

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5628828号  
(P5628828)

(45) 発行日 平成26年11月19日(2014.11.19)

(24) 登録日 平成26年10月10日(2014.10.10)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 513/04	(2006.01)	C07D 513/04	3 4 3
A61P 3/10	(2006.01)	C07D 513/04	C S P
A61P 3/04	(2006.01)	A61P 3/10	
A61K 31/496	(2006.01)	A61P 3/04	
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K 31/496	

請求項の数 10 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-542514 (P2011-542514)  
 (86) (22) 出願日 平成21年12月18日 (2009.12.18)  
 (65) 公表番号 特表2012-512907 (P2012-512907A)  
 (43) 公表日 平成24年6月7日 (2012.6.7)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2009/068865  
 (87) 國際公開番号 WO2010/071853  
 (87) 國際公開日 平成22年6月24日 (2010.6.24)  
 審査請求日 平成24年12月18日 (2012.12.18)  
 (31) 優先権主張番号 61/203,156  
 (32) 優先日 平成20年12月19日 (2008.12.19)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 507239341  
 サーティス ファーマシューティカルズ,  
 インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02  
 139, ケンブリッジ, テクノロジー  
 スクエア 200, スイート 300  
 (74) 代理人 100117787  
 弁理士 勝沼 宏仁  
 (74) 代理人 100091487  
 弁理士 中村 行孝  
 (74) 代理人 100107342  
 弁理士 横田 修孝  
 (74) 代理人 100111730  
 弁理士 伊藤 武泰

最終頁に続く

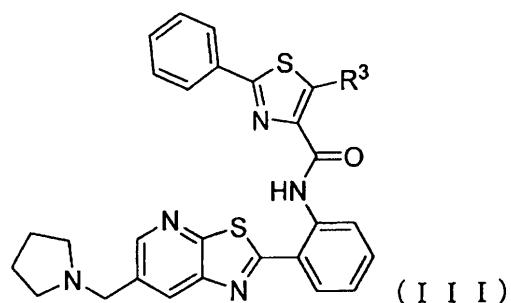
(54) 【発明の名称】チアゾロピリジンサーチュイン調節化合物

## (57) 【特許請求の範囲】

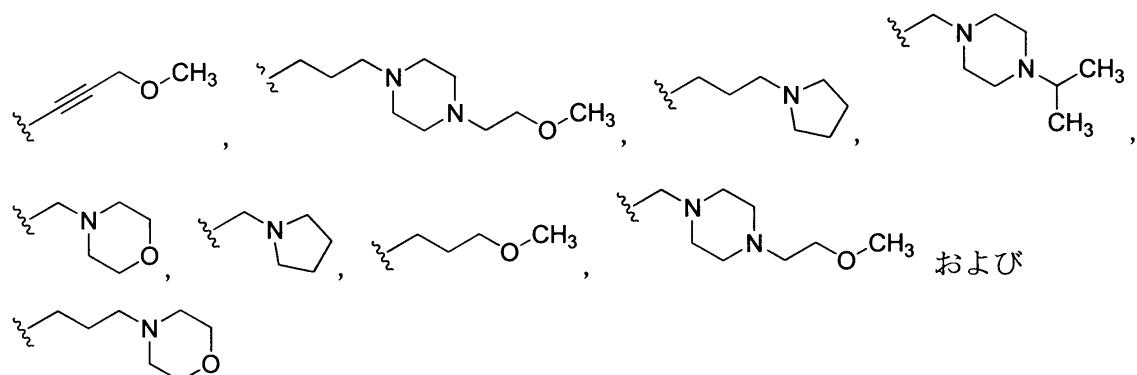
## 【請求項 1】

構造式(I II I)により表される化合物または薬学的に許容されるその塩:

## 【化 1】

〔ここで、R<sup>3</sup>は、水素、

【化2】



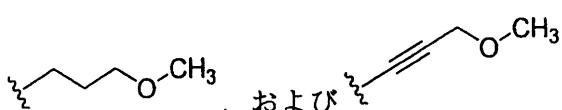
10

から選択される】。

【請求項2】

 $R^3$  が、水素、

【化3】



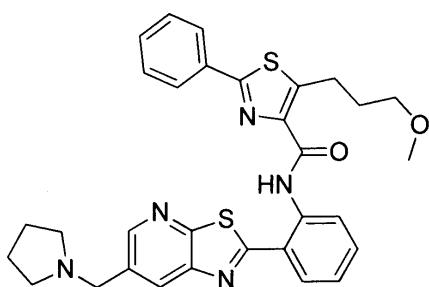
20

から選択される、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】

化合物が

【化4】



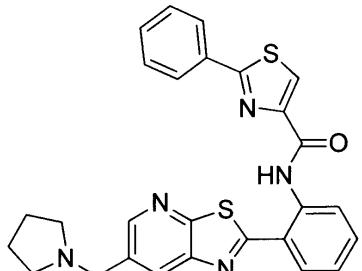
30

である、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

化合物が

【化5】



40

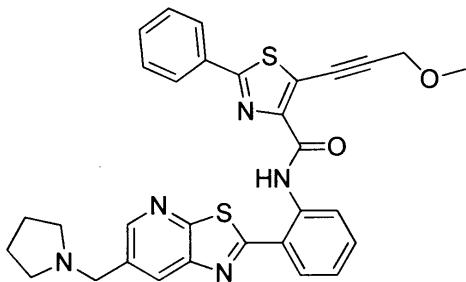
である、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

50

## 【請求項 5】

化合物が

## 【化 6】



10

である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と薬学的に許容される担体とを含んでなる、医薬組成物。

## 【請求項 7】

パイロジエンフリーである、請求項 6 に記載の組成物。

## 【請求項 8】

追加の活性剤をさらに含んでなる、請求項 6 に記載の組成物。

## 【請求項 9】

インスリン耐性、メタボリックシンドローム、糖尿病、もしくはそれらの合併症を患っているかまたはこれらを悪いやすい被験体を治療するための、あるいは被験体におけるインスリン感受性を増加させるための、請求項 6 に記載の組成物。

20

## 【請求項 10】

追加の活性剤とともに投与される、請求項 6 に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願の参照

本出願は、2008年12月19日に出願された米国仮特許出願第61/203,156号の恩典を主張するものであり、その開示は、それに対する参照により本明細書に組み込まれる。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

サイレント情報調節因子 (SIR) ファミリーの遺伝子は、古細菌から高等真核生物に及ぶ生物のゲノムに存在する高度に保存された遺伝子群を表す。コードされた SIR タンパク質は、遺伝子サイレンシングの調節から DNA 修復までの多様なプロセスに関与する。SIR 遺伝子ファミリーのメンバーによってコードされるタンパク質は、250 アミノ酸のコアドメインにおいて高い配列保存性を示す。このファミリーのよく特徴付けられた遺伝子は出芽酵母 SIR2 であり、これは、酵母接合型、テロメア位置効果および細胞老化を特定する情報を含む HM 遺伝子座のサイレンシングに関与する。酵母 Sir2 タンパク質はヒストンデアセチラーゼのファミリーに属する。ネズミチフス菌の Sir2 ホモログである CobB は、NAD (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド) 依存性 ADP-リボシルトランスフェラーゼとして機能する。

40

## 【0003】

Sir2 タンパク質は、NAD を共基質として使用するクラス I II デアセチラーゼである。その多くが遺伝子サイレンシングに関与する他のデアセチラーゼとは異なり、Sir2 は、トリコスタチン A (TSA) のようなクラス I および II のヒストンデアセチラーゼ阻害剤に非感受性である。

## 【0004】

50

Sir2によるアセチルリジンの脱アセチル化は、NAD加水分解と密接に共役し、ニコチンアミドと新たなアセチル-ADP-リボース化合物とを産生する。Sir2のNAD依存的デアセチラーゼ活性は、酵母においてその生物学的役割と細胞代謝とを結び付けることができるその機能に必須である。哺乳動物のSir2ホモログはNAD依存的ヒストンデアセチラーゼ活性を有する。Sir2が媒介する機能に関する情報の大半は、酵母での研究から来ている。

#### 【0005】

生化学的研究により、Sir2はヒストンH3とH4のアミノ末端テールを容易に脱アセチル化して、1-O-アセチル-ADP-リボースとニコチンアミドとを形成させることができることが示されている。追加コピーのSIR2を有する株は、rDNAサイレンシングの増加と30%長い寿命とを示す。追加コピーの線虫SIR2ホモログ、sir-2.1、およびキイロショウジョウバエdSir2遺伝子は、これらの生物で寿命を大きく延ばすことが最近示された。これは、SIR2依存的な老化の調節経路が進化の早い段階で生じ、よく保存されていることを示唆する。現在、Sir2遺伝子は、生物の健康およびストレス耐性を増強して、逆境を生き抜く可能性を高めるように進化したと考えられている。

#### 【0006】

ヒトには、保存されたSir2触媒ドメインを共有する7つのSir2様遺伝子(SIRT1~SIRT7)が存在する。SIRT1は、Sir2との配列類似性が最も大きい核タンパク質である。SIRT1は、腫瘍抑制因子p53、細胞シグナル伝達因子NF-

B、およびFOXO転写因子をはじめとする複数の細胞標的を脱アセチル化によって調節する。

#### 【0007】

SIRT3は、原核生物と真核生物で保存されているSIRT1のホモログである。SIRT3タンパク質は、N末端にある特有のドメインによってミトコンドリアのクリステにターゲッティングされる。SIRT3はNAD+依存的タンパク質デアセチラーゼ活性を有し、特に代謝が活発な組織で広汎に発現している。ミトコンドリアに運ばれると、SIRT3は、ミトコンドリアマトリックスプロセシングペプチダーゼ(MPP)により切断され、より小さい活性形態になると考えられている。

#### 【0008】

カロリー制限は、70年余り前から、哺乳動物の健康を増進させ、寿命を延ばすことが知られている。酵母の寿命も後生動物の寿命と同じく、低グルコースなどの、カロリー制限に似た介入によって延びる。SIR2遺伝子を欠く酵母とハエが両方とも、カロリー制限されたときに長生きしないという発見は、SIR2遺伝子がカロリー制限食の健康への良い影響を仲介する証拠を与えている。さらに、酵母のグルコース応答性cAMP(アデノシン3',5'-リン酸)依存的(PKA)経路の活性を低下させる突然変異は、野生型細胞の寿命は延びますが、突然変異体sir2株の寿命は延ばさず、SIR2がカロリー制限経路の重要な下流構成要素である可能性が高いことを示している。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0009】

新規のサーチュイン調節化合物およびその使用方法が本明細書に提供されている。

#### 【0010】

一態様では、本発明は、以下で詳細に記載されるような構造式(I)~(VI)のサーチュイン調節化合物を提供する。

#### 【0011】

別の態様では、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の使用方法を提供する。特定の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、細胞の寿命を増加させること、ならびに例えば、老化またはストレスに関連する疾患または障害、糖尿病、肥満、

10

20

30

40

50

神経変性疾患、化学療法誘導性の神経障害、虚血事象に伴う神経障害、眼疾患および/または眼障害、心臓血管疾患、血液凝固障害、炎症、および/または紅潮などをはじめとする多種多様な疾患および障害を治療および/または予防することを含む、種々の治療用途に使用し得る。サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、ミトコンドリア活性の増加によって利益を得る被験体の疾患または障害を治療するために、筋肉パフォーマンスを高めるために、筋肉のATPレベルを増加させるために、または低酸素症もしくは虚血に伴う筋組織損傷を治療もしくは予防するためにも使用し得る。他の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を減少させるサーチュイン調節化合物を、細胞のストレス感受性を増加させること、アポトーシスを増加させること、癌の治療、食欲の刺激、および/または体重増加の刺激などを含む、種々の治療用途に使用し得る。以下でさらに記載するように、本方法は、それを必要とする被験体に治療有効量のサーチュイン調節化合物を投与することを含んでなる。

#### 【0012】

特定の態様では、サーチュイン調節化合物を、単独でまたは他のサーチュイン調節化合物をはじめとする他の化合物、もしくは他の治療剤と組み合わせて投与し得る。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0013】

###### 1. 定義

本明細書で使用される場合、以下の用語および語句は、以下に示す意味を有するものとする。別途定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術的および科学的用語は、当業者に一般に理解されるものと同じ意味を有する。

##### 【0014】

「薬剤」という用語は、化学的化合物、化学的化合物の混合物、生物学的巨大分子（例えば、核酸、抗体、タンパク質もしくはその部分、例えば、ペプチド）、または生物学的材料、例えば、細菌、植物、真菌、もしくは動物（特に、哺乳動物）の細胞または組織から作られる抽出物を意味するために本明細書で使用される。このような薬剤の活性のために、これらの薬剤は、被験体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のある物質（単数）（または物質（複数））である「治療剤」として好適なものとなり得る。

##### 【0015】

化合物に言及するとき、「生体利用可能な」という用語は、当該技術分野で認められており、化合物、または投与される化合物の量の一部が、それを投与される被験体または患者に吸収されるか、取り込まれるか、または別な方法で生理的に利用可能となるようにする化合物の形態を指す。

##### 【0016】

「サーチュインの生物学的活性部分」とは、脱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タンパク質の部分を指す。サーチュインの生物学的活性部分は、サーチュインのコアドメインを含み得る。NAD+結合ドメインと基質結合ドメインとを包含するGenBank アクセッション番号NP\_036370を有するSIRT1の生物学的活性部分は、例えば、限定するものではないが、GenBank アクセッション番号NM\_012238のヌクレオチド237～932によってコードされるGenBank アクセッション番号NP\_036370のアミノ酸62～293を含み得る。それゆえ、この領域は、コアドメインと呼ばれることもある。同じくコアドメインと呼ばれることもあるSIRT1の他の生物学的活性部分は、GenBank アクセッション番号NM\_012238のヌクレオチド834～1394によってコードされるGenBank アクセッション番号NP\_036370のアミノ酸261～447周辺；GenBank アクセッション番号NM\_012238のヌクレオチド777～1532によってコードされるGenBank アクセッション番号NP\_036370のアミノ酸242～493周辺；またはGenBank アクセッション番号NM\_012238のヌクレオチド813～1

10

20

30

40

50

538 によってコードされる Gen Bank アクセッション番号 NP\_036370 のアミノ酸 254 ~ 495 周辺を含む。

【0017】

「コンパニオン動物」という用語は、ネコおよびイヌを指す。本明細書で使用される場合、「イヌ」という用語は、カニス・ファミリアリス (Canis familiaris) という種の任意のメンバーを意味し、この種の中には、数多くの異なる品種が存在する。「ネコ」という用語は、飼いネコおよびネコ科ネコ属の他のメンバーを含む、ネコ科の動物を指す。

【0018】

「糖尿病」とは、高血糖またはケトアシドーシス、および長期の高血糖状態または耐糖能低下により生じる慢性的な全身性代謝異常を指す。「糖尿病」は、この疾患の I 型と I 型 (インスリン非依存性真性糖尿病または NIDDM) の両方の形態を包含する。糖尿病のリスク因子としては以下のものが挙げられる：40 インチ (男性の場合) もしくは 35 インチ (女性の場合) よりも大きい胴回り、130 / 85 mmHg 以上の血圧、150 mg / dL を超えるトリグリセリド、100 mg / dL を超える空腹時血糖、または 40 mg / dL 未満 (男性) もしくは 50 mg / dL 未満 (女性) の高密度リポタンパク質。

10

【0019】

「ED<sub>50</sub>」という用語は、当該技術分野で認められている有効用量の尺度を指す。特定の実施形態では、ED<sub>50</sub> は、その最大応答もしくは効果の 50 % を生じさせる薬物の用量、またはあるいは試験対象もしくは調製物の 50 % において予め決められた応答を生じさせる用量を意味する。「LD<sub>50</sub>」という用語は、当該技術分野で認められている致死用量の尺度を指す。特定の実施形態では、LD<sub>50</sub> は、試験対象の 50 % において致死的である薬物の用量を意味する。「治療指数」という用語は、LD<sub>50</sub> / ED<sub>50</sub> として定義される、薬物の治療指数を指す当該技術分野で認められている用語である。

20

【0020】

「高インスリン血症」という用語は、血液中のインスリンのレベルが正常よりも高い個体の状態を指す。

【0021】

「インスリン耐性」という用語は、正常量のインスリンが、インスリン耐性を有さない被験体における生物学的応答と比べて、正常に満たない生物学的応答を生じさせる状態を指す。

30

【0022】

本明細書で論じられる「インスリン耐性障害」は、インスリン耐性が原因となるかまたは一因となる任意の疾患または状態を指す。例としては、糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、インスリン耐性症候群、X 症候群、インスリン耐性、高血圧 (high blood pressure)、高血圧 (hypertension)、高血中コレステロール、脂質異常症、高脂血症、アテローム性動脈硬化症 (卒中を含む)、冠動脈疾患または心筋梗塞、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、耐糖能異常、インスリン放出の遅延、糖尿病性合併症 (冠状動脈性心疾患、狭心症、鬱血性心不全、卒中、認知症における認知機能、網膜症、末梢神経障害、腎症、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症を含む)、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、女性のリプロダクティブルースの不良 (例えば、生理不順、不妊、不規則な排卵、多囊胞性卵巣症候群 (PCOS))、脂肪異常症、コレステロール関連障害 (例えば、胆石、胆囊炎および胆石症)、痛風、閉塞性睡眠時無呼吸および呼吸障害、骨関節炎、ならびに骨量減少 (例えば、特に骨粗鬆症) が挙げられる。

40

【0023】

「家畜動物」という用語は、家畜化された四肢動物を指し、これには、食肉や様々な副産物のために飼育されているもの、例えば、畜牛およびウシ属の他のメンバーを含むウシ科動物、家畜豚およびイノシシ属の他のメンバーを含むブタ動物、羊およびヒツジ属の他

50

のメンバーを含むヒツジ動物、家畜ヤギおよびヤギ属の他のメンバー；荷役用の動物としての使用などの特殊化した仕事のために飼育されている、家畜化された四肢動物、例えば、家畜馬およびウマ科ウマ属の他のメンバーを含むウマ動物が含まれる。

【0024】

「哺乳動物」という用語は当該技術分野で公知であり、例示的な哺乳動物としては、ヒト、霊長類、家畜動物（ウシ、ブタなどを含む）、コンパニオン動物（例えば、イヌ、ネコなど）ならびに齧歯類（例えば、マウスおよびラット）が挙げられる。

【0025】

「肥満の」個体または肥満を患っている個体とは、通常、少なくとも25以上の肥満度指数（BMI）を有する個体のことである。肥満は、インスリン耐性を伴うこともあるし、伴わないこともある。

10

【0026】

「非経口投与」および「非経口投与される」という用語は、当該技術分野で認められており、通常、注射による、腸内投与および局所投与以外の投与様式を指し、これには、限定するものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、囊内、眼窩内、心腔内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、および胸骨内への注射および注入が含まれる。

【0027】

「患者」、「被験体」、「個体」または「宿主」は、ヒトまたはヒト以外の動物を指す。

20

【0028】

「薬学的に許容される担体」という用語は、当該技術分野で認められており、薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクル、例えば、任意の対象組成物またはその構成要素の運搬または輸送に関与する、液体または固体の增量剤、希釈剤、賦形剤、溶媒または封入材料を指す。各担体は、対象組成物およびその構成要素と適合し、かつ患者に有害でないという意味において「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として役立ち得る材料のいくつかの例としては、：(1) 糖類、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース；(2) デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；(3) セルロース、およびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよびセルロースアセテート；(4) 粉末トラガカント；(5) モルト；(6) ゼラチン；(7) タルク；(8) 賦形剤、例えば、ココアバターおよび座薬ワックス；(9) 油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、サフラン油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油；(10) グリコール類、例えば、プロピレングリコール；(11) ポリオール類、例えば、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；(12) エステル、例えば、エチルオレアートおよびエチルラウラート；(13) 寒天；(14) 緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；(15) アルギン酸；(16) バイロジエンフリー水；(17) 等張生理食塩水；(18) リンゲル溶液；(19) エチルアルコール；(20) リン酸緩衝液溶液；ならびに(21) 医薬製剤中で利用される他の無毒な適合性物質が挙げられる。

30

【0029】

「予防する」という用語は、当該技術分野で認められており、局所再発（例えば、疼痛）などの状態、癌などの疾患、心不全などの複合症候群または任意の他の医学的状態に関して使用される場合、当該技術分野で十分に理解されており、組成物を受容していない被験体と比べて、被験体における医学的状態の症状の頻度を減らすか、または医学的状態の症状の発症を遅らせる組成物の投与を含む。したがって、癌の予防には、例えば、統計学的および/または臨床的に有意な量によって、例えば、治療を受けていない対照集団と比べて、予防的治療を受けた患者集団における検出可能な癌増殖の数を減らすこと、および/または治療を受けていない対照集団と比べて、治療を受けた集団における検出可能な癌増殖の出現を遅らせることが含まれる。感染の予防には、例えば、治療を受けていない対照集団と比べて、治療を受けた集団における感染の診断の数を減らすこと、および/ま

40

50

たは治療を受けていない対照集団と比べて、治療を受けた集団における感染の症状の発症を遅らせることが含まれる。疼痛の予防には、例えば、治療を受けていない対照集団と比べて、治療を受けた集団の患者が経験する痛みの感覚の大きさを低下させるか、またはあるいは治療を受けた集団の患者が経験する痛みの感覚を遅らせることが含まれる。

【0030】

「予防的」または「治療的」治療という用語は、当該技術分野で認められており、宿主への薬物の投与を指す。望ましくない状態（例えば、疾患または他の望ましくない宿主動物の状態）の臨床的発症の前に施される場合、治療は予防的である、すなわち、治療は望ましくない状態の発症から宿主を守るものであり、一方、望ましくない状態の発症後に施される場合、治療は治療的である（すなわち、存在する望ましくない状態またはそれに由来する副作用を縮小するか、改善するかまたは維持することを意図するものである）。10

【0031】

組成物と関連する、「パイロジエンフリー」という用語は、組成物が投与された被験体において有害作用（例えば、刺激、発熱、炎症、下痢、呼吸困難、内毒素性ショックなど）を引き起こす量のパイロジエンを含有しない組成物を指す。例えば、この用語は、例えば、リポ多糖（LPS）などの内毒素を含まないか、または実質的に含まない組成物を包含することが意図されている。

【0032】

細胞の「複製寿命」とは、個々の「母細胞」によって產生される娘細胞の数を指す。他方、「時間的老化」または「時間的寿命」は、栄養を奪われたときに、非分裂細胞の集団が生存し続ける時間の長さを指す。細胞または生物に対して適用される場合の「細胞の寿命を増加させる」または「細胞の寿命を延ばす」とは、ある細胞によって產生される娘細胞の数を増加させること；細胞もしくは生物がストレスに対処し、例えば、DNA、タンパク質に対する損傷に対抗する能力を高めること；および／または細胞もしくは生物が、特定の条件、例えば、ストレス（例えば、熱ショック、浸透圧ストレス、高エネルギー放射、化学療法誘導性ストレス、DNA損傷、不十分な塩レベル、不十分な窒素レベル、もしくは不十分な栄養レベル）の下でより長い間、生存し、生存状態で存在する能力を高めることを指す。本明細書に記載の方法を用いて、寿命を、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、もしくは60%または20%～70%、30%～60%、40%～60%もしくはそれより大きく増加させることができる。20

【0033】

「サーチュイン活性化化合物」とは、サーチュインタンパク質のレベルを増加させるおよび／またはサーチュインタンパク質の少なくとも1つの活性を増加させる化合物を指す。例示的な実施形態では、サーチュイン活性化化合物は、サーチュインタンパク質の少なくとも1つの生物学的活性を、少なくとも約10%、25%、50%、75%、100%、またはそれより大きく増加させ得る。サーチュインタンパク質の例示的な生物学的活性としては、例えば、ヒストンおよびp53の脱アセチル化；寿命の延長；ゲノム安定性の増加；転写のサイレンシング；および母細胞と娘細胞の間での酸化タンパク質の分離の制御が挙げられる。30

【0034】

「サーチュインタンパク質」とは、サーチュインデアセチラーゼタンパク質ファミリーのメンバー、または好ましくはSir2ファミリーを指し、これには、酵母Sir2（GenBankアクセション番号P53685）、線虫Sir-2.1（GenBankアクセション番号NP\_501912）、ならびにヒトSIRT1（GenBankアクセション番号NM\_012238およびNP\_036370（またはAF083106））およびSIRT2（GenBankアクセション番号NM\_012237、NM\_030593、NP\_036369、NP\_085096、およびAF083107）タンパク質が含まれる。他のファミリーメンバーには、「HST遺伝子」（Sir2のホモログ（homologues of Sir two））と呼ばれる、4つのさらなる酵母Sir2様遺伝子（HST1、HST2、HST3およびHST4）と、5つの他の40

ヒトホモログ(hSIRT3、hSIRT4、hSIRT5、hSIRT6およびhSIRT7)が含まれる(Brachmann et al. (1995) Genes Dev. 9: 2888およびFrye et al. (1999) BBRC 260: 273)。好ましいサーチュインは、SIRT2よりもSIRT1、すなわち、hSIRT1、および/またはSir2により多くの類似性を共有するもの、例えば、SIRT3が有するような、SIRT1中には存在し、SIRT2には存在しないN末端配列の少なくとも一部を有するメンバーである。

#### 【0035】

「SIRT1タンパク質」とは、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指す。一実施形態では、SIRT1タンパク質には、酵母Sir2(GenBank accession番号P53685)、線虫Sir-2.1(GenBank accession番号NP\_501912)、ヒトSIRT1(GenBank accession番号NM\_012238またはNP\_036370(もしくはAF083106))、ならびにその等価物および断片が含まれる。別の実施形態では、SIRT1タンパク質には、GenBank accession番号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か、またはこれらのアミノ酸配列から本質的になる配列を含むポリペプチドが含まれる。SIRT1タンパク質には、GenBank accession番号NP\_036370、NP\_501912、NP\_085096、NP\_036369、またはP53685に示されるアミノ酸配列；1から約2、3、5、7、10、15、20、30、50、75個またはそれより多くの保存的アミノ酸置換を有するGenBank accession番号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番号NP\_036370、NP\_501912、NP\_085096、NP\_036369、またはP53685、およびその機能性断片と少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%同一なアミノ酸配列の全てまたは一部を含むポリペプチドが含まれる。本発明のポリペプチドには、GenBank accession番号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)、変異体、または断片も含まれる。

