

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：9712088

※ 申請日期：97-6-4

※IPC 分類：~~C07C~~、~~C07D~~、~~A61K~~

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/085 (2006.01)

A61K 31/09 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

端粒酶活化化合物及其使用方法

TELOMERASE ACTIVATING COMPOUNDS AND METHODS OF USE
THEREOF

二、申請人：(共 3 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 以色列本古里安大學研究及發展中心
BEN GURION UNIVERSITY OF THE NEGEV RESEARCH AND
DEVELOPMENT AUTHORITY
2. 亞維 蓋茲特
GAZIT, AVIV
3. 席孟 史萊文
SLAVIN, SHIMON

代表人：(中文/英文)

1. 莫堤 赫斯可瓦茲
HERSKOWITZ, MOTI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 以色列 84105 畢爾雪瓦市 653 號郵政信箱
P.O. BOX 653, BEER-SHEVA, 84105 ISRAEL
2. 以色列 96190 耶路撒冷市諾亞倫街 14 號
14 NOF ARIM STREET, 96190 JERUSALEM, ISRAEL
3. 以色列 96190 耶路撒冷市歐倫街 21 號
OREN 21, 96190 JERUSALEM, ISRAEL

國 籍：(中文/英文)

1. 以色列 ISRAEL
2. 以色列 ISRAEL
3. 以色列 ISRAEL

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 伊瑟爾 普萊爾
PRIEL, ESTHER
2. 亞維 蓋茲特
GAZIT, AVIV
3. 席孟 史萊文
SLAVIN, SHIMON
4. 莎若 伊茲查克
ITZCHAK, SARA

國 籍：(中文/英文)

1. 以色列 ISRAEL
2. 以色列 ISRAEL
3. 以色列 ISRAEL
4. 以色列 ISRAEL

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年06月04日；60/924,875

2. 美國；2007年07月02日；60/929,525

3. 美國；2007年07月02日；60/929,524

4. 美國；2008年02月06日；61/006,924

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係針對一系列化合物及包含其之組合物用於增強端粒酶表現及/或活化端粒酶及用於治療與其相關之疾病、病症及/或病狀的用途。

【先前技術】

端粒酶為一種催化端粒重複序列添加至端粒末端之核糖核蛋白。端粒為將染色體末端封端之長段重複序列。在人類中，端粒通常長7-10 kb且包含多個重複。大部分成人細胞中並不表現端粒酶，且端粒長度隨連續輪之複製而減小。

端粒酶在端粒延伸中充當逆轉錄酶，其防止端粒由於末端複製問題而損失。在無端粒酶之情況下，端粒在每次細胞分裂時縮短，此導致由染色體不穩定所引起之衰老、細胞凋亡及細胞死亡。端粒酶在體細胞中無活性，但在90%癌細胞中具有活性，在癌細胞中端粒酶再活化。雖然端粒酶活化可能具有危險性，但因為其可模擬癌症發展過程，所以端粒酶增強劑在理論上可用作防老劑且在臨床上適用於某些醫學病狀。相比之下，端粒酶抑制劑可用於對抗癌症。癌症及衰老緊密互相關聯：保護以對抗癌症之介入術可導致過早衰老，而在惡性癌細胞形成過程中需要細胞永生。儘管存在癌發生活化之理論危險，但端粒酶之活化可使得衰老速率降低。

對端粒長度之評估在瞭解端粒之生物及臨床重要性中具

有重要性。端粒長度用作染色體穩定性、端粒酶活性及/或表現、增殖能力及細胞衰老過程之研究中的適用指標。端粒之臨床價值可以其在以下病症中之重要性來證明：癌症、早衰症候群或節段性早衰(segmental progeria)；遺傳異常、由染色體不穩定引起之疾病，諸如布隆氏症候群(Bloom syndrome)(以患病者染色體中高頻率破壞及重排為特徵之罕見遺傳病症)及年齡相關疾病，諸如華納症候群(Warner's Syndrome)(一種較年輕之人中表現快速衰老之罕見疾病)。端粒長度之動力學在特定疾病發展中具有獨特表現模式。因此，其在疾病預後中具有巨大價值。

端粒長度可藉由南方墨點法(southern blot)、雜交保護檢定、螢光原位雜交、流式細胞儀、原位啟動(primed in situ)、定量聚合酶鏈式反應及單端粒長度分析來量測。

缺乏端粒酶活性及/或表現及短端粒可引起先天性角化不良、再生障礙性貧血、由於心血管疾病、中風或感染而引起之死亡增加、高血壓或長期壓力。

證明在端粒酶剔除小鼠中轉導端粒酶防止肝臟損害。

除端粒酶在端粒長度維持中之作用外，累積之資料表明端粒酶逆轉錄酶(TERT)蛋白具有其他生理功能，亦即以不涉及端粒延伸之機制(尚不清楚)保護細胞及小鼠免受各種損害。

因此，活化端粒酶之化合物將在多個臨床相關情況中得到應用。

【發明內容】

$\text{OCH}_2\text{COOAlk}$ ；且

R_4 及 R_5 為氫或一起形成飽和或不飽和5-7碳環；或其異構體、鹽、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合；及載劑、稀釋劑或其任何組合。

在一實施例中，本發明提供一種刺激或增強細胞或組織中之端粒酶表現、活性或其組合之方法，該方法包含使該細胞或組織與任何本發明化合物接觸。

在一實施例中，本發明提供一種治療受檢者中能夠受端粒酶表現、活性或其組合影響之病狀的方法，該方法包含向該受檢者投與任何本發明化合物。

在一實施例中，本發明提供一種治療皮膚之急性或慢性病狀之方法，該方法包含使受檢者之患病皮膚與任何本發明化合物之化合物接觸。

在一實施例中，本發明提供抑制、消除或延遲受檢者之細胞或組織中細胞衰老之方法，該方法包含使該受檢者之細胞或組織與任何本發明化合物接觸。

在一實施例中，本發明提供一種減低或消除受檢者中衰老之影響之方法，該方法包含向該受檢者投與任何本發明化合物。

在另一實施例中，本發明利用包含如本文所述之化合物之醫藥組合物用於如本文所述之任何方法。

【實施方式】

視為本發明之標的物在本說明書之結論部分中特別指出且清楚主張。然而，在操作之組織及方法兩者方面，本發

明連同其目標、特徵及優點可藉由參考以下實施方式同時閱讀附圖得以最佳瞭解。

在以下實施方式中，闡述大量特定細節以求徹底瞭解本發明。然而，熟習此項技術者應瞭解，本發明可在不存在該等特定細節之情況下實施。在其他情況下，未詳細描述熟知之方法、程序及組件以免模糊本發明。

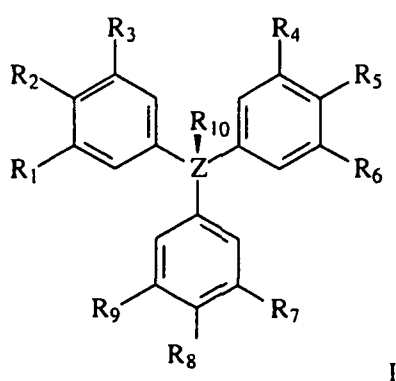
在一些實施例中，本發明係關於新穎類別之三苯基化合物及包含其之組合物用於治療尤其能夠受增強之端粒酶表現及/或端粒酶活化影響的疾病或病狀之用途。

本發明利用刺激及/或增強受檢者之細胞及組織中端粒酶表現及/或活性之該等化合物，在該受檢者中該活性降低、損失、改變或正常。該等病症尤其包括a)阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)；b)帕金森氏症(Parkinson's disease)；c)亨廷頓氏病(Huntington's disease)；d)神經損傷、運動神經元疾病、多發性硬化症(MS)、外周及中樞神經系統損傷，包括脊椎損傷及腦血管事件；e)中風；f)與衰老有關之疾病或病狀，諸如皮膚衰老，諸如皮膚萎縮及變薄、彈性組織離解及皮膚起皺、皮脂腺增生或發育不全、老年斑、色素沉著異常、頭髮變白及脫髮或毛髮稀薄(禿頭、禿髮)或慢性皮膚潰瘍；g)退化性關節病；h)骨質疏鬆症、骨關節炎及骨骼系統之其他退化性病狀；i)少肌症及肌肉系統之其他退化性病狀；j)血管系統之年齡及壓力相關之疾病，包括動脈粥樣硬化、鈣化、血栓症及動脈瘤；k)年齡相關之黃斑變性；l) AIDS；m)年齡及壓力相關之免疫

系統受損，包括組織周轉受損，其在自然衰老、癌症、癌症治療、急性或慢性感染、退化性發炎性疾病情況下或在引起加速細胞周轉之遺傳性病症情況下發生，及相關貧血及其他退化性病狀；n)外傷、燒傷、擦傷或表皮之其他急性或慢性病狀之痊癒；o)先天性角化不良；p)黃體期缺陷；q)卵巢早衰(原發性卵巢功能不全或高促性腺素性功能減退症)；及/或r)增強記憶T細胞中之端粒酶表現及/或活性，藉此強化免疫記憶反應及對疫苗之反應；s)增強健康組織中之端粒酶表現及/或活性，因此延長受檢者壽命同時維持該受檢者處於良好健康狀態。

本發明之化合物：

在一實施例中，本發明提供化合物、包含其之組合物及如本文所述之用途，其中該等化合物為由式I之結構表示之三苯基化合物：



其中

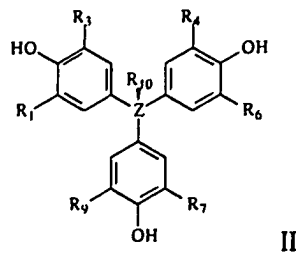
Z為碳、氮、磷、砷、矽或鍺；

R₁至R₉相同或不同，為H、D、OH、鹵素、硝基、CN、腈、醯胺基、醯胺基硫醚、胺基、醛、經取代之酮、-COOH、

酯、三氟甲基、醯胺、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、芳基磺醯基、芳基伸烷基磺醯基、烷氧基、烷基烷氧基、鹵烷基、烷基鹵烷基、鹵芳基、芳氧基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、烷基醯胺基、芳基胺基、芳基醯胺基、烷硫基、芳硫基、雜環烷基、烷基雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷基雜芳基；或 R_3 、 R_4 或 R_7 與主要芳環形成稠合環烷基環、雜環烷基環、芳環或雜芳環；且

R_{10} 不存在、為 H、D、OH、鹵素、側氧基、硝基、CN、腈醯胺基、醯胺基硫醚、胺基、醛、經取代之酮、-COOH、酯、三氟甲基、醯胺、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、芳基磺醯基、芳基伸烷基磺醯基、烷氧基、鹵烷基、鹵芳基、環烷基、烷基環烷基、芳氧基、單烷基胺基、二烷基胺基、烷基醯胺基、芳基胺基、芳基醯胺基、烷硫基、芳硫基、雜環烷基、烷基雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷基雜芳基；或其異構體、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合，及包含其之組合物。

在一實施例中，本發明提供化合物、包含其之組合物及如本文所述之用途，其中該等化合物為由式 II 之結構表示之三苯基化合物：



其中

Z為碳、氮、磷、砷、矽或鍺；

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及 R_9 相同或不同，為H、D、OH、鹵素、硝基、CN、腈鹽胺基、鹽胺基硫醚、胺基、醛、經取代之酮、-COOH、酯、三氟甲基、鹽胺、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、芳基磺鹽基、芳基伸烷基磺鹽基、烷氧基、烷基烷氧基、鹵烷基、烷基鹵烷基、鹵芳基、芳氧基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、烷基鹽胺基、芳基胺基、芳基鹽胺基、烷硫基、芳硫基、雜環烷基、烷基雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷基雜芳基；或 R_3 、 R_4 或 R_7 與主要芳環形成稠合環烷基環、雜環烷基環、芳環及雜芳環；且

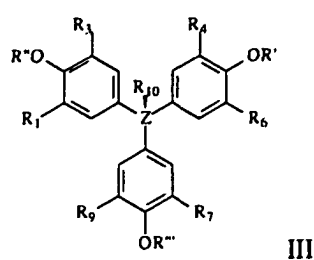
R_{10} 不存在、為H、D、OH、鹵素、側氧基、硝基、CN、腈鹽胺基、鹽胺基硫醚、胺基、醛、經取代之酮、-COOH、酯、三氟甲基、鹽胺、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、芳基磺鹽基、芳基伸烷基磺鹽基、烷氧基、鹵烷基、鹵芳基、環烷基、烷基環烷基、芳氧基、單烷基胺基、二烷基胺基、烷基鹽胺基、芳基胺基、芳基鹽胺基、烷硫基、芳硫基、雜環烷基、烷

基雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷基雜芳基；或其異構體、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合，及包含其之組合物。

在一實施例中，Z為碳。在另一實施例中， R_{10} 為甲基。在另一實施例中， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及 R_9 為 $-(CH_2)_n$ -雜環烷基，其中n在1-6之間。在另一實施例中， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及 R_9 為 $-(CH_2)_n$ -胺基烷基，其中n在1-6之間。在另一實施例中， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及 R_9 為 $-(CH_2)_n$ -二烷基胺基，其中n在1-6之間。在另一實施例中， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及 R_9 為 $-(CH_2)_n$ - $N(CH_3)_2$ 基團，其中n在1-6之間。在另一實施例中， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及 R_9 為 $-(CH_2)_n$ - $N(Et)_2$ 基團，其中n在1-6之間。在另一實施例中， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及 R_9 為 $-(CH_2)_n$ -芳基，其中n在1-6之間。在另一實施例中， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及 R_9 為 $-(CH_2)_n$ -雜芳基，其中n在1-6之間。在另一實施例中， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及 R_9 為 $-(CH_2)_n$ -鹵烷基，其中n在1-6之間。在另一實施例中， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及 R_9 為 $-(CH_2)_n$ -烷氧基，其中n在1-6之間。在另一實施例中， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及 R_9 為 $-(CH_2)_n$ -乙氧基，其中n在1-6之間。在另一實施例中， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及 R_9 為 $-(CH_2)_n$ -環烷基，其中n在1-6之間。

在一實施例中，本發明提供化合物、包含其之組合物及如本文所述之用途，其中該等化合物為由式III之結構表示

之三苯基化合物：



其中

Z為碳、氮、磷、砷、矽或鍺；

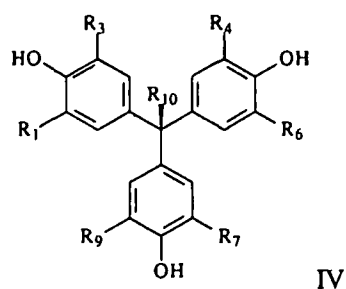
R'、R''及R'''獨立地相同或不同，包含氫、烷基、鹵烷基、烷基胺基、苯基、苯甲基、烷醯基、乙醯基或苯甲醯基；

R₁、R₃、R₄、R₆、R₇及R₉相同或不同，為H、D、OH、鹵素、硝基、CN、腈醯胺基、醯胺基硫醚、胺基、醛、經取代之酮、-COOH、酯、三氟甲基、醯胺、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、芳基磺醯基、芳基伸烷基磺醯基、烷氧基、烷基烷氧基、鹵烷基、烷基鹵烷基、鹵芳基、芳氧基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、烷基醯胺基、芳基胺基、芳基醯胺基、烷硫基、芳硫基、雜環烷基、烷基雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷基雜芳基；或R₃、R₄或R₇與主要芳環形成稠合環烷基環、雜環烷基環、芳環或雜芳環；且

R₁₀不存在、為H、D、OH、鹵素、側氧基、硝基、CN、腈醯胺基、醯胺基硫醚、胺基、醛、經取代之酮、-COOH、酯、三氟甲基、醯胺、經取代或未經取代

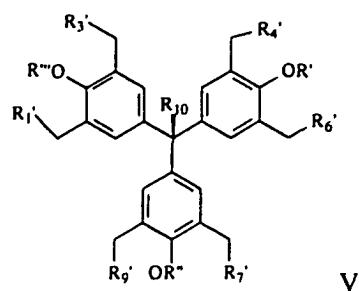
之烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、芳基磺醯基、芳基伸烷基磺醯基、烷氧基、鹵烷基、鹵芳基、環烷基、烷基環烷基、芳氧基、單烷基胺基、二烷基胺基、烷基醯胺基、芳基胺基、芳基醯胺基、烷硫基、芳硫基、雜環烷基、烷基雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、烷基雜芳基；或其異構體、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合，及包含其之組合物。

在一實施例中，本發明提供化合物、包含其之組合物及如本文所述之用途，其中該等化合物為由式IV之結構表示之三苯基化合物：



其中 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_9 及 R_{10} 係如上文所定義；或其異構體、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合，及包含其之組合物。

在一實施例中，本發明提供化合物、包含其之組合物及如本文所述之用途，其中該等化合物為由式V之結構表示之三苯基化合物：



V

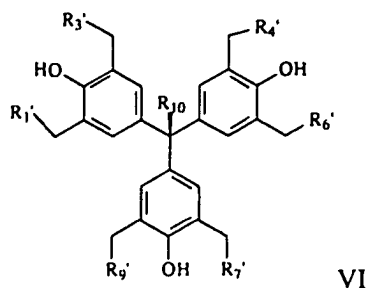
其中

R' 、 R'' 、 R''' 獨立地相同或不同，包含氫、烷基、鹵烷基、苯基、苯甲基、烷醯基、乙醯基或苯甲醯基；

R_1' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_6' 、 R_7' 及 R_9' 相同或不同，包含鹵素、芳基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基或芳基胺基；且 R_7' 係如上所述；或其異構體、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合，及包含其之組合物。

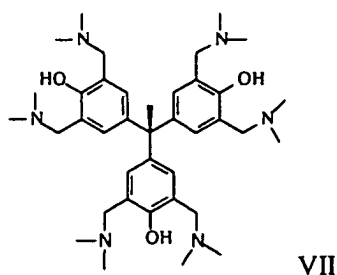
在一實施例中， R_1' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_6' 、 R_7' 及 R_9' 為二烷基胺基。在另一實施例中， R_1' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_6' 、 R_7' 及 R_9' 為二甲胺基。在另一實施例中， R_1' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_6' 、 R_7' 及 R_9' 為二乙胺基。在另一實施例中， R_1' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_6' 、 R_7' 及 R_9' 為N-哌啶基。在另一實施例中， R_1' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_6' 、 R_7' 及 R_9' 為N-吡咯啶基。在另一實施例中， R_1' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_6' 、 R_7' 及 R_9' 為N-哌嗪基。在另一實施例中， R_1' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_6' 、 R_7' 及 R_9' 為N-哌嗪-4-甲基。在另一實施例中， R_1' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_6' 、 R_7' 及 R_9' 為N-嗎啉基。在另一實施例中， R_1' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_6' 、 R_7' 及 R_9' 為乙氧基。

在一實施例中，本發明提供化合物、包含其之組合物及如本文所述之用途，其中該等化合物為由式 VI 之結構表示之三苯基化合物：



其中 R_1' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_6' 、 R_7' 及 R_9' 相同或不同，包含鹵素、芳基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基或芳基胺基；且 R_{10} 係如上所述；或其異構體、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合，及包含其之組合物。

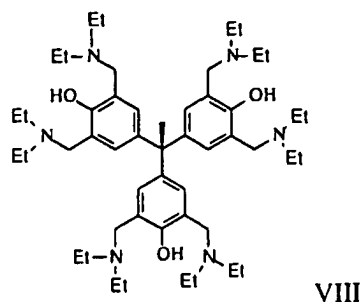
在一實施例中，本發明提供化合物、包含其之組合物及如本文所述之用途，其中該等化合物為由式 VII 之結構表示之三苯基化合物：



或其異構體、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合，及包含其之組合

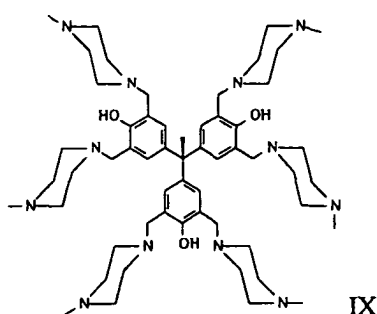
物。

在一實施例中，本發明提供化合物、包含其之組合物及如本文所述之用途，其中該等化合物為由式 VIII 之結構表示之三苯基化合物：



或其異構體、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合，及包含其之組合物。

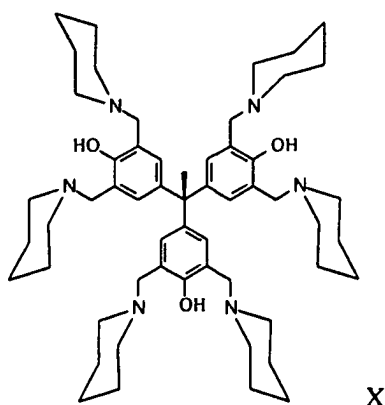
在一實施例中，本發明提供化合物、包含其之組合物及如本文所述之用途，其中該等化合物為由式 IX 之結構表示之三苯基化合物：



