

(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2007-513201**(P2007-513201A)**(43) 公表日 **平成19年5月24日(2007.5.24)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	4 C O 6 5
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 3 S	4 C O 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 43 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-543944 (P2006-543944)	(71) 出願人	506194128
(86) (22) 出願日	平成16年12月8日 (2004.12.8)		メディベイション, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年7月6日 (2006.7.6)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 941
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/041081		05, サンフランシスコ, ホーソーン
(87) 国際公開番号	W02005/055951		ストリート 55, スイート 610
(87) 国際公開日	平成17年6月23日 (2005.6.23)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	2003135482		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成15年12月8日 (2003.12.8)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	ロシア (RU)		弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 老化を遅らせるための方法および組成物

(57) 【要約】

本発明は、水素化ピリド(4, 3-b)インドールの誘導体を基にした薬理学的物質およびその使用を提供する。特に本発明は、老化を遅らせるため、個体または個体の細胞の寿命を延長させるため、ならびに/あるいは年齢に関連する徴候および/または病変を発症するかまたは発症する危険性を有する個体の生活の質を改善するために用いられ得る一連の水素化ピリド(4, 3-b)インドール(いくつかの誘導体)の老化プロテクターを提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物において老化を遅らせる方法であって、該方法は老化を遅らせるのに効果的な量の水素化ピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を哺乳動物に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールは、テトラヒドロピリド(4, 3-b)インドールである、方法。

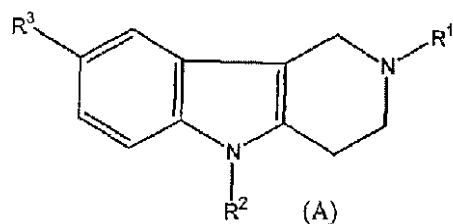
【請求項 3】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールは、ヘキサヒドロピリド(4, 3-b)インドールである、方法。 10

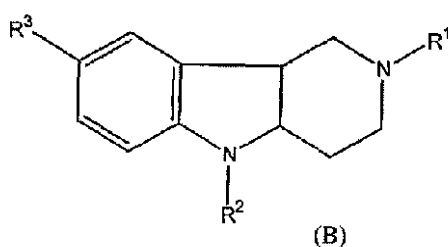
【請求項 4】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールは、式 10

【化 1】



または



20

であり、ここで：

R^1 は低級アルキルまたはアラルキルから選択され、

R^2 は水素、アラルキルまたは置換したヘテロアラルキルから選択され、

R^3 は水素、低級アルキルまたはハロゲンから選択される、方法。

【請求項 5】

請求項 2 に記載の方法であって、ここでアラルキルは $PhCH_2-$ であり、そして置換したヘテロアラルキルは $6-CH_3-3-Py-(CH_2)_2-$ である、方法。 30

【請求項 6】

請求項 2 に記載の方法であって、ここで

R^1 は CH_3- 、 CH_3CH_2- または $PhCH_2-$ から選択され、

R^2 は $H-$ 、 $PhCH_2-$ または $6-CH_3-3-Py-(CH_2)_2-$ から選択され、

R^3 は $H-$ 、 CH_3- または $Br-$ から選択される、方法。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールは：
シス(±)2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール； 40

2-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2, 8-ジメチル-5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2-メチル-5-(2-メチル-3-ピリジル)エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インド 50

ール；

2 - メチル - 8 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドールからなる群から選択される、方法。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールは、2 , 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドールである、方法。

【請求項 9】

請求項 1 または 8 に記載の方法であって、ここで薬学的に受容可能な塩は、薬学的に受容可能な酸性塩である、方法。

10

【請求項 10】

請求項 9 に記載の方法であって、ここで薬学的に受容可能な塩は、塩酸塩の酸性塩である、方法。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールは、2 , 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール二塩酸塩である、方法。

【請求項 12】

請求項 6 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

20

【請求項 13】

請求項 6 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3CH_2 - または $PhCH_2$ - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

【請求項 14】

請求項 6 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は $PhCH_2$ - であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

【請求項 15】

請求項 6 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は 6 - CH_3 - 3 - Py - (CH_2)₂ - であり、そして R^3 は H - である、方法。

【請求項 16】

請求項 6 に記載の方法であって、ここで R^2 は 6 - CH_3 - 3 - Py - (CH_2)₂ - である、方法。

30

【請求項 17】

請求項 6 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は H - または CH_3 - である、方法。

【請求項 18】

請求項 6 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は Br - である、方法。

【請求項 19】

哺乳動物において年齢に関連した脱毛の進行を遅らせる方法であって、該方法は年齢に関連した脱毛の進行を遅らせるのに効果的な量の水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を哺乳動物に投与することを含む、方法。

40

【請求項 20】

請求項 19 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールはテトラヒドロピリド (4 , 3 - b) インドールである、方法。

【請求項 21】

請求項 19 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールはヘキサヒドロピリドピリド (4 , 3 - b) インドールである、方法。

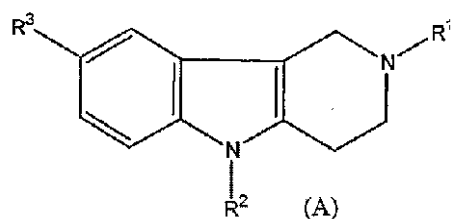
【請求項 22】

請求項 17 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールは式

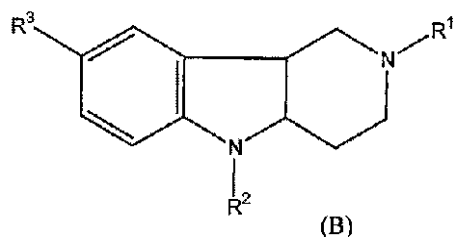
50

:

【化 2】



または



10

であり、ここで：

R^1 は低級アルキルまたはアラルキルから選択され、

R^2 は水素、アラルキルまたは置換したヘテロアラルキルから選択され、

R^3 は水素、低級アルキルまたはハロから選択される、方法。

【請求項 2 3】

請求項 2 2 に記載の方法であって、ここでアラルキルは PhCH_2 - であり、そして置換したヘテロアラルキルは $6\text{-CH}_3\text{-3-Py-(CH}_2)_2$ - である、方法。

【請求項 2 4】

請求項 2 2 に記載の方法であって、ここで

R^1 は CH_3 -、 CH_3CH_2 - または PhCH_2 - から選択され、

R^2 は H -、 PhCH_2 - または $6\text{-CH}_3\text{-3-Py-(CH}_2)_2$ - から選択され、

R^3 は H -、 CH_3 - または Br - から選択される、方法。

20

【請求項 2 5】

請求項 1 9 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4, 3-b) インドールは：
シス (±) 2, 8 - ジメチル - 2, 3, 4, 4a, 5, 9b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド [4, 3-b] インドール；

2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3-b] インドール；

2 - ベンジル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3-b] インドール；

2, 8 - ジメチル - 5 - ベンジル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3-b] インドール；

2 - メチル - 5 - (2 - メチル - 3 - ピリジル) エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3-b] インドール；

2, 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3-b] インドール；

2 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3-b] インドール；

2, 8 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3-b] インドール；

2 - メチル - 8 - ブロモ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3-b] インドールからなる群から選択される、方法。

40

【請求項 2 6】

請求項 2 5 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4, 3-b) インドールは 2, 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3-b] インドールである、方法。

【請求項 2 7】

請求項 1 9 または 2 6 に記載の方法であって、ここで薬学的に受容可能な塩は薬学的に受容可能な酸性塩である、方法。

【請求項 2 8】

請求項 1 9 に記載の方法であって、ここで薬学的に受容可能な塩は塩酸塩の酸性塩である、方法。

50

【請求項 29】

請求項 19 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4, 3-b) インドールは 2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール二塩酸塩である、方法。

【請求項 30】

請求項 24 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 -、 R^2 は H - であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

【請求項 31】

請求項 24 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3CH_2 - または $PhCH_2$ - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

10

【請求項 32】

請求項 24 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は $PhCH_2$ - であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

【請求項 33】

請求項 24 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は 6- CH_3 -3-Py-(CH_2)₂-であり、そして R^3 は H - である、方法。

【請求項 34】

請求項 24 に記載の方法であって、ここで R^2 は 6- CH_3 -3-Py-(CH_2)₂-である、方法。

【請求項 35】

請求項 24 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は H - または CH_3 - である、方法。

20

【請求項 36】

請求項 24 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は Br - である、方法。

【請求項 37】

哺乳動物において年齢に関連した体重減少の進行を遅らせる方法であって、該方法は年齢に関連した体重減少の進行を遅らせるのに効果的な量の水素化ピリド (4, 3-b) インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を哺乳動物に投与することを含む、方法。

【請求項 38】

請求項 37 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4, 3-b) インドールは、テトラヒドロピリド (4, 3-b) インドールである、方法。

30

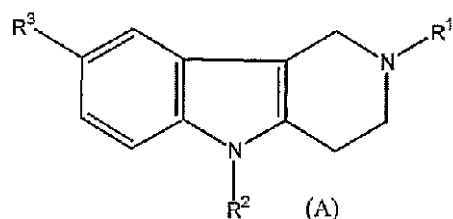
【請求項 39】

請求項 37 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4, 3-b) インドールは、ヘキサヒドロピリド (4, 3-b) インドールである、方法。

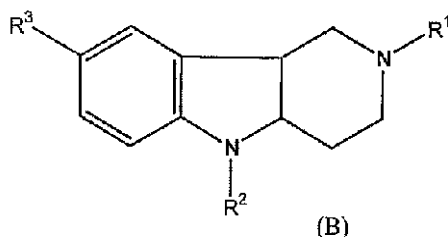
【請求項 40】

請求項 37 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4, 3-b) インドールは式：

【化 3】



または



40

であり、ここで：

R^1 は低級アルキルまたはアラルキルから選択され、

R^2 は水素、アラルキルまたは置換したヘテロアラルキルから選択され、

50

R³ は水素、低級アルキルまたはハロゲンから選択される、方法。

【請求項 4 1】

請求項 4 0 に記載の方法であって、ここでアラルキルは PhCH₂- であり、そして置換したヘテロアラルキルは 6-CH₃-3-Py-(CH₂)₂- である、方法。

【請求項 4 2】

請求項 4 0 に記載の方法であって、ここで

R¹ は CH₃-、CH₃CH₂- または PhCH₂- から選択され、

R² は H-、PhCH₂- または 6-CH₃-3-Py-(CH₂)₂- から選択され、

R³ は H-、CH₃- または Br- から選択される、方法。

【請求項 4 3】

請求項 3 7 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4, 3-b) インドールは：シス (±) 2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール；

2-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール；

2-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール；

2, 8-ジメチル-5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール；

2-メチル-5-(2-メチル-3-ピリジル)エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール；

2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール；

2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール；

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール；

2-メチル-8-プロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールからなる群から選択される、方法。

【請求項 4 4】

請求項 4 3 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4, 3-b) インドールは 2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールである、方法。

【請求項 4 5】

請求項 3 7 または 4 4 に記載の方法であって、ここで薬学的に受容可能な塩は、薬学的に受容可能な酸性塩である、方法。

【請求項 4 6】

請求項 4 5 に記載の方法であって、ここで薬学的に受容可能な塩は、塩酸塩の酸性塩である、方法。

【請求項 4 7】

請求項 3 7 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4, 3-b) インドールは 2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール二塩酸塩である、方法。

【請求項 4 8】

請求項 4 2 に記載の方法であって、ここで R¹ は CH₃- であり、R² は H- であり、そして R³ は CH₃- である、方法。

【請求項 4 9】

請求項 4 2 に記載の方法であって、ここで R¹ は CH₃CH₂- または PhCH₂- であり、R² は H- であり、そして R³ は CH₃- である、方法。

【請求項 5 0】

請求項 4 2 に記載の方法であって、ここで R¹ は CH₃- であり、R² は PhCH₂- であり、そして R³ は CH₃- である、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 5 1】

請求項 4 2 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は 6 - CH_3 - 3 - Py - $(CH_2)_2$ - であり、そして R^3 は H - である、方法。

【請求項 5 2】

請求項 4 2 に記載の方法であって、ここで R^2 は 6 - CH_3 - 3 - Py - $(CH_2)_2$ - である、方法。

【請求項 5 3】

請求項 4 2 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は H - または CH_3 - である、方法。

【請求項 5 4】

請求項 4 2 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は Br - である、方法。

10

【請求項 5 5】

哺乳動物において年齢に関連した視覚障害の開始を遅らせる方法であって、該方法は年齢に関連した視覚障害の開始を遅らせるのに効果的な量の水素化ピリド(4, 3 - b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を哺乳動物に投与することを含む、方法。

【請求項 5 6】

請求項 5 5 に記載の方法であって、ここで年齢に関連した視覚障害は年齢に関連した白内障である、方法。

【請求項 5 7】

20

請求項 5 6 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3 - b)インドールはテトラヒドロピリド(4, 3 - b)インドールである、方法。

【請求項 5 8】

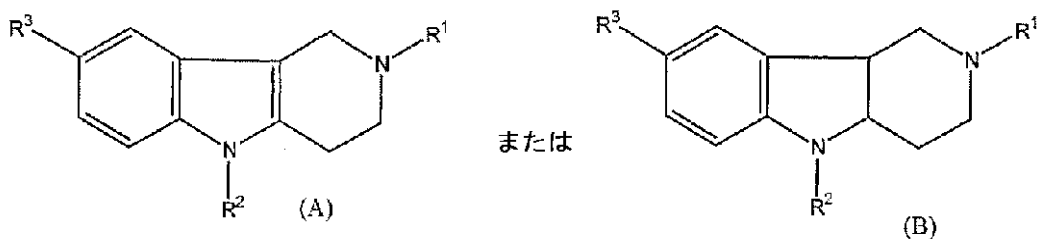
請求項 5 6 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3 - b)インドールはヘキサヒドロピリド(4, 3 - b)インドールである、方法。