#### 【0036】

本明細書で使用される場合、「SIRT2タンパク質」、「SIRT3タンパク質」、「SIRT4タンパク質」、「SIRT5タンパク質」、「SIRT6タンパク質」、および「SIRT7タンパク質」とは、特に、約275アミノ酸の保存された触媒ドメインにおいてSIRT1タンパク質と相同な、他の哺乳動物(例えば、ヒト)のサーチュインデアセチラーゼタンパク質を指す。例えば、「SIRT3タンパク質」とは、SIRT1タンパク質と相同なサーチュインデアセチラーゼタンパク質ファミリーのメンバーを指す。一実施形態では、SIRT3タンパク質には、ヒトSIRT3(GenBank accession番号AAH01042、NP\_036371、またはNP\_001017524)およびマウスSIRT3(GenBank accession番号NP\_071878)タンパク質、ならびにそれらの等価物および断片が含まれる。別の実施形態では、SIRT3タンパク質には、GenBank accession番号AAH01042、NP\_036371、NP\_001017524、またはNP\_071878に示されるアミノ酸配列からなるか、またはこれらのアミノ酸配列から本質的になる配列を含むポリペプチドが含まれる。SIRT3タンパク質には、GenBank accession番号AAH01042、NP\_036371、NP\_001017524、またはNP\_071878に示されるアミノ酸配列；1から約2、3、5、7、10、15、20、30、50、75個またはそれより多くの保存的アミノ酸置換を有するGenBank accession番号AAH01042、NP\_036371、NP\_001017524、またはNP\_071878に示されるアミノ酸配列；GenBank accession番号AAH01042、NP\_036371、NP\_001017524、またはNP\_071878に示されるアミノ酸配列；

10

20

30

40

50

—036371、NP—001017524、またはNP—071878、およびその機能性断片と少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%同一なアミノ酸配列の全てまたは一部を含むポリペプチドが含まれる。本発明のポリペプチドには、GenBankアクセション番号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）、変異体、または断片も含まれる。一実施形態では、SIRT3タンパク質には、ミトコンドリアマトリックスプロセ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体ペプチダーゼ（MIP）による切断によって產生されるSIRT3タンパク質の断片が含まれる。

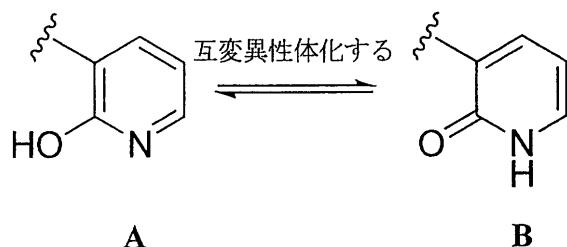
( 0 0 3 7 )

「全身投与」、「全身投与される」、「末梢投与」および「末梢投与される」という用語は、当該技術分野で認められており、患者のシステムに侵入し、それにより代謝や他の同様のプロセスを受けるような、中枢神経系への直接投与以外の、対象組成物、治療物質または他の物質の投与を指す。

[ 0 0 3 8 ]

本明細書で使用される「互変異性体」という用語は、当該技術分野で認められており、単結合と隣接二重結合の転換を伴う水素原子、すなわち、プロトンのホルマール移動を指す。本明細書で化合物または化合物の属を説明するのに使用される場合、互変異性体には、化合物の任意の部分または化合物全体、例えば、化合物の单一の置換基、化合物の複数の置換基、または例えば、化合物全体が含まれる。例えば、ヒドロキシリ置換ピリジン環（A）を含む化合物の互変異性体は、ケト-エノール置換環（B）を含む化合物である。

【化 1 】



【 0 0 3 9 】

「治療剤」という用語は、当該技術分野で認められており、被験体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のある物質である任意の化学的部分を指す。この用語は、疾患の診断、治癒、緩和、治療もしくは予防に、あるいは動物もしくはヒトにおける望ましい肉体的もしくは精神的な発達および／または状態の増強に使用することが意図される任意の物質も意味する。

[ 0 0 4 0 ]

「治療効果」という用語は、当該技術分野で認められており、薬理学的に活性のある物質によって生じる、動物、特に哺乳動物、より特にはヒトにおける局所的または全身的效果を指す。「治療有効量」という語句は、任意の治療に適用可能な妥当なベネフィット／リスク比で何らかの所望の局所的または全身的效果をもたらすような物質の量を意味する。このような物質の治療有効量は、治療される被験体および疾患状態、被験体の体重および年齢、疾患状態の重症度、投与様式などによって様々に異なり、これは、当業者によって容易に決定することができる。例えば、本明細書に記載の特定の組成物を、このような治療に適用可能な妥当なベネフィット／リスク比で所望の効果をもたらすのに十分な量で投与し得る。

〔 0 0 4 1 〕

状態または疾患を「治療する」とは、状態または疾患の少なくとも1つの症状を治癒することおよび改善することを指す。

( 0 0 4 2 )

「視力障害」という用語は、視力低下を指し、これは、治療（例えば、手術）によってほんの一部しか元に戻らないかまたは元に戻らないことが多い。特に重度の視力は、「失明」または「視力喪失」と呼ばれ、これは、完全な視力喪失、矯正レンズで改善することができない、20/200よりも悪い視力、または直径20度（半径10度）未満の視野を指す。

【0043】

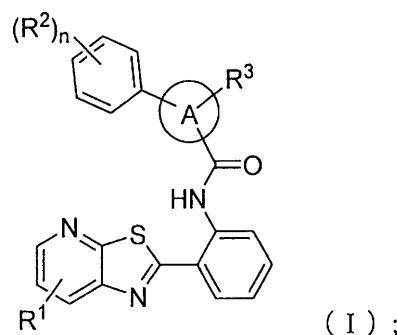
2. サーチュイン調節因子

一態様では、本発明は、例えば、老化もしくはストレスに関連する疾患もしくは障害、糖尿病、肥満、神経変性疾患、眼疾患および眼障害、心臓血管疾患、血液凝固障害、炎症、癌、および/または紅潮などをはじめとする、多種多様な疾患および障害を治療および/または予防するための新規のサーチュイン調節化合物を提供する。サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、ミトコンドリア活性の増加によって利益を得る被験体の疾患または障害を治療するために、筋肉パフォーマンスを高めるために、筋肉のATPレベルを増加させるために、または低酸素症もしくは虚血に伴う筋組織損傷を治療もしくは予防するためにも使用し得る。本明細書に開示される他の化合物は、本明細書に開示される医薬組成物および/または1以上の方法で使用するのに好適であり得る。

【0044】

一実施形態では、本発明のサーチュイン調節化合物は、構造式(I)：

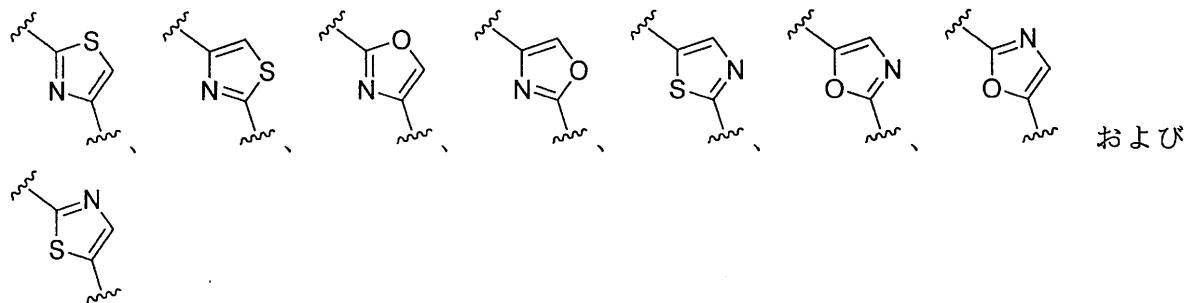
【化2】



または薬学的に許容されるその塩によって表され、

ここで、環Aは、

【化3】



から選択され；ここで、環Aは任意でさらに置換され；

R<sup>1</sup>は、-Hまたは任意に置換された窒素含有ヘテロシクリルメチル基から選択され；

R<sup>2</sup>は、各出現でハロ、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、およびフルオロ置換C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキルから選択され；

nは0~5から選択され；

R<sup>3</sup>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、ヘテロシクリル、フルオロ置換C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシおよびヘテロシクリル-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択され、ここで、R<sup>3</sup>が

10

20

30

40

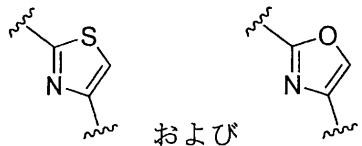
50

アルキル、アルケニル、またはアルキニルであるとき、R<sup>3</sup>はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシで任意に置換されている、またはR<sup>3</sup>がヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであるとき、R<sup>3</sup>はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルで任意に置換されている。

## 【0045】

特定の実施形態では、環Aは、任意に置換された

## 【化4】



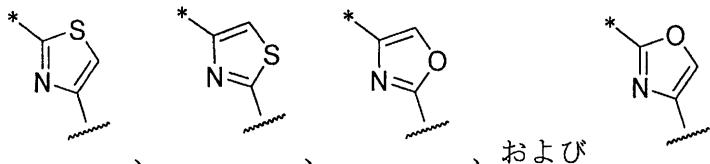
10

から選択される。

## 【0046】

特定の実施形態では、環Aは、任意に置換された

## 【化5】



20

から選択され、ここで、アステリスク（\*）は、フェニルに結合した環Aの部分を表し、波線（

## 【化6】



）は、化合物中のC = Oに結合した環Aの部分を表し、nは0である。

30

## 【0047】

特定の実施形態では、R<sup>1</sup>は、任意に置換された窒素含有ヘテロシクリルメチルから選択される。特定のそのような実施形態では、窒素含有ヘテロシクリルメチル基は、窒素および酸素から選択される第2のヘテロ原子を任意で含む。例えば、ヘテロシクリルメチル基は、（任意に置換された非芳香族ヘテロシクリル）メチル基、例えば、任意に置換されたモルフォリノメチル、ピロリジニルメチル、およびピペリジニルメチルであることができる。典型的な置換基としては、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルが挙げられる。

## 【0048】

他の実施形態では、R<sup>1</sup>は - Hである。

40

## 【0049】

特定の実施形態では、R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニル、フルオロ置換C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>アルキル、およびヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルから選択され、R<sup>3</sup>がアルキル、アルケニル、またはアルキニルであるとき、R<sup>3</sup>はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシで任意に置換されている、またはR<sup>3</sup>がヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであるとき、R<sup>3</sup>はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルで任意に置換されている。特定の実施形態では、R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、ヘテロシクリルC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ア

50

ルキル - ヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、ヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、フルオロ置換 C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキルおよび C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択される。

## 【0050】

他の実施形態では、R<sup>3</sup> は -H である。

## 【0051】

特定の実施形態では、n は 0 である。

## 【0052】

特定の実施形態では、n は 1、2、または 3 であり、R<sup>2</sup> は各出現でハロおよびフルオロ置換 C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキルから独立に選択される。

## 【0053】

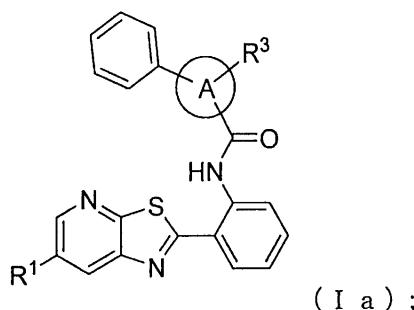
特定の実施形態では、構造式 (I) の R<sup>1</sup> は水素であり、R<sup>2</sup> は水素であり、R<sup>3</sup> は構造式 (I) に与えられる R<sup>3</sup> の任意の値から選択される。他の実施形態では、構造式 (I) の R<sup>1</sup> は、窒素および酸素から選択される第 2 のヘテロ原子を任意で含む窒素含有ヘテロシクリルメチル基であり、R<sup>2</sup> は水素であり、R<sup>3</sup> は構造式 (I) に与えられる R<sup>3</sup> の任意の値から選択される。

10

## 【0054】

構造式 (I) の特定の実施形態では、n は 0 であり、化合物は、構造式 (Ia) :

## 【化7】

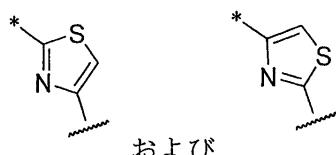


20

または薬学的に許容されるその塩によって表され、

ここで、環 A は、

## 【化8】

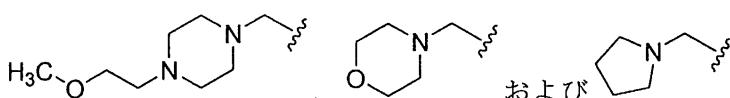


30

から選択され；

R<sup>1</sup> は、水素、

## 【化9】

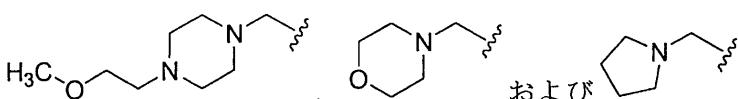


40

から選択され；

R<sup>1</sup> は、水素、

## 【化10】

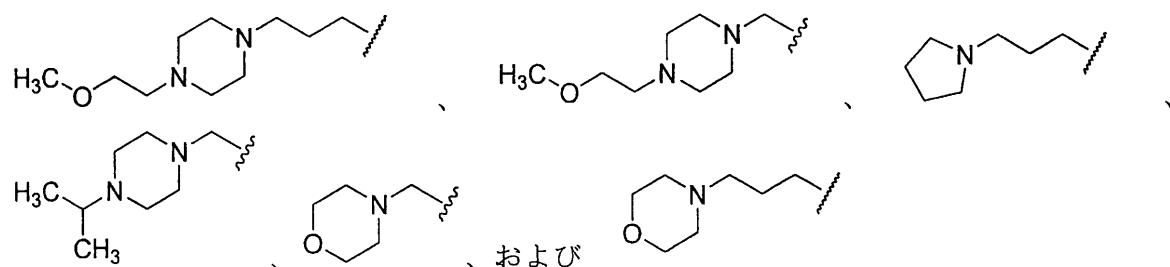


50

から選択され；

R<sup>3</sup> は、水素、メトキシプロピル、メトキシプロプ - 1 - イニル、

【化 1 1】



10

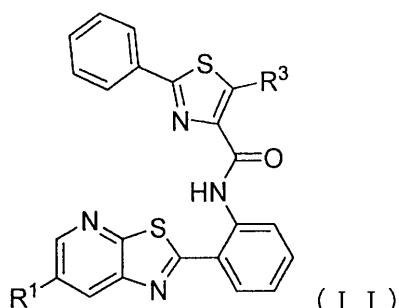
から選択され；かつ

R<sup>1</sup> または R<sup>3</sup> のうちの少なくとも 1 つは窒素含有飽和ヘテロシクリル部分を含む。

【0 0 5 5】

構造式 (I) により包含される特定の化合物は、構造式 (II) :

【化 1 2】



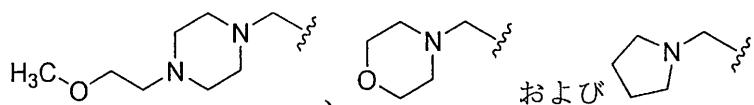
20

または薬学的に許容されるその塩によって表され、ここで、R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> は、構造式 (I) について上で定義された通りである。

【0 0 5 6】

特定の実施形態では、R<sup>1</sup> は水素である。他の実施形態では、R<sup>1</sup> は、窒素および酸素から選択される第 2 のヘテロ原子を任意で含む窒素含有ヘテロシクリルメチル基、例えば（任意に置換された非芳香族ヘテロシクリル）メチル基である。このような基の例としては、

【化 1 3】



が挙げられる。

40

【0 0 5 7】

特定の実施形態では、R<sup>3</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、フルオロ置換 C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル、およびヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択され、R<sup>3</sup> がアルキル、アルケニル、またはアルキニルである場合、R<sup>3</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシで任意に置換されている、または R<sup>3</sup> がヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである場合、R<sup>3</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルもしくは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルで任意に置換されている。特定の実施形態では、R<sup>3</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル - ヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、ヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C

50

$C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、ヘテロシクリル -  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、フルオロ置換  $C_1$  -  $C_2$  アルキルおよび  $C_1$  -  $C_6$  アルキルから選択される。

【0058】

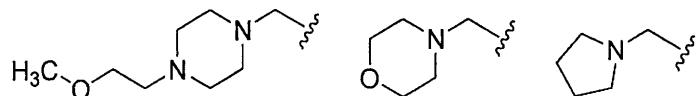
特定の実施形態では、構造式(I I)のR<sup>1</sup>は水素であり、R<sup>3</sup>は構造式(I I)に与えられるR<sup>3</sup>の任意の値から選択される。他の実施形態では、構造式(I I)のR<sup>1</sup>は、窒素および酸素から選択される第2のヘテロ原子を任意で含む窒素含有ヘテロシクリルメチル基であり、R<sup>3</sup>は構造式(I I)に与えられるR<sup>3</sup>の任意の値から選択される。

【0059】

特定の実施形態では、構造式(I I)のR<sup>1</sup>は、

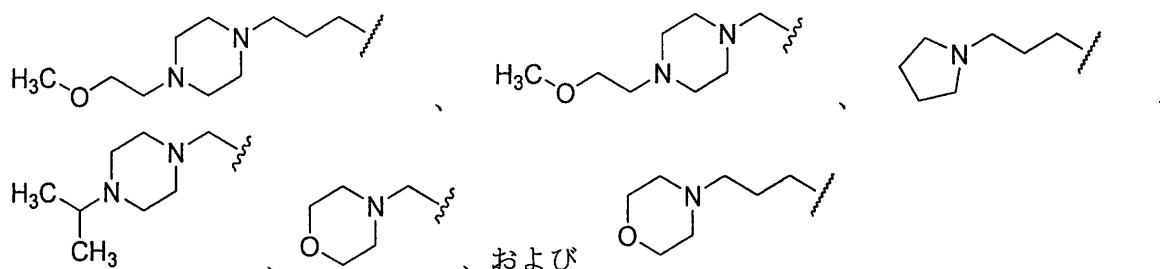
【化14】

10



および水素から選択され；R<sup>3</sup>は、水素、メトキシプロピル、メトキシプロブ - 1 - イニル、

【化15】



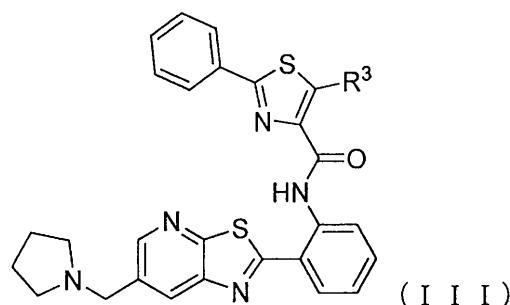
から選択され；かつR<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>のうちの少なくとも1つは窒素含有飽和ヘテロシクリル部分を含む。

【0060】

30

構造式(I I)によって包含される特定の化合物は、構造式(I I I)：

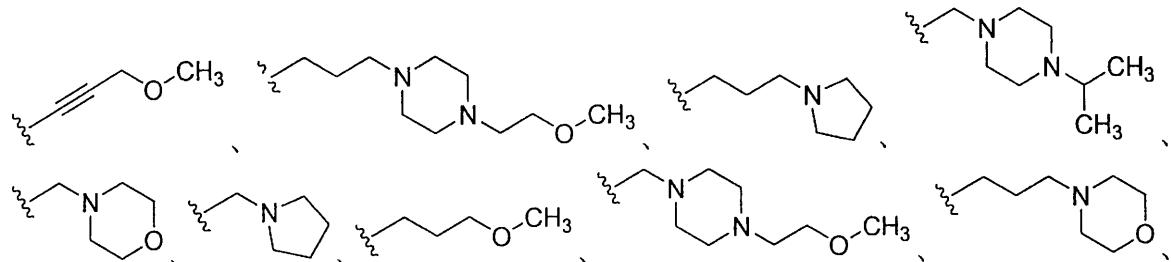
【化16】



40

または薬学的に許容されるその塩によって表され、ここで、R<sup>3</sup>は、構造式(I)について上で定義された通りである。特定の実施形態では、R<sup>3</sup>は、

【化17】



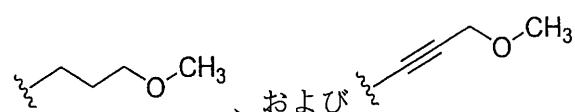
10

- C F<sub>3</sub> および - C H<sub>3</sub> から選択される。

【0061】

構造式 (I I I) の特定の実施形態では、R<sup>3</sup> は、水素、

【化18】



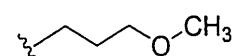
から選択される。

20

【0062】

構造式 (I I I) のより具体的な実施形態では、R<sup>3</sup> は、

【化19】



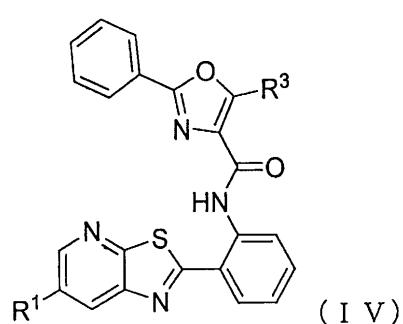
である。

【0063】

構造式 (I) により包含される特定の化合物は、構造式 (I V) :

30

【化20】



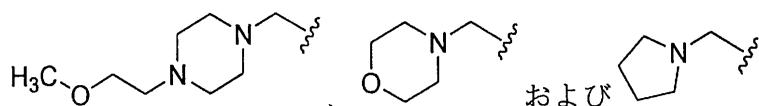
40

または薬学的に許容されるその塩により表され、ここで、R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> は、構造式 (I) について上で定義された通りである。

【0064】

特定の実施形態では、R<sup>1</sup> は水素である。他の実施形態では、R<sup>1</sup> は窒素および酸素から選択される第2のヘテロ原子を任意で含む窒素含有ヘテロシクリルメチル基、例えば、(任意に置換された非芳香族ヘテロシクリル)メチル基である。このような R<sup>1</sup> 基の例としては、

## 【化21】



が挙げられる。

## 【0065】

特定の実施形態では、 $R^3$  は  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、フルオロ置換  $C_1 - C_2$  アルキル、およびヘテロシクリル -  $C_1 - C_6$  アルキルから選択され、 $R^3$  がアルキル、アルケニル、またはアルキニルであるとき、 $R^3$  は  $C_1 - C_6$  アルコキシで任意に置換されている、または  $R^3$  がヘテロシクリル -  $C_1 - C_6$  アルキルであるとき、 $R^3$  は  $C_1 - C_6$  アルキルおよび  $C_1 - C_6$  アルコキシ -  $C_1 - C_6$  アルキルで任意に置換されている。特定の実施形態では、 $R^3$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル、フルオロ置換  $C_1 - C_2$  アルキル、ヘテロシクリル -  $C_1 - C_6$  アルキルおよび  $C_1 - C_6$  アルコキシ -  $C_1 - C_6$  アルキル - ヘテロシクリル -  $C_1 - C_6$  アルキルから選択される。

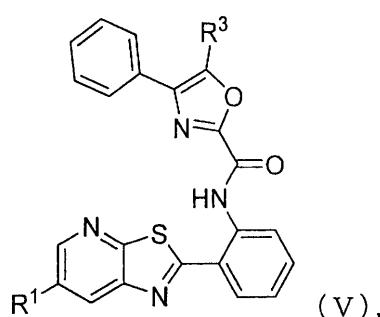
## 【0066】

特定の実施形態では、構造式 (IV) の  $R^1$  は水素であり、 $R^3$  は構造式 (IV) に与えられる  $R^3$  の任意の値から選択される。他の実施形態では、構造式 (IV) の  $R^1$  は窒素および酸素から選択される第2のヘテロ原子を任意で含む窒素含有ヘテロシクリルメチル基であり、 $R^3$  は構造式 (IV) に与えられる  $R^3$  の任意の値から選択される。

## 【0067】

構造式 (I) により包含される特定の化合物は、構造式 (V) :

## 【化22】



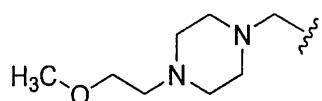
30

または薬学的に許容されるその塩により表され、ここで、 $R^1$  および  $R^3$  は、構造式 (I) について上で定義された通りである。

## 【0068】

特定の態様では、構造式 (V) の  $R^1$  は、

## 【化23】



40

である。

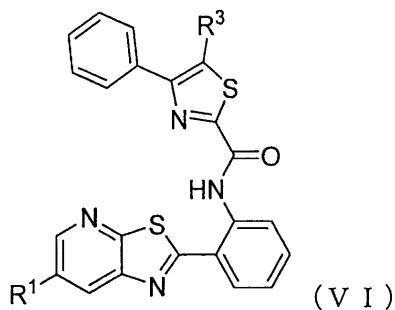
## 【0069】

特定の態様では、構造式 (V) の  $R^3$  は  $-CH_3$  および  $-CF_3$  から選択される。

## 【0070】

構造式 (I) により包含される特定の化合物は、構造式 (VI) :

## 【化24】



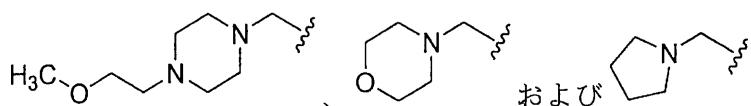
10

または薬学的に許容されるその塩により表され、ここで、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は、構造式(I)について上で定義された通りである。

## 【0071】

構造式(V I)の化合物についての特定の実施形態では、R<sup>1</sup>は、水素、

## 【化25】

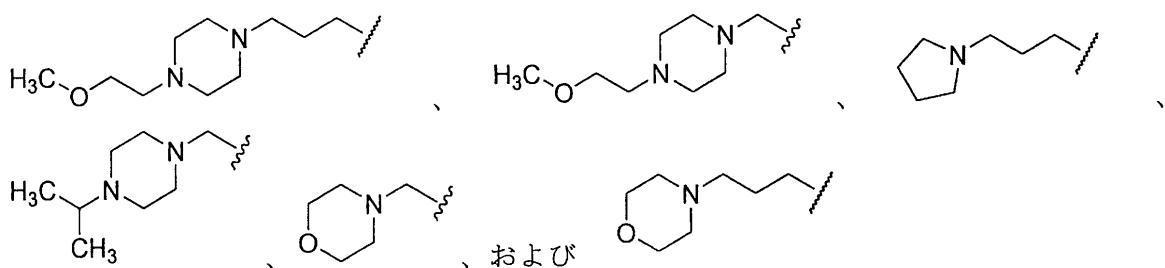


20

から選択され；

R<sup>3</sup>は、水素、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、メトキシプロピル、メトキシプロプ-1-イニル

## 【化26】



30

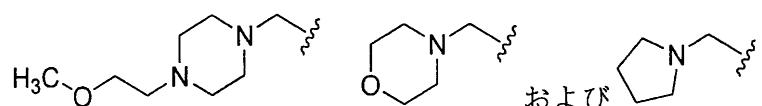
から選択され；

R<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>のうちの少なくとも1つは窒素含有飽和ヘテロシクリル部分を含む。

## 【0072】

特定の実施形態では、構造式(V I)のR<sup>1</sup>は窒素含有飽和ヘテロシクリル成分を含む。より具体的な態様では、構造式(V I)のR<sup>1</sup>は、

## 【化27】



40

から選択される。

## 【0073】

特定の実施形態では、構造式(V I)のR<sup>3</sup>は、水素、-CF<sub>3</sub>および-CH<sub>3</sub>から選択される。より具体的な態様では、構造式(V I)のR<sup>3</sup>は水素である。

## 【0074】

特定の態様では、構造(I)～(V I)のいずれかの化合物はフリーベースである。

## 【0075】

50

本発明の新規化合物を含む本発明の化合物を本明細書に記載の方法で使用することができる。

【0076】

本発明のサーチュイン調節化合物は、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性、特にサーチュインタンパク質のデアセチラーゼ活性を有利に調節する。