或其異構體、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合，及包含其之組合物。

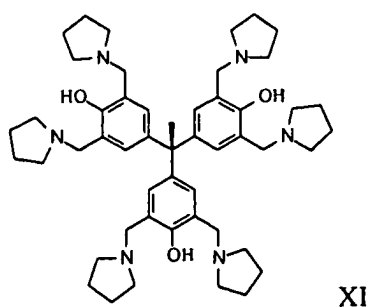
在一實施例中，本發明提供化合物、包含其之組合物及

如本文所述之用途，其中該等化合物為由式X之結構表示之三苯基化合物：



或其異構體、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合，及包含其之組合物。

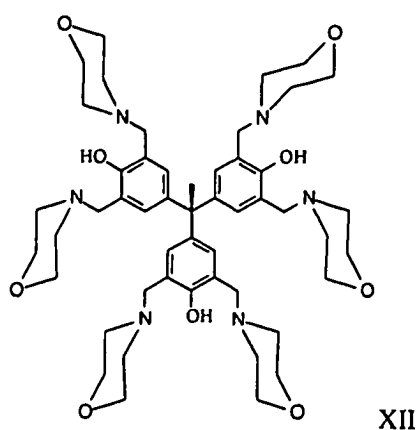
在一實施例中，本發明提供化合物、包含其之組合物及如本文所述之用途，其中該等化合物為由式XI之結構表示之三苯基化合物：



或其異構體、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合，及包含其之組合物。

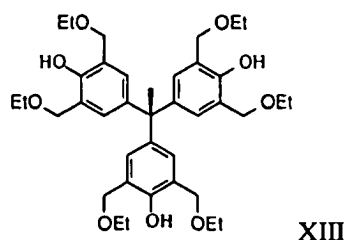
在一實施例中，本發明提供化合物、包含其之組合物及如本文所述之用途，其中該等化合物為由式XII之結構表

示之三苯基化合物：



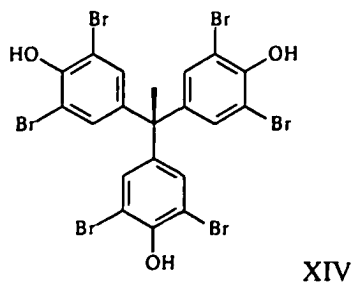
或其異構體、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合，及包含其之組合物。

在一實施例中，本發明提供化合物、包含其之組合物及如本文所述之用途，其中該等化合物為由式 XIII 之結構表示之三苯基化合物：



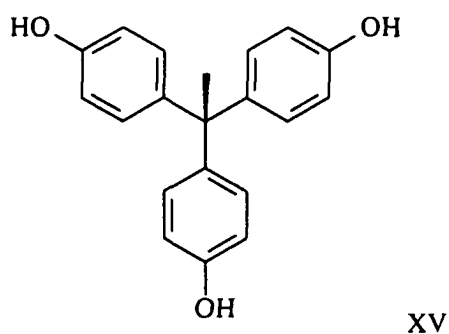
或其異構體、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合，及包含其之組合物。

在另一實施例中，式 I 之結構係由式 XIV 之結構表示：



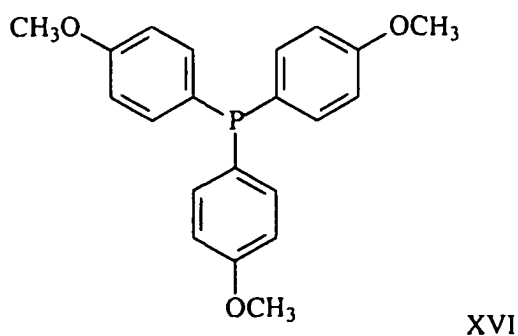
或其異構體、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合，及包含其之組合物。

在另一實施例中，式I之結構係由式XV之結構表示：



或其異構體、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合，及包含其之組合物。

在另一實施例中，式I之結構係由式XVI之結構表示：



或其異構體、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合

物、N-氧化物、晶體或其任何組合，及包含其之組合物。

在一實施例中，術語"烷基"係指飽和脂族烴，包括直鏈、支鏈及環狀烷基。在一實施例中，烷基具有1-12個碳。在另一實施例中，烷基具有1-7個碳。在另一實施例中，烷基具有1-6個碳。在另一實施例中，烷基具有1-7個碳。在另一實施例中，烷基具有2-6個碳。在另一實施例中，烷基具有1-7個碳。在另一實施例中，烷基具有2-8個碳。在另一實施例中，烷基具有3-6個碳。在另一實施例中，烷基具有3-7個碳。在另一實施例中，烷基具有1-4個碳。在另一實施例中，支鏈烷基為經具有1至5個碳之烷基側鏈取代之烷基。在另一實施例中，支鏈烷基為經具有1至5個碳之鹵烷基側鏈取代之烷基。烷基可未經取代或經鹵素、鹵烷基、羥基、烷氧基、羰基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硝基、氰基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、羧基、硫基及/或硫基烷基取代。

在一實施例中，"烯基"係指具有一或多個雙鍵之不飽和烴，包括直鏈、支鏈及環狀基團。烯基可具有1個雙鍵、2個雙鍵、3個雙鍵等。在另一實施例中，烯基具有2-12個碳。在另一實施例中，烯基具有2-6個碳。在另一實施例中，烯基具有2-4個碳。在另一實施例中，烯基為乙烯基($\text{CH}=\text{CH}_2$)。烯基之實例為乙烯基、丙烯基、丁烯基、環己烯基等。烯基可未經取代或經鹵素、羥基、烷氧基、羰基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硝基、氰基、

胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、羧基、硫基及/或硫基烷基取代。

在一實施例中，"炔基"係指具有一或多個參鍵之不飽和烴，包括直鏈、支鏈及環狀基團。炔基可具有1個參鍵、2個參鍵、3個雙鍵等。在另一實施例中，炔基具有2-12個碳。在另一實施例中，炔基具有2-6個碳。在另一實施例中，烯基具有2-4個碳。在另一實施例中，炔基為乙炔基($-\text{CH}\equiv\text{CH}_2$)。炔基之實例為乙炔基、丙炔基、丁炔基、環己炔基等。炔基可未經取代或經鹵素、羥基、烷氧基、羰基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硝基、氰基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、羧基、硫基及/或硫基烷基取代。

在另一實施例中，"烷氧基"係指與氧連接之如上文定義之烷基。烷氧基之實例為乙氧基、丙氧基、第三丁氧基等。

在一實施例中，"鹵烷基"係指經一或多個鹵原子(例如，F、Cl、Br或I)取代之如上文定義之烷基。

在另一實施例中，"芳基"係指具有至少一個碳環芳基或雜環芳基之芳基，其可未經取代或經一或多個選自以下各基團之基團取代：鹵素、鹵烷基、羥基、烷氧基、羰基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硝基、氰基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、羧基或硫基或硫基烷基。在另一實施例中，芳基為4-12員之間的環。在另一實施例中，芳基為6-18員之間的環。在另一實施例中，芳基為4-8

員之間的環。在另一實施例中，芳基為6員環。在另一實施例中，芳基為包含2-3個之間的環之稠環系統。芳基環之非限制性實例為苯基、萘基、哌喃基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、吡唑基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、異噁唑基及其類似基團。

在另一實施例中，"雜芳基"係指具有至少一個雜環芳基之芳基，其可未經取代或經一或多個選自以下各基團之基團取代：鹵素、鹵烷基、羥基、烷氧基、羰基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硝基、氰基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、羧基或硫基或硫基烷基。在另一實施例中，雜芳基為4-12員之間的環。在另一實施例中，雜芳基為6-18員之間的環。在另一實施例中，雜芳基為4-8員之間的環。在另一實施例中，雜芳基為6員環。在另一實施例中，雜芳基為包含2-3個之間的環之稠環系統。雜芳基環之非限制性實例為吡咯基、噻吩基、噻唑基、苯并噻吩基、萘并噻吩基、嘌呤基、異噻唑基、呋喃基、呋呔基、異苯并呋喃基、哌喃基、吡烯基、吡基、苯氧基黃嘌呤基、吲哚基、異吲哚基、吲嗪基、異吲嗪基、苯并噻吩基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基及其類似基團。

在一實施例中，"羥基"係指OH基團。在一些實施例中，若本發明化合物之 R_1 、 R_2 或 R_3 為OR，則R不為OH。

在一實施例中，術語"鹵基"係指鹵素，諸如F、Cl、Br或I。

在另一實施例中，短語"苯酚"係指苯之醇(OH)衍生物。

在一實施例中，"胺基"係指藉由單鍵與如上所述之氮原子、烷基、烯基或芳基或其組合連接的氮原子。胺基之非限制性實例為 NH_2 、 $\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $\text{N}(\text{Ph})_2$ 及其類似基團。

在一實施例中，"環烷基"係指包含碳及氫原子之非芳族單環或多環。環烷基在環中可具有一或多個碳-碳雙鍵，只要該環未因該一或多個碳-碳雙鍵存在而被賦予芳性即可。環烷基之實例包括(但不限於)： $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基；及飽和環狀及雙環萜烯及 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烯基，諸如環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基及環庚烯基；及不飽和環狀及雙環萜烯。環烷基較佳為除碳原子以外還包含硫、氧、氮或其任何組合作為環部分之單環或雙環結構。在另一實施例中，環烷基為3-12員環。在另一實施例中，環烷基為6員環。在另一實施例中，環烷基為5-7員環。在另一實施例中，環烷基為4-8員環。在另一實施例中，環烷基可未經取代或經鹵素、鹵烷基、羥基、烷氧基、羰基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、氰基、硝基、 CO_2H 、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、羧基、硫基及/或硫基烷基取代。

在一實施例中，"雜環烷基"係指包含碳及除碳以外還包含硫、磷、氧或氮作為環部分之非芳族單環或多環。雜環烷基在環中可具有一或多個雙鍵，只要該環未因該一或多

個雙鍵存在而被賦予芳性即可。雜環烷基之實例包括(但不限於)哌啶、哌嗪、吡喃、嗎啉。雜環烷基較佳為除碳原子以外還包含硫、氧、氮或其任何組合作為環部分之單環或雙環結構。在另一實施例中，雜環烷基為3-12員環。在另一實施例中，雜環烷基為6員環。在另一實施例中，雜環烷基為5-7員環。在另一實施例中，雜環烷基為4-8員環。在另一實施例中，雜環烷基可未經取代或經鹵素、鹵烷基、羥基、烷氧基、羰基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、氰基、硝基、 CO_2H 、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、羧基、硫基及/或硫基烷基取代。在另一實施例中，雜環烷基為環脲、咪唑啉基、咪唑啶基、吡咯啉基、吡咯啶基、噁唑啉基、異噁唑啉基、噁唑啶基、噁唑酮基、異噁唑酮基、吡唑啉基、吡唑啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基。

在一實施例中，術語"烷基烷氧基"、"烷基鹵烷基"、"烷基芳基"、"烷基環烷基"、"烷基雜環烷基"、"烷基雜芳基"及"烷基胺基"係指分別與烷氧基、鹵烷基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或胺基連接之如上文定義之烷基。烷氧基、鹵烷基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或胺基係如上文所定義。實例包括(但不限於) $\text{CH}_2\text{-OEt}$ 、 $\text{CH}_2\text{-N-哌啶}$ 、 $\text{CH}_2\text{-N-哌嗪}$ 、 $\text{CH}_2\text{-N(Me)}_2$ 等。

在另一實施例中，與主要芳環稠合之式I-IV之雜環烷基形成苯基吡咯啶基。在另一實施例中，與主要芳環稠合之式I-IV之芳基形成萘基。在另一實施例中，與主要芳環稠

合之式 I-IV 之雜芳基形成喹啉基或異喹啉基。

在一實施例中，本發明提供如本文所述之化合物及/或其類似物、衍生物、異構體、代謝物、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、水合物、*N*-氧化物、前藥、多晶型物、雜質或晶體或其組合之用途。

在一實施例中，術語"異構體"包括(但不限於)光學異構體及類似物、結構異構體及類似物、構形異構體及類似物及其類似異構體。

在一實施例中，術語"異構體"意謂涵蓋三苯基化合物之光學異構體。應瞭解本發明涵蓋任何外消旋、光學活性、多晶型或立體異構形式或其混合物，該形式具有適用於治療本文所述之端粒酶表現及/或活性病狀的性質。在一實施例中，三苯基化合物為純(*R*)-異構體。在另一實施例中，三苯基化合物為純(*S*)-異構體。在另一實施例中，三苯基化合物為(*R*)異構體與(*S*)異構體之混合物。在另一實施例中，三苯基化合物為包含等量(*R*)異構體及(*S*)異構體之外消旋混合物。此項技術中熟知如何製備光學活性形式(例如，藉由再結晶技術拆分外消旋形式、藉由自光學活性起始物質合成、藉由對掌性合成或藉由使用對掌性固定相進行層析分離)。

本發明包括本發明化合物之"醫藥學上可接受之鹽"，在一實施例中，其可經製備以形成鹼金屬鹽及形成游離酸或游離鹼之加成鹽。本發明化合物之合適醫藥學上可接受之酸加成鹽可自無機酸或自有機酸製備。在一實施例中，無

機酸之實例為鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸。在一實施例中，有機酸可選自有機酸之脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類別，其實例為甲酸、乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、葡萄糖醛酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丙酮酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、草酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、水楊酸、對羥基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、恩波酸(雙羥酸)、甲烴磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對胺基苯磺酸、硬脂酸、環己基胺基磺酸、海藻酸、半乳糖醛酸。在一實施例中，本發明化合物之合適醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括由鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅製成之金屬鹽或由N,N'-二苯甲基乙二胺、膽鹼、氯普魯卡因(chloroprocaine)、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)及普魯卡因(procain)製成之有機鹽。所有此等鹽均可藉由習知方式自相應化合物製備。

在其他實施例中，醫藥學上可接受之鹽可藉由用無機鹼(例如，氫氧化鈉)處理自酚類化合物製備。在另一實施例中，可用脂族羧酸及芳族羧酸製備酚類化合物之酯，例如乙酸酯及苯甲酸酯。

本發明亦包括本文所述化合物之胺基取代基之N-氧化物的用途。

本發明提供如本文所述之化合物之衍生物的用途。在一實施例中，"衍生物"包括(但不限於)醚衍生物、酸衍生

物、醃胺衍生物、酯衍生物及其類似物。在另一實施例中，本發明進一步包括如本文所述之化合物之水合物的用途。在一實施例中，"水合物"包括(但不限於)半水合物、單水合物、二水合物、三水合物及其類似物。

在其他實施例中，本發明提供如本文所述之化合物之代謝物的用途。在一實施例中，"代謝物"意謂藉由代謝作用或代謝過程由另一物質產生之任何物質。

在其他實施例中，本發明提供如本文所述之化合物之醫藥產品的用途。在其他實施例中，術語"醫藥產品"係指適於(例如)如本文所述之醫藥用途之組合物(醫藥組合物)。

在一些實施例中，本發明提供包含本發明化合物之組合物或本發明化合物之以下用途：用於增強細胞或組織中之端粒酶活性及/或表現；及/或藉由增強受檢者細胞或組織中之端粒酶活性及/或表現來治療病狀；及/或治療表皮之急性或慢性病狀；及/或延長壽命，及/或治療血管系統之年齡及壓力相關疾病，包括動脈粥樣硬化、鈣化、血栓形成、高血壓或動脈瘤；及/或治療年齡相關之黃斑變性及/或皮膚之年齡相關疾病；及/或治療年齡及壓力相關之免疫系統受損；及/或增強針對抗感染生物體之免疫反應。

在一些實施例中，本發明提供包含本發明化合物之組合物及/或治療女性不育相關病狀，包括黃體期缺陷或卵巢早衰(原發性卵巢功能不全或高促性腺素性功能減退症)；及/或粒層細胞端粒酶活性減低；及/或治療男性不育相關病狀，包括精子產生減弱或精子傳遞減弱；及/或作為活

體外受精(IVF)技術之佐劑；及/或增強精子品質及/或卵子品質。舉例而言且在一些實施例中，本發明之化合物延長離體培養物中之胚泡生存力，此繼而增強植入效率。在一些實施例中，用如本文所述之化合物處理群體使其更易於接收其他IVF治療劑，或在一些實施例中，允許對組合療法或新穎化合物之評估。

在一實施例中，本發明提供如本文所述之本發明化合物或包含其之組合物及其用途。在一些實施例中，本發明提供使用本發明之化合物治療指定疾病、病症或病狀之方法，且包括包含其之組合物之用途。

在一實施例中，本發明提供經由投與如本文所述之任何化合物及視情況其他治療劑或包含其之組合物來治療、抑止、抑制、降低尤其以下疾病之嚴重性、降低其發病率、減少其病因或延遲其發作之方法：(a)阿茲海默氏症；(b)帕金森氏症；(c)亨廷頓氏病；(d)中風；(e)神經損傷、運動神經元疾病、多發性硬化症(MS)、外周及中樞神經系統損傷，包括脊椎損傷及腦血管事件；(f)皮膚之年齡相關疾病，諸如皮膚萎縮及變薄、彈性組織離解及皮膚起皺、皮脂腺增生或發育不全、老年斑、色素沉著異常、頭髮變白及脫髮或毛髮稀薄(禿頭、禿髮)或慢性皮膚潰瘍；(g)退化性關節病；(h)骨質疏鬆症、骨關節炎及骨骼系統之其他退化性病狀；(i)血管系統之年齡及壓力相關疾病，包括動脈粥樣硬化、鈣化、血栓形成、高血壓及動脈瘤；(j)年齡相關之黃斑變性；(k) AIDS；(l)年齡及壓力相關之免疫系統

受損，包括組織周轉受損，其在自然衰老、癌症、癌症療法、急性或慢性感染、退化性發炎性疾病情況下或在引起加速細胞周轉之遺傳性病症情況下發生，及相關貧血及其他退化性病狀；(m)外傷、燒傷、擦傷或表皮之其他急性或慢性病狀之痊癒；(n)先天性角化不良；(o)黃體期缺陷；(p)卵巢早衰(原發性卵巢功能不全或高促性腺素性功能減退症)；(q)精子產生減弱或精子傳遞減弱；(r)抗感染生物體之感染。

在一實施例中，術語"治療"包括預防性以及病症舒緩性治療。術語"降低"、"抑止"及"抑制"具有其通常所瞭解之含義，在另一實施例中，為減輕或減少，或在另一實施例中，為延遲，或在另一實施例中，為降低疾病、病症或病狀之發病率、嚴重程度或病因。在實施例中，術語治療係指與疾病、病症或病狀相關之症狀之進展延遲、好轉延長、發病率降低或改善。在一實施例中，術語"治療"、"降低"、"抑止"或"抑制"係指與所指示疾病、病症或病狀相關的發病率、死亡率或其組合降低。在一實施例中，術語"進展"係指範疇或嚴重程度增加、前進、增大或變得更壞。在另一實施例中，術語"復發"意謂疾病在好轉後重現。在一實施例中，本發明之治療方法降低疾病之嚴重程度，或在另一實施例中，減弱與該疾病相關之症狀，或在另一實施例中，減少疾病期間表現之生物標誌之數目。

在一實施例中，術語"治療"及其包括之方面係指向患有所指示疾病、病症或病狀之受檢者投藥，或在一些實施例

中，向易感染所指示疾病、病症或病狀之受檢者投藥。認為術語"易感染"尤其係指與所指示疾病之趨勢或發病率、嚴重程度等統計增加相關的遺傳概況或家族關係。在一些實施例中，認為術語"易感染"尤其係指與所指示疾病之風險增加相關的生活方式。在一些實施例中，認為術語"易感染"尤其係指與所指示疾病相關的生物標誌之存在，例如，在癌症中，術語"易感染"癌症可包含所指示癌症之癌症前期前驅物的存在。

在一些實施例中，應瞭解術語"減少病因"涵蓋減少與特定疾病、病症或病狀相關之組織損傷或器官損傷。在另一實施例中，應瞭解術語"減少病因"涵蓋降低與所討論相關之疾病、病症或病狀之發病率或嚴重程度。在另一實施例中，應瞭解術語"減少病因"涵蓋降低與所指示相關之疾病、病症或病狀或其相關症狀的數目。

在另一實施例中，術語"投與"係指使受檢者與本發明之化合物接觸。投藥可在活體外(亦即，在試管中)或活體內(亦即，在活生物體(例如，人類)之細胞或組織中)完成。在一實施例中，本發明涵蓋向受檢者投與本發明之化合物。

在一實施例中，本發明之方法以有效增強端粒酶活性及/或表現之量利用所述本發明化合物來接觸或結合端粒酶且因此介導所述效應。在一些實施例中，本發明之方法可包括鑑別需要增強端粒酶活性及/或表現之細胞或組織的初步步驟。細胞可在培養物中，亦即，活體外或離體，或在

活體內在受檢者或患者體內。在一實施例中，細胞或組織中端粒酶表現及/或活性之增強包括(例如)複製能力及/或所接觸細胞之壽命的增強。

醫藥組合物

在一些實施例中，本發明提供包含所述化合物之組合物及其用途。如本文所用之"醫藥組合物"意謂"治療有效量"之活性成份(亦即，本發明之化合物)以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。如本文所用之"治療有效量"係指對於給定病狀及投藥方案提供治療作用之量。

