



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118742301 A

(43) 申请公布日 2024. 10. 01

(21) 申请号 202380023421.3

(22) 申请日 2023.02.28

(30) 优先权数据

2031091 2022.02.28 NL

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/NL2023/050095 2023.02.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/163596 EN 2023.08.31

(71) 申请人 萨尔法泰克有限公司

地址 荷兰格罗宁根省

(72) 发明人 R·H·亨宁 G·克伦宁

A·C·范德格拉夫 D·H·斯沃特

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 秦剑

(51) Int.Cl.

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书11页 附图4页

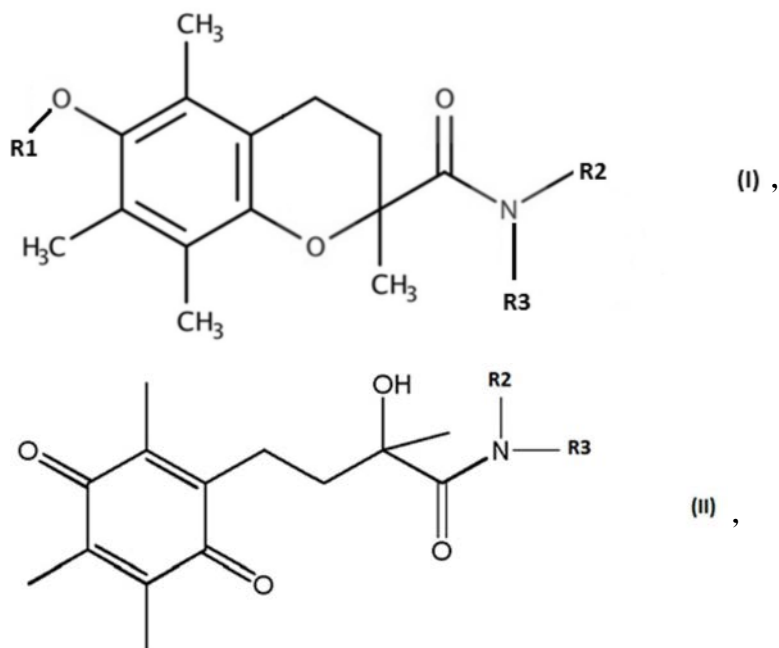
(54) 发明名称

用于治疗或预防衰老相关病症的苯并二氢吡喃醇化合物

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗或预防衰老或如血管老化或肾功能减退等特发性衰老相关病症的特定苯并二氢吡喃醇、酮或氢醌化合物以及其衍生物。具体地,本发明涉及选自6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-基(哌嗪-1-基)甲酮(SUL-121)、((S)-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-N-((R)-哌啶-3-基)色满-2-甲酰胺盐酸盐(SUL-13)、6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-基(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)甲酮(SUL-109)的苯并二氢吡喃醇化合物或其对映异构体和其药学上可接受的盐。

1. 一种根据式(I)或(II)的化合物、式(II)的氢醌类似物或其药学上可接受的盐,其用于治疗或预防衰老或特发性衰老相关病症;



其中R1表示能够在活组织中去除的氢或前药部分;

-并且其中

o R2和R3与其所连接的N原子一起形成具有一至四个N、O或S原子的饱和或不饱和非芳香族任选取代的5-8元环,其中R2和R3一起含有3-12个碳原子;

o 或R2是氢原子或具有1-6个碳原子的烷基,并且R3是任选地被氮或氧取代的烷基,其中所述烷基包括3-12个碳原子,并且其中R3中的所述烷基包括一个或多个非芳香族环状结构,所述一个或多个非芳香族环状结构能够在所述环中包括氮或氧原子,并且能够含有直链和/或支链经取代的基团,以及一个或多个烯属不饱和。

2. 根据权利要求1所述的供使用的化合物,其中R1是氢或与6-氧一起形成具有2-6个碳原子的酯基团。

3. 根据权利要求1至2中任一项所述的供使用的化合物,其中R2和/或R3中的氮可是胺、季胺、胍或亚胺,并且R2和/或R3中的氧可是羟基、羰基或羧酸;和/或R2和/或R3中的氧和氮能够一起形成酰胺、脲或氨基甲酸酯基团,并且其中优选地所述根据式(I)或式(II)的化合物的分子量低于500 Da。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的供使用的化合物,其中在根据式(I)或根据式(II)的化合物中,R2和R3与其所连接的N原子一起形成并入另外的N原子的饱和环,所述环是未经取代的或被具有1-4个碳原子的醇或烷醇基团取代。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的供使用的化合物,其中所述化合物是根据式I的化合物。

6. 根据权利要求5所述的供使用的化合物,其中R2和R3与其所连接的N原子一起形成包括一个另外的胺基团的5-7元环,所述环任选地被甲基、乙基或经醇取代的甲基或乙基取代。

7. 根据权利要求1至3中任一项所述的供使用的化合物,其中R2是氢原子,并且R3包括

具有4-7个碳原子并且具有一个氮原子的饱和环状结构,所述环可被烷基、醇基团取代或被可包括氧、羧酸或胺基团的具有1-4个碳原子的基团取代,并且优选地,其中所述化合物是根据式I的化合物,并且其中R₂是氢原子,并且R₃包括具有4-6个碳原子并且具有一个氮原子的环状结构,所述环任选地被甲基、乙基或经醇取代的甲基或乙基取代。

8. 根据权利要求1所述的供使用的化合物,其中所述化合物是(6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮(SUL-121)、((S)-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-N-((R)-哌啶-3-基)色满-2-甲酰胺盐酸盐(SUL-13)或(6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-基)(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)甲酮(SUL-109)或其药学上可接受的盐,作为外消旋混合物或作为其对映异构体之一。

9. 根据权利要求8所述的供使用的化合物,其中所述化合物是SUL-109的S-对映异构体:S-(6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-基)(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)甲酮(SUL-138)或其药学上可接受的盐。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的供使用的化合物,其中所述用途用于治疗或预防血管老化、用于延缓衰老和/或用于治疗或预防因衰老引起的肾功能减退。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的供使用的化合物,其中所述化合物是长期施用的,优选地包括在若干个月或更长时间内,更优选地在若干年或更长时间内施用活性成分,其中施用有效量的化合物持续基本上整个时间段。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的供使用的化合物,其中疾病病状的治疗和预防与内皮依赖性NO-cGMP血管舒张减少相关。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的供使用的化合物,其中所述疾病病状的治疗和预防与通过EDHF挽救来保护血管功能相关。

14. 一种根据权利要求1至9中任一项所述的化合物的用途,其用于延缓哺乳动物,优选地人的衰老,其中否认医学治疗。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中衰老的延缓与改善与内皮依赖性NO-cGMP血管舒张减少和/或通过EDHF挽救来保护血管功能相关的病状相关。

用于治疗或预防衰老相关病症的苯并二氢吡喃醇化合物

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及用于治疗或预防衰老或衰老相关病症的苯并二氢吡喃醇化合物及其衍生物。具体地,本发明涉及用于治疗或预防一般衰老以及具体地血管老化和/或因衰老引起的肾功能减退的苯并二氢吡喃醇化合物及其衍生物。