【0077】

上記の特性とは別にまたは上記の特性に加えて、本発明の特定のサーチュイン調節化合物は、以下の活性、すなわち、（例えば、SIRT1および／またはSIRT3タンパク質などの）サーチュインタンパク質の脱アセチル化活性を調節するのに有効な化合物の濃度での、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、または鎮痙作用のうちの1つまたは複数を実質的に有さない。

【0078】

アルキル基は、完全に飽和した直鎖状または分岐状の非芳香族炭化水素である。通常、直鎖状または分岐状のアルキル基は、1から約20個の炭素原子、好ましくは1から約10個の炭素原子を有する。直鎖状または分岐状のアルキル基の例としては、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチルおよびオクチルが挙げられる。C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>の直鎖状または分岐状のアルキル基もまた「低級アルキル」基と呼ばれる。

【0079】

アルケニルおよびアルキニルという用語は、上記のアルキル基と長さが類似していて、かつ上記のアルキル基に対する置換があり得るが、それぞれ、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含有する不飽和脂肪族基を指す。

【0080】

本明細書で使用されるアルコキシルまたはアルコキシという用語は、それに付加された酸素ラジカルを有するアルキル基を指す。代表的なアルコキシル基としては、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。

【0081】

シクロアルキル基は、完全に飽和した環状炭化水素である。典型的には、シクロアルキル基は、3から約10個の炭素原子、より典型的には、3から8個の炭素原子を有する。

【0082】

複素環としては、例えば、N、O、およびS原子から選択される1以上のヘテロ原子を含む4~8員の单環式環および8~12員の二環式環が挙げられる。特定の実施形態では、複素環基は、飽和したもの、不飽和のものまたは芳香族のものから選択される。飽和複素環の中では、複素環の原子が単結合によって互いに結合している。

【0083】

フルオロ置換されたものは、1個のフルオロ置換基からペルフルオロ置換までを含む。例示的なフルオロ置換C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキルとしては、-CFH<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-CHFC<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>が挙げられる。ペルフルオロ置換C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキルとしては、例えば、-CF<sub>3</sub>、および-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>が挙げられる。

【0084】

ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルメチル基上の好適な置換基としては、-OH、ハロゲン(-Br、-Cl、-Iおよび-F)、-OR<sup>a</sup>、-O-COR<sup>a</sup>、-COR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>a</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-COOH、-COOR<sup>a</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-SO<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>、-COOR<sup>a</sup>、-CHO、-CONH<sub>2</sub>、-CONHR<sup>a</sup>、-CON(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>、-NHCOR<sup>a</sup>、-NRCOR<sup>a</sup>、-NHCONH<sub>2</sub>、-NHCONR<sup>a</sup>H、-NHCON(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>、-NR<sup>c</sup>CONH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>CONR<sup>a</sup>H、-NR<sup>c</sup>CON(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>、-C(=NH)-NH<sub>2</sub>、-C(=NH)-NHR<sup>a</sup>、-C(=NH)-

10

20

30

40

50

N ( R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> ) 、 - C ( = N R<sup>c</sup> ) - NH<sub>2</sub> 、 - C ( = N R<sup>c</sup> ) - NH R<sup>a</sup> 、 - C ( = N R<sup>c</sup> ) - N ( R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> ) 、 NH - C ( = NH ) - NH<sub>2</sub> 、 - NH - C ( = NH ) - NH R<sup>a</sup> 、 - NH - C ( = NH ) - N ( R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> ) 、 - NH - C ( = N R<sup>c</sup> ) - NH<sub>2</sub> 、 - NH - C ( = N R<sup>c</sup> ) - N H R<sup>a</sup> 、 - NH - C ( = N R<sup>c</sup> ) - N ( R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> ) 、 - N R<sup>d</sup> H - C ( = NH ) - NH<sub>2</sub> 、 - N R<sup>d</sup> - C ( = NH ) - NH R<sup>a</sup> 、 - N R<sup>d</sup> - C ( = NH ) - N ( R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> ) 、 - N R<sup>d</sup> - C ( = N R<sup>c</sup> ) - NH R<sup>a</sup> 、 - N R<sup>d</sup> - C ( = N R<sup>c</sup> ) - N ( R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> ) 、 - NH NH<sub>2</sub> 、 - NH NH H R<sup>a</sup> 、 - NH R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> 、 - SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub> 、 - SO<sub>2</sub> N H R<sup>a</sup> 、 - SO<sub>2</sub> N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> 、 - CH = C H R<sup>a</sup> 、 - C R<sup>c</sup> = C R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> 、 - C R<sup>c</sup> = C H R<sup>a</sup> 、 - C R<sup>c</sup> = C R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> 、 - C C R<sup>a</sup> 、 - S H 、 - SO<sub>k</sub> R<sup>a</sup> ( k は 0 、 1 または 2 である ) 、 - S ( O )<sub>k</sub> OR<sup>a</sup> ( k は 0 、 1 または 2 である ) ならびに - NH - C ( = NH ) - NH<sub>2</sub> が挙げられる。 R<sup>a</sup> ~ R<sup>d</sup> は、各々独立に、脂肪族、ベンジル、または芳香族基、好ましくはアルキル、ベンジルまたはアリール基から選択される任意に置換された基である。 R<sup>a</sup> ~ R<sup>d</sup> 上の任意の置換基は、 NH<sub>2</sub> 、 NH ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 脂肪族 ) 、 N ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 脂肪族 )<sub>2</sub> 、ハロゲン、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 脂肪族、 OH 、 O ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 脂肪族 ) 、 NO<sub>2</sub> 、 CN 、 CO<sub>2</sub> H 、 CO<sub>2</sub> ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 脂肪族 ) 、 O ( ハロ C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 脂肪族 ) 、またはハロ C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 脂肪族から選択され、ここで、前述の C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 脂肪族基は各々、非置換である。さらに、 - N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> は、 1 つになって、置換または非置換の非芳香族複素環基を形成することもできる。置換脂肪族基または置換アリール基は、 2 以上の置換基を有することができる。

## 【 0085 】

10

本発明により想定される置換基および変数の組合せは、安定な化合物の形成をもたらす組合せのみである。本明細書で使用される場合、「安定な」という用語は、製造するのに十分な安定性を有する化合物であって、本明細書で詳述される目的に有用であるのに十分な時間、化合物の完全性を維持する化合物を指す。

## 【 0086 】

20

本明細書に開示される化合物には、部分的にまたは完全に重水素化された変異体も含まれる。特定の実施形態では、重水素化された変異体を動力学的研究に使用し得る。当業者は、このような重水素原子が存在する部位を選択することができる。

## 【 0087 】

30

本明細書に記載のサーチュイン調節化合物の塩、特に薬学的に許容される塩もまた本発明に含まれる。十分に酸性、十分に塩基性、またはその両方の官能基を有する本発明の化合物は、いくつかの無機機塩基、無機酸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。あるいは、もともと電荷を有する化合物、例えば、四級窒素を有する化合物は、適当な対イオンとの塩（例えば、臭化物、塩化物、またはフッ化物、特に臭化物などのハロゲン化物）を形成することができる。

## 【 0088 】

40

酸付加塩を形成させるの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 - ブロモフェニル - 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。このような塩の例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、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、デカニ酸塩、カブリル酸塩、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、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン - 1 , 4 - 二酸塩、ヘキシン - 1 , 6 - 二酸塩、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、 - 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 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、マンデル酸塩な

50

どが挙げられる。

【0089】

塩基付加塩としては、無機塩基から誘導されるもの、例えば、アンモニウムまたはアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩などが挙げられる。本発明の塩を調製するのに有用なこのよう塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、炭酸カリウムなどが挙げられる。

【0090】

別の実施形態によれば、本発明は、上で定義したサーチュイン調節化合物を產生する方法を提供する。これらの化合物は、従来の技術を用いて合成されてもよい。有利には、これらの化合物は、容易に入手可能な出発材料から好都合に合成される。

10

【0091】

本明細書に記載のサーチュイン調節化合物を合成するのに有用な合成による化学変換および方法は当該技術分野で公知であり、これには、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版. (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis (1994); およびL. Paquette編, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (1995) に記載されているものが含まれる。

20

【0092】

例示的な一実施形態では、サーチュイン調節化合物は、細胞の細胞膜を横断し得る。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得る。

【0093】

本明細書に記載のサーチュイン調節化合物は、以下の特徴の1つまたは複数を有し得る。すなわち、化合物は、細胞または被験体にとって本質的に無毒であり得る；サーチュイン調節化合物は、2000 amu以下、1000 amu以下の有機分子または小分子であり得る；化合物は、通常の大気条件下で少なくとも約30日、60日、120日、6カ月または1年の半減期を有し得る；化合物は、溶液中で少なくとも約30日、60日、120日、6カ月または1年の半減期を有し得る；サーチュイン調節化合物は、レスベラトロールよりも少なくとも約50%、2倍、5倍、10倍、30倍、50倍または100倍、溶液中で安定であり得る；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得る；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得る；化合物は、全般的な代謝回転率を増加させて、TNF誘導性アポトーシスに対する細胞の感受性を増強し得る。

30

【0094】

特定の実施形態では、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、インビボの）濃度で、ヒストンデアセチラーゼ（H DAC）クラスI、H DACクラスII、またはH DAC IおよびIIを阻害する実質的な能力を全く持たない。例えば、好ましい実施形態では、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、H DAC Iおよび/またはH DAC IIを阻害するEC<sub>50</sub>よりも少なくとも5倍小さく、また、一層より好ましくは少なくとも10倍、100倍または1000倍も小さい、サーチュインデアセチラーゼ活性を活性化するEC<sub>50</sub>を有するように選択される。H DAC Iおよび/またはH DAC II活性をアッセイするための方法は当該技術分野で周知であり、そのようなアッセイを実施するためのキットを市販で購入し得る。例えば、BioVision, Inc. (Mountain View, CA; [biovision.com](http://biovision.com)) の world wide web および Thomas Scientific (Swedesboro, NJ; [tomassci.com](http://tomassci.com)) の world wide web を参照されたい。

40

50

## 【0095】

特定の実施形態では、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全く持たない。一実施形態では、ヒトサーチュインタンパク質の活性化因子は、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、インビボの）濃度で、下等真核生物（特に、酵母またはヒト病原体）由来のサーチュインタンパク質を活性化する実質的な能力を全く持っていないなくてもよい。例えば、サーチュイン活性化化合物は、酵母サーチュイン（例えば、SIR2（例えば、カンジダ、出芽酵母など））を活性化するEC<sub>50</sub>よりも少なくとも5倍小さく、また、一層より好ましくは少なくとも10倍、100倍または1000倍も小さい、ヒトサーチュイン（例えば、SIRT1および/またはSIRT3）のデアセチラーゼ活性を活性化するEC<sub>50</sub>を有するように選択され得る。別の実施形態では、下等真核生物（特に、酵母またはヒト病原体）由来のサーチュインタンパク質の阻害因子は、下等真核生物由来のサーチュインタンパク質のデアセチラーゼ活性を阻害するのに有効な（例えば、インビボの）濃度で、ヒト由来のサーチュインタンパク質を阻害する実質的な能力を全く持たない。例えば、サーチュイン阻害化合物は、酵母サーチュイン（例えば、SIR2（例えば、カンジダ、出芽酵母など））を阻害するIC<sub>50</sub>よりも少なくとも5倍小さく、また、一層より好ましくは少なくとも10倍、100倍または1000倍も小さい、ヒトサーチュイン（例えば、SIRT1および/またはSIRT3）のデアセチラーゼ活性を阻害するIC<sub>50</sub>を有するように選択され得る。

## 【0096】

特定の実施形態では、サーチュイン調節化合物は、例えば、ヒトSIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、またはSIRT7のうちの1つまたは複数などの1以上のサーチュインタンパク質ホモログを調節する能力を有し得る。一実施形態では、サーチュイン調節化合物は、SIRT1とSIRT3タンパク質の両方を調節する能力を有する。

## 【0097】

他の実施形態では、SIRT1調節因子は、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、インビボの）濃度で、例えば、ヒトSIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、またはSIRT7のうちの1つまたは複数などの他のサーチュインタンパク質ホモログを調節する実質的な能力を全く持たない。例えば、サーチュイン調節化合物は、ヒトSIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、またはSIRT7のうちの1つまたは複数を調節するEC<sub>50</sub>よりも少なくとも5倍小さく、また、一層より好ましくは少なくとも10倍、100倍または1000倍も小さい、ヒトSIRT1デアセチラーゼ活性を調節するEC<sub>50</sub>を有するように選択され得る。一実施形態では、SIRT1調節因子は、SIRT3タンパク質を調節する実質的な能力を全く持たない。

## 【0098】

他の実施形態では、SIRT3調節因子は、ヒトSIRT3のデアセチラーゼ活性を調節するのに有効な（例えば、インビボの）濃度で、例えば、ヒトSIRT1、SIRT2、SIRT4、SIRT5、SIRT6、またはSIRT7のうちの1つまたは複数などの他のサーチュインタンパク質ホモログを調節する実質的な能力を全く持たない。例えば、サーチュイン調節化合物は、ヒトSIRT1、SIRT2、SIRT4、SIRT5、SIRT6、またはSIRT7のうちの1つまたは複数を調節するEC<sub>50</sub>よりも少なくとも5倍小さく、また、一層より好ましくは少なくとも10倍、100倍または1000倍も小さい、ヒトSIRT3デアセチラーゼ活性を調節するEC<sub>50</sub>を有するように選択され得る。一実施形態では、SIRT3調節因子は、SIRT1タンパク質を調節する実質的な能力を全く持たない。

## 【0099】

特定の実施形態では、サーチュイン調節化合物は、約10<sup>-9</sup>M、10<sup>-10</sup>M、10<sup>-11</sup>M、10<sup>-12</sup>Mまたはそれ未満のサーチュインタンパク質に対する結合親和性を

10

20

30

40

50

有し得る。サーチュイン調節化合物は、その基質またはN A D + (または他の補因子)に対するサーチュインタンパク質の見かけのK<sub>m</sub>を少なくとも約2、3、4、5、10、20、30、50または100倍、低下させ得る(活性化因子)かまたは増加させ得る(阻害因子)。特定の実施形態では、K<sub>m</sub>値は、本明細書に記載のマススペクトロメトリー・アッセイを用いて決定される。好ましい活性化化合物は、その基質もしくは補因子に対するサーチュインのK<sub>m</sub>を同様の濃度のレスベラトロールによってもたらされるものよりも大きい程度に低下させるか、またはその基質もしくは補因子に対するサーチュインのK<sub>m</sub>をより低い濃度のレスベラトロールによってもたらされるものと同程度に低下させる。サーチュイン調節化合物は、サーチュインタンパク質のV<sub>max</sub>を少なくとも約2、3、4、5、10、20、30、50または100倍、増加させ得る。サーチュイン調節化合物は、SIRT1および/またはSIRT3タンパク質のデアセチラーゼ活性を調節する、約1nM未満、約10nM未満、約100nM未満、約1μM未満、約10μM未満、約100μM、または約1~10nM、約10~100nM、約0.1~1μM、約1~10μM、または約10~100μMのED50を有し得る。サーチュイン調節化合物は、細胞アッセイまたは細胞に基づくアッセイで測定した場合に、SIRT1および/またはSIRT3タンパク質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、調節し得る。サーチュイン活性化化合物は、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倍大きいサーチュインタンパク質のデアセチラーゼ活性の誘導を引き起こし得る。サーチュイン調節化合物は、SIRT1および/またはSIRT3を調節するED50よりも少なくとも約10倍、20倍、30倍、または50倍大きいSIRT5を調節するED50を有し得る。10  
20

#### 【0100】

##### 3. 例示的な使用

特定の態様では、本発明は、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を調節する方法ならびにその使用方法を提供する。

#### 【0101】

特定の実施形態では、本発明は、サーチュイン調節化合物の使用方法を提供し、ここで、このサーチュイン調節化合物は、サーチュインタンパク質を活性化し、例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させる。サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、細胞の寿命を増加させること、ならびに例えば、老化もしくはストレスに関連する疾患もしくは障害、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/または紅潮などをはじめとする多種多様な疾患および障害を治療および/または予防することを含む、種々の治療用途に有用であり得る。本方法は、それを必要とする被験体に、治療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含んでなる。30

#### 【0102】

理論に束縛されることを望まないが、本発明の活性化因子は、サーチュインタンパク質内の同じ場所(例えば、活性部位またはこの活性部位のK<sub>m</sub>もしくはV<sub>max</sub>に影響を与える部位)でサーチュインと相互作用し得ると考えられている。これは、特定のクラスのサーチュイン活性化因子と阻害因子が、かなりの構造類似性を有することがある理由であると考えられている。40

#### 【0103】

特定の実施形態では、本明細書に記載のサーチュイン調節化合物を、単独でまたは他の化合物と組み合わせて服用し得る。一実施形態では、2以上のサーチュイン調節化合物の混合物を、それを必要とする被験体に投与し得る。別の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、以下の化合物:レスベラトロール、ブテイン、フィセチン、ピセタノール、またはケルセチンのうちの1つまたは複数とともに投与し得る。例示的な一実施形態では、サーチュインタンパク50

質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、ニコチン酸と組み合わせて投与し得る。別の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を減少させるサーチュイン調節化合物を、以下の化合物：ニコチンアミド（N A M）、スラミン；N F 0 2 3（Gタンパク質アンタゴニスト）；N F 2 7 9（プリン作動性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（3,5,7,3',4',5'位のヒドロキシ）；（-）-エピガロカテキンガラート（5,7,3',4',5'位のヒドロキシおよび3位のガラートエステル）；塩化シアニジン（3,5,7,3',4' - ペンタヒドロキシフラビリウムクロリド）；塩化デルフィニジン（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（カナビセチン；3,5,7,3',4',5' - ヘキサヒドロキシフラボン）；3,7,3',4',5' - ペンタヒドロキシフラボン；ゴシペチン（3,5,7,8,3',4' - ヘキサヒドロキシフラボン）、サーチノール；ならびにスプリトマイシンのうちの1つまたは複数とともに投与し得る。さらに別の実施形態では、1以上のサーチュイン調節化合物を、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、老化、ストレスなどをはじめとする様々な疾患の治療または予防のための1以上の治療剤とともに投与し得る。様々な実施形態では、サーチュイン調節化合物を含む併用療法は、（1）1以上のサーチュイン調節化合物と1以上の治療剤（例えば、本明細書に記載の1以上の治療剤）とを組み合わせたものを含む医薬組成物；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投与を指す場合があり、ここで、このサーチュイン調節化合物と治療剤は、同じ組成物中に処方されていない（しかし、同じキットまたはパッケージ（例えば、プリスター・パックもしくは他のマルチチャンバー・パッケージ）；利用者が切り離すことができる、つながっている、個別に密封された容器（例えば、ホイルパウチ）；あるいはサーチュイン調節化合物と他の治療剤が別々の入れ物に入っているキット中に存在していてもよい）。別々の製剤を使用する場合、サーチュイン調節化合物を、別の治療剤の投与に対して、同時に、間欠的に、交互に、前に、後に、またはそれらの組合せによって投与し得る。  
10  
20

#### 【0104】

特定の実施形態では、サーチュイン調節化合物を用いて疾患または障害を軽減、予防または治療する方法は、サーチュイン（例えば、ヒトSIRT1、SIRT2および／またはSIRT3、あるいはそれらのホモログ）のタンパク質レベルを増加させることも含み得る。タンパク質レベルを増加させることは、サーチュインをコードする1コピー以上の核酸を細胞に導入することにより達成することができる。例えば、サーチュインをコードする核酸を哺乳動物細胞に導入することにより、哺乳動物細胞においてサーチュインのレベルを増加させることができ、例えば、GenBankアクセション番号NP\_036370に示されるアミノ酸配列をコードする核酸を導入することにより、SIRT1のレベルを増加させるおよび／またはGenBankアクセション番号AAH01042に示されるアミノ酸配列をコードする核酸を導入することにより、SIRT3のレベルを増加させることができる。  
30

#### 【0105】

サーチュインのタンパク質レベルを増加させるために細胞に導入される核酸は、サーチュイン（例えば、SIRT1および／またはSIRT3タンパク質）の配列と少なくとも約80%、85%、90%、95%、98%、または99%同一なタンパク質をコードし得る。例えば、タンパク質をコードする核酸は、SIRT1（例えば、GenBankアクセション番号NM\_012238）および／またはSIRT3（例えば、GenBankアクセション番号BC001042）タンパク質をコードする核酸と少なくとも約80%、85%、90%、95%、98%、または99%同一であり得る。核酸は、野生型サーチュイン（例えば、SIRT1および／またはSIRT3タンパク質）をコードする核酸と、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の下でハイブリダイズする核酸でもあり得る。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  
40  
50

リダイゼーションと、0.2×SSC中、65°での洗浄とを含み得る。野生型サーチュインタンパク質とは異なるタンパク質（例えば、野生型サーチュインの断片であるタンパク質）をコードする核酸を使用する場合、タンパク質は、好ましくは生物学的活性があり、例えば、脱アセチル化することができる。生物学的活性のあるサーチュインの部分を細胞内で発現させるだけで十分である。例えば、GenBankアクセション番号NP\_036370を有する野生型SIRT1とは異なるタンパク質は、好ましくはそのコア構造を含有する。このコア構造は、GenBankアクセション番号NM\_012238のヌクレオチド237～932によってコードされるGenBankアクセション番号NP\_036370のアミノ酸62～293を指すこともあり、このコア構造は、NAD結合ドメインおよび基質結合ドメインを包含する。SIRT1のコアドメインはまた、GenBankアクセション番号NM\_012238のヌクレオチド834～1394によってコードされるGenBankアクセション番号NP\_036370のアミノ酸261～447周辺；GenBankアクセション番号NM\_012238のヌクレオチド777～1532によってコードされるGenBankアクセション番号NP\_036370のアミノ酸242～493周辺；またはGenBankアクセション番号NM\_012238のヌクレオチド813～1538によってコードされるGenBankアクセション番号NP\_036370のアミノ酸254～495周辺を指すこともある。タンパク質が生物学的機能（例えば、脱アセチル化能力）を保持するかどうかを、当該技術分野で公知の方法に従って決定することができる。

#### 【0106】

特定の実施形態では、サーチュイン調節化合物を用いて疾患または障害を軽減、予防または治療する方法は、サーチュイン（例えば、ヒトSIRT1、SIRT2および/またはSIRT3、あるいはそれらのホモログ）のタンパク質レベルを減少させることも含み得る。サーチュインタンパク質レベルを減少させることは、当該技術分野で公知の方法に従って達成することができる。例えば、サーチュインを標的とするsiRNA、アンチセンス核酸、またはリボザイムを細胞内で発現させることができる。ドミナントネガティブサーチュイン突然変異体（例えば、脱アセチル化することができない突然変異体）も使用し得る。例として、例えば、Luo et al. (2001) Cell 107: 137に記載されている、SIRT1の突然変異体H363Yを使用することができる。あるいは、転写を阻害する薬剤を使用することができる。

#### 【0107】

サーチュインタンパク質レベルを調製する方法には、サーチュインをコードする遺伝子の転写を調節する方法、対応するmRNAを安定化/不安定化する方法、および当該技術分野で公知の他の方法も含まれる。

#### 【0108】

##### 老化/ストレス

一実施形態では、本発明は、細胞をサーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させる本発明のサーチュイン調節化合物と接触させることにより、細胞の寿命を延ばすか、細胞の増殖能を伸ばすか、細胞の老化（aging）を遅らせるか、細胞の生存を促進するか、細胞における細胞の老化（senescence）を遅延させるか、力口リー制限の効果を模倣するか、細胞のストレスに対する耐性を増加させるか、または細胞のアポトーシスを予防する方法を提供する。例示的な実施形態では、本方法は、細胞をサーチュイン活性化化合物と接触させることを含む。

#### 【0109】

本明細書に記載の方法を、細胞、特に初代細胞（すなわち、生物、例えば、ヒトから得られる細胞）が細胞培養で生き続けられる時間の量を増加させるために使用し得る。細胞、またはその子孫を長期間培養で維持するために、胚性幹（ES）細胞および多能性細胞、ならびにそれらから分化した細胞も、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物で処理し得る。このような細胞を、例えば、エクスピボ修飾の後に被験体に移植するためにも使用し得る。

## 【0110】

一実施形態では、長期間保存されることが意図される細胞を、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物で処理し得る。細胞は、懸濁液（例えば、血液細胞、血清、生物学的増殖培地など）中または組織もしくは器官中にあり得る。例えば、血液細胞を長期間保存するために、輸血目的で個体から採取された血液を、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物で処理し得る。さらに、法医学的目的で使用される血液も、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を用いて保存し得る。寿命を延ばすかまたはアポトーシスから守るために処理し得る他の細胞としては、消費用の細胞、例えば、非ヒト哺乳動物由来の細胞（例えば、肉）または植物細胞（例えば、野菜）が挙げられる。

10

## 【0111】

発生および／または増殖プロセスを、例えば、改変するか、遅らせるかまたは加速させるために、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、哺乳動物、植物、昆虫または微生物の発生期および増殖期に適用することもできる。

## 【0112】

別の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を用いて、例えば、固体組織移植片（graft）、臓器移植片（transplant）、細胞懸濁物、幹細胞、骨髄細胞などをはじめとする、移植または細胞治療に有用な細胞を処理し得る。細胞または組織は、自家移植片、同種移植片、同系移植片または異種移植片であり得る。細胞または組織を、被験体に投与／移植する前に、投与／移植するのと同時に、および／または投与／移植した後に、サーチュイン調節化合物で処理し得る。細胞または組織を、ドナー個体由来の細胞を除去する前に、ドナー個体由来の細胞または組織を除去した後にエクスピボで、またはレシピエントに移植した後に処理し得る。例えば、ドナーまたはレシピエント個体をサーチュイン調節化合物で全身的に処理し得るし、あるいは細胞／組織のサブセットを、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物で局所的に処理し得る。特定の実施形態では、細胞または組織（またはドナー／レシピエント個体）を、例えば、免疫抑制剤、サイトカイン、血管新生因子などの、移植片の生存を延ばすのに有用な別の治療剤でさらに処理し得る。

20

## 【0113】

さらに他の実施形態では、例えば、その寿命を増加させるためにまたはアポトーシスを予防するために、細胞をインビボでサーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物で処理し得る。例えば、皮膚または上皮細胞をサーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物で処理することにより、皮膚を老化（例えば、しわの発生、弾力性の喪失など）から守ることができる。例示的な一実施形態では、皮膚を、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を含む医薬組成物または化粧組成物と接触させる。本明細書に記載の方法によって治療され得る例示的な皮膚病または皮膚疾患には、炎症、日焼けによる損傷もしくは自然な老化と関連するか、またはこれらによって引き起こされる障害または疾患が含まれる。例えば、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含む）、アトピー性皮膚炎（別名、アレルギー性湿疹）、光線角化症、角質化障害（湿疹を含む）、皮膚水疱症疾患（天疱瘡を含む）、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含む）、太陽または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老化作用の予防または治療に有用性を見出している。別の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、例えば、第1度、第2度もしくは第3度の熱傷および／または熱による熱傷、化学的熱傷もしくは電気熱傷をはじめとする、創傷および／または熱傷の治療に用いて、治癒を