在一些實施例中，本發明提供可包含至少一種呈如本文所述之任何形式或本文所述實施例中之本發明化合物的組合物。在一些實施例中，應瞭解術語"一(a或an)"涵蓋單個或多個所指示之物質。在一些實施例中，術語"一(a或an)"係指至少一個。

在一些實施例中，任何本發明之組合物將由呈如本文所述之任何形式或本文所述實施例中之本發明化合物組成。在一些實施例中，本發明之組合物將基本上由呈如本文所述之任何形式或本文所述實施例中之本發明化合物組成。

在一些實施例中，術語"包含"係指包括所指示之活性劑(諸如，本發明之化合物)以及包括其他活性劑及如製藥工業中已知之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、緩和劑、穩定劑等。在一些實施例中，任何本發明之組合物將包含呈如本文所述之任何形式或本文所述實施例中之式I-XVI化合物。在一些實施例中，任何本發明之組合物將由呈如本

文所述之任何形式或本文所述實施例中之式 I-XVI 化合物組成。在一些實施例中，本發明之組合物將基本上由呈如本文所述之任何形式或本文所述實施例中之本發明化合物組成。在一些實施例中，術語"包含"係指包括所指示之活性劑(諸如，本發明之化合物)以及包括其他活性劑及如製藥工業中已知之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、緩和劑、穩定劑等。在一些實施例中，術語"基本上由...組成"係指其唯一活性成份為所指示之活性成份的組合物，然而，可包括用於穩定、保存調配物等但不直接參與所指示活性成份之治療作用的其他化合物。在一些實施例中，術語"基本上由...組成"係指具有可比作用模式之其唯一活性成份或可比分子標靶為所指示之活性成份的組合物，然而，可併有其他活性成份，其中該等次要活性成份作用於不同標靶上或具有緩解能力。在一些實施例中，術語"基本上由...組成"可指促進活性成份釋放之組份。在一些實施例中，術語"由...組成"係指含有如本文所述之化合物作為唯一活性成份及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的組合物。

在另一實施例中，本發明提供包含如本文所述之本發明化合物或其前藥、類似物、異構體、代謝物、衍生物、醫藥學上可接受之鹽、醫藥產品、多晶型物、晶體、雜質、*N*-氧化物、酯、水合物或其任何組合及合適載劑或稀釋劑的組合物。

活性組份可調配成呈中性醫藥學上可接受之鹽形式之組

合物。醫藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽，其係與諸如鹽酸或磷酸之無機酸或諸如乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸之有機酸及其類似物形成。由游離羧基形成之鹽亦可衍生自諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣或氫氧化鐵之無機鹼及諸如異丙胺、三甲胺、2-乙胺基乙醇、組胺酸、普魯卡因之有機鹼及其類似物。

含有本發明化合物之醫藥組合物可藉由熟習此項技術者已知之任何方法投與受檢者，諸如經口、非經腸、血管內、癌旁、經黏膜、經皮、肌肉內、鼻內、靜脈內、皮內、皮下、舌下、腹膜內、室內、顱內、陰道內、藉由吸入、直腸、瘤內或藉由可將重組病毒/組合物傳遞至組織之任何方式(例如，針或導管)。或者，對於應用於黏膜細胞、皮膚或眼睛應用而言局部投藥可為合意的。另一種投藥方法係經由吸入或氣霧劑調配物。

在一實施例中，調配用於經口傳遞之本發明組合物，其中活性化合物可與賦形劑一起併入且可以可攝取錠劑、口腔錠劑、口含錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑及其類似物之形式使用。錠劑、口含錠、丸劑、膠囊及其類似物亦可含有以下各物：黏合劑，如黃芪膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑，諸如磷酸二鈣；崩解劑，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、褐藻酸及其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；及甜味劑，諸如可添加蔗糖、乳糖或糖精；或調味劑，諸如胡椒薄荷、冬青油或櫻桃調味劑。當單位劑型為膠囊時，其除以上類型之物質以外還可含有

液體載劑。各種其他物質可以包衣形式存在或以其他方式改質劑量單元之實體形式。舉例而言，錠劑、丸劑或膠囊可經蟲膠、蔗糖或兩者塗佈。酏劑之糖漿可含有活性化合物、作為甜味劑之蔗糖及作為防腐劑之對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、染料及調味劑(諸如，櫻桃或柑橘調味料)。此外，可將活性化合物併入持續釋放、脈衝釋放、受控釋放或延遲釋放製劑及調配物中。

在另一實施例中，本發明之組合物包含一或多種醫藥學上可接受之載劑物質。

在一實施例中，用於該等組合物中之載劑可生物相容，且在另一實施例中，可生物降解。在其他實施例中，該等調配物可提供一活性組份之相對恆定量之釋放。然而，在其他實施例中，可能需要在投藥之後更快速釋放。在其他實施例中，活性化合物之釋放可藉由事件引發。引發活性化合物釋放之事件在一實施例中可相同，或在另一實施例中可不同。在一實施例中，引發活性組份釋放之事件可為曝露於水分，在另一實施例中，為較低pH值，或在另一實施例中，為溫度臨限。使用已知之技術，該等組合物之調配完全在一般熟習此項技術者之層面內。適用於此方面之說明性載劑包括聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚丙烯酸酯、乳膠、澱粉、纖維素、葡聚糖及其類似物之微粒。其他說明性延遲釋放載劑包括超分子生物載體，其包含非液體親水性核心(例如，交聯多醣或寡醣)及視情況包含兩親媒性化合物之外層(諸如，磷脂)。在一實施例中，持續釋放調配

物內所含之活性化合物之量視投藥部位、釋放速率及期望持續時間及待治療或抑止或抑制之病狀之性質而定。

在一實施例中，需要非經腸、靜脈內、肌肉內或甚至腹膜內傳遞本文所揭示之組合物。該等方法為熟習此項技術者所熟知，其中一些方法進一步描述於(例如)美國專利第 5,543,158 號、美國專利第 5,641,515 號及美國專利第 5,399,363 號(所有專利均以引用之方式完全併入本文中)。在某些實施例中，呈游離鹼或藥理學上可接受之鹽形式的活性化合物之溶液可在與界面活性劑(諸如，羥丙基纖維素)適當混合之水中製備。分散液亦可在甘油、液體聚乙二醇及其混合物及油中製備。其在製造及儲存條件下須穩定且須經保存以抵抗微生物(諸如，細菌及真菌)之污染。

在另一實施例中，較佳包括等張劑，例如蔗糖或氯化鈉。在其他實施例中，希望可注射組合物之吸收延長。可藉由在組合物中使用延遲吸收之藥劑(例如，單硬脂酸鋁及明膠)來達成可注射組合物之吸收延長。

在某些實施例中，非經腸媒劑包括氯化鈉溶液、林格氏右旋糖(Ringer's dextrose)、右旋糖及氯化鈉、乳酸林格氏液及不揮發油。靜脈內媒劑包括流體及營養補充劑、電解質補充劑(諸如，基於林格氏右旋糖之彼等電解質補充劑)及其類似物。防腐劑及其他添加劑亦可存在，諸如抗菌劑、抗氧化劑、整理劑(collating agent)、惰性氣體及其類似物。

在一些實施例中，本發明之化合物可以各種劑量向受檢

者投與，在一實施例中受檢者為人類受檢者。在一實施例中，本發明之化合物以每天0.1-200 mg之劑量投與。在一實施例中，本發明之化合物以0.1-10 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以0.1-25 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以0.1-50 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以0.3-15 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以0.3-30 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以0.5-25 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以0.5-50 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以0.75-15 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以0.75-60 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以1-5 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以1-20 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以3-15 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以1-30 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以30-50 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以30-75 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以100-2000 mg之劑量投與。在一些實施例中，本發明之化合物可隨時間或疾病/症狀/病狀嚴重程度或年齡或如熟習此項技術者所瞭解之其他因素而變以不同劑量投與。

本發明之化合物可以各種劑量投與。在一實施例中，本發明之化合物以1 mg之劑量投與。在另一實施例中，本發明之化合物以5 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以3 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以10 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以15 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以20 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以

25 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以30 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以35 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以40 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以45 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以50 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以55 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以60 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以65 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以70 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以75 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以80 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以85 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以90 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以95 mg之劑量投與，或在另一實施例中，以100 mg之劑量投與。

雖然本發明之化合物可作為唯一活性醫藥劑投與，但其亦可與一或多種其他化合物組合及/或與如熟習此項技術者所瞭解之用於疾病、病症及/或病狀之治療及/或預防的其他藥劑組合使用。在另一實施例中，本發明之化合物可與一或多種該等藥劑按序投與以提供持續治療及預防作用。在另一實施例中，該等化合物可經由不同途徑在不同時間或其組合投與。

此外，本發明之化合物可單獨或與用於預防或治療病狀、疾病或病症之其他形態組合使用。在一些實施例中，該等其他治療形態可包括(但不限於)如適於所治療之病狀的外科手術、放射、激素補充、飲食調節、外傷清創術等。此等形態可依序進行(例如，在外科手術或放射之後

用本發明之化合物治療)或組合進行(例如，附加飲食療法)。

其他活性劑一般可以如 PHYSICIANS' DESK REFERENCE (PDR)第53版(1999)中所指示之治療量或如一般熟習此項技術者已知之該等治療適用量使用。本發明之化合物及其他治療活性劑可以所推薦之最大臨床劑量或以較低劑量投與。本發明之組合物中活性化合物之劑量含量可視投藥途徑、疾病嚴重程度及患者反應而變化以獲得所要治療反應。組合可以單獨組合物形式或以含有兩種藥劑之單一劑型投與。當以組合形式投與時，可將治療劑可調配為同時或在不同時間給予之單獨組合物，或治療劑可以單一組合物形式給予。

醫藥組合物可僅包含本發明之化合物或可進一步包括醫藥學上可接受之載劑且可呈固體或液體形式，諸如錠劑、散劑、膠囊、藥丸、溶液、懸浮液、酏劑、乳液、凝膠、乳膏或栓劑，包括直腸及尿道栓劑。醫藥學上可接受之載劑包括膠、澱粉、蔗糖、纖維素物質及其混合物。含有本發明化合物之醫藥製劑可藉由(例如)皮下植入藥丸來向受檢者投與；在另一實施例中，藥丸提供本發明化合物在一段時間內之受控釋放。製劑亦可藉由靜脈內、動脈內或肌肉內注射液體製劑、經口投與液體或固體製劑或藉由局部施用來投與。投藥亦可藉由使用直腸栓劑或尿道栓劑來實現。醫藥組合物亦可為非經腸調配物；在一實施例中，調配物包含包括本發明化合物之複合物的脂質體。

本發明之醫藥組合物可藉由已知之溶解、混合、粒化或成錠方法來製備。對於經口投藥而言，將本發明之化合物或其生理學上耐受之衍生物(諸如，鹽、酯、*N*-氧化物及其類似物)與習用於達成此目的之添加劑(諸如，媒劑、穩定劑或惰性稀釋劑)混合，且藉由習用方法轉化成適於投藥之形式，諸如錠劑、包衣錠劑、硬或軟明膠膠囊、水性、醇性或油性溶液。合適惰性媒劑之實例為習知錠劑基質，諸如乳糖、蔗糖或玉米澱粉，以及黏合劑，如阿拉伯膠、玉米澱粉、明膠，或崩解劑，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸，或潤滑劑，諸如硬脂酸或硬脂酸鎂。合適油性媒劑或溶劑之實例為植物油或動物油，諸如向日葵油或魚肝油。製劑可以乾燥顆粒形式或以濕潤顆粒形式實現。對於非經腸投藥(皮下、靜脈內、動脈內或肌肉內注射)而言，必要時，使用習用於及適於此目的之物質(例如，增溶劑或其他助劑)，將本發明之化合物或其生理學上耐受之衍生物(諸如，鹽、酯、*N*-氧化物及其類似物)轉化為溶液、懸浮液或乳液。實例為：無菌液體，諸如水及油，添加或未添加界面活性劑及其他醫藥學上可接受之佐劑。說明性油為石油、動物、植物或合成來源之油，例如花生油、大豆油或礦物油。一般而言，水、鹽水、右旋糖水溶液及相關蔗糖溶液及二醇(諸如，丙二醇或聚乙二醇)為較佳液體載劑，對可注射溶液而言尤其如此。

含有活性組份之醫藥組合物之製備在此項技術中完全瞭解。通常，該等組合物係製備為傳遞至鼻咽之多肽氣霧劑

形式或可注射劑形式(呈液體溶液或懸浮液形式)，然而，亦可製備適於在注射前溶解於或懸浮於液體中之固體形式。製劑亦可經乳化。通常將活性治療成份與在醫藥學上可接受且與活性成份相容之賦形劑混合。合適賦形劑為(例如)水、鹽水、右旋糖、甘油、乙醇或其類似物及其組合。此外，必要時，組合物可含有少量輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑或pH值緩衝劑，該等物質增強活性成份之效力。

對於使用(例如)乳膏、凝膠、滴劑及其類似物向體表局部投藥而言，將本發明之化合物或其生理學上耐受之衍生物(諸如，鹽、酯、*N*-氧化物及其類似物)製備為於有或無醫藥載劑之生理學上可接受之稀釋劑中的溶液、懸浮液或乳液且以該等形式施用。

在另一實施例中，活性化合物可在微脂粒(尤其脂質體)中傳遞(參見Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Treat 等人, *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 中, Lopez-Berestein及Fidler(編), Liss, New York, 第353-365頁(1989); Lopez-Berestein, 如上, 第317-327頁; 總體參見上文)。

在一實施例中，本發明提供組合製劑。在一實施例中，在如上文定義之組合搭配物可獨立給藥或藉由使用具有顯著量之組合搭配物之不同固定組合(亦即，同時、並行、獨立或依序)來給藥之意義上，術語"組合製劑"尤其定義"部份套組"。在一些實施例中，部份套組之部份則可(例如)同

時投與或按時間順序交錯投與，亦即在不同時間點且對部份套組之任何部份而言時間間隔相等或不同。在一些實施例中，總量之一定比率之組合搭配物可以組合製劑投與。在一實施例中，組合製劑可變化，例如以應付待治療之患者亞群之需要或不同需要可歸因於特定疾病、疾病嚴重程度、年齡、性別或體重之單個患者之需要，如熟習此項技術者可容易地進行。

應瞭解本發明係針對如熟習此項技術者所瞭解適當時用於任何疾病、病症或病狀的如本文所述之組合物及組合療法。已在上文描述針對特定疾病、病症及病狀之代表本發明之實施例的該等組合物及組合療法之某些應用，及藉由單獨或以組合療法之部分之形式投與如本文所述之化合物或使用本發明之組合物來治療受檢者中該等疾病、病症及病狀的方法代表本發明之其他實施例。

能夠受端粒酶活化及/或表現影響之病狀或疾病的治療

在一些實施例中，本發明提供用於治療能夠受增強之端粒酶表現及/或活性影響的病狀及/或疾病及藉由活化TERT來治療之其他病狀的化合物及包含其之醫藥組合物。此等化合物與端粒酶相互作用且刺激及/或增強受檢者組織及細胞中之端粒酶表現及/或活性。在一些實施例中，該活性減弱或缺乏，導致受檢者中發展出疾病、病症或病狀或與其相關之病因或症狀增強。該疾病、病症或病狀可尤其包含a)阿茲海默氏症；b)帕金森氏症；c)亨廷頓氏病；d)中風；e)神經損傷、運動神經元疾病、多發性硬化症

(MS)、外周及中樞神經系統損傷，包括脊椎損傷及腦血管事件；f)皮膚之年齡相關疾病，諸如皮膚萎縮及變薄、彈性組織離解及皮膚起皺、皮脂腺增生或發育不全、老年斑、色素沉著異常、頭髮變白及頭髮脫落或稀薄(禿頭、禿髮)或慢性皮膚潰瘍；g)退化性關節病；h)骨質疏鬆症、骨關節炎及骨骼系統之其他退化性病狀；i)血管系統之年齡及壓力相關疾病，包括動脈粥樣硬化、鈣化、血栓形成、高血壓及動脈瘤；j)年齡相關之黃斑變性；k) AIDS；l)年齡及壓力相關之免疫系統受損，包括組織周轉受損，其在自然衰老、癌症、癌症療法、急性或慢性感染、退化性發炎性疾病情況下或在引起加速細胞周轉之遺傳性病變情況下發生，及相關貧血及其他退化性病狀；m)外傷、燒傷、擦傷或表皮之其他急性或慢性病狀之痊癒；n)先天性角化不良；o)少肌症及/或其他肌肉疾病或病狀；p)黃體期缺陷；q)卵巢早衰(原發性卵巢功能不全或高促性腺素性功能減退症)；r)精子產生減弱；s)精子傳遞減弱；及/或t)增強記憶T細胞中之端粒酶表現及/或活性，由此增強免疫記憶反應及對疫苗之反應；及/或u)增強健康組織中之端粒酶表現及/或活性，因此延長受檢者壽命同時維持該受檢者處於良好健康狀態，及/或其他臨床治療及/或診斷區域，包括如本文所述之術語"治療"所涵蓋之任何實施例。

在一些實施例中，本發明提供藉由使細胞或組織與包含本發明化合物之組合物接觸來增強細胞或組織中之端粒酶表現及/或活性之方法。在一實施例中，該等方法可包括

鑑別需要端粒酶表現及/或活性增強之細胞或組織的步驟。

在正常體細胞中通常偵測到低含量端粒酶。在皮膚、淋巴細胞組織、子宮內膜組織、毛囊及腸隱窩、活性有絲分裂細胞及幹細胞中，端粒酶表現及/或活性以低程度表現。端粒酶表現及/或活性在不同分子層面(包括轉錄、mRNA拼接)上且經由端粒逆轉錄酶(TERT)及端粒RNA組份(TERC)之成熟及修飾來調節。

在一實施例中，本發明之化合物及組合物活化端粒酶，且因此如本文所述之方法適用。

可使用此項技術中已知之TRAP(端粒重複序列擴增方案)檢定(例如，Kim等人，美國專利第5,629,154號；Harley等人，美國專利第5,891,639號)測定化合物增強細胞中端粒酶表現及/或活性之能力。通常將該活性與在該等細胞之對照檢定中類似量測之活性相比較(例如，端粒酶活性50%大於在溶劑對照中觀測到之端粒酶活性)。適用於檢定中之細胞株可包含正常人類纖維母細胞(Now)或正常人類角化細胞(NHK)。

在一些實施例中，端粒長度可用作端粒酶表現及/或活性之適用指標。在一實施例中，端粒酶表現及/或活化在治療癌症、早衰徵候群或節段性早衰、遺傳性異常及年齡相關疾病中為重要的。端粒長度在特定疾病進展中具有不同表現模式，且隨其活化而變，因此在一些實施例中，在不同疾病之預後方面，量測隨治療而變之該長度具有價

值。

在一實施例中，端粒長度可藉由南方墨點法、雜交保護檢定、螢光原位雜交、流式細胞儀、原位啟動、定量聚合酶鏈式反應及單一端粒長度分析(均為此項技術中已知之技術)來量測(Kah-Wai Lin及Ju Yan, *J. Cell. Mol. Med.*, 2005, 第9卷, 第4期, 977-989)。

在一些實施例中，本發明提供治療受檢者中能夠受端粒酶表現及/或活化影響之病狀的方法，該方法包含向受檢者投與有效量之本發明化合物，其中該化合物刺激或增強受檢者之細胞或組織中之端粒酶表現及/或活性。

在一實施例中，該等病狀可包含(例如)與細胞衰老相關或與端粒酶不存在之情況下細胞增殖速率增加(其導致端粒重複序列損失加速)相關的病狀。術語"增殖速率增加"係指與該細胞類型之正常細胞相比，或與該細胞類型之其他個體內之正常細胞相比細胞分裂之速率更高。彼等細胞群體在異常早之年齡衰老最終可導致疾病。

在一些實施例中，可藉由增強端粒酶表現及/或活性來治療之病狀可包含在如下文進一步描述之採用合適相關細胞類型之離體細胞療法中使用如本文所述之化合物。在一實施例中，該病狀為阿茲海默氏症、帕金森氏病、亨廷頓氏病、中風、神經損傷、運動神經元疾病、多發性硬化症(MS)或外周及中樞神經系統損傷，包括脊椎損傷及腦血管事件；其中可採用之細胞為中樞神經系統之細胞，包括神經元及/或膠質細胞(例如，星形膠質細胞)、內皮細胞及/

或纖維母細胞。在另一實施例中，該病狀為小腦中麩胺酸誘發之細胞凋亡。

在另一實施例中，該病狀為皮膚之年齡相關疾病，諸如皮膚萎縮及變薄、彈性組織離解及皮膚起皺、皮脂腺增生或發育不全、老年斑及/或其他色素沉著異常、頭髮變白及頭髮脫落或稀薄(禿頭、禿髮)或慢性皮膚潰瘍；其中可採用之細胞為纖維母細胞、皮脂腺細胞、黑素細胞、角化細胞、朗格罕氏細胞(Langerhan's cell)、微血管內皮細胞及/或毛囊細胞。