背景技术

[0002] 由于水、食物、卫生、住房和生活方式质量的提高,针对感染性疾病的免疫、抗生素和医疗保健条件的改善,大多数发达国家的人类平均预期寿命在过去200年中翻了一番。然而,人类寿命的延长导致全球老年疾病的负担。约一半的人死于衰老相关病症或疾病,其中最突出的是心血管疾病(CVD)、糖尿病、慢性阻塞性肺病(COPD)、中风、阿尔茨海默病(Alzheimer disease)、慢性肾病(CKD)和癌症等(Chang, A., Skirbekk, V., Tyrovolas, S., Kassebaum, N.和Dieleman, J., 2019. “衡量人口老龄化:2017年全球疾病负担研究分析(Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017)”. 《柳叶刀-公共卫生(The Lancet Public Health)》, 4(3), 第e159页-第e167页)。

[0003] 影响发达国家的最突出的衰老相关疾病之一是心血管疾病(CVD)。以血管舒张受损和炎症标志物过度产生为特征的血管改变触发CVD(Camici, G., Savarese, G., Akhmedov, A.和Lüscher, T., 2015. “内皮和血管老化的分子机制:对心血管疾病的影响(Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease)”. 《欧洲心脏病杂志(European Heart Journal)》, 36(48), 第3392页-第3403页)。然而,这篇文章也表明了衰老的复杂性,因为其中涉及许多因素。

[0004] 据认为,衰老的细胞和生物体积累了更高水平的氧化剂损伤的核和线粒体DNA。据认为增加的线粒体DNA损伤会导致线粒体功能和完整性受损。因此,受损的线粒体触发更多反应性氧物种(ROS)的释放,启动DNA损伤增加导致ROS产生的不断增加从而导致更多DNA损伤的恶性循环。虽然氧化剂和累积的DNA损伤在许多年龄相关疾病的发病机制中的作用已被广泛接受,但抗氧化剂疗法的临床使用在最好的情况下也是模棱两可的。

[0005] 加速衰老的动物模型中的研究表明,用sGC激活剂、PDE1抑制剂或PDE5抑制剂西地那非(sildenafil)进行的慢性治疗不能改善内皮依赖性舒张(Golshiri, K., Ataei Ataabadi, E., Rubio-Beltran, E.等人, 2021. “选择性磷酸二酯酶1抑制改善衰老动物的血管功能,减少炎症应答并降低血压(Selective Phosphodiesterase 1 Inhibition Ameliorates Vascular Function, Reduces Inflammatory Response, and Lowers Blood Pressure in Aging Animals)”. 《药理学与实验治疗学杂志(Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)》, 378(2), 第173页-第183页.; Golshiri, K., Ataei Ataabadi, E., Brandt, R.等人, 2020. “慢性西地那非治疗改善加速衰老的小鼠模型的血管舒缩功能(Chronic Sildenafil Treatment Improves Vasomotor Function in a Mouse Model of Accelerated Aging)”. 《国际分子科学杂志

(International Journal of Molecular Sciences)》21(13)，第4667页)。

[0006] 用氯沙坦(losartan)阻断AT1受体对加速衰老的动物模型的血管舒缩功能没有有益作用(Wu, H., van Thiel, B., Bautista-Niño, P.等人, 2017. “饮食限制而非血管紧张素II 1型受体阻断改善快速衰老的Ercc1 Δ /-小鼠中与DNA损伤相关的血管舒张功能障碍(Dietary restriction but not angiotensin II type 1 receptor blockade improves DNA damage-related vasodilator dysfunction in rapidly aging Ercc1 Δ /- mice)”. 《临床科学(Clinical Science)》，131(15)，第1941页-第1953页)。

[0007] 抗癌药物雷帕霉素(rapamycin)不能保护加速衰老的动物模型中的血管舒张功能(Birkisdóttir, M., Jaarsma, D., Brandt, R.等人, 2021 《老化细胞(Aging Cell)，20(2)》)。与饮食限制不同,雷帕霉素无法延长早衰DNA修复缺陷小鼠的寿命以及减少转录应激。

[0008] 迄今为止,仅饮食限制成功地改善了加速衰老的动物模型中的血管舒缩功能。然而,考虑到所需的自我约束的程度,饮食限制作为人类生活方式干预措施的范围有限。

[0009] 仍然需要新化合物来有效治疗或预防衰老或衰老相关病症。

[0010] W02006/105806A1涉及复杂混合物用于预防和/或治疗衰老过程本身和由衰老引起的病症的用途,所述复杂混合物至少包括他汀类、抑制血管紧张素产生或活性的化合物、抗炎剂和至少一种抗氧化剂的组合。

[0011] W02015/148522A1涉及用于通过改善内皮功能和降低大弹性动脉硬度来治疗年龄相关血管功能障碍的包括烟酰胺单核苷酸的组合物。

[0012] W02012/116985A1涉及用于预防、减少或逆转明显健康的受试者的动脉老化的药物组合物,所述药物组合物包括亚治疗每日剂量的至少一种肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂和亚治疗每日剂量的至少一种HMG-CoA还原酶抑制剂。

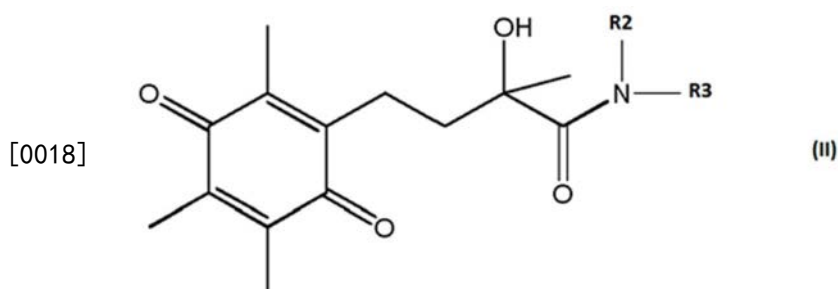
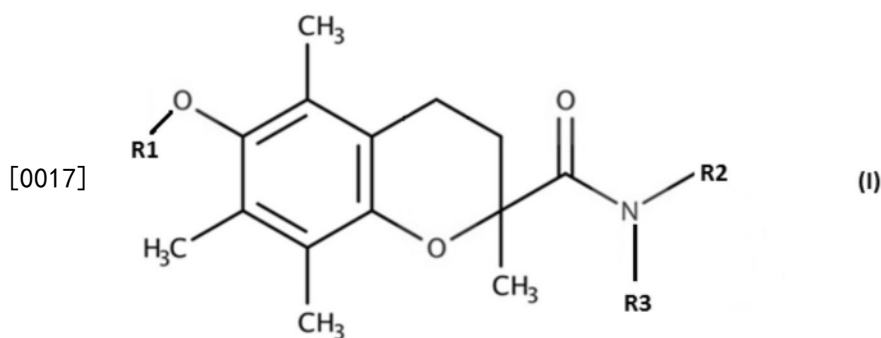
[0013] 所有这些参考文献均描述了具有不想要的副作用的活性成分和/或复杂混合物。

