



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101801981 A

(43) 申请公布日 2010.08.11

(21) 申请号 200880103654. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.06.20

C07D 513/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/437 (2006.01)

60/936,636 2007.06.20 US

A61P 3/10 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.02.20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/007776 2008.06.20

(87) PCT申请的公布数据

W02008/156869 EN 2008.12.24

(71) 申请人 西特里斯药业公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 琼·贝米斯 杰里米·S·迪施

吴佩仪 克里斯托弗·欧尔曼

罗伯特·B·珀尼 奇·B·武

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 贾静环

权利要求书 3 页 说明书 79 页

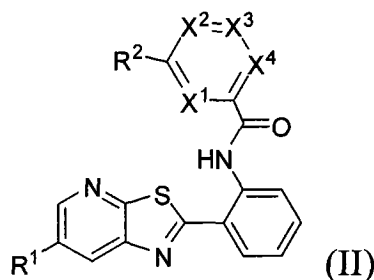
(54) 发明名称

瑟土因调节性噻唑并吡啶化合物

(57) 摘要

本发明提供新的瑟土因(sirtuin)-调节性化合物及其利用方法。瑟土因-调节性化合物可用于增加细胞寿命,以及治疗和/或预防各种疾病与失调症,包括,例如与老化或压力有关的疾病或失调症、糖尿病、肥胖、神经变性性疾病、心血管疾病、血液凝结失调症、炎症、癌症和/或潮红,以及会因增加线粒体活性而获益的疾病或失调症。本发明还提供包含瑟土因-调节性化合物与其他治疗剂组合的组合物。

1. 结构式 (II) 表示的化合物或其盐类,



其中:

X^1 至 X^4 中的两个选自 $-CR^*$ - 及 $-N-$;

X^1 至 X^4 中的其他二个为 $-CR^*$ -;

R^* 每次出现时独立地选自 $-H$ 、低碳数烷基或卤素;

R^1 为增溶基;且

R^2 选自任选经一或多个独立地选自 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 及 $-CF_3$ 的取代基取代的苯基,且当 X^1 至 X^4 各为 $-CR^*$ - 时, R^2 额外地选自含有 N 杂原子与任选地选自 N 、 O 或 S 的第二杂原子的 5- 至 6- 员杂环,其中该杂环任选经甲基取代。

2. 根据权利要求 1 的化合物,其中:

X^1 至 X^4 为 $-CR^*$ -;且

R^2 选自苯基、氟苯基、二氟苯基、氯苯基、二氟苯基甲基噻唑基、嘧啶基、吡啶基及吡唑基。

3. 根据权利要求 2 的化合物,其中 R^2 选自苯基、氟苯基、二氟苯基、氯苯基、2- 甲基噻唑 -4- 基、吡啶基及吡唑 -1- 基。

4. 根据权利要求 3 的化合物,其中 R^2 为苯基或吡啶基。

5. 根据权利要求 1 的化合物,其中 X^1 至 X^4 中的一个为 $-N-$ 。

6. 根据权利要求 1 的化合物,其中 X^1 至 X^4 中的两个为 $-N-$ 。

7. 根据权利要求 5 的化合物,其中 X^1 为 N 。

8. 根据权利要求 6 的化合物,其中 X^1 与 X^2 为 $-N-$ 。

9. 根据权利要求 6 的化合物,其中 X^1 与 X^4 为 $-N-$ 。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项的化合物,其中:

R^1 为 $-CH_2-R^3$;且

R^3 为任选经一或多个选自 C_1-C_4 烷基、氨基、卤素、甲氧基及甲氧基 $-C_1-C_4$ - 烷基的取代基取代的含氮杂环。

11. 根据权利要求 10 的化合物,其中 R^2 为苯基、吡啶基或 3- 氟苯基。

12. 根据权利要求 11 的化合物,其中 X^2 与 X^3 为 $-CH-$ 且 X^1 与 X^4 独立地选自 $-CR^*$ - 或 $-N-$ 。

13. 根据权利要求 10 的化合物,其中:

R^1 为 $-CH_2-R^3$,且

R^3 选自哌嗪 -1- 基、4-(甲氧基乙基)-哌嗪 -1- 基、3,5- 二甲基哌嗪 -1- 基、吗啉 -4- 基、哌啶 -1- 基、4- 氨基哌啶 -1- 基、吡咯烷 -1- 基、3- 氟吡咯烷 -1- 基、 $-NH-$ (吡咯烷 -3- 基) 及 1,4- 二氮 - 双环 [2.2.1] 庚 -1- 基。

14. 根据权利要求 13 的化合物,其中 R^3 选自 4-(甲氧基乙基)-哌嗪 -1- 基、吗

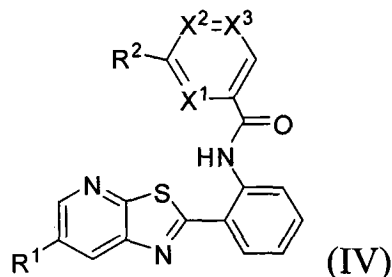
啉-4-基、哌啶-1-基及4-氨基哌啶-1-基。

15. 根据权利要求14的化合物,其中 R^2 为苯基、3-氟苯基或吡啶基。

16. 根据权利要求15的化合物,其中 X^2 与 X^3 为-CH-且 X^1 与 X^4 独立地选自- CR^* -或-N-。

17. 根据权利要求1的化合物,其中 R^* 为H。

18. 根据权利要求1的化合物,为由式(IV)表示的化合物或其盐类,



其中:

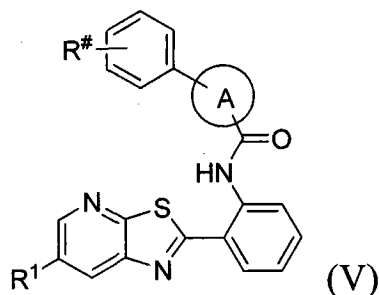
一个X变数选自-CH-及-N-;

其他二个X变数为-CH-;

R^1 为增溶基;且

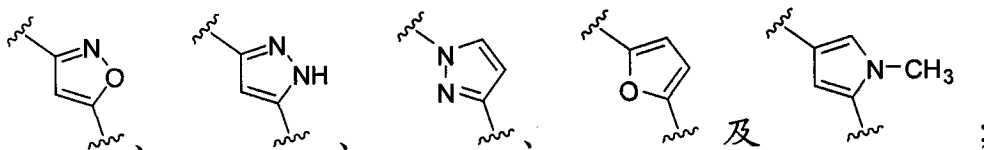
R^2 选自苯基或氟苯基,且当X变数均为-CH-时, R^2 额外地选自含有N杂原子与任选地选自N、O或S的第二杂原子的5-至6-员杂环,其中该杂环任选经甲基取代。

19. 由结构式(V)表示的化合物或其盐类,



其中:

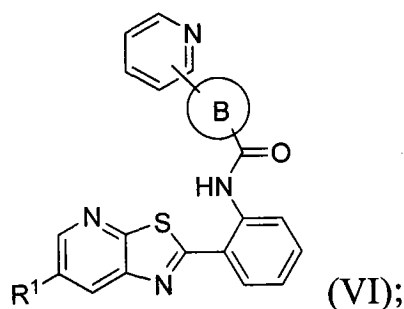
环A选自:



R^1 为增溶基;且

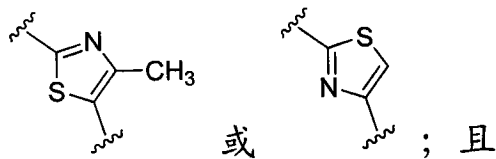
$R^{\#}$ 为-H或-O- CH_3 。

20. 由结构式(VI)表示的化合物或其盐类,



其中：

环 B 选自：



R^1 为增溶基。

21. 一种无热原组合物,其包含权利要求 1 至 20 中任一项的化合物或其医药上可接受的盐类及载体。

22. 一种药物组合物,其包含权利要求 1 至 20 中任一项的化合物及医药上可接受的载体。

23. 根据权利要求 22 的药物组合物,其进一步包含额外的活性剂。

24. 治疗罹患或容易罹患胰岛素抗性、代谢综合征、糖尿病、或其并发症的个体、或用于增加个体胰岛素敏感性的方法,所述方法包括向有需要的个体给药权利要求 22 所述的药物组合物。

25. 根据权利要求 24 所述的方法,其中该化合物增加瑟土因蛋白质的水平或活性中的至少一个。

26. 根据权利要求 25 所述的方法,其中该化合物增加瑟土因蛋白质的脱乙酰基酶活性。

27. 根据权利要求 25 所述的方法,其中该瑟土因蛋白质为哺乳动物蛋白质。

28. 根据权利要求 25 所述的方法,其中该瑟土因蛋白质为人类 SIRT1。

29. 根据权利要求 25 所述的方法,其中该化合物在该化合物有效增加 SIRT1 和 / 或 SIRT3 蛋白质的脱乙酰基活性的浓度下,实质上不具有下列一或多种活性:抑制 PI3- 激酶、抑制糖醛还原酶、抑制酪氨酸激酶、转活化 EGFR 酪氨酸激酶、冠状动脉扩张或解痉活性。

瑟土因调节性噻唑并吡啶化合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2007 年 6 月 20 日提交的美国临时申请 60/936,636 的权益,该临时申请的内容全文引入本申请作为参考。

[0003] 背景

[0004] 沉默信息调节剂 (Silent Information Regulator) (SIR) 基因家族代表存在于范围从古细菌至各种真核生物的生物体的基因组中的高度保守性基因 (弗来尔 (Frye), 2000)。编码的 SIR 蛋白质涉及从基因沉默的调节至 DNA 修复的各种不同程序。由许多 SIR 基因家族编码的蛋白质显示:在 250 氨基酸核心功能域中的序列高度保守。此家族中已相当特征化的基因为酿酒酵母 SIR2,其涉及沉默含有指定酵母交配型、端粒位置效应及细胞老化信息的 HM 基因座 (瓜伦提 (Guarente), 1999;卡柏来恩 (Kaeberlein) 等人,1999;修瑞 (Shore), 2000)。酵母 Sir2 蛋白质属于组蛋白脱乙酰基酶家族 (综述于瓜伦提, 2000;修瑞, 2000)。鼠伤寒沙门氏菌中的 Sir2 同系物 (homolog) (CobB), 功能是作为 NAD (烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)- 依赖性 ADP- 核糖基转移酶 (常 (Tsang) 与艾斯卡蓝提 - 席莫瑞那 (Escalante-Semerena), 1998)。

[0005] Sir2 蛋白质为使用 NAD 作为共底物的第 III 类脱乙酰基酶 (今井 (Imai) 等人, 2000;莫萃得 (Moazed), 2001;史密斯 (Smith) 等人, 2000;塔内尔 (Tanner) 等人, 2000;塔尼 (Tanny) 与莫萃得, 2001)。不同于其他脱乙酰基酶, 这些中的许多涉及基因沉默, Sir2 对第 I 及 II 类组蛋白脱乙酰基酶抑制剂, 例如曲古抑菌素 (trichostatin) A (TSA) 不具敏感性 (今井等人, 2000;蓝得利 (Landry) 等人, 2000a;史密斯等人, 2000)。

[0006] 由 Sir2 进行的乙酰基 - 赖氨酸的脱乙酰基化, 与 NAD 水解作用紧密结合, 产生烟酰胺与新的乙酰基 - ADP 核糖化合物 (塔内尔等人, 2000;蓝得利等人, 2000b;塔尼与莫萃得, 2001)。Sir2 的 NAD- 依赖性脱乙酰基酶活性是对于将其生物学角色与酵母的细胞代谢作用结合这一其功能而言所必需的活性 (瓜伦提, 2000;今井等人, 2000;林 (Lin) 等人, 2000;史密斯等人, 2000)。哺乳动物 Sir2 同系物具有 NAD- 依赖性组蛋白脱乙酰基酶活性 (今井等人, 2000;史密斯等人, 2000)。关于 Sir2 所介导功能的大部分资讯来自在酵母中进行的研究 (贾顿柏格 (Gartenberg), 2000;古许林 (Gottschling), 2000)。

[0007] 生物化学的研究已显示, Sir2 可容易地将组蛋白 H3 与 H4 的氨基末端尾部脱乙酰基化, 导致形成 1-O- 乙酰基 - ADP- 核糖与烟酰胺。具有额外的 SIR2 拷贝的菌株显示其 rDNA 沉默增加且寿命增长 30%。最近已显示, 秀丽隐杆线虫 (*C. elegans*) SIR2 同系物 (sir-2.1) 及果蝇 (*D. Melanogaster*) dSir2 基因的额外拷贝会大大延长这些生物体的寿命。此暗示针对老化的 SIR2- 依赖性调节途径, 其在演化早期已出现且已经被相当保守。现今, 相信 Sir2 基因已经演化, 以改善生物体的健康与抗压性, 来增加其渡过存活逆境的机会。

[0008] SIRT3 是 SIRT1 的同系物, 其在原核生物与真核生物中具保守性 (P. 翁杨哥 (Onyango) 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:13653-13658 (2002))。SIRT3 蛋白通过位于 N- 末端的独特功能域靶定至线粒体的嵴 (mitochondrial cristae)。SIRT3 具有 NAD⁺- 依赖性蛋白质脱乙酰基酶活性, 且被普遍地表达在, 特别是, 具有代谢活性的组织中。在转移至

线粒体时,相信 SIRT3 被线粒体基质加工肽酶 (MPP) 裂解成较小、具活性的形式 (B. 许威尔 (Schwer) 等人, J. Cell Biol. 158 :647-657 (2002))。

[0009] 卡路里限制 (caloric restriction) 已用于 70 岁以上,以增进健康并延长哺乳动物寿命 (马索罗 (Masoro), 2000)。酵母 (如同后生动物) 的寿命也通过类似卡路里限制 (例如低葡萄糖) 的调停来延长。发现缺乏 SIR2 基因的酵母与蝇类,当经卡路里限制时即不再存活,这为 SIR2 基因介导此类饮食的有益健康功效提供了证据 (安德逊 (Anderson) 等人, 2003 ;赫芳得 (Helfand) 与罗吉那 (Rogina), 2004)。而且,降低酵母葡萄糖-应答性 cAMP (腺苷 3', 5' - 单磷酸)-依赖性 (PKA) 途径的活性的突变,会延长野生型细胞的寿命但在突变型 sir2 菌株中则不会延长细胞寿命,这证明了 SIR2 似乎是卡路里限制途径的关键下游组分 (林等人, 2001)。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明提供新的瑟土因 (sirtuin)-调节性化合物及其利用方法。

[0012] 一方面,本发明提供如下所详细描述的进行具有结构式 (I)-(VI) 的瑟土因-调节性化合物。

[0013] 另一方面,本发明提供使用瑟土因-调节性化合物,或包含瑟土因-调节性化合物的组合物的方法。在某些具体实施方案中,增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物可用于各种治疗应用,包括,例如增加细胞寿命,治疗和/或预防许多各种疾病与失调症,包括,例如与老化或压力有关的疾病或失调症、糖尿病、肥胖、神经变性性疾病、化学疗法所诱发的神经病、与缺血性事件 (ischemic event) 相关的神经病、眼部疾病和/或失调症、心血管疾病、血液凝结失调症、炎症、和/或潮红等。增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物也可用于治疗,个体中会因增加线粒体活性而获益的疾病或失调症,用于增进肌肉机能,用于增加肌肉 ATP 水平,或用于治疗或预防与缺氧或缺血相关的肌肉组织损伤。在其他具体实施方案中,降低瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物可用于各种治疗应用,包括,例如增加细胞对压力的敏感性、增加细胞凋亡、治疗癌症、刺激食欲和/或刺激体重增加等。如下文进一步叙述,这些方法包含对有需要的个体给药医药上有效量的瑟土因-调节性化合物。

[0014] 在某些方面,瑟土因-调节性化合物可单独,或与其他化合物包括其他瑟土因-调节性化合物,或其他治疗剂组合进行给药。

[0015] 发明详述

[0016] 1. 定义

[0017] 如本文所述,下列术语及短语应具有下文所叙述的定义。除非另行定义,所有本文中所使用的技术与科学术语,具有和本领域普通技术人员一般了解的相同的定义。

[0018] 单数形式“一”、“一种”及“该”包括复数范围,除非文中有另外清楚地指示。

[0019] 术语“试剂”用于本文中指化学化合物、化学化合物的混合物、生物大分子 (例如核酸、抗体、蛋白质或其部分例如肽类)、或从生物材料例如细菌、植物、真菌或动物 (特别是哺乳动物) 细胞或组织制得的提取物。此类试剂的活性使得它们适于作为在生物学上、生理学上或药理学上具活性的用于个体内局部或全身性执行其作用的“治疗剂”。

[0020] 术语“生物可利用的”当引述一化合物时,是本领域普通技术人员认知的,且意指化合物其 (或所给予化合物的一部份量) 能够被所给药的个体或患者吸收、并入或以其他

方式在生理学上被利用。

[0021] “瑟土因的生物学上具活性的部分”意指具有生物活性,例如具有脱乙酰基化能力的部分瑟土因蛋白。瑟土因的生物学上具活性的部分可包含瑟土因的核心功能域。具有 GenBank 登录编号 NP_036370 的 SIRT1 的生物学上具活性部分,包括 NAD⁺ 结合功能域与底物结合功能域,例如可包括但不限于 GenBank 登录编号 NP_036370 的氨基酸 62-293,其是由 GenBank 登录编号 NM_012238 的核苷酸 237 至 932 所编码。因此,此区域有时被称作核心功能域。SIRT1 的其他生物学上具活性部分(有时也被称作核心功能域)包括 GenBank 登录编号 NP_036370 的氨基酸 261 至 447,其是由 GenBank 登录编号 NM_012238 的核苷酸 834 至 1394 所编码;GenBank 登录编号 NP_036370 的氨基酸 242 至 493,其是由 GenBank 登录编号 NM_012238 的核苷酸 777 至 1532 所编码;或 GenBank 登录编号 NP_036370 的氨基酸 254 至 495,其是由 GenBank 登录编号 NM_012238 的核苷酸 813 至 1538 所编码。

[0022] 术语“陪伴动物”是指猫与狗。如用于本文,术语“狗”意指犬科物种的任一成员,其中有许多不同品种。术语“猫”意指猫科动物,包括豸养猫及猫科猫属的其他成员。

[0023] 术语“包含”及“包括”用于总括性、开放的定义,意指可能包括额外元件。

[0024] “糖尿病”意指高血糖或酮酸中毒,以及因长期高血糖状态或葡萄糖耐受性减低所引起的慢性、一般代谢异常。“糖尿病”包含该疾病的 I 和 II 型(非胰岛素依赖性糖尿病或 NIDDM)形式。糖尿病的危险因子包括下列因子:男子腰围超过 40 英寸或女子腰围超过 35 英寸,血压为 130/85mmHg 或以上,甘油三酸酯高于 150mg/dl,空腹血糖大于 100mg/dl,或男子中高密度脂蛋白少于 40mg/dl 或女子中少于 50mg/dl。

[0025] 瑟土因的“直接活化剂”为通过与其结合而使瑟土因活化的分子。瑟土因的“直接抑制剂”为通过与其结合而抑制瑟土因的分子。

[0026] 术语“ED₅₀”是本领域普通技术人员认可的。在某些具体实施方案中,ED₅₀ 意指药物产生 50% 最大反应或功效的剂量,或者在 50% 测试个体或制剂中产生预定反应的剂量。术语“LD₅₀”是本领域普通技术人员认可的。在某些具体实施方案中,LD₅₀ 意指药物使 50% 测试个体致死的剂量。术语“治疗指数”是本领域普通技术人员认可的,是指药物的治疗指数,定义为 LD₅₀/ED₅₀。

[0027] 术语“高胰岛素血症”意指个体中血液胰岛素水平高于正常值的状况。

[0028] 术语“包括”用于意指“包括但不限于”。“包括”与“包括但不限于”可相互交换使用。

[0029] 术语“胰岛素抗性”意指,其中正常量胰岛素产生相较于在不具有胰岛素抗性的个体中的生物反应而言,为次正常生物反应的状态。

[0030] “胰岛素抗性失调症”(如本文所讨论)意指,产生或源于胰岛素抗性所造成的任何疾病或病况。实例包括:糖尿病、肥胖、代谢综合征(syndromes)、胰岛素抗性综合征、综合征 X(syndromes X)、胰岛素抗性、高血压、血压过高、高血胆固醇、血脂障碍、高血脂症、血脂障碍、动脉粥样硬化疾病包括中风、冠状动脉疾病或心肌梗塞、高血糖症、高血胰岛素症和/或高血原胰岛素症、葡萄糖耐受性减弱、延迟胰岛素释出、糖尿病并发症包括冠状心脏疾病、心绞痛、充血性心脏衰竭、中风、痴呆的认知功能、视网膜病、周边神经病、神经病、肾小球肾炎、肾小球硬化症、肾病变综合征、高血压性肾硬化、某些类型癌症(例如子宫内膜癌、乳癌、前列腺癌与结肠癌)、妊娠并发症、雌性生殖健康变差(例如月经不规则、不孕、不

规则排卵、多囊卵巢综合征 (PCOS))、脂肪代谢障碍、胆固醇相关失调症 (例如胆石、胆囊炎与胆石病)、痛风、障碍性睡眠呼吸暂停与呼吸问题、骨关节炎,及预防与治疗骨质流失例如骨质疏松症。

[0031] 术语“家畜动物”是指经驯养的四足动物,包括那些为肉品与各类副产品而饲养的动物,例如牛类动物包括牛与其他牛属成员,猪类动物包括豕养猪与其他猪属成员,羊类动物包括绵羊与其他羊属成员,豕养山羊与其他山羊属成员;为特定任务例如用做为负重而饲养的经驯养的四足动物,例如马类动物包括马与其他马科马属成员。

[0032] 术语“哺乳动物”为本领域普通技术人员已知的,例举性的哺乳动物包括人类、灵长类、家畜动物 (包括牛类、猪类等)、陪伴动物 (例如犬类、猫类等) 及啮齿类 (例如小鼠与大鼠)。

[0033] “肥胖”个体或承受肥胖之苦的个体,一般是身体体重指数 (BMI) 为至少 25 或以上的个体。肥胖可能或可能不和胰岛素抗性相关。

[0034] 术语“非肠道给药”及“非肠道地进行给药”为本领域普通技术人员所认可的,是指除了内服与局部给药以外的给药形式,一般是经注射,且包括 (但不限于) 静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内与胸骨内注射及灌流给药。

[0035] “患者”、“实体”、“个体”或“宿主”是指人类或非人类动物。

[0036] 术语“医药上可接受的载体”为本领域普通技术人员所认可的,是指涉及携带或运送任何主体组成物或其组成的医药上可接受的材料、组成物或媒介,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封物料。各载体就以可与主体组成物或其组成相容的意义而言必须为“可接受”,且对患者无害。可供作为医药上可接受载体的材料的一些实例包括: (1) 糖类,例如乳糖、葡萄糖与蔗糖; (2) 淀粉,例如玉米淀粉与马铃薯淀粉; (3) 纤维素与其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和纤维素醋酸酯; (4) 粉末化的黄耆胶; (5) 麦芽; (6) 明胶; (7) 滑石; (8) 赋形剂,例如可可脂与栓剂蜡; (9) 油类,例如花生油、蓖麻油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油与大豆油; (10) 二醇类,例如丙二醇; (11) 多元醇类,例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇与聚乙二醇; (12) 酯类,例如油酸乙酯与月桂酸乙酯; (13) 琼脂; (14) 缓冲剂,例如氢氧化镁与氢氧化铝; (15) 藻酸; (16) 无热原水; (17) 等张盐水; (18) 林格氏溶液; (19) 乙醇; (20) 磷酸盐缓冲溶液; 及 (21) 其他用于药物制剂的无毒性可相容物质。

[0037] 术语“预防性”或“治疗性”治疗为本领域普通技术人员认可的术语,是指将药物给予宿主。如果在临床显现不希望的病况 (例如,宿主动物的疾病或其他不希望的状态) 之前进行给药,则该项治疗为预防性,即保护宿主不会发展成该不希望的病况,而如果在临床显现不希望病况之后进行给药,则该项治疗为治疗性 (即欲降低、改善或维持现存的不希望病况或由其产生的副作用)。

[0038] 术语“无热原 (pyrogen-free)”引述组合物时,意指不含有其含量会在经该组合物给药的个体中导致有害作用 (例如,刺激、发热、炎症、腹泻、呼吸性窘迫、内毒素性休克等) 的组合物。例如,该术语意欲包括不含 (或实质上不含) 诸如 (例如) 脂多糖 (LPS) 等内毒素的组合物。

[0039] 细胞的“复制寿命 (replicative lifespan)”意指由个别“母本细胞”所产生的子

细胞数目。另一方面,“时间性老化”或“时间性寿命”意指一群非分裂中的细胞当被剥夺养分时仍保持存活的时间长度。“增加细胞寿命”或“延长细胞寿命”当应用于细胞或生物体时,意指增加由单一细胞所产生的子细胞数目;增加细胞或生物体对抗压力及和损伤(例如对 DNA、蛋白质的损伤)战斗的能力;和/或增加细胞或生物体可于特别条件,例如压力(如热休克、渗透压力、高能量照射、化学诱导压力、DNA 损伤、不适当的盐水平、不适当的氮水平或不充足的营养物水平)下存活或以已活的状态存在更较长时间的能力。使用本文中所述的方法,寿命可增加至少约 20%、30%、40%、50%、60%,或介于 20%至 70%、30%至 60%、40%至 60%或以上。

[0040] “瑟土因-活化性化合物”(sirtuin-activating compound)意指使瑟土因蛋白质水平增加,和/或增加瑟土因蛋白质至少一种活性的化合物。在例举性具体实施方案中,瑟土因-活化性化合物可使瑟土因蛋白质的至少一种生物活性,增加至少约 10%、25%、50%、75%、100%或以上。瑟土因蛋白质的例举性生物活性包括(例如)组蛋白与 p53 的脱乙酰基化;延长寿命;增加基因组的稳定性;沉默转录作用;及调控母本细胞与子代细胞间的经氧化蛋白质的分离。

[0041] “瑟土因-抑制性化合物”意指使瑟土因蛋白质水平减少,和/或减低瑟土因蛋白质至少一种活性的化合物。在例举性具体实施方案中,瑟土因-抑制性化合物可使瑟土因蛋白质的至少一种生物活性减低至少约 10%、25%、50%、75%、100%或以上。瑟土因蛋白质的例举性生物活性包括(例如)组蛋白与 p53 的脱乙酰基化;延长寿命;增加基因组的稳定性;沉默转录作用;及调控母本细胞与子代细胞间之经氧化蛋白质的分离。

[0042] “瑟土因-调节性化合物”意指如本文中所述结构式(I)-(VI)的化合物。在例举性具体实施方案中,瑟土因-调节性化合物可增量调节(例如活化或刺激)、减量调节(例如抑制或压制)或不然改变瑟土因蛋白质的功能特性或生物活性。瑟土因-调节性化合物可作用于直接或间接调节瑟土因蛋白质。在某些具体实施方案中,瑟土因-调节性化合物可为瑟土因-活化性化合物或瑟土因-抑制性化合物。

[0043] “瑟土因蛋白质”意指瑟土因脱乙酰基酶蛋白家族(或优选指 sir2 家族)的成员,包括酵母 Sir2(GenBank 登录编号 P53685)、秀丽隐杆线虫 Sir-2.1(GenBank 登录编号 NP_501912)及人类 SIRT1(GenBank 登录编号 NM_012238 与 NP_036370(或 AF083106))与 SIRT2(GenBank 登录编号 NM_012237、NM_030593、NP_036369、NP_085096 与 AF083107)蛋白质。其他家族成员包括四种称作“HST 基因”(Sir2 的同系物)的额外酵母类-Sir2 基因 HST1、HST2、HST3 与 HST4,及五种其他人类同系物 hSIRT3、hSIRT4、hSIRT5、hSIRT6 与 hSIRT7(布拉赫曼(Brachmann)等人(1995)Genes Dev. 9:2888 及弗瑞伊等人(1999)BBRC 260:273)。优选的瑟土因是相较于与 SIRT2,和 SIRT1(即 hSIRT1)和/或 Sir2 共有更多相似性的那些,例如具有至少一部份存在于 SIRT1 而不存在于 SIRT2 的 N-末端序列的那些瑟土因,例如 SIRT3 所具有的。

[0044] “SIRT1 蛋白质”意指瑟土因脱乙酰基酶的 sir2 家族的成员。在一项具体实施方案中,SIRT1 蛋白质包括酵母 Sir2(GenBank 登录编号 P53685)、秀丽隐杆线虫 Sir-2.1(GenBank 登录编号 NP_501912)、人类 SIRT1(GenBank 登录编号 NM_012238 或 NP_036370(或 AF083106))与人类 SIRT2(GenBank 登录编号 NM_012237、NM_030593、NP_036369、NP_085096 或 AF083107)蛋白质,及其同等物与片段。在另一项具体实施方案

中, SIRT1 蛋白质包括那些包含一段由 (或实质上由) 列示于 GenBank 登录编号 NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369 或 P53685 的氨基酸序列所组成的序列的多肽。SIRT1 蛋白质包括那些包含全长或一部份列示于 GenBank 登录编号 NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369 或 P53685 的氨基酸序列; 列示于 GenBank 登录编号 NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369 或 P53685 而具有 1 至约 2、3、5、7、10、15、20、30、50、75 或更多保守性氨基酸取代的氨基酸序列; 与 GenBank 登录编号 NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369 或 P53685 具有至少 60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 同一性的氨基酸序列的多肽, 及其功能性片段。本发明的多肽也包括 GenBank 登录编号 NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369 或 P53685 的同系物 (直系同源与旁系同源)、变体或片段。