【請求項 5 9】

請求項 5 6 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3 - b)インドールは式：

【化 4】

30



であり、ここで：

R^1 は低級アルキルまたはアラルキルから選択され、

R^2 は水素、アラルキルまたは置換したヘテロアラルキルから選択され、

40

R^3 は水素、低級アルキルまたはハロゲンから選択される、方法。

【請求項 6 0】

請求項 5 9 に記載の方法であって、ここでアラルキルは $PhCH_2$ - であり、そして置換したヘテロアラルキルは 6 - CH_3 - 3 - Py - $(CH_2)_2$ - である、方法。

【請求項 6 1】

請求項 5 9 に記載の方法であってここで

R^1 は CH_3 - 、 CH_3CH_2 - または $PhCH_2$ - から選択され、

R^2 は H - 、 $PhCH_2$ - または 6 - CH_3 - 3 - Py - $(CH_2)_2$ - から選択され、

R^3 は H - 、 CH_3 - または Br - から選択される、方法。

【請求項 6 2】

50

請求項 56 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4, 3 - b) インドールは：
 シス (±) 2, 8 - ジメチル - 2, 3, 4, 4a, 5, 9b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリ
 ド [4, 3 - b] インドール；
 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール；
 2 - ベンジル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール
 ；
 2, 8 - ジメチル - 5 - ベンジル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4,
 3 - b] インドール；
 2 - メチル - 5 - (2 - メチル - 3 - ピリジル) エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ
 - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール；
 2, 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル) - 2, 3, 4, 5
 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール；
 2 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール；
 2, 8 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インド
 ール；
 2 - メチル - 8 - プロモ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b]
 インドールからなる群から選択される、方法。

10

【請求項 63】

請求項 62 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4, 3 - b) インドールは 2
 , 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル) - 2, 3, 4, 5 -
 テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドールである、方法。

20

【請求項 64】

請求項 56 または 63 に記載の方法であって、ここで薬学的に受容可能な塩は、薬学的
 に受容可能な酸性塩である。

【請求項 65】

請求項 64 に記載の方法であって、ここで薬学的に受容可能な塩は、塩酸塩の酸性塩で
 ある。

【請求項 66】

請求項 56 に記載の方法であって、ここで、水素化ピリド (4, 3 - b) インドールは
 2, 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル) - 2, 3, 4, 5
 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール二塩酸塩である、方法。

30

【請求項 67】

請求項 61 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H であり、そ
 して R^3 は CH_3 - である、方法。

【請求項 68】

請求項 61 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3CH_2 - または $PhCH_2$ - で
 あり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

【請求項 69】

請求項 61 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は $PhCH_2$ -
 であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

40

【請求項 70】

請求項 61 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は 6 - CH_3 -
 3 - Py - (CH_2)₂ - であり、そして R^3 は H - である、方法。

【請求項 71】

請求項 61 に記載の方法であって、ここで R^2 は 6 - CH_3 - 3 - Py - (CH_2)₂
 - である、方法、

【請求項 72】

請求項 61 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、
 そして R^3 は H - または CH_3 - である、方法。

【請求項 73】

50

請求項 6 1 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は Br - である、方法。

【請求項 7 4】

請求項 1、8、11、19、26、29、37、44、47、55、56、63 または 66 に記載の方法であって、ここで前記哺乳動物はヒトである、方法。

【請求項 7 5】

請求項 7 4 に記載の方法であって、ここで前記ヒトは年配の人である、方法。

【請求項 7 6】

請求項 1、8、11、19、26、29、37、44、47、55、56、63 または 66 に記載の方法であって、ここで該方法は水素化ピリド (4, 3 - b) インドールの一日用量を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

10

【請求項 7 7】

哺乳動物の生活の質を改善する方法であって、該方法は哺乳動物の生活の質を改善するのに効果的な水素化ピリド (4, 3 - b) インドールまたはその薬学的に受容可能な塩のある量を哺乳動物に投与することを含む、方法。

【請求項 7 8】

請求項 7 7 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4, 3 - b) インドールはテトラヒドロピリド (4, 3 - b) インドールである、方法。

【請求項 7 9】

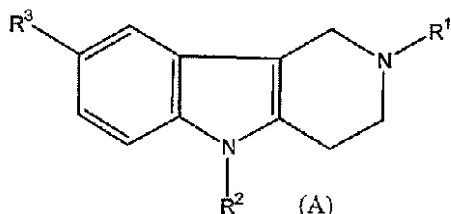
請求項 7 7 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4, 3 - b) インドールはヘキサヒドロピリド (4, 3 - b) インドールである、方法。

20

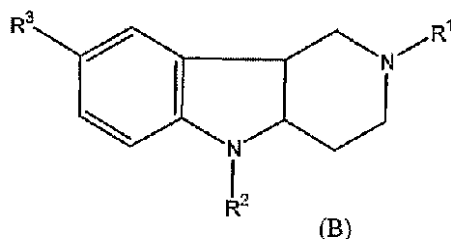
【請求項 8 0】

請求項 7 7 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4, 3 - b) インドールは式：

【化 5】



または



30

であり、ここで

R^1 は低級アルキルまたはアラルキルから選択され、

R^2 は水素、アラルキルまたは置換したヘテロアラルキルから選択され、

R^3 は水素、低級アルキルまたはハロゲンから選択される、方法。

【請求項 8 1】

請求項 8 0 に記載の方法であって、ここでアラルキルは $PhCH_2$ - であり、そして置換したヘテロアラルキルは 6 - CH_3 - 3 - Py - $(CH_2)_2$ - である、方法。

40

【請求項 8 2】

請求項 8 0 に記載の方法であって、ここで

R^1 は CH_3 -、 CH_3CH_2 - または $PhCH_2$ - から選択され、

R^2 は H -、 $PhCH_2$ - または 6 - CH_3 - 3 - Py - $(CH_2)_2$ - から選択され、

R^3 は H -、 CH_3 - または Br - から選択される、方法。

【請求項 8 3】

請求項 7 7 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4, 3 - b) インドールは：シス (±) 2, 8 - ジメチル - 2, 3, 4, 4a, 5, 9b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール；

2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール；

50

2 - ベンジル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール ;
2 , 8 - ジメチル - 5 - ベンジル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール ;
2 - メチル - 5 - (2 - メチル - 3 - ピリジル) エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール ;
2 , 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール ;
2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール ;
2 , 8 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール ;
2 - メチル - 8 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドールからなる群から選択される、方法。

【請求項 8 4】

請求項 8 3 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールは 2 , 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドールである、方法。

【請求項 8 5】

請求項 7 9 または 8 4 に記載の方法であって、ここで薬学的に受容可能な塩は、薬学的に受容可能な酸性塩である、方法。

【請求項 8 6】

請求項 8 5 に記載の方法であって、ここで薬学的に受容可能な塩は、塩酸塩の酸性塩である、方法。

【請求項 8 7】

請求項 7 7 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールは 2 , 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール二塩酸塩である、方法。

【請求項 8 8】

請求項 8 2 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

【請求項 8 9】

請求項 8 2 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3CH_2 - または $PhCH_2$ - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

【請求項 9 0】

請求項 8 2 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は $PhCH_2$ - であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

【請求項 9 1】

請求項 8 2 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は 6 - CH_3 - 3 - Py - (CH_2)₂ - であり、そして R^3 は H - である、方法。

【請求項 9 2】

請求項 8 2 に記載の方法であって、ここで R^2 は 6 - CH_3 - 3 - Py - (CH_2)₂ - である、方法。

【請求項 9 3】

請求項 8 2 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は H - または CH_3 - である、方法。

【請求項 9 4】

請求項 8 2 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は Br - である、方法。

【請求項 9 5】

哺乳動物の寿命を延長する方法であって、該方法は哺乳動物の寿命を延長するのに効果

10

20

30

40

50

的な量の水素化ピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を哺乳動物に投与することを含む、方法。

【請求項96】

請求項95に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールはテトラヒドロピリド(4, 3-b)インドールである、方法。

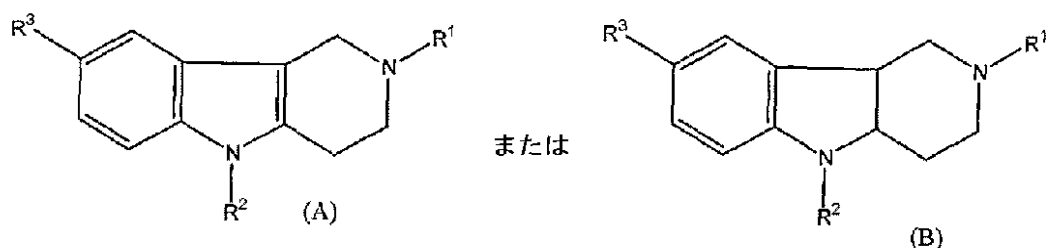
【請求項97】

請求項95に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールはヘキサピリド(4, 3-b)インドールである、方法。

【請求項98】

請求項95に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールは式 10

【化6】



20

であり、ここで：

R^1 は低級アルキルまたはアラルキルから選択され、

R^2 は水素、アラルキルまたは置換したヘテロアラルキルから選択され、

R^3 は水素、低級アルキルまたはハロから選択される、方法。

【請求項99】

請求項98に記載の方法であって、ここでアラルキルは $PhCH_2-$ であり、そして置換したヘテロアラルキルは 6- CH_3 -3-Py-(CH_2)₂-である、方法。

【請求項100】

請求項98に記載の方法であって、ここで

R^1 は CH_3- 、 CH_3CH_2- または $PhCH_2-$ から選択され、

R^2 は H-、 $PhCH_2-$ または 6- CH_3 -3-Py-(CH_2)₂- から選択され、

R^3 は H-、 CH_3- または Br- から選択される、方法。

【請求項101】

請求項98に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールは：
シス(±)2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2, 8-ジメチル-5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2-メチル-5-(2-メチル-3-ピリジル)エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2-メチル-8-プロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドールからなる群から選択される、方法。

50

【請求項 102】

請求項 101 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールは 2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドールである、方法。

【請求項 103】

請求項 95 または 102 に記載の方法であって、ここで薬学的に受容可能な塩は、薬学的に受容可能な酸性塩である、方法。

【請求項 104】

請求項 103 に記載の方法であって、ここで薬学的に受容可能な塩は、塩酸塩の酸性塩である、方法。

10

【請求項 105】

請求項 95 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールは 2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール二塩酸塩である、方法。

【請求項 106】

請求項 100 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

【請求項 107】

請求項 100 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3CH_2 - または $PhCH_2$ - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

20

【請求項 108】

請求項 100 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は $PhCH_2$ - であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

【請求項 109】

請求項 100 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は 6- CH_3 -3-Py-(CH_2)₂ - であり、そして R^3 は H - である、方法。

【請求項 110】

請求項 100 に記載の方法であって、ここで R^2 は 6- CH_3 -3-Py-(CH_2)₂ - である、方法。

30

【請求項 111】

請求項 100 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は H - または CH_3 - である、方法。

【請求項 112】

請求項 100 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は Br - である、方法。

【請求項 113】

哺乳動物において細胞の寿命を延ばす方法であって、該方法は哺乳動物において細胞の寿命を延ばすのに効果的な水素化ピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩のある量を哺乳動物に投与することを含む、方法。

【請求項 114】

請求項 113 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールはテトラヒドロピリド(4, 3-b)インドールである、方法。

40

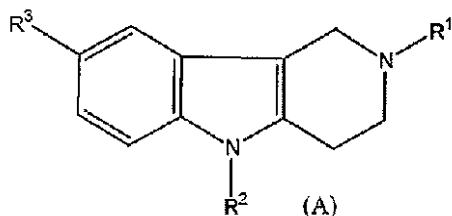
【請求項 115】

請求項 113 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールはヘキサヒドロピリド(4, 3-b)インドールである、方法。

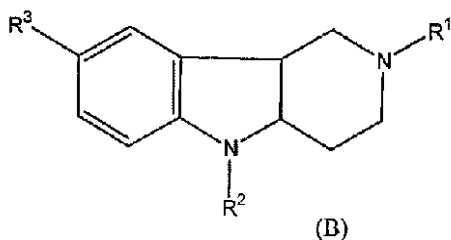
【請求項 116】

請求項 113 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールは式：

【化 7】



または



であり、ここで：

10

R^1 は低級アルキルまたはアラルキルから選択され、

R^2 は水素、アラルキルまたは置換したヘテロアラルキルから選択され、

R^3 は水素、低級アルキルまたはハロから選択される、方法。

【請求項 117】

請求項 116 に記載の方法であって、ここでアラルキルは $PhCH_2-$ であり、そして置換したヘテロアラルキルは $6-CH_3-3-Py-(CH_2)_2-$ である、方法。

【請求項 118】

請求項 116 に記載の方法であって、ここで

R^1 は CH_3- 、 CH_3CH_2- または $PhCH_2-$ から選択され、

R^2 は $H-$ 、 $PhCH_2-$ または $6-CH_3-3-Py-(CH_2)_2-$ から選択され、

R^3 は $H-$ 、 CH_3- または $Br-$ から選択される、方法。

20

【請求項 119】

請求項 113 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールは：

シス(±)2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2, 8-ジメチル-5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

30

2-メチル-5-(2-メチル-3-ピリジル)エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；

2-メチル-8-プロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドールからなる群から選択される、方法。

40

【請求項 120】

請求項 119 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールは 2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドールである、方法。

【請求項 121】

請求項 79 または 84 に記載の方法であって、ここで薬学的に受容可能な塩は、薬学的に受容可能な酸性塩である、方法。

【請求項 122】

請求項 121 に記載の方法であって、ここで薬学的に受容可能な塩は、塩酸塩の酸性塩である、方法。

50

【請求項 1 2 3】

請求項 1 1 3 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールは 2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール二塩酸塩である、方法。

