



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102018071551-8 A2



(22) Data do Depósito: 19/10/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 28/04/2020

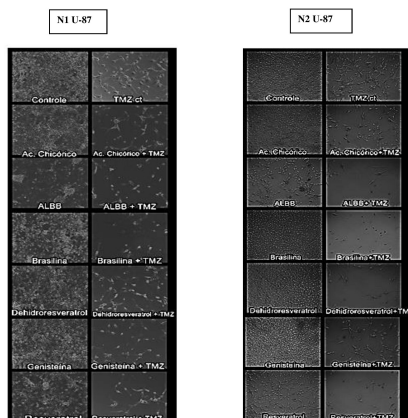
(54) **Título:** COMPOSTOS, USO DE COMPOSTOS NA PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO 7,11B-DIHYDRO-6H-INDENO[2,1-C]CHROMENE-3,6A,9,10-TETROL, SEUS DERIVADOS OU ANÁLOGOS, NEUTROS OU IONIZADOS, PARA PREVENÇÃO E/OU TERAPIA SENOLÍTICA

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/34; A61K 36/48; A61P 27/00; A61P 9/00; A61P 3/00.

(71) **Depositante(es):** UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA - MANTENEDORA DA PUCRS; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.

(72) **Inventor(es):** ANDRÉ ARIGONY SOUTO; PRISCYLLA ANDRADE VOLKART; GIOVANA RAVIZZONI ONZI; GUIDO LENZ.

(57) **Resumo:** A presente invenção descreve os compostos, o uso dos compostos na preparação de uma composição farmacêutica e composição farmacêutica compreendendo os compostos de fórmula A, seus derivados ou análogos, neutros ou ionizados, para prevenção e/ou terapia senolítica. Especificamente, a presente invenção compreende os compostos, o uso dos compostos na preparação de uma composição farmacêutica e composição farmacêutica compreendendo os compostos de fórmula A, seus derivados ou análogos, neutros ou ionizados, para prevenção e/ou terapia senolítica, por meio de eliminação seletiva de células senolíticas.



Relatório Descritivo de Patente de Invenção

COMPOSTOS, USO DE COMPOSTOS NA PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO 7,11B-DIHYDRO-6H-INDENO[2,1-C]CHROMENE-3,6A,9,10-TETROL, SEUS DERIVADOS OU ANÁLOGOS, NEUTROS OU IONIZADOS, PARA PREVENÇÃO E/OU TERAPIA SENOLÍTICA

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção descreve os compostos químicos, uso de compostos químicos na preparação de uma composição farmacêutica e composição farmacêutica para prevenção e/ou terapia senolítica. Mais especificamente, a presente invenção compreende 7,11b-dihydro-6H-indeno[2,1-c]chromene-3,6a,9,10-tetrol, seus derivados ou análogos, neutros ou ionizados, a seguir referidos como compostos de fórmula A, o uso dos compostos de fórmula A na preparação de uma composição farmacêutica e uma composição farmacêutica compreendendo os compostos de fórmula A para prevenção e/ou terapia senolítica, por meio de eliminação seletiva de células senescentes. A presente invenção situa-se nos campos da química, farmácia e medicina.

Antecedentes da Invenção

[0002] A busca na literatura apontou alguns documentos relevantes que serão descritos a seguir.

[0003] O documento intitulado "*Lifespan-extending and stress resistance properties of brazilin from Caesalpinia sappan in Caenorhabditis elegans*" (Kim et al, 2017) apresenta a exposição de nematoides à brasilina em condições normais e em condições de estresse, resultando em melhoria de qualidade de saúde e qualidade de vida sob a ótica dos parâmetros avaliados (efeitos de estresses térmicos, oxidativos, osmóticos, elevação de atividade de superóxido

dismutases (SOD) e diminuição de acúmulo de espécies reativas de oxigênio). Contudo, a presente invenção difere tanto porque a brasilina utilizada na invenção é de origem sintética, quanto porque Kim et al, 2017 não descrevem o uso da brasilina para eliminação seletiva de células senescentes por inibição e/ou ativação da via SCAPs e para o tratamento de distúrbios relacionados ao envelhecimento. Kim et al, 2017 também não avaliaram os marcadores relacionados ao princípio da senescência, como níveis de Beta-galactosidase, FOXO3A, p21, p16, p53 ou apoptose. Além disto, do ponto de vista de qualidade de vida, existem várias moléculas naturais que revelam atividade similar (Cătană et al, 2018), não sendo possível supor, somente por esta razão, que essas moléculas possuam atividade senolítica como na presente invenção.

[0004] O documento intitulado “*Brazilin Induces Apoptosis and G2/M Arrest via Inactivation of Histone Deacetylase in Multiple Myeloma U266 Cells*” (Kim et al, 2012) apresenta o uso de brasilina no tratamento de câncer, mais especificamente de mieloma múltiplo e antecipa o conceito da ação reguladora de apoptose do composto em células U266 (mieloma múltiplo) e a ativação de p21 no ciclo celular. Contudo, a presente invenção difere pelo fato de que reivindica o uso da brasilina para eliminação seletiva de células senescentes por inibição e/ou ativação da via SCAPs e não atividade anti-câncer aplicada a mieloma múltiplo, conforme vários mecanismos estudados previamente em produtos naturais para esta atividade (Kim e Kim, 2018), bem como descreve aplicação para tratamento de distúrbios relacionados à senescência celular.

[0005] O documento intitulado “*Brazilin induces FOXO3A-dependent autophagic cell death by disturbing calcium homeostasis in osteosarcoma cells*” (Kang et al 2018) apresenta o uso de brasilina no tratamento de câncer, mais especificamente de osteossarcoma e antecipa o conceito da ação de autofagia mediada por FOXO3A em células MG-63. Contudo, a presente invenção difere pelo fato de que o documento não descreve o uso da brasilina para eliminação seletiva de células senescentes por inibição e/ou ativação da via SCAPs e seu efeito no tratamento de distúrbios relacionados ao envelhecimento, e sim para

atividade anti-câncer, conforme vários mecanismos estudados previamente em produtos naturais para esta atividade, como por exemplo, mostrado por Kim e Kim, 2018. Kang et al tampouco descrevem o uso da brasilina para o tratamento de distúrbios relacionados à senescência celular.

