281】

工程 4) (6-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ) ピリジン-2-イル) メチルメタンスルホナート (23) の調製:

【化 43】



30

【0282】

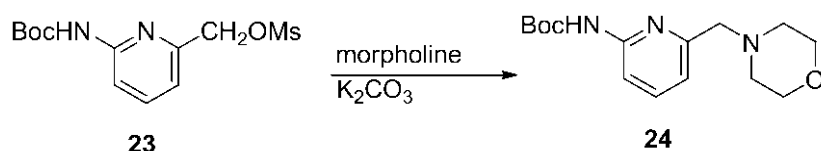
tert-ブチル 6-(ヒドロキシメチル) ピリジン-2-イルカルバマート (22; 3.0 g、13.4 ミリモル) および DIPEA (5.0 g、40 ミリモル) のアセトニトリル (30 mL) 中溶液に、 MsCl (2.0 g、17.4 ミリモル) を 0 °C で 30 分間にわたって添加し、該混合物を室温で 2 時間攪拌した。 NaHCO_3 飽和水溶液を添加して反応物をクエンチさせ、酢酸エチル (3 × 60 mL) で抽出した。合した有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、減圧下で濃縮し、本質的に定量の収量の粗 (6-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ) ピリジン-2-イル) メチルメタンスルホナート 23 を得た。

40

【0283】

工程 5) *tert*-ブチル 6-(モルホリノメチル) ピリジン-2-イルカルバマート (24) の調製:

【化 44】



50

【0284】

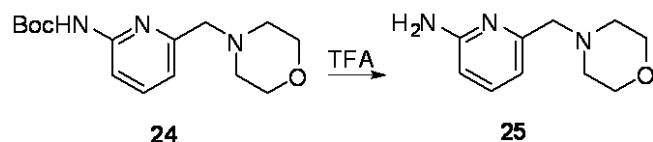
(6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-2-イル)メチルメタンスルホナート(23; 1.30 g、3.2ミリモル)、モルホリン(0.56 g、6.4ミリモル)および K_2CO_3 (1.30 g、9.6ミリモル)を含有するアセトニトリル(15 mL)中の混合物を室温で12時間攪拌した。 $NaHCO_3$ 飽和水溶液を加え、該混合物を減圧下で濃縮した。得られた水層をEtOAcで抽出した。合した有機層を乾燥(Na_2SO_4)させ、減圧下で濃縮し、tert-ブチル6-(モルホリノメチル)ピリジン-2-イルカルバマート24(0.78 g、83%)を得た。

【0285】

工程6) 6-(モルホリノメチル)ピリジン-2-アミン(25)の調製：

10

【化45】



【0286】

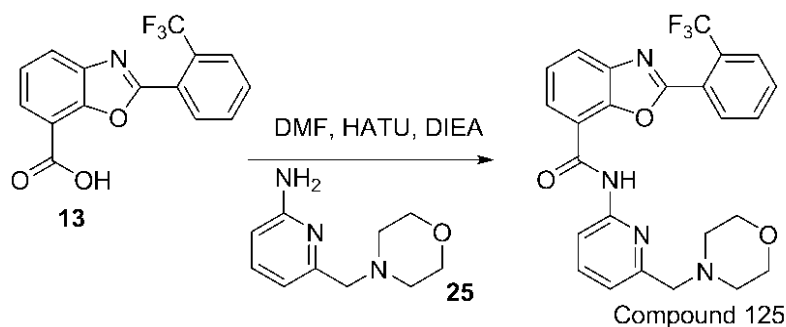
tert-ブチル6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イルカルバマート(24; 780 mg、2.6ミリモル)のジクロロメタン(10 mL)中溶液に、TFA(4.0 mL)を室温にて添加した。得られた反応混合物を室温で6時間攪拌し、ついで減圧下で濃縮した。十分な Na_2CO_3 飽和水溶液を得られた残渣に加え、そのpHを9に調整した。該混合物を酢酸エチル(3 x 25 mL)で抽出した。合した有機層を乾燥(Na_2SO_4)させ、減圧下で濃縮して6-(モルホリノメチル)ピリジン-2-アミン25(490 mg、95%)を得た。

20

【0287】

工程7) N-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボキサミド(化合物125)の調製：

【化46】



30

【0288】

上記したのと同じ一般的アミドカップリング操作を利用し、HATU/DIEAおよび6-(モルホリノメチル)ピリジン-2-アミン25を用いて、N-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-7-カルボキサミド(化合物125)を調製した。MS(ESI) $C_{25}H_{21}F_3N_4O_3$ としての計算値：482.16；測定値：483 [M+H]。

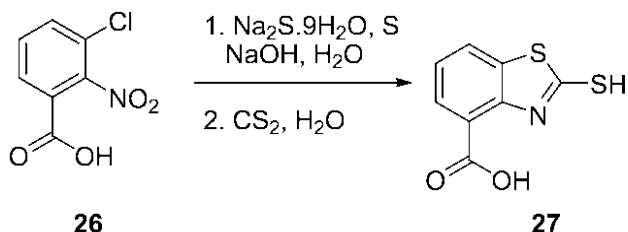
40

【0289】

実施例7 N-(チアゾール-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボキサミド(化合物112)の合成：

工程1) 2-メルカプトベンゾ[d]チアゾール-4-カルボン酸(27)の調製：

【化 4 7】



【0290】

ナトリウムスルフィド・ノナ水和物（1.3 kg）および硫黄（432 g）の水中懸濁液を50℃で1時間攪拌させ、アンバー色の固体を得た。1 N 水酸化ナトリウム（2.25 L）中の3-クロロ-2-ニトロ安息香酸（26；360 g）を上記したナトリウムスルフィド／硫黄混合物に添加した。得られた反応混合物を還流下で6時間攪拌させた。反応混合物を45℃に冷却し、二硫化炭素（216 mL）で処理し、ついで45℃で20時間攪拌させた。混合物を氷浴にて冷却し、氷酢酸を添加して注意して中和した。得られた固体を濾過で集め、氷冷水で洗浄し、飽和炭酸ナトリウム溶液中に懸濁させた。この混合物を濾過し、不溶性物質を除去した。該濾液を酢酸で酸性にした。得られた固体を濾過で集め、減圧下で乾燥させ、2-メルカプトベンゾ[d]チアゾール-4-カルボン酸27（34 g、9%）を得た。