[0045] “SIRT3 蛋白质”意指瑟土因脱乙酰基酶蛋白家族的成员, 和 / 或指 SIRT1 蛋白质的同系物。在一项具体实施方案中, SIRT3 蛋白质包括人类 SIRT3 (GenBank 登录编号 AAH01042、NP_036371 或 NP_001017524) 与小鼠 SIRT3 (GenBank 登录编号 NP_071878) 蛋白质, 及其同等物与片段。在另一项具体实施方案中, SIRT3 蛋白质包括那些包含一段由 (或实质上由) 列示于 GenBank 登录编号 AAH01042、NP_036371、NP_001017524 或 NP_071878 的氨基酸序列所组成的序列的多肽。SIRT3 蛋白质包括那些包含全长或一部份列示于 GenBank 登录编号 AAH01042、NP_036371、NP_001017524 或 NP_071878 的氨基酸序列; 列示于 GenBank 登录编号 AAH01042、NP_036371、NP_001017524 或 NP_071878 而具有 1 至约 2、3、5、7、10、15、20、30、50、75 或更多保守性氨基酸取代的氨基酸序列; 与 GenBank 登录编号 AAH01042、NP_036371、NP_001017524 或 NP_071878 具有至少 60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 同一性的氨基酸序列的多肽, 及其功能性片段。本发明的多肽也包括 GenBank 登录编号 AAH01042、NP_036371、NP_001017524 或 NP_071878 的同系物 (直系同源与旁系同源)、变体或片段。在另一项具体实施方案中, SIRT3 蛋白质包括通过将 SIRT3 蛋白质以线粒体基质加工肽酶 (MPP) 和 / 或线粒体中间物加工肽酶 (MIP) 裂解而产生的片段。

[0046] 术语“全身性给药”、“全身地给药”、“周边性给药”及“周边地给药”为本领域所认知的, 指主体组合物、治疗剂或其他物质除了直接进入中枢神经系统以外的给药方式, 以使其能进入患者全身, 而因此进行代谢作用及其他类似过程。

[0047] 术语“治疗剂”为本领域所认知的, 是指任何其为生物学上、生理上或药理学上具活性, 可于个体内局部或全身性作用的化学部份。该术语也意指任何欲用于诊断、治愈、减轻、治疗或预防疾病, 或用于增进动物或人体所希望的身体或精神发育和 / 或状况的物质。

[0048] 术语“治疗功效”为本领域所认知的, 是指动物 (特别是哺乳动物, 且更特别地为人类) 体中由药理学上具活性的物质产生的局部或全身性功效。短语“治疗上有效量”意指, 使物质能以可应用至任何治疗的合理助益 / 危险比例下, 产生某种所希望的局部或全身功效的量。此类物质的治疗上有效量将随欲受治疗的个体与疾病状况、个体的体重与年龄、疾病状况的严重度、给药方式等而有所变化, 其可由本领域普通技术人员决定。例如, 本文所述的某些组合物可以, 在可应用至此类治疗的合理助益 / 危险比例下, 以产生所希望功效的足够量来进行给药。

[0049] “治疗”某一病况或疾病是指, 治愈以及改善该病况或疾病的至少一种症状。

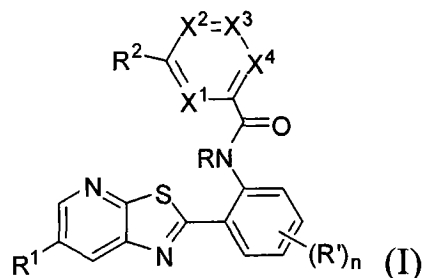
[0050] 术语“视力损伤”意指视力减弱,其在进行治疗时(例如手术)往往仅部份可恢复或不可恢复。特别严重的视力损伤称为“眼盲”或“视力丧失”,其意指视力完全丧失、视力变差大于 20/200 无法经由矫正镜片改善,或视野少于 20 度直径(10 度半径)。

[0051] 2. 瑟土因调节剂

[0052] 于一方面,本发明提供用于治疗 and / 或预防许多各种疾病与失调症,包括例如与老化或压力有关的疾病或失调症、糖尿病、肥胖、神经变性性疾病、眼部疾病与失调症、心血管疾病、血液凝结失调症、炎症、癌症和 / 或潮红等的新型瑟土因 - 调节性化合物。增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物也可以用于治疗个体中会因增加线粒体活性而获益的疾病或失调症,用于增进肌肉机能、用于增加肌肉 ATP 水平或用于治疗或预防与缺氧或缺血相关的肌肉组织损伤。本文中所揭示的其他化合物可适用于药物组合,和 / 或一或多种本文中所揭示的方法。

[0053] 在一项具体实施方案中,本发明的瑟土因 - 调节性化合物由结构式 (I) 表示:

[0054]



[0055] 或其盐类,其中:

[0056] X¹ 至 X⁴ 中的两个选自 -CR* - 及 -N -;

[0057] X¹ 至 X⁴ 中的其他二个为 -CR* -;

[0058] R¹ 为增溶基 (solubilizing group);

[0059] R² 为任选经低碳数烷基、低碳数烷氧基、卤素、腈或 -CF₃ 取代的苯基基团;或 R² 为含有 N 杂原子与任选地选自 N、O 或 S 的第二杂原子的 5- 至 6- 员杂环,其中该杂环任选经甲基或卤素取代;

[0060] R* 每次出现时独立地选自 -H、低碳数烷基或卤素;

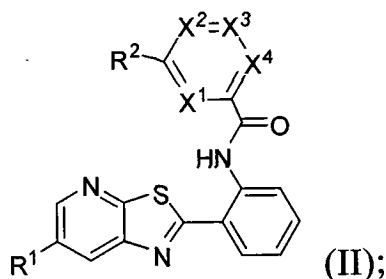
[0061] R 为 -H 或 -CH₃;

[0062] R' 为 -CH₃ 或卤素;且

[0063] n 为 0-4 的整数。

[0064] 代表性地, R 为 -H 且 n 为 0, 以使具结构式 (I) 的化合物由结构式 (II) 表示:

[0065]



[0066] 或其盐类。

[0067] 具有结构式 (I) 与 (II) 化合物的优选值如下：

[0068] X^1 至 X^4 中的两个选自 $-CR^*-$ 及 $-N-$ ；

[0069] X^1 至 X^4 中的其他二个为 $-CR^*-$ ；

[0070] R^* 每次出现时独立地选自 $-H$ 、低碳数烷基或卤素；

[0071] R^1 为增溶基；且

[0072] R^2 选自任选经一或多个独立地选自 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 及 $-CF_3$ 的取代基取代的苯基基团，且当 X^1 至 X^4 各为 $-CR^*-$ 时， R^2 额外地选自含有 N 杂原子与任选地选自 N、O 或 S 的第二杂原子的 5- 至 6- 员杂环，其中该杂环任选经甲基取代。

[0073] 在某些具体实施方案中， X^1 至 X^4 均为 $-CR^*-$ 。在其他具体实施方案中， X^1 至 X^4 其中一个为 $-N-$ 且其余为 $-CR^*-$ 。在某些具体实施方案中， X^1 至 X^4 中的两个为 $-N-$ 且其余为 $-CR^*-$ 。在某些具体实施方案中， X^1 至 X^4 中的两个为 $-N-$ ， X^1 与 X^2 为 $-N-$ 。在某些具体实施方案中， X^1 至 X^4 中的两个为 $-N-$ ， X^1 与 X^4 为 $-N-$ 。在某些具体实施方案中，当 X^1 至 X^4 其中一个为 $-N-$ 时， X^1 为 $-N-$ 。在某些具体实施方案中， R^* 为 H。

[0074] 在某些具体实施方案中，例如当 X^1 至 X^4 均为 $-CR^*-$ 时， R^2 选自苯基、氟苯基、二氟苯基、氯苯基、甲基噻唑基、嘧啶基、吡啶基及吡唑基。在某些此类具体实施方案中， R^2 选自苯基、氟苯基、二氟苯基、氯苯基、2- 甲基噻唑 -4- 基、吡啶基及吡唑 -1- 基。优选， R^2 为苯基或吡啶基。

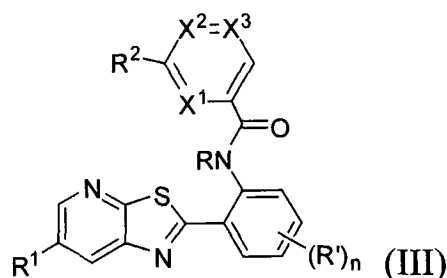
[0075] 在某些具体实施方案中， R^1 为 $-CH_2-R^3$ ，且 R^3 为任选经一或多个选自 C_1-C_4 烷基、氨基、卤素、甲氧基及甲氧基 $-C_1-C_4$ - 烷基的取代基取代的含氮杂环。在这些具体实施方案中， X^1 至 X^4 及 R^2 可具有前述的任一值。在某些此类具体实施方案中， R^2 为苯基、吡啶基或 3- 氟苯基； X^2 与 X^3 为 $-CR^*-$ 且 X^1 与 X^4 独立地选自 $-CR^*-$ 或 $-N-$ ；或二者。

[0076] 在某些具体实施方案中， R^1 为 $-CH_2-R^3$ ，且 R^3 选自哌嗪 (piperazin)-1- 基、4-(甲氧基乙基 - 哌嗪 -1- 基、3,5- 二甲基哌嗪 -1- 基、吗啉 (morpholin)-4- 基、哌啶 -1- 基、4- 氨基哌啶 -1- 基、吡咯烷 -1- 基、3- 氟吡咯烷 -1- 基、 $-NH-$ (吡咯烷 -3- 基) 及 1,4- 二氮 - 双环 [2.2.1] 庚 -1- 基。在这些具体实施方案中， X^1 至 X^4 及 R^2 可具有前述之任一值，但代表性地 R^2 为苯基、吡啶基或 3- 氟苯基； X^2 与 X^3 为 $-CH-$ 且 X^1 与 X^4 独立地选自 $-CH-$ 或 $-N-$ ；或二者。

[0077] 在某些此类具体实施方案中， R^3 选自 4-(甲氧基乙基)- 哌嗪 -1- 基、吗啉 -4- 基、哌啶 -1- 基及 4- 氨基哌啶 -1- 基。当 R^3 具有这些值时， R^2 代表性地为苯基、3- 氟苯基或吡啶基。又，代表性地 X^2 与 X^3 为 $-CH-$ 且 X^1 与 X^4 独立地选自 $-CH-$ 或 $-N-$ 。在特别的具体实施方案中， X^1 与 X^4 独立地选自 $-CH-$ 或 $-N-$ ； X^2 与 X^3 为 $-CH-$ ； R^2 为苯基、3- 氟苯基或吡啶基；且 R^1 为 $-CH_2-R^3$ ，其中 R^3 选自 4-(甲氧基乙基)- 哌嗪 -1- 基、吗啉 -4- 基、哌啶 -1- 基及 4- 氨基哌啶 -1- 基。

[0078] 在某些具体实施方案中，由结构式 (I) 所包含的瑟土因 - 调节性化合物由结构式 (III) 表示：

[0079]



[0080] 或其盐类,其中:

[0081] X^1 至 X^3 其中一个选自 $-\text{CH}-$ 及 $-\text{N}-$;

[0082] X^1 至 X^3 中的其他二个为 $-\text{CH}-$;

[0083] R^1 为增溶基;

[0084] R^2 为任选经甲基、卤素或 $-\text{CF}_3$ 取代的苯基基团,或 R^2 为含有 N 杂原子与任选地选自 N、O 或 S 的第二杂原子的 5- 至 6- 员杂环,其中该杂环任选经甲基或卤素取代;

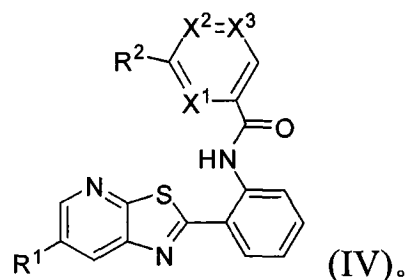
[0085] R 为 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$;

[0086] R' 为 $-\text{CH}_3$ 或卤素;且

[0087] n 为 0-4 的整数。

[0088] 代表性地, R 为 $-\text{H}$ 且 n 为 0,以使具结构式 (III) 的化合物由结构式 (IV) 表示:

[0089]



[0090] 具结构式 (III) 及 (IV) 的化合物中的优选值如下:

[0091] X^1 至 X^3 中的一个选自 $-\text{CH}-$ 及 $-\text{N}-$;

[0092] X^1 至 X^3 中的其他二个为 $-\text{CH}-$;

[0093] R^1 为增溶基;且

[0094] R^2 选自苯基或氟苯基,且当 X^1 至 X^3 各为 $-\text{CH}-$ 时, R^2 额外地选自含有 N 杂原子与任选地选自 N、O 或 S 的第二杂原子的 5- 至 6- 员杂环,其中该杂环任选经甲基取代。

[0095] 在某些具体实施方案中, X^1 至 X^3 均为 $-\text{CH}-$ 。在其他具体实施方案中, X^1 至 X^3 中的一个为 $-\text{N}-$ 且其余为 $-\text{CH}-$ 。代表性地, X^1 至 X^3 中的一个为 $-\text{N}-$, X^1 为 $-\text{N}-$ 。

[0096] 在某些具体实施方案中,例如当 X^1 至 X^3 均为 $-\text{CH}-$ 时, R^2 选自苯基、氟苯基、甲基噻唑基、嘧啶基、吡啶基及吡唑基。在某些此类具体实施方案中, R^2 选自苯基、氟苯基、2- 甲基噻唑 -4- 基、吡啶基及吡唑 -1- 基。优选, R^2 为苯基或吡啶基。

[0097] 在某些具体实施方案中, R^1 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^3$, 且 R^3 为任选经一或多个选自 C_1-C_4 烷基、氨基、卤素、甲氧基及甲氧基 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ - 烷基的取代基取代的含氮杂环。在这些具体实施方案中, X^1 至 X^3 及 R^2 可具有前述的任一值。在某些此类具体实施方案中, R^2 为苯基、吡啶基或 3- 氟苯基; X^2 与 X^3 为 $-\text{CH}-$ 且 X^1 为 $-\text{CH}-$ 或 $-\text{N}-$; 或二者。

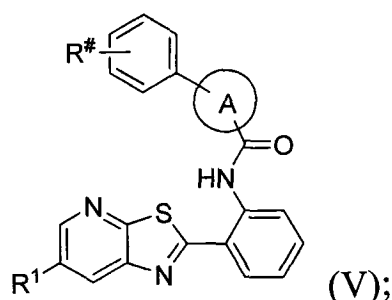
[0098] 在某些具体实施方案中, R^1 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^3$, 且 R^3 选自哌嗪 -1- 基、4- (甲氧基乙基 - 哌

嗪-1-基、3,5-二甲基哌嗪-1-基、吗啉-4-基、哌啶-1-基、4-氨基哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、3-氟吡咯烷-1-基、-NH-(吡咯烷-3-基)及1,4-二氮-双环[2.2.1]庚-1-基。在这些具体实施方案中, X^1 至 X^3 及 R^2 可具有前述的任一值,但代表性地 R^2 为苯基、吡啶基或3-氟苯基; X^2 与 X^3 为 -CH- 且 X^1 为 -CH- 或 -N- ;或二者。

[0099] 在某些此类具体实施方案中, R^3 选自 4-(甲氧基乙基)-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、哌啶-1-基及 4-氨基哌啶-1-基。当 R^3 具有这些值时, R^2 代表性地为苯基、3-氟苯基或吡啶基。又,代表性地 X^2 与 X^3 为 -CH- 且 X^1 为 -CH- 或 -N-。在特别的具体实施方案中, X^1 为 -CH- 或 -N- ; X^2 与 X^3 为 -CH- ; R^2 为苯基、3-氟苯基或吡啶基 ;且 R^1 为 $-\text{CH}_2-\text{R}^3$, 其中 R^3 选自 4-(甲氧基乙基)-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、哌啶-1-基及 4-氨基哌啶-1-基。

[0100] 在另一项具体实施方案中,本发明的瑟土因-调节性化合物由结构式 (V) 表示:

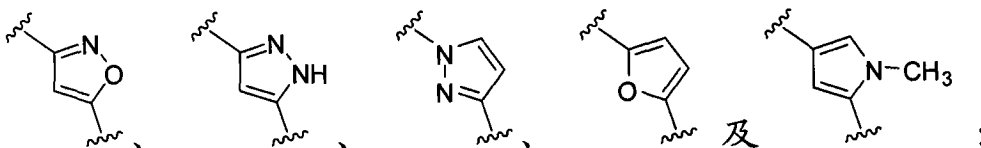
[0101]



[0102] 或其盐类,其中:

[0103] 环 A 选自:

[0104]

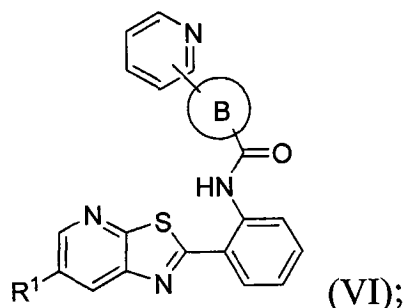


[0105] R^1 为增溶基 ;且

[0106] $R^\#$ 为 -H 或 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 。

[0107] 在又另一项具体实施方案中,本发明的瑟土因-调节性化合物由结构式 (VI) 表示:

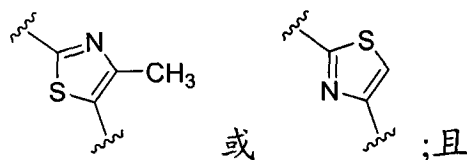
[0108]



[0109] 或其盐类,其中:

[0110] 环 B 选自:

[0111]



[0112] R^1 为增溶基。

[0113] 对于结构式 (V)–(VI) 的优选增溶基,与如前述对于结构式 (I)–(IV) 中的相同。

[0114] 本发明的化合物(包括本发明的新化合物)也可用于本文所述的方法。

[0115] 本发明的瑟土因-调节性化合物有利地调节瑟土因蛋白质的水平和/或活性,特别是瑟土因蛋白质的脱乙酰基酶活性。

[0116] 分别地或除了前述性质以外,本发明的某些瑟土因-调节性化合物在该化合物有效调节瑟土因蛋白质(例如,SIRT1 和/或 SIRT3 蛋白质)的脱乙酰基活性的浓度下,实质上不具有下列一或多种活性:抑制 PI3- 激酶、抑制糖醛还原酶(aldo reductase)、抑制酪氨酸激酶、转活化(transactivate)EGFR 酪氨酸激酶、冠状动脉扩张或解痉活性。

[0117] 烷基为完全饱和的直链、支链或环状非芳族烃。代表性地,直链或支链烷基基团具有 1 至约 20 个碳原子(优选为 1 至约 10 个),而环状烷基基团具有 3 至约 10 个碳原子(优选为 3 至约 8 个)。直链与支链烷基基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、第二-丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基及辛基。C1-C4 直链或支链烷基基团也称为“低碳数烷基”基团。

[0118] 芳族基团(芳基)包括碳环类芳族基团例如苯基、萘基与蒽基,及杂芳基基团例如咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡喃基、吡唑基、吡咯基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基与四唑基。

[0119] 芳族基团也包括稠合多环芳族环系,其中碳环类芳族环或杂芳基环为经稠合至一或多个其他杂芳基环。实例包括苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基及异吲哚基。

[0120] 位于烷基或芳基基团(碳环类与杂芳基)上的适宜取代基,实质上不会干扰所揭示化合物可具有的一或多种本文中所揭示特性。当具有某一取代基的化合物相较于不具有该取代基的化合物,其特性规模减小超过约 50% 时,则该取代基实质上干扰化合物的特性。适宜取代基的实例包括 -OH、卤素(-Br、-Cl、-I 与 -F)、-OR^a、-O-COR^a、-COR^a、-C(O)R^a、-CN、-NO₂、-COOH、-COOR^a、-OCO₂R^a、-C(O)NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、-SO₃H、-NH₂、-NHR^a、-N(R^aR^b)、-COOR^a、-CHO、-CONH₂、-CONHR^a、-CON(R^aR^b)、-NHCOR^a、-NRCOR^a、-NHCONH₂、-NHCONR^aH、-NHCON(R^aR^b)、-NR^cCONH₂、-NR^cCONR^aH、-NR^cCON(R^aR^b)、-C(=NH)-NH₂、-C(=NH)-NHR^a、-C(=NH)-N(R^aR^b)、-C(=NR^c)-NH₂、-C(=NR^c)-NHR^a、-C(=NR^c)-N(R^aR^b)、-NH-C(=NH)-NH₂、-NH-C(=NH)-NHR^a、-NH-C(=NH)-N(R^aR^b)、-NH-C(=NR^c)-NH₂、-NH-C(=NR^c)-NHR^a、-NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b)、-NR^dH-C(=NH)-NH₂、-NR^d-C(=NH)-NHR^a、-NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b)、-NR^d-C(=NR^c)-NH₂、-NR^d-C(=NR^c)-NHR^a、-NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b)、-NHNH₂、-NHNHR^a、-NHR^aR^b、-SO₂NH₂、-SO₂NHR^a、-SO₂NR^aR^b、-CH=CHR^a、-CH=CR^aR^b、-CR^c=CR^aR^b、CR^c=CHR^a、-CR^c=CR^aR^b、-CCR^a、-SH、-SO_kR^a(k 为 0、1 或 2)、-S(O)_kOR^a(k 为 0、1 或 2) 及 -NH-C(=NH)-NH₂。R^a-R^d 均独立地为任选取代的基团,选自脂族、苯甲基或芳族基团,优选烷基、苯甲基或芳基基团。位于 R^a-R^d 上的任选取代基选自 NH₂、NH(C₁₋₄ 脂族)、N(C₁₋₄ 脂族)₂、卤素、C₁₋₄

脂族、OH、O(C₁₋₄ 脂族)、NO₂、CN、CO₂H、CO₂(C₁₋₄ 脂族)、O(卤基 C₁₋₄ 脂族) 或卤基 C₁₋₄ 脂族, 其中各前述的 C₁₋₄ 脂族基团未经取代。此外, -NR^aR^b, 一起, 也可形成经取代或未经取代的非芳族杂环基团。经取代的脂族或经取代的芳基基团可具有一个以上的取代基。

[0121] 位于芳基环上的代表性取代基选自增溶基, 卤素; -R^o; -OR^o; -SR^o; 1,2- 亚甲二氧基; 1,2- 亚乙二氧基; 任选经 R^o 取代的苯基 (Ph); 任选经 R^o 取代的 -O(Ph); -(CH₂)₁₋₂(Ph), 任选经 R^o 取代; -CH=CH(Ph), 任选经 R^o 取代; -NO₂; -CN; -N(R^o)₂; -C(O)C(O)R^o; -C(O)CH₂C(O)R^o; -CO₂R^o; -C(O)R^o; -S(O)₂R^o; -SO₂N(R^o)₂; -S(O)R^o; -NR^oSO₂N(R^o)₂; -NR^oSO₂R^o; -C(=S)N(R^o)₂; 或 -C(=NH)-N(R^o)₂; 或其中 R^o 每次出现时独立地选自氢、任选经取代的 C₁₋₆ 脂族、未经取代的 5-6 员杂芳基或杂环、苯基、-O(Ph) 或 -CH₂(Ph), 或者 (尽管如前述之定义) R^o 独立出现两次时 (位于相同取代基或不同取代基上) 与各 R^o 基团所键结的原子一起形成具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫杂原子的 3-8- 员环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。位于 R^o 的脂族基团上的任选取代基选自 NH₂、NH(C₁₋₄ 脂族)、N(C₁₋₄ 脂族)₂、卤素、C₁₋₄ 脂族、OH、O(C₁₋₄ 脂族)、NO₂、CN、CO₂H、CO₂(C₁₋₄ 脂族)、O(卤基 C₁₋₄ 脂族) 或卤基 C₁₋₄ 脂族, 其中各前述的 R^o 的 C₁₋₄ 脂族基团未经取代。

[0122] 本发明设想的取代基与变体的组合, 是会形成稳定化合物的那些。如用于本文, 术语“稳定的”意指化合物拥有足以令其制造的稳定性, 且可使该化合物的完整性维持一段, 可用于本文中所详述目的的足够时间。

[0123] 如用于本文, “增溶基”为具有足以促进或增加其中有包括该基团的化合物的水溶解度 (当相较于不包括该基团的类似化合物时) 的亲水性特征部份。亲水性特征可通过任何方式实现, 例如通过包括可在用以形成带电荷部份的条件下 (例如, 羧酸、磺酸、磷酸、胺类等) 离子化的官能基; 其包括永久性电荷的基团 (例如季铵基); 和 / 或杂原子或杂原子基团 (例如 O、S、N、NH、N-(CH₂)_y-R^a、N-(CH₂)_y-C(O)R^a、N-(CH₂)_y-C(O)OR^a、N-(CH₂)_y-S(O)₂R^a、N-(CH₂)_y-S(O)₂OR^a、N-(CH₂)_y-C(O)NR^aR^a 等, 其中 R^a 选自氢、低碳数烷基、低碳数环烷基、(C6-C14) 芳基、苯基、萘基、(C7-C20) 芳基烷基及苯甲基, 其中 R^a 为任选经取代; 且 y 为介于 0 至 6 的整数)、任选取代的杂环基团 (例如 -(CH₂)_n-R^b、-(CH₂)_n-C(O)-R^b、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-R^b, 其中 R^b 选自任选取代的饱和单环杂环、任选经取代的饱和双环稠合杂环、任选经取代的饱和双环螺杂环、任选经取代的杂芳基及任选取代的部份经取代的非芳基杂环; 且 n 为介于 0 至 2 的整数)。应了解, 存在于 R^a 或 R^b 上的取代基并不需要较其包含于本发明范围内的未经取代的相对部份促进或增加水溶解度。所需要的是使此类取代基不会显著逆转由未经取代的 R^a 或 R^b 部份所带来的水溶解度的增加。

[0124] 在一项具体实施方案中, 增溶基使缺乏该增溶基的相应化合物的水溶解度增加至少 5- 倍, 优选至少 10- 倍, 更优选至少 20- 倍且最优选至少 50- 倍。

[0125] 在一优选的具体实施方案中, 增溶基为具有下式的部份: -(CH₂)_n-R¹⁰⁰-N(R¹⁰¹)(R¹⁰¹), 其中:

[0126] n 选自 0、1 或 2;

[0127] R¹⁰⁰ 选自键、-C(O)- 或 -O(CH₂)_n; 且

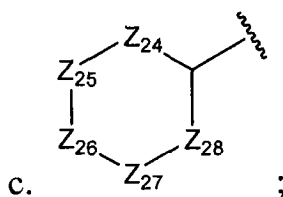
[0128] 各 R¹⁰¹ 独立地选自:

[0129] a. 氢;

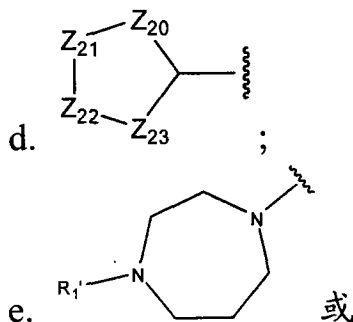
[0130] b. C₁-C₄ 直链或支链烷基, 其中该烷基任选地经卤基、CN、OH、O-(C₁-C₄ 直链或支链

烷基)、N(R₁') (R₁') 或=O 取代;

[0131]

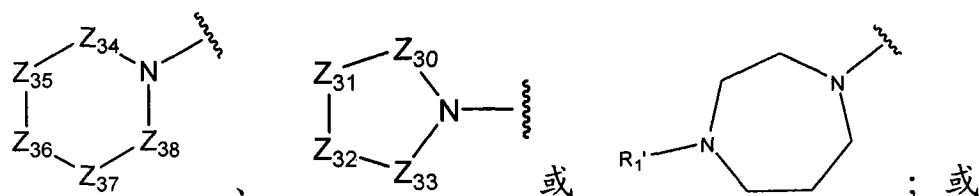


[0132]



[0133] f. 二个 R¹⁰¹ 部份共同与其所键结的氮原子一起形成环结构

[0134]



[0135] g. 二个 R¹⁰¹ 部份共同与其所键结的氮原子一起形成含有 1 至 3 个额外 N 原子的 5- 员杂芳基环, 其中该杂芳基环任选地经 R₁' 取代;

[0136] 其中:

[0137] 各 Z 独立地选自 -O-、-S-、-NR₁' - 或 -C(R⁵⁰) (R⁵⁰)-, 其中:

[0138] Z₂₀、Z₂₁、Z₂₂ 及 Z₂₃ 中至少三个为 -C(R⁵⁰) (R⁵⁰)-;

[0139] Z₂₄、Z₂₅、Z₂₆、Z₂₇ 及 Z₂₈ 中至少三个为 -C(R⁵⁰) (R⁵⁰)-;

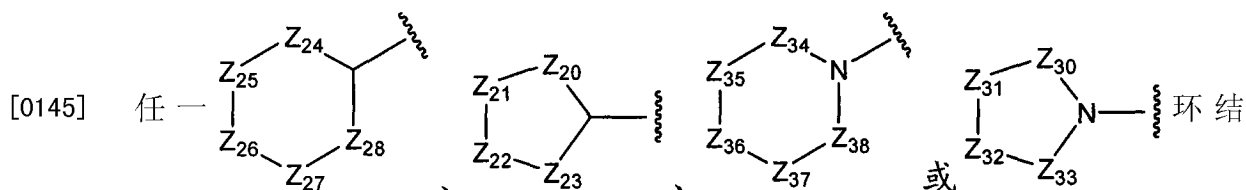
[0140] Z₃₀、Z₃₁、Z₃₂ 及 Z₃₃ 中至少四个为 -C(R⁵⁰) (R⁵⁰)-; 且