[0006] O documento intitulado “*Brazilin Limits Inflammatory Responses through Induction of Prosurvival Autophagy in Rheumatoid Fibroblast-Like Synoviocytes*” (Lee et al, 2015) descreve a ação anti-inflamatória e pró-apoptótica da brasilina, propondo a sua utilização para tratamento de artrite reumatoide. Reforça também a ativação de mecanismos de autofagia e restauração de células contra citotoxicidade apenas em células nesta condição, não acionando este mecanismo em células controle (saudáveis). Como diferencial frente a este estudo, a presente invenção descreve o uso da brasilina para eliminação seletiva de células senescentes por inibição e/ou ativação da via SCAPs, revela somente a atividade anti-inflamatória da brasilina, como também demonstrado por Macha et al, 2015. Lee et al, 2015 também não descreve o tratamento de distúrbios relacionados à senescência celular.

[0007] O documento intitulado “*Inhibitory Effects of Brazilin on the Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration Induced by PDGF-BB*” (Guo et al, 2013) descreve a ação anti-proliferativa da brasilina, propondo a sua utilização para tratamento de doenças vasculares. Contudo, Guo et al não descrevem o uso da brasilina para eliminação seletiva de células senescentes por inibição e/ou ativação da via SCAPs, revelando apenas um mecanismo relacionado com aterosclerose (VSMC) sendo que, a literatura também apresenta vários exemplares de extratos de plantas com este efeito, como por exemplo a erva *Ziziphus numulária* (Fardoun et al, 2017).

[0008] O documento KR 20130057514 descreve o uso da brasilina como aditivo alimentar, promovendo inibição de apoptose, prevenindo e tratando condições associadas à radiação UV, como danos e envelhecimento da pele. Contudo, o documento não descreve o uso da brasilina para eliminação seletiva de células senescentes por inibição e/ou ativação da via SCAPs, bem como sua

atividade senolítica; revela somente a atividade de foto-proteção para evitar o envelhecimento da pele, assim como outras moléculas naturais também promovem (Dunaway et al, 2018).

[0009] O documento intitulado “*Brazilin Inhibits Growth and Induces Apoptosis in Human Glioblastoma Cells*” (Lee et al, 2013) descreve a ação de sensibilização de células do câncer, mais especificamente a linhagem de Glioblastoma multiforme U87, levando-as à apoptose. Este documento descreve a experimentação da brasilina na mesma linhagem celular utilizada na presente invenção, contudo, neste estudo a brasilina não é usada para eliminação seletiva de células senescentes por inibição e/ou ativação da via SCAPs como proposto e sim para sua atividade anti-câncer, conforme vários mecanismos estudados previamente em produtos naturais para esta atividade (Kim e Kim, 2018).

[0010] O documento WO 2018094495 descreve o uso das espécies *Casearia sylvestris* e/ou *Hymenaea courbaril* em composições anti-senescência. Menciona também mecanismos de modulação dos marcadores Beta-galactosidase, p21 e p16. Contudo, o documento não descreve o uso de dito composto, tampouco menciona a eliminação seletiva das células senescentes por inibição e/ou ativação da via SCAPs. Revela que extrato das plantas de *Casearia sylvestris* tem atividade anti-senescência sem revelar quais são as estruturas químicas especificamente para as referidas composições cosméticas.

[0011] O documento EP 3330274 descreve o uso dos compostos de fórmula “I”, “Ia” e seus sais farmacologicamente aceitáveis. Assim como na estrutura química da Brasilina, os compostos apresentam anéis benzênicos que fazem parte de um “esqueleto” principal, podendo eventualmente assumir outras identidades, através de estruturas químicas possibilitadas pela fórmula Markush e pelos diferentes radicais previstos e reivindicados. Adicionalmente, o documento apresenta um método de tratamento e/ou prevenção de doenças relacionadas à senescência e condições de saúde e também descreve a relação da senescência com apoptose, atividade de Beta-galactosidase e níveis de marcadores de senescência. Contudo, a presente invenção difere do documento

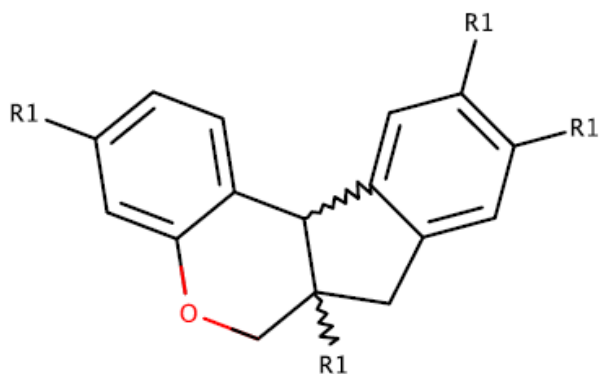
pelo fato de que se observa claramente que a estrutura “I” tem três anéis benzênicos ligados por uma dupla ligação sem orientação espacial definida, o que não acontece com a brasilina e, portanto, o documento não descreve o esqueleto do composto Brasilina especificamente, e tampouco o relaciona para tratamento destas condições.

[0012] Dessa forma, conforme antecedentes apontados, a pesquisa no desenvolvimento de fármacos senolíticos é uma tendência na medicina atual (de Keizer, 2017), e, portanto, o desenvolvimento e a verificação de novas terapias senolíticas tornaram-se um esforço importante para aliviar os sintomas de fragilidade senil e ampliar a expectativa de vida da população.