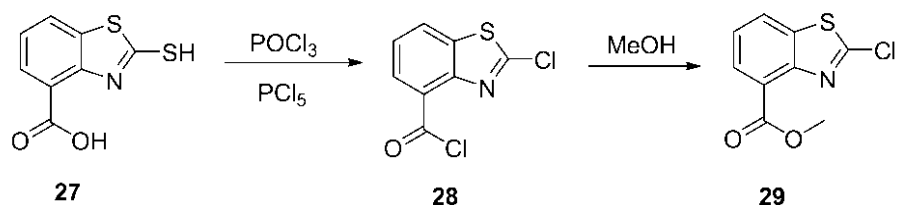
10

【0291】

工程2) メチル2-クロロベンゾ[d]チアゾール-4-カルボキシレート（29）の調製：

20

【化 4 8】



30

【0292】

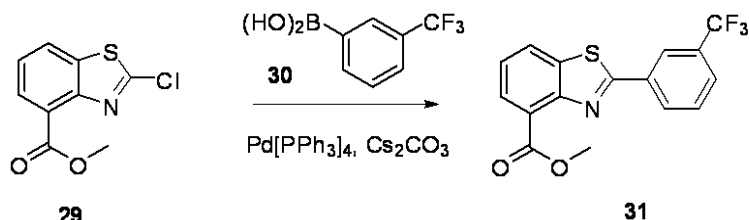
2-メルカプトベンゾ[d]チアゾール-4-カルボン酸（27；34 g）を五塩化リン（100 g）およびDMF（50 mL）のオキシ塩化リン（500 mL）中混合液に添加した。該溶液を3時間還流下で攪拌し、過剰のオキシ塩化リンを減圧下で蒸留させた。中間体28を含有する得られた残渣をメタノール中に注意して注ぎ、3時間攪拌させた。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をCH₂Cl₂とNaHCO₃水溶液の間に分配した。該有機層を分離し、乾燥（Na₂SO₄）させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィーによる精製に付し、メチル2-クロロベンゾ[d]チアゾール-4-カルボキシレート29（12 g、33%）を得た。MS（ESI）C₉H₆ClNO₂Sとしての計算値：226.98；測定値：228 [M+H]。

40

【0293】

工程3) メチル2-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボキシレート（31）の調製：

【化 4 9】



【0294】

メチル 2-クロロベンゾ[d]チアゾール-4-カルボキシレート (29; 0.25 g、1.1 ミリモル)、3-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (30; 0.25 g、1.3 ミリモル)、Cs₂CO₃ (0.71 g、2.2 ミリモル) および Pd[PPh₃]₄ (0.064 g、0.055 ミリモル) を含有する、ジオキサン：水：EtOH (50 mL、4：1：0.5) 中の混合物を 80℃ で 3 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を EtOAc と水の間に分配した。2 層を分離し、有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィーによる精製に付し、メチル 2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボキシレート 31 (0.33 g、88%) を得た。MS (ESI) C₁₆H₁₀F₃NO₂S としての計算値：337.04；測定値：338 [M+H]。

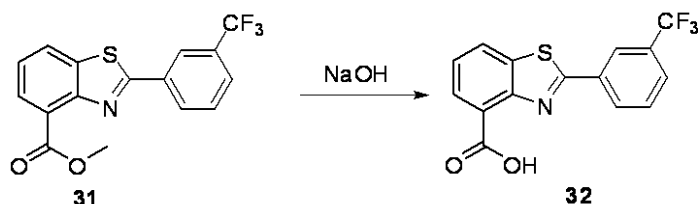
【0295】

表 1 に示されるさらなる化合物を、この工程に示される一般的な操作に従って、適当なボロン酸を用いることで調製した。

【0296】

工程 4) 2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボン酸 (32) の調製：

【化 5 0】



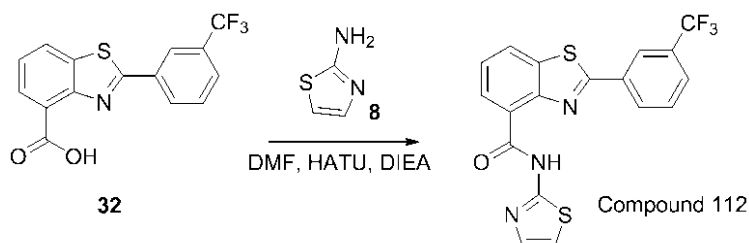
【0297】

メチル 2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボキシレート (31; 0.33 g、0.98 ミリモル) の H₂O/メタノール (30 mL、1：1) 中溶液に、NaOH (78 mg、2 ミリモル) を 0℃ で添加した。得られた反応混合物を 0℃ で 4 時間撹拌させた。ついで、十分な 1 N HCl を加え、pH を 5 に調節した。得られた固体を濾過で集め、水で洗浄し、減圧下で乾燥させ、2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボン酸 32 (0.29 g、92%) を得た。MS (ESI) C₁₅H₈F₃NO₂S としての計算値：323.04；測定値：324 [M+H]。

【0298】

工程 5) N-(チアゾール-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボキサミド (化合物 112) の調製：

【化 5 1】



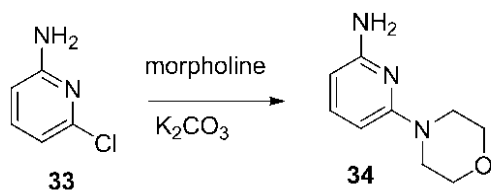
【0299】

上記したのと同じ一般的アミドカップリング操作を利用し、HATU/DIEAを用いて、N-(チアゾール-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボキサミド(化合物112)を調製した。MS(ESI)C₁₈H₁₀F₃N₃O₂S₂としての計算値：405.02；測定値：406[M+H]。

【0300】

実施例8 N-(6-モルホリノピリジン-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボキサミド(化合物152)の合成：工程1) 6-モルホリノピリジン-2-アミン(34)の調製：