30

40

50

促進し得る。製剤を皮膚または粘膜組織に局所投与し得る。

【0114】

サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させる1以上のサーチュイン調節化合物を含む局所製剤を予防組成物、例えば、化学予防組成物としても使用し得る。化学予防法で使用する場合、影響を受けやすい皮膚を、特定の個体において何か目に見える疾患が現われる前に治療する。

【0115】

サーチュイン調節化合物を被験体に局所または全身送達し得る。一実施形態では、サーチュイン調節化合物を、注射、局所製剤などにより、被験体の組織または器官に局所送達する。

10

【0116】

別の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、被験体における細胞の老化によって誘導されるかまたは悪化する疾患または状態を治療または予防するために；被験体の老化の速度を、例えば、老化の開始後に減少させる方法；被験体の寿命を延ばす方法；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；および細胞の損傷または死によって生じる疾患または状態を治療または予防する方法に使用し得る。特定の実施形態では、本方法は、被験体の寿命を縮める疾患の発症率を下げるにより働くものではない。特定の実施形態では、方法は、癌などの疾患により引き起こされる致死を減らすことにより働くものではない。

20

【0117】

さらに別の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、通常は、その細胞の寿命を増加させるために、ならびにその細胞をストレスおよび／またはアポトーシスから守るために被験体に投与し得る。本明細書に記載の化合物で被験体を治療することは、被験体をホルミシス、すなわち、生物にとって有益でありかつその寿命を延ばす可能性がある軽いストレスに曝すこと似ていると考えられている。

【0118】

サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、老化ならびに卒中、心疾患、心不全、関節炎、高血圧、およびアルツハイマー病などの老化に関連する結果または疾患を予防するために被験体に投与し得る。治療可能な他の疾患としては、例えば、白内障、緑内障、および黄斑変性症などの眼の老化と関連する眼障害が挙げられる。細胞を細胞死から守るために、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、細胞死と関連する疾患（例えば、慢性疾患）の治療のために被験体に投与することもできる。例示的な疾患としては、神経細胞死、神経機能障害、または筋細胞死もしくは筋機能障害（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；脳の変性と関連する疾患（例えば、クロイツヘルト・ヤコブ病、網膜色素変性症および小脳変性症）；骨髄異形成（例えば、再生不良性貧血）；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；ならびに移植片拒絶と関連する疾患が挙げられる。細胞死は、手術、薬物療法、化学物質への曝露または放射線曝によって引き起こされることもある。

30

【0119】

サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、急性疾患（例えば、器官もしくは組織の損傷）を患っている被験体、例えば、卒中もしくは心筋梗塞を患っている被験体または脊髄損傷を患っている被験体に投与することもできる。サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、アルコール肝の修復にも使用し得る。

40

50

## 【0120】

## 心臓血管疾患

別の実施形態では、本発明は、それを必要とする被験体にサーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を投与することにより、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。

## 【0121】

サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を用いて治療または予防することができる心臓血管疾患としては、心筋症または心筋炎；例えば、特発性心筋症、代謝性心筋症、アルコール性心筋症、薬物誘導性心筋症、虚血性心筋症、および高血圧性心筋症が挙げられる。大動脈、冠状動脈、頸動脈、脳血管動脈、腎動脈、腸骨動脈、大腿動脈、および膝窩動脈などの、主要な血管のアテローム性障害（巨大血管性疾患）も、本明細書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。治療または予防することができる他の血管疾患としては、血小板凝集、網膜細動脈、糸球体細動脈、神経脈管、心臓細動脈、ならびに眼、腎臓、心臓、ならびに中枢神経系および末梢神経系の付随する毛細血管床に関連するものが挙げられる。サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、個体の血漿中のHDLレベルを増加させるためにも使用し得る。

10

## 【0122】

サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物で治療し得るさらに他の障害としては、例えば、冠状動脈介入後の再狭窄、ならびに異常なレベルの高密度コレステロールおよび低密度コレステロールに関連する障害が挙げられる。

20

## 【0123】

一実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を別の心臓血管作用薬との併用薬の一部として投与し得る。一実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を抗不整脈薬との併用薬の一部として投与し得る。別の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を別の心臓血管作用薬との併用薬の一部として投与し得る。

## 【0124】

30

## 細胞死／癌

サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、一定量の放射線もしくは毒素を最近受けたかまたはこれらを受ける可能性の高い被験体に投与し得る。一実施形態では、一定量の放射線または毒素を、作業に関する処置または医療処置の一部として受ける（例えば、予防的措置として投与される）。別の実施形態では、放射線または毒素への曝露を無意識に受ける。このような場合、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抑えるために、曝露後できるだけ早く、本化合物を投与することが好ましい。

## 【0125】

40

サーチュイン調節化合物を、癌を治療および／または予防するためにも使用し得る。特定の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、癌を治療および／または予防するために使用し得る。カロリー制限は、癌をはじめとする、老化が関連する障害の発生率の低下と関連付けられている。したがって、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性の増加は、例えば、癌などの老化が関連する障害の発生を治療および／または予防するのに有用であり得る。サーチュイン調節化合物を用いて治療し得る例示的な癌は、脳および腎臓の癌；乳癌、前立腺癌、精巣癌、および卵巣癌をはじめとするホルモン依存性の癌；リンパ腫、ならびに白血病である。固形腫瘍を伴う癌では、調節化合物を腫瘍に直接投与し得る。血液細胞の癌（例えば、白血病）を、調節化合物を血流または骨髄に投与することにより治療することができる。良性細胞増殖（例えば、いぼ）を治療することもできる。治療することができる

50

る他の疾患としては、自己免疫細胞が除去されるべきである自己免疫疾患、例えば、全身性エリテマトーデス、強皮症、および関節炎が挙げられる。ウイルス感染症（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 と関連する悪性障害および良性障害）を、サーチュイン調節化合物の投与によって治療することもできる。あるいは、細胞を被験体から得て、エクスピボで処理し、特定の望ましくない細胞（例えば、癌細胞）を除去するかまたは消失させ、同じまたは異なる被験体に戻し投与することができる。

【0126】

化学療法剤を、抗癌活性を有するような本明細書に記載の調節化合物、例えば、アポトーシスを誘導する化合物、寿命を低下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得る。化学療法剤を、細胞死を誘導するかもしくは寿命を低下させるかもしくはストレスに対する感受性を増加させるような本明細書に記載のサーチュイン調節化合物とその化学療法剤だけでおよび/または他の化学療法剤と組み合わせて使用し得る。従来の化学療法薬に加えて、本明細書に記載のサーチュイン調節化合物を、望ましくない細胞増殖の一因となる細胞構成要素の発現を阻害するアンチセンス R N A 、 R N A i または他のポリヌクレオチドとともに使用し得る。

10

【0127】

サーチュイン調節化合物と従来の化学療法剤とを含む併用療法は、当該技術分野で知られている併用療法よりも有利であり得るが、それは、この併用によって、従来の化学療法剤がより低い投薬量でより大きな効果を発揮することが可能になるからである。好ましい実施形態では、サーチュイン調節化合物と組み合わせて使用する場合の化学療法剤、または従来の化学療法剤の組合せの有効用量 ( E D <sub>50</sub> ) は、化学療法剤単独の E D <sub>50</sub> よりも少なくとも 2 倍小さく、一層より好ましくは、 5 倍、 10 倍または 25 倍も小さい。逆に、本明細書に記載のサーチュイン調節化合物と組み合わせて使用する場合のこのようないかに化学療法剤またはこのようないかに化学療法剤の組合せの治療指数 ( T I ) は、従来の化学療法レジメン単独の T I よりも少なくとも 2 倍大きく、一層より好ましくは、 5 倍、 10 倍または 25 倍も大きいこともある。

20

【0128】

神経疾患 / 障害

特定の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、神経変性疾患、および中枢神経系 ( C N S ) 、脊髄または末梢神経系 ( P N S ) への外傷性損傷または機械的損傷を患っている患者を治療するために使用することができる。神経変性疾患は、典型的には、ヒト脳の質量および容量の低下を伴うが、これは、脳細胞の萎縮および/または死によるものであり得る。この脳細胞の萎縮および/または死は、老化に起因する健常人の脳細胞の萎縮および/または死よりもはるかに深刻である。神経変性疾患は、特定の脳領域の進行性変性（例えば、神経細胞機能障害および神経細胞死）によって、長期間の正常な脳機能の後に、徐々に発展することができる。あるいは、神経変性疾患は、外傷または毒素と関連するもののように、すぐに発症することができる。脳変性の実際の発症は、臨床的発現の何年も前に起こっている可能性がある。神経変性疾患の例としては、アルツハイマー病 ( A D ) 、パーキンソン病 ( P D ) 、ハンチントン病 ( H D ) 、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S ; ルー・ゲーリック病 ) 、びまん性レビー小体病、舞蹈病 - 有棘赤血球症、原発性側索硬化症、眼疾患（眼神経炎）、化学療法誘導性の神経障害（例えば、ビンクリスチン、パクリタキセル、ボルテゾミブに起因するもの）、糖尿病誘導性の神経障害およびフリードライヒ失調症が挙げられるが、これらに限定されない。サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を用いて、これらの障害および以下に記載される他の障害を治療することができる。

30

【0129】

A D は、記憶喪失、異常な挙動、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。これらの損失は、特定のタイプの脳細胞の死と、これらの脳細胞間の接続およびそれを支えるネットワーク（例えば、グリア細胞）の破壊とに関連している。最初期の

40

50

症状としては、最近の記憶の喪失、誤った判断、および人格の変化が挙げられる。P D は、制御できない体の動き、固縮、振戦、およびジスキネジアをもたらす C N S 障害であり、ドーパミンを産生する脳の部分における脳細胞の死と関連している。A L S (運動ニューロン疾患) は、脳と骨格筋とをつなぐ C N S の構成要素である、運動ニューロンを攻撃する C N S 障害である。

【 0 1 3 0 】

H D は、制御できない動き、知的能力の喪失、および情緒障害を引き起こす別の神経変性疾患である。ティ・サックス病およびサンドホフ病は、G M 2 ガングリオシドや - ヘキソサミニダーゼの関連糖脂質基質が神経系に蓄積し、急性神経変性を誘発する糖脂質貯蔵疾患である。

10

【 0 1 3 1 】

アポトーシスが免疫系における A I D S の発症において役割を果たすことはよく知られている。しかしながら、H I V - 1 は神経学的疾患も誘導する。この神経学的疾患を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。

【 0 1 3 2 】

ニューロンの喪失は、プリオント病、例えば、ヒトのクロイツヘルト・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、ならびにネコの猫海綿状脳症 (F S E) の際立った特徴でもある。サーチュインタンパク質のレベルおよび / または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、これらのプリオント病によるニューロンの喪失を治療または予防するのに有用であり得る。

20

【 0 1 3 3 】

別の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび / または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、軸索障害を伴う任意の疾患または障害を治療または予防するために使用し得る。遠位軸索障害は、末梢神経系 (P N S) ニューロンの何らかの代謝障害または毒性障害によって生じる末梢神経障害の一種である。これは、代謝障害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、そのため、糖尿病、腎不全、不全症候群 (例えば、栄養失調およびアルコール依存症) などの代謝性疾患、または毒素もしくは薬物の影響によって引き起こされ得る。遠位軸索障害を有する者は、通常、対称的な手袋 - ストッキング (g l o v e - s t o c k i n g) 感覚 - 運動障害を示す。深部腱反射および自律神経系 (A N S) 機能もまた、罹患部位において失われるかまたは低下する。

30

【 0 1 3 4 】

糖尿病性神経障害は、真性糖尿病と関連する神経障害である。糖尿病性神経障害と関連し得る比較的一般的な状態としては、第三神経の麻痺；単神経障害；多発性単神経炎；糖尿病性筋萎縮症；有痛性多発性神経障害；自律神経障害；および胸腹部神経障害が挙げられる。

【 0 1 3 5 】

末梢神経障害は、神経の疾患または全身性の疾病的副作用のいずれかによって引き起こされ得る末梢神経系の神経の損傷に対する医学用語である。末梢神経障害の主な原因としては、発作、栄養不足およびH I V が挙げられるが、ほとんどの原因は糖尿病である。

40

【 0 1 3 6 】

例示的な実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび / または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、再発性 M S および単一症状 M S をはじめとする多発性硬化症 (M S)、ならびに例えば、慢性炎症性脱髓性多発性神経障害 (C I D P) などの他の脱髓状態、またはこれらに伴う症状を治療または予防するために使用し得る。

【 0 1 3 7 】

さらに別の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび / または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、疾患、傷害 (外科的介入を含む)、または環境的外傷 (例えば、神経毒素、アルコール依存症など) による外傷をはじめとする、神経の外傷を治療するために使用し得る。

【 0 1 3 8 】

50

サーチュインタンパク質のレベルおよび／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、様々なPNS障害を予防するか、治療するか、または様々なPNS障害の症状を緩和するのに有用であり得る。「末梢神経障害」という用語は、脳および脊髄の外側の神経（すなわち、末梢神経）が損傷を受けている広範な障害を包含する。末梢神経障害は末梢神経炎と呼ばれることもあるし、または多くの神経が関与する場合は、多発神経障害または多発神経炎という用語が使用されることもある。

#### 【0139】

サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物で治療可能な他のPNS疾患としては、糖尿病、ハンセン病、シャルコー・マリー・トゥース病、ギラン・バレー症候群ならびに腕神経叢神経障害（腕神経叢の頸部および第1胸部根、神経幹、索、ならびに末梢神経構成要素の疾患）が挙げられる。10

#### 【0140】

別の実施形態では、サーチュイン活性化化合物を、ポリグルタミン病を治療または予防するために使用し得る。例示的なポリグルタミン病としては、球脊髄性筋萎縮症（ケネディ病）、ハンチントン病（HD）、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型が挙げられる。

#### 【0141】

特定の実施形態では、本発明は、細胞への血流の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、予防され得る損傷の重症度は、大部分、細胞への血流の低下の度合いおよび低下の持続期間によって決まる。一実施形態では、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得る。またさらなる実施形態では、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得る。各々の実施形態では、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。

20

#### 【0142】

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被験体に投与することを包含する。いくつかの中枢神経系虚血状態を、本明細書に記載のサーチュイン活性化化合物によって治療し得る。一実施形態では、虚血状態は、いずれかのタイプ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、脳のいずれかの部分に影響を与えるか、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得る。本実施形態の一代替において、卒中は脳幹卒中である。本実施形態の別の代替において、卒中は小脳卒中である。また別の実施形態では、卒中は閉塞性卒中である。さらに別の実施形態では、卒中は出血性卒中であってもよい。さらなる実施形態では、卒中は血栓性卒中である。30

#### 【0143】

さらに別の態様では、サーチュイン活性化化合物を、中枢神経系虚血性状態後に、虚血中心部の梗塞サイズを減少させるために投与し得る。さらに、サーチュイン活性化化合物を、中枢神経系虚血性状態後に、虚血周縁部または移行帯のサイズを減少させるためにも有益に投与し得る。40

#### 【0144】

一実施形態では、併用薬レジメンは、神経変性障害またはこれらの状態に関連した二次的状態を治療または予防するための薬物または化合物を含み得る。したがって、併用薬レジメンは、1以上のサーチュイン活性化因子と1以上の抗神経変性剤とを含み得る。

#### 【0145】

##### 血液凝固障害

他の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、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。本明細書で互換的に使用される場合、「止血」、「血液凝固（b1）

50

o o d coagulation)」および「血液凝固 (blood clotting)」という用語は、出血の制御を指し、血管収縮や凝固という生理学的特性を含む。血液凝固は、傷害、炎症、疾患、先天性欠損、機能障害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、傷害の場合に出血を制限する(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の損傷や死を引き起こす場合もある。したがって、血栓症とは、悪い時と場所における血餅形成のことである。

#### 【0146】

したがって、本発明は、血液凝固障害(例えば、心筋梗塞と、卒中と、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。

10

#### 【0147】

本明細書で互換的に使用される場合、「止血の調節 (modulating) または調節 (modulation)」および「止血の調節 (regulating) または調節 (regulation)」は、止血の誘導(例えば、刺激または増加)、および止血の阻害(例えば、低下または減少)を含む。

#### 【0148】

一態様では、本発明は、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を投与することによって、被験体における止血を低下させるかまたは阻害する方法を提供する。本明細書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。本明細書で使用される場合、「血栓障害」という用語は、過剰なもしくは望ましくない凝固または止血活性、あるいは凝固亢進状態を特徴とする任意の障害または状態を含む。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含み、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得る。

20

#### 【0149】

別の実施形態では、併用薬レジメンは、血液凝固障害またはこれらの状態に関連した二次的状態を治療または予防するための薬物または化合物を含み得る。したがって、併用薬レジメンは、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させる1以上のサーチュイン調節化合物と1以上の抗凝固剤または抗血栓症剤とを含み得る。

30

#### 【0150】

##### 体重調節

別の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、被験体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使用し得る。例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、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もしくは予防するために、被験体の体重を減少させるために、または被験体における体重増加を減少もしくは予防するために使用し得る。このような治療を必要とする被験体は、肥満した被験体、肥満になりそうな被験体、標準体重を超えている被験体、または標準体重を超える被験体であってもよい。肥満になりそうな、または標準体重を超える被験体は、例えば、家族歴、遺伝、食事、活動レベル、薬物摂取、または様々なその組合せに基づいて同定することができる。

40

#### 【0151】

さらに他の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、被験体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得る種々の他の疾患および状態を患っている被験体に投与し得る。このような疾患としては、例えば、高血圧 (high blood pressure)、高血圧 (hypertension)、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、耐糖能異常、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、胆囊炎および胆石症、痛風、骨関節炎、閉塞性睡眠時無呼吸および呼吸

50

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、女性のリプロダクティブルヘルスの不良（例えば、生理不順、不妊、不規則な排卵）、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）が挙げられる。最終的に、AIDS患者は、AIDSの併用療法に応答して脂肪異常症またはインスリン耐性を発症することがある。

【0152】

別の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、インピトロであれインピボであれ、脂肪生成または脂肪細胞分化を阻害するために使用し得る。このような方法を肥満の治療または予防に使用し得る。

10

【0153】

他の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、食欲を低下させかつ／または満腹感を増加させ、それにより体重を減少させるかまたは体重増加を避けるために使用し得る。このような治療を必要とする被験体は、標準体重を超えている被験体、肥満した被験体または標準体重を超えるもしくは肥満になりそうな被験体であってもよい。本方法は、毎日、または1日おきに、または週1回、例えば、丸薬の形態で投与量を被験体に投与することを含み得る。投与量は「食欲減少量」であり得る。

【0154】

20

例示的な一実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、体重増加または肥満を治療または予防するための併用療法として投与し得る。例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させる1以上のサーチュイン調節化合物を、1以上の抗肥満薬と組み合わせて投与し得る。

【0155】

別の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、薬物誘導性の体重増加を低下させるために投与し得る。例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、食欲を刺激し得るかまたは体重増加、特に、水分保持以外の因子による体重増加を引き起こし得る医薬品との併用療法として投与し得る。

30

【0156】

代謝障害／糖尿病

別の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、代謝障害、例えば、インスリン耐性、前糖尿病状態、II型糖尿病、および／またはそれらの合併症を治療または予防するために使用し得る。サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物の投与は、被験体におけるインスリン感受性を増加させ得る、および／またはインスリンレベルを減少させ得る。このような治療を必要とする被験体は、インスリン耐性またはII型糖尿病の他の前駆症状を有する被験体、II型糖尿病を有する被験体、またはこれらの状態のいずれかを発症しそうな被験体であってもよい。例えば、被験体は、インスリン耐性を有する被験体であってもよく、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、高脂血症、脂質生成異常、高コレステロール血症、耐糖能異常、高血糖値、X症候群の他の兆候、高血圧、アテローム性動脈硬化症および脂肪異常症を有する被験体であってもよい。

40

【0157】

例示的な一実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、代謝障害を治療または予防するための併用療法として投与し得る。例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させる1以上のサーチュイン調節化合物を1以上の抗糖尿病薬と組み合わせて投与し得る。

50

## 【0158】

## 炎症性疾患

他の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、炎症と関連する疾患または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。サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、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得る。予防的に使用する場合、本化合物を、好ましくは、任意の炎症応答または炎症症状に前もって提供する。本化合物の投与は、炎症応答または炎症症状を予防し得るかまたは減弱させ得る。

## 【0159】

10

別の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、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、および任意の慢性閉塞性肺疾患（COPD）をはじめと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得る。本化合物を、B型肝炎およびC型肝炎をはじめとする慢性肝炎感染を治療するために使用し得る。

## 【0160】

さらに、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、自己免疫疾患および／または自己免疫疾患と関連する炎症、例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、および硬直性脊椎炎をはじめとする関節炎、ならびに器官・組織自己免疫疾患（例えば、レイノー症候群）、潰瘍性大腸炎、クローン病、口腔粘膜炎、強皮症、重症筋無力症、移植拒絶、内毒素ショック、肺血症、乾癬、湿疹、皮膚炎、多発性硬化症、自己免疫甲状腺炎、ブドウ膜炎、全身性エリテマトーデス、アジソン病、多腺性自己免疫疾患（別名、多腺性自己免疫症候群）、およびグレーブス病を治療するために使用し得る。

20

## 【0161】

特定の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させる1以上のサーチュイン調節化合物を単独でまたは炎症を治療もしくは予防するのに有用な他の化合物と組み合わせて服用し得る。

## 【0162】

30

## 紅潮

別の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、障害の症状である紅潮および／または顔面紅潮の発生率または重症度を低下させるために使用し得る。例えば、対象方法は、癌患者の紅潮および／または顔面紅潮の発生率または重症度を低下させるために、単独または他の薬剤と組み合わせてサーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用することを含む。他の実施形態では、本方法は、閉経期および閉経後の女性における紅潮および／または顔面紅潮の発生率または重症度を低下させるために、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用することを含む。

40

## 【0163】

別の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、別の薬物療法の副作用である紅潮および／または顔面紅潮（例えば、薬物誘導性紅潮）の発生率または重症度を低下させるための治療として使用し得る。特定の実施形態では、薬物誘導性紅潮を治療および／または予防する方法は、それを必要とする患者に、少なくとも1つの紅潮誘導化合物とサーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させる少なくとも1つのサーチュイン調節化合物とを含む製剤を投与することを含んでなる。他の実施形態では、薬物誘導性紅潮の治療方法は、紅潮を誘導する1以上の化合物と1以上のサーチュイン調節化合物とを別々に投与することを含み、例えば、その場合、このサーチュイン調節化合物と紅潮誘導剤は同じ組成物中に処方され

50

ていない。別々の製剤を使用する場合には、サーチュイン調節化合物を、(1)紅潮誘導剤の投与と同時に、(2)紅潮誘導剤と間欠的に、(3)紅潮誘導剤の投与と交互に、(4)紅潮誘導剤の投与前に、(5)紅潮誘導剤の投与後に、および(6)様々なその組合せで投与し得る。例示的な紅潮誘導剤としては、例えば、ナイアシン、ラロキシフェン、抗鬱剤、抗精神病薬、化学療法薬、カルシウムチャネル遮断薬、および抗生物質が挙げられる。

#### 【0164】

一実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、血管拡張剤または抗高脂血症剤(抗高コレステロール血症剤および抗脂肝剤を含む)の紅潮副作用を低下させるために使用し得る。例示的な一実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、ナイアシン投与と関連する紅潮を低下させるために使用し得る。

10

#### 【0165】

別の実施形態では、本発明は、紅潮副作用を低下させて高脂血症を治療および/または予防する方法を提供する。別の代表的な実施形態では、本方法は、ラロキシフェンの紅潮副作用を低下させるために、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用することを含む。別の代表的な実施形態では、本方法は、抗鬱剤または抗精神病剤の紅潮副作用を低下させるために、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用することを含む。例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、セロトニン再取り込み阻害剤、または5HT2受容体アンタゴニストとともに使用する(別々または一緒に投与する)ことができる。

20

#### 【0166】

特定の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、紅潮を低下させるために、セロトニン再取り込み阻害剤(SRI)による治療の一部として使用し得る。また別の代表的な実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、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低下させるために使用し得る。

30

#### 【0167】

別の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、カルシウムチャネル遮断薬、例えば、アムロジピンの紅潮副作用を低下させるために使用し得る。

#### 【0168】

別の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、抗生物質の紅潮副作用を低下させるために使用し得る。例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を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。

#### 【0169】

##### 眼障害

本発明の一態様は、本明細書に開示される化合物から選択されるサーチュイン調節因子、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは代謝誘導体の治療的投薬量を患者に投与することにより、視力障害を阻害するか、軽減するかまたは別の形で治療する方法である。

40

#### 【0170】

本発明の特定の態様では、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。特定の実施形態では、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。他の特定の実施形態では、眼神経損傷は、視神経炎で見られるような感染症または免疫(例えば、自己免疫)応答と関連することが多い神経の膨張によって引き起こされる。

50

## 【0171】

本発明の特定の態様では、視力障害は網膜損傷によって引き起こされる。特定の実施形態では、網膜損傷は、眼への血流障害（例えば、動脈硬化、血管炎）によって引き起こされる。特定の実施形態では、網膜損傷は、黄斑の崩壊（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。

## 【0172】

例示的な網膜疾患としては、滲出性加齢性黄斑変性、非滲出性加齢性黄斑変性、網膜電子補綴物およびRPE移植加齢性黄斑変性、急性多発性小板状色素上皮症、急性網膜壞死、ベスト病、網膜動脈分枝閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、癌関連自己免疫網膜症、網膜中心動脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、中心性漿液性脈絡網膜症、イールズ病、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、びまん性片側性亜急性神経網膜炎、非偽水晶体類嚢胞黄斑浮腫、眼ヒストラスマ症候群と推定されるものの、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、背景糖尿病性網膜症、増殖性糖尿病性網膜症、異常ヘモグロビン症網膜症、ブルチャエル網膜症、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が挙げられる。

10

## 【0173】

他の例示的な疾患としては、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、水痘帯状疱疹ウイルス、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に伴う進行性網膜外層壞死または他のHIV関連および他の免疫不全関連眼疾患が挙げられる。さらに、眼疾患としては、真菌感染（例えば、カンジダ脈絡膜炎、ヒストラスマ症）、原虫感染（例えば、トキソプラズマ症）および他の疾患（例えば、眼トキソカラ症およびサルコイドーシス）が挙げられる。

20

## 【0174】

本発明の一態様は、治療的投薬量の本明細書に開示されるサーチュイン調節因子をそのような治療を必要とする被験体に投与することにより、化学療法薬（例えば、神経毒性薬、眼圧を上昇させる薬物（例えば、ステロイド））による治療を受けている被験体において視力障害を阻害するか、軽減するかまたは治療する方法である。

30

## 【0175】

本発明の別の態様は、治療的投薬量の本明細書に開示されるサーチュイン調節因子をそのような治療を必要とする被験体に投与することにより、眼の手術または腹臥位で行われる他の手術（例えば、脊髄手術）をはじめとする手術を受けている被験体において視力障害を阻害するか、軽減するかまたは治療する方法である。眼手術としては、白内障、虹彩切開術および水晶体交換が挙げられる。