[0013] Do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção no estado da técnica, em especial, seu uso para o tratamento de distúrbios relacionados ao envelhecimento por meio de eliminação seletiva de células senscentes, por inibição e/ou ativação de proteínas relacionadas a via SCAPs.

Sumário da Invenção

[0014] Em um aspecto, a presente invenção proporciona compostos de fórmula A,



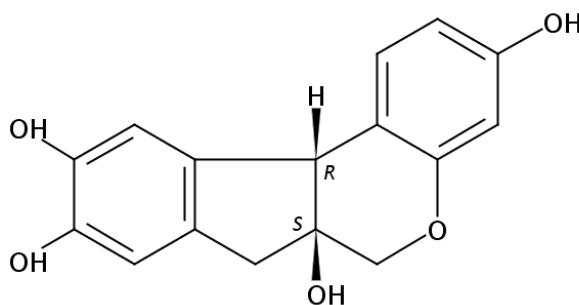
Fórmula A

seus derivados ou análogos, neutros ou ionizados, em que R1 e R2 são independentemente escolhidos e, sem estereoquímica definida, dentre:

R1 = O, O-R2, S-R2, N-(R2)₂, Cl, Br, F ou H;

R2 = CH₃, CH₂CH₃, COCH₃ ou H.

[0016] Em uma realização preferencial, o composto da presente invenção é o de fórmula A, sendo R1=OH, conforme fórmula B:



Fórmula B

[0017] Em uma realização, os compostos da presente invenção podem ser utilizados isoladamente ou em combinação, sendo preferencialmente isolados.

[0018] Em uma realização, os compostos da presente invenção podem ser utilizados para prevenção e/ou terapia senolítica, sendo uma realização preferencial para terapia senolítica.

[0019] Em uma realização, os compostos da presente invenção são para prevenção e/ou terapia senolítica, preferencialmente por meio de eliminação seletiva de células senescentes, pela inibição e/ou ativação da via SCAPs, envolvendo família de proteínas B-galactosidase, BCL-2, BCL-XL, PI3Kδ, AKT, ROS protetivas e/ou metabólicas, MDM2, p53, p21, p16, FOXO3, serpine, Ephrins, seus receptores, tirosina quinases, HIF-1α, e/ou HSP-90.

[0020] Em uma realização preferencial, os compostos da presente invenção são para prevenção e/ou terapia do grupo de distúrbios fisiológicos consistindo de: SASP, fibrose pulmonar idiopática, doença arterial coronariana, infarto, alterações nos batimentos cardíacos, arritmias, parada cardíaca, doenças das válvulas cardíacas, cardiomiopatias, pericardite, disfunções da aorta (síndrome de Marfan), doenças vasculares, angina, aneurisma da aorta

abdominal, infarto agudo do miocárdio, doença vascular periférica, endocardite, insuficiência cardíaca, miocardite, tumores no coração, hiporeatividade vascular e calcificação, aterosclerose, neurodegeneração, redução de inflamação crônica, osteoartrite, degeneração macular associada à idade (DMRI), catarata, doença diabética dos olhos, glaucoma, olhos secos, baixa visão, doença de obstrução pulmonar crônica, diabetes mellitus, pâncreas diabético, degeneração do disco vertebral, dano induzido por radiação, cegueira, catarata, insuficiência renal, esteatose hepática, fragilidade, perda de resistência física e capacidade de recuperação de estresses.

[0021] Em um segundo aspecto, a presente invenção proporciona o uso de compostos na preparação de uma composição farmacêutica conforme fórmula A, sendo:

R1 = O, O-R2, S-R2, N-(R2)₂, Cl, Br, F ou H;

R2 = CH₃, CH₂CH₃, COCH₃ ou H.

[0022] Em uma realização preferencial, o uso do composto na preparação de uma composição farmacêutica da presente invenção é o de fórmula A, sendo R1=OH, conforme fórmula B.

[0023] Em uma realização preferencial, os compostos da presente invenção são utilizados na preparação de uma composição farmacêutica, isoladamente ou em combinação, sendo o uso na preparação da composição farmacêutica preferencialmente isolados.

[0024] Em uma realização, os compostos da presente invenção são usados na preparação de uma composição farmacêutica para prevenção e/ou terapia senolítica, por meio de eliminação seletiva de células senescentes.

[0025] Em uma realização preferencial do uso dos compostos na preparação da composição farmacêutica da presente invenção, a eliminação seletiva de células senescentes é pela inibição e/ou ativação da via SCAPs, envolvendo família de proteínas B-galactosidase, BCL-2, BCL-XL, PI3K δ , AKT, ROS protetivas e/ou metabólicas, MDM2, p53, p21, p16, FOXO3, serpine, Ephrins, seus receptores, tirosina quinases, HIF-1 α , e/ou HSP-90.

[0026] Em uma realização preferencial o uso dos compostos da presente invenção é na preparação da composição farmacêutica para prevenção e/ou terapia do grupo de desordens fisiológicas consistindo de: SASP, fibrose pulmonar idiopática, doença arterial coronariana, infarto, alterações nos batimentos cardíacos, arritmias, parada cardíaca, doenças das válvulas cardíacas, cardiomiopatias, pericardite, disfunções da aorta (síndrome de Marfan), doenças vasculares, angina, aneurisma da aorta abdominal, infarto agudo do miocárdio, doença vascular periférica, endocardite, insuficiência cardíaca, miocardite, tumores no coração, hiporeatividade vascular e calcificação, aterosclerose, neurodegeneração, redução de inflamação crônica, osteoartrite, degeneração macular associada à idade (DMRI), catarata, doença diabética dos olhos, glaucoma, olhos secos, baixa visão, doença de obstrução pulmonar crônica, diabetes mellitus, pâncreas diabético, degeneração do disco vertebral, dano induzido por radiação, cegueira, catarata, insuficiência renal, esteatose hepática, fragilidade, perda de resistência física e capacidade de recuperação de estresses.