在另一實施例中，該病狀為退化性關節病；其中可採用之細胞為關節軟骨之細胞，諸如軟骨細胞及腔隙及/或滑液纖維母細胞。

在另一實施例中，該病狀為骨質疏鬆症、骨關節炎及/或骨骼系統之其他退化性病狀；其中可採用之細胞為骨骼系統之細胞，諸如骨母細胞、骨髓基質或間葉細胞及/或骨祖細胞。

在另一實施例中，該病狀為少肌症及/或肌肉系統之其他退化性病狀；其中可採用之細胞為肌細胞或其祖細胞或間葉細胞。

在另一實施例中，該病狀為血管系統之年齡及/或壓力相關疾病，包括動脈粥樣硬化、鈣化、血栓形成、高血壓及動脈瘤；其中可採用之細胞為心臟及血管系統之細胞，包括內皮細胞、平滑肌細胞及/或外膜纖維母細胞。

在另一實施例中，該病狀為年齡相關之黃斑變性；其中

可採用之細胞為眼睛之細胞，諸如色素上皮細胞及/或血管內皮細胞。

在另一實施例中，該病狀為後天免疫缺乏或AIDS；其中可採用之細胞為T淋巴細胞，諸如CD4+或CD8+T細胞。在另一實施例中，該病狀為先天性免疫缺乏。

在另一實施例中，該病狀為移植物抗宿主疾病(GVHD)。在另一實施例中，該病狀為移植物抗白血病疾病(GVL)。

在另一實施例中，該病狀為年齡及/或壓力相關之免疫系統受損，包括組織周轉受損，其在自然衰老、癌症、癌症療法、急性或慢性感染、退化性發炎性疾病情況下或在引起加速細胞周轉之遺傳性病況下發生，及相關貧血及其他退化性病狀，其中可採用之細胞為免疫系統之其他細胞，包括淋巴、骨髓及紅血球系中之細胞，諸如B及T淋巴細胞、單核細胞、循環及專門化組織巨噬細胞、嗜中性白血球、嗜伊紅血球、嗜鹼細胞、NK細胞及其各別祖細胞。

在一些實施例中，本發明之方法及/或組合物在改良疾病或健康之免疫功能方面得到應用。在一些實施例中，本發明之方法及/或組合物在增強T細胞活性(例如，細胞毒性T淋巴細胞活性或反應性)或自無反應性中拯救方面得到應用，其可用於治療多種疾病，例如感染或腫瘤形成。在一些實施例中，該等方法及/或組合物尤其適用於治療對習知療法具有高度抗性之病原體，尤其病毒性生物體或無

其他療法可用之生物體(例如，多藥抗性生物體)。

在另一實施例中，該病狀與女性生育相關，包括黃體期缺陷，其中存在正常女性月經週期混亂且身體不產生足夠孕酮，導致子宮內壁(子宮內膜)之發育延遲或卵巢早衰(原發性卵巢功能不全或高促性腺素性功能減退症)，其中在小於40歲之女性中卵巢正常功能喪失。

在另一實施例中，該病狀與男性生育相關，包括精子產生減弱或精子傳遞減弱。

在另一實施例中，端粒酶表現及/或活性增強可在治療上有益之細胞類型包括(但不限於)肝臟、內分泌及外分泌腺、平滑肌系統或骨骼肌肉系統之細胞。

在一實施例中，咸信AIDS疾病係由CD8+細胞早衰所引起。該等細胞之衰老不僅簡單歸因於每次細胞加倍時異常量之端粒序列損失，且此外亦歸因於細胞之複製速率增加，使得對於細胞群體而言端粒消耗大於正常。因此，本發明提供治療感染HIV之受檢者及更尤其減少感染HIV之受檢者中HIV限制性CD8+細胞早衰的方法，其包含向該受檢者投與本發明之化合物或包含其之組合物。

在一實施例中，端粒酶表現及/或活性增強可有益於(例如)與對由於壓力導致之細胞死亡之敏感性增加相關的病狀(諸如，心臟衰竭或中風中之局部缺血)中不分裂細胞以及增殖細胞(Schneider, *J. Mol. Cell. Cardiol* 34(7):717-24; Mattson, *Exp Gerontol*. 35(4):489-502)。本發明提供藉由增強受檢者(諸如，由於心臟衰竭或中風而經受組織

中局部缺血病狀之受檢者)之細胞中端粒酶表現及/或活性來減少受檢者中壓力或DNA損傷誘發之細胞死亡的方法，其包含向該受檢者投與包含本發明化合物之組合物。

在一實施例中，本發明提供用於延長受檢者壽命之方法且其壽命可藉由擴大彼等細胞繼續複製或抵抗壓力誘發之細胞死亡的能力來延長。此類細胞群體之一實例為存在於唐氏症候群(Down's Syndrome)患者中之淋巴細胞。因此，本發明提供藉由增強唐氏症候群患者之淋巴細胞中之端粒酶表現及/或活性來增強存在於該患者中之該等細胞之複製能力及/或壽命的方法，其包含向該受檢者投與包含本發明化合物之組合物。該等組合物亦可用於改良對自然衰老期間壓力誘發之細胞死亡的抗性。

在一實施例中，本發明提供增強端粒酶表現及/或活性且由此促進外傷、燒傷、擦傷或皮膚之其他急性或慢性病狀痊癒之方法，且在一些實施例中，尤其為表皮中之該等病狀。因此，本發明提供藉由向該受檢者投與如本文所述之化合物及/或包含其之組合物來治療皮膚之急性或慢性病狀的方法。在一實施例中，將組合物局部投與患病區域。

在另一實施例中，經由本發明之方法治療之急性或慢性皮膚病狀可包含外傷、燒傷、擦傷、外科手術切口、供體移植部位中所受到之損害及/或由感染媒介引起之病變。

在另一實施例中，皮膚之急性或慢性病狀可包含慢性靜脈潰瘍、糖尿病性潰瘍、壓迫性潰瘍、褥瘡及黏膜表面之

潰瘍或瘡。

在另一實施例中，皮膚之急性或慢性病狀可包含由持續性發炎性病狀或感染或由遺傳缺陷(諸如，鹵素鹽形成(Haloid formation)及凝血異常)引起的表面病變。

在一實施例中，使外傷、燒傷、擦傷或皮膚之其他急性或慢性病狀痊癒之方法包含投與包含如本文所述之化合物之組合物以由於所用療法而刺激或增強治療部位處之細胞增殖或遷移，增加該部位處上皮細胞之密度，且由此閉合傷口(若存在)或恢復正常生理功能。

在一實施例中，本發明涵蓋處理皮膚及修復皮膚表面之任何瑕疵以達成其他目的，諸如美容增強。

在另一實施例中，如本文所述之化合物及組合物可用於保護皮膚免受紫外輻射或舒緩性治療由此導致之損傷。

在另一實施例中，本發明之方法及組合物可用於治療頭髮病狀，保持頭髮顏色、頭髮光亮或品質。在一些實施例中，本發明之方法及組合物可用於治療頭髮脫落或可用作頭髮替換及頭髮脫落治療方案之輔助療法。

在另一實施例中，本發明之方法及組合物可用於農業應用。在一實施例中，如本文所述之化合物及組合物可用以增加植物農作物產率，其中在一實施例中，果實產率增加，且在另一實施例中，果實尺寸增加。在另一實施例中，如本文所述之化合物及組合物可用以增加奶牛之產奶量，而在另一實施例中，可增加蛋尺寸。在另一實施例中，可增加為獲得肉而飼養之家畜(包括雞、牛及豬)之產

肉量。在另一實施例中，如本文所述之化合物及組合物可用於賽馬行業中，以增加公馬及母馬兩者之生殖能力，且增加肌肉強度及精力以求更大比賽速度。

在一實施例中，本發明之方法及組合物可用於藉由增強細胞中之端粒酶表現及/或活性來增強培養物中(例如，離體細胞療法中或單株抗體製備中)細胞之複製能力及/或延長其壽命。增強端粒酶表現及/或活性藉由減緩細胞增殖期間之端粒重複序列損失及/或改良對壓力誘發之細胞死亡之抗性來增強該等細胞之複製能力。

在一實施例中，本發明之方法及組合物可用於同種異體細胞療法，在一實施例中，該同種異體細胞療法可包括幹細胞移植、供體細胞移植或癌症免疫療法。在另一實施例中，本發明之方法及組合物可用於活化及/或活動化幹細胞。舉例而言及在一些實施例中，本發明之方法及組合物可用於增強離體培養物中幹細胞之存活。在一些實施例中，本發明之方法及組合物可延長培養時間，由此支持細胞群體擴展，繼而增強移植效率，而在其他實施例中，本發明之方法及組合物可在細胞分化之前在幹細胞階段增強細胞生存力及/或可增加細胞壽命。在一些實施例中，用如本文所述之化合物治療該群體使其更易於接收其他幹細胞處理，例如轉型或轉導。

在一實施例中，幹細胞可為胚胎幹細胞，而在另一實施例中，幹細胞可為成人幹細胞。在一實施例中，本發明之方法及組合物可用於活體外培養幹細胞。在另一實施例

中，本發明之方法及組合物可用於活體外培養非幹細胞。在一實施例中，本發明之方法及組合物可用於活體外培養尤其胰腺 β 細胞。在另一實施例中，本發明之方法及組合物可用於組織工程化。在另一實施例中，幹細胞可為癌症幹細胞。在一實施例中，本發明之方法及組合物可用於治療再生障礙性貧血。

在一些實施例中，本發明之方法及組合物作為輔助療法與外科手術、放射、化學療法及免疫治療方法/化合物組合適用於治療癌症及增強對其他癌症治療劑之反應。在一些實施例中，本發明之化合物抑止癌症潛伏期，亦即，維持贅生性細胞處於活性狀態中，藉此使得對癌細胞具有毒性之其他化合物更為有效。在一些實施例中，當包含針對癌症之輔助療法時，本發明之方法及組合物增強患有癌症之受檢者之存活可能性。在一些實施例中，本發明之方法及組合物可預防由藥物治療引起之對發育胚胎之損害，在一實施例中，該藥物治療可為抗癌藥物治療。在一些實施例中，本發明之方法及組合物適用於研發癌症診斷中。舉例而言且在一些實施例中，本發明之化合物擴展難以偵測癌細胞之群體，有助於其偵測，由此為癌症診斷之方式/方法。在一些實施例中，癌症定級可由對如本文所述之化合物之反應所反映。

在一些實施例中，本發明之方法及組合物適用於研發新穎治療方案。舉例而言且在一些實施例中，本發明之化合物擴展難以偵測或難以治療癌細胞群體之群體，繼而允許

設計更適於治療特定癌細胞群體之抗癌化合物。在一些實施例中，用如本文所述之化合物處理群體使其對其他抗癌治療劑更敏感，或在一些實施例中，允許評估組合療法或新穎化合物。

在一些實施例中，本發明之方法及組合物適用於癌幹細胞擴增，繼而適用於研發用於包含該等細胞之癌症的療法及治療。在一些實施例中，本發明之方法及組合物適用於癌幹細胞擴增、疾病定級及癌症診斷。

在一實施例中，本發明之方法及組合物適用於促進細胞轉分化，而在另一實施例中，其適用於細胞選殖及/或轉導或轉型。在另一實施例中，本發明之方法及組合物適用於增強細胞中之質體或裸DNA吸收、脂質體吸收等，在一些實施例中，使得核酸轉型效率增強。

在一實施例中，本發明提供藉由離體應用來增加細胞之複製能力及/或壽命的方法，其中將本發明之化合物添加至獲自受檢者之外植體細胞，由此增加細胞之複製能力及/或壽命。

外植體細胞可包括(例如)幹細胞，諸如骨髓幹細胞(美國專利第6,007,989號)、骨髓基質細胞(Simonsen等人，Nat Biotechnol 20(6):592-6, 2002)或腎上腺皮質細胞(Thomas等人，Nat Biotechnol 18(1):39-42, 2000)。亦可使本發明之疾病病狀經受基於細胞之離體療法。實例包括使用肌肉衛星細胞用於治療肌肉萎縮症、使用骨母細胞以治療骨質疏鬆症、使用視網膜色素上皮細胞以治療年齡相關之黃斑變

性、使用軟骨細胞以治療骨關節炎等。

在一實施例中，本發明提供用於治療先天性角化不良之方法，其包含投與化合物、包含本發明化合物之組合物。

先天性角化不良(DKC)(亦稱科-勞-圖三氏徵候群(Zinsser-Engman-Cole syndrome))為一種以網狀皮膚色素沉著過度、指甲營養不良及口腔黏膜白斑之三合為一為特徵的罕見進行性骨髓衰竭徵候群。X連鎖DKC(DKC1)中突變之基因編碼高度保守之核仁蛋白質(稱為角化不良蛋白)。在此病症中存在端粒酶功能障礙、核糖體缺乏及蛋白質合成功能障礙之證據。早期死亡率通常與骨髓衰竭、感染、致命肺併發症或惡性腫瘤相關。

與正常對照相比，患有DKC之患者具有減弱之端粒酶表現及/或活化及異常短的端粒DNA束。因為端粒係用以維持染色體穩定性，所以端粒酶在預防細胞衰老及癌症進展中具有關鍵作用。DKC及再生障礙性貧血子集均歸因於端粒酶缺陷。

在一實施例中，本發明提供一種幹細胞增殖方法，其中將幹細胞群體用本發明之化合物處理且由此增加細胞群體之複製能力及/或壽命。

在一些實施例中，本發明提供如本文所述之化合物及/或組合物作為治療劑之用途以預防及逆轉細胞衰老，包括(但不限於)與細胞衰老相關之病狀。在一些實施例中，如本文所述之化合物及/或組合物可用於細胞或器官培養基中，以擴展原生細胞培養物以達成尤其診斷、分析或疫苗

製備之目的，或以在移植之前維持器官/細胞之生存力(局部缺血時間期間，血液供給中斷與重建之間的時間)。在一些實施例中，本發明提供如本文所述之化合物及/或組合物用於延長用於移植之細胞或組織存活及/或在一些實施例中促進該等移植物更大併入的用途。在一些實施例中，該等性質在尤其諸如胰島或骨髓細胞移植、幹細胞移植或組織工程化之應用中得到利用。

在一些實施例中，本發明提供如本文所述之化合物及/或組合物作為以下細胞之刺激劑的用途：(a)中樞神經系統中具有複製能力之細胞，包括星形膠質細胞、內皮細胞及纖維母細胞，該等細胞在諸如阿茲海默氏症、帕金森氏症、亨廷頓氏病及中風之年齡相關疾病或修復神經損傷、運動神經元疾病、外周及中樞神經系統損傷(包括脊椎損傷及腦血管事件(CVI)(諸如，中風))或諸如多發性硬化症(MS)之疾病中起作用；(b)外皮中具有有限複製能力之細胞，包括纖維母細胞、皮脂腺細胞、黑素細胞、角化細胞、朗格罕氏細胞及毛囊細胞，該等細胞在諸如皮膚萎縮、彈性組織離解及皮膚起皺、皮脂腺增生、老年斑、頭髮變白及頭髮脫落(禿頭、禿髮)、慢性皮膚潰瘍、角化病及外傷痊癒之年齡相關損傷的外皮之年齡相關疾病中起作用；(c)關節軟骨中具有有限複製能力之細胞，諸如軟骨細胞及腔隙及滑液纖維母細胞，該等細胞在退化性關節病中起作用；(d)骨中具有有限複製能力之細胞，諸如骨母細胞及骨祖細胞，該等細胞在骨質疏鬆症中起作用；(e)免疫系

統中具有有限複製能力之細胞，諸如B及T淋巴細胞、單核細胞、嗜中性白血球、嗜伊紅血球、嗜鹼細胞、NK細胞及其各別祖細胞，該等細胞在年齡相關之免疫系統受損中起作用；(f)血管系統中具有有限複製能力之細胞，包括內皮細胞、平滑肌細胞及外膜纖維母細胞，該等細胞可在血管系統之年齡相關疾病(包括動脈粥樣硬化、鈣化、血栓形成、高血壓及動脈瘤)中起作用；(g)身體器官(包括(但不限於)肝臟、肺及胰腺(胰島細胞))中具有有限複製能力之細胞，該等細胞可在肝病(肝硬化)、肺病或糖尿病中起作用；(h)生殖系統中具有有限複製能力之細胞，包括卵泡細胞及黃體細胞；(i)耳中具有有限複製能力之細胞，包括考蒂器(organ of Corti)之內部及外部有纖毛之聽細胞；及(j)眼睛中具有有限複製能力之細胞，諸如色素上皮及血管內皮細胞，該等細胞可在年齡相關之黃斑變性中起重要作用。

提供以下實例以更充分地說明本發明之較佳實施例。然而，其決不應解釋為限制本發明之廣泛範疇。

實例

實例 1

化合物 77 之合成

將 1,1,1-參(4-羥基苯基)乙烷(4 g, 13 mM)、甲醛(3.6 g, 120 mM)及二甲胺於水中之 40% 溶液(15 ml)添加至 50 ml 水與 60 ml EtOH 之溶液中。將溶液回流 2.5 小時。部分蒸發溶劑使白色固體沈澱，將該白色固體過濾，用水洗滌

且乾燥以產生 7.85 g 白色固體狀化合物 77，產率為 93%，
mp.=169°。

NMR CDCl_3 δ 6.64(6H, s, ArH), 3.40(12H, s, CH_2),
2.22(36H, s, N- CH_3), 2.06(3H, s, C- CH_3)。

實例 2

化合物 84 之合成

藉由與實例 1 中所述方法相類似之方法來合成化合物 84。

NMR CDCl_3 δ 6.71(6H, s, ArH), 3.58(12H, s, CH_2),
2.54(24H, q, $J=7.0$ Hz), 1.04(24H, t, $J=7.0$ Hz)。

實例 3

化合物 78 之合成

將於 20 ml 水及 25 ml EtOH 中之 1,1,1-參(4-羥基苯基)乙烷(1.53 gr, 5 mM)、甲醛(1.35 gr, 45 mM)及 1-甲基哌嗪(2.5 ml, 50 mM)回流 3 小時。蒸發提供藉由 TLC 及 NMR 測定含有 2 種產物之固體，其不為起始物質。將甲醛(0.75 gr, 25 mM)及 1-甲基哌嗪(1.5 ml, 30 mM)添加至 5 ml 水及 10 ml EtOH 中且將反應回流 4 小時。蒸發及處理產生 3.3 gr 淡黃色-白色固體，產率為 67%，熔點為 63°。可溶於乙醇中，且於水中之溶解度極佳。

NMR CDCl_3 δ 6.67(6H, s, ArH), 3.53(12H, s, CH_2),
2.44(48H, br.m, 環哌嗪), 2.26(18H, s, N- CH_3), 2.00(3H, s, C- CH_3)。

實例 4

化合物 83 之合成

藉由與實例1中所述方法相類似之方法來合成化合物83。獲得白色固體，mp.=178°。

NMR CDCl₃ δ 6.68(6H, s, ArH), 3.55(12H, s, CH₂), 2.51(24H, br.t, N-CH₂環), 2.03(3H, s, C-CH₃), 1.55(24H, br.t, N-CH₂環), 1.42(12H, br.s)。

實例5

化合物81之合成

藉由與實例1中所述方法相類似之方法來合成化合物81。獲得白色固體，m.p.=135°。

NMR CDCl₃ δ 6.68(6H, s, ArH), 3.61(12H, s, CH₂), 2.51(24H, br.t, N-CH₂環), 2.03(3H, s, C-CH₃), 1.76(24H, br.t, N-CH₂環)。

實例6

化合物82之合成

藉由與實例1中所述方法相類似之方法來合成化合物82。獲得白色固體，mp.=212°。

NMR CDCl₃ δ 6.68 (6H, s, ArH), 3.69 (24H, t, J=4.5 Hz, N-CH₂環), 3.52 (12H, s, CH₂), 2.45 (24H, br.t, O-CH₂環), 2.03 (3H, s, C-CH₃)。

實例7

化合物79之合成

步驟1：將藉由如實例1中所述之方法製備的化合物77 (2.98 g, 4.6 mM)添加至20 ml乙酸酐中且加熱至100°C，歷時4小時。冷卻混合物且添加水。將混合物在室溫下攪拌

隔夜且接著用 CH_2Cl_2 萃取。蒸發溶劑以產生呈黃色油狀之九-乙酸鹽衍生物，且將其藉由層析法(矽膠；1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)進一步純化以產生3.2 g黏性黃色油狀物，產率為80%。

步驟2：將 KOH (4 g)水溶液添加至步驟1之九-乙酸鹽(2.5 g)於20 ml EtOH 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌20小時。將混合物用 HCl 酸化，且用 CH_2Cl_2 萃取。蒸發溶劑且產生2.2 g黃色油狀物，且將其藉由管柱層析法(矽膠；2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)進一步純化且自甲苯-己烷中再結晶以產生1 gr化合物79，產率為53%，白色固體， mp 78° 。5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中 $\text{TLC-Rf}=0.55$ 。