[0141] Z₃₄、Z₃₅、Z₃₆、Z₃₇ 及 Z₃₈ 中至少四个为 -C(R⁵⁰) (R⁵⁰)-

[0142] 各 R₁' 独立地选自氢或 C₁-C₃ 直链或支链烷基, 任选地经一或多个独立地选自卤基、-CN、-OH、-OCH₃、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂ 或=O 的取代基取代;

[0143] 各 R⁵⁰ 独立地选自 R₁'、卤基、CN、OH、O-(C₁-C₄ 直链或支链烷基)、N(R₁') (R₁')、=CR₁'、SR₁'、=NR₁'、=NOR₁' 或=O;

[0144] 任何二个适宜的非环状 R⁵⁰ 任选地直接, 或经由 C₁ 至 C₂ 亚烷基 (alkylene)、亚烯基 (alkenylene) 或烷二亚基桥 (alkanediylidene) 彼此键结, 而产生双环稠合或螺环; 且



构, 任选地经苯并稠合或稠合至单环杂芳基而产生双环。

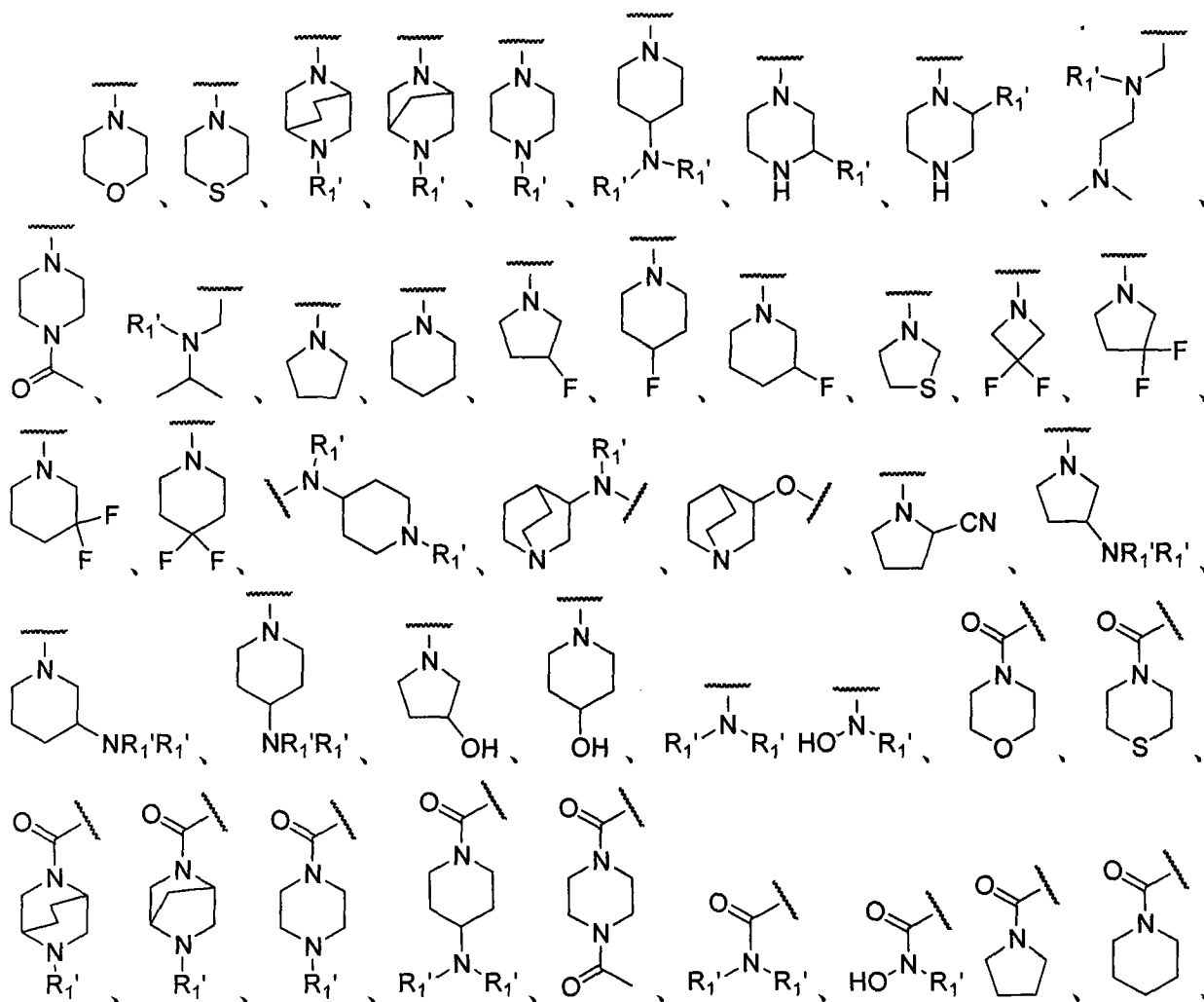
[0146] 为求清楚,术语“C₁至C₂亚烷基、亚烯基或烷二亚基桥 (alkanediylidenebridge)”意指多价结构 -CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=、=CH-、-CH=CH- 或 =CH-CH=。任选地彼此键结的二个 R⁵⁰ 部份,可位于相同碳原子或不同碳原子上。前者产生螺双环,而后者产生稠合双环。对本领域普通技术人员显而易见的是,当二个 R⁵⁰ 彼此键结而形成环(直接或经由前述其中一种桥连)时,将会失去位于各 R⁵⁰ 上的一或多个末端氢原子。于是,可用于形成环的“适宜的非环 R⁵⁰”部份,为包含至少一个末端氢原子的非环状 R⁵⁰。

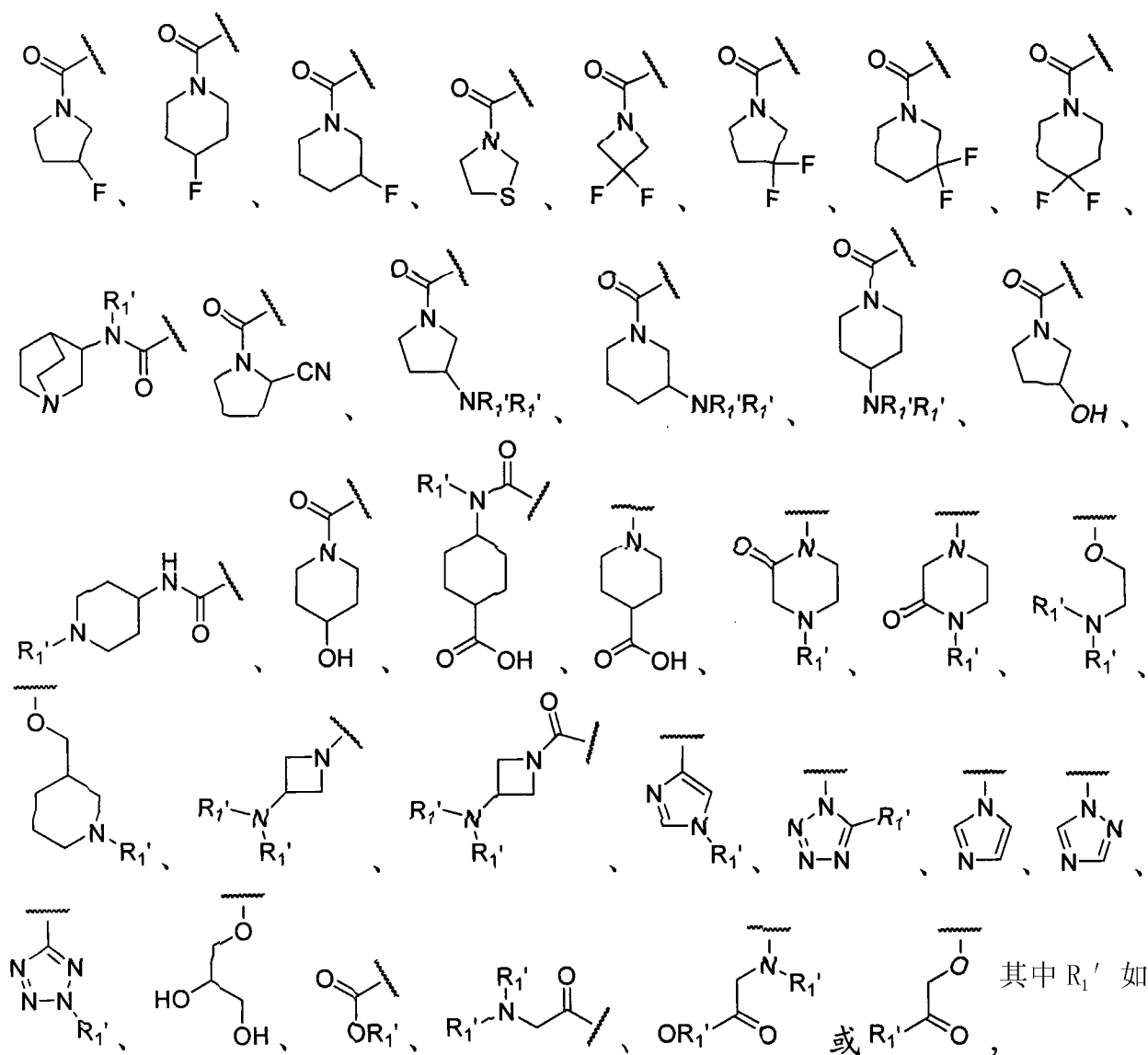
[0147] 在另一优选具体实施方案中,增溶基为具有下式的部份:-(CH₂)_n-O-R¹⁰¹,其中 n 及 R¹⁰¹ 如前述所定义。

[0148] 在另一优选具体实施方案中,增溶基为具有下式的部份:-(CH₂)_n-C(O)-R₁' ,其中 n 及 R₁' 如前述所定义。

[0149] 在另一项更优选的具体实施方案中,增溶基选自 -(CH₂)_n-R¹⁰²,其中 n 为 0、1 或 2,优选为 2;且 R¹⁰² 选自

[0150]





前述所定义。

[0151] 在某些特别的具体实施方案中,增溶基选自 2-二甲基氨基乙基氨基甲酰基、哌嗪-1-基羰基、哌嗪基甲基、二甲基氨基甲基、4-甲基哌嗪-1-基甲基、4-氨基哌啶-1-基甲基、4-氟哌啶-1-基甲基、吗啉基甲基、吡咯烷-1-基甲基、2-氧-4-苯基哌嗪-1-基甲基、4-苯基哌嗪-1-基甲基、3-氧哌嗪-1-基甲基、哌啶-1-基甲基、哌嗪-1-基乙基、2,3-二氧丙基氨基甲基、噻唑烷-3-基甲基、4-乙酰基哌嗪-1-基甲基、4-乙酰基哌嗪-1-基、吗啉基、3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基甲基、2H-四唑-5-基甲基、硫代吗啉-4-基甲基、1-氧硫代吗啉-4-基甲基、1,1-二氧硫代吗啉-4-基甲基、1H-咪唑-1-基甲基、3,5-二甲基哌嗪-1-基甲基、4-羟基哌啶-1-基甲基、N-甲基(1-乙酰基哌啶-4-基)-氨基甲基、N-甲基奎宁环-3-基-氨基甲基、1H-1,2,4-三唑-1-基甲基、1-甲基哌啶-3-基-氧基甲基或 4-氟哌啶-1-基。

[0152] 在某种程度上,没有包括在前述所列任何定义中的,术语“增溶基”也包括所揭示依附至 1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸(环丙沙星(ciprofloxacin))及其衍生物的 7-位置的部份,如揭示于 PCT 公开 W02005/026165、W0 2005/049602 与 W0 2005/033108,及欧洲专利公开 EP0343524、EP 0688772、EP 0153163、EP 0159174;以及于

美国专利公开 2006/0035891 中所描述的“水-增溶基”。将这些专利公开所揭示的内容均以引用方式纳入本文。

[0153] 本文中所揭示的化合物也包括经部份及完全氘化的变体。在某些具体实施方案中,存在有一或多个氘原子以供进行动力学研究。本领域普通技术人员可选择有此类氘原子存在的部位。

[0154] 本发明也包括本文所述瑟土因-调节性化合物的盐类,特别是医药上可接受的盐类。拥有充分酸性、充分碱性或该二性的官能基的本发明化合物,可和许多的无机碱类、及无机与有机酸类中的任一种形成盐类。或者,固有带电荷的化合物(例如具有季氮的化合物)可和适当反荷离子(例如,卤化物如溴化物、氯化物或氟化物,特别是溴化物)形成盐类。

[0155] 本文中所描述的化合物及其盐类也包括,化合物及其盐类的水合物(例如,半水合物、单水合物、二水合物、三水合物、四水合物)与溶剂合物。适用于制备溶剂合物与水合物的溶剂,一般可由本领域普通技术人员选用。

[0156] 化合物及其盐类可以非晶形,或结晶(包括共-结晶及多晶形)形式存在。

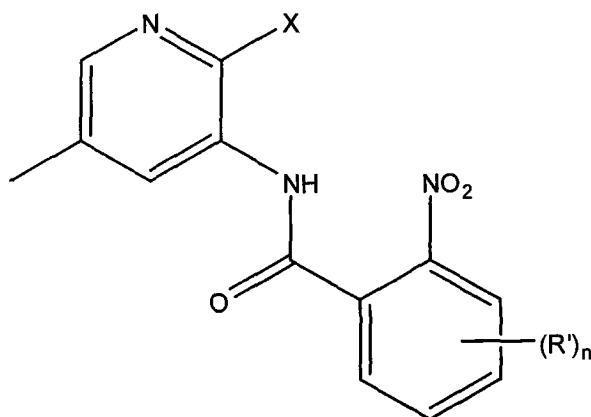
[0157] 一般用于形成酸加成盐的酸类为无机酸类,例如氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等类,及有机酸类例如 p- 甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、p- 溴苯基-磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、醋酸等类。此类盐类的实例包括硫酸盐、焦硫酸盐、酸式硫酸盐、亚硫酸盐、酸式亚硫酸盐、磷酸盐、单氢磷酸盐、二氢磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、反丁烯二酸盐、顺丁烯二酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、酞酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐等类。

[0158] 碱加成盐包括衍生自无机碱类,例如铵或碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等那些盐。此类可用于制备本发明盐类的碱类因此包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、碳酸钾等。

[0159] 根据另一具体实施方案,本发明提供制造前述所定义的瑟土因-调节性化合物的方法。这些化合物可使用已知技术合成得到。有利地,这些化合物可由容易获得的起始物料方便地合成得到。

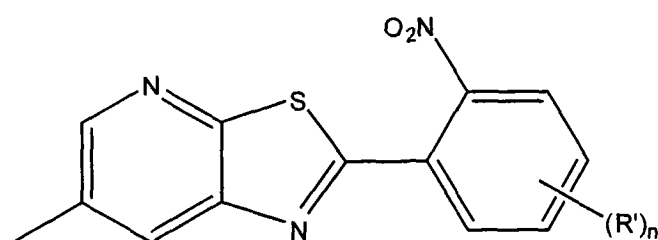
[0160] 一种制备本发明化合物的方法,包含将具下式的化合物:

[0161]



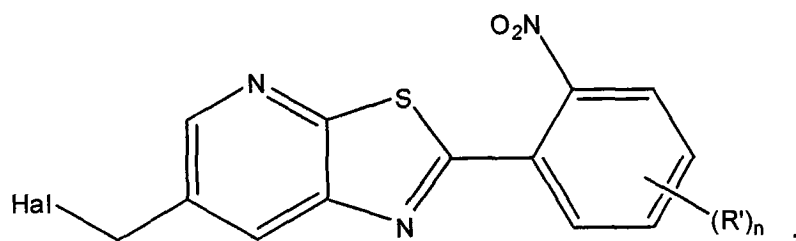
[0162] 其中 X 为离去基团（例如卤素如 Cl），与环 - 闭合剂，例如试剂反应而形成下列化合物：

[0163]



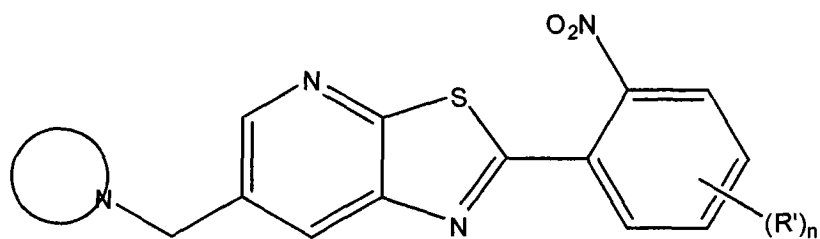
[0164] 将此化合物代表性地进行氯化或溴化（例如，与 N- 溴代琥珀酰亚胺），而形成下列化合物：

[0165]



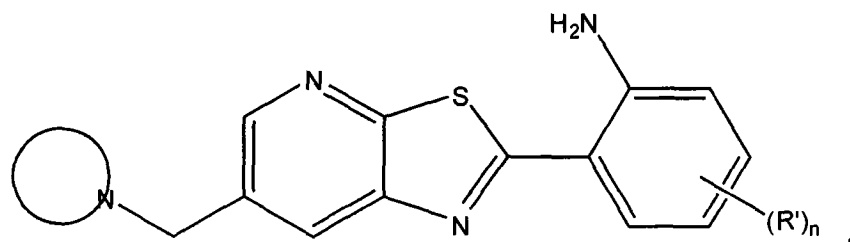
[0166] 其中 Hal 代表卤素，当然也可使用其他离去基团。然后将此化合物与任选经保护的含氮杂环（例如，任选经保护的 R^3 基团）反应，而形成下列化合物：

[0167]



[0168] 其中该含氮杂环任选地经取代，且任选地包括一或多个额外杂原子。将该化合物与适当的还原剂（例如铁粉）反应，而形成下列化合物：

[0169]



[0170] 接着将此化合物与 R^2 -取代的吡啶羧酸,或 R^2 -取代苯甲酸反应,及根据需要将其去保护而形成本发明化合物。

[0171] 可用于合成本文所述瑟土因-调节性化合物的合成化学转化作用与方法在本领域中是已知的,且包括,例如那些描述于 R. 拉洛克 (Larock),综合有机转化作用 (Comprehensive Organic Transformations) (1989); T.W. 格林能 (Greene) 与 P.G.M. 伍斯 (Wuts),有机合成的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis), 2d. Ed. (1991); L. 费瑟 (Fieser) 与 M. 费瑟,用于有机合成的费瑟与费瑟氏试剂 (Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis) (1994); 及 L. 派奎特 (Paquette),编著,有机合成试剂的百科全书 (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis) (1995) 中的作用与方法。

[0172] 在一例举性具体实施方案中,瑟土因-调节性化合物可能横跨细胞的胞质膜。例如,化合物可具有至少约 20%、50%、75%、80%、90% 或 95% 的细胞-可穿透性。

[0173] 本文所述的瑟土因-调节性化合物也可具有一或多种下列特征:化合物可实质上对细胞或个体为无毒性;化合物可为具 2000amu 或以下、1000amu 或以下的有机分子或小分子;化合物可于正常大气条件下具有至少为约 30 天、60 天、120 天、6 个月或 1 年的半衰期;化合物可于溶液中具有至少为约 30 天、60 天、120 天、6 个月或 1 年的半衰期;瑟土因-调节性化合物可于溶液中,较白藜芦醇 (resveratrol) 稳定至少约 50%、2 倍、5 倍、10 倍、30 倍、50 倍或 100 倍;瑟土因-调节性化合物可促进 DNA 修复因子 Ku70 的脱乙酰基化作用;瑟土因-调节性化合物可促进 RelA/p65 的脱乙酰基化作用;化合物可增加一般转换速率,及增强细胞对 TNF- 所诱发细胞凋亡的敏感性。

[0174] 在某些具体实施方案中,瑟土因-调节性化合物在(例如体内)有效调节瑟土因的脱乙酰基酶活性的浓度下,不具有任何抑制第 I 类组蛋白脱乙酰基酶 (HDACs)、第 II 类 HDAC 或 HDACs I 与 II 的实质能力。例如,在优选的具体实施方案中,瑟土因-调节性化合物为瑟土因-活化性化合物,且选择那些具有对活化瑟土因脱乙酰基酶活性的 EC_{50} 值,较对于抑制 HDAC I 和 / 或 HDAC II 的 EC_{50} 值少至少 5 倍,且甚至优选少至少 10 倍、100 倍或甚至 1000 倍的瑟土因-活化性化合物。用于分析 HDAC I 和 / 或 HDAC II 活性的方法为本领域所熟知,且进行此类分析的试剂盒 (kit) 可于商业上购得。参见例如, BioVision 股份有限公司 (Mountain View, CA; 网址 biovision.Com) 及汤玛斯科学 (Thomas Scientific) (Swedesboro, NJ; 网址 tomassci.Com)。

[0175] 在某些具体实施方案中,瑟土因-调节性化合物不具有任何调节瑟土因同系物的实质能力。在一具体实施方案中,人类瑟土因蛋白质的活化剂,在(例如活体内)有效活化人类瑟土因的脱乙酰基酶活性的浓度下,可能不具有任何活化得自低等真核生物,特别是酵母或人类病原菌的瑟土因蛋白质的实质能力。例如,瑟土因-活化性化合物可选择具有对于活化人类瑟土因(例如 SIRT1 和 / 或 SIRT3) 脱乙酰基酶活性的 EC_{50} 值,较对于活化酵

母瑟土因（例如 Sir2（如念珠菌属、酿酒酵母等））的 EC_{50} 值少至少 5 倍，且甚至优选少至少 10 倍、100 倍或甚至 1000 倍的那些化合物。在另一具体实施方案中，得自低等真核生物（特别是酵母或人类病原菌）的瑟土因蛋白质的抑制剂，在（例如活体内）有效抑制得自低等真核生物的瑟土因蛋白质的脱乙酰基酶活性的浓度下，不具有任何抑制得自人类的瑟土因蛋白质的实质能力。例如，瑟土因-抑制性化合物可选择具有对于抑制人类瑟土因（例如 SIRT1 和 / 或 SIRT3）脱乙酰基酶活性的 IC_{50} 值，较对于抑制酵母瑟土因（例如 Sir2（如念珠菌属、酿酒酵母等））的 IC_{50} 值少至少 5 倍，且甚至优选少至少 10 倍、100 倍或甚至 1000 倍的那些化合物。

[0176] 在某些具体实施方案中，瑟土因-调节性化合物可具有调节一或多种人类瑟土因同系物，诸如（例如）一或多种人类 SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6 或 SIRT7 的能力。在一具体实施方案中，瑟土因-调节性化合物具有调节 SIRT1 及 SIRT3 蛋白质的能力。

[0177] 在其他具体实施方案中，SIRT1 调节剂在（例如活体内）有效调节人类 SIRT1 的脱乙酰基酶活性的浓度下，不具有调节其他瑟土因蛋白质同系物，诸如（例如）一或多种人类 SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6 或 SIRT7 的实质能力。例如，瑟土因-调节性化合物可选择具有对于调节人类 SIRT1 脱乙酰基酶活性的 ED_{50} 值，较对于调节一或多种人类 SIRT2、SIRT3、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6 或 SIRT7 的 ED_{50} 值少至少 5 倍，且甚至优选少至少 10 倍、100 倍或甚至 1000 倍的那些化合物。在一具体实施方案中，SIRT1 调节剂不具有任何调节 SIRT3 蛋白质的实质能力。

[0178] 在其他具体实施方案中，SIRT3 调节剂在（例如活体内）有效调节人类 SIRT3 的脱乙酰基酶活性的浓度下，不具有调节其他瑟土因蛋白质同系物，诸如（例如）一或多种人类 SIRT1、SIRT2、SIRT4、SIRT5、SIRT6 或 SIRT7 的实质能力。例如，瑟土因-调节性化合物可选择具有对于调节人类 SIRT3 脱乙酰基酶活性的 ED_{50} 值，较对于调节一或多种人类 SIRT1、SIRT2、SIRT4、SIRT5、SIRT6 或 SIRT7 的 ED_{50} 值少至少 5 倍，且甚至优选少至少 10 倍、100 倍或甚至 1000 倍的那些化合物。在一项具体实施方案中，SIRT3 调节剂不具有任何调节 SIRT1 蛋白质的实质能力。

[0179] 在某些具体实施方案中，瑟土因-调节性化合物可具有对于瑟土因蛋白质的结合亲和力为约 $10^{-9}M$ 、 $10^{-10}M$ 、 $10^{-11}M$ 、 10^{-12} 或以下。瑟土因-调节性化合物可减少（活化剂）或增加（抑制剂）瑟土因蛋白质对于其底物或 NAD^{+} （或其他辅因子）的表观 K_m 值达至少约 2、3、4、5、10、20、30、50 或 100 倍。在某些具体实施方案中， K_m 值是使用本文所述的质谱分析测定得到的。优选的活化性化合物减少瑟土因对于其底物或辅因子的 K_m 值，至较由白藜芦醇在相似浓度下所造成的更大程度，或减少瑟土因对于其底物或辅因子的 K_m 值，使其类似于由白藜芦醇在较低浓度下所造成的程度。瑟土因-调节性化合物可增加瑟土因蛋白质的 V_{max} 值至少约 2、3、4、5、10、20、30、50 或 100 倍。瑟土因-调节性化合物可具有的对于调节 SIRT1 和 / 或 SIRT3 蛋白质的脱乙酰基酶活性的 ED_{50} 值为少于约 1nM，少于约 10nM，少于约 100nM，少于约 1 μM ，少于约 10 μM ，少于约 100 μM ，或从约 1-10nM，从约 10-100nM，从约 0.1-1 μM ，从约 1-10 μM 或从约 10-100 μM 。瑟土因-调节性化合物可调节 SIRT1 和 / 或 SIRT3 蛋白质的脱乙酰基酶活性达至少约 5、10、20、30、50 或 100 倍，是通过细胞分析或以细胞为基础的分析 (cell based assay) 中测量得到。瑟土因-活化性化合物可促使诱导瑟土

因蛋白质的脱乙酰基酶活性,相对于相同浓度的白藜芦醇大至少约 10%、30%、50%、80%、2 倍、5 倍、10 倍、50 倍或 100 倍。瑟土因-调节性化合物可具有对于调节 SIRT5 的 ED_{50} 值,较对于调节 SIRT1 和 / 或 SIRT3 蛋白质的 ED_{50} 值大至少约 10 倍、20 倍、30 倍、50 倍。

[0180] 3. 例举性用途

[0181] 在某些方面,本发明提供用于调节瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的方法,及其使用方法。

[0182] 在某些具体实施方案中,本发明提供使用瑟土因-调节性化合物的方法,其中瑟土因-调节性化合物活化瑟土因蛋白质,例如增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性。增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因-调节性化合物可用于各种治疗应用,包括(例如)增加细胞寿命,及治疗和 / 或预防许多各种疾病与失调症,包括(例如)与老化或压力有关的疾病或失调症、糖尿病、肥胖、神经变性疾病、心血管疾病、血液凝结失调症、炎症、癌症和 / 或潮红等。该方法包含将制药上有效量的瑟土因-调节性化合物,例如瑟土因-活化性化合物给药予有需要的个体。

[0183] 虽然申请人无意受限于理论,但相信本发明的活化剂可在瑟土因蛋白质内的相同部位(例如,活性位置或影响该活性位置的 K_m 或 V_{max} 的位置)与瑟土因相互作用。可以相信,此即某些种类的瑟土因活化剂与抑制剂为何能具有实质结构相似性的原因。

[0184] 在某些具体实施方案中,可单独采用本文中所述的瑟土因-调节性化合物,与其他化合物组合。在一具体实施方案中,可将含二或多种瑟土因-调节性化合物的混合物,给药予有需要其的个体。在另一具体实施方案中,增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因-调节性化合物可与一或多种下列化合物进行给药:白藜芦醇、紫柳花素(butein)、非瑟素(fisetin)、白皮杉醇(piceatannol)或槲皮黄素(quercetin)。在一例举性具体实施方案中,可将增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因-调节性化合物与烟碱酸(nicotinic acid)组合进行给药。在另一项具体实施方案中,增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因-调节性化合物可与一或多种下列化合物进行给药:烟酰胺(NAM)、舒拉宁(suranin);NF023(一种 G-蛋白质拮抗剂);NF279(一种嘌呤能受体拮抗剂);托洛索(Trolox)(6-羟基-2,5,7,8,四甲基苯并二氢吡喃-2-羧酸);(-)-表没食子儿茶精(epigallocatechin)(羟基位于位置 3,5,7,3',4',5');(-)-表没食子儿茶精没食子酸酯(羟基位于位置 5,7,3',4',5',且没食子酸酯位于 3);氯化矢车菊素(氯化 3,5,7,3',4'-五羟基-2-苯基-1-苯并二氢吡喃鎓);氯化翠雀色素(氯化 3,5,7,3',4',5'-六羟基-2-苯基-1-苯并二氢吡喃鎓);杨梅黄酮(大麻双酮;3,5,7,3',4',5'-六羟基黄酮);3,7,3',4',5'-五羟基黄酮;棉黄素(3,5,7,8,3',4'-六羟基黄酮)、瑟汀诺(sirtinol);及斯托米辛(splitomicin)。在又一具体实施方案中,瑟土因-调节性化合物可与一或多种用于治疗或预防各种疾病,包括(例如)癌症、糖尿病、神经变性疾病、心血管疾病、血液凝结、炎症、潮红、肥胖、老化、压力等治疗剂进行给药。在各种具体实施方案中,包含瑟土因-调节性化合物的组合疗法可指(1)其包含一或多种瑟土因-调节性化合物与一或多种治疗剂(例如,一或多种于本文中所描述的治疗剂)的药物组合物;及(2)一或多种瑟土因-调节性化合物与一或多种治疗剂的共同给药,其中瑟土因-调节性化合物与治疗剂尚未经调配于同一组合物中(但是可存在于相同试剂盒(kit)或包装,例如发泡包装或其他多室包装;可由使用者自行分开的相连接、分别密封的容器(例如锡箔小

