

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-500357

(P2009-500357A)

(43) 公表日 平成21年1月8日 (2009. 1. 8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/05 (2006. 01)	A 6 1 K 31/05	4 B 0 1 8
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/706 (2006. 01)	A 6 1 K 31/706	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/04 (2006. 01)	A 6 1 P 3/04	4 C 2 0 6
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 248 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-519734 (P2008-519734)
 (86) (22) 出願日 平成18年7月7日 (2006. 7. 7)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年2月21日 (2008. 2. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/026272
 (87) 国際公開番号 W02007/008548
 (87) 国際公開日 平成19年1月18日 (2007. 1. 18)
 (31) 優先権主張番号 60/697, 443
 (32) 優先日 平成17年7月7日 (2005. 7. 7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/736, 528
 (32) 優先日 平成17年11月14日 (2005. 11. 14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/753, 606
 (32) 優先日 平成17年12月23日 (2005. 12. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

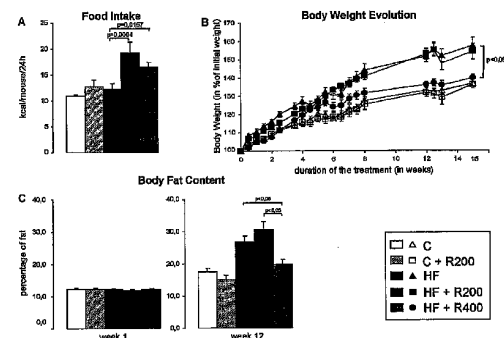
(71) 出願人 507239341
 サートリス ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139, ケンブリッジ, テクノロジー
 スクエア 200, スイート 300
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肥満、インスリン抵抗性障害およびミトコンドリア関連障害を処置または予防するための方法および関連する組成物

(57) 【要約】

本明細書中において、肥満および糖尿病のような代謝障害を処置または予防するための方法および組成物が提供される。方法は、SIRT1またはSIRT2のようなサーチュインの活性またはレベルを調節する工程を含み得る。例示的な方法は、細胞を、フラボン、スチルベン、フラバノン、イソフラボン、カテキン、カルコン、タンニンまたはアントシアニジンのようなサーチュイン活性化化合物またはニコチンアミドのような阻害性化合物と接触させる工程を含む。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

200 mg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定量のサーチュイン活性化化合物を含む薬学的投薬形態。

【請求項 2】

前記薬学的投薬形態が、500 mg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定量のサーチュイン活性化化合物を含む請求項 1 記載の薬学的投薬形態。

【請求項 3】

前記薬学的投薬形態が、1 g レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定量のサーチュイン活性化化合物を含む請求項 2 記載の薬学的投薬形態。

10

【請求項 4】

前記薬学的投薬形態が、2 g レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定量のサーチュイン活性化化合物を含む請求項 3 記載の薬学的投薬形態。

【請求項 5】

前記サーチュイン活性化化合物が天然に存在する請求項 1 記載の薬学的投薬形態。

【請求項 6】

前記サーチュイン活性化化合物がレスベラトロールまたはニコチンアミドリボシドである請求項 5 記載の薬学的投薬形態。

20

【請求項 7】

前記サーチュイン活性化化合物が天然には存在しない請求項 1 記載の薬学的投薬形態。

【請求項 8】

前記サーチュイン活性化化合物が式 1 ないし 25、30、32 ないし 65 および 69 ないし 88 の 1 つによって表される請求項 1 記載の薬学的投薬形態。

【請求項 9】

さらに、脂質降下剤、抗肥満剤もしくは抗糖尿病剤またはその組合せを含む請求項 1 記載の薬学的投薬形態。

【請求項 10】

30

前記抗肥満剤または抗糖尿病剤がクロム、脂肪結合ポリマー、炭水化物結合ポリマー、リパーゼ阻害剤、熱発生剤、カテコールアミン再摂取阻害剤、甲状腺ホルモン、スタチン、ナイアシン、カンナビノイド受容体モジュレーター、抗痙攣剤およびその組合せから選択される請求項 9 記載の薬学的投薬形態。

【請求項 11】

前記抗肥満剤または抗糖尿病剤が血圧、心拍数または双方を増加させる請求項 9 記載の薬学的投薬形態。

【請求項 12】

前記薬学的投薬形態が経口投与に適する請求項 1 記載の薬学的投薬形態。

【請求項 13】

40

前記薬学的投薬形態が持続放出投薬形態である請求項 1 記載の薬学的投薬形態。

【請求項 14】

前記薬学的投薬形態が急速溶解錠剤である請求項 1 記載の薬学的投薬形態。

【請求項 15】

処置を必要とする被験体において肥満を処置する方法であって、18 mg / kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有するサーチュイン活性化化合物の一定量を毎日該被験体に投与することを含む、方法。

【請求項 16】

処置を必要とする被験体においてインスリン抵抗性障害を処置する方法であって、18 mg / kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果

50

を有するサーチュイン活性化化合物の一定量を毎日該被験体に投与することを含む、方法。

【請求項 17】

高脂肪食を消費し、処置を必要とする被験体において肥満を処置する方法であって、一定量のサーチュイン活性化化合物を該被験体に投与することを含む、方法。

【請求項 18】

脂質が前記被験体の平均一日カロリー消費の少なくとも 30% に相当する請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

脂質が前記被験体の平均一日カロリー消費の少なくとも 40% に相当する請求項 18 記載の方法。

【請求項 20】

脂質が前記被験体の平均一日カロリー消費の少なくとも 50% に相当する請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

体重の低下または体重増加の予防を必要とする被験体において体重を低下させるか、または体重増加を予防する方法であって、18 mg/kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有するサーチュイン活性化化合物の一定量を該被験体に毎日投与することを含む、方法。

【請求項 22】

前記被験体が薬物からの体重増加を経験している請求項 21 記載の方法。

【請求項 23】

処置を必要とする被験体において肥満を処置する方法であって、有効量のサーチュイン活性化化合物を該被験体に投与することを含み、該被験体は、サーチュイン活性化化合物の存在下における体重喪失を引き起こすのに十分な程度まで、カロリー消費を低下させないか、活性を増大させないか、またはカロリー消費を低下させないことと活性を増大させないこととの組合せを生じる、方法。

【請求項 24】

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を含む、処置を必要とする被験体において低体温症を処置する方法。

【請求項 25】

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を含む、投与を必要とする被験体において膵臓β細胞を保護する方法。

【請求項 26】

前記サーチュイン活性化化合物が天然に存在する請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

前記サーチュイン活性化化合物がレスベラトロールまたはニコチンアミドリボシドである請求項 26 記載の方法。

【請求項 28】

前記サーチュイン活性化化合物が天然に存在しない請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

前記サーチュイン活性化化合物が式 1 ないし 25、30、32 ないし 65 および 69 ないし 88 の 1 つによって表される請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

さらに、脂質降下剤、抗肥満剤または抗糖尿病剤、またはその組合せを前記被験体に投与することを含む、請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 31】

前記抗肥満剤または抗糖尿病剤がクロム、脂肪結合ポリマー、炭水化物結合ポリマー、

10

20

30

40

50

リパーゼ阻害剤、熱発生剤、カテコールアミン再摂取阻害剤、甲状腺ホルモン、スタチン、ナイアシン、カンナビノイド受容体モジュレーター、抗痙攣剤およびその組合せから選択される請求項 30 記載の方法。

【請求項 32】

前記抗肥満剤または抗糖尿病剤が血圧、心拍数または双方を増加させる請求項 31 記載の方法。

【請求項 33】

前記被験体がヒトである請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 34】

前記被験体が農場動物またはコンパニオン動物である請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の方法。 10

【請求項 35】

前記サーチイン活性化化合物が毎日 1 回投与される請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 36】

前記サーチイン活性化化合物が毎日 2 回または 3 回投与される請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 37】

前記サーチイン活性化化合物が持続放出形態で投与される請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の方法。 20

【請求項 38】

哺乳動物による消費に適合した食品または飲料であって、該食品または飲料が 1 以上のサーチイン活性化化合物のサプリメントを含み、ここに、該食品または飲料中の該 1 以上のサーチイン活性化化合物の濃度が、 11 mg/g レスベラトロールのサーチイン活性化効果と等しいか、またそれよりも大きなサーチイン活性化効果を有する、食品または飲料。

【請求項 39】

哺乳動物による消費に適合した食品または飲料であって、該食品または飲料は 1 以上のサーチイン活性化化合物のサプリメントを含み、ここに、該食品または飲料はブドウ、マルベリー、ブルーベリー、ラズベリー、落花生、乳、酵母またはその抽出物を含まない、食品または飲料。 30

【請求項 40】

哺乳動物による消費に適合した飲料であって、該飲料の 8 フロイドオンス 1 人前が、 25 mg レスベラトロールのサーチイン活性化効果と同等またはそれよりも大きなサーチイン活性化効果を有する一定量のサーチイン活性化化合物を含む飲料。

【請求項 41】

哺乳動物による消費に適合した食品であって、該食品の 1 人前が、 100 mg レスベラトロールのサーチイン活性化効果と等しいか、またそれよりも大きなサーチイン活性化効果を有する一定量のサーチイン活性化効果を含む食品。

【請求項 42】

前記食品が 1 人前当たり 100 ないし 500 kcal を供給する請求項 41 記載の食品。 40

【請求項 43】

前記サーチイン活性化化合物が天然に存在する、請求項 32 ないし 36 いずれか 1 項に記載の食品または飲料。

【請求項 44】

前記サーチイン活性化化合物がレスベラトロールまたはニコチンアミドリボシドである請求項 37 記載の食品または飲料。

【請求項 45】

前記サーチイン活性化化合物が天然には存在しない請求項 38 ないし 42 いずれか 1 50

項に記載の食品または飲料。

【請求項 46】

前記サーチュイン活性化化合物が式 1 ないし 25、30、32 ないし 65 および 69 ないし 88 の 1 つによって表される、請求項 38 ないし 42 いずれか 1 項に記載の食品または飲料。

【請求項 47】

哺乳動物による消費に適合した食品または飲料であって、該食品または飲料は 1 以上の安定化されたサーチュイン活性化化合物のサプリメントを含む食品または飲料。

【請求項 48】

前記安定化されたサーチュイン活性化化合物が光、酸素または双方から物理的に保護されたサーチュイン活性化化合物である請求項 47 記載の食品または飲料。

10

【請求項 49】

前記安定化されたサーチュイン活性化化合物が、1 以上のサーチュイン活性化化合物と 1 以上の抗酸化剤との混合物を含む請求項 47 記載の食品または飲料。

【請求項 50】

前記サーチュイン活性化化合物が天然に存在する請求項 48 または 49 記載の食品または飲料。

【請求項 51】

前記サーチュイン活性化化合物がレスベラトロールまたはニコチンアミドリボシドである請求項 50 記載の食品または飲料。

20

【請求項 52】

前記サーチュイン活性化化合物が天然には存在しない請求項 48 または 49 記載の食品または飲料。

【請求項 53】

前記サーチュイン活性化化合物が式 1 ないし 25、30、32 ないし 65 および 69 ないし 88 の 1 つによって表される請求項 48 または 49 記載の食品または飲料。

【請求項 54】

前記安定化されたサーチュイン活性化化合物が、1 以上の酸素—または光—感受性部分に結合した化学的保護基を含む請求項 47 記載の食品または飲料。

【請求項 55】

30

さらに、1 以上の脂質降下剤、抗肥満剤または抗糖尿病剤、またはその組合せを含む請求項 38、39、40、41 および 47 いずれか 1 項に記載の食品または飲料。

【請求項 56】

前記抗肥満剤または抗糖尿病剤がクロム、脂肪結合ポリマー、炭水化物結合ポリマー、リパーゼ阻害剤、熱発生剤、カテコールアミン再摂取阻害剤、甲状腺ホルモン、スタチン、ナイアシン、カンナビノシド受容体モジュレーター、抗痙攣剤およびその組合せから選択される請求項 55 記載の食品または飲料。

【請求項 57】

前記抗肥満剤または抗糖尿病剤が血圧、心拍数または双方を増大させる請求項 55 記載の食品または飲料。

40

【請求項 58】

18 mg/kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定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毎日投与することを含む、増大したミトコンドリア活性から利益を受ける被験体において疾患または障害を処置するための方法。

【請求項 59】

前記サーチュイン調節化合物が、ミトコンドリア質量を増大させることなくミトコンドリア活性を増加させる請求項 58 記載の方法。

【請求項 60】

前記サーチュイン調節化合物がミトコンドリア質量を増加させる請求項 58 記載の方法

50

。

【請求項 6 1】

前記サーチュイン活性化化合物がサーチュイン蛋白質のデアセチラーゼ活性を増加させる請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 6 2】

前記サーチュイン活性化化合物が PGC-1 アルファの脱アセチル化を増大させる請求項 6 1 記載の方法。

【請求項 6 3】

前記サーチュイン調節化合物が天然に存在する請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 6 4】

前記サーチュイン活性化化合物がレスベラトロールまたはニコチンアミドリボシドである請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 6 5】

前記サーチュイン活性化化合物が天然には存在しない請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 6 6】

前記サーチュイン活性化化合物が式 1 ないし 2 5、3 0、3 2 ないし 6 5 および 6 9 ないし 8 8 の 1 つによって表される請求項 6 5 記載の方法。

【請求項 6 7】

さらに、以下：ビタミン、補因子または抗酸化剤の 1 以上を前記被験体に投与することを含む、請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 6 8】

さらに、以下：補酵素 Q₁₀、L-カルニチン、チアミン、リボフラビン、ナイアシンアミド、葉酸塩、ビタミン E、セレン、リボ酸、またはプレドニゾンの 1 以上を前記被験体に投与することを含む請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 6 9】

さらに、疾患または障害の症状を軽減する 1 以上の薬剤を前記被験体に投与することを含む、請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 7 0】

前記薬剤が発作、神経障害疼痛または心臓機能不全を軽減する請求項 6 9 記載の方法。

【請求項 7 1】

前記障害が、ミトコンドリア活性を減少させる医薬剤の投与に関連する請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 7 2】

前記医薬剤が逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、またはジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼ (DHOD) 阻害剤である請求項 7 1 記載の方法。

【請求項 7 3】

前記被験体がヒトである請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 7 4】

前記サーチュイン活性化化合物が毎日 1 回投与される請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 7 5】

前記サーチュイン活性化化合物が毎日 2 回または 3 回投与される請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 7 6】

前記サーチュイン活性化化合物が持続放出形態で投与される請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 7 7】

治療上有効量の少なくとも 1 つのサーチュイン活性化化合物を被験体に投与することを含む、運動性能または筋肉持続性を増強させるか、疲労を減少させるか、または疲労からの回復を増大させるための方法。

【請求項 7 8】

前記サーチュイン調節化合物がミトコンドリア活性を増加させる請求項 7 7 記載の方法

10

20

30

40

50

。

【請求項 79】

前記サーチュイン調節化合物がミトコンドリア質量を増加させる請求項 77 記載の方法

。

【請求項 80】

前記サーチュイン活性化化合物がサーチュイン蛋白質のデアセチラーゼ活性を増加させる請求項 77 記載の方法。

【請求項 81】

前記サーチュイン活性化化合物が PGC-1 アルファの脱アセチル化を増加させる請求項 80 記載の方法。

10

【請求項 82】

前記サーチュイン調節化合物が天然に存在する請求項 77 記載の方法。

【請求項 83】

前記サーチュイン活性化化合物がレスベラトロールまたはニコチンアミドリボシドである請求項 82 記載の方法。

【請求項 84】

前記サーチュイン活性化化合物が天然には存在しない請求項 77 記載の方法。

【請求項 85】

前記サーチュイン活性化化合物が式 1 ないし 25、30、32 ないし 65 および 69 ないし 88 の 1 つによって表される請求項 84 記載の方法。

20

【請求項 86】

前記被験体がヒトである請求項 77 記載の方法。

【請求項 87】

前記ヒトが運動選手である請求項 86 記載の方法。

【請求項 88】

前記治療上有効量が、18 mg/kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有するサーチュイン活性化化合物の量である請求項 77 記載の方法。

【請求項 89】

前記サーチュイン活性化化合物が毎日 1 回投与される請求項 88 記載の方法。

30

【請求項 90】

前記サーチュイン活性化化合物が毎日 2 回または 3 回投与される請求項 88 記載の方法

。

【請求項 91】

前記サーチュイン活性化化合物が持続放出形態で投与される請求項 77 記載の方法。

【請求項 92】

前記疲労が化学治療剤の投与に関連する請求項 77 記載の方法。

【請求項 93】

18 mg/kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定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毎日投与することを含む、運動性能または筋肉持続性が低下する状態を処置または予防するための方法。

40

【請求項 94】

前記状態が筋ジストロフィ、神経筋障害、マッカードル病、重症筋無力症、筋肉負傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、または加齢性筋肉減少症である請求項 93 記載の方法。

【請求項 95】

18 mg/kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定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毎日投与することを含む、低酸素症または虚血症に関連する筋肉組織損傷を処置または予防するた

50

めの方法。

【請求項 96】

治療上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を含む、被験体において筋肉 ATP レベルを増加させるための方法。

【請求項 97】

前記治療上有効量が、 18 mg/kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する前記サーチュイン活性化化合物の量である、請求項 96 記載の方法。

【請求項 98】

18 mg/kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定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毎日投与することを含む、被験体において細胞死または老化に関連する疾患または障害を処置または予防するための方法。

10

【請求項 99】

前記老化に関連する疾患が発作、心臓血管疾患、関節炎、高血圧、またはアルツハイマー病である請求項 98 記載の方法。

【請求項 100】

18 mg/kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定量のサーチュイン活性化化合物を毎日被験体に投与することを含む、被験体の寿命を延長するための方法。

20

【請求項 101】

18 mg/kg レスベラトロールと等しいか、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定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毎日投与することを含む、被験体において神経変性障害を処置または予防するための方法。

【請求項 102】

前記神経変性障害がアルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、ハンチントン病 (HD)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS; ルー・ゲーリグ病)、びまん性レビー小体病、舞蹈病有棘赤血球増加症、原発性側索硬化症、多発性硬化症 (MS) およびフリートライヒ運動失調よりなる群から選択される請求項 101 記載の方法。

【請求項 103】

18 mg/kg レスベラトロールと等しいか、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定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毎日投与することを含む、被験体において血液凝固障害を処置または予防するための方法。

30

【請求項 104】

前記血液凝固障害が血栓塞栓症、深静脈血栓症、肺塞栓症、発作、心筋梗塞、流産、抗トロンビン III 欠乏に伴う血栓形成傾向、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症、活性化されたプロテイン C に対する抵抗性、異常フィブリノーゲン血症、フィブリン溶解障害、ホモシステイン尿症、妊娠、炎症障害、骨髄増殖障害、動脈硬化症、狭心症、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、癌転移、鎌状赤血球症、糸球体腎炎、薬物誘導血小板減少症、および治療血餅溶解、あるいは血管形成術または外科的処置のよう

40

【請求項 105】

18 mg/kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定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毎日投与することを含む、眼の疾患または障害を処置または予防するための方法。

【請求項 106】

前記眼の疾患または障害が視覚損傷、緑内障、視神経炎、黄斑変性、または前方虚血性視神経障害よりなる群から選択される請求項 105 記載の方法。

【請求項 107】

前記視覚損傷が視神経または中枢神経系に対する損傷によって引き起こされる請求項 1

50

06記載の方法。

【請求項108】

前記損傷が高い眼内圧力、視神経の腫脹、または虚血症によって引き起こされる請求項107記載の方法。

【請求項109】

前記視覚損傷が網膜損傷によって引き起こされる請求項106記載の方法。

【請求項110】

前記損傷が、網膜への血流の障害、または黄斑の破壊によって引き起こされる請求項109記載の方法。

【請求項111】

10

18mg/kgレスベラトロールと同等な、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定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毎日投与することを含む、化学治療剤誘導神経障害を処置または予防するための方法。

【請求項112】

前記化学治療剤がビンカーアルカノイドまたはシスプラチンを含む請求項111記載の方法。

【請求項113】

20

18mg/kgレスベラトロールと同等な、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定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毎日投与することを含む、虚血性事象または疾患に関連する神経障害を処置または予防するための方法。

【請求項114】

前記虚血性事象が発作、（鬱血性心不全または心筋梗塞を含めた）冠動脈心臓疾患、発作、気腫、出血性ショック、不整脈（例えば、心房細動）、末梢血管疾患、または移植関連傷害である請求項113記載の方法。

【請求項115】

18mg/kgレスベラトロールと同等な、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定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毎日投与することを含む、ポリグルタミン疾患を処置または予防するための方法。

【請求項116】

30

前記ポリグルタミン疾患が脊髄延髄筋萎縮（ケネディー病）、ハンチントン病、室頂核脳幹淡蒼球萎縮（ホーリバー症候群）、脊髄小脳運動失調1型、脊髄小脳運動失調2型、脊髄小脳運動失調3型（マチャドーヨセフ病）、脊髄小脳運動失調6型、脊髄小脳運動失調7型、または脊髄小脳運動失調17型である請求項115記載の方法。

【請求項117】

前記方法が、さらに、治療上有効量のHDAC I / II阻害剤を投与することを含む請求項115記載の方法。

【請求項118】

40

前記化合物がサーチュイン蛋白質のレベルまたは活性の内の少なくとも1つを増加させる請求項98ないし117いずれか一記載の方法。

【請求項119】

前記化合物がサーチュイン蛋白質のデアセチラーゼ活性を増加させる請求項118記載の方法。

【請求項120】

前記サーチュイン蛋白質が哺乳動物蛋白質である請求項118記載の方法。

【請求項121】

前記サーチュイン蛋白質がヒトSIRT1である請求項118記載の方法。

【請求項122】

前記サーチュイン蛋白質がヒトSIRT3である請求項118記載の方法。

【請求項123】

50

前記化合物が、S I R T 1 および／または S I R T 3 蛋白質の脱アセチル化活性を増加させるのに有効な化合物の濃度にて、以下の活性：P I 3 キナーゼの阻害、アルドレクターゼの阻害、チロシンキナーゼの阻害、E G F R チロシンキナーゼのトランス活性化、冠動脈拡張、または鎮痙活性の 1 以上を実質的に有さない、請求項 1 1 8 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

(背景)

肥満は、25を超える体質量指標(BMI)によって特徴付けられる慢性疾患である。運動および節食習慣のような先天的および環境的双方の因子が該病気に寄与する。例えば、ホルモンレプチンは、脂肪の消費および節食挙動の調節に参与することが示されている。肥満のいくつかの動物モデルはレプチンおよび／またはレプチン受容体遺伝子における突然変異に由来する。個人のライフスタイルに影響するのに加えて、肥満は、インスリン抵抗性、I I 型糖尿病、膀胱病、高血圧、心臓血管疾患、高脂血症、睡眠無呼吸、冠動脈病、膝骨変形性関節炎、痛風、不妊、乳癌、子宮内膜癌、結腸癌、および下部背中疼痛を含めた多数の合併症および病気に導きかねない。

10

【0002】

糖尿病は、顕著に高い血糖またはテトアシドーシスによる急性徴候、またはならびに延長された高血糖状態またはグルコース耐性に由来する慢性的な一般的代謝異常を示す病気である。運動および節食習慣のような先天的および環境的双方の因子は該病気に寄与する。糖尿病の病理学的原因はインスリン生産的障害、分泌障害、または分泌されたインスリンの活性および感受性の低下である。糖尿病は、おおまかに、以下の2つのタイプにグループ分けされる；(I 型糖尿病としても知られる)インスリン依存性真性糖尿病および(I I 型糖尿病としても知られる)非インスリン依存性真性糖尿病。I I 型糖尿病の発生率は肥満患者において顕著に増加する。

20

【0003】

肥満についての治療は、一般には、被験体の食欲の抑制に向けられる。多数の食欲抑制剤が入手可能である(ジェチルプロピオンテヌエート、マジンドール、オルリスタッド、フェンジメトラジン、フェンテルミン、シブトラミン)が、これらの化合物は全ての被験体において効果的ではあり得ず、あるいは限定的な有効性であり得る。従って、肥満に対する新しい治療が要求される。

30

【0004】

糖尿病についての多数の治療がよく知られており、インスリン分泌を増加させるスルホニル尿素のような経口低血糖剤(例えば、トルブタミド、クロルプロバミドおよびグリベンクラミド)、グルコース摂取および資化を増大させるビグアミド(例えば、メトホルミンおよびブホルミン)、および α -グルコシダーゼ阻害剤(例えば、アカルボーズおよびボグリボーズ)を含む。加えて、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾンのようなチアゾリンジオンが、インスリン抵抗性を軽減するのに用いられる。しかしながら、チアゾリンジオン摂取は通常は体重増加に関連する。かくして、糖尿病についてのより効果的な療法に対する要望が依然として存在する。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

現在、合衆国における成人の8%および15%が、各々、糖尿病または肥満である。糖尿病、特にI I 型糖尿病、および増大している肥満に罹った個人の数と共に、これらの疾患を予防および治療する投薬に対する緊急を要する要望が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

(要旨)

1つの態様において、本発明は、高用量のサーチュイン(sirtuin)アクチベーター

50

ターを被験体に投与することによって、糖尿病および肥満のような代謝障害を治療および／または予防する方法を提供する。該サーチュインアクチベーターは、単独で、あるいはもう1つの脂質低下、抗肥満および／または抗糖尿病剤と組み合わせて投与することができる。サーチュインアクチベーターをもう1つの治療剤との組合せとして投与する場合、典型的には必要とされるよりも低い用量の治療剤を投与することが可能であろう。より低い用量の治療剤を用いることによって、そのような剤に関連し得る、高血圧、上昇した心拍数のような望ましくない副作用を低下または排除することが可能である。ある具体例において、サーチュイン活性化剤と抗糖尿病または抗肥満薬物との共投与は副作用を低下または排除することができる。何故ならば、サーチュインアクチベーターの活性は該治療剤に関連する副作用に逆作用し、またはそれを妨げるからである。

10

【0007】

他の態様において、本発明は、単一投与形態中に高用量のサーチュインアクチベーターを含む医薬組成物を提供する。そのような医薬組成物は、少なくとも約6ないし48時間以上に渡る維持された放出のために処方することができる。また、サーチュインアクチベーターを補足した食品または飲料のような栄養補給食品も提供される。

【0008】

もう1つの態様において、本発明は、高用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種々の疾患または障害を処置または予防するための方法を提供する。高用量のサーチュイン活性化化合物で治療することができる例示的な疾患または障害は、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、神経変性病、ミトコンドリア機能障害に関連する疾患または障害、化学療法誘導神経障害、虚血性事象に関連する神経障害、目の病気および／または障害、心臓血管疾患、血液凝固障害、炎症、および／または紅潮などを含む。後にさらに記載するように、該方法は、高用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む。

20

【0009】

ある態様において、高用量のサーチュイン活性化化合物は、単独で、あるいは他のサーチュイン調節化合物、または他の治療剤を含めた他の化合物と組み合わせて投与することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

(定義)

本明細書中で用いるように、以下の用語およびフレーズは以下に記載される意味を有すべきである。他の定義がない限り、本明細書中で用いる全ての技術および科学的用語は、当業者に通常理解されるのと同じの意味を有する。

【0011】

文脈が明瞭に他のことを指示しない限り、単数の形態「ある」および「該」は複数への言及を含む。

【0012】

用語「剤」は、本明細書中においては、化学的化合物、化学的化合物の混合物、(核酸、抗体、蛋白質またはその部分、例えば、ペプチドのような)生物学的マクロ分子、または細菌、植物、真菌、または動物(特に哺乳動物)細胞または組織のような生物学的材料から作製された抽出物を示すのに用いられる。そのような剤の活性は、被験体において局所的にまたは全身的に作用する生物学的に、生理学的に、または薬理的に活性な物質(または複数物質)である「治療剤」としてそれを適当なものとすることができる。

40

【0013】

「天然に生じる形態」は、化合物に言及する場合、それが天然で見出すことができる形態、例えば、組成物である化合物を意味する。例えば、レスベラトロールは赤ワインに見出すことができるので、それは天然に生じる形態で赤ワインに存在する。化合物は、もし、例えば、当該化合物は天然に当該化合物と共に見出される他の分子の少なくともいくつかから精製され、分離されているならば、天然に生じる形態ではない。「天然に生じる化

50

合物」とは、天然で見出すことができる化合物、すなわち、ヒトによって設計されていない化合物をいう。天然に生じる化合物はヒトによって、または天然によって作製されたものであり得る。

【0014】

「サーチュインモジュレーター」とは、サーチュイン蛋白質の機能的特性または生物学的活性をアップレギュレートし、（例えば、活性化または刺激し）、ダウンレギュレートし（例えば、阻害または抑制し）、あるいはそうでなければ変化させる化合物をいう。サーチュインモジュレーターは、サーチュイン蛋白質を直接的にまたは間接的に調節するように作用することができる。ある具体例において、サーチュインモジュレーターはサーチュインアクチベーターまたはサーチュイン阻害剤であり得る。

10

【0015】

用語「サーチュインアクチベーター」または「サーチュイン活性化化合物」とは、サーチュイン蛋白質のレベルを増大させる、および／またはサーチュイン蛋白質の少なくとも1つの活性を増大させる化合物をいう。例示的な具体例において、サーチュインアクチベーターは、サーチュイン蛋白質の少なくとも1つの生物学的活性を少なくとも約10%、25%、50%、75%、100%以上だけ増加させることができる。サーチュイン蛋白質の例示的な生物学的活性は、例えば、ヒストンおよびp53の脱アセチル化；寿命の延長；ゲノム安定性の増大；サイレンシング転写；および母および娘細胞の間の酸化された蛋白質の分離の制御を含む。例示的なサーチュイン活性化化合物は、例えば、式1ないし25、30、32ないし65、および69ないし88の群から選択される式を有する化合物を含む。

20

【0016】

「高用量のサーチュイン活性化化合物」とは、（例えば、ヒトにおける）18mg/kgレスバトロールのサーチュイン活性化効果と同等な、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有するサーチュインアクチベーターの量をいう。ある具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物とは、（i）経口、（ii）6ないし48時間にわたる持続放出形態から放出されて、および／または（iii）同等量の時間の間に投与される18mg/kgのレスバトロールのサーチュイン活性化効果と同等な、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有するサーチュインアクチベーターの量をいう。ある具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物とは、少なくとも約20、25、30、35、40、50、60、75、100、150mg/kg以上のサーチュイン活性化効果と同等な、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有するサーチュインアクチベーター、またはレスバトロールの量をいう。

30

【0017】

「サーチュイン活性化効果」とは、高用量のサーチュイン活性化化合物の投与に際して得られる1以上の治療効果のレベルまたは程度をいう。治療効果は、例えば、（i）活性、心拍数および／または血圧の増加無くして増大した脂肪および／またはカロリー含有量を有する食事を消費するに際して体重増加を予防または阻害すること；および／または（ii）改良された血中グルコースレベルを含む。そのような治療効果は、例えば、実施例に示されてた治療効果を含む。

40

【0018】

「サーチュイン阻害剤」とは、サーチュイン蛋白質レベルを減少させ、および／またはサーチュイン蛋白質の少なくとも1つの活性を減少させる化合物をいう。例示的な具体例において、サーチュイン阻害剤はサーチュイン蛋白質の少なくとも1つの生物学的活性を少なくとも約10%、25%、50%、75%、100%以上だけ減少させることができる。サーチュイン蛋白質の例示的な生物学的活性は、例えば、ヒストンおよびp53の脱アセチル化；寿命の延長；ゲノム安定性の増大；転写のサイレンシング；および母および娘細胞の間の酸化された蛋白質の分離の制御を含む。

【0019】

「サーチュイン蛋白質」とは、サーチュインデアセチラーゼ蛋白質ファミリーのメンバ

50

一、好ましくはS i r 2ファミリーをいい、これは、酵母S i r 2 (G e n B a n d アクセション番号P 5 3 6 8 5)、C. e l e g a n s S i r - 2. 1 (G e n B a n k アクセション番号N P _ 5 0 1 9 1 2)、およびヒトS I R T 1 (G e n B a n k アクセション番号N M _ 0 1 2 2 3 8およびN P _ 0 3 6 3 7 0 (またはA F 0 8 3 1 0 6))およびS I R T 2 (G e n B a n k アクセション番号N M _ 0 3 0 5 9 3およびA F 0 8 3 1 0 7)蛋白質を含む。他のファミリーメンバーは、「H S T 遺伝子」(S i r の2つのホモログ)と呼ばれる4つのさらなる酵母S i r 2様遺伝子H S T 1、H S T 2、H S T 3およびH S T 4、および5つの他のヒトホモログh S I R T 3、h S I R T 4、h S I R T 5、h S I R T 6およびh S I R T 7 (B r a c h m a n n ら (1995) G e n e s D e v. 9: 2888およびF r y e ら、(1999) B B R C 260: 273)を含む。好ましいサーチュインは、S I R T 3が有するような、S I R T 1に存在し、S I R T 2に存在しないN-末端配列の少なくとも一部を有するメンバーのような、S I R T 2に対するよりもS I R T 1に対してより大きな同様性を保有するもの、すなわち、h S I R T 1、および/またはS i r 2である。

【0020】

「S I R T 1蛋白質」とは、サーチュインデアセチラーゼのs i r 2ファミリーのメンバーをいう。1つの具体例において、S I R T 1蛋白質は酵母S i r 2 (G e n B a n k アクセション番号P 5 3 6 8 5)、C. e l e g a n s S i r - 2. 1 (G e n B a n k アクセション番号N P _ 5 0 1 9 1 2、ヒトS I R T 1 (G e n B a n k アクセション番号N M _ 0 1 2 2 3 8およびN P _ 0 3 6 3 7 0 (またはA F 0 8 3 1 0 6))、ヒトS I R T 2 (G e n B a n k アクセション番号N M _ 0 1 2 2 3 7、N M _ 0 3 0 5 9 3、N P _ 0 3 6 3 6 9、N P _ 0 8 5 0 9 6、およびA F 0 8 3 1 0 7)蛋白質、およびその同等体および断片を含む。もう1つの具体例において、S I R T 1蛋白質は、G e n B a n k アクセション番号N P _ 0 3 6 3 7 0、N P _ 5 0 1 9 1 2、N P _ 0 8 5 0 9 6、N P _ 0 3 6 3 6 9、およびP 5 3 6 8 5に記載されたアミノ酸配列よりなる、またはそれより実質的になる配列を含むポリペプチドを含む。S I R T 1蛋白質はG e n B a n k アクセション番号N P _ 0 3 6 3 7 0、N P _ 5 0 1 9 1 2、N P _ 0 8 5 0 9 6、N P _ 0 3 6 3 6 9、およびP 5 3 6 8 5に記載されたアミノ酸配列；1ないし約2、3、5、7、10、15、20、30、50、75以上の保存的アミノ酸置換を持つG e n B a n k アクセション番号N P _ 0 3 6 3 7 0、N P _ 5 0 1 9 1 2、N P _ 0 8 5 0 9 6、N P _ 0 3 6 3 6 9およびP 5 3 6 8 5に記載されたアミノ酸配列；G e n B a n k アクセション番号N P _ 0 3 6 3 7 0、N P _ 5 0 1 9 1 2、N P _ 0 8 5 0 9 6、N P _ 0 3 6 3 6 9、およびP 5 3 6 8 5に対して少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であるアミノ酸配列の全てまたは一部を含むポリペプチドおよびその機能的断片を含む。本発明のポリペプチドは、G e n B a n k アクセション番号N P _ 0 3 6 3 7 0、N P _ 5 0 1 9 1 2、N P _ 0 8 5 0 9 6、N P _ 0 3 6 3 6 9およびP 5 3 6 8 5のホモログ（例えば、オルソログおよびパラログ）、変種、または断片も含む。

【0021】

「サーチュインの生物学的に活性な部分」とは、脱アセチル化する能力のような生物学的活性を有するサーチュイン蛋白質の部分の部分をいう。サーチュインの生物学的に活性な部分は、サーチュインのコアドメインを含むことができる。例えば、S I R T 1核酸配列のヌクレオチド237ないし932によってコードされるS I R T 1蛋白質配列のアミノ酸62ないし293は、N A D⁺結合ドメインおよび基質結合ドメインを含む。従って、この領域はコアドメインと時々いわれる。コアドメインとも時々いわれるS I R T 1の他の生物学的活性な部分は、S I R T 1核酸配列のヌクレオチド834ないし1394によってコードされるS I R T 1蛋白質配列の約アミノ酸261ないし447；S I R T 1核酸配列のヌクレオチド777ないし1532によってコードされるS I R T 1蛋白質配列の約アミノ酸242ないし493；またはS I R T 1核酸配列のヌクレオチド813ないし1538によってコードされるS I R T 1蛋白質配列の約アミノ酸254ないし495を含

10

20

30

40

50

む。

【0022】

サーチインの「直接的アクチベーター」は、それに結合することによってサーチインを活性化する分子である。サーチインの「直接的阻害剤」は、それに結合することによってサーチインを阻害する分子である。

【0023】

用語「含む」および「含んでいる」は、包括的な開放された意味で用いられ、さらなるエレメントが含まれ得ることを意味する。

【0024】

用語「含めた」は、「限定されるものではないが含む」を意味するように用いられる。「含めた」または「限定されるものではないが含む」は相互交換可能ではないが用いられる。

10

【0025】

用語「パーセント同一」とは、2つのアミノ酸配列の間の、または、2つのヌクレオチド配列の間の配列同一性をいう。同一性は、各々、比較の目的で整列させることができる各配列における位置を比較することによって決定することができる。比較した配列における同等な位置が同一の塩基またはアミノ酸によって占められる場合、該分子はその位置において同一であり；同等な部位が同一または同様なアミノ酸残基（例えば、立体的および／または電子的性質が同様）によって占められる場合、該分子はその位置において相同（同様）ということができる。相同性、同様性、または同一性のパーセンテージとしての表現は、比較した配列によって保有される位置における同一または同様なアミノ酸の数の関数をいう。相同性、同様性または同一性のパーセンテージとしての表現は、比較した配列によって保有される位置における同一または同様なアミノ酸の数の関数をいう。FASTA、BLAST、またはENTREZを含めた種々の整列アルゴリズムおよび／またはプログラムを用いることができる。FASTAおよびBLASTはGCG配列分析パッケージ（University of Wisconsin, Madison, Wis.）の一部として入手可能であり、例えば、デフォルト設定で用いることができる。ENTREZはthe National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, MDを通じて入手可能である。1つの具体例において、2つの配列のパーセント同一性は、1のギャップ重みにてGCGプログラムによって決定することができ、例えば、各アミノ酸ギャップは、あたかもそれが2つの配列の間の単一アミノ酸またはヌクレオチドミスマッチであるかのように重み付けされる。

20

30

【0026】

整列のための他の技術はMethods in Enzymology, vol. 266: Computer Methods for Macromolecular Sequence Analysis (1966), ed. Doolittle, Academic Press, Inc., a division of Harcourt Brace & Co., San Diego, California, USAに記載されている。好ましくは、配列におけるギャップを許容する整列プログラムを利用して、配列を整列させる。The Smith-Watermanは、配列整列においてギャップを許容するアルゴリズムの1つのタイプである。Meth. Mol. Biol. 70: 173-187 (1997) 参照。また、Needleman and Wunsch整列方法を用いるGAPプログラムを利用して、配列を整列させることができる。別のサーチ戦略は、MASPARコンピュータで実行するMPSRCHソフトウェアを用いる。MPSRCHはSmith-Watermanアルゴリズムを用いて、実質的に平行なコンピュータで配列にスコアを与える。このアプローチは遠く関連するマッチを拾い出す能力を改良し、小さなギャップおよびヌクレオチド配列のエラーを特に許容する。核酸がコードするアミノ酸配列を用いて、蛋白質およびDNA双方のデータベースをサーチするこ

40

50

とができる。

【0027】

用語「ポリヌクレオチド」および「核酸」は相互交換可能に用いられる。それらはデオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチドいずれかの、いずれかの長さのヌクレオチドのポリマー形態、またはそのアナログをいう。ポリヌクレオチドはいずれかの三次元構造を有することができ、公知または非公知のいずれかの機能を行うことができる。以下にポリヌクレオチドの非限定的例を示す：遺伝子または遺伝子断片のコーディングまたは非コーディング領域、連鎖分析から定義された座（遺伝子座）、エクソン、イントロン、メッセンジャーRNA（mRNA）、トランスファーRNA、リボソームRNA、リボザイム、cDNA、組換えポリヌクレオチド、分岐したポリヌクレオチド、プラスミド、ベクター、いずれかの配列の単離されたDNA、いずれかの配列の単離されたRNA、核酸プローブ、およびプライマー。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチドおよびヌクレオチドアナログのような修飾されたヌクレオチドを含むことができる。もし存在すれば、ヌクレオチド構造に対する修飾を、ポリマーの組み立ての前または後に付与することができる。ヌクレオチドの配列は非ヌクレオチド成分によって中断することができる。ポリヌクレオチドは、標識成分とのコンジュゲーションによる等してさらに修飾することができる。用語「組換え」ポリヌクレオチドは、天然で起こらないか、あるいは非天然配置にてもう1つのポリヌクレオチドに連結されたゲノム、cDNA、半合成、または合成起源のポリヌクレオチドを意味する。

10

【0028】

「患者」、「被験体」または「宿主」とは、ヒトまたは非ヒトいずれかの動物をいう。非ヒト動物は農場動物（例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ）および愛玩動物（例えば、イヌ、ネコ）を含む。

20

【0029】

用語「実質的に相同な」は、アミノ酸配列に関連して用いる場合、相互に対して配列が実質的に同一であるか、または同様であり、1以上の（免疫学的を含む）生物学的活性の有用な程度まで立体配座の相同性、かくして、保持を生じさせる配列をいう。該用語は配列の共通の進化を黙認することを意図しない。

【0030】

用語「調節」は当該分野で認められており、応答のアップレギュレーション（すなわち、活性化または刺激）、ダウンレギュレーション（すなわち、阻害または抑制）、あるいは組み合わせてまたは別々のその2つをいう。

30

【0031】

用語「予防的」または「治療的」処置は当該分野で認められており、薬物の宿主への投与をいう。もしそれが望まない状態（例えば、宿主動物の病気または他の望まない状態）の臨床的発現に先立って投与されるならば、処置は予防的であり、すなわち、それは望まない状態を発生することに対して宿主を保護し、他方、もし望まない状態の発現の後に投与されるならば、該処置は治療的である（すなわち、存在する、望まない状態またはそれからの副作用を減少させ、軽減し、または維持することが意図される）。

【0032】

用語「哺乳動物」は当該分野で知られており、例示的な哺乳動物はヒト、霊長類、ウシ、ブタ、イヌ、ネコおよびげっ歯類（例えば、マウスおよびラットを含む）。

40

【0033】

用語「生物学的に利用可能な」は、化合物に言及する場合、当該分野で認識されており、それ、または投与される化合物の量の一部が、それが投与される被験体または患者によって吸収され、それに取り込まれ、またはそうでなければ、それに対して生理学的に利用可能であるようにする化合物の形態をいう。

【0034】

用語「医薬」とは、薬理学的効果を有するいずれの化合物もいう。例えば、用語医薬は、天然化合物、ならびに薬理学的効果を有する非天然化合物を含む。

50

【0035】

用語「医薬上許容される塩」は当該分野で認識されており、化合物の比較的非毒性の無機および有機酸付加塩、ならびに例えば、本明細書中に記載された組成物に含有されるものを含めた、塩の溶媒和物、共結晶、多形等をいう。

【0036】

用語「医薬上許容される担体」は当該分野で認識されており、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化物質のような、医薬上許容される物質、組成物またはビヒクルをいう。各担体は、主題の組成物およびその成分に対して適合し、かつ患者に有害でない意味で「許容できる」ものでなければならない。医薬上許容される担体として働くことができる物質のいくつかの例は：（１）ラクトース、グルコースおよびスクロースのような糖類；（２）トウモロコシ澱粉およびジャガイモ澱粉のような澱粉；（３）ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロースのようなセルロースおよびその誘導体；（４）粉末化トラガカント；（５）麦芽；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）カカオバターおよび坐薬ワックスのような賦形剤；（９）落花生油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油のような油；（１０）プロピレングリコールのようなグリコール；（１１）グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールのようなポリオール；（１２）オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルのようなエステル；（１３）寒天；（１４）水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムのような緩衝剤；（１６）パイロジェンフリー水；（１７）等張セーライン；（１８）リンゲル液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝溶液；および（２１）医薬処方で使用される他の非毒性の適合性物質を含む。

【0037】

用語「全身投与」、「全身投与された」、「末梢投与」および「末梢投与された」は当該分野で認識されており、それは患者の系に進入し、かくして、代謝および他の同様なプロセスに従うような、中枢神経系へ直接的に以外の主題の組成物、治療剤または他の物質の投与をいう。

【0038】

用語「非経口投与」および「非経口投与された」は当該分野で認識されており、通常は注射による腸および局所投与以外の投与の態様をいい、限定されるものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、クモ膜下腔内、鞘内、眼内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、鞘下、クモ膜下、脊髄内および胸骨内注射および注入を含む。

【0039】

「転写調節配列」は、それらが操作可能に連結した蛋白質コーディング配列の転写を誘導または制御する開始シグナル、エンハンサーおよびプロモーターのようなDNA配列をいうように明細書を通じて用いる上位概念的用語である。好ましい具体例において、組換え遺伝子の１つの転写は、その発現が意図される細胞型における組換え遺伝子の発現を制御するプロモーター配列（または他の転写調節配列）の制御下にある。また、組換え遺伝子は、本明細書中に記載された遺伝子の天然に生じる形態の転写を制御する配列と同一、またはそれとは異なる転写調節配列の制御下にあり得ることも理解されるであろう。

【0040】

「ベクター」は、挿入された核酸分子を宿主細胞、および／または宿主細胞の間に導入する自己複製核酸分子である。該用語は、核酸分子の細胞への挿入で第一に機能するベクター、核酸の複製で第一に機能するベクターの複製、およびDNAまたはRNAの転写および／または翻訳で機能する発現ベクターを含む。また、前記機能の位置を越えて提供するベクターも含まれる。本明細書中で用いるように、「発現ベクター」は、適当な宿主細胞に導入されると、ポリペプチドへと転写され翻訳され得るポリヌクレオチドと定義される。「発現系」は、通常、所望の発現産物を生じるように機能できる発現ベクターを含む適当な宿主細胞を含む。

【0041】

「ミトコンドリア機能のインジケータ」は、当業者が測定することができるミトコンドリア機能を示すいずれのパラメーターでもある。ある具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータはミトコンドリア電子輸送鎖酵素、クレブス回路酵素、ミトコンドリアマトリックス成分、ミトコンドリア膜成分またはATP生合成因子である。他の具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータは細胞当たりのミトコンドリア数、または細胞当たりのミトコンドリアの質量である。他の具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータはATP生合成因子である。他の具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータはミトコンドリア当たりのATPの量、単位ミトコンドリア質量当たりのATPの量、単位蛋白質当たりのATPの量、または単位ミトコンドリア蛋白質当たりのATPの量である。他の具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータはフリーラジカル生産を含む。他の具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータは上昇した細胞内カルシウムに対する細胞応答を含む。他の具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータは、非限定的例として、シトレートシンターゼ、ヘキソキナーゼ I I、チトクローム c オキシダーゼ、ホスホフルクトキナーゼ、グリセルアルデヒドリン酸デヒドロゲナーゼ、グリコーゲンホスホリラーゼ、クレアチンキナーゼ、NADHデヒドロゲナーゼ、グリセロール 3-リン酸デヒドロゲナーゼ、トリオースリン酸デヒドロゲナーゼまたはリンゴ酸デヒドロゲナーゼのようなミトコンドリア酵素の活性である。他の具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータは、患者における細胞当たりのミトコンドリアDNAの相対的または絶対的量である。

10

【0042】

20

「ミトコンドリア機能の改良」または「ミトコンドリア機能の改変」とは（a）低下したグルコース応答性および低下したミトコンドリア質量および／または損なわれたミトコンドリア機能を有する細胞におけるグルコース応答性の少なくとも1つのインジケータを正常なレベルに実質的に（例えば、統計学的に有意に、好ましくは予後、臨床的スコアまたは結果のような臨床的パラメーターの統計学的に有意な改良を促進するように）回復させること；または（b）各々、損なわれたミトコンドリア機能を有する細胞、または正常なミトコンドリア機能を有する細胞において、ミトコンドリア機能の少なくとも1つのインジケータを、正常なレベルまで実質的に（例えば、統計学的に有意に、好ましくは予後、臨床的スコアまたは結果のような臨床的パラメーターの統計学的に有意な改良を促進するように）回復させることまたは正常なレベルを超えてまたはそれ未満のレベルまで増加させることをいうことができる。改良されたまたは改変されたミトコンドリア機能は、ミトコンドリアおよびミトコンドリア外遺伝子および／またはそれらの遺伝子産物の間の直接的相互作用において、あるいは代謝産物、異化産物、基質、前駆体、補因子などを含めた、そのような相互作用の結果として形成され得る中間体の間の相互作用の結果として起こる構造的または機能的変化においてミトコンドリア外の構造または事象の変化から、ならびにミトコンドリアの構造または事象から由来することができる。

30

【0043】

「損なわれたミトコンドリア機能」は、生物学的源のいくつかまたは全ての細胞における、いずれかの呼吸器系、代謝または他の生化学的または生物物理学的活性のレベルおよび／または速度の十分なまたは部分的な減少、阻害、緩和、喪失または他の損傷を含むことができる。非限定的例として、顕著に損なわれた電子輸送鎖（ETC）活性は、増大した反応性酸素種（ROS）または欠陥的酸化的リン酸化の発生がそうであるように、損なわれたミトコンドリア機能に関連付けることができる。さらなる例として、酵素的または非酵素的メカニズムによるかは問わず、細胞内での、改変されたミトコンドリア膜ポテンシャル、アポトーシス経路の誘導、および非典型的な化学的および生化学的架橋種の形成は、全て、ミトコンドリア機能を示すものとみなすことができる。損なわれたミトコンドリア機能のこれらおよび他の非限定例は、以下により詳細に記載される。

40

【0044】

疾患または病気の「治療」とは、疾患または病気の治癒、ならびに疾患または病気の少なくとも1つの兆候の軽減をいう。

50

【0045】

用語「シス」は当該分野で認識されており、原子または基が二重結合の同一側にあるような二重結合の周りの2つの原子または基の配置をいう。シス立体配置は、しばしば、(Z) 立体配置と標識される。

【0046】

用語「トランス」は当該分野で認識されており、原子または基が二重結合の反対側にあるような、二重結合の周りの2つの原子または基の配置をいう。トランス立体配置は、しばしば、(E) 立体配置と標識される。

【0047】

用語「共有結合」は当該分野で認識されており、2つの原子の間の結合をいい、ここに、電子は2つの原子の双方の核に静電的に引き付けられ、核の間の増大した電子密度の正味の効果は核間反発を釣り合わせる。用語「共有結合」は、結合が金属イオンとであると配位結合を含む。

【0048】

用語「治療剤」は当該分野で認識されており、被験体において局所的にまたは全身的に作用する生物学的に、生理学的に、または薬理学的に活性な物質であるいずれの化合物もいう。該用語は、病気の診断、治療、緩和、処置または予防において、あるいは動物またはヒトにおける望ましい身体的または精神的発達および／または状態の増強で用いることを意図するいずれの物質も意味する。

【0049】

用語「治療効果」は当該分野で認識されており、薬理学的に活性な物質によって引き起こされた、動物、特に哺乳動物より特別にはヒトにおける局所的または全身の効果をいう。フレーズ「治療的に有効な量」は、いずれの処置にも適応可能な合理的利益／危険性比率においていくらかの所望の局所的または全身的效果を生じるそのような物質の量を意味する。そのような物質の治療的に有効な量は、当業者が容易に決定することができる、治療すべき被験体および病気状態、被験体の体重および年齢、病気状態の重症度、投与の方法などに応じて変化するであろう。例えば、本明細書中に記載されたある種の組成物は、当該処置に適応できる合理的な利益／危険性比率において、代謝障害もしくは糖尿病またはその合併症に対して所望の効果を生じるのに十分な量で投与することができる。

【0050】

用語「合成」は当該分野で認識されており、イン・ビトロの化学的または酵素的合成による生産をいう。

【0051】

用語「メソ化合物」は当該分野で認識されており、少なくとも2つのキラル中心を有するが、対称の面または点によりアキラルである化学的な化合物をいう。

【0052】

用語「キラル」は当該分野で認識されており、鏡像パートナーの非重畳性の特性を有する分子をいい、他方、用語「アキラル」とは、それらの鏡像パートナー上に重ねることができる分子をいう。「プロキラル分子」は、特定のプロセスにおいてキラル分子に変換される能力を有する分子である。

【0053】

用語「立体異性体」は当該分野で認識されており、同一の化学的構成を有するが、空間における原子または基の配置に関して異なる化合物をいう。特に、「エナンチオマー」とは、相互の重ねることができない鏡像である化合物の2つの立体異性体をいう。他方、「ジアステレオマー」とは、非対称の2以上の中心を持つ立体異性体をいい、その分子は相互の鏡像ではない。

【0054】

さらに、「立体選択的プロセス」は、その生成物の他の可能な立体異性体に優先して反応生成物の特定の立体異性体を生じるプロセスである。「エナンチオ選択的プロセス」は、反応生成物の2つの可能なエナンチオマーのうちの1つの生産に好都合なプロセスであ

10

20

30

40

50

る。

【0055】

用語「レジオ異性体」は当該分野で認識されており、同一の分子式を有するが、原子の結合性が異なる化合物をいう。従って、「レジオ選択的プロセス」は、他のものよりも特定のレジオ異性体の生産に好都合なプロセスであり、例えば、該反応はある種のレジオ異性体の収率の統計学的に有意な増加を生じる。

【0056】

用語「エピマー」は当該分野で認識されており、同一の化学的構成を持ち、かつ1を超える立体中心を含むが、これらの立体中心の唯1つにおいて立体配置が異なる分子をいう。

10

【0057】

用語「ED₅₀」は当該分野で認識されている。ある具体例において、ED₅₀はその最大応答または効果の50%を生じる薬物の用量、あるいは別法として、テスト被験体または製剤の50%において所定の応答を生じる用量を意味する。用語「LD₅₀」は当該分野で認識されている。ある具体例において、LD₅₀はテスト被験体の50%において致死性である薬物の用量を意味する。用語「治療指標」は、LD₅₀/ED₅₀として定義される、薬物の治療指標をいう当該分野で認識された用語である。

【0058】

用語「構造-活性関係」または「SAR」は当該分野で認識されており、薬物または他の化合物の分子構造の変化がその生物学的活性、例えば、受容体、酵素、核酸または他の標的などとのその相互作用を変化させる様式をいう。

20

【0059】

用語「脂肪族」は当該分野で認識されており、線状、分岐状、環状のアルカン、アルケン、またはアルキンをいう。ある具体例において、本発明の化合物における脂肪族基は線状または分岐状であって、1ないし約20の炭素原子を有する。

【0060】

用語「アルキル」は当該分野で認識されており、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基を含めた飽和脂肪族基を含む。ある具体例において、直鎖または分岐鎖アルキルはその骨格において約30以下の炭素原子を有し（例えば、直鎖についてはC₁-C₃₀、分岐鎖についてはC₃-C₃₀）、別法として約20以下の炭素原子を有する。同様に、シクロアルキルはそれらの環構造中に約3ないし約10の炭素原子を有し、別法として、環構造中に約5、6または7の炭素を有する。

30

【0061】

用語「アラルキル」は当該分野で認識されており、アリール基（例えば、芳香族またはヘテロ芳香族基）で置換されたアルキル基をいう。

【0062】

用語「アルケニル」および「アルキニル」は当該分野で認識されており、長さおよび前記したアルキルに対する可能な置換が類似しているが、各々、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む不飽和脂肪族基をいう。

40

【0063】

炭素の数が特定されているのでなければ、「低級アルキル」とは、その骨格構造において、1ないし約10の炭素、別法として、1ないし約6の炭素原子を有する以外は前記定義のアルキル基をいう。同様に、「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は同様な鎖の長さを有する。

【0064】

用語「ヘテロ原子」は当該分野で認識されており、炭素または水素以外のいずれかの元素の原子をいう。例示的なヘテロ原子はホウ素、窒素、酸素、リン、硫黄およびセレンを含む。

【0065】

50

用語「アリアル」は当該分野で認識されており、0ないし4個のヘテロ原子を含むことができる5-、6-および7-員の単一環法芳香族基、例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピレン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジン等をいう。環構造中にヘテロ原子を有するアリアル基は「アリアル複素環」または「ヘテロ芳香族」ともいうことができる。芳香族環は前記した置換基、例えば、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などで1以上の環位置が置換されていてもよい。用語「アリアル」は、2以上の炭素が2つの隣接する環で共通する2以上の環状の環（該環は「縮合した環」である）を有する多環系も含み、ここに、該環の少なくとも1つは芳香族であり、例えば、他の環はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリアルおよび／またはヘテロシクリルであってよい。化合物77ないし88において、「アリアル」は、炭素環および複素環の芳香族基を共にいうことを意図する。

10

【0066】

用語オルト、メタおよびパラは当該分野で認識されており、各々、1, 2-, 1, 3-および1, 4-置換ベンゼンをいう。例えば、名称1, 2-ジメチルベンゼンおよびオルト-ジメチルベンゼンは同義語である。

20

【0067】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環基」は当該分野で認識されており、3-ないし約10-員の環構造、別法として、3-ないし約7-員の環をいい、その環構造は1ないし4のヘテロ原子を含む。複素環は多環であってもよい。ヘテロシクリル基は、例えば、チオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサントエン、フェノキサントエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキソラン、チオラン、オキサゾール、ペペリジン、ペペラジン、モルホリン、ラクトン、アザチジノンおよびピロリジノンのようなラクタム、スルタム、スルトン等を含む。複素環基は、前記したような置換基、例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などで1以上の位置が置換されていてもよい。

30

【0068】

用語「ポリシクリル」または「多環基」は当該分野で認識されており、2以上の炭素が2つの隣接する環で共通である。例えば、該環は「縮合した環」である2以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリアルおよび／またはヘテロシクリル）をいう。隣接しない原子を通じて結合した環は「ブリッジド」環といわれる。多環の環の各々は、前記した置換基、例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドロイル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族もしくはヘテロ芳香族基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ で置換されていてもよい。

40

【0069】

50

用語「炭素環」は当該分野で認識されており、環の各原子が炭素である芳香族または非芳香族環をいう。

【0070】

用語「ニトロ」は当該分野で認識されており、 $-\text{NO}_2$ をいい；用語「ハロゲン」は当該分野で認識されており、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ または $-\text{I}$ をいい；用語「スルフヒドリル」は当該分野で認識されており、 $-\text{SH}$ をいい；用語「ヒドロキシル」は $-\text{OH}$ を意味し；および用語「スルホニル」は当該分野で認識されており、 $-\text{SO}_2-$ をいう。「ハライド」はハロゲンの対応するアニオンを示し、および「プソイドハライド」はCotton

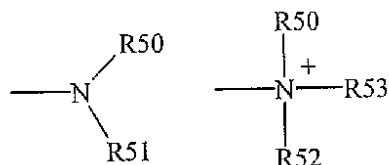
and Wilkinsonによる"Advanced Inorganic Chemistry"の560に記載された定義を有する。 10

【0071】

用語「アミン」、「アミノ」は当該分野で認識されており、置換されていないおよび置換されたアミン双方、例えば、一般式：

【0072】

【化1】



20

〔式中、R50、R51およびR52は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R61}$ 、を表し、あるいはそれらが結合したN原子と一緒にあってR50
 およびR51は環構造中に4ないし8の原子を有する複素環を完成させ；R61はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環を表し；およびmは0、または1ないし8の範囲の整数である〕

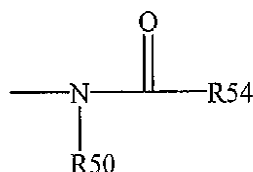
によって表すことができる基をいう。ある具体例において、R50またはR51の一方のみがカルボニルであってよく、例えば、R50、R51および窒素は一緒になってイミドを形成しない。他の具体例において、R50およびR51（および、所望により、R52）は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、または $-(\text{CH}_2)_m-\text{R61}$ を表す。かくして、用語「アルキルアミン」は、それに結合した置換されたまたは置換されていないアルキルを有する前記定義のアミン基を含み、すなわち、R50およびR51の少なくとも一方はアルキル基である。 30

【0073】

用語「アシルアミノ」は当該分野で認識されており、一般式：

【0074】

【化2】



40

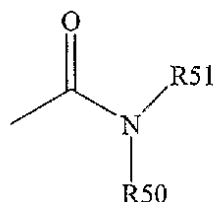
〔式中、R50は前記定義の通りであり、およびR54は水素、アルキル、アルケニルまたは $-(\text{CH}_2)_m-\text{R61}$ を表し、ここに、mおよびR61は前記定義の通りである〕
 によって表すことができる基をいう。

【0075】

用語「アミド」は当該分野でアミノ置換カルボニルとして認識されており、一般式：

【0076】

【化 3】



〔式中、R 5 0 および R 5 1 は前記定義の通りである〕
 によって表すことができる基を含む。アミドのある具体例は不安定であろうイミドを含まなくてもよい。

10

【0077】

用語「アルキルチオ」とは、それに結合した硫黄基を有する前記定義のアルキル基をいう。ある具体例において、「アルキルチオ」基は—S—アルキル、—S—アルケニル、—S—アルキニル、およびmおよびR 6 1 が前記定義の通りである—S—(CH₂)_m—R 6 1 の1つによって表される。代表的なアルキルチオ基はメチルチオ、エチルチオなどを含む。

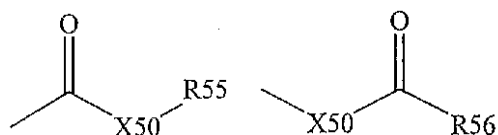
【0078】

用語「カルボニル」は当該分野で認識されており、一般式：

【0079】

【化 4】

20



〔式中、X 5 0 は結合であるか、あるいは酸素または硫黄を表し、R 5 5 および R 5 6 は水素、アルキル、アルケニル、—(CH₂)_m—R 6 1 または医薬上許容される塩を表し、R 5 6 は水素、アルキル、アルケニル、またはmおよびR 6 1 が前記定義の通りである—(CH₂)_m—R 6 1 を表す〕

によって表すことができるような基を含む。X 5 0 が酸素であって、R 5 5 または R 5 6 が水素でない場合、該式は「エステル」を表す。X 5 0 が酸素であって、R 5 5 が前記定義の通りである場合、該基は、本明細書中においては、カルボキシル基といわれ、特に、R 5 5 が水素である場合、該式は「カルボン酸」を表す。X 5 0 が酸素であって、R 5 6 が水素である場合、該式は「ホルメート」を表す。一般に、前記式の酸素原子が硫黄によって置換られた場合、該式は「チオールカルボニル」基を表す。X 5 0 が硫黄であって、R 5 5 または R 5 6 が水素でない場合、該式は「チオールエステル」を表す。X 5 0 が硫黄であって、R 5 5 が水素である場合、該式は「チオールカルボン酸」を表す。X 5 0 が硫黄であって、R 5 6 が水素である場合、該式は「チオールホルメート」を表す。他方、X 5 0 が結合であって、R 5 5 が水素でない場合、前記式は「ケトン」基を表す。X 5 0 が結合であって、R 5 5 が水素である場合、前記式は「アルデヒド」基を表す。

30

【0080】

40

用語「アルコキシル」または「アルコキシ」は当該分野で認識されており、それに結合した酸素基を有する前記定義のアルキル基をいう。代表的なアルコキシル基は、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、tert-ブトキシなどを含む。「エーテル」は酸素によって共有結合された2つの炭化水素である。従って、そのアルキルをエーテルとするアルキルの置換は、—O—アルキル、—O—アルケニル、—O—アルキニル、mおよびR 6 1 が前記定義の通りである—O—(CH₂)_m—R 6 1 の1つによって表すことができるように、アルコキシルであるか、あるいはそれに類似のものである。

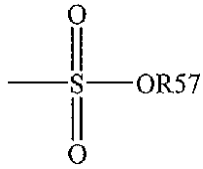
【0081】

用語「スルホネート」は当該分野で認識されており、一般式：

【0082】

50

【化 5】



〔式中、R 5 7 は電子対、水素、アルキル、シクロアルキルまたはアリールである〕
によって表すことができる基をいう。

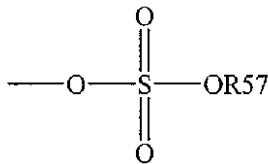
【0083】

用語「スルフェート」は当該分野で認識されており、一般式：

10

【0084】

【化 6】



〔式中、R 5 7 は前記定義の通りである〕
によって表すことができる基を含む。

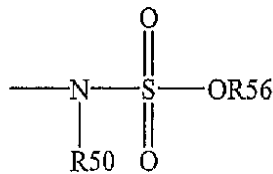
【0085】

20

用語「スルホンアミド」は当該分野で認識されており、一般式：

【0086】

【化 7】



〔式中、R 5 0 および R 5 6 は前記定義の通りである〕
によって表すことができる基を含む。

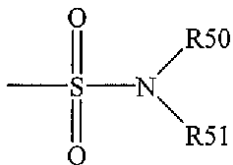
30

【0087】

用語「スルファモイル」は当該分野で認識されており、一般式：

【0088】

【化 8】



〔式中、R 5 0 および R 5 1 は前記定義の通りである〕
によって表すことができる基をいう。

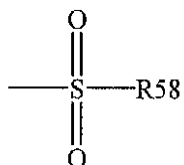
40

【0089】

用語「スルホニル」は当該分野で認識されており、一般式：

【0090】

【化 9】



50

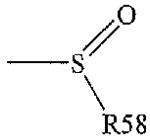
〔式中、R 5 8 は以下：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールのうちの 1 つである〕
 によって表すことができる基をいう。

【 0 0 9 1 】

用語「スルホキシド」は当該分野で認識されており、一般式：

【 0 0 9 2 】

【化 1 0】



10

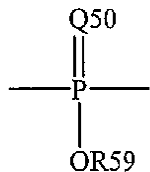
〔式中、R 5 8 は前記定義の通りである〕
 によって表すことができる基をいう。

【 0 0 9 3 】

用語「ホスホリル」は当該分野で認識されており、一般式：

【 0 0 9 4 】

【化 1 1】



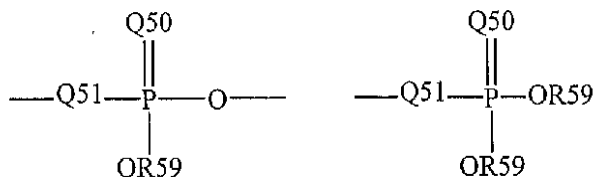
20

〔式中、Q 5 0 は S または O を表し、および R 5 9 は水素、低級アルキルまたはアリールを表す〕

によって一般に表すことができる。例えば、アルキルを置換するのに用いる場合、ホスホリルアルキルのホスホリル基は一般式：

【 0 0 9 5 】

【化 1 2】



30

〔式中、Q 5 0 および R 5 9 は、各々、独立して、前記定義の通りであり、Q 5 1 は O、S または N を表す〕

によって表すことができる。Q 5 0 が S である場合、ホスホリル基は「ホスホロチオエート」である。

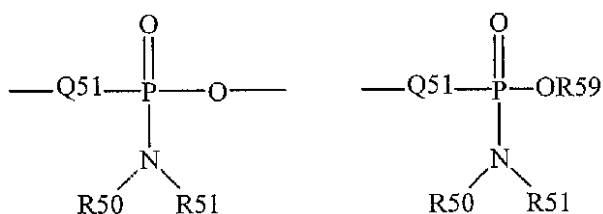
40

【 0 0 9 6 】

用語「ホスホルアミダイト」は当該分野で認識されており、一般式：

【 0 0 9 7 】

【化 1 3】



50

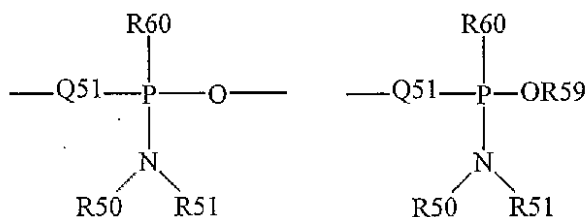
【式中、Q 5 1、R 5 0、R 5 1 および R 5 9 は前記定義の通りである】
によって表すことができる。

【0 0 9 8】

用語「ホスホンアミダイト」は当該分野で認識されており、一般式：

【0 0 9 9】

【化 1 4】



10

【式中、Q 5 1、R 5 0、R 5 1 および R 5 9 は前記定義の通りであって、R 6 0 は低級アルキルまたはアリアルを表す】
によって表すことができる。

【0 1 0 0】

同様な置換をアルケニルおよびアルキニル基に対して行って、例えば、アミノアルケニル、アミノアルキニル、アミドアルケニル、アミドアルキニル、イミノアルケニル、イミノアルキニル、チオアルケニル、チオアルキニル、カルボニル置換アルケニルもしくはアルキニルを生じさせることができる。

20

【0 1 0 1】

各表現、例えば、アルキル、m、nなどの定義は、それがいずれかの構造において1を超えて出現する場合、同一構造中の他の箇所におけるその定義とは独立していることを意図する。

【0 1 0 2】

用語「セレノアルキル」は当該分野で認識されており、それに結合した置換されたセレノ基を有するアルキル基をいう。アルキル上に置換することができる例示的な「セレノエーテル」は、 $-Se-$ アルキル、 $-Se-$ アルケニル、 $-Se-$ アルキニル、および $-Se-(CH_2)_m-R61$ の1つから選択され、mおよびR 6 1 は前記定義の通りである。

30

【0 1 0 3】

用語「トリフリル、トシル、メシル、およびモノアフリルは当該分野で認識されており、各々、トリフルオロメタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、メタンスルホニルおよびノナフルオロブタンスルホニル基をいう。用語トリフレート、トシレート、メシレート、およびノナフレートは当該分野で認識されており、トリフルオロメタンスルホネートエステル、p-トルエンスルホネートエステル、メタンスルホネートエステル、およびノナフルオロブタンスルホネートエステル官能基、および該基を含有する分子を各々いう。

【0 1 0 4】

略語Me、Et、Ph、Tf、Nf、TsおよびMsは、各々、メチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニル、p-トルエンスルホニルおよびメタンスルホニルを表す。当該分野における有機化学者によって利用される略語のより包括的なリストはthe Journal of Organic Chemistryの各巻の最初の発行に現れ；このリストは、典型的には、Standard List of Abbreviationsと題された表に示される。

40

【0 1 0 5】

本明細書中に記載される組成物に含有されるある種の化合物は、特別な幾何的または立体異性体形態で存在することができる。加えて、化合物は光学的に活性でもある。ここに考えられるのは、シス-およびトランス-異性体、R-およびS-エナンチオマー、ジアステレオマー(D)-異性体、(L)-異性体、そのラセミ混合物およびその他の混合物を含めたすべてのそのような化合物である。さらなる非対称炭素原子がアルキル基のよう

50

な置換基に存在することができる。全てのそのような異性体、ならびにその混合物がここに考えられる。

【0106】

例えば、化合物の特定のエナンチオマーが望まれる場合、それは、非対称合成によって、またはキラル補助基での誘導によって調製することができ、ここに、得られたジアステレオマー混合物を分離し、補助基を切断して、純粋な所望のエナンチオマーを得る。別法として、分子がアミノのような塩基性官能基、またはカルボキシルのような酸性官能基を含む場合、ジアステレオマー塩は適当な光学的に活性な酸または塩基で形成され、続いて、当該分野で良く知られた分別結晶化またはクロマトグラフィー手段によってかく形成されたジアステレオマーを分割し、および純粋なエナンチオマーを引き続いて回収する。

10

【0107】

本明細書中に開示された化合物は、該化合物の溶媒和物、共結晶、多形などと共に化合物それ自体を表すことを意図すると理解される。

「置換」または「で置換された」は、そのような置換が置換された原子および置換基の許される原子価に従っており、置換の結果、例えば、転位、環化、脱離または他の反応によるなどして、変換を自然では受けない安定な化合物をもたらすという暗黙の但書を含むと理解されるであろう。

【0108】

用語「置換された」は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むとも考えられる。広い態様において、許容される置換基は、有機化合物の非環状および環状の、分岐したおよび分岐していない、炭素環および複素環の、芳香族および非芳香族置換基を含む。例示的な置換基は、例えば、本明細書中に前記したものを含む。許容される置換基は1以上であって、適当な有機化合物について同一または異なってもよい。窒素のようなヘテロ原子は水素置換基、および／またはヘテロ原子の原子価を満足する本明細書中に記載された有機化合物のいずれの許容される置換基も有することができる。化合物は、有機化合物の許容される置換基によって限定されることは断じて意図しない。

20

【0109】

化学元素は、the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87、内表紙に従って確認される。

30

【0110】

用語「保護基」は当該分野で認識されており、潜在的に反応性の官能基を望まない化学的変換から保護する一時的な置換基をいう。そのような保護基の例は、各々、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、およびアルデヒドおよびケトンのアセタールおよびケタールを含む。保護基化学の分野はGreene and Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis (2nd ed., Wiley: New York, 1991)によってレビューされている。

【0111】

用語「ヒドロキシル保護基」は当該分野で認識されており、ヒドロキシル基を、合成手法の間において望ましくない反応から保護することを意図した基をいい、例えば、当該分野で公知の、ベンジルまたは他の適当なエステルまたはエーテル基を含む。

40

【0112】

用語「カルボキシル保護基」は当該分野で認識されており、アミノ酸またはペプチドあるいは酸性またはヒドロキシルアゼピン環置換基のC-末端のようなカルボン酸基を、合成手法の間において望ましくない反応から保護することを意図する基をいう。カルボキシル基のための保護基の例は、例えば、ベンジルエステル、シクロヘキシルエスエル、4-ニトロベンジルエステル、t-ブチルエステル、4-ピリジルメチルエステルなどを含む。

【0113】

用語「アミノブロッキング基」は当該分野で認識されており、アミノ基が、いくつか

50

の他の官能基について行われる反応に参画するのを妨げるが、所望の時に該アミンから除去することができる基をいう。そのような基は前記引用の Greene and Wuts の Ch. 7、および Barton, Protective Groups in Organic Chemistry ch. 2 (McOmie, ed., Plenum Press, New York, 1973) によって議論されている。適当な基の例は、例示すれば、ホルミル、ダンシル、アセチル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、スクシニル、メトキシスクシニル、ベンジル、および 3, 4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジルおよびトリフェニルメチルのような置換されたベンジルのようなアシル保護基；R がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2, 2, 2-トリクロロエチル、1-メチル-1-フェニルエチル、イソブチル、*t*-ブチル、*t*-アミル、ビニル、アリル、フェニル、ベンジル、*p*-ニトロベンジル、*o*-ニトロベンジルおよび 2, 4-ジクロロフェニルのような基を含む式 $-COOR$ のもの；ホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、および *p*-メトキシベンゾイルのようなアシル基および置換されたアシル；メタンスルホニル、*p*-トルエンスルホニル、*p*-ブロモベンゼンスルホニル、*p*-ニトロフェニルエチル、および *p*-トルエンスルホニル-アミノカルボニルのような他の基を含む。好ましいアミノ-ブロッキング基はベンジル ($-CH_2C_6H_5$)、R1 が C_1-C_4 アルキル、はハロメチルまたは 2-ハロ-置換 (C_2-C_4 アルコキシ) であるアシル [$C(O)R1$] または $SiR1_3$ で、例えば、カルボニルベンジルオキシ (Cbz) としての芳香族ウレタン保護基；および *t*-ブチルオキシカルボニル (Boc) または 9-フルオレニルメトキシカルボニル (FMOC) のような脂肪族ウレタン保護基である。

10

20

【0114】

各表現、例えば、低級アルキル、*m*、*n*、*p* などの定義は、それがいずれかの構造において一回を超えて出現する場合、同一構造における他の箇所でのその定義とは独立していることを意図する。

【0115】

用語「電子誘引基」は当該分野で認識されており、隣接する原子から原子価電子を誘引する置換基の傾向をいい、すなわち、該置換基は隣接する原子に対して電気的陰性である。電子誘引能力のレベルの定量はハメットのシグマ (σ) の定数によって与えられる。このよく知られた定数は多くの文献、例えば、March, Advanced Organic Chemistry 251-59 (McGraw Hill Book Company: New York, 1977) に記載されている。ハメットの定数値は、一般には電子供与基に対しては陰性であり (NH_2 については $\sigma(P) = -0.66$)、および電子誘引基に対しては陽性であり (ニトロ基については $\sigma(P) = 0.78$)、 $\sigma(P)$ はパラ置換を示す。例示的な電子誘引基はニトロ、アシル、ホルミル、スルホニル、トリフルオロメチル、シアノ、塩化物などを含む。例示的な電子供与基はアミノ、メトキシなどを含む。

30

【0116】

I. サーチュイン蛋白質の活性の活性または蛋白質レベルを増加させるための例示的な方法および組成物

40

1つの具体例において、例示的なサーチュイン活性化化合物は Howitz ら、(2003) Nature 425: 191 に記載されたものであり、例えば、レスベラトロール (3, 5, 4'-トリヒドロキシ-トランス-スチルベン)、ブテイン (3, 4, 2', 4'-テトラヒドロキシカルコン)、ピセアタンノール (3, 5, 3', 4'-テトラヒドロキシ-トランス-スチルベン)、イソリキリチゲニン (4, 2', 4'-トリヒドロキシカルコン)、フィセチン (3, 7, 3', 4'-テトラヒドロキシフラボン)、ケルセチン (3, 5, 7, 3', 4'-ペンタヒドロキシフラボン)、デオキシラボンチン (3, 5-ジヒドロキシ-4'-メトキシスチルベン 3-O- β -D-グルコシド)；トランス-スチルベン；ラボンチン (3, 3', 5-トリヒドロキシ-4'-メトキシスチルベン 3-O- β -D-グルコシド)；シス-スチルベン；ブテイン (3, 4, 2', 4

50

'ーテトラヒドロキシカルコン) ; 3, 4, 2', 4', 6'ーペンタヒドロキシカルコン ; カルコン ; 7, 8, 3', 4'ーテトラヒドロキシフラボン ; 3, 6, 2', 3'ーテトラヒドロキシフラボン ; 4'ーヒドロキシフラボン ; 5, 4'ージヒドロキシフラボン ; 5, 7ージヒドロキシフラボン ; モリン (3, 5, 7, 2', 4'ーペンタヒドロキシフラボン) ; フラボン ; 5ーヒドロキシフラボン ; (ー)ーエピカテキン (ヒドロキシ部位 : 3, 5, 7, 3', 4') ; (ー)ーカテキン (ヒドロキシ部位 : 3, 5, 7, 3', 4') ; (ー)ーガロカテキン (ヒドロキシ部位 : 3, 5, 7, 3', 4', 5') (＋)ーカテキン (ヒドロキシ部位 : 3, 5, 7, 3', 4') ; 5, 7, 3', 4', 5'ーペンタヒドロキシフラボン ; ルテオリン (5, 7, 3', 4'ーテトラヒドロキシフラボン) ; 3, 6, 3', 4'ーテトラヒドロキシフラボン ; 7, 3', 4', 5'ーテトラヒドロキシフラボン ; カエンブフェロール (3, 5, 7, 4'ーテトラヒドロキシフラボン) ; 6ーヒドロキシアピゲニン (5, 6, 7, 4'ーテトラヒドロキシフラボン) ; スクテラレイン ; アピゲニン (5, 7, 4'ートリヒドロキシフラボン) ; 3, 6, 2', 4'ーテトラヒドロキシフラボン ; 7, 4'ージヒドロキシフラボン ; ダイズゼイン (7, 4'ージヒドロキシイソフラボン) ; ゲニス테인 (5, 7, 4'ートリヒドロキシフラバノン) ; ナリングニン (5, 7, 4'ートリヒドロキシフラバノン) ; 3, 5, 7, 3', 4'ーペンタヒドロキシフラバノン ; フラバノン ; パラルネゴニジン塩化物 (3, 5, 7, 4'ーテトラヒドロキシフラビリウム塩化物) ; ヒノキチオール (bースジャプリシン ; 2ーヒドロキシー4ーイソプロピルー2, 4, 6ーシクロヘプタトリエンー1ーオン) ; Lー(＋)ーエルゴチオネイン ((S)ーaーカルボキシー2, 3ージヒドロキシーN, N, Nートリメチルー2ーチオキソー1Hーイミダゾールー4ーエタナミウム内塩) ; カフェイン酸フェニルエステル ; MC Iー186 (3ーメチルー1ーフェニルー2ーピラゾリンー5ーオン)ーHBED (N, N'ージ(2ーヒドロキシベンジル)エチレンジアミンーN, N'ージ酢酸ーH2O) ; アムプロキシール (トランスー4ー(2ーアミノー3, 5ージブromoベンジルアミノ)シクロヘキサンーHCl ; およびUー83836E ((ー)ー2ー((4ー(2, 6ージ(1ーピロジニルー4ーピリミジニル)ー1ーピペラジニル)メチル)ー3, 4ージヒドロー2, 5, 7, 8ーテトラメチルー2Hー1ーベンゾピランー6ーオール・2HCl)を含む。そのアナログおよび誘導体を用いることもできる。

10

20

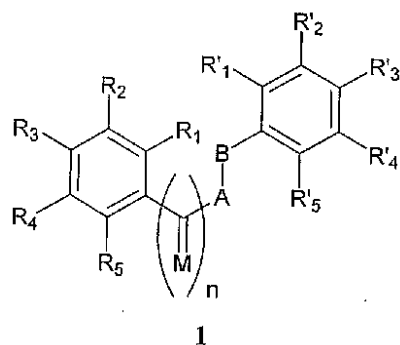
30

【0117】

他のサーチェイン活性化化合物は以下の式1ないし25、30、32ないし65、および69ないし88を有することができる。1つの具体例において、サーチェイン活性化化合物は式1：

【0118】

【化15】



40

[式中、独立して、各出現について、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 および R'_5 はH、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハライド、 NO_2 、SR、OR、 $N(R)_2$ 、またはカルボキシルを表し；

R はH、アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはアラルキルを表し；

50

MはO、NRまたはSを表し；

A-Bは二価アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、スルホンアミド、ジアゾ、エーテル、アルキルアミン、アルキルスルフィド、ヒドロキシルアミン、またはヒドラジン基を表し；および

nは0または1である」

のスチルベンまたはカルボン化合物である。

【0119】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、nは0である。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、nは1である。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここにA-Bはエテニルである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、A-Bは-CH₂CH(Me)CH(Me)CH₂-である。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、MはOである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、nは0である。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R'₁、R'₂、R'₃、R'₄およびR'₅はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂、R₄およびR'₃はOHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂、R₄、R'₂およびR'₃はOHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、R₃、R₅、R'₂およびR'₃はOHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁、R₃、R₅、R'₂およびR'₃はOHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂およびR'₂はOHであり；R₄はO-β-D-グルコシドであり；およびR'₃はOCH₃である。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂はOHであり；R₄はO-β-D-グルコシドであり；およびR'₃はOCH₃である。

【0120】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、nは0であり；A-Bはエテニルであり；およびR₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R'₁、R'₂、R'₃、R'₄およびR'₅はHである（トランススチルベン）。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、nは1であり；H-Bはエテニルであり；MはOであり；およびR₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R'₁、R'₂、R'₃、R'₄およびR'₅はHである（カルコン）。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、nは0であり；A-Bはエテニルであり；R₂、R₄およびR'₃はOHであり；およびR₁、R₃、R₅、R'₁、R'₂、R'₄、およびR'₅はHである（レスベラトロール）。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、nは0であり；A-Bはエテニルであり；R₂、R₄、R'₂およびR'₃はOHであり；およびR₁、R₃、R₅、R'₁、R'₂、R'₄、およびR'₅はHである（ピセアタンノール）。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、nは1であり；A-Bはエテニルであり；MはOであり；R₃、R₅、R'₂およびR'₃はOHであり；およびR₁、R₂、R₄、R'₁、R'₄、およびR'₅はHである（ブテイン）。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式1および付属の定義の化合物であり、ここに、nは1であり；A-Bはエテニルであり；MはOであり；R₁、R₃、R₅、R'₂およびR'₃はOHであり；およびR₂、R₄、R'₁、R'₄、およびR'₅はHである。

び R'_5 は H である (3, 4, 2' 4', 6' - ペンタヒドロキシカルコン)。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 0 であり； $A-B$ はエテニルであり； R_2 、および R'_2 は OH であり、 R_4 、は $O-\beta-D$ -グルコシドであり、 R'_3 は OCH_3 であり；および R_1 、 R_3 、 R_5 、 R'_1 、 R'_4 、および R'_5 は H である (ラボンチン)。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 0 であり； $A-B$ はエテニルであり； R'_2 、は OH であり、 R_4 、は $O-\beta-D$ -グルコシドであり、 R'_3 は OCH_3 であり；および R_1 、 R_3 、 R_5 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 、および R'_5 は H である (デオキシラボンチン)。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 0 であり； $A-B$ は $-CH_2CH(Me)CH(Me)CH_2-$ であり； R_2 、 R_3 、 R'_2 、および R'_3 は OH であり；および R_1 、 R_4 、 R_5 、 R'_1 、 R'_4 、および R'_5 は H である (NDGA)。

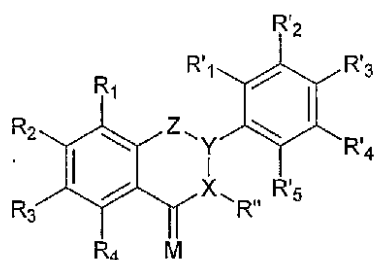
10

【0121】

もう 1 つの具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 2：

【0122】

【化 16】



20

2

[式中、各出現について独立して、

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

R は H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはアラルキルを表し；

30

M は H_2 、O、NR または S を表し；

Z は CR、O、NR または S を表し；

X は CR または N を表し；および

Y は CR または N を表す」

のフラバノン化合物である。

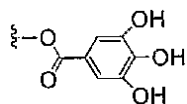
【0123】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 X および Y は共に CH である。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 M は O である。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 M は H_2 である。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 Z は O である。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R'' は H である。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R'' は OH である。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R'' はアルコキシカルボニルである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 は

40

【0124】

【化 1 7】



である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 、 R'_5 および R'' は H である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_2 、 R'_4 、および R'_3 は OH である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_4 、 R'_2 、 R'_3 および R'' は OH である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_2 、 R_4 、 R'_2 、 R'_3 および R'' は OH である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_2 、 R_4 、 R'_2 、 R'_3 および R'' は OH である。

10

【0 1 2 5】

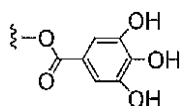
さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、X および Y は CH であり；M は O であり；Z は O であり； R'' は H であり；および R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 、 R'_5 および R'' は H である（フラバノン）。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、X および Y は CH であり；M は O であり；Z は O であり； R'' は H であり； R_2 、 R_4 、 R'_3 は OH であり；および R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 および R_5 は H である（ナリンゲニン）。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、X および Y は CH であり；M は O であり；Z は O であり； R'' は OH であり； R_2 、 R'_4 、 R'_2 および R_3 は OH であり；および R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_4 および R'_5 は H である（3, 5, 7, 3', 4'-ペンタヒドロフラバノン）。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、X および Y は CH であり；M は H_2 であり；Z は O であり； R'' は OH であり； R_2 、 R_4 、 R'_2 および R'_3 は OH であり；および R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_4 および R'_5 は H である（エピカテキン）。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、X および Y は CH であり；M は H_2 であり；Z は O であり； R'' は OH であり； R_2 、 R_4 、 R'_2 、 R'_3 および R'_4 は OH であり；および R_1 、 R_3 、 R'_1 および R'_5 は H である（ガロカテキン）。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、X および Y は CH であり；M は H_2 であり；Z は O であり； R'' は

20

30

【0 1 2 6】

【化 1 8】



であり； R_2 、 R_4 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 および R'' は OH であり；および R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_5 は H である（エピガロカテキンガレート）。

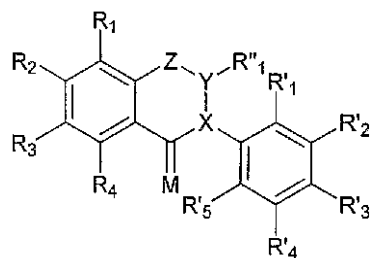
40

【0 1 2 7】

もう 1 つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式 3：

【0 1 2 8】

【化 1 9】



3

[式中、各出現について独立して

10

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

R は H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはアラルキルを表し；

M は H_2 、O、NR または S を表し；

Z は $\text{C}(\text{R})_2$ 、O、NR または S を表し；

X は CR または N を表し；および

Y は CR または N を表す]

のイソフラバノン化合物である。

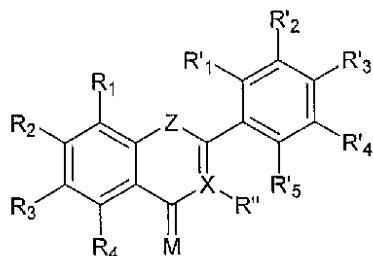
【0129】

20

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式4：

【0130】

【化 2 0】



4

[式中、各出現について独立して、

30

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

R は H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはアラルキルを表し；

M は H_2 、O、NR または S を表し；

Z は CR、O、NR または S を表し；

および

X は CR または N を表し、ここに、

40

R'' は H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハライド、 NO_2 、SR、OR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、またはカルボキシルである]

のフラボン化合物である。

【0131】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、X は C である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、Z は O である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、M は O である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、 R'' は H である。さらなる具体例において、サーチイン活性化

50

30

40

50

はCHであり；ZはO，であり；MはOであり； R_2 、 R_4 、 R'_2 および R'_3 はOHであり；および R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_4 および R'_5 はHである（ルテオリン）。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、XはCOHであり；ZはOであり；MはOであり； R_3 、 R'_2 および R'_3 はOHであり；および R_1 、 R_2 、 R_4 、 R'_1 、 R'_4 および R'_5 はHである（3, 6, 3', 4'-テトラヒドロキシフラボン）。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、XはCOHであり；ZはOであり；MはOであり； R_2 、 R_4 、 R'_2 および R'_3 はOHであり；および R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_4 および R'_5 はHである（ケルセチン）。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、XはCHであり；ZはOであり；MはOであり； R_2 、 R'_2 、 R'_3 および R'_4 はOHであり；および R_1 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 および R'_5 はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、XはCOHであり；ZはOであり；MはOであり； R_2 、 R_4 および R'_3 はOHであり；および R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 および R'_5 はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、XはCHであり；ZはOであり；MはOであり； R_2 、 R_4 および R'_3 はOHであり；および R_1 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 および R'_5 はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、XはCHであり；ZはOであり； R_2 、 R_4 、および R'_3 はOHであり；および R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 および R'_5 はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、XはCOHであり；ZはOであり；MはOであり； R_3 、 R'_1 、および R'_3 はOHであり；および R_1 、 R_2 、 R_4 、 R'_2 、 R'_4 、および R'_5 はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、XはCHであり；ZはOであり；MはOであり； R_2 および R'_3 はOHであり；および R_1 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 、および R'_5 はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、XはCOHであり；ZはOであり；MはOであり； R_1 、 R_2 、 R'_2 、および R'_3 はOHであり；および R_1 、 R_2 、 R_4 、 R'_3 、 R'_4 、および R'_5 はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、XはCHであり；ZはOであり；MはOであり； R'_3 はOHであり、および R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 、および R'_5 はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、XはCHであり；ZはOであり；MはOであり； R_4 および R'_3 はOHであり；および R_1 、 R_2 、 R_3 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 、および R'_5 はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、XはCOHであり；ZはOであり；MはOであり； R_2 、 R_4 、 R'_1 、および R'_3 はOHであり；および R_1 、 R_3 、 R'_2 、 R'_4 、および R'_5 はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、XはCHであり；ZはOであり；MはOであり； R_4 はOHであり；および R_1 、 R_2 、 R_3 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 、および R'_5 はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式4および付属の定義の化合物であり、ここに、XはCOHであり；ZはOであり；MはOであり； R_2 、 R_4 、 R'_2 、 R'_3 、および R'_4 はOHであ

10

20

30

40

50

り；および R_1 、 R_3 、 R'_1 、および R'_5 は H である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、 X は COH であり； Z は O であり； M は O であり； R_2 、 R'_2 、 R'_3 、および R'_4 は OH であり；および R_1 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 、および R'_5 は H である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、 X は COH であり； Z は O であり； M は O であり； R_1 、 R_2 、 R_4 、 R'_2 、および R'_3 は OH であり；および R_3 、 R'_1 、 R'_4 、および R'_5 は H である。

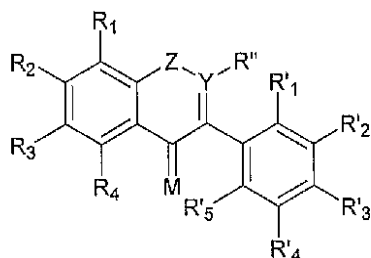
【0133】

もう 1 つの具体例において、サーチイン活性が式 5：

【0134】

10

【化 2 1】



5

[式中、各出現について独立して、

20

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

R は H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはアラルキルを表し；

M は H_2 、 O 、 NR 、または S を表し；

Z は $C(R)_2$ 、 O 、 NR 、または S を表し；および

Y は CR'' または N を表し、ここに、

R'' は H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハライド、 NO_2 、 SR 、 OR 、 $N(R)_2$ 、またはカルボキシルを表す]

のイソフラボン化合物である。

30

【0135】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、 Y は CR'' である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、 Y は CH である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、 Z は O である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、 M は O である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_2 および R'_3 は OH である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_2 、 R_4 、および R'_3 は OH である。

40

【0136】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、 Y は CH であり； Z は O であり； M は O であり； R_2 および R'_3 は OH であり；および R_1 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 、および R'_5 は H である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、 Y は CH であり； Z は O であり； M は O であり； R_2 、 R_4 、および R'_3 は OH であり；および R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 、および R'_5 は H である。

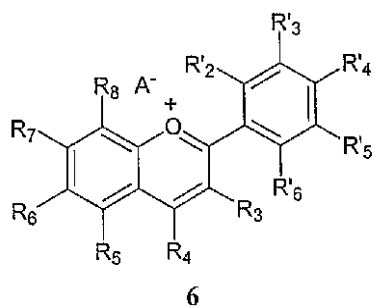
【0137】

もう 1 つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6：

50

【0138】

【化22】



10

[式中、各出現について独立して、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 、 R'_5 、および R'_6 はH。アルキル、アリール、アルキル、ヘテロアリール、アラルキル、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハライド、 NO_2 、 Sr 、 OR 、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、またはカルボキシルを表し；

R は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはアラルキルを表し；および

A^- は以下： Cl^- 、 Br^- 、または I^- から選択されるアニオンである]

のアントシアニン化合物である。

【0139】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式6および付属の定義の化合物であり、ここに、 A^- は Cl^- である。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式6および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_3 、 R_5 、 R_7 、および R'_4 はOHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式6および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_3 、 R_5 、 R_7 、 R'_3 、および R'_4 はOHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式6および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_3 、 R_5 、 R_7 、 R'_3 、 R'_4 、および R'_5 はOHである。

20

【0140】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式6および付属の定義の化合物であり、ここに、 A^- は Cl^- であり； R_3 、 R_5 、 R_7 、および R'_4 はOHであり；および R_4 、 R_6 、 R_8 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_5 、および R'_6 はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式6および付属の定義の化合物であり、ここに、 A^- は Cl^- であり； R_3 、 R_5 、 R_7 、 R'_3 、および R'_4 はOHであり；および R_4 、 R_6 、 R_8 、 R'_2 、 R'_5 、および R'_6 はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式6および付属の定義の化合物であり、ここに、 A^- は Cl^- であり； R_3 、 R_5 、 R_7 、 R'_3 、 R'_4 、および R'_5 はOHであり；および R_4 、 R_6 、 R_8 、 R'_2 、および R'_6 はHである。

30

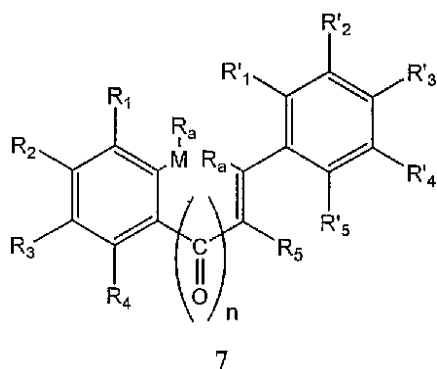
【0141】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式7：

【0142】

【化23】

40



50

[式中、各出現について独立して、

Mは存在しないか、またはOであり；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 、および R'_5 はH、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハライド、 NO_2 、SR、OR、 $N(R)_2$ 、またはカルボキシルを表し；

R_a はHを表し、または R_a の2つの場合は結合を形成し；

RはH、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルを表し；および

nは0または1である]

によって表されるスチルベン、カルコン、またはフラボン化合物である。

【0143】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される活性化化合物であり、ここに、nは0である。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される活性化化合物であり、ここに、nは1である。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される活性化化合物であり、ここに、Mは存在しない。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される活性化化合物であり、ここに、 R_a はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される活性化化合物であり、ここに、MはOであって、2つの R_a は結合を形成する。

【0144】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される活性化化合物であり、ここに、 R_5 はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される活性化化合物であり、ここに、 R_5 はOHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される活性化化合物であり、ここに、 R_1 、 R_3 および R'_3 はOHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される活性化化合物であり、ここに、 R_2 、 R_4 、 R'_2 および R'_3 はOHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される活性化化合物であり、ここに、 R_2 、 R'_2 および R'_3 はOHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される活性化化合物であり、ここに、 R_2 および R_4 はOHである。

【0145】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される活性化化合物であり、ここに、nは0であり；Mは存在せず； R_a はHであり； R_5 はHであり； R_1 、 R_3 、および R'_3 はOHであり；および R_2 、 R_4 、 R'_1 、 R'_2 、 R'_4 、および R'_5 はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される活性化化合物であり、ここに、nは1であり；Mは存在せず； R_a はHであり； R_5 はHであり； R_2 、 R_4 、 R'_2 、および R'_3 はOHであり；および R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_4 、および R'_5 はHである。さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される活性化化合物であり、ここに、nは1であり；MはOであり；2つの R_a は結合を形成し； R_5 はOHであり； R_2 、 R'_2 、および R'_3 はOHであり； R_1 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 、 R'_4 、および R'_5 はHである。

【0146】

他のサーチュイン活性化化合物は以下に記載された式8ないし25および30よりなる群から選択される式を有する化合物を含む。

【0147】

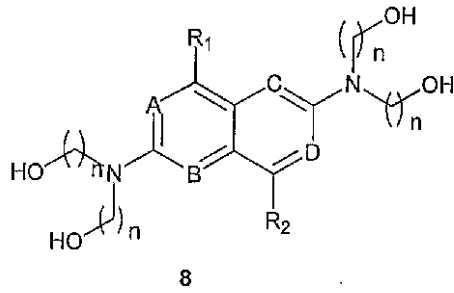
10

20

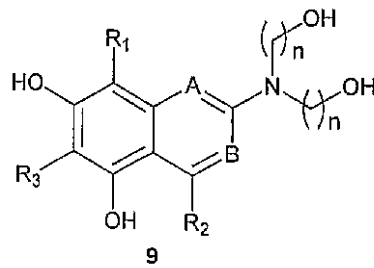
30

40

【化 2 4】

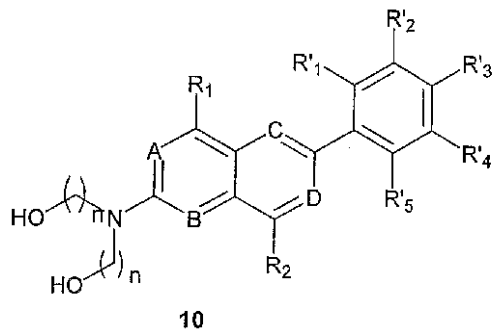


$R_1, R_2 = H$, アリール、複素環、低級アルキル
 $A, B, C, D = CR_1, N$
 $n = 0, 1, 2, 3$

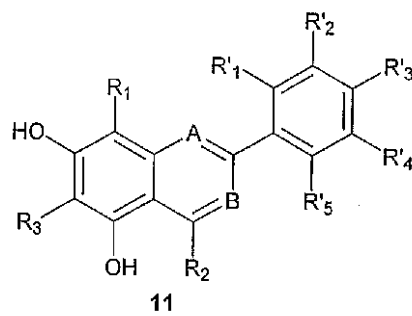


$R_1, R_2 = H$, アリール、複素環、低級アルキル
 $R_3 = H$, 低級アルキル
 $A, B = CR_1, N$
 $n = 0, 1, 2, 3$

10

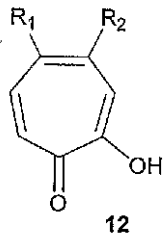


$R_1, R_2 = H$, アリール、複素環、低級アルキル
 $R'_1-R'_5 = H, OH$
 $A, B, C, D = CR_1, N$
 $n = 0, 1, 2, 3$

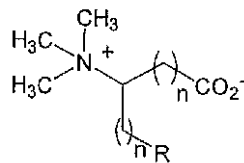


$R_1, R_2 = H$, アリール、複素環、低級アルキル
 $R_3 = H$, 低級アルキル
 $R'_1-R'_5 = H, OH$
 $A, B = CR_1, N$
 $n = 0, 1, 2, 3$

20



$R_1, R_2 = H$, アルキル、アルケニル

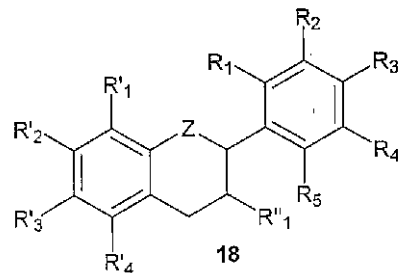
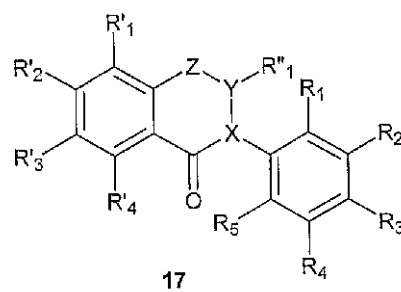
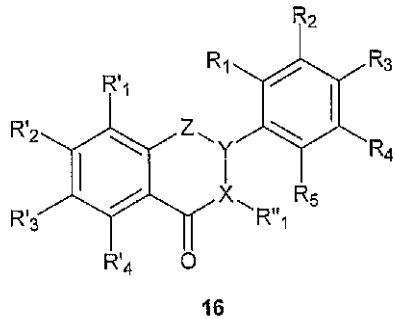
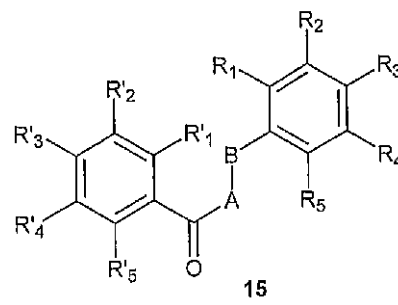
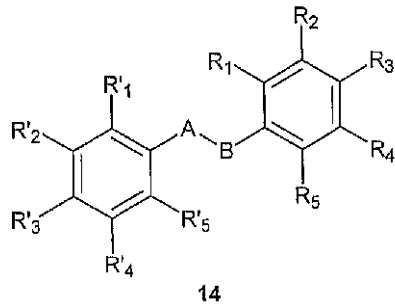


$R =$ 複素環、アリール
 $n = 0-10$

30

【 0 1 4 8 】

【化 2 5】



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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

$X = CR, N$

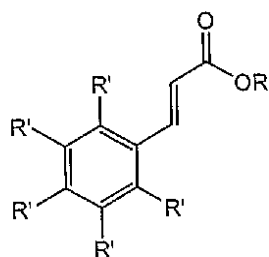
$Y = CR, N$

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

$R = H$ 、アルキル、アリール、アラルキル

【0149】

【化26】



19

20

[式中、各出現について独立して、

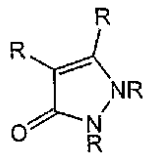
$R = H$ 、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアラルキル；および

$R' = H$ 、ハロゲン、 NO_2 、 SR 、 OR 、 NR_2 、アルキル、アリール、またはカルボキシ]

30

【0150】

【化27】



20

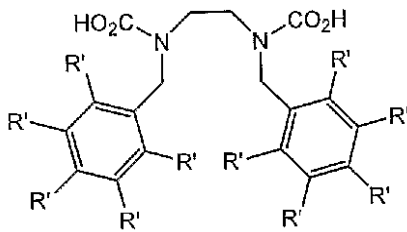
[式中、各出現について独立して、

$R = H$ 、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアラルキル]

40

【0151】

【化 2 8】



21

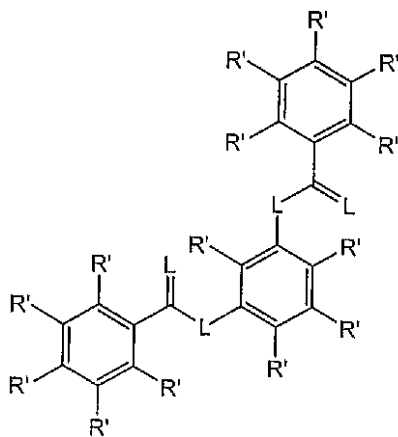
[式中、各出現について独立して、

$R' = H$ 、ハロゲン、 NO_2 、 SR 、 OR 、 NR_2 、アルキル、アリール、アラルキルまたはカルボキシ；および

$R = H$ 、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアラルキル]

【0152】

【化 2 9】



22

[式中、各出現について独立して、

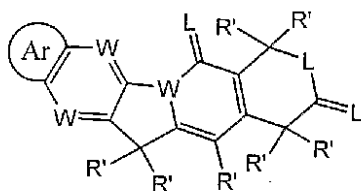
L は CR_2 、 O 、 NR 、または S を表し；

R は H 、アルキル、アリール、アラルキル、またはヘテロアラルキルを表し；および

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

【0153】

【化 3 0】



23

[式中、各出現について独立して、

L は CR_2 、 O 、 NR 、または S を表し；

W は CR または N を表し；

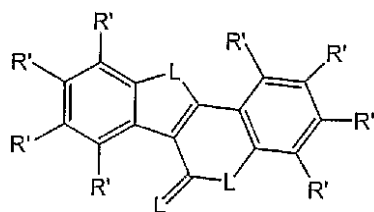
R は N はアルキル、アリール、アラルキル、またはヘテロアラルキルを表し；

Ar は縮合したアリールまたはヘテロアリール環を表し；および

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

【 0 1 5 4 】

【化 3 1】



24

[式中、各出現について独立して、

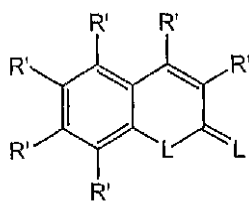
LはCR₂、O、NR、またはSを表し；

RはH、アルキル、アリール、アラルキル、またはヘテロアラルキルを表し；および

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

【 0 1 5 5 】

【化 3 2】



25

[式中、各出現について独立して、

LはCR₂、O、NR、またはSを表し；

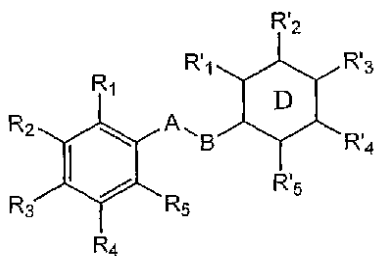
RはH、アルキル、アリール、アラルキル、またはヘテロアラルキルを表し；および

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

からなる具体例において、サーチェイン活性化化合物は式 3 0：

【 0 1 5 6 】

【化 3 3】



30

[式中、各出現について独立して、

Dはフェニルまたはシクロヘキシル基であり；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R'₁、R'₂、R'₃、R'₄、およびR'₅はH、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハライド、NO₂、SR、OR、N(R)₂、カルボキシル、アジド、エーテルを表し；あるいは2つの隣接するRまたはR'基は一緒になって、縮合したベンゼンまたはシクロヘキシル基を形成し；

RはH、アルキル、アリールまたはアラルキルを表し；および

A-Bはエチレン、エテニレンまたはイミン基を表し、但し、A-Bがエテニレンであり、Dがフェニルであって、R'₃がHである場合：R₃は、R₁、R₂、R₄、およびR₅がHである場合はOHではなく；およびR₂およびR₄は、R₁、R₃、およびR₅

10

20

30

40

50

がHである場合は、OMeではなく；および R_3 は、 R_1 、 R_2 、 R_4 、および R_5 がHである場合はOMeではない]

によって表されるスチルベン、カルコン、またはフラボン化合物である。

【0157】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式30および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、Dはフェニル基である。

【0158】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式30および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-Bはエテニレンまたはイミン基である。

【0159】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式30および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-Bはエテニレン基である。

【0160】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式30および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、 R_2 はOHである。

【0161】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式30および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、 R_4 はOHである。

【0162】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式30および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、 R_2 および R_4 はOHである。

【0163】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式30および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、Dはフェニル基であり；およびA-Bはエテニレン基である。

【0164】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式30および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、Dはフェニル基であり；A-Bはエテニレン基であり； R_2 および R_4 はOHである。

【0165】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式30および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-Bはエテニレンであり；Dはフェニル環であり； R_2 および R_4 はOHであり；および R'_3 はClである。

【0166】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式30および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-Bはエテニレンであり；Dはフェニル環であり； R_2 および R_4 はOHであり；および R'_3 はOHである。

【0167】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式30および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-Bはエテニレンであり；Dはフェニル環であり； R_2 および R_4 はOHであり；および R'_3 はHである。

【0168】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式30および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-Bはエテニレンであり；Dはフェニル環であり； R_2 および R_4 はOHであり；および R'_3 は CH_2CH_3 である。

【0169】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式30および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-Bはエテニレンであり；Dはフェニル環であり； R_2 および R_4 はOHであり；および R'_3 はFである。

【0170】

10

20

30

40

50

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 30 および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり； R_2 および R_4 は OH であり；および R'_3 は Me である。

【0171】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 30 および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり； R_2 および R_4 は OH であり；および R'_3 はアジドである。

【0172】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 30 および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり； R_2 および R_4 は OH であり；および R'_3 は SMe である。

10

【0173】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 30 および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり； R_2 および R_4 は OH であり；および R'_3 は NO_2 である。

【0174】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 30 および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり； R_2 および R_4 は OH であり；および R'_3 は $CH(CH_3)_2$ である。

【0175】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 30 および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり； R_2 および R_4 は OH であり；および R'_3 は OMe である。

20

【0176】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 30 および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり； R_2 および R_4 は OH であり； R'_2 は OH であり；および R'_3 は OMe である。

【0177】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 30 および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり； R^2 は OH であり； R_4 はカルボキシルであり；および R'_3 は OH である。

30

【0178】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 30 および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり； R_2 および R_4 は OH であり；および R'_3 はカルボキシルである。

【0179】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 30 および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり； R_2 および R_4 は OH であり；および R'_3 および R'_4 は一緒になって、縮合したベンゼン環を形成する。

40

【0180】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 30 および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり；および R'_4 は OH である。

【0181】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 30 および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-B はエテニレンであり；D はフェニル環であり； R_2 および R_4 は OCH_2OCH_3 であり；および R'_3 は SMe である。

【0182】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 30 および付属の定義によ

50

て表される化合物であり、ここに、A-Bはエテニレンであり；Dはフェニル環であり； R_2 および R_4 はOHであり；および R'_3 はカルボキシルである。

【0183】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式30および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-Bはエテニレンであり；Dはシクロヘキシル環であり； R_2 および R_4 はOHである。

【0184】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式30および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-Bはエテニレンであり；Dはフェニル環であり； R_3 および R_4 はOMeである。

10

【0185】

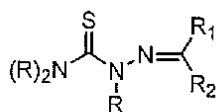
さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式30および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、A-Bはエテニレンであり；Dはフェニル環であり； R_2 および R_4 はOHであり；および R'_3 はOHである。

【0186】

もう1つの具体例において、サーチュイン活性化化合物は式32：

【0187】

【化34】



32

20

[式中、各出現について独立して、

RはH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；および R_1 および R_2 は置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルである]

の化合物である。

30

【0188】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式32および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHである。

【0189】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式32および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 は3-ヒドロキシフェニルである。

【0190】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式32および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_2 はメチルである。

【0191】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式32および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHであって、 R_1 は3-ヒドロキシフェニルである。

40

【0192】

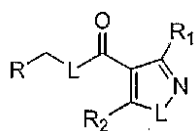
さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式32および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHであり、 R_1 は3-ヒドロキシフェニルであって、 R_2 はメチルである。

【0193】

もう1つの具体例において、サーチュイン活性化化合物は式33：

【0194】

【化 3 5】



33

[式中、各出現について独立して、

RはH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；

R₁ および R₂ はO、S、NR、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

LはO、S、NRである]

の化合物である。

【0195】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 3 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはアルキニルである。

【0196】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 3 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁ は2, 6-ジクロロフェニルである。

【0197】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 3 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂ はメチルである。

【0198】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 3 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、LはOである。

【0199】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 3 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはアルキニルであって、R₁ は2, 6-ジクロロフェニルである。

【0200】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 3 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはアルキニルであって、R₁ は2, 6-ジクロロフェニルであって、R₂ は、メチルである。

【0201】

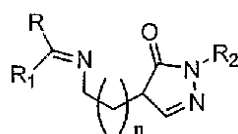
さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 3 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはアルキニルであって、R₁ は2, 6-ジクロロフェニルであり、R₂ はメチルであって、LはOである。

【0202】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式 3 4：

【0203】

【化 3 6】



34

[式中、各出現について独立して、

R、R₁、および R₂ はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、または

ヘテロアラルキルであり；および
 n は包括的に0ないし5の整数である]
 の化合物である。

【0204】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式34および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルである。

【0205】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式34および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 はHである。

【0206】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式34および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_2 はHである。

【0207】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式34および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1である。

【0208】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式34および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルであって、 R_1 はHである。

【0209】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式34および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルであり、 R_1 はHであって、 R_2 はHである。

【0210】

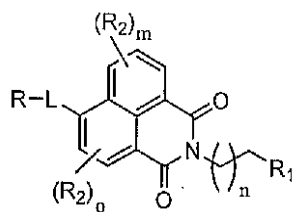
さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式34および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルであり、 R_1 はHであり、 R_2 はHであって、 n は1である。

【0211】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式35：

【0212】

【化37】



35

[式中、各出現について独立して、

R はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R_1 は置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R_2 はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

L はO、NR、またはSであり；

mは包括的に0ないし3の整数であり；
 nは包括的に0ないし5の整数であり；および
 oは包括的に0ないし2の整数である]

の化合物である。

【0213】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式35および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはフェニルである。

【0214】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式35および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁はピリジンである。

10

【0215】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式35および付属の定義の化合物であり、ここに、LはSである。

【0216】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式35および付属の定義の化合物であり、ここに、mは0である。

【0217】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式35および付属の定義の化合物であり、ここに、nは1である。

【0218】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式35および付属の定義の化合物であり、ここに、oは0である。

20

【0219】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式35および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはフェニルであって、R₁はピリジンである。

【0220】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式35および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはフェニルであり、R₁はピリジンであって、LはSである。

【0221】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式35および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはフェニルであり、R₁はピリジンであり、LはSであって、mは0である。

30

【0222】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式35および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはフェニルであり、R₁はピリジンであり、LはSであり、mは0であって、nは1である。

【0223】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式35および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはフェニルであり、R₁はピリジンであり、LはSであり、mは0であり、nは1であって、oは0である。

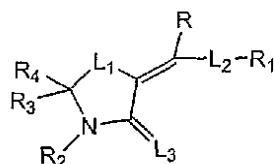
40

【0224】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式36：

【0225】

【化38】



36

50

[式中、各出現について独立して、

R、R₃、およびR₄はH、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R₁およびR₂はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

L₁はO、NR₁、S、C(R)₂、またはSO₂であり；および

L₂およびL₃はO、NR₁、S、またはC(R)₂である]

10

の化合物である。

【0226】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式36および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHである。

【0227】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式36および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁は4-クロロフェニルである。

【0228】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式36および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂は4-クロロフェニルである。

20

【0229】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式36および付属の定義の化合物であり、ここに、R₃はHである。

【0230】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式36および付属の定義の化合物であり、ここに、R₄はHである。

【0231】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式36および付属の定義の化合物であり、ここに、L₁はSO₂である。

【0232】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式36および付属の定義の化合物であり、ここに、L₂はNHである。

30

【0233】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式36および付属の定義の化合物であり、ここに、L₃はOである。

【0234】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式36および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHであって、R₁は4-クロロフェニルである。

【0235】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式36および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHであり、R₁は4-クロロフェニルであって、R₂は4-クロロフェニルである。

40

【0236】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式36および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHであり、R₁は4-クロロフェニルであり、R₂は4-クロロフェニルであって、R₃はHである。

【0237】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式36および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHであり、R₁は4-クロロフェニルであり、R₂は4-クロロフェニルであり、R₃はHであって、R₄はHである。

50

【0238】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式36および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHであり、R₁は4-クロロフェニルであり、R₂は4-クロロフェニルであり、R₃はHであり、R₄はHであって、L₁はSO₂である。

【0239】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式36および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHであり、R₁は4-クロロフェニルであり、R₂は4-クロロフェニルであり、R₃はHであり、R₄はHであり、L₁はSO₂であって、L₂はNHである。

【0240】

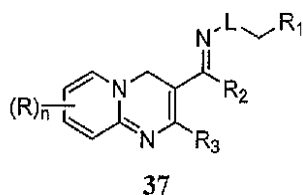
さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式36および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHであり、R₁は4-クロロフェニルであり、R₂は4-クロロフェニルであり、R₃はHであり、R₄はHであり、L₁はSO₂であり、L₂はNHであって、L₃はOである。

【0241】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式37：

【0242】

【化39】



[式中、各出現について独立して、

Rはヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、またはまたは置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R₁はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R₂およびR₃はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

LはO、NR₁、またはSであり；および

nは包括的に0ないし4の整数である]

の化合物である。

【0243】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式37および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはメチルである。

【0244】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式37および付属の定義の化合物であり、ここに、nは1である。

【0245】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式37および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁は3-フルオロフェニルである。

【0246】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式37および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂はHである。

【0247】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式37および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_3 は4-クロロフェニルである。

【0248】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式37および付属の定義の化合物であり、ここに、 L はOである。

【0249】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式37および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はメチルであって、 n は1である。

【0250】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式37および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はメチルであり、 n は1であって、 R_1 は3-フルオロフェニルである。

10

【0251】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式37および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はメチルであり、 n は1であり、 R_1 は3-フルオロフェニルであって、 R_2 はHである。

【0252】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式37および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はメチルであり、 n は1であり、 R_1 は3-フルオロフェニルであり、 R_2 はHであって、 R_3 は4-クロロフェニルである。

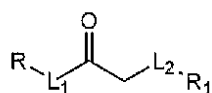
20

【0253】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式38：

【0254】

【化40】



38

[式中、各出現について独立して、

30

R および R_1 は、H、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；および

L_1 および L_2 はO、NR、またはSである]の化合物である。

【0255】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式38および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は3-メトキシフェニルである。

【0256】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式38および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 は4-tert-ブチルフェニルである。

40

【0257】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式38および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_1 はNHである。

【0258】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式38および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_2 はOである。

【0259】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式38および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は3-メトキシフェニルであって、 R_1 は4-tert-ブチルフェニル

50

である。

【0260】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式38および付属の定義の化合物であり、ここに、Rは3-メトキシフェニルであり、R₁は4-tert-ブチルフェニルであって、L₁はNHである。

【0261】

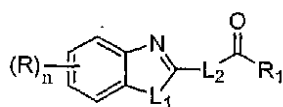
さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式38および付属の定義の化合物であり、ここに、Rは3-メトキシフェニルであり、R₁は4-tert-ブチルフェニルであり、L₁はNHであって、L₂はOである。

【0262】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式39：

【0263】

【化41】



39

[式中、各出現について独立して、

RはH、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R₁はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

L₁およびL₂はO、NR、またはSであり；および

nは包括的に0ないし4の整数である]

の化合物である。

【0264】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式39および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはメチルである。

【0265】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式39および付属の定義の化合物であり、ここに、nは1である。

【0266】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式39および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁は3, 4, 5-トリメトキシフェニルである。

【0267】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式39および付属の定義の化合物であり、ここに、L₁はSである。

【0268】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式39および付属の定義の化合物であり、ここに、L₂はNHである。

【0269】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式39および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはメチルであって、nは1である。

【0270】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式39および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはメチルであり、nは1であって、R₁は3, 4, 5-トリメトキ

10

20

30

40

50

シフェニルである。

【0271】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式39および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはメチルであり、nは1であり、R₁は3, 4, 5-トリメトキシフェニルであって、L₁はSである。

【0272】

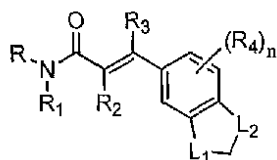
さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式39および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはメチルであり、nは1であり、R₁は3, 4, 5-トリメトキシフェニルであり、L₁はSであって、L₂はNHである。

【0273】

もう1つの具体例において、サーチュイン活性化化合物は式40：

【0274】

【化42】



40

[式中、各出現について独立して、

R、R₁、R₂、R₃はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R₄はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

L₁およびL₂はO、NR、またはSであり；および

nは包括的に0ないし3の整数である]

の化合物である。

【0275】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式40および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHである。

【0276】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式40および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁はペルフルオロフェニルである。

【0277】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式40および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂はHである。

【0278】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式40および付属の定義の化合物であり、ここに、R₃はHである。

【0279】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式40および付属の定義の化合物であり、ここに、L₁はOである。

【0280】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式40および付属の定義の化合物であり、ここに、L₂はOである。

【0281】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式40および付属の定義の化合

10

20

30

40

50

物であり、ここに、 n は0である。

【0282】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式40および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はHであって、 R_1 はペルフルオロフェニルである。

【0283】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式40および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はHであり、 R_1 はペルフルオロフェニルであって、 R_2 はHである。

【0284】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式40および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はHであり、 R_1 はペルフルオロフェニルであり、 R_2 はHであって、 R_3 はHである。

10

【0285】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式40および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はHであり、 R_1 はペルフルオロフェニルであり、 R_2 はHであり、 R_3 はHであって、 L_1 はOである。

【0286】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式40および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はHであり、 R_1 はペルフルオロフェニルであり、 R_2 はHであり、 R_3 はHであり、 L_1 はOであって、 L_2 はOである。

20

【0287】

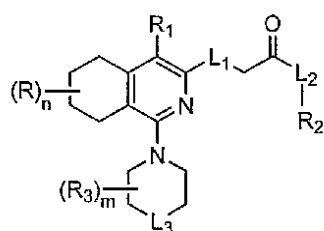
さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式40および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はHであり、 R_1 はペルフルオロフェニルであり、 R_2 はHであり、 R_3 はHであり、 L_1 はOであり、 L_2 はOであって、 n は0である。

【0288】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式41：

【0289】

【化43】



30

41

[式中、各出現について独立して、

R 、 R_1 、および R_3 はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

40

R_2 はHまたは置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

L_1 、 L_2 、および L_3 はO、 NR_2 、またはSであり；および

m および n は包括的に0ないし8の整数である]

の化合物である。

【0290】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式41および付属の定義の化合

50

物であり、ここに、 n は 0 である。

【0291】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 はシアノである。

【0292】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_2 はエチルである。

【0293】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 m は 0 である。

10

【0294】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_1 は S である。

【0295】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_2 は O である。

【0296】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_3 は O である。

【0297】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 0 であって R_1 はシアノである。

20

【0298】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 0 であり、 R_1 はシアノであって、 R_2 はエチルである。

【0299】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 0 であり、 R_1 はシアノであり、 R_2 はエチルであって、 m は 0 である。

【0300】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 0 であり、 R_1 はシアノであり、 R_2 はエチルであり、 m は 0 であって、 L_1 は S である。

30

【0301】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 0 であり、 R_1 はシアノであり、 R_2 はエチルであり、 m は 0 であり、 L_1 は S であって、 L_2 は O である。

【0302】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 0 であり、 R_1 はシアノであり、 R_2 はエチルであり、 m は 0 であり、 L_1 は S であり、 L_2 は O であって、 L_3 は O である。

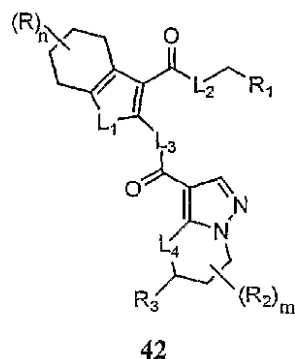
40

【0303】

もう 1 つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 2 :

【0304】

【化 4 4】



10

[式中、各出現について独立して、

R および R₂ は H、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R₁ および R₃ は H、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

L₁、L₂、L₃、および L₄ は O、NR₁、または S であり；

m は包括的に 0 ないし 6 の整数であり；および

n は包括的に 0 ないし 8 の整数である]

20

の化合物である。

【0305】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、n は 0 である。

【0306】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁ はメチルである。

【0307】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂ は CF₃ であって、m は 1 である。

30

【0308】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₃ は 4-メチルフェニルである。

【0309】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、L₁ は S である。

【0310】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、L₂ は O である。

40

【0311】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、L₃ は NR₁ である。

【0312】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、L₄ は NR₁ である。

【0313】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、n は 0 であって、R₁ はメチルである。

50

【0314】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式42および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は0であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は CF_3 であって、 m は1である。

【0315】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式42および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は0であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は CF_3 であり、 m は1であって； R_3 は4-メチルフェニルである。

【0316】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式42および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は0であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は CF_3 であり、 m は1であり； R_3 は4-メチルフェニルであり；および L_1 はSである。

10

【0317】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式42および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は0であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は CF_3 であり、 m は1であり； R_3 は4-メチルフェニルであり； L_1 はSであって、 L_2 はOである。

【0318】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式42および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は0であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は CF_3 であり、 m は1であり； R_3 は4-メチルフェニルであり； L_1 はSであり、 L_2 はOであり；および L_3 は NR_1 である。

20

【0319】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式42および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は0であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は CF_3 であり、 m は1であり； R_3 は4-メチルフェニルであり； L_1 はSであり、 L_2 はOであり； L_3 は NR_1 であり；および L_4 は NR_1 である。

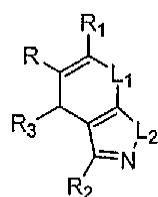
【0320】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式43：

【0321】

【化45】

30



43

[式中、各出現において独立して、 R および R_1 はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヒテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；

40

R_2 および R_3 はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヒテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；および

L_1 および L_2 はO、 NR_2 、またはSである]

の化合物である。

【0322】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式43および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はシアノである。

【0323】

50

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 4 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 は NH_2 である。

【0324】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 4 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_2 は 4-ブロモフェニルである。

【0325】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 4 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_3 は 3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニルである。

【0326】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 4 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_1 は O である。

10

【0327】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 4 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_2 は NR_2 である。

【0328】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 4 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はシアノであって、 R_1 は NH_2 である。

【0329】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 4 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はシアノであり、 R_1 は NH_2 であって、 R_2 は 4-ブロモフェニルである。

20

【0330】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 4 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はシアノであり、 R_1 は NH_2 であり、 R_2 は 4-ブロモフェニルであり、および R_3 は 3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニルである。

【0331】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 4 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はシアノであり、 R_1 は NH_2 であり、 R_2 は 4-ブロモフェニルであり、 R_3 3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニルであって、および L_1 は O である。

【0332】

30

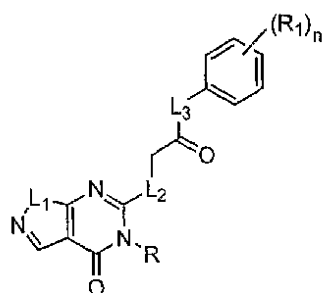
さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 4 3 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はシアノであり、 R_1 は NH_2 であり、 R_2 は 4-ブロモフェニルであり、 R_3 は 3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニルであり、 L_1 は O であって、 L_2 は NR_2 である。

【0333】

もう 1 つの具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 4 4 :

【0334】

【化 4 6】



40

44

[式中、各出現について独立して、

R は H、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであ

50

り；

R_1 はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；

L_1 、 L_2 、および L_3 は O、NR、または S であり；および n は包括的に 0 ないし 5 の整数である]

の化合物である。

【0335】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は 3-トリフルオロメチルフェニルである。

10

【0336】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 は $C(O)OCH_3$ である。

【0337】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_1 は NR である。

【0338】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_2 は S である。

20

【0339】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_3 は NR である。

【0340】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 2 である。

【0341】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は 3-トリフルオロメチルフェニルであって、 R_1 は $C(O)OCH_3$ である。

30

【0342】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は 3-トリフルオロメチルフェニルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であって、 L_1 は NR である。

【0343】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は 3-トリフルオロメチルフェニルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 L_1 は NR であって、 L_2 は S である。

【0344】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は 3-トリフルオロメチルフェニルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 L_1 は NR であり、 L_2 は S であって、 L_3 は NR である。

40

【0345】

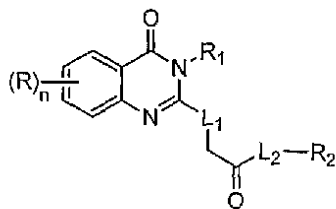
さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は 3-トリフルオロメチルフェニルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 L_1 は NR であり、 L_2 は S であり、 L_3 は NR であって、 n は 2 である。

【0346】

もう 1 つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 5；

【0347】

【化 4 7】



45

[式中、各出現について独立して、

Rはヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R₁およびR₂はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり、

L₁およびL₂はO、NR₁、またはSであり；および

nは包括的に0ないし4の整数である]

の化合物である。

【0348】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式45および付属に定義の化合物であり、ここに、nは0である。

【0349】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式45および付属に定義の化合物であり、ここに、R₁は2-テトラヒドロフラニルメチルである。

【0350】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式45および付属に定義の化合物であり、ここに、R₂は-CH₂CH₂C₆H₄SO₂NH₂である。

【0351】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式45および付属に定義の化合物であり、ここに、L₁はSである。

【0352】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式45および付属に定義の化合物であり、ここに、L₂はNR₁である。

【0353】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式45および付属に定義の化合物であり、ここに、nは0であってR₁は2-テトラヒドロフラニルメチルである。

【0354】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式45および付属に定義の化合物であり、ここに、nは0であり、R₁は2-テトラヒドロフラニルメチルであって、R₂は-CH₂CH₂C₆H₄SO₂NH₂である。

【0355】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式45および付属に定義の化合物であり、ここに、nは0でありR₁は2-テトラヒドロフラニルメチルであり、R₂は-CH₂CH₂C₆H₄SO₂NH₂であって、L₁はSである。

【0356】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式45および付属に定義の化合物であり、ここに、nは0であり、R₁は2-テトラヒドロフラニルメチルであり、R₂は-CH₂CH₂C₆H₄SO₂NH₂であり、L₁はSであって、L₂はNR₁である。

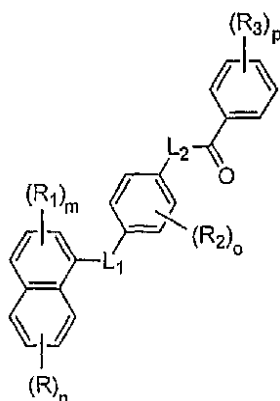
。

【0357】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式46；

【0358】

【化48】



46

[式中、各出現について独立して、

R 、 R_1 、 R_2 、および R_3 はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

L_1 および L_2 は O 、 NR_4 、または S であり；

R_4 は H 、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

n は包括的に0ないし4の整数であり；

n は包括的に0ないし3の整数であり；

o は包括的に0ないし4の整数であり；および

p は包括的に0ないし5の整数である]

の化合物である。

【0359】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式46および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は0である。

【0360】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式46および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1である。

【0361】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式46および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 は Cl である。

【0362】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式46および付属の定義の化合物であり、ここに、 o は1である。

【0363】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式46および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_2 は Cl である。

【0364】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式46および付属の定義の化合物であり、ここに、 p は3である。

【0365】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 6 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_3 は OH または I である。

【0366】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 6 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 0 であって、 m は 1 である。

【0367】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 6 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 0 であり、 m は 1 であって、 o は 1 である。

【0368】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 6 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 0 であり、 m は 1 であり、 o は 1 であって、 R_1 は C1 である。

10

【0369】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 6 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 0 であり、 m は 1 であり、 o は 1 であり、 R_1 は C1 であって、 p は 3 である。

【0370】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 6 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 0 であり、 m は 1 であり、 o は 1 であり、 R_1 は C1 であり、 p は 3 であって、 R_2 は OH または I である。

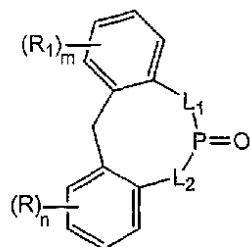
【0371】

20

もう 1 つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 7 :

【0372】

【化 4 9】



47

30

[式中、各出現について独立して、

R または R_1 はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミノ、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；

L_1 および L_2 は O、 NR_4 、または S であり；

R_4 は H、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；および

40

m および n は包括的に 0 ないし 4 の整数である]

の化合物である。

【0373】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 7 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 2 である。

【0374】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 7 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はメチルまたは t -ブチルである。

【0375】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 4 7 および付属の定義の化合

50

物であり、ここに、 m は2である。

【0376】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式47および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 はメチルまたは t -ブチルである。

【0377】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式47および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_1 はOである。

【0378】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式47および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_2 はOである。

10

【0379】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式47および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は2であって、 R はメチルまたは t -ブチルである。

【0380】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式47および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は2であり、 R はメチルまたは t -ブチルであって、 m は2である。

【0381】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式47および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は2であり、 R はメチルまたは t -ブチルであり、 m は2であって、 R_1 はメチルまたは t -ブチルである。

20

【0382】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式47および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は2であり、 R はメチルまたは t -ブチルであり、 m は2であり、 R_1 はメチルまたは t -ブチルであって、 L_1 はOである。

【0383】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式47および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は2であり、 R はメチルまたは t -ブチルであり、 m は2であり、 R_1 はメチルまたは t -ブチルであり、 L_1 はOであって、 L_2 はOである。

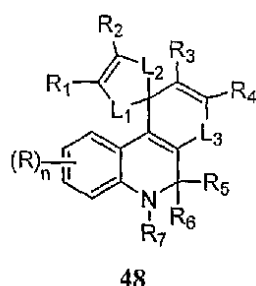
【0384】

30

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式48：

【0385】

【化50】



40

[式中、各出現について独立して、

R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R_7 はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

50

L_1 、 L_2 、および L は O 、 NR_7 、または S であり、および n は包括的に 0 ないし 4 の整数である]

の化合物である。

【0386】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 48 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 である。

【0387】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 48 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はメチルである。

【0388】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 48 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 は $C(O)OCH_3$ である。

【0389】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 48 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_2 は $C(O)OCH_3$ である。

【0390】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 48 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_3 は $C(O)OCH_3$ である。

【0391】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 48 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_4 は $C(O)OCH_3$ である。

【0392】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 48 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_5 はメチルである。

【0393】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 48 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_6 はメチルである。

【0394】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 48 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_7 は $C(O)CF_3$ である。

【0395】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 48 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_1 は S である。

【0396】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 48 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_2 は S である。

【0397】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 48 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_3 は S である。

【0398】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 48 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であって、 R はメチルである。

【0399】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 48 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であり、 R はメチルであって、 R_1 は $C(O)OCH_3$ である。

【0400】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 48 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であって、 R_2 は $C(O)OCH_3$ である。

10

20

30

40

50

【0401】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式48および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であって、 R_3 は $C(O)OCH_3$ である。

【0402】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式48および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 は $C(O)OCH_3$ であって、 R_4 は $C(O)OCH_3$ である。

【0403】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式48および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_4 は $C(O)OCH_3$ であって、 R_5 はメチルである。

【0404】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式48および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_4 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_5 はメチルであって、 R_6 はメチルである。

【0405】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式48および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_4 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_5 はメチルであり、 R_6 はメチルであって、 R_7 は $C(O)CF_3$ である。

【0406】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式48および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_4 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_5 はメチルであり、 R_6 はメチルであり、 R_7 は $C(O)CF_3$ であって、 L_1 は S である。

【0407】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式48および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_4 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_5 はメチルであり、 R_6 はメチルであり、 R_7 は $C(O)CF_3$ であり、 L_1 は S であって、 L_2 は S である。

【0408】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式48および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_4 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_5 はメチルであり、 R_6 はメチルであり、 R_7 は $C(O)CF_3$ であり、 L_1 は S であり、 L_2 は S であって、 L_3 は S である。

【0409】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式49：

【0410】

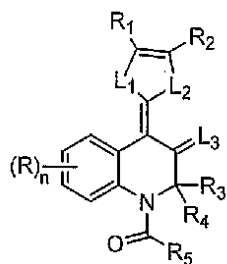
10

20

30

40

【化 5 1】



49

10

[式中、各出現について独立して、

R、R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

L₁、L₂、およびL₃はO、NR₆、またはSであり；

R₆はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；および

nは包括的に0ないし4の整数である]

20

の化合物である。

【0 4 1 1】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、nは1である。

【0 4 1 2】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、Rはメチルである。

【0 4 1 3】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁はC(O)OCH₃である。

30

【0 4 1 4】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂はC(O)OCH₃である。

【0 4 1 5】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、R₃はメチルである。

【0 4 1 6】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、R₄はメチルである。

【0 4 1 7】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、R₅はCH₂CH(CH₃)₂である。

40

【0 4 1 8】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、L₁はSである。

【0 4 1 9】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、L₂はSである。

【0 4 2 0】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合

50

物であり、ここに、 L_3 は S である。

【0421】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であって、 R はメチルである。

【0422】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であり、 R はメチルであって、 R_1 は $C(O)OCH_3$ である。

【0423】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であって、 R_2 は $C(O)OCH_3$ である。

10

【0424】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であって、 R_3 はメチルである。

【0425】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 はメチルであって、 R_4 はメチルである。

20

【0426】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はメチルであって、 R_5 は $CH_2CH(CH_3)_2$ である。

【0427】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はメチルであり、 R_5 は $CH_2CH(CH_3)_2$ であって、 L_1 は S である。

30

【0428】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はメチルであり、 R_5 は $CH_2CH(CH_3)_2$ であって、 L_1 は S である。

【0429】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はメチルであり、 R_5 は $CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 L_1 は S であって、 L_2 は S である。

40

【0430】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はメチルであり、 R_5 は $CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 L_1 は S であって、 L_2 は S である。

【0431】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式49および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であり、 R はメチルであり、 R_1 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_2 は $C(O)OCH_3$ であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 はメチルであり、 R_5 は $CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 L_1 は S であり、 L_2 は S であって、 L_3 は S である。

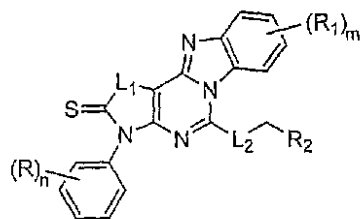
50

【0432】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式50：

【0433】

【化52】



50

10

[式中、各出現について独立して、

RおよびR₁はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R₂はH、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

20

L₁およびL₂はO、NR₃、またはSであり；

R₃はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

nは包括的に0ないし5の整数であり；および

mは包括的に0ないし4の整数である]

の化合物である。

【0434】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式50および付属の定義の化合物であり、ここに、nは1である。

30

【0435】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式50および付属の定義の化合物であり、ここに、RはCO₂Etである。

【0436】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式50および付属の定義の化合物であり、ここに、mは0である。

【0437】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式50および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂はシアノである。

40

【0438】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式50および付属の定義の化合物であり、ここに、L₁はSである。

【0439】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式50および付属の定義の化合物であり、ここに、L₂はSである。

【0440】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式50および付属の定義の化合物であり、ここに、nは1であって、RはCO₂Etである。

【0441】

50

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 0 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であり、 R は CO_2Et であって、 m は 0 である。

【0442】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 0 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であり、 R は CO_2Et であり、 m は 0 であって、 R_2 はシアノである。

【0443】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 0 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であり、 R は CO_2Et であり、 m は 0 であり、 R_2 はシアノであって、 L_1 は S である。

【0444】

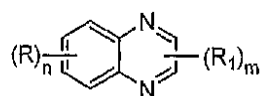
さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 0 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 1 であり、 R は CO_2Et であり、 m は 0 であり、 R_2 はシアノであり、 L_1 は S であって、 L_2 は S である。

【0445】

もう 1 つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 1 :

【0446】

【化 5 3】



51

[式中、各出現について独立して、

R および R_1 はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり、

n は包括的に 0 ないし 4 の整数であり；および

m は包括的に 0 ないし 2 の整数である]

の化合物である。

【0447】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 2 である。

【0448】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は Cl またはトリフルオロメチルである。

【0449】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 m は 2 である。

【0450】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 はフェニルである。

【0451】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 2 であって、 R は Cl またはトリフルオロメチルである。

【0452】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 1 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 2 であり、 R は Cl またはトリフルオロメチルであって、 n は 2 である。

10

20

30

40

50

【0453】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式51および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は2であり、 R はC1またはトリフルオロメチルであり、 n は2であって、 R_1 はフェニルである。

【0454】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式51および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1である。

【0455】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式51および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はFである。

10

【0456】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式51および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 は4-メチルフェニルである。

【0457】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式51および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1であって、 R はFである。

【0458】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式51および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1であり、 R はFであって、 m は2である。

【0459】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式51および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1であり、 R はFであり、 m は2であって、 R_1 は4-メチルフェニルである。

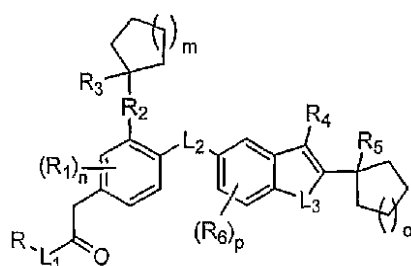
20

【0460】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式52：

【0461】

【化54】



52

30

[式中、各出現について独立して、

R はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

40

R_1 および R_6 は、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R_2 はアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンである；

R_3 、 R_4 、および R_5 はH、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

L_1 、 L_2 、および L_3 はO、NR、またはSであり；

50

n および p は包括的に 0 ないし 3 の整数であり ; および
m および o は包括的に 0 ないし 2 の整数である]
の化合物である。

【 0 4 6 2 】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ である。

【 0 4 6 3 】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、n は 1 である。

【 0 4 6 4 】

10

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 は I である。

【 0 4 6 5 】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_2 はアルキニレンである。

【 0 4 6 6 】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、m は 1 である。

【 0 4 6 7 】

20

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_3 は OH である。

【 0 4 6 8 】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_4 は $\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ である。

【 0 4 6 9 】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、o は 1 である。

【 0 4 7 0 】

30

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_5 は OH である。

【 0 4 7 1 】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、p は 0 である。

【 0 4 7 2 】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_1 は NH である。

【 0 4 7 3 】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_2 は O である。

【 0 4 7 4 】

40

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_3 は O である。

【 0 4 7 5 】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であって、n は 1 である。

【 0 4 7 6 】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 2 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、n は 1 であって、 R_1 は I である。

【 0 4 7 7 】

50

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 2 および付属の定義の化合

物であり、ここに、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、nは1であり、 R_1 はIであって、 R_2 はアルキニレンである。

【0478】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式52および付属の定義の化合物であり、ここに、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、nは1であり、 R_1 はIであり、 R_2 はアルキニレンであって、mは1である。

【0479】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式52および付属の定義の化合物であり、ここに、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、nは1であり、 R_1 はIであり、 R_2 はアルキニレンであり、mは1であって、 R_3 はOHである。

10

【0480】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式52および付属の定義の化合物であり、ここに、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、nは1であり、 R_1 はIであり、 R_2 はアルキニレンであり、mは1であり、 R_3 はOHであって、 R_4 は $\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ である。

【0481】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式52および付属の定義の化合物であり、ここに、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、nは1であり、 R_1 はIであり、 R_2 はアルキニレンであり、mは1であり、 R_3 はOHであり、 R_4 は $\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ であって、oは1である。

20

【0482】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式52および付属の定義の化合物であり、ここに、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、nは1であり、 R_1 はIであり、 R_2 はアルキニレンであり、mは1であり、 R_3 はOHであり、 R_4 は $\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ であり、oは1であって、 R_5 はOHである。

【0483】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式52および付属の定義の化合物であり、ここに、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、nは1であり、 R_1 はIであり、 R_2 はアルキニレンであり、mは1であり、 R_3 はOHであり、 R_4 は $\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ であり、oは1であり、 R_5 はOHであって、pは0である。

30

【0484】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式52および付属の定義の化合物であり、ここに、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、nは1であり、 R_1 はIであり、 R_2 はアルキニレンであり、mは1であり、 R_3 はOHであり、 R_4 は $\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ であり、oは1であり、 R_5 はOHであり、pは0であって、 L_1 はNHである。

【0485】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式52および付属の定義の化合物であり、ここに、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、nは1であり、 R_1 はIであり、 R_2 はアルキニレンであり、mは1であり、 R_3 はOHであり、 R_4 は $\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ であり、oは1であり、 R_5 はOHであり、pは0であり、 L_1 はNHであって、 L_2 はOである。

40

【0486】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式52および付属の定義の化合物であり、ここに、Rは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、nは1であり、 R_1 はIであり、 R_2 はアルキニレンであり、mは1であり、 R_3 はOHであり、 R_4 は $\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ であり、oは1であり、 R_5 はOHであり、pは0であり、 L_1 はNHであり、 L_2 はOであって、 L_3 はOである。

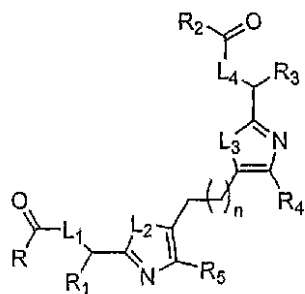
【0487】

もう1つの具体例において、サーチュイン活性化化合物は式53：

【0488】

50

【化 5 5】



53

10

[式中、各出現について独立して、

R、R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅はH、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

L₁、L₂、L₃、およびL₄はO、NR₆、またはSであり；

R₆はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；および

nは包括的に0ないし5の整数である]

20

の化合物である。

【0489】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、RはO-*t*-ブチルである。

【0490】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁は*t*-ブチルである。

【0491】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂はO-*t*-ブチルである。

30

【0492】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、R₃は*t*-ブチルである。

【0493】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、R₄はC(O)OMeである。

【0494】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、R₅はC(O)OMeである。

【0495】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、L₁はNHである。

40

【0496】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、L₂はOである。

【0497】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、L₃はOである。

【0498】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合

50

物であり、ここに、 L_4 はNHである。

【0499】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1である。

【0500】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はO- t -ブチルであって、 R_1 は t -ブチルである。

【0501】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はO- t -ブチルであり、 R_1 は t -ブチルであって、 R_2 はO- t -ブチルである。

10

【0502】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はO- t -ブチルであり、 R_1 は t -ブチルであり、 R_2 はO- t -ブチルであって、 R_3 は t -ブチルである。

【0503】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はO- t -ブチルであり、 R_1 は t -ブチルであり、 R_2 はO- t -ブチルであり、 R_3 は t -ブチルであって、 R_4 はC(O)OMeである。

20

【0504】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はO- t -ブチルであり、 R_1 は t -ブチルであり、 R_2 はO- t -ブチルであり、 R_3 は t -ブチルであり、 R_4 はC(O)OMeであって、 R_5 はC(O)OMeである。

【0505】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はO- t -ブチルであり、 R_1 は t -ブチルであり、 R_2 はO- t -ブチルであり、 R_3 は t -ブチルであり、 R_4 はC(O)OMeであり、 R_5 はC(O)OMeであって、 L_1 はNHである。

【0506】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はO- t -ブチルであり、 R_1 は t -ブチルであり、 R_2 はO- t -ブチルであり、 R_3 は t -ブチルであり、 R_4 はC(O)OMeであり、 R_5 はC(O)OMeであり、 L_1 はNHであって、 L_2 はOである。

30

【0507】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はO- t -ブチルであり、 R_1 は t -ブチルであり、 R_2 はO- t -ブチルであり、 R_3 は t -ブチルであり、 R_4 はC(O)OMeであり、 R_5 はC(O)OMeであり、 L_1 はNHであり、 L_2 はOであって、 L_3 はOである。

【0508】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はO- t -ブチルであり、 R_1 は t -ブチルであり、 R_2 はO- t -ブチルであり、 R_3 は t -ブチルであり、 R_4 はC(O)OMeであり、 R_5 はC(O)OMeであり、 L_1 はNHであり、 L_2 はOであり、 L_3 はOであって、 L_4 はNHである。

40

【0509】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式53および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はO- t -ブチルであり、 R_1 は t -ブチルであり、 R_2 はO- t -ブチルであり、 R_3 は t -ブチルであり、 R_4 はC(O)OMeであり、 R_5 はC(O)OMeであり、 L_1 はNHであり、 L_2 はOであり、 L_3 はOであり、 L_4 はNHであ

50

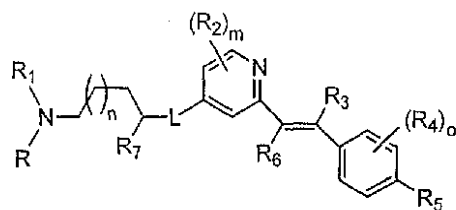
って、 n は 1 である。

【0510】

もう 1 つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式 54：

【0511】

【化 56】



54

[式中、各出現について独立して、

R および R_1 は H、置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 、および L_4 は O、 NR_6 、または S であり；

R_2 、 R_4 、および R_5 は、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R_3 、 R_6 、および R_7 は H、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

L は O、 NR 、または S であり；

n および o は包括的に 0 ないし 4 の整数であり；および

m は包括的に 0 ないし 3 の整数である]

の化合物である。

【0512】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 54 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はメチルである。

【0513】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 54 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 はエチルである。

【0514】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 54 および付属の定義の化合物であり、ここに、 m は 0 である。

【0515】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 54 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_3 は H である。

【0516】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 54 および付属の定義の化合物であり、ここに、 o は 0 である。

【0517】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 54 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_5 は Cl である。

【0518】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 54 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_6 は H である。

【0519】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式54および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_7 はメチルである。

【0520】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式54および付属の定義の化合物であり、ここに、 L はNHである。

【0521】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式54および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1である。

【0522】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式54および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はエチルであって、 R_1 はエチルである。

【0523】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式54および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はエチルであり、 R_1 はエチルであって、 m は0である。

【0524】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式54および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はエチルであり、 R_1 はエチルであり、 m は0であって、 R_3 はHである。

【0525】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式54および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はエチルであり、 R_1 はエチルであり、 m は0であり、 R_3 はHであって、 o は0である。

【0526】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式54および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はエチルであり、 R_1 はエチルであり、 m は0であり、 R_3 はHであり、 o は0であって、 R_5 はClである。

【0527】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式54および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はエチルであり、 R_1 はエチルであり、 m は0であり、 R_3 はHであり、 o は0であり、 R_5 はClであって、 R_6 はHである。

【0528】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式54および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はエチルであり、 R_1 はエチルであり、 m は0であり、 R_3 はHであり、 o は0であり、 R_5 はClであり、 R_6 はHであって、 R_7 はメチルである。

【0529】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式54および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はエチルであり、 R_1 はエチルであり、 m は0であり、 R_3 はHであり、 o は0であり、 R_5 はClであり、 R_6 はHであり、 R_7 はメチルであって、 L はNHである。

【0530】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式54および付属の定義の化合物であり、ここに、 R はエチルであり、 R_1 はエチルであり、 m は0であり、 R_3 はHであり、 o は0であり、 R_5 はClであり、 R_6 はHであり、 R_7 はメチルであり、 L はNHであって、 n は1である。

【0531】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式55：

【0532】

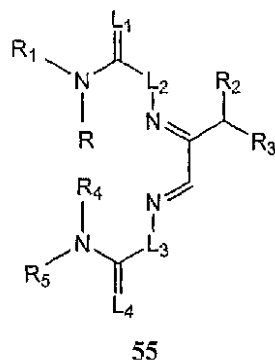
10

20

30

40

【化 5 7】



10

[式中、各出現について独立して、

R、R₁、R₄、およびR₅はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R₂およびR₃は、H、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；および

20

L₁、L₂、L₃、およびL₄はO、NR、またはSである]

の化合物である。

【0 5 3 3】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHである。

【0 5 3 4】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁はHである。

【0 5 3 5】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂はOEtである。

30

【0 5 3 6】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₃はメチルである。

【0 5 3 7】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₄はHである。

【0 5 3 8】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₅はHである。

40

【0 5 3 9】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、L₁はSである。

【0 5 4 0】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、L₂はNHである。

【0 5 4 1】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、L₃はNHである。

【0 5 4 2】

50

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_4 は S である。

【0 5 4 3】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であって、 R_1 は H である。

【0 5 4 4】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、 R_1 は H であって、 R_2 は O E t である。

【0 5 4 5】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、 R_1 は H であり、 R_2 は O E t であって、 R_3 はメチルである。

10

【0 5 4 6】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、 R_1 は H であり、 R_2 は O E t であり、 R_3 はメチルであって、 R_4 は H である。

【0 5 4 7】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、 R_1 は H であり、 R_2 は O E t であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 は H であって、 R_5 は H である。

20

【0 5 4 8】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、 R_1 は H であり、 R_2 は O E t であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 は H であり、 R_5 は H であって、 L_1 は S である。

【0 5 4 9】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、 R_1 は H であり、 R_2 は O E t であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 は H であり、 R_5 は H であり、 L_1 は S であって L_2 は NH である。

【0 5 5 0】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、 R_1 は H であり、 R_2 は O E t であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 は H であり、 R_5 は H であり、 L_1 は S であり、 L_2 は NH であって、 L_3 は NH である。

30

【0 5 5 1】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 5 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、 R_1 は H であり、 R_2 は O E t であり、 R_3 はメチルであり、 R_4 は H であり、 R_5 は H であり、 L_1 は S であり、 L_2 は NH であり、 L_3 は NH であって、 L_4 は S である。

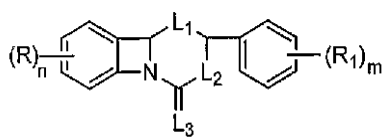
【0 5 5 2】

もう 1 つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 6 :

40

【0 5 5 3】

【化 5 8】



56

[式中、各出現について独立して、

R および R_1 はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エス

50

テル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

L_1 、 L_2 、および L_3 は O、 NR_2 、または S であり；

R_2 は H、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

n は包括的に 0 ないし 4 の整数であり；および

m は包括的に 0 ないし 5 の整数である]

の化合物である。

10

【0554】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 56 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 0 である。

【0555】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 56 および付属の定義の化合物であり、ここに、 m は 0 である。

【0556】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 56 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_1 は NH である。

【0557】

20

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 56 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_2 は S である。

【0558】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 56 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_3 は S である。

【0559】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 56 および付属の定義の化合物であり、ここに、 m は 0 であって、 n は 0 である。

【0560】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 56 および付属の定義の化合物であり、ここに、 m は 0 であり、 n は 0 であって、 L_1 は NH である。

30

【0561】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 56 および付属の定義の化合物であり、ここに、 m は 0 であり、 n は 0 であり、 L_1 は NH であって、 L_2 は S である。

【0562】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 56 および付属の定義の化合物であり、ここに、 m は 0 であり、 n は 0 であり、 L_1 は NH であり、 L_2 は S であって、 L_3 は S である。

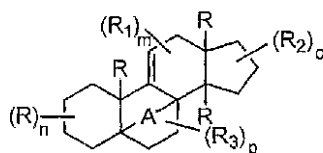
【0563】

40

もう 1 つの具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 57：

【0564】

【化 59】



57

[式中、各出現について独立して、

50

R、R₁、R₂、およびR₃はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

Aはアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり；

nは包括的に0ないし8の整数であり；

mは包括的に0ないし3の整数であり；

oは包括的に0ないし6の整数であり；および

pは包括的に0ないし4の整数である]

の化合物である。

10

【0565】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式57および付属の定義の化合物であり、ここに、nは2である。

【0566】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式57および付属の定義の化合物であり、ここに、RはOHまたはメチルである。

【0567】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式57および付属の定義の化合物であり、ここに、mは1である。

【0568】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式57および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁はメチルである。

20

【0569】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式57および付属の定義の化合物であり、ここに、oは1である。

【0570】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式57および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂はC(O)CH₃である。

【0571】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式57および付属の定義の化合物であり、ここに、pは2である。

30

【0572】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式57および付属の定義の化合物であり、ここに、R₃はCO₂Hである。

【0573】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式57および付属の定義の化合物であり、ここに、Aはアルケニレンである。

【0574】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式57および付属の定義の化合物であり、ここに、nは2であって、RはOHまたはメチルである。

40

【0575】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式57および付属の定義の化合物であり、ここに、nは2であり、RはOHまたはメチルであって、mは1である。

【0576】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式57および付属の定義の化合物であり、ここに、nは2であり、RはOHまたはメチルであり、mは1であって、R₁はメチルである。

【0577】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式57および付属の定義の化合物であり、ここに、nは2であり、RはOHまたはメチルであり、mは1であり、R₁は

50

メチルであって、 o は 1 である。

【0578】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 57 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 2 であり、 R は OH またはメチルであり、 m は 1 であり、 R_1 はメチルであり、 o は 1 であって、 R_2 は $C(O)CH_3$ である。

【0579】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 57 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 2 であり、 R は OH またはメチルであり、 m は 1 であり、 R_1 はメチルであり、 o は 1 であり、 R_2 は $C(O)CH_3$ であって、 p は 2 である。

【0580】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 57 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 2 であり、 R は OH またはメチルであり、 m は 1 であり、 R_1 はメチルであり、 o は 1 であり、 R_2 は $C(O)CH_3$ であり、 p は 2 であって、 R_3 は CO_2H である。

【0581】

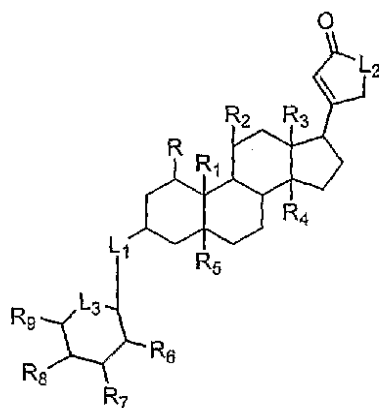
さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 57 および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は 2 であり、 R は OH またはメチルであり、 m は 1 であり、 R_1 はメチルであり、 o は 1 であり、 R_2 は $C(O)CH_3$ であり、 p は 2 であり、 R_3 は CO_2H であって、 A はアルケニレンである。

【0582】

もう 1 つの具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 58 :

【0583】

【化 60】



58

[式中、各出現について独立して、

R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、および R_9 はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アララルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアララルキルであり；

L_1 、 L_2 、および L_3 は O、 NR_{10} 、または S であり；および

R_{10} は H、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アララルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアララルキルである]

の化合物である。

【0584】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 58 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は OH である。

【0585】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 は CH_2OH である。

【0586】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_2 は OH である。

【0587】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_3 はメチルである。

【0588】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_4 は OH である。

10

【0589】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_5 は OH である。

【0590】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_6 は OH である。

【0591】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_7 は OH である。

20

【0592】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_8 は OH である。

【0593】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_9 はメチルである。

【0594】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_1 は O である。

【0595】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_2 は O である。

30

【0596】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_3 は O である。

【0597】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は OH であって、 R_1 は CH_2OH である。

【0598】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は OH であり、 R_1 は CH_2OH であって、 R_2 は OH である。

40

【0599】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は OH であり、 R_1 は CH_2OH であり、 R_2 は OH であって、 R_3 はメチルである。

【0600】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は OH であり、 R_1 は CH_2OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 はメチルであって、 R_4 は OH である。

【0601】

50

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は OH であり、R₁ は CH₂ OH であり、R₂ は OH であり、R₃ はメチルであり、R₄ は OH であって、R₅ は OH である。

【0602】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は OH であり、R₁ は CH₂ OH であり、R₂ は OH であり、R₃ はメチルであり、R₄ は OH であり、R₅ は OH であって、R₆ は OH である。

【0603】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は OH であり、R₁ は CH₂ OH であり、R₂ は OH であり、R₃ はメチルであり、R₄ は OH であり、R₅ は OH であり、R₆ は OH であって、R₇ は OH である。

10

【0604】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は OH であり、R₁ は CH₂ OH であり、R₂ は OH であり、R₃ はメチルであり、R₄ は OH であり、R₅ は OH であり、R₆ は OH であり、R₇ は OH であって、R₈ は OH である。

【0605】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は OH であり、R₁ は CH₂ OH であり、R₂ は OH であり、R₃ はメチルであり、R₄ は OH であり、R₅ は OH であり、R₆ は OH であり、R₇ は OH であり、R₈ は OH であって、R₉ はメチルである。

20

【0606】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は OH であり、R₁ は CH₂ OH であり、R₂ は OH であり、R₃ はメチルであり、R₄ は OH であり、R₅ は OH であり、R₆ は OH であり、R₇ は OH であり、R₈ は OH であり、R₉ はメチルであって、L₁ は O である。

【0607】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は OH であり、R₁ は CH₂ OH であり、R₂ は OH であり、R₃ はメチルであり、R₄ は OH であり、R₅ は OH であり、R₆ は OH であり、R₇ は OH であり、R₈ は OH であり、R₉ はメチルであり、L₁ は O であって、L₂ は O である。

30

【0608】

さらなる具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 5 8 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は OH であり、R₁ は CH₂ OH であり、R₂ は OH であり、R₃ はメチルであり、R₄ は OH であり、R₅ は OH であり、R₆ は OH であり、R₇ は OH であり、R₈ は OH であり、R₉ はメチルであり、L₁ は O であり、L₂ は O であって、L₃ は O である。

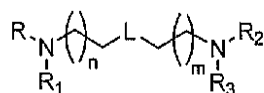
【0609】

もう 1 つの具体例において、サーチュイン活性化化合物は式 5 9 :

40

【0610】

【化 6 1】



59

[式中、各出現について独立して、

R、R₁、R₂、および R₃ は H、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、

50

またはヘテロアラルキルであり；

LはO、NR、S、またはSeであり；および
nおよびmは包括的に0ないし5の整数である]

の化合物である。

【0611】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式59および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHである。

【0612】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式59および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁はHである。

10

【0613】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式59および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂はHである。

【0614】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式59および付属の定義の化合物であり、ここに、R₃はHである。

【0615】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式59および付属の定義の化合物であり、ここに、LはSeである。

20

【0616】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式59および付属の定義の化合物であり、ここに、nは1である。

【0617】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式59および付属の定義の化合物であり、ここに、mは1である。

【0618】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式59および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHであって、R₁はHである。

【0619】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式59および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHであり、R₁はHであって、R₂はHである。

30

【0620】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式59および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHであり、R₁はHであり、R₂はHであって、R₃はHである。

【0621】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式59および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHであり、R₁はHであり、R₂はHであり、R₃はHであって、LはSeである。

【0622】

40

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式59および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHであり、R₁はHであり、R₂はHであり、R₃はHであり、LはSeであって、nは1である。

【0623】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式59および付属の定義の化合物であり、ここに、RはHであり、R₁はHであり、R₂はHであり、R₃はHであり、LはSeであり、nは1であって、mは1である。

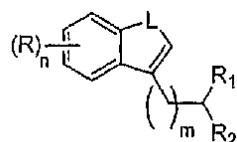
【0624】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式60：

【0625】

50

【化 6 2】



60

[式中、各出現について独立して、

Rはヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R₁およびR₂はH、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

LはO、NR₃、S、またはSO₂であり；

R₃はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

nは包括的に0ないし4の整数であり；および

mは包括的に0ないし5の整数である]

の化合物である。

【0626】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式60および付属の定義の化合物であり、ここに、nは1である。

【0627】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式60および付属の定義の化合物であり、ここに、RはC1である。

【0628】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式60および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁はNH₂である。

【0629】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式60および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂はCO₂Hである。

【0630】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式60および付属の定義の化合物であり、ここに、LはSO₂である。

【0631】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式60および付属の定義の化合物であり、ここに、mは1である。

【0632】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式60および付属の定義の化合物であり、ここに、nは1であって、RはC1である。

【0633】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式60および付属の定義の化合物であり、ここに、nは1であり、RはC1であって、R₁はNH₂である。

【0634】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式60および付属の定義の化合物であり、ここに、nは1であり、RはC1であり、R₁はNH₂であって、R₂はCO

₂ Hである。

【0635】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式60および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1であり、 R はC1であり、 R_1 はNH₂であり、 R_2 はCO₂Hであって、 L はSO₂である。

【0636】

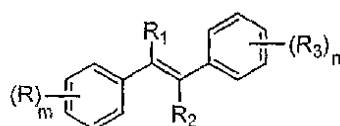
さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式60および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は1であり、 R はC1であり、 R_1 はNH₂であり、 R_2 はCO₂Hであり、 L はSO₂であって、 m は1である。

【0637】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式61：

【0638】

【化63】



61

[式中、各出現について独立して、

R 、 R_1 、 R_2 および R_3 はH、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

n および m は包括的に0ないし5の整数である]

の化合物である。

【0639】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式61および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は2である。

【0640】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式61および付属の定義の化合物であり、ここに、 R は3-ヒドロキシおよび5-ヒドロキシである。

【0641】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式61および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 はHである。

【0642】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式61および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_2 はHである。

【0643】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式61および付属の定義の化合物であり、ここに、 m は0である。

【0644】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式61および付属の定義の化合物であり、ここに、 m は1である。

【0645】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式61および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_3 は4-ヒドロキシである。

【0646】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式61および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_3 は4-メトキシである。

【0647】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式61および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は2であって、 R は3-ヒドロキシおよび5-ヒドロキシである。

【0648】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式61および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は2であり、 R は3-ヒドロキシおよび5-ヒドロキシであって、 R_1 はHである。

【0649】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式61および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は2であり、 R は3-ヒドロキシおよび5-ヒドロキシであり、 R_1 はHであって、 R_2 はHである。

10

【0650】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式61および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は2であり、 R は3-ヒドロキシおよび5-ヒドロキシであり、 R_1 はHであり、 R_2 はHであって、 m は0である。

【0651】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式61および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は2であり、 R は3-ヒドロキシおよび5-ヒドロキシであり、 R_1 はHであり、 R_2 はHであって、 m は1である。

20

【0652】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式61および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は2であり、 R は3-ヒドロキシおよび5-ヒドロキシであり、 R_1 はHであり、 R_2 はHであり、 m は1であって、 R_3 は4-ヒドロキシである。

【0653】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式61および付属の定義の化合物であり、ここに、 n は2であり、 R は3-ヒドロキシおよび5-ヒドロキシであり、 R_1 はHであり、 R_2 はHであり、 m は1であって、 R_3 は4-メトキシである。

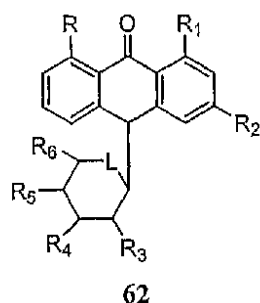
【0654】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式62：

30

【0655】

【化64】



40

[式中、各出現について独立して

R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 はH、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラールキルであり；

L はO、 NR_7 、またはSであり；および

R_7 はH、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラールキルである]

の化合物である。

50

【0656】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式62および付属の定義の化合物であり、ここに、RはOHである。

【0657】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式62および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁はOHである。

【0658】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式62および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂はCH₂OHである。

【0659】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式62および付属の定義の化合物であり、ここに、R₃はOHである。

10

【0660】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式62および付属の定義の化合物であり、ここに、R₄はOHである。

【0661】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式62および付属の定義の化合物であり、ここに、R₅はOHである。

【0662】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式62および付属の定義の化合物であり、ここに、R₆はCH₂OHである。

20

【0663】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式62および付属の定義の化合物であり、ここに、LはOである。

【0664】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式62および付属の定義の化合物であり、ここに、RはOHであって、R₁はOHである。

【0665】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式62および付属の定義の化合物であり、ここに、RはOHであり、R₁はOHであって、R₂はCH₂OHである。

30

【0666】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式62および付属の定義の化合物であり、ここに、RはOHであり、R₁はOHであり、R₂はCH₂OHであって、R₃はOHである。

【0667】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式62および付属の定義の化合物であり、ここに、RはOHであり、R₁はOHであり、R₂はCH₂OHであり、R₃はOHであって、R₄はOHである。

【0668】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式62および付属の定義の化合物であり、ここに、RはOHであり、R₁はOHであり、R₂はCH₂OHであり、R₃はOHであり、R₄はOHであって、R₅はOHである。

40

【0669】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式62および付属の定義の化合物であり、ここに、RはOHであり、R₁はOHであり、R₂はCH₂OHであり、R₃はOHであり、R₄はOHであり、R₅はOHであって、R₆はCH₂OHである。

【0670】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式62および付属の定義の化合物であり、ここに、RはOHであり、R₁はOHであり、R₂はCH₂OHであり、R₃はOHであり、R₄はOHであり、R₅はOHであり、R₆はCH₂OHであって、Lは

50

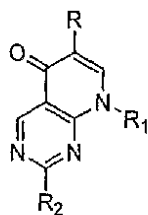
〇である。

【0671】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式63：

【0672】

【化65】



63

[式中、各出現について独立して、

R、R₁およびR₂は、H、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルである]

10

の化合物である。

【0673】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式63および付属の定義の化合物であり、ここに、RはCO₂Hである。

20

【0674】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式63および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁はエチルである。

【0675】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式63および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂はN-1-ピロリジンである。

【0676】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式63および付属の定義の化合物であり、ここに、RはCO₂Hであって、R₁はエチルである。

30

【0677】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式63および付属の定義の化合物であり、ここに、RはCO₂Hであって、R₂はN-1-ピロリジンである。

【0678】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式63および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁はエチルであって、R₂はN-1-ピロリジンである。

【0679】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式63および付属の定義の化合物であり、ここに、RはCO₂Hであり、R₁はエチルであって、R₂はN-1-ピロリジンである。

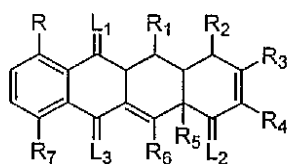
40

【0680】

もう1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式64：

【0681】

【化66】



64

50

[式中、各出現について、独立して、

R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ および R₇ は H、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

L₁、L₂ および L₃ は CH₂、O、NR₈、または S であり；および

R₈ は H、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルである]

の化合物である。

10

【0682】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は Cl である。

【0683】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H である。

【0684】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₁ は OH である。

【0685】

20

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₂ は N (Me)₂ である。

【0686】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₃ は OH である。

【0687】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₄ は C (O) NH₂ である。

【0688】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₅ は OH である。

30

【0689】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₆ は OH である。

【0690】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R₇ は OH である。

【0691】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、L₁ は CH₂ である。

40

【0692】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、L₂ は O である。

【0693】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、L₃ は O である。

【0694】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は Cl であって、R₁ は OH である。

【0695】

50

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は Cl であり、R₁ は OH であって、R₂ は N (Me)₂ である。

【0696】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は Cl であり、R₁ は OH であり、R₂ は N (Me)₂ であって、R₃ は OH である。

【0697】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は Cl であり、R₁ は OH であり、R₂ は N (Me)₂ であり、R₃ は OH であって、R₄ は C (O) NH₂ である。

【0698】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は Cl であり、R₁ は OH であり、R₂ は N (Me)₂ であり、R₃ は OH であり、R₄ は C (O) NH₂ であって、R₅ は OH である。

【0699】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は Cl であり、R₁ は OH であり、R₂ は N (Me)₂ であり、R₃ は OH であり、R₄ は C (O) NH₂ であり、R₅ は OH であって、R₆ は OH である。

【0700】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は Cl であり、R₁ は OH であり、R₂ は N (Me)₂ であり、R₃ は OH であり、R₄ は C (O) NH₂ であり、R₅ は OH であり、R₆ は OH であって、R₇ は OH である。

【0701】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は Cl であり、R₁ は OH であり、R₂ は N (Me)₂ であり、R₃ は OH であり、R₄ は C (O) NH₂ であり、R₅ は OH であり、R₆ は OH であり、R₇ は OH であって、L₁ は CH₂ である。

【0702】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は Cl であり、R₁ は OH であり、R₂ は N (Me)₂ であり、R₃ は OH であり、R₄ は C (O) NH₂ であり、R₅ は OH であり、R₆ は OH であり、R₇ は OH であり、L₁ は CH₂ であって、L₂ は O である。

【0703】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は Cl であり、R₁ は OH であり、R₂ は N (Me)₂ であり、R₃ は OH であり、R₄ は C (O) NH₂ であり、R₅ は OH であり、R₆ は OH であり、R₇ は OH であり、L₁ は CH₂ であり、L₂ は O であって、L₃ は O である。

【0704】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であって、R₁ は OH である。

【0705】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、R₁ は OH であって、R₂ は N (Me)₂ である。

【0706】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、R₁ は OH であり、R₂ は N (Me)₂ であって、R₃ は OH である。

【0707】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、R₁ は OH であり、R₂ は N (Me)₂ であり、R₃ は OH であって、R₄ は C (O) NH₂ である。

【0708】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、R₁ は OH であり、R₂ は N (Me)₂ であり、R₃ は OH であり、R₄ は C (O) NH₂ であって、R₅ は OH である。

【0709】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、R₁ は OH であり、R₂ は N (Me)₂ であり、R₃ は OH であり、R₄ は C (O) NH₂ であり、R₅ は OH であって、R₆ は OH である。

10

【0710】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、R₁ は OH であり、R₂ は N (Me)₂ であり、R₃ は OH であり、R₄ は C (O) NH₂ であり、R₅ は OH であり、R₆ は OH であって、R₇ は OH である。

【0711】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、R₁ は OH であり、R₂ は N (Me)₂ であり、R₃ は OH であり、R₄ は C (O) NH₂ であり、R₅ は OH であり、R₆ は OH であり、R₇ は OH であって、L₁ は CH₂ である。

20

【0712】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、R₁ は OH であり、R₂ は N (Me)₂ であり、R₃ は OH であり、R₄ は C (O) NH₂ であり、R₅ は OH であり、R₆ は OH であり、R₇ は OH であり、L₁ は CH₂ であって、L₂ は O である。

【0713】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 4 および付属の定義の化合物であり、ここに、R は H であり、R₁ は OH であり、R₂ は N (Me)₂ であり、R₃ は OH であり、R₄ は C (O) NH₂ であり、R₅ は OH であり、R₆ は OH であり、R₇ は OH であり、L₁ は CH₂ であり、L₂ は O であって、L₃ は O である。

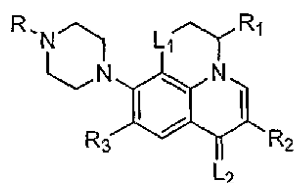
30

【0714】

もう 1 つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式 6 5 :

【0715】

【化 6 7】



65

40

[式中、各出現について独立して、

R は H、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R₁、R₂ および R₃ はヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハライド、アルコキシ、エーテル、エステル、アミド、ケトン、カルボン酸、ニトロ、または置換されたまたは置換されていないアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；および

50

L_1 および L_2 は O、NR または S である」
の化合物である。

【0716】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 65 および付属の定義の化合物であり、ここに、R はメチルである。

【0717】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 65 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_1 はメチルである。

【0718】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 65 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_2 は CO_2H である。

10

【0719】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 65 および付属の定義の化合物であり、ここに、 R_3 は F である。

【0720】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 65 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_1 は O である。

【0721】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 65 および付属の定義の化合物であり、ここに、 L_2 は O である。

20

【0722】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 65 および付属の定義の化合物であり、ここに、R はメチルであって、 R_1 はメチルである。

【0723】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 65 および付属の定義の化合物であり、ここに、R はメチルであり、 R_1 はメチルであって、 R_2 は CO_2H である。

【0724】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 65 および付属の定義の化合物であり、ここに、R はメチルであり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は CO_2H であって、 R_3 は F である。

30

【0725】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 65 および付属の定義の化合物であり、ここに、R はメチルであり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は CO_2H であり、 R_3 は F であって、 L_1 は O である。

【0726】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 65 および付属の定義の化合物であり、ここに、R はメチルであり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は CO_2H であり、 R_3 は F であり、 L_1 は O であって、 L_2 は O である。

【0727】

例示的な活性化化合物は、1 を超える対照率に対する比率を有する添付の表にリストされるものである。式 8 の好ましい化合物はジピリダモールであり；式 12 の好ましい化合物はヒノキチオールであり；式 13 の好ましい化合物は $L-(+)-$ エルゴチオネインであり；式 19 の好ましい化合物はカフェイン酸フェノールエステルであり；式 20 の好ましい化合物は MCI-186 であり、式 21 の好ましい化合物は HBE D である（補表的表 6）。活性化化合物は表 21 の化合物の酸化された形態でもあり得る。

40

【0728】

また、式 1 ないし 25、30、32 ないし 65、および 69 ないし 88 の化合物の医薬上許容される付加塩および複合体も含まれる。化合物が 1 以上のキラル中心を有することができる場合には、特に断りのない限り、ここに考えられる化合物は単一の立体異性体、または立体異性体のラセミ混合物であり得る。

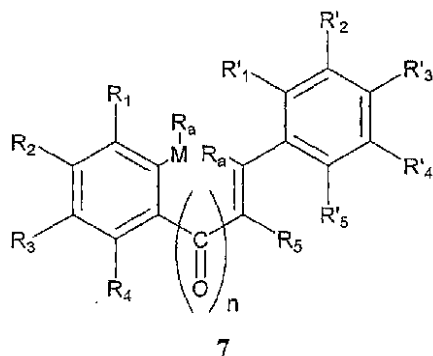
50

【0729】

1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式7：

【0730】

【化68】



10

[式中、各出現について独立して、

Mは存在しないか、またはOであり；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R'₁、R'₂、R'₃、R'₄およびR'₅はH、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルカリール、ヘテロアラルキル、ハライド、NO₂、SR、OR、N(R)₂、またはカルボキシルを表し；

R_aはHを表しR_aの2つの場合は結合を形成し；

RはH、アルキルまたはアリールを表し；および

nは0または1である]

20

によって表されるスチルベン、カルコン、またはフラボン化合物である。

【0731】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、nは0である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、nは1である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、Mは存在しない。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、MはOである。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、R_aはHである。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、MはOであって、2つのR_aは結合を形成する。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、R₅はHである。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、R₅はOHである。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、R₁、R₃、およびR'₃はOHである。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、R₂、R₄、R'₂、およびR'₃はOHである。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、R₂、R'₂、およびR'₃はOHである。

30

40

【0732】

さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、nは0であり；Mは存在せず；R_aはHであり；R₅はHであり；R₁、R₃およびR'₃はOHであり；およびR₂、R₄、R'₁、R'₂、R'₄およびR'₅はHである。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式7および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、nは1であり；Mは存在せず；R_aはHであり；R₅はHであり；R₂、R₄、R'₂、およびR'₃はOHであ

50

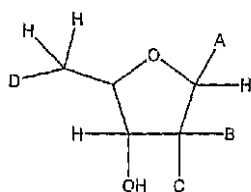
り；および R_1 、 R_3 、 R'_1 、 R'_4 、および R'_5 は H である。さらなる具体例において、サーチイン活性化化合物は式 7 および付属の定義によって表される化合物であり、ここに、 n は 1 であり； M は O であり；2 つの R_a は結合を形成し； R_5 は OH であり； R_2 、 R'_2 、および R'_3 は OH であり；および R_1 、 R_3 、 R_4 、 R'_1 、 R'_4 、および R'_5 は H である。

【0733】

もう 1 つの具体例において、例示的なサーチイン活性化化合物は、例えば、その開示をその引用により全体を本明細書に援用する、米国特許第 5, 985, 848 号；第 6, 066, 722 号；第 6, 228, 847 号；第 6, 492, 347 号；第 6, 803, 455 号；および米国特許公開番号 2001/0019823；2002/0061898；2002/0132783；2003/0149261；2003/0229033；2003/0096830；2004/0053944；2004/0110772；および 2004/0181063 に記載されたイソニコチンアミドアナログのようなイソニコチンアミドアナログである。例示的な具体例において、サーチイン活性化化合物は以下の式 69 ないし 72 のいずれかを有するニコチンアミドアナログであってよい。1 つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式 69：

【0734】

【化 69】



69

のニコチンアミド類似化合物である。

【0735】

式中、 A が窒素-、酸素-、または硫黄-結合アリール、アルキル、環状または複素環基である。そのように記載された A 基は、所望により、脱離基の特徴を有する。ここに含まれる具体例において、 A はさらに電子寄与基で置換される。 B および C は共に水素であり、あるいは B または C の一方はハロゲン、アミノ、またはチオール基であって、 B または C の他方は水素である；および D は、ホスホジエステルまたは炭素-、窒素-、または硫黄-置換ホスホジエステルブリッジを介してホスホリル基、ピロホスホリル基またはアデノシンモノホスフェートに、あるいはホスホジエステルまたは炭素-、窒素-、または硫黄-置換ピロホスホジエステルブリッジに結合した第一級アルコール、水素、または酸素、窒素、炭素または硫黄である。

【0736】

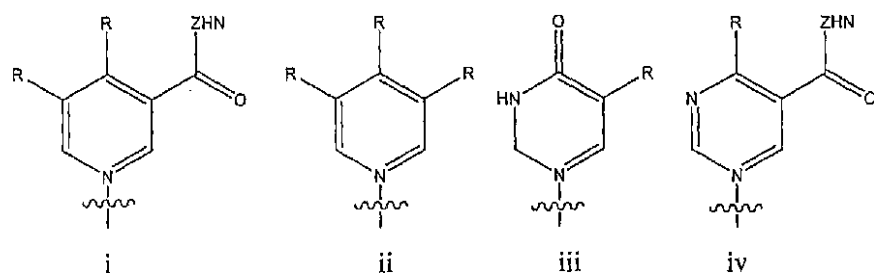
1 つの例において、 A は置換された N -結合アリールまたは複素環基、式 $-O-Y$ を有する O -結合アリールまたは複素環基、または式 $-O-Y$ を有する S -結合アリールまたは複素環基であり； B および C は共に水素であり、あるいは B または C の一方はハロゲン、アミノ、またはチオール基であって、 B または C の他方は水素であり、および D は第一級アルコールまたは水素である A の非限定的な好ましい例は以下に記載され、ここに各 R は H または電子寄与基であって、 Z はアルキル、アリール、ヒドロキシル、 Z' がアルキルまたはアリールである OZ' 、アミノ、 Z' がアルキルまたはアリールである NHZ' 、あるいは Z' および Z'' が独立してアルキルまたはアリールである $NHZ'Z''$ である。

【0737】

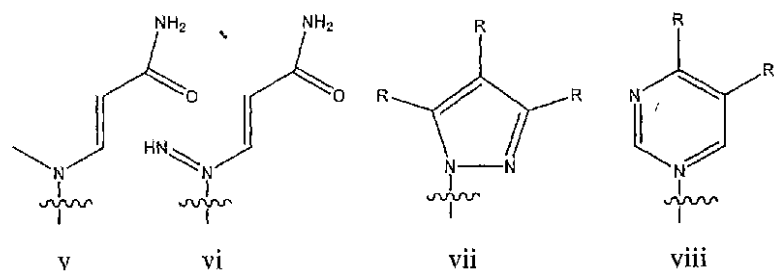
A の例は以下の i ないし xiv を含む。

【0738】

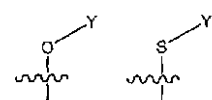
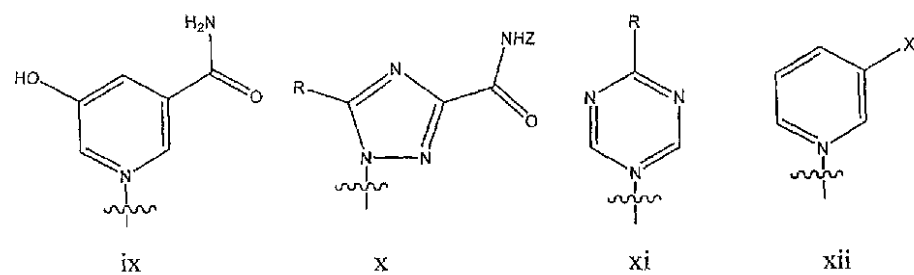
【化 7 0】



10



20



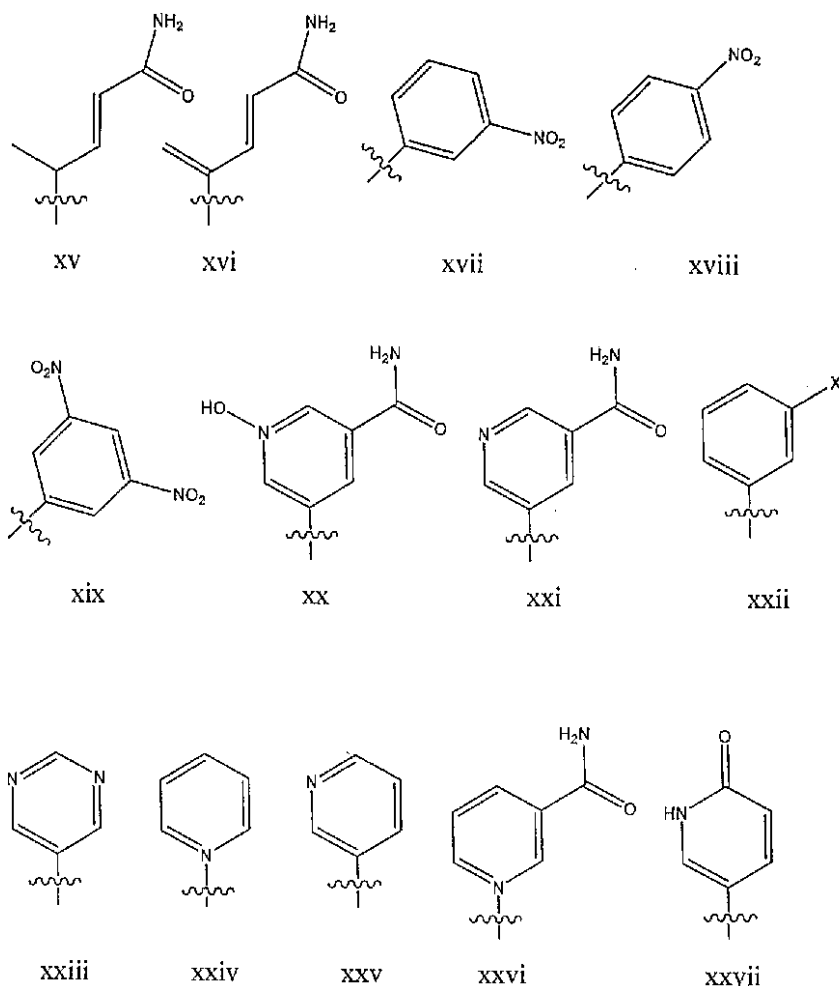
30

[式中、Y = 脱離基の機能と一致する基]

Yの例は、限定されるものではないが、以下の x v ないし x x v i i を含む。

【 0 7 3 9 】

【化 7 1】



10

20

30

式中、i ないし xxvii については、X はハロゲン、チオール、または置換されたチオール、アミノ、または置換されたアミノ、酸素、または置換された酸素、またはアリール、またはアルキル基、または複素環である。

【0740】

ある具体例において、A が置換されたニコチンアミド基（前記した i、ここに Z は H である）、置換されたピラゾロ基（前記した vii）、または置換された 3-カルボキサミドイミダゾロ基（前記した x、ここに Z は H である）である。加えて、B および C は共に水素であってよく、あるいは B または C の一方はハロゲン、アミノ、またはチオール基であって、B または C の他方は水素である；および D は第一級アルコールまたは水素である。

【0741】

他の具体例において、B または C の他方が水素である場合、B または C の一方はハロゲン、アミノまたはチオール基であってよい。さらに、D は水素、あるいはホスホジエステルまたは炭素-、窒素-、または硫黄-置換ホスホジエステルブリッジを介してホスフェート、ホスホリル基、ピロホスホリル基、またはアデノシンモノホスフェートに、あるいはホスホジエステルまたは炭素-、窒素-、または硫黄-置換ピロホスホジエステルブリッジを介して、アデノシンジホスフェートに結合した酸素、窒素、炭素、または硫黄であってよい。アデノシンモノホスフェートまたはアデノシンジホスフェートのアナログがアデノシンモノホスフェート、またはアデノシンジホスフェート基を置換することもできる。

40

【0742】

いくつかの具体例において、A は 2 以上の電子寄与基を有する。

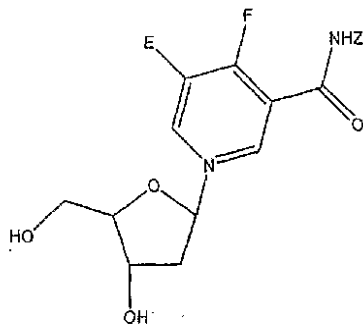
【0743】

50

他の具体例において、サーチュイン活性化化合物は以下の式 70、71、または 72 のイソニコチンアミド類似化合物である。

【0744】

【化72】

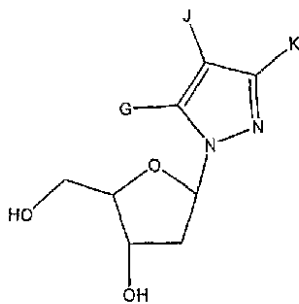


70

〔式中、Zはアルキル、アリール、ヒドロキシル、Z'がアルキルまたはアリールであるOZ'、アミノ、Z'がアルキルまたはアリールであるNHZ'、またはZ'およびZ'が独立してアルキルまたはアリールであるNHZ'Z''であり；EおよびFは、独立して、H、CH₃、OCH₃、CH₂CH₃、NH₂、OH、NHCOH、NHCOCH₃、N(CH₃)₂、C(CH₃)₂、アリールまたはC₃-C₁₀アルキルであり、但し、好ましくはEまたはFの一方がHである場合、EまたはFの他方はHではない〕

【0745】

【化73】

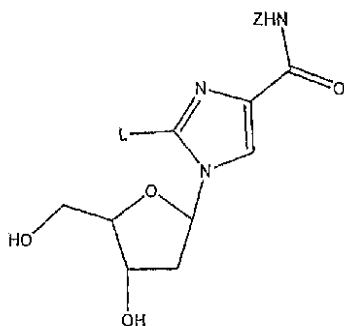


71

〔式中、G、JまたはKはCONHZであり、Zはアルキル、アリール、ヒドロキシル、Z'がアルキルまたはアリールであるOZ'、アミノ、Z'がアルキルまたはアリールであるNHZ'、またはZ'およびZ'が独立してアルキルまたはアリールであるNHZ'Z''であり、G、JおよびKの他の2つは独立してCH₃、OCH₃、CH₂CH₃、NH₂、OH、NHCOH、NHCOCH₃である〕

【0746】

【化74】



72

〔式中、Zはアルキル、アリール、ヒドロキシル、Z'がアルキルまたはアリールである

10

20

30

40

50

OZ'、アミノ、Z'がアルキルまたはアリールであるNHZ'、またはZ'およびZ'が独立してアルキルまたはアリールであるNHZ'Z'であり；およびLはCH₃、OCH₃、CH₂CH₃、NH₂、OH、NHCOH、NHCOCH₃である]

例示的な具体例において、該化合物は前記式70であり、ここに、EおよびFは独立してH、CH₃、OCH₃、またはOHであり、但し、好ましくはEまたはFの一方がHである場合、EまたはFの他方はHではない。

【0747】

もう1つの例示的な具体例において、該化合物がβ-1'-5-メチルニコチンアミド-2'-デオキシリボース、β-D-1'-5-メチルニコチンアミド-2'-デオキシリボフラノシド、β-1'-4, 5-ジメチルニコチンアミド-2'-デオキシリボース、またはβ-D-1'-4, 5-ジメチルニコチンアミド-2'-デオキシリボフラノシドである。

【0748】

なおもう1つの具体例において、該化合物はβ-1'-5-メチルニコチンアミド-2'-デオキシリボースである。

【0749】

いずれかの特定のメカニズムに拘束されるつもりはないが、A上の電子寄与基は、本発明の化合物が該化合物の残りからの加水分解に対して感受性が低いように本発明の化合物を安定化すると考えられる。この改良された化学的な安定性は該化合物の値を改良する。というのは、それは、加水分解に対する抵抗性のため生物学的系においてより長い期間作用が利用できるからである。当業者であれば、この安定化機能を発揮すると予測される多くの電子寄与基を考え付くことができる。適当な電子寄与基の非限定的例はメチル、エチル、O-メチル、アミノ、NMe₂、ヒドロキシル、CMe₃、アリールおよびアルキル基である。好ましくは、電子寄与基はメチル、エチル、O-メチル、アミノ基である。最も好ましい具体例において、電子寄与基はメチル基である。

【0750】

式69ないし72の化合物は遊離形態および塩の形態の双方において有用である。用語「医薬上許容される塩」は、無機または有機酸に由来する非毒性塩に適用されることを意図し、例えば、以下の酸：塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、グルコン酸、クエン酸、メタンスルホン酸、およびp-トルエンスルホン酸を含む。

【0751】

また、本明細書中に開示された阻害剤化合物の互変異性体、医薬上許容される塩、エステル、およびプロドラッグである式69ないし72の化合物も提供される。

【0752】

式69ないし72の化合物の生物学的利用性は、プロドラッグ形態への変換によって増強され得る。そのようなプロドラッグは変換されていない化合物に対して改良された親油性を有することができ、この結果、増強された膜浸透性がもたらされ得る。プロドラッグの1つの特に有用な形態はエステル誘導体である。その利用性は、エステル結合の加水分解を触媒して、その作用部位における、またはその近くの活性化合物を放出する1以上の普遍的細胞内リパーゼの作用に依拠する。プロドラッグの1つの形態において、当該化合物中の1以上のヒドロキシ基をO-アシル化して、アシレート誘導体を作製することができる。

【0753】

式69ないし72の化合物の5-リン酸エステル誘導体のプロドラッグ形態を作製することもできる。これらは特に有用であろう。というのは、5-ホスフェートのアニオン性は、細胞膜を横切るその能力を制限できるからである。便宜には、そのような5-リン酸誘導体を荷電していないビス（アシルオキシメチル）エステル誘導体に変換することができる。そのようなプロドラッグの利用性は、エステル基の加水分解を触媒して、その作用部位における、またはその近くにおいて、ホルムアルデヒドの分子および本発明の化合物を放出する1以上の普遍的細胞内リパーゼの作用に依拠する。リン酸化された炭水化物誘

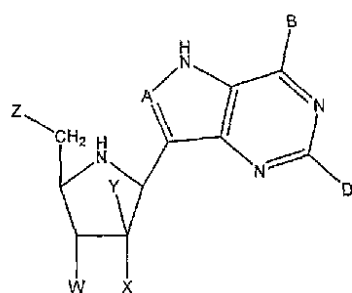
導体のそのようなアシルオキシメチルエステルプロドラッグ形態の利用性の具体的例、およびそれを作製するための一般的な方法は記載されている（Kangら、1998；Jiangら、1998；Liら、1997；Kruppaら、1997）。

【0754】

もう1つの具体例において、例示的なサーチイン活性化化合物は、2'-O-アセチル-ADP-リボースおよび3'-O-アセチル-ADP-リボース、およびそのアナログを含めたO-アセチル-ADP-リボースアナログである。例示的なO-アセチル-ADP-リボースアナログは、その開示を引用によりその全体を本明細書に援用する、例えば、米国特許公開番号2004/0053944；2002/0061898；および2003/0149261に記載されている。例示的な具体例において、サーチイン活性化化合物は以下の式73ないし76のいずれかを有するO-アセチル-ADP-リボースアナログであり得る。1つの具体例において、サーチイン活性化化合物は式73：

【0755】

【化75】



73

[式中、

AはN、CHおよびCRから選択され、ここに、Rはハロゲン、所望により置換されていてもよいアルキル、アラルキルおよびアリール、OH、NH₂、NHR¹、NR¹R²およびSR³から選択され、ここに、R¹、R²およびR³は、各々、所望により置換されていてもよいアルキル、アラルキルまたはアリール基であり；

BはOH、NH₂、NHR⁴、Hおよびハロゲンから選択され、ここに、R⁴は所望により置換されていてもよいアルキル、アラルキルまたはアリール基であり；

DはOH、NH₂、NHR⁵、H、ハロゲンおよびSCH₃から選択され、ここに、R⁵は所望により置換されていてもよいアルキル、アラルキルまたはアリール基であり；

XおよびYは、独立して、H、OHおよびハロゲンから選択され、但し、XおよびYの一方がヒドロキシまたはハロゲンである場合、他方は水素であり；

ZはOHであるか、あるいはXがヒドロキシである場合、Zは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、SQおよびOQから選択され、ここに、Qは所望により置換されていてもよいアルキル、アラルキルまたはアリール基であり；および

WはOHまたはHであり、ただし、WがOHである場合、AがCRであり、ここに、Rは前記定義の通りである]

のO-アセチル-ADP-リボース類似化合物、またはその互変異性体；またはその医薬上許容される塩；またはそのエステル；またはそのプロドラッグである。

【0756】

ある具体例において、BがNHR⁴であり、および/またはDがNHR⁵である場合、R⁴および/またはR⁵はC1-C4アルキルである。

【0757】

他の具体例において、1以上のハロゲンが存在する場合、それらは塩素およびフッ素から選択される。

【0758】

もう1つの具体例において、ZがSQまたはOQである場合、QはC1-C5アルキル

またはフェニルである。

【0759】

例示的な具体例において、DがHであるか、DがH以外である場合、BはOHである。

【0760】

もう1つの具体例において、BはOHであり、DはH、OHまたはNH₂であり、XはOHまたはHであり、YはHであり、最も好ましくは、ZはOH、H、またはメチルチオ、特にOHとしてである。

【0761】

ある具体例において、WはOHであり、YはHであり、XはOHであって、AはCRであり、ここに、Rはメチルまたはハロゲン、好ましくはフッ素である。

【0762】

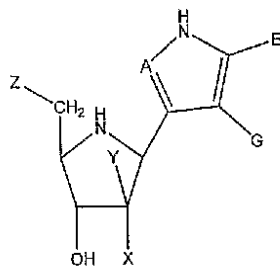
他の具体例において、WはHであり、YはHでありXはHであって、AはCHである。

【0763】

他の具体例において、サーチュイン活性化化合物は式74：

【0764】

【化76】



74

〔式中、A、X、Y、ZおよびRは前記で最初に示した式(73)の化合物で定義したものであり；EはCO₂Hまたは対応する塩形態、CO₂R、CN、CONH₂、CONHRまたはCONR₂から選択され；およびGはNH₂、NHCOR、NHCONHRまたはNHCSNHRから選択される〕

のO-アセチル-ADP-リボース類似化合物；またはその互変異性体、またはその医薬上許容される塩、またはそのエステル、またはそのプロドラッグである。

【0765】

ある具体例において、EはCONH₂であって、GはNH₂である。

【0766】

他の具体例において、EはCONH₂であり、GはNH₂であり、XはOHまたはHであり、最も好ましくはZはOH、Hまたはメチルチオ、好ましくはOHとしてである。

【0767】

例示的なサーチュイン活性化化合物は以下のものを含む：

(1S)-1,4-ジデオキシ-1-C-(4-ヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-イミノ-D-リボトール

(1S)-1-C-(2-アミノ-4-ヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-リボトール

(1R)-1-C-(4-ヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-イミノ-1,2,4-トリデオキシ-D-エリスローペンチトール

(1S)-1-C-(4-ヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-イミノ-1,4,5-トリデオキシ-D-リボトール

(1S)-1,4-ジデオキシ-1-C-(4-ヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-イミノ-5-メチルチオ-D-リボトール

(1S)-1,4-ジデオキシ-1-C-(2,4-ジヒドロキシピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1,4-イミノ-D-リボトール

10

20

30

40

50

(1 R) - 1 - C - (2, 4-ジヒドロキシピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-イル) - 1, 4-イミノ-1, 2, 4-トリデオキシ-D-エリスローペンチトール

(1 S) - 1 - C - (2, 4-ジヒドロキシピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-イル) - 1, 4-イミノ-1, 4, 5-トリデオキシ-D-リビトール

(1 S) - 1, 4-ジデオキシ-1 - C - (2, 4-ジヒドロキシピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-イル) - 1, 4-イミノ-5-エチルチオ-D-リビトール

(1 R) - 1 - C - (2-アミノ-4-ヒドロキシピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-イル) - 1, 4-イミノ-1, 2, 4-トリデオキシ-D-エリスローペンチトール

(1 S) - 1 - C - (2-アミノ-4-ヒドロキシピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-イル) - 1, 4-イミノ-1, 4, 5-トリデオキシ-D-リビトール

(1 S) - 1 - C - (2-アミノ-4-ヒドロキシピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-イル) - 1, 4-ジデオキシ-1, 4-イミノ-5-メチルチオ-D-リビトール

(1 S) - 1, 4-ジデオキシ-1 - C - (7-ヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-D-リビトール

(1 R) - 1 - C - (7-ヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-1, 2, 4-トリデオキシ-D-エリスローペンチトール

(1 S) - 1 - C - (7-ヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-1, 4, 5-トリデオキシ-D-リビトール

(1 S) - 1, 4-ジデオキシ-1 - C - (7-ヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-5-エチルチオ-D-リビトール

(1 S) - 1, 4-ジデオキシ-1 - C - (5, 7-ジヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-D-リビトール

(1 R) - 1 - C - (5, 7-ジヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-1, 2, 4-トリデオキシ-D-エリスローペンチトール

(1 S) - 1 - C - (5, 7-ジヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-1, 4, 5-トリデオキシ-D-リビトール

(1 S) - 1, 4-ジデオキシ-1 - C - (5, 7-ジヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-5-メチルチオ-D-リビトール

(1 S) - 1 - C - (5-アミノ-7-ヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-ジデオキシ-1, 4-イミノ-D-リビトール

(1 R) - 1 - C - (5-アミノ-7-ヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-1, 2, 4-トリデオキシ-D-エリスローペンチトール

(1 S) - 1 - C - (5-アミノ-7-ヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-イミノ-1, 4, 5-トリデオキシ-D-リビトール

(1 S) - 1 - C - (5-アミノ-7-ヒドロキシピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル) - 1, 4-ジデオキシ-1, 4-イミノ-5-メチルチオ-D-リビトール

(1 S) - 1 - C - (3-アミノ-2-カルボキサミド-4-ピロリ) - 1, 4-ジデオキシ-1, 4-イミノ-D-リビトール

(1 S) - 1, 4-ジデオキシ-1 - C - (4-ヒドロキシピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-イル) - 1, 4-イミノ-D-リビトール 5-ホスフェート

(1 S) - 1 - C - (2-アミノ-4-ヒドロキシピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-イル) - 1, 4-イミノ-D-リビトール 5-ホスフェート

(1 S) - 1 - C - (3-アミノ-2-カルボキサミド-4-ピロリル) - 1, 4-ジデオキシ-1, 4-イミノ-D-リビトール。

【0768】

なお他の具体例において、サーチイン活性化化合物は式75および76のO-アセチル-ADP-リボソーム類似化合物、それらの互変異性体および医薬上許容される塩である。

【0769】

10

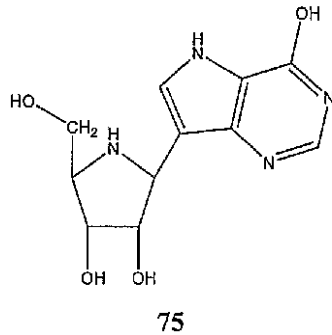
20

30

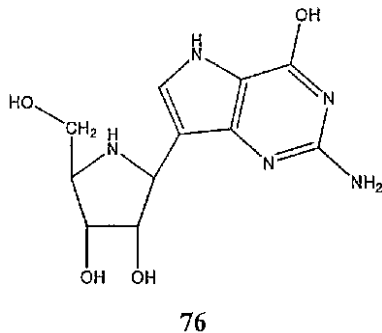
40

50

【化 7 7】



10



20

式 (7 3) または式 (7 4) の化合物の生物学的利用性は、プロドラッグ形態への変換によって増強させることができる。そのようなプロドラッグは、式 (7 3) または式 (7 4) の化合物に対して改良された親油性を有することができ、この結果、増強された膜浸透性を得ることができる。プロドラッグの 1 つの特に有用な形態はエステル誘導体である。その利用性は、これらのエステル基の加水分解を触媒して、その作用部位における、またはその近くにおいて式 (7 3) および式 (7 4) の化合物を放出する 1 以上の普遍性細胞内リパーゼの作用に依拠する。

【0 7 7 0】

プロドラッグの 1 つの形態において、式 (7 3) または式 (7 4) の化合物における 1 以上のヒドロキシ基を O-アシル化して、例えば、5-O-ブチレートまたは 2, 3-ジ-O-ブチレート誘導体を作製することができる。

30

【0 7 7 1】

式 (7 3) または式 (7 4) の化合物の 5-リン酸エステル誘導体のプロドラッグ形態を作製することもでき、これは特に有用であろう。というのは、5-ホスフェートのアニオン性は細胞膜を横切るその能力を制限し得るからである。便宜には、そのような 5-リン酸誘導体は荷電していないビス (アシルオキシメチル) エステル誘導体に変換することができる。そのようなプロドラッグの利用性は、これらのエステル基の加水分解を触媒して、作用部位における、またはその近くでのホルムアルデヒドの分子および式 (7 3) または式 (7 4) の化合物を放出させる 1 以上の普遍的な細胞内リパーゼの作用に依拠する。

40

【0 7 7 2】

例示的な具体例において、よく知られた使用を介してエステラーゼ作用からの増大した安定性を有するように設計された 2'-A A D P R または 3'-A A D P R のアナログは、エステラーゼ攻撃を受けるエステル酸素原子を置換する。2'-A A D P R および 3'-A A D P R におけるエステラーゼ不安定酸素原子は、アセテート基をリボースと連結させるエステル酸素、および 2 つのリン原子の間のエステル酸素であると理解されるであろう。当該分野で知られているように、これらのエステル酸素原子の一方または双方の C F₂、NH または S での置換は、エステラーゼの作用に対する増大した抵抗性のため実質的により安定な 2'-A A D P R または 3'-A A D P R アナログを供するであろうと予測される。

50

【0773】

このように、いくつかの具体例において、本発明は、細胞において増大した安定性を呈するアナログ 2'-O-アセチル-ADP-リボースまたは 3'-O-アセチル-ADP-リボースに向けられる。好ましいアナログは、アセチルエステル酸素、または 2つのリン原子の間の酸素の代わりに CF_2 、 NH または S を含む。最も好ましい置換は CF_2 である。アセチルエステル酸素の置換は特に好ましい。他の好ましい具体例において、エステル酸素、および 2つのリン原子の間の酸素は、共に、 CF_2 、 NH または S で独立して置換される。

【0774】

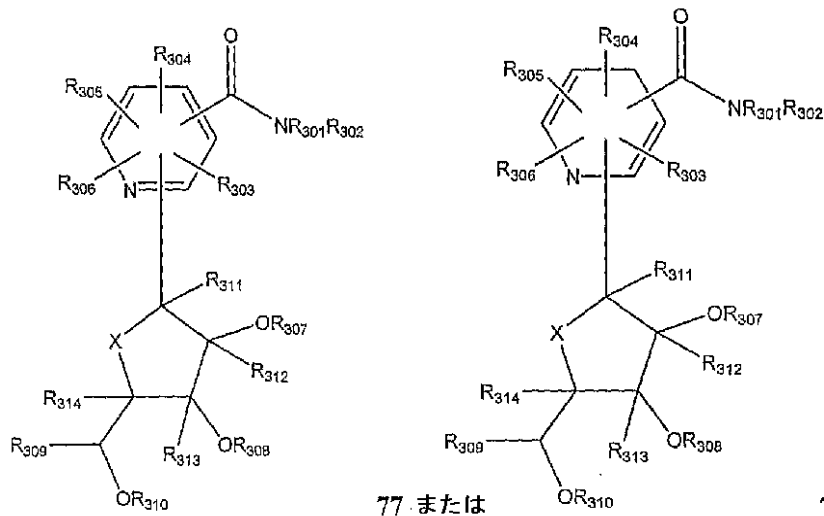
本明細書中に記載されたサーチイン活性化化合物の医薬上許容される付加塩および複合体も含まれる。化合物が 1 以上のキラル中心を有することができる場合、特に断りのない限り、ここに考えられる化合物は単一の立体異性体、または立体異性体のラセミ混合物であり得る。

【0775】

1つの具体例において、本発明で有用なサーチインモジュレーターは式 77 または 78 :

【0776】

【化 78】



[式中、

R_{301} および R_{302} は、独立して、 $-\text{H}$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアルケニル基、置換されたまたは置換されていないアルキニル基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、または置換されたまたは置換されていないアリール基であるか、あるいは R_{301} および R_{302} は、一緒になって、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基を形成し；

R_{303} 、 R_{304} 、 R_{305} および R_{306} は、独立して、 $-\text{H}$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{OCOR}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{OR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{NO}_2$ および $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$ よりなる群から選択され；

R_{307} 、 R_{308} および R_{310} は、独立して、 $-\text{H}$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}$ および $-\text{C}(\text{O})\text{SR}$ よりなる群から選択され；

R_{309} は、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-SR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、および $-NRC(O)R'$ よりなる群から選択され；

R_{311} 、 R_{312} 、 R_{313} および R_{314} は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、 $-NO_2$ および $-NRC(O)R'$ よりなる群から選択され；

R および R' は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、または置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基であり；

X は O または S であり；および

n は 1 または 2 である]

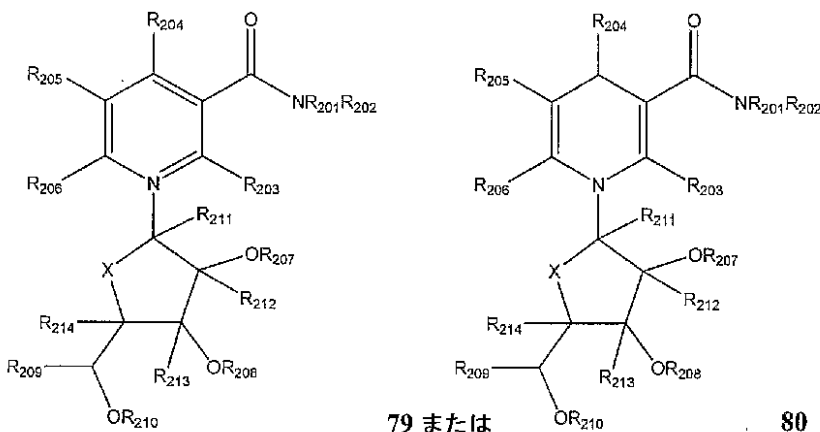
またはその医薬上許容される塩によって表される。

【0777】

式 77 および 78 によって含まれる適当な化合物のグループは、構造式 79 および 80：

【0778】

【化 79】



[式中、

R_{201} および R_{202} は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアルケニル基、置換されたまたは置換されていないアルキニル基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、または置換されたまたは置換されていないアリール基であるか、あるいは R_{201} および R_{202} は、一緒になって、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基を形成し；

R_{203} 、 R_{204} 、 R_{205} および R_{206} は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-SR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、 $-NO_2$ および $-NRC(O)R'$ よりなる群から選択され；

R_{207} 、 R_{208} および R_{210} は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されて

いないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ および $-C(O)SR$ よりなる群から選択され；

R_{209} は、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-SR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、および $-NRC(O)R'$ よりなる群から選択され；

R_{211} 、 R_{212} 、 R_{213} および R_{214} は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、 $-NO_2$ および $-NRC(O)R'$ よりなる群から選択され；

R および R' は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、または置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基であり；

X は O または S 、好ましくは O であり；および

n は1または2である]

またはその医薬上許容される塩によって表される。

【0779】

式79または80によって表される化合物の特別なグループにおいて、 R_{207} 、 R_{208} および R_{210} の少なくとも1つは置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ または $-C(O)SR$ である。典型的には、 R_{207} 、 R_{208} および R_{210} の少なくとも1つは $-C(O)R$ または $-C(O)OR$ である。最も典型的には、 R_{207} 、 R_{208} および R_{210} の少なくとも1つは $-C(O)R$ である。そのような化合物において、 R は、好ましくは、置換されたまたは置換されていないアルキル、特にメチルまたはエチルのような置換されていないアルキル基である。

【0780】

式79または80によって表される化合物のもう1つの特別なグループにおいて、 R_{204} はハロゲン（例えば、フッ素、臭素、塩素）または水素（ジューテリウムおよび／またはトリチウム同位体）である。適当な化合物は、 R_{207} 、 R_{208} および R_{210} の少なくとも1つが置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ または $-C(O)SR$ であって、 R_{204} がハロゲンまたは水素であるものを含む。

【0781】

典型的には、式79および80によって表される化合物については、 R_{203} ないし R_{206} は $-H$ である。加えて、 R_{209} および R_{211} ないし R_{214} は典型的には $-H$ である。式79および80によって表される特別な化合物は、 R_{203} ないし R_{206} 、 R_{209} および R_{211} ないし R_{214} が全て $-H$ であるように選択される。これらの化合物では、 R_{204} 、 R_{207} 、 R_{208} および R_{210} は前記した値を有する。

【0782】

R_{201} および R_{202} は、典型的には、 $-H$ 、または置換されたまたは置換されていないアルキル基、より典型的には、 $-H$ である。 R_{201} および R_{202} のこれらの値を有する化合物において、 R_{203} ないし R_{206} 、 R_{209} 、および R_{211} ないし R_{214}

^{1 4} は、典型的には、前記した値を有する。

【0783】

本発明のある具体例において、XがOである場合、R^{2 0 1}ないしR^{2 1 4}の少なくとも1つは-Hではない。

【0784】

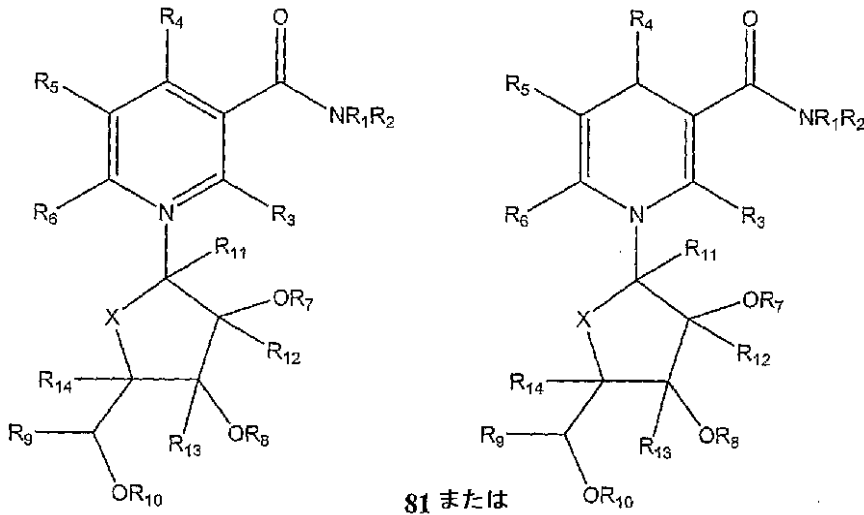
本発明のある方法において、R^{2 0 1}ないしR^{2 0 5}、およびR^{2 0 7}ないしR^{2 1 4}が各々-Hである場合、R^{2 0 6}は-Hまたは-NH₂ではない。

【0785】

1つの具体例において、サーチインモジュレーターは式81または82：

【0786】

【化80】



[式中、

R₁ および R₂ は、独立して、-H、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアルケニル基、置換されたまたは置換されていないアルキニル基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、または置換されたまたは置換されていないアリール基であるか、あるいはR₁ および R₂ は、一緒になって、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基を形成し、但し、R₁ および R₂ の一方が-Hである場合、他方は-C(O)OCH₂CH₃によって置換されたアルキル基ではなく；

R₃、R₄ および R₅ は、独立して、-H、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、ハロゲン、-OR、-CN、-CO₂R、-OCOR、-OCO₂R、-C(O)NRR'、-OC(O)NRR'、-C(O)R、-COR、-SR、-OSO₃H、-S(O)_nR、-S(O)_nOR、-S(O)_nNRR'、-NRR'、-NRC(O)OR'、-NO₂ および -NRC(O)R' よりなる群から選択され；

R₆ は-H、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、ハロゲン、-OR、-CN、-CO₂R、-OCOR、-OCO₂R、-C(O)NRR'、-OC(O)NRR'、-C(O)R、-COR、-SR、-OSO₃H、-S(O)_nR、-S(O)_nOR、-S(O)_nNRR'、-NRC(O)OR'、-NO₂ および -NRC(O)R' よりなる群から選択され；

R₇、R₈ および R₁₀ は、独立して、-H、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NHR、-C(S)R、-C(S)OR および -C(O)SR よりなる群から選択され；

R₉ は-H、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換さ

れていないアリール基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-SR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、および $-NRC(O)R'$ よりなる群から選択され；

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} および R_{14} は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、 $-NO_2$ および $-NRC(O)R'$ よりなる群から選択され；

R および R' は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、または置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基であり；

X は O または S 、好ましくは O であり；および

n は1または2であり、

但し、 R_1 ないし R_{14} は各々 $-H$ ではなく、 R_{10} が $-C(O)C_6H_5$ である場合、 R_1 ないし R_9 、および R_{11} ないし R_{12} は各々 $-H$ ではない]
またはその医薬上許容される塩によって表される。

【0787】

ある具体例において、 R_1 は $-H$ である。

【0788】

ある具体例において、 R_7 、 R_8 および R_{10} は、独立して、 $-H$ 、 $-C(O)R$ または $-C(O)OR$ 、典型的には、 $-H$ または $-C(O)CH_3$ のような $-H$ または $-C(O)R$ である。特別な具体例において、 R_1 は $-H$ であって、 R_7 、 R_8 および R_{10} は、独立して、 $-H$ 、 $-C(O)R$ または $-C(O)OR$ である。

【0789】

ある具体例において、 R_9 は $-H$ である。特別な具体例において、 R_1 が $-H$ であり、および／または R_7 、 R_8 および R_{10} が独立して $-H$ 、 $-C(O)R$ または $-C(O)OR$ である場合、 R_9 は $-H$ である。

【0790】

ある具体例において、 R_2 は $-H$ である。特別な具体例において、 R_9 が $-H$ であり、 R_1 が $-H$ であり、および／または R_7 、 R_8 および R_{10} が独立して $-H$ 、 $-C(O)R$ または $-C(O)OR$ である場合、 R_2 は $-H$ である。典型的には、 R_9 が $-H$ であり、 R_1 が $-H$ であって、 R_7 、 R_8 および R_{10} が独立して $-H$ 、 $-C(O)R$ または $-C(O)OR$ である場合、 R_2 は $-H$ である。

【0791】

ある具体例において、 R_4 はジューテリウムまたはフッ素のような $-H$ 、またはハロゲンである。

【0792】

1つの具体例において、サーチインモジュレーターは式83または84：

【0793】

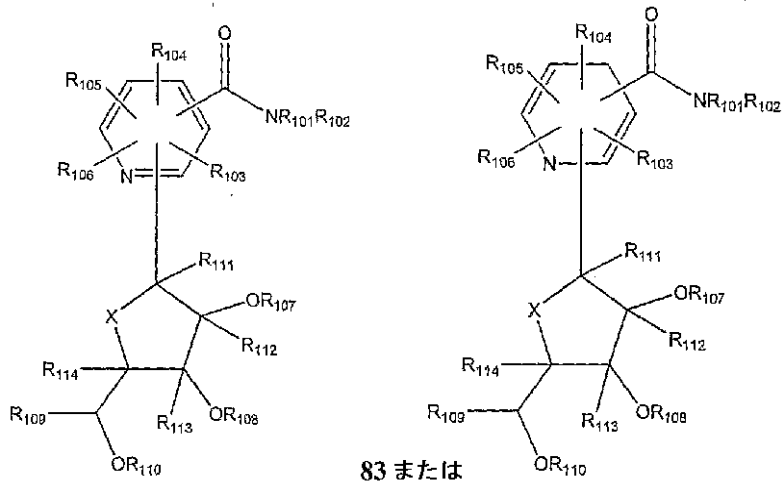
10

20

30

40

【化 8 1】



10

[式中、

R_{101} および R_{102} は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアルケニル基、置換されたまたは置換されていないアルキニル基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、または置換されたまたは置換されていないアリール基であるか、あるいは R_{101} および R_{102} は、一緒になって、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環を形成し；

20

R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} および R_{106} は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-SR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、 $-NO_2$ および $-NRC(O)R'$ よりなる群から選択され；

R_{107} および R_{108} は $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ および $-C(O)SR$ よりなる群から選択され、ここに、 R_{107} および R_{108} の少なくとも1つは、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ または $-C(O)SR$ であり；

30

R_{109} は $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-SR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、および $-NRC(O)R'$ よりなる群から選択され；

40

R_{110} は $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ および $-C(O)SR$ よりなる群から選択され、但し、 R_{110} は $-C(O)C_6H_5$ ではなく；

R_{111} 、 R_{112} 、 R_{113} および R_{114} は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$

50

R' 、 $-NRC(O)OR'$ 、 $-NO_2$ および $-NRC(O)R'$ よりなる群から選択され；

R および R' は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、または置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基であり；

X は O または S であり；および

n は 1 または 2 である]

またはその医薬上許容される塩によって表される。

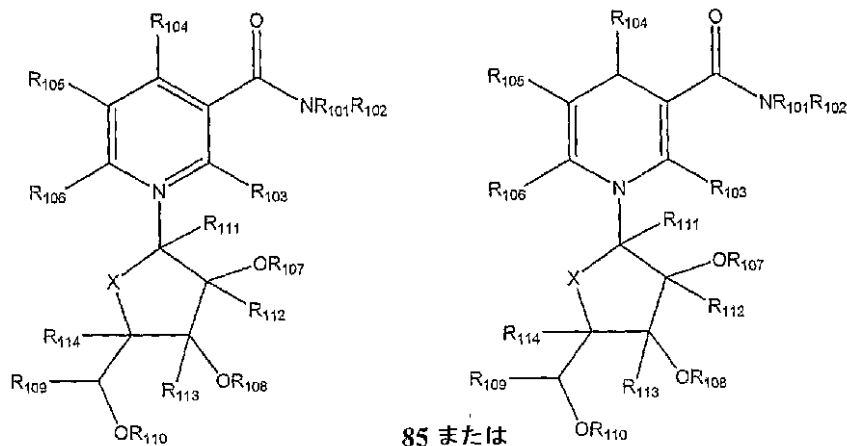
【0794】

もう 1 つの具体例において、サーチインモジュレーターは式 85 または 86：

10

【0795】

【化 82】



20

[式中、

R_{101} および R_{102} は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアルケニル基、置換されたまたは置換されていないアルキニル基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基または置換されたまたは置換されていないアリール基であるか、あるいは R_{101} および R_{102} は、一緒になって、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基を形成し；

30

R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} および R_{106} は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-SR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、 $-NO_2$ および $-NRC(O)R'$ よりなる群から選択され；

R_{107} および R_{108} は $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ および $-C(O)SR$ よりなる群から選択され、ここに、 R_{107} および R_{108} の少なくとも 1 つは、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ または $-C(O)SR$ であり；

40

R_{109} は $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCOR$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-COR$ 、 $-SR$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、および $-NRC(O)R'$ よりなる群から選択され；

50

R_{110} は $-H$ 、置換されたまたは置換されたいないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ および $-C(O)SR$ よりなる群から選択され、但し、 R_{110} は $-C(O)C_6H_5$ ではなく；

R_{111} 、 R_{112} 、 R_{113} および R_{114} は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R$ 、 $-OCO R$ 、 $-OCO_2R$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO R$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-S(O)_nR$ 、 $-S(O)_nOR$ 、 $-S(O)_nNRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)OR'$ 、 $-NO_2$ および $-NRC(O)R'$ よりなる群から選択され；

R および R' は、独立して、 $-H$ 、置換されたまたは置換されていないアルキル基、置換されたまたは置換されていないアリール基、または置換されたまたは置換されていない非芳香族複素環基であり；

X は O または S であり；および

n は 1 または 2 である]

またはその医薬上許容される塩によって表される。

【0796】

式 83 ないし 86 によって表される化合物については、典型的には、 R_{107} および R_{108} の少なくとも 1 つは $-C(O)CH_3$ のような $-C(O)R$ である。特別な具体例において、 R_{107} 、 R_{108} および R_{110} は、独立して、 $-H$ または $-C(O)R$ (例えば、 $-C(O)CH_3$) である。

【0797】

ある具体例において、 R_{107} 、 R_{108} および R_{112} は前記した値を有する場合、 R_{101} および R_{102} は各々 $-H$ である。

【0798】

ある具体例において、 R_{109} は $-H$ である。

【0799】

ある具体例において、 R_{103} ないし R_{106} は、各々、 $-H$ である。

【0800】

ある具体例において、 R_{111} ないし R_{114} は、各々、 $-H$ である。

【0801】

特別な具体例において、 R_{107} 、 R_{108} および R_{110} は前記した値を有し、 R_{101} ないし R_{106} 、 R_{109} および R_{111} ないし R_{114} は、各々、 $-H$ である。

【0802】

ある具体例において、 R_{104} は $-H$ またはハロゲン、典型的にはジューテリウムまたはフッ素である。残りの値は前記した通りである。

【0803】

式 87 または 88：

【0804】

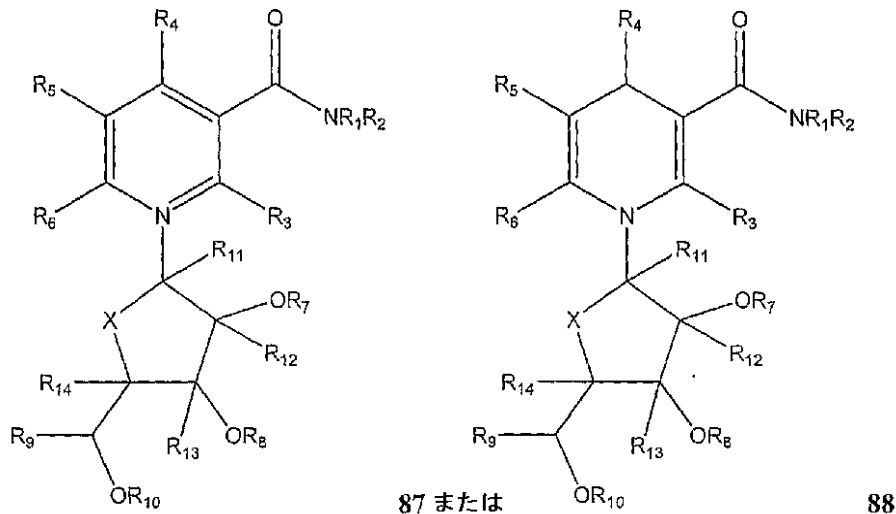
10

20

30

40

【化 8 3】



10

によって表されるサーチインモジュレーターについては、ある具体例における R_4 は $-H$ （例えば、ジューテリウム、トリチウム）またはハロゲン（例えば、フッ素、臭素、塩素）である。

【0805】

20

R_1 ないし R_6 が各々 $-H$ であり得、本発明の具体例において、それらは典型的には、各々、 $-H$ である。 R_1 ないし R_6 の 1 つが $-H$ ではない本発明の具体例において、典型的には、残りの値は、各々、 $-H$ であり、非 H 値は置換されたまたは置換されていないアルキル基またはハロゲンである（ R_1 および R_2 は、典型的には、置換されたまたは置換されていないアルキル基である）。

【0806】

ある具体例において、 R_{11} ないし R_{14} は、各々、 $-H$ である。 R_{11} ないし R_{14} が各々 $-H$ である場合、 R_1 ないし R_6 は、典型的には、前記した値を有する。

【0807】

ある具体例において、 R_9 は $-H$ である。 R_9 が $-H$ である場合、典型的には、 R_{11} ないし R_{14} が各々 $-H$ であって、 R_1 ないし R_6 は前記した値を有する。

30

【0808】

サーチインモジュレーター（例えば、サーチインアクチベーターおよびサーチイン阻害剤）の具体的な例は、米国特許公開番号 2005/0136537 および 2005/0096256 に記載されており、例えば、図 1 ないし 16 に示された化合物を含む。

【0809】

また、本明細書中に記載されたサーチインモジュレーターの医薬上許容される付加塩および複合体も含まれる。当該化合物が 1 以上のキラル中心を有する場合、特に断りのない限り、ここに考えられる化合物は単一の立体異性体、または立体異性体のラセミ混合物であり得る。

40

【0810】

本明細書中に記載された化合物およびその塩はそれらの対応する水和物（例えば、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物）および溶媒和物を含む。溶媒和物および水和物の調製用の適当な溶媒は、一般には、当業者が選択することができる。

【0811】

化合物およびその塩はアモルファスまたは結晶（共結晶および多形を含む）形態で存在することができる。

【0812】

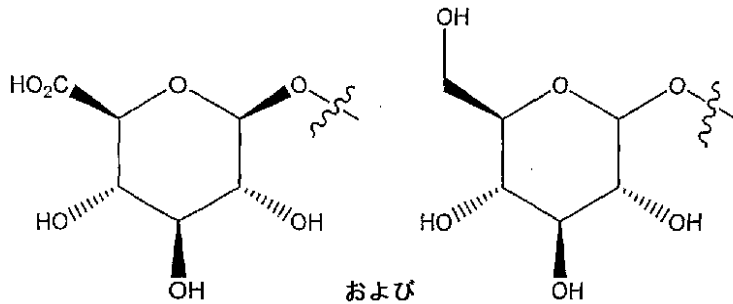
サーチイン調節化合物はホスフェート、スルフェート、アシル（例えば、アセチル、脂肪酸アシル）および糖（例えば、グルクロンデート、グルコース）誘導体（例えば、ヒ

50

ドロキシシル基のもの)、特にスルフェート、アシルおよび糖誘導体のような関連する二次的な代謝産物も含む。換言すると、置換基-OHは、 Na^+ が適当なカチオン(好ましくは、 H^+ 、 NH_4^+ 、あるいは Na^+ または K^+ のようなアルカリ金属イオン)である-O $\text{SO}_3^- \text{M}^+$ 、 M^+ 、および

【0813】

【化84】



10

のような糖も含む。これらの基は、一般には、加水分解によって、または代謝(例えば、酵素的)切断によって-OHまで切断可能である。

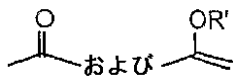
【0814】

サーチュイン活性化化合物が不飽和炭素-炭素二重結合を有する場合、シス(Z)およびトランス(E)双方の異性体がここに考えられる。化合物が、

20

【0815】

【化85】



のようなケト-エノール互変異性体のごとき互変異性体形態で存在できる場合、 R' での適当な置換によって平衡で、または1つの形態にロックされて存在するかに拘らず、各互変異性体形態は本明細書中で示される方法内に含まれると考えられる。いずれかの1つの出現におけるいずれかの置換基の意味は、いずれかの他の出現におけるその意味、またはいずれかの他の置換基の意味から独立している。

30

【0816】

また、本明細書中で示された方法に含まれるのは、本明細書中に記載されたサーチュイン活性化化合物のプロドラッグである。プロドラッグは、イン・ビボにて活性な親薬物を放出するいずれかの共有結合された担体であると考えられる。

【0817】

サーチュイン蛋白質ファミリーのメンバーを活性化するために、本明細書中に記載されたサーチュイン活性化化合物のアナログおよび誘導体を用いることもできる。例えば、誘導体またはアナログは化合物をより安定にすることができ、あるいは細胞膜を透過する、またはファゴサイトーシスまたはピノサイトーシスに付されるそれらの能力を改良することができる。例示的な誘導体は、レスベラトロールについて米国特許第6,361,815号に記載されたようなグリコシル化された誘導体を含む。レスベラトロールの他の誘導体は、グルコシドを形成するためのような、シス-およびトランス-レスベラトロール、および糖類とのそのコンジュゲートを含む(例えば、米国特許第6,414,037号参照)。ピセイドまたはレスベラトロール3-O-ベーターB-グルコピラノシドというグルコシドポリダチンも用いることができる。化合物をコンジュゲートすることができる糖類はグルコース、ガラクトース、マルトース、ラクトースおよびスクロースを含む。グリコシル化されたスチルベンは、さらに、(BJ20030141として2003年4月16日に公表された)Regev-Shoshaniら、Biochemical J.に記載されている。本明細書中に記載された化合物の他の誘導体はエステル、アミドおよびプロドラッグである。レスベラトロールのエステルは、例えば、米国特許第6,572,

40

50

882号に記載されている。レスベラトロールおよびその誘導体は、例えば、米国特許第6,414,037号;6,361,815号;6,270,780号;6,572,882号;およびBrandoliniら、(2002) J. Agric. Food. Chem. 50:7407において当該分野で記載されている。ヒドロキシフラボンの誘導体は、例えば、米国特許第4,591,600号に記載されている。レスベラトロールおよび他の活性化化合物もまた、例えば、Sigmaから商業的に入手することもできる。

【0818】

ある具体例において、もしサーチイン活性化化合物が天然で生じるならば、それは使用に先立ってその天然の環境から少なくとも部分的に単離することができる。例えば、植物ポリフェノールは、本明細書中に記載された方法での使用に先立って、植物から単離し、部分的にまたは十分に精製することができる。活性化化合物を合成により調製することもでき、その場合、それはそれと天然で会合する他の化合物を含まないであろう。例示的な具体例において、活性化組成物は、それと天然で会合する化合物の約50%、10%、1%、0.1%、 10^{-2} %または 10^{-3} %未満を含み、あるいは活性化化合物はそれと天然で会合する化合物の約50%、10%、1%、0.1%、 10^{-2} %または 10^{-3} %未満と会合している。

【0819】

ある具体例において、ある生物学的機能（例えば、代謝活性の調節）は、サーチイン活性化化合物によって調節され、但し、用語サーチイン活性化化合物は1以上の特異的な化合物を含まないものとする。例えば、ある具体例において、サーチイン活性化化合物は、サーチイン蛋白質の発現および／または活性のレベルを増大させることができるいずれの化合物であってもよく、但し、当該化合物はレスベラトロール、フラボン、本明細書中で具体的に引用したいずれの他の化合物でもないものとする。例示的な具体例において、サーチイン活性化化合物は式1ないし25、30、32ないし65、および69ないし88のいずれか1つの化合物であってもよく、但し、当該化合物はレスベラトロール、フラボン、または本明細書中で具体的に引用したいずれの他の化合物でもないものとする。例示的な具体例において、サーチイン活性化化合物は、その開示を引用によりその全体を本明細書に援用する、米国特許第6,410,596号または6,552,085号に引用された化合物のいずれも含まない。

【0820】

ある具体例において、SIRT1アクチベーターのような主題のサーチインアクチベーターは、サーチイン、例えば、SIRT1のデアセチラーゼ活性を活性化するのに効果的な（例えば、イン・ビボでの）濃度において、PI3-キナーゼを阻害し、アルドレダクターゼを阻害し、および／またはチロシンプロテインキナーゼを阻害するいずれの実質的能力も有さない。例えば、好ましい具体例において、サーチインアクチベーターは、アルドレダクターゼおよび／またはチロシンプロテインキナーゼの1以上の阻害についてのEC₅₀よりも少なくとも5倍低い、なおより好ましくは少なくとも10倍、100倍、または1000倍さえ低いサーチインデアセチラーゼ活性を活性化するについてのEC₅₀を有するように選択される。PI3-キナーゼ活性、アルドースレダクターゼ活性、およびチロシンキナーゼ活性をアッセイするための方法は当該分野で良く知られており、そのようなアッセイを行うためのキットは商業的に購入することができる。例えば、PI3-キナーゼアッセイについては米国特許公開番号2003/0158212;アルドースレダクターゼアッセイについては米国特許公開番号2002/20143017参照;チロシンキナーゼアッセイキットは、Plomoga (Madison, WI, World Wide Web at promoga.com)、Invitrogen (Carlsbad, CA; world wide web at invitrogen.com) またはMolecular Devices (Sunnyvale, CA; world wide web at moleculardevices.com) から商業的に購入することができる。

【0821】

ある具体例において、主題のサーチュインアクチベーターは、サーチュインのデアセチラーゼの活性を活性化するのに有効な（例えば、イン・ビボでの）濃度において、EGFRチロシンキナーゼの活性をトランス活性化するいずれの実質的能力も有さない。例えば、好ましい具体例において、サーチュインアクチベーターは、EGFRチロシンキナーゼ活性をトランス活性化するについてのEC₅₀よりも少なくとも5倍低い、なおより好ましくは少なくとも10倍、100倍、または1000倍さえも低いサーチュインデアセチラーゼ活性を活性化するについてのEC₅₀を有するように選択される。EGFRチロシンキナーゼ活性のトランス活性化をアッセイするための方法は当該分野で良く知られている。例えば、Pa iら、Nat. Med. 8: 289-93 (2002 and Vacc aら、Cancer Research 60: 5310-5317 (2000) 参照。

10

【0822】

ある具体例において、主題のサーチュインアクチベーターはサーチュインのデアセチラーゼ活性を活性化するのに有効な（例えば、イン・ビボでの）濃度において、冠動脈拡張を引き起こすいずれの実質的能力も有さない。例えば、好ましい具体例において、サーチュインアクチベーターは、冠動脈拡張についてのEC₅₀よりも少なくとも5倍低い、なおより好ましくは少なくとも10倍、100倍、または1000倍さえも低いサーチュインデアセチラーゼ活性を活性化するについてのEC₅₀を有するように選択される。血管拡張をアッセイするための方法は当該分野で良く知られている。例えば、米国特許公開番号2004/0236153参照。

【0823】

20

ある具体例において、主題のサーチュインアクチベーターは、サーチュインのデアセチラーゼ活性を活性化するのに有効な（例えば、イン・ビボでの）濃度においていずれの実質的鎮痙活性を有さない。例えば、好ましい具体例において、サーチュインアクチベーターは、（胃腸筋肉のような）沈痙効果についてのEC₅₀よりも少なくとも5倍低い、なおより好ましくは少なくとも10倍、100倍、または1000倍さえも低いサーチュインデアセチラーゼ活性を活性化するについてのEC₅₀を有するように選択される。沈痙活性をアッセイするための方法は当該分野で良く知られている。例えば、米国特許公開番号2004/0248987参照。

【0824】

ある具体例において、主題のサーチュインアクチベーターは、サーチュインのデアセチラーゼ活性を活性化するのに有効な（例えば、イン・ビボでの）濃度において、肝臓チトクロームP450 1B1 (CYP) を阻害するいずれの実質的能力も有さない。例えば、好ましい具体例において、サーチュインアクチベーターは、P450 1B1の阻害についてのEC₅₀よりも少なくとも5倍低い、なおより好ましくは少なくとも10倍、100倍、または1000倍さえも低い、サーチュインデアセチラーゼ活性を活性化するについてのEC₅₀を有するように選択される。チトクロームP450活性をアッセイするための方法は当該分野で良く知られており、そのようなアッセイを行うためのキットは商業的に購入することができる。例えば、米国特許第6,420,131号および6,335,428号およびPromega (Madison, WI; world wide web at promega.com) 参照。

30

【0825】

ある具体例において、主題のサーチュインアクチベーターは、サーチュインのデアセチラーゼ活性を活性化するのに有効な（例えば、イン・ビボでの）濃度において、核因子-カッパB (NFκB) を阻害するいずれの実質的能力も有さない。例えば、好ましい具体例において、サーチュインアクチベーターは、NFκBの阻害についてのEC₅₀よりも少なくとも5倍低い、なおより好ましくは少なくとも10倍、100倍、または1000倍さえも低いサーチュインデアセチラーゼ活性を活性化するについてのEC₅₀を有するように選択される。NFκB活性をアッセイするための方法は当該分野で良く知られており、そのようなアッセイを行うためのキットは（例えば、Oxford Biochemical Research (Ann Arbor, MI; world wide web

40

50

at oxfordbiochemid.com) から) 商業的に購入することができる。

【0826】

ある具体例において、主題のサーチインアクチベーターは、サーチインのデアセチラーゼ活性を活性化するのに有効な(例えば、イン・ビボでの)濃度において、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)クラスI、HDACクラスII、またはHDAC IおよびIIを阻害するいずれの実質的能力も有さない。例えば、好ましい具体例において、サーチインアクチベーターは、HDAC Iおよび/またはHDAC IIの阻害についてのEC₅₀よりも少なくとも5倍低い、なおより好ましくは少なくとも10倍、100倍、または1000倍さえ低い、サーチインデアセチラーゼ活性を活性化するについてのEC₅₀を有するように選択される。HDAC Iおよび/またはHDAC II活性をアッセイするための方法は当該分野で良く知られており、そのようなアッセイを行うためのキットは商業的に購入することができる。例えば、BioVision, Inc. (Mountain View, CA; world wide web at biovision.com) およびThomas Scientific (Swedesboro, NJ; world wide web at tomassci.com) 参照。

10

【0827】

ある具体例において、主題のSIRT1アクチベーターは、ヒトSIRT1のデアセチラーゼ活性を活性化するのに有効な(例えば、イン・ビボでの)濃度において下等真核生物、特に酵母またはヒト病原体においてSIRT1オルソログを活性化するいずれの実質的な能力も有さない。例えば、好ましい具体例において、SIRT1アクチベーターは、(Candida, S. cerevisiaeなどのような)酵母Sir2を活性化するためのES₅₀よりも少なくとも5倍低い、なおより好ましくは少なくとも10倍、100倍、または1000倍でさえ低いヒトSIRT1デアセチラーゼ活性を活性化するためのEC₅₀を有するように選択される。

20

【0828】

ある具体例において、サーチイン活性化化合物は、例えば、ヒトSIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6またはSIRT7の1以上のような1以上のサーチイン蛋白質ホモログを活性化する能力を有することができる。他の具体例においてSIRT1アクチベーターは、ヒトSIRT1のデアセチラーゼ活性を活性化するのに有効な(例えば、イン・ビボでの)ヒトSIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6またはSIRT7の1以上のような他のサーチイン蛋白質ホモログを活性化するいずれの実質的能力も有さない。例えば、SIRT1アクチベーターは、ヒトSIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6またはSIRT7の1以上を活性化するためのEC₅₀よりも少なくとも5倍低い、なおより好ましくは少なくとも10倍、100倍または1000倍でさえ低いヒトSIRT1デアセチラーゼ活性を活性化するためのEC₅₀を有するように選択することができる。

30

【0829】

ある具体例において、SIRT3およびSIRT4モジュレーターを用いて、脂肪の可動化を調節することができる。例えば、SIRT3および/またはSIRT4アクチベーターを用いて、脂肪の可動化を誘導することができ、またそれを用いて、例えば、肥満およびインスリン抵抗性障害を治療することができる。

40

【0830】

他の具体例において、主題のサーチインアクチベーターは、サーチインのデアセチラーゼ活性を活性化するのに有効な(例えば、イン・ビボでの)濃度において、プロテインキナーゼを阻害する; マイトジェン活性化プロテイン(MAP)キナーゼをリン酸化する; COX-2のようなシクロオキシゲナーゼの触媒または転写活性を阻害する; 酸化窒素シンターゼ(iNOS)を阻害する; またはI型コラーゲンへの血小板接着を阻害するいずれの実質的能力も有さない。例えば、好ましい具体例において、サーチインアクチベーターは、これらの活性のいずれかを行うについてのEC₅₀よりも少なくとも5倍低

50

い、なおより好ましくは少なくとも10倍、100倍、または1000倍さえ低いサーチ
ユインデアセチラーゼ活性を活性化するためのEC₅₀を有するように選択される。
プロテインキナーゼ活性、シクロオキシゲナーゼ活性、酸化窒素シンターゼ活性、およ
び血小板接着活性をアッセイするための方法は当該分野でよく知られており、そのような
アッセイを行うためのキットは商業的に購入することができる。例えば、プロテインキ
ナーゼアッセイキットについては、Promega (Madison, WI; world
wide web at promega.com.)、Invitrogen (Ca
rlsbad, CA; world wide web at invitrogen.c
om); Molecular Devices (Sunnyvale, CA; worl
d wide web at moleculardevices.com) またはAs
say Designs (Ann Arbor, MI; world wide web
at assaydesigns.com); シクロオキシゲナーゼアッセイキット
についてはAmersham Biosciences (Piscataway, NJ
; world wide web at amershambiosciences.c
om); 酸化窒素シンターゼアッセイキットについてはAmersham Biosci
ences (Piscataway, NJ; world wide web at a
mershambiosciences.com) およびR&D Systems (M
inneapolis, MN; world wide web at rndsyste
ms.com); および血小板接着アッセイについては米国特許第5, 321, 010号
、6, 849, 290号および6, 774, 107号参照。

10

20

【0831】

ある具体例において、本明細書中に記載された化合物、例えば、サーチユインアクチベ
ーターまたは阻害剤は、当該分野で知られた標準的なアッセイのいずれによって測定して
も有意なまたは検出可能な抗酸化剤活性を有さない。例えば、化合物はO₂ラジカルによ
うなフリーラジカルを有意にスカベンジしない。化合物は、もう1つの化合物、例えば
、レスベラトロールに対して約2、3、5、10、30または100倍未満の抗酸化剤活
性を有することができる。

【0832】

ある具体例において、サーチユイン活性化化合物は約10⁻⁹ M、10⁻¹⁰ M、10⁻¹¹ M、10⁻¹² M以下のサーチユインに対する結合親和性を有することができる。
サーチユイン活性化化合物は少なくとも約2、3、4、5、10、20、30、50または100のファクターだけ、その基質またはNAD⁺に対するサーチユインのK_mを低下
させることができる。サーチユイン活性化化合物は少なくとも約2、3、4、5、10、
20、30、50または100のファクターだけ、サーチユインのV_{max}を増加させる
ことができる。サーチユインのV_{max}を増加させることができる例示的な化合物は、例
えば、式69ないし72の化合物のようなイソニコチンアミドのアナログおよび／または
、例えば、式73ないし76の化合物のようなO-アセチル-ADP-ディボースのアナ
ログを含む。化合物は、1 nM未満、約10 nM未満、約100 nM未満、約1 μM未満
、約10 μM未満、約100 μM未満、または約1ないし10 nM、約10ないし100
nM、約0.1ないし1 μM、約1ないし10 μM、または約10ないし100 μMのサ
ーチユインのデアセチラーゼ活性を活性化するためのEC₅₀を有することができる
。化合物は、実施例に記載されたような、無細胞アッセイにおいて、または細胞ベースの
アッセイにおいて測定して、少なくとも約5、10、20、30、50または100のフ
ァクターだけサーチユインのデアセチラーゼ活性を活性化することができる。化合物は、
同一濃度のレスベラトロールまたは本明細書中に記載された他の化合物に対してSIRT
1のデアセチラーゼ活性の少なくとも10%、30%、50%、80%、2倍、5倍、1
0倍、50倍または100倍大きな誘導を引き起こすことができる。化合物は、SIRT
1を活性化するためのそれよりも少なくとも約10倍、20倍、30倍、50倍大き
なSIRT5を活性化するためのEC₅₀を有することもできる。

30

40

【0833】

50

例示的な具体例において、本明細書中に記載された方法および組成物は、(i) その基質または NAD^+ に対するサーチウインの K_m を、少なくとも約 2、3、4、5、10、20、30、50 または 100 のファクターだけ低下させる少なくとも 1 つのサーチウイン活性化化合物および (ii) サーチウインの V_{max} を少なくとも約 2、3、4、5、10、20、30、50 または 100 のファクターだけ増加させる少なくとも 1 つのサーチウイン活性化化合物を含む組合せ療法を含むことができる。1 つの具体例において、組合せ情報は以下：(i) 式 1 ないし 25、30、および 32 ないし 65 の少なくとも 1 つのサーチウイン活性化化合物、(ii) 式 69 ないし 76 の少なくとも 1 つのサーチウイン活性化化合物、および (iii) 式 77 ないし 88 の少なくとも 1 つのサーチウイン活性化化合物の内の少なくとも 2 つを含むことができる。

10

【0834】

化合物は、細胞の細胞質膜を横切ることができる。例えば、化合物は少なくとも約 20%、50%、75%、80%、90% または 95% の細胞浸透性を有することができる。

【0835】

本明細書中に記載された化合物は以下の特徴の内 1 以上を有することもできる；化合物は細胞または被験体に対して実質的に非毒性であり得る；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ってよい；化合物は少なくとも 30 日、60 日、120 日、6 ヶ月または 1 年の通常の雰囲気条件下での半減期を有することができる；化合物は少なくとも約 30 日、60 日、120 日、6 ヶ月または 1 年の溶液中の半減期を有することができる；化合物は少なくとも約 50%、2 倍、5 倍、10 倍、30 倍、50 倍または 100 倍のファクターだけ、レスベラトロールよりも溶液中で安定であり得る；化合物は DNA 修復因子 Ku70 の脱アセチル化を促進することができる；化合物は RenA/p65 の脱アセチル化を促進することができる；化合物は、一般的な代謝回転を増大させることができ、TNF 誘導アポトーシスに対する細胞の感度を増強させることができる。

20

【0836】

II. サーチウイン活性化化合物の例示的な治療的適用

ある具体例において、本発明は、高用量のサーチウインアクチベーターを被験体に投与することによって広く種々の病気および障害を治療および／または予防する方法を提供する。例示的な具体例において、18 mg/kg レスベラトロールのサーチウイン活性化効果と同等またはそれよりも大きなサーチウイン活性化効果を有するサーチウインアクチベーターの一定量を被験体に投与することができる。高用量は、所望の治療効果が達成されるまで、1 回、または複数回（例えば、毎日）投与することができる。例えば、高用量は、治療すべき疾患または障害に応じて、1 日、1 週間、2 週間、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年またはそれ以上の間に毎日投与することができる。高用量のサーチウインアクチベーターは単一投与で毎日投与することができるか、あるいは、例えば、1 日当たり 2 回または 3 回摂取される複数用量に分割することができる。例示的な具体例において、高用量のサーチウインアクチベーターは維持放出処方で投与することができる。高用量のサーチウインアクチベーターを用いて治療することができる例示的な疾患または障害は、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、神経変性病、ミトコンドリア機能障害に関連する疾患または障害、心血管障害、血液凝固障害、炎症、癌および／または赤面などを含む。該方法は、高用量のサーチウ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む。

30

40

【0837】

ある具体例において、高用量のサーチウイン活性化化合物は単独で、または他の化合物と組み合わせて摂取することができる。1 つの具体例において、高用量の 2 以上のサーチウイン活性化化合物の混合物をそれを必要とする被験体に投与することができる。もう 1 つの具体例において、高用量のサーチウイン活性化化合物は以下の化合物：レスベラトロール、プテイン、フィセチン、ピセアタンノールまたはケルセチンの 1 以上と共に投与す

50

ることができる。例示的な具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物はニコチン酸と組み合わせて投与することができる。なおもう1つの具体例において、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物は、例えば、癌、糖尿病、神経変性病、ミトコンドリア機能障害に関連する疾患または障害、心臓血管疾患、血液凝固、炎症、赤面、肥満、老化、ストレスなどを含めた種々の病気の処置または予防用の1以上の治療剤と共に投与することができる。種々の具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物を含む組合せ療法とは、(1) 1以上の治療剤と組み合わせて高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物を含む医薬組成物；および(2) 1以上の治療剤との高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物の共投与、ここに、サーチュイン活性化化合物および治療剤は同一組成物中に処方されていない；をいうことができる。別々の処方を用いる場合、高用量のサーチュイン活性化化合物は、もう1つの治療剤の投与と同時に間歇的に、食い違えて、それに先立って、それに引き続いて、その組み合わせにて投与することができる。

代謝障害／糖尿病／体重の制御

被験体の体重を低下させる、または体重の増加を低下させるためのような、被験体において糖尿病または一般的には体重増加を処置または予防するための方法を本明細書中に記載する。方法は、S I R T 1またはS i r 2のようなサーチュインの活性、または蛋白質レベルを増加させる高用量の剤、例えば、サーチュインアクチベーターをそれを必要とする被験体のような被験体に投与することを含むことができる。そのような治療を必要とする被験体は、肥満である、または肥満になりそうな、または、例えば、家族の歴史から予測して過剰な体重を有する、または過剰な体重である、または過剰な体重を獲得するような被験体であり得る。例示的な剤は本明細書中に記載されたものである。剤の組合せを投与することもできる(例えば、高用量のサーチュインアクチベーターと抗肥満剤との組合せ)。方法は、さらに、例えば、脂肪組織において被験体の体重および／またはサーチュインの活性化のレベルをモニターすることを含むことができる。

【0838】

また、I I型糖尿病またはその合併症のインスリン抵抗性または他の先行する徴候のような代謝障害を処置または予防するための方法も本明細書中に記載される。方法はインスリン感受性を増加させることができ、あるいは被験体においてインスリンレベルを減少させることができる。方法は、高用量の、S I R T 1またはS i r 2のような、サーチュインの活性または蛋白質レベルを増加させる剤をそれを必要とする被験体のような被験体に投与することを含むことができる。そのような治療を必要とする被験体は、I I型糖尿病のインスリン抵抗性または他の先行する徴候を有する、I I型糖尿病を有する、あるいはこれらの疾患のいずれかを発症するような被験体であり得る。例えば、被験体は、例えば、高循環レベルのインスリンを有するインスリン抵抗性、および／または高止血症、異脂肪形成、高コレステロール血症、損なわれたグルコース耐性、高血中グルコース糖レベル、症候群Xの他の発現、高血圧、アテローム性動脈硬化症、およびリポジストロフィーのような関連疾患を有する被験体であり得る。例示的な剤は本明細書中に記載したものである。

【0839】

ある具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物を用いて、個体の胃腸管における脂肪吸収の量を減少させ、それにより、体重の喪失を促進し、および／または体重増加を妨げることができる。ある具体例において、サーチュイン調節化合物は、(テトラヒドロリプスタインとしても知られ、商品名X E N I C A LTMの下で販売されている)オルリスタットのような脂肪吸収を阻害するもう1つの剤と組み合わせて投与することができる。オルリスタットは、胃腸リパーゼ、すなわち、摂取された脂肪を分解することを担うリパーゼ(胃リパーゼ、カルボキシルエステルリパーゼ、膵臓リパーゼ)の優れた阻害剤である。リパーゼ阻害の結果として、消化されていない脂肪は吸収できず、糞中に排出される。ある具体例において、サーチュイン調節化合物は、高用量の脂肪吸収阻害剤が投与され、依然として、治療的な望ましい結果を達成するのを可能とする。そのような組合せ療法は、脂肪吸収阻害剤に関連した望ましくない副作用の回避を可能とすることができる

。

【0840】

剤の組合せを投与することもできる（例えば、高用量のサーチュイン活性化化合物と抗糖尿病剤との組合せ）。方法は、さらに、これらの疾患のいずれかの状態および／または例えば、脂肪組織におけるサーチュインの活性化のレベルを被験体においてモニターすることを含むことができる。

【0841】

本明細書に記載されたサーチュイン活性化化合物は、単独で、または他の化合物と組み合わせて摂取することができる。他の化合物は他のサーチュインおよび／またはAMPKアクチベーターでありえる。例えば、赤ワインの抽出物であり、レスベラトロールに加えてケルセチンのような他のサーチュインアクチベーターを含有するロンゲビネックTMは、脂肪を可動化させるための特に優れた剤である。ロンゲビネックTMはlongevinex.comにおけるworld wide webで得ることができる。

【0842】

例示的な具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物は、脂質降下剤、抗肥満および／または抗糖尿病剤との組合せ療法として投与することができる。高用量のサーチュインアクチベーターと組み合わせての投与に適した脂質降下、抗肥満剤または抗糖尿病剤の例はクロム、脂肪結合ポリマー、炭水化物結合ポリマー、リパーゼ阻害剤、熱発生剤、カテコールアミン再接種阻害剤、およびチロイドホルモンを含む。例えば、体重を低下させ、体重増加を妨げ、または肥満を処置または予防するには、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物を、以下：フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、プソイドエフェドリン、フェンテルミン、コレシストキニン-Aアゴニスト、（シブトラミンのような）モノアミン再摂取阻害剤、交感神経様作用剤、（デキスフェンフルアミンまたはフェンフルアミンのような）セロトニン作動性剤、（プロモクリプチンのような）ドーパミンアゴニスト、メラノサイトー刺激ホルモン受容体アゴニストまたはミメティック、メラノサイトー刺激ホルモンアナログ、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、メラニン濃縮ホルモンアンタゴニスト、OB蛋白質（レプチン）、レプチンアナログ、レプチン受容体アゴニスト、（ラモニバントのような）カンナビノイド受容体モジュレーター、ガラニンアンタゴニストまたは（オルリスタッドのような）リパーゼ阻害剤またはデクリーサーのような1以上の抗肥満剤と組み合わせて用いることができる。他の食欲抑制剤はボンベシンアゴニスト、デヒドロエピアンドロステンまたはそのアナログ、グルココルチコイド受容体アゴニストおよびアンタゴニスト、オレキシン受容体アンタゴニスト、ウロコルチン結合蛋白質アンタゴニスト、エキセンジンのようなグルカゴン様ペプチド-1受容体のアゴニスト、抗痙攣剤、およびアキソキンのような線毛向神経因子を含む。

【0843】

他の具体例において、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物は、以下：アルドースレダクターゼ阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤、蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害剤、ジペプチジルプロテアーゼ阻害剤、（経口的に生物学的に利用可能なインスリン製剤を含めた）インスリン、インスリンミメティック、メトフォルミン、アカルボース、トログリタゾン、ロサグリタゾン、ピログリタゾンまたはGW-1929のようなペルオキシソームプロリファレーター-活性化受容体- γ （PPAR- γ ）リガンド、スルホニル尿素、グリバジド、グリブリド、またはクロルプロバミドのような1以上の抗糖尿病剤と組み合わせて用いることができ、ここに、第一および第二の化合物の量は治療効果をもたらすものである。他の抗糖尿病剤はグルコシダーゼ阻害剤、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）、インスリン、PPAR

α/γ デュアルアゴニスト、メグリ地ミド、および α P2阻害剤を含む。例示的な具体例において、抗糖尿病剤は、例えば、NovartisからのLAF237（NVP DPP728；1-[[[2-[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチル]アミノ]アセチル]-2-シアノー（S）-ピロリジン）、またはMerckからのMK-04301のようなジペプチジルペプチダーゼIV（DPP-IVまたはDPP-IV）阻

10

20

30

40

50

害剤であり得る（例えば、Hughesら、Biochemistry 38:11597-603 (1999)）。

【0844】

他の具体例において、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物は、以下：シンバスタチン（Zocor）、プラバスタチン（Pravachol）、ロボスタチン（Mevacor）、フロイバスタチン（Lescol）、セリバスタチン（Baycol）、ロスバスタチン（Crestcor）およびアトルバスタチン（Lipitor）のようなスタチンならびにナイアシンのような1以上の脂質降下剤と組み合わせて用いることができる。

【0845】

ある具体例において、脂質降下、抗肥満および／または抗糖尿病剤と組み合わせての高用量のサーチュインアクチベーターの投与は、抗肥満および／または抗糖尿病剤に伴う望ましくない副作用を低下させ、軽減し、または排除することができる。例えば、高用量のサーチュインアクチベーターと組み合わせた脂質降下、抗肥満および／または抗糖尿病剤の投与は、サーチュインアクチベーターとの組合せの不存在下で必要であるよりも低い用量の脂質降下、抗肥満および／または抗糖尿病剤の投与に際して治療的に有益な結果を可能とすることができる。例えば、高用量のサーチュインアクチベーターを、低用量（例えば、増大した心拍数および／または血圧のような望ましくない副作用を低下させ、または予防する量の）脂質降下、抗肥満および／または抗糖尿病薬物と組み合わせて投与することができる。ある具体例において、高用量のサーチュインアクチベーターはチロイドホルモンと組み合わせて投与することができる。他の具体例において、高用量のサーチュインアクチベーターは、 α -グルコシダーゼ阻害剤のような吸収ブロッカーと組み合わせて投与することができる。なお他の具体例において、高用量のサーチュインアクチベーターはメトフォルミンと組み合わせて投与することができる。ある具体例において、高用量のサーチュインアクチベーターは、シブトラミンのようなカテコールアミン再摂取阻害剤と組み合わせて投与することができる。脂質降下、抗肥満剤または抗糖尿病剤のさらなる例は本明細書中に記載されている。他の具体例において、該用量の脂質降下、抗肥満および／または抗糖尿病剤は、通常の用量と比較して低下させることができ、サーチュインアクチベーターの投与は、脂質降下、抗肥満、および／または抗糖尿病剤の副作用を低下させ、軽減し、または無くする。

【0846】

ある具体例において、サーチュイン活性化化合物の使用を用いて、摂取される脂質降下、抗肥満剤または抗糖尿病剤の量を低下させることができる。これは、脂質降下、抗肥満および／または抗糖尿病剤投与養生法がそれを必要とする患者において望まない副作用を生じさせる場合に望ましいであろう。例えば、チロイドホルモンの被験体への投与は、典型的には心拍数および／または血圧の増大を引き起こす。ある具体例において、本発明は、高用量のサーチュインアクチベーターと組み合わせてチロイドホルモンを投与することによって心拍数および／または血圧に対して望ましくない効果を有さない量に対して患者に投与されるチロイドホルモンの量を調整（例えば、低下）させる方法を提供する。他の具体例において、本発明は、メトフォルミンを高用量のサーチュインアクチベーターと組み合わせて投与することによってそれを必要とする被験体によって摂取されるメトフォルミンの量を調整（例えば、低下）させる方法を提供する。なお他の具体例において、高用量のサーチュインアクチベーターを用いて、それを必要とする被験体によって摂取されるシブトラミンの量を低下させる。

【0847】

本明細書中に記載される方法は、例えば、丸剤形態で高用量のサーチュイン活性化化合物を被験体に毎日、1日おき、または1週間に1回投与することを含むことができる。高用量のサーチュイン活性化化合物を被験体に毎日投与する具体例において、サーチュイン活性化化合物は1日に1回投与することができる。他の具体例において、それは1日2回または3回投与される。

10

20

30

40

50

【0848】

いくつかの具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物は、例えば、サーチュインアクチベーターを被験体への少なくとも12時間にわたる送達用のナノ粒子に包埋またはカプセル化することによって、維持放出処方にて投与する。サーチュインアクチベーターが維持放出処方にて被験体に投与される具体例において、高用量のサーチュインアクチベーターは、例えば、少なくとも約12、15、18、24または36時間またはそれ以上の期間にわたって維持送達のために投与することができる。他の具体例において、それは1日以上に渡って維持送達のために投与される。なお他の具体例において、それは1週間以上の期間に渡って維持送達のために投与される。

【0849】

ある具体例において、サーチュイン活性化化合物は栄養補助処方にて投与される。「栄養補助」は、その栄養利点以外のさらなる利点を供する（飲料を含めた）いずれかの機能性食品である。好ましい具体例において、栄養補助剤が提供され、重量で表して、約0.1%ないし約99%、または0.1%ないし約10%のサーチュインアクチベーターを含有する。好ましい具体例において、サーチュインアクチベーターの本明細書中に記載された高用量を、食品または飲料の単一サービスで投与する。好ましい処方において、25mgのレスベラトールのサーチュイン活性化効果と同等な、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定量の合計サーチュインアクチベーターを含有する単一投与形態が提供される（例えば、水、香味水、またはフルーツジュースのような飲料の8フルイドオンスサービス）。他の具体例において、8フルイドオンス当たり約10、15、20、25、50、60、75、80、100、150、200またはそれ以上のmgのサーチュイン活性化効果と同等な、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定量の合計サーチュインアクチベーターを含有する単一投与形態が提供される。他の好ましい具体例において、100mgのレスベラトールのサーチュイン活性化効果と同等な、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する合計量のサーチュインアクチベーターを含有する単一投与形態が提供される（例えば、栄養バーのような食品のサービス）。いくつかの具体例において、該食品はサービス当たり100ないし500kcalを供する。他の具体例において、100ないし500kcal当たり25、50、60、75、80、100、150、200、250またはそれを超えるmgのレスベラトールのサーチュイン活性化効果と同等な、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する合計量のサーチュインアクチベーターを含有する単一投与形態が提供される。フレーズ「合計量のサーチュインアクチベーター」とは、単一投与形態に存在する合計量のサーチュインアクチベーター（類）をいう。

【0850】

種々の具体例において、サーチュインアクチベーターを含む栄養補助剤はいずれかの種々の食品またはドリンクであり得る。例えば、栄養補助剤は栄養ドリンク、ダイエットドリンク（例えば、SlimfastTM、BoostTMなど）ならびにスポーツ、薬草および他の栄養価を高めた飲料のようなドリンクを含むことができる。加えて、栄養補助剤は、焼き食品例えば、パン、ウエハー、クッキー、クラッカー、プレッツェル、ピザおよびロール、インスタント朝食シリアル、ホットシリアル、パスタ製品、フルーツスナック、ソールティスナック、グレインスナック、栄養バー、およびマイクロ波ポップコーンのようなスナック、ヨーグルト、チーズおよびアイスクリームのような酪農製品、ハードキャンディ、ソフトキャンディ、およびチョコレートのような甘味製品、飲料、動物飼料、ドッグフードおよびキャットフードのようなペットフード、魚食品およびエビ飼料のような海洋培養食品、およびベビーフード、幼児処方、病院食事、メディカルフード、スポーツフード、パフォーマンスフードまたは栄養バー、または栄養価を高めた食品のような特殊目的食品、スープまたはグレイビーについてのプレブレンド、デザートミックス、ディナーミックスのような家庭または食品サービスのための食品プレブレンドまたはミックス、パンミックスおよびケーキミックス、およびベーキング粉のようなベーキングミックスのごときヒトまたは動物消費が意図された食品を含むことができる。ある具体例にお

10

20

30

40

50

いて、食品または飲料はブドウ、ムルベリー、ブルーベリー、ラズベリー、ピーナッツ、ミルク、イースト、またはその抽出物の1以上を含まない。本発明は、処置を必要とする被験体において体重喪失を促進するのに用いることができる栄養補助組成物を提供する。例えば、ある態様において、本発明は、肥満および／または糖尿病を処置または予防するのに有用な栄養補助組成物を提供する。

【0851】

サーチュインアクチベーターに加えて、栄養補助剤は限定されるものではないが、必須脂肪酸、ビタミンおよびミネラルを含めた種々の他の有益な成分を含有することもできる。栄養サプリメントの含有量および製造を記載するさらなる開示は、例えば、（各々、引用によりその全体を本明細書に援用する、米国特許第5,902,797号；米国特許第5,834,048号；米国特許第5,817,350号；米国特許第5,792,461；米国特許第5,707,657および米国特許第5,656,312号に見出すことができる。

【0852】

固体形態で摂取する場合、本発明の栄養補助組成物は、加えて、ゼラチンまたはアジュバントのような固体担体を含含有することができる。液体形態で投与する場合、水、石油、落花生油、鉱油、大豆油、またはゴマ油のような動物または植物起源の油、または合成油のごとき液体担体を加えることができる。本発明の栄養補助組成物は、安定化剤、保存剤、緩衝液、抗酸化剤あるいは当業者に知られた他の添加剤を含有することもできる。

【0853】

他の具体例において、食品または飲料は1以上のサーチュイン活性化化合物のサプリメントを含む。他の具体例において、該サプリメントは、11mg/gレスベラトールのサーチュイン活性化効果と同等な、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定量のサーチュイン活性化化合物を含む。他の具体例において、該サプリメントは、5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 50またはそれを超えるmg/gレスベラトロールのサーチュイン活性化効果と同等な、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定量のサーチュイン活性化化合物を含む。

【0854】

他の方法は、高用量のサーチュインアクチベーター、および例えば、サーチュインを活性化する剤以外の、AMPKの活性または蛋白質レベルを増加させる剤の組合せを被験体に投与することを含む。別法として、AMPKの蛋白質レベルは、AMPKをコードする核酸を細胞に導入することによって増大させることができる。ヒトAMPKの触媒ドメイン（ $\alpha 1$ ）のヌクレオチド配列は、GenBankアクセション番号NM_206907に記載されたヌクレオチド配列を有し、GenBankアクセション番号NP_996790に記載されたアミノ酸配列を有する蛋白質をコードする。ヒトAMPKの非触媒ドメイン（ $\beta 1$ ）のヌクレオチド配列はGenBankアクセション番号NM_006253に記載されたヌクレオチド配列を有し、GenBankアクセション番号NP_006244に記載されたアミノ酸配列を有する蛋白質をコードする。ヒトAMPKの非触媒ドメイン（ $\gamma 1$ ）のヌクレオチド配列はGenBankアクセション番号NM_212461に記載されたヌクレオチド配列を有し、GenBankアクセション番号NP_997626に記載されたアミノ酸配列を有する蛋白質をコードする。細胞において、ヒトAMPKの蛋白質レベルを増大させるためには、該蛋白質のサブユニットの各々をコードする核酸を導入する必要がある。異なるサブユニットをコードする核酸配列は、同一または別々の核酸分子上に含有させることができる。

【0855】

高用量のサーチュインアクチベーターを投与することによって治療することができる他の病気は、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎臓硬化症を含めたある種の腎臓病を含む。

【0856】

他の具体例において、高用量のサーチュインアクチベーターを用いて、例えば：高い血

10

20

30

40

50

庄、高血圧、高い血中コレステロール、異脂肪症、2型糖尿病、インスリン抵抗性、グルコース非耐性、高インスリン血症、冠動脈心臓疾患、狭心症、鬱血性心不全、発作、胆石、胆嚢炎および胆石症、痛風、変形性骨関節炎、閉塞性睡眠無呼吸および呼吸器系の問題、（内膜、乳房、前立腺および結腸のような）いくつかのタイプの癌、妊娠の合併症、（月経不順、不妊、不規則な排卵のような）貧弱な女性の生殖健康、（ストレス性失禁のような）膀胱制御の問題；尿酸腎石症；（鬱病、摂食障害、歪んだ体像、および低い自己評価のような）心理学的障害のような体重喪失から利益を受ける病気または疾患を治療することができる。Stunkard A J, Wadden T A.（編集者）Obesity: Theory and Therapy, Second Edition. New York: Raven Press, 1993。最後に、AIDSを持つ患者は、AIDSについての組合せ療法に応答してリポジストロフィーまたはインスリン抵抗性を発症し得る。従って、これらの疾患のいずれも、体重増加を低下させ、または予防するために本明細書中に記載された方法によって処置または予防することができる。

10

【0857】

本明細書中に記載された方法によって治療することができる他の病気および疾患は、クロネミア症候群、多嚢胞卵巣症候群、低温症、膝における脂肪パッド、アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪肝を含む。

【0858】

もう1つの具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物を投与して、薬物誘導体重増加を低下させることができる。例えば、高用量のサーチュイン活性化化合物は、食欲を刺激でき、または体重増加、特に、水滞留以外の因子による体重増加を引き起こし得る投薬との組合せ療法として投与することができる。体重増加を引き起こし得る投薬の例は、例えば、（グリピジドおよびグリブライドのような）スルホニル尿素、（ピオグリタゾンおよびロシグラタゾンのような）チアゾリジンジオン、メグリチミド、ナテグリニド、レバグリニド、スルホニル尿素医薬、およびインスリンを含めた糖尿病治療；例えば、（アミトリプチリンおよびイミプラミンのような）三環抗鬱薬、不可逆的モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）、選択的セロトニン再接種阻害剤（SSRI）、プフロピオン、パロキセチン、およびミルタザピンを含めた抗鬱薬；例えば、プレドニゾンのようなステロイド；ホルモン療法；炭酸リチウム；バルプロ酸；カルバマゼピン；クロルクロマジン；チオチキセン；（プロパラノロのような）ベータブロッカー；（クロニジン、プラゾシンおよびテラゾシンのような）アルファブロッカーおよび経口避妊薬（誕生制御丸剤）またはエストロゲンおよび／またはプロゲステロン（Depo-Provera、Norplant、Ortho）、テストステロンまたはメゲストロールを含有する他の避妊薬を含めた避妊薬を含む。もう1つの例示的な具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物は、禁煙プログラムの一部として投与して、体重増加を妨げ、または既に獲得された体重を低下させることができる。

20

30

【0859】

また本明細書中に記載された方法は、ペット（例えば、イヌ、ネコなどにおける肥満または糖尿病）または農場動物（例えば、ウシにおける脂肪餌症候群）における代謝障害を治療するためなどの動物適用で用いることもできる。

40

【0860】

ある具体例において、高用量のサーチュインアクチベーターを用いて、高脂肪食を消費する被験体において、体重を低下させ、体重増加を妨げ、または体重増加の速度を低下させることができる。例えば、本発明は、脂質が被験体の平均の毎日のカロリー消費の少なくとも30%に相当する高脂肪食を消費する被験体において、体重喪失を促進するための方法および組成物を提供する。他の具体例において、脂質は、被験体の平均の毎日のカロリー消費の少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%を表す。ある具体例において、高脂肪食は、炭水化物からの毎日のカロリー消費の少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%以上を含む。

50

【0861】

本発明の方法および組成物を用いて、食事および運動が困難な被験体において体重増加を低下させることもできる。例示的な具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物は、カロリー消費を低下させない、活動またはその組合せを増加させない被験体において、サーチュイン活性化化合物の不存在下における体重喪失を引き起こすのに十分な程度まで体重喪失を促進することができる。

【0862】

ある具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物は、全身よりはむしろある組織（例えば、肝臓）に特異的に向けることができる。組織特異的治療を用いて、例えば、肥満およびインスリン抵抗性障害を治療することができる。

10

【0863】

ある具体例において、該方法は、脂肪形成能力を持つ細胞、例えば、肝臓、膵臓および筋肉細胞における脂肪の蓄積を防止するのに有用である。

【0864】

ある具体例において、本発明は、膵臓β細胞の寿命を増加させ、またはその細胞死滅を予防する方法を提供する。該方法は、膵臓β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。他の具体例において、該細胞は、治療上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（例えば、1型糖尿病、2型糖尿病、損なわれたグルコース耐性などを有する被験体）に投与することを含む。2型糖尿病に対する罹患性は遺伝的および後天的因子双方を必要とする。その継続的病因は、進行性細胞インスリン抵抗性および膵臓β細胞不全の相互作用を含む。フリーラジカルの発生、および2型糖尿病の高血糖症に対して二次的な誘導された酸化窒素シンターゼ（iNOS）生産は、膵臓β細胞の破壊、および1型糖尿病に特徴的な診断酵素インジケータの生産に導くことができる。このシナリオにおいて、β細胞は、2型糖尿病に対するインスリン抵抗性からの病理学の進行によって「尽くされる」のみならず、慢性高血糖症によって誘導される破壊を受けかねない。膵臓β細胞アポトーシスは、2型糖尿病におけるインスリン依存性に向けての不可逆的な進行を担う。本明細書中に記載された化合物を用いて、処置を必要とする被験体において2型糖尿病への進行を阻害し、または予防することができる。例えば、ある具体例において、本発明の化合物は膵臓β細胞死滅を阻害し、または予防する。以下に記載するように、膵臓β細胞の死滅または機能不全の予防は、増大したミトコン

20

30

【0865】

ある具体例において、本発明は、サーチュイン阻害剤と組み合わせたサーチュイン活性化化合物の投与を含む代謝障害を処置する方法を提供する。例示的な具体例において、該方法は、それを必要とする被験体の肝臓にサーチュイン阻害剤を投与することと組み合わせて、患者の脂肪細胞にサーチュイン活性化化合物を投与することを含む。

【0866】

ミトコンドリアに関連する病気および障害

ある具体例において、本発明は、増大したミトコンドリア活性から利益を受ける疾患または障害を処置する方法を提供する。該方法は、治療上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む。増大したミトコンドリア活性とは、ミトコンドリア（例えば、ミトコンドリアの質量）の全数を維持しつつのミトコンドリア活性の増大、例えば、ミトコンドリア生物形成を刺激することによる、ミトコンドリアの数の増大、それによる、ミトコンドリア活性の増大、またはその組合せをいう。例示的な具体例において、該方法は、高用量のサーチュイン活性化化合物を投与することを含む。ある具体例において、増大したミトコンドリア活性から利益をうける病気および障害は、ミトコンドリア機能不全に関連する疾患または障害を含む。

40

【0867】

ある具体例において、増大したミトコンドリア活性から利益をうける疾患または障害を処置する方法は、ミトコンドリア機能不全に悩む被験体を同定することを含むことができ

50

【 0 8 6 8 】

【 0 8 6 9 】

【 0 8 7 0 】

増大したミトコンドリア活性から利益を受ける疾患または障害は、一般には、例えば、フリーラジカル媒介酸化的損傷が組織変性に導く病気、細胞が不適切にもアポトーシスを受ける病気、および細胞がアポトーシスを受けない病気を含む。増大したミトコンドリア活性から利益を受ける例示的な疾患または障害は、A D（アルツハイマー病）、A D P D（アルツハイマー病およびパーキンソン病）、A M D F（運動失調、ミオクロヌスおよび難聴）、自己免疫疾患、癌、C I P D（筋障害および眼筋麻痺を伴う慢性腸偽閉塞）、先天的筋ジストロフィ、C P E O（慢性進行性外眼筋麻痺）、D E A F（母性遺伝難聴、またはアミノグリコシド誘導難聴）、D E M C H O（痴呆症および舞踏病）、真性糖尿病（I型またはII型）、D I B M O A D（尿崩症、真性糖尿病、視覚萎縮、難聴）、D M D F（真性糖尿病および難聴、ジストニア、運動非耐性）、E S O C（癲癇、発作、視覚萎縮、および認識低下）、F B S N（家族性両側線状体壊死）、F I C P（致命的幼児心筋症プラス、M E L E S 関連心筋障害）、G E R（胃腸反射）、H D（ハンチントン病）、K S S（キーンズ・セイアー症候群）、「晩年一開始」筋障害、L D Y T（レーバー遺伝的視神経障害およびジストニア）、レー症候群、L H O N（レーバー遺伝性視神経障害）、L I M M（致命的幼児性ミトコンドリア筋障害）、M D M（筋障害および真性糖尿病）、M E L A S（ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様症候群）、M E P R（ミオクロヌス癲癇および精神運動退行）、M E R M E（M E R R F / M E L A S 重複病）、M O M E R R F（赤色ぼろ線維・ミオクロヌス癲癇症候群）、M H C M（母性遺伝肥大型心筋障害）、M I C M（母性遺伝心筋障害）、M I L S（母性遺伝レー症候群）、ミトコンドリア脳心筋障害、ミトコンドリア脳筋障害、M M（ミトコンドリア筋障害）、M M C（母性筋障害および心筋障害）、M N G I E（筋障害および外眼筋麻痺、神経障害、胃腸、脳障害）、多形ミトコンドリア障害、筋障害、脳障害、盲目、聴覚喪失、末梢神経障害、N A R P（神経発生筋肉弱化、運動失調、および色素性網膜炎；この遺伝子座における代替表現型はレー病として報告されている）、P D（パーキンソン病）、パーソン

ン症候群、PEM（進行性脳障害）、PEO（進行性外眼筋麻痺）、PME（進行性ミオクロヌス癲癇）、PMPS（パーソンマロー臍臓症候群、乾癬）、RTT（レット症候群、精神分裂症）、SIDS（幼児突然死症候群）、SNHL（感覚神経聴覚喪失）、変化した家族性提示（痙攣不全対麻痺から多系進行性障害までの、および致命的心筋障害から体幹運動失調、構語障害、重度の聴覚喪失、精神的退行、下垂症、眼麻痺、遠位シクロネスおよび真性糖尿病までのウォルフラム症候群を含む）。

【0871】

増大したミトコンドリア活性から利益を受ける他の病気および障害は、例えば、フリードライヒ運動失調および他の運動失調、筋萎縮性側索硬化症（ALS）および他の運動ニューロン病、黄斑変性、癲癇、アルパース症候群、多発性ミトコンドリアDNA欠失症候群、MtDNA欠失症候群、複合体I欠乏症、複合体II（SDH）欠乏症、複合体III欠乏症、チトクロームcオキシダーゼ（COX、複合体IV）欠乏症、複合体V欠乏症、アデニンヌクレオチドトランスローケーター（ANT）欠乏症、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ（PDH）欠乏症、乳酸血症を伴うエチルマロン酸酸性尿、乳酸血症を伴う3-メチルグルタコン酸酸性尿、感染の間の衰弱を伴う難治性癲癇、感染の間の衰弱を伴うアスペルゲル症候群、感染の間の衰弱を伴う自閉症、感染の間の衰弱を伴う失読症、母性遺伝血小板減少症および白血病症候群、MARIAHS症候群（ミトコンドリア運動失調、再発感染、失語症、低尿酸血症／ミエリン形成減少症、発作、およびジカルボン酸酸性尿）、ND6ジストニア、感染の間の衰弱を伴う周期的嘔吐症候群、乳酸血症を伴う3-ヒドロキシイソ酪酸酸性尿、乳酸血症を伴う真性糖尿病、ウリジン応答性神経学的症候群（URNS）、拡張心筋症、脾臓リンパ腫、および腎臓管アシドーシス／糖尿病／運動失調症候群を含む。

【0872】

他の具体例において、本発明は、限定されるものではないが、外傷後頭部負傷および脳浮腫、発作（再灌流負傷を予防するのに有用な本発明の方法）レーヴィ体痴呆症、肝腎臓症候群、急性肝臓不全、NASH（非アルコール性脂肪肝炎）、癌の抗転移／プロ分化療法、特発性鬱血性心不全、心房細動（非弁）、ウォルファーバーキンソンーホワイト症候群、特発性心臓ブロック、急性心筋梗塞における再灌流負傷の予防、家族性偏頭痛、刺激性腸症候群、非Q波心筋梗塞の二次的予防、月経前症候群、肝腎臓症候群における腎不全の予防、抗リン脂質抗体症候群、子癇／子癇前症、オーポーズ（o o p a u s e）不妊、虚血性心臓病／狭心症、およびシャイドラガーおよび分類されていない自律神経障害症候群から生じるミトコンドリア障害に悩む被験体を処置する方法を提供する。

【0873】

なお、もう1つの具体例において、薬理学的薬物関連副作用に関連するミトコンドリア障害の治療のための方法が提供される。ミトコンドリア障害に関連する医薬剤のタイプは逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、PHODの阻害剤等を含む。逆転写酵素阻害剤の例は、例えば、アジドチミジン（AZT）、スタブジン（D4T）、ズルシタビン（ddC）、ディダノシン（DDI）、フルオロヨードアラウラシル（FIAU）、ラミブジン（3TC）、アバカビルなどを含む。プロテアーゼ阻害剤の例は、例えば、リトナビル、インジナビル、サキナビル、ネルフィナビルなどを含む。ジヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ（DHOD）の阻害剤の例は、例えば、レフルノミド、ブレキナールなどを含む。

【0874】

逆転写酵素阻害剤は逆転写酵素を阻害するのみにならず、ミトコンドリア機能に必要なポリメラーゼガンマを阻害する。従って、（例えば、逆転写酵素阻害剤での）ポリメラーゼガンマ活性の阻害は、ミトコンドリア機能不全および／または低下したミトコンドリア質量に導き、これは、それ自体を高乳酸血症として患者中で発現する。このタイプの疾患は、例えば、サーチュイン活性化化合物の投与による、ミトコンドリアの数の増加および／またはミトコンドリア機能の改善から利益を受け得る。

【0875】

10

20

30

40

50

ミトコンドリア病の共通の徴候は心筋障害、筋肉弱化および萎縮、（運動、言語、認識または実行機能を含む）発育遅延、運動失調、癲癇、腎臓管アシドーシス、末梢神経障害、視神経障害、自律神経障害、神経発生腸機能不全、感覚神経難聴、神経発生膀胱機能不全、拡張性心筋障害、偏頭痛、肝臓不全、乳酸アシドーシス、および真性糖尿病を含む。

【0876】

ある具体例において、本発明は、例えば、（抗酸化剤、ビタミン、呼吸鎖補因子のような）ミトコンドリア機能不全を治療するのに有用な剤（抗発作剤、神経障害疼痛を軽減するのに有用な剤、心臓機能不全を治療するための剤のような）ミトコンドリア機能不全に関連する疾患または障害に伴う徴候を低下させるのに有用な剤、（以下のさらに記載する）心血管剤、（以下にさらに記載する）化学療法剤、（以下にさらに記載する）抗神経変性剤のようなもう1つの治療剤と組み合わせて1以上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む、増大したミトコンドリア活性から利益を受ける疾患または障害を処置する方法を提供する。例示的な具体例において、本発明は、以下：補酵素Q₁₀、L-カルニチン、チアミン、リボフラビン、ナイアシンアミド、フォレート、ビタミンE、セレン、リボ酸またはプレドニゾンの1以上と組み合わせて1以上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む、増大したミトコンドリア活性から利益を受ける疾患または障害を処置する方法を提供する。そのような組合せを含む組成物もまた本明細書中で提供される。

【0877】

例示的な具体例において、本発明は、治療上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、増大したミトコンドリア活性から利益を受ける疾患または障害を処置する方法を提供する。例示的な疾患または障害は、例えば、神経筋肉障害（例えば、フリードライヒ運動失調、筋ジストロフィ、多発性硬化症など）、ニューロン不安定性の障害（例えば、発作障害、偏頭痛など）、発育の遅延、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）、虚血症、腎臓管アシドーシス、年齢関連神経変性および認識低下、化学療法疲労、年齢関連または化学療法誘導閉経または月経周期または排卵の不規則性、ミトコンドリア筋障害、ミトコンドリア損傷カルシウム蓄積、興奮性毒性、酸化窒素曝露、低酸素症など）、およびミトコンドリア調節不調が挙げられる。

【0878】

フリードライヒ運動失調（FA）、最も普通の遺伝的運動失調の根底にある遺伝子欠陥は最近同定されており、「フラタキシン」と命名されている。FAにおいては、正常な発育の期間の後、協調における欠陥が発生し、これは、典型的には、30才および40才の間に麻痺および死亡まで進行する。最もひどく影響される組織は、脊髄、末梢神経、心筋および膵臓である。患者は、典型的には、運動制御を喪失し、車椅子に拘束され、心不全および糖尿病に通常は悩まされる。FAの遺伝的基鎖は、フラタキシンをコードする遺伝子のイントロン領域におけるGAAトリヌクレオチド反復を含む。これらの反復の存在の結果、遺伝子の低下した転写および発現がもたらされる。フラタキシンは、ミトコンドリアの鉄含有量の調節に関与する。細胞フラタキシン含有量が正常下である場合、過剰の鉄がミトコンドリアに蓄積し、酸化的損傷および引き続いてのミトコンドリア変性および機能不全を促進する。中間的な数のGAA反復はフラタキシン遺伝子のイントロンに存在する場合、運動失調のひどい臨床的表現型は発生しないであろう。しかしながら、これらの中間的長さのトリヌクレオチド延長は、非糖尿病集団の約5%と比較して、非インスリン依存性真性糖尿病を持つ患者の25ないし30%で見出される。ある具体例において、サーチュイン活性化化合物は、フリードライヒ運動失調、心筋障害、真性糖尿病、および末梢神経障害のような糖尿病の合併症を含めた、フラタキシンにおける欠乏または欠陥に関連する障害を持つ患者を治療するのに用いることができる。

【0879】

筋ジストロフィとは、しばしば、骨格筋の萎縮および心筋機能不全をもたらす、神経筋肉の構造および機能の劣化に関連する病気のファミリーを言う。デュシェ筋ジストロフィ

10

20

30

40

50

の場合には、特異的蛋白質、ジストロフィンにおける突然変異または欠陥がその病因に関連する。不活化されたそれらのジストロフィン遺伝子を持つマウスは筋萎縮のいくつかの特徴を示し、ミトコンドリア呼吸鎖活性において約50%欠乏を有する。ほとんどの場合における神経筋肉変性についての最終的な共通する経路は、ミトコンドリア機能のカルシウム-媒介損傷である。ある具体例において、サーチェイン活性化化合物は、筋肉機能能力における低下の速度を低下させるために、および筋ジストロフィを持つ患者において筋肉機能状態を改善するために用いることができる。

【0880】

多発性硬化症(MS)は、大脳白色物質の病巣炎症および自己免疫変性によって特徴付けられる神経筋肉病である。周期的な悪化または発作は、細菌性およびウィルス性双方の上部呼吸器系管および他の感染に有意に関連し、これは、ミトコンドリア機能不全(MS)において役割を演じることを示す。(神経星状膠細胞、および炎症に関与する他の細胞によって生じた)酸化窒素によって引き起こされたニューロンミトコンドリア呼吸鎖活性の低下は、MSに寄与する分子メカニズムとして示される。ある具体例において、サーチェイン活性化化合物は、予防的に、病気悪化のエピソードの間に多発性硬化症を持つ患者の治療に用いることができる。

【0881】

癲癇は、しばしば、隔離されたエピソードにおいて、また毎日多数回起こる、広い範囲の発作の重症度および頻度、例えば、不存在、緊張性、無緊張性、ミオクローヌス、および癲癇状態を含む。ミトコンドリア細胞障害を持つ患者に存在する。ある具体例において、サーチェイン活性化化合物は、発作活性の頻度および重症度の低下を含めた、ミトコンドリア機能不全に対して二次的な発作を持つ患者を治療するのに用いることができる。

【0882】

再発偏頭痛を持つ患者についての代謝についての研究は、ミトコンドリア活性における欠陥が、損なわれた一酸化リン酸化および過剰乳酸生産として発現されるこの障害に通常関連することを示す。そのような欠陥が、必ずしも、ミトコンドリアDNAにおける遺伝子的欠陥によるものではない。偏頭痛を持つ者は、酸化窒素、チトクロームcオキシダーゼの内因性阻害剤に対して過敏である。加えて、ミトコンドリア細胞障害、例えば、MELLESを持つ患者は、しばしば、再発偏頭痛を有する。ある具体例において、サーチェイン活性化化合物は、麦角化合物またはセロトニン受容体アンタゴニストで難治性の頭痛を含めた再発偏頭痛を持つ患者の治療に用いることができる。

【0883】

神経学的または神経心理学的発育における遅延は、しばしば、ミトコンドリア病を持つ子供において見出される。神経欠乏の発生および再形成は、特に、ニューロン膜およびミエリンの合成を含むかなりの生合成活性を必要とし、その双方は、補因子としてピリミジンヌクレオチドを必要とする。ウリジンヌクレオチドは関連する不活化、および糖の糖脂質および糖蛋白質への移動である。シチジンヌクレオチドはウリジンヌクレオチドに由来し、シチジンジホスホコリンからのそのコリン部位を受け取るホスファチジルコリンのような主要膜リン脂質構成要素の合成で非常に重要である。(ミトコンドリアDNA欠陥、または興奮毒性または酸化窒素-媒介ミトコンドリア機能不全のような獲得されたまたは条件欠陥のいずれかによる)ミトコンドリア機能障害、または損なわれたピリミジン合成をもたらす他の疾患の場合には、細胞増殖および軸索延長は、ニューロン相互連結および回路の発達における非常に重要な段階で損なわれ、その結果、言語、運動、社会的、運動機能、および認識の技量のような神経心理学的機能の遅延したまたは阻止された発達をもたらす。例えば、自閉症においては、大脳ホスフェート化合物の磁気共鳴分光測定は、ウリジンジホスホ糖の、および膜合成に関与するシチジンヌクレオチド誘導体の低下したレベルによって示される膜および膜前駆体の全体的な過少合成があることを示す。発育遅延によって特徴付けられる障害は、レット症候群、広がった発育遅延(またはPDD-NOS、それを自閉症のような具体的なサブカテゴリーから区別するための「断りのない限り広がった発育遅延」、自閉症、アスペルゲル症候群、および注意欠乏/機能亢

10

20

30

40

50

進障害（ADHD）を含み、これは、実行機能の根底にある神経回路の発達における遅延または遅れとして認識され始めている。ある具体例において、サーチイン活性化化合物は、（例えば、運動、言語、実行機能、および認識技量を含む）神経発達遅延、あるいは筋肉および内分泌腺のような非神経組織における神経系および体細胞発達における神経学的小説および神経心理学的発達の他の遅延または阻止を持つ患者を治療するのに有用であろう。

【0884】

老化、アルツハイマー病（AD）およびパーキンソン病（PD）に関連する2つの最も重要なひどい神経変性病は、共に、それらの病因においてミトコンドリア機能不全を含む。複合体I欠乏症は、特に、パーキンソン病において変性される黒質線条体ニューロンにおけるのみならず、パーキンソン病患者の筋肉および血小板のような末梢組織および細胞においても頻繁に見出される。アルツハイマー病においては、ミトコンドリア呼吸鎖活性は、しばしば、抑制され、特に、複合体IV（チトクロームcオキシダーゼ）。さらに、ミトコンドリア呼吸機能は、全く、老化の結果として抑制され、さらに、呼吸鎖機能に影響するさらなる分子病巣の有害な続発症を増幅する。原発性ミトコンドリア機能不全に加えて、他の因子はAD、PD、および関連する障害において神経変性の基礎となる。興奮性毒性刺激および酸化窒素は、双方の病気に関連し、共にミトコンドリア呼吸鎖欠陥を悪化させ、その有害な作用は呼吸鎖機能不全のバックグラウンドを上回る因子である。ハンチントン病もまた、冒された脳領域におけるミトコンドリア機能不全を含み、ニューロン変性に寄与する興奮性毒性刺激およびミトコンドリア機能不全の共同的な相互作用を伴う。ある具体例において、サーチイン活性化化合物は、ADおよびPDを含めた年齢関連神経変性病の進行を治療し、減弱化させるのに有用であり得る。

【0885】

筋萎縮性側索硬化症（ALSまたはルー・ゲーリグ病）を持つ患者における主な遺伝的欠陥の1つは、銅-亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ（SOD1）、抗酸化剤酵素における突然変異または欠乏である。ミトコンドリアは、反応性酸素種に対する一次的標的を生じると共に、その標的である。ミトコンドリアにおける電子の酸素への不十分な移動は、哺乳動物系におけるフリーラジカルの最も重要な生理学的源である。抗酸化剤または抗酸化剤酵素の欠乏の結果、ミトコンドリア変性がもたらされ、またはそれを悪化させ得る。突然変異したSOD1についてトランスジェニックなマウスは、ヒトALSにおけるのと同様な徴候および病理学を生じる。これらの動物における病気の発生は、ミトコンドリアの酸化的破壊、続いての、運動ニューロンの機能的低下および臨床的徴候の開始を含むことが示されている。ALS患者からの骨格筋は、低いミトコンドリア複合体I活性を有する。ある具体例において、サーチイン活性化化合物は、ALSを治療するのに、臨床的徴候の進行を逆行させまたは遅延させるのに有用であろう。

【0886】

酸素欠乏の結果、二次的無酸素症後興奮性毒性および酸化窒素形成を介して、複合体IVにおけるチトクロームC再酸化についての末端電子アクセプターを細胞から奪うことによって、および間接的には、特に、神経系において、ミトコンドリア呼吸鎖活性の双方の直接的障害がもたらされる。脳無酸素症、狭心症または鎌状細胞貧血危険のような疾患において、組織は比較的低酸素である。そのような場合、ミトコンドリア活性を増大させる化合物は、低酸素症の有害な効果からの冒された組織の保護を提供し、二次的な遅延された細胞死滅を減衰させ、低酸素症組織のストレスおよび負傷からの回復を加速する。ある具体例において、サーチイン活性化化合物は、脳に対する虚血性または低酸素症傷の後に、遅延された細胞死滅（脳虚血症のエピソードから約2ないし5日後における海馬または皮質のような領域におけるアポトーシス）を予防するのに有用であり得る。

【0887】

腎臓機能不全によるアシドーシスは、しばしば、基礎となる呼吸鎖機能不全が先天的なものであるか、あるいはシスプラチンのような虚血症または細胞傷害剤によって誘導されるかを問わず、ミトコンドリア病を持つ患者で観察される。腎臓管アシドーシスは、しば

10

20

30

40

50

しば、血液および組織 pH を維持するのに外因性炭酸水素ナトリウム投与を必要とする。ある具体例において、サーチュイン活性化化合物は、腎臓管アシドーシス、およびミトコンドリア呼吸鎖欠陥によって引き起こされる腎臓機能不全の他の形態を治療するのに有用であり得る。

【0888】

正常な老化の間に、ミトコンドリア呼吸鎖機能における進行性衰弱がある。約 40 歳で開始し、ヒトにおけるミトコンドリア DNA 欠陥の蓄積の指数関数的な上昇、およびミトコンドリア呼吸活性の核調節エレメントにおける同時減衰がある。多くのミトコンドリア DNA 病巣は、特に、有糸分裂後細胞において、ミトコンドリア代謝回転の間に選択利点を有する。提案されているメカニズムは、欠陥のある呼吸鎖を持つミトコンドリアは、無傷の機能的な呼吸鎖を持つミトコンドリアがそうするよりもそれ自体に対してより少ない酸化損傷を生じるというものである（ミトコンドリア呼吸は身体中でのフリーラジカルの主な源である）。従って、正常に機能するミトコンドリアは、欠陥があるミトコンドリアよりもより迅速に酸化損傷を膜脂質に蓄積させ、従って、リソソームによる分解に対して「タグ」が付される。細胞内のミトコンドリアは約 10 日の半減期を有するので、選択利点の結果、機能的ミトコンドリアの、特にゆっくりと分別する細胞における減少した呼吸活性を持つものの迅速な置換がもたらされ得る。正味の結果は、一旦、ミトコンドリアに対する酸化損傷を低下させるミトコンドリア蛋白質についての遺伝子における突然変異が生じれば、そのような欠陥があるミトコンドリアは迅速に細胞の集団を形成し、その呼吸能力を減少させ、または排除させるということになる。そのような細胞の蓄積の結果、生物レベルにおいて老化または変性病がもたらされる。これは、筋肉における欠陥がある電子輸送活性を持つ細胞の暫時のムザイク的出現、正常な活性を持つ細胞の間にランダムに分布したチトクローム c オキシダーゼ (COX) 活性をほとんど欠如する細胞、およびより老齢の被験体からのバイオブシーにおける COX 陰性細胞のより高い出現に合致する。該生物は、老化の間に、あるいは種々のミトコンドリア病において、かくして、置換することができない有糸分裂後細胞（例えば、ニューロン、骨格および心筋）が維持されなければならない、ミトコンドリア呼吸鎖機能における積み倒しの効かない進行性低下に直面して、それらの機能がかなりの程度まで維持されなければならない状況に直面する。機能不全ミトコンドリアを持つニューロンは、興奮性毒性負傷のような傷に対して徐所により感受性となる。ミトコンドリアの不全は、老化に伴う最も変性的な病気（特に、神経変性）に寄与する。先天的ミトコンドリア病は、しばしば、正常なミトコンドリアで生まれた人々の老化の間に起こる障害と基本的なメカニズムが同様な初期開始神経変性を含む。ある具体例において、サーチュイン活性化化合物は、認識衰弱、および老化の他の変性結果を治療し、または低下させるのに有用であろう。

【0889】

ミトコンドリア DNA 損傷はより広範であって、ミトコンドリア DNA のより大きな傷付やすさおよび効率が低い修復双方のため、酸化ストレス、またはシスプラチンのような癌化学療法剤に従う細胞における核 DNA 損傷よりも長く執拗に存在する。ミトコンドリア DNA は核 DNA よりも損傷に対してより感受性であり得るが、それは、いくつかの状況においては、化学的発癌物質による突然変異誘発に対して比較的抵抗性である。これは、それを修復することを試みるよりはむしろ、それらの欠陥があるゲノムを破壊することによって、ミトコンドリアがミトコンドリア DNA 損傷のいくつかのタイプに応答するからである。この結果、細胞傷害性化学療法後一定期間の間、全体的なミトコンドリア機能不全をもたらす。シスプラチン、マイトマイシン、およびサイトキサンのような化学療法剤の臨床的使用には、しばしば、「化学療法疲労」の減弱、そのような剤の血液学および胃腸毒性からの回復後でさえ執拗に存在し得る延長された期間の衰弱および運動非耐性が伴う。ある具体例において、サーチュイン活性化化合物は、ミトコンドリア機能不全に関連する癌化学療法の副作用の治療および予防で有用であろう。

【0890】

卵巣の非常に重要な機能は、卵細胞におけるミトコンドリア遺伝子の一体性を維持する

ことである。というのは、胎児に移動したミトコンドリアは、全て、妊娠時における卵細胞に存在するものに由来するからである。ミトコンドリアDNAにおける欠失は閉経の年齢周辺で検出可能となり、異常な月経周期にも関連付けられる。細胞はミトコンドリアDNAにおける欠陥を直接的に検出し、それに応答できないが、損なわれた呼吸、酸化還元状態、またはピリミジン合成における欠陥のような細胞質に影響する二次的な効果を検出できるに過ぎないので、ミトコンドリア機能のそのような産物は卵細胞の選択および卵細胞閉鎖に対するシグナルとして参画し、ミトコンドリアゲノムの忠実性および機能的活性の維持がもはや補償できない場合、最終的に閉経をトリガーする。これは、ゲノムの忠実性がもはや修復プロセスによって達成できない場合に、細胞自殺の活動的なプロセスを受けるDNA損傷を持つ細胞におけるアポトーシスに似ている。性腺に影響するミトコンドリア細胞傷害を持つ婦人は、しばしば、早まった閉経を受け、あるいは原発性周期異常を呈する。細胞傷害性癌化学療法は、しばしば、早まった閉経を誘導し、骨粗鬆症の結果的な増大した危険性を伴う。化学療法誘導無月経は、一般には、原発性卵巣不全によるものである。化学療法誘導無月経の発生は、化学療法を受ける閉経前婦人の年齢の関数として増加し、ミトコンドリア連座に向かう。ミトコンドリア呼吸または蛋白質合成の阻害剤はホルモン誘導排卵を阻害し、さらに、下垂体性腺刺激ホルモンに応答しても卵巣ステロイドホルモンの生産を阻害する。ダウン症候群を持つ婦人は、典型的には、早まった閉経を受け、また、アルツハイマー様痴呆症の早期開始に支配される。チトクロームオキシダーゼの低い活性は、ダウン患者の組織において、および後期開始アルツハイマー病において一致して見出される。従って、ミトコンドリア機能、またはミトコンドリア機能不全に対する保障の適当なサポートは、年齢関連または化学療法誘導閉経、または月経周期または排卵の不規則性に対して保護するのに有用である。ある具体例において、サーチュイン活性化化合物は、無月経、不規則な排卵、閉経、または閉経の二次的結果を治療し、予防するのに有用であろう。

10

20

【0891】

ある具体例において、サーチュイン調節化合物は、ミトコンドリア筋障害の治療で有用であろう。ミトコンドリア筋障害は、眼球外筋肉の温和な、ゆっくりとした進行性弱化から、ひどい致命的な幼児性筋障害および多系脳筋肉障害までの範囲である。いくつかの症候群が規定されており、それらの間には幾分重複がある。筋肉に影響する確立された症候群は、進行性外部眼筋麻痺、（眼筋麻痺、色素性網膜障害、心臓伝導欠陥、小脳運動失調、および感覚神経難聴を伴う）キーンズ・セイアー症候群、MELAS症候群（ミトコンドリア脳筋障害、乳酸アシドーシス、および発作様エピソード）、MERFF症候群（ミオクロン癲癇およびぼろ赤筋線維）；肢一帯分布弱化、および幼児性筋障害（良性または重症かつ致命的）を含む。修飾されたゴモリ三色染色で染色された筋肉バイオプシー検体は、ミトコンドリアの過剰な蓄積によるぼろ赤筋線維を示す。基質輸送および資化、クレブス回路、酸化的リン酸化、または呼吸鎖における生化学的欠陥は検出可能である。多数のミトコンドリアDNA点突然変異および欠失は記載されており、母性非メンデル遺伝パターンで伝達された。

30

【0892】

ある具体例において、サーチュイン活性化化合物は、カルシウム蓄積による毒性損傷、興奮性毒性、酸化窒素曝露、薬物誘導トキシン損傷または低酸素症のようなミトコンドリアに対する毒性損傷に悩む患者を治療するのに有用である。

40

【0893】

特に興奮可能な組織における細胞負傷の基本的なメカニズムは、原形質膜を通じての導出、または細胞内カルシウム取扱いメカニズムにおける欠陥のいずれかの結果として、細胞への過剰なカルシウムの進入を含む。ミトコンドリアはカルシウム隔離の主なサイトであり、ATP合成のためよりはむしろカルシウムを摂取するために呼吸鎖から優先的にエネルギーを利用し、この結果、ミトコンドリア不全の下方ラセンが生じる。というのは、ミトコンドリアへのカルシウム摂取の結果、エネルギー変換に対する能力は減少するからである。

50

【0894】

興奮性アミノ酸でのニューロンの過剰な刺激は、中枢神経系における細胞死滅または負傷の共通のメカニズムである。特に、NMDA受容体と命名されたサブタイプのグルタメート受容体の活性化の結果、部分的には、興奮性毒性刺激の間の細胞内カルシウムの上昇を介してミトコンドリア機能不全がもたらされる。逆に、ミトコンドリア呼吸および酸化的リン酸化の欠乏は細胞を興奮性毒性刺激に対して感受性とし、その結果、正常な細胞に対しては無害である興奮性毒性神経伝達物質またはトキシンのレベルへの曝露の間に細胞の死滅または負傷をもたらす。

【0895】

酸化窒素（約1マイクロモラー）はチトクロームオキシダーゼ（複合体I V）を阻害し、それにより、ミトコンドリア呼吸を阻害し；さらに、酸化窒素（NO）への延長された曝露は複合体Iの活性を不可逆的に低下させる。生理学的または病理生理学的濃度のNOは、それにより、ピリミジン合成を阻害する。酸化窒素は、中枢神経系の炎症病および自己免疫疾患を含めた種々の神経変性障害に関連づけられており、ニューロンに対する興奮性毒性および低酸素症損傷の媒介に参与する。

【0896】

酸素は呼吸鎖における末端電子アクセプターである。酸素の欠乏は電子輸送鎖の活性を損ない、その結果、酸化的リン酸化を介して、減少したピリミジン合成ならびに減少したATP合成をもたらす。もしウリジンおよびピルベート（または、NADHを酸化して、解糖系ATP生産を最適化するための同様に効果的な剤）が供給されれば、ヒト細胞は増殖し、実質的に嫌気性条件下で生存性を保持する。

【0897】

ある具体例において、サーチェイン活性化化合物は、ミトコンドリア脱調節に関連する房器または障害を治療するのに有用であろう。

【0898】

呼吸鎖成分をコードするミトコンドリアDNAの転写は核因子を必要とする。ニューロン軸索においては、呼吸鎖活性を維持するためには、ミトコンドリアは核へ行き来しなければならない。もし軸索輸送が低酸素症によって、あるいは微小管安定性に影響するタキソールのような薬物によって損なわれれば、核から離れたミトコンドリアはチトクロームオキシダーゼ活性の喪失を受ける。従って、サーチェイン活性化化合物での治療は、核ーミトコンドリア相互作用を促進するのに有用であろう。

【0899】

ミトコンドリアは、特に、1以上の呼吸鎖成分が代謝中間体から分子酸素への電子の秩序だった移動を損なう場合、ミトコンドリア呼吸鎖からの溢れのため、フリーラジカルおよび反応性酸素種の主な源である。酸化的損傷を低下させるためには、細胞は、そのうちいくつかが同定されているミトコンドリア非カップリング蛋白質（UCP）を発現させることによって細胞を補償することができる。UCP-2は、酸化的損傷、炎症性サイトカイン、または過剰な脂質負荷、例えば、脂肪肝臓および脂肪肝炎に応答して転写される。UCPは、代謝によって生じたエネルギーの効果的な消費において、ミトコンドリア内膜を横切ったプロトングラジエントを放出し、細胞を、低下した酸化的負傷に対する相殺としてエネルギーストレスを被りやすくすることによって、ミトコンドリアからの反応性酸素種の零れを低下させる。

筋肉性能

他の具体例において、本発明は、治療上有効量のサーチェイン活性化化合物を投与することによって、筋肉の性能を増強する方法を提供する。例えば、サーチェイン活性化化合物は、物理的耐久性（例えば、運動、身体的労働、スポーツ活動等のような身体的仕事を行う能力）を改善し、身体的疲労を抑制し、または遅延させ、血中酸素レベルを増強させ、健康な個体におけるエネルギーを増強し、作業能力および持久性を増強し、筋肉の疲労を低下させ、ストレスを低下させ、心臓および心血管機能を増強し、性的能力を改善し、筋肉ATPレベルを増加させ、および／または血液中乳酸を低下させるのに有用であろう

。ある具体例において、該方法は、本発明は、ミトコンドリア活性を増加させ、ミトコンドリア生成を増加させ、ミトコンドリア質量を増加させる一定量のサーチェイン活性化化合物、または高用量のサーチェイン活性化化合物を投与することを含む。

【0900】

スポーツ性能とは、スポーツ活動に参画する場合、運動選手の筋肉が実行する能力をいう。増強されたスポーツ性能、強度、スピードおよび持久性は、筋肉収縮強度の増加、筋肉収縮の振幅の増加、刺激および収縮の間の筋肉反応時間の短縮化によって測定される。運動選手とは、いずれかのレベルにおいてスポーツに参画する、および、例えば、ボディビルダー、自転車常用者、長距離ランナー、短距離ランナー等のようなそれらの性能における強度、スピードおよび持久性の改善されたレベルを達成することを希望する個人をいう。運動選手はハードトレーニングであり、すなわち、スポーツ活動を、1週間に3日を超えて、または競技の間に強くスポーツ活動を行うことができる。また、運動選手は、一般的な身体および幸福を改善し、エネルギーレベルを改善することを希望する、1週間につき約3回約1ないし2時間練習するフィットネス熱狂者でもあり得る。増強されたスポーツ性能は、筋肉疲労を克服する能力、より長期間活動を維持し、より効果的なトレーニングを有する能力によって発現される。

【0901】

運動選手筋肉作業の競技場においては、より高いレベルの抵抗性における競技またはトレーニングを長い期間可能とする条件を作り出すのが望ましい。しかしながら、骨格筋の急性かつ強い嫌気性使用の結果、しばしば、損なわれた運動選手の性能がもたらされ、力および仕事の結果における喪失、および筋肉疲労、苦痛および機能不全の増大した開始がもたらされる。今日、単一の徹底的な運動期間さえ、あるいは筋肉負傷、抵抗性または徹底的な筋肉運動、または選択的外科的処置のような身体に対するいずれかの急性外傷については、短期および長期相方において筋肉性能に影響する乱れた代謝によって特徴付けられる。筋肉代謝／酵素活性および遺伝子発現の双方は影響される。例えば、骨格筋窒素代謝のは破壊ならびに代謝エネルギーの源の枯渇はかなりの筋肉活動の間に起こる。分岐鎖アミノ酸を含めたアミノ酸は筋肉から放出され、続いて、それらは脱アミノ化されて、血清アンモニア、および筋肉燃料源としての局所的酸化を上昇させ、これは、代謝アシドーシスを増大させる。加えて、筋肉収縮事象の触媒的効率の減少、ならびに窒素の酵素活性およびエネルギー代謝の変化がある。さらに、蛋白質異化が開始され、ここに、蛋白質合成の速度は、非収縮性蛋白質の分解の増加にカップリングされて減少する。これらの代謝プロセスもまた、さらに筋肉細胞を損傷するフリーラジカルの発生が伴う。

【0902】

急性および延長された運動の間における疲労からの回復は、代謝および非代謝疲労因子の逆転を必要とする。ラクテート、アンモニア、水素イオン等のようなヒト筋肉疲労に参画する公知の因子は、疲労／回復プロセスの不完全かつ満足できない説明を供し、さらなる未知の剤が参画するようである (Bakerら、J. Appl. Physiol. 74: 2294-2300, 1993; Bazzarreら、J. Am. Coll. Nutr. 11: 505-511, 1992; Dohmら、44: 348-352, 1985; Edwards In: Biochemistry of Exercise, 運動の生化学についての第5回国際シンポジウムの議事録 (Kutrgen, Vogel, Poormans, eds.), 1983; MacDougallら、Acta Physiol. Scand. 146: 403-404, 1992; Walslerら、Kidney Int. 32: 123-128, 1987)。また、いくつかの研究は、筋肉性能を増強させるにおける、栄養サプリメントおよび薬草サプリメントの効果を分析している。

【0903】

持久性運動の間における筋肉性能とは別に、フリーラジカルおよび酸化的ストレスパラメーターは病理生理学的状態において影響される。今日、非常に多数のデータが、酸化的ストレスが、病理生理学的状態において筋肉の消費または萎縮に寄与することを示唆する

(Clarkson, P. M. Antioxidants and physical performance. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 35: 31-41; 1995; Powers, S. K.; Lennon, S. L. Analysis of cellular responses to free radicals: Focus on exercise and skeletal muscle. Proc. Nutr. Soc. 58: 1025-1033; 1999にレビューされている)。例えば、筋肉の持久性および機能の双方が補償される場合の筋肉障害に関しては、酸化窒素 (NO) の役割が関係付けられている。筋ジストロフィ、特に、ジストロフィン糖蛋白質複合体 (GDC) を構成する蛋白質における欠陥によるものにおいて、NO を合成する酵素、酸化窒素シンターゼ (NOS) が関連付けられている。DGC 欠陥に関連するジストロフィンの最近の研究は、細胞負傷の1つのメカニズムは、細胞NOSの変化、およびNOの正常な保護作用の破壊に関連する機能的虚血症である。この保護作用は、交感神経血管収縮の収縮誘導増加の間における局所的虚血症の予防である。Rando (Micciolo Res Tech 55 (4), 223-35, 2001) は、病理学的変化に酸化的負傷が先行し、DGCにおける欠陥を持つ筋肉細胞はオキシダント挑戦に対して増大した感受性を有することを示した。フリーラジカルによる過剰な脂質過酸化もまた、マカルデル病のような筋障害病における因子であることが示されている (Russoら、Med Hypotheses. 39 (2): 147-51, 1992)。さらに、ミトコンドリア機能不全は年齢関連筋肉消費 (サルコペニア) のよく知られた相関現象であり、寄与因子として、余り調査されていないが、フリーラジカル損傷が示唆されている (Navarro, A.; Lopez-Cepero, J. M.; Sanchez de l Pino, M. L. Front. Biosci. 6: D26-44; 2001でレビューされている)。他の症状は急性サルコペニア、例えば、筋萎縮および／または火傷、安静臥床、手足固定、または主な胸郭、腹部、および／または整形外科処置に関連する悪液質を含む。本発明の方法は、筋肉関連病理学的疾患の治療でやはり有効であると考えられる。

ある具体例において、本発明は、サーチインモジュレーターを含む新規な食事組成物、その製造方法、およびスポーツ性能の改善の為に該組成物を用いる方法を提供する。従って、時給制を必要とするスポーツ、および反復筋肉発揮を必要とする労働を含めた広く定義される運動に関与する人々について、身体的持久性を改善し、および／または身体の疲労を阻害する作用を有する治療組成物、食品および飲料が提供される。そのような食事組成物は、加えて、電解質、カフェイン、ビタミン、炭水化物などを含むことができる。

老化／ストレス

ある具体例において、本発明は、増大した細胞寿命、または減少したアポトーシスから利益を受ける被験体に高用量のサーチイン活性化化合物を投与することを含む、細胞の寿命を増加させ、またはアポトーシスを予防する方法を提供する。例えば、皮膚または上皮細胞を高用量のサーチイン活性化化合物で処理することによって、皮膚を老化 (例えば、皺の発生、弾性の喪失等) から保護することができる。例示的な具体例において、皮膚を、高用量のサーチイン活性化化合物を含む医薬または化粧品組成物と接触させる。本明細書中に記載された方法に従って治療することができる例示的な皮膚苦痛または皮膚疾患は、炎症、日光損傷または天然老化に関連する、またはそれによって引き起こされる障害または病気を含む。例えば、該組成物は、(刺激性接触皮膚炎およびアレルギー性接触皮膚炎を含めた) 接触皮膚炎、(アレルギー性湿疹としても知られた) アトピー性皮膚炎、光線性角化症、(湿疹を含めた) 角質化障害、(天疱瘡を含めた) 表皮水泡症、剥奪性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、(多形性紅斑および結節性紅斑を含めた) 紅斑、日光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、皮膚癌および天然老化の効果の予防または治療に用途を見出す。もう1つの具体例において、高用量のサーチイン活性化化合物は、例えば、第一、第二または第三程度の火傷および／または熱、化学的または電気的火傷を含めた、創傷治療および／または火傷を治療して治療を促進するのに用いることができる。該処方、所望の結果を実現するのに有効な投与

養生法の関係内で、本明細書中においてさらに記載されるように、軟膏、ローション、クリーム、マイクロエマルジョン、ゲル、溶液などとして皮膚または粘膜組織に局所投与することができる。

【0904】

高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物を含む局所処方、予防、例えば、化学予防組成物として用いることもできる。化学予防方法で用いる場合、敏感な皮膚は、特定の個人においていずれかの眼に見える状態に先立って治療される。

【0905】

サーチュイン活性化化合物は被験体へ局所的にまたは全身送達することができる。1つの具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物は、注射、局所処方によって被験体の組織または器官に局所送達される。

10

【0906】

もう1つの具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物は、被験体において細胞老化によって誘導される、または悪化する病気または疾患を処置または予防するのに用いることができる；例えば、老化の開始後に被験体の老化の速度を減少させる方法；被験体の寿命を延長する方法；寿命に関連する病気または疾患を処置または予防するための方法；細胞の増殖能力に関連する病気または疾患を処置または予防するための方法；および細胞の損傷または死滅に由来する病気または疾患を処置または予防するための方法。ある具体例において、該方法は、被験体の寿命を短縮する病気の発生の速度を減少することによって作用しない。ある具体例において、方法は、癌のような病気によって引き起こされる致死性を低下させることによって作用しない。

20

【0907】

なおもう1つの具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物を被験体に投与して、一般には、その細胞の寿命を増加させ、およびストレスに対して、および／またはアポトーシスに対してその細胞を保護することができる。本明細書中に記載された化合物での被験体の治療は、被験体を、ホルメシス、すなわち、生物にとって有益であって、その寿命を延長するであろう軽いストレスに付すのに似ていると考えられる。

【0908】

高用量のサーチュイン活性化化合物を被験体に投与して、老化、ならびに発作、心臓病、心臓不全、関節炎、高い血圧、およびアルツハイマー病のような老化に関連した結果または病気を予防することができる。治療することができる他の疾患は、例えば、白内障、緑内障、および黄斑変性のような目の老化に関連した目の障害を含む。高用量のサーチュイン活性化化合物は、病気、例えば、細胞死滅に関連した慢性病の治療のために被験体に投与して、細胞を細胞死滅から保護することもできる。例示的な病気は、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のような、神経細胞の死滅、ニューロン機能不全、または筋肉細胞の死滅または不全に関連する病気；AIDS；劇症肝炎；クロイツフェルトーヤコブ病、色素性網膜炎および小脳変性のような脳の変性にリンクする病気；再生不良性貧血のような骨髓形成異常；心筋梗塞および発作のような虚血性病；アルコール性肝炎、B型肝炎およびC型肝炎のような肝臓病；変形性骨関節炎のような関節一病；アテローム性動脈硬化症；脱毛症；UV光による皮膚に対する損傷；扁平苔癬；皮膚の萎縮；白内障；および移植片拒絶を含む。細胞の死滅は外科的処置薬物療法、化学薬品曝露または放射線曝露によっても引き起こされ得る。

30

40

【0909】

また、高用量のサーチュイン化合物は、急性病、例えば、器官または組織に対する損傷に罹った被験体、例えば、発作または心筋梗塞に罹った被験体、または脊髄負傷に罹った被験体に投与することもできる。高用量のサーチュイン活性化化合物を用いて、アルコール性肝臓を修復することもできる。

心臓血管疾患

もう1つの具体例において、本発明は、高用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によって、心臓血管疾患を治療し、および／または予防す

50

る方法を提供する。

【0910】

高用量のサーチュイン活性化化合物を用いて処置または予防することができる心臓血管疾患は、特発性心筋障害、代謝性心筋障害、アルコール性心筋障害、薬物誘導心筋障害、虚血性心筋障害、および高血圧性心筋障害のような心筋障害または心筋炎を含む。また、本明細書中に記載された化合物および方法を用いて治療可能または予防可能なものは、大動脈、冠動脈、頸動脈、脳血管動脈、腎臓動脈、腸骨動脈、大腿動脈および膝窩動脈のような主要血管のアテローム性障害（マクロ血管病）である。処置または予防することができる他の血管病は、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、および目、腎臓、心臓、および中枢および末梢神経系の関連する毛細血管床に関連する病気を

10

【0911】

高用量のサーチュイン活性化化合物で治療することができるさらに他の障害は、例えば、冠動脈介入後の再狭窄、および異常なレベルの高密度および低密度コレステロールに関連する障害を含む。

【0912】

1つの具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物は、例えば、抗不整脈剤、抗高血圧剤、カルシウムチャンネルブロッカー、心臓麻痺溶液、強心剤、フィブリン溶解剤、硬化性溶液、血管収縮剤、血管拡張剤、酸化窒素ドナー、カルシウムチャンネルブロッカー、ナトリウムチャンネルブロッカー、スタチン、またはナトリウム利尿剤を含めたもう1つの心血管剤との組合せ治療剤の一部として投与することができる。

20

【0913】

もう1つの具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物は、抗不整脈剤との組合せ治療剤の一部として投与することができる。抗不整脈剤は、しばしば、その作用メカニズムに従って4つの主なグループに分けられる：I型、ナトリウムチャンネル遮断；II型、ベーターアドレナリン作動性遮断；III型、再分極延長；およびIV型、カルシウムチャンネル遮断。I型抗不整脈剤はリドカイン、モリシジン、メキシレチン、トカイナイド、プロカインアミド、エンカイナイド、フレカミド、トカイナイド、フェニトイン、プロパフェノン、キリジン、ジイソピラミド、およびフレカイナイドを含む。II型抗不整脈剤はプロプラノロールおよびエスノロールを含む。III型は、アミオダロン、アルチライド、ブレチリウム、クロフィリウム、イソブチライド、ソタロール、アジミライド、ドフェチニライド、ドロネダロン、エルセンチライド、イブチライド、テディサミル、およびトレセチライドのような、作用ポテンシャルの持続を延長することによって作用する剤を含む。IV型抗不整脈剤はベラパミル、ジルタイゼム、ジギタリス、アデノシン、塩化ニッケル、およびマグネシウムイオンを含む。

30

【0914】

もう1つの具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物は、もう1つの心血管剤との組合せ治療剤の一部として投与することができる。心血管剤の例は血管拡張剤、例えば、キドララジン；アンジオテンシン変換酵素阻害剤、例えば、カクトプリル；抗狭心症剤、例えば、イソソルビド硝酸グリセリル三硝酸およびペンタエリスリトール四硝酸；抗不整脈剤、例えば、キミジル、プロカイナルチドおよびリグノカイン；カルジオグリコシド、例えば、ジオキシシンおよびジギトキシシン；カルシウムアンタゴニスト、例えば、ベラパビルおよびニフェジピン；チアジドおよび関連化合物のような利尿剤、例えば、ベンドロフラジド、クロロチアジド、クロロサリドン、ヒドロクロロチアジド、および他の利尿剤、例えば、フルセミドおよびトリウムテレン、および鎮痛剤、例えば、ニトラゼパム、フルラゼパム、およびジアゼパムを含む。

40

【0915】

他の例示的な心血管剤は、例えば、アスピリンまたはインドメタシンのようなシクロオキシゲナーゼ阻害剤クロピドグレル、チクロピデンまたはアスピリンのような血小板凝集

50

阻害剤、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジドまたはベンズチアジドならびにトリクリナフェン、クロルサリドン、フロセミド、ムソリミン、ブメタニド、トリウムテレン、アミロリドおよびスピロノラクトン、およびそのような化合物の塩のようなフィブリノーゲンアンタゴニストまたは利尿剤カプトプリル、ゾフェノプリル、フォシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラズプリル、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、リシノプリル、およびそのような化合物の塩のようなアンジオテンシン変換酵素阻害剤、ロサルタン、イルベサルタンまたはバルサルタンのようなアンジオテンシン I I アンタゴニスト、組織プラスミノーゲンアクチベーター (t P A)、組換え t P A、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、およびアニソイル化プラスミノーゲンストレプトキナーゼアクチベーター複合体 (A P S A C、E m i n a s e、B e e c h a m、L a b o r a t o r i e s) のような血栓溶解剤または動物唾液腺プラスミノーゲンアクチベーター、ベラパミル、ニフェジピン、またはジルチアゼムのようなカルシウムチャネル遮断剤イフェトロバンプロスタサイクリンミメティック、またはホスホジエステラーゼ阻害剤のようなトロンボキサン受容体アンタゴニストを含む。そのような組合せ製品は、もし固定された用量として処方されれば、前記した用量範囲内の本発明の化合物、およびその認可された用量範囲内の他の医薬上活性な剤を使用する。

【0916】

他の例示的な心血管剤は、例えば、血管拡張剤、例えば、ベンシクラン、シンナリジン、シチコリン、シ克蘭デレート、シクロニケート、エブマモニン、フェノキセジル、フルナリジン、イブジガスト、イフェンプロジル、ロメリジン、ナフロール、ニカメート、ノセルゴリン、ミモジピン、パパベリン、ペンチフリン、ノフェドリン、ビンカミン、ビンピセチン、ビシジル、ペントキシフリン (プロスタグランジン E 1 およびプロスタグランジン I 2 のような) プロスタサイクリン誘導体 (ボセンタンのような) エンドセリン受容体遮断薬、ジルチアゼム、ニコランジル、およびニトログリセリンを含む。大脳保護薬物の例は (エダラボン、ビタミン E、およびビタミン C のような) スカベンジャー、グルタメートアンタゴニスト、A M P A アンタゴニスト、カイネートアンタゴニスト、N M D A アンタゴニスト、G A B A アゴニスト、成長因子、オピオイドアンタゴニスト、ホスファチジルコリン前駆体、セロトニンアンタゴニスト、 $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ チャネル阻害薬物、および K^+ チャネルオープニング薬物を含む。脳代謝刺激剤の例はアマンタジン、チアプリドおよび γ -アミノ酪酸を含む。抗凝固剤の例は (ヘパリンナトリウム、ペパリンカリウム、ダルベパリンナトリウム、ダルベパリンカルシウム、ヘパリンカルシウム、パルナパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、およびダナパロイドナトリウムのような) ヘパリン類、ワルファリン、エノキサパリン、アルガトロバン、バトロキソピン、およびクエン酸ナトリウムを含む。抗血小板薬物の例はチクロピジン塩酸、ジピリダモール、シロスタゾール、エチルイコサペンテート、サルボグレレート塩酸、ジラゼブ塩酸、トラピジル、(アスピリンののような) 非ステロイド抗炎症剤、ベラプロストナトリウム、イロプロスト、およびインドブフェンを含む。血栓溶解薬物の例はウロキナーゼ、(アルテプラザーゼ、チソキナーゼ、ナテプラザーゼ、バミテプラザーゼ、モンデプラザーゼ、およびラテプラザーゼののような) 組織-タイププラスミノーゲンアクチベーター、およびナスルプラザーゼを含む。抗高血圧薬物の例は (カプトプリル、アラセプリル、リシノプリル、イミダプリル、キナプリル、テモカプリル、デラプリル、デナゼプリル、シラザプリル、トランドラプリル、エナラプリル、セロナプリル、フォシノプリル、イマダプリル、モベルトプリル、ペリンドプリル、ラミプリル、スピラプリル、およびランドラプリルのような) アンジオテンシン変換酵素阻害剤、(ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、エプロサルタン、およびイルベサルタンのような) アンジオテンシン I I アンタゴニスト、(アラニジピン、エフォニジピン、ニカルジピン、バミジピン、ベニジピン、マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、アムロジピン、ジルチアゼム、ベプリジル、クレンチアゼム、フェンジリン、ガロパミル、

10

20

30

40

50

ミベフラジル、プレニルアミン、セモチアジル、テロジリン、ベラパミル、シルニジピン、エルゴジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、ニモジピジン、シンナリジン、フルナリジン、リドフラジン、レメリジン、ベンシ克蘭、エタフェノン、およびペルヘキシリンのような) カルシウムチャネル遮断薬物、 β -アドレナリン受容体遮断薬物(プロプラノロール、ピンドロール、インデノロール、カルテオロール、ブニトロロール、アテノロール、アセブトロール、メトプロロール、チモロール、ニブラジロール、ペンブトロール、ナドロール、チリソロール、カルベジロール、ビソプロロール、ベタキソロール、セリプロロール、ボピンドロール、ベバントロール、ラベタロール、アルプレノロール、アモスラロール、アロチノロール、ブフノロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフェラロール、ブブランドロール、ブチリジン、ブトフィロロール、カラゾロール、セタモロール、クロラノロール、デレバロール、エパノロール、レボブノロール、メピンドロール、メチプラノロール、モプロロール、ナドキシドール、ネビボロール、オクスプレノロール、プラクトール、プロネタロール、ソタロール、スフィナロール、タリンドロール、テルタロール、トリプロロール、キシベノロール、およびエスモロール)、(アモスラロール、プラゾシン、テラゾシン、ドキサゾシン、ブナゾシン、ウラピジル、フェントラミン、アルチノロール、ダピプラゾール、フェンスピライド、インドラミン、ラベタロール、ナフトピジル、ミセルゴリン、タムスロシン、トラゾリン、トリマゾシン、およびヨヒンビンのような) α -受容体遮断薬物受容体(クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、メチルドパン、およびレセルピンのような) 交感神経阻害剤、ヒドララジン、トドララジン、ブドララジン、およびカドララジンを含む。抗狭心症薬物の例は(アミル亜硝酸、ニトログリセリン、およびイソソルバイドのような) ニトレート薬物、(プロプラノロール、ピンドロール、インデノロール、カルテオロール、ブニトロロール、アテノロール、アセブトロール、メトプロロール、チモロール、ニブラジロール、ペンブトロール、ナドロール、チリソロール、カルベジロール、ビソプロロール、ベタキソロール、セリプロロール、ボピンドロール、ベバントロール、ラベタロール、アルプレノロール、アモスラロール、アロチノロール、ブフノロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフェラロール、ブブランドロール、ブチリジン、ブトフィロロール、カラゾロール、セタモロール、クロラノロール、ジレバロール、エパノロール、レボブノロール、メピンドロール、メチプラノロール、モプロロール、ナドキシソロール、メビボロール、オクスプレノロール、プラクトール、プロネタロール、セタロール、スフィナロール、タリンドロール、テルタロール、トリプロロール、アンドキシベノロールのような) β -アドレナリン受容体遮断薬物、(アラニジピン、エフォニジピン、ニカルジピン、バミジピン、ベニジピン、マンジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、アムロジピン、ジルチアゼム、ベプリジル、クレンチアゼム、フェンジリン、ガロプラミル、ミベフラジル、プレミルアミン、セモチアジル、テロジリン、ベラパミル、シルニジピン、エルゴジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、ニモジピン、シンナリジン、フルナリジン、リドフラジン、ロメリジン、ベンシ克蘭、エタフェノン、およびペルヘキシリンのような) カルシウムチャネル遮断薬物、トリメタジジン、ジピリダモール、エタノフェノン、ジラゼプ、トラピジル、ニコランジル、エノキサパリン、およびアスピリンを含む。利尿剤の例は(ヒドロクロロチアジド、メチクロチアジド、トリクロルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、およびペンフルチジドのような) 利尿剤、(フロセミド、エタクリン酸、ブメタニド、ピレタニド、アゾセミド、およびトラセミドのような) ループ利尿剤、 K^+ 保持性利尿剤(スピロノラクトン、トリウムテレン、およびカリウムカンレノエート)、(イソソルビド、D-マンニトール、およびグリセリンのような) 浸透圧利尿剤、(メチコラン、トリパミド、クロルサリドン、およびメフルシドのような) 非チアジド利尿剤、およびアセタゾラミドを含む。強心薬の例は(ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、デスラノシド、ベスナリノン、ラナトシドC、およびプロスシラリジンのような) ジギタリス処方、(アミノフィリン、コリンテオフィリン、ジプロフィリン、およびプロキシフィリンのような) キサンチン処方、(ドーパミン、ドブタミン、およびドカルパミンのような) カテコールアミン

10

20

30

40

50

処方、（アムリノン、オルプリノン、およびミルリノンのような）PED III阻害剤、レノパミン、ウビデカレノン、ピモベンダン、レボシメンダン、アミノエチルスルホン酸、ベスナリノン、カルペニチド、およびコルフォルシンダロペートを含む。抗不整脈薬物の例はアジュマリン、ピルメノール、プロカインアミド、シベンゾリン、ジゾピラミド、キミジン、アプリンジン、メキシレチン、イドカイン、フェニロイン、ピルシカイニド、プロパフェノン、フレカインニド、アテノロール、アセブトロール、ソタロール、プロプラノロール、メトプロロール、ピンドロール、アミオダロン、ニフェカラン、ジルチアゼム、ベプリジル、およびベラパミルを含む。抗高死血症薬物の例はアトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム、クリノフィブレート、クロフィブレート、シムフィブレート、フェノフィブレート、ベザフィブレート、コレスチミド、およびコレスチラミンを含む。免疫抑制剤の例はアザチオプリン、ミゾリピン、シクロスポリン、タクロリムス、グルベリムス、およびメトトレキセートを含む。

10

細胞死滅／癌

高用量のサーチュイン活性化化合物は、最近、一定用量の放射線またはトキシンを受けた、または受けるようである被験体に投与することができる。1つの具体例において、該用量の放射線またはトキシンは、仕事関係のまたは医療的手法、例えば、原子力プラント、航空機運行、X線、CATスキャンにおける作業、あるいは医療的イメージングのための放射性色素の投与の一部として受ける；そのような具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物は予防的尺度として投与される。もう1つの具体例において、放射線またはトキシン曝露は、例えば、産業的事故、天然放射線の地域での居住、テロリストの活動、または放射性またはトキシン物質に関連する戦争の活動の結果として意図せずに受ける。

20

神経病／障害

そのような場合、高用量のサーチュイン活性化化合物は、好ましくは、曝露後で切る限り早く投与して、アポトーシス、および引き続いての急性放射線症候群の発生を阻害する。神経病／障害ある態様において、高用量のサーチュイン活性化化合物を用いて、神経変性病、および中枢神経系（CNS）、脊髄または末梢神経系（PNS）に対する外傷的または機械的負傷に悩む患者を治療することができる。神経変性病は、典型的には、脳細胞の萎縮および／または死滅による可能性がある、老化に帰される健康な個人におけるものよりもかなりひどい、ヒト脳の質量および容量の低下を含む。神経変性病は、特異的脳領域の進行性変性（例えば、神経細胞機能不全および死滅）により、正常な脳機能の長い期間の後に、徐々に発生しえる。あるいは、神経変性病は、外傷またはトキシンに関連するもののような、早く開始しかねない。脳変性の現実の開始は、臨床的発現に何年も先行し得る。神経変性病の例は、限定されるものではないが、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン病（HD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS；ルー・ゲーリグ病）、散在性レーヴィ体病、舞蹈病ー有棘赤血球増加症、原発性側索硬化症、目の病気（目神経炎）、（例えば、ビンクリスチン、パクリタキセル、ボルテゾミルからの）化学療法誘導神経障害、糖尿病誘導神経障害およびフリードライヒ運動失調を含む。サーチュイン蛋白質のレベルおよび／または活性を増大させるサーチュインー調節化合物を用いて、これらの障害および以下に記載する他の障害を治療することができる。

30

40

【0917】

ADは徐々に起こる慢性的な、治癒不可能な停止させることができないCNS障害であり、記憶の喪失、異常な挙動、個性の変化、および思考能力の減退をもたらす。これらの喪失は、特異的なタイプの脳細胞の死滅、それらの間の結合およびそれらを支持するネットワーク（例えば、神経膠細胞）の破壊に関連する。ADは逆に子供時代の発生と記載されてきた。ADを持つほとんどの人々においては、徴候は60歳後に現れる。最も初期の徴候は最近の記憶の喪失、誤った判断、個性の変化を含む。病気の後期においては、ADを持つ人々は、手を洗うような単純な仕事をどのようにして行うかを忘れる可能性がある。結局は、ADを持つ人々は、すべての合理的な能力を失い、その毎日のケアのために他の

50

人々に依存するようになる。最後に、該病気は余りにもひどくなり、患者は寝たきりになり、典型的には共存する病気にかかる。

【0918】

P Dは、徐々に起こり、制御できない身体の運動、剛直性、震え、およびジスキネジーをもたらす慢性的、治療できないかつ停止できないC N S障害である。これらの運動系の問題は、ドーパミン、すなわち、筋肉の活動を制御するのを助ける化学物質を生じる脳の領域における脳細胞の死滅に関連する。P Dを持つほとんどの人々においては、徴候は50歳後に出現する。P Dの最初の徴候は、顕著には、手または唇における、四肢に影響する顕著な震えである。P Dの引き続いての特徴的な徴候は硬直、または運動の遅れ、足を引きずっての歩行、かがんだ姿勢、および損なわれたバランスである。記憶の喪失、痴呆症、鬱病、情緒的な変化、嚥下困難、異常な言動、性的機能不全、および膀胱および腸の問題のような広い範囲の二次的な徴候がある。これらの徴候は、フォークを持ち、または新聞を読むような日常的な活動に支障をきたし始めるであろう。最後に、P Dを持つ人々は余りにも無力となり、寝たきりとなる。

【0919】

A L S（運動ニューロン病）は、脳を骨格筋に結合するC N Sの成分である運動ニューロンを攻撃する慢性的で治療できないかつ停止できないC N S障害である。人々の脳は通常は十分に機能し、機敏であり、神経を動かす命令は筋肉に到達するが、A L Sにおいては、運動ニューロンは劣化し、結局は死滅する。A L Sとなったほとんどの人々は40歳および70歳の間である。弱くなる最初の運動ニューロンは、腕または脚を制御するものである。A L Sを持つ者は歩行がやっかいであり、制御できずに、物を落とし、しゃがみ、そのスピーチを処理し、笑いまたは泣くことができる。結局は、四肢における筋肉は使用されないことから萎縮し始める。この筋肉の弱化は衰弱するようになり、個人は車椅子を必要とし、ベッドから出ることができなくなる。

【0920】

これらの神経学的病気の原因はほとんど未知のままである。それらは、慣用的には、区別される病気として定義されているが、基本的なプロセスにおける異常な類似性を明瞭に示し、通常は、偶然により単独に予期されるよりもかなり大きな重複する徴候を示す。現在の病気の定義は、重複の論争を適切に扱うことができず、神経変性病の新しい分類が求められてきた。

【0921】

H Dは、脳のある領域におけるニューロンの遺伝的にプログラムされた変性に由来するもう1つの神経変性病である。この変性は、制御されない運動、知的能力の喪失、および情緒的な乱れを引き起こす。H Dは、野生型遺伝子における優性突然変異を介して親から子に受け継がれる家族性の病気である。H Dのいくつかの初期の徴候は気分の揺れ、鬱病、短気またはやっかいな運転、新しい物事の学習、事実の思い出し、または決定の実行である。病気が進行するにつれ、知的仕事に対する集中は益々困難となり、患者は自分での接食が困難となり、嚥下が困難となり得る。

【0922】

テイーサッシュー病およびザントホフ病は、リソソーム β -ヘキソサミニダーゼの欠如によって引き起こされる糖脂質貯蔵病である（Gravelら、in The Metabolic Basis of Inherited Disease, eds. Scriverら、McGraw-Hill, New York, pp. 2839-2879, 1995）。双方の障害において、GM2ガンクリオシド、および β -ヘキソサミニダーゼに対する関連糖脂質基質は神経系に蓄積し、急性神経変性をトリガーする。ほとんどのひどい形態において、徴候の開始は初期幼児期に開始する。次いで、早発性神経変性コースが起こり、罹った幼児は運動機能障害、発作、視覚喪失および難聴を呈する。死亡は、通常、2歳ないし5歳までに起こる。アポトーシスメカニズムを介してのニューロン喪失が示されてきた（Huangら、Hum. Mol. Genet. 6:1879-1885, 1997）。

【0923】

アポトーシスが免疫系においてAIDS病因を演じることはよく知られている。しかしながら、HIV-1もまた神経学的病気を誘導する。Shiら、(J. Clin. Invest. 98:1979-1990, 1996)は、イン・ビトロモデルにおいて、およびAIDS患者からの脳組織においてCNSのHIV-1感染によって誘導されたアポトーシスを調べ、一次脳培養物のHIV-1感染は、イン・ビトロにおいてニューロンおよび神経膠星状細胞においてアポトーシスを誘導したことを見出した。ニューロンおよび神経膠星状細胞のアポトーシスは、HIV-1痴呆症を持つ5/5患者、および4/5非痴呆症患者を含めた、10/11 AIDS患者からの脳組織においても検出された。

【0924】

10

HIVに関連する4つの主な末梢神経障害、すなわち、感覚神経障害、AIDP/CIPD、薬物誘導神経障害、およびCMV関連がある。

【0925】

AIDSに関連する神経障害の最も普通のタイプは遠位対称多発性神経障害(DSPN)である。この症候群は神経変性の結果であり、無感覚、およびピンおよび針の感覚によって特徴付けられる。DSPNは少数のひどい異常しか引き起こさず、ほとんど、足の無感覚または刺痛をもたらす、踝における遅れた反射をもたらす。それは、一般には、よりひどい免疫抑制に伴って起こり、着実に進行する。三環抗鬱薬での治療は徴候を軽減するが、根底にある神経損傷には影響しない。

【0926】

20

頻度は低い、よりひどいタイプの神経障害が、急性または慢性炎症性脱ミエリン多発性神経障害(AIDP/CICP)として知られている。AIDP/CICPにおいては、神経インパルスのカバーする死亡膜に対する損傷がある。この種の神経障害は炎症を含み、しばしば、AZTの長期使用で確認される筋肉劣化に似ている。それはHIV感染の初期発現であり得、ここに、患者は苦痛をこぼさないかも知れないが、標準的な反射テストに応答しない。この種の神経障害にはセロコンバージョンが伴い、その場合、それは時々自然に消散する。それはHIV感染の徴候として働くことができ、抗ウイルス療法を考える時期がきたかも知れないことを示す。AIDP/CICPは起源が自己免疫であり得る。

【0927】

30

薬物誘導または毒性神経障害は非常に苦痛であり得る。抗ウイルス薬物は、通常、他の薬物、例えば、ビンクリスチン、ジランチン(抗発作医薬)、高用量ビタミン、イソニアジド、および葉酸アンタゴニストがそうであるように末梢神経障害を引き起こす。末梢神経障害は、しばしば、用一制限副作用として抗ウイルス剤に対する臨床試験で用いられており、これは、より多くの薬物を投与すべきでないことを意味する。加えて、そのような薬物の使用は、そうでなければ、たいしたことのない神経障害を悪化させ得る。通常、これらの薬物誘導神経障害は薬物の中断で可逆的である。

【0928】

CMVは、脳炎、脊髄炎、および多発神経根障害を含めた、AIDSにおけるいくつかの神経学的症候群を引き起こす。

40

【0929】

ニューロンの喪失は、ヒトにおけるクロイツフェルトーヤコブ病、ウシにおけるBSE(狂牛病)、ヒツジおよびヤギにおけるスクラビー病、およびネコにおけるネコ海綿状脳障害(FSE)のようなプリオン病の顕著な特徴でもある。高用量のサーチュイン活性化化合物は、これらの先行病による神経喪失を処置または予防するのに有用であろう。

【0930】

もう1つの具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物を用いて、軸索障害を含めたいずれの疾患または障害も処置または予防することができる。遠位軸索障害は、末梢神経系(PNS)ニューロンのいくらか代謝的または毒性混乱に由来する末梢神経障害のタイプである。それは、代謝または毒性乱れに対する神経の最も通常な応答であり、そ

50

れ自体は、糖尿病、腎不全のような代謝病、栄養不良およびアルコール依存症のごとき欠乏症候群、トキシンまたは薬物の効果によって引き起こされ得る。遠位軸索障害の最も普通の原因は糖尿病であって、最も普通の遠位軸索障害は糖尿病性神経障害である。軸索の最も遠位部分は通常は最初に変性し、軸索萎縮はゆっくりと神経の細胞体に向けて進行する。もし有害刺激が除去されたならば、予後は、刺激の持続およびひどさに応じて減少するが、再生は可能である。遠位軸索障害を持つ者は通常は対称な手袋ーストッキング感覚ー運動乱れを呈する。深腱反射および自律神経系（A N S）の機能は冒された領域においてやはり喪失するかまたは減少する。

【0931】

糖尿病性神経障害は、真性糖尿病に伴う神経障害である。これらの疾患は、通常は、神経に供給する小血管（神経脈管）に関連する糖尿病性微小血管負傷に由来する。糖尿病性神経障害に関連し得る比較的普通の疾患は第三神経麻痺；単神経障害；多発性単神経炎；糖尿病性筋萎縮；痛みを伴う多発性神経障害；自律神経障害；および胸腹神経障害を含む。糖尿病性神経障害の臨床的発現は、例えば、無感覚、感覚喪失、知覚不全および夜間の痛みのような感覚運動多発性神経障害；遅延した胃からの排出または胃不全麻痺のような自律神経障害；および目運動（第三）神経障害、または胸または腰の脊髄神経の単神経障害のような頭蓋神経障害を含む。

【0932】

末梢神経障害は末梢神経系の神経に対する損傷についての医学的期間であり、これは、神経の病気によって、あるいは全身病の副作用からのいずれかで起こり得る。末梢神経障害はその表現および起源が異なり、神経または神経筋接合に影響し得る。末梢神経障害の主な原因は発作、栄養の欠乏、およびH I Vを含むが、糖尿病が最もありそうな原因である。1つの場所に余りにも長く座ることからくる機械的圧力、腫瘍、神経内出血、放射線、低温または毒性物質のような極端な条件への身体の曝露もまた末梢神経障害を引き起こしえる。

【0933】

例示的な具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物を用いて、M Sおよび単一症状M Sを含めた多発性硬化症（M S）、および例えば、慢性炎症性脱ミエリン多発性神経障害（C I D P）、またはそれに関連する徴候のような他の脱ミエリン疾患を処置または予防することができる。

【0934】

M Sは中枢神経系の慢性的、しばしば廃疾性の病気である。種々のかつ集中する証拠は、当該乱れの原因は確立されていないが、該病気は免疫機能における乱れによって引き起こされる可能性を指摘している。この乱れは免疫系の細胞を、中枢神経系（「C N S」）に位置する神経軸索を囲う脂肪含有絶縁鞘であるミエリンを「攻撃」させる。ミエリンが損傷されると、電気的パルスは、脳および脊髄中の神経線維経路に沿って迅速または正常に移動できない。この結果、軸索内の正常な導電性の破壊、視覚、強度、協調、バランス、感知、および膀胱および腸の機能が破壊される。

【0935】

それ自体、M Sは、今日、C N S中のどこかで起こり得る炎症および脱ミエリンの偶発的なパッチによって特徴付けられる通常かつよく知られた神経学的障害である。しかしながら、ほとんど常に、それに関連する末梢神経のいずれの連座もない。脱ミエリンは、電気索を囲う絶縁体中のクラックまたは破損に由来するのと似た状況を生じる。すなわち、絶縁性鞘が破壊されると回路は「ショート」し、それに関連する電気的装置は間歇的にしか、または全く機能しないであろう。神経線維を囲うミエリンの喪失の性質の結果、脳および脊髄を移動する神経中でショートが起こり、それにより、M Sの徴候がもたらされる。さらに、全C N Sに沿ってとは対照的に、そのような脱ミエリンは斑点状に起こることが見出される。加えて、そのような脱ミエリンは間歇的であろう。従って、そのようなプラークは時間および空間的に散在する。

【0936】

病因は、ミエリン、よって、ニューロンに対する結果的な損傷を伴って、局所化された免疫および炎症応答を引き起こす血液脳関門の局所的な破壊を含むと考えられる。

【0937】

臨床的には、MSは両性で起こり、いずれの年齢においても起こり得る。しかしながら、その最も普通の出現は比較的若い成人におけるものであり、しばしば、視神経、麻酔の領域（感覚の喪失）、または感覚異常（知覚の局所的喪失）の損傷、または筋肉弱化的ような単一病巣が伴う。加えて、眩暈、複視、局所化された痛み、失禁、および腕および脚における疼痛が首の反射に際して起こるかも知れず、ならびに非常に種々のあまり普通ではない徴候が起こり得る。

【0938】

MSの初期の攻撃はしばしば一過的であり、それはさらなる攻撃が起こる前数週間、数ヶ月または数年であり得る。幾人かの個体は何年もの間安定した比較的事象フリーな状態を享受でき、他方、他の余り運がない者は、完全な麻痺で終わる継続的な困難でないコースを経験し得る。最も普通には、一連の緩解および再発があり、そこでは、各再発は患者を以前よりも幾分悪くする。再発はストレス風事象、ウィルス感染またはトキシンによってトリガーされ得る。そこでは、上昇した体温、すなわち発熱はコンディションをより悪くし、あるいは例えば、冷たい浴場による体温の低下としてコンディションをより良くするであろう。

【0939】

なおもう1つの具体例において、高用量のサーチュイン活性化化合物を用いて、病気、（外科的介入を含めた）負傷、または環境的外傷（例えば、ニューロトキシン、アルコール依存症など）による外傷を含めた神経に対する外傷を治療することができる。

【0940】

高用量のサーチュイン活性化化合物は、以下に記載するもののような種々のPNS障害の徴候を予防し、治療し、および軽減するのに有用であろう。該PNSは、脊髄およびCNSに至る、またはそれから分岐する神経から構成される。末梢神経は、感覚、運動、および自律神経機能を含めた、体における機能の多様なアレイを取り扱う。個体が末梢神経障害を有する場合、PNSの神経は損傷されている。神経の損傷は、病気、身体的な負傷、中毒、または栄養不良のような多数の原因から生じ得る。これらの剤は求心性または遠心性神経いずれかに影響し得る。損傷の原因に依存して、神経細胞軸索、その保護的ミエリン鞘、または双方は負傷し、または破壊され得る。

【0941】

用語「末梢神経障害」は、脳および脊髄の外側の神経—末梢神経—が損傷されている広い範囲の障害を含む。抹消神経障害は末梢神経炎ということもでき、あるいは多くの神経が関与すれば、用語「多発性神経障害または多発性神経炎を用いることもできる。

【0942】

末梢神経障害は広く分布した障害であり、多くの根底にある原因がある。これらの原因のいくつかは、糖尿病のように通常のものであり、他のものは、アクリルアミド中毒およびある種の遺伝された障害のように極端にまれである。末梢神経障害の最も普通の世界的な原因はライ病である。ライ病は、侵された人々の末梢神経を攻撃する細菌（*Mycobacterium leprae*）によって引き起こされる。

【0943】

ライ病は、糖尿病が末梢神経障害の最も普通に知られた原因である合衆国においては極端に稀である。合衆国および欧州における1千7百万人を超える人々が糖尿病関連多発性神経障害を有すると見積もられてきた。多くの神経障害は特発性であり；知られた原因は見出すことができない。合衆国における遺伝された末梢神経障害の最も普通のものは、シャロットーマリートゥース病であり、これはほぼ125,000人の人々に罹る。

【0944】

より知られている抹消神経障害のもう1つはギアンパーレー症候群であり、これは、サイトメガウィルス、エプスタンバーウイルスおよびヒト免疫不全ウィルス（HIV）

10

20

30

40

50

のようなウィルス病、あるいは *Campylobacter jejuni* およびライム病を含めた細菌感染に関連する合併症から生じる。世界的な発生率は、毎年、100,000人の人々当たりほぼ1.7症例である。末梢神経障害の他のよく知られた原因は慢性アルコール依存症、水疱-带状疱疹ウィルス、ボツリズムおよびポリオ脊髄炎の感染を含む。末梢神経障害は一次的徴候として発生し得るか、あるいはそれはもう1つの病気によるかもしれない。例えば、末梢神経障害は、アミロイド神経障害、ある種の癌または遺伝された神経学的障害のような病気の唯一の徴候である。そのような病気はPNSおよびCNSに影響しかねず、並びに他の身体の組織に影響しかねない。

【0945】

サーチイン蛋白質のレベルおよび／または活性を増大させるサーチイン-調節化合物で治療できる他のPNS病は：腕神経叢神経障害（頸部および第一胸郭根、神経幹、索の病気）、および上腕叢の末梢神経成分を含む。臨床的な発現は領域的疼痛、感覚異常；筋肉弱化、上部四肢における減少した感覚を含む。これらの障害は出産負傷；胸郭出口症候群；新生物、神経炎、放射線療法；および他の疾患を含めた外傷に関連し得る。Admsら、*Principles of Neurology*, 第6編、pp. 1351-2参照；糖尿病性神経障害（真性糖尿病に関連する末梢神経、自律神経および頭蓋神経障害）。これらの疾患は、通常、神経に供給する小血管（神経脈管）を含む糖尿病性微小血管負傷に由来する。糖尿病性神経障害に関連し得る比較的普通の疾患は第三神経麻痺；単神経障害；多発性単神経炎；糖尿病性筋萎縮症；苦しい多発性神経障害；自律神経障害；および胸腹神経障害（Adamsら、*Principles of Neurology* 第6編、p 1325参照）；単神経障害（孤立した、または散漫末梢神経機能不全の証拠に比例しない、単一末梢神経に関連する病気または外傷）を含む。多発性単神経炎は、複数の孤立した神経負傷によって特徴付けられる疾患をいう。単神経障害は虚血症；外傷的負傷；圧縮；結合組織病；蓄積性外傷障害；および他の疾患；神経痛（抹消神経または頭蓋神経のコースまたは分布にそって起こるひどい、または痛む疼痛）；末梢神経系新生物（末梢神経組織から生じる新生物）を含めた広く種々の原因から生じ得る。これは神経芽細胞腫；神経鞘腫；粒状細胞腫瘍；悪性末梢神経鞘腫瘍を含む。DeVita Jrら、*Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed, pp 1750-1参照；および神経圧縮症候群（内的または外的原因からの神経または神経根の機械的圧縮）。これらの結果、例えば、ミエリン鞘機能障害、または軸索喪失のため、神経インパルスに対する伝導ブロックが生じ得る。神経および神経鞘負傷は、虚血症；炎症；または直接的な機械的効果によって引き起こされ得る；神経炎（末梢神経または頭蓋神経の炎症を示す一般的用語）。臨床的発現は疼痛；感覚異常；麻痺；または知覚過敏；多発性神経障害（複数の末梢神経の病気）。種々の形態が侵された神経のタイプ（例えば、感覚、運動、または自律）によって、神経負傷の分布（例えば、遠位 vs 近位）によって、主として侵された神経成分（例えば、脱ミエリン vs 軸索によって）、病因によって、または遺伝のパターンによってカテゴリー化される。

【0946】

もう1つの具体例において、高用量のサーチイン活性化化合物を用いて、化学治療剤誘導神経障害を処置または予防することができる。高用量のサーチイン活性化化合物は、化学療法剤の投与に先立って、化学療法薬物の投与と同時におよび／または化学療法薬物の投与の開始後に投与することができる。もし高用量のサーチイン活性化化合物が化学療法薬物の投与の開始の後に投与されれば、高用量のサーチイン活性化化合物は化学治療剤誘導神経障害に先立って、またはその最初の徴候において投与するのが望ましい。

【0947】

化学療法薬物は神経系のいずれかの部分を損傷し得る。脳障害および脊髄障害は幸運なことに非常に稀である。末梢神経に対する損傷はかなりより普通であって、リンパ腫のような癌を持つ人々によって経験される治療の副作用であり得る。神経障害効果のほとんどは運動神経よりはむしろ感覚神経を冒す。かくして、普通の徴候は刺痛、無感覚またはパ

ランスの喪失である。身体中で最も長い神経は最も感受性な用に見え、従って、ほとんどの患者はその手および足において無感覚またはピンおよび針を報告するであろうという事実がある。

神経障害に最も普通に関連する化学療法薬物はビンカアルカロイド（ニチニチソウ－Vinc a 植物属のメンバーに元来由来する抗癌薬物）およびシスプラチンと呼ばれる白金含有薬物である。ビンカアルカロイドは、薬物ビンブラスチン、ビンクリスチンおよびビンデシンを含む。リンパ腫のための多くの組合せ化学療法処置、例えば、CHOPおよびCVPは、この問題を最も頻繁に引き起こすことが知られている薬物であるビンクリスチンを含む。事実、それは、投与することができるビンクリスチンの用量を制限する神経障害の危険性である。

10

【0948】

行われてきた研究は、ほとんどの人々は、ビンクリスチンでの治療の結果としてその脚においていくつかの反射を喪失し、その手の指および足の指においてある程度の刺痛（感覚異常）を経験するであろうことを示している。神経障害は、治療の開始においてそれ自身を通常は現さないが、一般には、数週間の期間に渡って現れる。徴候の最初の開始において薬物を停止するのは必須ではないが、もし神経障害進行するならば、これは必要であろう。患者がそのような徴候をその医師に報告すべきことは非常に重要である。というのは、もし薬物を中断すれば、神経損傷は多いに可逆的であるからである。ほとんどの医師は、しばしば、ビンクリスチンの用量を低下させ、あるいはもし徴候が温和であれば、ビンブラスチンまたはビンデシンのようなビンカアルカロイドのようなもう1つの形態にスイッチするであろう。場合によっては、腸に供給する神経は侵され、腹部疼痛および便秘を引き起こす。

20

【0949】

もう1つの具体例において、高用量のサーチェイン活性化化合物を用いて、ポリグルタミン疾患を処置または予防することができる。ハンチントン病（HD）および脊髄小脳運動失調タイプ1（SCA1）は、トリプレット配列反復の拡大を含む動的な突然変異によって引き起こされる遺伝病のクラスのちょうど2つの例である。この普通のメカニズムを参照すると、これらの障害はトリヌクレオチド反復病と呼ばれる。少なくとも14のそのような病気が人類を侵す事が知られている。SCA1およびハンチントン病を含めたそれらの内の9つは反復された配列としてCAGを有する（以下の表A参照）。CAGはグルタミンと呼ばれるアミノ酸をコードするので、これらの9つのトリヌクレオチド反復障害は総称して、ポリグルタミン疾患として知られている。

30

【0950】

ことなるポリグルタミン疾患に関与する遺伝子はほとんど共通点を有さないが、それらが引き起こす障害は顕著に同様なコースに従う。各病気は、神経細胞の区別されるグループの進行性変性によって特徴付けられる。これらの病気の主な徴候は同一ではないが、同様であり、通常、中年の人々を侵す。徴候における同様性を仮定するとポリグルタミン疾患は共通の細胞メカニズムを介して進行すると仮定される。近年、科学者はメカニズムは何であるかを解明するにおいて多大な努力を払ってきた。

【0951】

ある閾値を超えると、タンパク質中のグルタミン反復の数がより大きいと病気の開始はより早く、徴候はよりひどい。これは、異常に長いグルタミントラクトがその宿主の蛋白質を神経細胞に対して毒性とすることを示唆する。

40

【0952】

この仮説を検定するために、科学者は、長いグルタミントラクトを持つ蛋白質を発現する遺伝子的に作製されたマウスを作り出した。マウスが全長蛋白質、またはポリグルタミントラクトを含む蛋白質の一部のみを発現するかに拘らず、それらはポリグルタミン疾患の徴候を発生する。これは、長いポリグルタミントラクトはそれ自体、細胞に対して損傷を与えるものであり、その損傷を引き起こす機能的蛋白質の一部でなければならないことはないことを示唆する。

50

【0953】

例えば、SCA1の徴候は正常なアタキシン-1機能の喪失によって、しかしながら、むしろアタキシン-1およびLANPと呼ばれるもう1つの蛋白質の間の相互作用によって直接的に引き起こされないと考えられる。LANPは、神経細胞が相互に連絡するのに、かくして、その生存に必要である。突然変異体アタキシン-1蛋白質が神経細胞内部に蓄積するとそれはLANP蛋白質を「捕獲」し、その正常な機能に干渉する。しばらくした後、LANP機能の不存在は、神経細胞を機能不良とするように見える。

【0954】

【表1-1】

表A ポリグルタミン病のまとめ

病気	遺伝子の名称	染色体の位置	遺伝のパターン	蛋白質	正常な反復の長さ	病気反復の長さ
脊髄延髄	AR	Xq13-21	X-連鎖	アンドロゲン	9-36	38-62

【0955】

【表1-2】

病気	遺伝子の名称	染色体の位置	遺伝のパターン	蛋白質	正常な反復の長さ	病気反復の長さ
筋肉萎縮（ケネディ病）			劣性	受容体（AR）		
ハンチントン病	HD	4p16.3	常染色体	フンチングチン	6-35	36-121
歯状核赤核淡蒼球ルイ体（ホウリバー症候群）	DRPLA	12p13.31	常染色体	アトロフィン-1	6-35	49-88
脊髄小脳運動失調タイプ1	SCA1	6p23	常染色体	アタキシン-1	6-44	39-82
脊髄小脳運動失調タイプ2	SCA2	12q24.1	常染色体	アタキシン-2	15-31	36-63
脊髄小脳運動失調タイプ3（マチャドーヨセフ病）	SCA3	14q32.1	常染色体	アタキシン-3	12-40	55-84
脊髄小脳運動失調タイプ6	SCA6	19p13	常染色体	α1A-電圧-依存性カルシウムチャネルサブユニット	4-18	21-33
脊髄小脳運動失調タイプ7	SCA7	3p12-13	常染色体	アタキシン-7	4-35	37-306
脊髄小脳運動失調タイプ17	SCA17	6q27	常染色体	TATA結合蛋白質	25-42	45-63

多くの転写因子が異なる病気におけるニューロン封入体においても見出されている。これらの転写因子はポリグルタミン-含有蛋白質と相互作用し、次いで、ニューロン封入体に捕獲されるようになる可能性がある。これは、今度は、転写因子が細胞による要求に応じて遺伝子をオンとし、オフとするのを保つであろう。もう1つの観察は侵された細胞におけるヒストンの過少アセチル化である。これは、ヒストンアセチル化を増大させること

が知られているクラス I / II ヒストンデアセチラーゼ (HDAC I / II) 阻害剤がポリグルタミン疾患に対する新規な療法であり得るという仮説に導いた米国特許出願 10 / 476, 627 ; "Method of treating neurodegenerative, psychiatric, and other disorders with deacetylase inhibitors")。

【0956】

なおもう1つの具体例において本発明は、例えば、(鬱血性心不全および心筋梗塞を含めた)冠動脈心臓疾患、発作、気腫、出血性ショック、末梢血管疾患(上部および下部四肢)および移植関連傷害のような虚血性負傷または病気に関連する神経障害を処置または予防するための方法を提供する。

【0957】

ある具体例において、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を処置する方法を提供する。典型的には、予防することができる損傷の重症度は、細胞への血流の低下の程度、および低下の持続に多に依存するであろう。その例として、ヒトにおける脳灰色物質への灌流の通常量は約 60 ないし 70 mL / g 脳組織 / 分である。中枢神経系細胞の死滅は、典型的には、血流がほぼ 8 ないし 10 mL / 100 g 脳組織 / 分未満へ降下した場合に起こり、他方、わずかにより高いレベル(すなわち、20 ないし 35 mL / 100 g 脳組織 / 分)においては、組織は生存したままであるが、機能することはできない。1つの具体例において、アポトーシスまたは壊死細胞死滅を予防することができる。さらなる具体例において、細胞傷害性浮腫または中枢神経系組織の無酸素症のような虚血性一媒介損傷を予防することができる。各具体例において、中枢神経系細胞は脊髄細胞または脳細胞であり得る。

【0958】

もう1つの態様は、高用量のサーチュイン活性化化合物を被験体に投与して、中枢神経系の虚血性疾患を治療することを含む。本明細書中に記載されたサーチュイン活性化化合物によって、多数の中枢神経系虚血性疾患を治療することができる。1つの具体例において、虚血性疾患は、アポトーシスまたは壊死細胞死滅、細胞傷害性浮腫または中枢神経系組織無酸素症のようないずれかのタイプの虚血性中枢神経系損傷をもたらす発作である。該発作は脳のいずれの領域にもインパクトを与えることができるか、あるいは発作の出現をもたらすことが通常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。本発明の1つの選択において、発作は脳幹発作である。一般的に言って、脳幹発作は、呼吸、血圧、および心拍数のような生命を支える機能を不随的に制御する脳幹を痛める。この具体例のもう1つの選択において、発作は小脳発作である。典型的には、小脳発作は、バランスおよび協調を制御する脳の小脳領域にインパクトを与える。なおもう1つの具体例において、発作は塞栓性発作である。一般的な用語において、塞栓性発作は脳のいずれの領域にもインパクトを与えることができ、典型的には、血管閉塞による動脈の遮断に由来する。なおもう1つの選択において、発作は出血性発作であり得る。虚血性発作のように、出血性発作は脳のいずれの領域にもインパクトを与えることができ、典型的には、脳内の、または脳の周りの出血によって特徴付けられる破壊された血管に由来する。さらなる具体例において、発作は血栓性発作である。典型的には、血栓性発作は、蓄積された沈積物による血管の遮断に由来する。

【0959】

もう1つの具体例において、虚血性疾患は、中枢神経系の外部の被験体の身体の一部に起こるが、依然として、中枢神経系への血流の低下を引き起こす障害に由来し得る。これらの障害は、限定されるものではないが、末梢血管障害、静脈血栓症、肺塞栓、不整脈(例えば、心房細動)、心筋梗塞、一過性虚血性発作、不安定な狭心症、または鎌状細胞貧血を含む。さらに、中枢神経系虚血性疾患は外科的手法を受けている被験体の結果として起こり得る。例えば、被験体は心臓外科的処置、肺外科的処置、脊髄外科的処置、脳外科的処置、血管外科的処置、腹部外科的処置または器官移植外科的処置を受けているものであり得る。器官移植外科的処置は心臓、肺、脾臓、腎臓または肝臓移植外科的処置を含む

ことができる。さらに、中枢神経系虚血性疾患は、中神経系外部の被験体の身体の一部に対する外傷または負傷の結果として起こり得る。例として、外傷または負傷は、被験体の身体中の血液の合計容量を有意に低下させる程度の出血を引き起こし得る。この低下した合計容量のため、中枢神経系への血流の量は同時に低下する。さらなる例として、外傷または負傷は、中枢神経系への血流を制限する血管閉塞の形成ももたらし得る。

【0960】

勿論、高用量のサーチェイン活性化化合物を使用して、疾患の原因に拘らず、中枢神経系虚血性疾患を治療することができると考えられる。1つの具体例において、虚血性疾患は血管閉塞に由来する。血管閉塞はいずれのタイプの閉塞であってもよいが、典型的には、大脳血栓症または塞栓症である。さらなる具体例において、虚血性疾患は出血に由来し得る。出血はいずれのタイプの出血であってもよいが、一般には、大脳出血またはクモ膜下出血である。さらにもう1つの具体例において、虚血性疾患は血管が狭まることに由来し得る。一般的に言えば、血管は、血管麻痺の間に起こるような血管収縮の結果として、あるいはアテローム性動脈硬化症により狭まり得る。なおもう1つの具体例において、虚血性疾患は、脳または脊髄への負傷に由来する。

【0961】

なおもう1つの態様において、高用量のサーチェイン活性化化合物を投与して、中枢神経系虚血性疾患後の虚血性コアの梗塞サイズを低下させることができる。さらに、高用量のサーチェイン活性化化合物を有利には投与して、中枢神経系虚血性疾患後の虚血性半影または転移ゾーンのサイズを低下させることもできる。

【0962】

1つの具体例において、組合せ薬物養生法は、神経変性障害、またはこれらの疾患に関連する二次的疾患の処置または予防用の薬物または化合物を含むことができる。かくして、組合せ薬物養生法は、高用量の1以上のサーチェインアクチベーター、および1以上の抗神経変性剤を含むことができる。例えば、1以上のサーチェイン活性化化合物を有効量の：L-DOPA；ドーパミンアゴニスト；アデノシンA_{2A}受容体アンタゴニスト；COMT阻害剤；MAO阻害剤；N-NOS阻害剤；ナトリウムチャンネルアンタゴニスト；選択的D-アスパラギン酸N-メチル（NMDA）受容体アンタゴニスト；AMPA／カインード受容体アンタゴニスト；カルシウムチャンネルアンタゴニスト；GABA-A受容体アゴニスト；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤；マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤；PARP阻害剤；p38 MAPキナーゼまたはc-jun-Nターミナルキナーゼの阻害剤；TPA；NDAアンタゴニスト；βインタフェロン成長因子；グルタメート阻害剤；および／または細胞療法の一部の1以上と組み合わせることができる。

【0963】

例示的なN-NOS阻害剤として、4-（6-アミノピリジン-2-イル）-3-メトキシフェノール 6-〔4-（2-ジメチルアミノエトキシ）-2-メトキシフェニル〕ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-（2-ジメチルアミノエトキシ）-2, 3-ジメチルフェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-（2-ピロリジニルエトキシ）-2, 3-ジメチル-p-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-（4-（n-メチル）ピペリジニルオキシ）-2, 3-ジメチル-p-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-（2-ジメチルアミノエトキシ）-3-メトキシフェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-（2-ピロリジニルエトキシ）-3-メトキシフェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-〔2-（6, 7-ジメトキシ-3, 4-ジヒドロ-1h-イソキノリン-2-イル）-エトキシ〕-3-メトキシフェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔3-メトキシ-4-〔2-（4-フェネチルピペラジン-1-イル）-エトキシ〕-フェニル〕ピリジン-2-イル-アミン、6-〔3-メトキシ-4-〔2-（4-メチルピペラジン-1-イル）-エトキシ〕-フェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-〔2-（4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル）-エトキシ〕-3-メトキシフェニル〕-ピリジン-2-イル-アミン、6-〔4-（2-ジメチルアミノエトキシ）-3-

10

20

30

40

50

エトキシフェニル]ーピリジンー2ーイルーアミン、6ー[4ー(2ーピロリジニルー
 エトキシ)ー3ーエトキシフェニル]ーピリジンー2ーイルーアミン、6ー[4ー(2
 ージメチルアミノーエトキシ)ー2ーイソプロピルフェニル]ーピリジンー2ーイルー
 アミン、4ー(6ーアミノーピリジンーイル)ー3ーシクロプロピルフェノール 6ー
 [2ーシクロプロピルー4ー(2ージメチルアミノーエトキシ)ーフェニル]ーピリジ
 ンー2ーイルーアミン、6ー[2ーシクロプロピルー4ー(2ーピロリジンー1ーイルー
 エトキシ)ーフェニル]ーピリジンー2ーイルーアミン、3ー[3ー(6ーアミノーピリ
 ジンー2ーイル)ー4ーシクロプロピルフェノキシ]ーピロリジンー1ーカルボン酸 t
 e r tーブチルエステルー6ー[2ーシクロプロピルー4ー1ーメチルピロリジンー3
 ーイルーオキシ]ーフェニル] ピリジンー2ーイルーアミン、4ー(6ーアミノーピリジ 10
 ンー2ーイル)ー3ーシクロブチルフェニル 6ー[2ーシクロブチルー4ー(2ージ
 メチルアミノーエトキシ)ーフェニル]ーピリジンー2ーイルーアミン、6ー[2ーシク
 ロブチルー4ー(2ーピロリジンー1ーイルーエトキシ)ーフェニル]ーピリジンー2ー
 イルーアミン、6ー[2ーシクロブチルー4ー(1ーメチルピロリジンー3ーイルーオ
 キシ)ーフェニル]ーピリジンー2ーイルーアミン、4ー(6ーアミノーピリジンー2ー
 イル)ー3ーシクロペンチルフェニル 6ー[2ーシクロペンチルー4ー(2ージメチ
 ルアミノーエトキシ)ーフェニル]ーピリジンー2ーイルーアミン、6ー[2ーシクロペ
 ンチルー4ー(2ーピロリジンー1ーイルーエトキシ)ーフェニル]ーピリジンー2ーイ
 ルーアミン、3ー[4ー(6ーアミノーピリジンー2ーイル)ー3ーメトキシフェノキ
 シ]ーピロリジンー1ーカルボン酸 t e r tーブチルエステル 6ー[4ー(1ーメチル 20
 ーピロリジンー3ーイルーオキシ)ー2ーメトキシフェニル]ーピリジンー2ーイルー
 アミン、4ー[4ー(6ーアミノーピリジンー2ーイル)ー3ーメトキシフェノキシ]
 ーピリジンー1ーカルボン酸 t e r tーブチルエステル 6ー[2ーメトキシー4ー(1
 ーメチルピリジンー4ーイルーオキシ)ーフェニル]ーピリジンー2ーイルーアミン
 、6ー[4ー(アリルオキシ)ー2ーメトキシフェニル]ーピリジンー2ーイルーアミ
 ン、4ー(6ーアミノーピリジンー2ーイル)ー3ーメトキシー6ーアリルフェノール
 1 2 および 4ー(6ーアミノーピリジンー2ーイル)ー3ーメトキシー2ーアリルフェ
 ノール 1 3 4ー(6ーアミノーピリジンー2ーイル)ー3ーメトキシー6ープロピ
 ルフェノール 6ー[4ー(2ージメチルアミノーエトキシ)ー2ーメトキシー5ープロ
 ピルフェニル]ーピリジンーイルーアミン、6ー[2ーイソプロピルー4ー(ピロリ 30
 ジンー3ーイルーオキシ)ーフェニル]ーピリジンー2ーイルーアミン、6ー[2ーイソ
 プロピルー4ー(ピリジンー3ーイルーオキシ)ーフェニル]ーピリジンー2ーイルー
 アミン、6ー[2ーイソプロピルー4ー(1ーメチルアゼチジンー3ーイルーオキシ)
 ーフェニル]ーピリジンー2ーイルーアミン、6ー[2ーイソプロピルー4ー(1ーメチ
 ルーピリジンー4ーイルーオキシ)ーフェニル]ーピリジンー2ーイルーアミン、6ー
 [2ーイソプロピルー4ー(1ーメチルピロリジンー3ーイルーオキシ)ーフェニル]
 ーピリジンー2ーイルーアミン、6ー[2ーイソプロピルー4ー(1ーメチルピロリジ
 ンー3ーイルーオキシ)ーフェニル]ーピリジンー2ーイルーアミン、6ー[2ーイソプ
 ロピルー4ー(2ーメチルー2ーアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプター5ーイルーオキ
 シ)ーフェニル]ーピリジンー2ーイルーアミン、6ー[4ー(2ージメチルアミノーエ
 トキシ)ー2ーメトキシフェニル]ーピリジンー2ーイルーアミン、6ー{4ー[2ー 40
 (ベンジルーメチルアミノ)ーエトキシ]ー2ーメトキシフェニル}ーピリジンー2
 ーイルーアミン、6ー[2ーメトキシー4ー(2ーピロリジンー1ーイルーエトキシ)ー
 フェニル]ーピリジンー2ーイルーアミン、2ー(6ーアミノーピリジンー2ーイル)ー
 5ー(2ージメチルアミノーエトキシ)ーフェノール 2ー[4ー(6ーアミノーピリジ
 ンー2ーイル)ー3ーメトキシフェノキシ]ーアセタミド 6ー[4ー(2ーアミノー
 エトキシ)ー2ーメトキシフェニル]ーピリジンー2ーイルーアミン、6ー{4ー[2
 ー(3, 4ージヒドロ1hーイソキノリンー2ーイル)ーエトキシ]ー2ーメトキシ
 フェニル}ーピリジンー2ーイルーアミン、2ー[4ー(6ーアミノーピリジンー2ーイ
 ル)ー3ーメトキシフェノキシ]ーエタノール 6ー{2ーメトキシー4ー[2ー(2 50

, 2, 6, 6-テトラメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニル}-ピリ
 ジン-2-イル-アミン、6-{4-[2-(2, 5-ジメチル-ピロリジン-1-イル
)-エトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-ピリジン-2-イル-アミン、6-{4-
 [2-(2, 5-ジメチル-ピロリジン-1-イル)-エトキシ]-2-メトキシ-フェ
 ニル}-ピリジン-2-イル-アミン、2-[4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)
 -3-メトキシ-フェノキシ]-1-(2, 2, 6, 6-テトラメチル-ピペリジン-1
 -イル)-エタノン 6-[2-メトキシ-4-(1-メチル-ピロリジン-2-イル-
 メトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(2-ジメチルアミ
 ノ-エトキシ)-2-プロポキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-{4
 -[2-(ベンジル-メチル-アミノ)-エトキシ]-2-プロポキシ-フェニル}-ピ
 リジン-2-イル-アミン、6-[4-(2-エトキシ-エトキシ)-2-メトキシ-フ
 エニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)
 -2-イソプロポキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(2-エ
 トキシ-エトキシ)-2-イソプロポキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、
 6-[2-メトキシ-4-(3-メチル-ブトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル
 -アミン、6-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-エトキシ-フェニル]-
 ピリジン-2-イル-アミン、6-{4-[2-(ベンジル-メチル-アミノ)-エトキ
 シ]-2-エトキシ-フェニル}-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-エトキシ-
 4-(3-メチル-ブトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、1-(6-
 アミノ-3-アザ-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ-3-イル)-2-[4-(6-アミ
 ノ-ピリジン-2-イル)-エトキシ-フェノキシ]-エタノン 6-[2-エトキシ-
 4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミ
 ン、3-{2-[4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-エトキシ-フェノキシ
]-エチル}-3-アザ-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ-6-イル-アミン、1-(6-
 アミノ-3-アザ-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ-3-イル)-2-[4-(6-ア
 ミノ-ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-フェノキシ]-エタノン 3-{2-[4-
 -(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-フェノキシ]-エチル}-3-
 アザ-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ-6-イル-アミン、6-[2-イソプロポキシ-
 4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミ
 ン、6-{4-[2-[ベンジル-メチル-アミノ)-エトキシ]-2-イソプロポキシ
 -フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-[2-ジメチルアミノ-エトキ
 シ]-2-メトキシ-5-プロピル-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[
 5-アリル-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-メトキシ-フェニル]-ピリ
 ジン-2-イル-アミン、6-[5-アリル-2-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1
 -イル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[3-アリル-4
 -(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-メトキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル
 -アミン、6-[2-メトキシ-4-(ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-
 ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(1-メチル-ピロリジン-3
 -イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-エトキシ-4
 -(ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-
 [2-イソプロポキシ-4-(ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン
 -2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イル-オキシ)-フ
 エニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(2, 2, 6, 6-
 テトラメチル-ピペリジン-4-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-ア
 ミン、6-[2-イソプロポキシ-4-(ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]
 -ピリジン-2-イル-アミン、3-[4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-
 メトキシ-フェノキシ]-アザチジン-1-カルボン酸 tertブチルエステル 6-[
 4-(アゼチジン-3-イル-オキシ)-2-メトキシ-フェニル]-ピリジン-2-イ
 ル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(1-メチル-アゼチジン-3-イル-オキシ)
 -フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-イソプロポキシ-4-(ピロリ

10

20

30

40

50

ジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-イソプロポキシ-4-(ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(1-メチル-ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(1-メチル-ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(2-メチル-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-メトキシ-4-(1-メチル-ペリリジン-4-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(1-エチル-ペリリジン-4-イル-オキシ)-2-メトキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[5-アリル-2-メトキシ-4-(1-メチル-ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-ア

10

ミン、6-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2,6-ジメチル-4-(3-ペリリジン-1-イル-プロポキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2,6-ジメチル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-{2,6-ジメチル-4-[3-(4-メチル-ペラジン-1-イル)-プロポキシ]-フェニル}-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2,6-ジメチル-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-{4-[2-(ベンジル-メチル-アミノ)-エトキシ]-2,6-ジメチル-フェニル}-ピリジン-2-イル-アミン、2-[4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3,5-ジメチル-フェノキシ]-アセタミド 6-[4-(2-アミノ-エトキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-イソプロピル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、2-(2,5-ジメチル-ピロリジン-1-イル)-6-[2-イソプロピル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン 6-{4-[2-(3,5-ジメチル-ペリリジン-1-イル)-エトキシ]-2-イソプロピル-フェニル}-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-イソプロピル-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-tert-ブチル-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-tert-ブチル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(2-ピロリジニル-エトキシ)-2,5-ジメチル-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2,5-ジメチル-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(2-(4-フェネチルペラジン-1-イル)-エトキシ)-2,5-ジメチル-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-シクロプロピル-4-(2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[シクロブチル-4-(2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(アリルオキシ)-2-シクロブチル-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、2-アリル-4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-シクロブチル-フェノールおよび2-アリル-4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-5-シクロブチル-フェノール 4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-5-シクロブチル-2-プロピル-フェノール 4-(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-3-シクロブチル-2-プロピル-フェノール 6-[2-シクロブチル-4-(2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ)-5-プロピル-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-シクロブチル-4-(2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ)-3-プロピル-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-シ

20

30

40

50

クロブチル-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-5-プロピル-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-シクロブチル-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-3-プロピル-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2-シクロブチル-4-(1-メチル-ピロリジン-3-イル-オキシ)-5-プロピル-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[シクロブチル-4-(1-メチル-1-ピロリジン-3-イル-オキシ)-3-プロピル-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、2-(4-ベンジルオキシ-5-ヒドロキシ-2-メトキシ-フェニル)-6-(2,5-ジメチル-ピロル-1-イル)-ピリジン 6-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-5-エトキシ-2-メトキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[5-エチル-2-メトキシ-4-(1-メチル-ペリリジン-4-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[5-エチル-2-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[2,5-ジメトキシ-4-(1-メチル-ピロリジン-3-イル-オキシ)-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミン、6-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-5-エチル-2-メトキシ-フェニル]-ピリジン-2-イル-アミンが挙げられる。

【0964】

例示的なNMDA受容体アンタゴニストとして、(+)-(1S,2S)-1-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-ペリリジノ)-1-プロパノール、(1S,2S)-1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-ペリリジノ)-1-プロパノール、(3R,4S)-3-(4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-ペリリジン-1-イル)-クロマン-4,7-ジオール、(1R*,2R*)-1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-2-(4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-ペリリジン-1-イル)-プロパン-1-オール-メシレートまたはその医薬上許容される酸付加塩が挙げられる。

【0965】

例示的なドーパミンアゴニストとして、ロピニロール；カルビドパまたはベンセラジド、プロモクリプリン、ジヒドロエルゴクリプチン、エチスレルジン、AF-14、アラペプチド、ベルゴリド、ピリベジルのようなL-ドパデカルボキシラーゼ阻害剤；A-68939、A-77636、ジヒドレキシン、およびSKF-38393のようなドーパミンD1受容体アゴニストカルベルゴリン、リスリド、N-0434、ナキサゴリド、PD-118440、プラミピキソール、キンピロールおよびロピニロールのようなドーパミンD2受容体アゴニスト；DPDMSおよびドベキサミンのようなドーパミン/β-アドレナリン作動性受容体アゴニスト；ロキシンドールのようなドーパミン/5-HT摂取阻害剤/5-HT-1Aアゴニスト；NIH-10494のようなドーパミン/オピエート受容体アゴニスト；テルグリドのようなα2-アドレナリン作動性アンタゴニスト/ドーパミンアゴニスト；エルゴリンおよびタリベキソールのようなα2-アドレナリン作動性アンタゴニスト/ドーパミンD2アゴニスト；GBR-12909、GBR-13069、GYKI-52895、およびNS-2141のようなドーパミン摂取阻害剤；セレジリン、N-(2-ブチル)-N-メチルプロパルギルアミン、N-メチル-N-(2-ペンチル)-プロパルギルアミン、AGN-1133、麦角アルカロイド誘導体、ラザベミド、LU-53439、MD-280040およびモフェギリンのようなモノアミンオキシダーゼ-B阻害剤；およびCGP-28014のようなCOMT阻害剤が挙げられる。

【0966】

例示的なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、ドメピジル、1-(2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン；1-(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン；1-(1-エチル-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン；1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン；1-(2-

10

20

30

40

50

メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-[(2-メチル-4-チアゾリル)-メチル]-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(5-メチル-ベンゾ [b] チエン-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(6-メチル-ベンゾ [b] チエン-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(3, 5-ジメチル-ベンゾ [b] チエン-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(ベンゾ [b] チエン-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(ベンゾフラン-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(1-フェニルスルホニル-6-メチル-インドール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(6-メチル-インドール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(1-フェニルスルホニル-5-アミノ-インドール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(5-アミノ-インドール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; および 1-(5-アセチルアミノ-インドール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(6-キドリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(5-インドリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(5-ベンズチエニル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(6-キナゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(6-ベンズオキサゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(5-ベンゾフランニル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(5-メチル-ベンズイミダゾール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(6-メチル-ベンズイミダゾール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(5-クロロ-ベンゾ [b] チエン-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(5-アザインドール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(6-アザベンゾ [b] チエン-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(1H-2-オキソ-ピロロ [2', 3', 5, 6] ベンゾ [b] チエン-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(6-メチル-ベンゾリアゾール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(6-メチル-インドール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(6-メトキシ-ベンゾ [b] チエン-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(6-アセチルアミノ-ベンゾ [b] チエン-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 1-(5-アセチルアミノ-ベンゾ [b] チエン-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン; 6-ヒドロキシ-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジン-イル] エチル]-1, 2-ベンズイソオキサゾール; 5-メチル-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル] エチル]-1, 2-ベンズイソオキサゾール; 6-メトキシ-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル] エチル]-1, 2-ベンズイソオキサゾール; 6-アセタミド-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル] エチル]-1, 2-ベンズイソオキサゾール; 6-アミノ-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル] エチル]-1, 2-ベンズイソオキサゾール; 6-(4-モルホリニル)-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジン-イル] エチル]-1, 2-ベンズイソオキサゾール; 5, 7-ジヒドロ-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル] エチル]-6H-ピロロ [4, 5-f]-1, 2-ベンズイソオキサゾール-6-オン; 3-[2-[1-(フェニル

10

20

30

40

50

メチル) - 4 - ピペリジニル] エチル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール; 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] エチル] - 1, 2 - ベンズイソオキサゾール; 6 - フェニルアミノ - 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] エチル] - 1, 2 - ベンズイソオキサゾール; 6 - (2 - チアゾリル) - 3 - [2 - 1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] エチル] - 1, 2 - ベンズイソオキサゾール; 6 - (2 - オキサゾリル - 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] エチル] - 1, 2 - ベンズイソオキサゾール; 6 - ピロリジニル - 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] エチル] - 1, 2 - ベンズイソオキサゾール; 5, 7 - ジヒドロ - 5, 5 - ジメチル - 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] エチル] - 6 H - ピロロ [4, 5 - f] - 1, 2 - ベンズイソオキサゾール - 6 - オ
 ン; 6, 8 - ジヒドロ - 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] エチル] - 7 H - ピロロ [5, 4 - g] - 1, 2 - ベンズイソオキサゾール - 7 - オ
 ン; 3 - [2 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] エチル] - 5, 6, 8 - トリヒド
 ロ - 7 H - イソオキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 7 - オ
 ン; 1 - ベンジル - 4 - ((5, 6 - ジメトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル) メチルピペリジン、1 - ベンジル - 4 - ((5, 6 - ジメトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イリゲニル) メチルピペリジン、
 1 - ベンジル - 4 - ((5 - メトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル) メチルピペリジン、
 1 - ベンジル - 4 - ((5, 6 - ジエトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル) メチルピ
 ペリジン、1 - ベンジル - 4 - ((5, 6 - メチレンジオキシ - 1 - インダノン) - 2 -
 イル) メチルピペリジン、1 - (m - ニトロベンジル) - 4 - ((5, 6 - ジメトキシ -
 1 - インダノン) - 2 - イル) メチルピペリジン、1 - シクロヘキシルメチル - 4 - ((5, 6 - ジメトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル) メチルピペリジン、1 - (m - フル
 オロベンジル) - 4 - ((5, 6 - ジメトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル) メチルピ
 ペリジン、1 - ベンジル - 4 - ((5, 6 - ジメトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル) プロピルピペリジン、および 1 - ベンジル - 4 - ((5 - イソプロコキシ - 6 - メトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル) メチルピペリジンが挙げられる。

【0967】

例示的なカルシウムチャネルアンタゴニストとして、ジルチアゼム、オメガ - コノトキシシン G V I A、メトキシベラパミル、アメロジピン、フェロジピン、ラシジピン、およびミベフラジルが挙げられる。

【0968】

例示的な G A B A - A 受容体モジュレーターとして、クロメチアゾール; I D D B; ガボキサドール (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロイソオキサゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 3 - オール); ガナキソロン (3 α - ヒドロキシ - 3 β - メチル - 5 α - プレグナン - 20 - オン); フェンガビン (2 - [(ブチルイミノ) - 2 - クロロフェニル] メチル) - 4 - クロロフェノール); 2 - (4 - メトキシフェニル) - 2, 5, 6, 7, 8, 9 - ヘキサヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] シンノリン - 3 - オン; 7 - シクロブチル - 6 - (2 - メチル - 2 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルメトキシ) - 3 - フェニル - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン; (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - N - ({ 1 - [(2 - メチルフェニル) メチル - ベンズイミダゾール - 2 - イル] メ
 チル } - N - ペンチルカルボキシアミド; および 3 - (アミノメチル) - 5 - メチルヘキサ
 サン酸が挙げられる。

【0969】

例示的なカリウムチャネルオープナーとして、ジアゾキサイド、フルピルチン、ピナシジル、レーボクルマカリム、リルマカリヌ、クロマカリヌ、P C O - 400 および S K P - 450 (2 - [2 " (1 ", 3 " - ジオキサロン) - 2 - メチル] - 4 - (2 ' - オキソ - 1 ' - ピロリジニル) - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン) が挙げられる。

【0970】

例示的な A M P A / カイネート受容体アンタゴニストとして、6 - シアノ - 7 - ニトロキノキサリン - 2, 3 - ジ - オン (C N Q X); 6 - ニトロ - 7 - スルファモイルベンゾ

10

20

30

40

50

[f] キノキサリン-2, 3-ジオン (NBQX) ; 6, 7-ジニトロキノキサリン-2, 3-ジオン (DNQX) ; 1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-7, 8-m-エチレンジオキシ-[5H-2, 3-ベンゾジアゼピン塩酸 ; および 2, 3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイルベンゾ-[f] キノキサリンが挙げられる。

【0971】

例示的なナトリウムチャンネルアンタゴニストとして、アジュマリン、プロカインアミド、フレカイニドおよびリルゾールが挙げられる。

【0972】

例示的なマトリックス-メタロプロテアーゼ阻害剤として、4-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニルアミノ]テトラヒドロピラン-4-カルボン酸ヒドロキシアミド ; 5-メチル-5-(4-(4'-フルオロフェノキシ)-フェノキシ)-ピリミジン-2, 4, 6-トリオン ; 5-n-ブチル-5-(4-(4'-フルオロフェノキシ)-フェノキシ)-ピリミジン-2, 4, 6-トリオンおよびプリノミスタットが挙げられる。

10

【0973】

ポリ(ADPリボース)ポリメラーゼ(PARP)は、DNAストランド単一破損によって活性化されて、NADからポリ(ADPリボース)を合成する豊富な核酵素である。通常の条件下で、PARPは、核中のDNA修復酵素の活性化および動員を介する酸化的ストレスによって引き起こされた塩基切除修復に関与する。かくして、PARPは細胞壊死およびDNA修復において役割を演じる。PARPは、炎症を媒介するサイトカイン発現の調節にやはり参画する。(病理学的傷への急性過剰曝露によるなどして)DNA損傷が過剰である条件下では、PARPは過剰に活性化され、その結果、NAB枯渇によって特徴付けられる細胞-ベースのエネルギー喪失がもたらされ、ATP消費、細胞の壊死、組織負傷、および器官損傷/喪失に導かれる。次いで、アデノシン三リン酸を低下させ、PARP阻害剤によって防止できる細胞死滅に寄与するニコチンアミノアデニン三リン酸(NAD⁺)(ATP; Cosi and Marien, Ann. N. Y. Acad. Sci., 890:227, 1999)を枯渇させることによって、PARPは神経変性に寄与すると考えられる。例示的なPARP阻害剤はSouthan and Szabo, Current Medicinal Chemistry, 10:321, 2003に見出すことができる。

20

30

【0974】

p38 MAPキナーゼおよびc-jun-N-ターミナルキナーゼの例示的な阻害剤は、PD 169316 イソメリックPD 169316、SB203580、SB202190、SB220026、およびRWJ67657のようなピリジルイミダゾールを含む。他のものは、その引用により援用する、米国特許第6, 288, 089号に記載されている。

【0975】

例示的な具体例において、MSを治療し、または予防するための組合せ療法は、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物、およびAvonex(登録商標)(インターフェロンβ-1a)、Tysabri(登録商標)(ナタリズマブ)、またはFumaderm(登録商標)(BG-12/経口フマレート)の1以上を含む。

40

【0976】

もう1つの具体例において、糖尿病性神経障害またはそれに関連する疾患を処置または予防するための組合せ療法は、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物、および三環抗鬱剤(TCA)(例えば、イミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミンおよびノルトリプチリンを含む)、セロトニン摂取阻害剤(SSRI)(例えば、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラレン、およびシタロプラムを含む)、および抗癲癇薬物(AED)(例えば、ガバペンチン、カルバマゼピン、およびトピミレートを含む)の1以上を含む。

【0977】

50

もう1つの具体例において、本発明は、高用量のサーチュイン活性化化合物および少なくとも1つのHDAC I / II 阻害剤を含む組合せを用いて、ポリグルタミン疾患を処置または予防するための方法を提供する。HDAC I / II 阻害剤の例はヒドロキサム酸、環状ペプチド、ベンズアミド、短鎖脂肪酸、およびデプデシンを含む。

【0978】

ヒドロキサム酸およびヒドロキサム酸誘導体の例は、限定されるものではないが、トリコスタチンA (TSA)、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA)、オキサムフラチン、スベリンビスヒドロキサム酸 (SBHA)、m-カルボキシ-桂皮酸ビスヒドロキサム酸 (CBHA)、バルプロ酸およびピロキサミドを含む。TSAは抗真菌抗生物質として単離されており (Tsujiら、(1976) J. Antibiot (Tokyo) 29:1-6)、哺乳動物HDACの優れた阻害剤であることが判明した (Yoshidaら (1990) J. Biol. Chem. 265:17174-17179)。TSA-抵抗性細胞系が改変されたHDACを有するという発見は、この酵素がTSAに対する重要な標的であるという証拠である。他のヒドロキサム酸ベースのHDAC阻害剤、SAHA、SBHA、およびCBHAは、イン・ビトロまたはイン・ビボにてマイクロモラー濃度以下においてHDACを阻害できる合成化合物である。Glickら (1999) Cancer Res. 59:4392-4399。これらのヒドロキサム酸ベースのHDAC阻害剤は、全て、必須の構造的特徴を保有する：疎水性メチレンスパー (例えば、長さが6炭素) を介して、末端疎水性基 (例えば、ベンゼン環) に結合されたもう1つの極性部位に連結された極性ヒドロキサム末端。そのような必須の特徴を有する開発された化合物は、HDAC阻害剤として用いることができるヒドロキサム酸の範囲内にやはり入る。

【0979】

HDAC阻害剤として用いられる環状ペプチドは主として環状テトラペプチドである。環状ペプチドの例は、限定されるものではないが、トラボキシニンA、アピシジンおよびデプシペプチドを含む。トラボキシニンAは、2-アミノ-8-オキソ-9, 10-エポキシ-デカノイル (AOE) 部位を含有する環状テトラペプチドである。Kijimaら (1993) J. Biol. Chem. 268:22429-22435。アピシジンは優れた広域抗原生動物活性を呈し、ナノモラー濃度においてHDAC活性を阻害する真菌代謝産物である。Darkin-Rattrayら (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93:13143-13147。デプシペプチドはChromobacterium violaceumから単離され、マイクロモラー濃度においてHDAC活性を阻害することが示されている。

【0980】

ベンズアミドの例は、限定されるものではないが、MS-27-275を含む。Saitoら (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 96:4592-4597。短鎖脂肪酸の例は、限定されるものではないが、ブチレート (例えば、酪酸、酪酸アルギニンおよび酪酸フェニル (PB))。Newmarkら (1994) Cancer Lett. 78:1-5; and Carducciら (1997) Anticancer Res. 17:3972-3973。加えて、マイクロモラー濃度においてHDACを阻害することが示されているデプデシン (Kwonら (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95:3356-3361) もまた、本明細書中に記載されたヒストンデアセチラーゼ阻害剤の範囲内に入る。

【0981】

血液凝固障害

他の態様において、高用量のサーチュイン活性化化合物を用いて、血液凝固障害 (または鬱血障害) を処置または予防することができる。本明細書中において相互交換可能に用いるように、用語「鬱血」、「血液凝固」、および「血餅形成」とは、血管収縮および凝固の生理学的特性を含めた出血の制御をいう。血液凝固は、負傷、炎症、病気、先天的欠陥、機能不全または他の破壊後に哺乳動物循環の一体性を維持するのを助ける。血餅形成

の開始の後に、血液凝固は、ある血漿プロ酵素の順次の活性化を通じてそれらの酵素形態まで進行する（例えば、Coleman, R. W. ら (eds.) Hemostasis and Thrombosis, Second Edition, (1987) 参照）。第XII因子、第XI因子、第IX因子、第X因子、第VII因子、およびプロトロンビンを含めたこれらの血漿糖蛋白質はセリンプロテアーゼのチモーゲンである。これらの血餅形成酵素のほとんどは、第VII因子および第V因子のような蛋白質補因子とで細胞膜の上に複合体に組み立てられた場合にのみ、生理学的スケールで効果的である。他の血液因子は血餅形成を調節し、局所化し、あるいは血餅を溶解させる。活性化されたプロテインCは、プロ凝固成分を不活化する特異的酵素である。カルシウムイオンは、成分反応の多くに参与する。血液行後は内因性経路に従い、そこでは、蛋白質構成要素の全てが血液中に存在し、あるいは外因性経路に従い、そこでは、細胞膜蛋白質組織因子が臨界的な役割を演じる。フィブリノーゲンがトロンビンによって切断されて、フィブリンを形成する場合に、血餅形成が残る。血餅は、活性化された血小板およびフィブリンから構成される。

【0982】

さらに、血餅の形成は負傷の場合の出血を制限する（鬱血）のみならず重要な動脈または静脈の閉塞によるアテローム性動脈硬化症の関係で深刻な器官損傷および死滅に導き得る。血栓症は、かくして、誤った時間および場所における血餅形成である。それは、循環血液蛋白質（凝固因子）、血液細胞（特に血小板）、および負傷した血管壁のエレメントの間の複雑かつ調節された生化学的反応のカスケードを含む。

【0983】

従って、本発明は、末梢動脈病または肺塞栓症による心筋梗塞、発作、手足の喪失のような血液凝固障害を予防または治療するための、血餅の形成を阻害することを狙った抗凝固および抗血栓治療を提供する。

【0984】

本明細書中で相互交換可能に用いるように、「鬱血を調節するまたは鬱血の調節」および「鬱血を調節するまたは鬱血の調節」は、鬱血の誘導（例えば、刺激または増加）、ならびに鬱血の阻害（例えば、低下または減少）を含む。

【0985】

1つの態様において、本発明は、高用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、被験体において鬱血を低下または阻害する方法を提供する。本明細書中に開示された組成物および方法は、血栓障害の処置または予防で有用である。本明細書中で用いるように、用語「血栓障害」は、過剰のまたは望まない凝固または鬱血活性、または過剰凝固可能状態によって特徴付けられるいずれの障害または疾患も含む。血栓障害は、血小板接着および血栓形成を含む疾患または障害を含み、血栓を形成する増大した性質、例えば、血栓の増大した数、若い年齢における血栓症、血栓症に向けての家族的傾向、および異常な部位における血栓症として発現され得る。血栓障害の例は、限定されるものではないが、血栓塞栓症、深静脈血栓症、肺塞栓症、発作、心筋梗塞、流産、抗トロンビンIII欠乏に関連する血栓性素因、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、活性化されたプロテインCに対する抵抗性、異常なフィブリノーゲン血症、フィブリン溶解障害、ホモシステイン尿症、妊娠、炎症性障害、骨髄増殖障害、アテローム性硬化症、狭心症、例えば、不安定な狭心症、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、癌の転移、鎌状赤血球症、糸球体腎炎、および（例えば、ヘパリン誘導血小板減少症を含めた）薬物誘導血小板減少症を含む。加えて、高用量のサーチュイン活性化化合物を投与して、血栓事象を予防し、あるいは治療的血餅溶解、または血管形成術または外科的処置のような手法の間、またはその後には再閉塞を予防することができる。

【0986】

もう1つの具体例において、組合せ薬物養生法は、血液凝固障害またはこれらの疾患に関連する二次的疾患の処置または予防用の薬物または化合物を含むことができる。かくして、組合せ薬物養生法は、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物、および1以上の

抗凝固または抗血栓剤を含むことができる。例えば、高用量の 1 以上のサーチュイン活性化化合物を、有効量の：アスピリン、ヘパリン、および V i t K-依存性因子を阻害する経口ワルファリン、第 X および I I 因子を阻害する低分子量ヘパリン、トロンビン阻害剤、血小板 G P I I b I I I a 受容体の阻害剤、組織因子 (T F) の阻害剤、ヒト v o n W i l l e b r a n d 因子の阻害剤、鬱血（特に、凝固カスケード）に関与する 1 以上の因子の阻害剤のうちの 1 以上と組み合わせることができる。加えて、高用量の 1 以上のサーチュイン活性化化合物を、t-PA、ストレプトキナーゼ、レプチラーゼ、T N K-t-PA、およびスタフィロキナーゼのような血栓溶解剤と組み合わせることができる。

炎症病

他の態様において、高用量の 1 以上のサーチュイン活性化化合物を用いて、炎症に関連する疾患または障害を処置または予防することができる。高用量の 1 以上のサーチュイン活性化化合物は、炎症の開始に先立って、炎症の開始時に、または炎症の開始後に投与することができる。予防的に用いる場合、化合物は、好ましくは、いずれかの炎症応答または徴候に先立って供される。高用量のサーチュイン活性化化合物の投与は、炎症の応答または徴候を予防し、または弱めることができる。

【0987】

例示的な炎症疾患は、例えば、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、乾癬性関節炎、変性関節病、脊椎関節症、痛風性関節炎、全身エリテマトーデス、若年性関節炎、慢性関節リウマチ、変形性骨関節炎、骨粗鬆症、糖尿病（例えば、インスリン依存性真性糖尿病、または若年開始糖尿病）、月経痙攣、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、刺激性腸症候群、クローン病、粘膜結腸炎、潰瘍性結腸炎、胃炎、食道炎、膵炎、腹膜炎、アルツハイマー病、ショック、剛直性脊椎炎、胃炎、結膜炎、膵炎（急性または慢性）、多発性器官負傷症候群（例えば、敗血症または外傷に対して二次的）、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症、発作、（例えば、心肺バイパスまたは腎臓透析による）再灌流負傷、急性糸球体腎炎、血管炎、熱的負傷（すなわち、日焼け）、壊死性腸炎、顆粒球輸血関連症候群、および／またはシェーングレン症候群を含む）皮膚の例示的な炎症性疾患は、例えば、湿疹、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、蕁麻疹、強皮症、乾癬、および急性炎症成分を伴う皮膚病を含む。

【0988】

もう 1 つの具体例において、高用量の 1 以上のサーチュイン活性化化合物を用いて、喘息、気管支炎、肺線維症、アレルギー性鼻炎、酸素毒性、気腫、慢性気管支炎、急性呼吸逼迫症候群、およびいずれもの慢性閉塞性肺病 (C O P D) を含めたアレルギーおよび呼吸器系疾患を処置または予防することができる。高用量の 1 以上のサーチュイン活性化化合物を用いて、B 型肝炎および C 型肝炎を含めた慢性肝炎感染を治療することができる。

【0989】

加えて、高用量の 1 以上のサーチュイン活性化化合物を用いて、器官-組織自己免疫疾患（例えば、レイノウ症候群）、強皮症、重症筋無力症、移植体拒絶、エンドトキシンショック、敗血症、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、全身エリテマトーデス、アジソン病、（自己免疫多腺症候群としても知られた）自己免疫多腺病、およびグラベ病のような、自己免疫疾患および／または自己免疫疾患に関連する炎症を治療することができる。

【0990】

ある具体例において、高用量の 1 以上のサーチュイン活性化化合物は、単独で、あるいは炎症を処置または予防するのに有用な他の化合物と組み合わせて摂取することができる。例示的な抗炎症剤は、例えば、ステロイド（例えば、コルチゾル、コルチゾン、フルドコロルチゾン、プレドニゾン、6 α -メチルプレドニゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾンまたはデキサメタゾン）および非ステロイド抗炎症薬物 (N S A I D S)（例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、トルメチン、イブプロフェン、メフェナミン酸、ピロキシカム、ナブメトン、ロフェコキシブ、セレコキシブ、エトドラックまたはニメスリド

10

20

30

40

50

）を含む。もう1つの具体例において、他の治療剤は抗生物質（例えば、バンコマイシン、ペニシリン、アモキシシリン、アンピシリン、セトタキシム、セフトリアキソン、セフィキシム、リファンピンメトロニダゾール、ドキシサイクリンまたはストレプトマイシン）である。もう1つの具体例において、他の治療剤はPDE4阻害剤（例えば、ロフルミラストまたはロリプラム）である。もう1つの具体例において、他の治療剤は抗ヒスタミン剤（例えば、シクリジン、ヒドロキシジン、プロメタジン、またはジフェンヒドラミン）である。もう1つの具体例において、他の治療剤は抗マラリア剤（例えば、アルテニシン、アルテムエーテル、アルツネート、クロロキンリン酸、メフロキン塩酸、ドキシサイクリンヒクレート、プログアニル塩酸、アトバクオンまたはハロファントリン）である。1つの具体例において、他の治療剤はドロトレコギンアルファである。

10

【0991】

抗炎症剤のさらなる例として、例えば、アセクロフェナック、アセメタシン、e-アセタミドカプロン酸、アセタミノフェン、アセタミノサロール、アセトアリニド、アセチルサルチル酸、S-アデノシルメチオニン、アルクロフェナック、アルクロメタゾン、アルフェンタニル、アルゲストン、アリルプロジン、アルミノプロフェン、アロキシプリン、アルファプロジン、アルミニウムビス（アセチルサリシレート）、アムシノナイド、アムフェナック、アミノクロルテノキサジン、3-アミノ-4-ヒドロキシ酪酸、2-アミノ-4-ピコリン、アミノプロピロン、アミノピリン、アミキセトリン、サルチル酸アンモニウム、アンピロキシカム、アントルメチングアシル、アニレリジン、抗ピリン、アントラフェニン、アパゾン、ベクロメタゾン、ベンダザック、ベノリレート、ベノキサプロフェン、ベンズピペリロン、ベンジダミン、ベンジルモルフィン、ベルモプロフェン、ベタメタゾン、エタメタゾン-17-バレレート、ベジトラミド、α-ビスボロール、ブルムフェナック、p-プロモアセタニリド、5-プロモサリチル酸アセテート、プロモサリゲニン、ブセチン、ブクロキシニン酸、ブコローム、ブデソニド、ブフェキサマック、ブマジゾン、ブプレノルフィン、ブタセチン、ブチブフェン、ブトルファノール、カルバマゼピン、カルピフェン、カルプロフェン、カルサラム、クロロブタノール、クロロブレドニゾン、クロルテノキサジン、コリンサリシレート、シンコフェン、シンメタシン、シラマドール、クリダナック、クロベタゾール、クロコルトロン、クロメタシン、クロニタゼン、クロニキシン、クロピラック、クロブレドノール、クローブ、コデイン、コデインメチルプロマイド、コデインリン酸、コデイン硫酸、コルチゾン、コルチバゾール、クロプロパミド、クロテサミド、シクラゾシン、デフラザコルト、デヒドロテストステロン、デソモルフィン、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-イソニコチネート、デキソキサドロール、デキストロモラミド、デキストロプロコキシフェン、デオキシコルチコステロン、デゾシン、ディラムプロミド、ディアモルフォン、ジクロフェナック、ジフェナミゾール、ジフェンピラミド、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルミザール、ジフルブレドネート、ジヒドロコデイン、ジヒドロコデイノンエノール酢酸、ジヒドロモルフィン、ジヒドロキシアルミニウムアセチルサリシレート、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチル酪酸、ジピパノン、ジプロセチル、ジピロン、ジタゾール、ドロキシカム、エモルファゾン、エンフェナミン酸、エノキソロン、エビリゾール、エプタゾシン、エテルサラート、エテンザミド、エトヘプタジン、エトキサゼン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルフィン、エトドラック、エトフェナメート、エトニタゼン、ユーゲノール、フェルピナック、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドザール、フェノプロフェン、フェンタニル、フェンチアザック、フェブラジノール、フェブラゾン、フロクタフェニン、フルアザコルト、フルクロロニド、フルフェナミン酸、フルメタゾン、フルニゾリド、フルニキシン、フルノキサプロフェン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオレゾン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルピルチン、フルブレドニデン、フルブレドニゾロン、フルプロクアゾン、フルランドレノリド、フルルビプロフェン、フルチカゾン、フォルモボルタル、フォスフォザール、ゲンチジン酸、グラフェニン、グルカメタシン、グリコールサリシレート、

20

30

40

50

グアイアズレン、ハルシンノニド、ハロベタゾール、ハロメタゾン、ハロブレドノン、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン酢酸、ヒドロコルチゾンコハク酸、ヒドロクルチゾンヘミコハク酸、ヒドロクルチゾン 2 1-リシネート、ヒドロクルチゾンシピオネート、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イブフェナック、イブプロフェン、イブプロキサム、イミダゾールサリシレート、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラック、イソフルプレドン、イソフルプレドン酢酸、イソラドール、イソメタドン、イソニキシン、イソキセバック、イソキシカム、ケトベニトン、ケトプロフェン、ケトロラック、p-ラクトフェネチド、レフェタミン、レバロルファン、レボルファノール、レボフェナシル-モルファン、ロフェンタニル、ロナゾラック、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、リシンアセチルサリシレート、マジプレドン、メクロフェナミン酸、メドリゾン、メフェナミン酸、メロキシカム、メペリジン、メブレドニゾン、メブタジノール、メサラミン、メタゾシン、メタドン、メトトリメブラジン、メチルブレドニゾロン、メチルブレドニゾロン酢酸、メチルブレドニゾロンナトリウムスクシネート、メチルブレドニゾロンスレプトネート、メチアジン酸、メトフォルイン、メトポン、モフェブタゾン、モフェゾラック、モメタゾン、モラゾン、モルフィン、モルフィン塩酸、モルフィン硫酸、モルフォリンサリシレート、ミロフィン、ナブメトン、ナルブフィン、ナロルフィン、1-ナフチルサリシレート、ナプロキセン、ナルセイン、ネフォパム、ニコモルフィン、ニフェナゾン、ニフルミン酸、ニメスリド、5'-ニトロ-2'-プロコキシアセタニリド、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ノルモルフィン、ノルピパノン、オルサランジン、オピウム、オキサセプロール、オキサメタシン、オキサプロジン、オキシコドン、オキシモルフォン、オキシフェンブタゾン、パパベレツム、パラメタゾン、パラニリン、パルサルミド、ペンタゾシン、ペリソキサール、フェナセチン、ファナドキソン、フェナゾシン、フェナゾピリジン塩酸、フェノコール、フェノペリジン、フェノピラゾン、フェノモルファン、フェニルアセチルサルシレート、フェニルブタゾン、フェニルサリシレート、フェニラミドール、ピケトプロフェン、ピミノジン、ピペブゾン、ピペリロン、ピラゾラック、ピリトラミド、ピロキシカム、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、ピログルメタシン、プロヘブタジン、ポメドール、プロパセタノール、プロペリジン、プロピラム、プロコキシフェン、プロピフェナゾン、プロクワゾン、プロチジン酸、プロキサゾール、ラミフェナゾン、レミフェンタニル、リマゾリウムメチルスルフェート、サラセタミド、サリシン、サリシルアミド、サリシルアミド O-酢酸、サリチル酸、サリシル硫酸、サルサレート、サルベリン、シメトリド、スフェンタニル、スルファサラジン、スリンダック、スーパーオキシドジスムターゼ、スプロフェン、スキシブゾン、タルニフルメート、テニダップ、テノキシカム、テロフェナメート、テトランドリン、チアリノブタゾン、チアプロフェン酸、チアラミド、チリジン、チノリジン、チキソコルトール、トルフェナミン酸、トルメチン、トラマドール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トロペシン、ビミノール、キセンブシン、キモプロフェン、ザルトプロフェン、およびゾメピラックが挙げられる。

【0992】

例示的な具体例において、高用量の 1 以上のサーチュイン活性化化合物は、炎症を処置または予防するために選択的 COX-2 阻害剤と共に投与することができる。例示的な選択的 COX-2 阻害剤は、例えば、デラコキシブ、パレコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロプロペ-1-オン、(S)-6, 8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸、2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(2H)-ピリダジノン、4-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、tert-ブチル 1-ベンジル-4-[(4-オキソピペリジン-1-イル)スルホニル]ピペリジン-4-カルボキシ

10

20

30

40

50

レート、4-〔5-(フェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル〕ベンゼンスルホンアミド、およびその塩およびプロドラッグを含む。

【0993】

潮紅

もう1つの態様において、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物は、障害の徴候である潮紅および／またはのぼせの発生または重症度を低下させるのに用いることができる。例えば、主題の方法は、癌患者において潮紅および／またはのぼせの発生または重症度を低下させるために、単独での、他の剤と組み合わせての、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物の使用を含む。他の具体例において、該方法は、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物の、閉経および閉経後婦人における潮紅および／またはのぼせの発生または重症度を低下させるための使用を提供する。

10

【0994】

もう1つの態様において、高用量のサーチュイン活性化化合物は、もう1つの薬物療法の副作用である潮紅および／またはのぼせ、例えば、薬物誘導潮紅の発生または重症度を低下させるための療法として用いることができる。ある具体例において、薬物誘導潮紅を治療および／または予防する方法は、1以上の潮紅誘導化合物および高用量の少なくとも1つのサーチュイン活性化化合物を含む処方それを必要とする患者に投与することを含む。他の具体例において、薬物誘導潮紅を処置する方法は、潮紅を誘導する1以上の化合物、および高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物を別々に投与することを含み、例えば、ここに、サーチュインー調節化合物および潮紅誘導剤は同一組成物中に処方されていない。別々の処方を用いる場合、サーチュインー調節化合物は(1)潮紅誘導剤の投与と同時に、(2)潮紅誘導剤と間歇的に、(3)潮紅誘導剤の投与に対して、ずらせて、(4)潮紅誘導剤の投与に先立って、(5)潮紅誘導剤の投与に引き続いて、および(6)その種々の組合せにて投与することができる。例示的な潮紅誘導剤は、例えば、ナイアシン、ファロキシフェン、抗鬱剤、抗精神病薬、化学治療剤、カルシウムチャネルブロッカー、および抗生物質を含む。

20

【0995】

1つの具体例において、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物を用いて、血管拡張剤または(抗コレステロール血症剤および向脂肪性剤を含めた)抗脂肪血症剤の潮紅副作用を低下させることができる。例示的な具体例において、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物を用いて、ナイアシンの投与に伴う潮紅を低下させることができる。

30

【0996】

ニコチン酸、3-ピリジンカルボン酸またはナイアシンは、例えば、商品名Nicolar(登録商標)、SloNiacin(登録商標)、Nicobid(登録商標)およびTime Release Niacin(登録商標)下で市販されている抗脂肪血症剤である。ニコチン酸は、抗脂血症、高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症のような脂肪血症障害の治療で長年用いられてきた。この化合物は、長年、望ましい高密度リポ蛋白質または「HDLコレステロール」を増加させつつ、ヒトの身体中で全コレステロール、低密度リポ蛋白質または「LDLコレステロール」、トリグリセリドおよびアポリポ蛋白質a(Lp(a))を低下させる有益な効果を呈することが知られていた。

40

【0997】

典型的な用量は、毎日約1グラムないし約3グラムの範囲である。ニコチン酸は、通常、選択された投与形態に応じて、食事の後に1日当たり2ないし6回投与される。ニコチン酸は、2つの投与形態にて現在は商業的に入手可能である。1つの投与形態は、1日当たり3または4回投与すべき即時または迅速放出増剤である。即時放出(「IR」)ニコチン酸処方、一般には、節食後約30ないし60分以内にそのニコチン酸のほとんど全てを放出する。他の投与形態は、一日当たり2ないし4回の投与に適した持続放出形態である。IR処方とは対照的に維持放出(「SR」)ニコチン酸処方、節食後12または24時間のように延長された期間にわたってニコチン酸の治療レベルを維持するために、特定の時間間隔にわたって吸収用の有意な量の薬剤を血流に放出するように設計される。

50

【0998】

本明細書中で用いるように、用語「ニコチン酸」は、ニコチン酸、あるいは身体がニコチン酸に代謝し、かくして、ニコチン酸と実質的に同一の効果を生じるニコチン酸それ自体以外の化合物を含むことを意味する。ニコチン酸のそれと同様な効果を生じる例示的な化合物は、例えば、ニコチルアルコールタルタレート、d-グルチトールヘキサニコチネート、ニコチン酸アルミニウム、ニセリトロールおよびニコチン酸d, l-アルファートコフェリルを含む。各そのような化合物は、総称して、「ニコチン酸」と本明細書中では言う。

【0999】

もう1つの具体例において、本発明は、低下した潮紅副作用を持つ高脂血症を治療および／または予防する方法を提供する。該方法は、治療上有効利用のニコチン酸および高用量の1以上のサーチ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工程を含む。例示的な具体例において、ニコチン酸および／またはサーチインー調節化合物は夜間に投与することができる。

もう1つの代表的な具体例において、該方法は、ラロキシフェンの潮紅副作用を低下させるための、高用量の1以上のサーチイン活性化化合物の使用を含む。ラロキシフェンは、身体中のある場所においてはエストロゲンのように作用するが、ホルモンではない。それは閉経に到達した婦人において骨粗鬆症を予防するのを助ける。骨粗鬆症は、骨を徐々に薄く、脆く、もっとありそうには破壊させる。エビスタフェン(Evista)は、閉経と共に起こる骨質量の喪失を遅くし、骨粗鬆症による脊椎骨折の危険性を低下させる。ラロキシフェンの普通の副作用はのぼせ(発汗および潮紅)である。これは、閉経のために既にのぼせを有する婦人で不快なものであり得る。

【1000】

もう1つの代表的な具体例において、該方法は、抗鬱剤または抗精神病剤の潮紅副作用を低下させるための、高用量の1以上のサーチイン活性化化合物の使用を含む。例えば、高用量のサーチイン活性化化合物は、セロトニン再摂取阻害剤、5HT₂受容体アンタゴニスト、抗痙攣剤、ノルエピネフリン再摂取阻害剤、 α -アドレノ受容体アンタゴニスト、NK-3アンタゴニスト、NK-1受容体アンタゴニスト、PDE4阻害剤、ニューロペプチドY5受容体アンタゴニスト、D4受容体アンタゴニスト、5HT_{1A}受容体アンタゴニスト、5HT_{1D}受容体アンタゴニスト、CRFアンタゴニスト、モノアミンオキシダーゼ阻害剤または鎮痛剤-催眠薬と組み合わせて用いることができる(別々にまたは一緒に投与される)。

【1001】

ある具体例において、高用量の1以上のサーチイン活性化化合物は、潮紅を低下させるためセロトニン再摂取阻害剤(SRI)での治療の一部として用いることができる。ある好ましい具体例において、SRIはフルオキセチノイド(フルオキセチン、ノルフルオキセチン)またはノファゾドノイド(ネファゾトセン、コドロキシノファゾドン、オキソノファゾドン)のような選択的セロトニン再摂取阻害剤(SSRI)である。他の例示的なSSRIはブロキセチン、ベンラファキシン、ミルナシプラン、シタロプラム、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリンを含む。また、高用量の1以上のサーチイン活性化化合物は、(ジアゼトキシド、クロナゼパム、クロルアゼパート、クロバザム、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパムおよびプラゼパムのような)ベンゾジアゼピン、ゾルピデム、およびバルビツレートよりなる群から選択されるような鎮痛剤-催眠薬での治療の一部と用いることもできる。さらに他の具体例において、高用量の1以上のサーチイン活性化化合物は、ブスピオン、フレシノキサン、ゲピロンおよびイスパピロンよりなる群から選択されるような5-HT_{1A}受容体部分アゴニストでの治療の一部として用いることもできる。また、高用量の1以上のサーチイン活性化化合物は、第三級アミントリサイクリックおよび第二級アミントリサイクリックから選択されるようなノルエピネフリン再摂取阻害剤での治療の一部として用いることもできる。例示的な第三級アミントリサイクリックはアミトリプチリン、クロミプラミド、ドキセピン、イミ

プラミンおよびトリミプラミンを含む。例示的な第二級アミントリサイクリックはアモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチンおよびプロトリプチリンを含む。ある具体例において、高用量の1以上のサーチェイン活性化化合物は、イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミン、セレグリンおよびモクロベニドよりなる群から選択されるようなモノアミノキシダーゼ阻害剤での治療の一部として用いることもできる。

【1002】

なおもう1つの代表的な具体例において、高用量の1以上のサーチェイン活性化化合物は、シクロフォスファミド、タモキシフェンのような化学療法剤の潮紅副作用を低下させることができる。

【1003】

もう1つの具体例において、高用量の1以上のサーチェイン活性化化合物を用いて、アムロジピンのようなカルシウムチャネルブロッカーの潮紅副作用を低下させることができる。

【1004】

もう1つの具体例において、高用量の1以上のサーチェイン活性化化合物を用いて、抗生物質の潮紅副作用を低下させることができる。例えば、高用量の1以上のサーチェイン活性化化合物は、レボフロキサシンと組み合わせて用いることができる。レボフロキサシンは、罹患性細菌によって引き起こされた洞、皮膚、肺、耳、気道、骨、および関節の感染を治療するのに用いられる。また、レボフロキサシンは、他の抗生物質に対して抵抗性のものを含めた泌尿器系感染、ならびに前立腺炎を治療するのに頻繁に用いられる。レボフロキサシンは、*E. coli*、*Campylobacter jejuni*、および *Shigella* 細菌によって引き起こされた感染性下痢を治療するのに効果的である。レボフロキサシンは、乳腺炎を含めた種々の産科感染を治療するのにも用いることができる。

【1005】

眼の障害

本発明の1つの態様は、高用量の1以上のサーチェイン活性化化合物を患者に投与することによって、視覚損傷を阻害し、低下させ、またはそうでなければ治療する方法である。

【1006】

本発明のある態様において、視覚損傷は、視神経または中枢神経系に対する損傷によって引き起こされる。特別な具体例において、視神経損傷は、緑内障によって生じたもののような、高い眼内圧力によって引き起こされる。他の特別な具体例において、視神経損傷は、視神経遠のような感染または免疫（例えば、自己免疫）応答にしばしば関連する神経の膨潤によって引き起こされる。

【1007】

緑内障は、視野の欠陥、視覚ディスクのカッピング、および視神経損傷に関連する障害のグループを記載する。これらは、普通、緑内障性視神経障害という。ほとんどの緑内障は通常、必ずしもではないが、眼内圧力の上昇に関連する。緑内障の例示的形態は、緑内障および全層角膜移植、急性閉塞隅角、慢性閉塞隅角、慢性開放隅角、隅角後転、無水晶体、および偽水晶体、薬物誘導、前房出血、眼内腫瘍、若年性、レンズ粒子、低張力、悪性、新生血管、水晶体融解、水晶体後線維、色素性、プラトー虹彩、原発性先天性、原発性開放角度、偽剥奪、二次的先天性、成人疑惑、片側性、ブドウ膜炎、眼高血圧、眼低緊張、ポスナー-シロスマン症候群および眼高血圧&原発性開放隅角緑内障における強膜拡張を含む。

【1008】

また、眼内圧力は、水晶体超音波吸引術（すなわち、白内障外科的処置）のような種々の外科的手法、および人工レンズのような構造体の移植によっても増加させることができる。加えて、特に、脊髄外科的処置、または患者を長時間伏臥とするいずれかの外科的処

10

20

30

40

50

置は、増大した眼間圧力に導きかねない。

視神経炎（ON）は、視神経の炎症であって、急性視覚喪失を引き起こす。それは、ONが最初に存在するMS患者の15ないし25%のように多発性硬化症（MS）と大いに関連しており、ON患者の50ないし75%はMSと診断される。また、ONは感染（例えば、ウィルス感染、髄膜炎、梅毒）、（例えば、ワクチンからの）炎症、浸潤、および虚血症にも関連する。

【1009】

視神経損傷に至るその1つの疾患は前方虚血性視神経障害（AION）である。2つのタイプのAIONがある。動脈AIONは巨細胞動脈炎（血管炎）によるものであり、急性視覚喪失に導く。非動脈AIONは、巨細胞動脈炎によるもの以外の虚血性視神経障害の全ての場合を含む。AIONの病理生理学は明らかでないが、それは炎症および虚血メカニズムを共に取り込んでいるようである。

10

【1010】

視神経に対する他の損傷は、典型的には、脱ミエリン、炎症、虚血症、トキシン、または視神経に対する外傷に関連する。視神経が損傷される例示的な疾患は脱ミエリン視神経障害（視神経炎、眼球後視神経炎）、視神経鞘髄膜腫、成人視神経炎、子供視神経炎、前方虚血性視神経障害、後方虚血性視神経障害、圧迫性視神経障害、乳頭水腫、偽乳頭水腫、および毒性／栄養性視神経障害を含む。

【1011】

視覚喪失に関連する他の神経学的疾患は、視神経に対する損傷に直接的に関連するものではないが、弱視、ベル麻痺、慢性進行性外眼筋麻痺、多発性硬化症、脳偽腫瘍および三叉神経痛を含む。

20

【1012】

本発明のある態様において、視覚損傷は網膜損傷によって引き起こされる。特別な具体例において、網膜損傷は、眼への血流の乱れ（例えば、アテローム性動脈硬化症、血管炎）によって引き起こされる。特別な具体例において、網膜損傷は黄斑の破壊（例えば、滲出性または非滲出性黄斑変性）によって引き起こされる。

【1013】

例示的な網膜病は滲出性年齢関連黄斑変性、非滲出性年齢関連黄斑変性、網膜エレクトロニック補綴およびRPE移植年齢関連黄斑変性、急性多病巣板金状色素上皮症、急性網膜壊死、ベスト病、分岐網膜動脈閉塞、分岐網膜静脈閉塞、眼関連および関連自己免疫目膜障害、中枢網膜動脈閉塞、中枢網膜静脈閉塞、中枢重症脈略網膜障害、イールズ病、上黄斑膜、格子変性、マクロ動脈瘤、糖尿病性黄斑浮腫、アービンーガス黄斑浮腫、黄斑穴、網膜下新生血管膜、散漫片側性亜急性神経網膜炎、非偽無水晶体嚢様黄斑浮腫、推定眼ヒストプラズマ症症候群、滲出性網膜剥離、術後網膜脱離、増殖性網膜脱離、破裂性網膜脱離、牽引網膜脱離、色素性網膜炎、CMV網膜炎、網膜芽細胞腫、早まった網膜障害、バードショット網膜障害、バックグラウンド糖尿病性網膜障害、増殖性糖尿病性網膜障害、異常ヘモグロビン症網膜障害、ブルツシャー網膜障害、バルサバ網膜障害、若年性網膜分離、老人性網膜分離、ターソン症候群およびホワイトドット症候群を含む。

30

【1014】

他の例示的な病気は細菌感染（例えば、結膜炎、角膜炎、肺炎、梅毒、淋病）、ウィルス感染（例えば眼単純疱疹ウイルス、水痘－带状疱疹ウイルス、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に対して二次的な進行性外目膜壊死、またはHIV関連および他の免疫不全関連眼病を含む。加えて、眼病は真菌感染（例えば、Candida chorooiditis、ヒストプラズマ症）、原生動物感染（例えば、トキソプロズマ症）および眼トキソカラ症およびサルコイドーシスのような他の病気を含む。

40

【1015】

本発明の1つの態様は、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物を治療を必要とする被験体に投与することによって、化学療法薬物（例えば、神経毒性薬物、ステロイドの

50

ような眼内圧を上昇させる薬物)での治療を受けている被験体において視覚損傷を阻害し、低下させ、または治療する方法である。

【1016】

本発明のもう1つの態様は、高用量の1以上のサーチイン活性化化合物を治療を必要とする被験体に投与することによって、脊髄外科的処置のような伏臥位置で行われる眼または他の外科的処置を含めた外科的処置を受けている被験体において視覚損傷を阻害し、低下させ、または治療する方法である。眼の外科的処置は白内障、虹彩切開およびレンズ置換を含む。

【1017】

本発明のもう1つの態様は、高用量の1以上のサーチイン活性化化合物を治療を必要とする被験体に投与することによって、白内障、ドライアイ、網膜損傷などを含めた年齢関連眼病の阻害および予防処置を含めた治療である。

【1018】

白内障の形成は、上昇したレベルの抗酸化剤アスコルビン酸およびグルタチオン、増大した脂質、アミノ酸および蛋白質の酸化、増大したナトリウムおよびカリウムのような、眼のレンズにおけるいくつかの生化学的变化に関連する。血管を欠如するレンズは眼の前方部分における細胞外流体中に浮かせている。アスコルビン酸、グルタチオン、ビタミンE、セレン、培養フラボノイドおよびカロテノイドのような栄養素が、レンズの透明性を維持するのに必要とされる。低レベルのセレンの結果、フリーラジカル誘導過酸化水素の増加がもたらされ、これは、セレン依存性抗酸化剤酵素グルタチオンペルオキシターゼによって中和される。レンズ保護グルタチオンペルオキシターゼは、アミノ酸のレチオニン、システイン、グリシンおよびグルタミン酸にやはり依存している。

【1019】

白内障は、ラクトース、単糖のガラクトースおよびグルコースから構成される二糖を含有する乳製品に見出されるガラクトースを適切に代謝できないことによりやはり発生し得る。白内障は、もし早期に検出され、代謝的に修正されれば、予防し、遅延し、示し、おそらくは逆行さえできる。

【1020】

網膜損傷は、とりわけ、緑内障、糖尿病性網膜障害および年齢関連黄斑変性(AMD)におけるフリーラジカル開始反応に帰される。眼は中枢神経系の一部であって、限定された再生能力を有する。網膜は、最高濃度のポリ不飽和脂肪酸(PFA)を含有する多数の神経細胞から構成され、酸化を蒙り易い。フリーラジカルは、眼、および光を視覚インパルスに変換するのに必要なエネルギーを発生させる棹体および垂体中のミトコンドリアに入るUV光によって生じる。フリーラジカルは、さらなるフリーラジカルを増殖させるヒドロキシルまたはペルオキシドラジカルによるPFAの過酸化を引き起こす。フリーラジカルは、網膜組織に対して一時的なまたは永久的な損傷を引き起こす。

【1021】

緑内障は、通常は、網膜神経線維に対する永久的な損傷をもたらす上昇した眼内圧力(IOP)を引き起こす障害であるとみなされているが、全ての緑内障の症例の6番目は上昇したIOPを発生しない。この障害は、今日、低下した血管灌流および神経毒性因子の増加のうちの1つとして検知される。最近の研究は、眼におけるグルタメート、酸化窒素およびペルオキシナイトライトの上昇したレベルを、網膜神経節細胞の死滅の原因としてカンレンツケテイル。神経保護剤は緑内障のケアの将来であろう。例えば、酸化窒素シンターゼ阻害剤は、ペルオキシナイトライトの酸化窒素およびスーパーオキシドからの形成をブロックする。最近の研究において、アミノグアニジン、酸化窒素シンターゼ阻害剤で処理された動物は網膜神経節細胞の喪失の低下を有した。眼における酸化窒素は多くの組織における細胞傷害性、および中枢神経系における神経毒性を引き起こしたと結論された。

【1022】

根底にある血管が、主として、微小動脈瘤および網膜内出血よりなる微小血管異常を発

生する場合に、糖尿病性網膜障害は起こる。酸化代謝産物は、糖尿病性網膜障害の病因に関与し、フリーラジカルは、増強された増殖活性に導く成長因子の生成を増大させる。血管の内皮細胞によって生じた酸化窒素は、平滑筋細胞を緩和させ、その結果、血管のセグメントが膨張する。網膜の虚血症および低酸素症は、動脈基底膜の厚化、内皮増殖、および周皮細胞の消失後に起こる。不適切な酸素処理は毛細管の遮断または灌流、細動脈-細静脈シャント、緩慢な血流および酸素を放出するRBCの損なわれた能力を引き起こす。網膜組織の脂質過酸化もフリーラジカル損傷の結果として起こる。

【1023】

黄斑は我々の急性中枢視覚を担い、光-検知細胞（網膜垂体）から構成され、他方、下にある網膜色素上皮（RPE）および脈絡膜は滋養物を与え、廃棄物を除去するのを助ける。RPEは網膜錐体に感光性色素に対するビタミンA基質を与え、錐体放出外側先端を消化する。RPEは高レベルのUV照射にさらされ、血管形成を阻害する因子を分泌する。脈絡膜は、栄養物を供給し、廃棄物を除去する密な黄斑ネットワークを含有する。

【1024】

AMDにおいて、放出された錐体先端はRPEによって消化できなくなり、そこで、細胞は膨潤し、あまりにも多くの未消化物質を収集した後に死滅する。ドゥルーセン（DRUSEN）と呼ばれる未消化廃棄物の収集はRPEの下で形成される。光毒性損傷はRPE細胞における脂肪褐色層の蓄積を引き起こす。細胞内脂肪褐色層、およびブルッヒ膜におけるドゥルーセンの蓄積は、酸素および栄養素の網膜組織への輸送に干渉し、結局RPEおよび光受容体の機能不全に導く。滲出性AMDにおいては、血管はブルッヒ膜中の血管を介して、脈絡膜毛細管から成長し、RPEの下で成長することができ、それを脈絡膜から脱着させ、液体をリークし、またはブリードが起こる。

【1025】

日光は網膜を損傷するのを妨げる保護因子の1つである黄斑色素は、ルテインのような栄養に由来するカルテノイド、他の重要な栄養素およびゼアキサンチンについての送達ビークルとして働く脂肪黄色色素の蓄積によって形成される。ビタミンCおよびEのような抗酸化剤、βカロテンおよびルテイン、ならびに亜鉛、セレンおよび銅は、全て、健康な黄斑で見出される。滋養物の供給に加えて、これらの抗酸化剤は、黄斑変性を開始するフリーラジカル損傷に対して保護する。

【1026】

本発明のもう1つの態様は、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物を治療を必要とする被験体に投与することによって、ストレス、化学物質傷害または放射線によって引き起こされた眼に対する損傷の予防または治療である。眼に対する放射線または電磁波損傷はCRT、または日光またはUVに対する曝露によって引き起こされたものを含むことができる。

【1027】

1つの具体例において、組合せ薬物養生法は、黄斑障害、またはこれらの疾患に関連する二次的疾患の処置または予防用の薬物または化合物を含むことができる。かくして、組合せ薬物養生法は、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物、および眼の障害の治療量の1以上の治療剤を含むことができる。例えば、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物は：眼内圧力を低下させる剤、緑内障を治療するための剤、視神経炎を治療するための剤、CMV網膜障害を治療するための剤、多発性硬化症を治療するための剤、および/または抗生物質の1以上の有効量と組み合わせることができる。

【1028】

1つの具体例において、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物は、眼内圧力を低下させるための療法と組み合わせて投与することができる。療法の一つのグループは、ブロッキング水性生産を含む。例えば、局所ベータアドレナリン作動性アンタゴニスト（チモロールおよびベタキソロール）は水性生産を減少させる。局所チモロールは、1ないし2時間以内に、IOPがピーク効果を伴って30分以内に低下させる。合理的な養生法は、2用量での30分毎の1滴のチモプチック0.5%である。カルボニックアンヒドラ

10

20

30

40

50

ーゼ阻害剤、アセタゾラミドもまた、水性生産を減少させ、これは、局所ベーターアンタゴニストと組み合わせて与えるべきである。最初の用量の500mgを投与し、続いて、6時間毎に250mgを投与する。この投薬は経口、筋肉内、または静脈内にて与えることができる。加えて、アルファ2-アゴニスト（例えば、アプラクロニジン）は、水性生産を減少させることによって作用する。それらの効果は局所投与されたベーターブロッカーに対して相加的である。それらは、前房レーザー手法に続いての圧力の急な上昇を逝去するのに用いるために認可されているが、急性閉塞隅角緑内障を治療するのに効果的であると報告されている。合理的な養生法は2用量について30分毎に1滴である。

【1029】

眼内圧力を低下させるための療法の第二のグループは硝子体用量の低下を含む。高浸透圧材料を用いて、急性攻撃を治療することができる。これらの剤は、血液を高浸透圧とすることによって眼球から水を吸い出す。それをより味がよくするためにレモンジュースと混合された冷50%溶液中の1mL/kgの用量での経口グリセロールがしばしば用いられる。グリセロールは肝臓中でグルコースに変換され；糖尿病を持つ個人はグリセロールを受けたのちに、もし高グリセロール血症になればさらなるインスリンを必要とするであろう。経口イソソルバイドは、急性閉塞隅角緑内障を持つ患者に対して浸透圧剤としてやはり用いることができる代謝的に不活性なアルコールである。通常の用量は経口的に摂取される100gである（45%の220cc）。この不活性なアルコールはイソソルバイドジニトレート、狭心症で、および鬱血性心不全で用いられるニトレートベースの心臓投薬と混同すべきでない。1.0ないし1.5mg/kgの用量の静脈内マンニトールも効果的であり、悪心および嘔吐を持つ患者においてよく許容されている。これらの高浸透圧剤は鬱血性心不全の病歴をもついずれの患者においても注意深く用いられるべきである。

【1030】

療法の第三のグループは、眼からの水の流出を容易とすることを含む。縮瞳薬は虹彩を虹彩角膜隅角から引き出し、末梢虹彩による小柱ネットワークの閉塞を軽減するのを非助けることが手切る。ピロカルピン2%（青色の眼）～4%（茶色の眼）は最初の1ないし2時間の間、15分毎に投与することができる。より頻繁な投与またはより高い用量は全身コリン作動性クリーゼを引き起こすであろう。NSAIDsは、時々、炎症を低下させるのに用いられる。

【1031】

眼内圧力を低下させるための例示的な治療剤はALPHAGAN（登録商標）P（Allergan）（プリモニジンタルタレート眼科溶液）、AZOPT（登録商標）（Alcon）（プリンゾラミド眼科溶液）、BETAGAN（登録商標）（Allergan）（レボブノロール塩酸眼科溶液）、USP、BETIMOL（登録商標）（Vistakon）（チモロール眼科溶液）、BETOPTICS（登録商標）（Alcon）（ベタキシロールHCl）、BRIMONIDINE TARTRATE（Bausch & Lomb）、CARTEOLOL HYDROCHLORIDE（Bausch & Lomb）、COSOPT（登録商標）（Merck）（ドルゾラミド塩酸-チモロールマレイン酸眼科溶液）、LUMIGAN（登録商標）（Allergan）（ビマトプロスト眼科溶液）、OPTIPRANOLOL（登録商標）（Bausch & Lomb）（メチプラノロール眼科溶液）、TIMOLOL GFS（Falcon）（チモロールマレイン酸眼科ゲル形成溶液）、TIMOPTIC（登録商標）（Merck）（チモロールマレイン酸眼科溶液）、TRAVITAN（登録商標）（Alcon）（トラボプロスト眼科溶液）、TRUSORT（登録商標）（Merck）（ドルザラミド塩酸眼科溶液）およびXALATAN（登録商標）（Pharmacia & Upjohn）（ラタノプロスト眼科溶液）を含む。

【1032】

1つの具体例において、高用量の1以上のサーチュイン活性化化合物は、緑内障を治療および／または予防するための療法と組み合わせて投与することができる。緑内障薬物の

例は、DARANIDE（登録商標）錠剤（Merck）（ジクロロフェナミド）である。

【1033】

1つの具体例において、高用量の1以上のサーチイン活性化化合物は、視神経炎を治療および／または予防するための療法と組み合わせて投与することができる。視神経炎用の薬物の例はDECADRON（登録商標）ホスフェート注射（Merck）（デキサメタゾンナトリウムリン酸）、DEPO-MEDROL（登録商標）（Pharmacia & Upjohn）（メチルプレドニゾロン酢酸）、HYDROCORTONE（登録商標）錠剤（Merck）（ヒドロコルチゾン）、ORAPRED（登録商標）（Biomarin）（プレドニゾロンナトリウムリン酸経口溶液）およびPEDIAPRED（登録商標）（Celltech）（プレドニゾロンナトリウムリン酸，USP）を含む。

10

【1034】

1つの具体例において、高用量の1以上のサーチイン活性化化合物は、CMV網膜障害を治療および／または予防するための療法と組み合わせて投与することができる。CMV網膜障害用の治療はCYTOVENE（登録商標）（ガンクシロビルカプセルおよびVALCYTE（登録商標）（Roche Laboratories）（バルガンシクロビル塩酸錠剤）を含む。

【1035】

1つの具体例において、高用量の1以上のサーチイン活性化化合物は、多発性硬化症を治療および／または予防するための療法と組み合わせて投与することができる。そのような薬物の例はDANTRIUM（登録商標）（Procter & Gamble Pharmaceuticals）（ダントロレンナトリウム）、NOVATRONE（登録商標）（Serono）（マイトキサントロン）、AVONEX（登録商標）（Biogen Idec）（インターフェロン β -1a）、BETASERON（登録商標）（Berlex）（インターフェロン β -1b）、COPAXONE（登録商標）（Teva Neuroscience）（グラチラマー酢酸注射）およびREBIF（登録商標）（Pfizer）（インターフェロン β -1a）を含む。

20

【1036】

加えて、複数活性を有するマクロライドおよび／またはミコフェノール酸は、高用量の1以上のサーチイン活性化化合物と共投与することができる。マクロライド抗生物質はタクロリムス、サイクロスポリン、シロリムス、レベロリムス、アスコマイシン、エリスロマイシン、アジトロマイシン、クラリトロマイシン、クリンダマイシン、リンコマンシン、ジニトロマイシン、ヨサマイシン、スピラマイシン、ジアセチルーミデカマイシン、タイロシン、ロキシトロマイシン、ABT-773、テリトロマイシン、リユウコマイシン、およびリンコサミドを含む。

30

【1037】

III. 例示的なアッセイ

ある態様において、本発明は、代謝障害を処置または予防するための化合物（剤）を同定するためのスクリーニング方法を提供する。主題のスクリーニング方法によって同定された候補化合物は、それを必要とする被験体のような被験体に投与することができる。そのような治療を必要とする被験体は、肥満または糖尿病に罹った、あるいは例えば、家族履歴から予測して、これらの障害を有する、またはこれらの障害を有するようである被験体であり得る。例示的な剤は本明細書中に記載されたものである。

40

【1038】

SIRT1のようなサーチインの活性に対する化合物の効果は、例えば、前記したHowitz et al.に記載されたように、または以下のように決定することができる。例えば、サーチイン化合物を、例えば、溶液中または細胞中でイン・ビトロにて化合物と接触させることができる。1つの具体例において、サーチイン蛋白質を溶液中で化合物と接触させ、サーチインの活性、例えば、ヒストン、p53、またはその部分のような蛋白質を脱アセチル化するその能力を決定する。一般には、その生物学的活性の少

50

なくとも1つの、例えば、脱アセチル化活性が、各々、その不存在におけるよりも当該化合物の存在下でより高いまたはより低い場合に、サーチュインは化合物によって活性化または阻害される。活性化または阻害は少なくとも約10%、30%、50%、100%のファクター、（すなわち、2のファクター）、3、10、30、または100だけのものとすることができる。

【1039】

例えば、サーチュインまたはサーチュインを含有する細胞または細胞抽出物を、ヒストン、p53蛋白質、またはその部分のような脱アセチル化標的と接触させて、次いで、脱アセチル化標的のアセチル化のレベルを測定することによって、サーチュインは活性化されるか、または阻害されるかを決定することができる。より高い対照サーチュインのアセチル化のレベルに対して、テストすべきサーチュインとともにインキュベートされた標的のアセチル化のより高いレベルは、テストすべきサーチュインが活性化されたことを示す。逆に、対照サーチュインのアセチル化のレベルに対して、テストすべきサーチュインと共にインキュベートされた標的のアセチル化のより低いレベルは、テストすべきサーチュインが抑制されたことを示す。対照サーチュインは、サーチュイン活性化または一阻害化合物と接触させたことがない組換えにより生産したサーチュインであってよい。

【1040】

被験体は体重の増加、肥満、インスリン抵抗性、糖尿病または前駆的徴候またはそれ由来する疾患を有し、またはそれを発症する尤度を決定するためのアッセイも提供される。そのようなアッセイは、被験体におけるSIRT1またはAMPKのようなサーチュインのレベル活性または発現（例えば、mRNA、プレmRNAまたは蛋白質）を決定することを含むことができる。被験体におけるサーチュインの活性または発現の低いレベルは、被験体が体重増加、肥満、インスリン抵抗性、糖尿病、その前駆的徴候、またはその二次的疾患を有するか、または発症するようであることを示すようである。あるいは、被験体におけるサーチュインの活性または発現のより高いレベルは、体重喪失を有するか、またはそれを発症するよう見え、インスリン抵抗性および糖尿病のような、高体重関連病を発症することから保護されることを示すようである。他のアッセイは、サーチュインおよびAMPKの活性または発現のレベルを決定することを含む。

【1041】

また、本明細書中において、体重増加を調節し、および／またはインスリン抵抗性（または感受性）、または糖尿病を処置または予防する化合物を同定する方法が提供される。方法は、サーチュインの活性または蛋白質レベルを調節する剤を同定し、次いで、テスト剤が体重増加を調節し、および／またはインスリン抵抗性、または糖尿病を処置または予防するのに用いることができるか否かをテストすることを含むことができる。該方法の第一の工程は、サーチュインをテスト剤と接触させ、例えば、Howitz et al., supraにおいて記載されているように、サーチュイン、例えば、SIRT1の活性に対するテスト剤の効果を決定することを含む。該方法の第一の工程は、サーチュインを含む細胞をテスト剤と接触させ、次いで、サーチュインの活性または発現レベルに対するテスト剤の効果を決定することも含むことができる。サーチュインの発現レベルは、サーチュインのmRNA、プレmRNAまたは蛋白質レベルを測定することによって決定することができる。他の工程は、肥満、インスリン抵抗性、糖尿病について動物モデルにおいて剤をテストすることを含むことができる。そのような動物モデルは当該分野において良く知られている。スクリーニング方法は、さらに、該剤の毒性または有害な効果を決定する工程を含むこともできる。

【1042】

他のスクリーニングアッセイは、AMPK活性または蛋白質レベルを調節する剤を同定することを含む。AMPKを活性するが、メトフォルミン／フェンフォルミンのような、公知のAMPKアクチベーターの毒性または有害効果を有さない化合物に対する要望が存在する。

【1043】

他の具体例において、本発明は、サーチュイン調節化合物の被験体の摂取を測定し、および／またはモニターする方法を提供する。そのような方法は、サーチュインモジュレーターの治療的投与の間の進行をモニターするのに有用であろう。そのようなアッセイは、サーチュインモジュレーターを投与された個体を同定するのも用いることができる。例えば、そのようなアッセイを用いて、その運動選手の競技性能および／または持久性を増強するために、サーチュインモジュレーターを摂取した、学生運動選手、プロの運動選手、オリンピック運動選手のような個体を同定することができる。そのような方法は、個人の血液および／または尿中のサーチュインモジュレーター、またはその代謝産物の量を測定することを含む。レスベラトロールの例示的な代謝産物は、例えば、レスベラトロールモノグルクロニド、ジヒドロレスベラトロールモノスルフェート、レスベラトロールモノスルフェート、ジヒドロレスベラトロール、トランスレスベラトロール-3-グルクロニド、シスレスベラトロール-3-O-グルクロニド、シスレスベラトロール-3-O-グルコシド、トランスレスベラトロール-4'-スルフェート、トランスレスベラトロール-3, 5-ジスルフェート、トランスレスベラトロール-3, 4'-ジスルフェート、トランスレスベラトロール-3, 4', 5-トリホスフェート、およびトランスレスベラトロール-3-O-ベータ-D-グルクロニドのようなレスベラトロールグルクロニドおよびレスベラトロールスルフェート、ならびにレスベラトロールアグリコンおよび遊離トランスレスベラトロールを含む。該方法は尿、血液、唾液、組織、糞、毛髪、皮膚などのような生物学的試料を個体から入手し、該試料を分析して、サーチュイン調節化合物またはその代謝産物の存在、サーチュイン調節化合物またはその代謝産物の量、および／またはサーチュイン調節化合物またはその代謝産物のタイプを同定することを含むことができる。サーチュイン調節化合物またはその代謝産物の同定、定量および特徴付けは、例えば、液体クロマトグラフィー（LC-MS/MS）、LC-ESI-MS/MS（電子スプレーイオン化、ESI）、高速液体クロマトグラフィーダイオードアレイ検出（HPLC-DAD）、またはオンライン紫外線フォトダイオードアレイ検出およびマススペクトル検出（LC-DAD-MSおよびLC-UV-MS-MS）を含めたイムノアッセイ、クロマトグラフィー、マススペクトルスコピー（MS）のような当業者に知られた種々の方法によって達成することができる（例えば、Wangら、J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci. 829: 97-106 (2005); Uрпи-sardaら、Anal. Chem. 77: 3149-55 (2005); Wenzelら、Mol. Nutr. Food Res. 49: 472-81 (2005); Wenzelら、Mol. Nutr. Food Res. 49: 482-94 (2005); Wangら、J. Pharm. Sci. 93: 2448-57 (2004); Mengら、J. Agric. Food Chem. 52: 935-42 (2004); およびYuら、Pharm. Res. 19: 1907-14 (2002)）。ある具体例において、該方法は、分析前に生物学的試料からサーチュインモジュレーターまたはその代謝産物を抽出し、精製し、または部分的に精製することを含むことができる。他の具体例において、結果を、サーチュイン調節化合物またはその代謝産物の1以上の公知の標準と比較するのが望ましいであろう。

【1044】

なお他の具体例において、動物またはヒト被験体の細胞におけるミトコンドリア質量および／またはミトコンドリア機能を調節するのに有用な、サーチュイン調節化合物のような剤を同定するための方法（例えば、スクリーニングアッセイまたは高スループットスクリーニングのようなアッセイ）が提供される。ある具体例において、候補剤は、ミトコンドリアの質量を増加させ、および／またはミトコンドリアの機能を改良するそれらの能力についてスクリーニングされる。例示的な具体例において、本明細書中に記載された方法を用いて、例えば、サーチュイン活性化化合物のような、細胞におけるミトコンドリア質量を増加させ、および／またはミトコンドリア機能を改良する剤を同定することができる。

【1045】

1つの具体例において、ミトコンドリアの質量および／または機能を調節する剤を同定する方法は、候補剤を、ミトコンドリアを含有する細胞を含む試料と接触させ、次いで、ミトコンドリアの機能の少なくとも1つのインジケーターのレベルを決定することを含み、ここに、該剤の不存在下における該インジケーターのレベルに対してミトコンドリア機能のインジケーターのレベルを変化させる候補剤は、ミトコンドリア機能を変化させる剤を示す。

【1046】

もう1つの具体例において、ミトコンドリアの質量および／または機能を調節する剤を同定する方法は、ミトコンドリア生物発生のレギュレーターを同定することを含む。該方法は、刺激体を、ミトコンドリア生物発生を誘導するのに十分な条件下で、かつ十分な時間の間、刺激体をミトコンドリアを含有する細胞と接触させ；次いで、候補シグナリング分子の変化したレベルを検出することを含むことができ、ここに、刺激体と接触したことの無い細胞中の候補シグナリング分子のレベルに対して、ミトコンドリア生物発生を誘導する刺激体と接触された細胞における候補シグナリング分子の変化したレベルは、候補シグナリング分子がミトコンドリア生物発生のレギュレーターであることを示す。さらなる具体例において、刺激体は冷ストレス、電氣的刺激体またはアドレナリン作動性刺激体から選択される。ある他の具体例において、ミトコンドリア生物発生は、酸素消費、ミトコンドリアDNAの量、ミトコンドリア質量、またはATP生合成因子であるミトコンドリア機能インジケーターを測定することによって検出される。ある他の具体例において、候補シグナリング分子は、PGC遺伝子またはNRF遺伝子である遺伝子の活性を調節する。ある他の具体例において、候補シグナリング分子は、PGC遺伝子またはNRF遺伝子である遺伝子によって調節される。ある他の具体例において、候補シグナリング分子の変化したレベルは、核酸のレベル、ポリペプチドのレベル、および蛋白質のリン酸化のレベルである。

【1047】

ある具体例において、ミトコンドリア機能のインジケーターは、ミトコンドリア電子輸送鎖酵素であり得る。該方法は、電子輸送鎖酵素触媒活性を測定し、試料中のミトコンドリア当たりの酵素活性を測定し、試料中の蛋白質の単位当たりの酵素活性を決定し、電子輸送鎖酵素量を測定し、試料中のミトコンドリア当たりの酵素量を決定し、および／または試料中の蛋白質の単位当たりの酵素量を決定することを含むことができる。ある具体例において、ミトコンドリア電子輸送鎖酵素は、ミトコンドリア複合体I、ミトコンドリア複合体II、ミトコンドリア複合体III、ミトコンドリア複合体IV、および／またはミトコンドリア複合体Vの少なくとも1つのサブユニットを含む。ミトコンドリア複合体IVサブユニットはCOX1、COX2、またはCOX4であってよく、ミトコンドリア複合体VサブユニットはATPシンターゼサブユニット8またはATPシンターゼサブユニット6であってよい。

【1048】

他の具体例において、ミトコンドリア機能のインジケーターはミトコンドリアマトリックス成分、ミトコンドリア膜成分、および／またはミトコンドリア内膜成分であってよい。ミトコンドリア膜成分はアデニンヌクレオチドトランスロケーター(ANT)、電圧依存性アニオンチャネル(VDAC)、マレートアセパルテートシャトル、カルシウムユニporter、UCP-1、UCP-2、UCP-3(例えば、Bossら、2000 Diabetes 49:143; Klingenberg 1999 J. Bioenergetics Biomembranes 31:419)参照、ヘキソキナーゼ、末梢ベンゾジアゼピン受容体、ミトコンドリア膜間クレアチンキナーゼ、シクロフィリン、D、Bc1-2遺伝子ファミリーによってコードされたポリペプチド、トリカルボキシレートキャリアーまたはジカルボキシレートキャリアーであり得る。

【1049】

ある具体例においてミトコンドリア機能のインジケーターはクレブス回路酵素である。該方法はクレブス回路酵素触媒活性を測定し、試料中のミトコンドリア当たりの酵素活性

10

20

30

40

50

を決定し、試料中の蛋白質の単位当たりの酵素活性を決定し、クレブス回路酵素の量を決定し、試料中のミトコンドリア当たりの酵素量を決定し、および／または試料中の蛋白質の単位当たりの酵素量を決定することを含むことができる。クレブス回路の酵素はシトレートシンターゼ、アコニターゼ、イソシトレートデヒドロゲナーゼ、アルファケトグルタレートデヒドロゲナーゼ、スクシニル補酵素Aシンターゼ、スクシネートデヒドロゲナーゼ、フマラーゼまたはマレートデヒドロゲナーゼであってよい。

【1050】

他の具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータは、試料中の細胞当たりのミトコンドリア質量であってよい。ミトコンドリア質量は（ノニルアクリジンオレンジのような）ミトコンドリア選択的剤を用いて、または形態的分析によって決定することができる。ある具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータは、蛍光試薬のようなミトコンドリア選択的試薬を用いて決定することができる、試料中の細胞当たりのミトコンドリアの数であってよい。

【1051】

他の具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータは、試料中の細胞当たりのミトコンドリアDNA（「mtDNA」）の量であってよい。細胞当たりのミトコンドリアDNAの量は、絶対的（例えば、細胞当たりのmtDNAの質量）または相対的（例えば、核DNAに対するmtDNAの割合）項目で測定し、および／または表現することができる。ある具体例において、ミトコンドリアDNAは、プライマーのミトコンドリアDNAへのハイブリダイゼーションを可能とするのに十分な条件下、かつ十分な時間の間、ミトコンドリアDNAを含有する生物学的試料を、ミトコンドリアDNAに存在する配列に対して相補的であるヌクレオチド配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーと接触させ；次いで、ミトコンドリアDNAへのプライマーのハイブリダイゼーションを検出し、それから、ミトコンドリアDNAを定量することによって測定される。ある具体例において、検出工程は、ポリメラーゼ鎖反応、オリゴヌクレオチドプライマー延長アッセイ、リガーゼ鎖反応、または制限断片長多形分析であり得る技術を含む。ある具体例において、ミトコンドリアDNAは、プライマーのミトコンドリアDNAへのハイブリダイゼーションを可能とする条件下で、かつそれに十分な時間の間、増幅されたミトコンドリアDNAを含有する試料を、増幅されたミトコンドリアDNAに存在する配列に対して相補的であるヌクレオチド配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーと接触させ；次いで、プライマーのミトコンドリアDNAへのハイブリダイゼーションを測定し、それから、ミトコンドリアDNAを定量することによって測定される。ある具体例において、検出の工程は、ポリメラーゼ鎖反応、オリゴヌクレオチドプライマー延長アッセイ、リガーゼ鎖反応、または制限断片長多形分析であり得る技術を含む。ある具体例において、ミトコンドリアDNAは、ポリメラーゼ鎖反応、転写増幅系または自己維持配列複製であり得る技術を用いて増幅される。ある具体例において、ミトコンドリアDNAは、プライマーのミトコンドリアDNAへのハイブリダイゼーションを可能とするのに十分な条件下で、かつそれに十分な時間の間、ミトコンドリアDNAを含有する生物学的試料を、ミトコンドリアDNAに存在する配列に対して相補的であるヌクレオチド配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーと接触させ；次いで、生成物を生じさせるためのプライマーのミトコンドリアDNAへのハイブリダイゼーションおよび延長を検出し、それから、ミトコンドリアDNAを定量することによって測定される。ある具体例において、比較する工程は、プライマーのミトコンドリアDNAへのハイブリダイゼーションを可能とするのに十分な条件下で、かつそれに十分な時間の間、増幅されたミトコンドリアDNAを含有する試料を、増幅されたミトコンドリアDNAに存在する配列に相補的なヌクレオチド配列を有するヌクレオチドプライマーと接触させ；次いで、生成物を生じさせるためのプライマーのミトコンドリアDNAへのハイブリダイゼーションおよび延長を検出し、それから、ミトコンドリアDNAを定量することによってミトコンドリアDNAを測定することを含む。ある具体例において、ミトコンドリアDNAは、定量的かつ競合的PCR（Ahmedら、Bio Techniques 26:290-300, 1999）を含めたポリメラーゼ鎖反応（

10

20

30

40

50

PCR)、転写増幅系または自己維持配列複製であり得る技術を用いて増幅される。ある具体例において、試料中のミトコンドリアDNAの量はオリゴヌクレオチドプライマー延長アッセイを用いて決定される。他の具体例において、ミトコンドリアDNAの量は、二本鎖核酸に結合する検出可能に標識された化合物(例えば、臭化エチジウム)の存在下で、試料を臭化セシウムグラジエントに付して、それを核DNAから分離し(例えば、(Welterら、Mol. Biol. Rep. 13:17-120, 1988参照)、次いで、ミトコンドリアおよび核DNAに対応する相対的および/または絶対的シグナルを比較することによって決定される。

【1052】

他の具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータは、試料中の細胞当たりのATPの量である。該方法は、試料中のミトコンドリア当たりのATPの量を測定し、試料中の単位蛋白質当たりのATPの量を測定し、試料中の単位ミトコンドリア質量当たりのATPの量を測定し、試料中の単位ミトコンドリア蛋白質あたりのATPの量を測定することを含むことができる。ある具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータは、試料中のATP合成の速度、またはATP生合成因子である。該方法は、ATP生合成因子触媒活性を測定し、試料中のミトコンドリア当たりのATP生合成因子活性を決定し、試料中の単位ミトコンドリア質量当たりのATP生合成因子活性を決定し、試料中の蛋白質の単位当たりのATP生合成因子活性を決定し、ATP生合成因子の量を測定し、試料中のミトコンドリア当たりのATP生合成因子の量を決定し、および/または試料中の蛋白質の単位当たりのATP生合成因子の量を決定することを含むことができる。

【1053】

他の具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータは以下：フリーラジカル生成、反応性酸素種、蛋白質ニトロシル化、蛋白質カルボニル修飾、DNA酸化、mtDNA酸化、蛋白質酸化、蛋白質カルボニル修飾、蛋白質のマロンジアルデヒドアダクト、グリコキシデーション産物、リポキシデーション産物、8'-OH-グアノシンアダクト、BARS、上昇した細胞内カルシウムに対する細胞応答、および/または少なくとも1つのアポトゲンに対する細胞応答の内の1以上であってよい。ある具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータは酸素消費であり、これは、種々の公知の方法のいずれかに従って決定することができる(例えば、Wuら、1999 Cell 98:115; Liら、1999 J. Biol. Chem. 274:17534)。

【1054】

機能的ミトコンドリアは、ミトコンドリアDNA(mtDNA)に位置するミトコンドリア遺伝子によって、および環状ミトコンドリアゲノムに位置しないミトコンドリア外遺伝子(例えば、核遺伝子)によってコードされた遺伝子産物を含有する。16.5kbのmtDNAは22のtRNA、2つのリボソームRNA(rRNA)および電子輸送鎖(ETC)の13の酵素、精巧なマルチ複合体ミトコンドリアアセンブリーをコードし、ここに、例えば、呼吸酸化的リン酸化が起こる。ミトコンドリアの構造的および機能的蛋白質の圧倒的に大部分は、ミトコンドリア外の、ほとんどの場合は、おそらくは核遺伝子によってコードされる。従って、ミトコンドリアおよびミトコンドリア外遺伝子は、代謝産物、異化産物、基質、前駆体、補因子などを含めた、遺伝子産物およびそれらの下流中間体を介して直接的または間接的に相互作用することができる。ミトコンドリア機能の変化、例えば、損なわれた電子輸送活性、欠陥がある酸化的リン酸化、または増大したフリーラジカル生産は、従って、欠陥があるmtDNA、欠陥があるミトコンドリア外DNA、欠陥があるミトコンドリアまたはミトコンドリア外遺伝子産物、欠陥がある下流中間体、またはこれらおよび他の因子の組合せの結果として生じ得る。

【1055】

ある具体例において、酵素は、本明細書中で提供されるミトコンドリア機能のインジケータである。該酵素はミトコンドリア酵素であってよく、これは、さらに、ETC酵素、またはクレブス回路酵素であってよい。該酵素はATP生合成因子であってよく、これはETC酵素であってよく、および/またはクレブス回路酵素、または本明細書中で提

供される A T P 生産に関連する他の酵素または細胞成分であってもよい。「非酵素」とは、酵素ではない（すなわち、ミトコンドリア酵素、または本明細書中で提供される A T P 生合成酵素ではない）ミトコンドリア機能のインジケータをいう。ある他の具体例において、酵素はミトコンドリア機能の共インジケータである。以下の酵素は本発明に従うミトコンドリア機能のインジケータでなくてもよいが、本明細書中で提供されるミトコンドリア機能の共インジケータであってよい：ストレートシンターゼ（E C 4. 1. 3. 7）、ヘキソキナーゼ I I（E C 2. 7. 1. 1）、チトクローム c オキシダーゼ（E C 1. 9. 3. 1）、ホスホフルクトキナーゼ（E C 2. 7. 1. 11）、グリセルアルデヒドリン酸デヒドロゲナーゼ（E C 1. 2. 1. 12）、グリコーゲンホスホリラーゼ（E C 2. 4. 1. 1）、クレアチンキナーゼ（E C 2. 7. 3. 2）、

10

N A D H デヒドロゲナーゼ（E C 1. 6. 5. 3）、グリセロール 3-リン酸デヒドロゲナーゼ（E C 1. 1. 1. 8）、トリオースリン酸デヒドロゲナーゼ（E C 1. 2. 1. 12）およびマレートデヒドロゲナーゼ（E C 1. 1. 1. 37）。

【1056】

他の具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータはいずれかの A T P 生合成因子、A T P 生産、ミトコンドリア質量またはミトコンドリア数、フリーラジカル生産、上昇した細胞内カルシウムに対する細胞の応答および／またはアポプトゲンに対する細胞の応答である。ある具体例において、ミトコンドリア D N A の含有量はミトコンドリア機能のインジケータでなくてもよいが、本明細書中で提供される、ミトコンドリア機能の共プレディクタまたはミトコンドリア機能の共インジケータであってよい。

20

【1057】

i. 酵素であるミトコンドリア機能のインジケータ

ある具体例において、ミトコンドリア質量および／または機能を調節する剤を同定する方法は、生物学的テスト試料中のミトコンドリア機能の少なくとも 1 つのインジケータの検出および／または絶対的または相対的測定を含み、ここに、ミトコンドリア機能のインジケータは酵素である。本明細書中で提供されるように、そのような酵素はミトコンドリア酵素、または酵素である A T P 生合成因子、例えば、E T C 酵素またはクレブス回路酵素である。

【1058】

ミトコンドリア質量および／または機能を調節する剤を同定する方法との関係での「酵素量」、「酵素触媒能力」または「酵素発現レベル」への言及は、ミトコンドリア酵素の量、活性または発現レベルまたは A T P 生合成因子の量、活性または発現レベルのいずれかへの参照を含むことを意図し；そのいずれも、さらに、例えば、E T C 酵素の量、活性または発現レベル、またはクレブス回路酵素の量、活性または発現レベルを含むことができる。本発明の最も好ましい具体例においては、酵素は、本明細書中で提供される、酵素を触媒活性を有する天然もしくは組換え蛋白質もしくはポリペプチドである。そのような酵素は、非限定的例として、酵素、ホロ酵素、酵素複合体、酵素サブユニット、酵素の断片誘導体またはアナログなどであってよく、切形された、処理された、または切断された酵素を含む。

30

40

【1059】

本明細書中で提供される、ミトコンドリア機能のインジケータであり得るミトコンドリア酵素とは、酵素触媒活性に影響できる酵素補因子としての酵素触媒活性および／または機能を有するミトコンドリア分子成分をいう。本明細書中で用いるように、ミトコンドリアは「ミトコンドリア分子成分」よりなり、これは、蛋白質、ポリペプチド、ペプチド、アミノ酸、またはその誘導体；脂質、脂肪酸など、またはその誘導体；炭水化物、糖など、またはその誘導体；核酸、ヌクレオチド、ヌクレオシド、プリン、ピリミジンまたは関連分子、またはその誘導体など；またはこれらの成分のいずれかの共有結合的に、または非共有結合的に複合体化した組合せ、あるいはミトコンドリアの安定なまたは一次的な構成要素であるいずれかの他の生物学的分子であってよい。

50

【1060】

本明細書中で提供されるミトコンドリア機能のインジケーター、またはミトコンドリア機能の共インジケーターであり得るミトコンドリア酵素、あるいは本明細書中で提供されるミトコンドリア機能のインジケーターであり得るATP生合成因子は、ミトコンドリア内膜およびミトコンドリアマトリックスと会合したミトコンドリア電子輸送鎖（ETC）複合体のミトコンドリア酵素成分であるいずれかのミトコンドリア分子成分をいうETC酵素を含むことができる。ETC酵素は、ミトコンドリアおよび核遺伝子によってコードされる複数ETCサブユニットポリペプチドのいずれかを含むことができる。ETCは、典型的には、複合体I（NADH：ユビキノレダクターゼ）、複合体II（スクシネートデヒドロゲナーゼ）、複合体III（ユビキノン：チトクロームcオキシレダクターゼ）、複合体IV（チトクロームcオキシダーゼ）および複合体V（ミトコンドリアATPシンターゼ）を含むとして記載され、ここに、各複合体は複数のポリペプチドおよび補因子を含む（レビューについては、例えば、Walkerら、1995 Meths. Enzymol. 260:14; Emsterら、1981 J. Cell Biol. 91:227s-255sおよびそこに引用された文献参照）。

10

【1061】

本明細書中で提供されるミトコンドリア機能のインジケーターであってよいミトコンドリア酵素、または本明細書で提供されるミトコンドリア機能のインジケーターであってよいATP生合成因子は、クレブス回路酵素を含むこともでき、これは、クエン酸回路またはトリカルボン酸回路としても知られた生化学／生体エネルギー反応のシリーズを媒介するミトコンドリア分子成分を含む（例えば、Lehninger, Biochemistry, 1975 Worth Publishers, New York; Voet and Voet, Biochemistry, 1990 John Wiley & Sons, New York; Mathews and van Holde, Biochemistry, 1990 Benjamin Cummings, Menlo Park, Calif. 参照）。クレブス回路酵素は、シトレートシンターゼ、アコニターゼ、イソシトレートデヒドロゲナーゼ、 α -ケトグルタレートデヒドロゲナーゼ複合体、スクシニルCoAシンターゼ、スクシネートデヒドロゲナーゼ、フマラーゼおよびマレートデヒドロゲナーゼのサブユニットおよび補因子を含む。クレブス回路酵素は、さらに、例えば、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、補酵素A、チアミンピロホスフェート、リボアミド、グアニン二リン酸、フラビンアデニンジヌクレオチドおよびヌクレオシドジホスホキナーゼのような、クレブス回路の反応に機能的にリンクした酵素および補因子を含む。

20

30

【1062】

本明細書中に記載された方法は、2型糖尿病と、ATP生合成因子であってよいミトコンドリア機能のインジケーター、ATPの変化した量、またはATP生産の変化した量との相関に部分的に関する。例えば、減少したミトコンドリアATP生合成は、2型糖尿病に対する危険性がそれから同定できるミトコンドリア機能のインジケーターであり得る。

【1063】

「ATP生合成因子」とは、ミトコンドリアにおいてATP生産の効率に寄与するいずれの天然に生じる細胞成分もいう。そのような細胞成分は蛋白質、ポリペプチド、ペプチド、アミノ酸、またはその誘導体、脂質、脂肪酸等、またはその誘導体；炭水化物、糖等、またはその誘導体、核酸、ヌクレオチド、ヌクレオシド、プリン、ピリミジンまたは関連分子、またはその誘導体等であってよい。ATP生合成因子は、ETCの、およびクレブス回路の少なくとも成分（例えば、Lehninger, Biochemistry, 1975 Worth Publishers, New York; Voet and Voet, Biochemistry, 1990 John Wiley & Sons, New York; Mathews and van Holde, Biochemistry, 1990 Benjamin Cummings, Menlo Park, Calif.）、およびそのようなATP生合成因子が核遺伝子または核外遺伝子（例えば

40

50

、ミトコンドリア遺伝子)の産物であるか否かを問わず、A T P合成に参画するいずれかの蛋白質、酵素または他の細胞成分を含む。A T P合成への参画は、限定されるものではないが、A T P合成に関連するいずれかの反応の触媒、A T Pまたは酵素補因子の膜輸入および／または輸出、ミトコンドリア酵素をコードする遺伝子の転写、および／またはそのような遺伝子転写体の翻訳を含むことができる。

【1064】

細胞成分がA T P生合成因子であるか否かを決定するための組成物および方法は当該分野でよく知られており、(試料中でのA T P生産の速度の決定を含めた)A T P生産を決定する方法、およびA T Pそれ自体を定量する方法を含む。A T P生合成因子のA T P生産への貢献は、例えば、細胞または無細胞系へ加えられる単離されたA T P生合成因子を用いて決定することができる。A T P生合成因子は、A T P生産に影響する生合成経路における工程または複数工程を直接的にまたは間接的に媒介することができる。例えば、A T P生合成因子は、A T P生産に導く特定の化学反応を触媒する酵素であってよい。もう1つの例として、A T P生合成因子は、そのような酵素の効率を増強させる補因子であってよい。もう1つの例として、A T P生合成因子は、A T P生合成経路に直接的にまたは間接的に影響する細胞または無細胞系へ導入された外因性遺伝子エレメントであってよい。当業者であれば、候補A T P生合成因子の存在下および不存在下において、A T P生合成経路によるA T P生産を容易に比較することができる。A T P生産のルーチ的な決定は、例えば、説明的であって限定されるものではないが、所望によりクロマトグラフィー単離を含めた試料からの分別抽出によって；分光分析によって；たとえば、 ^{32}P のような検出可能に標識されたA T P前駆体分子の適当な形態と接触させた試料から回収された標識A T Pの定量によって；A T P合成または分解に関連する酵素活性の定量によって；または当該分野で知られた他の技術によって、定量的A T P検出のためのいずれかの公知の方法を用いて達成することができる。従って、本発明のある具体例において、生物学的試料中のA T Pの量、または生物学的試料中の(A T P生産の速度を含めた)A T Pの生産は、ミトコンドリア機能のインジケータとなり得る。1つの具体例において、例えば、A T Pは、A T P依存性プロセスである、D-ルシフェリンのルシフェラーゼ触媒酸化のルミネセンスを測定することによって定量することができる。

【1065】

「酵素触媒活性」とは、1以上の特定の細胞機能に向けられた特定の酵素、または複数酵素のカテゴリーによって行われるいずれの機能もいう。例えば、「A T P生合成因子触媒活性」とは、A T Pの生産に寄与する本明細書中で提供されるA T P生合成因子によって行われるいずれの機能もいう。典型的には、酵素触媒活性は、特定の酵素、例えば、A T P生合成因子である酵素による化学反応の容易化として発現され、ここに、少なくとも1つの酵素基質または反応体は共有結合により修飾されて、産物を形成する。例えば、酵素触媒活性の結果、化学共有結合の形成または切断によって修飾された基質または反応体がもたらされるが、本発明はそれに限定されるものではない。酵素触媒活性を測定する種々の方法は、当業者に知られており、決定すべき特定の活性に依存する。

【1066】

ミトコンドリア酵素、または本明細書中で提供されるA T P生合成因子である酵素を含めた多くの酵素について、酵素触媒活性に対する定量的な基準はよく確立されている。これらの基準は、例えば、国際単位(I U)によって、酵素代謝回転数によって、触媒速度定数(K_{cat})によって、ニカエリス-メンテン定数(K_m)によって、比活性によって、または少なくとも1つの酵素触媒活性のレベルを測定するための当該分野で公知のいずれかの他の酵素学的方法によって定義することができる活性を含む。A T P生合成因子のようなミトコンドリア酵素の比活性は、時間当たりの、および所望によりさらに、単位試料質量当たりの(例えば、単位蛋白質当たりの、または単位ミトコンドリア質量当たりの)、産物に検出可能に変換された基質の単位として表すことができる。

【1067】

ある具体例において、酵素触媒活性は、試料中の単位合計蛋白質当たりの単位時間当た

りの酵素によって産物に検出可能に変換された基質の単位として、試料における単位ミトコンドリア質量当たりの単位時間当たりの酵素によって産物を検出可能に変換された基質の単位として、または試料における単位ミトコンドリア蛋白質質量当たりの時間当たりの酵素によって産物を検出可能に変換された基質の単位として表すことができる。酵素触媒活性の産物は、特定の産物の量および物理化学的特性に依存する適当な方法によって検出することができる。かくして、検出は、例えば、説明的で限定されるものではないが、ラジオメトリー、比色、分光分析、フルオロメトリー、免疫分析または質量分光分析手法によって、あるいは当業者に容易に明らかであろう他の適当な手段によることができる。

【1068】

ある具体例において、酵素触媒活性の産物の検出は、直接的に達成することができ、ある他の具体例において、産物の検出は、マーカー酵素色素、放射性核種、ルミネセント基、蛍光基、またはビオチンなどのような、基質または反応体への検出可能なレポーター部位または標識の導入によって達成することができる。次いで、酵素触媒活性をアッセイするための反応の後に、未反応基質として、および／または反応産物として存在するそのような標識の量を、特定の検出可能なレポーター部位または標識に適切な方法を用いて決定する。放射性基については、放射性核種崩壊モニタリング、シンチレーションカウンティング、シンチレーション近接アッセイ（SPA）またはオートラジオグラフィー方法が一般には適切である。イムノメトリー測定では、例えば、放射性核種で、フルオロフォア、アフィニティタグ、ビオチンまたはビオチンミメティック配列で標識されたもの、または抗体-酵素コンジュゲートとして調製されたものを含めた、適当に標識された抗体を調製することができる（例えば、Weir, D. M., *Handbook of Experimental Immunology*, 1986, Blackwell Scientific, Boston, ; Scouten, W. H., *Methods in Enzymology* 135:30-65, 1987; Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988; Haugland, 1996 *Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals—Sixth Ed.*, Molecular Probes, Eugene, Oreg., ; Scopis, R. K., *Protein Purification: Principles and Practice*, 1987, Springer-Verlag, New York; Hermanson, G. T. ら、*Immobilized Affinity Ligand Techniques*, 1992, Academic Press, Inc., New York; Luo ら、1998 *J. Biotechnol.* 65:225 およびその中で引用された文献参照）。分光分析方法を用いて、（例えば、酵素反応の比色産物を含めた）色素、ルミネセント基、および蛍光基を検出することができる。ビオチンは、異なるレポーター基（通常は、放射性または蛍光基または酵素）にカップリングされたアビジンまたはストレプトアビジンを用いて検出することができる。酵素レポーター基は、一般には、（一般には、特定の時間の間で）基質の添加、続いての、反応産物スペクトロメトリー、分光分析、または他の分析によって検出することができる。標準および標準添加を用いて、よく知られた技術を用い、試料における酵素触媒活性のレベルを決定することができる。

【1069】

前記したように、ATP生合成因子の酵素触媒活性は、さらに、基質または反応体の共有結合的变化が関係するものを越えたATP生産に導く他の機能的活性を含むことができる。例えば、説明的であって限定するものではないが、酵素であるATP生合成因子は、その酵素触媒活性を通じて、細胞区画の間の代謝産物の移動を容易とする膜トランスポーター分子をいうことができる。そのような代謝産物は、代謝産物、異化産物、基質、前駆体、補因子などを含めた、遺伝子産物およびそれらの下流中間体のような、ATP、またはATP合成に関与する他の細胞成分であってよい。もう1つの非限定的例としては、酵素であるATP生合成因子は、その酵素触媒活性を介して、ATP合成を促進する様式で

、A T P合成に關与する細胞成分に一時的に結合することができる。そのような結合事象は、例えば、A T P合成に關与するもう1つの酵素へ細胞成分を送達することができ、および／またはA T P合成を促進する様式で、細胞成分の立体配座を変化させることができる。この例に対してさらに、そのような立体配座の変化は、シグナル変換経路、アロステリック活性化経路、転写活性化経路などの一部であってよく、ここに、細胞成分の間の相互作用はA T P生産に導く。

【1070】

かくして、A T P生合成因子は、例えば、ミトコンドリア膜蛋白質を含むことができる。適当なミトコンドリア膜蛋白質は、アデニンヌクレオチドトランスポーター（A N T；例えば、F i o r e ら、1998 B i o c h i m i e 80:137；K l i n g e n b e r g 1985 A n n . N e w Y o r k A c a d . S c i . 456:279参照）、電圧依存性アニオンチャネル（ポリンとも言われるV D A C；例えば、M a n e l l a , 1997 J . B i o e n e r g e t i c s B i o m e m b r . 29:525）、マレートアスパルテートシャトル、ミトコンドリアカルシウムユニポーター（例えば、L i t s k y ら、1997 B i o c h e m . 36:7071）、非カップリング蛋白質（U C P - 1、- 2、- 3；例えば、J e z e k ら、1998 I n t . J . B i o c h e m . C e l l B i o l . 30:1163参照）、ヘキソキナーゼ、末梢ベンゾジアゼピン受容体、ミトコンドリア膜間クレアチンキナーゼ、シクロフィリン、G、B c l - 2遺伝子ファミリーがコードするポリペプチド、トリカルボキシレートキャリアー（例えば、I o c o b a z z i ら、1996 B i o c h i m . B i o p h y s . A c t a 1284:9；B i s a c c i a ら、1990 B i o c h i m . B i o p h y s . A c t a 1019:250）、およびジカルボキシレートキャリアー（例えば、F i e r m o n t e ら、1998 J . B i o l . C h e m . 273:24754；I n d i v e r i ら、1993 B i o c h i m . B i o p h y s . A c t a 1143-310；ミトコンドリア膜トランスポーターの一般的レビューについては、例えば、Z o n a t t i ら、1994 J . B i o e n e r g e t i c s B i o m e m b r . 26:543およびその中に引用された文献参照）のようなミトコンドリア成分を含む。

【1071】

ミトコンドリアの質量および／または機能のモジュレーターを同定する方法に関して本明細書中で用いる酵素量は、存在する、ミトコンドリア酵素、または本明細書中で提供されるA T P生合成因子である酵素を含めた因子の、またはもう1つのA T P生合成因子の量、すなわち、酵素触媒活性に拘らず、ミトコンドリア機能のインジケータとして選択された酵素またはA T P生合成因子の物理的存在をいう。特定の酵素またA T P生合成因子の物理化学的特性に依存して、酵素量を決定するための好ましい方法は変化するであろう。本発明の最も高度に好ましい具体例において、酵素量の決定は、例えば、当業者が容易に精通するであろう蛋白質化学におけるルーチン的方法、例えば、説明的で限定されるものではないが、以下に非常に詳細に記載するものを用いる、蛋白質またはポリペプチドのレベルの定量的決定を含むであろう。

【1072】

従って、酵素量の決定は、本明細書中で提供される酵素またはA T P生合成因子である、および好ましい具体例においては、蛋白質またはポリペプチドである特定の細胞成分を定量するための当該分野で知られたいずれかの適当な方法によるものでよい。酵素またはA T P生合成因子の性質および物理化学的特性に応じて、酵素量の決定は、デンストメトリー、マススペクトルメトリー、スペクトロフォトメトリー、フルオロメトリー、イムノメトリー、クロマトグラフィー、電気化学的、または特定の細胞成分を定量的に検出するいずれかの他の手段によるものであってよい。酵素量を決定する方法は、酵素量を直接的に測定するもの、および検出可能な標識またはレポーター部位を測定するものを含めた、酵素触媒活性の産物を検出するのに有用な前記した方法も含む。本発明のある具体例において、酵素量は、単離された酵素またはA T P生合成因子のイムノメトリー分析によって決定される。本発明のある好ましい具体例において、酵素またはA T P生合成因子のよう

な生体分子の定量的決定のためのこれらおよび他の免疫学的および免疫化学的技術を、限定されるものではないが、酵素結合免疫吸着検定法（E L I S A）、ラジオイムノアッセイ（R I A）、イムノフルオロメトリー、免疫沈澱、平衡透析、免疫拡散および他の技術（例えば、Harlow and Lane, Antibodies; A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988; Weir, D. M., Handbook of Experimental Immunology, 1986, Blackwell Scientific, Boston参照）を含めた、当業者に知られた種々のアッセイフォーマットを用いて使用することができる。例えば、アッセイはウエスタンブロット様式で行うことができ、ここに、生物学的試料からの蛋白質を含む調整物をゲル電気泳動に付し、適当な膜に移し、蛋白質またはポリペプチドである酵素またはA T P生合成因子に特異的な抗体と反応させる。次いで、当業者によく知られ、かつ前記したように、適当な検出試薬を用いて膜上の抗体の存在を検出することができる。

10

【1073】

ある具体例において、例えば、本明細書中で提供される酵素を含めたミトコンドリア機能のインジケーター（または共インジケーター）は、例えば、その元来の環境（例えば、もしそれが天然に生じるものであれば天然環境）から取り出された単離された形態で存在させることができる。例えば、生きた動物に存在する天然に生じるポリペプチドは単離されていないが、天然系における共存する物質のいくらかまたは全てから分離された同一のポリペプチドは単離されている。そのようなポリペプチドは組成物の一部であろうが、そのような組成物はその天然環境の一部でない点で依然として単離されている。

20

【1074】

アフィニティー技術は、本発明の方法に従って用いるための酵素またはA T P生合成因子蛋白質もしくはポリペプチドを単離する関係で有用であり、分離を行うための、酵素またはA T P生合成因子が関係する特定の結合相互作用を利用するいずれの方法も含むことができる。例えば、酵素またはA T P生合成因子蛋白質もしくはポリペプチドは共有結合したオリゴ糖部位を含有できるゆえに、レクチンによる炭水化物結合を可能とする条件下での適当な固定化されたレクチンへの酵素（またはA T P生合成因子）の結合のようなアフィニティー技術は特に有用なアフィニティー技術であり得る。

【1075】

他の有用なアフィニティー技術は、特異的蛋白質またはポリペプチド抗原（例えば、酵素またはA T P生合成因子）を単離し、および／または検出するための免疫学的技術を含み、その技術は、因子に存在する抗原および抗原決定基に対する抗体組合せ部位の間の特異的結合相互作用に依拠する。抗体または他のアフィニティー試薬の抗原への結合は、結合相互作用が、約 10^4 M^{-1} よりも大きいか、またはそれと同等な、好ましくは約 10^5 M^{-1} よりも大きな、またはそれと同等なより好ましくは約 10^6 M^{-1} よりも大きな、またはそれと同等な、なおより好ましくは約 10^7 M^{-1} よりも大きな、またはそれと同等な K_a を含む場合は「特異的」である。結合パートナーまたは抗体の親和性は、慣用的な技術、例えば、Scatchardら、Ann. New York Acad. Sci. 51:660 (1949)によって記載されたものを用いて容易に決定することができる。

30

40

【1076】

免疫学的技術は、限定されるものではないが、イムノアフィニティークロマトグラフィー、免疫沈澱、固相、免疫吸着または他のイムノアフィニティー方法を含む。これらのおよび他の有用なアフィニティー技術については、例えば、アフィニティー技術を含めた、複合体を単離し、特徴付けるための技術に関する詳細については、この引用によりその全体を本明細書に援用する、Scopes, R. K., Protein Purification: Principles and Practice, 1987, Springer-Verlag, New York; Weir, D. M., Handbook of Experimental Immunology, 1986, Blackwell

50

Scientific, Boston; and Hermanson, G. T. ら、Im mobilized Affinity Ligand Techniques, 1992, Academic Press, Inc., California 参照。

【1077】

前記したように、ミトコンドリア機能のインジケータは、蛋白質またはポリペプチド例えば、酵素またはATP生合成因子であり得る。該蛋白質またはポリペプチドは修飾されていないポリペプチドであってよい、あるいは例えば、グリコシル化、リン酸化、グリコシホスファチジルイノシトールアンカー修飾などを含めた脂肪アシル化、ホスファチジルイノシトールー特異的ホスホリパーゼc媒介加水分解などのようなホスホリパーゼ切断、プロテアーゼ切断、脱リン酸化、または共有化学結合の形成または切断に関連する修飾のようないずれかの他のタイプの蛋白質翻訳後修飾によって翻訳後の修飾されたポリペプチドであってよい。

i i. ミトコンドリア質量、ミトコンドリア用量またはミトコンドリア数であるミトコンドリア機能のインジケータ

ある具体例において、ミトコンドリアの質量および／または機能を調節する剤を同定するための方法は、生物学的テスト試料におけるミトコンドリア機能の少なくとも1つのインジケータの検出および／または測定を含み、ここに、ミトコンドリア機能のインジケータは絶対的または相対的なミトコンドリア質量、ミトコンドリア用量またはミトコンドリア数である。

【1078】

ミトコンドリアの質量、用量および／またはミトコンドリアの数を定量するための方法は、当該分野で知られており、例えば、代表的な生物学的試料の定量的染色を含むことができる。典型的には、ミトコンドリアの定量的染色は、限定されるものではないが、ミトコンドリア分子成分に結合する蛍光色素（例えば、ノニルアクリジンオレンジ、Mitochondrial Trackers）、またはミトコンドリア内膜電気化学ポテンシャルの関数としてミトコンドリアに蓄積されるポテンシオメトリック色素のようなミトコンドリア選択的試薬を含めたオルガネラー選択的プローブまたは色素を用いて行うことができる（例えば、Haugland, 1996 Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, Sixth Ed., Molecular Probes, Eugene, Oreg. 参照）。もう1つの例として、ミトコンドリアの質量、用量および／または数は、形態的分析によって定量することができる（例えば、Cruz-Oriveら、1990 Am. J. Physiol. 258:L148; Schwerzmannら、1986 J. Cell Biol. 102:97）。試料におけるミトコンドリア質量、用量および／またはミトコンドリア数を定量するための当該分野で知られたこれらのまたはいずれかの他の手段は本発明の考えられる範囲内のものである。例えば、ミトコンドリア密度を計算する目的でのそのような定量的決定の使用が考えられ、限定されることを意図しない。ある具体例において、試料におけるミトコンドリア蛋白質質量は、よく知られた手法を用いて決定される。例えば、当業者であれば、確立された細胞分画技術を用いて生物学的試料から単離されたミトコンドリア画分を容易に調製することができ、それから、当該分野でよく知られた多数の蛋白質定量方法のいずれかを用いて蛋白質含有量を決定することができる。

i i i. ミトコンドリアDNA含有量を含むミトコンドリア機能の同定

他の具体例において、ミトコンドリアの質量および／または機能のモジュレーターを同定するための方法は、生物学的テスト試料におけるミトコンドリア機能の少なくとも1つのインジケータの検出および／または測定を含む、ここに、ミトコンドリア機能のインジケータはミトコンドリアDNAの絶対的または相対的量である。ミトコンドリアDNA (mtDNA) 含有量の定量は、限定されるものではないが、オリゴヌクレオチドプローブハイブリダイゼーション、またはミトコンドリアDNA配列に特異的なオリゴヌクレオチドプライマーを用いるポリメラーゼ鎖反応 (PCR) を含めた、この目的で有用な種々の確立された技術のいずれかによって達成することができる（例えば、Millerら

10

20

30

40

50

、1996 J. Neurochem. 67:1897; Fahyら、1997 Nucl. Ac. Res. 25:3102; U. S. patent application Ser. No. 09/098,079; Leeら、1998 Diabetes Res. Clin. Practice 42:161; Leeら、1997 Diabetes 46 (suppl. 1):175A参照)。特に有用な方法は、Fahyら (Nucl. Acids Res. 25:3102, 1997) によって、およびGhoshら (Am. J. Hum. Genet. 58:325, 1996) によって開示されたプライマー延長アッセイである。適当なハイブリダイゼーション条件は引用して文献中で見出すことができるか、あるいは当業者によく知られた方法を用い、特定の核酸標的および選択されたオリゴヌクレオチドプローブに従って変化させることができる (例えば、Ausuelら、Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing, 1987; ら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, 1989参照)。

【1079】

プライマーの標的配列への特異的なハイブリダイゼーションに基づく試料に存在する特定の核酸標的配列 (例えば、mtDNA) の量を決定するための他の有用な技術の例は、限定されるものではないが、ポリメラーゼ鎖反応 (PCR, Gibbsら、Nucl. Ac. Res. 17:2437, 1989)、転写増幅系 (例えば、Kwohら、1989

Proc. Nat. Acad. Sci. 86:1173); スtrand置換増幅 (例えば、Walkerら、Nucl. Ac. Res. 20:1691, 1992; Walkerら、Proc. Nat. Acad. Sci. 89:392, 1992) および自己一維持配列複製 (3SR、例えば、Ghoshら、in Molecular Methods for Virus Detection, 1995 Academic Press, New York, pp. 287-314; Guatelliら、Proc. Nat. Acad. Sci. 87:1874, 1990参照) を含めた、標的核酸配列の特異的増幅および増幅産物の定量を含み、それについての引用した文献の引用により、本明細書にその全体を援用する。他の有用な増幅技術は、例えば、リガーゼ鎖反応 (例えば、Barany, Proc. Nat. Acad. Sci. 88:189, 1991)、Q-ベータレプリカーゼアッセイ (Cahillら、Clin. Chem. 37:1482, 1991; Lizardiら、Biotechnol. 6:1197, 1988; Foxら、J. Clin. Lab. Analysis 3:378, 1989) およびサイクル化プローブ技術 (例えば、Cloneyら、Clin. Chem. 40:656, 1994)、ならびに当業者に知られた他の適当な方法を含む。

【1080】

プライマー延長アッセイ産物の配列の長さまたは分子の質量は、当業者が精通している核酸配列のサイズを特徴付けるためのいずれかの公知の方法を用いて決定することができる。1つの具体例において、プライマー延長産物はゲル電気泳動によって特徴付けられる。もう1つの具体例において、プライマー延長産物は、さらに、マトリックス援助レーザー脱着イオン化/飛行時間 (MALDI-TOF) 分析、または当業者に知られた他のMS技術を含むマススペクトルメトリー (MS) によって特徴付けられる。例えば、米国特許第5,622,824号、第5,605,798号および第5,547,835号参照。もう1つの具体例において、プライマー延長産物は、さらに、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、ガスクロマトグラフィー-マススペクトルメトリー (GC-MS) または他のよく知られたクロマトグラフィー方法を含むことができる液体またはガスクロマトグラフィーによって特徴付けられる。

iv. 上昇した細胞内カルシウムに対する細胞応答であるミトコンドリア機能のインジケーター

本発明のある態様は、それがミトコンドリア機能のインジケーターを検出しおよび/または測定することに関するもので、生理学的および病理生理学的カルシウム調節を含めた、

細胞内カルシウムホメオスタシスおよび／またはこのホメオスタシスの乱れに対する細胞の応答をモニターすることを含む。上昇した細胞内カルシウムに対する細胞応答の範囲は、そのような応答の検出のための方法および試薬の範囲と同様に広い。多くの特異的細胞応答が当業者に知られており；これらの応答は、選択された生物学的試料に存在する特定の細胞型に依存するであろう。非限定的例として、上昇した細胞内カルシウムに対する細胞応答は特異的分泌産物の分泌、特定の予め形成された成分のエキソサイトーシス、増大したグリコーゲン代謝および細胞の増殖（例えば、Clapham, 1995 Cell 80:259; Cooper, The Cell—A Molecular Approach, 1997 ASM Press, Washington, D. C.; Alberts, B., Bray, D. ら、Molecular Biology of the Cell, 1995 Garland Publishing, New York 参照）。

10

【1081】

簡単なバックグラウンドとして、ミトコンドリア内カルシウムの正常な変化は正常な代謝調節に関連するDykens, 1998 in Mitochondria & Free Radicals in Neurodegenerative Disease, Beal, Howell and Bodis-Wollner, Eds., Wiley-Liss, New York, pp. 29-55; Radlら、1998 in Mitochondria & Free Radicals in Neurodegenerative Diseases, Beal, Howell and Bodis-Wollner, Eds., Wiley-Liss, New York, pp. 57-89; Gunter and Pfeiffer, 1991, Am. J. Physiol. 27:C755; Gunterら、1994, Am. J. Physiol. 267:313)。例えば、ミトコンドリア遊離カルシウムの変動するレベルは、酵素のアロステリック調節（Cromptonら、1993 Basic Res. Cardiol. 88:513-523によってレビューされている）およびグリセロホスフェートシャトル（Gunterら、1994 J. Bioenerg. Biomembr. 26:471）を介して、増大したATP資化に応答しての酸化的代謝を調節することを担うことができる。

20

【1082】

正常なミトコンドリア機能は、ミトコンドリアマトリックス内の過剰なカルシウムの隔離によるサイトゾル遊離カルシウムレベルの調節を含む。細胞型に依存して、サイトゾルカルシウム濃度は典型的には50ないし100nMである。正常に機能する細胞においては、カルシウムレベルが200ないし300nMに到達すると、ミトコンドリアは、ミトコンドリア内膜におけるカルシウムユニポーターを介する流入、およびナトリウム依存性およびナトリウム非依存性カルシウムキャリアーを介するカルシウム流出の間の平衡の関数としてカルシウムを蓄積し始める。ある場合には、細胞内カルシウムホメオスタシスのそのような乱れは、カルシウム調節機能不全がミトコンドリア機能が原因であるか、またはその結果であるかを問わず、ミトコンドリア機能に関連する（2型糖尿病のような）病気の特徴である。

30

40

【1083】

かくして、上昇したミトコンドリアカルシウムレベルは、前記したように、サイトゾル遊離カルシウムの初期上昇に応答して蓄積することができる。低下したATP、またはミトコンドリア病理学に関連する他の条件と組み合わせたそのような上昇したミトコンドリアカルシウム濃度は、ミトコンドリア内膜ポテンシャルの崩壊に導き得る（Gunterら、1998 Biochim. Biophys. Acta 1366:5; Rottenberg and Marbach, 1990, Biochim. Biophys. Acta 1016:87参照）。ミトコンドリア内に存在するよりも高い生物学的試料におけるカルシウムのミトコンドリア外（サイトゾル）レベルは、個体における2型糖尿病に対する危険因子として用いることができる。2型糖尿病の場合には、ミトコンドリア

50

またはサイトゾルカルシウムレベルは前記した範囲から変化することができ、例えば、約1 nMないし約500 mM、より典型的には約10 nMないし約100 mM、通常は約20 nMないし約1 mMの範囲となることができ、ここに、「約」は+/-10%を示す。種々のカルシウムインジケータが当該分野で知られており、限定されるものではないが、例えば、fura-2 (McCormackら、1989 Biochim. Biophys. Acta 973:420) ; mag-fura-2 ; BTC (米国特許第5,501,980号) ; fluo-3、fluo-4およびfluo-5N (米国特許第5,049,673号) ; rhod-2 ; ベンゾチアザ-1 ; およびベンゾチアザ-2 (そのすべては、Molecular Probes, Eugene, Oregから入手可能である) を含む。細胞内カルシウムをモニターするためのこれらのまたはいずれかの他の手段が、2型糖尿病に対する危険を同定するための主題の本発明の方法に従って考えられる。

10

【1084】

上昇した細胞内カルシウムに対する細胞応答であるミトコンドリア機能のインジケータをモニターするには、カルシウムイオノフォアを含めたカルシウムの増大した細胞質およびミトコンドリア濃度を誘導する化合物が、細胞内カルシウムおよびミトコンドリアないカルシウムを測定するための方法のように、当業者によく知られている (例えば、Gunter and Gunter, 1994 J. Bioenerg. Biomembr. 26:471 ; Gunterら、1998 Biochim. Biophys. Acta 1336:5 ; McCormackら、1989 Biochim. Biophys. Acta 973:420 ; Orrenius and Nicotera, 1994 J. Neural. Transm. Suppl. 43:1 ; Leist and Nicotera, 1998 Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 132:79 ; and Haugland, 1996 Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, Sixth Ed., Molecular Probes, Eugene, Oreg. 参照)。従って、当業者であれば、適当なイオノフォア (またはカルシウムイオンの増大した細胞質および/またはミトコンドリア濃度をもたらすもう1つの化合物)、および本開示に従って、かつよく知られた方法に従って、本発明で用いるための細胞内および/またはミトコンドリア内カルシウムを検出するための適当な手段を容易に選択することができるであろう。

20

30

【1085】

ミトコンドリアへのカルシウムイオン流入は、電子移動によるミトコンドリア内膜において確立された負の膜貫通電気化学ポテンシャル(DY)に大いに依存するように見え、かつそれに完全に依存することができ、そのような流入は、8倍のカルシウム濃度グラジエントが課された場合においてさえ、DYの存在下で起こらない(Kapusら、1991 FEBS Lett. 282:61)。従って、2,4-ジニトロフェノールおよびカルボニルシアミドp-トリフルオロメトキシフェニルヒドラゾン(FCCP)のようなアンカプラーで起こるように、膜ポテンシャルが消散すると、ミトコンドリアはカルシウムを放出することができる。かくして、本発明のある具体例によると、DYの崩壊は、2型DMを有する被験体の細胞が遭遇するものを含めた有る生理学的条件下で起こり得るように、ミトコンドリアへのサイトゾル遊離カルシウムの流入によって増強され得る。そのような崩壊の検出は、本明細書中において提供される種々の手段によって達成することができる。

40

【1086】

典型的には、ミトコンドリア膜ポテンシャルは、限定されるものではないが、蛍光インジケータ、光学プローブおよび/または感受性pHおよびイオン-選択的電極のような検出可能な化合物の検出および/または測定を含めた、当業者が容易に精通するであろう方法に従って決定することができる (例えば、Ernsterら、1981 J. Cell Biol. 91:227) および引用された文献参照 ; またHaugland, 19

50

96 Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, Sixth Ed., Molecular Probes, Eugene, Oreg., pp. 266-274 and 589-594 参照)。例えば、説明のために限定されるものではないが、蛍光プローブ 2- , 4-ジメチルアミノスチリル-N-メチルピリジニウム (DASPMI) およびテトラメチルローダミンエステル (例えば、テトラメチルローダミンメチルエステル TMRM; テトラメチルローダミンエチルエステル TMRE) または関連化合物 (例えば、Haugland, 1996, *supra* 参照) は、ミトコンドリアへの蓄積の後に、ミトコンドリア膜ポテンシャルに依存し、かつそれに比例するプロセスで定量することができる (例えば、Murphy ら、1998 in *Mitochondria & Free Radical* 10 *s in Neurodegenerative Diseases*, Beal, Howell and Bodis-Wollner, Eds., Wiley-Liss, New York, pp. 159-186 およびその中で引用された文献; および *Molecular Probes On-line Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals*, on the world wide web at probes.com/handbook/toc.html 参照)。用いることができる他の蛍光検出可能化合物は、限定されるものではないが、ローダミン 123、ローダミン B ヘキシルエステル、DiOC₆ (3)、JC-1 [5, 5', 6, 6'-テトラクロロ-1, 1', 3, 3'-テトラエチルベンズイミダゾールカルボシアニイオダイド] (Cossarizza ら、1993 *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 197:40; Reers ら、1995 *Meth. Enzymol.* 260:406 参照)、rhod-2 (米国特許第 5, 049, 673 号参照; これまでの化合物の全ては *Molecular Probes*, Eugene, Oreg から入手可能である) およびローダミン 800 (Lambda Physik, GmbH, Göttingen, Germany; Sakanoue ら、1997 *J. Biochem.* 121:29 参照) を含む。ミトコンドリア膜ポテンシャルをモニターするための方法もまた米国特許出願第 09/161, 172 号に開示されている。

【1087】

また、ミトコンドリア膜ポテンシャルは非蛍光手段によって、例えば、TTP (テトラフェニルホスホニウムイオン) および TTP-感受性電極を用いることによって測定することもできる (Kamo ら、1979 *J. Membrane Biol.* 49:105; Porter and Brand, 1995 *Am. J. Physiol.* 269:RI213)。当業者であれば、適当な検出可能な化合物、または DYm を測定するための他の適当な手段を選択することができるであろう。例として、限定されるものではないが、TMRM が TMRE よりも幾分好ましい。なぜならば、ミトコンドリアからの流出の後に、TMRE は TMRM よりも小胞体および細胞質においてわずかにより残存するシグナルを生じるからである。

【1088】

もう 1 つの非限定的例として、膜ポテンシャルは、分光学的またはフルオロメトリー定量と組み合わせたマトリックス用量および/またはピリジンヌクレオチドレドックス決定を用いて、検出可能な荷電した溶質に対するミトコンドリア浸透性の間接的測定から加えてまたは別法として計算することができる。また、ミトコンドリア内膜を横切った膜ポテンシャル依存性基質交換-拡散の測定もまた、膜ポテンシャルの間接的な測定を提供することができる (例えば、Quinn, 1976, *The Molecular Biology of Cell Membranes*, University Park Press, Baltimore, Md., pp. 200-217 およびその中で引用された文献参照)。

【1089】

前記したように、細胞内カルシウムの上昇に由来するカルシウムの異常なミトコンドリ

10

20

30

40

50

ア蓄積に対する精巧な感度もまた2型糖尿病を特徴付けることができる。そのようなミトコンドリア感度は、本発明に従ってミトコンドリア機能のインジケータを提供することができる。加えて、ヒドロペルオキシドおよびフリーラジカルを含めた種々の生理学的に関連する剤はカルシウムと相乗作用を起こして、DYの崩壊を誘導することができる（Novgorodovら、1991 Biochem. Biophys. Acta 1058:242；Takeyamaら、1993 Biochem. J. 294:719；Guidoxら、1993 Arch. Biochem. Biophys. 306:139）。

【1090】

v. アポトーシス発生刺激に対する応答を含むミトコンドリア機能のインジケータ
もう1つの具体例において、ミトコンドリアの質量および／または機能のモジュレータを同定するための方法は、ミトコンドリア機能のインジケータの検出および／または測定を含むことができ、ここに、ミトコンドリア機能はプログラムされた細胞の死滅またはアポトーシスを含む。種々の公知のアポトーシス発生刺激体に対する応答の範囲は、そのような応答の検出のための方法および試薬の範囲のように広い。

【1091】

ミトコンドリア機能不全は、種々の細胞型におけるアポトーシスに導く事象のカスケードにおいて非常に重要であると考えられる（Kroemerら、FASEB J 9:1277-87, 1995）。ミトコンドリア生理学は、最も初期の事象の内、プログラムされた細胞の死滅（Zamzamiら、J. Exp. Med. 182:367-77, 1995；Zamzamiら、J. Exp. Med. 181:1661-72, 1995）にあり、そのようなミトコンドリア機能に由来する上昇した反応性酸素種（ROS）レベルはアポトーシスカスケードを開始することができる（Aussererら、Mol Cell Biol 14:5032-42, 1994）。数個の細胞型において、ミトコンドリア膜ポテンシャル（DYm）の低下は、アポトーシスを伴う核DNA分解に先行する。無細胞系においては、核ではなくミトコンドリアの豊富化された画分は核アポトーシスを誘導することができる（Newmeyerら、Cell 70:353-64, 1994）。上昇した細胞内ROSのような変化した細胞代謝状態に導くミトコンドリア呼吸活性の乱れは2型糖尿病で起こり得、さらに、アポトーシスメカニズムを介して病因事象を誘導することができる。

【1092】

酸化的にストレスを与えられたミトコンドリアは、アポトーシスの先行する事象である染色体の凝縮を誘導することができる予め形成された可溶性因子を放出することができる（Marchettiら、Cancer Res. 56:2033-38, 1996）。加えて、抗アポトーシス遺伝子産物のBcl-2ファミリーのメンバーはミトコンドリア外膜内に位置し（Monaghanら、J. Histochem. Cytochem. 40:1819-25, 1992）、これらの蛋白質は膜は酸化ストレスから保護するように見える（Korsmeyerら、Biochim. Biophys. Acta. 1271:63, 1995）。Bcl-2のこの膜への局所化は、アポトーシスの調節に不可欠のように見える（Nguyenら、J. Biol. Chem. 269:16521-24, 1994）。ミトコンドリア生理の変化はアポトーシスの重要なメディエーターであり得る。

【1093】

従って、損なわれたミトコンドリア機能は、1以上のアポプトゲンによるアポトーシスの誘導についてのより低い閾値に反映され得る。種々のアポプトゲンは当業者に知られており（例えば、Greenら、1998 Science 281:1309およびその中で引用された文献参照）、説明的で限定されるものではないが：腫瘍壊死因子-アルファ（TNF- α ）；Fasリガンド；グルタメート；N-メチル-D-アスパルテート（NMDA）；インターロイキン-3（IL-3）；ヘルビマイシンA（Mancinitら、1997 J. Cell. Biol. 138:449-469）；パラクワット（C

ostantiniら、1995 Toxicology 99:1-2) ; エチレンジ
リコール; プロテインキナーゼ阻害剤、例えば、スタウロスポリン、カルフォスチンC、
カフェイン酸フェネチルエステル、塩化コレリスリン、ゲニステイン; 1-(5-イソキノ
リンスルホン) - 2-メチルピペラジン; KN-93; N-[2-(p-プロモシ
ンナミル) アミノ] エチル] - 5-5-イソキノリンスルホンアミド; d-エリスロスフ
ィンゴシン誘導体; UV照射; イオノフォア、例えば、イオノマイシンおよびバリノマイ
シン; MAPキナーゼインデューサー; 例えば、アニソマイシン、アナンダミン; 細胞周
期ブロッカー、例えば、アフジコリン、クロセミド、5-フルオログラシル、ヘモハリ
ングトリン; アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ベルベリン; 抗エストロゲン
、例えば、タモキシフェン; プローオキシダント例えば: tert-ブチルペルオキシド
、過酸化水素; フリーラジカル、例えば、酸化窒素; 無機金属イオン、例えば、カドミウ
ム; DNA合成阻害剤、例えば、アクチノマイシンD; DNAインターカレーター、例え
ば、ドキシルビシン、ブレオマイシン硫酸、ヒドロキシ尿素、メトトレキセート、マイト
マイシンC、カンプトテシン、ダウノルビシン; 蛋白質合成阻害剤、例えば、シクロヘキ
シミド、ピューロマイシン、ラパマイシン; 微小管の形成または安定性に影響する剤、例
えば、ピンブラスチン、ピンクリスチン、コルシチン、4-ヒドロキシフェニルレチナミ
ド、パクリタキセル; Badプロテイン、BidプロテインおよびBaxプロテイン (例
えば、Jurgenmeierら、1998 Proc. Nat. Acad. Sci. U
SA 95:4997-5002およびその中で引用された文献); カルシウムおよび無
機ホスフェート (Kroemerら、1998 Ann. Rev. Physiol 60
: 619) を含むことができる。

10

20

【1094】

ミトコンドリア機能のインジケーターがアポトゲンに対する細胞応答である1つの具
体例において、アポトーシスを受けていることが疑われる生物学的試料中の細胞を、アポ
トーシス状態を示す形態学的、浸透性または他の変化について調べることができる。例え
ば、説明として限定されるものではないが、多くの細胞型におけるアポトーシスは、原形
質膜ブレbbing、細胞形状の変化、基質接着特性の喪失、当業者によって、例えば、光学
顕微鏡によって容易に検出することができる他の形態学的変化のような変化した形態学的
外見を引き起こすことができる。もう1つの例として、アポトーシスを受けている細胞は
、顕微鏡観察によって、および/または蛍光色素を含めた、当該分野で知られたDNA-
特異的またはクロマチン-特異的色素の使用を介して明らかとなり得る染色体の断片化お
よび崩壊を呈することができる。そのような細胞は、重要な色素 (例えば、溶化プロピジ
ウム、トリパンブルー) の使用を介して、または細胞外媒体へのラクテートデヒドロゲナ
ーゼ漏出の検出によって容易に検出できるように、変化した原形質膜浸透性特性を呈す
ることもできる。形態学的基準、変化した原形質膜浸透性および関連する変化によってアポ
トーシス細胞を検出するためのこれらのおよび他の手段は、当業者に明らかであろう。

30

【1095】

ミトコンドリア機能のインジケーターがアポトゲンに対する細胞応答であるもう1つ
の具体例において、生物学的試料中の細胞は、例えば、PS-特異的蛋白質アネキシンに
よる外側リーフレット結合を測定することによって検出することができる原形質膜の内側
から外側リーフレットへの細胞膜ホスファチジルセリン (PS) のトランスローケーショ
ンについてアッセイすることができる (Martinら、J. Exp. Med. 182:
1545, 1995; Fadokら、J. Immunol. 148:2207, 1992
)。さらにもう1つの具体例において、アポトゲンに対する細胞/生化学的応答は、カ
スパーゼとして知られたアポトーシス-活性化プロテアーゼのファミリーのいずれかのメ
ンバーにおける特異的プロテアーゼ活性の誘導についてアッセイによって決定する (例え
ば、Greenら、1998 Science 281:1309参照)。当業者であれば、例えば、特異的に認識された蛋白質基質のカスパーゼ-媒介の切断の決定によって、
カスパーゼ活性を決定するための方法に容易に精通するであろう。これらの基質は、例え
ば、ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP) または他の天然に生じるまた

40

50

は合成のペプチド、および当該分野で知られているカスパーゼによって切断された蛋白質を含むことができる（例えば、Ellerbyら、1997 J. Neurosci. 17:6165参照）。合成ペプチ德基質は定義されてきた（Kluckら、1997 Science 275:1132; Nicholsonら、1995 Nature 376:37）。基質の他の非限定的例はU1-70kDaおよびDNA-PKcsのような核蛋白質を含む（Rosen and Casciola-Rosen, 1997 J. Cell. Biochem. 64:50; Cohen, 1997 Biochem. J. 326:1）。

【1096】

前記したように、ミトコンドリア内膜は多くの小さな溶質に対して高度に選択的かつ調節された浸透性を呈することができるが、大きな（ほぼ10kDa未満の）分子に対して浸透できない（例えば、Quinn, 1976 The Molecular Biology of Cell Membranes, University Park Press, Baltimore, Md. 参照）。しかしながら、アポトーシスを受けている細胞においては、ミトコンドリア膜ポテンシャルの崩壊は、ミトコンドリア膜を横切つてのマクロ分子拡散を可能とする増大した浸透性によって達成することができる。かくして、ミトコンドリア機能のインジケーターがアポプトゲンに対する細胞応答である主題の本発明の方法のもう1つの具体例において、ミトコンドリア蛋白質、例えば、アポトーシス細胞においてミトコンドリアから逃げ出したチトクロームcの検出は、容易に決定することができるアポプトゲンに対する応答の証拠を提供することができる（Liuら、Cell 86:147, 1996）。チトクロームcのそのような検出は、分光学的に免疫化学的にまたは特異的蛋白質の存在を決定するための他のよく確立された方法によって行うことができる。

【1097】

例えば、アポトーシス刺激体（例えば、よく知られたカルシウムイオノフォアであるイノオマイシン）で挑戦された細胞からのチトクロームcの放出は種々の免疫学的方法によって追跡することができる。アフィニティー捕獲とカップリングされたマトリックス-援助レーザー脱着イオン化飛行時間（MALDI-TOF）マスマススペクトロメトリーがそのような分析で特に適している。というのは、アポ-チトクロームcおよびホロ-チトクロームcは、それらのユニークな分子量に基づいて区別することができるからである。例えば、表面-増強レーザー脱着/イオン化（SELDI）システム（Ciphergen, Palo Alto, Calif.）を利用して、アポプトゲン処理細胞におけるミトコンドリアからのチトクロームc放出を検出することができる。このアプローチにおいて、固体支持体に固定化されたチトクロームc特異的抗体を用いて、可溶性細胞抽出物に存在する放出されたチトクロームcを捕獲する。次いで、捕獲された蛋白質をエネルギー吸収分子（EAM）のマトリックスに入れ、パルスレーザー励起を用いて固体支持体の表面から脱着させる。蛋白質の分子量は、SELDIマスマススペクトルメーターのディテクターへのその飛行時間によって決定される。

当業者であれば、アポトーシスを定量するための他の適当な技術があり得ることを容易に認識するであろうが、アポトーシス発生刺激に対する細胞応答であるミトコンドリア機能のインジケーターを測定する目的でのそのような技術は、本発明によって提供された方法の範囲内にある。

【1098】

v i. ミトコンドリア機能のインジケーターとしてのフリーラジカル手法

ある具体例において、ミトコンドリアの質量および/または機能のモジュレーターを同定するための方法は、ミトコンドリア機能のインジケーターとしての生物学的試料におけるフリーラジカル生産を検出することを含む。ミトコンドリアは生物学的系におけるフリーラジカルの主たる源である（例えば、Murphyら、1998 in Mitochondria and Free Radicals in Neurodegenerative Diseases, Beal, Howell and Bodis-Wol

lner, Eds., Wiley-Liss, New York, pp. 159-186
 およびその中で引用された文献参照)が、本明細書中に記載された方法はそれに限定されるべきではなくフリーラジカル生産は、特定の細胞下源部位に関わらず、ミトコンドリア機能のインジケータであり得る。フラビン-結合オキシダーゼ、スーパーオキシドジスムターゼまたは酸化窒素シンテターゼのような酵素によって触媒される反応を介して、過酸化水素、酸化窒素またはスーパーオキシドラジカルのような代謝産物の生産を通じるラジカルの形成に導く多数の細胞内生物化学経路は、そのようなラジカルを検出するための方法のように、当該分野で知られている(例えば、Kellver, 1993 Crit. Rev. Toxicol. 23:21; Halliwell B. and J. M. C. Gutteridge, Free Radicals in Biology and Medicine, 1989 Clarendon Press, Oxford, UK; Davies, K. J. A. and F. Ursini, The Oxygen Paradox, Cleup Univ. Press, Padova, IT参照)。ETCのいずれかの工程の不全のようなミトコンドリア機能もまた、高度に反応性のフリーラジカルの発生に導くことができる。前記したように、ミトコンドリア機能に由来するラジカルは反応性酸素種(ROS)、例えば、スーパーオキシド、ペルオキシナイトライトおよびヒドロキシルラジカル、および細胞にとって毒性となり得る潜在的に他の反応性種を含む。従って、ある具体例において、ミトコンドリア機能のインジケータは、生物学的試料に存在する検出可能なフリーラジカル種であり得る。ある具体例において、検出可能なフリーラジカルはROSであろう。

10

20

【1099】

ミトコンドリア機能のインジケータとして有用であろうフリーラジカルを検出する方法は当該分野で知られており、特定のラジカルで依存するであろう。典型的には、生物学的試料におけるフリーラジカル生産のレベルは、限定されるものではないが、ペントシジン、カルボキシメチルリシンおよびピロリンを含めたグリコシレーション産物; グリオキサール、マロンジアルデヒドおよび4-ヒドロキシノネラルを含めたリポキシレーション産物; チオバルビタール酸反応性物質(TBARS; 例えば、Steinbrecherら、1984 Proc. Nat. Acad. Sci. USA 81:3883; Wolff, 1993 Br. Med. Bull. 49:642参照)の検出および/または測定、および/またはヒドロキシルラジカルのサイシレート捕獲(例えば、Ghiselliら、1998 Meths. Mol. Biol. 108:89; Halliwellら、1997 Free Radic. Res. 27:239)、あるいはマロンジアルデヒド形成、蛋白質ニトロシル化、ミトコンドリアDNA酸化を含めたDNA酸化、8-OH-グアノシンアダクト(例えば、Beckmanら、1999 Mutat. Res. 424:51)、蛋白質酸化、蛋白質カルボニル修飾(例えば、Baynesら、1991 Diabetes 40:405; Baynesら、1999 Diabetes 48:1)を含めた特異的アダクト形成(例えば、Mecocciら、1993 Ann. Neurol. 34:609; Giuliviら、1994 Meths. Enzymol. 233:363参照); 電子スピン共鳴(ESR)プローブ; サイクリックボルタメトリー; 蛍光および/またはケミルミネセントインジケータ(また、例えば、Greenwald, R. A. (ed.), Handbook of Methods for Oxygen Radical Research, 1985 CRC Press, Boca Raton, Fla.; Acworth and Bailey, (ed.), Handbook of Oxidative Metabolism, 1995 ESA, Inc., Chelmsford, Mass.; Yla-Herttualaら、1989 J. Clin. Invest. 84:1086; Velazquesら、1991 Diabetic Medicine 8:752; Belchら、1995 Int. Angiol. 14:385; Satoら、1979 Biochem. Med. 21:104; Traversoら、1998 Diabetologia 41:265; Haugland, 1996 Handbook of Fluoresce

30

40

50

nt Probes and Research Chemicals—Sixth Ed., Molecular Probes, Eugene, Oreg., pp. 483—502、およびその中の引用された文献参照)のような他の化学的検出手段を含めた、当業者が容易に精通するであろう方法に従って決定することができる。例えば、説明として限定されるものではないが、蛍光プローブジクロロジヒドロフルオレセインジアセテートおよびそのカルボキシル化誘導体カルボキシジクロロジヒドロフルオレセインジアセテートの酸化(例えば、Haugland, 1996, supra)は、反応性酸素種の存在に依存し、かつそれに比例するプロセスである細胞における蓄積に従って定量することができる(また、例えば、Molecular Probes On-line Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, world wide web at probes.com/handbook/toc.html参照)。フリーラジカル生産の検出のために本発明で用いることができる他の蛍光検出可能化合物は、限定されるものではないが、ジヒドロロードアミンおよびジヒドロロサミン誘導体、シスーバリナリン酸、レソルフイン誘導体、ルシゲニン、および当業者が知ることができるいずれかの他の適当な化合物を含む。

10

【1100】

かくして、前記でも記載したように、フリーラジカル媒介損傷はETCの膨大な蛋白質の内の1以上を不活化することができ、そのようにするにおいて、酸化的リン酸化およびATP生産を担うミトコンドリア化学浸透圧メカニズムを脱カップリングすることができる。ATP生産の決定を含めた、ATP生合成因子であるミトコンドリア機能のインジケーターは、本明細書中においてかなり詳細に記載されている。ミトコンドリア機能一体性に対するフリーラジカル媒介損傷もまた、ミトコンドリア内膜によって維持された電気化学的ポテンシャルの崩壊をもたらし得るミトコンドリア機能に関連する複数のメカニズムのちょうど1つである。

20

【1101】

他の具体例において、増大したミトコンドリアの質量および／または機能から利益を受けることができる個体を治療するための方法が提供することができる。該方法は、まず、ミトコンドリア機能不全に罹った患者を同定することを含むことができる。ミトコンドリアの質量および／または機能を調節する剤を同定するための前記した方法もまた、増大したミトコンドリアの質量および／または活性から利益を受ける個体を同定するのに用いることもできる。例えば、前記した方法を用いて、個体(例えば、正常なミトコンドリアの質量および／または機能を有する個体)、対照集団、またはミトコンドリアの質量および／または機能の標準の所定の値と比較して、一人の個体からの生物学的試料におけるミトコンドリアの質量および／または機能を測定することができる。

30

【1102】

IV. 医薬処方および投与態様

本発明に従って用いられる医薬組成物は、1以上の生理学的に許容される担体または賦形剤を用いていずれかの寛容的な方法で処方することができる。かくして、サーチュイン活性化または一障害化合物、およびその生理学的に許容される塩および溶媒和物は、例えば、注射(例えば、皮下、筋肉内、腹腔内)、(口または鼻いずれかを通じての)吸入または注入、あるいは経口、バツカル、非経口、舌下、または直腸投与による投与のために処方することができる。1つの具体例において、化合物は標的細胞、例えば、脂肪細胞の部位において局所投与される。

40

【1103】

化合物は、全身および局所または局所化投与を含めた種々の多くの投与のために処方することができる。技術および処方法は、一般には、Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PAに見出すことができる。全身投与では、筋肉内、静脈内、腹腔内、および皮下を含めた注射が好ましい。注射では、化合物は液状溶液、好ましくは、ハンクスの溶液またはリンゲル液のような生理学的に適合する緩衝液中に処方することができる。

50

加えて、化合物は固体形態に処方し、使用直前に再度溶解させ、または懸濁することができる。凍結乾燥形態も含まれる。

【1104】

経口投与では、医薬組成物は、結合剤（例えば、予めゼラチン化されたトウモロコシ澱粉、ポリビニルピロリドン、またはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、マイクロクリスタリンセルロースまたはリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモ澱粉またはナトリウム澱粉グリコレート）；または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）のような医薬上許容される賦形剤の慣用的な手段によって調製された、例えば、錠剤、ロゼンジまたはカプセルの形態を採ることができる。錠剤は当該分野で良く知られた方法によってコーティングすることができる。経口投与用の液体製剤は、例えば、溶液、シロップまたは懸濁液の形態を採ることができるか、あるいは、それらは、使用前に水または他の適当なビヒクルでの復元のために乾燥した製品として供することができる。そのような液体製剤は、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硬化食用脂肪）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水性ビヒクル（例えば、アチオンド油、油性エステル、エチルアルコールまたは分別植物油）；および保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピル、あるいはソルビン酸）のような医薬上許容される添加剤での慣用的な手段によって調製することができる。また、製剤は、適切には、緩衝塩、フレーバー剤、着色剤および甘味剤を含有することもできる。経口投与用の製剤は、活性な化合物の制御された放出を得るために適切に処方することもできる。

10

20

【1105】

レスベラトロールのようなポリフェノールを酸化し、特に、液体または半固体形態にてサーチュインー刺激活性を喪失させることができる。酸化を予防し、ポリフェノール含有化合物のサーチュインー刺激活性を維持するためには、化合物は窒素雰囲気中で保存し、または酸素を排除する一定タイプのカプセルおよび／またはホイルパッケージ中にシールすることができる（例えば、CapsugelTM）。

【1106】

吸入による投与のためには、化合物は、便宜には、適当なプロペラント、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、に酸化炭素または他の適当なガスを用いて、圧縮バックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレイ供給の形態で送達することができる。圧縮エアロゾルの場合には、投与単位は、計量量を送達するためのバルブを供することによって決定することができる。吸入剤または注入剤で用いるための、例えば、ゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物、およびラクトースまたは澱粉のような適当な粉末基材の粉末ミックスを含有するように処方することができる。

30

【1107】

化合物は、例えば、ボーラス注射または継続的注入による注射によって非経口投与用に処方することができる。注射のための処方単位投与形態にて、例えば、保存剤を加えたアンプルまたはマルチ用量容器中にて供することができる。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とることができ、懸濁化剤、安定化剤および／または分散剤のような処方剤を含有することができる。別法として、有効成分は、使用前の、適当なビヒクル、例えば、滅菌バイロジェンフリー水での復元のために粉末形態とすることができる。

40

【1108】

また、化合物は、例えば、カカオバターまたは他のグリセリドのような慣用的な坐薬基材を含有する坐薬または停留浣腸のような直腸粗製物に処方することもできる。

【1109】

前記した処方に加えて、化合物はデポ製剤として処方することもできる。そのような長期作用処方（例えば、皮下または筋肉内で）移植によって、または筋肉内注射によって

50

投与することができる。かくして、例えば、化合物は、（例えば、許容される油中のエマルジョンとして）適当なポリマーまたは疎水性物質、またはイオン交換樹脂で、あるいは貧溶解性誘導体として、例えば、貧溶解性塩として処方することができる。制御放出処方

【1110】

ある具体例において、医薬組成物は当該分野で知られた医療デバイスで投与することができる。例えば、本明細書中に記載された医薬組成物は、米国特許第5,399,163号、第5,383,851号、第5,312,355号、第5,064,413号、第4,941,880号、第4,790,824号、または第4,596,556号に開示されたデバイスのような、ニードルレス皮下注射デバイスで投与することができる。本発明
10
で有用なよく知られたインプラントおよびモジュールの例は、制御速度で投薬を分注するためのインプラント可能なマイクロ注入ポンプを開示する米国特許第4,487,603号；皮膚を介して医薬を投与するための治療デバイスを開示する米国特許第4,486,194号；正確な注入速度で投薬を送達するための投薬注入ポンプを開示する米国特許第4,447,233号；連続的薬物送達用の可変流動インプラント可能注入装置を開示する米国特許第4,447,224号；複数チャンパー区画を有する浸透圧薬物送達システムを開示する米国特許第4,439,196号；および浸透圧薬物送達システムを開示する米国特許第4,475,196号を含む。勿論、多くの他のそのようなインプラント、送達システムおよびモジュールも知られている。

【1111】

ある具体例において、本明細書中で記載された化合物は、中枢神経系（CNS）への送達のために処方することができる（Begley, Pharmacology & Therapeutics 104:29-45（2004）にレビューされている）。CNSへの薬物送達用の慣用的なアプローチは：神経外科戦略（例えば、脳内注射または脳室内注入）；BBBの内因性輸送経路のものを開発する試みにおける剤の分子操作（例えば、それ自体が血液-脳関門（BBB）を通過することができない剤と組み合わせた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蛋白質の生産）；剤の脂質溶解性を増大させるように設計された薬理学的戦略（例えば、水溶性剤の脂質またはコレステロールキャリアーへのコンジュゲーション）；および（頸動脈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トのような生物学的な活性な剤の使用に由来する）高浸透圧破壊によるBBBの一体性の一次的破壊を含む。
20
30

【1112】

維持放出キネティックスを達成するための1つの可能性は、活性な化合物をナノ粒子に抱埋またはカプセル化することである。ナノ粒子は粉末として、賦形剤が添加された粉末混合物として、または懸濁液として投与することができる。ナノ粒子のコロイド状懸濁液は、小さな直径を持つカニューレを通じて容易に投与することができる。

【1113】

ナノ粒子は、約5nmないし約1000nmの直径を持つ粒子である。それ自体以下に使用される用語「ナノ粒子」とは、「ナノスフィア」としても知られた、その中に活性化合物が分散されたポリマーマトリックスによって形成された粒子をいい、また、「ナノカプセル」としても知られた、ポリマー膜によって囲われた活性化合物を含有するコアで構成されるナノ粒子もいう。ある具体例において、約50nmないし約500nm、特に約100nmないし約200nmの直径を有するナノ粒子が好ましい。
40

【1114】

ナノ粒子は、分散されたモノマーのイン・サイチュ重合によって、あるいはあらかじめ形成されたポリマーを用いることによって調製することができる。イン・サイチュで調製されたポリマーはしばしば生分解性でなく、および／または毒物学的に深刻な副産物を含有するので、予め形成されたポリマーからのナノ粒子が好ましい。予め形成されたポリマーからのナノ粒子は、異なる技術によって例えば、エマルジョン蒸発、溶媒置換、塩析、機械的な粉碎、マイクロ沈殿によって、および乳化拡散によって調製することができる。
50

【1115】

前記した方法では、ナノ粒子は種々のタイプのポリマーで形成することができる。本発明の方法で用いるには、生体適合性ポリマーから作成されたナノ粒子が好ましい。用語「生体適合性」とは、生物学的環境に導入された後に、生物学的環境に対して深刻な影響を有さない物質をいう。生体適合性ポリマーから、生分解性でもあるポリマーが特に好ましい。用語「生分解性」とは、生物学的環境に導入された後に、小さな分子へ酵素的にまたは化学的に分解され、引き続いて排除することができる物質をいう。その例はポリ（乳酸）（PLA）、ポリ（グリコール酸）（PGA）、ポリカプロラクトン（PCL）、乳酸およびグリコール酸（PLGA）のコポリマー、乳酸およびカプロラクトンのコポリマー、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸のようなヒドロキシカルボン酸からのポリエステル、およびポリ（オルトエステル、ポリウレタン、ポリアンヒドリド、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、アルギネート、およびデキストランおよびセルロースを含めた他の多糖のような天然ポリマー、コラーゲン、およびアルブミンである。

10

【1116】

適当な表面修飾剤は、好ましくは、公知の有機および無機医薬賦形剤から選択することができる。そのような賦形剤は種々のポリマー、低分子量オリゴマー、天然産物および界面活性剤を含む。好ましい表面修飾剤は非イオン性およびイオン性界面活性剤を含む。表面修飾剤の代表的な例は、ゼラチン、カゼイン、レシチン（ホスファチド）、アカシアガム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、グリセロールモノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴル乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリエチレンアルキルエーテル、例えば、セトマクロゴル1000のようなマクロゴルエーテル、ポリエチレンヒマシ油誘導体、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えば、商業的に入手可能なTweensTM、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンステアレート、コロイド状二酸化ケイ素、ホスフェート、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、非結晶性セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、およびポリビニルピロリドン（PVP）を含む。これらの表面修飾剤のほとんどは公知の医薬賦形剤であり、American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain, the Pharmaceutical Press, 1986によって共同出版されたHandbook of Pharmaceutical Excipientsに詳細に記載されている。

20

30

【1117】

ナノ粒子の調製についてのさらなる記載は、例えば、引用によりその全体を本明細書に援用する、米国特許第6,264,922号に見出すことができる。

【1118】

リポソームは、容易に注射可能なさらなる薬物送達システムである。従って、本発明の方法においては、活性化化合物はリポソーム送達システムの形態で投与することもできる。リポソームは当業者によく知られている。リポソームはコレステロール、ホスファチジルコリンのステアリルアミンのような種々のリン脂質から形成することができる。本発明の方法で用いることができるリポソームは、限定されるものではないが、小ユニラメラ小胞、大ユニラメラ小胞およびマルチラメラ小胞を含めたすべてのタイプのリポソームを含む。

40

【1119】

リポソームは、特に、治療剤を標的細胞に運ぶために種々の治療目的で用いられる。有利には、リポソーム—薬物処方、例えば、制御された薬物放出を含む改良された薬物—

50

送達特性の可能性を提供する。延長された循環時間が、しばしば、リボソームが標的領域、細胞または部位に到達するのに必要である。特に、これは、標的領域、細胞または部位が投与の部位近くに位置しない場合に必要である。例えば、リボソームが全身投与される場合、リボソームを、親水性剤、例えば、ポリエチレングリコール（PEG）のような親水性ポリマー鎖のコーティングで被覆して、リボソームの血中循環寿命を延長するのが望ましい。そのような表面修飾リボソームは、通常、「長期循環」または「立体的に安定化された」リボソームという。

【1120】

リボソームに対する1つの表面修飾は、典型的には、約1000ダルトン（Da）ないし約5000Daの分子量を有するPEG鎖の、リボソームを形成する脂質の約5モルパーセント（%）への付着である（例えば、Stealth Liposomes, CRC Press, Lasic, D. and Martin, F., eds., Boca Raton, Fla., (1995) およびその中で引用された文献参照）。そのようなリボソームによって呈されるファルマコキネティクスは、血液から迅速に除去され、肝臓および脾臓に蓄積される傾向がある、非表面修飾リボソームと比較して、単核食細胞系（MPS）を介する肝臓および脾臓によるリボソームの摂取の用量非依存性低下、および有意に延長された血中循環時間によって特徴付けられる。

【1121】

ある具体例において、複合体をシールドして、複合体の循環半減期を増加させ、あるいはシールドして、分解、例えば、ヌクレアーゼによる分解に対する核酸の抵抗性を増加させる。

【1122】

本明細書中で用いるように、用語「シールディング」、および「シールドされた」のようなその同類語とは、本明細書中に記載された複合体と、血清固体との、または血清に存在する他の種とのイン・ビトロまたはイン・ビボでの非特異的相互作用を低下させる「シールディング部位」の能力をいう。シールディング部位は、例えば、非特異的立体または非特異的電子的相互作用を含めた、1以上のメカニズムを介するこれらの種との複合体相互作用、またはこれらの種への複合体結合を減少させることができる。そのような相互作用の例は非特異的静電相互作用、電荷相互作用、ファン・デル・ワールス相互作用、立体障害などを含む。部位がシールディング部位として作用するには、それが血清固体または他の種との相互作用、またはそれとの会合、またはそれへの結合を低下させることができるメカニズムまたは複数メカニズムは同定される必要がない。複合体が血清種に結合するか否か、複合体がどの程度血清種に結合するかを決定することによって、部位がシールディング部位として作用できるか否かを決定することができる。

【1123】

「シールディング部位」は多機能とすることができるのは注意すべきである。例えば、シールディング部位は、例えば、標的化因子として機能することもできる。シールディング部位は、それによってそれが複合体をシールドするメカニズムに関して多機能ということもできる。提案されているメカニズムまたは理論に拘束されるつもりはないが、そのような多機能シールディング部位の例はPPAAまたはPEAAのようなpH感受性エンドソーム膜破壊的合成ポリマーである。ある種のポリ（アルキルアクリル酸）は、外側細胞表面膜を無傷（Staytonら（2000）J. Control. Release 65:203-220; Murthyら（1999）J. Control. Release 61:137-143; WO 99-34831）としつつ、エンドソーム膜を破壊し、それにより、細胞の生体利用性を増大させ、標的化分子として機能することが示されている。しかしながら、PPAAは、血清固体の、それが取り込まれる複合体への結合を低下させ、かくして、シールディング部位として機能する。

【1124】

レスベラトロールまたはその誘導体のようなサーチュインモジュレーターの処方、特に溶液を製造するもう1つの方法はシクロデキストリンの使用を介するものである。シクロ

デキストリンとは α -、 β -または γ -シクロデキストリンを意味する。シクロデキストリンは、その引用により全体を本明細書に援用する、P i t h aら、米国特許第4, 727, 064号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、その分子がシクロデキストリン分子の親油体を求めるキャビティへフィットすることができるいずれかの薬物を含む封入体複合体を形成する。

【1125】

本発明による組成物のシクロデキストリンは α -、 β -または γ -シクロデキストリンであってよい。 α -シクロデキストリンは6つのグルコピラノース単位を含有し； β -シクロデキストリンは7つのグルコピラノース単位を含有し；および γ -シクロデキストリンは8つのグルコピラノース単位を含有する。分子は、各々、 α -、 β -または γ -シクロデキストリンにおいて4.7ないし5.3オングストローム、6.0ないし6.5オングストローム、および7.5ないし8.3オングストロームのコア開口を有する切形された錐体を形成すると信じられている。本発明による組成物は、 α -、 β -または γ -シクロデキストリンの2以上の混合物を含むことができる。しかしながら、典型的には、本発明による組成物は α -、 β -または γ -シクロデキストリンのただ1つを含むであろう。

【1126】

本発明による組成物中の最も好ましいシクロデキストリンはアモルファスシクロデキストリン化合物である。アモルファスシクロデキストリンとは、当該混合物が α -、 β -または γ -シクロデキストリンから調製されるシクロデキストリンの非結晶性混合物を意味する。一般には、アモルファスシクロデキストリンは、望まれるシクロデキストリン種の非選択的アルキル化によって調製される。この目的のための適当なアルキル化剤は、限定されるものではないが、プロピレンオキシド、グリシドール、ヨードアセタミド、クロロアセテート、および塩化2-ジエチルアミノエチルを含む。反応を行って、複数の成分を含有する混合物が得られ、それにより、シクロデキストリンの結晶化を妨げる。種々のアルキル化されたシクロデキストリンを作製することができ、それは、勿論、シクロデキストリンの出発種、および用いるアルキル化剤に依存して変化するであろう。本発明による組成物に適したアモルファスシクロデキストリンの中には、 β -シクロデキストリンのヒドロキシプロピル、ヒドロキシエチル、グルコシル、マルトシルおよびマルトリオシル誘導体、カルボキシアミドメチルー β -シクロデキストリン、カルボキシメチルー β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリンおよびジエチルアミノ β -シクロデキストリンがある。

【1127】

シクロデキストリンの存在に溶解されたレスベラトロールの1つの例は、その引用によりその内容を本明細書に援用する、M a r i e rら、J. P h a r m a c o l. E x p. T h e r a p. 302:369-373(2002)に提供されており、そこでは、20%ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリンを含有する0.9%セーラインを用いてレスベラトロールの6mg/mL溶液が調製されている。

【1128】

前記したように、本発明の組成物は、好ましくは置換されたアモルファスシクロデキストリンおよび1以上のサーチュインモジュレーターの水性調製物を含む。サーチュインモジュレーターおよびシクロデキストリンの相対的量は、サーチュインモジュレーターの各々の相対的量、および化合物に対するシクロデキストリンの効果に依存して変化するであろう。一般には、シクロデキストリン化合物の重量に対するサーチュインモジュレーターの化合物の重量の比率は1:1および1:100の間の範囲であろう。シクロデキストリンに対するサーチュインモジュレーターから選択された化合物の1:5ないし1:50の範囲、より好ましくは1:10ないし1:20の範囲の重量-重量比率は、サーチュインモジュレーターの増大した循環利用性のために最も効果的であると考えられる。

【1129】

重要なことには、もしサーチュインモジュレーターおよびシクロデキストリンを含む水性溶液を特に静脈内経路を介して非経口投与すべきならば、シクロデキストリンはパイロ

10

20

30

40

50

ジェン汚染物を実質的に含まないであろう。アモルファルシクロデキストリンの形態のようなシクロデキストリンの種々の形態は、Sigma-Aldrich, Inc. (St. Louis, Mo., USA) を含めた種々の販売業者から購入することができる。ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの製造方法は、その引用によりその内容を本明細書に援用する、Pithaら、米国特許第4,727,064号に開示されている。

【1130】

化合物を可溶化するためのシクロデキストリンの使用のさらなる記載は、その引用によりその内容を本明細書に援用するUS2005/0026849に見出すことができる。

【1131】

投与形態の迅速な崩壊または溶解は医薬上活性な剤の迅速な吸収、特にバツカルおよび舌下吸収で有用である。速融解投与形態は、カプレットおよび錠剤のような典型的な固体投与形態を嚥下するのに困難性を有する老人および小児患者のような患者に利点がある。加えて、速融解投与形態は、例えば、咀嚼投与形態に伴う欠点を回避し、ここに、患者の口に残存する活性剤の時間の長さは、味マスキングの量、および患者が活性剤の砂味をなくすることを目的とする程度を決定するにおいて重要な役割を演じる。

【1132】

そのような問題を克服するために、製造業者は多数の速融解固体投与経口処方を開発した。それらは、Cima Labs, Fuisz Technologies Ltd., Prographarm, R. P. Scherer, Yamanouchi-Shaklee, and McNeil-PPC, Inc. を含めた製造業者から入手可能である。これらの製造業者の全ては、異なるタイプの迅速に溶解する固体経口投与形態を市販している。例えば、米国特許第5,607,697号、第5,503,846号、第5,223,264号、第5,401,513号、第5,219,574号、および第5,178,878号、WO 98/46215、WO 98/14179号のようなCima Labsによる特許および刊行物；米国特許第5,871,781号、第5,869,098号、第5,866,163号、第5,851,553号、第5,622,719号、第5,567,439号、および第5,587,172号のようなBio Vailの現在は一部であるFuisz Technologiesに対する特許；Prographarmに対する米国特許第5,464,632号；米国特許第4,642,903号、第5,188,825号、第5,631,023号および第5,827,541号のようなR. P. Schererに対する特許；米国特許第5,576,014号および第5,446,464号のようなYamanouchi-Shakleeに対する特許；米国特許第5,807,576号、第5,635,210号、第5,595,761号、第5,587,180号および第5,776,491号のようなJanssenに対する特許；Eurand America, Inc. に対する米国特許第5,639,475号および第5,709,886号；L. A. B. Pharmaceutical Researchに対する米国特許第5,807,578号および第5,807,577号；米国特許第5,112,616号および第5,073,374号のようなSchering Corporationに対する特許；Laboratoire L. LaFonに対する米国特許第4,616,047号；Takeda Chemicals Inc., Ltd. に対する米国特許第5,501,861号；およびElanに対する米国特許第6,316,029号参照。

【1133】

急速溶解錠剤製剤の1つの例において、噴霧乾燥または予備的緻密化プロセスいずれかによって作製された急速溶解錠剤のための顆粒を賦形剤と混合し、慣用的な錠剤製造マシンを用いて圧縮して錠剤とする。顆粒は、低密度の高成型性糖類、低成型性糖類、ポリオール組み合わせを含めた種々の担体と組み合わせ、次いで、改良された溶解および崩壊プロフィールを呈する錠剤に直接的に圧縮する。

【1134】

本発明による錠剤は、典型的には、約2ないし約6ストロングークップ(Strong

10

20

30

40

50

ーC o b b) 単位 (S C U) の硬度を有する。この硬度範囲内の錠剤は、咀嚼すると、迅速に崩壊し、または溶解する。加えて、錠剤は水中で迅速に崩壊する。平均して、典型的な 1.1 ないし 1.5 グラムの錠剤は攪拌することなく 1 ないし 3 分以内に崩壊する。この迅速な崩壊は活性物質の送達を容易とする。

【1135】

錠剤を作製するのに用いた顆粒は、例えば、低密度アルカリ土類金属塩または炭水化物の混合物であり得る。例えば、アルカリ土類金属塩の混合物は炭酸カルシウムおよび水酸化マグネシウムの組合せを含む。同様に、急速溶解錠剤は、A) 噴霧乾燥された超軽炭酸カルシウム／マルトデキストリン、B) 水酸化マグネシウム、および C) ソルビトールインスタント、キシリトールおよびマンニトールを含めた共晶ポリオール組み合わせの使用を取り込む本発明の方法に従って調製することができる。これらの物質は、非常に迅速に溶解し、有効成分の速い崩壊を促進する低密度錠剤を生じるように組み合わせられている。加えて、予め緻密化されかつ噴霧乾燥された顆粒を同一錠剤中に組み合わせることができる。

10

【1136】

急速溶解錠剤製剤では、本発明で有用なサーチュインモジュレーターは、固体、粒、粒状、結晶、油または溶液のような形態とすることができる。本発明で用いられるサーチュインモジュレーターは、噴霧乾燥された製品、あるいは医薬味を低下させるより硬い粒状形態にあらかじめ緻密化された吸着物であり得る。本発明で用いられる医薬有効成分は、有効成分が咀嚼された場合に錠剤から容易に抽出されるのを妨げる担体と共に噴霧乾燥することができる。

20

【1137】

本発明の錠剤に直接的に添加するのに加え、医薬それ自体は予備的緻密化プロセスによって処理して、処方に配合するに先立って増大した密度を達成する。

【1138】

本発明で用いる予備的緻密化プロセスを用いて、貧溶解性医薬物質を送達し、伝統的な投与形態よりもそのような医薬物質の放出を改良することができる。これは、同等な生物学的レベルの薬物を送達し、それにより、現在市販されている薬物および新しい化学体双方の毒性レベルを低下させるようなより低い投与レベルの使用を可能とできるであろう。貧溶解性医薬物質は、ナノメートルのサイズの粒子であるナノ粒子の形態で用いることができる。

30

【1139】

有効成分、および低密度アルカリ土類金属塩および／または水溶性炭水化物から調製された顆粒に加えて、急速溶解錠剤は、慣用的な担体または賦形剤、およびよく確立された医薬技術を用いて処方することができる。慣用的な担体または賦形剤は、限定されるものではないが、希釈剤、バインダー、接着剤（すなわち、セルロース誘導体およびアクリル誘導体）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはカルシウム、植物油、ポリエチレングリコール、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンモノステアレート）、崩壊剤、着色剤、フレーバー剤、保存剤、甘味剤、ならびに緩衝液および吸着剤のような雑多な物質を含む。

40

【1140】

急速溶解錠剤の調製のさらなる記載は、その内容をここに引用して援用する、例えば、米国特許第 5,939,091 号に見出すことができる。

【1141】

（化粧品調製物を含めた）医薬組成物は、0.001 ないし 10 重量%、または 0.1 重量%ないし 5 重量%のような約 0.00001 ないし 100 重量%の本明細書中に記載された化合物を含むことができる。

【1142】

1 つの具体例において、本明細書中に記載された化合物は、一般には、局所薬物投与に適した局所担体を含有し、かつ当該分野で知られたいずれかのそのような物質を含む局所

50

処方配合される。局所担体は、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、溶液などとしての、所望の形態の組成物を供するように選択することができ、天然に生じるまたは合成起源の物質よりなることができる。選択された担体は活性な剤または局所処方の他の成分に悪影響しないのが好ましい。ここに用いられる適当な局所担体の例は水、アルコールおよび他の非毒性有機溶剤、グリセリン、鉱油、シリコン、石油ゼリー、ラノリン、脂肪酸、植物油、パラベン、ワックスなどを含む。

【1143】

処方は無色無臭の軟膏、ローション、クリーム、マイクロエマルジョンおよびゲルとすることができる。

【1144】

化合物は、典型的には、ペテロラタムまたは他の石油誘導体に基づく一般には半固体調製物である軟膏に配合することができる。当業者に認識されるように、用いるべき特別な軟膏基材は、最適な薬物送達を供し、好ましくは、他の望まれる特徴、例えば、エモリエンシーなど同様に供するものである。他の担体またはビヒクルに関しては、軟膏基剤は不活性であり、安定であり、非刺激性であって、非感受性であるべきである。先行するセクションで引用した Remington's で説明したように、軟膏基剤は4つのクラス：油性基剤；乳化可能な基剤；エマルジョン基剤；および水溶性基剤にグループ分けすることができる。油性軟膏基材は、例えば、植物油、動物から得られる脂肪、および石油から得られる半固体炭化水素を含む。吸着剤軟膏基剤としても知られた乳化可能軟膏基剤は水をほとんどまたは全く含有せず、例えば、ヒドロキシステアリン硫酸、無水ラノリンおよび親水性ペテロラタムを含む。エマルジョン軟膏基剤は油中水型（W/O）エマルジョンまたは水中油型（O/W）エマルジョンであり、例えば、セチルアルコール、グリセリルモノステアレート、ラノリンおよびステアリン酸を含む。例示的な水溶性軟膏基剤は、種々の分子量のポリエチレングリコール（PEG）から調製され、再度、さらなる情報については Remington's, supra が参照されなければならないであろう。

【1145】

化合物は、一般には、摩擦なくして皮膚表面に適応されるべき製剤であって、典型的には、有効成分を含めた固体粒子を水またはアルコール基材中に存在させる液体または半液体製剤であるローションに配合することができる。ローションは通常は固体の懸濁液であって、水中油型の液状油性エマルジョンを含むことができる。ローションは、より多くの流体組成物を適用する容易性から、大きな体面積を処置するための好ましい処方である。一般には、ローション中の不溶性物質は微粉碎されていることが必要である。ローションは、典型的には、良好な分散液を生じさせるための懸濁化剤、ならびに有効成分を局所化し、皮膚と接触して保持するのに有用な化合物、例えば、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースなどを含有するであろう。本発明と組み合わせる用いられる例示的なローション処方、商標 Aquaphor^{RTM} 下で Beiersdorf, Inc. (Norwalk, Conn.) から得ることができるもののような、親水性ペテロラタムと混合されたポリエチレングリコールを含有する。

【1146】

化合物は、一般には、水中油型または油中水型いずれかの、粘性液状または半固体エマルジョンであるクリームに配合することができる。クリーム基剤は水洗浄性であり、油相、乳化剤および水性相を含有する。油相は、一般には、ペテロラタム、およびセチルまたはステアリルアルコールのような脂肪アルコールよりなり；水性相は必ずしも必要でないが、通常は容量が油相を超え、一般には保湿剤を含有する。Remington's, supra に説明されたクリーム処方中の乳化剤は、一般には、非イオン性、アニオン性、カチオン性、両性界面活性剤である。

【1147】

化合物は、一般には、界面活性剤分子の界面フィルムによって安定化された、油および水のような、2つの非混和性液体の熱力学的に安定で等方性の透明な分散液であるマイクロエマルジョンに配合することができる (Encyclopedia of Pharm

10

20

30

40

50

aceutical Technology (New York: Marcel Dekker, 1992), volume 9)。マイクロエマルジョンの調製には、界面活性剤（乳化剤）、共界面活性剤（共乳化剤）、油相および水相が必要である。適当な界面活性剤は、エマルジョンの調製に有用ないずれかの界面活性剤、例えば、クリーム調製で典型的には用いられる乳化剤を含む。共界面活性剤（または「共乳化剤」）は、一般には、ポリグリセロール誘導体、グリセロール誘導体および脂肪アルコールの分から選択される。好ましい乳化剤／共乳化剤組合せが一般的であるが、必ずしも必要ないが、グリセリルモノステアレートおよびポリオキシエチレンステアレート；ポリエチレングリコールおよびエチレングリコールパルミトステアレート；およびカプリル酸およびカプリン酸トリグリセリドおよびオレイルマクロゴルグリセリドから選択される。水相は水のみならず、典型的には、緩衝液、グルコース、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、好ましくはより低い分子量のポリエチレングリコール（例えば、PEG 300およびPEG 400）、および／またはグリセロールなどを含み、他方、油相は、一般には例えば、脂肪酸エステル、修飾された植物油、シリコン油、PEGのモノー、ジーおよびトリグリセリド、モノーおよびジエステル（例えば、オレオイルマクロゴルグリセリド）などを含む。

10

【1148】

化合物は、一般には、担体液体全体に実質的に均一に分配された小無機粒子（2相系）または大有機分子から構成されるいずれかの懸濁液よりなる半固体系であるゲル処方に配合することができる（単一相ゲル）。単一相ゲルは、例えば、活性な剤、担体液体、および（2ないし5%の）トラガカント、（2ないし10%の）アルギン酸ナトリウム、（2ないし15%の）ゼラチン、（3ないし5%の）メチルセルロース、（2ないし5%の）ナトリウムカルボキシメチルセルロース、（0.3ないし5%の）カルボマーまたは（10ないし20%の）ポリビニルアルコールのような適当なゲル化剤と一緒に組み合わせ、特徴的な半固体生成物が生じるまで混合することによって作製することができる。他の適当なゲル化剤はメチルヒドロキシセルロース、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレン、ヒドロキシエチルセルロースおよびゼラチンを含む。ゲルは通常は水性担体液体を使用するが、アルコールおよび油を担体液体として同様に用いることができる。

20

【1149】

当業者に知られた種々の添加剤を処方、例えば、局所処方に含めることができる。添加剤の例は、限定されるものではないが、可溶化剤、皮膚浸透促進剤、不透明化剤、保存剤（例えば、抗酸化剤）、ゲル化剤、緩衝剤、界面活性剤（特に、非イオン性および両性界面活性剤）、乳化剤、エモリエント、増粘剤、安定化剤、保湿剤、着色剤、フラグランスなどを含める。乳化剤、エモリエントおよび保存剤と共に、可溶化剤および／または皮膚浸透促進剤を含めるのが特に好ましい。最適な局所処方、処方の残りを占める活性剤および担体（例えば、水）と共に、ほぼ：2重量%ないし60重量%、好ましくは2重量%ないし50重量%の可溶化剤および／または皮膚浸透促進剤；2重量%ないし50重量%、好ましくは2重量%ないし20重量%の乳化剤；2重量%ないし20重量%のエモリエント；および0.01ないし0.2重量%の保存剤を含む。

30

【1150】

皮膚浸透促進剤は、破れていない皮膚の合理的なサイズの面積を治療レベルの活性剤が通過するのを容易とするように働く。適当な促進剤は当該分野で良く知られており、例えば；メタノール、エタノールおよび2-プロパノールのような低級アルカノール；ジメチルスルホキシド（DMSO）、デシルメチルスルホキシド（C₁₀MSO）およびテトラデシルメチルスルホキシドのようなアルキルメチルスルホキシド；2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドンおよびN-（ヒドロキシエチル）ピロリドン；尿素；N，N-ジエチル-m-トルアミド；C₂-C₆アルカンジオール；ジメチルホルモアミド（BMF）、N，N-ジメチルアセタミド（DMA）およびテトラヒドロフルフリルアルコールのような雑多な溶媒；および1-置換アザシクロヘプタン-2-オン、特に1-n-ドデシルシクロアザシクロヘプタン-2-オン（ラウロカプラム；商標名Azone^{RTM}）下で

40

50

Whitby Research Incorporated, Richmond, Va から入手可能)を含む。

【1151】

可溶化剤の例は、限定されるものではないが、以下：ジエチレングリコールモノエチルエーテル（エトキシジグリコール、Transcutol^{RTM}として商業的に入手可能）およびジエチレングリコールモノエチルエーテルオレエート（Softcutol^{RTM}として商業的に入手可能）のような親水性エーテル；ポリオキシ35ヒマシ油、ポリオキシ40硬化ヒマシ油などのようなポリエチレンヒマシ油誘導体；ポリエチレングリコール、特に、PEG300およびPEG400のような低分子量ポリエチレングリコール、およびPEG-8カプリル／カプリングリセリド（Labrasol^{RTM}として商業的に入手可能）のようなポリエチレングリコール誘導体；DMSOのようなアルキルメチルスルホキシド；2-ピロリドンおよびN-メチル-2-ピロリドンのようなピロリドン；およびDMAを含む。多くの可溶化剤は吸収促進剤としても作用することができる。単一の可溶化剤を処方に配合することができるか、あるいは可溶化剤の混合物をそこに配合することができる。

10

【1152】

適当な乳化剤および共乳化剤は、限定されるものではないが、マイクロエマルジョン処方に関して記載された乳化剤および共乳化剤を含む。エモリエントは、例えば、プロピレングリコール、グリセロール、ミリスチン酸イソプロピル、ポリプロピレングリコール-2（PEG-2）ミリスチルエーテルプロピオネートなどを含む。

20

【1153】

他の活性剤、例えば、抗炎症剤、鎮痛剤、抗微生物剤、抗真菌剤、抗生物質、ビタミン、抗酸化剤、ならびに限定されるものではないが、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）、ショウノウ誘導体、シンナメート（例えば、メトキシ桂皮酸オクチル）、ジベンゾイルメタン（例えば、ブチルメトキシジベンゾイルメタン）、p-アミノ安息香酸（PABA）およびその誘導体およびサリシレート（例えば、サリチル酸オクチル）を含めた日焼け止め処方に通常見出される日焼け防止剤を処方を含めることもできる。

【1154】

ある局所処方において、活性剤は、処方のほぼ0.25重量%ないし7.5重量%の範囲、好ましくは処方のほぼ0.25重量%ないし30重量%の範囲、より好ましくは処方のほぼ0.5重量%ないし15重量%の範囲、もっとも好ましくは処方のほぼ1.0重量%ないし10重量%の範囲の量で存在させる。

30

【1155】

局所皮膚治療組成物は、その粘度および消費者による意図した使用に適合するように適した容器中にパッケージすることができる。例えば、ローションまたはクリームは瓶またはローラーボールアプリーケーター、またはプロペラント駆動エアロゾルデバイス、または指での操作に適したポンプを勘合させた容器中にパッケージすることができる。組成物がクリームである場合、それは、チューブまたは蓋付きのジャーのような非変形性瓶または圧搾容器中に単に保存することができる。組成物は、米国特許第5,063,607号に記載されたもののようなカプセルに含めることもできる。従って、本明細書中で定義された化粧品的に許容される組成物を含有する閉じた容器も提供される。

40

【1156】

代替具体例において、経口または非経口投与用の医薬処方が提供され、その場合、処方 は前記した活性化化合物-含有マイクロエマルジョンを含むことができ、経口または非経口薬物投与に特に適した代替医薬上許容される担体、ビヒクル、添加剤などを含有することができる。別法として、活性化化合物-含有マイクロエマルジョンは、修飾することなしに、実質的に前記したように経口または非経口投与することができる。

【1157】

サーチュインアクチベーターまたは阻害剤の投与に続いて、サーチュインの活性化の測

50

定のように、被験体における因子を測定することができる。例示的な具体例において、細胞は、バイオプシーを得ることによるなどして、被験体への活性化または阻害化合物の投与に続いて被験体から入手し、サーチウインの活性またはサーチウインの発現レベルをバイオプシーにおいて決定する。別法として、血漿バイオマーカーのようなバイオマーカーを追跡することができる。細胞は被験体のいずれ細胞であってもよいが、この場合、活性化化合物は局所投与され、細胞は、好ましくは、投与の部位に近接して位置する細胞である。例えば、細胞は脂肪細胞であってもよい。

【1158】

V. 例示的なキット

また、キット、例えば、肥満または糖尿病、またはその二次的な疾患のような代謝障害を処置または予防するためのキットを含めた治療目的のキットも提供される。キットは、本明細書中に記載されたもののような1以上の高用量のサーチウインアクチベーターの処方および、所望により、細胞を剤と接触させるためのデバイスを含むことができる。デバイスは、化合物を被験体に導入するための、またはそれを被験体の皮膚に適用するためのシリンジ、ステントおよび他のデバイスを含む。

10

【1159】

さらに、キットは、例えば、組織試料におけるサーチウイン蛋白質の活性のような因子、例えば、前記した因子を測定するための成分を含有することもできる。

【1160】

他のキットは、肥満または糖尿病、またはその二次的な疾患のような代謝障害を有する、または発症する尤度を診断するためのキットを含む。キットは、サーチウインの活性および／または発現レベルを測定するための剤を含むことができる。

20

【1161】

スクリーニングアッセイのためのキットも提供される。例示的なキットは、サーチウインまたはその生物学的に活性な蛋白質、またはそれを含む細胞または細胞抽出物のような、スクリーニングアッセイを行うための1以上の剤を含む。キットのいずれも使用のための指示書を含むこともできる。

【1162】

本明細書は、断じて限定的であると解釈されるべきではない以下の実施例によってさらに説明される。（本出願を通じて引用された文献刊行物、発行された特許、公開された特許出願およびGenBankアクセション番号を含めた）全ての引用された文献の内容は、ここに引用して明示的に一体化させる。

30

【1163】

本発明の方法の実施は、特に断りのない限り、当該分野における技量内である、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、および免疫学の慣用的な技術を使用するであろう。そ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, 2nd Ed., ed. by Sambrook, Fritsch and Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1989); DNA Cloning, Volumes I and II (D. N. Glover et al., 1985); Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait ed., 1984); Mullisら、米国特許第4,683,195号; Nucleic Acid Hybridization (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); Transcription And Translation (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); Culture Of Animal Cells (R. I. Freshney, Alan R. Liss, Inc., 1987); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press, 1986); B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984); the treatise, Methods In En

40

50

zymology (Academic Press, Inc., N. Y.) ; Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J. H. Miller and M. P. Calos eds., 1987, Cold Spring Harbor Laboratory) ; Methods In Enzymology, Vols. 154 and 155 (Wu, eds.), Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer and Walker, eds., Academic Press, London, 1987) ; Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds., 1986) ; Manipulating the Mouse Embryo, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 1986) 参照 10

【実施例】

【1164】

本発明を今回一般的に記載したが、それは、本発明のある態様および具体例の説明目的のためだけに含め、断じて本発明を限定する意図のものではない以下の実施例を参照することによってより容易に理解されるであろう。

【1165】

実施例1：食事誘導肥満（DIO）マウスモデルにおけるサーチュインアクチベーターの代謝活性 20

肥満および関連するインスリン抵抗性の発症に対してSIRT1アクチベーターが保護するか否かを判断するために、16週間の間、高脂肪食に付された雄C57BL6Jマウスに（食料アドミックスを介して）レスベラトロールを慢性的に投与する。該マウスは、Sirt1活性化によって影響される調節経路を規定するために広範な表現型および分子分析を受ける。例えば、図17ないし21に示された結果参照。

【1166】

食品添加物としてのレスベラトロールはよく許容されることが示されており、食品毛嫌いを引き起こさない。この長期の研究において、18週間の間に、50匹の雄C57BL6Jマウス（5週齢）を分析する。10匹の動物の5つの群を以下のように割り当てる： 30

- 1：固形飼料食
- 2：固形飼料食＋レスベラトロール（200mg/kg/日）
- 3：高脂肪食
- 4：高脂肪食＋レスベラトロール（200mg/kg/日）
- 5：高脂肪食＋レスベラトロール（400mg/kg/日）

全実験の間、体重および食品摂取を毎週2回モニターする。

【1167】

週1の間、体組成を、デュアルエネルギーX線吸収測定法（デキサスキャン）によって全ての群について分析する。

【1168】

週2の間、グルコース、トリグリセリド、コレステロール、HDL-C、LDL-Cおよびインスリンの血清中レベルを、12時間の絶食期間の後に全ての群において測定し、次いで、マウスを示された食事に付す（0日）。 40

【1169】

週10の間、すべての動物を腹腔内グルコース耐性テスト（IPGTT）に付すことによってグルコース耐性を測定する。このテストに先立って12時間、動物を接触させる。

【1170】

群1、3および5（固形飼料食、高脂肪食および高脂肪食400mg）の夜間エネルギー消費を間接的な熱量測定法によって測定する。

【1171】

週 12 の間、体重組成を再度、全ての群についてデキサスキャンによって分析する。

【1172】

週 13 の間、群 3、4 および 5（高脂肪食が与えられたマウス）の日周期活動を 30 時間の間に調べる。

【1173】

週 14 の間、血圧および心拍数の測定を群 3、4 および 5 について行う。

【1174】

週 15 の間に、全ての動物の直腸温度を午前 10:00 に室温にて測定する。

【1175】

日周期活動測定は、群 1、2 および 3 について行う。

10

【1176】

週 16 の間、経口グルコース耐性テスト（OGTT）を群 3、4 および 5 の動物（n = 5）のサブセットについて、および動物（n = 5）のもう 1 つのサブセットについて腹腔内インスリン感受性テスト（IPISIT）を行うことによって、グルコース耐性を分析する。これらの実験の間、血液を収集して、インスリンレベルも分析する。動物はこれらのテストに先立って 12 時間絶食させる。

【1177】

全ての群において 24 時間にわたって糞を収集し、糞脂質含有量を測定する。

【1178】

週 17 の間、明周期の始まりに対応する午前 7:00 においてマウス（n = 5）のサブセットについて、および 3 時間後（午前 10:00）にマウス（n = 5）のもう 1 つのサブセットについて、レスベラトロールの血清中レベルを測定する。さらに、甲状腺ホルモン T3 のレベルを午前 7:00 に収集した血液で測定し、血漿中リポ蛋白質レベルを午前 10:00 に収集した血液で測定する。

20

【1179】

週 18 の間、4℃に曝露された動物の体温を測定することによって、冷テストを全ての動物において行う。

【1180】

3 日後に、動物を犠牲にする。

【1181】

犠牲時に、血液を収集し：血漿中脂質（TC、TG、HDL-C、FFA）；肝臓機能（ALAT、ASAT、アルカリ性 Phosphate、γ-GT）；および血漿の選択された群のグルコースおよびインスリンリポ蛋白質プロファイル（サイズ排除クロマトグラフィー）について分析する。

30

【1182】

肝臓、小腸、脂肪組織（WAT および BAT）、膵臓、心臓および筋肉を収集し、重量を測定する。これらは、組織脂質含有量については、標準的な組織学（HE 染色、スクシネートデヒドロゲナーゼ染色、オイルレッド-O 染色、および細胞形態学）によって、およびミトコンドリアを分析するための BAT および筋肉について電子顕微鏡によって分析することができる。RNA 単離は、定量的 RT-PCR によって、代謝およびエネルギー代謝に関与する選択された遺伝子の発現実験で行うことができる。マイクロアレイ実験を選択された組織について行うこともできる。加えて、蛋白質抽出は、蛋白質レベルの変化、および注目する蛋白質のアセチル化のような翻訳後修飾の実験について行うことができる（例えば、PGC-1α）。

40

【1183】

方法

動物の収容および取り扱い。欧州共同体仕様に従い、温度（20 ないし 22℃）および湿度制御飼育箱中にて、マウスを、12 時間：12 時間（7:00 オンとする）明-暗サイクルの特異的病原体フリー条件で群収容する（5 匹のマウス/ケージ）。動物を水および食物に自由に接近させる。

50

【1184】

飲料水。水道水の化学的組成を規則的に分析して、Institut d'Hydrologie, ULP, Strasbourgにおける潜在的毒性物質の不存在を確認する。飲料水をHClおよびHClO₄で処理して、pHを5および5.5の間に維持し、塩素濃度を5および6 ppmの間に維持する。

【1185】

食事。標準的なげっ歯類固形飼料食はUARから入手し、高脂肪食はResearch Dietから入手する。マウスに食事（16%蛋白質、3%脂肪、5%線維、5%肺分）または高脂肪食（26.2%蛋白質、26.3%炭水化物、34.9%脂肪）いずれかを与える。レスベラトロールを粉末化固形飼料食、または粉末化高脂肪食いずれかと混合し、ペレットを復元する。対照群は該会社によって供されたペレットを受ける。高脂肪食のコンシステンシーのため、水を加えて、それをレスベラトロールを混合する必要はない。復元するのがより困難である食事の場合、最少量の水を粉末に加えて、ペレットを復元し、次いで、これを風乾する。食事の新しいバッチを毎週調製する。

10

【1186】

血液収集。血液は眼球後洞から、または尾静脈から収集する。

【1187】

麻酔。デキサ（dexa）スキャンニング実験のために、動物を、腹腔内注射によって投与されたケタミン（200 mg/kg）／キシラジン（10 mg/kg）の混合物で麻酔する。

20

【1188】

生化学

テストは、市販の試薬（Olympus）を用いてOlympus AU-400自動実験室ワークステーションで行う。

【1189】

脂質およびリポ蛋白質の分析。血清中トリグリセリド、全およびHDLコレステロールを酵素アッセイによって決定する。血清中HDLコレステロール含有量は、アポB-含有リポ蛋白質をリントングステン酸/Mg（Roche Diagnostics, Mannheim, Germany）で沈殿させた後に決定する。遊離脂肪酸レベルは、供給業者によって特定されたようにWako（Neuss, Germany）からのキットで決定する。

30

【1190】

代謝および内分泌研究。血液中グルコース濃度はMedisense Precision電極（Abbot Laboratories, Medisense products, Bedford, USA）を用いてPrecision Q. I. Dアナライザー（Medisense system）によって測定する。この方法は、Precision Q. I. Dアナライザー値を古典的なグルコース測定と比較することによって確証されている。該Precision Q. I. D方法は、それが最少量の血液しか必要とせず、従って、IPGTTの間のような複数測定のために使用できるか選択した。血漿中インスリン（Crystal Chem, Chicago, IL）は、製造業者の仕様に従ってELISAによって決定する。T3の血漿中レベルは、供給業者によって特定されたプロトコルに従って標準的なラジオイムノアッセイ（RIA）によって決定する。

40

【1191】

代謝テスト

リポ蛋白質プロフィール。リポ蛋白質プロフィールは、3つの主なりポ蛋白質クラスVLDL、LDL、およびHDLの分離を可能とする速蛋白質液体クロマトグラフィーによって得られる。

【1192】

腹腔内グルコース耐性テストー経口グルコース耐性テスト。IPGTTおよびOGTTは一晩（12時間）絶食させるマウスで行う。マウスは、2 g グルコース/kg 体重の用

50

量にて、滅菌セーライン（0.9% NaCl）中の20%グルコースの溶液で腹腔内注射するか（IPGTT）、あるいは経口洗浄（OGTT）する。血液は、グルコースおよびインスリンモニタリングのために、グルコース溶液の投与に先立って、および投与から15、30、45、75、90、120、150、180分後に尾静脈から収集する。グルコース曲線の増加面積はインスリン感受性の尺度として計算し、他方、対応するインスリンレベルはインスリン分泌保存を示す。

【1193】

腹腔内インスリン感受性テスト。絶食させた動物を規則的なブタインスリン（0.5–1.0 IU/kg; Lilly, Indianapolis, IN）のIP注射に付す。血液は注射から0、15、30、45、60、および90分に収集し、前記したようにグルコースを分析する。インスリン感受性は、インスリン注射後の時間にわたってのグルコースの降下の傾きとして測定される。

10

【1194】

エネルギー消費。エネルギー消費は、Oxymax装置（Columbus Instruments, Columbus, OH）で酸素消費を12時間の間測定することによって得間接的な熱量測定を介して評価する。このシステムは、プラスチックケージに空気を出し入れしつつする開放された回路よりなる（ケージ当たり1匹のマウス）。動物は食事および水に自由に接近させる。非常に正確なCO₂およびO₂センサーは、双方の空気容量中のO₂およびCO₂濃度の差を測定し、これは、ケージに入ってくる空気の流量が一定であることを仮定すると、一定期間にわたって消費された酸素の量を与える。装置から得られるデータを結合したコンピューターで処理し、分析し、輸出可能なエクセルファイルで示す。値はml·kg⁻¹·h⁻¹として表し、これは通常はVO₂として知られている。

20

【1195】

Dexaスキャンニングによる体脂肪含有量の決定。Dexa分析は、超高分解PIXIMUSシリーズのデンスitomーター（0.18×0.18mm pixels, GE Medical Systems, Madison, WI, USA）によって行う。骨ミネラル密度（g/cm²で表すBMD）および体成分は、PIXIMUSソフトウェア（version 1.4×, GE Medical Systems）を用いることによって決定する。

30

【1196】

非侵人性血圧および心拍数測定

Visitech BP-2000血圧分析システムは、オペレーターの介入なくして同時に4匹の覚醒マウスについて複数の測定を得るのに用いられるコンピューター自動テイルカフシステムである。マウスは、その尾をテイルカフを介してネジ止めて、加熱したプラットフォーム上の個々の暗チャンバーに入れる。該システムは、尾への血流が排除されるカフ圧力を決定することによって血圧を測定する。光電気センサーは検体のパルスを検出する。該システムは、出願人が示したところによると、頸動脈中で同時に測定された平均動脈内血圧に密接に対応する結果を生じる。これは、収縮期血圧および心拍数速度の再現性のある値を得るのを可能とする。これは、動物のシステムにおける1週間のトレーニングを必要とする。

40

【1197】

日周期活動

自然運動活動は、各々がスライディングフロアー、脱着可能なケージで構成され、緊急運動活動および背面の測定を可能とする赤外線カブトールを備えた個々のボックスを用いて測定する。ボックスは電子的インターフェイスを用いてコンピューターに連結する（Imetronic, Pessac, France）。マウスを32時間テストして、装置に対する慣れ、ならびに夜間および日中活動を測定する。消費された水の量は、自動リコメーターを用いてテスト期間の間測定する。

【1198】

50

実施例 2：ツッカー糖尿病ラットモデルにおけるサーチュインアクチベーターの代謝活性

レスベラトロール（200 mg/kg）、メトフォルミン（200 mg/kg）、組合せ（各々 200 mg/kg）、またはビフィクル（2% Tween 80、10 ml/kg）を、42日間、ツッカー糖尿病脂肪ラット（ZOF/Gmicrl-fa/fa）に1日につき2回経口投与した（合計用量 400 mg/kg/日）。8匹のラットの群を各群について用いた（6週齢、190±10グラム）。日43において、経口グルコース耐性テスト（2 g/kg グルコース負荷、PO）に先立って24時間動物を絶食させた。血液試料をグルコース負荷（絶食グルコース）の35分前に、および経口グルコース負荷から90分後に眼球後洞から収集した。血清中グルコースレベルは、Hitachiモデル750自動アナライザーによって決定した。この実験の結果を図23に示す。同一43日にわたる毎日の体重および食料摂取は、4群の間で統計学的差を示さなかった。加えて、絶食血清中グルコースレベル（日8、15、22、29、36および43）の差は4つの群の間で観察されなかった。

【1199】

実施例 3：食事誘導肥満（DIO）マウスモデルにおける生化学および組織学分析

食事誘導肥満は、実施例1にて前記したようにマウスで確立した。生化学および組織学分析は、対照食事（C）、高脂肪食（HF）、または高脂肪食+400 mg/kg/日レスベラトロール（HF+R400）（実施例1参照）を与えたマウスで行った。

【1200】

図24は、実施例1で前記したように行った、体重変化実験、食物摂取実験および体脂肪含有量実験の結果を示す。動物は、9週間の間、対照食（C）、対照食+400 mg/kg/日レスベラトロール（C+R400）、高脂肪食（HF）または高脂肪食+400 mg/kg/日レスベラトロール（HF+R400）食事に維持した。頂部左側パネルは、9週間にわたる4つの食事群でのマウスについての体重変化のグラフを示す。頂部右側パネルは、24時間当たりのkcalで表された4つの食事群におけるマウスの食料接種のグラフを示す。底部パネルは、4つの食事群におけるマウスについての処理の週9における、dexaスキャンニングによって分析された、体脂肪含有量の比較を示す。値は平均±SEM（n=10）として表される。BATは茶色の脂肪組織であり（底部右側パネル）；鼠蹊WATは鼠蹊白色脂肪組織であり（底部左側パネル）；および腹膜後WATは腹膜後白色脂肪組織である（底部中央パネル）。有意差が示される（p値）。

【1201】

図25は、対照（C）、高脂肪（HF）または高脂肪+400 mg/kg/日レスベラトロール（HF+R400）についての16週間後における動物の血清生化学分析の結果を示す。示された値は、各食事群についての10匹の動物からの測定の平均に基づく。全コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセリド、遊離脂肪酸、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ（ALAT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALAT）、およびアルカリ性ホスファターゼ（ALP）のレベルは標準的な手法を用いて測定した。ASAT、ALPおよびALATは、Olympus AU-400自動実験室ワークステーションにて、‘International Federation for Clinical Chemistry’（IFCC）の推奨に基づく方法を用いるキネティックUVおよび色彩テストによって測定した。ASTは、アスパルテートおよび2-オキシグルタレートのL-グルタメートおよびオキサラセテートへのトランスアミノ化を触媒するASTの活性に基づくOSR6109試薬系を用いて定量した。オキサラセテートのマレートデヒドロゲナーゼによるL-マレートへの引き続いての還元の結果、NADHがNADに変換される。NADHの消費による吸収の減少は340 nMで測定され、試料中のAST活性に比例する。ALTは、アラニンからのアミノ基を2-オキシグルタレートへ転移させて、ピルベートおよびグルタメートを形成するALTの活性に基づくOSR6107試薬系を用いて定量した。次いで、ピルベートは、NADHのNADへの変換をもたらすラクテートデヒドロゲナーゼによって反応する。

A S T測定に関しては、N A D Hの消費は3 4 0 n Mで測定され、試料中のA L T活性の量に比例する。A L Pは、p-ニトロフェニルホスフェートのp-ニトロフェノール（p N P）への変換の速度を決定することによって測定される。p N Pの形成による吸収の変化の速度は、4 1 0 / 4 8 0 n Mにおいて二色により測定され、これは、試料中のA L P活性の量に直接的に比例する。全ての血清生化学マーカーの値は、各食事群についての正常な範囲内に入った

図2 6および2 7は、対照（C）、高脂肪（H F）、または高脂肪+ 4 0 0 m g / k g / 日レスベラトロール（H F + R 4 0 0）食事での1 6週間後に、動物の肝臓、精巣上体白色脂肪組織（W A T）、茶色脂肪組織（B A T）、および腓筋セクションのヘマトキシリンおよびエオシン染色を示す。収集の後、組織を4 %パラホルムアルデヒド中で固定し、処理し、セクションニング（1 0 ミクロン）および染色に先立ってパラフィン中に包埋した。組織処理、パラフィン包埋、組織セクションニング、および組織学的セクションのヘマトキシリンおよびエオシン染色は、標準的な手法および商業的に入手可能な物質を用いて行った（例えば、Mc Manus J. F. A. and Mowry, R. W., Staining Methods. Histologic and Histochemical, Harper and Row, New York 1960; Luna L. G., Histopathological Methods and Color Atlas of Special Stains and Tissue Artifacts, Johnson Printers, Downers Grove, IL 1992; Gabe M., Techniques histologiques. Masson, Paris 1968; and world wide web at statlab.com参照）。図面に示すように、種々の食事群の間で、組織のいずれかにおいて少数の組織学的変化しか観察されなかった。

【1 2 0 2】

図2 8は、高脂肪（H F）または高脂肪+ 4 0 0 m g / k g / 日レスベラトロール（H F + R 4 0 0）食事の1 6週間後におけるマウスからの茶色脂肪組織および筋肉組織（ヒラメ筋および腓筋）のスクシネートデヒドロゲナーゼ染色を示す。スクシネートデヒドロゲナーゼは、ミトコンドリア活性のマーカーであり、写真中で暗い染色を生じる。組織を収集し、メチルブタン中で直ちに冷凍し、次いで、セクションニングおよび染色に先立って- 8 0 °Cに維持した。スクシネートデヒドロゲナーゼ染色は、標準的な手法および商業的に入手可能な試薬を用いて行った（例えば、Reichmann H and Wildenauer D, Histochemistry, 96: 251-3 (1991) 参照）。図2 8に示すように、スクシネートデヒドロゲナーゼ染色は、茶色脂肪組織および腓筋組織においてH F + R 4 0 0 食事を受けたマウスについて有意により高く、これは、ミトコンドリア活性がレスベラトロールの投与後にこれらの組織でより高かったことを示す。対照的に、H FおよびH F + R 4 0 0 食事でのマウスについてはヒラメ筋組織におけるスクシネートデヒドロゲナーゼ染色で変化はほとんど観察されなかった。

【1 2 0 3】

図2 9は、1 0, 0 0 0 および2 0, 0 0 0 倍倍率にて、対照（C）、高脂肪（H F）または高脂肪+ 4 0 0 m g / k g / 日レスベラトロール（H F + R 4 0 0）食事での1 6週間後におけるマウスの腓筋（非酸化的線維）の透過型電子顕微鏡測定を示す。透過型電子顕微鏡測定は、後に記載するように標準的な技術を用いて行った。ミトコンドリアは、I 線を横切るより暗い長方形Z 線として観察できる。図面中に示すように、H F + R 4 0 0 食事を受けたマウスは、対照または高脂肪食を受けたマウスよりもより多くのミトコンドリアを呈する。

【1 2 0 4】

図3 0は、4, 0 0 0 および2 0, 0 0 0 倍倍率における対照（C）、高脂肪（H F）、または高脂肪+ 4 0 0 m g / k g / 日での1 6週間後におけるマウスの茶色脂肪組織の透過型電子顕微鏡測定を示す。透過型電子顕微鏡測定は、後に記載するように標準的な技術を用いて行った。脂肪液滴はいずれの倍率においても白色または明るい灰色液滴として

観察することができ、ミトコンドリアは丸い縞のある構造として観察することができる。高脂肪食+レスベラトロールを受けた動物は、より小さな脂肪液滴（頂部パネル）およびより多くのミトコンドリア（底部パネル）を有した。

【1205】

透過型電子顕微鏡測定／試料の調製：腓筋および茶色脂肪組織のバイオプシーを1mmの切片に切断し、Karnovsky固定剤（カコジレート緩衝液中のグルタルアルデヒド）中で収集後に直ちに固定し、時間の制限なく4℃に保った。第二の工程は、0.1Mカコジレート緩衝液中での1%四酸化オスミウムでの、4℃における1時間の後一固定である。次いで、組織を、グレードアルコールの順次の浴を介して脱水し、続いて、プロピレンオキサイドの浴を通し、次いで、プロピレンオキサイドおよび樹脂ミックスで処理し、その後、純粋なエポキシ樹脂（アラルダイト、Epon 812）中に包埋し、これは、60℃にて48時間後に固体となる。セミチンセクションを2μmで切断し、トルイジンブルーで染色し、光学顕微鏡観察によって組織学的に分析した。超薄セクションを70nmで切断し、酢酸ウラシルおよびクエン酸鉛でコントラストを付け、Philips 208電子顕微鏡で調べた。

【1206】

図31は、対照（C）、高脂肪（HF）、または高脂肪+400mg/kg/日レスベラトロール（HF+R400）食事で処理されたマウスの茶色脂肪組織、肝臓および筋肉で測定されたSirt1 mRNAレベルを示す。示された値は、各食事群についての6匹のマウスからの平均値に基づく。値はハウスキーピング遺伝子18sに対して表し、次いで、固形飼料食に対して表す（任意に1に等しい）。相対的遺伝子発現は、Sybr green 取込み（Lightcycler（登録商標）、Roche Applied Science, Indianapolis, IN）を用いるリアルタイム定量的PCRによって行った。蛋白質発現および蛋白質活性のレベルも決定することができる。蛋白質レベルはSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動によって肝臓核抽出物を分離することによって決定し、次いで、Sirt1に対して特異的な一次抗体（ウサギIgG anti-Sir2, Upstate（登録商標）Biotechnology, Lake Placid, NY）を用いて免疫ブロッキングを行う。Sirt1活性の決定は、抗PGC1α抗体（PGC1 H300:sc-13063, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA）で免疫沈澱し、続いて、SDS-PAGE、および抗アセチル化リシン抗体（Cell Signaling Technology, Inc., Beverly, MA）での免疫ブロッキングを行う肝臓核抽出物で行う。

【1207】

図32は、肝臓からのホスフェノールピルベートカルボキシラーゼ（PEPCK）、グルコース-6-リン酸（G6Pase）、Foxo1、PGC1-アルファ（ペルオキシソーム増殖性活性化受容体、ガンマ、コアクチベーター1、アルファ）、およびSirt1、茶色脂肪組織（BAD）からの非カップリング蛋白質1（UCP1）、アセチル-CoAオキシダーゼ（ACO）、Foxo1、PGC1-アルファ、およびSirt1、および筋肉からの非カップリング蛋白質3（UCP3）、筋肉-型カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ（mCPT）、Foxo1、PGC1-アルファ、およびSirt1の相対的遺伝子発現を示す。相対的遺伝子発現は、Sybr green 取込（Lightcycler（登録商標）、Roche Applied Science, Indianapolis, IN）を用いるリアルタイム定量的PCRによって行った。

【1208】

図33は、レスベラトロールがPGC1アルファ脱アセチル化を増加させることを示すイムノプロットの結果を示す。核抽出物は、高脂肪食（HF）、または400mg/kgレスベラトロールを含む高脂肪食（HF+R400）いずれかを15週間与えた個々のマウスからの腓腹筋から調製した。PGC1アルファ抗体（Santa Cruz Biotechnology, cat#SC-13067）での免疫沈澱に続き、第二のウエス

タンブロットを、アセチル化リシン特異的モノクローナル (Cell Signaling Technology, Cat # 9441; 頂部左側パネル) またはPGC1アルファ抗体 (Santa Cruz Biotechnology, cat # SC-13067; 下側左側パネル) いずれかでプローブした。曝露をスキャンし、HFまたはHF+R400いずれかでの動物の合計PGC1アルファと比較したPGC1アルファのアセチル化状態を右側パネルに示す。

【1209】

実施例4：食事誘導肥満 (Dio) マウスモデルにおける脂肪吸収の分析

前記した食事 (C)、高脂肪 (HF) または高脂肪+400mg/kg レスベラトロール (HF+R400) の食事を与えたマウスの糞脂質含有量を決定して、異なる食事プロトコルでのマウスにおける脂肪吸収を調べた。糞脂質含有量の分析を行うために、マウスを、マウスベッディングの代わりに金属フローグリッドよりなる代謝ケージに入れる。24時間の間の食料摂取をモニターし、平行して糞を収集して、脂肪バランスを決定する。糞を70℃の真空オーブン中で乾燥し、汚染するマウスベッディングおよび/または食物ビットを注意深く除去する。一定攪拌下で、クロロホルム/メタノール (2:1, v/v) を用いて脂質を60℃にて30分間、100mgアリコットから抽出する。試料を冷却し、次いで、フォットマンNo. 1フィルターを通してガラスチューブへ濾過する。さらなる容量のクロロホルム/メタノールを加え、水を加えることによって試料を逆洗し、渦巻かせることによってよく混合する。低速遠心によって相分離を誘導し、次いで、下側のクロロホルム相を新しいチューブに移す。次いで、試料を蒸発乾固させ、クロロホルム/トリトン中にまず最初に懸濁させ、次いで、最後に水に再懸濁させる。酵素キットアッセイおよび製造業者が提供したプロトコルを用い、全コレステロール (Biomerieux, 酵素色テストCHOD-PAP) およびトリグリセリド (Biomerieux, 酵素色テスト, GPO-PAB) 含有量に従い、脂肪抽出物を分配する。データは、糞重量の合計量当たりの脂質の量として表す。糞脂質含有量分析の結果を図34に示す。

【1210】

実施例5：食事誘導肥満 (Dio) マウスモデルにおける持続性および脂肪吸収の分析

動物の第二の群を、実施例1にて前記した高脂肪食の16週間に関連する食事誘導肥満実験に付した。この実験における動物は以下の4つの食事群に分けた：

- 1：固形飼料食
- 2：固形飼料食+レスベラトロール (400mg/kg/日)
- 3：高脂肪食
- 4：高脂肪食+レスベラトロール (400mg/kg/日)。

【1211】

16週間にわたる全ての4つの食事カテゴリーにおけるマウスについての体重分析を図35に掲げる。

【1212】

示した食事での14ないし15週間後に、マウスを持続性実験に付した。運動性能を評価するための標準的な方法は、ベルトの背面に取り付けられた金属ショックグリッドよりなる刺激デバイスを備えた、プレキシグラスチャンバーに入れられた、可変スピードベルトから構成されるシステムであるトレッドミルを用いる。最初に、ランニングテストに先行する日に慣れプロトコルを用いることによって動物をトレッドミルに馴化させる。この手法により、マウスをチャンバーに入れ、5°勾配にて27cm/sで10分間走らせる。現実のランニングテストでは、2つの増大させる運動プロトコルを用い、1つは高脂肪を与えた動物のためのものであり、1つは食事を与えた動物のためのものである。食事動物では、実験を25cm/sおよび5度勾配で開始し、次いで、スピードを増大させ、図36中のアウトラインに従って勾配を調整する。一般に体重がより重く、あまり容易に実行しない高脂肪を与えた動物では、開始スピードは0度傾斜で18cm/sであり、次いで、図36に従って増大させる。5分間隔にわたって得られた走行距離およびショックの数を記録する。マウスは消耗していると考えられ、5分間の期間において (2mAの各シ

ショックにおいて) ほぼ100ショックをそれが受けるようになると実験から除く。ランニングの持続、およびカバーされる合計距離はマウスの性能を評価する(図37)。全てのマウスをランニングに先立って2時間絶食させた; 慣れプロトコルは午後に行い、ランニング実験は翌朝行う。

【1213】

実施例6: インスリン抵抗性に対するレスベラトロールの効果

インスリン抵抗性を測定するための現在の貴重な標準方法は、オイグリセミッククランプである。この方法においては、グルコースの可変一速度(グルコース注入速度: GIR)をインスリンの固定された一注入速度に対して滴定することによって、所定の値(正常血糖について5ミリモル/L)においてグルコースを「クランプ」する。実験に先立って2ないし3日において、麻酔(ケタミンおよびキシラジン)下でカテーテルを大腿静脈中に確立し、カテーテルはマウスの皮膚直下に与え、その頭部の後に固定する。外科的処置の後、マウスを個々に収容し、少なくとも48時間、好ましくはそれがその体重を再度獲得するのに十分な時間回復させる。5時間の絶食の後に、クランプを覚醒、非拘束、非ストレスおよび明一サイクル逆転マウスで行う。そのカテーテルをシリンジー注入ポンプに付着させつつ、マウスをケージの頂部に馴化させる(1時間)。マウスからのカテーテルを分岐させ、各々、インスリンおよびグルコースの同時の一定および可変注射を可能とする。ベースライングルコース値は、インスリンの注射に先立って尾静脈サンプリングによって測定する。カテーテルの設置は、18mUのインスリン/kg/分と同等な2u1/分の流速でのインスリンの一定注入に先立ってインスリンの短プライミング用量(6μl/分, 1分)で評価する。血中グルコース値はテストを通じて5分後とにモニターし、15分以内血中グルコースは降下し、グルコース注入(セーライン中20溶液)を開始することができる。正常血糖(±15%)に到達し、それが維持されるまでグルコース注入速度(GIR)を変化させる。この時点で動物を「クランプ」し、インスリン抵抗性の程度は、必要な血中グルコース濃度を維持するのに必要なグルコースの量に逆関連する。次いで、GIR(mgグルコース/kg動物*分)は、クランプの少なくとも60分の間の平均として計算される。1匹の動物の平均GIRがもう1つのものよりも大きければ、それは良好なインスリン感受性を示し、あるいは血漿からのグルコースのクリアランスがかなり速いことを示す。

【1214】

図38は、高インスリン血症(18mU/kg/分)オイグリセミック(5.5ミリモル/L)クランプによって測定されたインスリン感受性に対するレスベラトロールの効果を示す。左側パネルは、対照食(C)、対照食+400mg/kgレスベラトロール(C+R400)、高脂肪食(HF)または高脂肪食+400mg/kgレスベラトロール(HF+R400)いずれかでの14週間後における動物の群についてのグルコース注入速度(GIR)を示す。右側パネルは定常状態クランプにおける平均GIRを示す。

【1215】

同等物

本発明は、とりわけ、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。主題の発明の特別な具体例を議論してきたが、前記特定のものは例示的であって、制限的なものではない。本発明の多くの変形は、本明細書をレビューすると当業者に明らかとなろう。本発明の全範囲は、その同等物の全範囲と共に特許請求の範囲、およびそのような変形と共に明細書を参照することによって決定されるべきである。

【1216】

引用による援用

以下にリストするアイテムを含めた本明細書中で言及された全ての刊行物および特許は、あたかも各個々の刊行物または特許が具体的にかつ個々に引用により援用されるかのごとく、その引用により全体を本明細書に援用する。コンフリクトの場合には、本明細書中のいずれの定義も含めた本出願が支配するであろう。

【1217】

また、The Institute for Genomic Research (TIGR) (www.tigr.org) および／または the National Center for Biotechnology Information (NCBI) (www.ncbi.nlm.nih.gov) によって維持されるもののよう、公のデータベースへのエントリーに関連するアクセション番号を参照するいずれのポリヌクレオチドおよびポリペプチド配列もその引用により全体を本明細書に援用する。

【1218】

また、以下：PCT 公開WO 2005/002672；2005/002555；および2004/016726も引用により援用する。

【図面の簡単な説明】

10

【1219】

【図1】図1は、植物ポリフェノールサージュイン1 (SIRT1) アクチベーターの例を示す。

【図2】図2は、スチルベンおよびカルコンSIRT1アクチベーターの例を示す。

【図3】図3は、フラボンSIRT1アクチベーターの例を示す。

【図4】図4は、フラボンSIRT1モジュレーターの例を示す。

【図5】図5は、イソフラボン、フラバノンおよびアントシアニンSIRT1モジュレーターの例を示す。

【図6】図6は、カテキン (フラバン-3-オール) SIRT1モジュレーターの例を示す。

20

【図7】図7は、フリーラジカル保護SIRT1モジュレーターの例を示す。

【図8】図8は、SIRT1モジュレーターの例を示す。

【図9】図9は、SIRT1モジュレーターの例を示す。

【図10】図10は、レスベラトロールアナログSIRT1アクチベーターの例を示す。

【図11】図11は、レスベラトロールアナログSIRT1アクチベーターのさらなる例を示す。

【図12】図12は、レスベラトロールアナログSIRT1アクチベーターのさらなる例を示す。

【図13】図13は、レスベラトロールアナログSIRT1モジュレーターの例を示す。

【図14】図14は、レスベラトロールアナログSIRT1モジュレーターのさらなる例を示す。

30

【図15A】図15Aは、サージュインアクチベーターの例を示す。

【図15B】図15Bは、サージュインアクチベーターの例を示す。

【図15C】図15Cは、サージュインアクチベーターの例を示す。

【図15D】図15Dは、サージュインアクチベーターの例を示す。

【図15E】図15Eは、サージュインアクチベーターの例を示す。

【図15F】図15Fは、サージュインアクチベーターの例を示す。

【図15G】図15Gは、サージュインアクチベーターの例を示す。

【図16】図16は、サージュイン阻害剤の例を示す。

【図17】図17AないしCは、高脂肪食と共に投与されたSIRT-1アクチベーターレスベラトロール (400mg/kg/日) が、雄C57BL/6Jマウスにおいて食事誘導肥満を予防することを示すグラフである。(A) 24時間当たりのkcalとして表されたマウスの食物摂取。(B) 経時的な体重変化。(C) 処置の週1および週12における、デキササキャンニングによって分析された、体脂肪含有量の比較。値は平均±SEM (n=10) として表される。有意差が示される (p値)。

40

【図18】図18AないしCは、SIRT-1アクチベーターレスベラトロール (400mg/kg/日) が、高脂肪食と共に投与された場合に雄C57BL/6Jマウスにおいてエネルギー消費を増加させることを示すグラフである。(A) 13時間にわたる8匹の雄マウスにおける平均酸素消費 (VO2)、ここに、時刻0は7:00pmである。曲線下平均面積は隣接するヒストグラムにおいて表される。(B) 呼吸商 (R.Q.)、すな

50

わち、 $VC O_2 / V O_2$ ($n = 8$)。 (C) 室温で測定された体温 ($n = 10$) 値は平均 $\pm$ SEMとして表される。有意差が示される (p 値)。

【図 19】図 19 Aないし Cは、*Sirt-1* アクチベーターレスベラトロール (400 mg/kg/日) は、雄 C57BL/6 Jマウスにおいて日周期運動活性を有意に減少させることを示すグラフである。高脂肪食に対する対照およびレスベラトロール処理マウスにおける休息心拍数 (A) および血圧 (B)。合計歩行運動活性 (頂部グラフ) および背面の数 (底部グラフ) を含めた日周期活性。隣接するヒストグラムは、曲線下面積としての日周期活性測定を表す。値は平均 $\pm$ SEM ($n = 8$) として表す。有意差が示される (p 値)。

【図 20】図 20 Aないし Bは、*Sirt-1* アクチベーターレスベラトロール (400 mg/kg/日) が高脂肪食を供給された C57BL/6 Jマウスにおけるグルコース耐性を増大させることを示すグラフである。(A) 腹腔内グルコース耐性テスト (2 g グルコース/kg) の間における血中グルコースレベル、および (B) 経口グルコース耐性テスト (2 g グルコース/kg) の間における血中グルコースレベル。隣接するヒストグラムは、曲線下平均面積および実験群の体重を表す。値は平均 $\pm$ SEM ($n = 5$) として表される。有意差が示される (p 値)。

【図 21】図 21 は、マウスにおける腹腔内グルコース耐性テストの結果を示す。

【図 22】図 22 は、雄 C57BL/6 マウスにおける高脂肪食 (HF) を共投与した *Sirt-1* アクチベーターレスベラトロール (400 mg/kg/日 , 400) が適合熱発生を増強させることを示す。曲線は、6 時間の冷テストの間に 1 時間毎に測定されたマウスの体温を表し、平均 $\pm$ SEMとして示され、 $p < 0.05$ である。

【図 23】図 23 は、レスベラトロールで 42 日間処理されたツッカー糖尿病脂肪ラットにおける経口グルコース耐性テストの結果を示す。

【図 24】図 24 は、高脂肪食を共投与された *Sirt-1* アクチベーターレスベラトロール (400 mg/kg/日) が、雄 C57BL/6 Jマウスにおいて食事誘導肥満を妨げることを示す。頂部左側パネルは、9 週間の期間に渡る 4 つの食事群におけるマウスについての体重変化のグラフを示す。頂部右側パネルは、24 時間当たりの kcal として表される 4 つの食事群におけるマウスの食物摂取のグラフを示す。底部パネルは、4 つの食事群におけるマウスについての処理の週 9 における、デキスタスキャンニングによって分析された体脂肪含有量の比較を示す。値は平均 $\pm$ SEM ($n = 10$) として表される。BAP は茶色脂肪組織であり (底部右側パネル) ; 単径部 WAT は単径部白色脂肪組織であり (底部左側パネル) ; および腹膜後 WAT は腹膜後白色脂肪組織であり (底部中央パネル)。有意差が示される (p 値)。動物は、示された期間、対照食 (C)、対照食 + 400 mg/kg/日 レスベラトロール (C+R 400)、高脂肪食 (HF) または高脂肪食 + 400 mg/kg/日 レスベラトロール (HF+R 400) 食事に維持された。

【図 25】図 25 は、対照 (C)、高脂肪 (HF) または高脂肪 + 400 mg/kg/日 レスベラトロール (HF+R 400) 食事に対する 16 週間後における動物の血清生化学分析の結果を示す (値は、各群からの 10 匹の動物の平均である)。

【図 26】図 26 は、対照 (C)、高脂肪 (HF) または高脂肪 + 400 mg/kg/日 レスベラトロール (HF+R 400) 食事に対する 16 週間後における動物の肝臓および精巣上体脂肪組織断面のヘマトキシリンおよびエオシン染色を示す。

【図 27】図 27 は、対照 (C)、高脂肪 (HF) または高脂肪 + 400 mg/kg/日 レスベラトロール (HF+R 400) 食事に対する 16 週間後における動物の茶色脂肪組織および腓腹筋断面のヘマトキシリンおよびエオシン染色を示す。

【図 28】図 28 は、高脂肪 (HF) または高脂肪 + 400 mg/kg/日 レスベラトロール (HF+R 400) 食事に対する 16 週間後における動物の茶色脂肪組織および腓腹筋およびヒラメ筋のコハク酸デヒドロゲナーゼ染色を示す。

【図 29】図 29 は、対照 (C)、高脂肪 (HF) または 400 mg/kg/日 レスベラトロールを補足した高脂肪 (HF+R 400) 食事に対する 16 週間後における動物の腓腹筋 (非酸化的繊維) の 10,000 および 20,000 倍率の透過型電子顕微鏡観察を

10

20

30

40

50

示す。インセプトは、筋肉繊維の解剖学的構造の模式図を示す。

【図30】図30は、対照（C）、高脂肪（HF）または高脂肪+400mg/kg/日レスベラトロール（HF+R400）食事に対する16週間後における動物の茶色脂肪組織の4,000および20,000倍率での透過型電子顕微鏡観察を示す。

【図31】図31は、対照（C）、高脂肪（HF）または高脂肪+400mg/kg/日レスベラトロール（HF+R400）食事で処理された動物の茶色脂肪組織、肝臓および筋肉で測定された*Sirt1* mRNAレベルを示す（値は、各群からの6匹のマウスの平均である）。値はハウスキーピング遺伝子18sに対して表される、次いで、固形飼料食に対して表される（任意に1に等しい）。

【図32】図32は、対照（陰影なし）、高脂肪（明るい陰影）、または高脂肪+400mg/kgレスベラトロール（暗い陰影）食事いずれかに対する肝臓、茶色脂肪組織および筋肉におけるPEPCK、グルコース-6-リン酸、Foxo1、PGC1- α および*Sirt1*の相対的遺伝子発現を示す（n=各条件について6匹の動物のプール）。

【図33】図33は、レスベラトロールがPGC1- α の脱アセチル化を増大させることを示すイムノプロットの結果を示す。IPは免疫沈澱であり；IBはイムノプロットであり；HFは高脂肪食であり；およびHF+R400は高脂肪食+400mg/kgレスベラトロールである。

【図34】図34は、食物（C）、高脂肪（HF）、または高脂肪+400mg/kgレスベラトロール（HF+R400）のマウスに与えた食事についての糞脂質含有量の分析を示す。左側パネルはマウス当たりの合計糞重量を示す。右側パネルは、異なる食事群における動物によって排出されたコレステロールおよびトリグリセリドの量を示す。

【図35】図35は、高脂肪食を共投与された*Sirt1*アクチベーターレスベラトロール（400mg/kg/日）が、雄C57BL/6Jマウスにおける食事誘導肥満を妨げることを示すグラフである。左側パネル：経時的な体重変化（頂部から底部にかけてのグラフは：HF、HF+R400、C、およびC+R400である）。右側パネル：左側にてパネルに示されるグラフについての曲線下面積。

【図36】図36は、マウスに供給した食物（頂部線）および高脂肪（底部線）食事についてのトレッドミル耐久性プロトコルを示すダイアグラムである。

【図37】図37は、マウスに供給された食物または高脂肪食についての耐久性テストの結果を示すグラフである。グラフ上の各線は、図33に説明された耐久性プロトコルを用いてテストした個々の動物を示す。

【図38】図38は、高インスリン血症（18mU/kg/分）オイグリセミック（5.5ミリモル/l）クランプによって測定されたインスリン感受性に対するレスベラトロールの効果を示す。左側パネルは、対照食（C）、対照食+400mg/kgレスベラトロール（C+R400）、高脂肪食（HF）または高脂肪食+400mg/kgレスベラトロール（HF+R400）いずれかに対する14週間後における動物の群についてのグルコース注入速度（GIR）を示す。右側パネルは定常状態クランプにおける平均GIRを示す。

10

20

30

【図 1】

表 1 植物ポリフェノール (100 μ M) による SIRT1 触媒速度の刺激

化合物	対照速度に対する比率 平均 $\pm$ S.E	構造
レスベラトロール (3, 5, 4'-トリヒドロキシ- トランススチルベン)	13.4 $\pm$ 1.0	
プテイン (3, 4, 2', 4'-テトラヒドロ キシカルコン)	8.53 $\pm$ 0.89	
ピセアタンノール (3, 5, 3', 4'-テトラヒド ロキシトランススチルベン)	7.90 $\pm$ 0.50	
イソリキチゲニン (4, 2', 4'-トリヒドロキ シカルコン)	7.57 $\pm$ 0.84	
フィセチン (3, 7, 3', 4'-テトラ ヒドロキシフラボン)	6.58 $\pm$ 0.89	
キセルチン (3, 5, 7, 3', 4'-ペンタ ヒドロキシフラボン)	4.59 $\pm$ 0.47	

略語: S.E., 平均の標準誤差。

25 μ M NAD⁺ および 25 μ M p53-382アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計脱アセチル化が0.25ないし1.25 μ Mペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の1ないし5%である実験から計算した。

【図 2】

補足的表 1 SIRT1 速度に対するスチルベンおよびカルコン (100 μ M) の効果

化合物	対照速度に対する比率 平均 $\pm$ S.E	繰り返し	構造骨格
レスベラトロール (3, 5, 4'-トリヒ ドロキシトランスス チルベン)	13.4 $\pm$ 1.0	10	
ピセアタンノール (3, 5, 3', 4'-テトラヒド ロキシトランススチ ルベン)	7.90 $\pm$ 0.50	7	
デオキシラボンチン (3, 5-ジヒドロキシ-4'- メトキシスチルベン-3'- O- β -D-グルコシド)	1.94 $\pm$ 0.21	6	
トランススチルベン	1.48 $\pm$ 0.15	6	
ラボンチン (3, 3', 5- トリヒドロキシ-4'-メ トキシスチルベン-3'- O- β -D-グルコシド)	1.40 $\pm$ 0.37	6	
シススチルベン	1.14 $\pm$ 0.29	6	
プテイン (3, 4, 2', 4'-テ トラヒドロキシカル コン)	8.53 $\pm$ 0.89	6	
4,2',4'- トリヒドロキシカル コン	7.57 $\pm$ 0.84	6	
3,4,2',4',6'- ペンタヒドロキシカル コン	2.80 $\pm$ 0.32	6	
カルコン	1.34 $\pm$ 0.17	6	カルコン類

略語: S.E., 平均の標準誤差。

25 μ M NAD⁺ および 25 μ M p53-382アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計脱アセチル化が0.25ないし1.25 μ Mペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の1ないし5%である実験から計算した。

FIG. 2

【図 3】

補足的表 2 SIRT1 速度に対するフラボン (100 μ M) の効果 (パート I)

化合物	対照速度に対する比率 平均 $\pm$ S.E	繰り返し	構造骨格
フィセチン (3, 7, 3', 4'-テ トラヒドロキシフラボン)	6.58 $\pm$ 0.89	9	
5,7,3',4',5'- ペンタヒドロキシフラボン	6.05 $\pm$ 0.98	6	
ルテオリン (5,7,3',4'- テトラヒドロキシフラボン)	5.66 $\pm$ 0.80	6	
3,6,3',4'- テトラヒドロキシフラボン	5.45 $\pm$ 0.57	12	
キセルチン (3,5,7,3',4'- ペンタヒドロキシフラボン)	4.59 $\pm$ 0.47	16	
7,3',4',5'- テトラヒドロキシフラボン	3.82 $\pm$ 0.56	6	
ケンフェロール (3,5,7,4'- テトラヒドロキシフラボン)	3.55 $\pm$ 0.56	6	
6-ヒドロキシアピゲニン (5,6,7,4'- テトラヒドロキシフラボン : スクテリアレン)	3.06 $\pm$ 0.29	8	
アピゲニン (5,7,4'- トリヒドロキシフラボン)	2.77 $\pm$ 0.40	6	
3,6,2',4'- テトラヒドロキシフラボン	2.10 $\pm$ 0.22	6	
7, 4'-ジヒドロキシ フラボン	1.91 $\pm$ 0.17	6	

略語: S.E., 平均の標準誤差。

25 μ M NAD⁺ および 25 μ M p53-382アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計脱アセチル化が0.25ないし1.25 μ Mペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の1ないし5%である実験から計算した。

FIG. 3

【図 4】

補足的表 3 SIRT1 速度に対するフラボン類 (100 μ M) の効果 (パート II)

化合物	対照速度に対する比率 平均 $\pm$ S.E	繰り返し	構造骨格
7,8,3',4'- テトラヒドロキシフラボン	1.91 $\pm$ 0.39	6	
3,6,2',3'- テトラヒドロキシフラボン	1.74 $\pm$ 0.27	6	
4'-ヒドロキシフラボン	1.73 $\pm$ 0.12	6	
5,4'-ジヒドロキシフラボン	1.56 $\pm$ 0.15	6	
5,7-ジヒドロキシフラボン	1.51 $\pm$ 0.18	6	
モリン (3,5,7,2',4'- ペンタヒドロキシフラボン)	1.481 $\pm$ 0.071	6	
フラボン	1.41 $\pm$ 0.23	6	
5-ヒドロキシフラボン	1.22 $\pm$ 0.19	6	
ミリセチン (カンナビセチン: 3,5,7,3',4',5'- ヘキサヒドロキシフラボン)	0.898 $\pm$ 0.070	12	
3,7,3',4',5'- ペンタヒドロキシフラボン	0.828 $\pm$ 0.074	12	
ゴシベチン (3,5,7,8,3',4'- ヘキサヒドロキシフラボン)	0.723 $\pm$ 0.062	6	

略語: S.E., 平均の標準誤差。

25 μ M NAD⁺ および 25 μ M p53-382アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計脱アセチル化が0.25ないし1.25 μ Mペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の1ないし5%である実験から計算した。

FIG. 4

【図 5】

補足的表 4 SIRT1 速度に対するイソフラボン類、フラバノン類およびアントシアニン (100 μM) の効果

化合物	対照速度に対する比率 平均±S.E	繰り返し	構造骨格
ダイゼリン (7,4'-ジヒドロキシイソフラボン)	2.28 ± 0.74	2	
ゲニステイン (5,7,4'-トリヒドロキシイソフラボン)	1.109 ± 0.026	2	
ナリンゲニン (5,7,4'-トリヒドロキシフラバノン)	2.10 ± 0.23	6	
ペンタヒドロキシフラバノン	1.97 ± 0.22	5	
フラバノン	1.92 ± 0.24	6	
塩化ペラルゴニン (塩化 3,5,7,4'-テトラヒドロキシフラビリウム)	1.586 ± 0.037	2	
塩化シアニン (塩化 3,5,7,3',4'-ペンタヒドロキシフラビリウム)	0.451 ± 0.015	2	
塩化デルフィニン (塩化 3,5,7,3',4'-ヘキサヒドロキシフラビリウム)	0.4473 ± 0.0071	2	

略語: S.E., 平均の標準誤差。

2.5 μM NAD⁺ および 2.5 μM p53-382アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計脱アセチル化が 0.25 ないし 1.25 μM ペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の 1 ないし 5% である実験から計算した。

FIG. 5

【図 6】

補足的表 5 SIRT1 速度に対するカテキン類 (フラバン-3-オール類) (100 μM) の効果

化合物	対照速度に対する比率 平均±S.E	繰り返し	構造骨格
(-)エピカテキン (ヒドロキシ部位: 3,5,7,3',4')	1.53 ± 0.31	4	
(-)カテキン (ヒドロキシ部位: 3,5,7,3',4')	1.41 ± 0.21	4	
(-)ガロカテキン (ヒドロキシ部位: 3,5,7,3',4',5')	1.35 ± 0.25	4	
(*)カテキン (ヒドロキシ部位: 3,5,7,3',4')	1.31 ± 0.19	4	
(*)エピカテキン (ヒドロキシ部位: 3,5,7,3',4')	1.26 ± 0.20	4	
(-)エピガロカテキン (ヒドロキシ部位: 3,5,7,3',4',5')	0.41 ± 0.11	4	
(-)エピガロカテキン レート	0.32 ± 0.12	4	

略語: S.E., 平均の標準誤差。

2.5 μM NAD⁺ および 2.5 μM p53-382アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計脱アセチル化が 0.25 ないし 1.25 μM ペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の 1 ないし 5% である実験から計算した。

FIG. 6

【図 7】

補足的表 6 SIRT1 速度に対するフリーラジカル保護化合物 (100 μM) の効果

化合物	対照速度に対する比率 平均±S.E	繰り返し	保護メカニズム
ヒノキチオール (5-ツヤブリシン-2-ヒドロキシ-4-イソプロピル-2,4,6-トリエン-1-オン)	2.48 ± 0.15	2	鉄キレーター
Li-(+)-エルゴチオニン (3-ジヒドロ-N,N,N-トリメチル-2-オキシ-1H-イミダゾール-4-エタニウム塩)	2.06 ± 0.48	2	抗酸化剤、ペルオキシナイトライドスカベンジャー
カフェイン酸フェニルエステル	1.80 ± 0.16	2	鉄キレーター
MCI-186 (3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン)	1.2513 ± 0.0080	2	ラジカスカベンジャーおよび抗酸化剤
HBED (N,N'-ジ(2-ヒドロキシベンジル)エチレンジアミン-N,N'-二酢酸・HCl・H ₂ O)	1.150 ± 0.090	2	鉄キレーター
アムプロキソール (トランス-4-(2-アミノ-3,4-ジヒドロ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-6-オール・2HCl))	1.075 ± 0.0026	2	ラジカスカベンジャー
U-63939E ([(2S,4S)-2,4-ジ(1-ヒドロキシ-4-ピリジニル)-1-ヒペラジニル]メチル)-3,4-ジヒドロ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-6-オール・2HCl)	1.030 ± 0.055	2	「ラザロイド」アミノステロイド過酸化阻害剤
トロロックス (6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクroman-2-カルボン酸)	0.985 ± 0.019	2	抗酸化剤

略語: S.E., 平均の標準誤差。

2.5 μM NAD⁺ および 2.5 μM p53-382アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計脱アセチル化が 0.25 ないし 1.25 μM ペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の 1 ないし 5% である実験から計算した。

FIG. 7

【図 8】

補足的表 7 SIRT1 触媒速度に対する種々な化合物 (100 μM) の効果

化合物	対照速度に対する比率 平均±S.E	繰り返し	構造および活性
ジビリダモール (2,6-ビス(エタノールアミノ)-4,8-ジヒドロキノリン-5-リミド [5,4-d]ピリミジン)	3.54 ± 0.20	2	
ニコチンアミド	0.428 ± 0.019	42	
NF279	0.0035 ± 0.0011	3	
NF023	-0.0016 ± 0.0015	3	
スラミン	-0.0002 ± 0.0010	3	

略語: S.E., 平均の標準誤差。

2.5 μM NAD⁺ および 2.5 μM p53-382アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計脱アセチル化が 0.25 ないし 1.25 μM ペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の 1 ないし 5% である実験から計算した。

FIG. 8

【図 9】

補足的表 8 SIRT1 速度に対する種々のモジュレーターの効果

化合物 (濃度)	対照速度に対する 比率 平均 ± S E	繰り返し	構造
ZM 336372, (100 μM)	3.5 ± 1.1	3	
カンボトテシン (10 μM)	2.92 ± 0.41	3	
クメストロール (10 μM)	2.30 ± 0.31	2	
NDGA ₁ (100 μM)	1.738 ± 0.088	3	
エスクレチン (10 μM)	1.737 ± 0.082	3	
スフィンゴシン	0.069 ± 0.028	3	

略語: S E、平均の標準誤差。

25 μM NAD⁺ および 25 μM p53-382 アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計アセチル化が 0.25 ないし 1.25 μM ペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の 1 ないし 5% である実験から計算した。

FIG. 9

【図 10】

表 9 新しいレスベラトロールアナログ (100 μM) の SIRT1 速度効果

化合物	対照速度に対する 比率 平均 ± S E	N	構造	溶液中の安定性 t _{1/2} 時間
BML-230 (3, 5-ジヒドロキシ-4'-エチル オメチルトランス スーステルベン)	11.8 ± 1.9	12		
レスベラトロール (3,5,4'- トリヒドロキシ- ランススーステルベン)	10.7 ± 0.4	49		59 (エタノール)、 20 (水)
BML-217 (3, 5-ジヒドロキシ-4'- クロロ- ランススーステルベン)	10.6 ± 0.4	3		
ビノシルビン (3, 5-ジヒドロキシ- シートランススース テルベン)	9.95 ± 0.45	3		
BML-225 (3, 5-ジヒドロキシ-4'- エチル ランススーステル ベン)	9.373 ± 0.014	3		
BML-212 (3, 5-ジヒドロキシ- 4'- ランススーステル ベン)	8.20 ± 0.69	3		66 (エタノール)

FIG. 10

【図 11】

表 10 アタラシイレスベラトロールアナログ (100 μM) の SIRT1 速度効果

化合物	対照速度に対する 比率 平均 ± S E	N	構造	溶液中の 安定性 t _{1/2} 時間
BML-228 (3, 5-ジヒドロキシ-4'- メチルトランス スーステルベン)	7.72 ± 0.12	3		
BML-232 (3, 5-ジヒドロキシ-4'- アジド- ランススーステル ベン)	7.24 ± 0.12	3		
BML-229 (3, 5-ジヒドロキシ-4'- ニトロ- ランススーステル ベン)	6.78 ± 0.22	3		
BML-231 (3, 5-ジヒドロキシ-4'- イソプロピル ランススース テルベン)	6.01 ± 0.15	3		
BML-233 (3, 5-ジヒドロキシ-4'- メチルトランス スーステルベン)	5.48 ± 0.33	6		

FIG. 11

【図 12】

表 11 新しいレスベラトロールアナログ (100 μM) の SIRT1 速度効果

化合物	対照速度に対する 比率 平均 ± S E	N	構造	溶液中の 安定性 t _{1/2} 時間
ラボンチンア グリコ (3, 5, 3'- トリヒドロキシ- 4'-メチルトランス スーステルベン)	4.060 ± 0.069	3		
BML-227 (3, 4'- ジヒドロキシ-5- アセチル- ランススース テルベン)	3.340 ± 0.093	3		
BML-221 (3, 5-ジヒドロキシ-4'- アセトキシ- ランススース テルベン)	3.05 ± 0.54	6		504 (エタノール)
BML-218 (E)-1-(3,5- ジヒドロキシフェ ニル)-2-(2- ナフチル)エテ ン	3.05 ± 0.37	6		
BML-216 (3-ヒドロキシ チルベン)	2.357 ± 0.074	3		

FIG. 12

【図 13】

表 12 アタラシスベラトロールアナログ (100 μ M) の SIRT1 速度効果

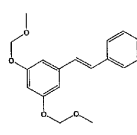
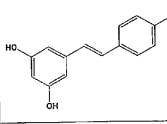
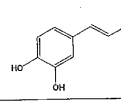
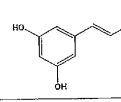
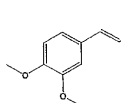
化合物	対照速度に対する 比率 $\pm$ SE	N	構造	溶液中の 安定性 t _{1/2} 時間
BML-226 (3,5-ジメトキシメチル-4-チオメチルトランススチルベン)	2.316 $\pm$ 0.087	3		
BML-222 (3,5-ジヒドロキシ-4'-アセタミド-トランススチルベン)	1.88 $\pm$ 0.11	3		
BML-215 3,4-ジヒドロキシ-トランススチルベン	1.64 $\pm$ 0.10	6		
BML-224 (E)-1-(3,5-ジヒドロキシフェニル)-2-(シクロヘキシル)エテン	1.297 $\pm$ 0.042	3		
3,4-ジメトキシ-トランススチルベン	1.127 $\pm$ 0.019	3		

FIG. 13

【図 14】

表 13 新しいレスベラトロールアナログ (100 μ M) の SIRT1 速度効果

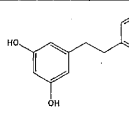
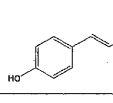
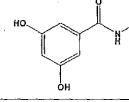
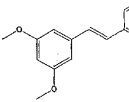
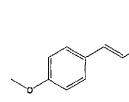
化合物	対照速度に対する 平均 $\pm$ SE	N	構造	溶液中の 安定性 t _{1/2} 時間
ジドロレスベラトロール (1-(3,5-ジヒドロフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)エタン)	1.08 $\pm$ 0.14	4		
4-ヒドロキシ-トランススチルベン	0.943 $\pm$ 0.039	3		
BML-219 N-フェニル-5-ジヒドロキシ-ペンサミド	0.902 $\pm$ 0.014	3		
3,5-ジヒドロキシ-4'-トランススチルベン	0.870 $\pm$ 0.019	3		
4-メトキシ-トランススチルベン	0.840 $\pm$ 0.089	3		

FIG. 14

【図 15 A】

表 21 サーチンアクチベーター

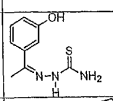
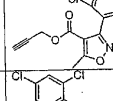
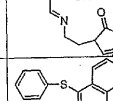
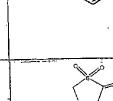
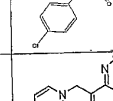
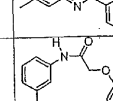
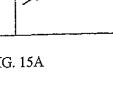
化合物	活性化倍数	構造	式番号に含まれるもの
2-[1-(2-ヒドロキシフェニル)エチル]ヒドラジン-1-カルボキサミド	1.1		32
プロパ-2-イニル 3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボキシレート	1.1		33
4-[3-(3-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンジリデン)アミノ)プロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-オン	1.2		34
6-(フェニルチオ)-2-[2-(3-ヒドロ-1H-ベンゾ[1,2-d]イソキノリン-1,3-ジオン)]	1.15		35
5-[4-(4-クロロアニリノ)メチレン]-3-(4-クロロフェニル)-1-ラムダ-6-チアゾラン-1,4-トリオン	1.15		36
2-(4-クロロフェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルバルデヒド O-(3-フルオロベンジル)オキシム	1.1		37
2-(4-tert-ブチルフェノキシ)-N-(3-メトキシフェニル)アセタミド	1.12		38

FIG. 15A

【図 15 B】

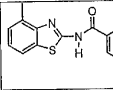
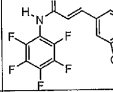
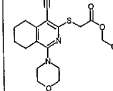
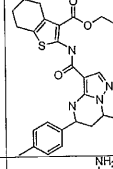
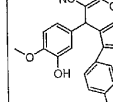
3,4,5-トリメトキシ-N-(4-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ベンズアミド	1.12		39
3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(ペンタフルオロフェニル)アクリルアミド	1.09		40
エチル [(4-シアノ-1-モルホリン-4-イル)-5,6,7-トリヒドロ-1H-イソキノリン-3-イル]チオアセテート	1.11		41
エチル 2-(1-[5-(4-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]カルボニル]アミド)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチアゾフェン-3-カルボキシレート	1.1		42
6-アミノ-3-(4-プロモフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-2H-ピラゾール-5-カルボニル	1.1		43

FIG. 15B

【図 15 C】

ジメチル 5-[(4-オキソ-5-[(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-a]ピリミジン-6-イル]チオ)アセチル]アミノ]イソフタレート	1.08		44
N-[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル]-2-[[4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]チオ]アセタミド	1.05		45
N-[3-クロロ-4-[(4-クロロ-1-ラフチル)オキシ]フェニル]-2-ヒドロキシ-3,5-ジヨードベンズアミド	1.24		46
	1.2		47

FIG. 15C

【図 15 D】

テトラメチル 5',5'-[9'-トリメチル-6'-(トリフルオロアセチル)-5',6'-ジヒドロスピロ[1,3-ジチオール-2,1'-チオピラノ[2,3-c]キノリン]-2,3'-ジカルボキシレート	1.14		48
ジメチル 2-[2,2,6-トリメチル-1-(3-メチルブタノイル)-3-チオキソ-2,3-ジヒドロキノリン-4(1H)-イリデン]-1,3-ジチオール-4,5-ジカルボキシレート	1.17		49
エチル 4-[5-[(シアノメチル)チオ]-2-チオキソ[1,3]チアゾロ[4,5-d]ピリミド[1,6-a]ベンズイミダゾール-3(2H)-イル]ペンゾエート	1.47		50
6-クロロ-2,3-ジフェニル-7-(トリフルオロメチル)キノキサリン	1.12		51
6-フルオロ-2,3-ビス(4-メチルフェニル)キノキサリン	1.27		51
	1.1		52

FIG. 15D

【図 15 E】

	1.28		53
ピリジン, 2-(p-クロロステリル)-4-[4-(ジエチルアミノ)-1-メチルブチル]アミノ]-(E)	1.06		54
グロキサゾン	1.16		55
	1.25		56
	1.1		57

FIG. 15E

【図 15 F】

ウバイン	1.07		58
	1.16		59
	1.06		60
ビノシルビン	3.28		61
レスベラトロール 4"-メチルエーテル	2.1		1
レスベラトロール	2.2		1

FIG. 15F

【図 15 G】

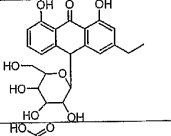
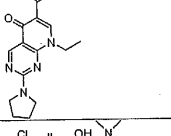
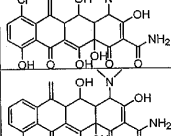
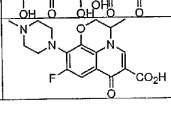
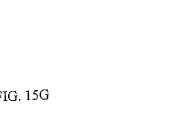
アロイン	1.2		62
ピロミジン酸	1.47		63
メクロシクリンスルホサリレート	1.12		64
メタシクリン塩酸	1.14		64
オフロキサシン	1.5		65

FIG. 15G

【図 16】

表 22 サーチン阻害剤

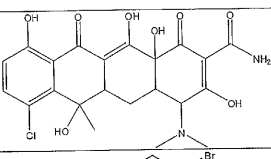
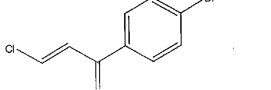
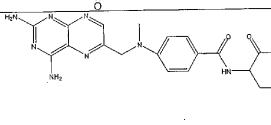
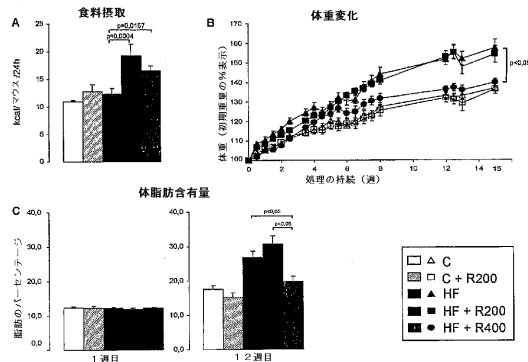
化合物	活性化倍 数	構造	式番号に 含まれる もの
クロルテトラサイ クリン	<1		66
	0.27		67
メトトレキセート	0.53		68

FIG. 16

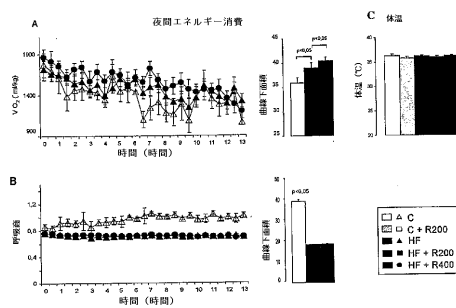
【図 17】

Figure 17.



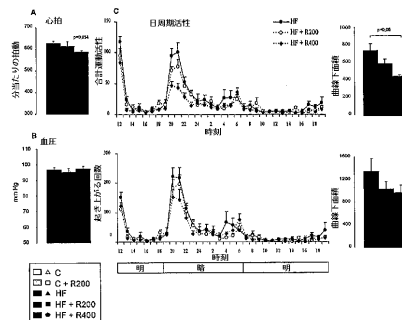
【図 18】

Figure 18.



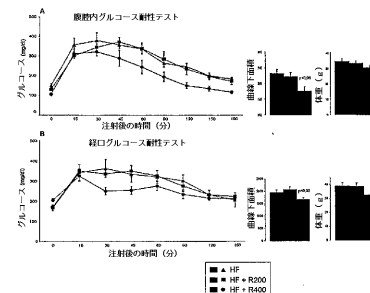
【図 19】

Figure 19.



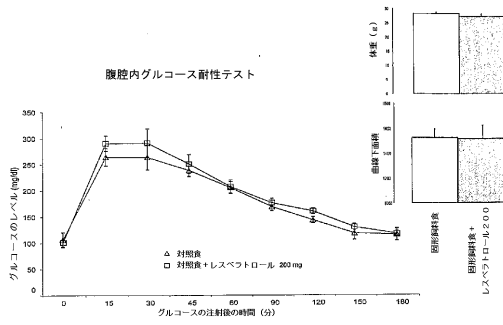
【図 20】

Figure 20.



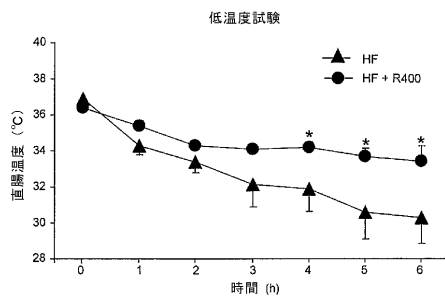
【図 2 1】

Figure 21.



【图 2 2】

Figure 22.



【图 2 4】

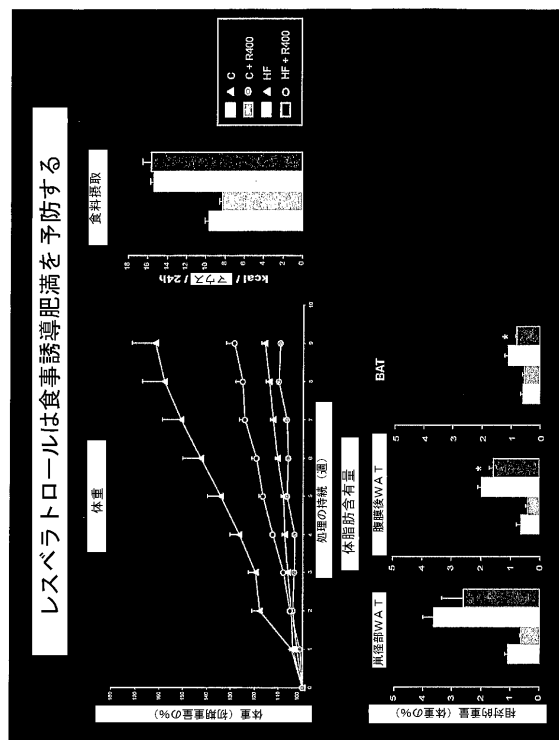
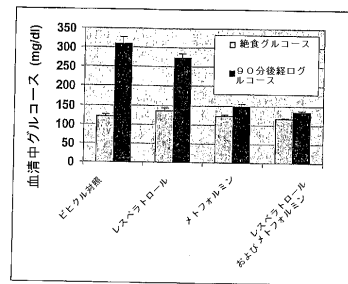


Figure 24.

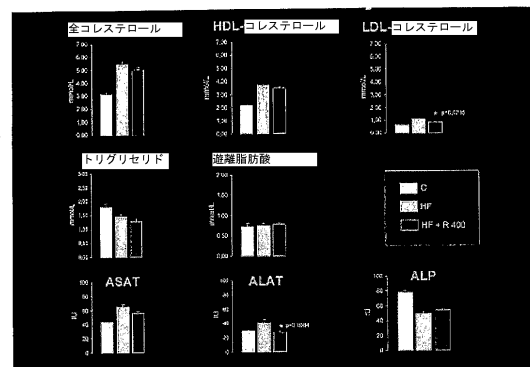
【図 2 3】

Figure 23.



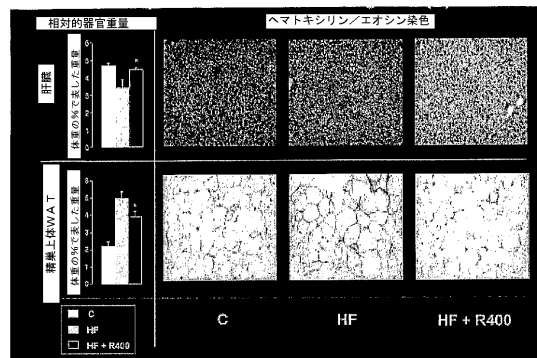
【図 25】

Figure 25.



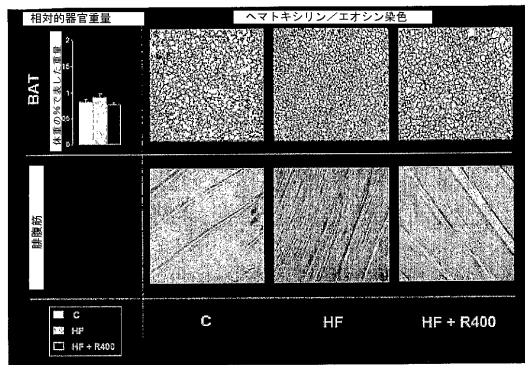
【图 2 6】

Figure 26.



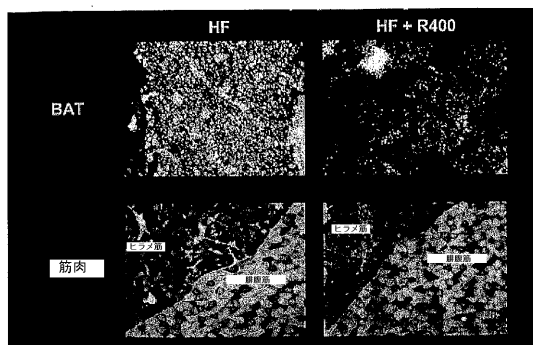
【図 27】

Figure 27.



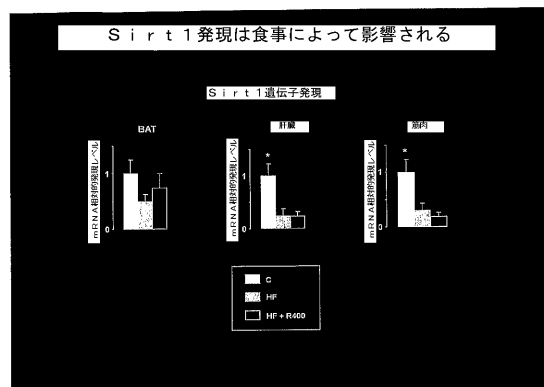
【図 28】

Figure 28.



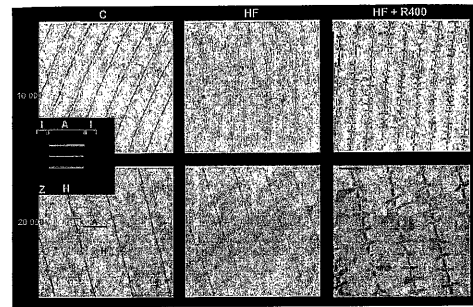
【図 31】

Figure 31.



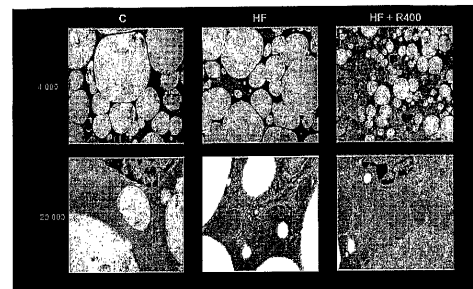
【図 29】

Figure 29.



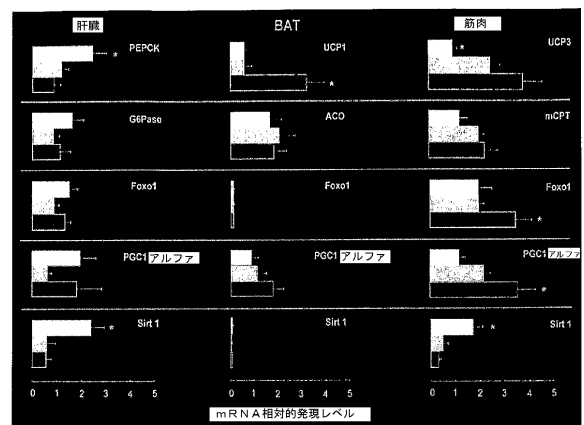
【図 30】

Figure 30.



【図 32】

Figure 32.



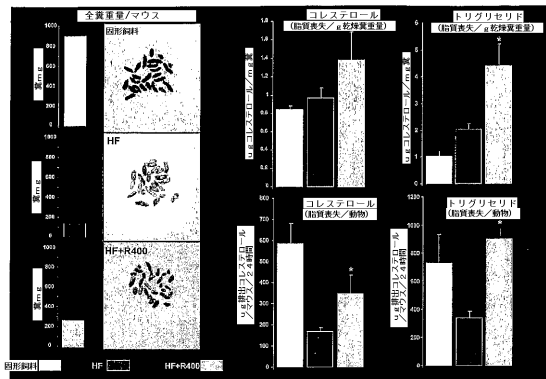
【図 33】

Figure 33.



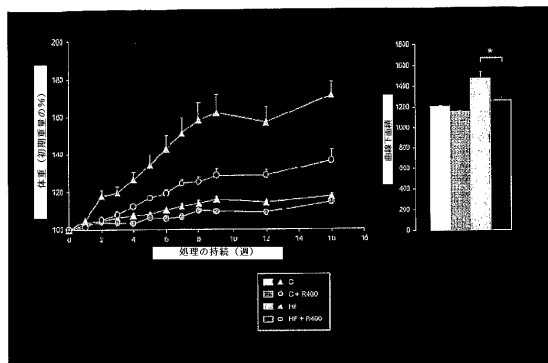
【図 34】

Figure 34.



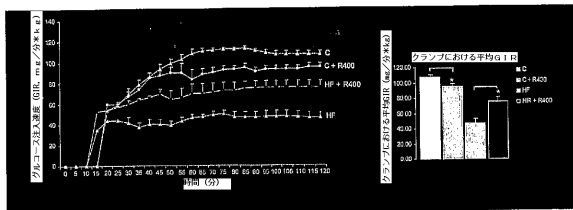
【図 35】

Figure 35.



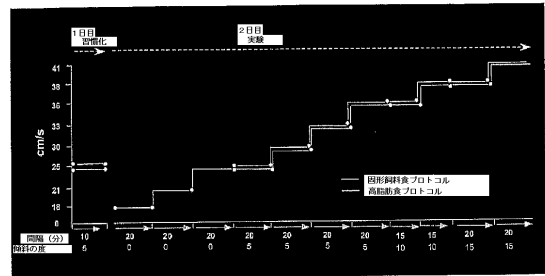
【図 36】

Figure 36.



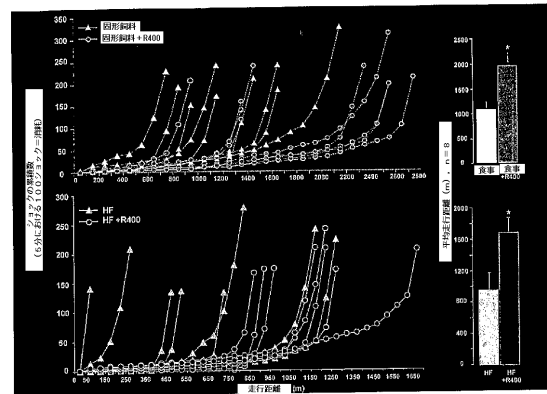
【図 37】

Figure 37.



【図 38】

Figure 38.



【手続補正書】

【提出日】平成20年4月21日(2008.4.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

200mgレスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定量のサーチュイン活性化化合物を含む薬学的投薬形態。

【請求項2】

前記薬学的投薬形態が、500mgレスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定量のサーチュイン活性化化合物を含む請求項1記載の薬学的投薬形態。

【請求項3】

前記薬学的投薬形態が、1gレスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定量のサーチュイン活性化化合物を含む請求項2記載の薬学的投薬形態。

【請求項4】

前記薬学的投薬形態が、2gレスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定量のサーチュイン活性化化合物を含む請求項3記載の薬学的投薬形態。

【請求項5】

前記サーチュイン活性化化合物が天然に存在する請求項1記載の薬学的投薬形態。

【請求項6】

前記サーチュイン活性化化合物がレスベラトロールまたはニコチンアミドリボシドである請求項5記載の薬学的投薬形態。

【請求項7】

前記サーチュイン活性化化合物が天然には存在しない請求項1記載の薬学的投薬形態。

【請求項8】

前記サーチュイン活性化化合物が式1ないし25、30、32ないし65および69ないし88の1つによって表される請求項1記載の薬学的投薬形態。

【請求項9】

さらに、脂質降下剤、抗肥満剤もしくは抗糖尿病剤またはその組合せを含む請求項1記載の薬学的投薬形態。

【請求項10】

前記抗肥満剤または抗糖尿病剤がクロム、脂肪結合ポリマー、炭水化物結合ポリマー、リパーゼ阻害剤、熱発生剤、カテコールアミン再摂取阻害剤、甲状腺ホルモン、スタチン、ナイアシン、カンナビノイド受容体モジュレーター、抗痙攣剤およびその組合せから選択される請求項9記載の薬学的投薬形態。

【請求項11】

前記抗肥満剤または抗糖尿病剤が血圧、心拍数または双方を増加させる請求項9記載の薬学的投薬形態。

【請求項12】

前記薬学的投薬形態が経口投与に適する請求項1記載の薬学的投薬形態。

【請求項13】

前記薬学的投薬形態が持続放出投薬形態である請求項1記載の薬学的投薬形態。

【請求項14】

前記薬学的投薬形態が急速溶解錠剤である請求項1記載の薬学的投薬形態。

【請求項 15】

18 mg / kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する量で毎日投与されることを特徴とする、サーチュイン活性化化合物を含有する、処置を必要とする被験体において肥満を処置するための組成物。

【請求項 16】

18 mg / kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する量で毎日投与されることを特徴とする、サーチュイン活性化化合物を含有する、処置を必要とする被験体においてインスリン抵抗性障害を処置するための組成物。

【請求項 17】

高脂肪食を消費し、処置を必要とする被験体において肥満を処置するための組成物であって、一定量のサーチュイン活性化化合物を含む、組成物。

【請求項 18】

脂質が前記被験体の平均一日カロリー消費の少なくとも 30 % に相当する請求項 17 記載の組成物。

【請求項 19】

脂質が前記被験体の平均一日カロリー消費の少なくとも 40 % に相当する請求項 18 記載の組成物。

【請求項 20】

脂質が前記被験体の平均一日カロリー消費の少なくとも 50 % に相当する請求項 19 記載の組成物。

【請求項 21】

18 mg / kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する量で毎日投与されることを特徴とする、サーチュイン活性化化合物を含有する、体重の低下または体重増加の予防を必要とする被験体において体重を低下させるか、または体重増加を予防するための組成物。

【請求項 22】

前記被験体が薬物からの体重増加を経験している請求項 21 記載の組成物。

【請求項 23】

処置を必要とする被験体において肥満を処置するための組成物であって、有効量のサーチュイン活性化化合物を含む、該被験体は、サーチュイン活性化化合物の存在下における体重喪失を引き起こすのに十分な程度まで、カロリー消費を低下させないか、活性を増大させないか、またはカロリー消費を低下させないことと活性を増大させないこととの組合せを生じる、組成物。

【請求項 24】

有効量のサーチュイン活性化化合物を含む、処置を必要とする被験体において低体温症を処置するための組成物。

【請求項 25】

有効量のサーチュイン活性化化合物を含む、投与を必要とする被験体において膵臓 β 細胞を保護するための組成物。

【請求項 26】

前記サーチュイン活性化化合物が天然に存在する請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記サーチュイン活性化化合物がレスベラトロールまたはニコチンアミドリボシドである請求項 26 記載の組成物。

【請求項 28】

前記サーチュイン活性化化合物が天然に存在しない請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 29】

前記サーチュイン活性化化合物が式 1 ないし 25、30、32 ないし 65 および 69 な

いし 88 の 1 つによって表される請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 30】

さらに、脂質降下剤、抗肥満剤または抗糖尿病剤、またはその組合せを含む、請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記抗肥満剤または抗糖尿病剤がクロム、脂肪結合ポリマー、炭水化物結合ポリマー、リパーゼ阻害剤、熱発生剤、カテコールアミン再摂取阻害剤、甲状腺ホルモン、スタチン、ナイアシン、カンナビノイド受容体モジュレーター、抗痙攣剤およびその組合せから選択される請求項 30 記載の組成物。

【請求項 32】

前記抗肥満剤または抗糖尿病剤が血圧、心拍数または双方を増加させる請求項 31 記載の組成物。

【請求項 33】

前記被験体がヒトである請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 34】

前記被験体が農場動物またはコンパニオン動物である請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 35】

前記サーチュイン活性化化合物が毎日 1 回投与される、請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 36】

前記サーチュイン活性化化合物が毎日 2 回または 3 回投与される、請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 37】

前記サーチュイン活性化化合物が持続放出形態で投与される、請求項 15 ないし 25 いずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 38】

哺乳動物による消費に適合した食品または飲料であって、該食品または飲料が 1 以上のサーチュイン活性化化合物のサプリメントを含み、ここに、該食品または飲料中の該 1 以上のサーチュイン活性化化合物の濃度が、 11 mg/g レスベラトロールのサーチュイン活性化効果と等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する、食品または飲料。

【請求項 39】

哺乳動物による消費に適合した食品または飲料であって、該食品または飲料は 1 以上のサーチュイン活性化化合物のサプリメントを含み、ここに、該食品または飲料はブドウ、マルベリー、ブルーベリー、ラズベリー、落花生、乳、酵母またはその抽出物を含まない、食品または飲料。

【請求項 40】

哺乳動物による消費に適合した飲料であって、該飲料の 8 フロイドオンス 1 人前が、 25 mg レスベラトロールのサーチュイン活性化効果と同等またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定量のサーチュイン活性化化合物を含む飲料。

【請求項 41】

哺乳動物による消費に適合した食品であって、該食品の 1 人前が、 100 mg レスベラトロールのサーチュイン活性化効果と等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する一定量のサーチュイン活性化効果を含む食品。

【請求項 42】

前記食品が 1 人前当たり 100 ないし 500 kcal を供給する請求項 41 記載の食品。

【請求項 43】

前記サーチュイン活性化化合物が天然に存在する、請求項 38 ないし 42 いずれか 1 項

に記載の食品または飲料。

【請求項 4 4】

前記サーチュイン活性化化合物がレスベラトロールまたはニコチンアミドリボシドである請求項 4 3 記載の食品または飲料。

【請求項 4 5】

前記サーチュイン活性化化合物が天然には存在しない請求項 3 8 ないし 4 2 いずれか 1 項に記載の食品または飲料。

【請求項 4 6】

前記サーチュイン活性化化合物が式 1 ないし 2 5、3 0、3 2 ないし 6 5 および 6 9 ないし 8 8 の 1 つによって表される、請求項 3 8 ないし 4 2 いずれか 1 項に記載の食品または飲料。

【請求項 4 7】

哺乳動物による消費に適合した食品または飲料であって、該食品または飲料は 1 以上の安定化されたサーチュイン活性化化合物のサプリメントを含む食品または飲料。

【請求項 4 8】

前記安定化されたサーチュイン活性化化合物が光、酸素または双方から物理的に保護されたサーチュイン活性化化合物である請求項 4 7 記載の食品または飲料。

【請求項 4 9】

前記安定化されたサーチュイン活性化化合物が、1 以上のサーチュイン活性化化合物と 1 以上の抗酸化剤との混合物を含む請求項 4 7 記載の食品または飲料。

【請求項 5 0】

前記サーチュイン活性化化合物が天然に存在する請求項 4 8 または 4 9 記載の食品または飲料。

【請求項 5 1】

前記サーチュイン活性化化合物がレスベラトロールまたはニコチンアミドリボシドである請求項 5 0 記載の食品または飲料。

【請求項 5 2】

前記サーチュイン活性化化合物が天然には存在しない請求項 4 8 または 4 9 記載の食品または飲料。

【請求項 5 3】

前記サーチュイン活性化化合物が式 1 ないし 2 5、3 0、3 2 ないし 6 5 および 6 9 ないし 8 8 の 1 つによって表される請求項 4 8 または 4 9 記載の食品または飲料。

【請求項 5 4】

前記安定化されたサーチュイン活性化化合物が、1 以上の酸素—または光—感受性部分に結合した化学的保護基を含む請求項 4 7 記載の食品または飲料。

【請求項 5 5】

さらに、1 以上の脂質降下剤、抗肥満剤または抗糖尿病剤、またはその組合せを含む請求項 3 8、3 9、4 0、4 1 および 4 7 いずれか 1 項に記載の食品または飲料。

【請求項 5 6】

前記抗肥満剤または抗糖尿病剤がクロム、脂肪結合ポリマー、炭水化物結合ポリマー、リパーゼ阻害剤、熱発生剤、カテコールアミン再摂取阻害剤、甲状腺ホルモン、スタチン、ナイアシン、カンナビノシド受容体モジュレーター、抗痙攣剤およびその組合せから選択される請求項 5 5 記載の食品または飲料。

【請求項 5 7】

前記抗肥満剤または抗糖尿病剤が血圧、心拍数または双方を増大させる請求項 5 5 記載の食品または飲料。

【請求項 5 8】

18 mg/kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する量で毎日投与されることを特徴とする、サーチュイン活性化化合物を含む、増大したミトコンドリア活性から利益を受ける被験体において疾患または障害を処

置するための組成物。

【請求項 59】

前記サーチュイン調節化合物が、ミトコンドリア質量を増大させることなくミトコンドリア活性を増加させる請求項 58 記載の組成物。

【請求項 60】

前記サーチュイン調節化合物がミトコンドリア質量を増加させる請求項 58 記載の組成物。

【請求項 61】

前記サーチュイン活性化化合物がサーチュイン蛋白質のデアセチラーゼ活性を増加させる請求項 58 記載の組成物。

【請求項 62】

前記サーチュイン活性化化合物が PGC-1 アルファの脱アセチル化を増大させる請求項 61 記載の組成物。

【請求項 63】

前記サーチュイン調節化合物が天然に存在する請求項 58 記載の組成物。

【請求項 64】

前記サーチュイン活性化化合物がレスベラトロールまたはニコチンアミドリボシドである請求項 63 記載の組成物。

【請求項 65】

前記サーチュイン活性化化合物が天然には存在しない請求項 58 記載の組成物。

【請求項 66】

前記サーチュイン活性化化合物が式 1 ないし 25、30、32 ないし 65 および 69 ないし 88 の 1 つによって表される請求項 65 記載の組成物。

【請求項 67】

さらに、以下：ビタミン、補因子または抗酸化剤の 1 以上を含む、請求項 58 記載の組成物。

【請求項 68】

さらに、以下：補酵素 Q₁₀、L-カルニチン、チアミン、リボフラビン、ナイアシンアミド、葉酸塩、ビタミン E、セレン、リボ酸、またはプレドニゾンの 1 以上を含む請求項 58 記載の組成物。

【請求項 69】

さらに、疾患または障害の症状を軽減する 1 以上の薬剤を含む、請求項 58 記載の組成物。

【請求項 70】

前記薬剤が発作、神経障害疼痛または心臓機能不全を軽減する請求項 69 記載の組成物。

【請求項 71】

前記障害が、ミトコンドリア活性を減少させる医薬剤の投与に関連する請求項 58 記載の組成物。

【請求項 72】

前記医薬剤が逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、またはジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼ (DHOD) 阻害剤である請求項 71 記載の組成物。

【請求項 73】

前記被験体がヒトである請求項 58 記載の組成物。

【請求項 74】

前記サーチュイン活性化化合物が毎日 1 回投与される、請求項 58 記載の組成物。

【請求項 75】

前記サーチュイン活性化化合物が毎日 2 回または 3 回投与される、請求項 58 記載の組成物。

【請求項 76】

前記サーチュイン活性化化合物が持続放出形態で投与される、請求項 58 記載の組成物。

【請求項 77】

治療上有効量の少なくとも 1 つのサーチュイン活性化化合物を含む、運動性能または筋肉持続性を増強させるか、疲労を減少させるか、または疲労からの回復を増大させるための組成物。

【請求項 78】

前記サーチュイン調節化合物がミトコンドリア活性を増加させる請求項 77 記載の組成物。

【請求項 79】

前記サーチュイン調節化合物がミトコンドリア質量を増加させる請求項 77 記載の組成物。

【請求項 80】

前記サーチュイン活性化化合物がサーチュイン蛋白質のデアセチラーゼ活性を増加させる請求項 77 記載の組成物。

【請求項 81】

前記サーチュイン活性化化合物が PGC-1 アルファの脱アセチル化を増加させる請求項 80 記載の組成物。

【請求項 82】

前記サーチュイン調節化合物が天然に存在する請求項 77 記載の組成物。

【請求項 83】

前記サーチュイン活性化化合物がレスベラトロールまたはニコチンアミドリボシドである請求項 82 記載の組成物。

【請求項 84】

前記サーチュイン活性化化合物が天然には存在しない請求項 77 記載の組成物。

【請求項 85】

前記サーチュイン活性化化合物が式 1 ないし 25、30、32 ないし 65 および 69 ないし 88 の 1 つによって表される請求項 84 記載の組成物。

【請求項 86】

前記被験体がヒトである請求項 77 記載の組成物。

【請求項 87】

前記ヒトが運動選手である請求項 86 記載の組成物。

【請求項 88】

前記治療上有効量が、18 mg/kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有するサーチュイン活性化化合物の量である請求項 77 記載の組成物。

【請求項 89】

前記サーチュイン活性化化合物が毎日 1 回投与される、請求項 88 記載の組成物。

【請求項 90】

前記サーチュイン活性化化合物が毎日 2 回または 3 回投与される、請求項 88 記載の組成物。

【請求項 91】

前記サーチュイン活性化化合物が持続放出形態で投与される、請求項 77 記載の組成物。

【請求項 92】

前記疲労が化学治療剤の投与に関連する請求項 77 記載の組成物。

【請求項 93】

18 mg/kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する量で毎日投与されることを特徴とする、サーチュイン活性化化合物を含有する、運動性能または筋肉持続性が低下する状態を処置または予防するための組成物。

【請求項 9 4】

前記状態が筋ジストロフィ、神経筋障害、マッカードル病、重症筋無力症、筋肉負傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、または加齢性筋肉減少症である請求項 9 3 記載の組成物。

【請求項 9 5】

18 mg / kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する量で毎日投与されることを特徴とする、サーチュイン活性化化合物を含有する、低酸素症または虚血症に関連する筋肉組織損傷を処置または予防するための組成物。

【請求項 9 6】

治療上有効量のサーチュイン活性化化合物を含む、被験体において筋肉 ATP レベルを増加させるための組成物。

【請求項 9 7】

前記治療上有効量が、18 mg / kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する前記サーチュイン活性化化合物の量である、請求項 9 6 記載の組成物。

【請求項 9 8】

18 mg / kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する量で毎日投与されることを特徴とする、サーチュイン活性化化合物を含有する、被験体において細胞死または老化に関連する疾患または障害を処置または予防するための組成物。

【請求項 9 9】

前記老化に関連する疾患が発作、心臓血管疾患、関節炎、高血圧、またはアルツハイマー病である請求項 9 8 記載の組成物。

【請求項 1 0 0】

18 mg / kg レスベラトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する量で毎日投与されることを特徴とする、サーチュイン活性化化合物を含有する、被験体の寿命を延長するための組成物。

【請求項 1 0 1】

18 mg / kg レスベラトロールと等しいか、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する量で毎日投与されることを特徴とする、サーチュイン活性化化合物を含有する、被験体において神経変性障害を処置または予防するための組成物。

【請求項 1 0 2】

前記神経変性障害がアルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、ハンチントン病 (HD)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS; ルー・ゲーリグ病)、びまん性レビー小体病、舞蹈病有棘赤血球増加症、原発性側索硬化症、多発性硬化症 (MS) およびフリートライヒ運動失調よりなる群から選択される請求項 1 0 1 記載の組成物。

【請求項 1 0 3】

18 mg / kg レスベラトロールと等しいか、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する量で毎日投与されることを特徴とする、サーチュイン活性化化合物を含有する、被験体において血液凝固障害を処置または予防するための組成物。

【請求項 1 0 4】

前記血液凝固障害が血栓塞栓症、深静脈血栓症、肺塞栓症、発作、心筋梗塞、流産、抗トロンビン III 欠乏に伴う血栓形成傾向、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症、活性化されたプロテイン C に対する抵抗性、異常フィブリノーゲン血症、フィブリン溶解障害、ホモシステイン尿症、妊娠、炎症障害、骨髄増殖障害、動脈硬化症、狭心症、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、癌転移、鎌状赤血球症、糸球体腎炎、薬物誘導血小板減少症、および治療血餅溶解、あるいは血管形成術または外科的処置のような手法の間または後の再閉塞よりなる群から選択される請求項 1 0 3 記載の組成物。

【請求項 1 0 5】

18 mg/kg レスバトロールと等しいか、またそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する量で毎日投与されることを特徴とする、サーチュイン活性化化合物を含有する、眼の疾患または障害を処置または予防するための組成物。

【請求項 106】

前記眼の疾患または障害が視覚損傷、緑内障、視神経炎、黄斑変性、または前方虚血性視神経障害よりなる群から選択される請求項 105 記載の組成物。

【請求項 107】

前記視覚損傷が視神経または中枢神経系に対する損傷によって引き起こされる請求項 106 記載の組成物。

【請求項 108】

前記損傷が高い眼内圧力、視神経の腫脹、または虚血症によって引き起こされる請求項 107 記載の組成物。

【請求項 109】

前記視覚損傷が網膜損傷によって引き起こされる請求項 106 記載の組成物。

【請求項 110】

前記損傷が、網膜への血流の障害、または黄斑の破壊によって引き起こされる請求項 109 記載の組成物。

【請求項 111】

18 mg/kg レスバトロールと同等な、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する量で毎日投与されることを特徴とする、サーチュイン活性化化合物を含有する、化学治療剤誘導神経障害を処置または予防するための組成物。

【請求項 112】

前記化学治療剤がビンカーアルカノイドまたはシスプラチンを含む請求項 111 記載の組成物。

【請求項 113】

18 mg/kg レスバトロールと同等な、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する量で毎日投与されることを特徴とする、サーチュイン活性化化合物を含有する、虚血性事象または疾患に関連する神経障害を処置または予防するための組成物。

【請求項 114】

前記虚血性事象が発作、（鬱血性心不全または心筋梗塞を含めた）冠動脈心臓疾患、発作、気腫、出血性ショック、不整脈（例えば、心房細動）、末梢血管疾患、または移植関連傷害である請求項 113 記載の組成物。

【請求項 115】

18 mg/kg レスバトロールと同等な、またはそれよりも大きなサーチュイン活性化効果を有する量で毎日投与されることを特徴とする、サーチュイン活性化化合物を含有する、ポリグルタミン疾患を処置または予防するための組成物。

【請求項 116】

前記ポリグルタミン疾患が脊髄延髄筋萎縮（ケネディー病）、ハンチントン病、室頂核脳幹淡蒼球萎縮（ホーリバー症候群）、脊髄小脳運動失調 1 型、脊髄小脳運動失調 2 型、脊髄小脳運動失調 3 型（マチャドーヨセフ病）、脊髄小脳運動失調 6 型、脊髄小脳運動失調 7 型、または脊髄小脳運動失調 17 型である請求項 115 記載の組成物。

【請求項 117】

さらに、治療上有効量の HDAC I / II 阻害剤を含む請求項 115 記載の組成物。

【請求項 118】

前記化合物がサーチュイン蛋白質のレベルまたは活性の内の少なくとも 1 つを増加させる請求項 98 ないし 117 いずれか一記載の組成物。

【請求項 119】

前記化合物がサーチュイン蛋白質のデアセチラーゼ活性を増加させる請求項 118 記載の組成物。

【請求項 120】

前記サーチュイン蛋白質が哺乳動物蛋白質である請求項 1 1 8 記載の組成物。

【請求項 1 2 1】

前記サーチュイン蛋白質がヒト S I R T 1 である請求項 1 1 8 記載の組成物。

【請求項 1 2 2】

前記サーチュイン蛋白質がヒト S I R T 3 である請求項 1 1 8 記載の組成物。

【請求項 1 2 3】

前記化合物が、S I R T 1 および／または S I R T 3 蛋白質の脱アセチル化活性を増加させるのに有効な化合物の濃度にて、以下の活性：P I 3 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、E G F R チロシンキナーゼのトランス活性化、冠動脈拡張、または鎮痙活性の 1 以上を実質的に有さない、請求項 1 1 8 記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1】

表 1 植物ポリフェノール (100 μM) による S I R T 1 触媒速度の刺激

化合物	対照速度に対する比率 平均 ± S E	構造
レスベラトロール (3, 5, 4'-トリヒドロキシ トランススチルベン)	13.4 ± 1.0	
プテイン (3, 4, 2', 4'-テトラヒドロ キシカルコン)	8.53 ± 0.89	
ピセアタンノール (3, 5, 3', 4'-テトラヒド ロキシトランススチルベン)	7.90 ± 0.50	
イソリキチゲニン (4, 2', 4'-トリヒドロキ シカルコン)	7.57 ± 0.84	
フィセチン (3, 5, 3', 4'-テトラ ヒドロキシフラボン)	6.58 ± 0.69	
キセルチン (3, 5, 7, 3', 4'-ペンタ ヒドロキシフラボン)	4.59 ± 0.47	

略語：S E、平均の標準誤差。

25 μM, NAD⁺ および 25 μM p 53-382 アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計脱アセチル化が 0.25 ないし 1.25 μM ペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の 1 ないし 5% である実験から計算した。

【図 2】

補足的表 1 S I R T 1 速度に対するスチルベンおよびカルコン (100 μM) の効果

化合物	対照速度に対する比率 平均 ± S E	繰り返し	構造骨格
レスベラトロール (3, 5, 4'-トリヒ ドロキシトランスス チルベン)	13.4 ± 1.0	10	
ピセアタンノール (3, 5 3', 4'-テトラヒド ロキシトランススチ ルベン)	7.90 ± 0.50	7	
デオキシラボンチン (3, 5-ジヒドロキシ-4'- メトキシスチルベン-3- O-β-D-グルコシド)	1.94 ± 0.21	6	
トランススチルベン	1.48 ± 0.15	6	
ラボンチン (3, 3', 5 -トリヒドロキシ-4'- メトキシスチルベン-3- O-β-D-グルコシド)	1.40 ± 0.37	6	
シススチルベン	1.14 ± 0.29	6	
プテイン (3, 4, 2', 4'-テ トラヒドロキシカル コン)	8.53 ± 0.89	6	
4,2',4'- トリヒドロキシカル コン	7.57 ± 0.84	6	
3,4,2',4',6'- ペンタヒドロキシカル コン	2.80 ± 0.32	6	
カルコン	1.34 ± 0.17	6	

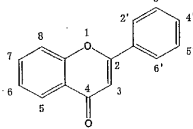
略語：S E、平均の標準誤差。

25 μM, NAD⁺ および 25 μM p 53-382 アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計脱アセチル化が 0.25 ないし 1.25 μM ペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の 1 ないし 5% である実験から計算した。

FIG. 2

【図 3】

補足的表 2 SIRT1 速度に対するフラボン (100 μM) の効果 (パート I)

化合物	対照速度に対する 比率 平均±S.E	繰り返し	構造骨格
フィセチン (3, 7, 3', 4'- テトラヒドロキシフラボン)	6.58 ± 0.69	9	 フラボン類
ペンタヒドロキシフラボン (5, 7, 3', 4', 5'-)	6.05 ± 0.98	6	
ルテオリン (5, 7, 3', 4'- テトラヒドロキシフラボン)	5.66 ± 0.80	6	
3, 8, 3', 4'- テトラヒドロキシフラボン	5.46 ± 0.57	12	
キセルチン (3, 5, 7, 3', 4'- ペンタヒドロキシフラボン)	4.59 ± 0.47	18	
7, 3', 4', 5'- テトラヒドロキシフラボン	3.82 ± 0.56	6	
ケンフェロール (3, 5, 7, 4'- テトラヒドロキシフラボン)	3.55 ± 0.50	6	
6-ヒドロキシアピゲニン (5, 6, 7, 4'- テトラヒドロキシフラボン : スクテラレイン)	3.06 ± 0.29	6	
アピゲニン (5, 7, 4'- トリヒドロキシフラボン)	2.77 ± 0.40	6	
3, 6, 2', 4'- テトラヒドロキシフラボン	2.10 ± 0.22	6	
7, 4'- ジヒドロキシフラボン	1.91 ± 0.17	6	

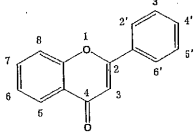
略語: S.E., 平均の標準誤差。

2.5 μM NAD⁺ および 2.5 μM p53-382 アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計アセチル化が 0.25 ないし 1.25 μM ペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の 1 ないし 5% である実験から計算した。

FIG. 3

【図 4】

補足的表 3 SIRT1 速度に対するフラボン類 (100 μM) の効果 (パート II)

化合物	対照速度に対する 比率 平均±S.E	繰り返し	構造骨格
7, 8, 3', 4'- テトラヒドロキシフラボン	1.91 ± 0.39	6	 フラボン類
3, 6, 2', 3'- テトラヒドロキシフラボン	1.74 ± 0.27	6	
4'-ヒドロキシフラボン	1.73 ± 0.12	6	
5, 4'-ジヒドロキシフラボン	1.56 ± 0.15	6	
5, 7-ジヒドロキシフラボン	1.51 ± 0.18	6	
モリニン (3, 5, 7, 2', 4'- ペンタヒドロキシフラボン)	1.481 ± 0.071	6	
フラボン	1.41 ± 0.23	6	
5-ヒドロキシフラボン	1.22 ± 0.19	6	
ミリセチン (カンナビスチン: 3, 5, 7, 3', 4', 5'- ヘキサヒドロキシフラボン)	0.898 ± 0.070	12	
3, 7, 3', 4', 5'- ペンタヒドロキシフラボン	0.826 ± 0.074	12	
ゴシペチン (3, 5, 7, 8, 3', 4'- ヘキサヒドロキシフラボン)	0.723 ± 0.062	6	

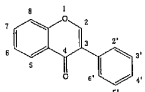
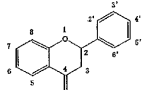
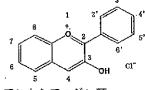
略語: S.E., 平均の標準誤差。

2.5 μM NAD⁺ および 2.5 μM p53-382 アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計アセチル化が 0.25 ないし 1.25 μM ペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の 1 ないし 5% である実験から計算した。

FIG. 4

【図 5】

補足的表 4 SIRT1 速度に対するイソフラボン類、フラバノン類およびアントシアニン (100 μM) の効果

化合物	対照速度に対する 比率 平均±S.E	繰り返し	構造骨格
ダイゼリン (7, 4'- ジヒドロキシイソフラボン)	2.28 ± 0.74	2	 イソフラボン類
ゲニステイン (5, 7, 4'- トリヒドロキシイソフラボン)	1.109 ± 0.026	2	
ナリンゲニン (5, 7, 4'- トリヒドロキシフラバノン)	2.10 ± 0.23	6	 フラバノン類
3, 5, 7, 3', 4'- ペンタヒドロキシフラバノン	1.97 ± 0.22	5	
フラバノン	1.92 ± 0.24	6	 アントシアニン類 (塩化フラバリウム塩)
塩化ペラルゴニン (塩化 3, 5, 7, 4'- テトラヒドロキシフラバリウム)	1.566 ± 0.037	2	
塩化シアニン (塩化 3, 5, 7, 3', 4'- ペンタヒドロキシフラバリウム)	0.451 ± 0.015	2	
塩化デルフィニン (塩化 3, 5, 7, 3', 4'- ヘキサヒドロキシフラバリウム)	0.4473 ± 0.0071	2	

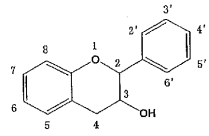
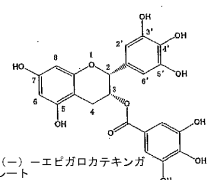
略語: S.E., 平均の標準誤差。

2.5 μM NAD⁺ および 2.5 μM p53-382 アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計アセチル化が 0.25 ないし 1.25 μM ペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の 1 ないし 5% である実験から計算した。

FIG. 5

【図 6】

補足的表 5 SIRT1 速度に対するカテキン類 (フラバン-3-オール類) (100 μM) の効果

化合物	対照速度に対する 比率 平均±S.E	繰り返し	構造骨格
(-)-エピカテキン (ヒドロキシ部位: 3, 5, 7, 3', 4')	1.53 ± 0.31	4	 カテキン類 (フラバン-3-オール類)
(-)-カテキン (ヒドロキシ部位: 3, 5, 7, 3', 4')	1.41 ± 0.21	4	
(-)-ガロカテキン (ヒドロキシ部位: 3, 5, 7, 3', 4', 5')	1.35 ± 0.25	4	
(+)-カテキン (ヒドロキシ部位: 3, 5, 7, 3', 4')	1.31 ± 0.19	4	
(+)-エピカテキン (ヒドロキシ部位: 3, 5, 7, 3', 4')	1.26 ± 0.20	4	 (-) - エピガロカテキンガレート
(-)-エピガロカテキン (ヒドロキシ部位: 3, 5, 7, 3', 4', 5')	0.41 ± 0.11	4	
(-) - エピガロカテキンガレート (ヒドロキシ部位: 3', 5, 7, 3', 4', 5'; *ガレートエステルの位置)	0.32 ± 0.12	4	

略語: S.E., 平均の標準誤差。

2.5 μM NAD⁺ および 2.5 μM p53-382 アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計アセチル化が 0.25 ないし 1.25 μM ペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の 1 ないし 5% である実験から計算した。

FIG. 6

【図 7】

補足的表 6 SIRT1 速度に対するフリーラジカル保護化合物 (100 μ M) の効果

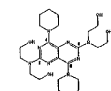
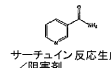
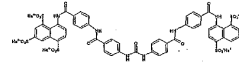
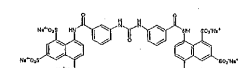
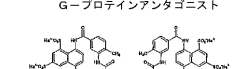
化合物	対照速度に対する比率 平均 $\pm$ SE	繰り返し	保護メカニズム
ヒノキチオール (b-ツヤプリシン、2-ヒドロキシ-4-イソプロピル-2,4,6-シクロヘキサトリエン-1-オン)	2.48 $\pm$ 0.15	2	鉄キレーター
L-(+)-エルゴチオニン ((S)- α -カルボキシ-2,3-ジヒドロ-N,N,N'-トリメチル-2-チオキソ-1-H-イミダゾール-4-エタナミン内塩)	2.06 $\pm$ 0.48	2	抗酸化剤、ペルオキシナイトライドスカベンジャー
カフェイン酸フェニルエステル (MCI-186 (3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン))	1.80 $\pm$ 0.16	2	鉄キレーター
HBED (N,N'-ジ-(2-ヒドロキシベンジル)エチレンジアミン-N,N'-二酢酸・HCl・H ₂ O)	1.2513 $\pm$ 0.0080	2	ラジカスカベンジャーおよび抗酸化剤
アムプロキソール (トランス-4-(2-アミノ-3,5-ジプロポキシベンジルアミノ)シクロヘキサノール・HCl)	1.150 $\pm$ 0.090	2	鉄キレーター
U-83838E ((-)-2-(4-(2,6-ジ-1-ヒドロキシ-4-ピリミジニル)-1-ヒペラジニル)メチル)-3,4-ジヒドロ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-6-オール・2HCl)	1.075 $\pm$ 0.0026	2	ラジカスカベンジャー
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)	1.030 $\pm$ 0.055	2	「ラザロイド」アミノステロイド過酸化阻害剤
	0.995 $\pm$ 0.019	2	抗酸化剤

略語: SE, 平均の標準誤差。
25 μ M NAD⁺ および 25 μ M p53-382アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計アセチル化が0.25ないし1.25 μ Mペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の1ないし5%である実験から計算した。

FIG. 7

【図 8】

補足的表 7 SIRT1 触媒速度に対する雑多な化合物 (100 μ M) の効果

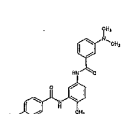
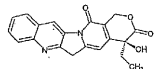
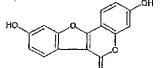
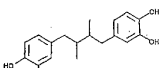
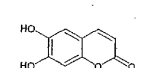
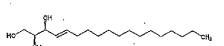
化合物	対照速度に対する比率 平均 $\pm$ SE	繰り返し	構造および活性
ジビリダモール (2,6-ビス(エタノールアミノ)-4,8-ジヒペリジノピリミジン)	3.54 $\pm$ 0.20	2	 アデノシン輸送、ホスホジエステラーゼ、5-リボシグナラーゼの阻害剤
ニコチンアミド	0.428 $\pm$ 0.019	42	 サーチュニン反応生成物阻害剤
NF279	0.0035 $\pm$ 0.0011	3	 プリン作用性受容体アンタゴニスト
NF023	-0.0016 $\pm$ 0.0015	3	 G-プロテインアンタゴニスト
スラミン	-0.0002 $\pm$ 0.0010	3	 G-プロテインアンタゴニスト、逆転写酵素阻害剤

略語: SE, 平均の標準誤差。
25 μ M NAD⁺ および 25 μ M p53-382アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計アセチル化が0.25ないし1.25 μ Mペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の1ないし5%である実験から計算した。

FIG. 8

【図 9】

補足的表 8 SIRT1 速度に対する種々のモジュレーターの効果

化合物 (濃度)	対照速度に対する比率 平均 $\pm$ SE	繰り返し	構造
ZM 336372, (100 μ M)	3.5 $\pm$ 1.1	3	
カンボトテシン (10 μ M)	2.92 $\pm$ 0.41	3	
クメストロール (10 μ M)	2.30 $\pm$ 0.31	2	
NDGA, (100 μ M)	1.738 $\pm$ 0.088	3	
エスクレチン (10 μ M)	1.787 $\pm$ 0.082	3	
スフィンゴシン	0.069 $\pm$ 0.028	3	

略語: SE, 平均の標準誤差。
25 μ M NAD⁺ および 25 μ M p53-382アセチル化ペプチド基質での速度測定は方法に記載したように行った。全ての比率データは、対照反応における合計アセチル化が0.25ないし1.25 μ Mペプチド、またはアセチル化ペプチドの初期濃度の1ないし5%である実験から計算した。

FIG. 9

【図 10】

表 9 新しいレスベラトロールアナログ (100 μ M) の SIRT1 速度効果

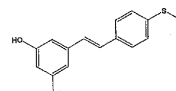
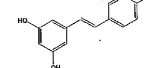
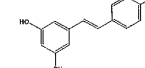
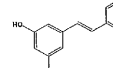
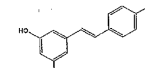
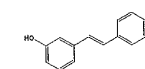
化合物	対照速度に対する比率 平均 $\pm$ SE	N	構造	溶液中の安定性 t _{1/2} 時間
BML-230 (3,5-ジヒドロキシ-4'-メチル-オメチレートランススチルベン)	11.8 $\pm$ 1.9	12		
レスベラトロール (3,5,4'-トリヒドロキシ-オメチレートランススチルベン)	10.7 $\pm$ 0.4	49		59 (エタノール)、 20 (水)
BML-217 (3,5-ジヒドロキシ-4'-クロロ-オメチレートランススチルベン)	10.6 $\pm$ 0.4	3		
ビノシルビン (3,5-ジヒドロキシ-4'-メチル-オメチレートランススチルベン)	9.95 $\pm$ 0.45	3		
BML-225 (3,5-ジヒドロキシ-4'-エチル-オメチレートランススチルベン)	9.373 $\pm$ 0.014	3		
BML-212 (3,5-ジヒドロキシ-4'-フルオロ-オメチレートランススチルベン)	8.20 $\pm$ 0.69	3		66 (エタノール)

FIG. 10

【図 11】

表 10 アタラシイレスベラトロールアナログ (100 μM) の SIRT1 速度効果

化合物	対照速度に対する比率 平均 ± S E	N	構造	溶液中の安定性 t _{1/2} 時間
BML-226 (3,5-ジヒドロキシ-4'-メトキシトランス-スチルベン)	7.72 ± 0.12	3		
BML-232 (3,5-ジヒドロキシ-4'-アジドトランス-スチルベン)	7.24 ± 0.12	3		
BML-229 (3,5-ジヒドロキシ-4'-ニトロトランス-スチルベン)	6.78 ± 0.22	3		
BML-231 (3,5-ジヒドロキシ-4'-イソプロピル-トランス-スチルベン)	6.01 ± 0.15	3		
BML-233 (3,5-ジヒドロキシ-4'-メトキシトランス-スチルベン)	5.48 ± 0.33	6		

FIG. 11

【図 12】

表 11 新しいレスベラトロールアナログ (100 μM) の SIRT1 速度効果

化合物	対照速度に対する比率 平均 ± S E	N	構造	溶液中の安定性 t _{1/2} 時間
ラボンチンアグリコン (3,5,3'-トリヒドロキシ-4'-メトキシトランス-スチルベン)	4.060 ± 0.069	3		
BML-227 (3,4-ジヒドロキシ-5'-アセトキシトランス-スチルベン)	3.340 ± 0.093	3		
BML-221 (3,5-ジヒドロキシ-4'-アセトキシトランス-スチルベン)	3.05 ± 0.54	6		504 (エタノール)
BML-218 (E)-1-(3,5-ジヒドロキシフェニル)-2-(2-ナフチル)エテン	3.05 ± 0.37	6		
BML-216 3-ヒドロキシトランス-スチルベン	2.357 ± 0.074	3		

FIG. 12

【図 13】

表 12 アタラシイレスベラトロールアナログ (100 μM) の SIRT1 速度効果

化合物	対照速度に対する比率 平均 ± S E	N	構造	溶液中の安定性 t _{1/2} 時間
BML-226 (3,5-ジメトキシ-4'-メトキシトランス-スチルベン)	2.316 ± 0.087	3		
BML-222 (3,5-ジヒドロキシ-4'-アセトキシトランス-スチルベン)	1.88 ± 0.11	3		
BML-215 3,4-ジヒドロキシトランス-スチルベン	1.64 ± 0.10	6		
BML-224 (E)-1-(3,5-ジヒドロキシフェニル)-2-(シクロヘキシル)エテン	1.297 ± 0.042	3		
3,4-ジメトキシトランス-スチルベン	1.127 ± 0.019	3		

FIG. 13

【図 14】

表 13 新しいレスベラトロールアナログ (100 μM) の SIRT1 速度効果

化合物	対照速度に対する比率 平均 ± S E	N	構造	溶液中の安定性 t _{1/2} 時間
ジヒドロレスベラトロール (1-(3,5-ジヒドロフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)エテン)	1.08 ± 0.14	4		
4-ヒドロキシトランス-スチルベン	0.943 ± 0.039	3		
BML-219 N-フェニル-(3,5-ジヒドロキシ)ベンズアミド	0.902 ± 0.014	3		
3,5-ジヒドロキシ-4'-ニトロトランス-スチルベン	0.870 ± 0.019	3		
4-メトキシトランス-スチルベン	0.840 ± 0.089	3		

FIG. 14

【図 15 A】

表 21 サーチインアクチベーター

化合物	活性化係数	構造	式番号に含まれるもの
2-〔1-〔2-ヒドロキシフェニル〕エチリデン〕ヒドラジン-1-カルボキサミド	1.1		32
プロパ-2-イニル 3-〔2, 6-ジクロロフェニル〕-5-メチルイソキサゾール-4-カルボキシレート	1.1		33
4-〔3-〔(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンジリデン)アミノ〕プロピル〕-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-オン	1.2		34
6-〔フェニルチオ〕-2-〔2-〔2-ヒドロ-1H-ベンゾ[1,4-e]イソキノリン-1, 3-ジヒドロ-1-ラムダ6~〕-3-チアゾラン-1, 1, 4-トリオン	1.15		35
5-〔(4-クロロアニリノ)メチレン〕-3-〔(4-クロロフェニル)-1-ラムダ6~〕-3-チアゾラン-1, 1, 4-トリオン	1.15		36
2-〔(4-クロロフェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルバミドヒド-〇-〔3-フルオロベンジル〕オキシム	1.1		37
2-〔(4-tert-ブチルフェニル)-N-〔(4-tert-ブチルフェニル)アセタミド	1.12		38

FIG. 15A

【図 15 B】

3, 4, 5-トリメトキシ-N-〔(4-メチル-1, 3-ペンタフルオロフェニル)-2-イル〕ベンズアミド	1.12		39
3-〔(1, 3-ベンゾジオキソ-フルオロフェニル)アクリルアミド	1.09		40
エチル 〔(4-シアノ-1-モルホリン-4-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-3-イル〕チオ〕アセテート	1.11		41
エチル 2-〔(1〔5-〔(4-メチルフェニル)-4-7-〔トリフルオロメチル〕-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル〕カルボニル)アミノ〕-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート	1.1		42
6-アミノ-3-〔(4-プロモフェニル)-4-〔(3-ヒドロキ-4-メチルピラゾ[2, 3-e]ピラゾール-5-カルボニル	1.1		43

FIG. 15B

【図 15 C】

ジメチル 5-〔(〔(4-オキソ-5-〔(3-〔トリフルオロメチル〕フェニル〕-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル〕チオ)アセチル)アミノ〕イソフタレート	1.08		44
N-〔2-〔4-〔(アミノスルホニル)フェニル〕エチル〕-2-〔(4-オキソ-3-〔テトラヒドロフラン-2-イルメチル〕-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル〕チオ〕アセタミド	1.05		45
N-〔3-クロロ-4-〔(4-クロロ-1-ラフチル)オキシ〕フェニル〕-2-ヒドロキシ-3, 5-ジヨードベンズアミド	1.24		46
	1.2		47

FIG. 15C

【図 15 D】

テトラメチル 5', 5', 9'-トリメチル-6'-〔(トリフルオロアセチル)-5'-〔6'-ジヒドロスピロ〔1, 3-ジチオール-2, 1'-チオピラノ〔2, 3-e〕キノリン〕-2', 3', 4, 5-テトラカルボキシレート	1.14		48
ジメチル 2-〔2, 2, 6-トリメチル-1-〔3-メチルブタノイル〕-3-チオキソ-2, 3-ジヒドロキノリン-4-〔1H〕-1, 3-ジチオール-4, 5-ジカルボキシレート	1.17		49
エチル-4-〔5-〔(シアノメチル)チオ〕-2-チオキソ〔1, 3〕チアゾ[4, 5', 4, 5, 1]ピリミド〔1, 6-a〕ベンズイミダゾール-3 (2H)-イル〕ベンゾエート	1.47		50
6-クロロ-2, 3-ジフェニル-7-〔(トリフルオロメチル)キノキサリン	1.12		51
6-フルオロ-2, 3-ビス〔(4-メチルフェニル)キノキサリ	1.27		51
	1.1		52

FIG. 15D

【図 15 E】

	1.28		53
ピリジン、2-[(p-クロロステリル)-4-[[4-[(ジエチルアミノ)-1-メチルブチル]アミノ]-1-エチル]アミノ]	1.06		54
グロキサゾン	1.16		55
	1.25		56
	1.1		57

FIG. 15E

【図 15 F】

ウバイン	1.07		58
	1.16		59
	1.06		60
ビノシルピン	3.28		61
レスベラトロール 4"-メチルエーテル	2.1		1
レスベラトロール	2.2		1

FIG. 15F

【図 15 G】

アロイン	1.2		62
ピロミジン酸	1.47		63
メクロシクリンシルホサリシレート	1.12		64
メタシクリン塩酸	1.14		64
オフロキサシン	1.5		65

FIG. 15G

【図 16】

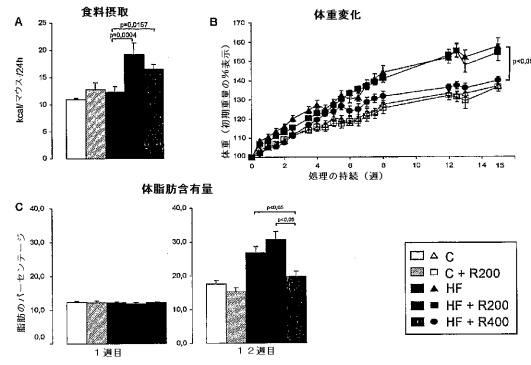
表 2-2 サーチン阻害剤

化合物	活性化倍数	構造	式番号に含まれるもの
クロルテトラサイクリン	<1		66
	0.27		67
メトトレキサート	0.53		68

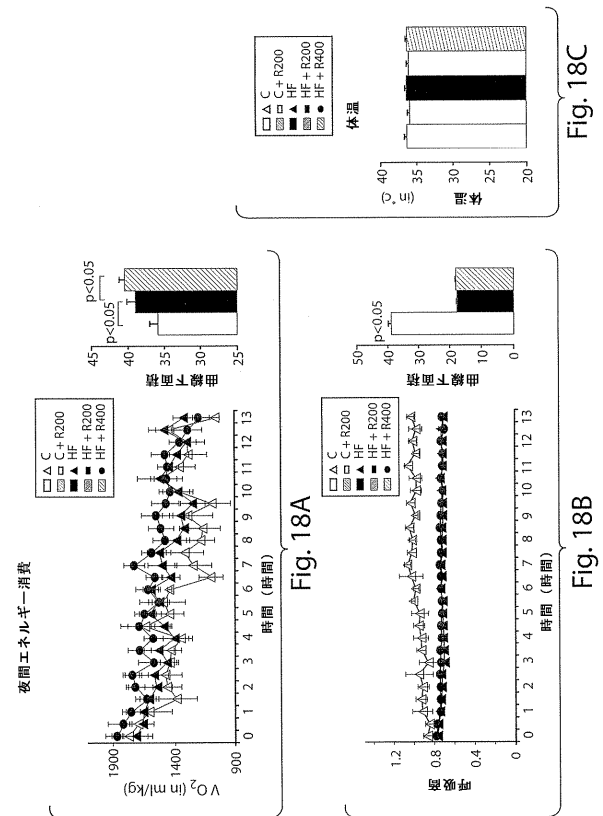
FIG. 16

【図 17】

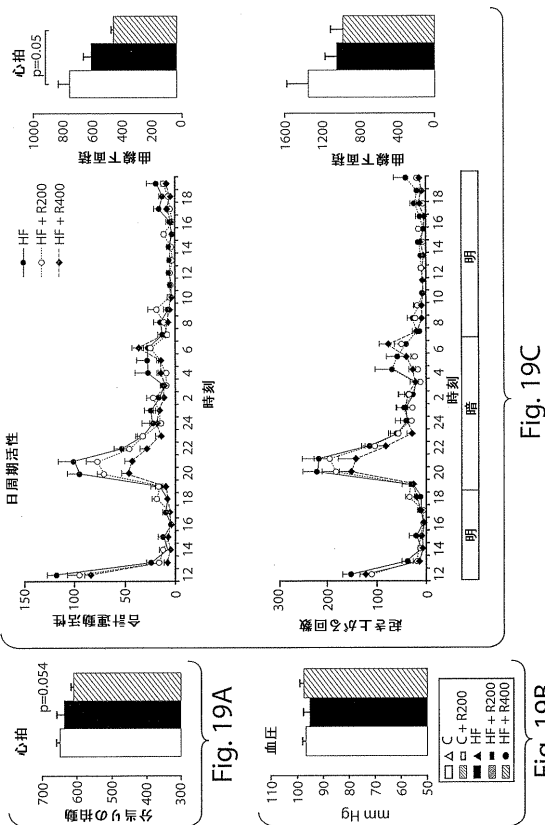
Figure 17.



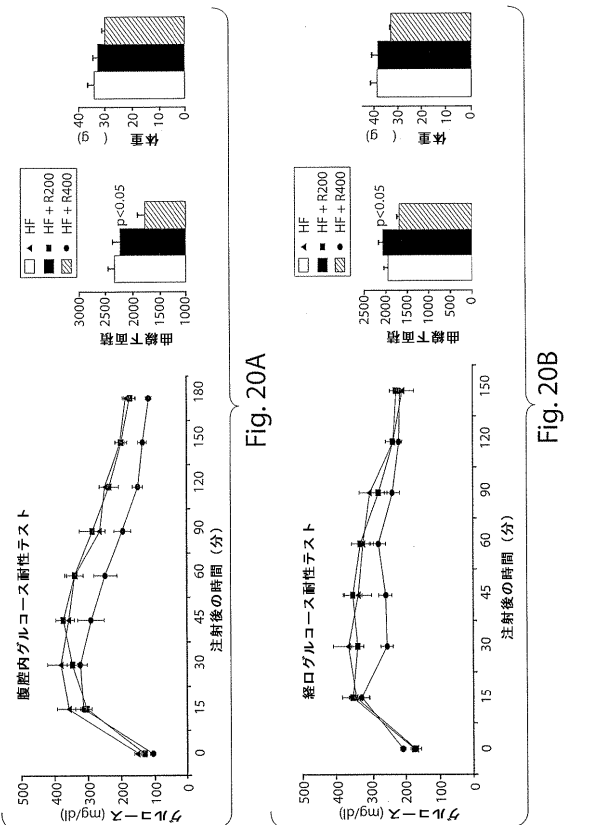
【図 18】



【図 19】



【図 20】



【図 2 1】

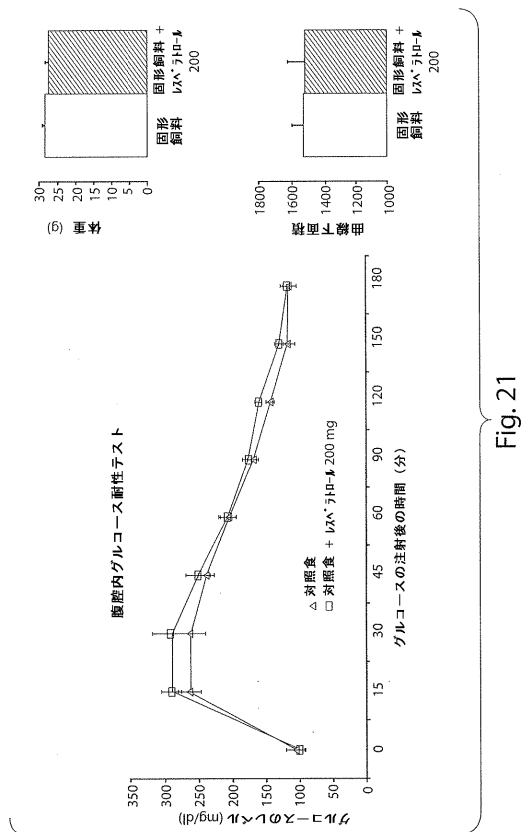
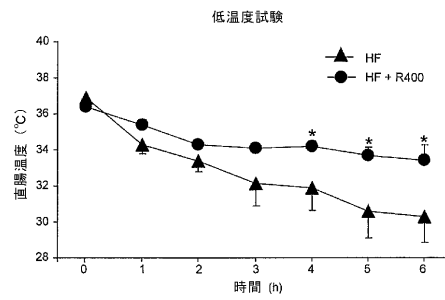


Fig. 21

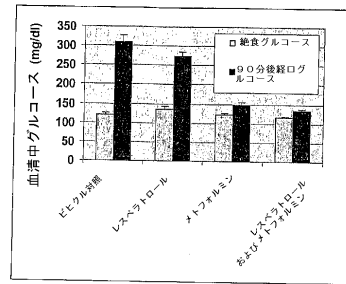
【図 2 2】

Figure 22.



【図 2 3】

Figure 23.



【図 2 4】

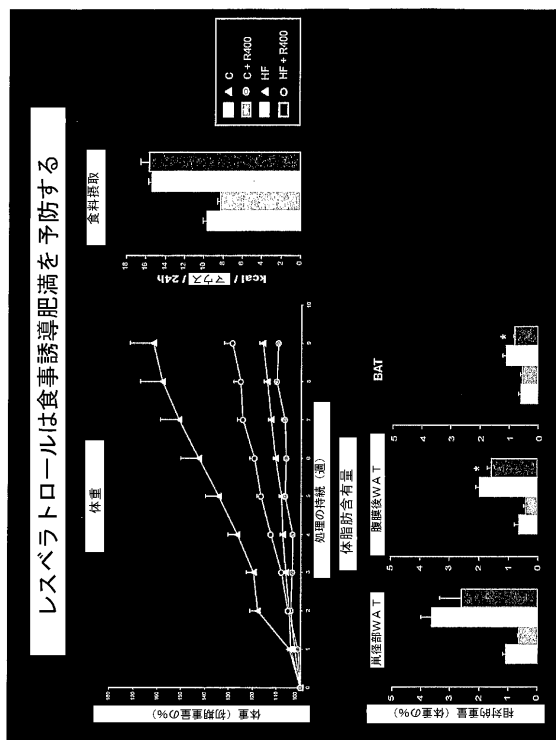
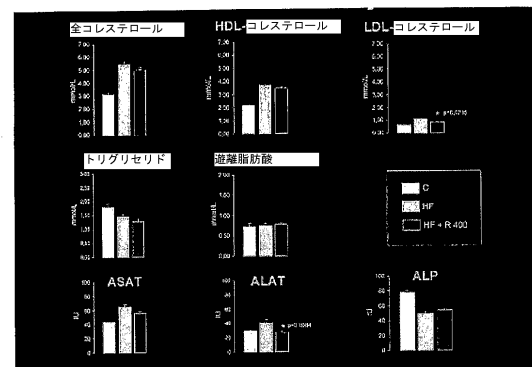


Figure 24.

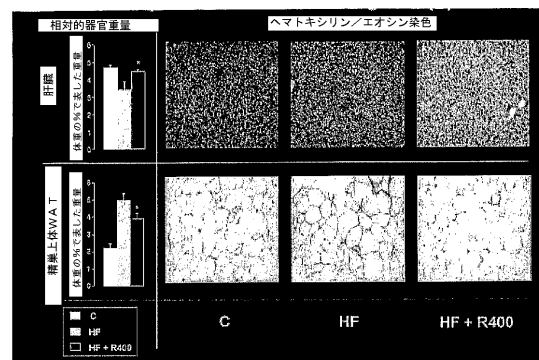
【図 2 5】

Figure 25.



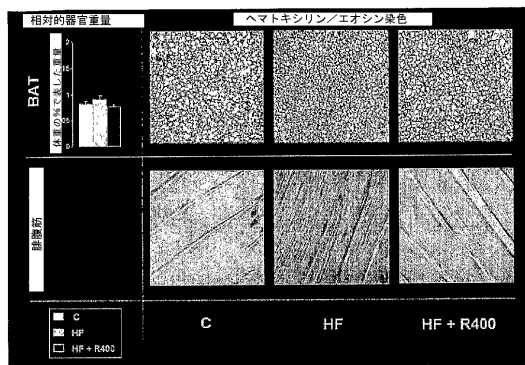
【図 2 6】

Figure 26.



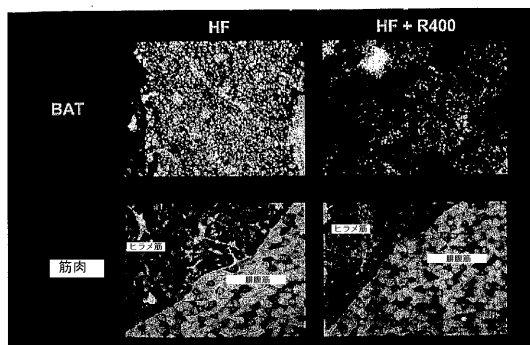
【図 27】

Figure 27.



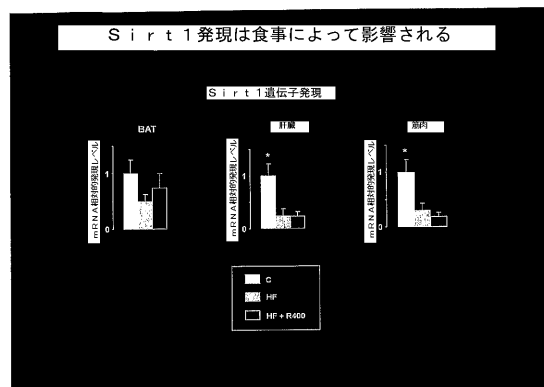
【図 28】

Figure 28.



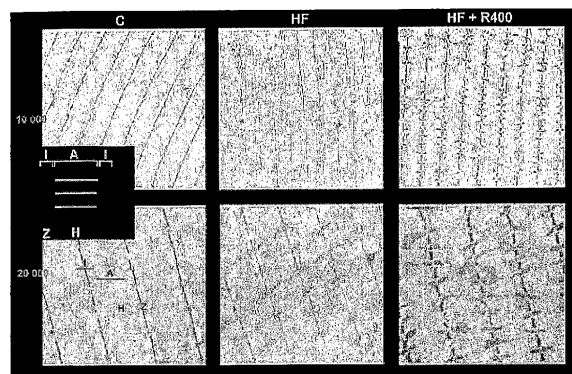
【図 31】

Figure 31.



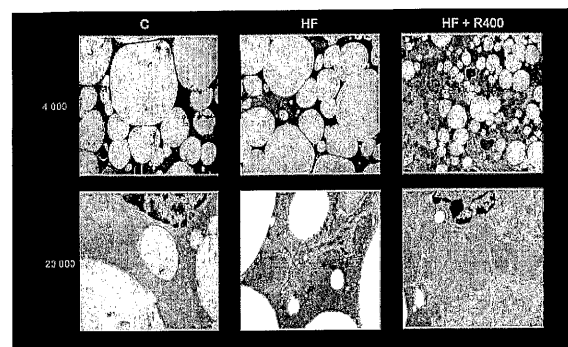
【図 29】

Figure 29.



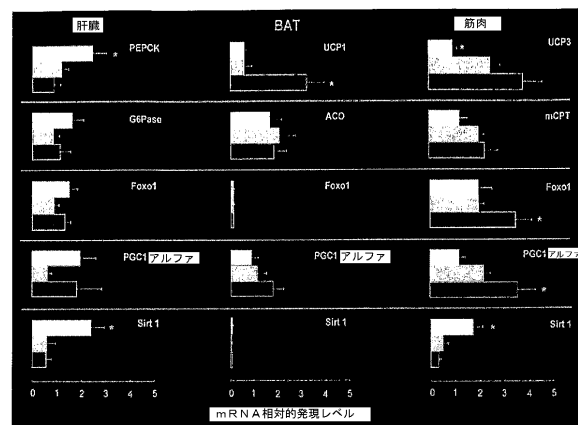
【図 30】

Figure 30.



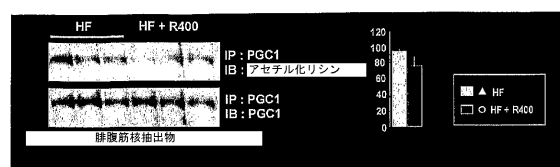
【図 32】

Figure 32.



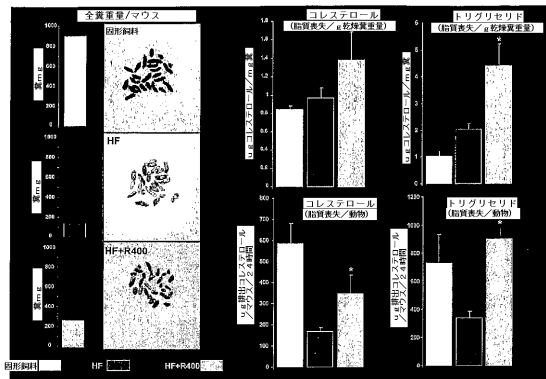
【図 33】

Figure 33.



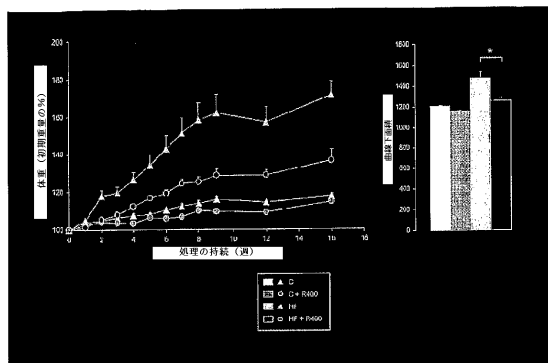
【図 34】

Figure 34.



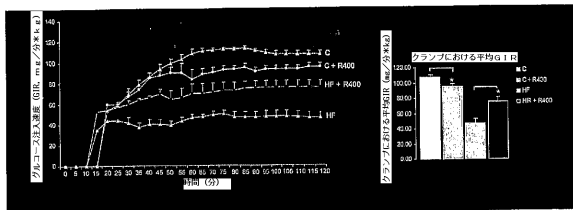
【図 35】

Figure 35.



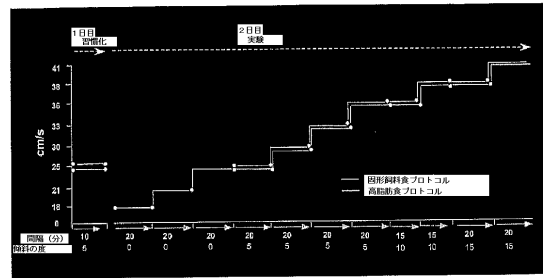
【図 38】

Figure 38.



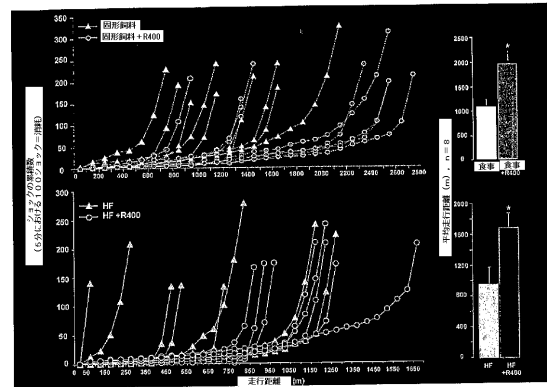
【図 36】

Figure 36.



【図 37】

Figure 37.



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/026272

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/05 A61P3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 2005/002555 A2 (HARVARD COLLEGE [US]; SINCLAIR DAVID A [US]) 13 January 2005 (2005-01-13) page 120 page 122 ----- -/-	1-16,21, 22, 26-38, 40-46, 55-76, 88-90, 93-95, 97-123

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 December 2006

Date of mailing of the international search report

28/06/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5918 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/026272

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 2005/065667 A (HARVARD COLLEGE [US]; GEN HOSPITAL CORP [US]; SINCLAIR DAVID A. [US]; A) 21 July 2005 (2005-07-21) page 76 claims	1-16,21, 22, 26-38, 40-46, 55-76, 88-90, 93-95, 97-123
X,Y	WO 2005/069998 A2 (UNIV BRIGHAM YOUNG [US]; ANDRUS MERRITT B [US]; LIU JING [US]) 4 August 2005 (2005-08-04) page 47	1-16,21, 22, 26-38, 40-46, 55-76, 88-90, 93-95, 97-123
X,Y	DEAN: "Resveratrol: clinical and anti-aging benefits" VITAMIN RESEARCH NEWS, vol. 18, no. 11, December 2004 (2004-12), page 1-7, XP002411541 pages 6-7	1-16,21, 22, 26-38, 40-46, 55-76, 88-90, 93-95, 97-123
X,Y	GESCHER ANDREAS J ET AL: "Relationship between mechanisms, bioavailability, and preclinical chemopreventive efficacy of resveratrol: A conundrum." CANCER EPIDEMIOLOGY BIOMARKERS & PREVENTION, vol. 12, no. 10, October 2003 (2003-10), pages 953-957, XP002411542 ISSN: 1055-9965 table 2	1-16,21, 22, 26-38, 40-46, 55-76, 88-90, 93-95, 97-123
X,Y	WO 02/32410 A2 (IMP COLLEGE INNOVATIONS LTD [GB]; DONNELLY LOUISE ELIZABETH [GB]; BARN) 25 April 2002 (2002-04-25) example 3	1-16,21, 22, 26-38, 40-46, 55-76, 88-90, 93-95, 97-123

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/026272

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/099040 A (ISTITUTO BIOCHIMICO PAVESE PHA [IT]; ANZAGHI PIERGIORGIO [IT]; STEFOLI) 4 December 2003 (2003-12-04) examples	38, 40-46, 55-57
Y	WO 02/081651 A2 (UAB RESEARCH FOUNDATION [US]) 17 October 2002 (2002-10-17) claims	38, 40-46, 55-57
Y	WO 2005/099761 A (RESVERATROL PARTNERS LLC [US]; SARDI BILL [US]; SOLOMONSON STAN [US]) 27 October 2005 (2005-10-27) claims	38, 40-46, 55-57
Y	BIEGANOWSKI PAWEŁ ET AL: "Discoveries of nicotinamide riboside as a nutrient and conserved NRK genes establish a Preiss-Handler independent route to NAD ⁺ in fungi and humans" CELL, vol. 117, no. 4, 14 May 2004 (2004-05-14), pages 495-502, XP002410220 ISSN: 0092-8674 page 495	1-16,21, 22, 26-38, 40-46, 55-76, 88-90, 93-95, 97-123
Y	NISOLI ENZO ET AL: "Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS" SCIENCE (WASHINGTON D C), vol. 310, no. 5746, October 2005 (2005-10), pages 314-317, XP002411543 ISSN: 0036-8075 page 316	1-16,21, 22, 26-38, 40-46, 55-76, 88-90, 93-95, 97-123
E	WO 2006/076681 A (SIRTRIS PHARMACEUTICALS INC [US]; MILBURN MICHAEL [US]; MILNE JILL [US]) 20 July 2006 (2006-07-20) claims	1-16,21, 22, 26-38, 40-46, 55-76, 88-90, 93-95, 97-123

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/026272

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2006 /026272

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-16,21,22,
26-37(part),38,40-42,43-46(part),
55-57(part),58-76,88-90,93-95,97-1
17,118-123(part)

pharmaceutical dosage forms, food/beverages containing defined amounts of a sirtuin activating compound (relative to resveratrol); methods involving administration of defined amounts of a sirtuin activating compound (relative to resveratrol)

—

2. claims: 17-20,23,26-37(part)

method of treating obesity while consuming high fat diet or while not restricting calorie consumption/ increase activity

—

3. claims: 24,26-37(part)

method of treating hypothermia by administration of a sirtuin activating agent

—

4. claims: 25,26-37(part)

method of protecting pancreatic beta cells by administration of a sirtuin activating agent

—

5. claims: 39,43-46(part),55-57(part)

food/beverage containing a sirtuin activating compound, not grapes etc.

—

6. claims: 47-54,55-57(part)

food/beverage containing a sirtuin activating compound (stabilized)

—

7. claims: 77-87,91,92,96,118-123(part)

method for enhancing motor performance etc. by administration of a sirtuin activating agent

—

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/026272

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005002555 A2	13-01-2005	AU 2004253579 A1 CA 2529510 A1 EP 1648437 A2 WO 2005002672 A2	13-01-2005 13-01-2005 26-04-2006 13-01-2005
WO 2005065667 A	21-07-2005	AU 2004312072 A1 CA 2548671 A1 EP 1708689 A2	21-07-2005 21-07-2005 11-10-2006
WO 2005069998 A2	04-08-2005	EP 1753708 A2	21-02-2007
WO 0232410 A2	25-04-2002	AT 330589 T AU 9576001 A CA 2425420 A1 DE 60121012 T2 DK 1326595 T3 EP 1326595 A2 PT 1326595 T US 6878751 B1 ZA 200302727 A	15-07-2006 29-04-2002 25-04-2002 04-01-2007 23-10-2006 16-07-2003 29-09-2006 12-04-2005 08-04-2004
WO 03099040 A	04-12-2003	AU 2002314112 A1 CA 2454901 A1 CZ 20040082 A3 EP 1507461 A1 HU 0400329 A2 MX PA04000834 A SK 502004 A3 US 2004166179 A1	12-12-2003 04-12-2003 12-05-2004 23-02-2005 28-09-2004 26-08-2005 07-07-2004 26-08-2004
WO 02081651 A2	17-10-2002	AU 2002253974 A1 CA 2439109 A1	21-10-2002 17-10-2002
WO 2005099761 A	27-10-2005	CN 1956733 A EP 1735004 A1	02-05-2007 27-12-2006
WO 2006076681 A	20-07-2006	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 K 45/06 (2006.01)
 A 6 1 P 39/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/122 (2006.01)
 A 6 1 K 31/205 (2006.01)
 A 6 1 K 31/51 (2006.01)
 A 6 1 K 31/525 (2006.01)
 A 6 1 K 31/455 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/355 (2006.01)
 A 6 1 K 33/24 (2006.01)
 A 6 1 K 31/573 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 29/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/02 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 15/06 (2006.01)
 A 6 1 P 13/02 (2006.01)
 A 6 1 P 15/08 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 27/06 (2006.01)
 A 6 1 P 9/06 (2006.01)
 A 6 1 P 9/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/352 (2006.01)
 A 2 3 L 1/30 (2006.01)

A 6 1 P 3/10
 A 6 1 K 45/06
 A 6 1 P 43/00 1 0 7
 A 6 1 P 39/06
 A 6 1 K 31/122
 A 6 1 K 31/205
 A 6 1 K 31/51
 A 6 1 K 31/525
 A 6 1 K 31/455
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/355
 A 6 1 K 33/24
 A 6 1 K 31/573
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 29/02
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 3/02
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 21/02
 A 6 1 P 9/10 1 0 3
 A 6 1 P 15/06
 A 6 1 P 13/02
 A 6 1 P 15/08
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 27/06
 A 6 1 P 9/06
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/06
 A 6 1 P 9/14
 A 6 1 K 31/352
 A 2 3 L 1/30 Z

- (31)優先権主張番号 60/783,802
 (32)優先日 平成18年3月16日(2006.3.16)
 (33)優先権主張国 米国(US)

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

- (72)発明者 ミルバーン, マイケル
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27519-9725, カリー, ハロリッジ コート
 508
 (72)発明者 ミルン, ジル
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02446-2768, ブルックライン, メイソン テ
 ラス 169
 (72)発明者 オーウェル, ヨハン
 フランス国 エフ-67150 ヒンジスヘム, リュ ド モーリン, 195
 (72)発明者 アーグマン, カルメン
 フランス国 エフ-67000 ストラスブール, リュ デル ラ ペティート アウステルリ
 ッツ, 3
 (72)発明者 ラゴージュ, マリー
 フランス国 エフ-67000 ストラスブール, リュ ド アウステルリッツ, 16
 (72)発明者 ディップ, ミシェル
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02141, ケンブリッジ, ミュージウム ウェイ 1
 0 ナンバー1028

F ターム(参考) 4B018 MD08 ME01 ME03 ME04

4C084 AA17 AA19 AA20 MA35 MA52 NA05 NA12 NA14 ZA011 ZA012
 ZA021 ZA022 ZA061 ZA062 ZA081 ZA082 ZA151 ZA152 ZA161 ZA162
 ZA221 ZA222 ZA331 ZA332 ZA361 ZA362 ZA381 ZA382 ZA401 ZA402
 ZA421 ZA422 ZA441 ZA442 ZA451 ZA452 ZA511 ZA512 ZA541 ZA542
 ZA591 ZA592 ZA701 ZA702 ZA811 ZA812 ZA851 ZA852 ZA941 ZA942
 ZA961 ZA962 ZB111 ZB112 ZB221 ZB222 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272
 ZC191 ZC192 ZC201 ZC202 ZC211 ZC212 ZC351 ZC352 ZC521 ZC522
 4C086 AA01 AA02 BA08 BA09 BB04 BC19 BC83 CB09 DA10 EA16
 GA07 GA10 HA08 MA01 MA02 MA04 MA07 MA08 MA10 MA35
 MA52 NA05 NA12 NA14 ZA01 ZA02 ZA06 ZA08 ZA15 ZA16
 ZA22 ZA33 ZA36 ZA38 ZA40 ZA42 ZA44 ZA45 ZA51 ZA54
 ZA59 ZA70 ZA81 ZA85 ZA94 ZA96 ZB11 ZB22 ZB26 ZB27
 ZC19 ZC20 ZC21 ZC35 ZC52
 4C206 AA01 AA02 CA19 CB27 FA59 MA01 MA02 MA04 MA13 MA14
 MA17 MA21 MA28 MA30 MA55 MA72 NA05 NA12 NA14 ZA01
 ZA02 ZA06 ZA08 ZA15 ZA16 ZA22 ZA33 ZA36 ZA38 ZA40
 ZA42 ZA44 ZA45 ZA51 ZA54 ZA59 ZA70 ZA81 ZA85 ZA94
 ZA96 ZB11 ZB22 ZB26 ZB27 ZC19 ZC20 ZC21 ZC35 ZC52