【化 5 2】



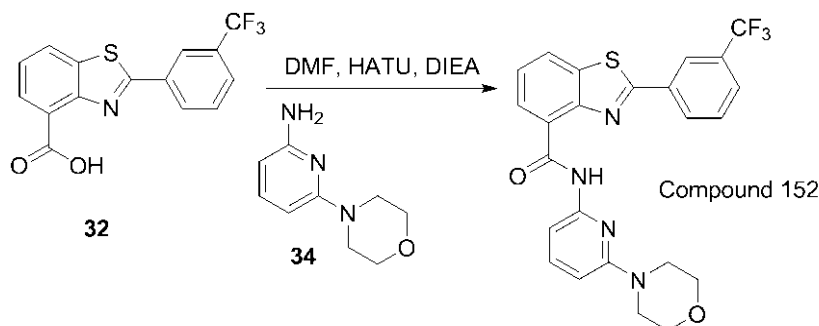
【0301】

4-クロロ-2-アミノピリジン(33；26g、0.20モル)、K₂CO₃(0.40モル)およびモルホリン(0.6モル)含有のDMSO(150mL)中混合物を190℃で10時間攪拌した。室温に冷却した後、該反応混合物を水(300mL)で希釈し、得られた混合物を酢酸エチル(4x150mL)で希釈した。合した有機層を水(3x25mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=10：1)に付して精製し、6-モルホリノピリジン-2-アミン34(17g、47%)を白色固体として得た。

【0302】

工程2) N-(6-モルホリノピリジン-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボキサミド(化合物152)の調製：

【化 5 3】



【0303】

上記したのと同じ一般的アミドカップリング操作を利用し、HATU、DIEA、2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボン酸32および6-モルホリノピリジン-2-アミン34を用いて、N-(6-モルホリノピリジン-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-

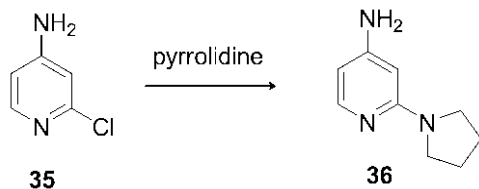
4-カルボキサミド（化合物152）を調製した。MS（ESI） $C_{24}H_{19}F_3N_4O_2S$ としての計算値：484.12；測定値：485 [M+H]。

【0304】

実施例9 N-（2-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-4-イル）-2-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボキサミド（化合物155）の合成：

工程1）2-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-4-アミン（36）の調製：

【化54】



10

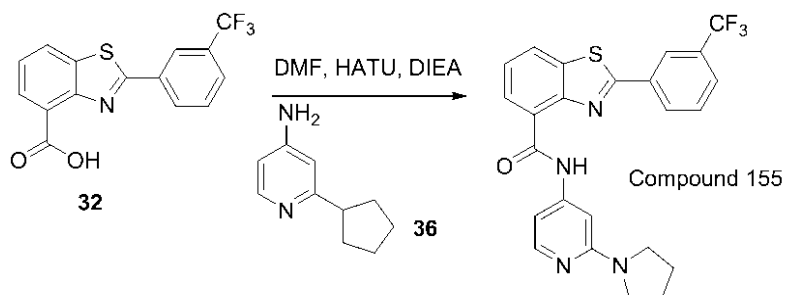
【0305】

2-クロロピリジン-4-アミン35を8の（6-モルホリノピリジン-2-アミン）の調製について上記したのと同じ反応条件に付した。モルホリンの代わりにアミン成分としてピロリジンを用いた。

【0306】

工程2）N-（2-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-4-イル）-2-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボキサミド（化合物155）の調製：

【化55】



30

【0307】

上記したのと同じ一般的アミドカップリング操作を利用し、HATU、DIEA、2-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボン酸32および2-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-4-アミン36を用いて、N-（2-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-4-イル）-2-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）ベンゾ[d]チアゾール-4-カルボキサミド（化合物155）を調製した。MS（ESI） $C_{24}H_{19}F_3N_4OS$ としての計算値：468.12；測定値：469 [M+H]。

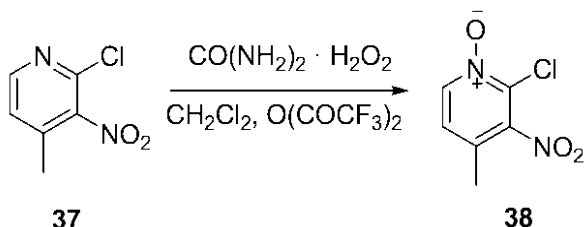
40

【0308】

実施例10 N-（チアゾール-2-イル）-2-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）チアゾロ[5,4-b]ピリジン-7-カルボキサミド（化合物110）の合成：

工程1）2-クロロ-4-メチル-3-ニトロピリジン 1-オキシド（38）の調製：

【化 5 6】



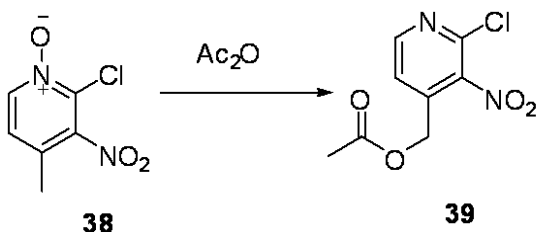
【0309】

2-クロロ-4-メチル-3-ニトロピリジン (37; 51.77 g、0.30 モル) およ
 び過酸化水素ウレアアダクト (59.22 g、0.63 モル) の CH_2Cl_2 (520 mL)
) 中溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (126 g、0.6 モル) を 0°C で 30 分間にわた
 って滴下した。得られた反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水
 溶液でクエンチさせ、十分な 0.5N HCl を添加し、 pH を 5 に調整した。得られた
 混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。合した有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、減圧下で
 濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、2-クロロ-4-メチル
 -3-ニトロピリジン 1-オキシドを白色固体 38 (47 g、83%) として得た。

【0310】

工程 2) (2-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル) メチルアセタート (39) の調
 製：

【化 5 7】



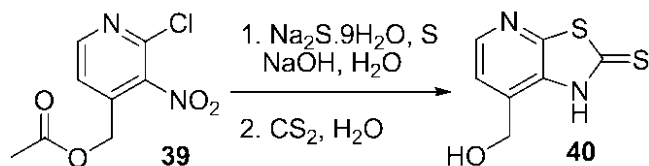
【0311】

2-クロロ-4-メチル-3-ニトロピリジン 1-オキシド (38; 2.93 g、15.
 6 ミリモル) を無水酢酸 (10 mL) に溶かし、 80°C で 90 分間攪拌した。反応混合物
 を減圧下で濃縮し、得られた残渣を CH_2Cl_2 と炭酸カリウム飽和水溶液の間に分配し
 た。二層を分け、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合した有機層を乾燥 (Na_2SO_4)
 させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、(2-ク
 ロロ-3-ニトロピリジン-4-イル) メチルアセタート 39 (1.3 g、36%) を得
 た。