袋);或其中瑟土因-调节性化合物与其他治疗剂存在分开容器中的试剂盒内)。当使用分开的调配物时,瑟土因-调节性化合物可与另一治疗剂的给药同时、间歇、交错、在其之前、接续在其之后,或以它们的组合进行给药。

[0185] 在某些具体实施方案中,使用瑟土因-调节性化合物以减少、预防或治疗疾病或失调症的方法,也可包含增加瑟土因(例如人类 SIRT1、SIRT2 和 / 或 SIRT3,或其同系物)的蛋白质水平。增加蛋白质水平可通过将编码瑟土因的一或多个核酸拷贝导入细胞中而达成。例如,可通过将编码瑟土因的核酸导入哺乳动物细胞中,而增加哺乳动物细胞中瑟土因的水平,例如通过将编码列示于 GenBank 登录编号 NP_036370 的氨基酸序列的核酸导入,而增加 SIRT1 的水平,和 / 或通过将编码列示于 GenBank 登录编号 AAH01042 的氨基酸序列的核酸导入,而增加 SIRT3 的水平。

[0186] 经导入细胞中以增加瑟土因蛋白质水平的核酸,可编码与瑟土因(例如 SIRT1 和 / 或 SIRT3 蛋白质)的序列具有至少约 80%、85%、90%、95%、98% 或 99% 同一性的蛋白质。例如,编码该蛋白质的核酸可与编码 SIRT1(例如 GenBank 登录编号 NM_012238)和 / 或 SIRT3(例如 GenBank 登录编号 BC001042)蛋白质的核酸具有至少约 80%、85%、90%、95%、98% 或 99% 同一性。核酸也可(优选于严苛杂交条件下)与编码野生型瑟土因(例如 SIRT1 和 / 或 SIRT3 蛋白质)的核酸杂交的核酸。严苛杂交条件可包括杂交并且在 0.2×SSC 中于 65℃ 下进行漂洗。当使用编码与野生型瑟土因蛋白质不同的蛋白质(例如其为野生型瑟土因的片段)的核酸时,该蛋白质优选在生物学上具有活性,例如能够进行脱乙酰基化作用。仅需要在细胞中表现其在生物学上具活性的瑟土因部份即可。例如,与具有 GenBank 登录编号 NP_036370 的野生型 SIRT1 不同的蛋白质,优选含有其核心结构。核心结构有时是指 GenBank 登录编号 NP_036370 的氨基酸 62-293,其由 GenBank 登录编号 NM_012238 的核苷酸 237 至 932 所编码,其含括 NAD 结合以及底物结合功能域。SIRT1 的核心功能域也可指 GenBank 登录编号 NP_036370 的氨基酸 261 至 447,其由 GenBank 登录编号 NM_012238 的核苷酸 834 至 1394 所编码;是指 GenBank 登录编号 NP_036370 的氨基酸 242 至 493,其由 GenBank 登录编号 NM_012238 的核苷酸 777 至 1532 所编码;或指 GenBank 登录编号 NP_036370 之氨基酸 254 至 495,其由 GenBank 登录编号 NM_012238 的核苷酸 813 至 1538 所编码。可根据本领域已知的方法测定蛋白质是否保留生物功能,例如脱乙酰基化能力。

[0187] 在某些具体实施方案中,使用瑟土因-调节性化合物以减少、预防或治疗疾病或失调症的方法,也可包含降低瑟土因(例如人类 SIRT1、SIRT2 和 / 或 SIRT3,或其同系物)的蛋白质水平。降低瑟土因蛋白质水平可根据该本领域已知的方法达成。例如,可在细胞中表达靶定瑟土因的 siRNA(一种反义核酸)或核酶。也可使用功能域阴性的瑟土因突变体,例如不能进行脱乙酰基化的突变体。例如,可使用描述于(例如)罗(Luo)等人(2001)细胞 107:137 的 SIRT1 突变体 H363Y。或者,可使用抑制转录作用的试剂。

[0188] 用于调节瑟土因蛋白质水平的方法也包括,调节编码瑟土因的基因转录作用的方法,稳定化(stabilizing)/去稳定化相对应 mRNA 的方法,及其他本领域已知的方法。

[0189] 老化 / 压力

[0190] 在一项具体实施方案中,本发明提供通过将细胞与本发明增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因-调节性化合物接触,而延长细胞寿命、增加细胞增生能力、减缓细

胞老化、促进细胞存活、延迟细胞衰老、模拟卡路里限制功效、增加细胞对压力的抗性或防止细胞凋亡的方法。在一项例举性具体实施方案中,该方法包含将细胞与瑟土因-活化性化合物接触。

[0191] 本文所述的方法可用于增加细胞,特别是初生细胞(即得自生物体,例如人类的细胞),在细胞培养物中可保持存活的时间量。胚胎干细胞(Embryonic stem, ES)与多潜能细胞(pluripotent cell)及由其分化的细胞,也可以用增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物来处理,以使细胞(或其子代)在培养物中保持较长的时间。此类细胞也可用于(例如)在进行活体外修改(ex vivo modification)后移植入个体中。

[0192] 在一具体实施方案中,可将欲被长时间保存的细胞,用增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物来处理。细胞可存在于悬浮液(例如血细胞、血清、生物学生长培养基等),或存在于组织或器官中。例如,可将收集自个体供输血目的的血液,用增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物来处理,从而使血细胞可保存较长的时间。此外,用于法庭目的的血液也可使用增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物做保存。其他可经处理以延长其寿命或抗凋亡的细胞,包括供消费的细胞例如得自非人类哺乳动物的细胞(例如肉类),或植物细胞(例如蔬菜)。

[0193] 也可在哺乳动物、植物、昆虫或微生物的发育及生长期,施用增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物,以(例如)改变、减缓或加速发育和/或生长过程。

[0194] 在另一具体实施方案中,增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物可用于,处理用于供移植或细胞疗法的细胞,包括(例如)固体组织移植、器官移植、细胞悬浮液、干细胞、骨髓细胞等。细胞或组织可为自体移植、同种异体移植、同种同基因移植或异种移植。可将细胞或组织在给药/植入之前,于给药/植入同时及于给药/植入个体之后以瑟土因-调节性化合物进行处理。可将细胞或组织于从供给者个体取出之前,在从供给者个体取后在活体外,或于植入接受者之后进行处理。例如,可将供给者或接受者个体用瑟土因-调节性化合物来进行全身性处理,或使细胞/组织的亚组(subset)用增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物来进行局部性处理。在某些具体实施方案中,可额外地将细胞或组织用另一种有益于延长移植存活的治疗剂,例如免疫压制剂、细胞因子、血管生成因子等来进行处理。

[0195] 在其他具体实施方案中,可将细胞在活体内用增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物来处理,以增加其寿命或防止细胞凋亡。例如,可通过将皮肤或表皮细胞用增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物来处理,而保护皮肤不会老化(例如,发展出皱纹、丧失弹性等)。在一项例举性具体实施方案中,将皮肤与包含增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物的医药或化妆品组合物接触。可根据本文所述方法处理的例举性皮肤困扰或皮肤病况,包括与炎症、晒伤或自然老化相关或由其引起的失调症或疾病。例如,组合物可用于预防或治疗接触性皮炎(包括刺激性接触性皮炎与过敏性接触性皮炎)、异位性皮炎(也称作过敏性湿疹)、光化性角化病、角质化失调症(包括湿疹)、大疱性表皮松解病(包括天疱疮)、表皮脱落性皮肤病、脂溢性皮炎、红斑(包括多形红斑与结节性红斑)、由日晒或其他光源造成的损伤、盘状红斑性狼疮、皮炎、牛皮癣、皮肤癌及自然老化作用。在另一具体实施方案中,增加瑟土

因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物可用于治疗创伤和 / 或烧伤以促进愈合, 包括 (例如) 第一度、第二度或第三度烧伤, 和 / 或热、化学或电烧伤。可将调配物局部地给药至皮肤或粘膜组织。

[0196] 包含一或多种增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物的局部调配物, 也可用作预防性 (例如化学预防性) 组合物。当使用于化学预防性方法时, 是在特定个体出现可目视的病况之前, 即处理容易罹患的皮肤。

[0197] 可将瑟土因 - 调节性化合物局部或全身性地递送至个体。在一具体实施方案中, 通过注射、局部调配物 (formulation) 等, 将瑟土因 - 调节性化合物局部地给药至个体的组织或器官。

[0198] 在另一具体实施方案中, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物可用于, 治疗或预防因个体中细胞衰老所诱发或加重的疾病或病况; 用以减低个体衰老速度 (例如在开始衰老之后) 的方法; 用以延长个体寿命的方法; 用以治疗或预防与寿命有关的疾病或病况的方法; 用以治疗或预防与细胞增殖能力有关的疾病或病况的方法; 及用以治疗或预防由细胞损伤或死亡所导致的疾病或病况的方法。在某些具体实施方案中, 该方法并非通过减低其缩短个体寿命的疾病的发病率而起作用。在某些具体实施方案中, 该方法并非通过减低因疾病 (例如癌症) 所造成的致死率而起作用。

[0199] 在又另一具体实施方案中, 可为了一般性增加细胞寿命, 及为保护细胞对抗压力和 / 或对抗凋亡的目的, 而将增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物给药予个体。可以相信, 以本文所述的化合物治疗个体, 类似于个体经受毒物刺激作用 (hormesis) (即, 对生物体有益且可延长其寿命的温和压力)。

[0200] 可将增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物给药予个体, 以预防老化及与老化有关的结果或疾病, 例如中风、心脏疾病、心脏衰竭、关节炎、高血压及艾滋海默氏症 (Alzheimer's disease)。其他可被治疗的病况包括: 例如与老化关联的眼部失调症, 例如白内障、青光眼及黄斑变性。也可将增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物给药予个体, 用以为保护细胞不死亡的目的而治疗与细胞死亡关联的疾病, 例如慢性疾病。例举性疾病包括与下述有关的疾病: 神经细胞死亡、神经元功能障碍、或肌肉细胞死亡或功能障碍, 例如帕金森病、艾滋海默氏症、多发性硬化、侧索硬化 (amniotropic lateral sclerosis) 与肌营养不良; AIDS; 暴发性肝炎; 与脑退化结合的疾病, 例如克罗伊兹费尔特 - 雅各布病 (Creutzfeldt-Jakob disease)、色素性视网膜炎与小脑退化; 脊髓发育不良 (myelodysplasia) 例如再生障碍性贫血; 缺血性急病例如心肌梗塞与中风; 肝病例如酒精中毒性肝炎、B 型肝炎与 C 型肝炎; 关节疾病例如骨关节炎; 动脉粥样硬化; 脱发; 由 UV 光造成的晒伤; 扁平苔藓; 皮肤萎缩; 白内障; 及移植物排斥。细胞死亡也可由手术、药物治疗、化学暴露或放射暴露所造成。

[0201] 也可将增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物给药予罹患急性疾病, 例如器官或组织受到伤害的个体, 例如罹患中风或心肌梗塞的个体, 或罹患脊髓损伤的个体。增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物也可用于修复酒精肝中毒。

[0202] 心血管疾病

[0203] 在另一具体实施方案中, 本发明提供一种治疗和 / 或预防心血管疾病的方法, 是

通过将增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物给药予有需要的个体。

[0204] 可使用增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物治疗或预防的心血管疾病, 包括心肌病或心肌炎; 例如自发性心肌病、代谢性心肌病、酒精中毒性心肌病、药物引发的心肌病、缺血性心肌病及高血压性心肌病。也可使用本文所述化合物与方法治疗或预防的那些, 主要是血管例如主动脉、冠状动脉、颈动脉、大脑动脉、肾动脉、髂动脉、股动脉及腘动脉 (popliteal arteries) 的粥样硬化失调症 (大血管疾病)。其他可被治疗或预防的血管疾病, 包括那些与血小板聚集、视网膜小动脉、血管小球小动脉、神经滋养血管 (vasa nervorum)、心小动脉, 及眼部、肾脏、心脏与中枢及周边神经系统关联的毛细血管床。增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物, 也可用于增加个体血浆内的 HDL 水平。

[0205] 其他可以用增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物治疗的失调症, 包括再狭窄 (例如在冠状介入后), 及与异常高密度及低密度胆固醇水平有关的失调症。

[0206] 在一具体实施方案中, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物, 可作为组合疗法的一部份与另一种心血管药剂一起给药。在一具体实施方案中, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物, 可作为组合疗法的一部份与抗 - 心律不齐药剂一起给药。在另一具体实施方案中, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物, 可作为组合疗法的一部份与另一种心血管药剂一起给药。

[0207] 细胞死亡 / 癌症

[0208] 可将增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物给药予, 最近已接受或可能将接受一定剂量放射线照射或毒素的个体。在一具体实施方案中, 接受放射线照射或毒素的剂量作为工作相关或医药程序的一部份, 例如经给药作为预防措施 (prophylactic measure)。在另一具体实施方案中, 非故意地接受放射线照射或毒素暴露。在这些个案中, 优选在暴露后尽快给药化合物, 以抑制细胞凋亡及后续发展成急性放射线照射综合征。

[0209] 瑟土因 - 调节性化合物也可用于治疗 and / 或预防癌症。在某些具体实施方案中, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物可用于治疗和 / 或预防癌症。卡路里限制已知与, 减少包括癌症的年龄相关失调症的发生率关联。于是, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性, 可用于治疗和 / 或预防年龄相关失调症 (例如癌症) 的发生率。可使用瑟土因 - 调节性化合物治疗的列举性癌症, 为下列的癌症: 脑部与肾脏的癌症; 激素 - 依赖性癌症包括乳癌、前列腺癌、睾丸癌与卵巢癌; 淋巴瘤及白血病。在与固体肿瘤关联的癌症中, 可将调节性化合物直接给药予该肿瘤。血液细胞的癌症 (例如白血病) 可通过将调节性化合物给药至血流中或骨髓中而进行治疗。也可治疗良性细胞生长例如疣。其他可被治疗的疾病包括自体免疫疾病, 例如全身红斑性狼疮、硬皮病及关节炎, 其中应将自体免疫细胞去除。也可通过给药瑟土因 - 调节性化合物, 治疗与病毒感染 (例如疱疹病毒、HIV、腺病毒及 HTLV-1) 关联的恶性与良性失调症。或者, 可自个体获取细胞, 经体外处理以去除某些不希望的细胞 (例如癌细胞), 并再给药回相同或至不同个体。

[0210] 也可将化学治疗剂与本文所述具有抗癌活性的调节性化合物, 例如诱发细胞凋亡

的化合物,减短寿命的化合物,或使细胞对压力敏感的化合物共同给药。化学治疗剂本身可与本文所述可诱发细胞凋亡或减短寿命的化合物或使细胞对压力敏感的瑟土因-调节性化合物,和/或与其他化学治疗剂组合使用。除了已知化学治疗剂之外,本文所述的瑟土因-调节性化合物也可与反义 RNA、RNAi,或其他抑制会造成不希望的细胞增殖的细胞组分表达的聚核苷酸一起使用。

[0211] 包含瑟土因-调节性化合物与已知化学治疗剂的组合疗法,优于已知技术中的已知的组合疗法,因为该组合可使已知化学治疗剂在较低剂量下发挥更大功效。在优选具体实施方案中,对于化学治疗剂(或已知化学治疗剂的组合)的有效剂量(ED_{50})而言,当与瑟土因-调节性化合物组合使用时,相较于单独的该化学治疗剂的 ED_{50} 低至少2倍,且甚至优选低5倍、10倍或甚至25倍。反之,对于此类化学治疗剂或此类化学治疗剂的组合的治疗指数(TI)而言,当与本文所述瑟土因-调节性化合物组合使用时,相较于单独的已知化学治疗程序的TI高至少2倍,且甚至更优选高5倍、10倍或甚至25倍。

[0212] 神经元疾病/失调症

[0213] 在某些方面,增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物可用于治疗罹患神经变性疾病,及对中枢神经系统(CNS)、脊髓或周边神经系统(PNS)的创伤或机械性损伤的患者。神经变性疾病代表性地包含人类脑部质量与体积减少,其可能是由于脑细胞萎缩和/或死亡所致,比健康人因老化所造成者的减少更加深远。神经变性疾病可在执行长期正常脑功能后,由于特定脑区域的渐进性退化(例如神经细胞功能不足及死亡)而逐渐演化成。或者,神经变性疾病可具有快速开始发生,例如那些与创伤或毒素相关联的疾病。脑部退化的确切开始可能比出现临床表征早许多年。神经变性疾病的实例包括(但不限于)艾滋海默氏症(AD)、帕金森病(PD)、亨丁顿氏症(HD)、肌萎缩性侧索硬化(ALS;罗杰里格氏病(Lou Gehrig's Disease))、弥散雷维小体病(diffuse Lewy body disease)、舞蹈病-棘红细胞增多症、原发性侧索硬化、眼部疾病(眼神精炎)、化学疗法诱发的神经病变(例如来自长春新碱、紫杉醇、硼替佐米(bortezomib))、糖尿病诱发的神经病变及弗里德赖希氏共济失调(Friedreich's ataxia)。增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物可用于治疗这些失调症及其他如下文所描述的失调症。

[0214] AD是一种导致记忆丧失、异常行为、个性改变及思考能力衰退的CNS失调症。这些丧失与特定类型脑细胞死亡,及与它们之间的连结和其支撑网路(例如神经胶质细胞)损坏有关。最早期症状包括丧失最近的记忆、错误判断及个性改变。PD为一种导致不受控制身体运动、僵硬、颤抖及运动障碍的CNS失调症,与脑部制造多巴胺(dopamine)的区域中的脑细胞死亡关联。ALS(运动神经元疾病)为一种攻击运动神经元(CNS中将脑与骨骼肌连结的组分)的CNS失调症。

[0215] HD为另一种造成不受控制运动、智力丧失及情绪失调的神经变性疾病。泰-萨克斯病(Tay-Sachs disease)与桑霍夫病(Sandhoff disease)为其中GM2神经节糖苷,及 β -氨基己糖苷酶的相关糖脂类底物累积于神经系统中,并引发急性神经退化的糖脂储存疾病。

[0216] 已熟知,细胞凋亡在免疫系统的AIDS病变方面扮演重要角色。然而,HIV-1也诱发可以用本发明的瑟土因-调节性化合物来治疗的神经学疾病。

[0217] 神经细胞丧失(neuronal loss)也为蛋白酶传染性因子疾病(prion disease),例

如人类的克罗伊兹费尔特-雅各布病 (Creutzfeldt-Jakob)、牛的 BSE (疯牛病)、绵羊与山羊的疯痒病及猫的猫类海绵状脑病 (FSE) 的突出特征。增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物可用于, 治疗或预防由这些蛋白酶传染性因子蛋白疾病引起的神经细胞丧失。

[0218] 在另一具体实施方案中, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物, 可用于治疗或预防任何涉及轴突病变 (axonopathy) 的疾病或病况。远侧轴突病为一类由周边神经系统 (PNS) 神经细胞的某重代谢或毒性错乱而导致的周边神经病。其为神经对代谢或毒性紊错乱的最通常反应, 而因此可能由代谢性疾病例如糖尿病、肾衰竭、缺乏综合征例如营养不良及酒精中毒, 或由毒素或药物的作用所造成。那些罹患远侧轴突病者通常呈现对称性手套-袜样型感觉-运动紊乱。在受影响区域也 1 发生, 深层腱反射及自主神经系统 (ANS) 功能丧失或缩减。

[0219] 糖尿病性神经病变为与糖尿病关联的神经失调症。可能与糖尿病性神经病变关联的相对上较常见病况包括, 第三神经麻痹; 单神经病; 多发性单神经炎; 糖尿病性肌肉萎缩; 疼痛性多神经病; 自主神经病; 及胸腹神经病。

[0220] 周边神经病变为用于周边神经系统的神经损伤的医学术语, 可能是由神经疾病, 或因全身性疾病的副作用所造成。周边神经病变的主要成因包括癫痫发作、营养缺乏及 HIV, 虽然糖尿病是最可能的成因。

[0221] 在一例举性具体实施方案中, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物可用于治疗或预防多发性硬化 (MS), 包括复发性 MS 与单症状 MS, 及其他脱神经髓鞘病况, 例如慢性炎症性脱神经髓鞘多神经病 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) (CIDP) 或与其关联的失调症。

[0222] 在又一具体实施方案中, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物也可用于治疗神经的创伤, 包括由于疾病、损伤 (包括手术介入) 或环境创伤 (例如神经毒素、酒精中毒等) 所造成的创伤。

[0223] 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物也可用于, 预防、治疗及缓解各种 PNS 失调症的症状。术语“周边神经病变”包括广范围的其中位于脑与脊髓外部的神经-周边神经-已经受损的失调症。周边神经病变也可指周边神经炎, 或者如果涉及许多神经时, 可使用术语多神经病 (polyneuropathy) 或多神经炎 (polyneuritis)。

[0224] 可以增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物治疗的 PNS 疾病包括: 糖尿病、麻疯、进行性神经性肌萎缩 (Charcot-Marie-Tooth disease)、急性感染性多发性神经根神经炎 (Guillain-Barré syndrome) 及臂神经丛神经病 (颈与臂神经丛的第一胸根、神经干、索及周边神经组成的疾病)。

[0225] 在另一具体实施方案中, 瑟土因活化性化合物可用于治疗或预防多聚谷氨酰胺疾病 (polyglutamine disease)。例举性多聚谷氨酰胺疾病包括脊髓炎髓肌肉萎缩 (Spinobulbar muscular atrophy) (肯尼迪病)、亨丁顿氏症 (HD)、齿状红核苍白球萎缩 (Dentatorubral-pallidoluysian atrophy) (郝乌河综合征)、小脑脊髓干运动失调综合征第 1 型 (Spinocerebellar ataxia type 1)、小脑脊髓干运动失调综合征第 2 型、小脑脊髓干运动失调综合征第 3 型 (马加多-约瑟夫病)、小脑脊髓干运动失调综合征第 6 型、小脑脊髓干运动失调综合征第 7 型及小脑脊髓干运动失调综合征第 17 型。

[0226] 在某些具体实施方案中,本发明提供一种治疗中枢神经系统细胞,以防止因血液流向细胞减低而造成的伤害的方法。代表性地可被预防的伤害严重度,将大部分取决于血液流向细胞的减低程度,及减少的持续时间。在一具体实施方案中,可预防凋亡性或坏死性细胞死亡。在其他具体实施方案中,可预防缺血所介导的伤害,例如细胞毒性水肿或中枢神经系统组织缺氧血症。在各具体实施方案中,中枢神经系统细胞可为脊髓细胞或脑细胞。

[0227] 另一方面包含将瑟土因活化性化合物给药予个体,以治疗中枢神经系统缺血性病况。有许多中枢神经系统缺血性病况可由本文所述的瑟土因活化性化合物治疗。在一具体实施方案中,缺血性病况为导致任何类型缺血性中枢神经系统损伤,例如凋亡性或坏死性细胞死亡、细胞毒性水肿或中枢神经系统组织缺氧的中风。中风可能因冲击脑部任何区域,或由任何一般已知会导致中风发生的病因所造成。在本具体实施方案中的另一选择中,中风为脑干中风。在本具体实施方案中的另一选择中,中风为小脑中风。在本具体实施方案中的又另一选择中,中风为栓塞性中风。在本具体实施方案中的另一选择中,中风为出血性中风。在其他具体实施方案中,中风为血栓性中风。

[0228] 又另一方面,可给药瑟土因活化性化合物,以在中枢神经系统缺血性病况后减少缺血核心的梗塞大小。而且,也可有益地给药瑟土因活化性化合物,以在中枢神经系统缺血性病况后,减少缺血性半影或过渡区带的大小。

[0229] 在一具体实施方案中,组合药物疗程可包括用于治疗或预防神经变性病况,或与这些病况关联的次生病况的药物或化合物。因此,组合药物疗程可包括一或多种瑟土因活化剂与一或多种抗-神经变性病况。

[0230] 血液凝结失调症

[0231] 在其他方面,增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物可用于,治疗或预防血液凝结失调症(或止血失调症)。如可交换地用于本文,术语“止血”、“血液凝结”及“血液凝块”意指控制流血,包括血管收缩与凝结的生理特性。血液凝结协助维持哺乳动物在受伤、炎症、疾病、先天缺陷、功能障碍或其他瓦解(disruption)后的循环完整性。而且,血块的形成在受伤的个案中不仅限于制血流(止血),也可能在粥样血管硬化性疾病方面,因阻塞重要动脉或静脉而导致严重器官损伤及死亡。因此血栓是在错误的时间及地点形成的血块。

[0232] 于是,本发明提供目的在于抑制血块形成,以预防或治疗血液凝结失调症(例如心肌梗塞、中风、因周边动脉疾病的截肢或肺栓塞)的抗凝结与抗血栓治疗。

[0233] 如可交换地用于本文,术语“调制止血”及“调节止血”包括诱导(例如刺激或增加),也包括抑制(例如减低或减少)止血。

[0234] 在一方面,本发明提供通过给药增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物,以减低或抑制个体中止血的方法。本文所揭示的组合物或方法有用于治疗或预防血栓性疾病。如用于本文,术语“血栓性失调症”包括任何以过量或不希望的凝血或止血活性,或凝固性过高的状态为特征的失调症或病况。血栓性失调症包括涉及血小板粘着与血栓形成的疾病或失调症,且可能显示为形成血栓的可能性的增加,例如血栓数量增加、在低年龄期出现血栓、家族性倾向血栓形成,及在例外部位形成血栓。

[0235] 在另一具体实施方案中,组合药物疗程可包括用于治疗或预防血液凝结失调症,或与这些病况关联的次生病况的药物或化合物。因此,组合药物疗程可包括一或多种增加

瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因活化剂,与一或多种抗 - 凝结或抗 - 血栓形成剂。

[0236] 体重控制

[0237] 另一方面,增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物可用于,治疗或预防个体的体重增加或肥胖。例如,增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物可(例如)用于治疗或预防遗传性肥胖症、饮食性肥胖症、激素相关的肥胖症、与给药药品有关的肥胖症,用于减轻患者体重或防止个体体重增加。有需要此类治疗的个体可以为其已经肥胖、有可能变成肥胖、过重或有可能变成过重的个体。有可能变成肥胖或过重的个体,可(例如)基于家族历史、遗传学、饮食、活动程度、药物摄取,或其各种不同组合来确定。

[0238] 在其他具体实施方案中,可将增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物给药予,罹患各种其他可通过促进个体的体重减轻,而加以治疗或预防的疾病与病况。此类疾病包括(例如)高血压、血压过高、高血胆固醇、血脂异常、第2型糖尿病、胰岛素抗性、葡萄糖不耐受性、高胰岛素血症、冠状心脏疾病、心绞痛、充血性心脏衰竭、中风、胆结石、胆囊炎与胆石病、痛风、骨关节炎、阻碍性睡眠呼吸暂停与呼吸问题、某些类型癌症(例如子宫内膜癌、乳癌、前列腺癌与结肠癌)、妊娠并发症、雌性生殖健康变差(例如月经不规则、不孕、不规则排卵)、膀胱控制问题(例如压力失禁);尿酸肾石病;精神性失调症(例如忧郁、饮食失控、体态变形与自尊降低)。最后,罹患 AIDS 的患者会由于对 AIDS 的组合疗法的反应,而发展成脂肪代谢障碍或胰岛素抗性。

[0239] 在另一具体实施方案中,增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物可用于,抑制脂肪形成或脂肪细胞分化(于活体外或活体内)。此类方法可用于治疗或预防肥胖症。

[0240] 在其他具体实施方案中,增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物可用于减低食欲和 / 或增加饱食感,藉此造成体重减轻或避免体重增加。有需要此类治疗的个体可为已经过重、肥胖的个体,或为有可能变成过重或肥胖的个体。该方法包含将一定剂量(例如呈药丸的形式)每日,或每二日或一周一次给药予个体。剂量可为“食欲减低剂量”。

[0241] 在一例举性具体实施方案中,增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物,可通过用于治疗或预防体重增加或肥胖症的组合疗法来进行给药。例如,可将一或多种增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因活化剂,与一或多种抗 - 肥胖剂组合给药。

[0242] 在另一具体实施方案中,可给药增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物,以减低由药物引发的体重增加。例如,增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物,可与可刺激食欲或造成体重增加(尤其是由除了保留水份以外的因素造成的体重增加)药物通过组合疗法进行给药。

[0243] 代谢失调症 / 糖尿病

[0244] 在另一方面,增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物,可用于治疗或预防代谢失调症,例如胰岛素抗性、前 - 糖尿病状态、第 II 型糖尿病和 / 或其并发症。增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物的给药,可增加个体的胰岛素敏感性和 / 或减低胰岛素水平。有需要此类治疗的个体可为,具有胰岛素抗性或其他

第 II 型糖尿病的前驱症状,具有第 II 型糖尿病,或有可能发展成任何这些病况的个体。例如,个体可为具有胰岛素抗性,例如具有高胰岛素循环水平和 / 或相关联病况,例如高血脂症、脂肪生成障碍、高胆固醇血症、葡萄糖耐受性受损、高血糖水平、征候群 X 的其他表征、高血压、动脉粥样硬化及脂肪代谢障碍的个体。

[0245] 在一例举性具体实施方案中,增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物,可在治疗或预防代谢失调症的组合疗法中进行给药。例如,可将一或多种增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因活化剂,与一或多种抗 - 糖尿病剂组合给药。

[0246] 炎性疾病

[0247] 在其他方面,增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物可用于,治疗或预防与炎症关联的疾病或失调症。可于引发炎症开始前、同时或之后给药增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物。当预防性使用时,化合物优选于在任何炎症反应或症状之前提供。化合物的给药可预防或减弱炎症反应或症状。