## 【0176】

本発明の別の態様は、治療的投薬量の本明細書に開示されるサーチュイン調節因子をそのような治療を必要とする被験体に投与することによる、白内障、ドライアイ、加齢性黄斑変性（AMD）、網膜損傷などをはじめとする加齢に関連した眼疾患の治療（阻害および予防的治療を含む）である。

40

## 【0177】

本発明の別の態様は、治療的投薬量の本明細書に開示されるサーチュイン調節因子をそのような治療を必要とする被験体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の損傷としては、CRTによるものまたは日光もしくはUVへの曝露によって引き起こされるものを挙げることができる。

## 【0178】

一実施形態では、併用薬レジメンは、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含み得る。したがって、併用薬レジメンは

50

、1以上のサーチュイン活性化因子と眼障害の治療のための1以上の治療剤とを含み得る。  
。

#### 【0179】

一実施形態では、サーチュイン調節因子を、眼圧を低下させる治療とともに投与することができる。別の実施形態では、サーチュイン調節因子を、緑内障を治療および/または予防する治療とともに投与することができる。さらに別の実施形態では、サーチュイン調節因子を、視神経炎を治療および/または予防する治療とともに投与することができる。一実施形態では、サーチュイン調節因子を、CMV網膜症を治療および/または予防する治療とともに投与することができる。別の実施形態では、サーチュイン調節因子を、多発性硬化症を治療および/または予防する治療とともに投与することができる。

10

#### 【0180】

##### ミトコンドリア関連疾患および障害

特定の実施形態では、本発明は、ミトコンドリア活性の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。本方法は、治療的有効量のサーチュイン活性化化合物をそれを必要とする被験体に投与することを含んでなる。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させること、ミトコンドリア数を増加させることによって（例えば、ミトコンドリ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させること、またはそれらの組合せを指す。特定の実施形態では、ミトコンドリ活性の増加により利益を得る疾患および障害としては、ミトコンドリア機能障害と関連する疾患または障害が挙げられる。

20

#### 【0181】

特定の実施形態では、ミトコンドリア活性の増加により利益を得る疾患または障害を治療する方法は、ミトコンドリア機能障害を患っている被験体を同定することを含み得る。ミトコンドリア機能障害を診断する方法は、分子遺伝的、病理学的および/または生化学的分析を含み得る。ミトコンドリア機能障害と関連する疾患および障害としては、ミトコンドリア呼吸鎖活性の欠陥が哺乳動物におけるこのような疾患または障害の病態生理学の発生に寄与する疾患および障害が挙げられる。ミトコンドリ活性の増加により利益を得る疾患または障害としては、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もたらす疾患、細胞が不適切にアポトーシスを経る疾患、および細胞がアポトーシスを経ることができない疾患が挙げられる。

30

#### 【0182】

特定の実施形態では、本発明は、1以上のサーチュ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障害の治療に有用な薬剤またはミトコンドリア機能障害を伴う疾患もしくは障害と関連した症状を低下させるのに有用な薬剤とともにそれを必要とする被験体に投与することを含んでなる、ミトコンドリ活性の増加により利益を得る疾患または障害を治療する方法を提供する。

#### 【0183】

例示的な実施形態では、本発明は、治療的有効量のサーチュイン活性化化合物を被験体に投与することによって、ミトコンドリ活性の増加により利益を得る疾患または障害を治療する方法を提供する。例示的な疾患または障害としては、例えば、神経筋障害（例えば、フリードライヒ失調症、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、加齢または化学療法誘導性の閉経または月経周期もしくは排卵の不規則、ミトコンドリア筋症、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調節が挙げられる。

40

#### 【0184】

筋ジストロフィーは、神経筋の構造および機能の悪化を伴う疾患のファミリーを指し、しばしば、骨格筋の萎縮およびミトコンドリア機能障害（例えば、デュシェンヌ型筋ジストロフィー）をもたらす。特定の実施形態では、サーチュイン活性化化合物を、筋ジスト

50

ロフィー患者における筋肉機能の能力の低下速度を低下させ、筋肉機能の状況を改善するために使用し得る。

#### 【0185】

特定の実施形態では、サーチュイン調節化合物は、ミトコンドリア筋症の治療に有用であり得る。ミトコンドリア筋症は、ゆっくりと進行する軽度の外眼筋脱力から、重度の致命的な乳児性筋症および多系統脳筋症にまで及ぶ。いくつかの症候群が定義されており、中にはそれらの間で重複しているものもある。筋肉に影響を及ぼす確立された症候群としては、進行性外眼筋麻痺、カーンズ・セイラー症候群（眼筋麻痺、色素性網膜症、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）、MERRF症候群（ミオクローヌス癲癇および赤色ぼろ線維）、肢帶分布脱力、ならびに乳児性筋症（良性または重度および致命的）が挙げられる。

#### 【0186】

特定の実施形態では、サーチュ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、一酸化窒素への曝露、薬物誘導性の毒性損傷、または低酸素状態を受けている患者を治療するために有用であり得る。

#### 【0187】

特定の実施形態では、サーチュイン活性化化合物は、ミトコンドリアの脱調節と関連する疾患または障害を治療するために有用であり得る。

#### 【0188】

##### 筋肉パフォーマンス

他の実施形態では、本発明は、治療的有効量のサーチュ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強する方法を提供する。例えば、サーチュイン活性化化合物は、身体持久力（例えば、エクササイズ、肉体労働、スポーツ活動などの肉体作業を行う能力）を改善する、身体的疲労を抑制または遅延させる、血中酸素レベルを高める、健康な個体においてエネルギーを強化する、作業能力および持久力を高める、筋肉疲労を低下させる、ストレスを低下させる、心機能および心血管機能を増強する、性的能力を改善する、筋肉ATPレベルを増加させる、および／または血中乳酸を低下させるために有用であり得る。特定の実施形態では、本方法は、ミトコンドリア活性を増加させる、ミトコンドリア発生を増加させる、および／またはミトコンドリア質量を増加させる一定量のサーチュイン活性化化合物を投与することを含んでなる。

#### 【0189】

スポーツパフォーマンスとは、スポーツ活動に参加した時のアスリートの筋肉パフォーマンスを指す。スポーツパフォーマンス、体力、スピードおよび持久力の強化は、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、どんなレベルであれ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体力、スピードおよび持久力のレベルの改善を達成しようと努める個人、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指す。スポーツパフォーマンスの強化は、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トレーニングをする能力によって表される。

#### 【0190】

アスリートの筋肉パフォーマンスの分野では、長期間、より高い抵抗レベルで競争またはトレーニングすることを可能にする状態を作り出すことが望ましい。

#### 【0191】

本発明の方法は、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、もしくは大きな胸部、腹部の手術および／または整形外科手術と関連した悪液質を含む、筋肉に関連した病的状態の治療にも有効であると考えられる。

#### 【0192】

特定の実施形態では、本発明は、サーチュイン調節因子を含む新規の食事組成物、その調製方法、およびスポーツパフォーマンスの改善のための組成物の使用方法を提供する。

10

20

30

40

50

したがって、持久力を必要とするスポーツおよび筋肉の行使を繰り返し必要とする労働を含む、広義のエクササイズに関与する人々のために、身体持久力を改善するおよび／または肉体的疲労を抑制する作用を有する治療的組成物、食物および飲料が提供される。このような食事組成物は、電解質、カフェイン、ビタミン、炭水化物などをさらに含み得る。

#### 【0193】

他の用途

サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、ウイルス感染（例えば、インフルエンザ、ヘルペスもしくはパピローマウイルスによる感染）を治療または予防するために、あるいは抗真菌剤として使用し得る。特定の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、ウイルス疾患の治療用の別の治療剤との併用薬療法の一部として投与し得る。別の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、別の抗真菌剤との併用薬療法の一部として投与し得る。

10

#### 【0194】

本明細書に記載の治療可能な被験体としては、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、ヒト以外の靈長類、マウス、およびラットが挙げられる。治療可能な細胞としては、真核生物細胞、例えば、上記の被験体由来の細胞、または植物細胞、酵母細胞および原核生物細胞、例えば、細菌細胞が挙げられる。例えば、調節化合物を、より長く飼育条件に耐える能力を改善するために、家畜動物に投与し得る。

20

#### 【0195】

サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、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耐性を増加させるためにも使用し得る。一実施形態では、化合物を、植物に（例えば、定期的に）、または真菌に適用する。別の実施形態では、植物を、化合物を産生するように遺伝子改変する。別の実施形態では、植物および果物を、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。また、植物種子を、例えば、貯蔵のために、本明細書に記載の化合物と接触させてもよい。

30

#### 【0196】

他の実施形態では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、酵母細胞における寿命を調節するために使用し得る。酵母細胞の寿命を延ばすことが望ましい状況としては、酵母を使用する任意のプロセス、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）の製造プロセスが挙げられる。寿命の延びた酵母を使用することによって、より少ない酵母を使用すること、またはより長期間の活性を酵母に持たせることができる。組換え技術によりタンパク質を產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、本明細書に記載のように処理し得る。

#### 【0197】

サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、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耐性を増加させるためにも使用し得る。この実施形態では、化合物を、有用な昆虫、例えば、ミツバチおよび植物の受粉に関与する他の昆虫に適用する。特定の実施形態では、化合物を、ハチミツの生産に関与するミツバチに適用する。一般に、本明細書に記載の方法を、商業的に重要であり得る任意の生物（例えば、真核生物）に適用し得る。例えば、それらを、魚（水産養殖）ならびに鳥（例えば、鶏および家禽）に適用することができる。

40

#### 【0198】

より高用量のサーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、サイレンシングされた遺伝子の調節や発生時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も使用し得る。この実施形態では、化合物を、この

50

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該技術分野で公知の方法を用いて植物に適用し得る。

【0199】

少なくとも生殖と寿命の関連を考慮して、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、生物(例えば、昆虫、動物および微生物)の生殖に影響を及ぼすために適用することができる。

【0200】

4. アッセイ

サーチュイン活性を測定するための様々なタイプのアッセイが記載されている。例えば、サーチュイン活性を、蛍光に基づくアッセイ、例えば、S I R T 1 F l u o r i m e t r i c D r u g D i s c o v e r y K i t ( A K - 5 5 5 ) 、 S I R T 2 F l u o r i m e t r i c D r u g D i s c o v e r y K i t ( A K - 5 5 6 ) 、または S I R T 3 F l u o r i m e t r i c D r u g D i s c o v e r y K i t ( A K - 5 5 7 ) ( B i o m o l I n t e r n a t i o n a l , P l y m o u t h M e e t i n g , P A ) などの B i o m o l から市販されているアッセイを用いて測定してもよい。他の好適なサーチュインアッセイとしては、ニコチンアミド放出アッセイ( K a e b e r l e i n e t a l . , J . B i o l . C h e m . 2 8 0 ( 1 7 ) : 1 7 0 3 8 ( 2 0 0 5 ) ) 、 F R E T アッセイ( M a r c o t t e e t a l . , A n a l . B i o c h e m . 3 3 2 : 9 0 ( 2 0 0 4 ) ) 、および C <sup>14</sup> N A D ホウ素樹脂結合アッセイ( M c D o n a g h e t a l . , M e t h o d s 3 6 : 3 4 6 ( 2 0 0 5 ) ) が挙げられる。さらに他の好適なサーチュインアッセイとしては、ラジオイムノアッセイ( R I A ) 、シンチレーション近接アッセイ、 H P L C ベースのアッセイ、およびレポーター遺伝子アッセイ(例えば、転写因子標的のための)が挙げられる。

【0201】

サーチュイン活性を測定するための例示的なアッセイは、蛍光偏光アッセイである。蛍光偏光アッセイは本明細書に記載されており、また、P C T 刊行物 W O 2 0 0 6 / 0 9 4 2 3 9 号にも記載されている。他の実施形態では、サーチュイン活性を、マススペクトロメトリーに基づくアッセイを用いて測定してもよい。マススペクトロメトリーに基づくアッセイの例は本明細書に記載されており、また、P C T 刊行物 W O 2 0 0 7 / 0 6 4 9 0 2 号にも記載されている。また、細胞に基づくアッセイを、サーチュイン活性を測定するために使用してもよい。サーチュイン活性を測定するための細胞に基づくアッセイの例は、P C T 刊行物 W O 2 0 0 7 / 0 6 4 9 0 2 号および W O 2 0 0 8 / 0 6 0 4 0 0 号に記載されている。

【0202】

本明細書で企図されるさらに他の方法には、サーチュインを調節する化合物または薬剤を同定するためのスクリーニング方法が含まれる。薬剤は、核酸(例えば、アプタマー)であってもよい。アッセイを、細胞に基づくフォーマットまたは無細胞フォーマットで実施してもよい。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できる薬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薬剤とともにインキュベートする(または接触させる)ことと、試験薬剤の非存在下と比べた、試験薬剤の存在下でのサーチュインの調節レベルをモニタリングまたは測定することとを含み得る。サーチュインの調節レベルは、基質を脱アセチル化するその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、B I O M O L ( P l y m o u t h M e e t i n g , P A ) から入手可能なアセチル化ペプチドである。好みの基質としては、p 5 3 のペプチド、例えば、アセチル化 K 3 8 2 を含むものが挙げられる。特に好みの基質は、F l u o r d e L y s - S I R T 1 ( B I O M O L ) 、すなわち、アセチル化ペプチド A r g - H i s - L y s - L y s である。他の基質は、ヒトのヒストン H 3 および H 4 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、S I R T 1 、 S i r 2 、 S I R T 2 、 S I R T 3 、またはそれらの部分であってもよい。例えば組換え S I R T 1 は、B I O M O L から入手することができる

。反応を、約30分間行ない、例えば、ニコチンアミドを用いて停止させてもよい。H D A C 蛍光活性アッセイ / 薬物発見キット ( A K - 5 0 0 , B I O M O L R e s e a r c h L a b o r a t o r i e s ) を、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、B i t t e r m a n e t a l . ( 2 0 0 2 ) J . B i o l . C h e m . 2 7 7 : 4 5 0 9 9 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を、本明細書に記載の1以上(別々または同時)の化合物の存在下でのサーチュイン調節レベルと比較してもよく、これらの化合物は、陽性対照または陰性対照としての役割を果たし得る。アッセイに使用されるサーチュインは、全長サーチュインタンパク質またはその部分であり得る。活性化化合物がS I R T 1 のN末端と相互作用するようであることを本明細書に示したので、アッセイに使用されるタンパク質には、サーチュインのN末端部分、例えば、S I R T 1 のアミノ酸1~176周辺または1~255周辺、S i r 2 のアミノ酸1~174周辺または1~255周辺が含まれる。

#### 【 0 2 0 3 】

一実施形態では、スクリーニングアッセイは、( i ) サーチュインが試験薬剤の非存在下で基質を脱アセチル化するのに適切な条件下で、サーチュインを試験薬剤およびアセチル化基質と接触させることと、( i i ) 基質のアセチル化レベルを測定することとを含み、その場合、試験薬剤の非存在下と比べて、試験薬剤の存在下での基質のアセチル化レベルが低いことは、試験薬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、試験薬剤の非存在下と比べて、試験薬剤の存在下での基質のアセチル化レベルが高いことは、試験薬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。

#### 【 0 2 0 4 】

インビボでサーチュインを調節、例えば、刺激する薬剤を同定するための方法は、( i ) サーチュインが試験薬剤の非存在下で基質を脱アセチル化するのに適切な条件下で、クラスIおよびクラスII H D A C の阻害剤の存在下、試験薬剤および細胞に侵入することができる基質と細胞を接触させることと、( i i ) 基質のアセチル化レベルを測定することを含み得、その場合、試験薬剤の非存在下と比べて、試験薬剤の存在下での基質のアセチル化レベルが低いことは、試験薬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、試験薬剤の非存在下と比べて、試験薬剤の存在下での基質のアセチル化レベルが高いことは、試験薬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、これは、本明細書にさらに記載されるように、好ましくは蛍光性でもある。本方法はさらに、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み得る。基質を、約1 μM~約10 mM、好ましくは約10 μM~1 mM、一層より好ましくは約100 μM~1 mM、例えば、約200 μMの濃度で細胞に添加し得る。好ましい基質は、アセチル化リジン、例えば、-アセチルリジン( F l u o r d e L y s , F d L )またはF l u o r d e L y s - S I R T 1 である。クラスIおよびクラスII H D A C の好ましい阻害剤は、トリコスタチンA( T S A )であり、これを、約0.01~100 μM、好ましくは約0.1~10 μM、例えば、1 μMの濃度で使用し得る。試験化合物および基質との細胞のインキュベーションを、約10分~5時間、好ましくは約1~3時間実施し得る。T S A は、全てのクラスIおよびクラスII H D A C を阻害し、ある種の基質、例えば、F l u o r d e L y s は、S I R T 2 に対する不良な基質であり、S I R T 3~7 に対する一層より劣った基質であるので、このようなアッセイを、S I R T 1 の調節因子をインビボで同定するために使用し得る。

#### 【 0 2 0 5 】

### 5 . 医薬組成物

本明細書に記載のサーチュイン調節化合物を、1以上の生理学的に許容されるまたは薬学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し得る。例えば、サーチュイン調節化合物およびその生理学的に許容される塩および溶媒和物を、例えば、注射(例えば、S u b Q , I M , I P )、吸入または吹送(口もしくは鼻のいずれかから)あるいは経口、口腔、舌下、経皮、鼻腔内、非経口または直腸投与による投与のために処方し得

10

20

30

40

50

る。一実施形態では、サーチュイン調節化合物を、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、局所的に投与し得る。

【0206】

サーチュイン調節化合物を、全身および局所または局在化投与をはじめとする、種々の投与様式のために処方することができる。技術および処方を、一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA に見出し得る。非経口投与の場合、筋肉内、静脈内、腹腔内、および皮下をはじめとする、注射が好ましい。注射の場合、化合物を、液体溶液、好ましくは、生理学的に適合性の緩衝液（例えば、ハネク溶液またはリンガー溶液）中に処方することができる。さらに、化合物を、固体形態中に処方し、使用直前に再溶解または懸濁してもよい。凍結乾燥形態も含まれる。

【0207】

経口投与の場合、医薬組成物は、例えば、薬学的に許容される賦形剤、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もしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、增量剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロースもしく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、タルクもしくはシリカ）、崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンもしくはデンブ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り得る。錠剤を、当該技術分野で周知の方法によってコーティングし得る。経口投与用の液体調製物は、例えば、溶液、シロップもしくは懸濁液の形態を取り得るし、またはそれらを、使用前に水または他の好適なビヒクルで構成するための乾燥製品として提供し得る。このような液体調製物を、薬学的に許容される添加剤、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）；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）；および防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはp-ヒドロキシ安息香酸プロピルまたはソルビン酸）を用いて、従来の手段によって調製し得る。調製物はまた、必要に応じて、緩衝塩、香味剤、着色剤および甘味剤を含有し得る。経口投与用調製物を、活性化合物の制御放出を与えるように好適に処方し得る。

【0208】

吸入（例えば、肺送達）による投与の場合、サーチュイン調節化合物を、好都合には、好適な高圧ガス、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好適な気体を用いて、加圧パックまたはネプライザーからのエアロゾルスプレー提示の形態で送達し得る。加圧エアロゾルの場合、投薬単位を、測定量を送達するためのバルブを提供することにより測定し得る。吸入器または吹送器で使用される、例えば、ゼラチンのカプセルおよびカートリッジを、本化合物と好適な粉末基剤（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し得る。

【0209】

サーチュイン調節化合物を、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し得る。注射用製剤を、単位投薬形態、例えば、アンプルまたは複数回投与容器中に、添加された防腐剤とともに提供し得る。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルジョンのような形態を取り得るし、また、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得る。あるいは、活性成分は、使用前に、好適なビヒクル、例えば、滅菌バイロジエンフリー水で構成するための粉末形態であり得る。

【0210】

サーチュイン調節化合物を、例えば、ココアバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含有する、坐剤または停留浣腸などの直腸組成物中にも処方し得る。

10

20

30

40

50

## 【0211】

先に記載した製剤に加えて、サーチュイン調節化合物を、デポー調製物としても処方し得る。このような長期作用製剤を、埋め込みによって（例えば、皮下もしくは筋内に）または筋肉内注射によって投与し得る。したがって、例えば、サーチュイン調節化合物を、好適なポリマー材料もしくは疎水性材料（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ともに、あるいは難溶性誘導体、例えば、難溶性塩として処方し得る。放出制御製剤には、パッチも含まれる。

## 【0212】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物を、中枢神経系（CNS）に送達するために処方することができる（*Begley, Pharmacology & Therapeutics 104: 29-45 (2004)* に概説されている）。CNSへの薬物送達のための従来の手法としては、神経外科的戦略（例えば、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、薬剤の分子操作（例えば、それ自体 BBB を通過することができない薬剤と組み合わせて、内皮細胞表面分子に対する親和性を有する輸送ペプチドを含むキメラ融合タンパク質の产生）； 薬剤の脂溶性を増加させるように設計された薬理学的戦略（例えば、水溶性薬剤の脂質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（頸動脈中へのマンニトール溶液の注入またはアンジオテンシンペプチドなどの生物学的活性剤の使用に起因する）高浸透圧性崩壊による BBB の完全性の一時的崩壊が挙げられる。

## 【0213】

リポソームは、容易に注射可能なさらなる薬物送達系である。したがって、本発明の方法では、活性化合物を、リポソーム送達系の形態で投与することもできる。リポソームは、当業者に周知である。リポソームを、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リルアミン）から形成することができる。本発明の方法に使用可能なりポソームは、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含む全てのタイプのリポソームを包含する。

## 【0214】

サーチュイン調節因子（例えば、レスベラトロールまたはその誘導体）の製剤（特に、溶液）を产生する別の方法は、シクロデキストリンの使用によるものである。シクロデキストリンとは、-、- または - シクロデキストリンを意味する。シクロデキストリンは、*Pitha*ら、米国特許第 4,727,064 号（参照により本明細書に組み込まれる）に詳細に記載されている。シクロデキストリンは、グルコースの環状オリゴマーであり、これらの化合物は、シクロデキストリン分子の脂肪親和性（lipophilicity）キャビティにその分子が嵌ることができる任意の薬物とともに包接錯体を形成する。

## 【0215】

迅速崩壊性または溶解性の投薬形態は、薬学的活性剤の迅速な吸収、特に口腔および舌下吸収に有用である。急速溶融投薬形態は、カプレットや錠剤などの典型的な固形投薬形態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、急速溶融投薬形態は、例えば、チュアブル投薬形態と関連する欠点を回避し、その場合は、活性剤が患者の口内にとどまる時間が、味のマスキングの量や患者が活性剤を飲み込む勇気に反し得る程度を決定する上で重要な役割を果たす。

## 【0216】

医薬組成物（化粧品を含む）は、本明細書に記載の 1 以上のサーチュイン調節化合物の約 0.00001 ~ 100 重量%、例えば、0.001 ~ 10 重量% または 0.1 重量% ~ 5 重量% を構成し得る。他の実施形態では、医薬組成物は、(i) 0.05 ~ 1000 mg の本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩と、(ii) 0.1 ~ 2 グラムの 1 以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む。

## 【0217】

一実施形態では、本明細書に記載のサーチュイン調節化合物を、一般に局所薬物投与に

10

20

30

40

50

適した局所担体を含有し、かつ当該技術分野で公知の任意のそのような材料を含む局所製剤中に組み入れる。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）で組成物を提供するように選択されてもよく、また、天然または合成のいずれかの起源の材料から構成されていてもよい。選択された担体が局所製剤の活性剤または他の構成要素に悪影響を及ぼさないことが好ましい。本明細書で使用される好適な局所担体の例としては、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、シリコーン、ワセリン、ラノリン、脂肪酸、植物油、パラベン、ワックスなどが挙げられる。

【0218】

製剤は、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。 10

【0219】

サーチュイン調節化合物を軟膏中に組み入れてもよく、軟膏は通常、典型的にはペトロラタムまたは他の石油誘導体に基づく半固体調製物である。当業者に理解されるように、使用される特定の軟膏基剤は、最適な薬物送達を提供するもの、好ましくは、他の所望の特徴（例えば、皮膚軟化性など）も同様に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、かつ非感作性であるべきである。

【0220】

サーチュイン調節化合物を、ローション中に組み入れてもよく、ローションは通常、摩擦することなく皮膚表面に塗布される調製物であり、典型的には、活性剤を含んでなる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を含み得る。 20

【0221】

サーチュイン調節化合物を、クリーム中に組み入れてもよく、クリームは通常、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。油相は通常、ペトロラタムおよび脂肪アルコール（例えば、セチルアルコールまたはステアリルアルコール）から構成され、水相は、必ずしもそうであるわけではないが、通常、油相を超える容量を有し、一般に、保湿剤を含有する。クリーム製剤中の乳化剤は、前掲の Remington's に説明されているように、通常、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。 30

【0222】

サーチュイン調節化合物を、マイクロエマルジョン中に組み入れてもよく、マイクロエマルジョンは通常、界面活性剤分子の界面膜によって安定化された、2つの不混和性液体（例えば、油および水）の熱力学的に安定で、等方性に透明な分散液である（Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (New York : Marcel Dekker, 1992), 第9巻）。

【0223】

サーチュイン調節化合物をゲル製剤中に組み入れてもよく、ゲル製剤は通常、小さな無機粒子（2相系）または担体液体の全体にわたって実質的に均一に分散された大きな有機分子（单層ゲル）のいずれかから構成された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。 40

【0224】

他の活性剤、例えば、他の抗炎症剤、鎮痛剤、抗微生物剤、抗真菌剤、抗生物質、ビタミン、酸化防止剤、ならびに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、ならびにサリチレート（例え 50

ば、オクチルサリチレート)をはじめとするサンスクリーン製剤中によく見出される日焼け防止剤も製剤中に含まれ得る。

#### 【0225】

特定の局所製剤では、活性剤は、製剤の約0.25重量%から7.5重量%の範囲、好ましくは製剤の約0.25重量%から3.0重量%の範囲、より好ましくは製剤の約0.5重量%から1.5重量%の範囲、最も好ましくは製剤の約1.0重量%から1.0重量%の範囲の量で存在する。

#### 【0226】

眼の状態を、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持続放出装置の挿入によって、治療または予防することができる。サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、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)に浸透するのに十分な時間、化合物が眼の表面と接触したまま維持されるように、薬学的に許容される眼用ビヒクル中で送達してもよい。薬学的に許容される眼用ビヒクルは、例えば、軟膏、植物油または封入材料であってもよい。あるいは、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。さらなる代替法では、化合物を、眼の治療のために、例えば、静脈内への注入または注射によって、全身投与し得る。

10

#### 【0227】

本明細書に記載のサーチュイン調節化合物を、酸素を含まない環境中に保存してもよい。例えば、レスベラトロールまたはその類似体を、経口投与用の密閉カプセル(例えば、Pfizer Inc. 製のCapsule)中に調製することができる。

20

#### 【0228】

例えば、エクスピボでサーチュイン調節化合物により処理された細胞を、被験体に移植片を投与するための方法に従って投与することができ、これは、例えば、免疫抑制剤(例えば、シクロスボリン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, by G. Morstyn & W. Sheridan編, Cambridge University Press, 1996; およびHematopoietic Stem Cell Therapy, E. D. Ball, J. Lister & P. Law, Churchill Livingstone, 2000を参照されたい。