【0312】

工程 3) 7-(ヒドロキシメチル) チアゾロ [5,4-b] ピリジン-2 (1H) -チオ
 ン (40) の調製：

【化 5 8】



【0313】

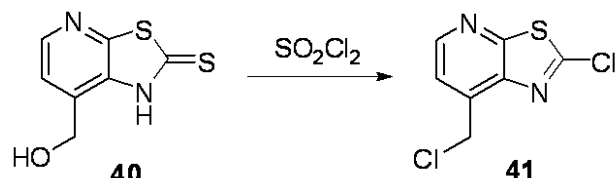
硫黄 (19.5 g、609 ミリモル) およびナトリウムスルフィド・ノナ水和物 (71.8
 g、300 ミリモル) の水 (80 mL) 中懸濁液を 50°C で 20 分間攪拌した。室温に冷
 却した後、(2-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル) メチルアセタート (39; 1
 9.5 g、84.5 ミリモル) および二硫化炭素 (19.5 mL、324 ミリモル) を添加

した。得られた反応混合物を70℃で6時間攪拌した。室温に冷却した後、該混合物を濾過し、濾液をHOAcで酸性にした。得られた混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合した有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィーによる精製に付し、7-(ヒドロキシメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2(1H)-チオン40(9.7g、58%)を得た。MS(ESI)C₇H₆N₂OS₂としての計算値：197.99；測定値：198[M+H]。

【0314】

工程4) 2-クロロ-7-(クロロメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン(41)の調製：

【化59】



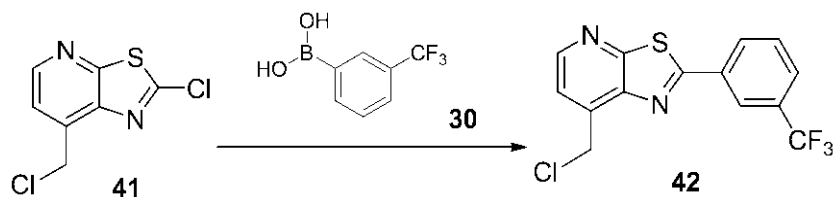
【0315】

7-(ヒドロキシメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2(1H)-チオン(40；3.6g、18ミリモル)を10mLのCH₂Cl₂にSO₂Cl₂(10mL)と一緒に溶かした。得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した。該溶液を氷および水の混合物中に注ぎ、別に2時間攪拌した。沈殿物を濾過で集めて乾燥させた。クロマトグラフィーによる精製に付し、2-クロロ-7-(クロロメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン41(1.36g、34%)を得た。MS(ESI)C₇H₄Cl₂N₂Sとしての計算値：217.95；測定値：219[M+H]。

【0316】

工程5) 7-(クロロメチル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン(42)の調製：

【化60】



【0317】

2-クロロ-7-(クロロメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン(41；110mg、0.5ミリモル)を2mLのジオキサン/水(4：1)に3-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(30；94mg、0.5ミリモル)、Pd(PPh₃)₄(3mg、0.0025ミリモル)およびNa₂CO₃(128mg、1.2ミリモル)と一緒にN₂下で溶かした。得られた反応混合物をマイクロ波反応器中120℃で20分間攪拌させた。該混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、7-(クロロメチル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン42(40mg、24%)を得た。MS(ESI)C₁₄H₈ClF₃N₂Sとしての計算値：328；測定値：329[M+H]。

【0318】

工程6) (2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-7-イル)メチルアセタート(43)の調製：

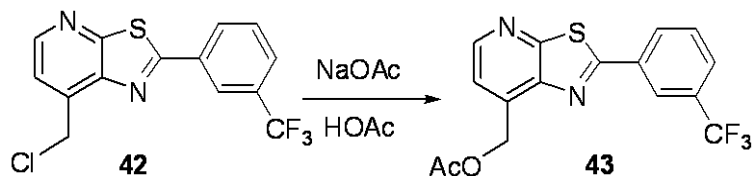
10

20

30

40

【化 6 1】



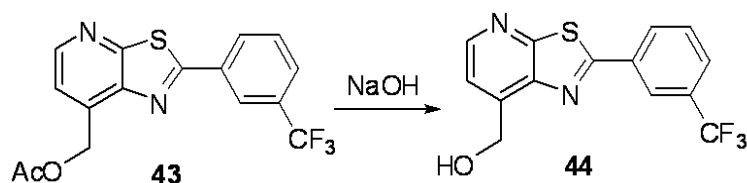
【0319】

7-(クロロメチル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン (**42**; 360 mg、1.1 ミリモル) を 2 mL の H O A c に酢酸ナトリウム (180 mg、2.2 ミリモル) と一緒に溶解させた。得られた反応混合物をマイクロ波反応器中 150℃ で 90 分間攪拌させた。該反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-7-イル)メチルアセタート **43** (272 mg、70%) を得た。MS (ESI) $C_{16}H_{11}F_3N_2O_2S$ としての計算値: 352.05; 測定値: 353 [M+H]。

【0320】

工程 7) (2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-7-イル)メタノール (**44**) の調製:

【化 6 2】



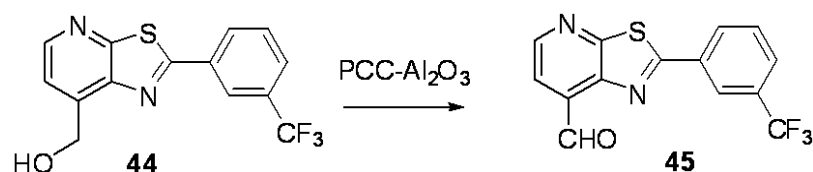
【0321】

(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-7-イル)メチルアセタート (**43**; 270 mg、0.77 ミリモル) を 30 mL のメタノールに 8 mL の 6 N 水性 NaOH と一緒に溶解させた。得られた反応混合物を還流下で 45 分間攪拌させた。室温に冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を 1 N HCl で酸性にした。該混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。合した有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-7-イル)メタノール **44** (224 mg、96%) を得た。MS (ESI) $C_{14}H_9F_3N_2OS$ としての計算値: 310.04; 測定値: 311 [M+H]。