[0014] 本发明的目的是提供用于治疗或预防衰老和/或衰老相关病症的化合物,并且具体地提供用于治疗或预防血管老化和/或因衰老引起的肾功能减退的化合物。

发明内容

[0015] 通过提供用于此类治疗的特定苯并二氢吡喃醇、醌或氢醌化合物来满足上述目的中的一个或多个目的。

[0016] 本发明通过提供用于治疗或预防衰老或特发性衰老相关病症的根据式(I)、(II)的化合物、式(II)的氢醌类似物或其药学上可接受的盐来更具体地满足上述目的中的一个或多个目的;



[0019] -其中R1表示能够在活组织中去除的氢或前药部分；

[0020] -并且其中

[0021] oR2和R3与其所连接的N原子一起形成具有一至四个N、O或S原子的饱和或不饱和非芳香族任选取代的5-8元环,其中R2和R3一起含有3-12个碳原子；

[0022] o或R2是氢原子或具有1-6个碳原子的烷基,并且R3是任选地被氮或氧取代的烷基,其中所述烷基包括3-12个碳原子,并且其中R3中的所述烷基包括一个或多个非芳香族环状结构,所述一个或多个非芳香族环状结构能够在所述环中包括氮或氧原子,并且能够含有直链和/或支链经取代的基团,以及一个或多个烯属不饱和。

[0023] 本发明具体地提供了用于治疗 and 预防内皮依赖性NO-cGMP血管舒张降低相关疾病病状的化合物。优选地,本发明提供了用于通过EDHF挽救来保护血管功能的化合物。

[0024] 在本发明的一个优选实施例中,衰老的治疗包含增加哺乳动物,优选地人的寿命。

[0025] 本领域技术人员应理解,此类治疗中的任一种被视为医学治疗,并且由于对医学治疗的要求而否认非医学治疗。

[0026] 就衰老的治疗和/或改善内皮依赖性NO-cGMP血管舒张减少相关病状和/或通过EDHF挽救保护血管功能不被视为医学治疗而言,本发明还提供了如所定义的化合物用于增加哺乳动物的寿命、改善内皮依赖性NO-cGMP血管舒张减少相关病症和/或通过EDHF挽救来保护血管功能的用途。所述哺乳动物优选地是人。本领域技术人员应理解,此类治疗中的任一种被视为非医学治疗,并且由于对非医学治疗的要求而否认医学治疗。

[0027] 对于本发明,根据式(II)的化合物包含氢化醌(即氢醌)类似物,尽管考虑到稳定性,优选醌衍生物。

[0028] 在一优选实施例中,氮可以是胺、季胺、胍或亚胺,并且氧是羟基、羰基或羧酸;和/或氧和氮可以一起形成酰胺、脲或氨基甲酸酯基团。

[0029] 在一根据式(I)或根据式(II)的化合物的优选实施例中,R2和R3与其所连接的N原子一起形成并入另外的N原子的饱和环,所述环是未经取代的或被具有1-4个碳原子的醇或烷醇基团(如羟乙基)取代。

[0030] 在另一个优选实施例中,R2是氢原子,并且R3包括具有4-7个碳原子并且具有一个氮原子的饱和环状结构,所述环可以被烷基、醇基团或具有1-4个碳原子的基团取代,所述基团可以包括氧、羧酸或胺基团。

[0031] 在另一个优选实施例中,所述化合物是根据式II的化合物,并且R2是氢原子,并且R3包括具有4-6个碳原子并且具有一个氮原子的环状结构,所述环是未经取代的或被具有1-4个碳原子的醇或烷醇基团(如羟乙基)取代,并且优选地任选地被甲基、乙基或经醇取代的甲基或乙基取代。

[0032] 在另一个优选实施例中,所述化合物是根据式I的化合物,R2是氢原子,并且R3包括具有4-7个碳原子并且具有一个氮原子的饱和环状结构,所述环是未经取代的或被具有1-4个碳原子的醇或烷醇基团(如羟乙基)取代,并且优选地任选地被甲基、乙基或经醇取代的甲基或乙基取代。

[0033] 根据又另一个优选实施例,所述化合物是(6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮(SUL-121)、((S)-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-N-((R)-哌啶-3-基)色满-2-甲酰胺盐酸盐(SUL-13)或(6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-基)(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)甲酮(SUL-109)或其药学上可接受的盐,作为外消旋混合物或作为其对映异构体之一。

[0034] 在一最优选实施例中,所述化合物是SUL-109的S-对映异构体,即S-(6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-基)(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)甲酮(SUL-138)。

附图说明

[0035] 参考以下附图,将理解本发明的特征和优点,在附图中:

[0036] 图1: Kaplan-Meier 曲线(Kaplan-Meier curve)显示了用不同浓度的SUL109处理的果蝇的存活率:对照(紫色)、10 μ M(蓝色)、100 μ M(绿色)以及1000 μ M(灰色)。实线表示雌性,并且虚线表示雄性。

[0037] 图2: Kaplan-Meier 曲线显示了用不同浓度的SUL121处理的果蝇的存活率:对照(紫色)、10 μ M(蓝色)、100 μ M(绿色)以及1000 μ M(灰色)。实线表示雌性,并且虚线表示雄性。

[0038] 图3: 慢性SUL138治疗对LM相对于EC-KO小鼠的ED舒张的影响。相对于U46619预收缩的乙酰胆碱(Ach)剂量应答曲线。每组的平均值以平均值 $\pm$ SEM呈现。*:基因型的显著影响($p < 0,05$);#:处理的显著影响($p < 0,05$); $p = 0,054$ EC-KO对照相对于经处理的EC-KO。

[0039] 图4: 通路对LM媒介动物中的ACh应答的贡献。每组的平均值以平均值 $\pm$ SEM呈现。*:抑制剂的显著影响($p < 0,05$)。

[0040] 图5: 通路对KO媒介动物中的ACh应答的贡献。每组的平均值以平均值 $\pm$ SEM呈现。*:抑制剂的显著影响($p < 0,05$)。

[0041] 图6: 通路对经KO SUL138处理的动物中的ACh应答的贡献。每组的平均值以平均值 $\pm$ SEM呈现。*:抑制剂的显著影响($p < 0,05$)。

[0042] 图7: 来自22周龄小鼠的尿液中的白蛋白和肌酐水平。每组的平均值以平均值 $\pm$ SEM呈现。*:基因型的显著影响($p < 0,05$), (*): $p = 0,0871$ 。

[0043] 图8: 尿液中白蛋白/肌酐比率和血浆肌酐水平(22周龄小鼠)。每组的平均值以平均值 $\pm$ SEM呈现。*:基因型的显著影响($p < 0,05$)。

[0044] 图9:血浆中的肌酸水平(22周龄小鼠)。每组的平均值以平均值 $\pm$ SEM呈现。*:基因型的显著影响($p < 0,05$)。

[0045] 图10:来自21周龄小鼠的24小时尿液中的肌酐水平。每组的平均值以平均值 $\pm$ SEM呈现。*:基因型的显著影响($p < 0,05$), (*): $p = 0,088$ 。