[0248] 在另一具体实施方案中,增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物,可用于治疗或预防过敏及呼吸病况,包括哮喘、支气管炎、肺部纤维化、过敏性鼻炎、氧气毒性、气肿、慢性支气管炎、急性呼吸窘迫综合征及任何慢性闭塞性肺疾病 (COPD)。化合物可用于治疗肝炎感染,包括 B 型肝炎及 C 型肝炎。

[0249] 此外,增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物可用于治疗自体免疫疾病,和 / 或与自体免疫疾病关联的炎症,例如器官 - 组织自体免疫疾病 (例如雷诺得氏综合征 (Raynaud's syndrome))、硬皮病、重症肌无力、移植排斥、内毒素休克、败血病、牛皮癣、湿疹、皮肤炎、多发性硬化、自体免疫甲状腺炎、葡萄膜炎、全身红斑性狼疮、爱迪生氏病 (Addison's disease)、自体免疫多腺疾病 (autoimmune polyglandular disease) (也称为自体免疫多腺综合征) 及格雷夫斯病 (Grave's disease)。

[0250] 在某些具体实施方案中,可单独采用一或多种增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物,或与其他有用于治疗或预防炎症的化合物组合使用。

[0251] 潮红 (Flushing)

[0252] 另一方面,增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物可用于,减低失调症病症的潮红和 / 或潮热 (hot flash) 的发生率或严重度。例如,主题方法包括使用增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物 (单独或与其他药剂组合),以减低癌症患者的潮红和 / 或潮热的发生率或严重度。在其他具体实施方案中,该方法预备使用增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物,以减低停经及停经后妇女的潮红和 / 或潮热的发生率或严重度。

[0253] 另一方面,增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物可使用作为,用以减低为另一种药物疗法的副作用的病症的潮红和 / 或潮热 (例如,药物 - 诱发性潮红) 的发生率或严重度的疗法。在某些具体实施方案中,用于治疗和 / 或预防药物 - 诱发性潮红的方法包含,将包含至少一种潮红 - 诱发性化合物与至少一种增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物的调配物,给药予有需要的患者。在其他具体实施方案中,用于治疗药物所诱发的潮红的方法包含,分开给药诱发潮红的化合物与一或多种瑟土因 - 调节性化合物, (例如) 其中瑟土因 - 调节性化合物与潮红诱发剂未经调配于同一组合物中。当使用分开的调配物时,可将瑟土因 - 调节性化合物 (I) 在与潮红诱发

剂给药的同时, (2) 在潮红诱发剂给药的间歇, (3) 与潮红诱发剂给药错开, (4) 在潮红诱发剂给药之前, (5) 接续于潮红诱发剂给药之后, 及 (6) 以其各种不同组合的形式进行给药。例举性潮红诱发剂包括 (例如) 烟酸、法洛昔芬 (faloxifene)、抗忧郁剂、抗-精神病药、化学治疗剂、钙通道阻断剂及抗生素。

[0254] 在一具体实施方案中, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因-调节性化合物可用于, 减少血管扩张剂或抗血脂药 (包括抗胆固醇血症剂与抗脂肪肝剂) 的潮红副作用。在一例举性具体实施方案中, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因-调节性化合物, 可用于减少与给药烟酸关联的潮红。

[0255] 在另一具体实施方案中, 本发明提供用于治疗和 / 或预防具有减低潮红副作用的高血脂症的方法。在另一代表性具体实施方案中, 该方法包含使用增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因-调节性化合物, 以减少雷洛昔芬 (raloxifene) 的潮红副作用。在另一代表性具体实施方案中, 该方法包含使用增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因-调节性化合物, 以减少抗忧郁剂或抗-精神病药的潮红副作用。举例而言, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因-调节性化合物可用于与 5-羟色胺再吸收抑制剂, 或 5HT2 受体拮抗剂结合 (分开或一起给药)。

[0256] 在某些具体实施方案中, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因-调节性化合物可使用作为以 5-羟色胺再吸收抑制剂 (SRI) 的治疗的一部份以减少潮红。在又另一代表性具体实施方案中, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因-调节性化合物可用于减少化学治疗剂, 例如环磷酰胺及他莫昔芬 (tamoxifen) 的潮红副作用。

[0257] 在另一具体实施方案中, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因-调节性化合物可用于减少钙通道阻断剂, 例如氨氯地平 (amlodipine) 的潮红副作用。

[0258] 在另一具体实施方案中, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因-调节性化合物可用于减少抗生素的潮红副作用。例如, 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因-调节性化合物可与左氟沙星 (levofloxacin) 组合使用。

[0259] 眼部失调症

[0260] 本发明的一方面, 提供了一种用于抑制、减低或其他治疗视力损伤的方法, 该方法通过将治疗剂量的选自本文所揭示化合物的瑟土因调节剂, 或其医药上可接受的盐类、前药或代谢衍生物给药予患者。

[0261] 在本发明的某些方面, 视力损伤是由于对视神经或中枢神经系统的伤害所造成。在特别的具体实施方案中, 视神经伤害是由高眼内压力 (例如由青光眼) 所造成。在其他特别的具体实施方案中, 视神经伤害由于神经肿胀 (其往往与感染或免疫 (例如自体免疫) 反应关联, 例如视神经炎) 所造成。

[0262] 在本发明的某些方面, 视力损伤由视网膜的伤害所造成。在特别的具体实施方案中, 视网膜的伤害是由于流向眼睛的血流中的障碍 (例如, 动脉粥样硬化、血管炎) 所造成。在特别的具体实施方案中, 视网膜的伤害是由于黄斑瓦解 (例如, 渗出性或非渗出性黄斑变性) 所造成。

[0263] 例举性视网膜的疾病包括, 渗出性的与年龄相关的黄斑变性、非渗出性年龄相关的黄斑变性、视网膜电子假体和 RPE 移植年龄相关的黄斑变性、急性多病灶板状色素上皮病、急性视网膜坏死、卵黄状黄斑变性 (BestDisease)、视网膜分支动脉闭塞 (branch

retinal artery occlusion)、视网膜分支静脉闭塞 (branch retinal vein occlusion)、癌症关联和相关的自身免疫视网膜病 (Cancer Associated and related Autoimmune Retinopathies)、视网膜中央动脉阻塞、视网膜中央静脉阻塞、中心性浆液性脉络膜视网膜病变 (centralserous chorioretinopathy)、伊尔斯病 (Eales disease)、黄斑前膜 (epimacularmembrane)、晶格退化 (Lattice degeneration)、巨动脉瘤 (macroaneurysm)、糖尿病性黄斑水肿、艾尔温 - 盖斯黄斑水肿 (Irvine-Gass Macular Edema)、黄斑裂孔 (macular hole)、视网膜下新血管膜 (subretinal NeovascularMembranes)、弥散性单侧亚急性视神经视网膜炎 (diffuse unilateral subcutaneousretinitis)、非假晶状体囊肿样黄斑水肿 (nonpseudophakic cystoid macularedema)、假定的眼组织胞浆菌病综合征 (presumed ocular histoplasmosissyndrome)、渗出性视网膜脱离、手术后视网膜剥离、增生性视网膜剥离、孔源性视网膜剥离、牵引性 (tractional) 视网膜剥离、色素性视网膜炎、CMV 视网膜炎、成视网膜细胞瘤 (retinoblastoma)、早产儿视网膜病、散弹状视网膜病 (birdshot retinopathy)、背景性糖尿病性视网膜病、增生性糖尿病性视网膜病、血红蛋白病性视网膜病、普尔沙视网膜病 (PurtscherRetinopathy)、瓦尔萨尔瓦视网膜病 (Valsalva Retinopathy)、青年性视网膜劈裂症 (juvenile retinoschisis)、老年性视网膜劈裂症 (senile retinoschisis)、泰尔松综合征 (terson syndrome) 及白点综合征 (white dot syndromes)。

[0264] 其他例举性疾病包括,眼部细菌性感染(例如,结膜炎、角膜炎、结核病、梅毒、淋病)、病毒感染(例如眼部单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、巨细胞病毒视网膜炎、人类免疫缺陷病毒(HIV)),以及次生于HIV或其他HIV-关联及其他免疫缺陷-关联性眼部疾病的进行性外部视网膜坏死。此外,眼部疾病包括真菌感染(例如念珠菌脉络膜炎、组织胞浆菌病)、原生动物感染(例如弓形体病)及其他例如弓蛔虫病与肉样瘤病。

[0265] 本发明的一方面为,用于抑制、减低或治疗个体进行化学治疗药物(例如,神经毒性药物、升高眼内压力的药物例如类固醇)治疗时的视力损伤的方法,其通过将治疗剂量的本文所揭示的瑟土因调节剂给药予有此类治疗需要的个体。

[0266] 本发明的另一方面为,用于抑制、减低或治疗个体在进行手术,包括眼部或其他于卧姿(prone position)执行的手术,例如脊髓手术时的视力损伤的方法,其通过将治疗剂量的本文所揭示的瑟土因调节剂给药予有此类治疗需要的个体。眼部手术包括白内障、虹膜切开术及晶状体置换。

[0267] 本发明的另一方面为,治疗(包括抑制与预防性治疗)与年龄相关的眼部疾病,包括白内障、干眼症、年龄-相关的黄斑变性(AMD)、视网膜损害等的方法,其通过将治疗剂量的本文所揭示的瑟土因调节剂给药予有此类治疗需要的个体。

[0268] 本发明的另一方面为,预防或治疗因压力、化学伤害或照射所造成对眼睛的损害,其通过将治疗剂量的本文所揭示的瑟土因调节剂,给药予有此类治疗需要的个体。对眼睛照射或电磁性损害可包括,由CRT或暴露于阳光或UV所造成的那些损害。

[0269] 在一具体实施方案中,组合药物疗程可包括用于治疗或预防眼部失调症,或与这些病况关联的次生病况的药物或化合物。因此,组合药物疗程可包括一或多种瑟土因活化剂,与一或多种用于治疗或预防眼部失调症的治疗剂。

[0270] 在一具体实施方案中,可将瑟土因调节剂与用以减低眼内压力的疗法结合进行给

药。在另一具体实施方案中,可将瑟土因调节剂与用于治疗 and / 或预防青光眼的疗法结合进行给药。在另一具体实施方案中,可将瑟土因调节剂与用于治疗 and / 或预防视神经炎的疗法结合进行给药。在一具体实施方案中,可将瑟土因调节剂与用于治疗 and / 或预防 CMV 视网膜病的疗法结合进行给药。在另一具体实施方案中,可将瑟土因调节剂与用于治疗 and / 或预防多发性硬化的疗法结合进行给药。

[0271] 线粒体 - 关联疾病与失调症

[0272] 在某些具体实施方案中,本发明提供用于治疗会因增加线粒体活性而获益的疾病或失调症的方法。该方法包含将治疗上有效量的瑟土因活化性化合物给药予有需要的个体。增加线粒体活性意指,增加线粒体的活性同时维持线粒体的总体数量(例如线粒体的质量)、增加线粒体的数量并由此增加线粒体的活性(例如,通过刺激线粒体的生物生成)、或其组合。在某些具体实施方案中,会因增加线粒体活性而获益的疾病或失调症,包括与线粒体功能障碍关联的疾病或失调症。

[0273] 在某些具体实施方案中,用于治疗会因增加线粒体活性而获益的疾病或失调症的方法,可包含鉴定罹患线粒体功能障碍的个体。用于诊断线粒体功能障碍的方法,可包含分子遗传学、病理学和 / 或生物化学分析。与线粒体功能障碍关联的疾病或失调症包括,其中线粒体的呼吸链活性不足导致哺乳动物中此类疾病或失调症的病理生理学发展的疾病与失调症。会因增加线粒体活性而获益的疾病或失调症一般包括(例如),由自由基介导的氧化损伤导致的组织退化疾病,细胞不适当地凋亡的疾病,及细胞无法进行凋亡的疾病。

[0274] 在某些具体实施方案中,本发明提供用于治疗会因增加线粒体活性,而获益的疾病或失调症的方法,包含将一或多种瑟土因活化性化合物与另一种治疗剂,例如可用于治疗线粒体功能障碍的药剂,或可用于减少与涉及线粒体功能障碍的疾病或失调症关联的症状的药剂组合,给药予有需要的个体。

[0275] 在一例举性具体实施方案中,本发明提供用于治疗会因增加线粒体活性而获益的疾病或失调症的方法,通过将治疗上有效量的瑟土因活化性化合物给药予个体。例举性疾病或失调症包括(例如)肌肉神经失调症(例如佛里德赖希氏共济失调、肌营养不良、多发性硬化等)、神经细胞不稳定性失调症(例如癫痫发作、偏头痛等)、发育迟缓、神经变异性失调症(例如艾滋海默氏症、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化等)、局部缺血、肾小管性酸中毒、年龄相关的神经退化与认知衰退、化学疗法疲劳、年龄相关或化学疗法诱发的更年期或月经周期或排卵不规则、线粒体性肌病、线粒体损害(例如钙累积、兴奋性中毒、一氧化氮暴露、缺氧等)及线粒体去调节。

[0276] 肌营养不良是指,一族涉及神经肌肉结构与功能恶化的疾病,其往往导致骨骼肌萎缩及心肌功能障碍,例如杜兴肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy)。在某些具体实施方案中,瑟土因活化性化合物可用于减低肌肉执行功能能力的衰退速率,及用于增强罹患肌营养不良患者肌肉的功能状态。

[0277] 在某些具体实施方案中,瑟土因调节性化合物可用于治疗线粒体性肌病。线粒体性肌病范围从外眼部肌肉的轻微、缓慢进行性衰弱,到严重、致命的婴儿期肌病与多系统脑肌病。有些综合征已经确定,它们之间有些彼此重叠。影响肌肉的已确立综合征包括进行性外部眼肌麻痹、克 - 塞综合征(Kearns-Sayre syndrome)(具有眼肌麻痹、视网膜色素病变、心脏传导缺陷、小脑共济失调与感觉神经性耳聋)、MELAS 综合征(线粒体性脑肌病、乳

酸中毒与类中风事件)、MERFF 综合征(癫痫性肌阵挛、碎片状红纤维)、角膜缘带分配衰弱及婴儿期肌病(良性、重度与致死)。

[0278] 在某些具体实施方案中,瑟土因活化性化合物可用于,治疗罹患对线粒体的毒性损害,例如由于钙累积、兴奋性中毒、一氧化氮暴露、药物诱导的毒性损害,或缺氧的患者。

[0279] 在某些具体实施方案中,瑟土因活化性化合物可用于,治疗与线粒体去调节关联的疾病或失调症。

[0280] 肌肉效能(Muscle Performance)

[0281] 在其他具体实施方案中,本发明提供用于增强肌肉效能的方法,通过给药治疗上有效量的瑟土因活化性化合物。例如,瑟土因活化性化合物可用于改善身体耐久力(例如,执行身体工作例如运动、身体劳役、运动活动等)、抑制或延迟身体疲劳、增加血液氧水平、增进健康个体的能量、加强工作能力与持久性、减少肌肉疲劳、减低压力、增强心脏与心血管功能、改善性能力、增加肌肉ATP水平和/或减少血液中的乳酸。在某些具体实施方案中,该方法包含给药一定量增加线粒体活性、增进线粒体的生物生成和/或增加线粒体质量的瑟土因活化性化合物。

[0282] 运动效能意指,运动员的肌肉在参与运动活动时所能执行的能力。所增强的运动效能、强度、速度及持久力,是通过测定肌肉收缩强度的增加、肌肉收缩幅度的增加、介于刺激与收缩间的肌肉反应时间的缩短,而得到的。运动员是指以任何程度参与运动,及寻求能在其机能上达到增进强度、速度与耐久力水平的个人,例如健美家、自行车选手、长程赛跑者、短程赛跑者等。所增强的运动效能由能克服肌肉疲劳的能力、可保持较长时间活力的能力及具有更有效练习的能力显示。

[0283] 运动员肌肉效能的展现范围,是指可能希望产生允许在长期的更高耐性程度下进行比赛或训练的状况。

[0284] 预期本发明的方法也有效于治疗肌肉相关的病理病况,包括急性肌肉减少症,例如肌肉萎缩和/或与烧伤、卧床、四肢固定或主要胸部、腹部和/或整形外科手术关联的恶病质(cachexia)。

[0285] 在某些具体实施方案中,本发明提供包含瑟土因调节剂的新的饮食组合物(dietary composition),其制备方法及使用该组合物以改善运动效能的方法。于是,本发明向涉及经广泛定义的运动,包括需要持久力的运动与需要重复性肌肉运用的劳力的人们提供具有改善身体持久力,和/或抑制身体疲劳的作用的治疗组合物、食品与饮料。此类饮食组合物可额外包含电解质、咖啡因、维生素、碳水化合物等。

[0286] 其他用途

[0287] 增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物可用于,治疗或预防病毒感染(例如流感病毒、疱疹病毒或乳头瘤病毒感染)或作为抗真菌剂。在某些具体实施方案中,增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物,可作为组合药物治疗法的一部份与另一种用于治疗病毒性疾病的治疗剂进行给药。在另一具体实施方案中,增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物,可作为组合药物治疗法的一部份与另一种抗真菌剂进行给药。

[0288] 可如本文所述进行治疗的个体包括真核生物,例如哺乳动物例如人类、羊类、牛类、马类、猪类、犬类、猫类、非人灵长类、小鼠及大鼠。可受处理的细胞包括真核细胞,例如

得自前述个体者或植物细胞、酵母细胞及原核细胞例如细菌细胞。例如,可将调节性化合物给予农场动物,以增强其能更长期忍受农场状况的能力。

[0289] 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物也可用于,增加植物寿命、压力抗性及对于细胞凋亡的抗性。在一具体实施方案中,将化合物(例如以周期性基础)施予植物或真菌。在另一具体实施方案中,植物经遗传修改以产生某种化合物。在另一具体实施方案中,将植物与果实在采收与运送前先以该化合物处理,以增加在运送期间对于损伤的抗性。也可将植物种子与本文所述的化合物接触,以(例如)使其防腐。

[0290] 在其他具体实施方案中,增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物可用于调节酵母细胞的寿命。其中可能希望延长酵母细胞寿命的情况包括,任何于其中使用酵母的工艺,例如啤酒、酸奶与烘焙项目(例如面包)的制造。使用具有延长寿命的酵母,可以减少酵母的使用量,或使酵母具有活性的时间更长。也可对用于重组制造蛋白质的酵母,或其他哺乳动物细胞进行如本文所述的处理。

[0291] 增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物也可用于,增加昆虫寿命、压力抗性及对于细胞凋亡的抗性。在此具体实施方案中,化合物将被施用至有用的昆虫上,例如蜜蜂及其他涉及植物授粉的昆虫。在一特别具体实施方案中,化合物将被施用至涉及制造蜂蜜的蜜蜂。一般,本文所述的方法可应用到任何生物体,例如具有商业重要性的真核生物。例如,可将它们应用至鱼类(水产养殖)及鸟类(例如鸡与家禽)。

[0292] 也可使用较高剂量的增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物作为杀虫剂,这是通过干扰在发育期间受沉默基因的调节,及受细胞凋亡的调节来实现的。在此具体实施方案中,可通过本领域已知的方法将该化合物施用至植物,并确保该化合物对昆虫幼虫(且非对于植物)为生物可利用的。

[0293] 至少就生殖与寿命间的连结的观点而言,可施用增加瑟土因蛋白质的水平和 / 或活性的瑟土因 - 调节性化合物,来影响诸如昆虫、动物及微生物等生物体的生殖作用。

[0294] 4. 分析

[0295] 已经对各种不同类型用以测定瑟土因活性的分析方法有所描述。例如,瑟土因活性可使用以荧光为基础的分析方法来测定,例如市面上可购自拜欧莫(Biomol)的分析方法,例如 SIRT1 荧光测定药物显示试剂盒(Discoverykit)(AK-555)、SIRT2 荧光测定药物显示试剂盒(AK-556)或 SIRT3 荧光测定药物显示试剂盒(AK-557)(拜欧莫国际(Biomol International),普里茅斯会议,PA)而测定得。其他适合的瑟土因分析包括烟酰胺释出分析(卡柏来恩(Kaeberlein)等人,J. Biol. Chem. 280(17):17038(2005))、FRET 分析(马柯特(Marcotte)等人,Anal. Biochem. 332:90(2004))及 C¹⁴ NAD 硼树脂结合分析(麦可唐纳(McDonagh)等人,Methods 36:346(2005))。其他适合的瑟土因分析还包括放射免疫分析(RIA)、闪烁近似分析(scintillation proximity assay)、以 HPLC 为基础的分析及报告基因分析(例如,用于转录因子的标靶物)。

[0296] 一种用于测定瑟土因活性的例举性分析方法为荧光极化分析。荧光极化分析描述在本文中,且也经描述于 PCT 公开案号 W0 2006/094239。在其他具体实施方案中,瑟土因活性可使用以质谱测定法为基础的分析方法测定得到。以质谱测定法为基础的分析方法的实例在本文中有所描述,且也描述于 PCT 公开案号 W0 2007/064902 中。也可使用以细胞为基础的分析方法来测定瑟土因活性。用于测定瑟土因活性的以细胞为基础的分析方法的实

例,描述在 PCT 公开案号 WO 2007/064902 及 WO 2008/060400 中。

[0297] 其他本文中所预期的方法包括,用于鉴定可调节瑟土因的化合物或药剂的筛检方法。药剂可为核酸,例如适体 (aptamer)。分析可以细胞为基础或不含细胞的形式进行。例如,分析方法可包含将瑟土因与测试剂在下述条件下进行培育 (或接触),该条件为在其中可对瑟土因通过已知可调节瑟土因的试剂来进行调节,并在该测试剂存在下,相对于无该测试剂存在下的调节程度进行监测或测定。瑟土因的调节程度可通过其将底物脱乙酰基化的能力而测定得到。例举性底物为可购自拜欧莫 (BIOMOL) (普里茅斯会议, PA) 的乙酰化肽类。优选底物包括 p53 的肽类,例如那些包含乙酰化 K382 的肽类。尤其优选的底物为 Fluor de Lys-SIRT1 (拜欧莫),即乙酰化肽 Arg-His-Lys-Lys。其他底物为得自人类组蛋白 H3 与 H4 的肽类或乙酰化氨基酸。底物可为萤光性的。瑟土因可为 SIRT1、Sir2、SIRT3 或其部份。例如,重组型 SIRT1 可购自拜欧莫。反应可进行约 30 分钟,并 (例如) 以烟酰胺终止。可使用 HDAC 萤光活性分析 / 药物显示试剂盒 (AK-500,拜欧莫研究实验室) 测定乙酰化程度。类似的分析描述于毕特曼 (Bitterman) 等人 (2002) J. Biol. Chem. 277 :45099。可将分析中的瑟土因调节程度,与有一或多种本文所述化合物 (分开或同时) 存在下 (其可作为阳性或阴性对照组) 的瑟土因调节程度进行比较。用于分析的瑟土因可为全长瑟土因蛋白质或其部份。因为本文中已显示活化性化合物似乎会与 SIRT1 的 N-端作用,故用于分析的蛋白质包括瑟土因的 N-端部份,例如 SIRT1 的约氨基酸 1-176 或 1-255 部分;Sir2 的约氨基酸 1-174 或 1-252 部分。

[0298] 在一具体实施方案中,筛检方法包含 (i) 将瑟土因与测试剂及乙酰化底物,在无该测试剂存在下且在适合于使瑟土因将底物脱乙酰化的条件下接触;及 (ii) 测定底物的乙酰化程度,其中在该测试剂存在下底物的乙酰化程度,相对于在无该测试剂存在下较低则表示:该测试剂刺激由瑟土因进行的脱乙酰化作用,而在该测试剂存在下底物的乙酰化程度,相对于无该测试剂存在下较高则表示:该测试剂抑制由瑟土因进行的脱乙酰化作用。

[0299] 用于鉴定可在活体内调节 (例如刺激) 瑟土因的方法可包含 (i) 将细胞与测试剂及能够进入细胞的底物,在第 I 类与第 II 类 HDAC 的抑制剂存在下,在适合于使瑟土因在无该测试剂存在下将底物脱乙酰化的条件下接触;及 (ii) 测定底物的乙酰化程度,其中在该测试剂存在下底物的乙酰化程度,相对于无该测试剂存在下较低则表示:该测试剂刺激由瑟土因进行的脱乙酰化作用,而在该测试剂存在下底物的乙酰化程度,相对于无该测试剂存在下较高则表示:该测试剂抑制由瑟土因进行的脱乙酰化作用。优选底物为乙酰化肽类,其也优选其为萤光性的,如本文中进一步所描述的底物。该方法可进一步包含将细胞溶解,以测定底物的乙酰化程度。可将底物以范围介于约 1 μ M 至约 10mM,优选从约 10 μ M 至 1mM,甚至更优选从约 100 μ M 至 1mM,例如约 200 μ M 的浓度加至细胞中。优选的底物为乙酰化赖氨酸,例如 ϵ -乙酰基赖氨酸 (Fluor de Lys, FdL) 或 Fluor de Lys-SIRT1。第 I 类与第 II 类 HDAC 的优选的抑制剂为曲古抑菌素 A (trichostatin A, TSA),其可以范围介于约 0.01 μ M 至 100 μ M,优选从约 0.1 至 10 μ M,例如 1 μ M 的浓度使用。细胞与测试化合物及底物的培育可进行约 10 分钟至 5 小时,优选约 1-3 小时。因为 TSA 抑制所有第 I 类与第 II 类 HDAC,且某些底物 (例如 Fluor de Lys) 对于 SIRT2 为较差的底物,对于 SIRT3-7 甚至更差,故此类分析可用于鉴定活体内的 SIRT1 调节剂。

[0300] 5. 药物组合物

[0301] 本文所述的瑟土因 - 调节性化合物可以通过已知方法, 使用一或多种生理学上可接受的载体或赋形剂来进行调配。例如, 瑟土因 - 调节性化合物及其生理学上可接受的盐类与溶剂合物可经调配, 并通过 (例如) 注射 (例如 SubQ、IM、IP)、吸入或吹入 (通过口或鼻部) 或口服、口腔、舌下、经皮、鼻部、非经肠道或直肠给药来进行给药。在一具体实施方案中, 瑟土因 - 调节性化合物可局部地, 在靶细胞存在的部位, 即在特定组织、器官或体液 (例如血液、脑脊髓液等) 中进行给药。

[0302] 瑟土因 - 调节性化合物可经调配用于各种给药形式, 包括全身及局部或区域性给药。技术与调配物一般可见于雷明顿制药科学, 名迪出版公司, 伊斯顿, PA (Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA)。对于非经肠道给药, 优选注射, 包括肌肉内、静脉内、腹膜内及皮下。用于注射, 可将化合物调配成液态溶液, 优选生理学上可接受的缓冲液, 例如汉克氏溶液 (Hank's solution) 或林格氏溶液中。此外可将化合物调配成固体形式, 并于使用前立即再溶解或悬浮。也可包括冷冻干燥形式。

[0303] 对于口服给药, 药物组合物可例如通过如下已知形式制成: 与医药上可接受的赋形剂例如结合剂 (例如, 预先经胶化的玉米淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素); 填充剂 (例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙); 润滑剂 (例如硬脂酸镁、滑石或硅石); 崩解剂 (例如马铃薯淀粉或淀粉羟基乙酸钠); 或湿润剂 (例如月桂基硫酸钠) 制备得的片剂、锭剂或胶囊的形式。片剂可通过本领域已熟知的方法包覆。用于口服给药的液体制剂可采用 (例如) 溶液、糖浆或悬浮液的形式, 或它们可表现为在使用前以水或其他适宜媒介建构的干燥产物。此类液体制剂可通过如下已知形式制成: 与医药上可接受的添加剂例如悬浮剂 (例如, 山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂类); 乳化剂 (例如卵磷脂或金合欢胶); 非水性媒介 (例如爱丁油 (atundoil)、油性酯类、乙醇或分级植物油); 及防腐剂 (例如甲基或丙基 - 对 - 羟基苯甲酸酯或山梨酸)。如果适当, 制剂也可含有缓冲盐类、香料、着色剂与甜味剂。用于口服给药的制剂可适宜地调配, 以实现活性化合物受控的释出。

[0304] 对于通过吸入 (例如肺部递送) 的给药, 可方便地将瑟土因 - 调节性化合物以从加压包装或喷雾器, 伴随使用适宜的推进剂例如二氯二氟甲烷、三氯单氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适合气体的气溶胶喷雾形式来递送。在加压气溶胶的个案中, 剂量单位可通过提供用于递送已计量的量的阀来决定。用于吸入器或吹入器的 (例如) 明胶胶囊或药筒可以调配成, 含有化合物与适宜粉末基底, 例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0305] 瑟土因 - 调节性化合物可经调配通过注射, 例如通过大剂量注射或持续灌流来实现非经肠道给药。用于注射的调配物可以单位剂量形式呈现, 例如, 存在于安瓿或多剂量容器 (有添加防腐剂) 中。组合物可采用诸如存在油性或水性媒介的悬浮液、溶液或乳液的形式, 且可含有调配试剂例如悬浮剂、稳定剂和 / 或分散剂。或者, 活性成份在使用前可以为以适宜媒介, 例如灭菌无热原水加工的粉末形式。

[0306] 瑟土因 - 调节性化合物也可调配成直肠组合物, 例如栓剂或保留灌肠剂, 例如含有已知的栓剂基底如可可脂或其他甘油酯类。

[0307] 除了先前所述的调配物外, 瑟土因 - 调节性化合物也可经调配呈储存制剂 (depot preparation)。此类长效型调配物可通过植入 (例如以皮下或肌肉内), 或经由肌肉内注射进行给药。因此, 例如, 可将瑟土因 - 调节性化合物与适宜的聚合物或疏水性材料 (例如存