【0322】

工程 8) 2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-7-カルボアルデヒド (**45**) の調製:

【化 6 3】



【0323】

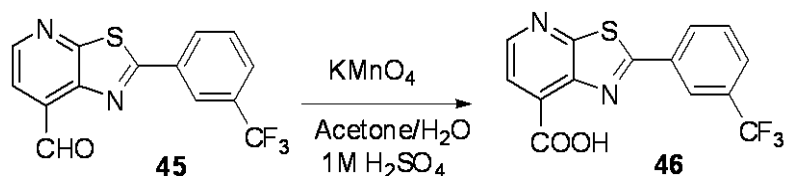
(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-7-イル)メタノール (**44**; 62 mg、0.2 ミリモル) を 20 mL の CH_2Cl_2 に PCC (129 mg、0.6 ミリモル)、 Al_2O_3 (500 mg) およびモレキュラーシーブ (500 mg) と一緒に溶解させた。得られた反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、つい

で濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-7-カルボアルデヒド 45 (30 mg、50%) を得た。MS (ESI) $C_{14}H_7F_3N_2O$ としての計算値：308.02；測定値：309 [M+H]。

【0324】

工程9) 2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-7-カルボン酸 (46) の調製：

【化64】



10

【0325】

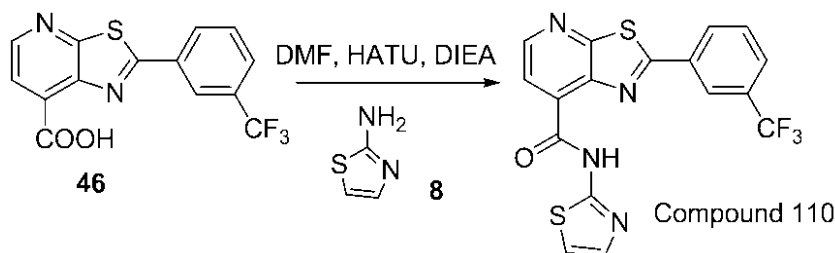
2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-7-カルボアルデヒド (45；90 mg、0.29ミリモル) を15 mLのアセトンに5 mLの1M H_2SO_4 と一緒に溶解させた。ついで、 $KMnO_4$ (366 mg、2.32ミリモル) を激しく撹拌しながら少しずつ添加した。得られた反応混合物を室温で2時間撹拌し、ついで濾過させた。濾液をさらに CH_2Cl_2 で抽出した。合した有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-7-カルボン酸 46 (62 mg、62%) を得た。MS (ESI) $C_{14}H_7F_3N_2O_2$ としての計算値：324.02；測定値：325 [M+H]。

20

【0326】

工程10) N-(チアゾール-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-7-カルボキサミド (化合物110) の調製：

【化65】



30

【0327】

2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-7-カルボン酸 (46；32 mg、0.1ミリモル) を1 mLのDMFにチアゾール-2-アミン (8；0.12ミリモル)、HATU (76 mg、0.2ミリモル) およびDIEA (26 mg、0.2ミリモル) と一緒に溶解させた。得られた反応混合物を50℃で12時間撹拌させた。室温に冷却した後、反応混合物を水(10 mL)で希釈し、得られた沈殿物を濾過で集めた。クロマトグラフィーによる精製に付し、N-(チアゾール-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-7-カルボキサミド (化合物110) (25 mg、62%) を得た。MS (ESI) $C_{17}H_9F_3N_4O$ としての計算値：406.02；測定値：407 [M+H]。

40

【0328】

実施例11

生物活性

質量分析に基づくアッセイを、SIRT1活性の調節因子を同定するために用いた。質量分析に基づくアッセイは、20個のアミノ酸残基を有するペプチドを以下のように利用

50

する：A c－E E－K（ビオチン）－G Q S T S S H S K（A c）N l e S T E G－K（5 T M R）－E E－N H₂（配列番号：1）（式中：K（A c）はアセチル化リジン残基であり、N l eはノルロイシンである）。ペプチドを、C－末端にてフルオロフォア 5 T M R（励起 540 nm／発光 580 nm）で標識化した。ペプチド基質の配列は、複数の修飾を伴う p 53 に基づく。さらに、メチオニンは合成および精製中に酸化されやすいので、配列に天然に存在するメチオニン残基をノルロイシンで置換した。

【0329】

質量分析アッセイを以下のように行う：0.5 μM ペプチド基質および 120 μM β N A D⁺を、反応バッファー（50 mM トリス－酢酸塩 pH 8, 137 mM N a C l, 2.7 mM K C l, 1 mM M g C l₂, 5 mM D T T, 0.05 % B S A）中で 25℃にて 25 分間 10 nM S I R T 1 と培養する。試験化合物を上記の反応物に加えてもよい。S i r T 1 遺伝子を、ベクターを含有する T7－プロモーターにクローン化し、B L 2 1（D E 3）に形質転換する。25 分の S I R T 1 との培養後、10 μL の 10 % ギ酸を反応を停止するために加える。反応物を、後の質量スペクトル解析のために密封し、凍結する。基質ペプチドの質量の測定は、脱アセチル化ペプチド（生成物）と比較したアセチル化の程度（すなわち、出発物質）の測定を可能にする。

【0330】

サーチュイン活性の阻害のコントロールを、反応の開始時の負の対照として 1 μL の 500 mM ニコチンアミドを加えることによって行う（例えば、最大サーチュイン阻害の測定を可能にする）。サーチュイン活性の活性化のコントロールを、化合物の代わりに 1 μL の D M S O と一緒に、10 nM のサーチュイン蛋白を用いて行い、アッセイの線形範囲内の所定の時点での基質の脱アセチル化の量を測定する。該時点は、試験化合物に用いられるものと同一であり、線形範囲内の終点は、速度の変化を示す。