NMR CDCl_3 δ 7.93(3H, s, OH), 6.79(6H, s, Ar-H), 4.54(12H, s, Ar- CH_2), 3.55(12H, q, $J=7.0$ Hz, CH_2), 2.05(3H, s, C- CH_3), 1.22(18H, t, $J=7.0$ Hz, CH_3)。

實例8

1,1,1-參(4-羥基-3,5-二溴-苯基)-乙烷(化合物68)之合成

步驟1：在1小時期間且同時逐份將 NaOH (1 g, 25 mM) 於10 ml 水中之溶液及硫酸二甲酯(5.1 gr, 40 mM)(1:8莫耳比)添加至1,1,1-參(4-羥基苯基)-乙烷(1.53 g, 5 mM)於20 ml 乙醇及10 ml 水中之溶液中。接著將溶液回流1小時且在室溫下攪拌70小時。將白色沈澱過濾，用水洗滌且乾燥以產生1.74 g 1,1,1-參(4-甲氧基苯基)-乙烷。自50 ml 乙醇中再結晶兩次產生1.15 gr白色晶體，產率為66%且熔點為 160° 。 CH_2Cl_2 中 $\text{TLC Rf}=0.85$ 。

NMR CDCl_3 δ 6.99, 6.79(12H, AB_q, J_{AB} =8.8 Hz), 3.78(9H, s, OCH_3), 2.11(3H, s, CH_3)。

步驟2：將溴(1.65 gr, 10.2)(7.3:1比率)於5 ml 1,2-二氯乙烷中之溶液逐份添加至來自步驟1之1,1,1-參(4-甲氧基苯基)-乙烷於22 ml 1,2-二氯乙烷中之溶液中。將溶液在室溫下攪拌隔夜且加熱3小時至70°，且處理(硫代硫酸鈉)以產生1.0 gr粗產物。TLC展示無起始物質，但NMR展示混合物，表明溴化未完成(m在6.90 ppm下及4甲氧基)。將固體再次用1 gr溴進行溴化且回流18小時。將混合物如上處理且用熱乙醇濕磨以產生0.27 gr白色固體，產率為23%， $\text{mp}=160^\circ$ 。 CH_2Cl_2 中TLC $R_f=0.95$ 。

NMR CDCl_3 δ 7.16(6H, s, ArH), 3.92, 3.91(6:4比率)(9H, 2s, OCH_3), 2.04, 2.03 (4:6比率)(3H, s, CH_3)。

實例9

1,1,1-參(4-羥基-3,5-二碘-苯基)-乙烷之合成

將KOH (2.2 gr, 39.2 mM)，接著將KI (5.8 g, 34.8 mM)及碘(8.8 g, 34.7 mM)添加至於冰中冷卻之於40 ml乙醇及40 ml水中之1,1,1-參(4-羥基苯基)-乙烷(1.53 g, 5 mM)中。顏色自紫色變成褐色。將反應在室溫下攪拌3小時。將混合物添加至碎冰中。添加濃鹽酸以獲得酸性pH值且用硫代硫酸鹽溶液處理且逐漸完成。蒸發產生5.1 g淡褐色固體六碘基產物，接著在乙醇中濕磨產生3 g白色固體，產率為61%， $\text{mp}=230^\circ$ 。 $R_F=0.8$ (5% MeOH- CH_2Cl_2 中)。

NMR CDCl_3 δ 7.3(6H, s), 5.77(br.s, OH), 1.97(3H, s,

CH₃)。

實例 10

使用端粒酶修復DNA雙鏈片段

為評估端粒酶活化及/或表現，進行DNA修復檢定。藉由離子輻射產生DNA片段。所有化合物均增加修復。此等結果表明端粒酶活性及/或表現提供壓力狀態中之穩定性。

實例 11

在線蟲情況下三苯基端粒酶活化化合物對壽命延長之作用

向線蟲(秀麗隱桿線蟲(*C. elegans*))投與下表中所呈現之三苯基端粒酶活化化合物，且根據線蟲壽命延長來量測端粒酶活性及/或表現。使線蟲在50微莫耳濃度之活化劑下生長，且與對照相比，量測兩個代表性分子化合物68及化合物77之平均、最大及一半壽命(圖8)。值代表平均壽命。

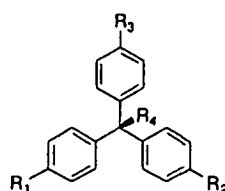
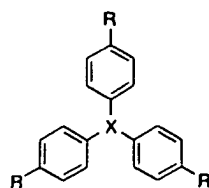


表 1

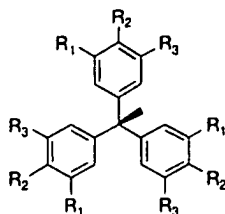
化合物編號	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	壽命延長%
1	OH	OH	OH	CH ₃	30
2	OAc	OAc	OAc	CH ₃	
3	H	H	H	Cl	
4	H	H	H	CH ₃	
5	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	12
6	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	
7	OCH ₃	H	H	OH	
8				Cl	
9				CH ₃	

10	CH ₃	H	H	CH ₃	-1
11	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	
12				Cl	
13				CH ₃	
14	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	OH	
15				Cl	
16				CH ₃	
17	OCH ₃	OCH ₃	F	OH	
18				Cl	
19				CH ₃	
20	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	
21				Cl	
22				CH ₃	21
23	1-萘基	OCH ₃	OEt	OH	
24				Cl	
25				CH ₃	
26	1-萘基	1-萘基	1-萘基	OH	
27				Cl	
28				CH ₃	
29	9-萸		OCH ₃	OH	
30	9-萸		OCH ₃	Cl	
31				CH ₃	23
31	9-二苯并呋喃		H	Cl	
33				CH ₃	-26
34	飽和7員環		OCH ₃	OH	
35				Cl	
36				CH ₃	
37	不飽和7員環		OCH ₃	OH	
38				Cl	
39				CH ₃	
40					
41	甲苯、苯	甲苯、苯	甲苯、苯	CH ₃	
42	OCH ₂ COOEt	OCH ₂ COOEt	OCH ₂ COOEt	CH ₃	-7
43	OCH ₂ COOH	OCH ₂ COOH	OCH ₂ COOH	CH ₃	
44	H	H	H	Cl	
45	H	H	H	CH ₃	
46	H	H	H	OEt	
47	H	H	H	O-異丙基	
48	H	H	H	O-正丁基	
49	H	H	H	CH ₃	16
50	3-吡啶	3-吡啶	OCH ₃	H	4
51	3-吡啶	3-吡啶	OCH ₃	CH ₃	
52	消-四-二甲基胺基				-25
53	4-Py	OH	OH	CH ₃	13
54	3-Py	OH	OH	CH ₃	15
55	4-Py	H	H	CH ₃	
56	4-Py	CH ₃	CH ₃	CH ₃	

57	4-Py	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	
58	4-Py	OCH ₃	OH	CH ₃	
59					



化合物編號	R	X	壽命%
60	OH	P	-2
61	OH	P=O	30
62	OCH ₃	P	29
63	OCH ₃	P=O	0
64	H	P	19
65	CH ₃	P	42
66	Br	N	19



化合物編號	R ₁	R ₂	R ₃	壽命%
67	Cl	OH	Cl	
68	Br	OH	Br	13
69	Br	OH	H	-5
70	Br	OCH ₃	Br	41
71	NO ₂	OH	H	8
72	NO ₂	OCH ₃	H	4
73	I	OCH ₃	I	-7
74	I	OH	H	
75	OH	OH	OH	
76	NH ₂	OH	H	
77	CH ₂ -二甲基胺基	OH	CH ₂ -二甲基胺基	43
78	CH ₂ -甲基哌嗪	OH	CH ₂ -甲基哌嗪	36
79	CH ₂ OEt	OH	CH ₂ OEt	16
80	CH ₂ OAc	OAc	CH ₂ OAc	
81	CH ₂ -吡咯啉	OH	CH ₂ -吡咯啉	
82	CH ₂ -嗎啉	OH	CH ₂ -嗎啉	
83	CH ₂ -哌啶		CH ₂ -哌啶	
84	CH ₂ -二乙胺		CH ₂ -二乙胺	

實例 12

三苯基端粒酶活化化合物對人類神經膠母細胞瘤細胞之作用

針對神經膠母細胞瘤細胞中之端粒酶活化及/或表現，檢測化合物1、62、68、77及79(上表中所提及)。化合物79及68如上文所述來合成。化合物1及62可購得。將1 μ M核細胞蛋白質(作為端粒酶之來源)添加至端粒酶之特定反應混合物中且在端粒酶活化劑(化合物79、68、1及62)不存在或存在之情況下進行端粒酶重複序列擴增(TRAP)檢定。以PAGE，接著藉由自動放射線攝影術分析反應產物。計算端粒酶活性/表現之百分率。

將U-251神經膠母細胞瘤細胞用不同濃度之本發明化合物處理1或3小時。移除培養基且用PBS洗滌細胞數次。藉由標準方法進行Chaps核提取且藉由TRAP使用放射性核苷酸來測定端粒酶活性。證明藉由TRAP檢定觀測到之端粒酶活性之產物的數個實驗之代表性圖展示於圖1A中。將細胞用1 μ M(泳道2及4)或0.25 μ M(泳道3及5)之化合物68分別處理1(泳道2-3)或3(泳道4-5)小時。泳道1展示僅媒劑處理。使用 β -閃爍計數器，藉由量測端粒酶產物之總放射性標記，進行多個實驗之端粒酶活性之量化，且相對於內標，計算各樣品中之端粒酶活性。測定本發明化合物之端粒酶活化百分率(來自僅經媒劑處理之對照細胞)(圖1B)。本發明之化合物顯著增強經處理細胞中端粒酶之活性且活化程度視化合物性質、細胞曝露於本發明化合物之濃度及時間而定。

藉由將細胞曝露於1 μ M化合物歷時各種時間間隔(3-24

h)且藉由使用抗端粒酶抗體之西方墨點分析偵測端粒酶蛋白含量，來測試本發明化合物對端粒酶蛋白含量之作用及單劑量化合物68之長期處理對端粒酶之作用。化合物68增加經處理細胞中之端粒酶蛋白含量(圖2A)。觀測到端粒酶隨時間而增加，其中活化在處理1-3 h時達到峰值，且隨後逐漸降低。在24 h後，與媒劑處理之細胞中發現之端粒酶活性程度相比，端粒酶活性程度僅略微較高(圖2B)。未觀測到 β -肌動蛋白(下圖)或其他核酶(諸如，拓撲異構酶I)之含量的變化，表明單次給藥引起端粒酶之快速特異性活化，不過此活化為瞬時的且在處理24 h後端粒酶含量恢復至其基本值，表明本發明之化合物控制端粒酶活化之能力。

亦進行實驗以測定本發明之化合物對端粒酶mRNA含量(包括完全及拼接變異體telo-mRNA)之作用。將細胞用單劑量之1 mM化合物68處理，歷時各種時間間隔(1-24 h)。製備總RNA提取物，且藉由北方墨點法使用特異性hTERT探針來分析相等RNA濃度。圖3A展示對照未經處理之細胞中的端粒酶全長及拼接變異體mRNA(泳道1、2)。在經本發明化合物處理之細胞中全長mRNA以及拼接變異體RNA之含量隨時間顯著增加(多達對照之4.5倍)(圖3B，泳道3-7)。端粒酶表現增強為特異性的，因為未觀測到對GAPDH mRNA之作用(下圖)。用本發明化合物處理期間添加放線菌素D (actinomycin D)(RNA轉錄抑制劑)消除端粒酶表現之活化(圖3A及B，將泳道8與4比較)，表明本發明之化合

物活化端粒酶基因之表現。

實例 13

本發明之化合物對人類間葉幹細胞之作用

藉由髂骨脊抽吸來分離人類間葉幹細胞且使其在細胞培養物中生長6個月(繼代19)，接著觀測細胞生長顯著降低。每天將本發明之化合物直接添加至培養基中，歷時3天。在用各種本發明化合物處理之後，觀測到hMSC之顯著存活及增殖(圖4)。

藉由在組織培養室載片中以 17×10^3 個細胞/孔培養hMSC (p 3) 60 h，來檢測本發明之化合物藉由活化TERT而增強hMSC存活及增殖的可能性。在新鮮培養基情況下添加本發明之化合物，歷時6 h。進行使用抗hTERT抗體(第一抗體)及cy3螢光二次抗體之免疫螢光。用DAPI將核染色。本發明之化合物活化hMSC中之端粒酶表現(圖5)。在細胞質及核中均可見端粒酶蛋白之表現。端粒酶表現活化之程度為化合物68>79>77。在來源於經化合物79 (250 nM)處理6 h或24 h之hMSC之核提取物中，藉由即時PCR(定量端粒酶偵測套組)進行hMSC中端粒酶活性之量化。化合物79以時間依賴性方式增強hMSC中之端粒酶活性12倍或6倍(圖5B)。

實例 14

本發明之化合物對人類角化細胞之作用

已喪失增殖能力(在其第五繼代中)之人類角化細胞係取自局部皮膚庫且用化合物68處理24 h。檢測細胞生存力、

細胞數目及形態。經本發明化合物處理之細胞展現顯著(2-4倍)細胞增殖且觀測到活細胞(圖6)。化合物79展現比化合物68佳之細胞存活作用。此等結果支持本發明之化合物在皮膚移植、創傷痊癒、慢性皮膚潰瘍及其他皮膚病狀中之作用。

實例15

本發明之化合物對人類視網膜色素上皮細胞之作用

將人類視網膜色素上皮(RPE)細胞長期曝露於氧化壓力使其傾向於發展年齡相關之黃斑變性(AMD)。藉由用 H_2O_2 (1 mM)處理24小時及用 H_2O_2 (0.5 mM)再處理24小時，將人類RPE細胞曝露於氧化壓力。接著在不存在 H_2O_2 之情況下每天用指定化合物處理細胞，歷時2天。由於經化合物處理，所以觀測到細胞生長增強(圖7A)。在經化合物68及79處理之RPE細胞中，端粒酶活性分別增強30倍及50倍(圖7B)。此等結果表明本發明之化合物在治療黃斑變性及其他視網膜疾病中之作用。

實例16

秀麗隱桿線蟲存活之延長

秀麗隱桿線蟲(一種通常存活12-14天之線蟲)之存活代表用於研究壽命延長之可接受之模型。向線蟲投與三苯基端粒酶活化化合物且測定其對線蟲壽命延長之作用。使線蟲在50微莫耳濃度之活化劑下生長，且與未經處理之對照相比，量測平均、最大及一半壽命。壽命增加13-43%(表2)，且中位壽命增加約2倍(自12天至22天，如圖8中所

示)。

表 2：端粒酶化合物使秀麗隱桿線蟲之存活延長

化合物編號	壽命延長(%)
61	30
62	29
68	13
77	43
78	36
79	16

實例 17

本發明之化合物使大鼠子宮內膜細胞中之端粒酶表現活化

向處於發情間期(大鼠子宮內膜中上皮層經歷降解之階段)之雌性大鼠皮下注射 6 mg/kg 化合物 68 或媒劑。24 h 後處死大鼠且自經處理及未經處理之大鼠之子宮角製備子宮內膜切片且藉由組織程序及藉由免疫組織化學染色對其進行分析。藉由蘇木精-曙紅將子宮內膜片染色。用本發明之化合物處理防止子宮內膜上皮層降解。此外，在形態上，子宮內膜組織類似於增殖階段(發情前期及發情期)之結構(圖 9A、B)。藉由免疫組織化學使用抗端粒酶抗體檢測經處理大鼠之子宮內膜細胞中端粒酶表現之活化(圖 9C-F)。在注射本發明化合物之大鼠之子宮內膜組織中，尤其在子宮內膜內腔之上皮層及分泌腺之上皮層中，端粒酶染色顯著增加(比較圖 9C 及 D、E 及 F)。此外，量測來源於各種處理組之子宮內膜之核提取物中之端粒酶活性。在注射本發明化合物之大鼠中觀測到端粒酶活性顯著增強 4-8 倍(圖 9G)，表明在頸部皮下注射之本發明化合物到達子宮內

膜組織，活化端粒酶且引起組織增殖。此等資料支持本發明之化合物活化動物中端粒酶及影響活體內組織增殖之作用。在本發明之一些實施例中，資料支持用本發明之化合物治療子宮內膜異位的作用。

實例 18

本發明之化合物使大鼠大腦皮質細胞之端粒酶活化

檢測皮下注射至雌性大鼠及成年雄性小鼠中之本發明化合物對各種腦部區域中之端粒酶表現的作用。端粒酶及 DAPI (DAPI 或 4',6-二甲脒基-2-苯基吡啶)(一種 DNA 結合螢光染色劑)之共定位證明由於處理而在此等細胞中活化及/或表現。在 CNS 之各種區域中之特定細胞中觀測到端粒酶之極低表現(圖 10 及 11)。將化合物 79 及 77 注射至大鼠中顯著活化腦皮層中端粒酶之表現，但化合物 68 並未如此，表明化合物 79 及 77 而非化合物 68 可穿過血腦障壁(BBB)(圖 10)。

將化合物 79 皮下注射至 3 個月大之雄性小鼠中。24 h 後將小鼠處死且分離皮層、小腦、海馬區、下視丘、腦幹及嗅球且使其經受免疫螢光。除小腦中浦肯雅細胞(Purkinje cell)以外，在所檢測之大部分腦部區域中觀測到端粒酶之低表現(圖 11)。注射本發明之化合物顯著且極大地增強各種腦區域中之端粒酶表現。此活化似乎對某些神經元細胞具有特異性。舉例而言，化合物 79 增強存在於腦幹中之運動神經元細胞中之端粒酶表現。

藉由檢測來源於自經本發明化合物處理或未經處理之大

鼠移除之腦的核蛋白提取物中的TERT蛋白酶含量，獲得免疫螢光結果之證實。進行使用特異性抗hTERT抗體之西方墨點分析且測定端粒酶活化(%)且相對於使用媒劑所得之結果計算端粒酶活化(%)。在經本發明化合物處理之大鼠大腦皮質細胞中觀測到端粒酶蛋白顯著增加(9-13倍)(圖12)，支持使用本發明之化合物在治療腦相關疾病中之作用。

實例19

小鼠小腦中麩胺酸誘發之細胞凋亡之預防

研究本發明之化合物預防小鼠小腦中麩胺酸誘發之細胞凋亡的能力。將小鼠注射6 mg/kg化合物79或僅注射媒劑。處理24 h後處死小鼠且移除其腦。製備小腦切片且使其經受各種濃度之麩胺酸處理，歷時30 min。用碘化丙啶將切片染色且計數凋亡細胞數目且使用特定軟體(Jimage)計算。以相對於對照小鼠之百分比，計算經本發明化合物處理之小鼠中對細胞凋亡之預防(圖13)。此支持本發明之化合物在治療癲癇發作、中風、阿茲海默氏症、癲癇症、精神分裂症及酒精及鴉片劑成癮中之作用。

實例20

本發明之化合物對小鼠心臟細胞之端粒酶活化

量測本發明之化合物對來源於一小鼠之心臟蛋白提取物中端粒酶之活化(圖14)。在注射化合物79後，心臟端粒酶表現顯著增強。此支持本發明之化合物在治療梗塞、局部缺血、心肌炎等中之作用。

實例 21

本發明之化合物預防藥物對胚胎之損害

在大鼠中研究本發明之化合物預防藥物對胚胎發育之損害作用的能力。將雌性大鼠用喜樹鹼 (camptothecin, CPT)(5 mg/kg)(一種抗癌藥物)處理，且接著注射化合物 68 (6 mg/kg)或媒劑(0.1%)。在懷孕 14-15天移除胚胎且檢查損害。經 CPT及化合物 68兩者處理之胚胎發育正常，而僅用 CPT處理之胚胎展示發育異常之證據(圖 15)。

實例 22

本發明之化合物對 BCL1致腫瘤性之作用

將 (BALB/c×C57BL/6)F1小鼠用 10^5 個鼠類 B-細胞白血淋巴瘤 (BCL1)細胞接種。在所有對照及經端粒酶活化化合物 (40或 80 mg/kg)處理之小鼠中出現脾腫大及淋巴細胞增多(白血病)。

表 3

實驗組	存活中值(範圍)
僅BCL1	29 (21-35)
BCL1+化合物77 10 mM	26 (22-41)

端粒酶活化化合物未增強白血病之發展且未縮短接種白血病之小鼠的存活。本發明之端粒酶活化化合物不促進所存在之癌症的發展，長期投與該等化合物亦不導致發展癌症。

實例 23

本發明之化合物對作為代表性 T細胞功能之移植物

抗宿主疾病(GVHD)的作用

將(BALB/c×C57BL/6)F1小鼠用 30×10^6 個C57BL/6脾細胞接種，以誘導GVHD。如與未經處理之對照相比體重減輕所證明，經化合物77處理之小鼠展現急性GVHD之更嚴重體征。此等結果表明本發明之化合物可用作有效佐劑。