【請求項 1 2 4】

請求項 1 1 8 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

【請求項 1 2 5】

請求項 1 1 8 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3CH_2 - または $PhCH_2$ - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

10

【請求項 1 2 6】

請求項 1 1 8 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は $PhCH_2$ - であり、そして R^3 は CH_3 - である、方法。

【請求項 1 2 7】

請求項 1 1 8 に記載の方法であって、 R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は 6- CH_3 -3-Py-(CH_2)₂-であり、そして R^3 は H - である、方法。

【請求項 1 2 8】

請求項 1 1 8 に記載の方法であって、ここで R^2 は 6- CH_3 -3-Py-(CH_2)₂-である、方法。

20

【請求項 1 2 9】

請求項 1 1 8 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は H - または CH_3 - である、方法。

【請求項 1 3 0】

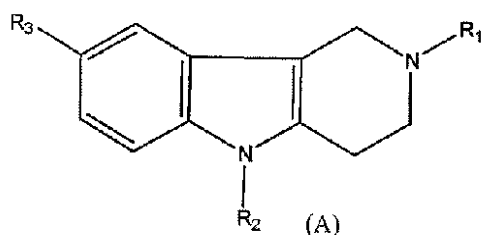
請求項 1 1 8 に記載の方法であって、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は Br - である、方法。

【請求項 1 3 1】

請求項 2、2 2、4 0、5 9、8 0、9 8 または 1 1 6 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールは式：

【化 8】

30



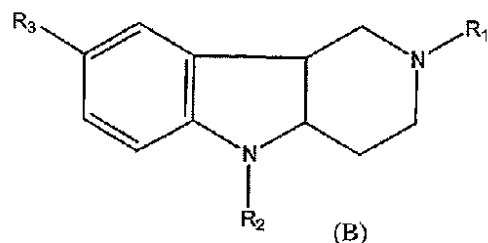
である、方法。

【請求項 1 3 2】

請求項 2、2 2、4 0、5 9、8 0、9 8 または 1 1 6 に記載の方法であって、ここで水素化ピリド(4, 3-b)インドールは式：

40

【化 9】



50

である、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の引用)

本出願は、2003年12月8日に提出されたロシア特許出願番号2003135482に対する優先権を主張し、その出願は本明細書においてその全体が参考として援用される。

【0002】

(連邦政府後援の研究または開発に関する報告書)

10

適用されない。

【0003】

(技術分野)

本発明は、医学分野における水素化ピリド(4,3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩の使用に関連しており、これらの化合物は、老化の遅延のためおよび/または寿命の延長のためおよび/または生活の質の改善のための薬理的組成物として調製されるとき、老化プロテクト(geroprotective)薬剤として用いられ得る。

【背景技術】

【0004】

20

(発明の背景)

老齢は死亡の確率の有意な増加により特徴づけられる。さらに、老齢は、生命を脅かさないが、老化過程に関連したさまざまな病変および状態の発現の確率の急増により特徴づけられる。哺乳動物におけるそのような病変および状態としては、例えば失明(白内障)、皮膚の毛が生えている(dermatohairy)外皮の悪化(脱毛症)ならびに筋肉細胞および脂肪細胞の死に起因する年齢に関連した体重の減少が挙げられる。

【0005】

ここ数年の間、世界でこの問題の解決を目指した新たな薬剤および因子を同定することに、重大な関心がある。

【0006】

30

ビタミンA、CおよびEはBaker, G. T. (非特許文献1)により開示される実験において命の存続期間を増加させた。しかしながら、これらビタミンで過度に飽和した生体は、ビタミン過剰症の急速な発症を起こし得、そして体の系および器官の機能状態に対する負の効果を有し得る。

【0007】

化合物エトキシキン(サントキン(santoquin))を基にした、老化プロテクト活性および抗酸化活性を示す公知の物質がある。この化合物を食餌に加えたとき、この化合物はC3Hマウスの命の存続期間を増加した(非特許文献2)。実験室用動物の命の生存期間はまた、ビタミンB6の構造アナログである、低い毒性の水溶性抗酸化剤2-エチル-6-メチル-3-ヒドロキシピリジン塩酸塩の投与の結果として増加された(非特許文献3)。有意でない寿命の延長は、2-メルカプトエタノールアミン、システイン、セントロフェノキシシン(centrophenoxine)、ブチルヒドロキシトルエン、グルタチオン、3-ヒドロキシピリジン、乳酸およびグルコン酸を用いた実験において観察された(非特許文献4および非特許文献5)。

40

【0008】

しかしながら、これら化合物は、医学において治療物質としてのこれらの用途を見いださなかった。

【0009】

治療薬の老化防止薬は、プロカインを含み、老化プロテクト薬剤として用いられる(非特許文献6)。しかしながら、心血管系機能、睡眠障害、不安ならびに筋肉の痛みおよび

50

関節の痛みにおいてそのマイナスの効果の発生がある。

【0010】

ここ数年の間に発見された老化プロテクト特性をもつ化合物は、内因性化合物のメラトニンおよびN-アセチルセロトニン(NAS)である。これら化合物は、抗酸化特性を有し、そして老化のメカニズムに関する理論の1つによれば、これらは老化プロテクト効果を有するはずである(非特許文献7)。実際にC57B1マウスを用いる実験は、メラトニンおよびその前駆物質のNASを2ヶ月齢から与えられると、これら化合物が雄性マウスの寿命を延長できることを証明した。しかしながらこれら化合物は同じ系統の雄性マウスを用いた実験において、動物がこれら化合物を12ヶ月齢から与えられると効果がなかった(非特許文献8)。

10

【非特許文献1】Baker, G. T., Effects of various antioxidants on ageing in Drosophila // Toxicol Ind. Health. - 1993 - Vol. 9 - p. 163 - 186

【非特許文献2】Comfort, A., Youhotsky - Gore, J., Pathmanatchan, K., Effect of ethoxyquin on the longevity of C3H mice // Nature. - 1971 - Vol. 229 - p. 254 - 255

【非特許文献3】Obukhova, L. K., Chemical geroprotectors, prolongation of life // Uspekhi Khimii (Russ.) - 1975, Vol. 44 - p. 1914 - 1925

20

【非特許文献4】Frolkis, V. V., Muradyan, H. K., Experimental methods of the prolongation of life (Russ.) // Leningrad, Nauka, 1988

【非特許文献5】Obukhova, L. K., Emmanuel, N. M., Molecular mechanisms of the delay of ageing with antioxidants // Obschie problemy biologii (Russ.) // VINITI. - Vol. 4 - p. 44 - 80

【非特許文献6】Mashkovsky, M. D., Medicinal drugs (Russ.) - Moscow, Medicina, 1993 - part 1 - chapter 3 - p. 375

30

【非特許文献7】Heng - Long Hu, Forsey, R. J., Blades, T. J., Barrat, M. E. J., Parmar, P., Powell, J. R. Antioxidants may contribute in the fight against ageing: an in vitro model. Mechanisms of Ageing and Development (2000) 121 217 - 230

【非特許文献8】Oxenkrug, G., Requintina, P., Bachurin, S. Antioxidant and Anti - Ageing Activity of N - acetylserotonin and Melatonin in the in vivo models. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2001, v. 939, p. 190 - 199

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明が解決を目標としたこの問題は、寿命を延長し、そして生活の質を改善する新しい効果的な老化プロテクターとして用いられ得る、治療ツールの範囲を広げることであった。

【0012】

明細書中で開示されるすべての参考文献、刊行物、特許および特許出願は本明細書においてそれら全体が参考として援用される。

50

【課題を解決するための手段】

【0013】

(発明の簡単な要旨)

本発明は、老化を遅らせるためおよび/または生活の質を改善するためおよび/または寿命の延長のために、水素化ピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩の有効量を個体に投与することを含む方法および組成物を提供する。この水素化ピリド(4, 3-b)インドールはテトラヒドロピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩であり得る。この水素化ピリド(4, 3-b)インドールはヘキサヒドロピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩であり得る。1つの局面において、この発明は個体の寿命を延長する方法を提供する。別の局面において、本発明は、心臓細胞、ニューロン、グリア細胞などを含めて、カルシウム流入に反応する細胞のような、個体の細胞の寿命を延長する方法を提供する。この細胞は正常細胞であり得る。この細胞は無傷の細胞であり得る。別の局面において、本発明は個体において、例えば、限定はされないが、皮膚-毛の外皮における障害(禿頭または脱毛症のような)、視覚障害(白内障の発症のような)および体重減少(筋肉細胞および/または脂肪細胞の死に起因する体重減少を含む)を含めて老化に関連した、または年齢に関連した徴候および/または病変または状態の開始を遅らせるおよび/または進行を遅らせることにより、老化を遅らせる方法を提供する。別の局面において、本発明は、これら老化に関連したまたは年齢に関連した徴候および/または病変を発症するまたは発症する危険にある個体のような、個体の生活の質を改善する方法を提供する。この老化に関連した病変または状態は生命を脅かすものではない。本発明は年齢に関連した病変または状態を発症する危険性を減少させる方法を提供する。

【0014】

1つの局面において、哺乳動物において老化を遅らせる方法が提供され、その方法は老化を遅らせるのに効果的な量の水素化ピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を哺乳動物に投与することを含む。

【0015】

別の局面において、哺乳動物において年齢に関連した脱毛の進行を遅らせる方法が提供され、その方法は年齢に関連した脱毛の進行を遅らせるのに効果的な量の水素化ピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を哺乳動物に投与することを含む。

【0016】

別の局面において、哺乳動物において年齢に関連した体重減少の進行を遅らせる方法が提供され、その方法は年齢に関連した体重減少の進行を遅らせるのに効果的な量の水素化ピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を哺乳動物に投与することを含む。

【0017】

別の局面において、哺乳動物において年齢に関連した視覚障害の開始を遅らせる方法が提供され、その方法は年齢に関連した視覚障害の開始を遅らせるのに効果的な量の水素化ピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を哺乳動物に投与することを含む。

【0018】

別の局面において、哺乳動物の生活の質を改善する方法が提供され、その方法は哺乳動物の生活の質を改善するのに効果的な量の水素化ピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を哺乳動物に投与することを含む。

【0019】

別の局面において、老化を遅らせることを望む哺乳動物の生活の質を改善するための方法が提供され、この方法は哺乳動物の生活の質を高めるために効果的な量の水素化ピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を、老化を遅らせることを望む哺乳動物に投与することを含む。

【 0 0 2 0 】

別の局面において、老化を遅らせることが望まれるヒトの生活の質を改善するための方法が提供され、この方法は哺乳動物の生活の質を高めるために効果的な量の水素化ピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を、老化を遅らせることが望まれるヒトに投与することを含む。

【 0 0 2 1 】

別の局面において、哺乳動物の寿命を延長する方法が提供され、この方法は哺乳動物の寿命を延長するのに効果的な量の水素化ピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を哺乳動物に投与することを含む。

【 0 0 2 2 】

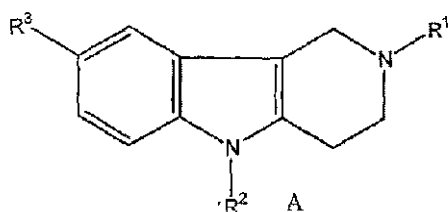
別の局面において、哺乳動物において細胞の寿命を延ばす方法が提供され、この方法は哺乳動物において細胞の寿命を延ばすのに効果的な量の水素化ピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を哺乳動物に投与することを含む。

【 0 0 2 3 】

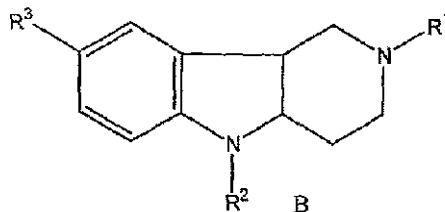
記載されるいずれの方法も、本出願を通して記載される任意の水素化ピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を用い得る。例えば、記載されるいずれの方法も、テトラヒドロピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に授与可能な塩を使用し得る。記載されるいずれの方法も、ヘキサヒドロピリド(4, 3-b)インドールまたはその薬学的に授与可能な塩を使用し得る。記載されるいずれの方法も、式AまたはBの水素化ピリド(4, 3-b)インドールあるいはその任意の薬学的に受容可能な塩を用い得る：

【 0 0 2 4 】

【 化 1 0 】



または



ここで：R¹ は低級アルキルまたはアラルキルから選択され；R² は水素、アラルキルまたは置換したヘテロアラルキルから選択され、そしてR³ は水素、低級アルキルまたはハロから選択される。記載されるいずれの方法も、R¹ が低級アルキルまたはPhCH₂-から選択され；R² が水素、PhCH₂-または6-CH₃-3-Py-(CH₂)₂-から選択され、そしてR³ が水素、低級アルキルまたはハロから選択される式AまたはBの水素化ピリド(4, 3-b)インドールあるいはその薬学的に受容可能な塩を用い得る。記載されるいずれの方法も、R¹ がCH₃-、CH₃CH₂-またはPhCH₂-から選択される；R² がH-、PhCH₂-または6-CH₃-3-Py-(CH₂)₂-から選択される；そしてR³ がH-、CH₃-またはBr-から選択される式AまたはBの水素化ピリド(4, 3-b)インドールあるいはその薬学的に受容可能な塩を用い得る。記載されるいずれの方法も：ラセミ混合物あるいは実質的に純粋な(+)型または実質的に純粋な(-)型としてシス(±)2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；2-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；2-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；2, 8-ジメチル-5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；2-メチル-5-(2-メチル-3-ピリジル)エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール；2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール

10

20

30

40

50

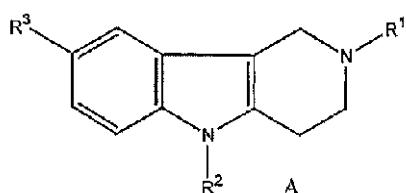
ール；2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール；2 , 8 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール；または2 - メチル - 8 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドールあるいは前記のもののいずれかの任意の薬学的に受容可能な塩からなる群から選択される、水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールを用い得る。記載されるいずれの方法も2 , 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール (ジメボン (dimebon)) またはその酸性塩、塩酸塩の塩または二塩酸塩のような任意のその薬学的に受容可能な塩を用い得る。記載されるいずれの方法も、明細書中に記載される水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールのいずれかの薬学的に受容可能な酸性塩を用い得る。記載されるいずれの方法も、 R^1 が CH_3 - であり、 R^2 が H であり、そして R^3 が CH_3 - である式 A または B の水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を用い得る。記載されるいずれの方法も、 R^1 が CH_3CH_2 - または $PhCH_2$ - であり、 R^2 が H - であり、そして R^3 が CH_3 - である式 A または B の水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を用い得る。記載されるいずれの方法も、 R^1 が CH_3 - であり、 R^2 が $PhCH_2$ - であり、そして R^3 が CH_3 - である式 A または B の水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を用い得る。記載されるいずれの方法も、 R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は 6 - CH_3 - 3 - Py - (CH_2) ₂ - であり、そして R^3 は H - である式 A または B の水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を用い得る。記載されるいずれの方法も、 R^2 は 6 - CH_3 - 3 - Py - (CH_2) ₂ - である式 A または B の水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を用い得る。記載されるいずれの方法も、 R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は H - または CH_3 - である式 A または B の水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を用い得る。記載されるいずれの方法も、 R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は Br - である式 A または B の水素化ピリド (4 , 3 - b) インドールまたはその薬学的に受容可能な塩を用い得る。

【 0 0 2 5 】

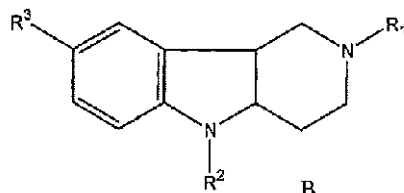
この水素化ピリド (4 , 3 - b) インドール化合物は、テトラヒドロピリド (4 , 3 - b) インドール化合物またはヘキサヒドロピリド (4 , 3 - b) インドール化合物であり得る。この水素化ピリド (4 , 3 - b) インドール化合物は、1 ~ 3 の置換基で置換され得るが、無置換の水素化ピリド (4 , 3 - b) インドール化合物または3つより多い置換基をもつ水素化ピリド (4 , 3 - b) インドール化合物もまた考えられる。この水素化ピリド (4 , 3 - b) インドール化合物は式：

【 0 0 2 6 】

【 化 1 1 】



または



であり得る。

【 0 0 2 7 】

ここで R^1 は低級アルキルまたはアラルキルから選択され、 R^2 は水素、アラルキルまたは置換したヘテロアラルキルから選択され、そして R^3 は水素、低級アルキルまたはハロから選択される。これらの置換基のどの組合せも考えられる。明細書中に開示される方法において用いるための特定の化合物は：ラセミ混合物あるいは (+) 型または (-) 型

の個々の化合物としてシス(±)2,8-ジメチル-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール;2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール;2-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール;2,8-ジメチル-5-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール;2-メチル-5-(2-メチル-3-ピリジル)エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール;2,8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール;2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール;2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール;2-メチル-8-プロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドールおよび塩酸塩または二塩酸塩のような薬学的に受容可能な酸性塩を含む任意の薬学的に受容可能な塩または形を含む。

10

【0028】

明細書中に記載される式Bまたは1のいずれの化合物も、シス形またはトランス形のいずれであってもよい。明細書中に記載される式Bまたは1のいずれの化合物もまた、ラセミ混合物(±)として、実質的に純粋な化合物(+)または(-)として、または任意の非ラセミ混合物として存在し得る。シス(±)バリエーション、シス(+)バリエーションおよびシス(-)バリエーションが考えられ、そしてトランス(±)バリエーション、トランス(+)バリエーションおよびトランス(-)バリエーションまたはそのどの組合

20

【0029】

いくつかの実施形態において、この化合物は、限定されないが、脱毛(禿頭を含む)、しわ、白髪および体重減少(筋肉細胞および脂肪細胞の死に起因する体重減少を含む)を含む1つ以上の老化の徴候を表す個体に投与される。哺乳動物が約中年から老齢にあるときのように、年齢に関連した病変および状態は、高齢の哺乳動物において存在するようであり、そしてこの方法および使用はそのような哺乳動物に対して用いられ得る。いくつかの実施形態において、この化合物は、老年である個体に投与される。いくつかの実施形態において、この化合物は少なくとも約35歳および/または約60歳より若いヒトに投与される。いくつかの実施形態において、この化合物は少なくとも約40歳、約45歳、約50歳、約55歳、約60歳、約65歳、約70歳、約75歳、約80歳、約85歳、約90歳、約95歳、約100歳、約105歳、約110歳、約115歳および約120歳であるヒトに投与される。いくつかの実施形態において、この化合物は、神経性の病気(アルツハイマー病のような)と診断されていないヒトに投与される。いくつかの実施形態において、この化合物は、老化に関連した認知障害と診断されていない個体(ヒトのような)に投与される。いくつかの実施形態において、この化合物は、認知障害の症状を表さない個体(ヒトのような)に投与される。いくつかの実施形態において、この化合物はウシ、霊長類、ウマ、イヌ、ネコ、ブタおよびヒツジの動物のいずれかであり得る個体に投与される。

30

【0030】

この化合物は、継続期間にわたり個体に連続的に(例えば、少なくとも1日1回)投与され得る。いくつかの実施形態において、この化合物は少なくとも約3ヶ月間、個体に投与される。いくつかの実施形態において、この化合物は少なくとも約6ヶ月間、個体に投与される。いくつかの実施形態において、この化合物は少なくとも約12ヶ月間、個体に投与される。

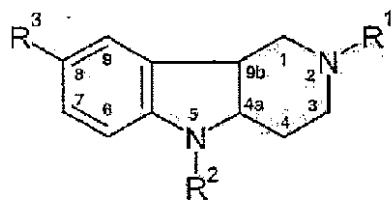
40

【0031】

哺乳動物のための早すぎる老化の予防のための薬剤すなわち老化プロテクター(抗老化薬剤)として式(1)の水素化ピリド(4,3-b)インドールの使用は、式(1)

【0032】

【化 1 2】



式 (1)

と考えられる。ここで、

10

R^1 は、 CH_3 -、 CH_3CH_2 - または $PhCH_2$ - であり；

R^2 は、 H -、 $PhCH_2$ - または $6-CH_3-3-Py-(CH_2)_2$ - であり；

R^3 は、 H -、 CH_3 - または Br - である。

【0033】

また含まれるのは、 R^1 は CH_3 であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は CH_3 - である、式 (1) の化合物の使用であり、この置換基はシス形異性体あるいはトランス形異性体のどちらかである。また含まれるのは、式 (1) の化合物の使用であり、この化合物は任意の薬学的に受容可能な酸との塩の形または 4 級化誘導体の形である。1 つの使用において哺乳動物はヒトである。1 つの使用において、記載される化合物または組成物のいずれかは白内障を防ぐために用いられる。1 つの使用において、記載される化合物または組成物のいずれかは脱毛症を防ぐために用いられる。

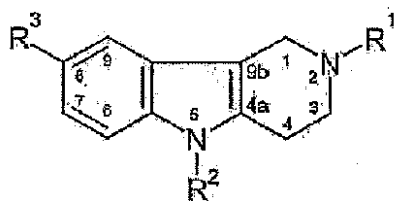
20

【0034】

哺乳動物のための早すぎる老化の予防のための薬剤すなわち老化プロテクター（抗老化薬剤）として式 (2) の水素化ピリド (4, 3-b) インドールの使用は、式 (2)

【0035】

【化 1 3】



式 (2)

30

と考えられる。ここで、

R^1 は、 CH_3 -、 CH_3CH_2 - または $PhCH_2$ - であり；

R^2 は、 H -、 $PhCH_2$ - または $6-CH_3-3-Py-(CH_2)_2$ - であり；

R^3 は、 H -、 CH_3 - または Br - である。

【0036】

40

また含まれるのは、 R^1 は CH_3CH_2 - または $PhCH_2$ - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は CH_3 - である、式 (2) の化合物の使用である。また含まれるのは、式 (2) の化合物の使用であり、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は $PhCH_2$ - であり、そして R^3 は CH_3 - である。また含まれるのは、式 (2) の化合物の使用であり、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は $6-CH_3-3-Py-(CH_2)_2$ - であり、そして R^3 は H - である。また含まれるのは、式 (2) の化合物の使用であり、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は $6-CH_3-3-Py-(CH_2)_2$ - であり、そして R^3 は CH_3 - である。また含まれるのは、式 (2) の化合物の使用であり、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり、そして R^3 は H - または CH_3 - である。また含まれるのは、式 (2) の化合物の使用であり、ここで R^1 は CH_3 - であり、 R^2 は H - であり

50

、そして R^3 はBr-である。また含まれるのは、式(2)の化合物の使用であり、ここでこの化合物は任意の薬学的に受容可能な酸をもつ塩の形または4級化誘導体の形である。1つの使用において哺乳動物はヒトである。1つの使用において、記載されている化合物または組成物のいずれかは白内障を防ぐために用いられる。1つの使用において、記載されている化合物または組成物は脱毛症を防ぐために用いられる。

【0037】

活性成分および薬学的に適したキャリアを含む任意の抗老化(老化プロテクト)活性を有している薬理学的薬剤は、製造され得、その活性成分は、式(1)または式(2)あるいはその任意の注目したバリエーションにより記載される任意の物質を含む。

【0038】

この化合物の使用は、限定されないが、早すぎる老化の防止薬としての使用があり得、この使用は、体重1kgあたり0.1~10mgの間の用量で、少なくとも1日1回、治療効果を達成するのに必要とされる期間、式(1)または式(2)のいずれかで記載される物質の有効量を含む薬理学的薬剤を患者に与えることにより記載され得る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0039】

(発明の詳細な説明)

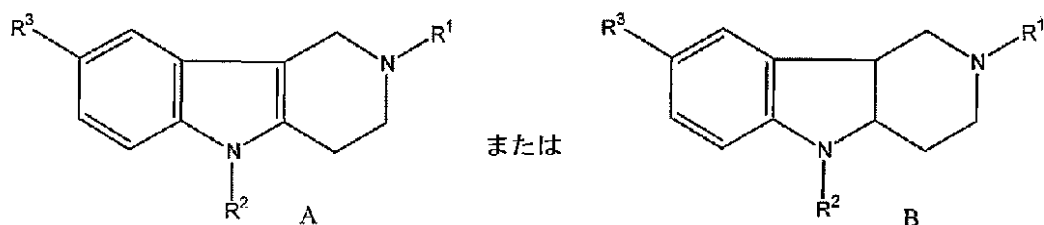
明細書中に記載される方法、キット、薬物などのいずれかにおいて使用するための化合物は、水素化ピリド(4,3-b)インドールまたはその薬学的に受容可能な塩である。水素化ピリド(4,3-b)インドールは、テトラヒドロピリド(4,3-b)インドールであり得る。水素化ピリド(4,3-b)インドールはまたヘキサヒドロピリド(4,3-b)インドールであり得る。水素化ピリド(4,3-b)インドール化合物は、1~3個の置換基で置換され得るが、非置換の水素化ピリド(4,3-b)インドール化合物または3個より多い置換基をもつ水素化ピリド(4,3-b)インドール化合物もまた考えられる。適した置換基としては、限定されないが、アルキル、低級アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、置換したヘテロアラルキルおよびハロゲンが挙げられる。

【0040】

特に、水素化ピリド-(4,3-b)インドールは、式AおよびBにより例示される：

【0041】

【化14】



ここで R^1 は低級アルキルまたはアラルキルから選択され、 R^2 は、水素、アラルキルまたは置換したヘテロアラルキルから選択され、そして R^3 は水素、低級アルキル(C1~C6アルキル)またはハロゲンから選択される。

【0042】

1つのバリエーションにおいて、 R^1 はアルキル基である。1つのバリエーションにおいて、 R^1 はアラルキル基である。1つのバリエーションにおいて、 R^1 はアルキル基またはアラルキル基である。

【0043】

1つのバリエーションにおいて、 R^1 はC1~C15アルキルである。1つのバリエーションにおいて、 R^1 はC10~C15アルキルである。1つのバリエーションにおいて、 R^1 はC1~C10アルキルである。1つのバリエーションにおいて、 R^1 はC1~C

10

20

30

40

50

₈ アルキルである。1つのバリエーションにおいて、 R^1 は $C_1 \sim C$ アルキルである。1つのバリエーションにおいて、 R^1 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである。1つのバリエーションにおいて、 R^1 は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。1つのバリエーションにおいて、 R^1 は $C_2 \sim C_{15}$ アルキルである。1つのバリエーションにおいて、 R^1 は $C_2 \sim C_{10}$ アルキルである。1つのバリエーションにおいて、 R^1 は $C_2 \sim C_5$ アルキルである。1つのバリエーションにおいて、 R^1 は $C_6 \sim C_{15}$ アルキルである。1つのバリエーションにおいて、 R^1 は15より多い炭素原子を有するアルキル基である。1つのバリエーションにおいて、 R^1 はメチルである。1つのバリエーションにおいて、 R^1 はエチルである。1つのバリエーションにおいて、 R^1 はメチルまたはエチルから選択される。1つのバリエーションにおいて、 R^1 はメチルおよび $PhCH_2$ - のようなアラルキル基から選択される。1つのバリエーションにおいて、 R^1 はエチルまたは $PhCH_2$ - のようなアラルキル基から選択される。1つのバリエーションにおいて、 R^1 は R^1 アルキル基について示される任意のアルキルサイズの直鎖アルキル基（例えば、 n - ノニルなどのような直鎖の $C_1 \sim C_{15}$ アルキル）である。1つのバリエーションにおいて、 R^1 は上に示される任意のアルキルサイズの分枝鎖アルキル基（例えば、 t - ブチルのような分枝鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキル）である。