在于可接受油类中的乳液)或离子交换树脂进行调配,或呈微溶性衍生物,例如呈微溶性盐类。受控释出形式也包括贴片(patch)。

[0308] 在某些具体实施方案中,本文所述的化合物可经调配用于,递送至中枢神经系统(CNS)(综述于贝格利(Begley),药理学 & 治疗学(Pharmacology&Therapeutics)104:29-45(2004))。用于药物递送至CNS的已知途径包括:神经外科策略(例如脑内注射或脑室内灌注);试剂的分子操作(例如,制造包含具有对于内皮细胞表面分子具有亲合性的转运肽与其本身能够穿越BBB的试剂组合的嵌合型融合蛋白质)目的在于,开发其中一种BBB的内源性运送途径;设计用以增加试剂的脂溶度的药学策略(例如,将水溶性试剂结合到脂质或胆固醇载体上);及通过高渗透力瓦解短暂破坏BBB完整性(由将甘露糖醇溶液灌流入颈动脉,或使用生物活性剂例如血管紧张肽所导致)。

[0309] 脂质体为另一种可容易注射的药物递送系统。于是,于本发明方法中也可将活性化合物以脂质体递送系统的形式给药。脂质体为本领域普通技术人员已熟知的。脂质体可由各种磷脂质例如胆固醇、磷脂卵磷脂类的硬脂酰胺组成。可用于本发明方法的脂质体包含所有类型脂质体,包括(但不限于)小单层囊泡、大单层囊泡及多层囊泡。

[0310] 另一种制造瑟土因调节剂例如白藜芦醇或其衍生物的调配物(尤其是溶液)的方法,是通过使用环糊精而制造的。环糊精意指 α -、 β -或 γ -环糊精。环糊精详细描述于皮萨(Pitha)等人,U.S. Pat. No. 4,727,064中,其以引用方式纳入本文。环糊精为葡萄糖的环状寡聚物;这些化合物与其分子能配合至环糊精分子的亲脂-搜寻空腔(lipophile-seeking cavity)中的任何药物形成包含络合物(inclusion complex)。

[0311] 快速崩解或溶解性剂量形式可用于,医药活性剂的快速吸收(尤其是口腔与舌下吸收)。快速溶解剂量形式对具有吞咽代表性固体剂量形式,例如胶囊与片剂困难的患者(例如年老及幼儿患者)有益。此外,快速溶解剂量形式克服了(例如)与可咀嚼剂量形式有关的缺点,其中,活性剂保持存在患者口中的时间对于决定味觉掩盖量及患者可能感受到活性剂的喉咙粗粒感方面起重要的作用。

[0312] 药物组合物(包括化妆品组合物)可包含约0.00001至100重量%,例如0.001至10重量%或0.1至5重量%的一或多种本文所述的瑟土因-调节性化合物。

[0313] 在一具体实施方案中,将本文所述的瑟土因-调节性化合物并入,含有一般适用于局部药物递送的局部载体,且包含本领域已知的任何此类物质的局部调配物中。可选择局部载体以使组合物呈所希望的形式,例如呈软膏、洗液(lotion)、乳霜、微乳液、凝胶、油类、溶液等,且其可由天然或合成来源的材料组成。优选,所选择的载体不会有害地影响活性剂或局部调配物的其他组成。适宜用于本文的局部载体实例包括,水、醇类及其他无毒性有机溶剂、甘油、矿物油、硅石、石油胶、羊毛脂、脂肪酸、植物油、苯甲酸酯类、蜡类等。

[0314] 调配物可为无色、无味的软膏、洗液、乳霜、微乳液及凝胶。

[0315] 瑟土因-调节性化合物可并入一般为半固体制剂的软膏中,其代表性地是以石油或其他石油衍生物为基底的。所使用(以及本领域普通技术人员所了解)的特别软膏基底,为可以提供最适药物递送,且优选可以提供其他所希望特征以及例如柔软性或类似特征的那些。如果与其他载体或媒介共用,则软膏基底应为惰性、稳定、无刺激性且非致敏性的。

[0316] 瑟土因-调节性化合物可并入洗液中,其一般为欲施用于皮肤表面而无摩擦的制剂,且代表性地为其中固体颗粒(包括活性剂)存在于以水或醇类为基底的液态或半液态

制剂。洗液通常为固体的悬浮液,且包含水包油形态的液体油性乳液。

[0317] 瑟土因-调节性化合物可并入乳霜中,其一般为粘稠性液体或半固态乳液,为水包油或油包水型。乳霜基底为可水洗,且含有油相、乳化剂与水相。油相一般由石油与脂肪醇,例如鲸蜡醇或硬脂醇所组成;水相通常(虽然并非必要地)在体积上较油相过量,且一般含有湿润剂。存在乳霜调配物(如于前述雷明顿中所解释的)中的乳化剂,一般为非离子性、阴离子性、阳离子性或两性表面活性剂。

[0318] 瑟土因-调节性化合物可并入微乳液中,一般为两种不相混液体(例如油与水)经由表面活性剂分子的界面膜稳定化的热动力学上稳定的、各向同性的澄清分散液(制药技术百科辞典(Encyclopedia of Pharmaceutical Technology)(纽约:马瑟迪克(Marcel Dekker),1992),卷9)。

[0319] 瑟土因-调节性化合物可并入凝胶调配物中,一般为由小无机粒子组成的悬浮液(二相系统),或实质上均匀分布于整个载体液体(单相凝胶)的大有机分子所组成的半固体系统。虽然凝胶一般使用水性载体,但也可使用醇类与油类作为载体液体。

[0320] 调配物中也可包括其他活性剂,例如其他消炎剂、镇痛剂、抗微生物剂、抗真菌剂、抗生素、维生素、抗氧化剂及一般用于防晒调配物的阳光阻断剂,包括(但不限于)邻氨基苯甲酸酯、二苯甲酮(尤其是二苯甲酮-3)、樟脑衍生物、肉桂酸酯(例如甲氧基肉桂酸辛酯)、二苯甲酰基甲烷类(例如丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷)、对-氨基苯甲酸(PABA)及其衍生物,及水杨酸酯(例如水杨酸辛酯)。

[0321] 在某些代表性调配物中,活性剂在为该调配物的大约0.25重量%至75重量%,优选为该调配物的大约0.25重量%至30重量%,更优选为该调配物的大约0.5重量%至15重量%,且最优选为该调配物的大约1.0重量%至10重量%的范围内存在。

[0322] 眼部病况可通过(例如)全身性、局部、眼内注射瑟土因-调节性化合物,或通过安插可释出瑟土因-调节性化合物的持续释出装置而治疗或预防。可将增加瑟土因蛋白质的水平和/或活性的瑟土因-调节性化合物在医药上可接受的眼科媒介中进行递送,以使化合物能保持与眼表面接触一段足以让化合物穿透角膜与眼睛的内部区域,例如前室、后室、玻璃体、房水、玻璃体液、角膜、虹膜/睫状、晶状体、脉络膜/视网膜及巩膜的时间。医药上可接受的眼科媒介可例如为软膏、植物油或封胶材料。或者,可将本发明化合物直接注射入玻璃体液与房水中。在另一选择中,化合物可全身性给药(例如通过静脉内灌流或注射)用于眼部治疗。

[0323] 本文所述的瑟土因-调节性化合物可储存于无氧环境中。例如,可将白藜芦醇或其类似物制备于供口服给药的不透气胶囊,例如购自辉瑞公司(Pfizer, Inc.)的Capsugel中。

[0324] 可将(例如)以瑟土因-调节性化合物体外处理的细胞,根据用于将移植物给予个体的方法进行给药,其可伴随(例如)给药免疫抑制药物例如环孢菌素A。关于医药调配的一般原理,读者可参考细胞疗法:干细胞移植(StemCell Transplantation)、基因疗法(Gene Therapy)与细胞免疫疗法(Cellular Immunotherapy),由G. 莫思坦恩(Morstyn)&W. 薛利登(Sheridan)编著,剑桥大学出版,1996;及造血性干细胞疗法, E. D. 波尔(Ball), J. 李斯特(Lister)&P. 洛(Law),丘吉尔李宾斯顿(Churchill Livingstone),2000。

[0325] 瑟土因-调节性化合物的毒性与治疗功效,可通过由细胞培养物或实验动物进行

的标准医药程序测定得到。 LD_{50} 是对于 50% 族群为致死的剂量。 ED_{50} 是对于 50% 族群为治疗上有效的剂量。毒性与治疗功效间的剂量比值 (LD_{50}/ED_{50}) 为治疗指数。优选呈现高治疗指数的瑟土因 - 调节性化合物。虽然可使用呈现有毒副作用的瑟土因 - 调节性化合物, 但应小心设计将此类化合物靶定至受影响组织的递送系统, 以使可以将对于未受感染细胞的伤害减至最低, 并由此减少副作用。

[0326] 得自细胞培养物分析及动物研究的数据, 可用于调配供使用在人类的剂量范围。此类化合物的剂量可落于包括具有少或无毒性的 ED_{50} 值的循环浓度 (circulating concentration) 范围内。剂量可在此范围内视所使用的剂量形式及所利用的给药途径而有所变化。对于任何化合物, 可最初根据细胞培养物分析评估治疗上有效的剂量。可在动物模式中调配剂量, 以达到其包括如于细胞培养物所测定得的 IC_{50} 值 (即, 测试化合物达到对症状的半 - 最大抑制作用的浓度) 的循环血浆浓度范围。这样的信息可用于更准确测定可用于人类的剂量。可 (例如) 通过高效液相色谱法测量血浆中的水平。

[0327] 6. 试剂盒

[0328] 本文中提供试剂盒, 例如用于治疗目的的试剂盒, 或用于调节细胞寿命或调节细胞凋亡的试剂盒。试剂盒可包含一或多种瑟土因 - 调节性化合物 (例如, 以预先测量的剂量)。试剂盒可任选地包含, 用于将细胞与化合物接触的装置及使用说明书。装置包括注射器、支架及其他用以将瑟土因 - 调节性化合物导入个体 (例如个体之血管) 中, 或将其涂覆于个体皮肤的装置。

[0329] 在另一具体实施方案中, 本发明提供一种物质组合物, 其包含本发明的瑟土因 - 调节性化合物, 与其他治疗剂 (与用于组合疗法及联用组合物的那些相同的治疗剂), 存在于分别的剂量形式中, 但它们彼此互相联合 (associate)。术语“彼此互相联合”用于本文意指, 将分别的剂量形式包装在一起, 或不然彼此相互接附, 从而使得可以容易地明白这些分别的剂量形式将要被贩售, 且欲给药呈相同疗程的一部份。优选将药剂与瑟土因调节剂一起包装于发泡包装或其他多室包装中, 或呈可由使用者自行分开的 (例如, 通过在两容器间的刻划线处撕开) 相连结、分开密封的容器 (例如锡箔小袋等)。

[0330] 在又一具体实施方案中, 本发明提供一种包含存在分别容器中的 a) 本发明瑟土因 - 调节性化合物; 及 b) 另一种治疗剂, 例如描述于说明书中其他地方的试剂。

[0331] 本发明方法的实施将利用 (除非另行指定), 本领域普通技术人员所知的细胞生物学、细胞培养、分子生物学、转基因生物学、微生物学、重组 DNA 及免疫学的已知技术。此类技术完全解释于文献中。参见 (例如) 分子克隆实验室手册 A (Molecular Cloning A Laboratory manual), 第 2 版, 由山布鲁克 (Sambrook)、佛利许 (Fritsch) 与马尼阿提斯 (Maniatis) 编著 (冷泉港研究室出版: 1989); DNA 克隆 (DNA Cloning), 卷 I 与 II (D. N. 葛洛佛 (Glover) 编著, 1985); 寡核苷酸合成 (Oligonucleotide Synthesis) (M. J. 盖特 (Gait) 编著, 1984); 幕里斯 (Mullis) 等人 U. S. 专利 No: 4, 683, 195; 核酸杂交 (Nucleic Acid Hybridization) (B. D. 汉姆斯 (Hames) & S. J. 席金斯 (Higgins) 编著 1984); 转录与转译 (Transcription And Translation) (B. D. 汉姆斯 & S. J. 席金斯编著 1984); 动物细胞培养 (Culture of Animal Cells) (R. I. 弗瑞许尼 (Freshney), 艾兰 (Alan) R. 里斯 (Liss) 有限公司, 1987); 固定化细胞与酵素 (Immobilized Cells And Enzymes) (IRL 出版, 1986); B. 皮尔波 (Perbal), 分子克隆的实施指南 (Practical Guide To Molecular Cloning)

(1984); 论文, 酶学方法 (Methods In Enzymology) (学院出版有限公司, N. Y.); 哺乳细胞用基因转移载体 (Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells) (J. H. 米勒 (Miller) 与 M. P. 卡罗斯 (Calos) 编著, 1987, 冷泉港研究室); 酶学方法 (Methods In Enzymology), 卷 154 与 155 (吴 (Wu) 等人编著), 细胞与分子生物学的免疫化学方法 (Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology) (麦尔 (Mayer) 与沃克 (Walker) 编著, 学院出版, 伦敦, 1987); 实验免疫学手册 (Handbook of Experimental Immunology), 卷 I-IV (D. M. 威尔 (Weir) 与 C. C. 布雷克威尔 (Blackwell) 编著, 1986); 操作小鼠胚胎 (Manipulating the Mouse Embryo) (冷泉港研究室出版, 冷泉港, N. Y., 1986)。

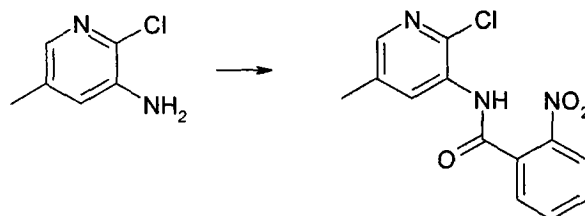
实施例

[0332] 通过参照下列仅为说明本发明某些方面及具体实施方案, 而无意于以任何方式限制本发明的目的, 所纳入的实施例而更容易了解对本发明进行的一般描述。

[0333] 实施例 1

[0334] N-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-2-硝基苯甲酰胺的制备:

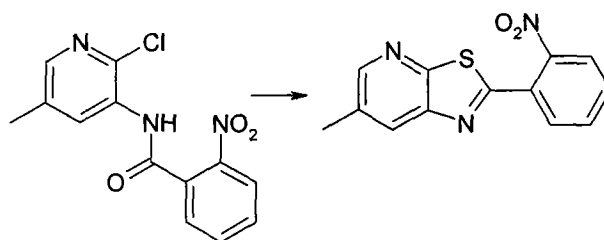
[0335]



[0336] 将 2-硝基苯甲酰氯 (13.65g, 73.6mmol) 逐滴于 0°C 下加至, 5-氨基-6-氯-3-甲基吡啶 (9.54g, 66.9mmol) 溶于吡啶 (200mL) 的溶液中。将所成的混合物在室温下搅拌 (18h)。然后将暗色混合物以水 (1500mL) 稀释, 并加入饱和碳酸氢钠溶液直到 pH 值到达 8。将沉淀通过过滤收集, 以水冲洗 (30mL×3) 并干燥, 从而得呈淡色的固体 N-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-2-硝基苯甲酰胺 (17.70g, 产率: 91%)。

[0337] 6-甲基-2-(2-硝基苯基)噻唑并[5,4-b]吡啶的制备:

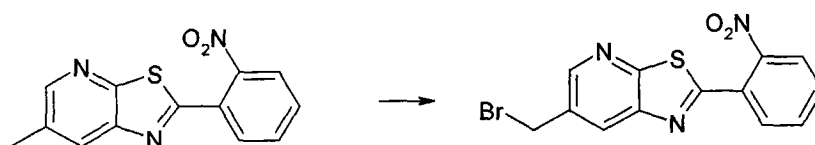
[0338]



[0339] 将在吡啶 (50mL) 中的 N-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-2-硝基苯甲酰胺 (5.0g, 17.1mmol) 与 P₂S₅ (7.6g, 34.2mmol) 及 p-二甲苯 (200mL) 的混合物于 140°C 下搅拌 (20h)。将溶剂于真空中去除。将残余物通过从 EtOH 中再结晶进行纯化, 从而得呈黄色的固体 6-甲基-2-(2-硝基苯基)噻唑并[5,4-b]吡啶 (3.5g, 产率: 75%)。

[0340] 6-(溴甲基)-2-(2-硝基苯基)噻唑并[5,4-b]吡啶的制备:

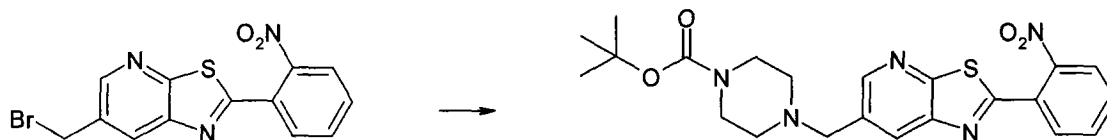
[0341]



[0342] 于氩气下,将 6-甲基-2-(2-硝基苯基)噻唑并[5,4-b]吡啶(2.9g,10.7mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(NBS,1.91g,10.7mmol)、CCl₄(200mL)与过氧化苯甲酰(0.021g)混合于三颈烧瓶(500mL)中。将得到的黄色混合物在回流下搅拌(2h)。将额外的 NBS(1.91g)与过氧化苯甲酰(0.021g)加入。待于回流下再另搅拌 2 小时后,再次将 NBS(0.95g)与过氧化苯甲酰(0.021g)加入,并将混合物回流 3 小时。令混合物冷却至室温,并于真空中浓缩而得粗制 6-(溴甲基)-2-(2-硝基苯基)噻唑并[5,4-b]吡啶(4.0g),将其直接用于下一步骤。

[0343] 4-((2-(2-硝基苯基)噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备:

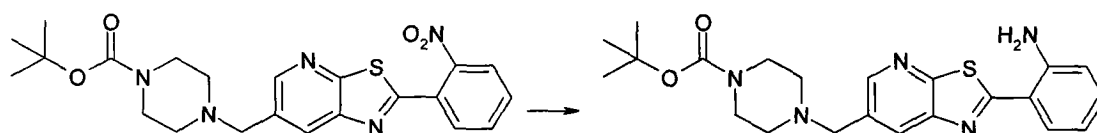
[0344]



[0345] 将粗制 6-(溴甲基)-2-(2-硝基苯基)噻唑并[5,4-b]吡啶(4.0g)、Boc-哌嗪(1.99g,10.7mmol)、三乙胺(Et₃N)(1.5mL,10.7mmol)与乙腈(100mL),于 50℃下(4h)及于室温下搅拌(60h)。TLC 证明反应已完成。将混合物于真空中浓缩,并通过硅石凝胶层析术(石油醚:乙酸乙酯:Et₃N=100:10:1)进行纯化,而得呈黄色固体的 4-((2-(2-硝基苯基)噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.6g,产率:74%,历经 2 步骤)。

[0346] 4-((2-(2-氨基苯基)噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备:

[0347]

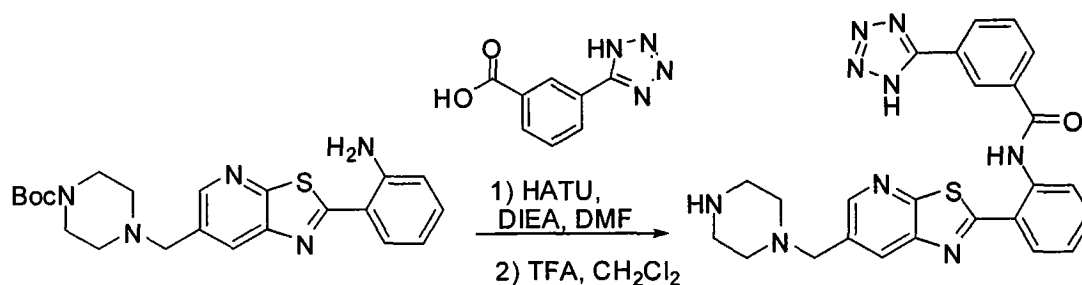


[0348] 将含 4-((2-(2-硝基苯基)噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.13g,4.7mmol)、NH₄Cl(2.00g,37mmol)、铁粉(1.31g,23.5mmol)、H₂O(40mL)与甲醇(160mL)的混合物于 N₂ 下进行回流 3 小时。将反应混合物过滤,并将滤液于真空中浓缩,及通过硅石凝胶层析术(石油醚:乙酸乙酯:Et₃N=800:200:1)进行纯化,从而得呈黄色的固体 4-((2-(2-氨基苯基)噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.63g,产率:81%)。

[0349] 对于化合物 1-6、11-43、45、47-61、65、67-68、72、74-75、77-88、90、92-122、127-130 的苯胺中间物,是以如前所述类似方法,使用适当的胺试剂制备得到。

[0350] N-(2-(6-(哌嗪-1-基甲基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)苯基)-3-(1H-四唑-5-基)苯甲酰胺的制备:

[0351]



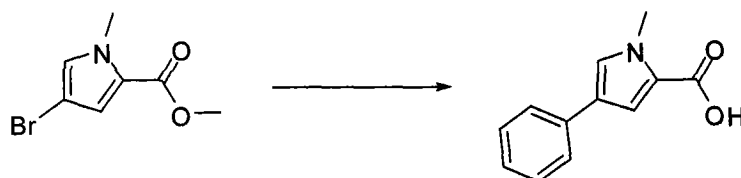
[0352] 将 4-((2-(2-氨基苯基)噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (85mg, 0.2mmol) 吸收于 3mL 的 DMF, 及 3-(1H-四唑-5-基)苯甲酸 (38mg, 0.2mmol)、HATU (114mg, 0.3mmol) 与 DIEA (35mL, 0.4mmol) 中。将反应混合物于 50℃ 下搅拌 (18h)。然后将其以 EtOAc (15mL) 稀释, 并以水萃洗 (3mL×3)。将有机层干燥 (Na_2SO_4) 并于真空中浓缩, 从而得粗制 4-((2-(2-(3-(1H-四唑-5-基)苯甲酰氨基)苯基)噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。将此物质吸收于 5mL 的 25% TFA 于 CH_2Cl_2 中, 并令其静置于室温下 (18h)。将反应混合物于真空中浓缩, 并将残余物通过逆相 HPLC 进行纯化, 从而得呈淡黄色的固体 N-(2-(6-(哌嗪-1-基甲基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)苯基)-3-(1H-四唑-5-基)苯甲酰胺。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.5 (br s, 2H), 7.5-9.1 (m, 10H), 4.5 (br s, 1H), 3.5-4.0 (m, 10H)。MS (ESI) 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_9\text{OS}$ 的计算值 (m/z): 497.17, 实验值: 498.2 (M+1) $^+$ 。

[0353] 所有于本专利中所论述的化合物, 是以如前所论述的类似方法, 使用适当的酸类制备得到。这些不含有 BOC- 保护基的产物, 并未进行经过 TFA 去保护步骤。

[0354] 实施例 2

[0355] 1-甲基-4-苯基-1H-吡咯-2-羧酸的制备:

[0356]

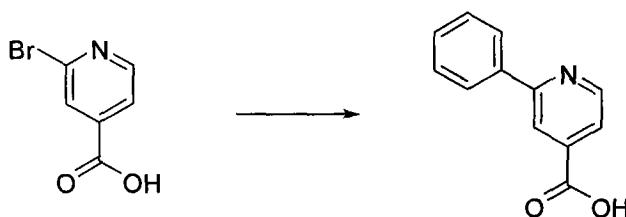


[0357] 于氩气下, 依序将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.66g, 0.58mmol) 与苯基硼酸 (3.46g, 28.4mmol) 加至甲基-4-溴-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸酯 (2.5g, 11.5mmol) 溶于 DMF (35mL) 的经搅拌溶液中。将反应混合物加热至 70℃, 并将溶于水 (30mL) 的 Na_2CO_3 (11g, 104mmol) 加入。将反应混合物加热至 110℃ (14h), 冷却至室温, 以水 (250mL) 稀释, 并以乙醚萃洗 (250mL×3)。将组合得的有机层干燥并于真空中浓缩。将残余物通过硅石层析术 (以石油醚: 乙酸乙酯 = 40 : 1 溶析) 进行纯化, 从而得呈白色的晶形固体 1-甲基-4-苯基-1H-吡咯-2-羧酸酯 (0.257g)。然后将该酯 (0.26g, 1.2mmol) 与 $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}$ (0.15g, 3.6mmol) 混合于 THF (5mL)、 CH_3OH (5mL) 及 H_2O (2.5mL) 中, 并于 40℃ 下搅拌 (4h)。将水 (25mL) 加入, 并将混合物以 DCM (15mL) 萃洗。使用 HCl (1N) 将水相的 pH 值调整至 5-7。将水去除, 并将残余物溶解于 MeOH (100mL) 中然后过滤。将滤液于真空中浓缩, 从而得呈白色的固体 1-甲基-4-苯基-1H-吡咯-2-羧酸。(0.419g) ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.01 (s, 3H), 7.16 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.53 (dd, J = 7.2, 8.4Hz, 2H)

[0358] 实施例 3

[0359] 2- 苯基异烟碱酸的制备：

[0360]



[0361] 于氮气下将 2- 溴烟碱酸 (2.02g, 10mmol) 溶解于 DMF (80mL) 中。将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.6g, 0.52mmol) 加入, 并将反应混合物于室温下搅拌 15 分钟。然后将 Na_2CO_3 (aq. 2N, 40mL) 加入, 随后将苯基硼酸 (1.67g, 13.7mmol) 加入。将反应混合物于 95°C 下加热 (18h), 冷却至室温并通过才利特 (celite) 滤垫过滤。将水 (80mL) 加入, 并将混合物以 HCl (2N) 酸化至 $\text{pH} = 4$ 。将沉淀经由过滤收集并以水冲洗 ($2 \times 7\text{mL}$)。将粗制产物从 2- 甲氧基乙醇中再结晶, 从而得呈灰色的固体 2- 苯基异烟碱酸 (1.2g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 7.51 (m, 3H), 7.78 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.13 (t, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 13.73 (bs, 1H)。

[0362] 实施例 4

[0363] 生物学活性

[0364] 使用以质谱法为基础的分析方法鉴定 SIRT1 活性的调节剂。以质谱法为基础的分析是利用, 具有如下 20 个氨基酸残基的肽类: Ac-EE-K (生物素)-GQSTSSHSK (Ac) NleSTEG-K (5TMR)-EE-NH₂ (SEQ ID NO: 1), 其中 K (Ac) 为乙酰化赖氨酸残基, 且 Nle 为正亮氨酸。将肽以荧光团 5TMR (激发 540nm/ 发射 580nm) 标定于 C- 端。该肽底物的序列是以具有数处修饰的 p53 为基础的。此外, 将天然地存在于该序列中的甲硫氨酸残基置换为正亮氨酸, 因为甲硫氨酸在合成及纯化期间, 可能容易进行氧化。

[0365] 按下述方法进行质谱仪分析法: 将 0.5M 肽底物及 $120\mu\text{M}$ βNAD^+ 与 10nM SIRT1 于 25°C 下, 于反应缓冲液 (50mM Tris- 乙酸盐 $\text{pH}8$, 137mM NaCl, 2.7mM KCl, 1mM MgCl_2 , 5mM DTT, 0.05% BSA) 中培育 25 分钟。可将测试化合物如前述加至反应中。将 SirT1 基因克隆到含有 T7 启动子的载体中, 并将其转化到 BL21 (DE3) 中。经与 SIRT1 培育 25 分钟后, 将 $10\mu\text{L}$ 的 10% 甲酸逐滴加入以终止反应。将反应密封并冷冻以用于稍后进行质谱分析。底物肽的质量测定使得在与乙酰化肽 (产物) 相比较时, 可以精确测定乙酰化程度 (即起始物质)。

[0366] 通过于反应 (例如容许测定最大瑟土因抑制作用) 开始时添加 $1\mu\text{L}$ 的 500mM 烟酰胺作为阴性对照组, 从而得到瑟土因活性抑制作用的对照组。使用 10nM 瑟土因蛋白质, 用 $1\mu\text{L}$ 的 DMSO 替代化合物, 以测定底物于该项分析的线性范围内在给定的时间点的脱乙酰化量, 从而得到瑟土因活性活化作用的对照组。此时间点与用于测试化合物时的时间点相同, 且, 在线性范围内, 终点代表速度的变化。

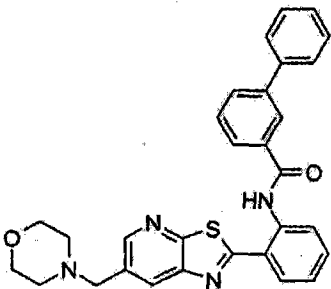
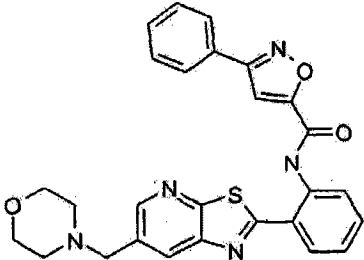
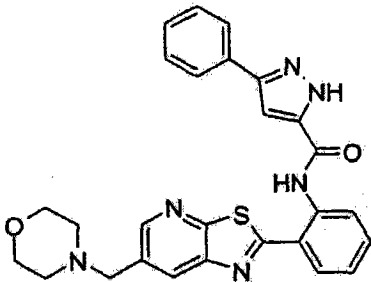
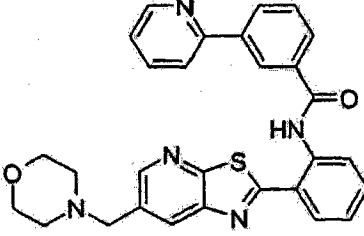
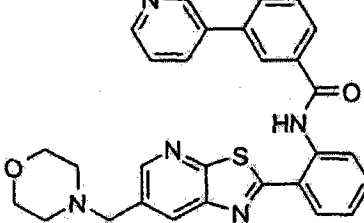
[0367] 为了前述分析, 将 SIRT1 蛋白质按照如下所述进行表达及纯化。将 SirT1 基因克隆到含有 T7 启动子的载体中, 并将其转化到 BL21 (DE3) 中。用 1mM IPTG 于 18°C 下过夜诱导蛋白质的表达, 且表达的蛋白质为 N- 端 His-tag 融合蛋白质, 并于 $30,000 \times g$ 下收获。用溶菌酶将细胞溶解于溶解缓冲液 (50mM Tris-HCl, 2mM Tris[2- 羧乙基] 膦 (TCEP), $10\mu\text{M}$