實例24

本發明之化合物對作為T細胞免疫療法之一代表性

實例的移植物抗白血病疾病(GVL)之作用

在全身照射400cGy之後，將(BALB/c×C57BL/6) F1小鼠用 10^5 個BCL1接種，以使同種異體淋巴細胞植入以誘導由 30×10^6 個C57BL/6脾細胞介導之移植物抗白血病(GVL)效應。未經處理之對照之存活在21-35天之範圍內(中值29)。經同種異體幹細胞處理之小鼠之存活在13-22天之範圍內，此係因為白血病活化重度GVHD。相比之下，經同種異體幹細胞及本發明化合物處理之小鼠之存活在37-74天之範圍內，其中一小鼠存活125天。此支持本發明之化合物在治療白血病中之作用。

雖然本文中已說明及描述本發明之某些特徵，但目前一般熟習此項技術者將想到許多修改、替換、變化及等效形式。因此應瞭解，意欲隨附申請專利範圍涵蓋屬於本發明之真正精神之所有該等修改及變化形式。

【圖式簡單說明】

圖1：用本發明之化合物處理U-251細胞及藉由TRAP檢定量測端粒酶活性。A：經化合物68處理之細胞中之端粒

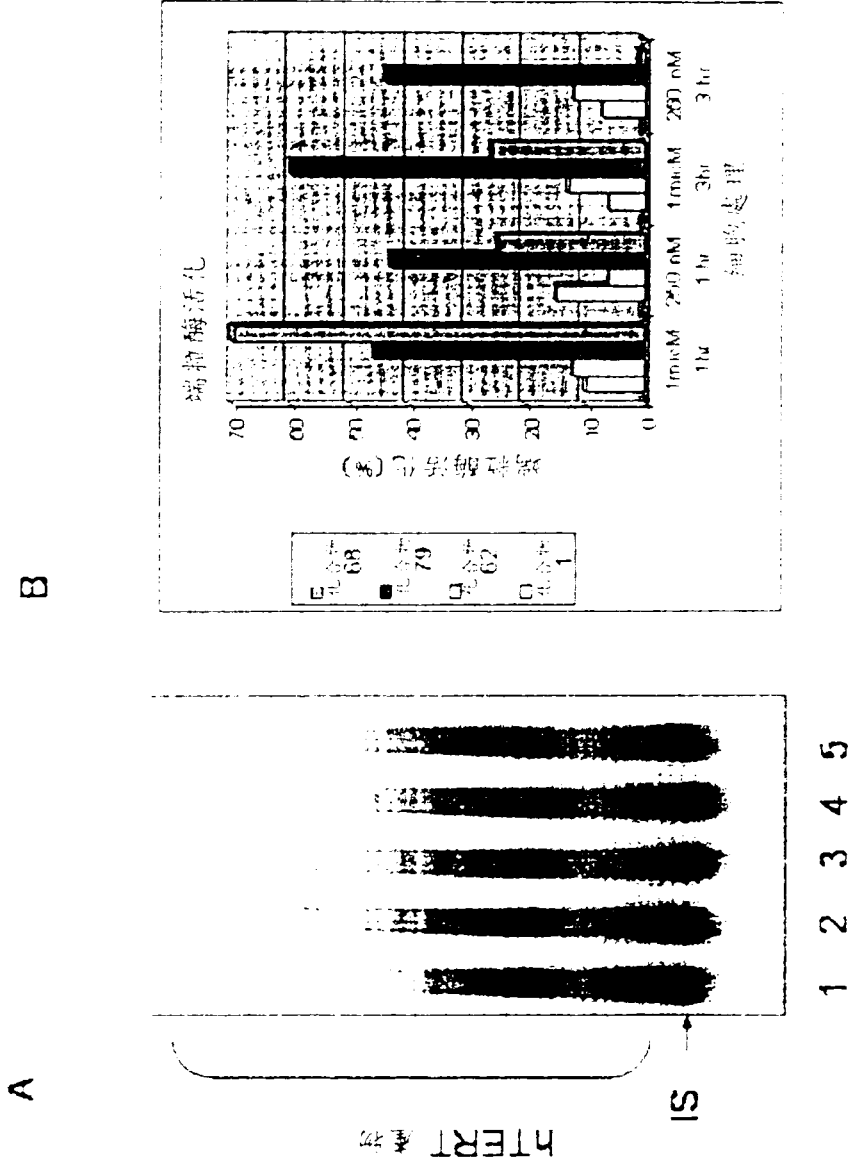
五、中文發明摘要：

本發明係針對一系列化合物及包含其之組合物用於活化端粒酶及治療與其相關之疾病、病症及/或病狀的用途。

六、英文發明摘要：

The present invention is directed to use of a series of compounds and compositions comprising the same for activating telomerase and treating diseases, disorders and/or conditions related thereto.

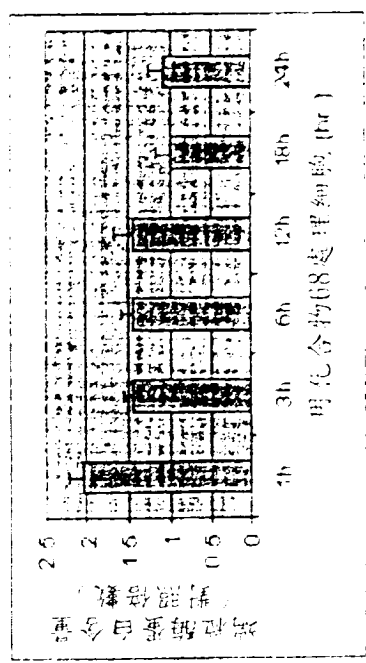
十一、圖式：



IS-211

圖 1

B



A

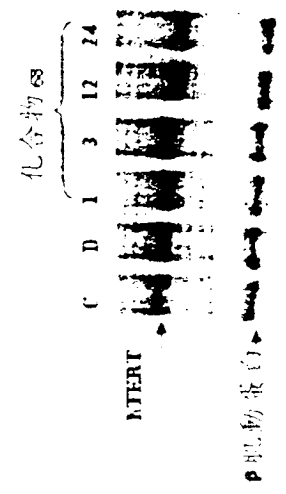


圖2

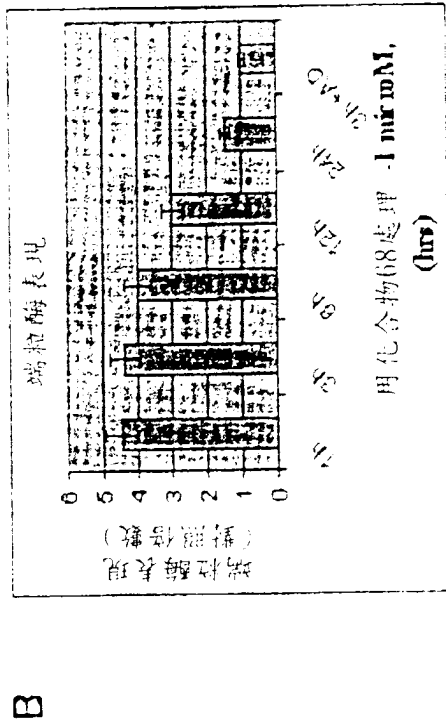
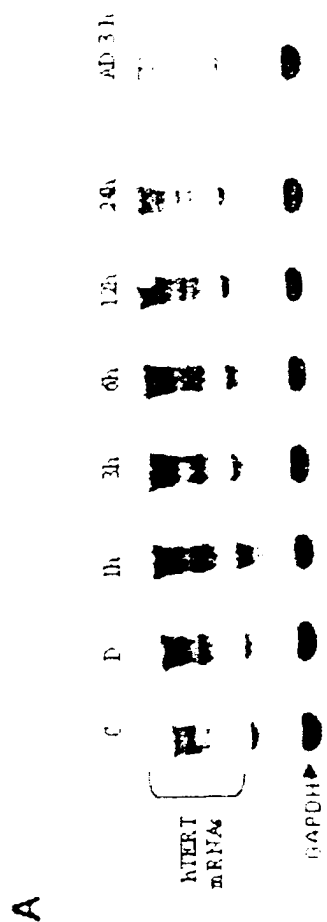


圖3

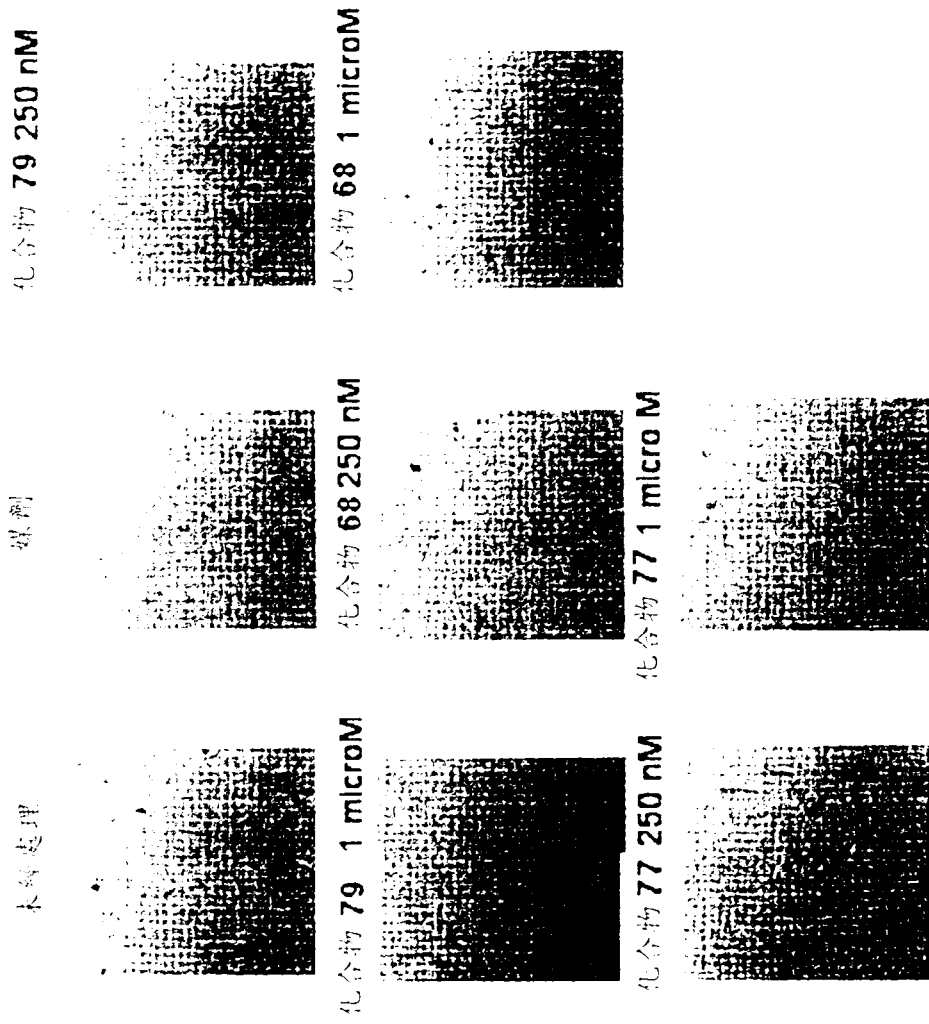
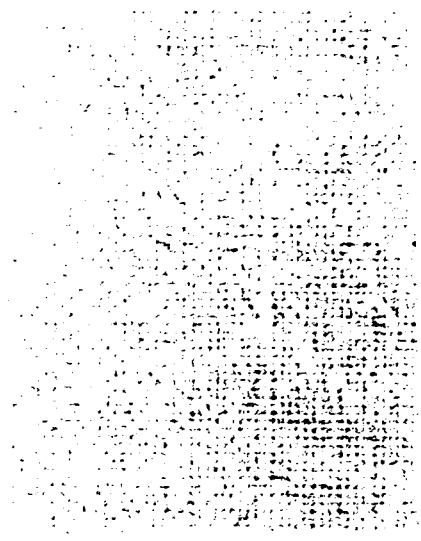
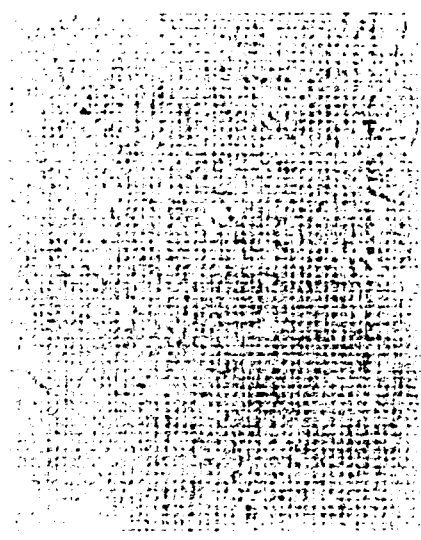


圖4

对照 79-0.25μM



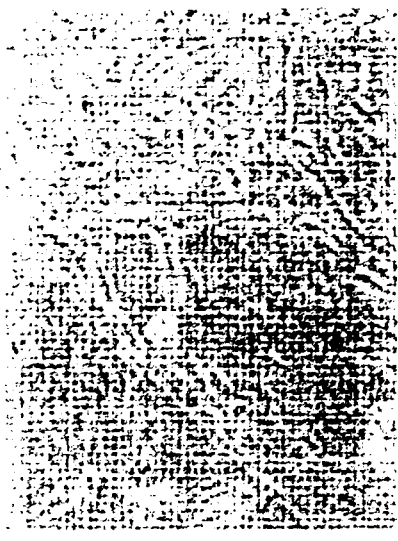
媒剂 0.1%



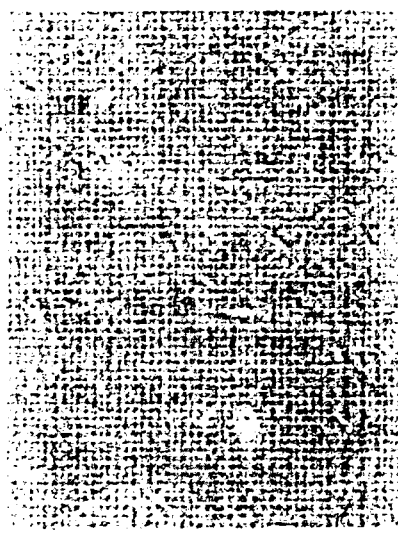
对照



化合物 68 - 1μM



化合物 68-0.25μM



化合物 79 - 1μM



x10

图6

A-RPE19

A

化合物 68 - 1 μ M

化合物 79 - 1 μ M

对照

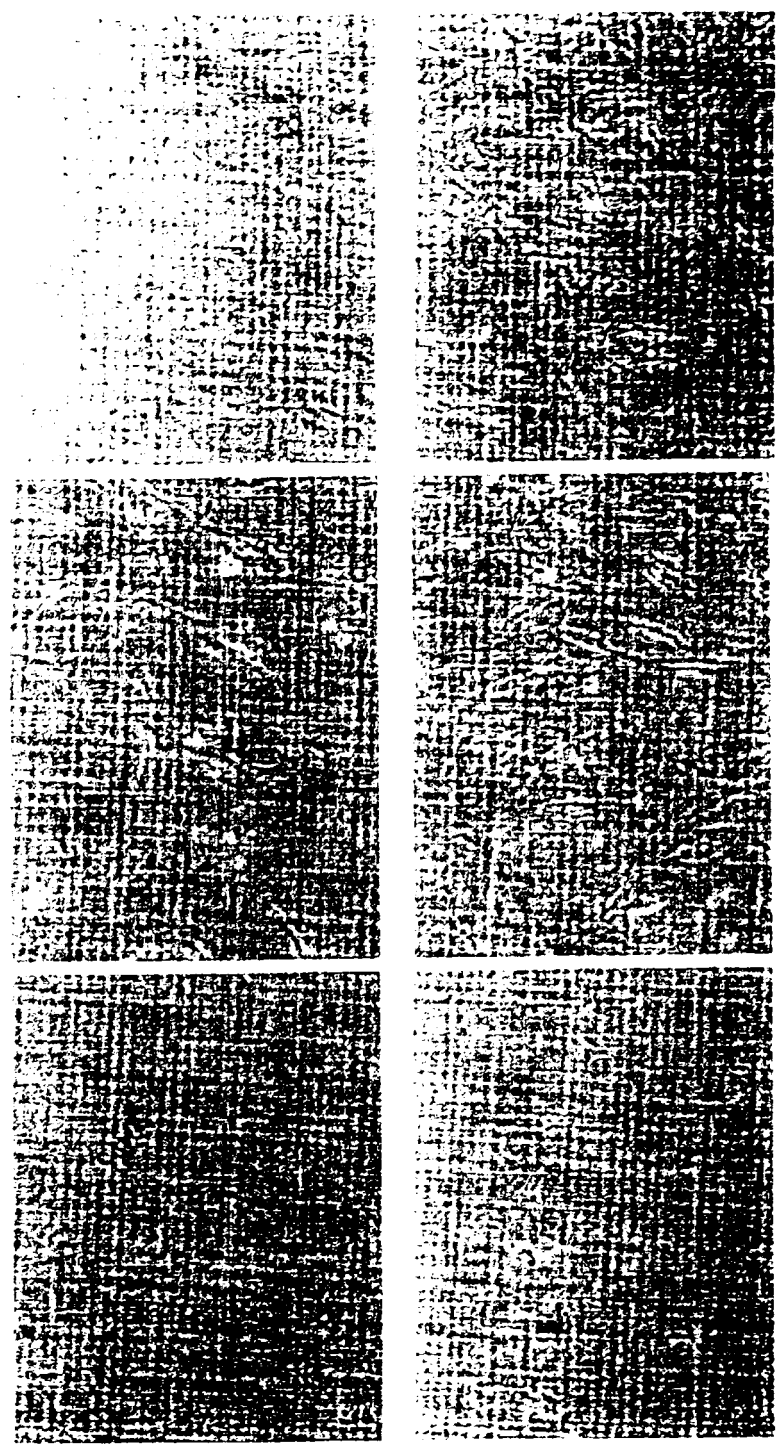


圖 7A

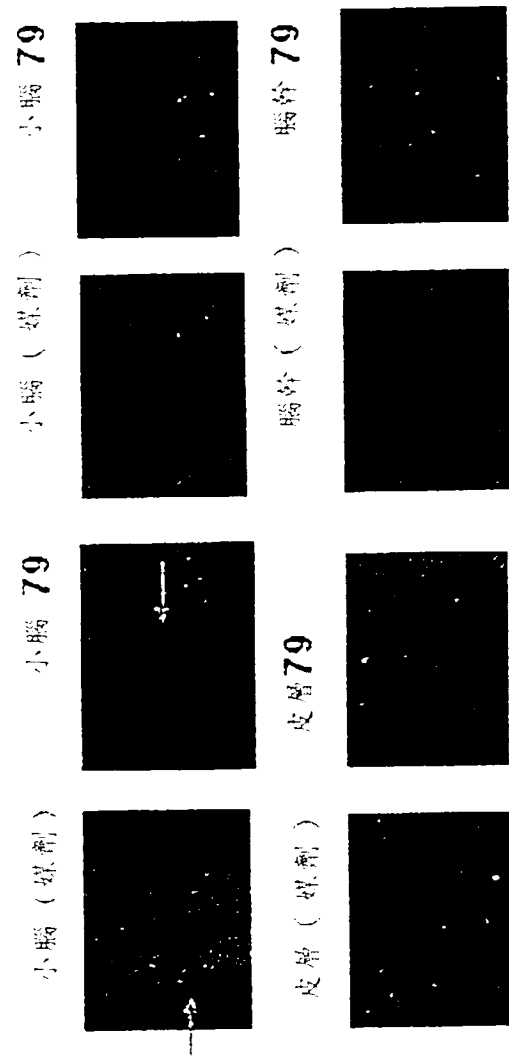


圖 11

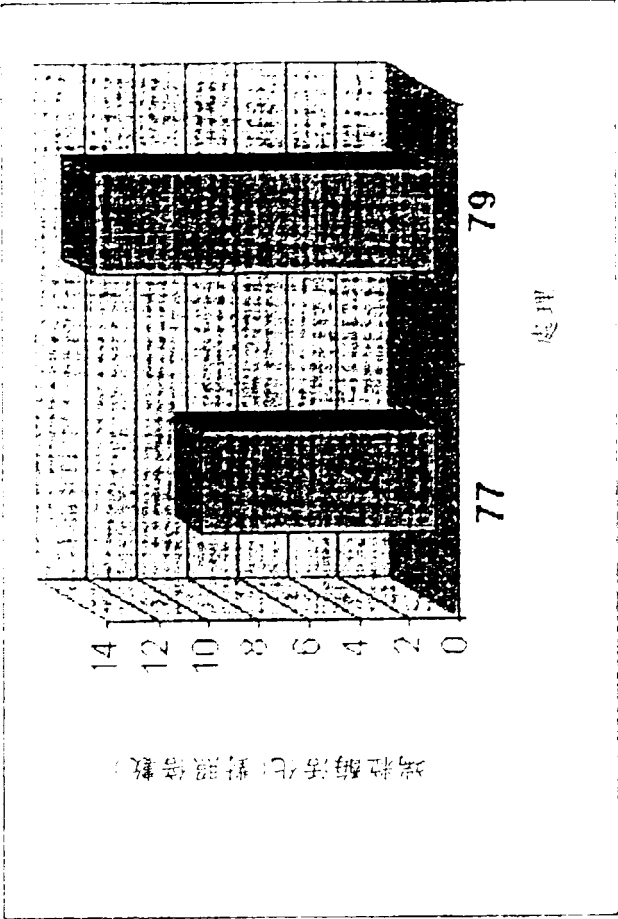


圖12

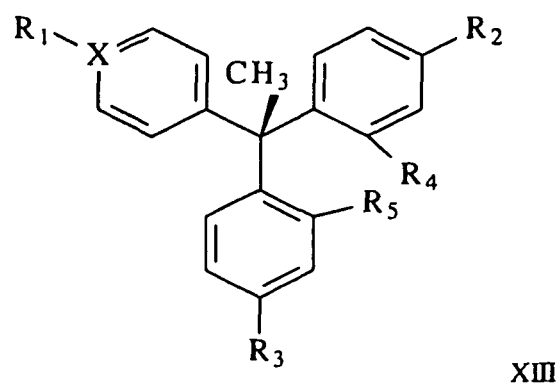
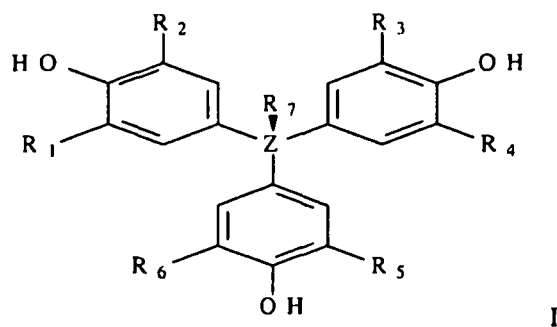
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