【0044】

1つのバリエーションにおいて、 R^1 はアラルキル基である。1つのバリエーションにおいて、 R^1 は、直前の段落で列挙されるアルキル置換基または低級アルキル置換基のうちいずれか1つがアリール基でさらに置換されるアラルキル基（例えば $Ar - C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $Ar - C_1 \sim C_3$ アルキルまたは $Ar - C_1 \sim C_{15}$ アルキル）である。1つのバリエーションにおいて、 R^1 は、直前の段落で列挙されるアルキル置換基または低級アルキル置換基のうちいずれか1つが単環（例えばフェニル）または縮合環が芳香族であっても芳香族でなくてもよい多重縮合環（例えばナフチル）を有する5～15の炭素原子の芳香族炭素環基で置換されるアラルキル基である。1つのバリエーションにおいて、 R^1 は、直前の段落に列挙されるアルキルまたは低級アルキル置換基のうちいずれか1つがフェニル基でさらに置換されるアラルキル基（例えば、 $Ph - C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $Ph - C_1 \sim C_3$ アルキルまたは $Ph - C_1 \sim C_{15}$ アルキル）である。1つのバリエーションにおいて、 R^1 は $PhCH_2$ - である。

【0045】

1つのバリエーションにおいて、 R^1 はアルキル基またはアラルキル部分のアルキル部分が $C_1 \sim C_8$ のアルキルであるアルキル基またはアラルキル基から選択される。1つのバリエーションにおいて、 R^1 はアルキル基またはアラルキル部分のアルキル部分が $C_1 \sim C_6$ のアルキルであるアルキル基またはアラルキル基から選択される。1つのバリエーションにおいて、 R^1 はアルキル基またはアラルキル部分のアルキル部分が $C_1 \sim C_4$ のアルキルであるアルキル基またはアラルキル基から選択される。1つのバリエーションにおいて、 R^1 はアルキル基またはアラルキル部分のアルキル部分が $C_1 \sim C_3$ アルキルであるアルキル基またはアラルキル基から選択される。1つのバリエーションにおいて、 R^1 はアルキル基またはアラルキル部分のアルキル部分が $C_1 \sim C_2$ のアルキルであるアルキル基またはアラルキル基から選択される。1つのバリエーションにおいて、 R^1 はアルキル基またはアラルキル部分のアルキル部分が $C_2 \sim C_8$ のアルキルであるアルキル基またはアラルキル基から選択される。1つのバリエーションにおいて、 R^1 はアルキル基またはアラルキル部分のアルキル部分が $C_4 \sim C_8$ のアルキルであるアルキル基またはアラルキル基から選択される。1つのバリエーションにおいて、アルキル基またはアラルキル部分のアルキル部分が $C_6 \sim C_8$ のアルキルであるアルキル基またはアラルキル基から選択される。

【0046】

1つのバリエーションにおいて、 R^2 はHである。1つのバリエーションにおいて、 R^2 は水素およびアラルキル基から選択される。1つのバリエーションにおいて、 R^2 は、アラルキル基である。1つのバリエーションにおいて、 R^2 は、置換したヘテロアラルキ

ル基である。1つのバリエーションにおいて、 R^2 は水素および置換したヘテロアラルキル基から選択される。1つのバリエーションにおいて、 R^2 は水素、アラルキル基および置換したヘテロアラルキル基から選択される。1つのバリエーションにおいて、 R^2 はアラルキル基および置換したヘテロアラルキル基から選択される。

【0047】

1つのバリエーションにおいて、 R^2 は、 R^1 について列挙される各すべてのアラルキル基のバリエーションが、 R^2 について別々および個々に列挙されると同じように上の R^1 について記述されるアラルキル基のいずれか1つであり得るアラルキル基である。

【0048】

1つのバリエーションにおいて、 R^2 は、アルキル基または低級アルキル基が、1～3個の低級アルキル ($C_1 \sim C_6$) 置換基で置換されたヘテロアリール基で置換される、置換したヘテロアラルキル基である。1つのバリエーションにおいて、 R^2 は、アルキルまたは低級アルキル基が、1～3個の低級アルキル ($C_1 \sim C_3$) 置換基で置換されたヘテロアリール基で置換される、置換したヘテロアラルキル基である。1つのバリエーションにおいて、 R^2 は、アルキル基または低級アルキル基が1～3個のメチル基で置換されたヘテロアリール基で置換される、置換したヘテロアラルキル基である。1つのバリエーションにおいて、 R^2 は、アルキル基または低級アルキル基が1個の低級アルキル ($C_1 \sim C_6$) 置換基で置換されたヘテロアリール基で置換される、置換したヘテロアラルキル基である。1つのバリエーションにおいて、 R^2 は、アルキル基または低級アルキル基が1個の低級アルキル ($C_1 \sim C_3$) 置換基で置換されたヘテロアリール基で置換される、置換したヘテロアラルキル基である。1つのバリエーションにおいて、 R^2 は、アルキル基または低級アルキル基が1～2個のメチル基で置換されたヘテロアリール基で置換される、置換したヘテロアラルキル基である。1つのバリエーションにおいて、 R^2 は、アルキル基または低級アルキル基が1個のメチル基で置換されたヘテロアリール基で置換される、置換したヘテロアラルキル基である。 R^2 はヘテロアリール基で置換されるアルキル基または低級アルキル基が、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_{16}$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ アルキル、または $C_2 \sim C_3$ アルキルである、列挙される置換したヘテロアラルキル基のいずれか1つであり得る。

【0049】

他のバリエーションにおいて、 R^2 は、ヘテロアラルキル部分が、2～10個の環炭素原子、ならびに酸素、窒素および硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を含有する、直前の段落の置換したヘテロアラルキル基のいずれか1つである。他のバリエーションにおいて、 R^2 は、ヘテロアラルキル部分が、2～6個の環炭素原子、ならびに酸素、窒素および硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を含有する、直前の段落の置換したヘテロアラルキル基のいずれか1つである。他のバリエーションにおいて、 R^2 はヘテロアラルキル部分が、4～8個の環炭素原子、ならびに酸素、窒素および硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を含有する、直前の段落の置換したヘテロアラルキル基のいずれか1つである。他のバリエーションにおいて、 R^2 は、ヘテロアラルキル部分が、ピリジル (Py) を含有する、直前の段落の置換したヘテロアラルキル基のいずれか1つである。

【0050】

1つのバリエーションにおいて、 R^2 は $6 - CH_3 - 3 - Py - (CH_2)_2 -$ である。

【0051】

1つのバリエーションにおいて、 R^3 は水素である。他のバリエーションにおいて、 R^3 は R^1 について列挙される各すべてのアルキル基のバリエーションが、 R^2 について別々および個々に列挙されると同じように上の R^1 について記述されるアルキル基のいずれか1つである。もう1つのバリエーションにおいて、 R^3 はハロ基である。1つのバリエーションにおいて、 R^3 は水素およびアルキル基から選択される。1つのバリエーション

において、 R^3 は水素およびハロ基から選択される。1つのバリエーションにおいて、 R^3 は水素、アルキル基またはハロ基から選択される。1つのバリエーションにおいて、 R^3 はハロ基およびアルキル基から選択される。

【0052】

1つのバリエーションにおいて、 R^3 はBrである。1つのバリエーションにおいて、 R^3 はIである。1つのバリエーションにおいて R^3 はFである。1つのバリエーションにおいて R^3 はClである。

【0053】

ある特定のバリエーションにおいて、水素化ピリド(4, 3-b)インドールは、2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(ジメボン)またはその任意の薬学的に受容可能な塩である。

【0054】

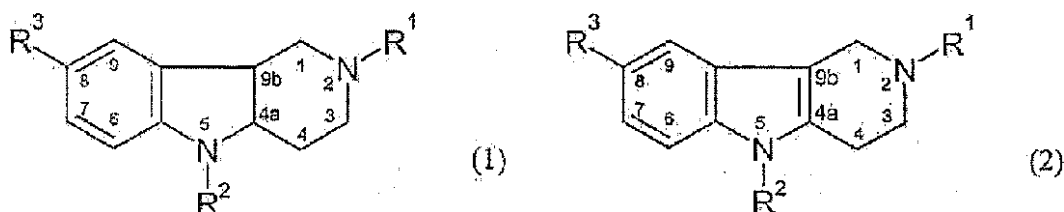
水素化ピリド(4, 3-b)インドールは、その任意の薬学的に受容可能な塩であり得、当業者により容易に知られる。この薬学的に受容可能な塩としては、薬学的に受容可能な酸性塩が挙げられる。特定の薬学的に受容可能な塩の例は、塩酸塩または二塩酸塩を含む。ある特定のバリエーションにおいて、水素化ピリド(4, 3-b)インドールは、2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール二塩酸塩のような、薬学的に受容可能な2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドールの塩を含む。

【0055】

特に、水素化ピリド-([4, 3-b])インドールはまた早期老化(premature ageing)予防のための薬物、哺乳動物のための老化プロテクター(geroprotector)として式(1)または式(2)で記載され得る：

【0056】

【化15】



一般式(1)の化合物に関して、以下の置換基の任意の組合せて

R^1 は CH_3 、 CH_3CH_2 または $PhCH_2$ を表し；

R^2 はH、 $PhCH_2$ または $6CH_3-3-Py-(CH_2)_2-$ であり；

R^3 はH、 CH_3 またはBrである。式(1)および(2)の置換基の全ての可能な組合せは、各単一の個々の化合物が化学名で列挙されたのと同じように、特定の個々の化合物として考えられる。また考えられるのは、上に列挙する置換基から1つ以上の可能な部分のいずれかが削除されている式(1)または(2)の化合物である：例えば、 R^1 が CH_3 を表す場合； R^2 はH、 $PhCH_2$ または $6CH_3-3-Py-(CH_2)_2-$ であり；そして R^3 はH、 CH_3 またはBrであるか、または R^1 が CH_3 を表す場合； R^2 は $6CH_3-3-Py-(CH_2)_2-$ であり；そして R^3 はH、 CH_3 またはBrを表す。

【0057】

上記化合物は、薬学的に受容可能な酸との塩の形態であり得、そして4級化誘導体の形態であり得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 8 】

老化プロテクターとして用いられ得る化合物の 1 つは、 R^1 が CH_3 であり、 R^2 が H であり、そして R^3 が CH_3 である、一般式 (1) で記載される化合物であり得る。

【 0 0 5 9 】

この化合物は、(±) シス - 異性体の形態であり得る。

【 0 0 6 0 】

一般式 (2) の化合物に関して、

R^1 は CH_3 、 CH_3CH_2 または $PhCH_2$ により代表され；

R^2 は H 、 $PhCH_2$ または $6CH_3 - 3 - Py - (CH_2)_2 -$ であり；

R^3 は H 、 CH_3 または Br である。

10

【 0 0 6 1 】

上記化合物は薬学的に受容可能な酸との塩の形態であり、そして 4 級化誘導体の形態であり得る。

【 0 0 6 2 】

老化プロテクターとして用いられる化合物の 1 つは、 R^1 が CH_3CH_2 または $PhCH_2$ であり、 R^2 が H であり、そして R^3 が H である一般式 (2) で記載される化合物；または R^1 が CH_3 であり、 R^2 が $PhCH_2$ であり、そして R^3 が CH である化合物；または R^1 が CH_3 であり、 R^2 が $6CH_3 - 3 - Py - (CH_2)_2$ であり、そして R^3 が CH_3 である化合物；

または R^1 が CH_3 であり、 R^2 が H であり、そして R^3 が H または CH_3 である化合物；

20

または R^1 が CH_3 であり、 R^2 が H であり、そして R^3 が Br である化合物である。

【 0 0 6 3 】

上記化合物のいずれも、ヒトにおいて、特に白内障の予防のため、およびまた特に脱毛症の予防のため、老化プロテクターとして用いられ得る。他の用途は明細書中に記載されている。

【 0 0 6 4 】

一般式 (1) で記載される化合物は、公知の化合物であり、広く薬理学的な行為において用いられる。テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドールおよびヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドールの誘導体であり、そして幅広い生物活性スペクトルを示す多くの公知の化合物で幅広い研究が行われた。一連の 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドールにおいて、以下の活性のタイプ：抗ヒスタミン活性 (1968 年 12 月 6 日から *OS - DE N* 1813229、1969 年 10 月 20 日から *N* 1952800)；中枢性の抗うつ活性；抗炎症活性 (1970 年 12 月 13 日から米国特許第 3 , 718 , 657 号)；神経弛緩活性 (*Herbert , C . A . , Plattner , S . S . , Welch , W . N . , Mol . Pharm .*、1980 年、第 17 巻、第 1 号、38 ~ 42 頁) および他のタイプの活性が見いだされた。2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドールの誘導体は、精神作用性の活性 (*Welch , W . H . , Herbert , C . A . , Weissman , A . , Koe , K . B . , J . Med . Chem .*、1986 年、第 29 巻、第 10 号、2093 ~ 2099 頁)、抗攻撃性 (*anti - aggressive*) 活性、抗不整脈活性、および他のタイプの活性を示す。

30

40

【 0 0 6 5 】

テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドールおよびヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドールの誘導体である以下の治療薬：「ジアゾリン (*diazoline*)」(メブヒドロリン)、ジメボン、「ドラスチン」、「カルビジン (*carbidine*)」(「ジカルピン」)、「ストバジン (*stobadine*)」、「ゲボトロリン」は、製造される。ジアゾリン (2 - メチル - 5 - ベンジル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール二塩酸塩) (*Klyuev , M . A . , USSR* の医療行為において証明される治療薬、*Moscow , Medicina*、1