具体实施方式

[0046] 本发明的目的中的一个或多个目的,即提供用于治疗或预防衰老和/或衰老相关病症的化合物,通过提供如上文所示的根据式(I)或(II)的化合物或其药学上可接受的盐来满足。

[0047] R1可以是在人体中容易去除的取代基,使得所述化合物是前药。R1可以是例如氨基酸衍生物或酯衍生物,并且分子量通常低于100道尔顿。

[0048] 在一优选实施例中,式(I)中的R1是氢或与6-氧一起形成具有2-6个碳原子的酯基团。所述酯可以包括一个或多个醚或醇基团。合适的酯是乙酸酯、丁酸酯、3-羟基丁酸酯等。

[0049] 在一根据式(I)或根据式(II)的化合物的优选实施例中,R2和R3与其所连接的N原子一起形成具有3-6个碳原子并且并入一个另外的N原子的饱和环,所述饱和环可以被包括氧、羧酸或胺基团的1-4个碳原子取代。

[0050] 更优选地,R2和R3与其所连接的N原子一起形成包括一个另外的胺基团的5-7元环,所述环任选地被甲基、乙基或经醇取代的甲基或乙基取代。

[0051] 在另一个优选实施例中,R2是氢原子,并且R3包括具有3-6个碳原子并且具有一个氮原子的环状结构。

[0052] 更优选地,R2是氢原子,并且R3包括包含一个另外的胺基团的5-7元环,所述环与酰胺-氮连接,并且所述环任选地被甲基、乙基或经醇取代的甲基或乙基取代。

[0053] 在任一情况下,所述环(由R2和R3形成的或仅由R3形成的环状结构)可以是未经取代的,或被具有1-4个碳原子的烷基、具有1-4个碳原子的醇或烷醇基团(如羟乙基)取代。

[0054] 在一根据本发明的优选实施例中,根据式(I)或根据式(II)的化合物的分子量低于500 Da。

[0055] 在一优选实施例中,根据本发明的供使用的化合物是根据式I的苯并二氢吡喃醇化合物。

[0056] W02014/098586中描述了特定苯并二氢吡喃醇化合物。详细描述化合物具有缩写形式,称为SUL-XXX(XXX是2位数或3位数)。这些化合物中的许多化合物是外消旋混合物,尽管也测试了一些对映异构体。W02014/098586或W02014/011047中描述了制备根据本发明的苯并二氢吡喃醇化合物的合适方法。

[0057] W0 2017/060432 A1公开了2-羟基-2-甲基-4-(3,5,6-三甲基-1,4-苯醌-2-基)-丁酸的酰胺衍生物以及制备此类化合物的方法。

[0058] 氢化醌衍生物可以通过醌结构的氢化容易地制备。

[0059] 根据又一个优选实施例,所述化合物是(6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮(SUL-121)、((S)-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-N-((R)-哌啶-3-基)色满-2-甲酰胺盐酸盐(SUL-13)或(6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-基)(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)甲酮(SUL-109)或其药学上可接受的盐,作为外消旋混合物或作为其对映异构体之一。

[0060] 在一最优选实施例中,所述化合物是SUL-109的S-对映异构体,即S-(6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-基)(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)甲酮(SUL-138)。

[0061] 药学上可接受的盐中的抗衡离子可以是本领域已知的抗衡离子。优选地,所述化合物具有可以被质子化的至少一个碱性氮,胺。所述抗衡离子优选地是卤素,如氯化物、硫酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐等,并且最优选地氯化物。

[0062] 所述化合物以外消旋混合物或基本上纯的对映异构体形式有效。所述化合物具有一个或多个手性中心,通常具有一个或两个。

[0063] 优选地,所述化合物是基本上对映异构体地纯的化合物。基本上对映异构体地纯的是约95%对映异构体过量或更多,更优选地约98%对映异构体过量,并且最优选地约99%或更多对映异构体过量。此外,在所述化合物含有多于一个手性中心的情况下,这些量适用。

[0064] 所述化合物优选地以有效量使用,以实现衰老或衰老相关病症的治疗或预防。

[0065] 用词治疗或预防包含改善衰老的症状和/或减缓衰老的进展,包含改善血管和肾功能。

[0066] 术语‘治疗’涵盖减缓病症的进展和/或改善病症的症状。

[0067] 在本发明的一个优选实施例中,衰老的治疗包含增加哺乳动物,优选地人的寿命。

[0068] 优选地,根据本发明的化合物用于治疗或预防哺乳动物中的衰老相关病症,其中所述哺乳动物优选地是人。

[0069] 衰老相关病症包含血管老化、肾功能减退、记忆力丧失、肺功能减退等。这些病症是特发性的,或仅与衰老相关,但没有特定的潜在疾病(如哮喘、COPD、阿尔茨海默病等)。因此,施用本发明的化合物提高衰老的哺乳动物的生活质量和/或增加其寿命。

[0070] 本领域技术人员应理解,此类治疗中的任一种被视为医学治疗,并且由于对医学治疗的要求而否认非医学治疗。

[0071] 就前述治疗中的任一种,像例如衰老的治疗和/或改善内皮依赖性NO-cGMP血管舒张减少相关病状和/或通过EDHF挽救保护血管功能不被视为医学治疗而言,本发明还提供了如所定义的化合物用于增加哺乳动物的寿命、改善内皮依赖性NO-cGMP血管舒张减少相关病症和/或通过EDHF挽救来保护血管功能的用途。所述哺乳动物优选地是人。本领域技术人员应理解,此类治疗中的任一种被视为非医学治疗,并且由于对非医学治疗的要求而否认医学治疗。

[0072] 在一根据本发明的更优选实施例中,根据式(I)或根据式(II)的化合物化合物用于治疗或预防血管老化。

[0073] 本发明提供了用于治疗或预防与线粒体功能和健康的恶化相关的衰老病症的化合物。

[0074] 本发明提供了用于治疗和预防内皮依赖性NO-cGMP血管舒张降低相关疾病病状的化合物。优选地,本发明提供了用于通过EDHF挽救来保护血管功能的化合物。

[0075] 甚至更优选地,根据式(I)或根据式(II)的化合物化合物用于治疗或预防心血管疾病(CVD)。

[0076] 在一另外的实施例中,根据式(I)或式(II)的化合物化合物用于治疗或预防因衰老引起的肾功能减退。

[0077] 通常以在体液中约1 μ M的量观察到效果,但优选地使用更高的量。优选的量为约

10 μM 或更高,更优选地约20 μM 或更高的体内或体外浓度。通常,人体内约200 μM 或更低的浓度应该是足够并且安全的。

[0078] 对于人类使用,假设分配体积为30 L,100%可用性,并且浓度为约1 μM ,这将意指剂量为约10 mg或更多。优选的量将导致约10 μM 的浓度,对于所述浓度,约100 mg或更多的剂量将是合适的。因此,优选地,约20 mg或更多、优选地50 mg或更多、优选地100 mg或更多的剂型是合适的。