30

#### 【0229】

サーチュイン調節化合物の毒性および治療的効力を、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって測定することができる。LD<sub>50</sub>は、集団の50%にとって致死的な用量である。ED<sub>50</sub>は、集団の50%で治療効果のある用量である。毒性効果と治療効果の用量比(LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>)が治療指数である。大きい治療指数を示すサーチュイン調節化合物が好ましい。毒性副作用を示すサーチュ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低下させるために、このような化合物を罹患組織部位にターゲッティングする送達系を設計するよう注意すべきである。

40

#### 【0230】

細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータを、ヒトで使用される投薬量範囲を策定するのに使用することができる。このような化合物の投薬量は、毒性がほとんどないかまたは全くないED<sub>50</sub>を含む循環濃度の範囲内にあり得る。投薬量は、使用される投薬形態および利用される投与経路に応じて、この範囲内で様々に異なり得る。任意の化合物について、治療的有効用量を、最初に細胞培養アッセイから概算することができる。細胞培養で測定されたIC<sub>50</sub>(すなわち、症状の半最大阻害を達成する試験化合物の濃度)を含む循環血漿濃度範囲を達成するために、用量を動物モデルで策定してもよい。こ

50

のような情報を用いて、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定することができる。血漿中のレベルを、例えば、高速液体クロマトグラフィーで測定してもよい。

【0231】

6. キット

キット、例えば、治療目的のためのキットまたは細胞の寿命の調節もしくはアポトーシスの調節のためのキットも本明細書に提供される。キットは、例えば、予め測定した用量に、1以上のサーチュイン調節化合物を含み得る。キットは、場合により、細胞を化合物と接触させるための装置と使用説明書とを含み得る。装置としては、注射器、ステント、および被験体（例えば、被験体の血管）にサーチュイン調節化合物を導入する、または被験体の皮膚に化合物を適用するための他の装置が挙げられる。

10

【0232】

さらに別の実施形態では、本発明は、本発明のサーチュイン調節因子と別の治療剤（併用療法および併用組成物で使用されるのと同じもの）とを、別々ではあるが互いに関連している投薬形態で含む物体の組成物を提供する。本明細書で使用される「互いに関連している」という用語は、別々の投薬形態が一緒に包装されているか、またはさもなければ、別々の投薬形態が同じレジメンの一部として販売され、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。薬剤およびサーチュイン調節因子は、好ましくは、ブリストーパックもしくは他のマルチチャンバーパッケージ中に一緒に包装されるか、または使用者によって（例えば、2つの容器間の分割線上を裂くことによって）切り離されることができる連結した別々に密封された容器（例えば、ホイルパウチなど）として包装される。

20

【0233】

また別の実施形態では、本発明は、別々の入れ物に、a) 本発明のサーチュイン調節因子とb) 別の治療剤（例えば、本明細書中の別の箇所に記載されたもの）とを含むキットを提供する。

【0234】

本方法の実施では、別途指示されない限り、当業者の能力の範囲内にある、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、組換えDNA、および免疫学の従来の技術が利用される。このような技術は、文献中に十分に説明されている。

例えば、Molecular Cloning A Laboratory Manual, 第2版, Sambrook, Fritsch and Maniatis編 (Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1989); DNA Cloning, 第I巻および第II巻 (D. N. Glover編, 1985); Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait編, 1984); Mullis et al. 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); the treatise, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N.Y.); Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J. H. Miller and M. P. Calos編, 1987, Cold Spring Harbor Laboratory); Methods In Enzymology, 第154巻および第155巻 (Wu et al. 編), Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer and Walker, 編, Academic Press, London, 1987); Handbook Of Expe

30

40

50

りmental Immunology, 第I-IV巻 (D. M. Weir and C. C. Blackwell, 編, 1986); Manipulating the Mouse Embryo, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986) を参照されたい。

### 【実施例】

〔 0 2 3 5 〕

本発明は、ここに一般的に記載されており、本発明の特定の態様および実施形態の単なる説明目的で含まれるのであって、決して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。

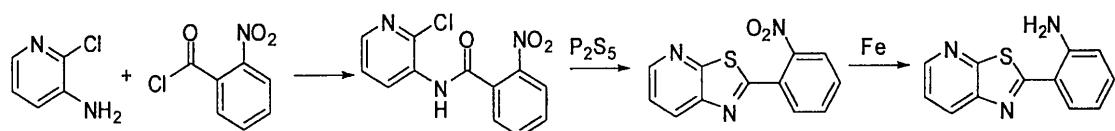
10

〔 0 2 3 6 〕

### 実施例1. サーチュイン調節化合物およびその前駆体の調製

## 2-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンの調製

【化 2 8 】



ピリジン(50mL)中の3-アミノ-2-クロロピリジン(3.85g, 29.95mmol)および2-ニトロベンゾイルクロリド(5.56g, 29.95mmol)の混合物を0℃で1時間、次いで、室温で一晩攪拌した。水を添加し、形成された沈殿を濾過により回収し、乾燥させて、N-(2-クロロピリジン-3-イル)-2-ニトロベンザミドを白色個体(8.52g、粗収率: >100%)として得た。

20

〔 0 2 3 7 〕

p - キシレン (310 mL) 中の N - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) - 2 - ニトロベンザミド (12.98 g, 46.75 mmol) 、 P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (31.17 g, 140.24 mmol) およびピリジン (80 mL) の混合物を 120 で 18 時間加熱した。攪拌を 30 分間中断し、混合物を 100 に冷却した。上部の透明な溶液を真空中に移して濃縮し、その後、エタノール (50 mL) を添加した。この懸濁液を 75 で 30 分間加熱して、生成物を溶解させ、熱いうちに濾過し、室温に冷却し、18 時間静置した。固体を濾過により回収し、冷エタノールで洗浄し、真空中で乾燥させて、N - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) - 2 - ニトロベンザミドと 2 - (2 - ニトロフェニル) チアゾロ [5,4 - b] ピリジンの粗混合物を黄色固体 (10.60 g) として得た。

30

[ 0 2 3 8 ]

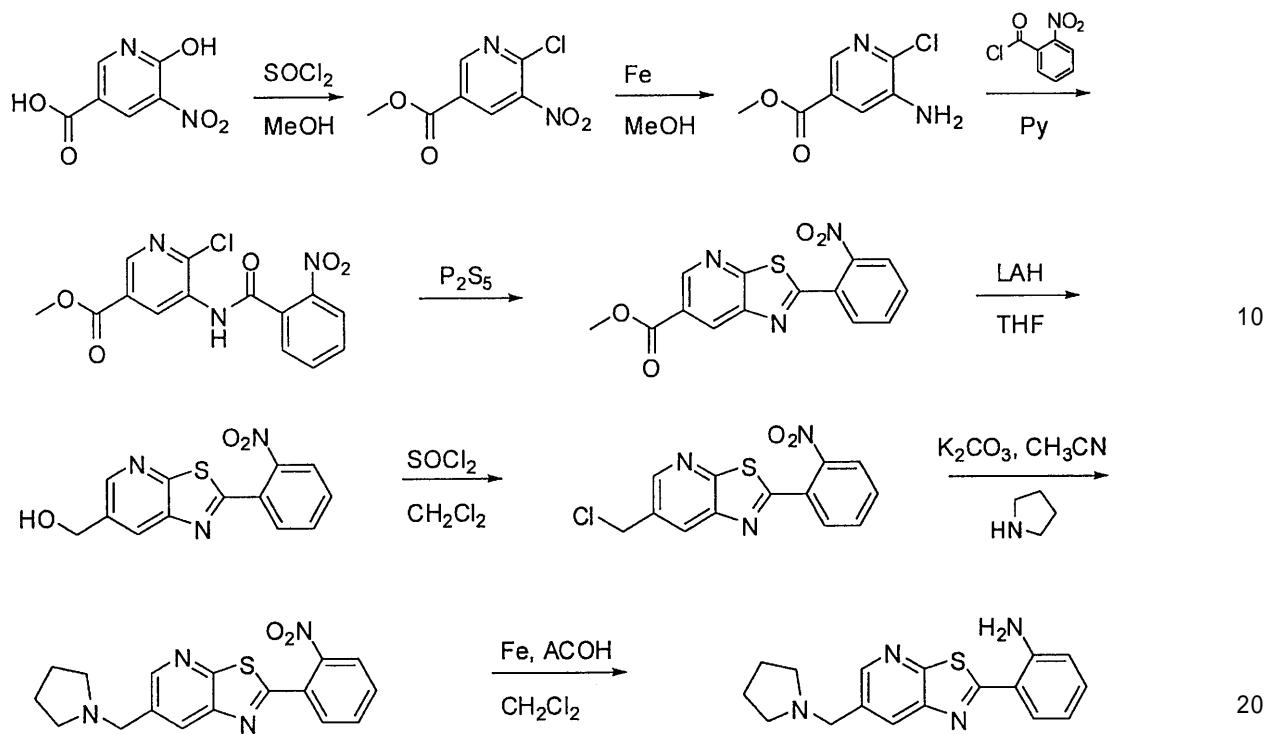
MeOH/H<sub>2</sub>O(80/20mL)中の上記の粗混合物(10.60g)、鉄(11.50g、206.01mmol)およびNH<sub>4</sub>Cl(17.63g、329.61mmol)を2時間還流加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機相を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、2-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンを黄色固体(2工程かけて3g、収率28%)として得た。(MS、M<sup>+</sup>+H=228)。

40

[ 0 2 3 9 ]

2 - ( 6 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) アニリンの調製

## 【化29】



## 【0240】

D M F (0.15当量)を6-ヒドロキシ-5-ニトロニコチン酸(1当量)のS O C 1<sub>2</sub>(4.7当量)溶液に添加した。この混合物を8時間還流加熱した後、真空中で濃縮した。残渣をC H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub>中に入れ、-40に冷却し、-30未満の内部温度を維持しながらM e O H(1.4当量)を添加した。N a H C O<sub>3</sub>水溶液(1当量)を添加し、混合物を室温に温めておいた。有機相を分離し、真空中で濃縮した。粗残渣をE t O Hから結晶化して、メチル6-クロロ-5-ニトロニコチネート(収率90%)を得た。

## 【0241】

メチル6-クロロ-5-ニトロニコチネート(1当量)、鉄粉末(5.2当量)、およびN H<sub>4</sub> C l<sub>3</sub>(5.3当量)のM e O H懸濁液を75で2時間加熱した。この混合物を熱いうちにセライトのパッドに通し、真空中で濃縮して、メチル5-アミノ-6-クロロニコチネート(収率56%)を得た。

## 【0242】

ピリジン(1.1当量)をメチル5-アミノ-6-クロロニコチネート(1当量)および2-ニトロベンゾイルクロリド(1.2当量)のC H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub>溶液に添加した。この混合物を室温で10時間攪拌し、真空中で濃縮した。H<sub>2</sub>Oを添加し、得られた固体を濾過で回収し、C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub>ですすぎ、乾燥させて、メチル6-クロロ-5-(2-ニトロベンズアミド)ニコチネート(収率73%)を得た。

## 【0243】

p-キシレン中のメチル6-クロロ-5-(2-ニトロベンズアミド)ニコチネート(1当量)、P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>(2.1当量)、およびピリジン(7.6当量)の混合物を130で2時間加熱した。透明な液体をデカントで捨て、室温に冷ませた。得られた沈殿を濾過で回収し、乾燥させて、メチル2-(2-ニトロフェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-6-カルボキシレート(収率57%)を得た。

## 【0244】

メチル2-(2-ニトロフェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-6-カルボキシレート(1当量)のT H F溶液を、-55の内部温度を維持しながら、T H F中の水素化アルミニウムリチウム(L A H)(4.4当量)の混合物に8時間かけて添加した。この反応混合物を-60でさらに4時間攪拌した。アセトン(18当量)を添加し、次い

30

40

50

で飽和  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  水溶液を添加した。得られた固体を濾過で除去し、 $\text{THF}$  ですすいだ。合わせた有機物を真空中で濃縮し、粗残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  から結晶化して、(2-(2-ニトロフェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-6-イル)メタノール(収率50%)を得た。

【0245】

塩化チオニル(3.1 mol、227 mL)を(2-(2-ニトロフェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-6-イル)メタノール(0.62 mol、180 g)の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 L)室温懸濁液にゆっくりと添加した。DMF(5 mL)を添加すると、反応液は均質になった。この反応液を1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。粗生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL)に溶解させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサン(200 mL × 3)でチェイスし、真空下で16時間乾燥させて、6-(クロロメチル)-2-(2-ニトロフェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジンを黄褐色の固体(180 g、収率94%)として得た。

【0246】

ピロリジン(2.8 mol、203 g)および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.8 mol、395 g)を、6-(クロロメチル)-2-(2-ニトロフェニル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン(0.52 mol、175 g)の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1.7 L)懸濁液に添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。 $\text{H}_2\text{O}$  (1 L)を添加し、混合物を30分間攪拌した。 $\text{CH}_3\text{CN}$  を真空下で除去し、得られた混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 1.5 L)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空下で濃縮して、2-(2-ニトロフェニル)-6-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジンをダーク油(150 g、収率76%)として得た。

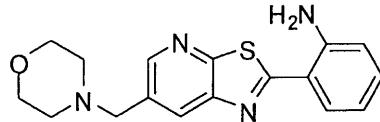
【0247】

鉄粉末(55 mmol、3.1 g)を2-(2-ニトロフェニル)-6-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン(11.1 mmol、3.8 g)の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL)溶液に添加し、次いで酢酸(10 mL)を添加した。この反応混合物を3時間還流加熱した後、室温に冷却した。 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (14 g)を少しづつ添加した。混合物をセライトのパッドに通し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ですすいだ。合わせた濾液を  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 × 20 mL)で洗浄し、乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧下で濃縮して、2-(6-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリン(3.4 g、収率98%)を黄色固体として得た。

【0248】

2-(6-(モルフォリノメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンの調製

【化30】



表題化合物は、ピロリジンの代わりにモルフォリンを用いて、2-(6-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンについて記載された手順により調製された。

【0249】

2-(6-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンの調製

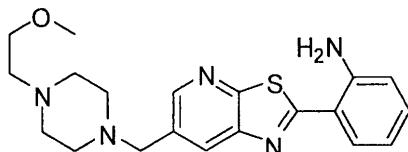
10

20

30

40

【化31】



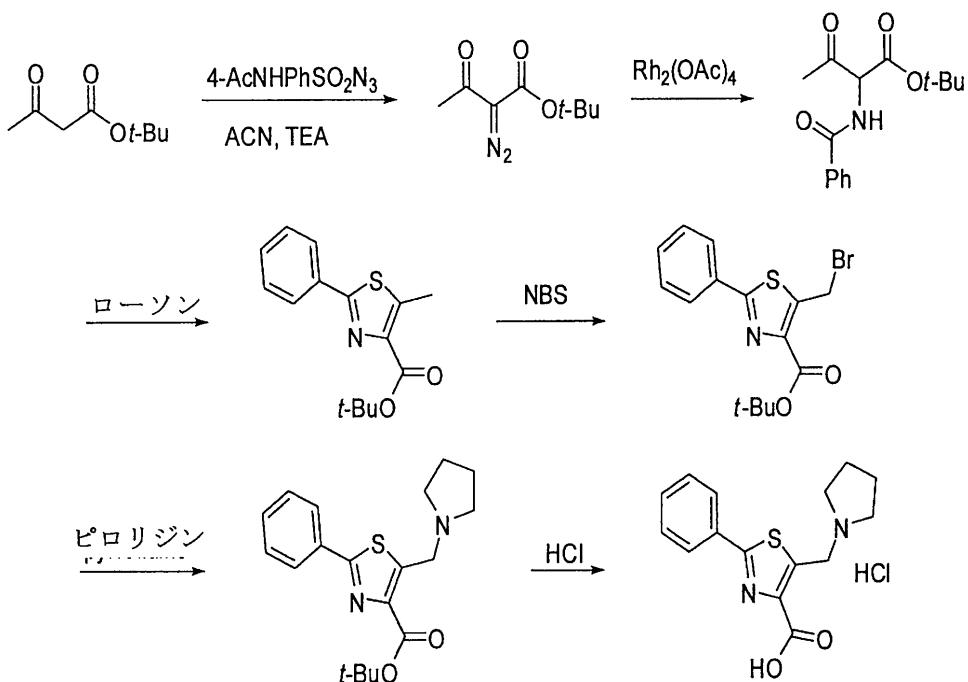
表題化合物は、ピロリジンの代わりに4-(2-メトキシエチル)ピペラジンを用いて2-(6-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンについて記載された手順により調製された。

10

【0250】

2-フェニル-5-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾール-4-カルボン酸塩酸塩の調製

【化32】



20

30

4-アセトアミドベンゼンスルホンアミド(1.5ml)をtert-ブチル3-オキソブタノエート(1.86g、10.12mmol)およびTEA(3.85ml)のCH<sub>3</sub>CN(60ml)溶液に添加した。この混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル2-ジアゾ-3-オキソブタノエートを黄色の液体(1.3g、収率77%)として得た。

【0251】

tert-ブチル2-ジアゾ-3-オキソブタノエート(13.1g、71.7mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液を、ベンズアミド(6.16g、50.8mmol)および四酢酸ジロジウム(786mg、1.78mmol)の1,2-ジクロロエタン(75ml)還流溶液に12時間かけて添加した。この混合物を真空中で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル2-ベンズアミド-3-オキソブタノエートを白色固体(6.97g、収率51%)として得た。

40

【0252】

tert-ブチル2-ベンズアミド-3-オキソブタノエート(842mg、3.04mmol)および2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン2,4-ジスルフィド(ローソン試薬)(1.88g、6.07mmol)のTHF(20ml)溶液を6時間還流加熱した。この混合物を真空中で蒸発させ、フラ

50

ツシュクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル5-メチル-2-フェニルチアゾール-4-カルボキシレートを黄色固体(520mg、収率62%)として得た。

【0253】

tert-ブチル5-メチル-2-フェニルチアゾール-4-カルボキシレート(1.0g、3.64mmol)、N-ブロモスクシンイミド(NBS)(0.65g、3.64mmol)、および過酸化ベンゾイル(BPO)(5.5mg、0.023mmol)のCCl<sub>4</sub>(30ml)溶液を16時間還流加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル5-(ブロモメチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキシレートを淡黄色固体(0.96g、収率75%)として得た。

10

【0254】

ピロリジン(0.5ml)をtert-ブチル5-(ブロモメチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキシレート(1.029g、2.90mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(1.5ml)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml)溶液に添加した。この混合物を室温で30分間攪拌し、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル2-フェニル-5-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾール-4-カルボキシレートを黄色固体(920mg、収率98%)として得た。

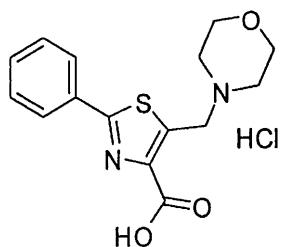
【0255】

濃HCl(2.8ml、33.9mmol)をtert-ブチル2-フェニル-5-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾール-4-カルボキシレート(2.1g、6.1mmol)のTHF(30ml)溶液に添加した。この混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮して、2-フェニル-5-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾール-4-カルボキシレート塩酸塩(1.5g、収率82%)を得た。

20

【0256】

5-(モルフォリノメチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸塩酸塩の調製  
【化33】



30

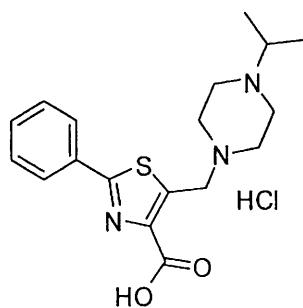
表題化合物は、ピロリジンの代わりにモルフォリンを用いて2-フェニル-5-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾール-4-カルボン酸について記載された手順により収率52%で調製された。

【0257】

5-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸塩酸塩の調製

40

【化34】



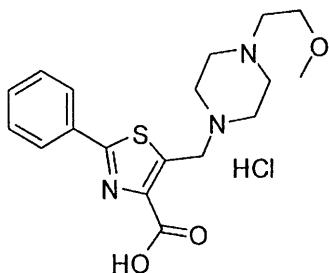
10

表題化合物は、ピロリジンの代わりに4-(i-プロピル)ピペラジンを用いて2-フェニル-5-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾール-4-カルボン酸について記載された手順により収率80%で調製された。

【0258】

5-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸塩酸塩の調製

【化35】



20

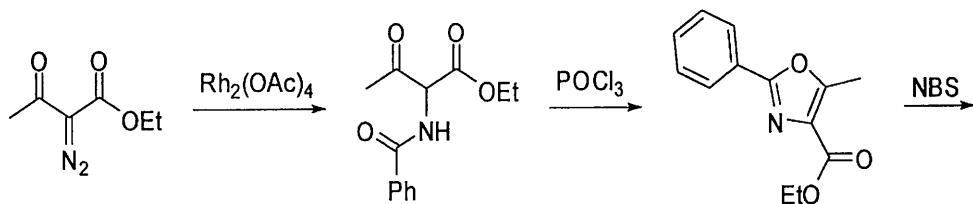
表題化合物は、ピロリジンの代わりにモルフォリンを用いて2-フェニル-5-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾール-4-カルボン酸について記載された手順により収率49%で調製された。

30

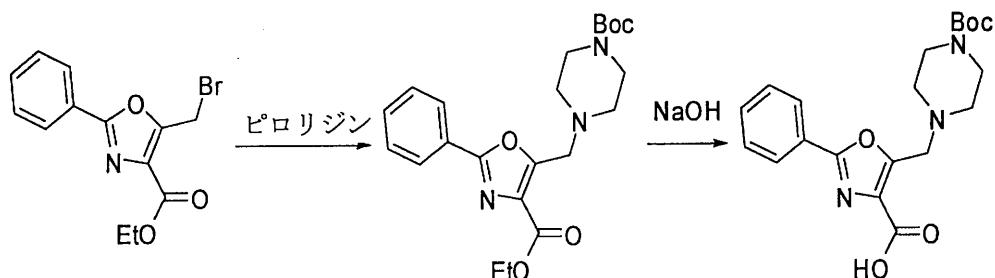
【0259】

5-((4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸の調製

【化36】



40



50

エチル2-ジアゾ-3-オキソブタノエート(20g、128mmol)の1,2-ジクロロエタン(100mL)溶液をベンズアミド(13g、107mmol)および四酢酸ジロジウム(1.4g、3.2mmol)の1,2-ジクロロエタン(200mL)の還流溶液に16時間かけて添加した。この混合物を真空中で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、エチル2-ベンズアミド-3-オキソブタノエートを黄色油(20g、収率50%)として得た。

## 【0260】

エチル2-ベンズアミド-3-オキソブタノエート(13.0g、0.052mol)のオキシ酸化リン(100mL)溶液を還流しながら1.5時間加熱した後、冷却し、減圧下で褐色のシロップになるまで濃縮し、このシロップをジクロロメタン(250mL)に溶解させた。この溶液を、水、飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ およびブラインで順次洗浄した後、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濃縮して、エチル5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-カルボキシレートを褐色油(11.0g、収率91%)として得た。

10

## 【0261】

エチル5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-カルボキシレート(11.0g、4.8mmol)、NBS(8.5g、4.8mmol)、およびBPO(100mg)の $\text{CCL}_4$ (200mL)溶液を16時間還流加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、エチル5-(プロモメチル)-2-フェニルオキサゾール-4-カルボキシレートを黄褐色固体(5.2g、収率35%)として得た。

20

## 【0262】

t-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(3.2g、17.3mmol)をエチル5-(プロモメチル)-2-フェニルオキサゾール-4-カルボキシレート(2.7g、8.7mmol)およびDIPEA(2.9mL)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20mL)溶液に添加した。この混合物を室温で16時間攪拌し、水およびブラインで洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、エチル5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキシレートを黄色固体(3.0g、収率83%)として得た。

## 【0263】

1Nの $\text{NaOH}$ (5.4mL)をエチル5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキシレート(1.50g、3.6mmol)のメタノール(10mL)/テトラヒドロフラン(10mL)溶液に添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した後、真空中で濃縮した。 $\text{H}_2\text{O}$ を添加し、混合物をEtOACで洗浄した。1Nの $\text{HCl}$ を添加してこの水性層のpHを5に調整し、得られた沈殿を濾過で回収し、 $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、乾燥させて、5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸を白色個体(0.9g、収率64%)として得た。

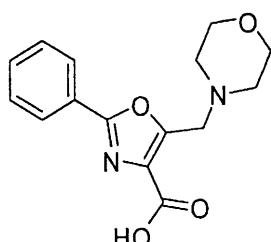
30

## 【0264】

5-(モルフォリノメチル)-2-フェニルオキサゾール-4-カルボン酸の調製

## 【化37】

40



表題化合物は、t-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにモルフォリンを用いて5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸について記載された手順により収率28%

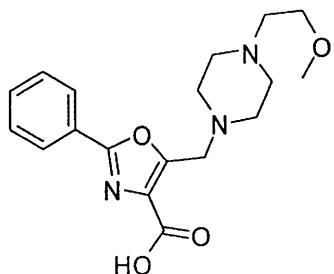
50

で調製された。

【0265】

5 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - カルボン酸の調製

【化38】



10

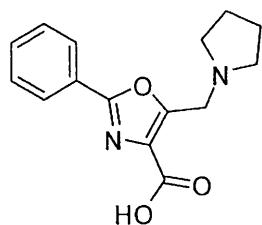
表題化合物は、*t* - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートの代わりに 4 - ( 2 - メトキシエチル ) ピペラジンを用いて 5 - ( ( 4 - ( *t* e r t - プトキシカルボニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - カルボン酸について記載された手順により收率 51 % で調製された。

【0266】

2 - フェニル - 5 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) オキサゾール - 4 - カルボン酸の調製

20

【化39】



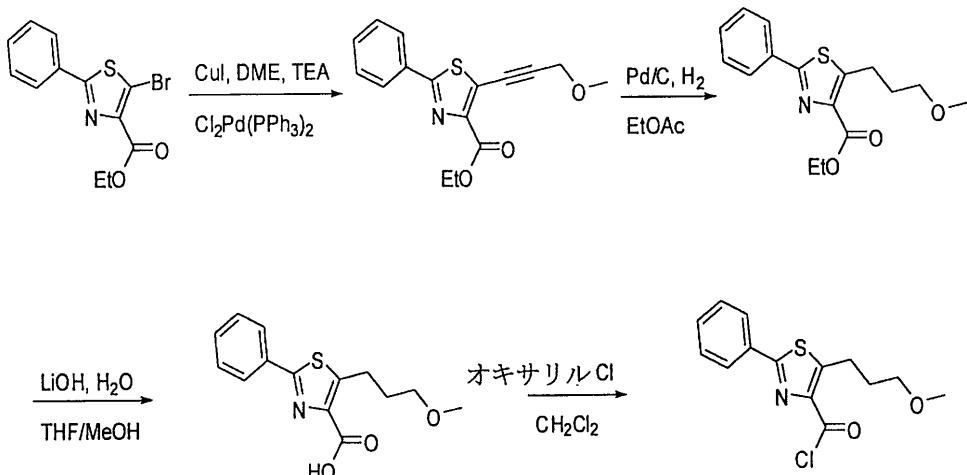
30

表題化合物は、*t* - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートの代わりにピロリジンを用いて 5 - ( ( 4 - ( *t* e r t - プトキシカルボニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - カルボン酸について記載された手順により收率 38 % で調製された。