ZnCl₂, 200mM NaCl) 中, 并进一步以超音波震荡处理 10 分钟以完全溶解。将蛋白质通过 Ni-NTA 柱 (艾默逊 (Amersham)) 纯化, 并汇集含有纯蛋白质的部份, 浓缩并经过大小级分柱 (Sephadex S20026/60 球状)。收集含有可溶性蛋白质的高峰, 并于离子交换柱 (MonoQ) 上进行纯化。通过梯度溶析 (200mM-500mM NaCl) 得到纯蛋白质。将此蛋白质浓缩, 并用透析缓冲液 (20mM Tris-HCl, 2mM TCEP) 进行透析过夜。将蛋白质等分并冷冻于 -80℃ 下直到进一步使用。

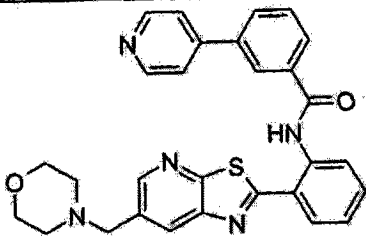
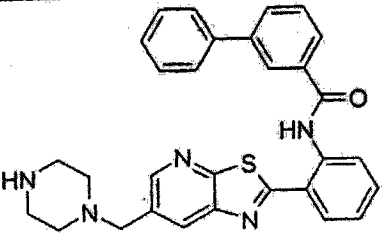
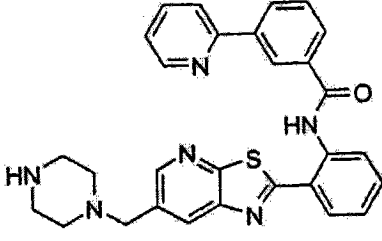
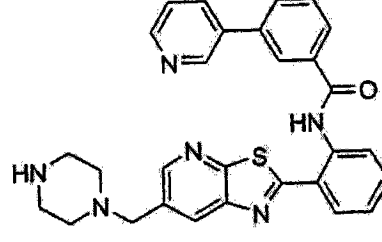
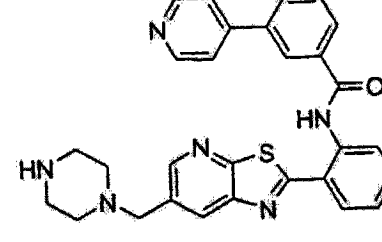
[0368] 使用前述分析鉴定出活化 SIRT1 的瑟土因 - 调节性化合物, 且将其列示于下表 3 中。EC_{1.5} 值代表测试化合物具有使 SIRT1 活化 150% 的作用的浓度。NT 意指该化合物未使用所指定的分析进行测试。NA 意指该化合物在所指定分析中不具活性。在表 3 中也指示了 SIRT1 的最大活化百分比倍数。

[0369] 表 3

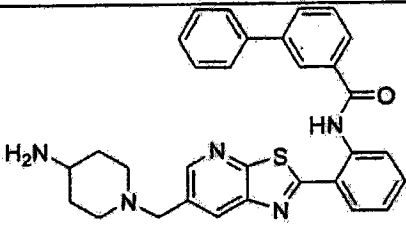
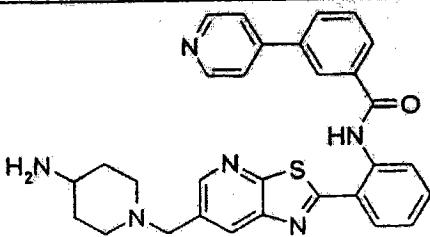
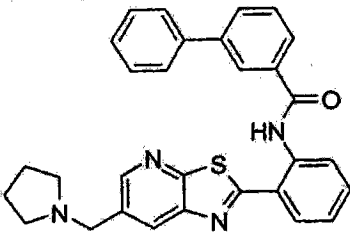
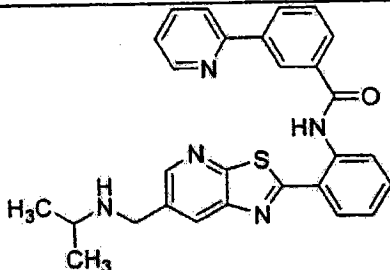
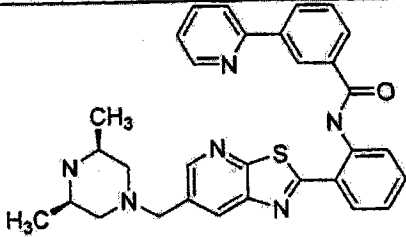
[0370]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
1	507		233	241
2	498		NA	132
3	497		1620	246
4	508.1		504	321
5	508		665	281

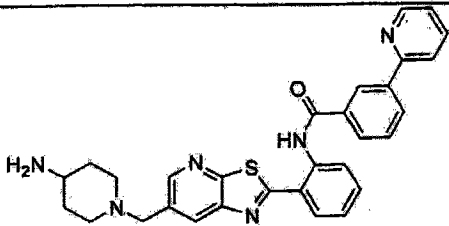
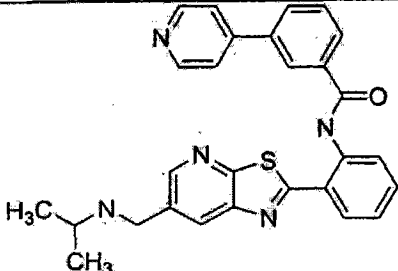
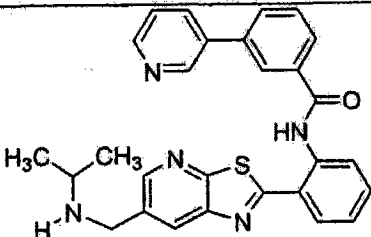
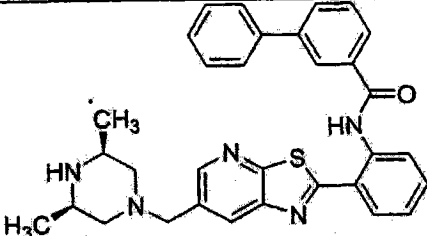
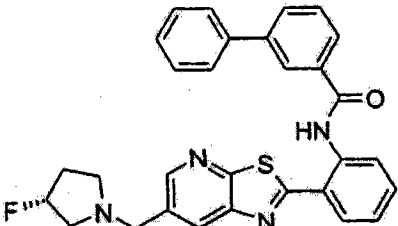
[0371]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC ₁₅ NM	%倍数 ACT
6	508		746	274
7	579		65	581
8	507		340	471
9	507		416	392
10	507		492	316

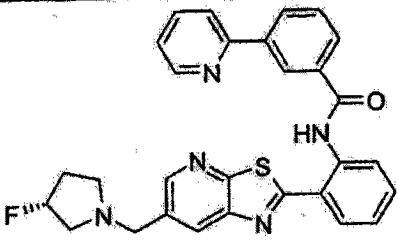
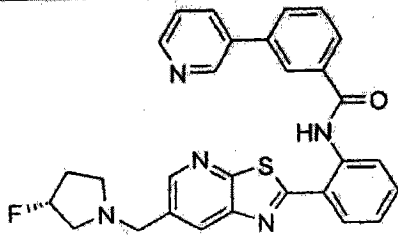
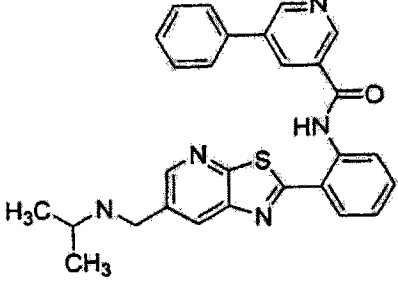
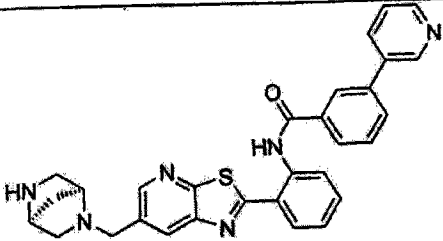
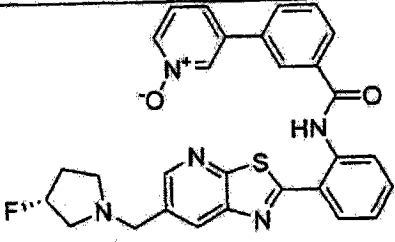
[0372]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
11	520		78	578
12	521		249	550
13	491		584	252
14	480		937	381
15	535.1		627	531

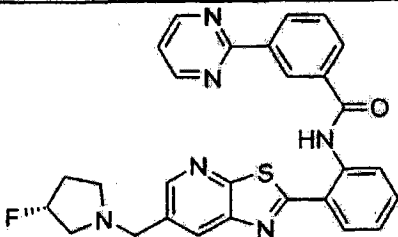
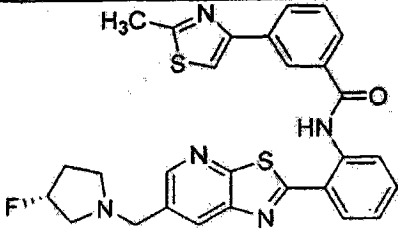
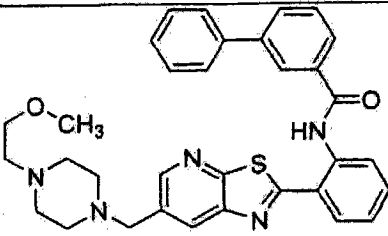
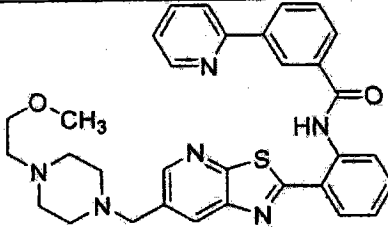
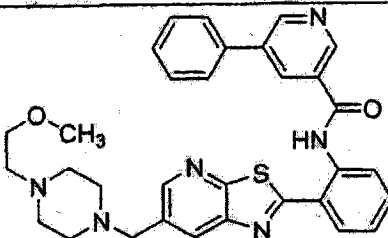
[0373]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
21	521.2		162	906
22	480.2		2620	417
23	480.1		1950	241
24	534.2		94	299
25	509		469	203

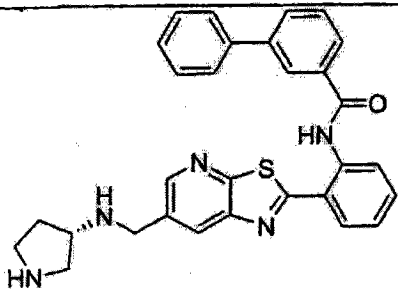
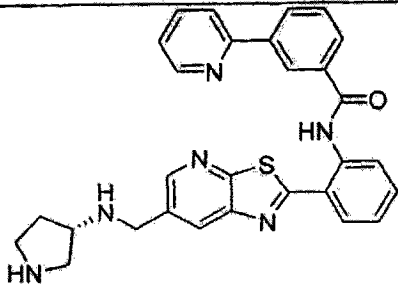
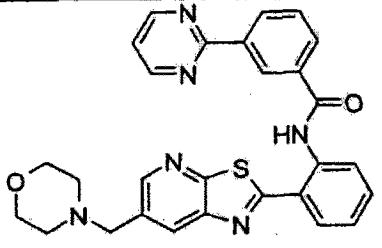
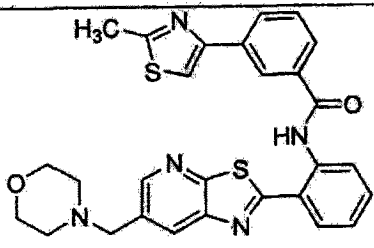
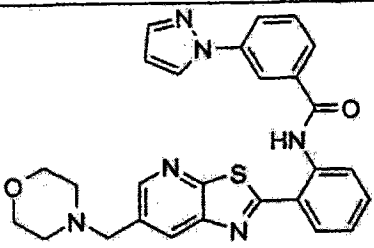
[0375]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
26	510		455	192
27	510		913	185
28	480.2		3590	162
29	519.2		462	378
30	526		986	142

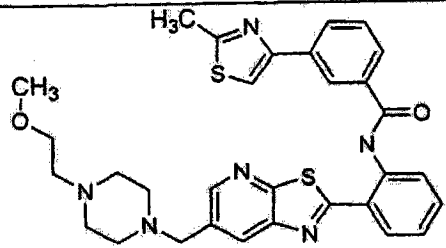
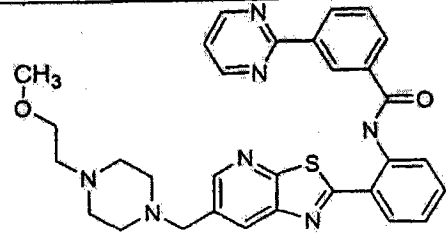
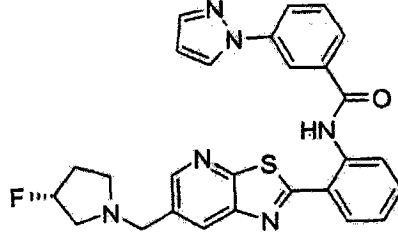
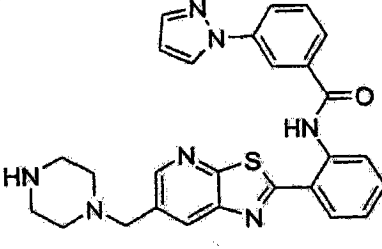
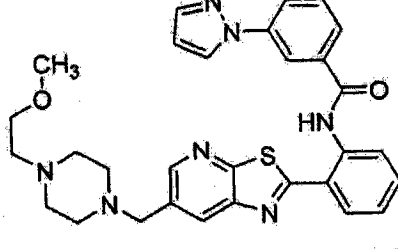
[0376]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
31	511		1000	168
32	530		815	162
33	564.2		91	533
34	565.2		281	492
35	565.2		554	234

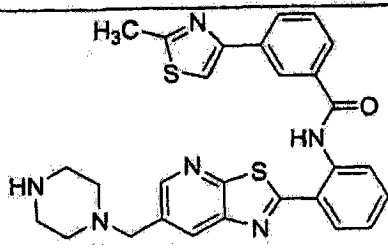
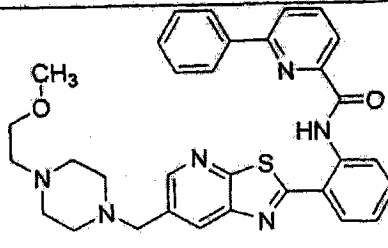
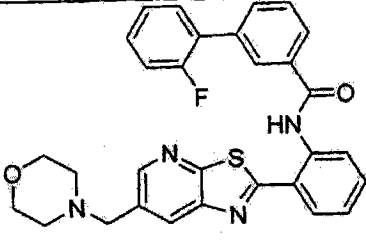
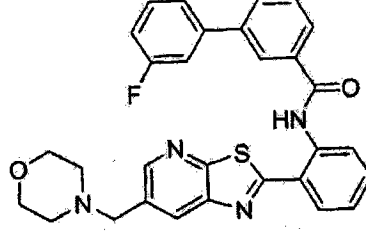
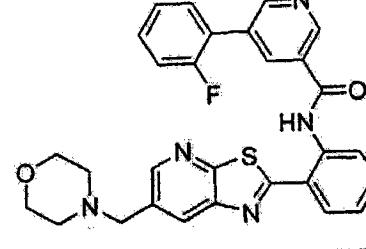
[0377]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} nM	%倍数 ACT
36	506.1		NT	NT
37	507.1		507	422
38	509		548	292
39	528		400	241
40	497		182	397

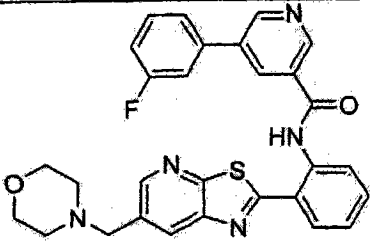
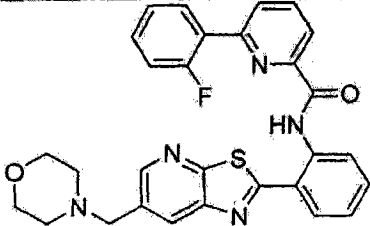
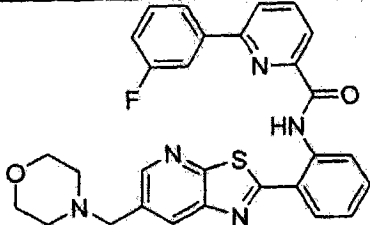
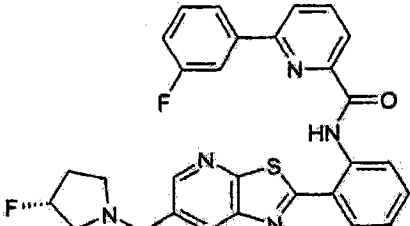
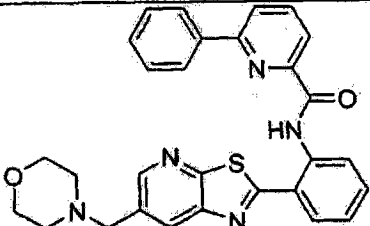
[0378]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
41	585.2		652	275
42	566.2		656	212
43	499		215	236
44	496		397	603
45	554.2		144	569

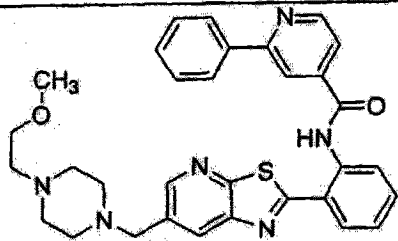
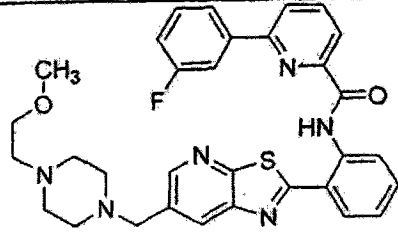
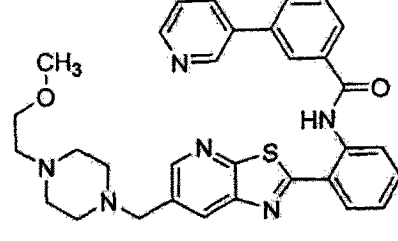
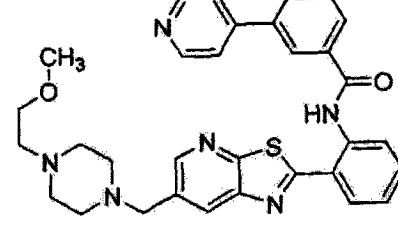
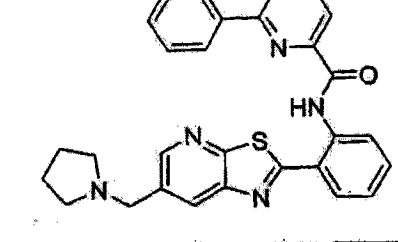
[0379]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
46	527		503	446
47	565.2		82	1032
48	525.1		395	222
49	525.1		319	192
50	526.1		533	207

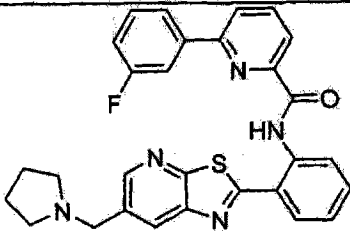
[0380]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
51	526.1		1640	172
52	526.1		357	411
53	526.1		66	837
54	528.1		110	538
55	508.1		74	>500

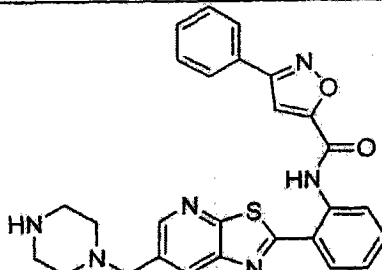
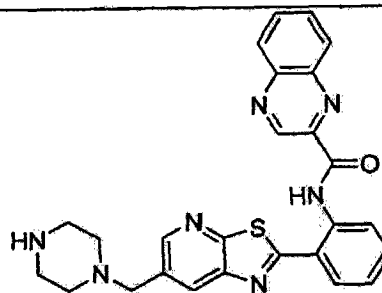
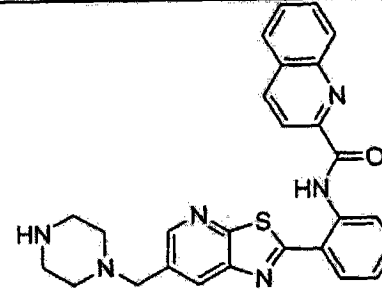
[0381]

化合物编号	[M+H] ⁺	S 结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
56	565.2		458	389
57	583.2		41	>500
58	565.2		884	370
59	565.2		492	279
60	492.2		144	477

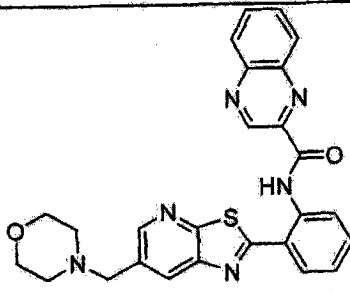
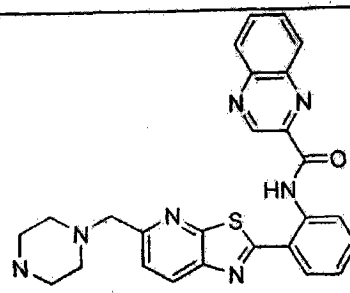
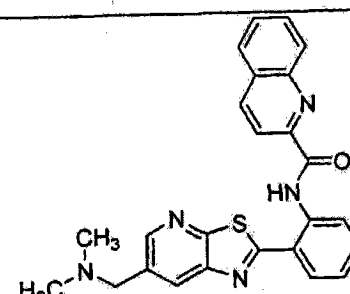
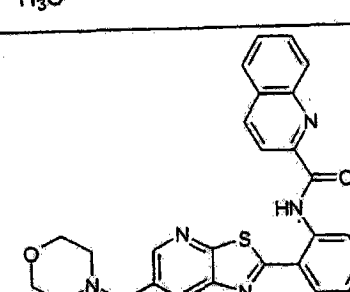
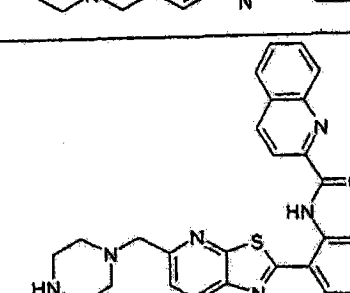
[0382]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
61	510.2		78	>500

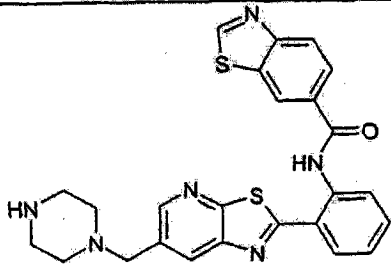
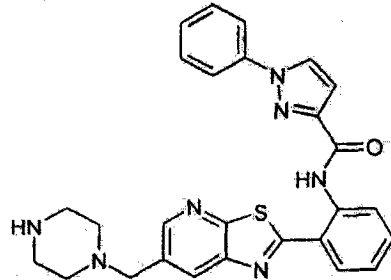
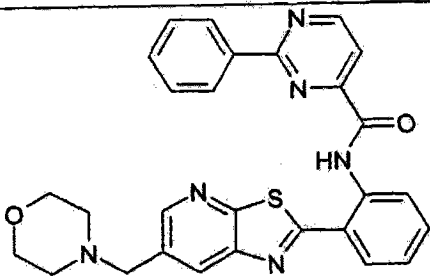
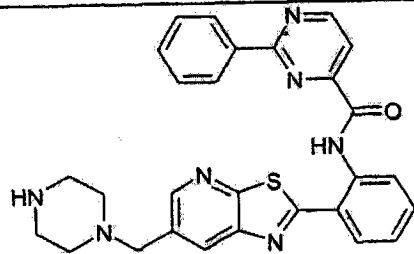
[0383]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
62	497		592	231
63	482		859	303
64	481		260	>500

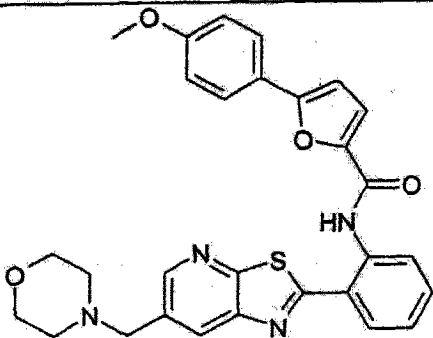
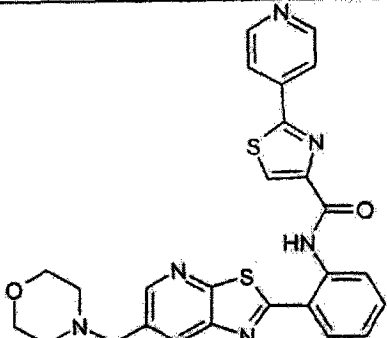
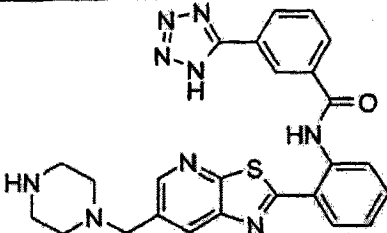
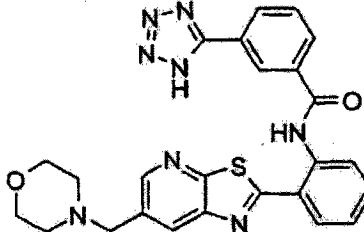
[0384]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
65	483		NA	100
66	483		819	336
67	477		495	322
68	482		593	295
69	481		687	>500

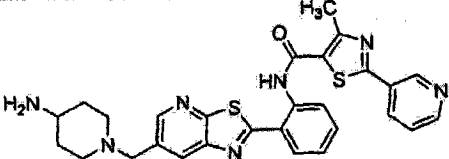
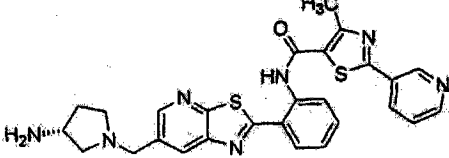
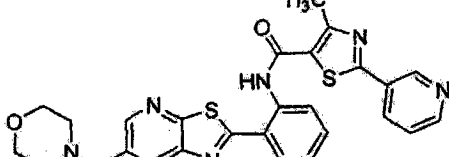
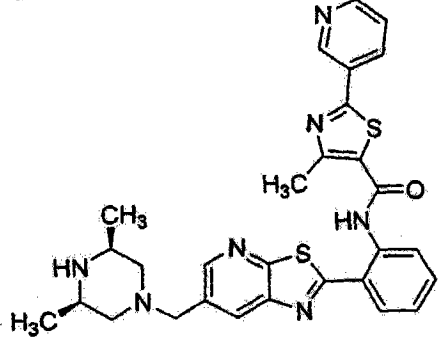
[0385]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
70	488		2590	298
71	496		1460	304
72	509		NA	100
73	508		2970	183

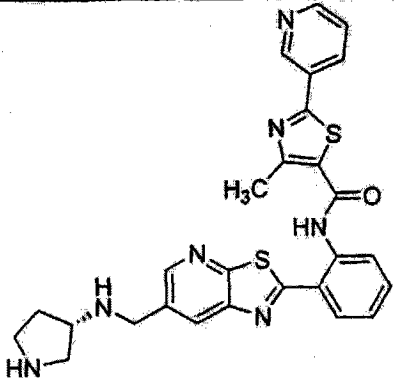
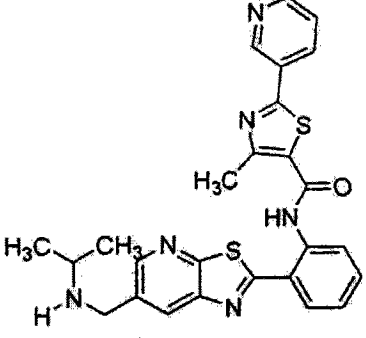
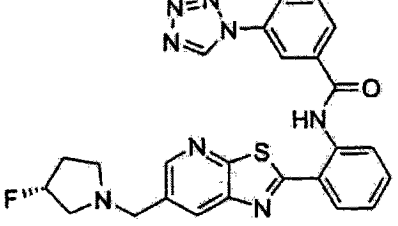
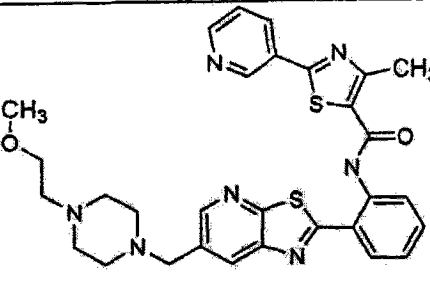
[0386]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
74	527		421	236
75	515		NT	NT
76	498		2790	285
77	499		3920	204