【0331】

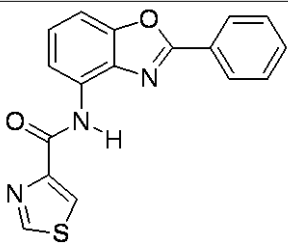
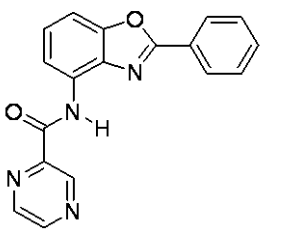
上記アッセイについて、S I R T 1 蛋白を以下のように発現および精製した。S i r T 1 遺伝子を、ベクターを含有する T7－プロモーターにクローン化し、B L 2 1（D E 3）に形質転換した。蛋白を、18℃にて一晚 N－末端 H i s－タグ融合蛋白としての 1 mM I P T G で誘導することによって発現し、30,000 x g で採取した。細胞を溶解バッファー（50 mM トリス－H C l, 2 mM トリス [2－カルボキシエチル] ホスフィン（T C E P）, 10 μM Z n C l₂, 200 mM N a C l）中にてリゾチームで溶解し、完全に溶解するために 10 分間さらに超音波処理した。蛋白を N i－N T A カラム（A m e r s h a m）に付して精製し、純粋な蛋白を含有するフラクションをプールし、濃縮し、サイジングカラム（S e p h a d e x S 200 26/60 グローバル）にかけて実行した。可溶性蛋白を含有するピークを回収し、イオン交換カラム（M o n o Q）上で実行した。勾配で溶出して（200 mM－500 mM N a C l）、純粋な蛋白を得た。該蛋白を濃縮し、透析バッファー（20 mM トリス－H C l, 2 mM T C E P）に対して一晚透析した。蛋白をアリコートし、さらに使用するまで－80℃にて凍結した。

【0332】

S I R T 1 を活性化した化合物を調節するサーチュインを上記のアッセイを用いて同定し、以下の表 1 に示す。化合物の活性化についての E C_{1.5} 値は、A（E C_{1.5} < 1.0 μM）、B（E C_{1.5} 1－25 μM）、C（E C_{1.5} > 25 μM）で表される。活性化率（fold activation）の最大 % を A（活性化率 > 150 %）または B（活性化率 < 150 %）で表す。

【0333】

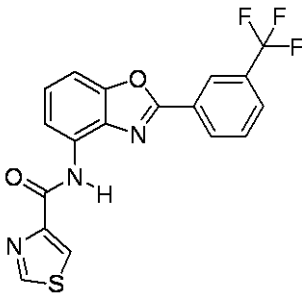
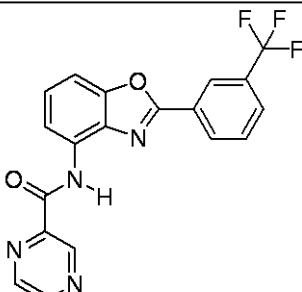
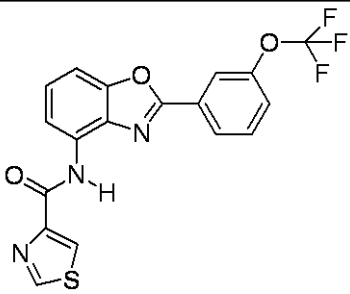
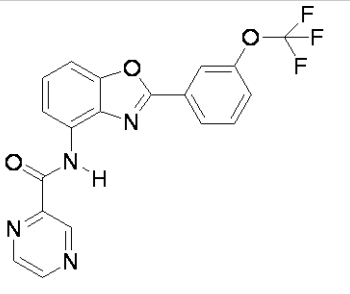
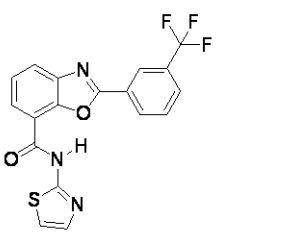
【表 1 - 1】

化合物番号	[M+H] +	構造式	EC1.5	活性化率 %
100	322		C	B
101	317		C	B

10

20

【表 1 - 2】

102	390		C	B
103	385		C	B
104	406		C	B
105	401		C	B
106	390		C	B

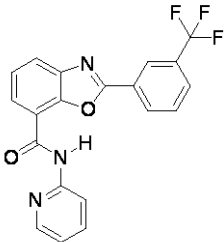
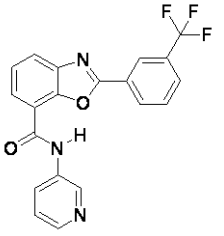
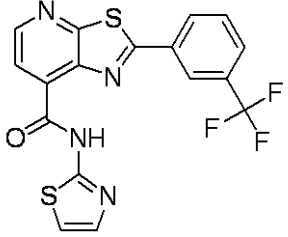
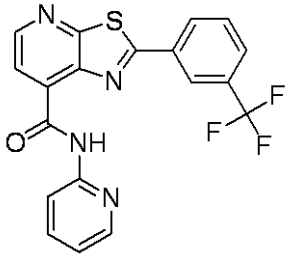
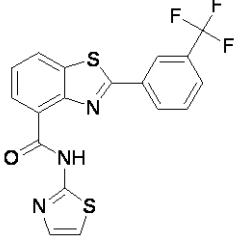
10

20

30

40

【表 1 - 3】

107	384		C	B
108	384		B	A
109	407		C	B
110	401		C	B
111	406		C	B

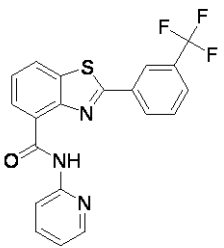
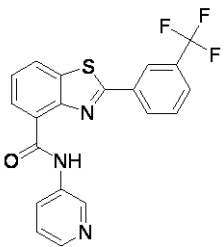
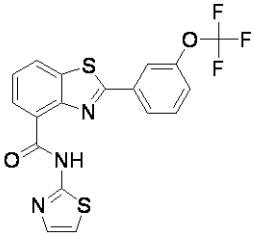
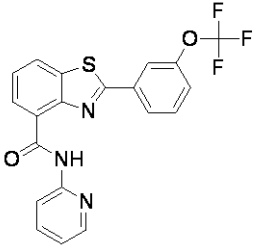
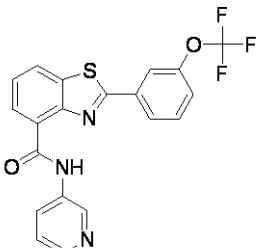
10