【0267】

5 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - 塩化カルボニルの調製

## 【化40】



10

窒素をエチル5-ブロモ-2-フェニルチアゾール-4-カルボキシレート(13.1g、41.9mmol)およびメチルプロパルギルエーテル(7.1mL、83.9mmol)のジメトキシエタン(DME)(200mL)溶液に通してバブリングした。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I)(1.47g、2.2mmol)、銅(I)ヨウ化物(0.2g、1.1mmol)、およびTEA(29mL、210mmol)を添加し、反応混合物を16時間還流加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、H<sub>2</sub>O(200mL)に注ぎ、EtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。この粗生成物を、ペンタン/EtOAc(0-50%勾配)で溶出するMPLCで精製して、エチル5-(3-メトキシプロブ-1-イニル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキシレートを黄褐色固体(11g、収率88%)として得た。

## 【0268】

エチル5-(3-メトキシプロブ-1-イニル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキシレート(26.1g、86.6mmol)をEtOAc(350mL)に溶解させ、LCMSで不飽和物の完全還元が示されるまでバルーン圧下で4日間水素化した。3日目に、触媒を濾過により除去して、新しい触媒を添加し、混合物をバルーン圧下での水素化に再び供した。触媒をセライトのパッドに通して濾過して、除去した。フィルターパッドをEtOAcですすぎ、濾液を濃縮乾固した。この粗生成物をペンタン/EtOAcで溶出するMPLCで精製して、エチル5-(3-メトキシプロピル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキシレート(23.2g、収率88%)を得た。

## 【0269】

エチル5-(3-メトキシプロピル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキシレート(26.3g、76.1mmol)をTHF/MeOH(1:1、300mL)に溶解させ、LiOH(3.6g、152mmol)のH<sub>2</sub>O(75mL)溶液を添加した。この反応液を約5時間攪拌し、3NのHClを添加してpHを約3に調整した。この混合物をブラインに注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して、5-(3-メトキシプロピル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸(21g、収率99%)を黄褐色固体として得た。

## 【0270】

塩化オキサリル(67.2mmol、5.9mL)を5-(3-メトキシプロピル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキシレート(22.4mmol、6.2g)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)室温溶液にゆっくりと添加した。DMFを3滴添加すると、反応液は約20分間かけて均質になった。この反応液を3時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。粗生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150mL)に溶解させ、減圧下で濃縮した。この粗生成物

20

30

40

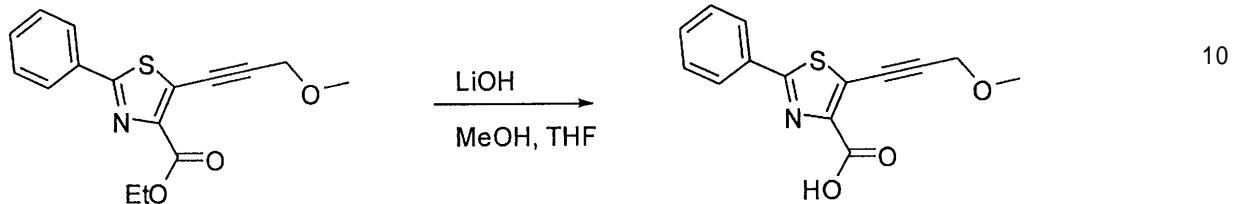
50

を E t O A c ( 1 5 0 m L ) に溶解させ、ブライン ( 2 × 1 0 0 m L ) で洗浄し、乾燥させ ( M g S O 4 ) 、減圧下で濃縮して、5 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - 塩化カルボニルを黄褐色固体 ( 6 . 6 g 、収率 9 9 % ) として得た。

## 【 0 2 7 1 】

5 - ( 3 - メトキシプロブ - 1 - イニル ) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - カルボン酸の調製

## 【 化 4 1 】

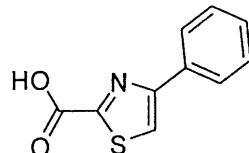


エチル 5 - ( 3 - メトキシプロブ - 1 - イニル ) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - カルボキシレート ( 7 0 1 m g 、 2 . 3 m m o l ) を T H F / M e O H ( 1 : 1 、 4 0 m L ) に溶解させ、 L i O H ( 1 6 7 m g 、 7 . 0 m m o l ) の H 2 O ( 1 0 m L ) 溶液を添加した。この反応液を約 1 6 時間攪拌し、 3 N の H C l を添加して p H を約 3 に調整した。この混合物をブラインに注ぎ、 E t O A c で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ ( M g S O 4 ) 、濃縮して、5 - ( 3 - メトキシプロブ - 1 - イニル ) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - カルボン酸 ( 6 3 6 m g 、 収率 9 9 % ) を黄褐色固体として得た。

## 【 0 2 7 2 】

4 - フェニルチアゾール - 2 - カルボン酸の調製

## 【 化 4 2 】



エチル - 4 - フェニルチアゾール - 2 - カルボキシレート ( 3 0 0 m g ) を T H F ( 4 m L ) と 1 N の N a O H 溶液 ( 1 m L ) の混合物中で 1 8 時間一晩攪拌した。 T H F を減圧下で除去し、この水溶液を 4 N の H C l で酸性化し、 C H 2 C l 2 で抽出し、 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、濃縮して、4 - フェニルチアゾール - 2 - カルボン酸を得た。これを次の工程にあるように用いた。

## 【 0 2 7 3 】

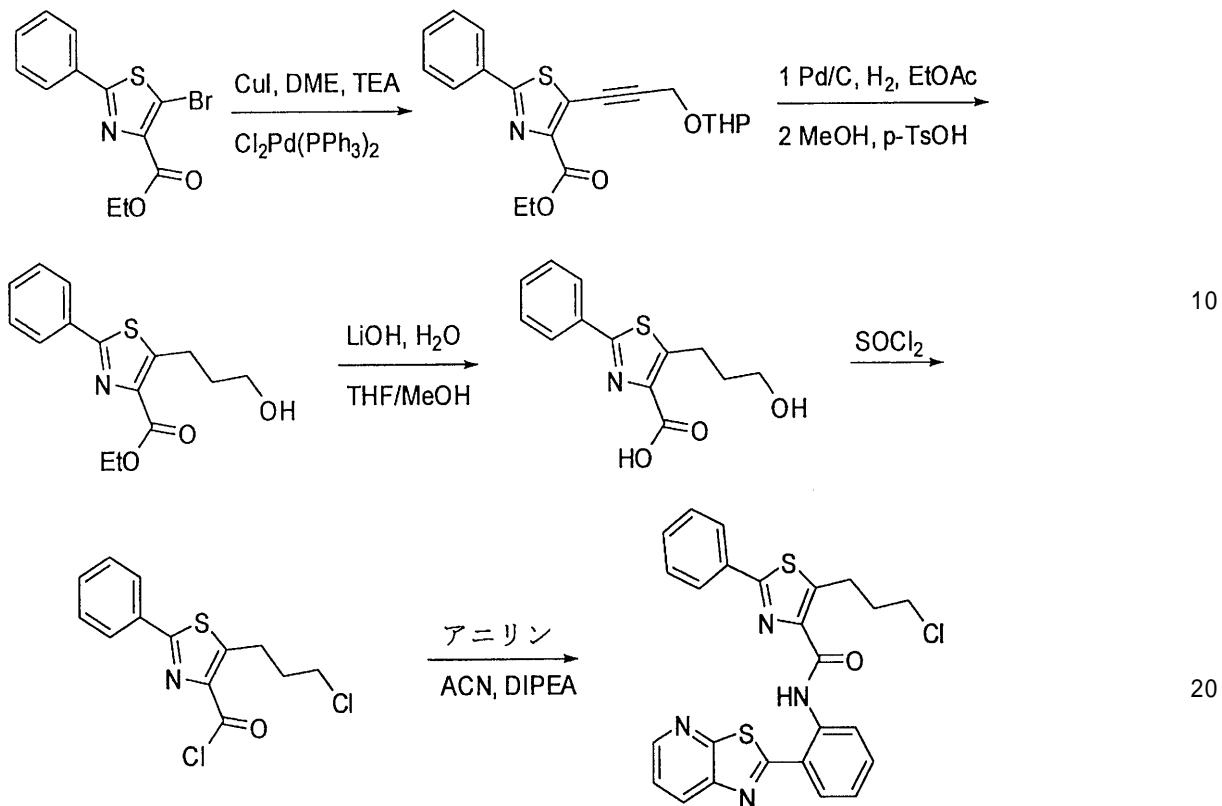
5 - ( 3 - クロロプロピル ) - 2 - フェニル - N - ( 2 - ( チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) フェニル ) チアゾール - 4 - カルボキサミドの調製

10

20

30

## 【化43】



窒素をエチル 5 - ブロモ - 2 - フェニルチアゾール - 4 - カルボキシレート (3.6 g、11.5 mmol) および 2 - (プロブ - 2 - イニルオキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン (3.3 mL、23.1 mmol) の THF (30 mL) 溶液に通してバブリングした。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (405 mg、0.6 mmol)、銅 (I) ヨウ化物 (55 mg、0.3 mmol)、およびトリエチルアミン (TEA) (8 mL、57.7 mmol) を添加し、反応混合物を、マイクロ波反応器中、100 で 30 分間加熱した。この反応混合物を H<sub>2</sub>O に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。この粗生成物をペンタン / EtOAc (0 - 50% 勾配) で抽出する MPLC で精製して、エチル 2 - フェニル - 5 - (3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) プロブ - 1 - イニル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (3.8 g、収率 88%) を得た。

## 【0274】

エチル 2 - フェニル - 5 - (3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) プロブ - 1 - イニル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (3.8 g、10.1 mmol) を MeOH / THF (1 : 1、60 mL) に溶解させ、LCMS で不飽和物の完全還元が示されるまでバルーン圧下で 4 日間水素化した。3 日目に、触媒を濾過により除去して、新しい触媒を添加し、混合物をバルーン圧下での水素化に再び供した。触媒をセライトのパッドに通して濾過して、除去した。フィルターパッドを EtOAc ですすぎ、濾液を濃縮乾固した。この粗生成物を MeOH に溶解させた。p - トルエンスルホン酸 (p - TsOH) (0.15 当量) を添加し、反応混合物を 16 時間攪拌した後、濃縮乾固した。粗残渣を EtOAc に溶かし、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。この粗生成物をペンタン / EtOAc (0 - 100% 勾配) で溶出する MPLC で精製して、予想される生成物のエチルエステルとメチルエステルの混合物 (1.9 g) を得た。

## 【0275】

上からの生成物混合物 (1.9 g) を THF / MeOH (1 : 1、30 mL) に溶解さ

10

20

30

40

50

せ、LiOH (313 mg, 13 mmol) のH<sub>2</sub>O (15 mL) 溶液を添加した。この反応液を約5時間攪拌し、3NのHClを添加してpHを約3に調整した。この混合物をブラインに注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して、5-(3-ヒドロキシプロピル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸 (1.7 g)を得た。

【 0 2 7 6 】

塩化チオニル(10mL)中の5-(3-ヒドロキシプロピル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸(850mg、3.2mmol)およびLiCl(3.2mmol)の混合物を16時間還流加熱した後、濃縮乾固した。この粗生成物をEtOAcに溶解させ、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮して、5-(3-クロロプロピル)-2-フェニルチアゾール-4-塩化カルボニル(906mg、収率99%)を得た。

10

〔 0 2 7 7 〕

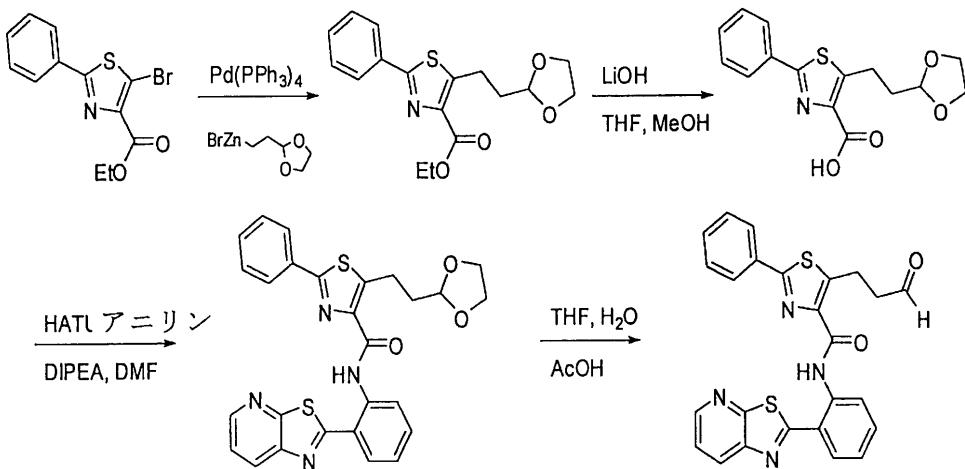
5 - (3 - クロロプロピル) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - 塩化カルボニル (906 mg, 3.2 mmol)、D I P E A (1.1 mL, 6.4 mmol)、および 2 - (チアゾロ[5,4-b]ピリジン - 2 - イル) アニリン b (585 mg, 2.6 mmol) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (12 mL) 懸濁液を 16 時間攪拌した。得られた沈殿を濾過で回収し、 $\text{CH}_3\text{CN}$  ですすぎ、乾燥させた。この粗生成物を DCM / MeOH (0 - 5 % 勾配) で溶出する MPLC で精製して、5 - (3 - クロロプロピル) - 2 - フェニル - N - (2 - (チアゾロ[5,4-b]ピリジン - 2 - イル) フェニル) チアゾール - 4 - カルボキサミド (316 mg、収率 26 %) を得た。

30

[ 0 2 7 8 ]

5 - ( 3 - オキソプロピル ) - 2 - フェニル - N - ( 2 - ( チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) フェニル ) チアゾール - 4 - カルボキサミドの調製

### 【化 4 4】



30

(2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル)亜鉛(II)プロミドのTHF溶液(35mL、17.3mmol)を、エチル5-プロモ-2-フェニルチアゾール-4-カルボキシレート(3.6g、11.5mmol)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(666mg、0.58mmol)のTHF(20mL)脱気溶液に添加した。この反応混合物を16間還流加熱した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に注いだ。この混合物をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。この粗生成物をペンタン/EtOAc(0-100%勾配)で溶出するMPLCで精製して、エチル5-(2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキシレート(2.0g、収率52%)を得た。

10

〔 0 2 7 9 〕

エチル 5 - ( 2 - ( 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル ) エチル ) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - カルボキシレート ( 2 . 6 g , 7 . 9 mmol ) を MeOH / THF ( 1 : 1 )

50

、60mL)に溶解させ、LiOH(378mg、15.7mmol)のH<sub>2</sub>O(15mL)溶液を添加した。この反応液を約5時間攪拌し、3NのHClを添加してpHを約3に調整した。この混合物をブラインに注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮させた。この粗生成物をEtOAcから結晶化して、5-(2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸(1.8g、収率75%)を得た。

## 【0280】

2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロスフェートメタンアミニウム(HATU)(669mg、1.8mmol)を、5-(2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸(504mg、1.7mmol)、DIPEA(613μL、3.5mmol)、および2-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンb(250mg、1.1mmol)のDMF(7mL)溶液に添加した。この反応混合物を16時間攪拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機画分をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。この粗生成物EtOHから結晶化して、5-(2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル)-2-フェニル-N-(2-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド(372mg、収率66%)を得た。

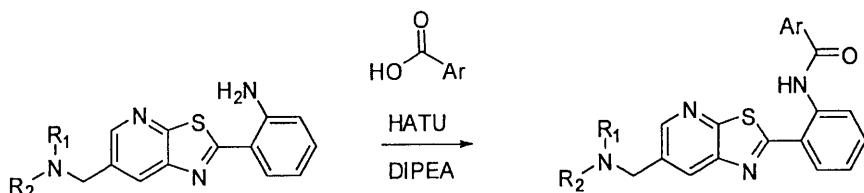
## 【0281】

5-(2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル)-2-フェニル-N-(2-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド(250mg、0.5mmol)を、THF(4mL)とAcOH(8mL)とH<sub>2</sub>O(0.5mL)の混合物に溶解させ、16時間還流加熱した後、濃縮乾固した。この残渣をEtOAcに溶解させ、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。この粗生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(0-5%勾配)で抽出させるMPLCで精製して、5-(3-オキソプロピル)-2-フェニル-N-(2-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド(200mg、収率87%)。

## 【0282】

アミド合成の一般的な方法A:

## 【化45】



アニリン(1当量)とカルボン酸(1~1.5当量)とHATU(1.5当量)とDIPEA(2.0当量)の混合物を、好適な溶媒(すなわち、DMF)中、室温で18時間攪拌した。水をこの反応混合物に添加して、生成物を沈殿させた。

## 【0283】

後処理1: 生成物が沈殿した場合は、濾過して回収し、水で洗浄し、メタノールまたはエタノールで加熱粉末化し、真空下で乾燥させて、所望のアミドを得た。必要な場合は、この生成物をクロマトグラフィーでさらに精製して、純度を高めた。

## 【0284】

後処理2: 得られた溶液が均質でなかった場合は、生成物を有機溶媒(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>またはEtOAc)で抽出し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。必要な場合は、その後、この粗生成物をクロマトグラフィーでさらに精製した。

10

20

30

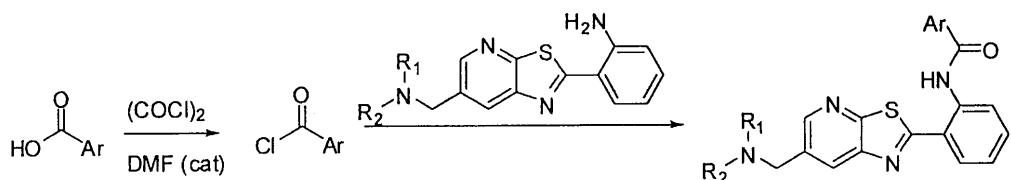
40

50

## 【0285】

アミド合成の一般的方法B:

## 【化46】



10

所望のカルボン酸（1.2～1.5当量）をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に懸濁し、塩化オキサリル（6当量）およびDMF（触媒）で1.5～18時間処理して、透明な溶液を得る。この溶液を濃縮乾固し、所望のアニリン（1.0当量）のピリジン懸濁液を添加し、反応混合物を室温で最大18時間攪拌するかまたはマイクロ波加熱した（160、10分）。生成物が溶液から沈殿する場合は、濾過して回収し、メタノールと共に蒸発させ、クロマトグラフィーで精製する。溶液から沈殿しない場合は、濃縮乾固し、粉末化した後、クロマトグラフィーで精製することができる。

## 【0286】

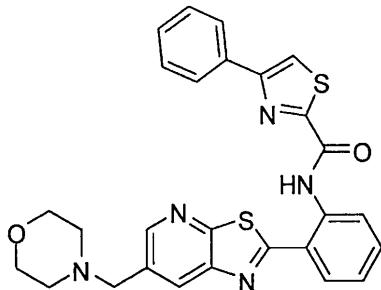
適当な酸をSOC<sub>1</sub><sub>2</sub>に懸濁し、数時間還流加熱して、酸塩化物も調製した。過剰なSOC<sub>1</sub><sub>2</sub>を減圧下で除去し、残渣をトルエンでチエイスする。得られた酸塩化物を真空中で乾燥させて、さらに精製することなく用いた。

20

## 【0287】

N-(2-(6-(モルフォリノメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)-4-フェニルチアゾール-2-カルボキサミドの調製

## 【化47】



30

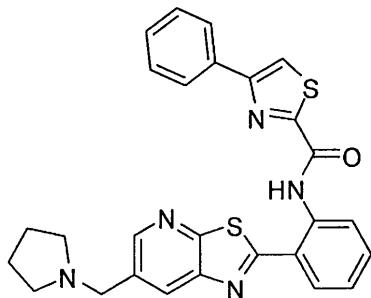
表題化合物は、2-(6-(モルフォリノメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび4-フェニルチアゾール-2-カルボン酸を用いて、アミド合成の一般的方法Aに従って調製された。水を添加する間に、生成物を沈殿により単離し、温メタノールで粉末化し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配0-10%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のメタノール）で精製した。C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>のMS計算値：513.13。実測値(M+H)<sup>+</sup> m/z = 514。

40

## 【0288】

4-フェニル-N-(2-(6-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)チアゾール-2-カルボキサミドの調製

## 【化48】



10

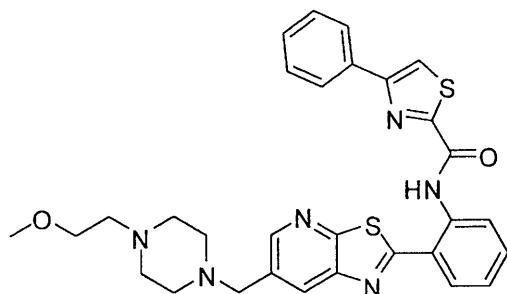
表題化合物は、2-(6-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび4-フェニルチアゾール-2-カルボン酸を用いて、アミド合成の一般的方法Aに従って調製された。水を添加する間に、生成物を沈殿により単離し、温メタノールで粉末化し、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配0-10%のCH<sub>2</sub>C<sub>1</sub>中の中のメタノール)で精製した。C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>のMS計算値: 497.13。実測値(M+H)<sup>+</sup> m/z = 498。

## 【0289】

N-(2-(6-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)-4-フェニルチアゾール-2-カルボキサミドの調製

20

## 【化49】



30

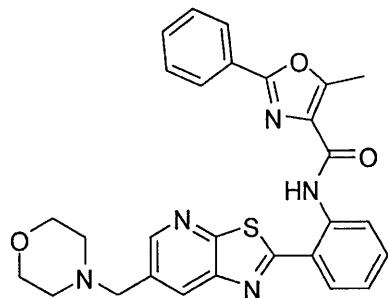
表題化合物は、2-(6-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび4-フェニルチアゾール-2-カルボン酸(1.5当量)を用いて、アミド合成の一般的方法Bに従って調製された。水を粗反応液に添加しても生成物が沈殿しなかった。そのため、これを濃縮し、温MeCN、MeCN/EtOAc/MeOH混合物、およびEtOAc/MeOHで順次粉末化した。得られた淡黄色固体をMeCN/水/HCl混合物で凍結乾燥させ、その後、分取HPLCで精製した。C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>のMS計算値: 570.19。実測値(M+H)<sup>+</sup> m/z = 571。

## 【0290】

5-メチル-N-(2-(6-(モルフォリノメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)-2-フェニルオキサゾール-4-カルボキサミドの調製

40

## 【化 5 0】



10

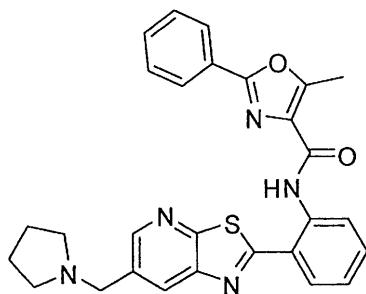
表題化合物は、2-(6-(モルフォリノメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-カルボン酸を用いて、アミド合成の一般的方法Aに従って調製された。水を添加する間に、生成物を沈殿により単離し、温メタノールで粉末化し、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配0-10%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のメタノール)で精製した。C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>SのMS計算値: 511.17。実測値(M+H)<sup>+</sup> m/z = 512。

## 【0291】

5-メチル-2-フェニル-N-(2-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミドの調製

20

## 【化 5 1】



30

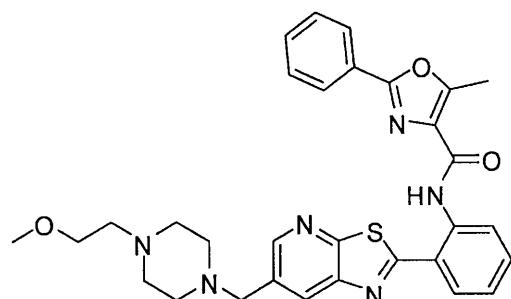
表題化合物は、2-(6-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-カルボン酸を用いて、アミド合成の一般的方法Aに従って調製された。水を添加する間に、生成物を沈殿により単離し、温メタノールで粉末化し、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配0-10%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のメタノール)で精製した。C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>SのMS計算値: 495.17。実測値(M+H)<sup>+</sup> m/z = 496。

## 【0292】

N-(2-(6-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)-5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-カルボキサミドの調製

40

## 【化 5 2】



50

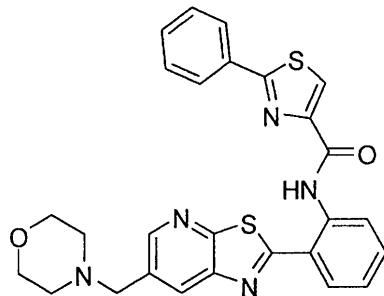
表題化合物は、2-(6-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-カルボン酸(1.5当量)を用いて、アミド合成の一般的方法Bに従って調製された。生成物を反応混合物から沈殿させ、濾過し、メタノールでチエイスした。この生成物を分取HPLCで精製した。C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>SのMS計算値: 568.23。実測値(M+H)<sup>+</sup> m/z = 569。

## 【0293】

N-(2-(6-(モルフォリノメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキサミドの調製

## 【化53】

10



表題化合物は、2-(6-(モルフォリノメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸を用いて、アミド合成の一般的方法Aに従って調製された。水を添加して、生成物を沈殿により単離し、温メタノールで粉末化し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解させ、希NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配0-10%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のメタノール)で精製した。C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>のMS計算値: 513.13。実測値(M+H)<sup>+</sup> m/z = 514。

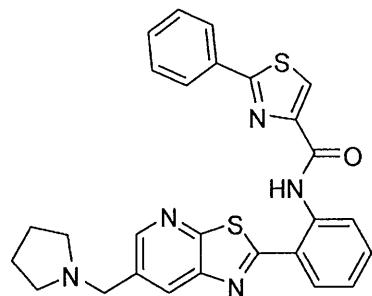
20

## 【0294】

2-フェニル-N-(2-(6-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミドの調製

## 【化54】

30



表題化合物は、2-(6-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸を用いて、アミド合成の一般的方法Aに従って調製された。水を添加して、生成物を沈殿により単離し、温メタノールで粉末化し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解させ、希NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配0-10%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のメタノール)で精製した。C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>のMS計算値: 497.13。実測値(M+H)<sup>+</sup> m/z = 498。