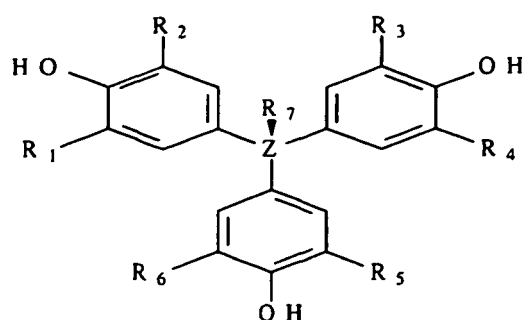
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



在一實施例中，本發明提供一種由式 I-1 表示之結構表示的化合物：



I-1

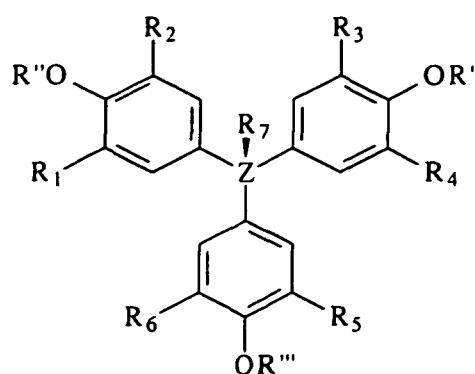
其中

Z 為碳、氮、磷、砷、矽或鍺；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 獨立地相同或不同，包含烷基 (C_2-C_6)、烯基 (C_2-C_6)、炔基 (C_2-C_6)、烷氧基 (C_2-C_6)、烷基烷氧基、鹵烷基、烷基鹵烷基、芳基、烷基芳基、鹵芳基、環烷基、雜環烷基、烷基環烷基、烷基雜環烷基、雜芳基、烷基雜芳基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基或芳基胺基；且

R_7 不存在、為側氧基、氫、羥基、鹵素、CN、 NO_2 、烷基 (C_1-C_6)、烯基 (C_1-C_6)、炔基 (C_1-C_6)、烷氧基 (C_1-C_6)、鹵烷基、芳基、烷基芳基、鹵芳基、雜環烷基、烷基雜環烷基、雜芳基或烷基雜芳基；或其異構體、鹽、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合。

在一實施例中，本發明提供一種由式 II-1 表示之結構表示的化合物：



II-1

其中

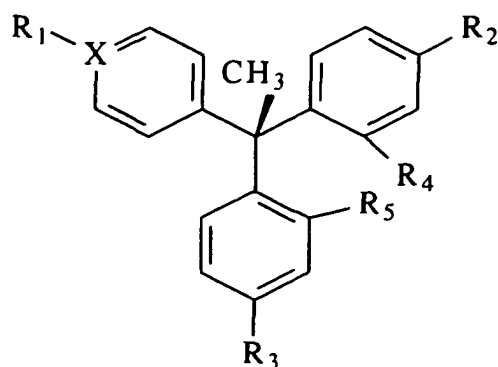
Z為碳、氮、磷、砷、矽或鍺；

R'、R''及R'''獨立地相同或不同，包含氫、烷基、鹵烷基、烷基胺基、烷基酯、苯基、苯甲基、烷醯基、乙醯基或苯甲醯基；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及R₆獨立地相同或不同，包含烷基(C₂-C₆)、烯基(C₂-C₆)、炔基(C₂-C₆)、烷氧基(C₂-C₆)、烷基烷氧基、鹵烷基、烷基鹵烷基、芳基、烷基芳基、鹵芳基、環烷基、雜環烷基、烷基環烷基、烷基雜環烷基、雜芳基、烷基雜芳基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基或芳基胺基；且

R₇不存在、為側氧基、氫、羥基、鹵素、CN、NO₂、烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)、炔基(C₁-C₆)、烷氧基(C₁-C₆)、鹵烷基、芳基、烷基芳基、鹵芳基、雜環烷基、烷基雜環烷基、雜芳基或烷基雜芳基；或其異構體、鹽、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合。

在一實施例中，本發明提供一種由式XIII-1之結構表示的化合物：



XIII-1

其中

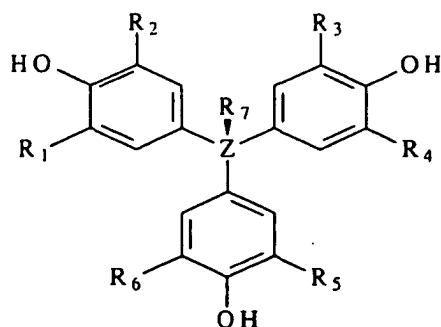
X為碳或氮；

R₁不存在、為烷氧基、OCH₂COOEt或鹵素；

R₂及R₃獨立地為氫、烷基、烷氧基、羥基或OCH₂COOAlk；且

R₄及R₅為氫或一起形成飽和或不飽和5-7碳環；或其異構體、鹽、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合；及載劑、稀釋劑或其任何組合。

在一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式I-1化合物：



I-1

其中

Z為碳、氮、磷、砷、矽或鋅；

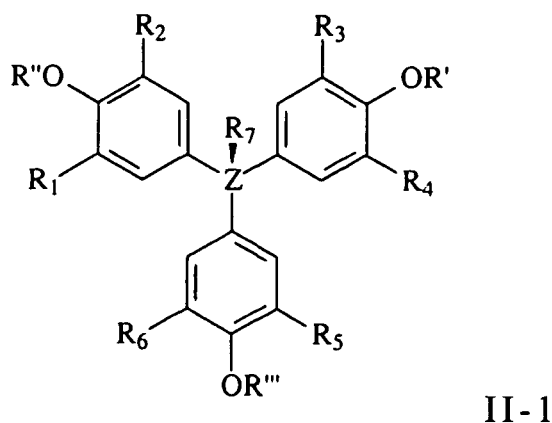
R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及R₆獨立地相同或不同，包含烷基

(C₂-C₆)、烯基(C₂-C₆)、炔基(C₂-C₆)、烷氧基(C₂-C₆)、烷基烷氧基、鹵烷基、烷基鹵烷基、芳基、烷基芳基、鹵芳基、環烷基、雜環烷基、烷基環烷基、烷基雜環烷基、雜芳基、烷基雜芳基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基或芳基胺基；且

R₇不存在、為側氧基、氫、羥基、鹵素、CN、NO₂、烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)、炔基(C₁-C₆)、烷氧基(C₁-C₆)、鹵烷基、芳基、烷基芳基、鹵芳基、雜環烷基、烷基雜環烷基、雜芳基或烷基雜芳基；或其異構體、鹽、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合；及

載劑、稀釋劑或其任何組合。

在一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式II-1化合物：



其中

Z為碳、氮、磷、砷、矽或鍺；

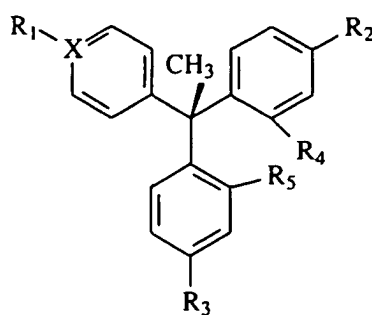
R'、R''及R'''獨立地相同或不同，包含氫、烷基、鹵烷基、烷基胺基、烷基酯、苯基、苯甲基、烷醯基、乙醯基

或苯甲醯基；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 獨立地相同或不同，包含烷基(C_2-C_6)、烯基(C_2-C_6)、炔基(C_2-C_6)、烷氧基(C_2-C_6)、烷基烷氧基、鹵烷基、烷基鹵烷基、芳基、烷基芳基、鹵芳基、環烷基、雜環烷基、烷基環烷基、烷基雜環烷基、雜芳基、烷基雜芳基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基或芳基胺基；且

R_7 不存在、為側氧基、氫、羥基、鹵素、CN、 NO_2 、烷基(C_1-C_6)、烯基(C_1-C_6)、炔基(C_1-C_6)、烷氧基(C_1-C_6)、鹵烷基、芳基、烷基芳基、鹵芳基、雜環烷基、烷基雜環烷基、雜芳基或烷基雜芳基；或其異構體、鹽、水合物、N-氧化物、晶體或其任何組合；及載劑、稀釋劑或其任何組合。

在一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式XIII-1化合物：



XIII-1

其中

X為碳或氮；

R_1 不存在、為烷氧基、 OCH_2COOEt 或鹵素；

酶活性。B：結果及%端粒酶活化之量化。

圖2：本發明之化合物使端粒酶蛋白含量隨時間而增加。A：在抗人類端粒酶抗體存在下進行之西方墨點分析。B：端粒酶蛋白含量之量化。

圖3：化合物68增強端粒酶RNA之表現。A：使用hTERT特異性cDNA探針進行北方墨點分析。AD為放線菌素D。B：RNA含量之量化。

圖4：用本發明化合物處理對hMSC之存活及增殖之影響。

圖5：用本發明之化合物活化hMSC中之端粒酶表現。A-使用抗hTERT抗體的免疫螢光：將hMSC用250 nM化合物79、77及68處理6小時。用抗hTERT抗體(紅色)執行免疫螢光且用DAPI(藍色)將核染色。B-使用即時PCR特異性套組量測之端粒酶活性：用化合物79處理hMSC歷時6及24小時。藉由即時PCR使用定量端粒酶偵測套組(Allied Biotech Inc., USA)來量測端粒酶活性。

圖6：本發明化合物在活體外對衰老人類角質細胞之影響。

圖7：A：本發明化合物在氧化壓力下對人類視網膜色素上皮細胞之影響。B：化合物對RPE細胞中端粒酶活性之影響(藉由定量端粒酶偵測套組-即時PCR量測；24小時處理)。

圖8：端粒酶活化化合物68及77使秀麗隱桿線蟲之壽命延長。

圖9：本發明之化合物活化大鼠子宮內膜細胞中之端粒酶表現：注射（皮下）至雌性大鼠中之端粒酶活化劑活化子宮內膜細胞中之端粒酶表現。A、B：組織學分析。C-F：使用特異性抗hTERT抗體之免疫組織化學分析。G：來源於注射本發明化合物之大鼠之子宮內膜的核提取物中之端粒酶活性。G(B)藉由即時PCR使用定量端粒酶偵測套組(Allied Biotech Inc., USA)量測來源於注射本發明化合物之大鼠之子宮內膜的核提取物中之端粒酶活性。

圖10：本發明化合物使大鼠大腦皮質細胞之端粒酶活化：大腦皮層中之端粒酶活化（X40）。

圖11：本發明之化合物使小鼠CNS之端粒酶活化。

圖12：經本發明之化合物處理之大鼠中端粒酶蛋白增加。

圖13：藉由化合物79預防小鼠小腦中麩胺酸誘發之細胞凋亡。

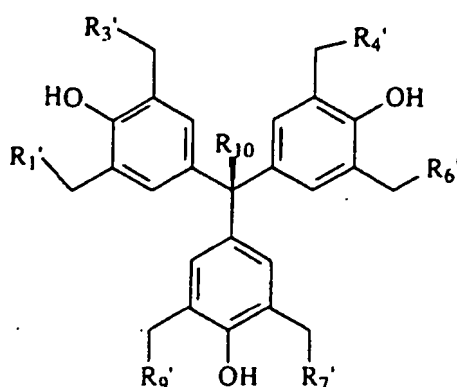
圖14：在小鼠心臟中化合物79活化端粒酶表現。

圖15：化合物68預防損害性藥物對大鼠中胚胎發育之影響。

十、申請專利範圍：

P.1-5

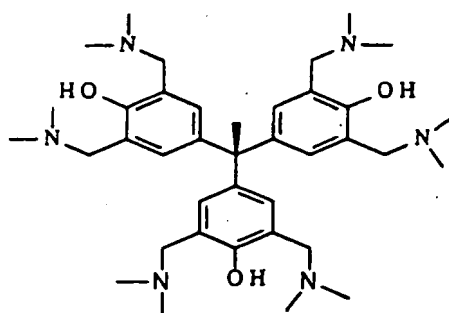
1. 一種由式 VI 之結構表示之化合物，



VI

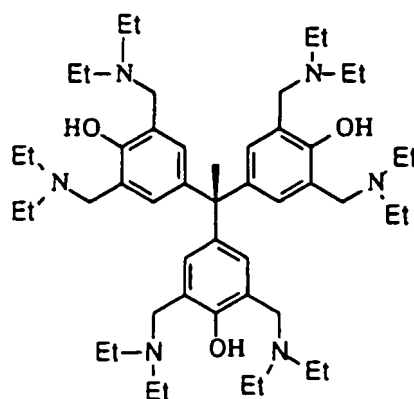
其中 R_{10} 為甲基；且 R_1' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_6' 、 R_7' 及 R_9' 相同或不同，且係選自由二烷基胺基、N-哌啶、N-吡咯啶、N-哌嗪、N-哌嗪-4-甲基及 N-嗎啉所組成之群。

2. 如請求項 1 之化合物，其為式 VII：



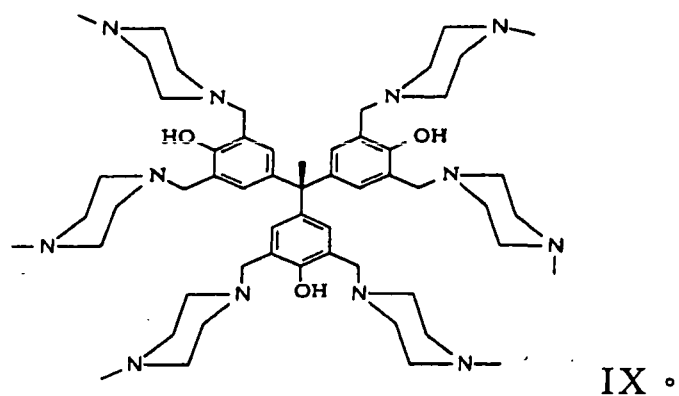
VII。

3. 如請求項 1 之化合物，其為式 VIII：

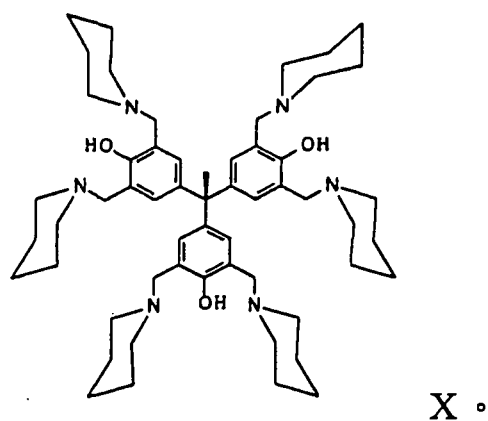


VIII。

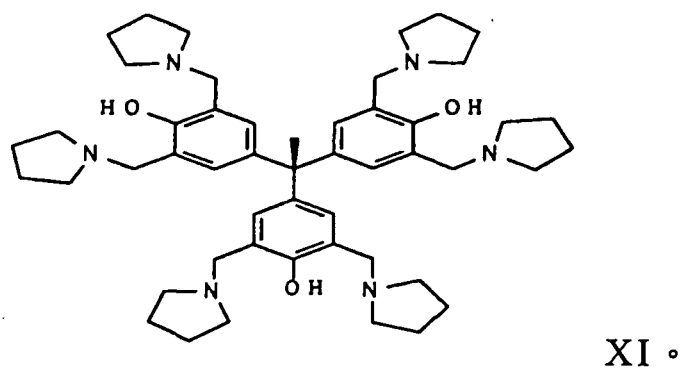
4. 如請求項1之化合物，其為式 IX：



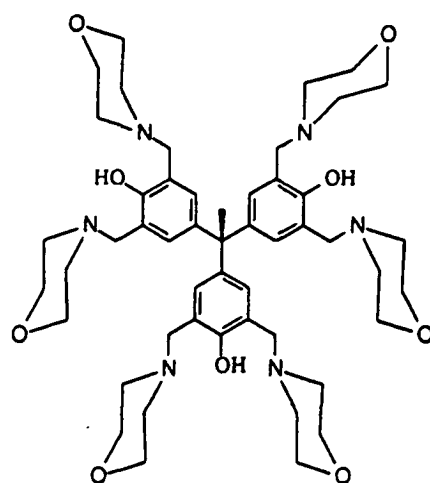
5. 如請求項1之化合物，其為式 X：



6. 如請求項1之化合物，其為式 XI：



7. 如請求項1之化合物，其為式 XII：



XII。

8. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1-7中任一項之化合物。
9. 如請求項8之組合物，其進一步包含賦形劑、添加劑或其任何組合。
10. 一種如請求項1-7中任一項之化合物之用途，其係用於製造用於刺激或增強細胞或組織中端粒酶表現、活性或其組合之藥物。
11. 如請求項10之用途，其中使該細胞或組織與包含該化合物之醫藥組合物接觸。
12. 如請求項10之用途，其中該細胞或組織係自患有以下疾病之受檢者分離或在該受檢者體內：神經退化性疾病、神經系統損傷、血管疾病、與衰老相關之疾病或病狀、頭髮變白或頭髮脫落、退化性關節病、骨骼系統之退化性疾病、肌肉系統之退化性疾病、黃斑變性、感染、免疫系統受損、癌症、退化性發炎性疾病、引起加速細胞周轉之遺傳性病症、貧血或男性或女性不育。
13. 一種如請求項1-7中任一項之化合物之用途，其係用於製

造用於治療受檢者中能夠受端粒酶表現、活性或其組合影響之病狀的藥物。

14. 如請求項13之用途，其中該病狀為神經退化性疾病、神經系統損傷、血管疾病、與衰老相關之疾病或病狀、頭髮變白或頭髮脫落、退化性關節病、骨骼系統之退化性疾病、肌肉系統之退化性疾病、黃斑變性、感染、免疫系統受損、癌症、退化性發炎性疾病、引起加速細胞周轉之遺傳性病變、貧血或男性或女性不育。
15. 如請求項14之用途，其中該癌症為白血病。
16. 一種如請求項1-7中任一項之化合物之用途，其係用於製造用於治療皮膚之急性或慢性病狀的藥物。
17. 如請求項16之用途，其中該急性或慢性病狀為外傷、燒傷、擦傷、切口、移植部位、由傳染性媒介引起之病變、慢性靜脈潰瘍、糖尿病性潰瘍、壓迫性潰瘍、褥瘡、黏膜瘡或潰瘍、黑色素瘤或瘢痕瘤形成。
18. 一種如請求項1-7中任一項之化合物之用途，其係用於製造用於抑制、消除或延遲受檢者之細胞或組織中細胞衰老之藥物。
19. 如請求項18之用途，其中抑制、消除或延遲該受檢者之細胞或組織中之細胞衰老延長該受檢者之壽命。
20. 如請求項18之用途，其中該細胞或組織包含該受檢者中移植物之細胞或組織。
21. 如請求項18之用途，其中該細胞或組織係自患有以下疾病之受檢者分離或在該受檢者體內：神經退化性疾病、