20

30

40

【表 1 - 4】

112	400		C	B
113	400		C	B
114	422		C	B
115	416		C	B
116	416		C	B

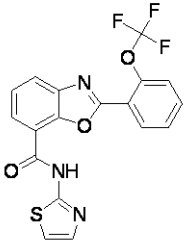
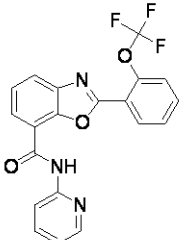
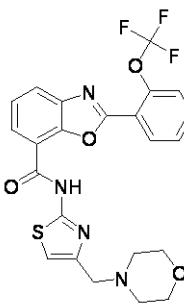
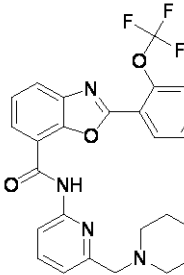
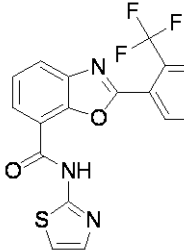
10

20

30

40

【表 1 - 5】

117	406		B	B
118	400		B	A
119	505		B	A
120	499		A	A
121	390		B	A

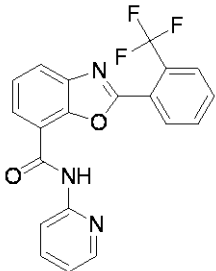
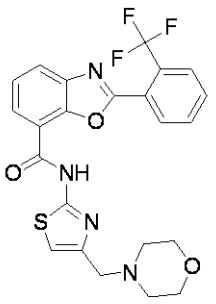
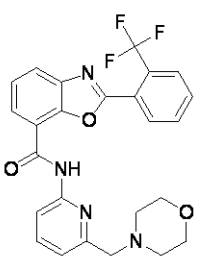
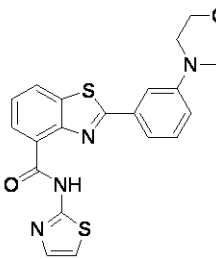
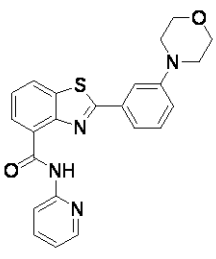
10

20

30

40

【表 1 - 6】

122	384		B	A
123	489		B	A
124	483		A	A
125	423		C	B
126	417		C	B

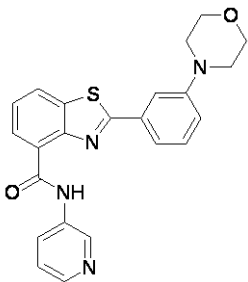
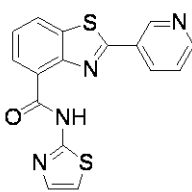
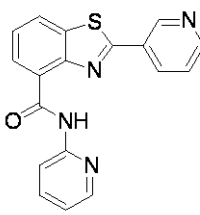
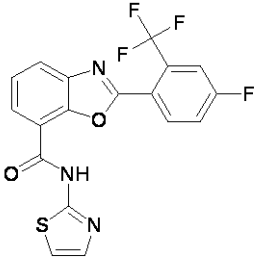
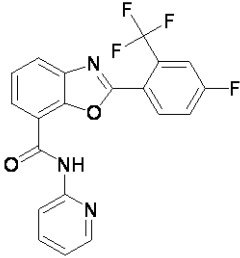
10

20

30

40

【表 1 - 7】

127	417		C	B
128	339		C	B
129	333		C	B
130	408		B	B
131	402		B	A

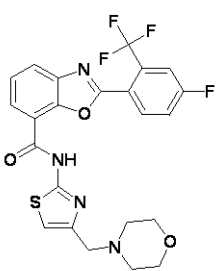
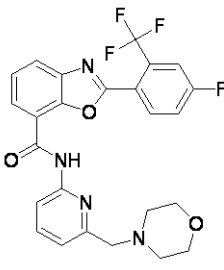
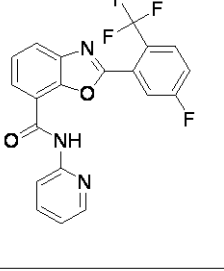
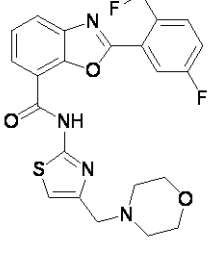
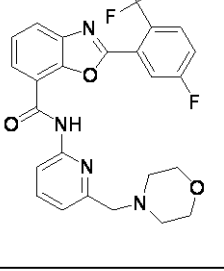
10

20

30

40

【表 1 - 8】

132	507		B	A
133	501		B	A
134	402		B	B
135	507		B	A
136	501		B	A

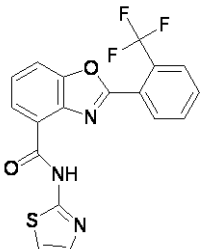
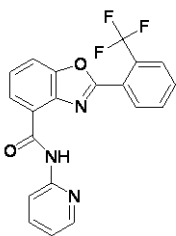
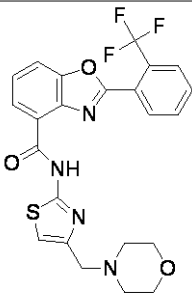
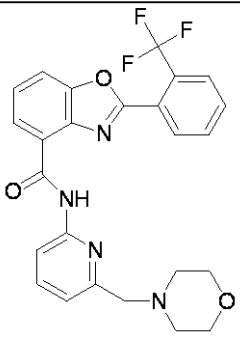
10

20

30

40

【表 1 - 9】

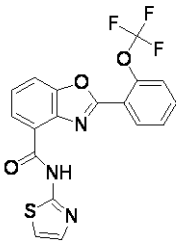
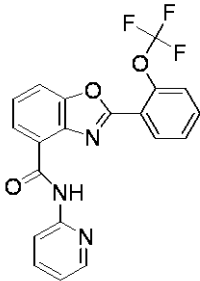
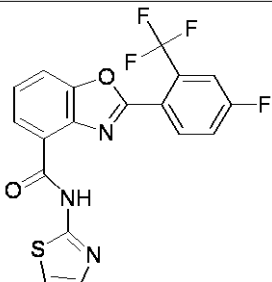
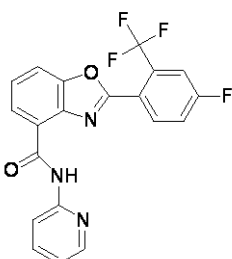
137	390		B	A
138	384		B	A
139	489		A	A
140	483		A	A

10

20

30

【表 1 - 1 0】

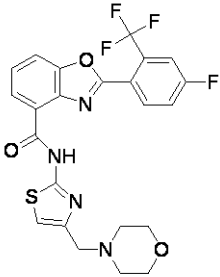
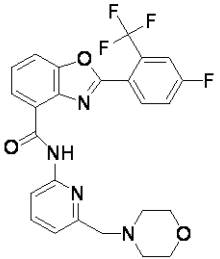
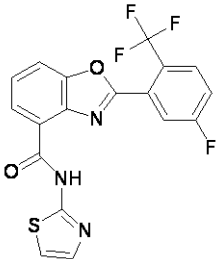
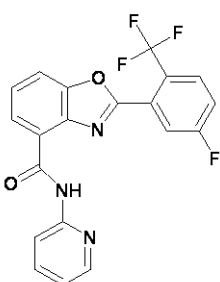
141	406		B	A
142	400		B	A
143	408		B	B
144	402		B	B

10

20

30

【表 1 - 1 1】

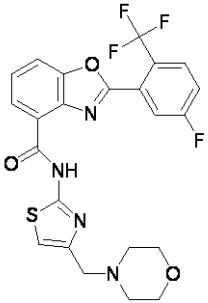
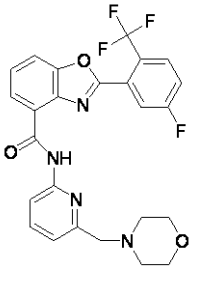
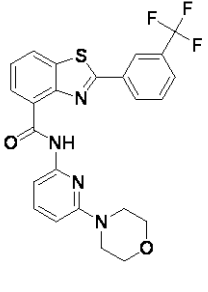
145	507		B	A
146	501		A	A
147	408		C	B
148	402		C	B

10

20

30

【表 1 - 1 2】

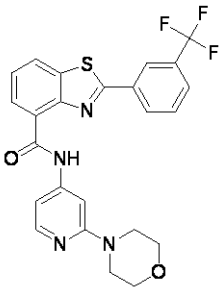
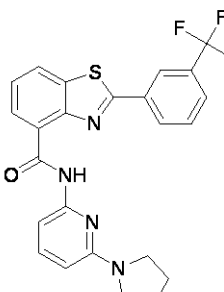
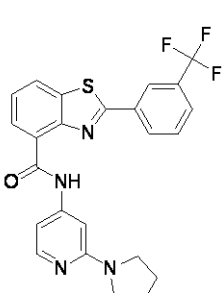
149	507		A	A
150	501		A	A
151	485		A	B

10

20

30

【表 1 - 1 3】

152	485		A	A
153	469		B	A
154	469		A	A

10

20

30

【0 3 3 4】

特定の実施態様において、上記した表に示される化合物 1 1 9、1 2 0、1 2 1、1 2 2、1 2 3、1 2 4、1 3 2、1 3 3、1 3 4、1 3 6、1 3 7、1 3 8、1 3 9、1 4 0、1 4 1、1 4 2、1 4 3、1 4 6、1 5 0、1 5 1、1 5 2、1 5 3 または 1 5 4 の一つから化合物を選択する。より具体的な態様において、化合物 1 4 0、1 4 6、1 5 0、1 5 1、1 5 2 または 1 5 4 の一つから化合物を選択する。

【0 3 3 5】

均等

本発明は、とりわけサーチイン活性化化合物およびその使用方法を提供する。対象発明の具体例が記載されているが、上記明細書は例示するものであって、限定するものではない。本発明の多くのバリエーションは、この明細書を精査した当業者には明らかになるであろう。本発明の全ての範囲は、特許請求の範囲およびそれらの均等物の全ての範囲、ならびに明細書およびかかるバリエーションを参照することによって決定されるべきである。

40

【0 3 3 6】

文献の引用

以下に挙げられたものを含む本明細書に記載された全ての刊行物および特許は、各刊行物または特許が出典明示により本明細書の一部を構成することを具体的かつ個別的に明示されているかのように出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する。

50

また、ゲノム研究所（T I G R）（www.tigr.org）および／または全米バイオテクノロジー情報センター（N C B I）（www.ncbi.nlm.nih.gov）によって維持されているもののような公共データベースへの登録に対応するアクセス番号を付けたポリヌクレオチドおよびポリペプチドも出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2009/053459										
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER												
Int. Cl.												
<i>C07D 413/12</i> (2006.01) <i>C07D 417/12</i> (2006.01) <i>C07D 263/57</i> (2006.01) <i>A61P 3/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/42</i> (2006.01) <i>A61P 3/10</i> (2006.01) <i>A61K 31/423</i> (2006.01) <i>C07D 277/66</i> (2006.01)												
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)												
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 practicable, search terms used)												
CA: Sub Structure Search based on formula (I)												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
X	Chemical Abstracts Accession No. 140:423660 & CAS Registry File RN 690635-67-7 & US 2004/0097485 A1 (BURKITT ET AL) 20 May 2004 See whole document esp. Abstract and claims	1-18										
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex												
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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											
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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											
"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)	"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											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 11 December 2009		Date of mailing of the international search report 15 DEC 2009										
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999		Authorized officer RICKY FUNG AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No : +61 2 6222 3648										

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2009/053459

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member		
US	20040097485	AU 2003270701	CA 2502429	EP 1556053
		WO 2004041285		

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

END OF ANNEX

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 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 27/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/12	
A 6 1 P 27/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
	C 0 7 D 417/14	

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

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 チ・ビー・ビュ

アメリカ合衆国 0 2 4 7 4 マサチューセッツ州アーリントン、ベイ・ステイト・ロード 7 9 番

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC52 CC62 DD12 DD34 DD52 EE01
 4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE13 FF07 HH07
 4C084 AA19 NA14 ZA02 ZA16 ZA20 ZA33 ZA42 ZA51 ZA75 ZA96
 ZB08 ZB09 ZB33 ZC02 ZC55
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC70 BC73 BC82 BC84 CB27 GA07 GA08
 GA09 GA10 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA20 ZA33
 ZA42 ZA45 ZA51 ZA75 ZA96 ZB08 ZB09 ZB26 ZB33 ZC02
 ZC55