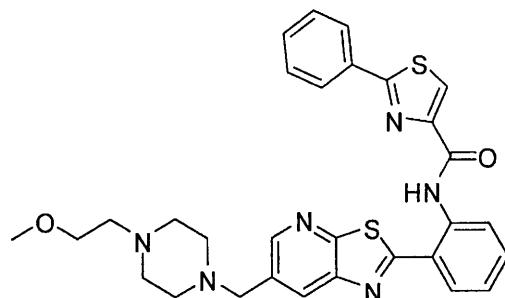
40

## 【0295】

N-(2-(6-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキサミドの調製

50

## 【化 5 5】



10

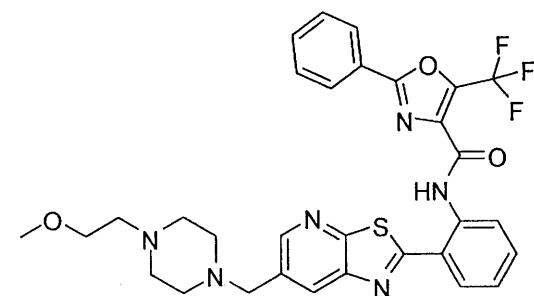
表題化合物は、2 - ( 6 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) アニリンおよび2 - フェニルチアゾール - 4 - カルボン酸 ( 3 当量 ) 、 H A T U ( 3 当量 ) および D I P E A ( 5 当量 ) を用いて、アミド合成の一般的な方法 A に従って調製された。水を添加する間に、生成物を沈殿により単離し、温メタノールで粉末化し、シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 0 - 10 % の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中のメタノール ) で精製した。 C <sub>3</sub> <sub>0</sub> H <sub>3</sub> <sub>0</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> の M S 計算値 : 570.19。実測値 ( M + H ) <sup>+</sup> m / z = 571。

## 【0296】

N - ( 2 - ( 6 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) フェニル ) - 2 - フェニル - 5 - ( トリフルオロメチル ) オキサゾール - 4 - カルボキサミドの調製

20

## 【化 5 6】



30

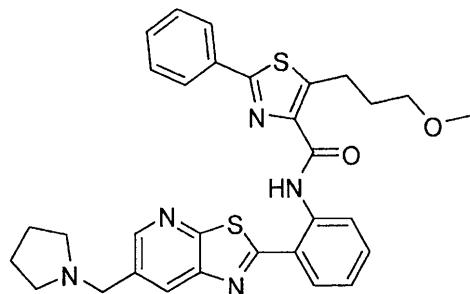
表題化合物は、2 - ( 6 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) アニリンおよび2 - フェニル - 5 - ( トリフルオロメチル ) オキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 . 5 当量 ) を用いて、アミド合成の一般的な方法 B に従って調製された。生成物を粗反応混合物から濾過し、メタノールとともに蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 0 - 10 % の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中のメタノール ) および分取 H P L C で精製した。 C <sub>3</sub> <sub>1</sub> H <sub>2</sub> <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S の M S 計算値 : 622.20。実測値 ( M + H ) <sup>+</sup> m / z = 623。

## 【0297】

5 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 2 - フェニル - N - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) フェニル ) チアゾール - 4 - カルボキサミドの調製

40

【化 5 7】



10

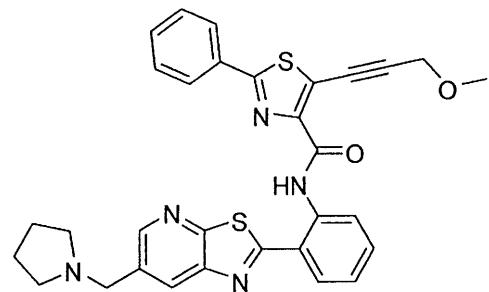
5 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - 塩化カルボニル ( 19 . 7 g, 66.6 mmol ) を、 2 - ( 6 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) アニリン ( 18.8 g, 60.5 mmol ) のアセトニトリル ( 300 mL ) 懸濁液に添加した。 D I P E A ( 24 mL, 136.3 mmol ) を添加し、 反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。得られた沈殿を濾過で回収し、 アセトニトリルですすいだ。この粗生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 200 mL ) で溶解させ、 フリットフィルターに通し、 真空下で乾燥させて、 生成物を黄褐色固体 ( 27 g ) として得た。 E t O A c ( 300 mL ) から再結晶化して、 表題化合物を白色個体 ( 25 g, 収率 72 % ) として得た。  $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$  の M S 計算値 : 569.19。 実測値 ( M + H )<sup>+</sup> m/z = 570。

20

【 0 2 9 8 】

5 - ( 3 - メトキシプロプ - 1 - イニル ) - 2 - フェニル - N - ( 2 - ( 6 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) フェニル ) チアゾール - 4 - カルボキサミドの調製

【化 5 8】



30

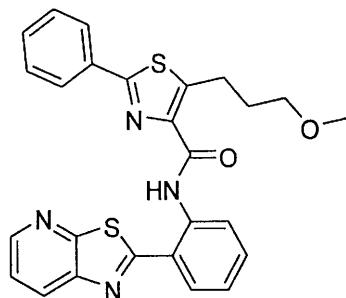
表題化合物は、2-(6-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび5-(3-メトキシプロピ-1-イニル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸を用いて、アミド合成の一般的な方法Aに従って調製された。生成物を後処理2を用いて単離し、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配0-10%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のメタノール)で精製し、次いでMeOHから再結晶化して、表題化合物(111mg、収率30%)を得た。C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>のMS計算値: 565.16。実測値(M+H)<sup>+</sup> m/z = 566。

40

【 0 2 9 9 】

5 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 2 - フェニル - N - ( 2 - ( チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) フェニル ) チアゾール - 4 - カルボキサミドの調製

## 【化 5 9】



10

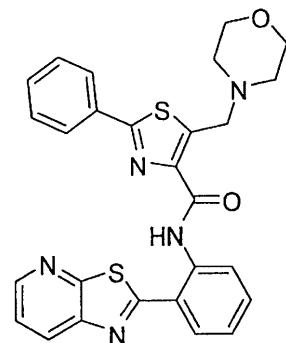
5 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - 塩化カルボニル ( 22.9 mg, 0.774 mmol ) を、 2 - ( チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) アニリン ( 14.1 mg, 0.619 mmol ) のアセトニトリル ( 15 mL ) 懸濁液に添加した。 D I P E A ( 16.2  $\mu$ L, 0.929 mmol ) を添加し、 反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。得られた沈殿を濾過で回収し、 アセトニトリルですすいで、 表題化合物を白色個体 ( 26.0 mg, 収率 86% ) として得た。 C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> の M S 計算値 : 486.12。 実測値 ( M + H )<sup>+</sup> m/z = 487。

## 【0300】

5 - ( モルフォリノメチル ) - 2 - フェニル - N - ( 2 - ( チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) フェニル ) チアゾール - 4 - カルボキサミドの調製

20

## 【化 6 0】



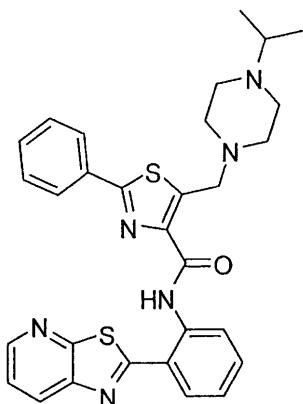
30

表題化合物は、 2 - チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) アニリンおよび 5 - ( モルフォリノメチル ) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - カルボン酸塩酸塩を用いて、 アミド合成の一般的な方法 B に従って調製された ( 39.0 mg, 収率 92% )。 C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> の M S 計算値 : 513.13。 実測値 ( M + H )<sup>+</sup> m/z = 514。

## 【0301】

5 - ( ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - フェニル - N - ( 2 - ( チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) フェニル ) チアゾール - 4 - カルボキサミドの調製

【化 6 1】



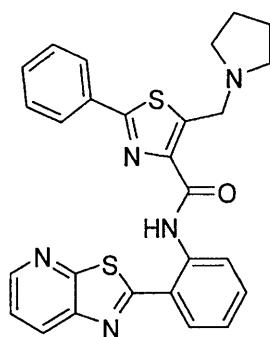
10

表題化合物は、2-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび5-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸塩酸塩を用いて、アミド合成の一般的方法Bに従って調製された(140mg、収率56%)。C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>のMS計算値: 554.19。実測値(M+H)<sup>+</sup> m/z = 555。

【 0 3 0 2 】

2 - フェニル - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - N - (2 - (チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル) フェニル) チアゾール - 4 - カルボキサミドの調製 20

【化 6 2】



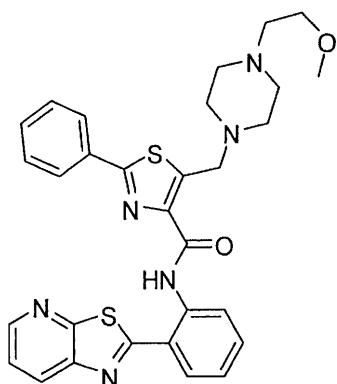
30

表題化合物は、2-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび2-フェニル-5-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾール-4-カルボキシレート塩酸塩を用いて、アミド合成の一般的方法Bに従って調製された(270mg、収率76%)。C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>のMS計算値: 497.13。実測値(M+H)<sup>+</sup> m/z = 498。

【 0 3 0 3 】

5 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - フェニル -  
N - ( 2 - ( チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) フェニル ) チアゾール - 4 - 40  
カルボキサミドの調製

【化63】



10

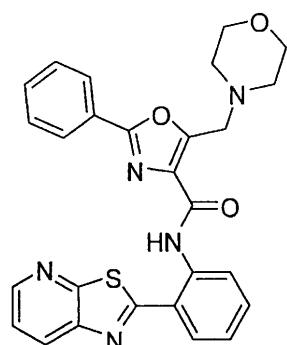
表題化合物は、2-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび5-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸塩酸塩を用いて、アミド合成の一般的な方法Bに従って調製された(140mg、収率35%)。C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>のMS計算値: 570.19。実測値(M+H)<sup>+</sup> m/z = 571。

【0304】

5-(モルフォリノメチル)-2-フェニル-N-(2-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミドの調製

20

【化64】



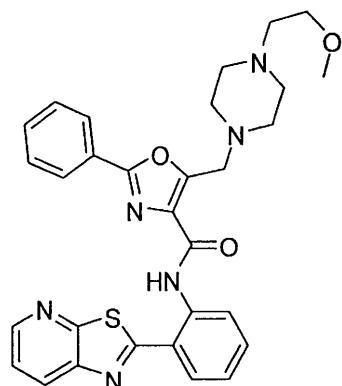
30

表題化合物は、2-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび5-(モルフォリノメチル)-2-フェニルオキサゾール-4-カルボン酸を用いて、アミド合成の一般的な方法Aに従って調製された(115mg、収率55%)。C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>SのMS計算値: 497.15。実測値(M+H)<sup>+</sup> m/z = 498。

【0305】

5-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-フェニル-N-(2-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミドの調製

## 【化 6 5】



10

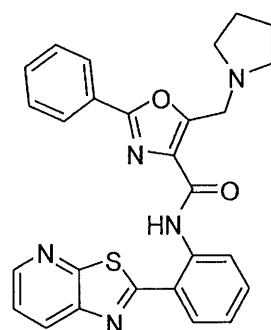
表題化合物は、2 - チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) アニリンおよび 5 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - カルボン酸を用いて、アミド合成の一般的方法 A に従って調製された ( 140 mg 、収率 25 % ) 。 C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S の MS 計算値 : 554.21 。実測値 ( M + H )<sup>+</sup> m/z = 555 。

## 【0306】

2 - フェニル - 5 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) - N - ( 2 - ( チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) フェニル ) オキサゾール - 4 - カルボキサミドの調製

20

## 【化 6 6】



30

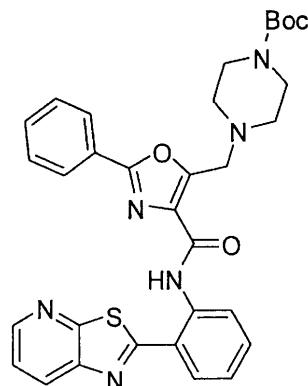
表題化合物は、2 - チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) アニリンおよび 2 - フェニル - 5 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) チアゾール - 4 - カルボキシレートを用いて、アミド合成の一般的方法 A に従って調製された ( 400 mg 、収率 83 % ) 。 C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S の MS 計算値 : 481.16 。実測値 ( M + H )<sup>+</sup> m/z = 482 。

## 【0307】

t e r t - ブチル 4 - ( ( 2 - フェニル - 4 - ( 2 - ( チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) フェニルカルバモイル ) オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

40

## 【化67】



10

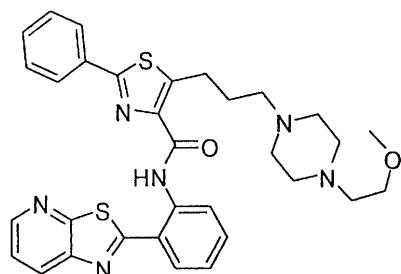
表題化合物は、2-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アニリンおよび5-((4-(tert-ブトキカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボン酸を用いて、アミド合成の一般的方法Aに従って調製された(270mg、収率45%)。C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>SのMS計算値: 596.22。実測値(M+H)<sup>+</sup> m/z = 597。

## 【0308】

5-(3-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-2-フェニル-N-(2-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミドの調製

20

## 【化68】



30

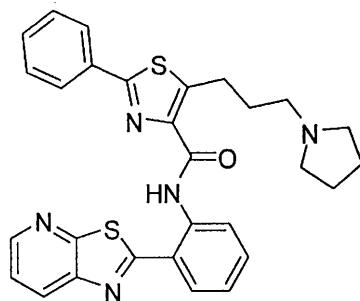
5-(3-クロロプロピル)-2-フェニル-N-(2-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド(316mg、0.67mmol)および1-(2-メトキシエチル)-ピペラジン(964mg、6.7mmol)のDMSO(12mL)溶液を70°で16時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、H<sub>2</sub>Oに注いだ。得られた固体を濾過で回収し、H<sub>2</sub>Oですすいだ。この粗生成物をDCM/MeOH+1%TEA(0-10%勾配)で溶出するMPLCで精製して、表題化合物(374mg、収率96%)を得た。C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>のMS計算値: 598.22。実測値(M+H)<sup>+</sup> m/z = 599。

## 【0309】

2-フェニル-5-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-N-(2-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミドの調製

40

## 【化 6 9】



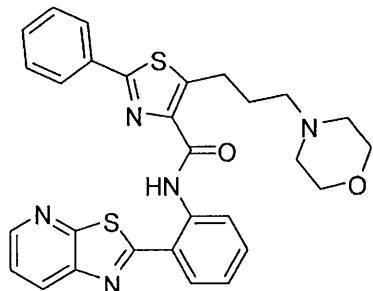
10

ピロリジン (88  $\mu$ L、1.06 mmol) を 5 - (3 - オキソプロピル) - 2 - フェニル - N - (2 - (チアゾロ [5,4-b] ピリジン - 2 - イル) フェニル) チアゾール - 4 - カルボキサミド (250 mg、0.53 mmol) および AcOH (127 mg、2.1 mmol) のジクロロエタン (DCE) (10 mL) 溶液に添加した。この反応混合物を1時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (449 mg、2.1 mmol) を添加し、16時間攪拌し続けた。この反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液に注ぎ、DCMで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。この粗生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH + 1% TEA (0 - 10% 勾配) で溶出する MPLC で精製して、表題化合物 (87 mg、収率 31%) を得た。C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> の MS 計算値: 525.17。実測値 (M + H)<sup>+</sup> m/z = 526。 20

## 【0310】

5 - (3 - モルフォリノプロピル) - 2 - フェニル - N - (2 - (チアゾロ [5,4-b] ピリジン - 2 - イル) フェニル) チアゾール - 4 - カルボキサミドの調製

## 【化 7 0】



30

表題化合物は、ピロリジンの代わりにモルフォリンを用いて、2 - フェニル - 5 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - N - (2 - (チアゾロ [5,4-b] ピリジン - 2 - イル) フェニル) チアゾール - 4 - カルボキサミドについて記載された手順により調製された (128 mg、収率 45%)。C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> の MS 計算値: 541.16。実測値 (M + H)<sup>+</sup> m/z = 542。 40

## 【0311】

## 実施例 2 . 生物学的活性

マススペクトロメトリーベースのアッセイを用いて、SIRT1活性の調節因子を同定した。このマススペクトロメトリーベースのアッセイでは、以下のような、20個のアミノ酸残基を有するペプチドが使用される: Ac - EEE - K (ビオチン) - GQSTSSHSK (Ac) Nle STEG - K (5TMR) - EEE - NH<sub>2</sub> (配列番号1)、ここで、K (Ac) はアセチル化リジン残基であり、Nle はノルロイシンである。このペプチドは、C末端においてフルオロフオアの5TMR (励起540 nm / 放出580 nm) で標識されている。このペプチド基質の配列は p53 をベースにしており、いくつかの修飾を有する。さらに、メチオニンは、合成および精製の間に酸化されやすい可能性があるので、この配列中に天然に存在するメチオニン残基をノルロイシンで置き換えた。

## 【0312】

50

マススペクトロメトリー アッセイを以下の通りに行なう。0.5  $\mu$ Mのペプチド基質および120  $\mu$ MのNAD<sup>+</sup>を、10 nMのSIRT1とともに、反応緩衝液(50 mM Tris-酢酸pH8、137 mM NaCl、2.7 mM KCl、1 mM MgCl<sub>2</sub>、5 mM DTT、0.05% BSA)中、25℃で25分間インキュベートする。試験化合物を上記のようにこの反応液に添加してもよい。Sirt1遺伝子を、T7プロモーターを含有するベクターにクローニングし、BL21(DE3)に形質転換する。SIRT1とともに25分間インキュベートした後、10  $\mu$ Lの10%ギ酸を添加して、反応を停止させる。反応液を密封して、後のマススペック分析のために凍結させる。基質ペプチドの質量の決定は、脱アセチル化ペプチド(生成物)と比較したときのアセチル化の度合い(すなわち、出発材料)の正確な決定を可能にする。

10

### 【0313】

サーチュイン活性の阻害の対照実験を、500 mMのニコチニアミド1  $\mu$ Lを陰性対照として反応の開始時に添加することにより実施する(例えば、最大サーチュイン阻害の決定を可能にする)。サーチュイン活性の活性化の対照実験を、アッセイの線形範囲内の所与の時点での基質の脱アセチル化の量を決定するために、10 nMのサーチュインタンパク質と、化合物の代わりの1  $\mu$ LのDMSOとを用いて実施する。この時点は、試験化合物に使用される時点と同じであり、線形範囲内で、エンドポイントは、速度の変化に相当する。

### 【0314】

上記のアッセイのために、SIRT1タンパク質を以下のように発現させ、精製した。Sirt1遺伝子を、T7プロモーターを含有するベクターにクローニングし、BL21(DE3)形質転換した。タンパク質を、1 mMのIPTGで誘導して、N-末端Hisタグ融合タンパク質として18 kDaで一晩発現させ、30,000  $\times$  gで回収した。細胞を、溶解緩衝液(50 mM Tris-HCl、2 mM Tris[2-カルボキシエチル]ホスフィン(TCEP)、10  $\mu$ M ZnCl<sub>2</sub>、200 mM NaCl)中のリゾチームで溶解させ、完全に溶解させるために10分間の超音波処理でさらに処理した。タンパク質をNi-NTAカラム(Amersham)で精製し、純粋なタンパク質を含有する画分をプールし、濃縮し、サイジングカラム(Sephadex S200 26/60 グローバル)にかけた。可溶性タンパク質を含有するピークを回収し、イオン交換カラム(MonoQ)にかけた。勾配溶出(200 mM - 500 mMのNaCl)により純粋なタンパク質が得られた。このタンパク質を濃縮し、透析緩衝液(20 mM Tris-HCl、2 mM TCEP)に対して一晩透析した。タンパク質を分注し、さらに使用するまで-80℃で凍結した。

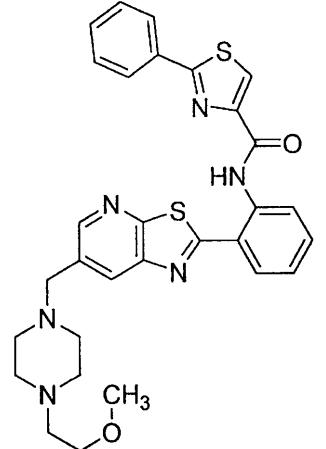
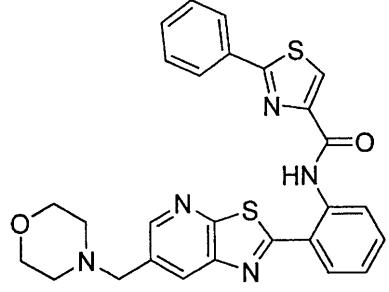
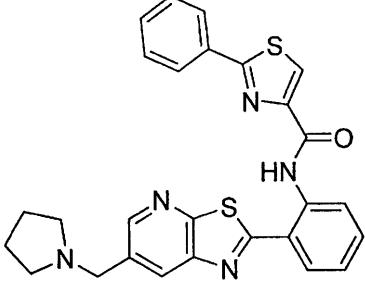
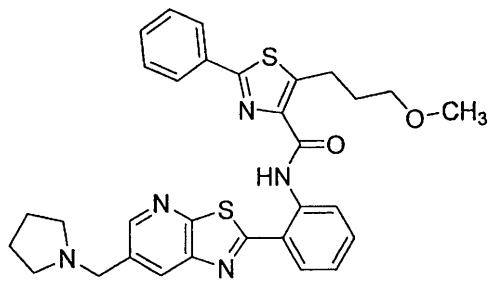
20

### 【0315】

SIRT1を活性化するサーチュイン調節化合物を、上記のアッセイを用いて同定した。これらを以下の表1に示す。活性化化合物のEC<sub>1.5</sub>値を、A(EC<sub>1.5</sub> = 1  $\mu$ M)、B(EC<sub>1.5</sub> > 1かつ< 10  $\mu$ M)、またはC(EC<sub>1.5</sub> > 10  $\mu$ M)で表す。活性化最大倍数パーセントをA(活性化倍数 300%)、B(活性化倍数 150%かつ< 300%)またはC(活性化倍数 < 150%)で表す。

30

【表1】

化合物番号	[M+H] <sup>+</sup>	構造	EC <sub>1.5</sub> (nM)	活性化倍数
1	571		A	A
2	514		A	A
3	498		A	B
4	570		A	B

化合物番号	[M+H] <sup>+</sup>	構造	EC <sub>1.5</sub> (nM)	活性化倍数
5	566		A	B
6	487		B	B
7	599		A	B
8	526		A	A
9	555		A	A



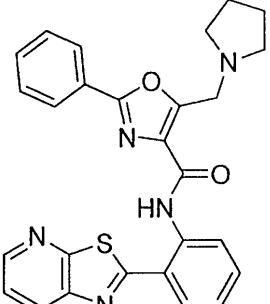
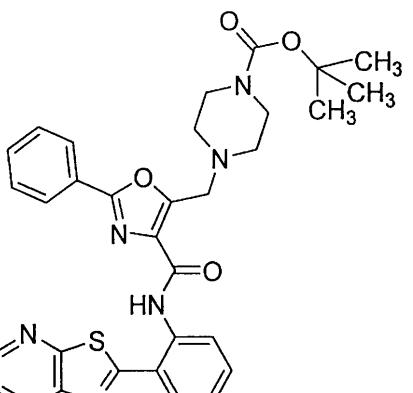
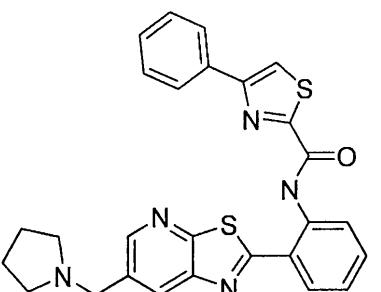
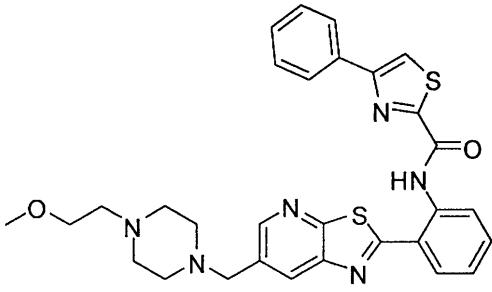
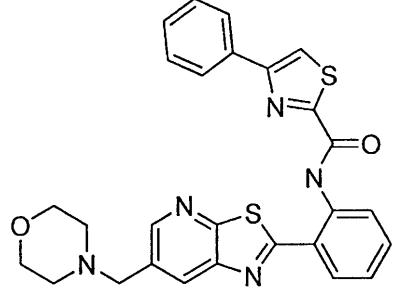
化合物番号	[M+H] <sup>+</sup>	構造	EC <sub>1.5</sub> (nM)	活性化倍数
15	569		A	B
16	512		A	B
17	496		B	A
18	498		C	C
19	555		C	C

10

20

30

40

化合物番号	[M+H] <sup>+</sup>	構造	EC <sub>1.5</sub> (nM)	活性化倍数
20	482		B	B
21	597		C	C
22	498		A	B
23	571		A	A
24	514		A	B

## 【 0 3 1 6 】

本発明の別の実施形態では、化合物は、表1中の化合物1、2、3、4、5、7、8、9、10、12、13、14、15、16、22、23および24のいずれか1つから選

択される。

【0317】

等価物

本発明は、特に、サーチュイン活性化化合物およびその使用方法を提供する。対象発明の特定の実施形態が論じられているが、上記の特定は説明的なものであり、制限的なものではない。この特定を概観すれば、本発明の多くのバリエーションが当業者に明白となるであろう。本発明の完全な範囲は、特許請求の範囲を等価物のその完全な範囲とともに、および本明細書をそのようなバリエーションとともに参照することにより決定されるべきである。

【0318】

10

参照による組込み

本明細書で言及した刊行物および特許は全て、以下に記載される項目を含め、あたかも各々の個々の刊行物または特許が参照により組み込まれることが具体的かつ個別的に示されるように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾がある場合は、本明細書に記載の任意の定義を含む、本出願が優先される。

【0319】

公的データベース、例えば、ゲノム科学研究所 (Institute for Genomic Research) (TIGR) ([www.tigr.org](http://www.tigr.org)) および/または米国立生物工学情報センター (National Center for Biotechnology Information) (NCBI) ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) が維持しているデータベース内のエントリーに対応したアクセスション番号に言及している任意のポリヌクレオチドおよびポリペプチド配列も、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0320】

以下のもの：PCT刊行物WO2005/002672号；WO2005/002555号；およびWO2004/016726号も、参照により本明細書に組み込まれる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 P 5/50 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
	A 6 1 P 5/50

- (72)発明者 クリストファー、オールマン  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ケンブリッジ、テクノロジー、スクエアー、200、スイト、300、ケアオブ、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
- (72)発明者 ジェレミー、エス . ディッシュ  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ケンブリッジ、テクノロジー、スクエアー、200、スイト、300、ケアオブ、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
- (72)発明者 プイ、イー、イン  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ケンブリッジ、テクノロジー、スクエアー、200、スイト、300、ケアオブ、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
- (72)発明者 ロバート、ビー . ペルニ  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ケンブリッジ、テクノロジー、スクエアー、200、スイト、300、ケアオブ、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

審査官 谷尾 忍

- (56)参考文献 国際公開第2007/019346 (WO, A1)  
特表2008-535790 (JP, A)  
特表2010-530432 (JP, A)  
国際公開第2007/019416 (WO, A1)  
国際公開第2007/019345 (WO, A1)  
国際公開第2007/019344 (WO, A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 5 1 3 / 0 4  
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7  
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6  
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )