

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2025-506844  
(P2025-506844A)

(43)公表日 令和7年3月13日(2025.3.13)

|                          |                                                                                                                                                                  |                                   |                         |             |  |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------|--|
| (51)国際特許分類               |                                                                                                                                                                  | F I                               |                         | テーマコード (参考) |  |
| C 0 7 D 311/66 (2006.01) |                                                                                                                                                                  | C 0 7 D 311/66                    |                         | 4 C 0 8 6   |  |
| A 6 1 K 31/495 (2006.01) |                                                                                                                                                                  | A 6 1 K 31/495                    |                         |             |  |
| A 6 1 K 31/496 (2006.01) |                                                                                                                                                                  | A 6 1 K 31/496                    |                         |             |  |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  |                                                                                                                                                                  | A 6 1 P 43/00                     |                         |             |  |
| A 6 1 P 13/12 (2006.01)  |                                                                                                                                                                  | A 6 1 P 13/12                     |                         |             |  |
|                          |                                                                                                                                                                  | 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全26頁) 最終頁に続く |                         |             |  |
| (21)出願番号                 | 特願2024-550618(P2024-550618)                                                                                                                                      | (71)出願人                           | 515169186               |             |  |
| (86)(22)出願日              | 令和5年2月28日(2023.2.28)                                                                                                                                             |                                   | スルファテック・ベスローテン・フェン      |             |  |
| (85)翻訳文提出日               | 令和6年8月26日(2024.8.26)                                                                                                                                             |                                   | ノートシャップ                 |             |  |
| (86)国際出願番号               | PCT/NL2023/050095                                                                                                                                                |                                   | S u l f a t e q B . V . |             |  |
| (87)国際公開番号               | WO2023/163596                                                                                                                                                    |                                   | オランダ、エヌエルー 9 7 2 6 ヘーエヌ |             |  |
| (87)国際公開日                | 令和5年8月31日(2023.8.31)                                                                                                                                             |                                   | ・フローニンゲン、アドミラル・デ・       |             |  |
| (31)優先権主張番号              | 2031091                                                                                                                                                          |                                   | ライテルラン 5 - アー番          |             |  |
| (32)優先日                  | 令和4年2月28日(2022.2.28)                                                                                                                                             | (74)代理人                           | 100107456               |             |  |
| (33)優先権主張国・地域又は機関        | オランダ(NL)                                                                                                                                                         |                                   | 弁理士 池田 成人               |             |  |
| (81)指定国・地域               | AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV | (74)代理人                           | 100162352               |             |  |
|                          | 最終頁に続く                                                                                                                                                           |                                   | 弁理士 酒巻 順一郎              |             |  |
|                          |                                                                                                                                                                  | (74)代理人                           | 100123995               |             |  |
|                          |                                                                                                                                                                  |                                   | 弁理士 野田 雅一               |             |  |
|                          |                                                                                                                                                                  | (72)発明者                           | ヘニング, ロバート ヘンク          |             |  |
|                          |                                                                                                                                                                  |                                   | オランダ王国, 9 7 1 1 アールエス   |             |  |
|                          |                                                                                                                                                                  |                                   | 最終頁に続く                  |             |  |

(54)【発明の名称】 加齢及び加齢関連障害の治療又は予防のためのクロマノール化合物

(57)【要約】

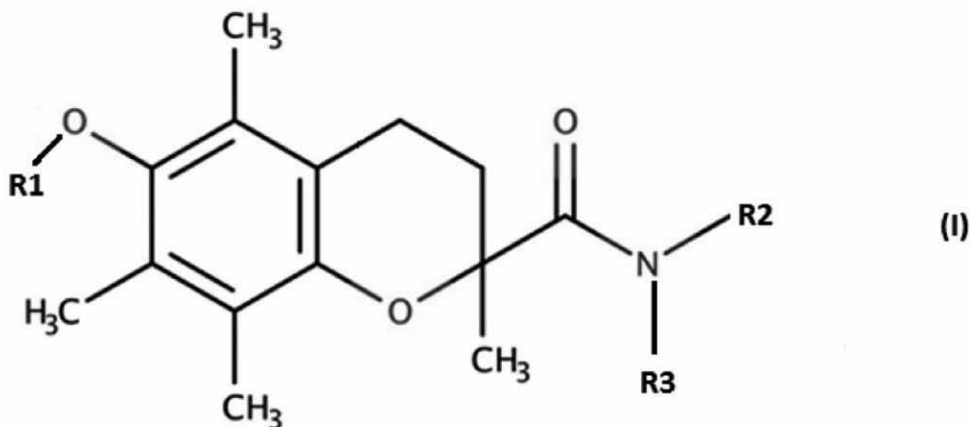
本発明は、加齢、又は血管加齢若しくは腎機能低減などの特発性加齢関連障害の治療又は予防のための、ある特定のクロマノール、キノン、又はヒドロキノン化合物及びそれらの誘導体に関する。具体的には、本発明は、（6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル）（ピペラジン-1-イル）メタノン（S U L - 1 2 1）、（（S）-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-N-（（R）-ピペリジン-3-イル）クロマン-2-カルボキサミド塩酸塩（S U L - 1 3）、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル）（4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-イル）メタノン（S U L - 1 0 9）、又はそのエナンチオマー、及びそれらの薬学的に許容される塩から選択されるクロマノール化合物に関する。

## 【特許請求の範囲】

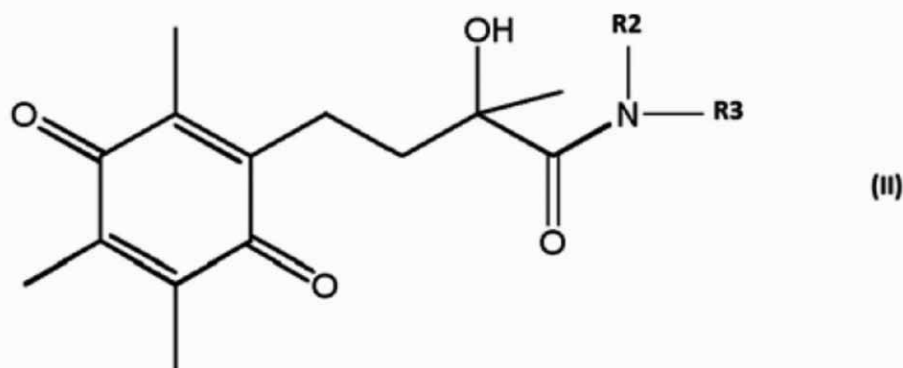
## 【請求項 1】

加齢又は特発性加齢関連障害の治療又は予防における使用のための式 (I) 若しくは式 (II) による化合物、式 (II) のヒドロキノン類似体、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、

## 【化 1】



10



20

30

式中、R1が、生組織中で除去することができる水素又はプロドラッグ部分を表し、

R2及びR3が、それらが結合するN原子と一緒に、1～4つのN、O、若しくはS原子を有する飽和若しくは不飽和非芳香族の任意選択的に置換された5～8員環を形成し、R2及びR3が一緒になって、3～12個の炭素原子を含有するか、又は

R2が、水素原子、若しくは1～6つの炭素原子を有するアルキル基であり、R3が、窒素若しくは酸素で任意選択的に置換されたアルキル基であり、前記アルキル基が、3～12個の炭素原子を含み、R3における前記アルキル基が、1つ以上の非芳香族環式構造を含み、前記環に窒素若しくは酸素原子を含み得、線状及び／若しくは分岐置換基と、1つ以上のエチレン系不飽和基を含有し得るか、

40

のいずれかである、化合物、ヒドロキノン類似体、又はそれらの薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2】

R1が、水素であるか、又は6-酸素と一緒に、2～6つの炭素原子を有するエステル基を形成する、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 3】

R2及び／若しくはR3の前記窒素が、アミン、四級アミン、グアニジン、若しくはイミンであり得、R2及び／若しくはR3の前記酸素が、ヒドロキシル、カルボニル、若しくはカルボン酸であり得、かつ／又はR2及び／若しくはR3の酸素及び窒素が、一緒になって、アミド、尿素、若しくはカルバメート基を形成し得、好ましくは、式(I)又は式(II)による前記化合物が、500Da未満の分子量を有する、請求項1又は2に記

50

載の化合物。

【請求項 4】

式 (I) 又は式 (II) による化合物中の R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> が、それらが結合する N 原子と一緒にあって、追加の N 原子を組み込む飽和環を形成し、この環が、非置換であるか、又はアルコール、若しくは 1～4 つの炭素原子を有するアルカノール基で置換されている、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物が、式 (I) による化合物である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> が、それらが結合する N 原子と一緒にあって、1 つの追加のアミン基を含む 5～7 員環を形成し、この環が、メチル、エチル、又はメチル若しくはエチルで置換されたアルコールで任意選択的に置換されている、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R<sub>2</sub> が、水素原子であり、R<sub>3</sub> が、4～7 つの炭素原子を有し、1 つの窒素原子を有する飽和環式構造を含み、この環が、アルキル基、アルコール基、又は酸素、カルボン酸、若しくはアミン基を含み得る 1～4 つの炭素原子を有する基で置換され得、好ましくは、前記化合物が、式 (I) による化合物であり、R<sub>2</sub> が、水素原子であり、R<sub>3</sub> が、4～6 つの炭素原子を有し、1 つの窒素原子を有する環式構造を含み、この環が、メチル、エチル、又はメチル若しくはエチルで置換されたアルコールで任意選択的に置換されている、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が、ラセミ混合物として、又はそのエナンチオマーのうちの 1 つとして、(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル) (ピペラジン-1-イル) メタノン (SUL-121)、((S)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-N-((R)-ピペリジン-3-イル)クロマン-2-カルボキサミド塩酸塩 (SUL-13)、若しくは (6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル) (4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)メタノン (SUL-109)、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物が、SUL-109 の S-エナンチオマー：S-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル) (4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)メタノン (SUL-138)、又はその薬学的に許容される塩である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記使用が、血管加齢の治療若しくは予防のための、加齢を遅らせるための、及び／又は加齢に起因する腎臓機能低減の治療若しくは予防のためのものである、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

前記化合物が、慢性的に投与され、好ましくは、数か月以上、より好ましくは数年以上にわたって活性物質が投与され、有効量の化合物が、実質的に、その期間の全体にわたって投与される、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

前記治療及び予防が、内皮依存性 NO-cGMP 血管拡張低減に関連付けられる、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

前記治療及び予防が、EDHF 救済を通じた血管機能の保存に関連付けられる、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

哺乳類、好ましくはヒトの加齢を遅らせるための、請求項 1～9 のいずれか一項に記載

10

20

30

40

50

の化合物の使用（但し、医療行為を除く）。

【請求項 15】

前記加齢を遅らせることが、内皮依存性 NO-cGMP 血管拡張低減に関連付けられた状態の改善、及び／又は EDHF 救済を通じた血管機能の保存に関連付けられる、請求項 14 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、加齢又は加齢関連障害の治療又は予防のためのクロマノール化合物及びそれらの誘導体に関する。特に、本発明は、一般に加齢、特に加齢に起因する血管加齢及び／又は腎臓機能低減の治療又は予防のためのクロマノール化合物及びそれらの誘導体に関する。

10

【背景技術】

【0002】

ほとんどの先進国の平均的なヒト寿命は、水、食料、衛生、住宅、及びライフスタイルの質、感染性疾患に対する予防接種、抗生物質、及び医療ケア状態の改善の結果として、過去 200 年間で倍増している。しかしながら、人間の寿命が長くなったことによって、人生後期の疾患による負担が世界的にもたらされている。ヒト死亡の約半数は、とりわけ、加齢関連障害又は疾患、最も主要なものとして心血管疾患（CVD）、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、脳卒中、アルツハイマー病、慢性腎臓病（CKD）、及びがん

20

【0003】

先進国に影響を及ぼす最も主要な加齢関連疾患のうちの 1 つは、心血管疾患（CVD）である。CVD は、血管変化によって引き起こされ、血管拡張不全及び炎症マーカーの過剰産生を特徴とする（Camici, G., Savarese, G., Akhmedov, A. and Luscher, T., 2015. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease. European Heart Journal, 36 (48), pp. 3392-3403）。更にまた、この記事は、多くの要因が関与する加齢の複雑さを示している。

30

【0004】

加齢中の細胞及び生物は、酸化物質によって損傷した核及びミトコンドリア DNA の蓄積レベルの増加が考えられる。ミトコンドリア DNA への損傷の増加は、ミトコンドリア機能及び完全性の低下をもたらすと考えられる。結果として、損傷したミトコンドリアは、より多くの活性酸素種（ROS）の放出を引き起こし、DNA 損傷を増加させて、更なる DNA 損傷をもたらす ROS 産生の増加をもたらす悪循環を開始させる。多くの加齢関連疾患の病因における酸化物質及び蓄積された DNA 損傷の役割は、広く受け入れられているが、抗酸化療法の臨床使用は、なんともはっきりしていない。

40

【0005】

加齢加速動物モデルにおける研究は、sGC 活性化剤、PDE1 阻害剤又は PDE5 阻害剤、シルデナフィルによる慢性的な治療が、内皮依存性弛緩を改善することができなかったことを示している（Golshiri, K., Ataei Ataabadi, E., Rubio-Beltran, E., et al., 2021. Selective Phosphodiesterase 1 Inhibition Ameliorates Vascular Function, Reduces Inflammatory Response, and Lowers Blood Pressure in

50

Aging Animals. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 378 (2), pp. 173-183.、Golshiri, K., Ataei Ataabadi, E., Brandt, R., et al., 2020. Chronic Sildenafil Treatment Improves Vasomotor Function in a Mouse Model of Accelerated Aging. International Journal of Molecular Sciences, 21 (13), p. 4667)。

【0006】

ロサルタンによるAT1受容体遮断は、加齢加速動物モデルの血管運動機能に有益な効果を有さなかった(Wu, H., van Thiel, B., Bautista-Nino, P., et al., 2017. Dietary restriction but not angiotensin II type 1 receptor blockade improves DNA damage-related vasodilator dysfunction in rapidly aging Ercc1Δ/mice. Clinical Science, 131 (15), pp. 1941-1953)。

10

【0007】

抗がん薬ラパマイシンは、加齢加速動物モデルにおいて、血管拡張剤の機能を保存することができなかった(Birkisdottir, M., Jaarsma, D., Brandt, R., et al., 2021 Aging Cell, 20 (2))。食事制限とは異なり、ラパマイシンは、早老性DNA修復欠損マウスにおいて寿命を延ばし、転写ストレスを低減することができない。

20

【0008】

これまで、加齢加速動物モデルにおける血管運動機能の改善に成功したのは食事制限のみであった。しかしながら、ヒトのライフスタイル介入としての食事制限は、必要とされる自製の程度を考慮すると、範囲が限定される。

【0009】

加齢又は加齢関連障害の有効な治療又は予防のための新しい化合物に対する必要性が、依然として存在する。

30

【0010】

WO2006/105806A1は、加齢プロセス自体及び加齢によって引き起こされる障害の予防及び／又は治療のための、スタチン、アンジオテンシンの産生又は活性を抑制する化合物、抗炎症剤、及び少なくとも1つの抗酸化剤の少なくとも組み合わせを含む、複合混合物の使用に関する。

【0011】

WO2015/148522A1は、内皮機能を改善し、大きな弾性型動脈の硬さを低減することによって加齢関連血管機能不全を治療するための、ニコチンアミドモノヌクレオチドを含む組成物に関する。

【0012】

WO2012/116985A1は、見かけ上健康な対象における動脈加齢の防止、低減、又は逆転に使用するための、治療量以下の1日用量の少なくとも1つのレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害剤と、治療量以下の1日用量の少なくとも1つのHMG-CoAレダクターゼ阻害剤と、を含む、薬学的組成物に関する。

40

【0013】

これらの参考文献は全て、望ましくない副作用を有する活性物質、及び／又は複合混合物について記載している。

【0014】

本発明の目的は、加齢及び／又は加齢関連障害の治療又は予防のための化合物を提供すること、特に血管加齢及び／又は加齢による腎臓機能低減の治療又は予防のための化合物

50

を提供することである。

【発明の概要】

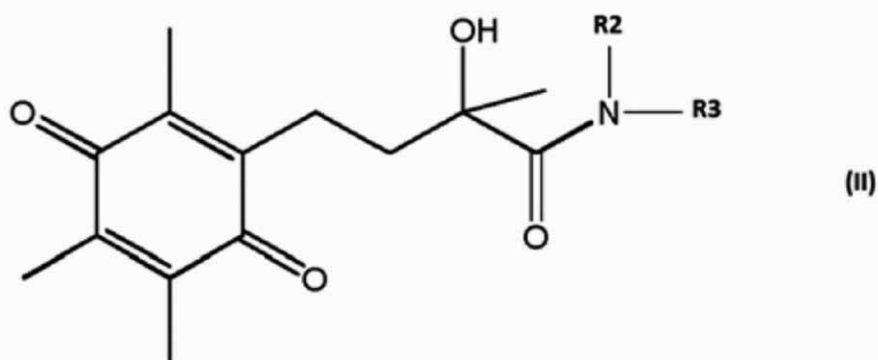
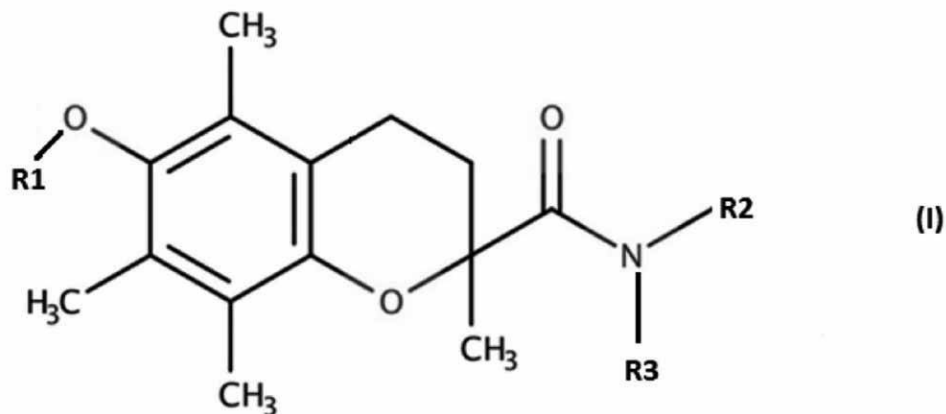
【0015】

上の目的のうちの1つ以上は、そのような治療で使用するためのある特定のクロマノール、キノン、又はヒドロキノン化合物を提供することによって満たされる。

【0016】

より具体的には、上の目的のうちの1つ以上は、加齢又は特発性加齢関連障害の治療又は予防に使用するための、式(I)、(II)による化合物、式(II)のヒドロキノン類似体、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、

【化1】



—式中、R1が、生組織中で除去することができる水素又はプロドラッグ部分を表し、  
—R2及びR3が、それらが結合するN原子と一緒に、1～4つのN、O、若しくはS原子を有する飽和若しくは不飽和非芳香族の任意選択的に置換された5～8員環を形成し、R2及びR3と一緒に、3～12個の炭素原子を含有するか、

又はR2が、水素原子、若しくは1～6つの炭素原子を有するアルキル基であり、R3が、窒素若しくは酸素で任意選択的に置換されたアルキル基であり、アルキル基が、3～12個の炭素原子を含み、R3におけるアルキル基が、1つ以上の非芳香族環式構造を含み、環に窒素若しくは酸素原子を含み得、線状及び／若しくは分岐置換基と、1つ以上のエチレン系不飽和基を含有し得るか、のいずれかである、化合物、ヒドロキノン類似体、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供することによる本発明によって満たされる。

【0017】

本発明は、特に、内皮依存性NO-cGMP血管拡張の低減に関連付けられた疾患状態の治療及び予防に使用するための化合物を提供する。好ましくは、本発明は、EDHF救済を通じた血管機能の保存に使用するための化合物を提供する。

【0018】

本発明の1つの好ましい実施形態では、加齢の治療は、哺乳類、好ましくはヒトの寿命

10

20

30

40

50

を増加させることを含む。

【0019】

当業者は、そのような治療のうちのいずれかが、医療的治療とみなされるべきであり、非医療的治療は、医療的治療に対する特許請求の範囲についての請求権を放棄することを理解する。

【0020】

EDHF救済を通じた、加齢の治療、及び／又は内皮依存性NO-cGMP血管拡張低減に関連付けられた状態の改善、及び／又は血管機能の保存が、医療的治療とみなされない限り、本発明はまた、寿命の増加、内皮依存性NO-cGMP血管拡張低減に関連付けられた状態の改善、及び／又は哺乳類のEDHF救済を通じた血管機能の保存のためのものとして定義される化合物の使用を提供する。哺乳類は、好ましくは、ヒトである。当業者は、そのような治療のうちのいずれかが、非医療的治療とみなされるべきであり、医療的治療は、非医療的治療に対する特許請求の範囲についての請求権を放棄することを理解する。

10

【0021】

本発明では、式(II)による化合物は、水素化キノン（すなわち、ヒドロキノン）類似体を含むが、安定性の観点からキノン誘導体が好ましい。

【0022】

好ましい実施形態では、窒素は、アミン、四級アミン、グアニジン、若しくはイミンであり得、酸素は、ヒドロキシル、カルボニル、若しくはカルボン酸であり、及び／又は酸素及び窒素は、一緒になって、アミド、尿素、又はカルバメート基を形成し得る。

20

【0023】

式(I)によるか又は式(II)によるかのいずれかの化合物の好ましい実施形態では、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、それらが結合するN原子と一緒に、追加のN原子を組み込む飽和環を形成し、この環は、非置換であるか、又はアルコール、若しくはエチロールなどの1～4つの炭素原子を有するアルカノール基で置換されている。

【0024】

別の好ましい実施形態では、R<sub>2</sub>は、水素原子であり、R<sub>3</sub>は、4～7つの炭素原子を有し、1つの窒素原子を有する飽和環式構造を含み、この環は、アルキル基、アルコール基、又は酸素、カルボン酸、若しくはアミン基を含み得る1～4つの炭素原子を有する基で置換され得る。

30

【0025】

別の好ましい実施形態では、化合物は、式IIによる化合物であり、R<sub>2</sub>は、水素原子であり、R<sub>3</sub>は、4～6つの炭素原子を有し、1つの窒素原子を有する環式構造を含み、この環は、非置換であるか、又はアルコール、若しくはエチロールなどの1～4つの炭素原子を有するアルカノール基で置換され、好ましくは、メチル、エチル、又はメチル若しくはエチルで置換されたアルコールで任意選択的に置換されている。

【0026】

別の好ましい実施形態では、化合物は、式Iによる化合物であり、R<sub>2</sub>は、水素原子であり、R<sub>3</sub>は、4～7つの炭素原子を有し、1つの窒素原子を有する飽和環式構造を含み、この環は、非置換であるか、又はアルコール、若しくはエチロールなどの1～4つの炭素原子を有するアルカノール基で置換され、好ましくは、メチル、エチル、又はメチル若しくはエチルで置換されたアルコールで任意選択的に置換されている。

40

【0027】

更に別の好ましい実施形態によれば、化合物は、ラセミ混合物として、又はそのエナンチオマーのうちの1つとして、(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(SUL-121)、((S)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-N-((R)-ピペリジン-3-イル)クロマン-2-カルボキサミド塩酸塩(SUL-13)、若しくは(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル)(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジ

50

ン-1-イル) メタノン (SUL-109)、又はそれらの薬学的に許容される塩のいずれかである。

【0028】

最も好ましい実施形態では、化合物は、SUL-109のS-エナンチオマー、すなわち、S-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル)(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)メタノン(SUL-138)である。

【図面の簡単な説明】

【0029】

本発明の特徴及び利点は、以下の図面を参照する際に理解されるであろう。

【0030】

【図1】多様な濃度：対照(紫色)、10  $\mu$ M(青色)、100  $\mu$ M(緑色)、及び1000  $\mu$ M(灰色)のSUL109で治療したショウジョウバエの生存を示す Kaplan-Meier 曲線。連続線は、メスを表し、点線は、オスを表す。

【図2】多様な濃度：対照(紫色)、10  $\mu$ M(青色)、100  $\mu$ M(緑色)、及び1000  $\mu$ M(灰色)のSUL121で治療したショウジョウバエの生存を示す Kaplan-Meier 曲線。連続線は、メスを表し、点線は、オスを表す。

【図3】LM対EC-KOマウスにおけるED弛緩に対する慢性的なSUL138治療の効果。U46619事前収縮と比較した、アセチルコリン(Ach)用量応答曲線。平均は、群当たりの平均 $\pm$ SEMとして表される。\*：遺伝子型の有意な効果( $p < 0.05$ )；#：治療の有意な効果( $p < 0.05$ )； $p = 0.054$  EC-KO対照対EC-KO治療。

【図4】LMビヒクル動物におけるAch応答に対する経路寄与。平均は、群当たりの平均 $\pm$ SEMとして表される。\*：阻害剤の有意な効果( $p < 0.05$ )。

【図5】KOビヒクル動物におけるAch応答に対する経路寄与。平均は、群当たりの平均 $\pm$ SEMとして表される。\*：阻害剤の有意な効果( $p < 0.05$ )。

【図6】KO SUL138治療動物におけるAch応答に対する経路寄与。平均は、群当たりの平均 $\pm$ SEMとして表される。\*：阻害剤の有意な効果( $p < 0.05$ )。

【図7】22週齢マウスからの尿中のアルブミン及びクレアチニンレベル。平均は、群当たりの平均 $\pm$ SEMとして表される。\*：遺伝子型の有意な効果( $p < 0.05$ )、(\*)： $p = 0.0871$ 。

【図8】尿中のアルブミン／クレアチニン比及び血漿クレアチニンレベル(22週齢マウス)。平均は、群当たりの平均 $\pm$ SEMとして表される。\*：遺伝子型の有意な効果( $p < 0.05$ )。

【図9】血漿クレアチニンレベル(22週齢マウス)。平均は、群当たりの平均 $\pm$ SEMとして表される。\*：遺伝子型の有意な効果( $p < 0.05$ )。

【図10】21週齢マウスからの24時間尿中のクレアチニンレベル。平均は、群当たりの平均 $\pm$ SEMとして表される。\*：遺伝子型の有意な効果( $p < 0.05$ )、(\*)： $p = 0.088$ 。

【発明を実施するための形態】

【0031】

加齢及び／又は加齢関連障害の治療又は予防のための化合物を提供する本発明の目的のうちの1つ以上は、上に示される式(I)若しくは(II)による化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供することによって満たされる。

【0032】

R1は、ヒト体内で容易に除去される置換基であり得るので、化合物は、プロドラッグである。R1は、例えば、アミノ酸誘導体又はエステル誘導体であり得、一般に、100ダルトン未満の分子量を有する。

【0033】

好ましい実施形態では、式(I)のR1は、水素であるか、又は6-酸素と一緒に、2～6つの炭素原子を有するエステル基を形成する。エステルは、1つ以上のエーテ

10

20

30

40

50



ル又はアルコール基を含み得る。好適なエステルは、アセテート、ブチレート、3-ヒドロキシブチレートなどである。

【0034】

式(I)によるか又は式(II)によるかのいずれかの化合物の好ましい実施形態では、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、それらが結合するN原子と一緒にあって、3～6つの炭素原子を有し、1つの追加のN原子を組み込む飽和環を形成し、この環は、酸素、カルボン酸、又はアミン基を含み得る1～4つの炭素原子で置換され得る。

【0035】

より好ましくは、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、それらが結合するN原子と一緒にあって、1つの追加のアミン基を含む5～7員環を形成し、この環は、メチル、エチル、又はメチル若しくはエチルで置換されたアルコールで任意選択的に置換されている。

10

【0036】

別の好ましい実施形態では、R<sub>2</sub>は、水素原子であり、R<sub>3</sub>は、3～6つの炭素原子を有し、1つの窒素原子を有する環式構造を含む。

【0037】

より好ましくは、R<sub>2</sub>は、水素原子であり、R<sub>3</sub>は、1つの追加のアミン基を含む5～7員環を含み、この環は、アミド-窒素に結合し、この環は、メチル、エチル、又はメチル若しくはエチルで置換されたアルコールで任意選択的に置換されている。

【0038】

いずれの場合も、環(R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>によって、又はR<sub>3</sub>単独によって形成された環式構造)は、非置換であり得るか、又は1～4つの炭素原子を有するアルキル、アルコール、若しくはエチロールなどの1～4つの炭素原子を有するアルカノール基で置換され得る。

20

【0039】

本発明による好ましい実施形態では、式(I)によるか又は式(II)によるかのいずれかの化合物は、500Da未満の分子量を有する。

【0040】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための化合物は、式Iによるクロマノール化合物である。

【0041】

ある特定のクロマノール化合物は、WO2014/098586に記載されている。詳述されている化合物は、SUL-XXX(XXXが、2桁又は3桁の数字である)を指す略語を有する。これらの化合物のうちの多くは、ラセミ混合物であるが、いくつかのエナンチオマーも同様に試験されている。本発明によるクロマノール化合物を調製するための好適な方法は、WO2014/098586又はWO2014/011047に記載されている。

30

【0042】

WO2017/060432 A1は、2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-ブタン酸のアミド誘導体、及びそのような化合物を作製する方法について開示している。

【0043】

水素化キノ-誘導体は、キノ構造の水素化によって容易に調製することができる。

40

【0044】

更に別の好ましい実施形態によれば、化合物は、ラセミ混合物として、又はそのエナンチオマーのうちの1つとして、(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(SUL-121)、((S)-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-N-((R)-ピペリジン-3-イル)クロマン-2-カルボキサミド塩酸塩(SUL-13)、若しくは(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)メタノン(SUL-109)、又はそれらの薬学的に許容される塩のいずれかである。

50

## 【0045】

最も好ましい実施形態では、化合物は、SUL-109のS-エナンチオマー、すなわち、S-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)メタノン(SUL-138)である。

## 【0046】

薬学的に許容される塩中の対イオンは、当該技術分野で既知の対イオンであり得る。好ましくは、化合物は、少なくとも1つの塩基性窒素、アミンを有し、化合物は、プロトン化され得る対イオンは、好ましくは、塩化物、スルフェート、シトレート、ホルメートなどのハロゲンであり、最も好ましくは、塩化物である。

## 【0047】

化合物は、ラセミ混合物として、又は実質的に純粋なエナンチオマー形態で有効である。化合物は、1つ以上、一般に1つ又は2つのキラル中心を有する。

## 【0048】

好ましくは、化合物は、実質的にエナンチオマー的に純粋な化合物である。実質的にエナンチオマー的に純粋なものは、約95%以上のエナンチオマー過剰、より好ましくは約98%のエナンチオマー過剰、最も好ましくは約99%以上のエナンチオマー過剰である。また、化合物が2つ以上のキラル中心を含有する場合、これらの量が適用される。

## 【0049】

化合物は、加齢又は加齢関連障害の治療又は予防を達成するために、有効量で使用されることが好ましい。

## 【0050】

治療又は予防という言葉は、血管及び腎機能の改善を含む、加齢の症状の改善及び／又は加齢の進行の低減を含む。

## 【0051】

「治療」という用語は、障害の進行の低減及び／又は障害の症状の改善を包含する。

## 【0052】

本発明の1つの好ましい実施形態では、加齢の治療は、哺乳類、好ましくはヒトの寿命を増加させることを含む。

## 【0053】

好ましくは、本発明による化合物は、哺乳類における加齢関連障害の治療又は予防の使用のためのものであり、哺乳類は、好ましくはヒトである。

## 【0054】

加齢関連障害としては、血管加齢、腎臓機能低減、健忘、肺機能低減などが挙げられる。これらの障害は、特発性であるか、又は単に加齢に関連しているが、喘息、COPD、アルツハイマー病のような特定の基礎疾患を有さない。したがって、本発明の化合物を投与することは、加齢中の哺乳類の生活の質及び／又は寿命を増加させる。

## 【0055】

当業者は、そのような治療のうちのいずれかが、医療的治療とみなされるべきであり、非医療的治療は、医療的治療に対する特許請求の範囲についての請求権を放棄することを理解する。

## 【0056】

例えば、EDHF救済を通じた、加齢の治療、及び／又は内皮依存性NO-cGMP血管拡張低減に関連付けられた状態の改善、及び／又は血管機能の保存のような先述の治療のうちのいずれかが、医療的治療とみなされない限り、本発明はまた、寿命の増加、内皮依存性NO-cGMP血管拡張低減に関連付けられた状態の改善、及び／又は哺乳類のEDHF救済を通じた血管機能の保存のためのものとして定義される化合物の使用を提供する。哺乳類は、好ましくは、ヒトである。当業者は、そのような治療のうちのいずれかが、非医療的治療とみなされるべきであり、医療的治療は、非医療的治療に対する特許請求の範囲についての請求権を放棄することを理解する。

## 【0057】

本発明によるより好ましい実施形態では、式（Ⅰ）によるか又は式（ⅠⅠ）によるかのいずれかの化合物化合物は、加齢中の血管の治療又は予防のための使用のためのものである。

【0058】

本発明は、ミトコンドリア機能及び健康の悪化に関連付けられた加齢障害の治療又は予防に使用するための化合物を提供する。

【0059】

本発明は、内皮依存性NO-cGMP血管拡張の低減に関連付けられた疾患状態の治療及び予防に使用するための化合物を提供する。好ましくは、本発明は、EDHF救済を通じた血管機能の保存に使用するための化合物を提供する。

【0060】

更により好ましくは、式（Ⅰ）によるか又は式（ⅠⅠ）によるかのいずれかの化合物化合物は、心血管疾患（CVD）の治療又は予防のための使用のためのものである。

【0061】

更なる実施形態では、式（Ⅰ）によるか又は式（ⅠⅠ）によるかのいずれかの化合物化合物は、加齢による腎臓機能低減の治療又は予防のための使用のためのものである。

【0062】

効果は、一般に、体液中で約1  $\mu$ Mの量で観察されるが、好ましくは、より高い量が使用される。好ましい量は、インビボ又はインビトロで約10  $\mu$ M以上、より好ましくは約20  $\mu$ M以上の濃度である。一般に、ヒトにおいて、約200  $\mu$ M以下の濃度が十分かつ安全であるはずである。

【0063】

ヒト使用の場合、30Lの分布体積、100%の利用可能性、及び約1  $\mu$ Mの濃度を想定すると、これは、約10mg以上の投薬量を意味するであろう。好ましい量は、約10  $\mu$ Mの濃度を生じるであろう—そのためには、約100mg以上の投薬量が好適であろう。したがって、好ましくは、約20mg以上、好ましくは50mg以上、好ましくは100mg以上の剤形が好適である。

【0064】

一般に、賦形剤を考慮して、固体、経口剤形は、最大約500mg、好ましくは約450mg以下の化合物を含有する。

【0065】

例えば、i.v.などの非経口投与を用いる他の液体投与形態では、より多くの量が投与され得る。

【0066】

使用され得る投薬量の例は、好ましくは約1mg/kg～約100mg/kg、又は約2mg/kg～約40mg/kg、又は約3mg/kg～約30mg/kg、又は約4mg/kg～約15mg/kgの範囲内などの、0.2mg/kg以上の投薬量の有効量の本発明の化合物である。本発明の化合物は、単一の日用量で投与され得るか、又は総1日投薬量は、1日2回、3回、若しくは4回の分割された投薬量で投与され得る。

【0067】

医療的又は非医療的な加齢又は加齢関連障害の予防又は治療は、一般に、活性化合物の慢性的な投与、すなわち、長期間にわたる活性物質の投与を必要とする。好ましくは、慢性的な投与は、一般に、少なくとも2か月間、好ましくは少なくとも4か月間、更により好ましくは6か月間以上の活性化合物の投与を含むであろう。更なる好ましい実施形態では、投与は、最大10、20、又は30年のように1、2、3、4、5、又は6年以上の期間にわたる活性化合物の投与を含むであろう。活性物質の投与は、60年以下の期間にわたり得る。

【0068】

数か月、数年、又は更により長期の比較的長い期間にわたる治療は、錠剤又は液体のよ

10

20

30

40

50

うな1つ又は2つ以上の経口摂取される剤形の毎日の投与を含み得る。好ましくは、1つの経口剤形が、1日1回投与される。しかしながら、少なくとも4か月若しくは6か月、又は数年間のようにより長くの間、隔日、例えば、毎日3週間投与し、活性物質が1週間投与されないなどの薬物休日を使用する、代替的な投与レジメンが効果的であり得る。

【0069】

したがって、本発明による慢性的な治療は、活性物質を数か月以上、好ましくは数年以上にわたって投与することを含み、有効量の化合物が、期間全体にわたって投与される。上に説明されるように、化合物は、そのような期間中、定期的又は断続的に投与される。

【0070】

本明細書に記載の化合物は、薬学的又は生理学的に許容される賦形剤担体、及びビヒクルなどの添加剤を伴う製剤化によって、薬学的組成物として製剤化され得る。

10

【0071】

好適な薬学的又は生理学的に許容される賦形剤、担体、及びビヒクルとしては、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、単糖類、二糖類、デンプン、ゼラチン、セルロース、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、デキストロース、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン、ポリビニルピロリドン、低融点ワックスなど、並びにそれらの任意の2つ以上の組み合わせなどの加工剤及び薬物送達改質剤、及びエンハンサーが挙げられる。他の好適な薬学的に許容される賦形剤は、“Remington’s Pharmaceutical Sciences,” Mack Pub. Co., New Jersey (1991)に記載されている。

20

【0072】

薬学的組成物は、好ましくは、単位用量製剤を含み、単位用量が、治療効果を有するのに十分な用量である。単位用量は、障害の治療又は抑制の過程において定期的に投与される用量であり得る。

【0073】

従来の非毒性の薬学的又は生理学的に許容される担体、アジュバント、及びビヒクルを含有する投薬単位製剤中の本発明の化合物は、所望に応じて、経腸的に、経口的に、非経口的に、舌下に、吸入（例えば、ミスト又はスプレー）によって、直腸的に、又は局所的に投与され得る。本明細書で使用される非経口という用語は、皮下注射、静脈内、筋肉内、足骨内注射、又は注入技法を含む。化合物は、所望の投与経路に適した薬学的に許容される担体、アジュバント、及びビヒクルと混合される。

30

【0074】

一般に、経口投与が好ましい投与経路であり、経口投与に好適な製剤が、好ましい製剤である。

【0075】

本明細書で使用するために記載の化合物は、固体形態、液体形態、エアロゾル形態、又は錠剤、ビル、粉末混合物、カプセル、顆粒、注射剤、クリーム、溶液、坐剤、浣腸、結腸灌注、乳剤、分散液、食品プレミックスの形態、及び他の好適な形態で投与され得る。化合物はまた、リボソーム製剤で投与され得る。

【0076】

注射可能な調製物、例えば、注射可能な滅菌水性又は油性懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、既知の技術に従って製剤化され得る。注射可能な滅菌調製物はまた、例えば、プロピレングリコール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の注射可能な滅菌溶液又は懸濁液であり得る。用いられ得る許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液、及び等張性塩化ナトリウム溶液が存在する。加えて、滅菌不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒体として従来用いられている。この目的のために、合成モノ又はジグリセリドを含む、任意の無刺激の不揮発性油が用いられ得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製における使用が見出される。

40

【0077】

薬物の直腸投与用の坐剤は、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがっ

50

て直腸内で融解し、薬物を放出するであろうココアバター及びポリエチレングリコールなどの好適な非刺激性賦形剤と薬物を混合することによって調製され得る。

【0078】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル、錠剤、ピル、粉末、及び顆粒を挙げることができる。そのような固体剤形中の活性化合物は、スクロース、ラクトース、又はデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混和され得る。そのような剤形はまた、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤を含み得る。カプセル、錠剤、及びピルの場合、剤形はまた、緩衝剤を含み得る。錠剤及びピルは、加えて、腸溶コーティングを用いて調製され得る。

【0079】

経口投与用の液体剤形は、水などの当該技術分野で通常使用される不活性希釈剤を含有する、薬学的に許容される乳剤、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルを含み得る。そのような組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、シクロデキストリン、並びに甘味剤、香味剤、及び芳香剤などのアジュバントを含み得る。

【0080】

単回剤形を製造するために担体材料と合わせることができる活性成分の量は、活性成分が投与される宿主、及び特定の投与モードに応じて変動するであろう。選択される単位投薬量は、通常、血液、組織、臓器、又は身体の他の標的領域において、規定の最終濃度の薬物を提供するように製造及び投与される。所与の状況に対する有効量は、普通の実験によって容易に決定することができ、通常の臨床医又は当業者の能力及び判断の範囲内である。

【0081】

以下の実施例を使用して、本発明を更に示す。実施例では、図面を参照する。

【実施例】

【0082】

実施例1—ショウジョウバエモデルの寿命に対するSUL化合物の効果の研究

実験方法論

ハエストック及び餌の補充

W1118ハエを繁殖させ、25℃の12時間：12時間の明／暗サイクルで収容した。スクロース、酵母懸濁液、寒天、Nigapin、及び新鮮な酵母からなるおよそ5 mLのBloomingtonの餌を含有するバイアル中でハエを保持した。ストックとして保持されているハエを毎週新鮮なバイアルにはじき落とした。餌は、18℃で保管し、使用前に室温で温めた。

【0083】

SUL109及びSUL121を使用して、ハエストックの寿命に対するクロマノール化合物の効果を評価した。化合物を独立して試験した。SUL109又はSUL121のいずれかを、10  $\mu$ M、100  $\mu$ M、及び1000  $\mu$ Mの最終濃度まで餌に添加した。

【0084】

ショウジョウバエの寿命

CO<sub>2</sub>を使用して、小群でW1118ハエを麻酔した。その後、チューブ当たり5匹のオス及び5匹のメスの密度でハエを収集した。

【0085】

10日目及び11日目に、閉じ込めた成体に麻酔をかけ、チューブ当たり20匹のオス及びメスの密度で収容した。研究条件当たり10本のバイアルを使用した（合計100匹のオス及び100匹のメス）。

【0086】

寿命の間、ハエを週3回、新鮮な餌を含有する新しいバイアルに移し、死んだハエの数及び性別を記録した。

【0087】

結果

10

20

30

40

50

W1118ハエは、幼虫の状態から死亡する瞬間まで、餌中の異なる濃度のクロマノール系化合物（SUL109及びSUL121）に曝露させた。両方のSUL成分の結果は、より高い用量の化合物に曝露させたハエが、対照よりも良好な生存率を有することを示している（SUL109については図1、SUL121については図2を参照されたい）。

【0088】

現在の実験設定では、それらの化合物のうちの2つ、SUL109及びSUL121の、ショウジョウバエの寿命に対する効果を試験した。結果は、SUL化合物による治療に関連付けられた寿命の増加を示している。

【0089】

実施例2—Ercc1<sup>-/-</sup>（EC-KO）マウスモデルの血管及び腎機能に対するSUL化合物の効果の研究

背景

Ercc1<sup>-/-</sup>（EC-KO）マウスモデルにおいて、加齢関連疾患の治療又は予防のための本発明による化合物の有効性を研究した。

【0090】

Ercc1<sup>-/-</sup>（EC-KO）マウスモデルは、血管加齢特徴の加速をもたらすDNA修復エンドヌクレアーゼErcc1の内皮細胞（EC）特異的欠失を有し、22週齢での内皮依存性NO-cGMP血管拡張低減を特徴とする。

【0091】

したがって、EC-KOマウスは、加齢関連疾患、特に血管加齢を研究するための優れた動物モデルである。

【0092】

実験方法論

研究設計

EC-KOマウス及び対応する同腹仔（LM）に、SUL138治療（30mgのSUL138/kg BW/日）又はビヒクル治療（0, 015% [v/v] エタノール）の食事のいずれかを8週間（14～22週齢）の間与えた。

【0093】

21週齢で、動物を代謝ケージに入れた。10時間の順化後、24時間尿を収集した。22週齢で、マウスを安楽死させ、尿、血漿、及び組織を収集した。

【0094】

血管機能

胸部大動脈のセグメントを単離し、Krebs-Henseleit緩衝液（37℃、95% O<sub>2</sub>及び5% CO<sub>2</sub>で酸素化）を含有するワイヤーミオグラフに取り付けて、内皮依存性（ED）弛緩を評価した。

【0095】

胸部大動脈単離物の収縮を100mMのKCl（最終濃度）で誘導して、血管生存能力を評価した。

【0096】

エンドペルオキシドプロスタグランジンPGH<sub>2</sub>の安定な合成類似体、すなわちU46619を事前収縮に使用した。胸部大動脈セグメントを洗浄し、その後、U46619（30～60nMの最終濃度；100mMのKClに対して75～100%の応答）で事前収縮させ、続いて、ED血管拡張剤アセチルコリン（ACh）（10<sup>-9</sup>～10<sup>-5</sup>Mの最終濃度）で用量応答曲線を示した。

【0097】

血管拡張剤応答への異なる経路の寄与を評価するために、セグメントを阻害剤とともに15分間インキュベートした後、U46619で事前収縮させた。L-NAME（10<sup>-4</sup>M）を添加して、血管拡張剤応答に対する一酸化窒素（NO）の寄与を評価した。L-NAME、アパミン（100nM）、及びTRAM-34（10μM）を添加して、血管

10

20

30

40

50

拡張剤応答に対するED過分極因子(EDHF)の寄与を評価した。

【0098】

100  $\mu$ Mで30分間事前インキュベートすることによって、SUL138の急激な効果を評価した。

【0099】

腎機能

21週齢及び安楽死時(22週)に収集した試料中で、尿中のクレアチンレベルを測定した。製造業者の指示に従って、Quantichromクレアチニンアッセイキット(1:2試料希釈)を使用した。

【0100】

安楽死時(22週)に収集した試料中で、尿中のアルブミンレベルを測定した。製造業者の指示に従って、マウスアルブミンELISAキットab108792(1:400試料希釈)を使用した。

【0101】

安楽死時(22週)に収集した試料中で、血漿クレアチニンを測定した。試料は、未希釈であった。製造業者の指示に従って、Quantichromクレアチニンアッセイキット(1:2試料希釈)を使用した。

【0102】

結果

図3は、SUL138によるLM及びEC-KOマウスの慢性的な治療の効果を示す。SUL138による慢性的な治療は、LM対照レベルと比較して、EC-KOマウスにおいてED弛緩を回復させた。

【0103】

図4は、LM対照(ビヒクル治療)マウスにおけるACh応答に対する経路寄与を示す。LM対照マウスにおけるED弛緩は、部分的にNO駆動(図4のL-NAME曲線を参照されたい)、部分的にEDHF駆動(図4のL-NAME/アパミン/TRAM34曲線を参照されたい)であることが実証されている。

【0104】

ACh応答に対する経路寄与も、EC-KOマウス(ビヒクル治療)で試験した。結果曲線を図5に示す。ビヒクルで治療したEC-KOにおける機能不全の内皮は、主にEDHF駆動のED弛緩へのシフトをもたらした(図5のL-NAME曲線を参照されたい)。

【0105】

SUL138で治療したEC-KOマウスにおけるACh応答に対する経路寄与の結果は、図6に示されるように、そのような慢性的な治療の効果が、EDHF駆動のED弛緩の増加からの結果であることを示した(L-NAME曲線を参照されたい)。

【0106】

しかしながら、EC-KOマウスにおけるED弛緩の回復は、SUL138による慢性的な治療後にのみ生じた。SUL138によるマウスの急激な治療後では、ED弛緩に対しては効果がない。

【0107】

図7は、22週齢マウスにおける尿中のアルブミン及びクレアチンレベルを示す。ビヒクルで治療したEC-KOマウスは、ビヒクルで治療したLMと比較して、その週齢でのアルブミン尿及びクレアチニン濾過の減少の傾向を示した。結果は、SUL138による慢性的な治療が、EC-KOマウスにおいてクレアチニン濾過を有意に改善したことを示している。

【0108】

図8は、22週齢マウスの尿及び血漿中のアルブミン/クレアチン比を示す。ビヒクルで治療したLMマウスと比較して、尿中のアルブミン/クレアチニン比が、ビヒクル治療EC-KOマウスにおいて有意に上昇したことが示されている。SUL138による慢性

10

20

30

40

50

的な治療は、E C - K O マウスにおいてアルブミン／クレアチニン比の有意な改善をもたらした。

【0109】

しかしながら、ビヒクルで治療したL M マウスと比較して、ビヒクルで治療したE C - K O マウスの血漿クレアチニン含有量において効果を同定することはできなかった（図9）。

【0110】

図10は、21週齢マウスからの24時間尿中のクレアチンレベルを示す。21週齢で採取した尿、すなわち24時間尿の分析から得られた結果は、ビヒクルで治療したL M マウスと比較して、ビヒクルで治療したE C - K O マウスにおいてクレアチニン濾過の減少の同じ傾向を示した。そのような傾向は、S U L 1 3 8 によるE C - K O マウスの慢性的な治療によって有意に改善された。

10

【0111】

結論

多くの場合、進行性内皮機能不全のモデルにおいて、E D H F がN O に置き換わることが観察されている。本研究では、E r c c 1 欠損マウスモデルは、16週齢で強く加齢するので、E D H F が部分的に失われ、N O が完全に失われる。

【0112】

我々の結果は、S U L 1 3 8 が内皮加齢を遅らせることを示している。S U L 1 3 8 による慢性的な治療後のN O ではなくE D H F の増加は、N O の喪失に対する補償を示唆する。あるいは、S U L 1 3 8 による慢性的な治療は、直接的な効果としてE D H F を増加させ得る。

20

【0113】

要約すると、S U L 1 3 8 による慢性的な治療は、E r c c 1 欠損マウスモデルから単離された組織において、E D H F 救済を通じた血管機能の完全な保存を生じた。

【0114】

更に、S U L 1 3 8 による慢性的な治療はまた、E r c c 1 欠損マウスモデルにおいて腎機能の保護を生じた。

【0115】

今日まで、食事制限のみが、E r c c 1 欠損加齢加速マウスモデルにおいて血管運動機能を改善することができた（W u e t a l . , 2 0 1 7 , C I S c i）。内皮機能不全モデルにおける他の薬物の効果とは対照的に、S U L 1 3 8 は、食事制限の実証された効果と同様に、持続的なD N A 損傷の蓄積の減衰を生じる。

30

【0116】

このように、本発明は、上に論じられるある特定の実施形態を参照することによって記載されている。これらの実施形態は、当業者に周知の様々な改変及び代替的な形態に影響を受けやすいことが認識されるであろう。

【0117】

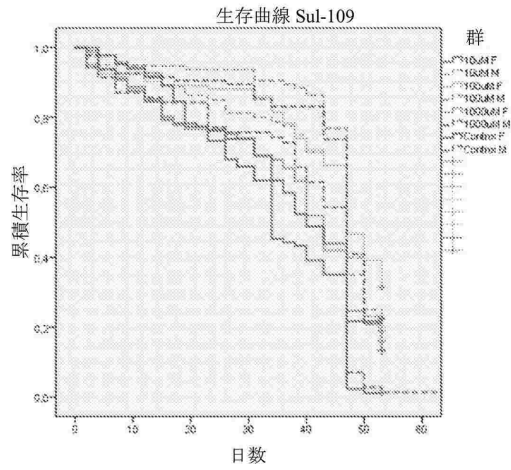
上に記載のものに加えて、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、本明細書に記載の構造及び技法に更なる改変を行うことができる。したがって、特定の実施形態が記載されているが、これらは単なる例であり、本発明の範囲を限定するものではない。

40

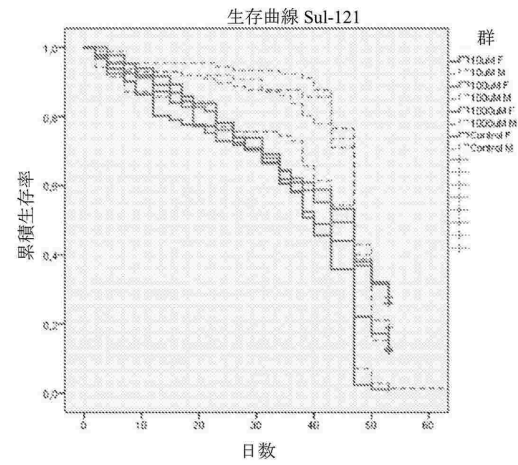


【凶面】

【図 1】



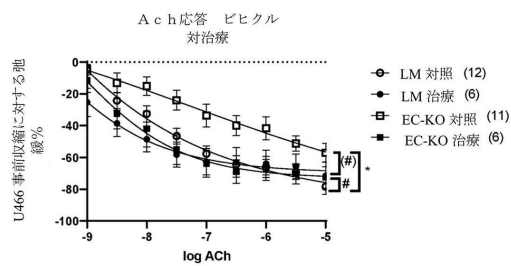
【図 2】



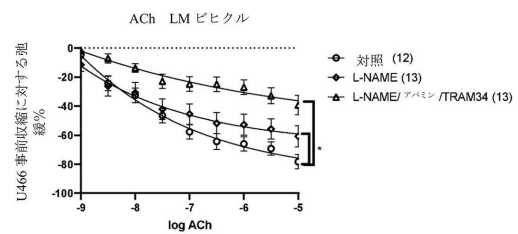
10

20

【圖 3】



【圖 4】

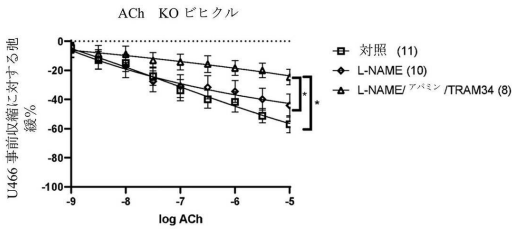


30

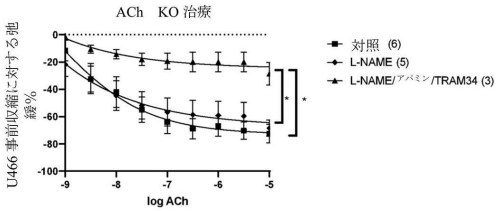
40

50

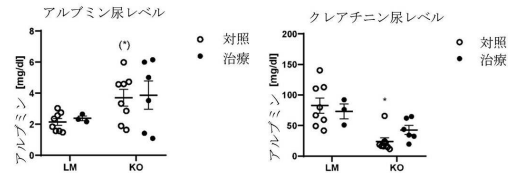
【図 5】



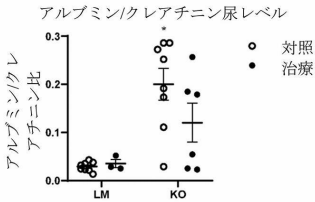
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

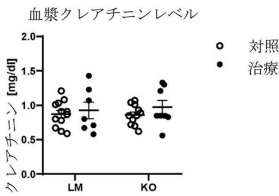
20

30

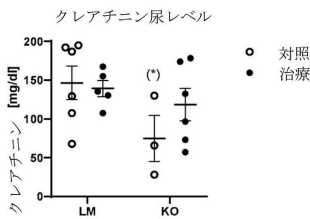
40

50

【図 9】



【図 10】



10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/NL2023/050095

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>                                                                                                                              |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| INV.                                                                                                                                                                    | <b>A61K31/16</b>                                                                                                                                                              | <b>A61K31/165</b>                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                         | <b>A61K31/353</b>                                                                                                                                                             | <b>A61P9/14</b>                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                         | <b>A61P13/12</b>                                                                                                                                                              | <b>A61P43/00</b>                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>ADD.</b>                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                       |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)                                                                               |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>A61K A61P</b>                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                           |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)                                            |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>EPO-Internal</b>                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                           |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Category*                                                                                                                                                               | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                            | Relevant to claim No.                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>X</b>                                                                                                                                                                | <b>WO 2019/038360 A1 (SULFATEQ BV [NL]; UNIV GRONINGEN [NL])</b><br><b>28 February 2019 (2019-02-28)</b><br><b>figure 4</b><br><b>page 3, lines 7-21</b><br><br>-----<br>-/-- | <b>1-8, 10,</b><br><b>11, 14</b>                                                                                                                                                                                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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                                                                |                                                                                                                                                                               | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                              |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               |                                                                                                                                                                               | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                     |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) |                                                                                                                                                                               | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                            |                                                                                                                                                                               | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                  |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Date of the actual completion of the international search                                                                                                               |                                                                                                                                                                               | Date of mailing of the international search report                                                                                                                                                                                               |
| <b>4 May 2023</b>                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                               | <b>12/05/2023</b>                                                                                                                                                                                                                                |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016    |                                                                                                                                                                               | Authorized officer<br><br><b>Rodrigues Neibecker</b>                                                                                                                                                                                             |

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/NL2023/050095

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                       |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Relevant to claim No. |
| X                                                    | <p>LAMBOOY S. P. H. ET AL: "The Novel Compound Sul-121 Preserves Endothelial Function and Inhibits Progression of Kidney Damage in Type 2 Diabetes Mellitus in Mice",<br/>SCIENTIFIC REPORTS<br/>/<br/>vol. 7, no. 1<br/>11 September 2017 (2017-09-11), pages 1-13, XP093011112,<br/>DOI: 10.1038/s41598-017-11582-6<br/>Retrieved from the Internet:<br/>URL:https://www.nature.com/articles/s41598-017-11582-6<br/>abstract<br/>Title<br/>page 10, paragraph 3rd</p> | 1-8,<br>10-15         |
| A                                                    | <p>FANG YUDONG ET AL: "The ageing kidney: Molecular mechanisms and clinical implications",<br/>AGEING RESEARCH REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL,<br/>vol. 63, 22 August 2020 (2020-08-22), XP086266729,<br/>ISSN: 1568-1637, DOI:<br/>10.1016/J.ARR.2020.101151<br/>[retrieved on 2020-08-22]<br/>section 4.3;<br/>page 6<br/>figure 3<br/>sections 4.1 and 4.2;<br/>page 5</p>                                                                                         | 1-15                  |
| X                                                    | <p>VOGELAAR PIETER C ET AL: "The 6-hydroxychromanol derivative SUL-109 ameliorates renal injury after deep hypothermia and rewarming in rats",<br/>NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION, vol. 33, no. 12,<br/>11 April 2018 (2018-04-11), pages 2128-2138, XP093011113,<br/>GB<br/>ISSN: 0931-0509, DOI: 10.1093/ndt/gfy080<br/>Conclusions;<br/>page 2128<br/>bridging paragraph;<br/>page 2128 - page 2129</p>                                                         | 1-10, 14              |
| X                                                    | <p>WO 2021/118359 A1 (SULFATEQ BV [NL]; UNIV GRONINGEN [NL]) 17 June 2021 (2021-06-17)<br/>claims 1-12<br/>page 12, lines 5-9</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1-15                  |

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/NL2023/050095

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                       |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Relevant to claim No. |
| A                                                    | <p>UNGVARI ZOLTAN ET AL: "Mechanisms of Vascular Aging",<br/>CIRCULATION RESEARCH,<br/>vol. 123, no. 7,<br/>13 September 2018 (2018-09-13), pages<br/>849-867, XP093011253,<br/>US<br/>ISSN: 0009-7330, DOI:<br/>10.1161/CIRCRESAHA.118.311378<br/>page 853, left-hand column; figure 1<br/>page 857, right-hand column<br/>page 855, right-hand column<br/>-----</p>                                                                                                        | 1-15                  |
| X                                                    | <p>WO 2014/098586 A1 (SULFATEQ BV [NL])<br/>26 June 2014 (2014-06-26)<br/>page 11; table 1<br/>bridging paragraph;<br/>page 5 - page 6<br/>page 8, line 31 - page 9, line 16<br/>-----</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1-10,<br>12-15        |
| X                                                    | <p>WO 2017/060432 A1 (KHONDRIION IP B V [NL])<br/>13 April 2017 (2017-04-13)<br/>table, column 1, row 3;<br/>page 57<br/>page 29, lines 20-30; claim 14<br/>-----</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1-8,10,<br>12-15      |
| X                                                    | <p>WO 2019/038361 A1 (SULFATEQ BV [NL]; UNIV<br/>GRONINGEN [NL])<br/>28 February 2019 (2019-02-28)<br/>page 3, lines 30-35; claim 7<br/>-----</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1-8,<br>10-15         |
| X                                                    | <p>WO 2015/193365 A1 (SULFATEQ BV [NL]; UNIV<br/>GRONINGEN [NL])<br/>23 December 2015 (2015-12-23)<br/>pages 11-12<br/>page 1, lines 5-10, 25-26<br/>-----</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1-10,14               |
| X                                                    | <p>VOGELAAR PC ET AL: "Towards prevention of<br/>ischemia-reperfusion kidney injury:<br/>Pre-clinical evaluation of 6-chromanol<br/>derivatives and the lead compound<br/>SUL-138*",<br/>EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL<br/>SCIENCES, ELSEVIER AMSTERDAM, NL,<br/>vol. 168, 3 October 2021 (2021-10-03),<br/>XP086895294,<br/>ISSN: 0928-0987, DOI:<br/>10.1016/J.EJPS.2021.106033<br/>[retrieved on 2021-10-03]<br/>abstract<br/>page 3, left-hand column<br/>-----</p> | 1-10,14               |
| X                                                    | <p>US 2021/113520 A1 (BEYRATH JULIEN DAVID<br/>[NL] ET AL) 22 April 2021 (2021-04-22)<br/>paragraphs [0025], [0031], [0253]<br/>-----</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1-8,10,<br>12-15      |
|                                                      | -----<br>-/--                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/NL2023/050095

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                    |                       |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                 | Relevant to claim No. |
| X, P                                                 | WO 2022/058620 A1 (SULFATEQ BV [NL]; UNIV GRONINGEN [NL]) 24 March 2022 (2022-03-24) claims 1-11; table 2<br>----- | 1-10,<br>12-15        |

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/NL2023/050095

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2019038360 A1                          | 28-02-2019          | EP 3672592 A1              | 01-07-2020          |
|                                           |                     | US 2020206235 A1           | 02-07-2020          |
|                                           |                     | WO 2019038360 A1           | 28-02-2019          |
| WO 2021118359 A1                          | 17-06-2021          | AU 2020400823 A1           | 23-06-2022          |
|                                           |                     | BR 112022011344 A2         | 23-08-2022          |
|                                           |                     | CA 3164071 A1              | 17-06-2021          |
|                                           |                     | CL 2022001520 A1           | 24-02-2023          |
|                                           |                     | EP 4072550 A1              | 19-10-2022          |
|                                           |                     | IL 293758 A                | 01-08-2022          |
|                                           |                     | JP 2023506480 A            | 16-02-2023          |
|                                           |                     | KR 20220119032 A           | 26-08-2022          |
|                                           |                     | NL 2024431 B1              | 07-09-2021          |
|                                           |                     | US 2023052152 A1           | 16-02-2023          |
|                                           |                     | WO 2021118359 A1           | 17-06-2021          |
| WO 2014098586 A1                          | 26-06-2014          | AU 2013364538 A1           | 09-07-2015          |
|                                           |                     | CA 2895701 A1              | 26-06-2014          |
|                                           |                     | CY 1120682 T1              | 11-12-2019          |
|                                           |                     | DK 2935232 T3              | 17-09-2018          |
|                                           |                     | EP 2935232 A1              | 28-10-2015          |
|                                           |                     | EP 3388426 A2              | 17-10-2018          |
|                                           |                     | ES 2686599 T3              | 18-10-2018          |
|                                           |                     | HR P20181434 T1            | 19-10-2018          |
|                                           |                     | HU E039373 T2              | 28-12-2018          |
|                                           |                     | JP 6359558 B2              | 18-07-2018          |
|                                           |                     | JP 6684861 B2              | 22-04-2020          |
|                                           |                     | JP 2016511743 A            | 21-04-2016          |
|                                           |                     | JP 2018162280 A            | 18-10-2018          |
|                                           |                     | LT 2935232 T               | 25-09-2018          |
|                                           |                     | MX 371337 B                | 27-01-2020          |
|                                           |                     | NL 2010010 C2              | 23-06-2014          |
|                                           |                     | PL 2935232 T3              | 31-12-2018          |
|                                           |                     | PT 2935232 T               | 11-10-2018          |
|                                           |                     | SI 2935232 T1              | 30-10-2018          |
|                                           |                     | US 2015342174 A1           | 03-12-2015          |
|                                           |                     | US 2019098890 A1           | 04-04-2019          |
|                                           |                     | US 2021227822 A1           | 29-07-2021          |
|                                           |                     | WO 2014098586 A1           | 26-06-2014          |
|                                           |                     | ZA 201504602 B             | 26-07-2017          |
| WO 2017060432 A1                          | 13-04-2017          | EP 3359521 A1              | 15-08-2018          |
|                                           |                     | HK 1257665 A1              | 25-10-2019          |
|                                           |                     | JP 6639656 B2              | 05-02-2020          |
|                                           |                     | JP 6958979 B2              | 02-11-2021          |
|                                           |                     | JP 2018531250 A            | 25-10-2018          |
|                                           |                     | JP 2020073524 A            | 14-05-2020          |
|                                           |                     | US 2018305328 A1           | 25-10-2018          |
|                                           |                     | US 2021024484 A1           | 28-01-2021          |
|                                           |                     | WO 2017060432 A1           | 13-04-2017          |
| WO 2019038361 A1                          | 28-02-2019          | EP 3672593 A1              | 01-07-2020          |
|                                           |                     | US 2021128523 A1           | 06-05-2021          |
|                                           |                     | WO 2019038361 A1           | 28-02-2019          |
| WO 2015193365 A1                          | 23-12-2015          | AU 2015276186 A1           | 12-01-2017          |
|                                           |                     | CA 2952288 A1              | 23-12-2015          |
|                                           |                     | EP 3157518 A1              | 26-04-2017          |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/NL2023/050095

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
|                                           |                     | <b>ES 2784475 T3</b>       | <b>28-09-2020</b>   |
|                                           |                     | <b>JP 6711488 B2</b>       | <b>17-06-2020</b>   |
|                                           |                     | <b>JP 2017524674 A</b>     | <b>31-08-2017</b>   |
|                                           |                     | <b>US 2017151234 A1</b>    | <b>01-06-2017</b>   |
|                                           |                     | <b>US 2018250294 A1</b>    | <b>06-09-2018</b>   |
|                                           |                     | <b>US 2018280384 A1</b>    | <b>04-10-2018</b>   |
|                                           |                     | <b>WO 2015193365 A1</b>    | <b>23-12-2015</b>   |
| <hr/>                                     |                     |                            |                     |
| <b>US 2021113520 A1</b>                   | <b>22-04-2021</b>   | <b>AU 2017408066 A1</b>    | <b>21-11-2019</b>   |
|                                           |                     | <b>CA 3058033 A1</b>       | <b>11-10-2018</b>   |
|                                           |                     | <b>EP 3606522 A1</b>       | <b>12-02-2020</b>   |
|                                           |                     | <b>KR 20190133206 A</b>    | <b>02-12-2019</b>   |
|                                           |                     | <b>US 2021113520 A1</b>    | <b>22-04-2021</b>   |
|                                           |                     | <b>US 2022265604 A1</b>    | <b>25-08-2022</b>   |
|                                           |                     | <b>WO 2018184706 A1</b>    | <b>11-10-2018</b>   |
| <hr/>                                     |                     |                            |                     |
| <b>WO 2022058620 A1</b>                   | <b>24-03-2022</b>   | <b>CA 3195766 A1</b>       | <b>24-03-2022</b>   |
|                                           |                     | <b>NL 2026511 B1</b>       | <b>24-05-2022</b>   |
|                                           |                     | <b>WO 2022058620 A1</b>    | <b>24-03-2022</b>   |
| <hr/>                                     |                     |                            |                     |

## フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

A 6 1 P 9/14

C 0 7 D 407/12 (2006.01)

C 0 7 D 407/12

C S P

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

フローニンゲン, オーステルカーデ 3

(72)発明者 クレニング, ガイド

オランダ王国, 9 7 1 5 ビーダブリュー フローニンゲン, リオウストラート 2 2 エー

(72)発明者 ファン デル グラフ, アドリアヌス コルネリス

オランダ王国, 9 7 1 2 ビーピー フローニンゲン, ターフトレンストラート 1 2

(72)発明者 スワルト, ダニエル アンリ

オランダ王国, 8 9 3 2 ディーエックス レーワルデン, フェルメールストラート 2

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC50 GA02 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA44 ZA81

ZC52