50

991年、512頁)およびジメボン(2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチルピリジル-3)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール二塩酸塩)(Mashkovsky, M. D. 医療薬物 パート1、第12版、Moscow, Medicine、1993年、383頁)、ならびにそれに類似した誘導体のドラスチン(2-メチル-8-クロロ-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール二塩酸塩)(USANおよびUSP薬物名辞書(米国一般名 1961~1988年、最新の米国薬局方および National Formulae for Drugs、ならびに他の商標登録されていない薬物名)1989年、第26版、196頁)は、抗ヒスタミン薬として知られる。カルビジン(ジカルピン)(シス(±)2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール二塩酸塩)は、ロシアの神経弛緩薬であり、抗うつ作用も有する(Yakhontov, L. N., Glushkov, R. G. 合成治療薬 A. G. Natradze編、Moscow Medicina、1983年、234~237頁)。カルビジンの(-)異性体であるストバジンは、抗不整脈薬として知られる(Kitlova, M., Gibela, P., Drimal, J. Bratisl. Lek. Listy、1985年、第84巻、第5号、542~546頁)。ゲボトロリン(8-フルオロ-2-(3-3-ピリジル)プロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール二塩酸塩)は、抗精神病薬でありかつ抗不安(anxiolytic)薬である(Abou-Gharbi, M., Patel, U. R., Webb, M. B., Moyer, J. A., Ardnee, T. H., J. Med. Chem., 1987年、30巻、1818~1823頁)。ジメボンおよび他の化合物についてまた、Galenki-Iarosh evskii, P. A., Melkumov, E. R.; Bartahevich, V. V., Uvarov, A. V., Turovaia, A.; Khankoeva, A. T., Galygo, D. S. (1996年) Biull Eksp Biol Med (Russ), 122(12): 642~644; および2000年3月31日~4月2日、Halle/Saaleでの第2回ミトコンドリアおよびミオパシー会議の要旨、Shevtova, E., Kireeva, E., Lermontova, N., Bachurin, S., 「ミトコンドリア透過性遷移(Mitochondrial Permeability Transition)の引き金としてのベータ-アミロイドペプチド(25-35)」を参照せよ。

【0066】

さらに近年、式(1)および式(2)で記載される水素化ピリド[4, 3-b]インドールの誘導体(例えばジメボン)はまた、これら化合物を神経変性症、および特にアルツハイマー病の治療に有用にする、NMDA受容体アンタゴニストの特性を有していることが見いだされた(ロシア連邦特許第2106864号C1 6 A 61 K 31/475、1998年、3月20日、公報8; 米国特許第6, 187, 785号)。

【0067】

上記に言及されるすべての化合物は、文献で知られ、そして以下の特定の化合物:

1. シス(±)2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 4a, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドールおよびその二塩酸塩;
2. 2-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール;
3. 2-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール;
4. 2, 8-ジメチル-5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドールおよびその二塩酸塩;
5. 2-メチル-5-(2-メチル-3-ピリジル)エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドールおよびそのセスキ硫酸塩;
6. 2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル)-2, 3, 4

、5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドールおよびその二塩酸塩 (ジメボン) ;

7 . 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール ;

8 . 2 , 8 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドールおよびそのメチルヨウ化物 ;

9 . 2 - メチル - 8 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドールおよびその塩酸塩を含む。

【 0 0 6 8 】

化合物 1 の神経弛緩特性に関する合成および研究は、例えば以下の刊行物 : Y a k h o n t o v , L . N . 、 G l u s h k o v , R . G . 、合成治療薬、A . G . N a t r a d z e 編、M o s c o w M e d i c i n a 、1983 年、234 ~ 237 頁で報告される。化合物 2、8、および 9 の合成およびセロトニンアンタゴニストとしての特性に関するデータは、例えば C . J . C a t t a n a c h 、 A . C o h e n & B . H . B r o w n 、 J . C h e m . S o c . (S e r . C) 1968 年、1235 ~ 1243 頁で報告される。化合物 3 の合成は、例えば論文 N . P . B u u - H o i 、 O . R o u s s e l 、 P . J a c q u i g n o n 、 J . C h e m . S o c . 、1964 年、2 号、708 ~ 711 頁で報告される。N . F . K u c h e r o v a および N . K . K o c h e t k o v (G e n e r a l c h e m i s t r y (r u s s .) 、1956 年、第 26 巻、3149 ~ 3154 頁) は、化合物 4 の合成を記載している。化合物 5 および 6 の合成は、A . N . K o s t 、 M . A . Y u r o v s k a y a 、 T . V . M e l ' n i k o v a により論文 C h e m i s t r y o f h e t e r o c y c l i c c o m p o u n d s 、1973 年、第 2 号、207 ~ 212 頁に記載される。化合物 7 の合成は、U . H o r l e i n により Chem . B e r . 、1954 年、第 87 巻、h f t 4、463 ~ 472 頁に記載される。Chemistry of heterocyclic compounds (1981 年、第 8 号、1072 ~ 1078 頁) のなかで M . Y u r o v s k a y a および I . L . R o d i o n o v は、化合物 8 のメチルヨウ化物の合成を記載する。

【 0 0 6 9 】

実施例 1 で考察されるように、意外なことに式 (1) および式 (2) で記載される化合物は、抗カルシウム活性を有することが見出され、特にこれら化合物は、グルタミン酸受容体の活性化により誘導されたカルシウムイオンの神経細胞への流入を阻害できることが見いだされた。一方で、細胞内のカルシウムイオンの過度の蓄積は、老化の過程および対応する変性症の進展に付随する、変性過程のあるカスケードを誘導することが知られている。カルシウムホメオスタシスの攪乱は、いわゆる老化および痴呆のカルシウム理論の根拠である (老化および痴呆のカルシウム仮説、A n n . N . Y . A c a d . S c i . 1994 年、第 747 巻) 。

【 0 0 7 0 】

実施例に記載されているように、化合物ジメボンは、老化マウスにおいて老化を遅らせ、寿命を延ばし、脱毛の発症を減少させ、そして白内障を減少させることもまた発見された。このように、式 (A) および式 (B) で記載される化合物のような、明細書中に記載される他の化合物と同様、式 (1) および式 (2) により記載される化合物の構造の結果ではない新たな予期せぬ特性のため、これら化合物は老化プロテクターとして用いられる。

【 0 0 7 1 】

本発明によると、老化防御活性 (g e r o p r o t e c t i v e a c t i v i t y) を有し、そして活性成分および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬理学的ツールは、活性成分として、式 (1) または式 (2) で記載される水素化ピリド [4 , 3 - b] インドールの有効量を有している。他の実施形態において、老化防御活性を有し、活性成分および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬理学的ツールは、活性成分として、式 (A) または (B) で記載される水素化ピリド [4 , 3 - b] インドールの有効量を有する。

【0072】

本出願で用いられる、「老化防御活性」の定義は、生命を脅かすものではないが、老化過程と関連し、そして年配の人に代表的である病変または状態の度合いの量および／または度合いのレベルを減少することにより、老化を遅らせるおよび／または寿命を延長するおよび／または生活の質を上昇させるか、または改善する生物活性を意味する。生命を脅かすものではないが、老化過程と関連する病変または状態は、失明（白内障）、皮膚の毛が生えている（dermatohairy）外皮の悪化（脱毛症）および筋肉細胞および／または脂肪細胞の死による年齢に関連した体重の減少のような病変や状態を含む。

【0073】

「薬理学的ツール」の定義は、式（１）または式（２）で記載される化合物を含む任意の治療形態の使用を意味し、老化予防薬のための老化防御活性をもつツールとして、医療において予防または治療的な適用に有用であり得る。薬理学的ツールを作るために、活性成分として式（１）または式（２）により記述される１種または数種の化合物は、受容可能な薬学的方法に従って、医療において公知である薬理学的に受容可能なキャリアと混合される。薬物の治療形態に依存して、このキャリアは様々な形態であり得る。この開示はまた、式（１）または（２）の化合物に関連したさらなる薬理学的ツール、例えば式（Ａ）または（Ｂ）の化合物に関連した薬理学的ツールを提供する。

10

【0074】

本適用で用いられる「有効量」の定義は、与えられた治療形態において、効果および毒性のパラメーターの組合せで効果的であるはずで、かつ実施する専門家の知識に基づいて効果的であるはずであるような、式（１）または式（２）で記載される化合物または式（Ａ）または（Ｂ）で記載される任意の化合物のような本明細書中に記載される任意の化合物の量の使用を意味している。当該分野で理解されるように、有効量は、１用量であっても多用量であってもよい。

20

【0075】

本発明は、「発明の簡単な要旨」およびこの開示の他のどこかで記載されているようないろいろな方法を提供する。本発明のこれらの方法は、明細書中に記載される化合物を用いる。例えば、１つの実施形態において本発明は、固体に水素化ピリド（４，３－ｂ）インドールまたはその薬学的に受容可能な塩の有効量を投与することを含む、個体の寿命を延長する方法を提供する。本発明はまた、個体に水素化ピリド（４，３－ｂ）インドールまたはその薬学的に受容可能な塩の有効量を投与することを含む、個体において細胞の寿命を延長する方法を提供する。明細書中に記載される薬理学的ツール（または化合物）はまた、個体において老化を遅らせるのに用いられ得る。例えば、薬理学的ツール（または化合物）は、限定はされないが：皮膚－体毛の外皮における障害（禿頭または脱毛症のような）、視覚障害（白内障の進展のような）および体重減少（筋肉細胞および脂肪細胞の死による体重減少を含む）のいずれか１つ以上を含む老化に関連した徴候および／または病変または状態の開始を遅らせるおよび／またはこれらの徴候および／または病変または状態の進行を遅らせることに用いられ得る。この化合物はまた、これら年齢に関連した徴候および／または病変を発症している個体に進展させるような、個体の生活の質を改善するために用いられ得る。この化合物はまた、生命を脅かすことのない年齢に関連した病変または状態のような、年齢に関連した状態を進展させる危険を減少させるのに用いられ得る。

30

40

【0076】

本明細書中での使用に関して、他に明確な指示がない限り、用語「a」、「an」などの使用は、１つ以上をいう。

【0077】

哺乳動物（本明細書中「個体」と交換可能に言及される）は、限定されないが、ヒト、ウシ、霊長類、ウマ、イヌ、ネコ、ブタおよびヒツジの動物を含む。このように、本発明は、例えば農業や家庭用ペットにおいて用いるためのような、獣医学的状況での使用を見出す。個体は、体毛の減少（禿頭を含む）、しわ、白髪、および体重減少（筋肉細胞およ

50

び／または脂肪細胞の死による体重減少を含む)のような老化の徴候が1つ以上現れ得る。いくつかの実施形態において、個体は、老化を遅らせることが望まれる哺乳動物である。いくつかの実施形態において、個体は、老化を遅らせることを望むヒトである。いくつかの実施形態において、個体は、本明細書中に記載される方法のいずれかを必要とする個体である。この個体は、少なくとも35歳および／または約60歳より若いヒトであり得る。いくつかの実施形態において、この化合物は、少なくとも約40歳、約45歳、約50歳、約55歳、約60歳、約65歳、約70歳、約75歳、約80歳、約85歳であるヒトに投与される。いくつかの実施形態において、この化合物は、約40歳と約100歳の間のヒトに投与され、別の実施形態において、ヒトは、約40歳～約80歳からである。別の実施形態において、ヒトは、約40歳～約60歳である。別の実施形態において、ヒトは約60～100歳である。別の実施形態において、ヒトは約60～80歳の間である。別の実施形態において、ヒトは約50歳と70歳の間である。別の実施形態において、ヒトは約70～90歳の間である。この個体は、神経性の病気(アルツハイマー病のような)または老化に関連した認知障害と診断されていないヒトであり得る。この個体は、認知障害の徴候を表さないヒトであり得る。いくつかの実施形態において、この個体は、本明細書中に記載される1つ以上の老化の徴候(また老化に関連した徴候と称される)を改善するための方法のいずれか1つ以上を必要とする。いくつかの実施形態において、この個体はヒト以外である。

10

【0078】

本発明によれば、本発明の方法(老化を遅らせる方法のような)は、体重1kgあたり0.1と10mgの間の用量で、少なくとも1日1回、治療効果を達成するのに必要とされる期間、式(1)または式(2)で記載される水素化ピリド[4,3-b]インドールまたは式(A)および(B)で記載されるような、明細書中に記載される任意の他の水素化ピリド[4,3-b]インドールの有効量を含む薬理的ツールの、個体(ヒトの患者のような)への投与を含み得る。他のバリエーションにおいて、本明細書中に記載されるような水素化ピリド[4,3-b]インドールの1日量(または他の投薬回数)は、約0.1と約8mg/kgの間;または約0.1～約6mg/kgの間;または約0.1と約4mg/kgの間;または約0.1と約2mg/kgの間;または約0.1と約1mg/kgの間;または約0.5と約10mg/kgの間;または約1と約10mg/kgの間;または約2と約10mg/kgの間;または約4～約10mg/kgの間;または約6～約10mg/kgの間;または約8～約10mg/kgの間;または約0.1と約5mg/kgの間;または約0.1と約4mg/kgの間;または約0.5と約5mg/kgの間;または約1と約5mg/kgの間;または約1と約4mg/kgの間;または約2と約4mg/kgの間;または約1と約3mg/kgの間;または約1.5と約3mg/kgの間;または約2と約3mg/kgの間;または約0.01と約10mg/kgの間;または約0.01と約4mg/kgの間;または約0.01と約2mg/kgの間;または約0.05と約10mg/kgの間;または約0.05と約8mg/kgの間;または約0.05と約4mg/kgの間;または約0.05と約4mg/kgの間;または約0.05と約3mg/kgの間;または約10～約50kgの間;または約10～約100mg/kgの間または約10～約250mg/kgの間;または約50～約100mg/kgの間または約50と200mg/kgの間;または約100と約200mg/kgの間または約200と約500mg/kgの間;または約100mg/kgを超える用量;または約500mg/kgを超える用量である。いくつかの実施形態において、ジメボンの1日量が投与される。ジメボンの1日量は10mg/kg用量であり得る。

20

30

40

【0079】

この化合物は、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約6ヶ月または少なくとも約12ヶ月もしくはそれより長いような、継続期間中投与され得る。

【0080】

他の投薬スケジュールにまた従い得る。例えば、投薬の回数は変わり得る。投薬回数は

50

、1週間に1回の投薬であり得る。投薬回数は、1日1回の投薬であり得る。投薬回数は、1週間に1回より多い投薬であり得る。投薬回数は、1日2、3、4、5、または5回より多い投薬のいずれか1つのような、1日1回より多い投薬であり得る。投薬回数は、1日3回であり得る。投薬回数は、1週間に3回の投薬であり得る。投薬回数は、1週間に4回の投薬であり得る。投薬回数は、1週間に2回の投薬であり得る。投薬回数は、1週間に1回より多い投薬だが、1日1回より少ない投薬であり得る。投薬回数は、1ヶ月に1回の投薬であり得る。投薬回数は、1週間に2回の投薬であり得る。投薬回数は、1ヶ月に1回より多い投薬だが、1週間に1回より少ない投薬であり得る。投薬回数は、間欠的であり得る（例えば、7日間1日1回投薬のあとに続いて7日間投薬しないことが、2ヶ月、4ヶ月、6ヶ月またはそれより長い期間のような、14日間を単位とする任意の周期で繰り返される。）。投薬回数は、継続的であり得る（例えば、連続した数週間にわたって、1週間に1回投薬）。いずれかの投薬回数は、任意の用量で用いられ得、例えば、いずれかの投薬回数は、10mg/kg用量を用い得る。いずれかの投薬回数は、明細書中に記載されるいずれかの用量と一緒に明細書中に記載されるいずれかの化合物を用い得、例えば、投与回数は、ジメボンの10mg/kg投与量で1日3回であり得る。

10

20

30

40

50

【0081】

式(1)または式(2)で記載される化合物または式(A)または(B)で記載される化合物は、錠剤、コーティングを施した錠剤、硬い外殻中または軟らかい外殻中のゲルカプセル、乳剤または懸濁液のような一般的に受容される経口組成物の形態で、哺乳動物に投与され得る。そのような組成物の調製のために用いられ得るキャリアの例は、ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩などである。軟らかい外殻をもつゲルカプセルのための受容可能なキャリアは、例えば植物油、ワックス、脂肪、半固体および液状のポリオールなどである。加えて、薬学的調製物は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤物質、乳化剤(emulgator)、甘味料、色素、調整剤、浸透圧を調整するための塩、緩衝剤、コーティング剤、または抗酸化物質を含み得る。調製物はまた、価値ある治療特性を有する他の物質を含み得る。治療形態は、通常の標準用量で表され得、公知の薬学的方法により調製され得る。適した処方は、例えば参考として明細書中に援用されるRemington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA、第20版(2000年)に見いだされ得る。明細書中に記載される化合物のいずれかは、記載されるいずれかの用量形態において錠剤として処方され得、例えば、ジメボンまたはその薬学的に受容可能な塩は10mg錠剤として処方され得る。明細書に記載される化合物のいずれかは、持続放出处方物として任意の用量で処方され得る。本発明はまた、持続放出デバイス(例えば、個体が持続放出期間中、化合物の有効量を受けようとする任意の総量で、明細書中に記載される化合物のいずれか1つを活性成分として含んでいる経皮パッチまたは移植可能デバイス)を提供する。本発明の出願後達成され得る技術の結果は、失明(白内障)、皮膚の毛が生えている外皮の悪化(脱毛症)、筋肉細胞および/または脂肪細胞の死による年齢に関連した体重の減少のような、生命を脅かすものではないが、老化過程と関連する病変または状態の度合いの量および/またはレベルを減少することによる、老化の遅延および/または有意な寿命の延長および/または生活の質の改善であり得る。

【0082】

本発明は、さらに、明細書中に記載される1つ以上の化合物を含む、本発明の方法を行うためのキットを提供する。このキットは、明細書中に開示される化合物のいずれかを使用し得る。1つのバリエーションにおいて、このキットは、ジメボン、または二塩酸塩のようなその薬学的に受容可能な塩を使用する。このキットは、明細書中に記載される用途のいずれか1つ以上のために用いられ得、そして必要に応じて、以下の用途：老化の遅延(年齢に関連したまたは年齢に係した徴候および/または病変または状態の開始を遅らせるまたは進行を遅くする)、個体の寿命の延長、個体の細胞の寿命の延長、個体の生活の質の改善、および生命を脅かさない年齢に関連した病変または状態のような年齢に係

した状態の進展の危険を減少させることのいずれか1つ以上についての指示書を含み得る。

【0083】

キットは一般的に適した梱包を含む。このキットは、明細書中に記載されるいずれかの化合物を含んでいる1つ以上の容器を含み得る。各構成部分(1つより多くの構成部分があるとすれば)は、別々の容器に包装され得るか、またはいくつかの構成成分は、交差反応性および貯蔵寿命が許す場合、1つの容器に混合され得る。

【0084】

このキットは、必要に応じて指示書のセット、一般的に記述された指示書を含み得るが、本発明の方法の構成部分の使用に関する指示を含む電子記憶装置媒体(例えば、磁気ディスクまたは光ディスク)はまた、受容可能である。キットといっしょに含まれるこの説明書は、一般的に構成部分および個体への投与に関する情報を含む。

【0085】

本発明はまた、老化の遅延、寿命の延長、および明細書中に記載される他の方法のいずれかの用途のための、明細書中に記載されるような組成物(薬学的組成物を含む)を提供する。

【0086】

本願の目的の達成および技術的な結果の達成を含めて本発明の現実の可能性は、制限されないが、以下のデータにより支持される。

【実施例】

【0087】

(実施例1)

式(1)および式(2)の水素化ピリド(4, 3-b)インドールのカルシウム遮断特性の決定

これらの化合物のカルシウム遮断特性の評価を、[Bachurinら、MK-801フレキシブルアナログの神経保護特性および認知増強特性。構造活性相関。//Ann. N.Y. Acad. Sci.、2001年、939巻、219~235頁]に記載されるプロトコールに従って、新生(8~11日)ラットの脳から単離されたシナプトソームのP2-画分を用いて行った。この試験において、グルタミン酸レセプターと関連したイオンチャンネルを介したカルシウムイオンの特異的な取り込みを阻害する化合物の能力を決定した。

【0088】

シナプトソームを、インキュベーション緩衝液A(132mM NaCl、5mM KCl、5mM HEPES)中に置き、そして実験の間中ずっと0に維持した。シナプトソームのアリコート(50μl)を、調べられる化合物および放射能標識したカルシウム(^{45}Ca)の調製物を含んでいる媒質A中に置いた。カルシウムの取り込みを、20μlの10mMグルタミン酸溶液の媒質中への導入により刺激した。30で5分インキュベーション後、反応をGF/Bフィルタを通して濾過することにより停止し、それから冷緩衝液B(145mM KCl、10mM tris、5mM trilon B)で3回洗浄した。それから、フィルタは、放射能標識したカルシウムの検出のための対象物にした。この測定を、シンチレーションカウンター「SL-4000 Inter Tech n i c」を用いて行った。この最初のスクリーニングを、各化合物5μMの濃度で行った。特異的なカルシウムの取り込みを以下の式

$$K(43/21) = [(Ca4 - Ca3) / (Ca2 - Ca1)] \times 100\%$$

を用いて算出した。ここで、

Ca1は、コントロール実験におけるカルシウムの取り込み(グルタミン酸も試験化合物も加えない)であり；

Ca2は、グルタミン酸のみの存在下におけるカルシウムの取り込み(グルタミン酸誘導性のカルシウムの取り込み-GICU)であり；

Ca3は、試験化合物のみの存在下におけるカルシウムの取り込み(グルタミン酸を加え

10

20

30

40

50

ない)であり;

C a 4 は、グルタミン酸と試験化合物との両方の存在下におけるカルシウム取り込みである。

【0089】

これらの実験の結果を、表1に表す。

【0090】

【表1】

表1 ラット脳シナプトソームへのグルタミン酸誘導性の⁴⁵Caの取り込みに対する調べられる化合物の効果

#	化合物	コントロールに対する%Ca
1	シス-(±)-2,8-ジメチル-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド(4,3-b)インドール二塩酸塩	40.5±1.0
2	2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド(4,3-b)インドール	36.5±0.5
3	2-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド(4,3-b)インドール	28.5±2.5
4	2,8-ジメチル-5-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド(4,3-b)インドール二塩酸塩	22.5±3.5
5	2-メチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)-エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド(4,3-b)インドール セスキ硫酸一水和物	33.5±1.5
6	2,8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)-エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド(4,3-b)インドール二塩酸塩(ジメボン)	48.5±2.5
7	2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド(4,3-b)インドール	35.5±2.5
8	2-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド(4,3-b)インドールメチルヨウ化物	18.0±2.5
9	2-メチル-8-プロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド(4,3-b)インドール塩酸塩	30.0±3.5

10

20

表1は、調べた化合物全てが、顕著なカルシウム遮断特性を有することを示している。このことは、記載された上記の老化および痴呆仮説、老化と痴呆のカルシウム仮説、Ann. N. Y. Acad. Sci.、1994年、747巻によれば、全てのこれら化合物が老化プロテクターとして潜在力を有し得ることを示唆している。

【0091】

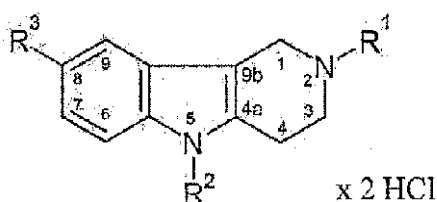
(実施例2)

老化プロテクターとしてのジメボンの活性に関するデータ

ジメボン(2,8-ジメチル-5-(2-(6-メチル-3-ピリジル)-エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド(4,3-b)インドール二塩酸塩)を一般式(2)の化合物の代表として用いた。

【0092】

【化16】



ここでR¹およびR³はメチル基であり、そして

R²は2-(6-メチル-3-ピリジル)-エチルである。

40

ジメボンを、実験室用動物において、寿命を延ばし、生活の質を改善する(老化に付随する病変の量の変化により特徴付けられる)因子として評価した。

【0093】

実験を、C57/Bの雌性マウスを用いて、12ヶ月齢から開始し、行った。マウスを

50

1 小室あたり 10 匹で、小室に維持した。コントロール群と実験群との両方は、各群に 50 匹を含んだ。動物を、食事および水に自由に近付けさせた。昼夜サイクルは 12 時間であった。

【0094】

実験より前に、1つの小室の動物による 1 日および 1 週間の水の消費量を測定した。各動物が平均 1 日あたりジメボン 3 mg / kg を消費するような量で、ジメボン水を水に加えた。ジメボンを含んでいる水を入れたボトルを 7 日ごとに交換した。コントロール群の動物には、純水を与えた。

【0095】

実験より前に、全ての動物を計量し、そして平均体重をすべての群、すべての小室で決定し、そしてすべての小室ですべての動物の体重を決定した。皮膚、毛、および目の状態をまた、視覚的観察により決定した。全ての動物は、健康と思われ、実験より前になにも明らかな障害を有さなかった。これら全てのパラメーターの評価を、月を基準に行った。

【0096】

統計はスチューデント T 検定および「2 乗」基準 (criteria) を用いて算出した。

【0097】

結果

寿命

生命の長さのパラメーターの評価を、個体群統計学で用いられる方法を使用して行った。このパラメーターは、すべての年齢群における死亡の確率だった。この研究の結果を表 2 で表す。

【0098】

【表 2】

表 2 1 日用量 3 mg / kg のジメボン (実験群) または 純水 (コントロール群) のいずれかを与えられる、動物の年齢による、生存動物 (C57 / B 雌性マウス) の総計

年齢、月	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
実験群、総計	50	50	49	48	47	47	42	39	35	32	28	25	18	11
コントロール群、総計	50	50	50	46	42	41	37	36	22	22	19	15	11	6

一番上の列は、動物の月齢である。中間と一番下の列は、生存動物の数である。

【0099】

表 2 は、動物の死亡が 14 ヶ月目すなわち実験開始後 2 ヶ月から始まったことを説明している。実験の間中 (14 ヶ月目を除いて)、実験群の動物の数は、コントロール群より多かった。言い換えると、死亡の確率は、ジメボンを受けていた動物において、すべての年齢群で低かった。20 ~ 23 月齢の群において、この差は、統計的に有意であった ($P < 0.05$)。

【0100】

動物の体重における動態 (Dynamics)

動物の体重の減少を、コントロール群において実験の間中観察した。この体重の減少は、年齢に関係した体重の減少として公知である自然な作用である。ジメボンで処置した動物群において、体重の減少が観察されなかった（表 3）。実験群における体重の減少が、23 月齢の動物のみで観察されたが、たとえそうでも、これらの体重は、コントロール群の動物に比べ高かった。注目すべきであるが、観察される体重の変動は、統計的に有意でなかった（ $P > 0.05$ ）。

【0101】

【表 3】

表 3 マウスにおける齢およびジメボンの消費による体重（g）の動態

10

齢、月	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
実験群	24.7	24.7	24.7	26	25.5	24.7	25.5	26	26	25.6	25.1	24.7	24	23.7
コントロール群	25.3	24.7	24.3	24.6	24.5	23.5	24.2	23.5	23.8	23.2	23.7	23	22.8	22.2

20

一番上の列は動物の月齢である。中間および一番下の列は、グラムを単位とする動物の平均体重である。

【0102】

視覚障害

片目または両目に白内障の発症として現れる視覚障害を、実験の2ヶ月目にコントロール群の動物において観察した（写真1）。この群において白内障の動物の総計は、月ごとに急激に増大した。ジメボンを与えている群において白内障を有した動物の総計は（表 4）

30

【0103】

【表 4】

表 4 マウスにおける齢およびジメボン消費による
視覚障害（齢に関係した白内障の発症）

齢、月	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
実験群	0	0	0	4	6	6	10	13	17	25
コントロール群	0	4	4	11	19	30	I.D.	I.D.	I.D.	I.D.