與衰老相關之疾病或病狀、頭髮變白或頭髮脫落、退化性關節病、骨骼系統之退化性疾病、肌肉系統之退化性疾病、黃斑變性、退化性發炎性疾病或引起加速細胞周轉之遺傳性病症。

22. 一種如請求項1-7中任一項之化合物之用途，其係用於製造用於減低或消除受檢者中衰老之影響之藥物。
23. 如請求項22之用途，其中該化合物係用作醫藥組合物之部分投與。
24. 如請求項22之用途，其中該等衰老影響包含該受檢者之皮膚、頭髮、眼睛、肌肉系統或骨骼之影響。

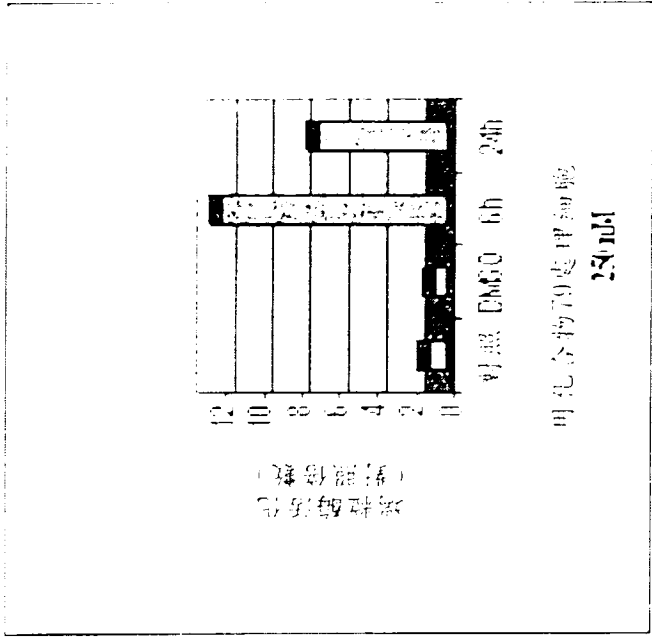
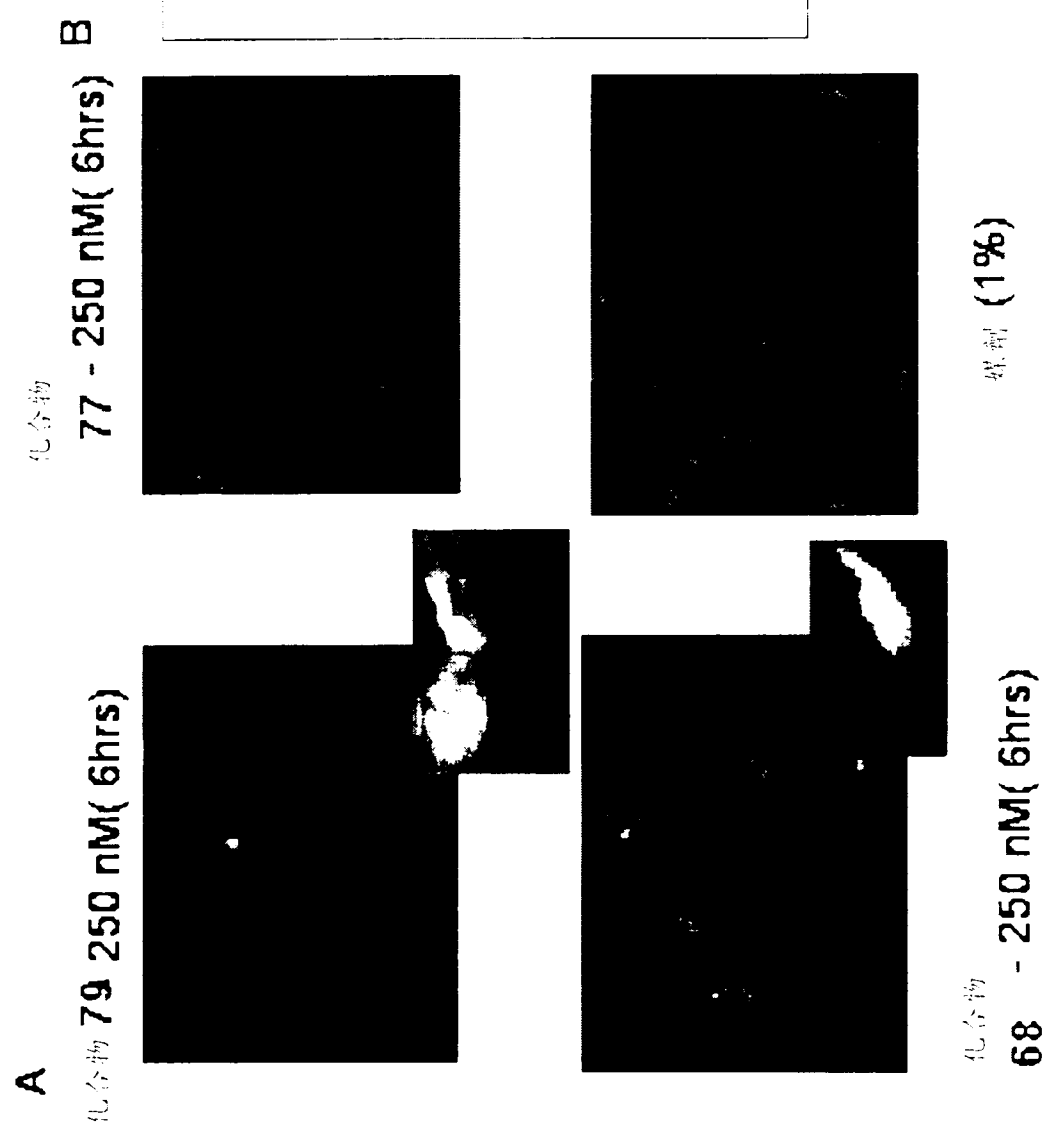


圖5

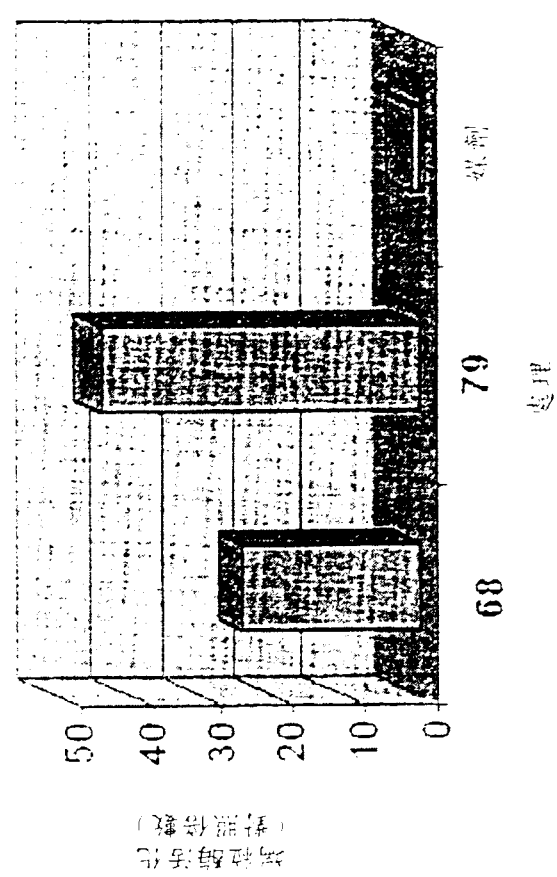


圖7B

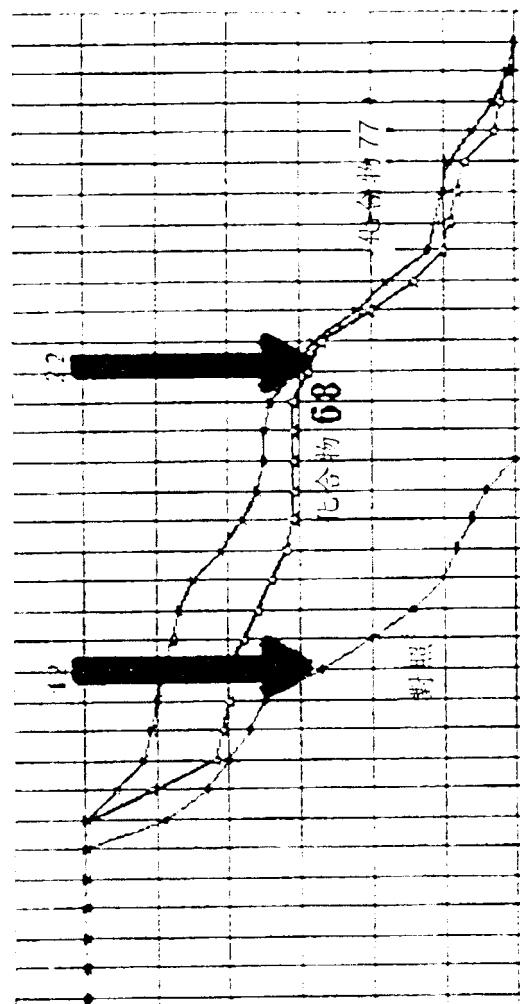


圖 8

秀麗隱桿線蟲之存活

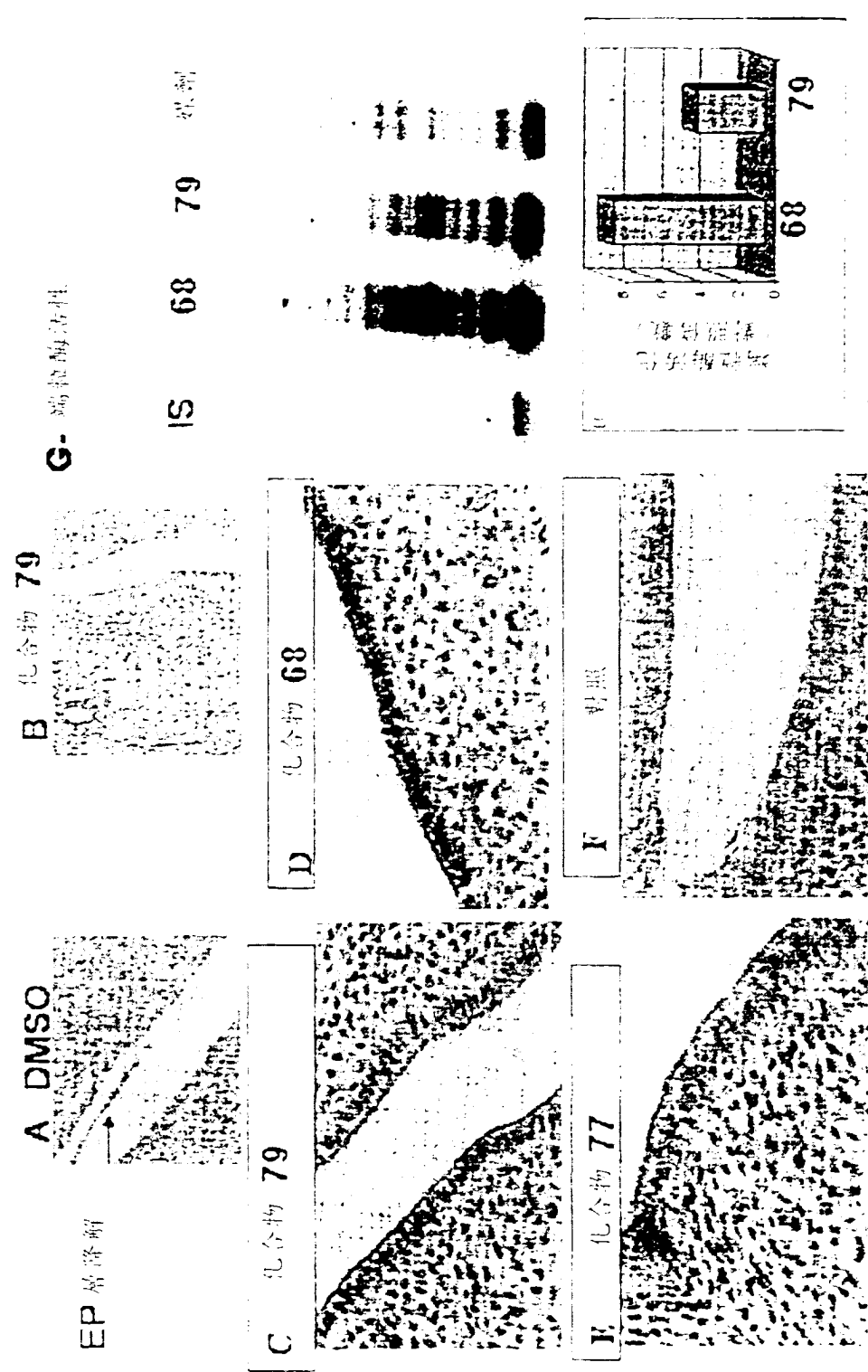


圖9

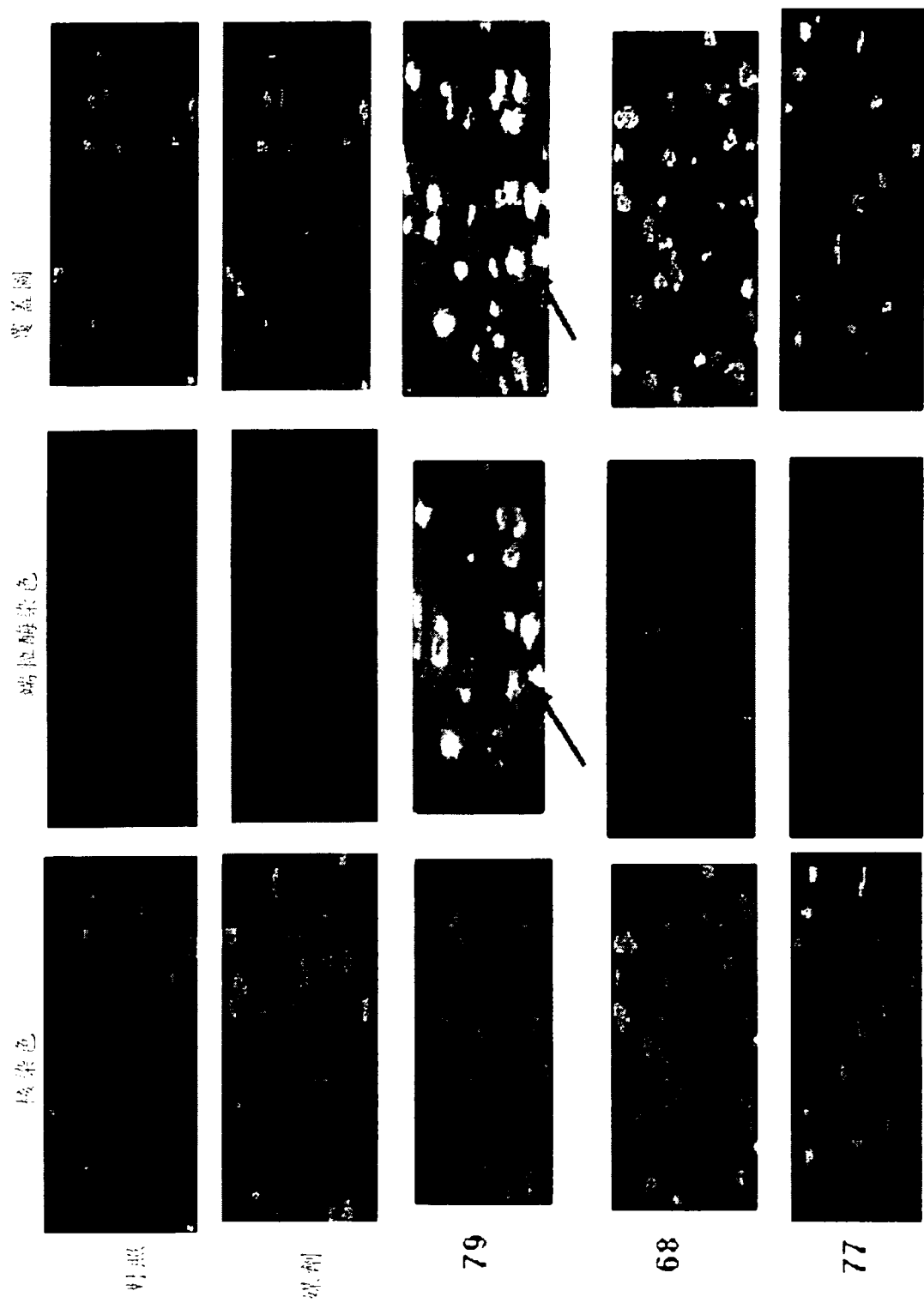


圖10

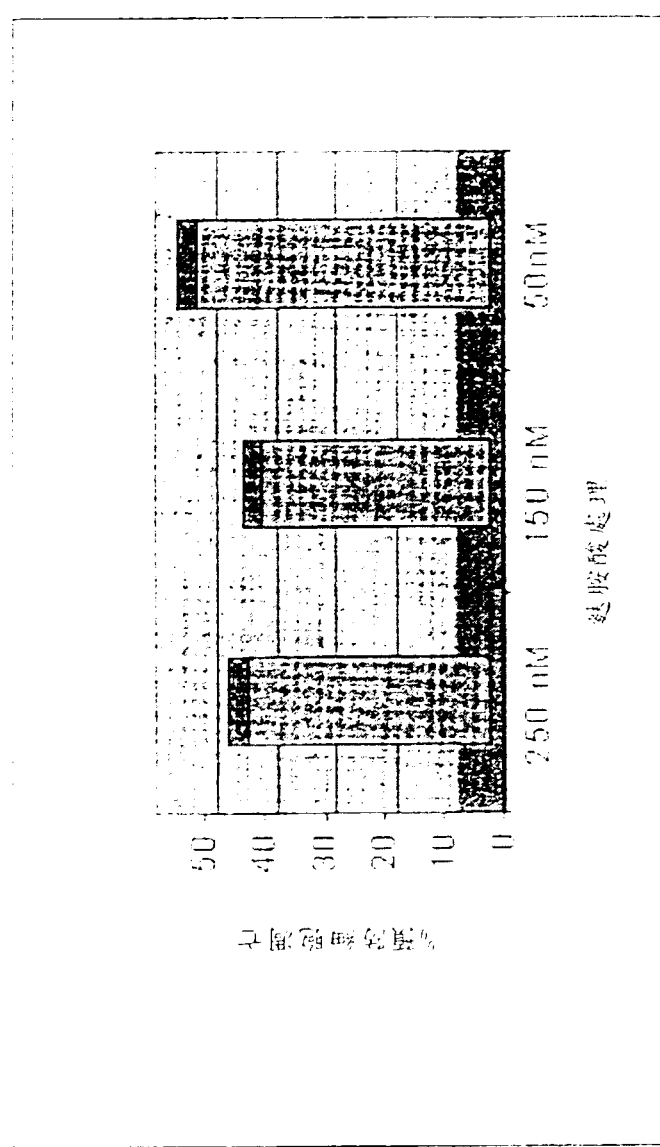


圖13



14

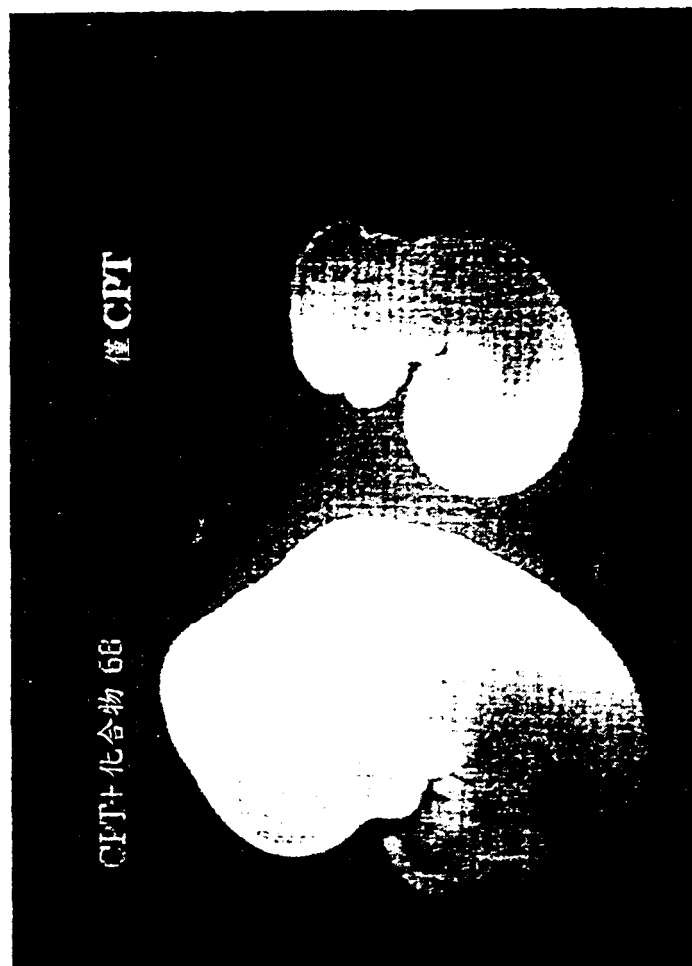


圖15