[0079] 通常,固体口服剂型含有最多约500 mg化合物,优选地约450 mg或更少,以允许使用赋形剂。

[0080] 对于肠胃外施用,例如静脉内施用其它液体形式,可以施用更大量。

[0081] 可以使用的剂量的实例是本发明的化合物的有效量,为0.2 mg/kg或更高,如优选地在约1 mg/kg至约100 mg/kg的范围内,或在约2 mg/kg至约40 mg/kg体重内,或在约3 mg/kg至约30 mg/kg体重内,或在约4 mg/kg至约15mg/kg体重内。本发明的化合物可以以单次每日剂量施用,或者总体每日剂量可以以每日两次、三次或四次的分次剂量施用。

[0082] 医学或非医学衰老或衰老相关病症的预防或治疗通常需要长期施用活性化合物,即在很长的时间段内施用活性成分。优选地,长期施用通常将包括施用活性化合物持续至少2个月,优选地持续至少4个月,并且甚至更优选地持续多于6个月。在一另外的优选实施例中,施用将包括在1年、2年、3年、4年、5年或6年或更长,如至多10年、20年或30年的时间段内施用活性化合物。可以在60年或更短的时间段内施用活性成分。

[0083] 在若干个月、若干年或甚至更长的相对较长的时间段内的治疗可以包括每天施用一种或两种或更多种口服剂型,如片剂或液体。优选地,一种口服剂型每天施用一次。然而,替代性施用方案可能有效,例如每隔一天,使用药物假期,例如三周每天施用并且一周不施用活性成分,持续至少4或6个月或更长时间,如若干年。

[0084] 因此,根据本发明,慢性治疗包括在若干个月或更长时间内,优选地在若干年或更长时间内施用活性成分,其中施用有效量的化合物持续整个时间段。如上文所解释的,所述化合物在此类时间段期间定期或间歇地施用。

[0085] 本文所描述的化合物可以通过与添加剂(如药学上或生理学上可接受的赋形剂、载体和媒剂)一起调配而调配成药物组合物。

[0086] 合适的药学上或生理学上可接受的赋形剂、载体和媒剂包含加工助剂以及药物递送调节剂和增强剂,例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、单糖、二糖、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、右旋糖、羟丙基-P-环糊精、聚乙烯吡咯烷酮、低熔点蜡等及其中任何两者或更多者的组合。其它合适的药学上可接受的赋形剂在新泽西州的马克出版公司(Mack Pub. Co., New Jersey)的《雷明顿药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》(1991)中进行了描述。

[0087] 药物组合物优选地包括单位剂量调配物,其中所述单位剂量为足以产生治疗效果的剂量。单位剂量可以是在病症的治疗或抑制过程中周期性施用的剂量。

[0088] 本发明的化合物可以以剂量单位调配物肠内、口服、肠胃外、舌下、通过吸入(例如作为雾剂或喷雾剂)、直肠或局部施用,所述剂量单位调配物含有所需常规无毒的药学上或生理学上可接受的载体、佐剂和媒剂。如本文所使用的术语肠胃外包含皮下注射、静脉内、肌肉、跗骨内注射或输注技术。将化合物与适于所需施用途径的药学上可接受的载体、佐剂

和媒剂混合。

[0089] 通常,口服施用是优选的施用途径,并且适于口服施用的调配物是优选的调配物。

[0090] 本文所描述的化合物可以以固体形式、液体形式、气溶胶形式或以片剂、丸剂、粉末混合物、胶囊、颗粒剂、可注射剂、乳膏、溶液、栓剂、灌肠剂、结肠冲洗剂、乳剂、分散体、食物预混剂的形式以及其它合适的形式施用。这些化合物也可以以脂质体调配物的形式施用。

[0091] 可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性混悬剂,可以使用合适的分散剂或润湿剂和混悬剂根据已知技术进行调配。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(例如,丙二醇溶液)中的无菌可注射溶液剂或混悬剂。可以采用的可接受的媒剂和溶剂是水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以采用包含合成甘油单酯或甘油二酯的任何温和的不挥发性油。另外,发现如油酸等脂肪酸可用于制备注射剂。

[0092] 用于直肠药物施用的栓剂可以通过将药物与如可可脂和聚乙二醇等合适的无刺激性赋形剂混合来制备,所述栓剂在室温下为固体,但在直肠温度下为液体,因此会在直肠中融化并释放药物。

[0093] 用于口服施用的固体剂型可以包含胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在此类固体剂型中,活性化合物可以与如蔗糖、乳糖或淀粉等至少一种惰性稀释剂混合。此类剂型还可以包括除惰性稀释剂以外的另外物质,例如润滑剂如硬脂酸镁。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包括缓冲剂。片剂和丸剂可以另外地用肠溶衣制备。

[0094] 用于口服施用的液体剂型可以包含含有本领域常用的惰性稀释剂(如水)的药学上可接受的乳剂、溶液、混悬剂、糖浆和酏剂。此类组合物还可以包括佐剂,如润湿剂、乳化剂和混悬剂、环糊精以及甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0095] 可以与载体材料组合以产生单个剂型的活性成分的量将根据将被施用活性成分的主体和特定施用模式而变化。所选择的单位剂量通常是为了在血液、组织、器官或身体的其它目标区域中提供所确定的最终药物浓度而制备和施用的。对于给定情况下的有效量可以通过常规实验容易地确定,并且在普通临床医生或技术人员的技能和判断范围内。

[0096] 将使用以下实例进一步阐述本发明。在实例中,参考了附图。

[0097] 实例

[0098] 实例1-SUL化合物对果蝇模型的使用寿命的影响的研究

[0099] 实验方法

[0100] 苍蝇种群和食物补充

[0101] 将W1118苍蝇在25°C下以12小时:12小时的光照/黑暗循环繁殖和安置。将苍蝇饲养在含有大约5 mL的Bloomington食物的小瓶中,所述食物由蔗糖、酵母混悬剂、琼脂、Nigapin和新鲜酵母组成。每周将以一个种群饲养的苍蝇翻转到新的小瓶中。将食物储存在18°C下,并且在使用前在室温下预热。

[0102] 使用SUL109和SUL121评估苯并二氢吡喃醇化合物对苍蝇种群的使用寿命的影响。对这些化合物进行独立测试。将SUL109或SUL121添加到食物中至最终浓度为10 μ M、100 μ M和1000 μ M。

[0103] 果蝇寿命

[0104] 使用CO₂将W1118苍蝇分小组麻醉。随后,将苍蝇以每管5只雄性和5只雌性的密度收集。

[0105] 在第10天和第11天,将羽化的成虫麻醉并以每管20只雄性和雌性的密度安置。每个研究条件使用十个小瓶(总计100只雄性和100只雌性)。

[0106] 在寿命期间,将苍蝇转移到含有新鲜食物的新小瓶中,每周3次,并记录死苍蝇的数量和性别。

[0107] 结果

[0108] 从幼虫状态直到它们死亡的时刻,W1118苍蝇暴露于其食物中不同浓度的基于苯并二氢吡喃醇的化合物(SUL109和SUL121)。两种SUL组分的结果显示,相较于对照,暴露于较高剂量的化合物的苍蝇具有更好的存活率(SUL109参见图1;SUL121参见图2)。

[0109] 在当前的实验设置中,测试了这些化合物中的两种化合物SUL109和SUL121对果蝇的寿命的影响。结果示出寿命的增加与用SUL化合物处理相关联。

[0110] 实例2-SUL化合物对Ercc1^{-/-} (EC-KO) 小鼠模型的血管和肾功能的影响的研究

[0111] 背景

[0112] 在Ercc1^{-/-} (EC-KO) 小鼠模型中研究了根据本发明的化合物用于治疗或预防衰老相关疾病的有效性。

[0113] Ercc1^{-/-} (EC-KO) 小鼠模型具有DNA修复核酸内切酶Ercc1的内皮细胞(EC)特异性缺失,导致加速的血管老化特征,其以22周龄时内皮依赖性NO-cGMP血管舒张减少为标志。

[0114] 因此,EC-KO小鼠是研究衰老相关疾病,具体地血管老化的优异动物模型。

[0115] 实验方法

[0116] 研究设计

[0117] 使EC-KO小鼠和对应的同窝仔(LM)接受经SUL138处理(30 mg SUL138/kg BW/天)或经媒剂处理(0,015% [v/v]乙醇)的食物,持续8周(14-22周龄)。

[0118] 在21周龄时,将动物置于代谢笼中。在适应10小时后,收集24小时尿液。在22周龄时,对小鼠实施安乐死,收集尿液、血浆和组织。

[0119] 血管功能

[0120] 分离胸主动脉的片段,并将其安装在含有克雷布斯-亨斯莱特缓冲液(Krebs Henseleit buffer)(在37°C下,用95% O₂和5% CO₂氧合)的钢丝肌动描记器中,以评估内皮依赖性(ED)舒张。

[0121] 用100 mM KCl(最终浓度)诱导胸主动脉分离物收缩,以评估血管活力。

[0122] 使用内过氧化物前列腺素PGH₂的稳定合成类似物,即U46619,进行预收缩。将胸主动脉片段洗涤,并且随后用U46619(最终浓度为30-60 nM;对100 mM KCl的应答的75%-100%)进行预收缩,随后用ED血管舒张乙酰胆碱(ACh)(最终浓度为10⁻⁹-10⁻⁵ M)得出剂量应答曲线。

[0123] 为了评估不同通路对血管舒张应答的贡献,在用U46619进行预收缩之前,用抑制剂温育片段,持续15分钟。添加L-NAME(10⁻⁴ M)以评估一氧化氮(NO)对血管舒张应答的贡献。添加L-NAME、蜂毒明肽(100 nM)和TRAM-34(10 μM)以评估ED超极化因子(EDHF)对血管舒张应答的贡献。

[0124] 通过用100 μM预温育30分钟来评估SUL138的急性作用。

[0125] 肾功能

[0126] 在21周龄和安乐死时(22周龄)收集的样品中测量尿液中的肌酐水平。根据制造商的说明使用QuantiChrom肌酐检测试剂盒(1:2样品稀释度)。

[0127] 在安乐死时(22周龄)收集的样品中测量尿液中的白蛋白水平。根据制造商的说明使用小鼠白蛋白ELISA试剂盒ab108792(1:400样品稀释度)。

[0128] 在安乐死时(22周龄)收集的样品中测量血浆肌酐。样品未稀释。根据制造商的说明使用QuantiChrom肌酐检测试剂盒(1:2样品稀释度)。

[0129] 结果

[0130] 图3示出了用SUL138慢性处理LM和EC-KO小鼠的效果。相较于LM对照水平,用SUL138进行慢性处理使EC-KO小鼠的ED舒张恢复。

[0131] 图4示出了通路对LM对照(经媒介剂处理的)小鼠中ACh应答的贡献。证明了LM对照小鼠中的ED舒张部分地由NO(参见图4中的L-NAME曲线)并且部分地由EDHF(参见图4中的L-NAME/蜂毒明肽/TRAM34曲线)驱动。

[0132] 同样在EC-KO小鼠(经媒介剂处理的)中测试了通路对ACh应答的贡献。结果曲线示出于图5中。经媒介剂处理的EC-KO中的功能障碍内皮导致向主要由EDHF驱动的ED舒张的转变(参见图5中的L-NAME曲线)。

[0133] 通路对用SUL138处理的EC-KO小鼠中的ACh应答的贡献的结果显示,此类慢性处理的作用是由EDHF驱动的ED舒张增加导致的,如图6所示(参见L-NAME曲线)。

[0134] 然而,EC-KO小鼠的ED舒张的恢复仅在用SUL138进行慢性处理后发生。用SUL138急性处理小鼠后,对ED舒张没有影响。

[0135] 图7示出了22周龄小鼠尿液中的白蛋白和肌酐水平。相较于在所述年龄的经媒介剂处理的LM,经媒介剂处理的EC-KO小鼠显示出了蛋白尿以及肌酐滤过减少的趋势。结果示出,用SUL138慢性处理显著改善了EC-KO小鼠的肌酐过滤。

[0136] 图8示出了22周龄小鼠的尿液和血浆中的白蛋白/肌酐比率。结果显示,相较于经媒介剂处理的LM小鼠,经媒介剂处理的EC-KO小鼠尿液中的白蛋白/肌酐比率显著升高。用SUL138慢性处理导致EC-KO小鼠的白蛋白/肌酐比率显著改善。

[0137] 然而,相较于经媒介剂处理的LM小鼠,在经媒介剂处理的EC-KO小鼠的血浆肌酐含量方面未发现任何影响(图9)。

[0138] 图10示出了21周龄小鼠24小时尿液中的肌酐水平。从对21周龄时采集的尿液(即24小时尿液)的分析中获得的结果显示,相较于经媒介剂处理的LM小鼠,经媒介剂处理的EC-KO小鼠的肌酐过滤具有相同的减少趋势。此趋势在用SUL138慢性处理的EC-KO小鼠得到显著改善。

[0139] 结论

[0140] 在进行性内皮功能障碍模型中经常观察到EDHF替代了NO。在目前的研究中,Erccl缺陷型小鼠模型在16周龄时急剧衰老,以至于它们部分丧失了EDHF并且完全丧失了NO。

[0141] 结果示出SUL138延缓了内皮衰老。用SUL138慢性处理后,EDHF而不是NO的增加表明对NO的损失补偿。可替代地,用SUL138进行慢性处理可能会直接增加EDHF。

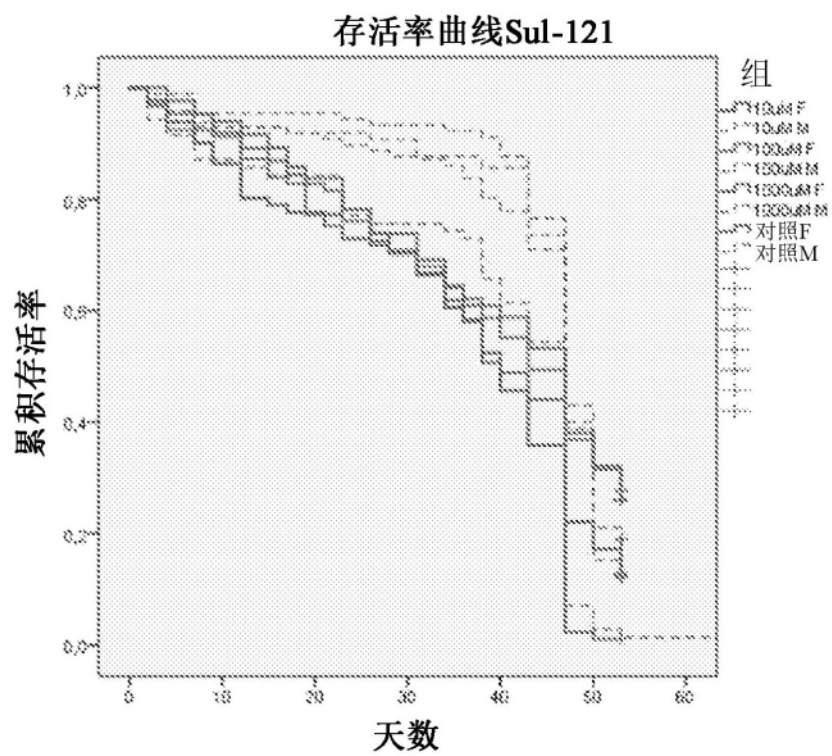
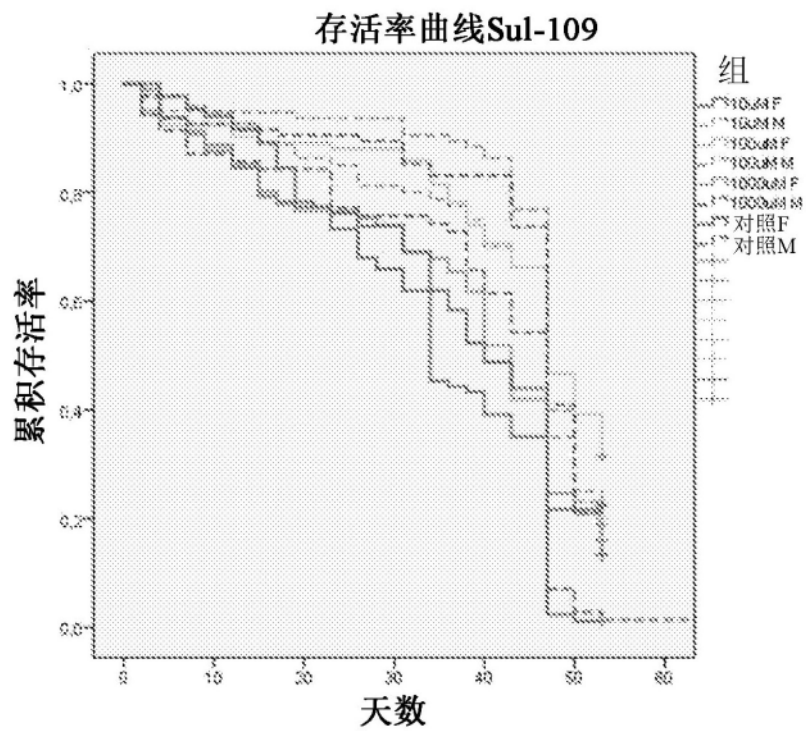
[0142] 总之,通过来自Erccl缺陷型小鼠模型的分离的组织中的EDHF拯救,用SUL138进行慢性处理使得血管功能得到全面保护。

[0143] 此外,在Ercc1缺陷型小鼠模型中,用SUL138进行慢性处理也使得肾功能得到保护。

[0144] 迄今为止,只有饮食限制能够改善Ercc1缺陷型加速衰老的小鼠模型的血管舒缩功能(Wu等人,2017,《CI科学(CI Sci)》)。与其它药物在内皮功能障碍模型中的作用相反,SUL138引起持久性DNA损伤累积的减弱,类似于经证实的饮食限制的作用。

[0145] 因此,已参考上文所讨论的特定实施例对本发明进行了描述。应认识到这些实施例易受本领域技术人员所熟知的各种修改和替代形式的影响。

[0146] 在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以对本文所描述的结构和技术进行除上述之外的进一步修改。因此,尽管已经描述了具体实施例,但是这些仅仅是实例,并且不限制本发明的范围。



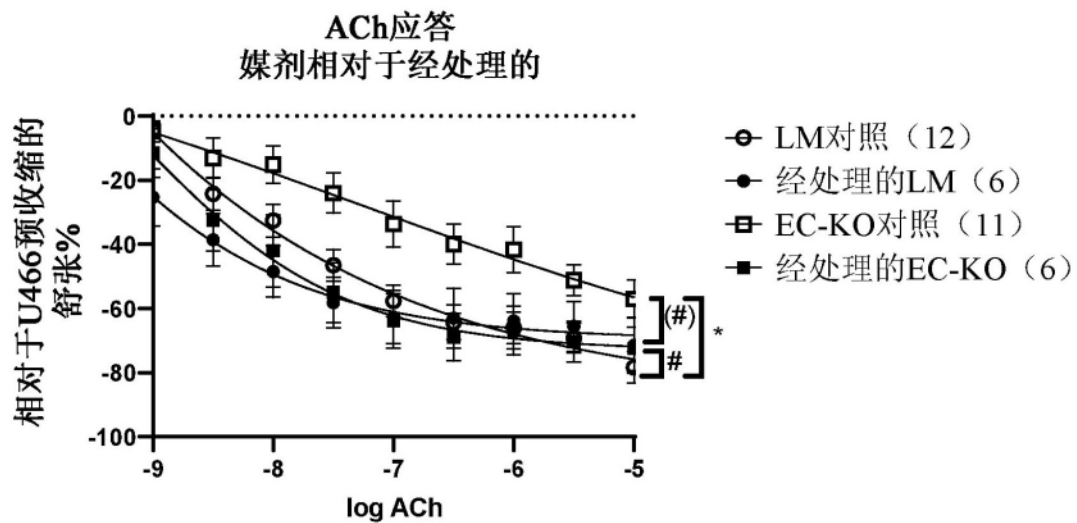


图3

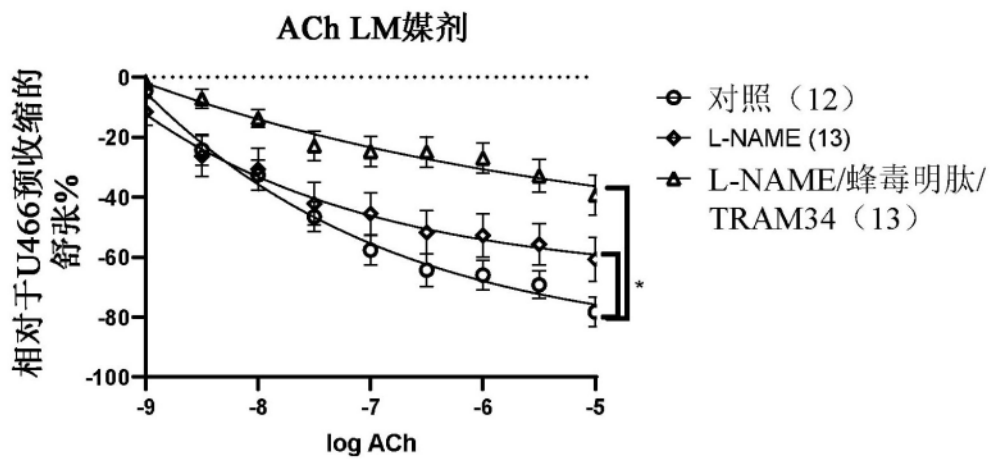


图4

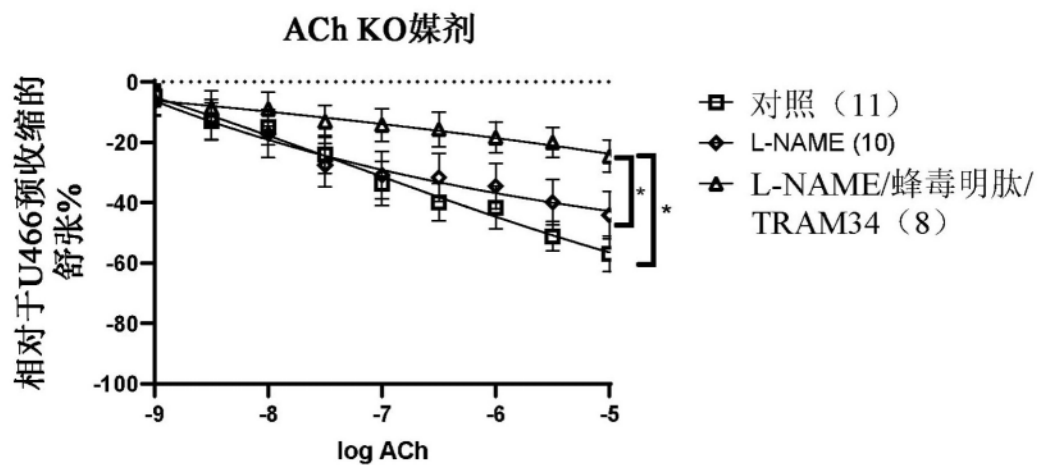


图5

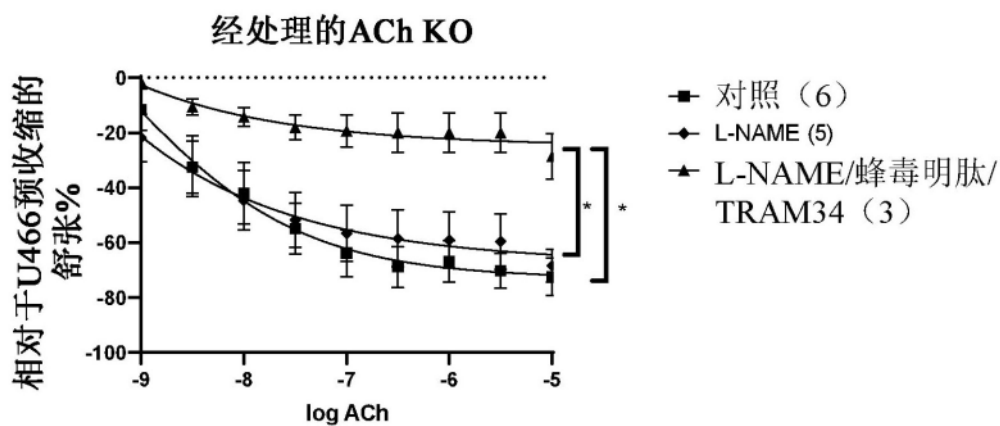


图6

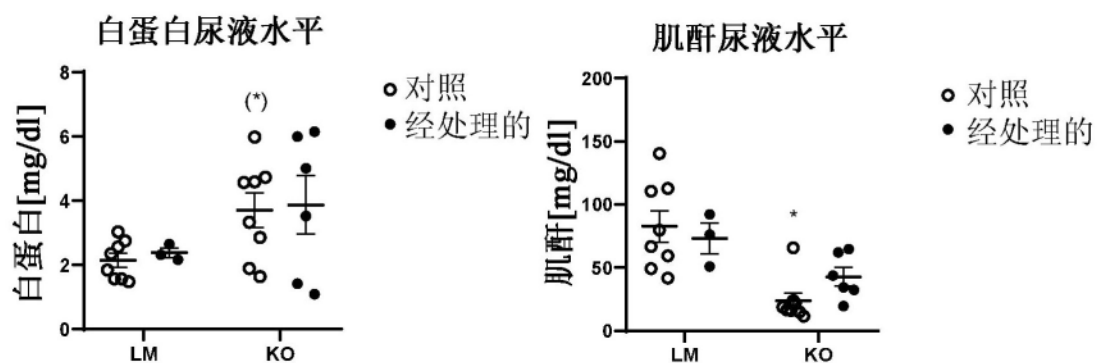


图7

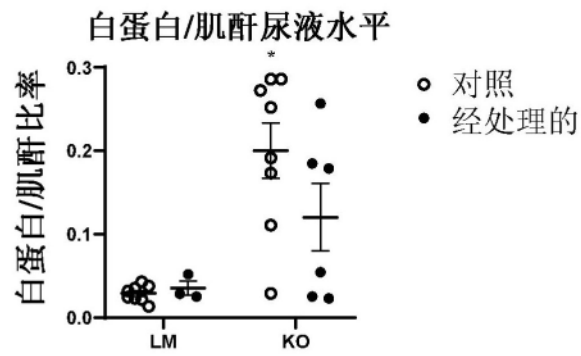


图8

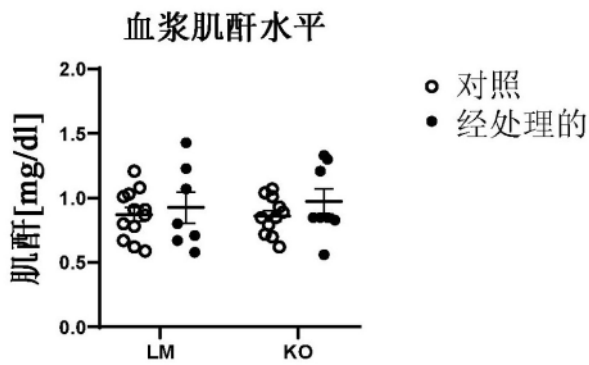


图9

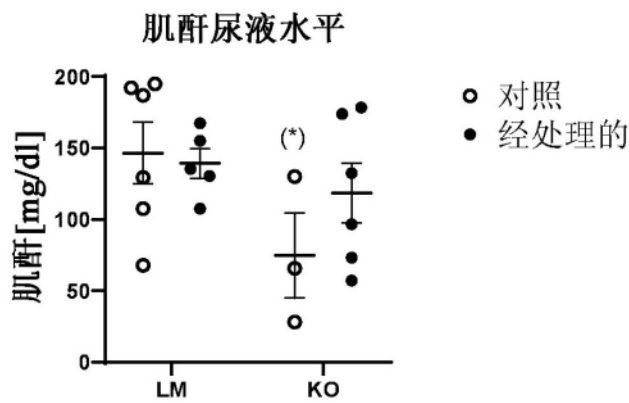


图10