40

一番上の列は動物の月齢である。中間および一番下の列は、%を単位とする白内障を有

50

する動物の総計であり、I . D . はデータが不十分である。

【 0 1 0 4 】

18ヶ月を始まりとして、白内障を有している動物の総計はまた、実験群において増大した。18ヶ月から21ヶ月までの間、コントロール群と実験群の間の相対的な分析は、実験群において動物はまだ生きていたが、コントロール群において白内障を有した多くの動物が死亡したため複雑だった。

【 0 1 0 5 】

皮膚および毛の状態

実験の最初の月から、毛のない部分、またはいわゆる脱毛という形で皮膚の毛が生えている外皮に障害をもつ動物を観察した(写真)。これら動物において毛のない部分のサイズは、体表面の1~25%とさまざまであった。コントロール群および実験群において脱毛を有した動物の総計における差を、13ヶ月目から始め21ヶ月目まで観察した(表5)。この差は、統計的に有意であった($P < 0.05$)。

【 0 1 0 6 】

【表5】

表5 マウスにおける齢およびジメボン消費による皮膚の毛が生えている外皮の障害

齢、月	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
実験群	0	0	2	6	10	20	12	14	34	35
コントロール群	0	2	2	13	21	24	32	37	55	60

一番上の列は、動物の月齢である。中間および一番下の列は、脱毛を有する動物のパーセントである。

【 0 1 0 7 】

この実験の終わりまでに、白内障の場合と同様に、実験群の動物はまだ生きていたが、コントロール群において脱毛を有した動物の総計は、動物の死亡のため、低下した。

【 0 1 0 8 】

表2~5に表されるデータをまた、視覚化のために図1~5にプロットとして示す。図1は、1日用量3mg/kgでジメボンを与えていた動物(C57/B雌性マウス)(実験動物)および純水を与えていた動物(コントロール動物)の総計における齢に依存的な減少を示している。図2は、マウスにおける齢およびジメボン消費による体重の動態に関するデータを表す。図3は、マウスにおける年齢およびジメボン消費による視覚障害(齢に関係した白内障の発症)に関するデータを表す。図4は、マウスにおける齢およびジメボン消費による皮膚の毛が生えている外皮での障害を示している。図5Aおよび5Bは、実験開始後18ヶ月のコントロール群(A)のマウスおよび1日用量3mg/kgのジメボンを与えられた群のマウスの脱毛の出現を示す。

【 0 1 0 9 】

表した結果は、ジメボンが老齢動物において、死亡の確率を、統計的に確実に減少させることを示唆している。さらに、老齢動物にジメボンを与えることと、視覚の消失および脱毛のような致命的ではない病変の発症を遅らせることとの間に強い相関があるという統

計的に確実な証拠がある。老化の確かな特徴である体重の減少は、コントロール群に比べ、ジメボンを与えている群において、有意に遅い。このように、ジメボンは寿命を延ばし、そして致命的でない年齢に関係した病変の確率を減少させる。言い換えると、ジメボンは、老齢動物の生活の質を改善する。上記のすべては、ジメボンがアルツハイマー病の治療において潜在性を有するというその能力に加えて、効果的な老化プロテクターであることを示唆している。

【 0 1 1 0 】

前記の発明を、理解の明瞭化のために図および実施例として、ある程度詳しく記載してきたが、ある小さな変更および修正が実施されることは、当業者にとって明らかである。それゆえ、これらの説明および実施例は、本発明の範囲を限定するように解釈されるべきではない。

10

【図面の簡単な説明】

【 0 1 1 1 】

【図 1】図 1 は、1 日用量 3 m g / k g でジメボンを与えていた動物（C 5 7 / B 雌性マウス）（実験動物）および純水を与えていた動物（コントロール動物）の生存数における年齢に依存的な減少を示している。x 軸は月齢を表す。y 軸は生存動物の数を表す。菱形はコントロール動物を表す。四角は実験動物を表す。

【図 2】図 2 は 1 日用量 3 m g / k g でジメボンを与えていた動物（C 5 7 / B 雌性マウス）（実験動物）および純水を与えていた動物（コントロール動物）の体重変化を提供する。x 軸は月齢を表す。y 軸はグラムを単位とする平均体重を表す。菱形はコントロール動物を表す。四角は実験動物を表す。

20

【図 3】図 3 は 1 日用量 3 m g / k g でジメボンを与えていた動物（C 5 7 / B 雌性マウス）（実験動物）および純水を与えていた動物（コントロール動物）における視覚障害（年齢に関係した白内障の発症）のデータを提供する。x 軸は月齢を表す。y 軸は年齢に関係した白内障を発症しているマウスのパーセントを表している。菱形はコントロール動物を表す。四角は、実験動物を表す。

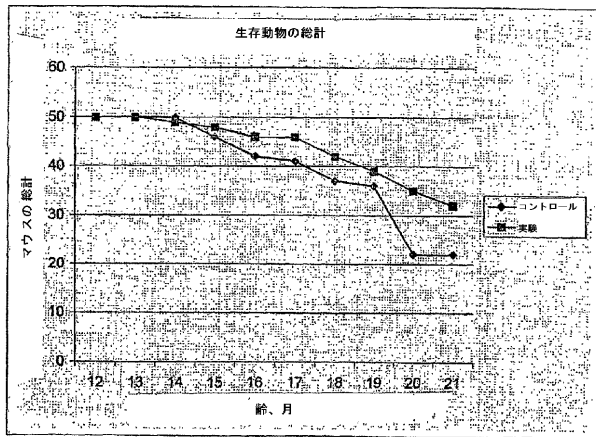
【図 4】図 4 は 1 日用量 3 m g / k g でジメボンを与えていた動物（C 5 7 / B 雌性マウス）（実験動物）および純水を与えていた動物（コントロール動物）における皮膚 - 毛の外皮の障害を比較する。x 軸は月齢を表す。y 軸は脱毛症を発症しているマウスのパーセントを表す。菱形はコントロール動物を表す。四角は実験動物を表す。

30

【図 5】図 5 A および 5 B は、実験開始後 1 8 ヶ月のコントロール群（6 A）のマウスおよび 1 日用量 3 m g / k g でジメボンを与えられた群のマウスの脱毛の出現を表している写真である。

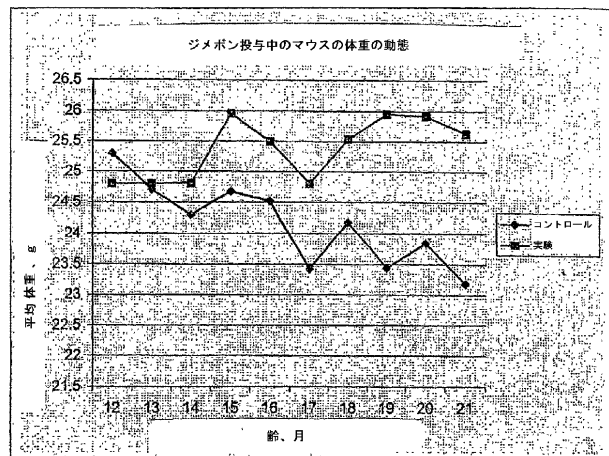
【図 1】

図 1



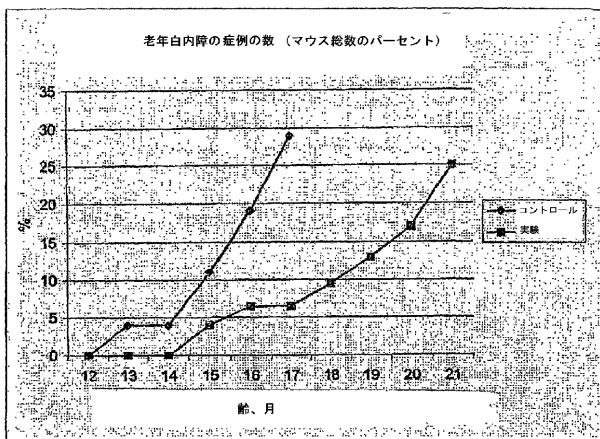
【図 2】

図 2



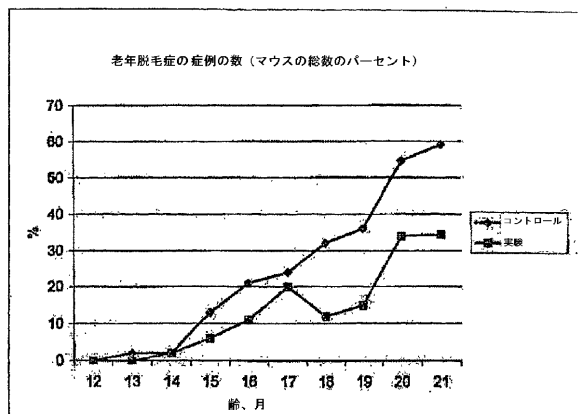
【図 3】

図 3

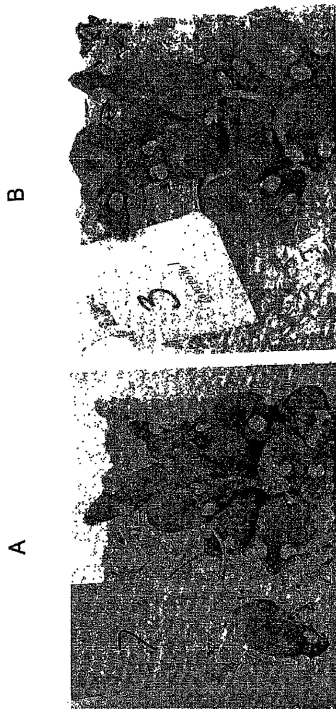


【図 4】

図 4



【 図 5 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/41081						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : CO7D 471/04; A 61 K 31/437 US CL : 546/ 81; 514/292 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) U.S. : 546/ 81; 514/292 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) STN , file registry, file caplus.								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X — Y</td> <td>US 5563147 (GILMORE et al) 08 October 1996 (08.10.1996) see the indole compounds and also line 41 column 6 of the reference.</td> <td>1-3, 19-21, 37-39, 55-58, 95-97, 113-115</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X — Y	US 5563147 (GILMORE et al) 08 October 1996 (08.10.1996) see the indole compounds and also line 41 column 6 of the reference.	1-3, 19-21, 37-39, 55-58, 95-97, 113-115
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X — Y	US 5563147 (GILMORE et al) 08 October 1996 (08.10.1996) see the indole compounds and also line 41 column 6 of the reference.	1-3, 19-21, 37-39, 55-58, 95-97, 113-115						
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.								
<table border="0"> <tr> <td colspan="2"> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family						
Date of the actual completion of the international search 19 September 2005 (19.09.2005)		Date of mailing of the international search report 13 OCT 2005						
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer: Rita J. Desai <i>Valerie Bell-Hamers for</i> Telephone No. (571) 272-1600						

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/41081

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
 3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 1-76 and 95-132
 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
- Remark on Protest**
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/41081

BOX III. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claim(s) 1-18 and 74-76, 131, 132 in part, drawn to a method of slowing aging.

Group II, claim(s) 19-36 and 74-76, 131, 132 in part, drawn to a method of slowing the progression of age associated hair loss.

Group III, claim(s) 37-54 and 74-76, 131, 132 in part, drawn to method of slowing the progression of age related weight loss.

Group IV, claim(s) 55-73 and 74-76, 131, 132 drawn to a method of slowing the onset of age associated vision disturbance.

Group V, claim(s) 77-94 and 131, 132 in part, drawn to a method of improving the quality of life.

Group VI, claim(s) 95-130 and 131, 132 in part, drawn to a method of prolonging the life span of a mammal or cell.

The inventions listed as Groups I-VI do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The

(b) An international or a national stage application containing claims to different categories of invention will be considered to have unity of invention if the claims are drawn only to one of the following combinations of categories:

- (1) A product and a process specially adapted for the manufacture of said product; or
- (2) A product and a process of use of said product; or
- (3) A product, a process specially adapted for the manufacture of the said product, and a use of the said product; or
- (4) A process and an apparatus or means specifically designed for carrying out the said process; or
- (5) A product, a process specially adapted for the manufacture of the said product, and an apparatus or means specifically designed for carrying out the said process.

The application is drawn to several different method of treating, i.e. hairloss, visual disturbances, weight loss, aging.

All these are different method of treating and there are several other compounds that are available that can do so.

フロントページの続き

(51) Int. Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/12 (2006.01)		A 6 1 P 27/12	
		A 6 1 P 43/00	1 0 5

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

(72) 発明者 バシュリン, セルゲイ オレゴヴィッチ
ロシア国 アイピーエーシー アールエーエス, モスクワ レジオン, チェルノゴロフカ,
1 4 2 4 3 2, ロシアン アカデミー オブ サイエンスーズ, インスティテュート オブ
フィジオリジカリー アクティブ コンパウンズ

(72) 発明者 グリゴリフ, ブラディミール ヴィクトロヴィッチ
ロシア国 アイピーエーシー アールエーエス, モスクワ レジオン, チェルノゴロフカ,
1 4 2 4 3 2, ロシアン アカデミー オブ サイエンスーズ, インスティテュート オブ
フィジオリジカリー アクティブ コンパウンズ

F ターム(参考) 4C065 AA05 BB04 CC09 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK09 LL01 PP12
4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA66 ZA92 ZB21
ZC21 ZC51 ZC52