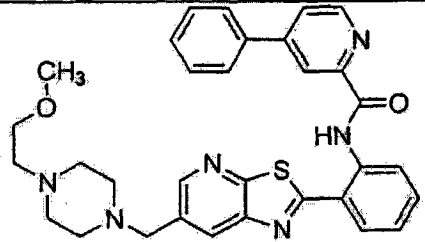
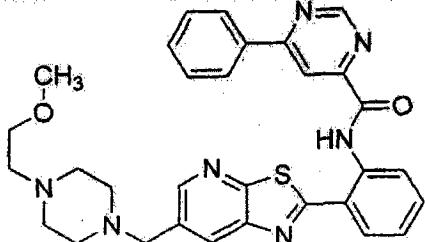
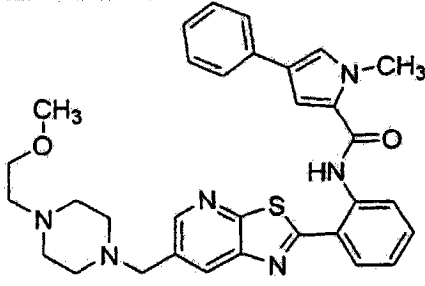
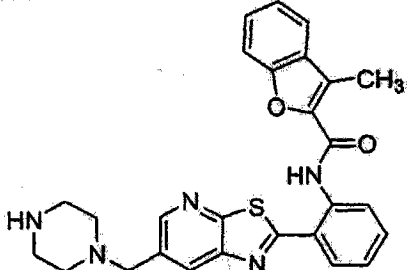
[0387]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
78	542.1		565	297
79	528.1		1220	240
80	529.1		NA	100
81	556.2		NA	131

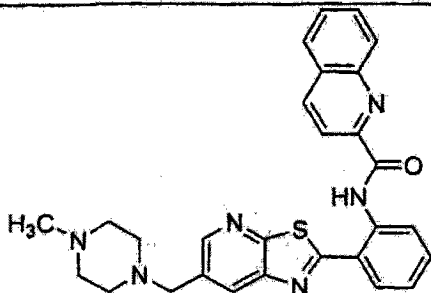
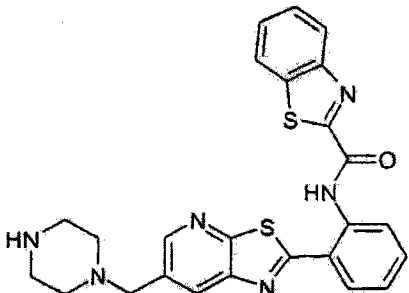
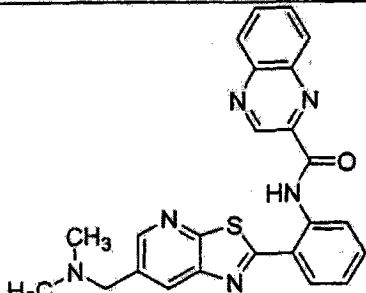
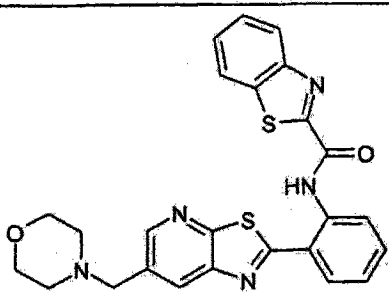
[0388]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
82	528.1		878	224
83	501.1		NA	100
84	501		4270	166
85	586.2		16700	182

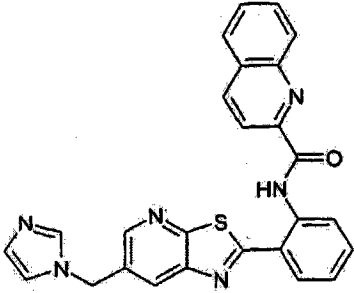
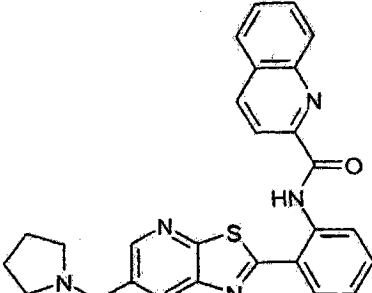
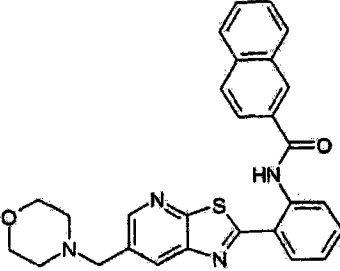
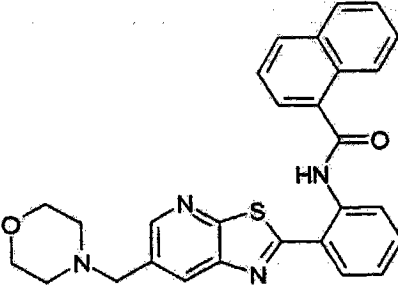
[0389]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
86	565.2		NA	137
87	566.2		955	166
88	567.2		14	272
89	484		235	239

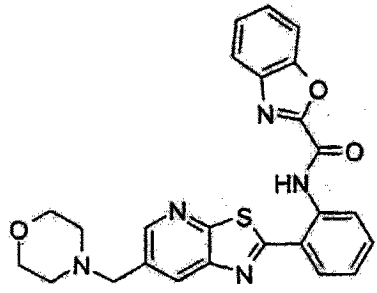
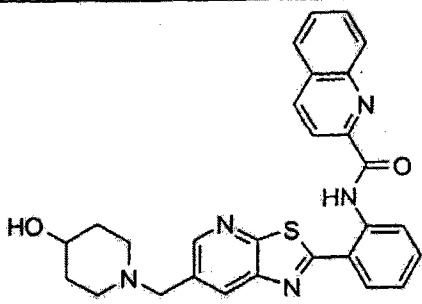
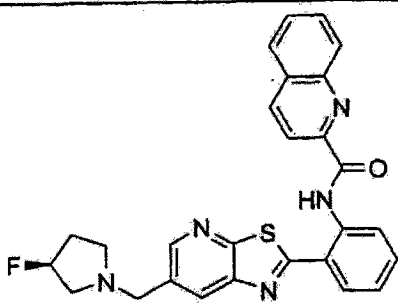
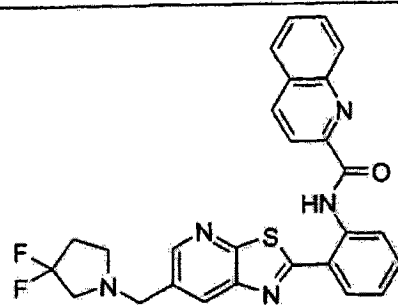
[0390]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
90	495.2		190	221
91	487.3		4410	333
92	441		2810	163
93	488.1		510	236

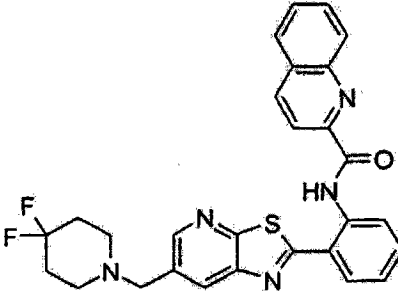
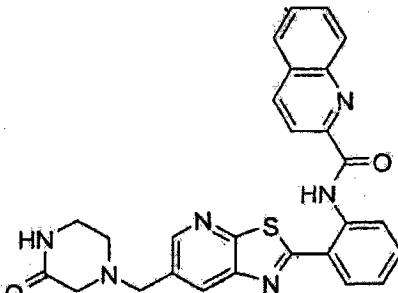
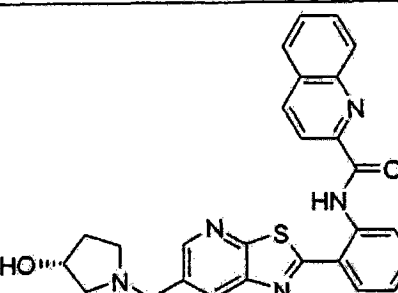
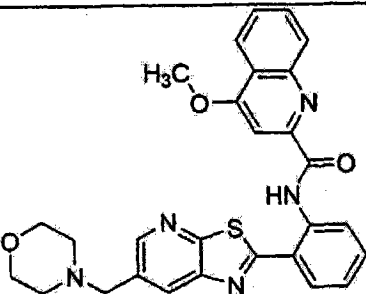
[0391]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
94	463		150	182
95	466.1		160	252
96	481		1060	162
97	481		3020	186

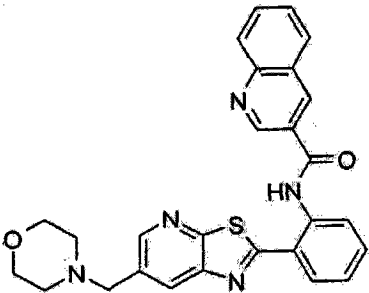
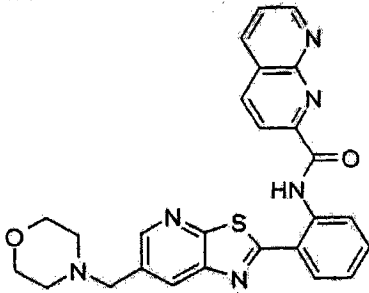
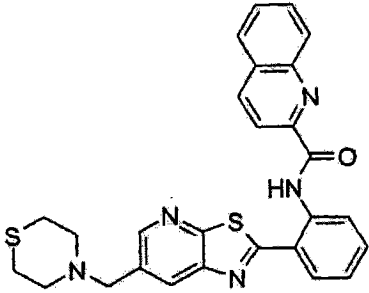
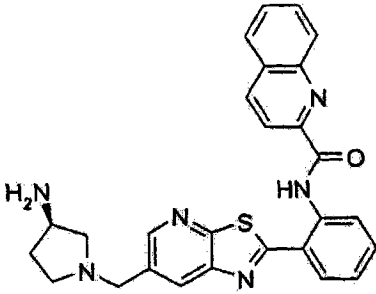
[0392]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
98	472		NA	139
99	496.1		110	244
100	484		1440	201
101	502		NA	133

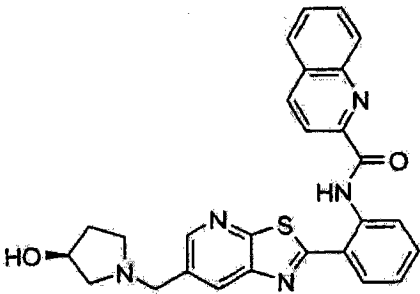
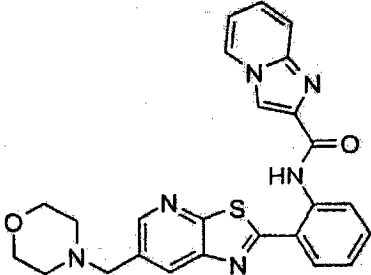
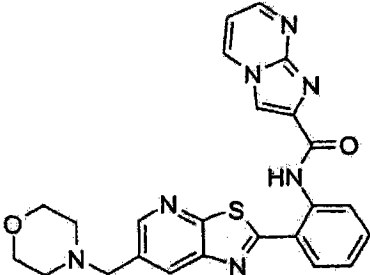
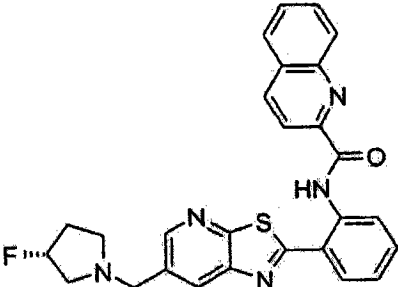
[0393]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
102	516		NA	131
103	495		230	273
104	482		200	221
105	512		1590	292

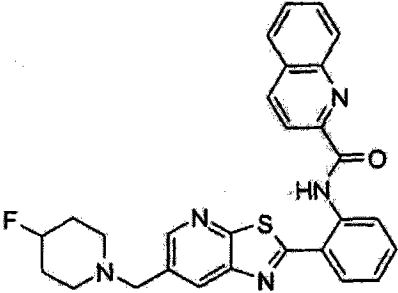
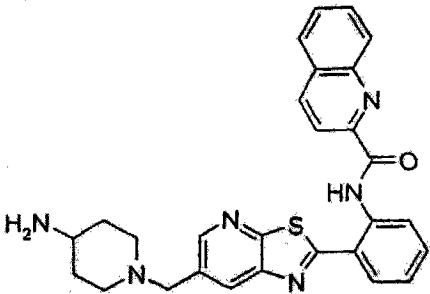
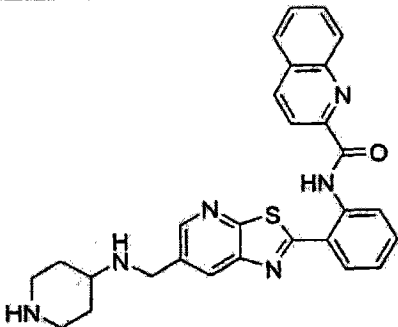
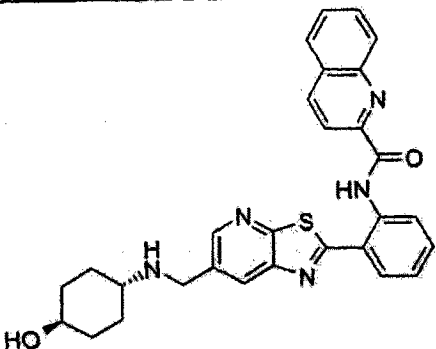
[0394]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
106	482		69840	189
107	483		500	219
108	498		1060	178
109	481		270	>500

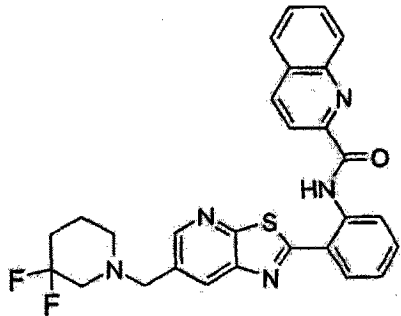
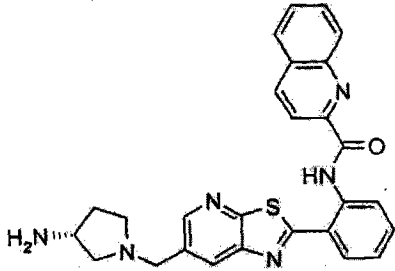
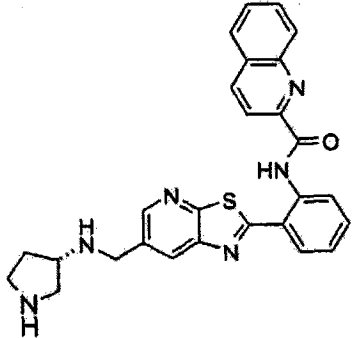
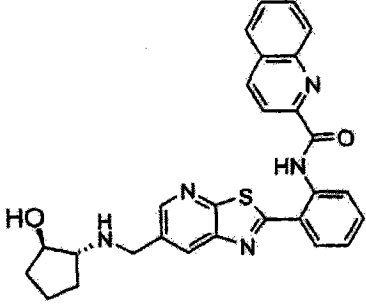
[0395]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
110	482		230	307
111	471		1610	427
112	472		2330	375
113	484		370	232

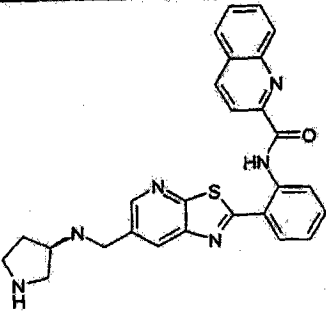
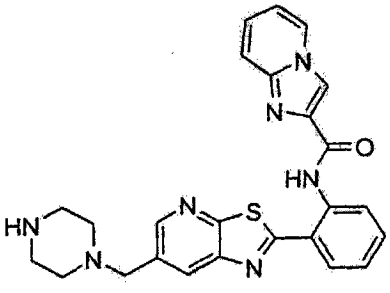
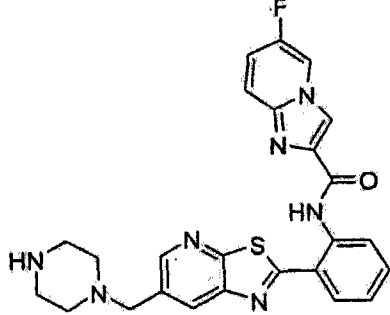
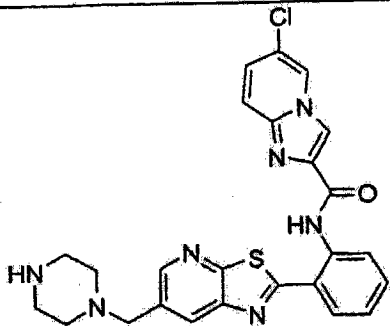
[0396]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
114	498		NA	146
115	495		620	>500
116	495		270	>500
117	510		480	324

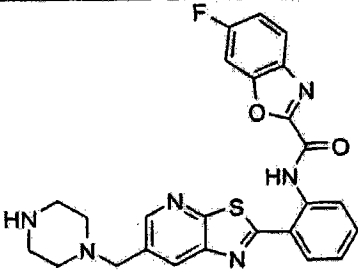
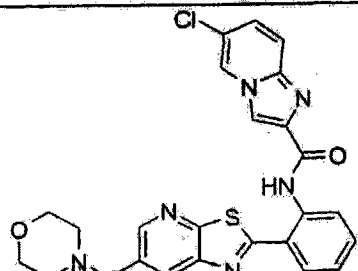
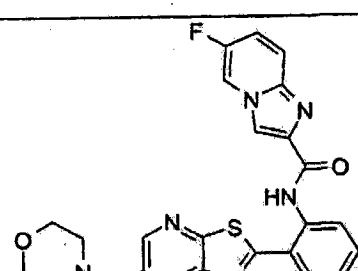
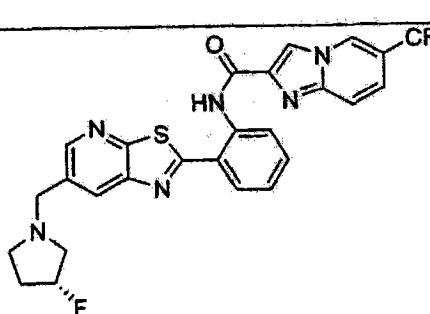
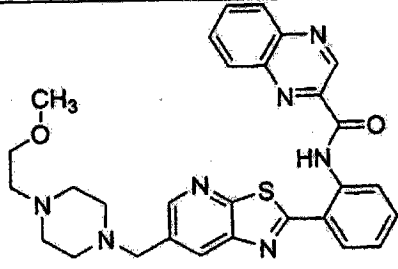
[0397]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} nM	%倍数 ACT
118	516		NA	100
119	481		390	>500
120	481		820	>500
121	496		750	291

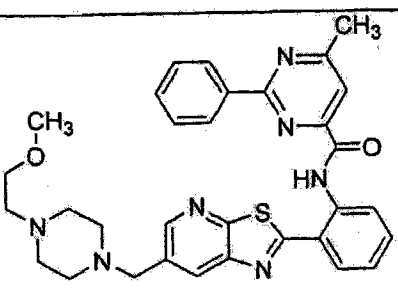
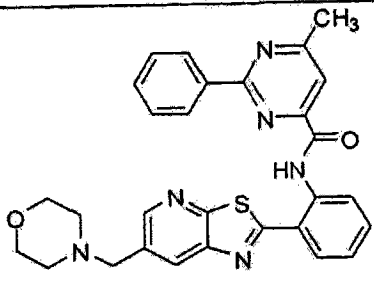
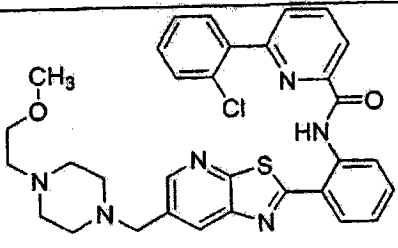
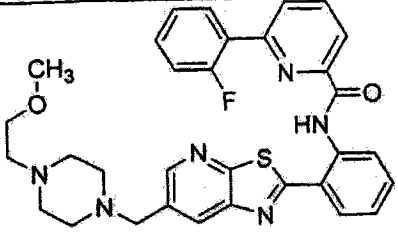
[0398]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
122	481		NT	NT
123	470		1940	400
124	488		1060	314
125	505		760	437

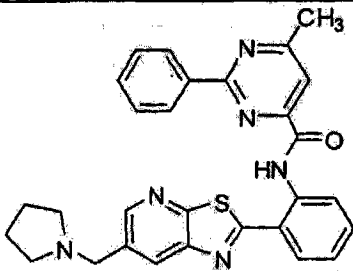
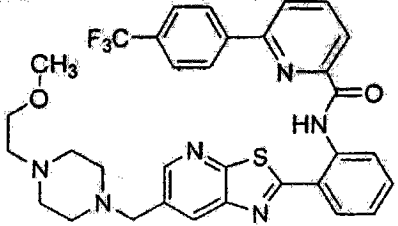
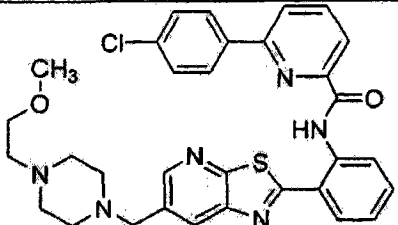
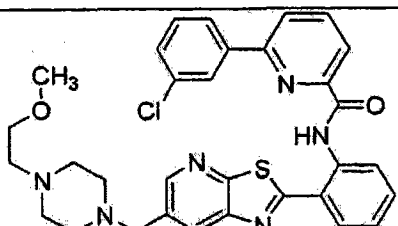
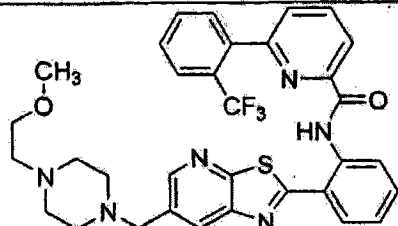
[0399]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
126	489		NA	100
127	505		NA	143
128	489		1310	227
129	541		NA	100
130	540		990	161

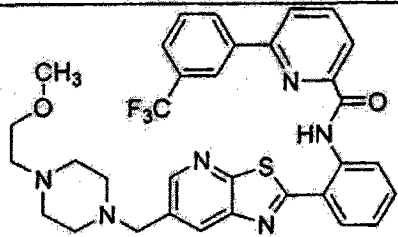
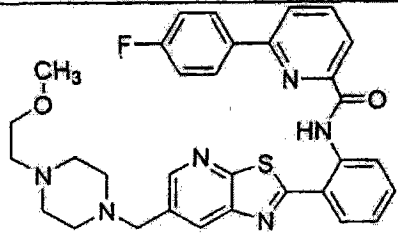
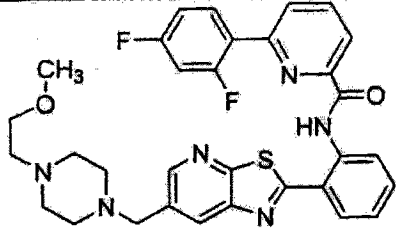
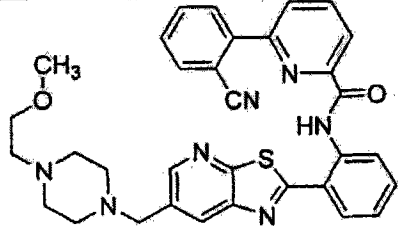
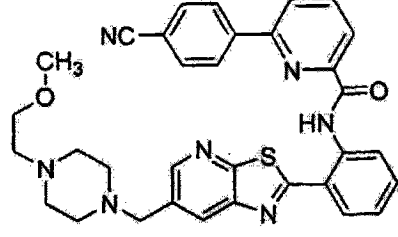
[0400]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
131			106	500
132			215	500
133			90	500
134			69	500

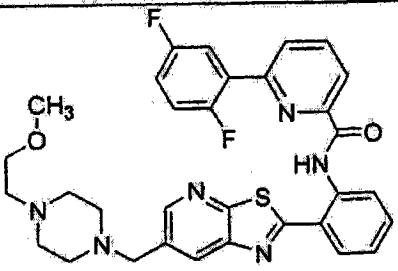
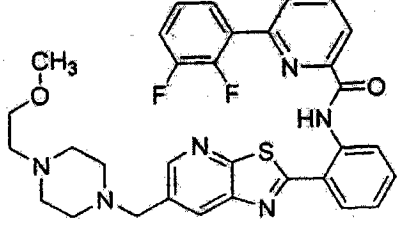
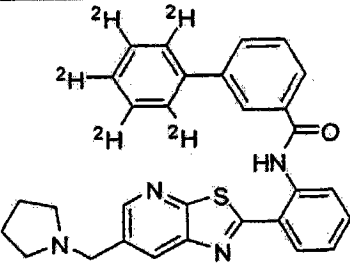
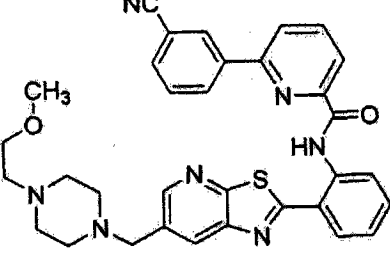
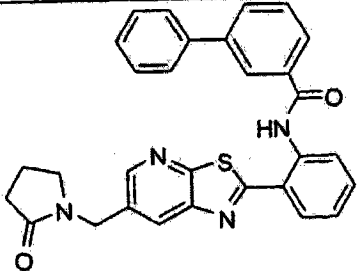
[0401]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
135			759	274
136			448	461
137			214	448
138			88	497
139			230	457

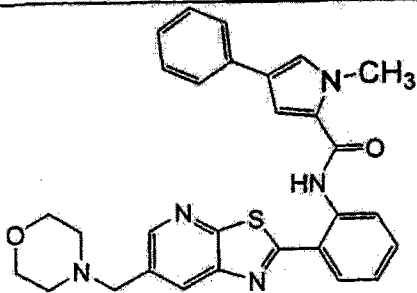
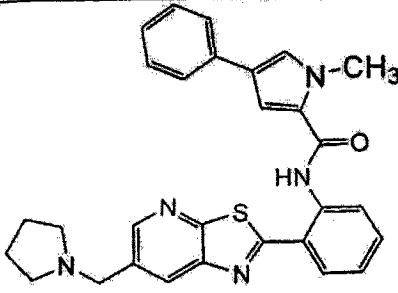
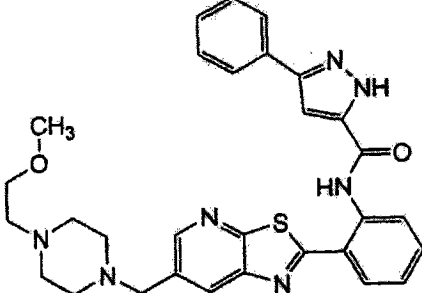
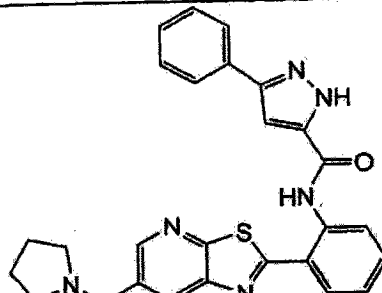
[0402]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
140			41	500
141			127	487
142			394	378
143			2121	372
144			559	402

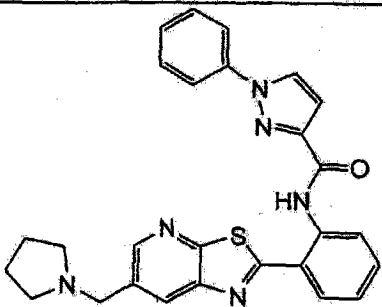
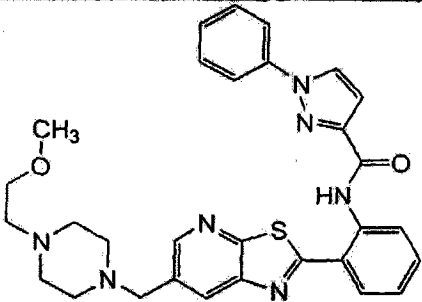
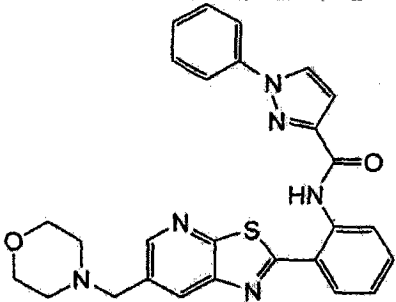
[0403]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} nM	%倍数 ACT
145			86	500
146			127	500
147			845	224
148			40	500
149			557	216

[0404]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
150			67	267
151			591	170
152			321	>500
153			829	226

[0405]

化合物编号	[M+H] ⁺	结构	EC _{1.5} NM	%倍数 ACT
154			428	277
155			141	364
156			674	443

[0406] 同等物

[0407] 本发明具体地提供了瑟土因-活化性化合物及其使用方法。虽然已论述本发明特别具体的实施方案,但是前述说明书仅为例举说明而并非用于限制本发明。本发明的许多变体对于本领域普通技术人员在参阅本说明书之后将成为显而易见的。本发明的完整范围应由权利要求书的范围及其同等物的完整范围表示,并由说明书及此类变体来决定。

[0408] 以引用方式并入

[0409] 本文中所提及的公开与专利文本,包括下文所列的这些项目,并以其完整性引用方式并入,例如各公开文本或授权专利文本是特别且全部以引用方式并入本申请中。在相抵触的情况下,将限于本申请的内容(包括本文中的任何定义)。

[0410] 也以其完整性的引用方式并入的是,任何参照相关于进入公开资料库的登录编号的聚核苷酸及多肽序列,例如那些由基因组研究学会(TIGR)(www.tigr.org)和/或生物技术资讯中心(NCBI)(www.ncbi.nlm.nih.gov)所保有的那些。

[0411] 也以引用方式并入的为下列:PCT公开案WO 2005/002672;2005/002555与2004/016726。