[0027] Em um terceiro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo compostos de fórmula A, sendo:

$R1 = O, O-R2, S-R2, N-(R2)_2, Cl, Br, F \text{ ou } H;$

$R2 = CH_3, CH_2CH_3, COCH_3 \text{ ou } H;$

e veículos farmacêuticamente aceitáveis.

[0028] Em uma realização preferencial, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo o composto de fórmula A, sendo $R1=OH$, conforme fórmula B e veículos farmacêuticamente aceitáveis.

[0029] Em uma realização preferencial da composição farmacêutica da presente invenção, o composto de fórmula B está numa faixa de concentração de $1\mu M$ a $100mM$.

[0030] Em uma realização preferencial, a composição farmacêutica é para prevenção e/ou terapia senolítica, por meio de eliminação seletiva de células senescentes pela eliminação seletiva de células senescentes ser pela inibição

e/ou ativação da via SCAPs, envolvendo família de proteínas B-galactosidase, BCL-2, BCL-XL, PI3K δ , AKT, ROS protetivas e/ou metabólicas, MDM2, p53, p21, p16, FOXO3, serpine, Ephrins, seus receptores, tirosina quinases, HIF-1 α , e/ou HSP-90.

[0031] Em uma realização preferencial, a composição farmacêutica é para prevenção e/ou terapia do grupo de desordens fisiológicas consistindo de: SASP, fibrose pulmonar idiopática, doença arterial coronariana, infarto, alterações nos batimentos cardíacos, arritmias, parada cardíaca, doenças das válvulas cardíacas, cardiomiopatias, pericardite, disfunções da aorta (síndrome de Marfan), doenças vasculares, angina, aneurisma da aorta abdominal, infarto agudo do miocárdio, doença vascular periférica, endocardite, insuficiência cardíaca, miocardite, tumores no coração, hiporeatividade vascular e calcificação, aterosclerose, neurodegeneração, redução de inflamação crônica, osteoartrite, degeneração macular associada à idade (DMRI), catarata, doença diabética dos olhos, glaucoma, olhos secos, baixa visão, doença de obstrução pulmonar crônica, diabetes mellitus, pâncreas diabético, degeneração do disco vertebral, dano induzido por radiação, cegueira, catarata, insuficiência renal, esteatose hepática, fragilidade, perda de resistência física e capacidade de recuperação de estresses.

[0032] Estes e outros objetos da invenção serão detalhados de modo suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

Breve Descrição das Figuras

[0033] **Figura 1:** Viabilidade Celular por MTT 72 h em linhagem de Glioblastoma humano U-87 tratada com os compostos ALBB, Brasilina, Genistéina, Ácido Chicórico, Resveratrol e Dehidroresveratrol em relação ao controle não tratado.

[0034] **Figura 2:** Viabilidade Celular pela contagem total de células por citometria de fluxo em linhagem de Glioblastoma humano U-87 tratada com os compostos ALBB, Brasilina, Genistéina, Ácido Chicórico, Resveratrol e

Dehidroresveratrol em relação ao controle não tratado.

[0035] **Figura 3:** Ensaio de atividade de β - galactosidase em linhagem de células de glioblastoma U-87 tratadas com TMZ em relação ao controle não tratado.

[0036] **Figura 4:** Ensaio morfométrico nuclear (NMA) de Células Senescentes de A172-H2B-mCherry e Glioblastoma U-87 em relação ao controle não tratado.

[0037] **Figura 5:** N1- *Population Doubling* para ALBB, Brasilina e Resveratrol.

[0038] **Figura 6:** N2- *Population Doubling* para ALBB, Brasilina e Resveratrol.

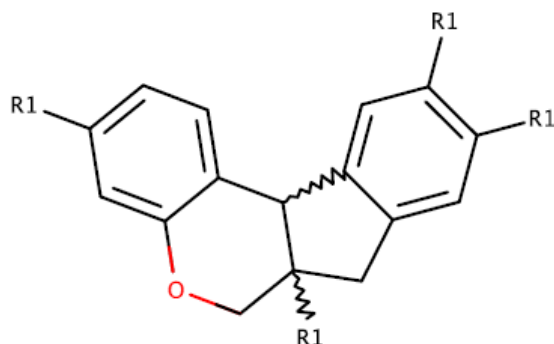
[0039] **Figura 7:** N1 e N2- FSC para ALBB, Brasilina e Resveratrol.

[0040] **Figura 8:** Imagens capturadas por software Image Pro Plus 6 das células tratadas com as seis concentrações dos seis compostos durante 72 horas. Controle: células proliferativas; TMZ ct: células senescentes não tratadas com composto; ALBB, Ácido Chicórico, Brasilina, Dehidroresveratrol, Genisteína e Resveratrol: células proliferativas tratadas com uma dose de composto; Composto + TMZ: células senescentes tratadas com a mesma dose de cada respectivo composto.

Descrição Detalhada da Invenção

[0041] A presente invenção tem por objetivo propor compostos, uso de compostos na preparação de uma composição farmacêutica e composição farmacêutica compreendendo 7,11b-dihydro-6H-indeno[2,1-c]chromene-3,6a,9,10-tetrol, seus derivados ou análogos, neutros ou ionizados, para prevenção e/ou terapia senolítica.

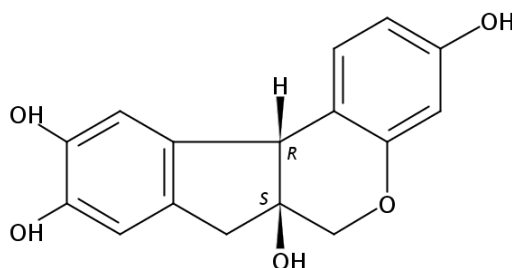
[0042] Desta forma, a presente invenção propõe em um primeiro aspecto compostos conforme Fórmula A,



Fórmula A

seus derivados ou análogos, neutros ou ionizados, em que R1 e R2 são independentemente escolhidos e, sem estereoquímica definida, dentre R1 = O, O-R2, S-R2, N-(R2)2, Cl, Br, F ou H; e R2 = CH3, CH2CH3, COCH3 ou H.

[0043] Em outro aspecto, preferencialmente os compostos são conforme Fórmula B,



Fórmula B

utilizados isoladamente ou em combinação, para prevenção e/ou terapia senolítica, por meio de eliminação seletiva de células senescentes pela inibição e/ou ativação da via SCAPs, envolvendo família de proteínas B-galactosidase, BCL-2, BCL-XL, PI3K δ , AKT, ROS protetivas e/ou metabólicas, MDM2, p53, p21, p16, FOXO3, serpine, Ephrins, seus receptores, tirosina quinases, HIF-1 α , e/ou HSP-90.

[0044] A presente invenção propõe em um segundo aspecto o uso dos compostos para preparação de uma composição farmacêutica compreendendo compostos de Fórmula A, e preferencialmente de Fórmula B. Os compostos são utilizados isoladamente ou em combinação, para prevenção e/ou terapia senolítica. A prevenção e/ou terapia senolítica ocorre por meio de eliminação

seletiva de células senescentes pela inibição e/ou ativação da via SCAPs, envolvendo família de proteínas B-galactosidase, BCL-2, BCL-XL, PI3K δ , AKT, ROS protetivas e/ou metabólicas, MDM2, p53, p21, p16, FOXO3, serpine, Ephrins, seus receptores, tirosina quinases, HIF-1 α , e/ou HSP-90.

[0045] O uso dos compostos para preparação de uma composição farmacêutica é para prevenção e/ou terapia do grupo de desordens fisiológicas consistindo de: SASP, fibrose pulmonar idiopática, doença arterial coronariana, infarto, alterações nos batimentos cardíacos, arritmias, parada cardíaca, doenças das válvulas cardíacas, cardiomiopatias, pericardite, disfunções da aorta (síndrome de Marfan), doenças vasculares, angina, aneurisma da aorta abdominal, infarto agudo do miocárdio, doença vascular periférica, endocardite, insuficiência cardíaca, miocardite, tumores no coração, hiporeatividade vascular e calcificação, aterosclerose, neurodegeneração, redução de inflamação crônica, osteoartrite, degeneração macular associada à idade (DMRI), catarata, doença diabética dos olhos, glaucoma, olhos secos, baixa visão, doença de obstrução pulmonar crônica, diabetes mellitus, pâncreas diabético, degeneração do disco vertebral, dano induzido por radiação, cegueira, catarata, insuficiência renal, esteatose hepática, fragilidade, perda de resistência física e capacidade de recuperação de estresses.

[0046] Por fim, a presente invenção propõe em um terceiro aspecto uma composição farmacêutica compreendendo compostos de Fórmula A, e preferencialmente compostos de Fórmula B, e veículos farmacêuticamente aceitáveis para prevenção e/ou terapia senolítica, em que o composto de fórmula B está numa faixa de concentração de 1 μ M a 100mM.

[0047] No desenvolvimento da presente invenção, levou-se em consideração alguns conhecimentos do estado da arte em relação a outros compostos senolíticos e aos conceitos já estabelecidos de que as células senescentes dependem de vias pró-sobrevivência para se defenderem dos efeitos pró-apoptóticos de citocinas e outras moléculas no fenótipo secretor associado à senescência (SASP). Esses conhecimentos já foram confirmados

por abordagens bioinformáticas com base nos perfis de expressão de níveis de RNA e proteínas. Cinco vias antiapoptóticas, dos Caminhos Antiapoptóticos de Células Senescentes (SCAPs) já foram identificadas por Kirkland et al., 2017. Com base nisto, a fim de testar a atividade senolítica dos presentes compostos, as diferentes famílias de proteínas envolvidas na via dos SCAPs foram selecionadas para delinear e conduzir diferentes ensaios para confirmação de rotas e caminhos específicos relacionados à senescência e à eliminação seletiva de células senescentes frente aos compostos avaliados. Os mecanismos de ação se dão preliminarmente por meio de inibição e/ou ativação da via SCAPs, envolvendo principalmente família de proteínas, B-galactosidase, BCL-2, BCL-XL, PI3K δ , AKT, ROS protetivas e/ou metabólicas, MDM2, p53, p21, p16, FOXO3, serpine, Ephrins, seus receptores, tirosina quinases, HIF-1 α , e/ou HSP-90, contudo, não limitadas a estas.

[0048] Assim, os seis compostos da invenção tiveram sua atividade senolítica testada por meio de diferentes ensaios de triagens e validações sobre seus efeitos terapêuticos: ALBB - 4-[(E)-2-(3-Methoxyphenyl)ethenyl]phenol (PubChem CID: 5930975), ácido Chicórico (2R,3R)-2,3-bis[[E)-3-(3,4 dihydroxyphenyl)prop-2enyl]oxy]butanedioic acid (PubChem CID: 5281764), resveratrol - 3,4',5 -Trihydroxystilbene (PubChem CID: 445154), dehidroresveratrol - 5-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]benzene-1,3-diol (PubChem CID: 185914), geisteína - 4',5,7-Trihydroxyisoflavone (PubChem CID: 5280961) e brasilina - 7,11b-dihydro-6Hindeno[2,1-c]chromene-3,6a,9,10-tetrol (PubChem CID: 222515). Para todas as análises realizadas, os compostos foram adquiridos da Sigma-Aldrich e dissolvidos em DMSO. Todos os seis compostos preliminarmente foram testados em termos de citotoxicidade a fim de definir as concentrações de uso nos respectivos ensaios. Assim, após definição de curva de concentrações letais e dose de concentração inibitória (IC50), duas concentrações abaixo da IC50 foram utilizadas para cada composto. Do ponto de vista toxicológico, não se observou toxicidade para a Brasilina, corroborando com estudos que descreveram que a Brasilina oriunda da espécie *Caesalpinia*

sappan é sabidamente segura em termos toxicológicos. Por exemplo, em ensaios conduzidos em ratos, o extrato aquoso não apresentou toxicidade oral aguda na dose de 5.000 mg/kg ou sub-aguda nas doses de 250, 500 e 1000 mg/kg. Em células de fibroblastos, a concentração de até 500 µg/mL não demonstrou toxicidade durante 24h de incubação. Tampouco causou citotoxicidade abaixo de 300µM em macrófagos murinos RAW264.7 durante 18h de incubação e não alterou a viabilidade celular de fibroblastos dérmicos humanos até 100µM durante 24h de incubação, conforme revisado por Nirmal NP et al, 2015. Sendo assim, na presente invenção optou-se por utilizar a Brasilina numa faixa de concentração ampla, variando de 1µM a 100mM.

[0049] Para indução do modelo experimental de senescência proposto, o quimioterápico temozolomida (TMZ) (Sigma-Aldrich) foi dissolvido em DMSO. Para confirmação de senescência tanto nos experimentos controles quanto nos testes, foi utilizado o kit de β-galactosidase.

[0050] Após definidas as concentrações de uso para cada composto em cada ensaio, foram realizados teste de viabilidade celular e citotoxicidade pelos ensaios MTT e *Population Doubling* (DP) por Citometria de fluxo. A linhagem celular utilizada para os ensaios foi a de glioma humano U-87, obtida da ATCC (American Type Culture Colection). Todos os materiais para cultura celular foram adquiridos da Gibco (Biogen). As células foram cultivadas em meio de cultura DMEM low glicose, suplementado com 10% de SFB (soro bovino fetal; Gibco), 100 UI/mL de penicilina, 100 UI/mL de estreptomicina e 100 µg/mL de fungizona a 37°C e 5% de CO₂ numa incubadora umidificada.

[0051] Para a realização do ensaio MTT, aproximadamente 1x10³ células foram semeadas em microplacas de 96 poços (TPP) e previamente incubadas por 72 horas com os controles ou respectivos tratamentos. Nos tratamentos, as células foram expostas a concentrações crescentes de solução dos seis compostos em quatro diferentes concentrações para cada: Resveratrol, Dehidroresveratrol, ALBB e Brasilina (1µM, 10µM, 25µM, 50µM), Genisteína (0.08µM, 0,8µM, 2.22µM e 4.44µM) e Ácido Chicórico (0.4µM, 4µM, 10µM,

20µM). Após esse período, as células foram incubadas com solução de 5mg/mL de MTT (brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5difeniltetrazólio) durante 3 horas e, após incubação, o MTT foi removido e adicionou-se 50µL de Dimetilsulfóxido (DMSO) a cada poço para solubilizar os cristais de formazan formados. A absorbância das soluções resultantes foi mensurada em leitor de placas (Perkin Elmer), e, por conseguinte, a viabilidade celular foi quantificada pela diferença entre o valor médio de absorbância das amostras e controles, para com a do branco, sendo o resultado obtido para o controle negativo considerado como 100% de células viáveis. Os ensaios foram realizados em duplicata.

[0052] Na **figura 1** podemos ver o comportamento das células da linhagem U-87 em relação às dosagens selecionadas, concluindo que não houve redução na porcentagem de células viáveis diante ao tratamento de 72h. O objetivo era testar uma curva de doses de cada composto para encontrar doses que não eliminassem as células normais. Para os ensaios com todos os seis compostos, a viabilidade celular não apresentou redução quando analisada pelo ensaio MTT na contagem de população total em relação ao controle não tratado, como mostrado na **figura 1**.

[0053] Para confirmar se haveria influência dos tratamentos sobre a viabilidade celular e níveis de citotoxicidade, a análise de duplicação celular foi realizada através do ensaio de *Population Doubling* (DP) por Citometria de Fluxo, conforme já descrito previamente (Silva et al., 2016). As células foram plaqueadas a 2×10^4 células por poço em uma placa de 24 poços, seguidas por tratamentos de duas concentrações para cada um dos seis compostos. Para os compostos Resveratrol e Dehidroresveratrol foram utilizadas as concentrações de 10 e 50µM, para os compostos ALBB e Brasilina 50 e 70µM, para Genisteína 4 e 10µM e para Ácido Chicórico 20 e 50µM. Os testes foram realizados em triplicatas. Após os tratamentos, as células foram analisadas em citômetro de fluxo (**figura 2**). Assim como no ensaio prévio de viabilidade feito por MTT, não foi observada redução aparente na população celular (contagem total) entre as células tratadas e o controle não tratado (**figuras 1 e 2**).

[0054] Para avaliação de indução e verificação de senescência celular, os modelos celulares utilizados foram realizados em culturas de glioma humano U-87 e A172-H2B-mCherry, por tratamento com o quimioterápico temozolomida (TMZ) a fim de testar posteriormente estes dois grupos com as amostras testes (compostos) e controles. Ao realizar indução de senescência, a detecção da atividade de SA- β -gal nas células senescentes (biomarcador para β -galactosidase) foi reproduzida nas duas linhagens celulares (U-87 e A172-H2B-mCherry) para comprovação do método de indução de senescência, em diferentes períodos de tempo, verificado por citometria de fluxo. Após o tratamento de 3h com 100 μ M de TMZ e após 7 dias em cultura pós tratamento, a indução da senescência foi observada por alterações da atividade celular de β -galactosidase, como podemos observar na **Figura 3** os dois gráficos (A1 e A2) de contagem de população celular (eixo y) em relação ao tamanho celular – FSC (eixo x).

[0055] Os ensaios conduzidos nas culturas senescentes e não-senescentes com as amostras testes e controle foram: Ensaio morfométrico nuclear (NMA) com gráfico de contorno para NMA, Detecção da Atividade de SA- β Galactosidase e Análise de *Population Doubling* (PD).

[0056] Para a análise da atividade senolítica dos compostos, as células foram plaqueadas em uma densidade de aproximadamente 7×10^3 células em placas de 12 poços. Após sedimentação por período de 12 a 16h (*overnight*), foram tratadas com TMZ 100 μ M durante 3h, seguido por 2 lavagens e troca de meio. As células então foram mantidas durante 7 dias em cultura. Os mesmos campos foram fotografados no dia 0 (zero) como controles e no dia 7 (sete). Para confirmar a indução de senescência foram realizados os ensaios de NMA e de atividade da SA- β Galactosidase. Foram feitos tratamentos com os seis compostos nas seguintes concentrações: Resveratrol e Dehidroresveratrol 50 μ M, para os compostos ALBB e Brasilina 70 μ M, para Genisteína 4 μ M e para Ácido Chicórico 20 μ M por 72 horas. O crescimento celular em cada poço foi determinado pelo ensaio de *Population Doubling* (PD).

[0057] O ensaio de NMA foi realizado após tratamento com TMZ por 3 horas e conseqüente 7 dias sem droga. As células foram marcadas com Hoescht 33258 (Sigma-Aldrich) e fotografadas em microscópio de fluorescência em aumento de 400x (Zeiss Axiovert 200 M). A análise das imagens e a quantificação dos núcleos foram utilizando o software Image Pro Plus 6.0. Os dados são apresentados como gráfico de área pelo índice de irregularidade nuclear (NII) (Filippi-Chiela et al., 2015). A linhagem U-87 tratada com 100µM de TMZ durante 3 horas e incubadas por 7 dias foi marcada com Hoechst (marcador fluorescente para detecção de núcleo) enquanto a linhagem A172-H2B-mCherry já possui fluorescência nuclear e não precisou de marcação prévia para coleta de imagens. Após coleta, foram analisadas com o software Image Pro Plus 6.0. A **figura 4** apresenta os gráficos dos controles de células não tratadas com TMZ e de células que receberam o quimioterápico onde $NII = \frac{\text{índice de irregularidade nuclear}}{\text{área dos núcleos}}$.

[0058] A detecção da atividade de SA-β-gal foi reproduzida nas linhagens celulares em diferentes períodos de tempo (após 3 horas de tratamento com TMZ e após 7 dias em cultura) depois de submetê-las a TMZ com e sem os compostos. A indução da senescência foi observada por alterações morfológicas detectáveis sob microscopia de luz e observando a atividade celular da β-galactosidase. Utilizando-se o kit Fluorescein Di-β-D-Galactopyranoside (FDG), o ensaio de β-galactosidase foi realizado de acordo com Yang and Hu et al., (2004) e os dados foram coletados por citometria de fluxo. A análise de *Population Doubling* (PD) foi realizada após os tratamentos com uma concentração sub-letal para cada composto, por citometria de fluxo das células. As células foram plaqueadas em densidade de aproximadamente 7×10^3 células por poço. Os mesmos campos foram fotografados no dia 0 como controles e no dia 7. As imagens obtidas foram visíveis com fluorescência verde. Depois, a área nuclear da célula foi determinada usando o software Image Pro Plus 6.0. Os tratamentos foram realizados por 72 horas, 7 dias após as 3 horas de exposição de TMZ. As concentrações utilizadas foram de 50µM para os compostos

Dehidroresveratrol e Resveratrol, 70µM para os compostos ALBB e Brasilina, 4µM para o composto Genisteína e 20µM para o composto Ácido Chicórico. Após os tratamentos, as células foram colhidas e analisadas através do citômetro de fluxo. Após confirmação de indução de senescência do modelo utilizado, nova etapa de investigação iniciou-se para determinação da atividade senolítica dos diferentes compostos. Para isso, comparou-se o potencial citotóxico desses compostos entre células normais proliferativas e células senescentes por meio da contagem de células em Citômetro de Fluxo. Foram feitos dois experimentos representativos independentes N1 e N2. As células foram plaqueadas em densidade de aproximadamente $7,5 \times 10^3$ células por poço para o experimento N1 e $8,5 \times 10^3$ células por poço para o N2. Os tratamentos com os compostos foram realizados por 72h, 7 dias após as 3h de exposição de TMZ (como de acordo com o protocolo). Células de glioblastoma humano U-87 foram tratadas (células proliferativas e senescentes) com uma concentração sub-letal selecionada previamente de acordo com os testes de viabilidade celular de cada droga. As concentrações utilizadas foram de 70µM de ALBB e Brasilina e 50µM de Resveratrol. Após os tratamentos, as células foram colhidas e analisadas através do Citômetro de Fluxo. Os resultados são observados na **figura 5** (N1) e na **figura 6** (N2). O gráfico mostra a relação entre proliferação das células tratadas com os compostos sozinhos (ct+composto), TMZ+compostos (tmz+composto) e o controle não tratado e não senescente (Ct) (controle considerado como valor 1). Todos os três compostos nos grupos de células proliferativas, ou seja, não senescentes (ct + composto), obtiveram números maiores de PD. Essa informação sugere que as células desses grupos continuam proliferando em relação ao controle (**Figuras 5 e 6**).

[0059] No entanto, quando as células senescentes (tmz+composto) foram expostas às mesmas concentrações dos mesmos compostos, notamos uma diminuição considerável na contagem celular em relação ao controle tratado apenas com os compostos (ct+composto). Esse resultado indica que houve diminuição de número de células senescentes frente às concentrações sub-letais

dos compostos. Além disso, podemos destacar sobre uma notória diminuição de contagem também em relação ao controle de células não tratadas e proliferativas (eixo x- 0 de parâmetro de contagem). Dentre os compostos utilizados, o mais eficaz quanto à eliminação do grupo de células senescentes (tmz+composto), foi o composto Brasilina. Resveratrol e ALBB também apresentam distinta ação nas células senescentes de acordo com os gráficos N1 e N2 (**figuras 5 e 6**).

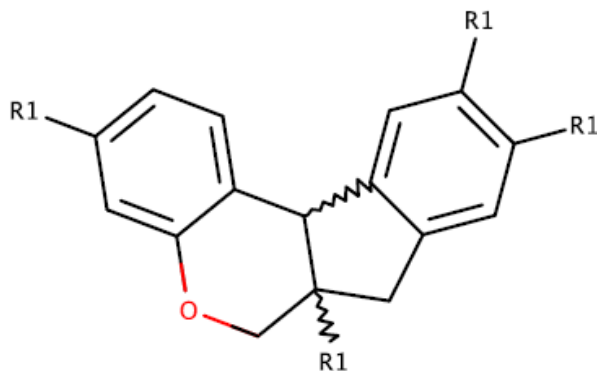
[0060] Foram feitos ainda gráficos de contagem celular (eixo y) versus tamanho celular (FSC) (eixo x) para a determinação de células senescentes que restaram após o tratamento com os compostos (**Figura 7**). Os gráficos especificam tamanho de célula (eixo x) versus contagem celular (eixo y). Os parâmetros avaliados são controle (células não tratadas e proliferativas- control), controle senescente (tmz: células senescentes não tratadas), controle dos compostos (ct_composto: células proliferativas tratadas com as respectivas doses de cada composto) e células senescentes tratadas (tmz_composto- células senescentes tratadas com a mesma dose de cada composto). Podemos notar que quanto mais alto e estreito é o pico (maior contagem e menor tamanho de célula), mais a célula possui morfologia não senescente e quanto mais largo é o pico (maior deslocamento para a direita - tamanho de célula), maior é o tamanho celular indicando morfologia característica de células senescentes. Podemos observar também que para o composto Brasilina (tmz_braz) uma notória diminuição da população de células senescentes (menor contagem e menor deslocamento para a direita), o que não foi observado para os compostos ALBB (tmz_albb) e Resveratrol (tmz_resv), conforme verificado pela contagem celular e FSC. Tendo um maior valor para o parâmetro de FSC, temos mais células de maior tamanho, ou seja, senescentes, mostrando alto potencial senolítico. Quando as células senescentes (tmz+composto) foram expostas aos compostos anteriormente utilizadas para células não senescentes, observa-se menor capacidade de duplicação de população, ou seja, menor proliferação celular. Esse resultado demonstra diminuição do número de células senescentes frente às concentrações sub-letais dos compostos, demonstrando potencial

senolítico do composto Brasilina. Devido ao conjunto de dados obtidos, o composto com melhor ação (baixa citotoxicidade em relação ao controle e índice de eliminação em população de células senescentes) foi Brasilina.

[0061] Além das contagens por citometria de fluxo e FSC, foram feitas imagens em microscópio de luz invertido para ambos os experimentos N1 e N2. Podemos destacar sobre as imagens capturadas que quando temos células senescentes (tmz: induzidas com TMZ) não tratadas em relação às células proliferativas não tratadas (control: células não senescentes e que não receberam os compostos), as células senescentes apresentam morfologia característica dessas, distintamente maior em relação às células proliferativas (**Figura 8**).

Reivindicações

1. Compostos **caracterizados** pela fórmula A,



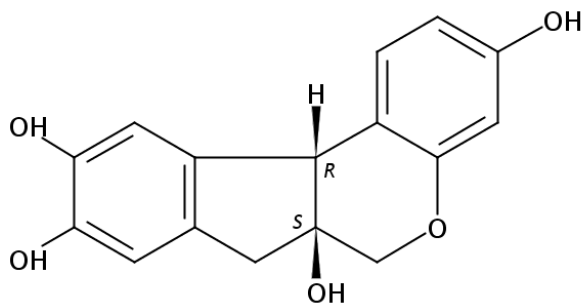
Fórmula A

compreendendo seus derivados ou análogos, neutros ou ionizados, em que R1 e R2 são independentemente escolhidos e, sem estereoquímica definida, dentre:

R1 = O, O-R2, S-R2, N-(R2)₂, Cl, Br, F ou H;

R2 = CH₃, CH₂CH₃, COCH₃ ou H.

2. Compostos, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por R1=OH, conforme fórmula B:



Fórmula B

3. Compostos, de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizados** por serem utilizados isoladamente ou em combinação.

4. Compostos, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizados** por serem utilizados isoladamente.

5. Compostos, de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizados** por serem usados para prevenção e/ou terapia senolítica.

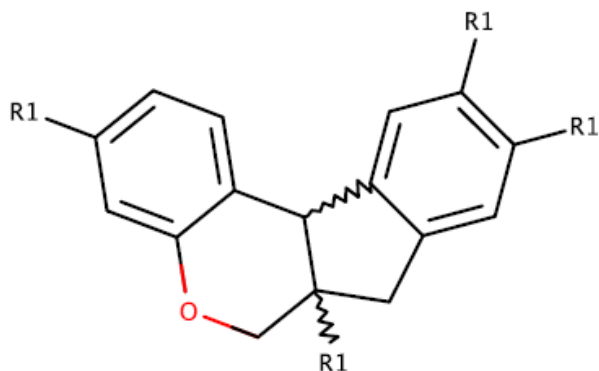
6. Compostos, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizados** por serem usados para terapia senolítica.

7. Compostos, de acordo com reivindicação 5, **caracterizados** pela prevenção e/ou terapia senolítica ser por meio de eliminação seletiva de células senescentes.

8. Compostos, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizados** pela prevenção e/ou terapia senolítica ser por meio de eliminação seletiva de células senescentes por inibição e/ou ativação da via SCAPs, envolvendo família de proteínas B-galactosidase, BCL-2, BCL-XL, PI3K δ , AKT, ROS protetivas e/ou metabólicas, MDM2, p53, p21, p16, FOXO3, serpine, Ephrins, seus receptores, tirosina quinases, HIF-1 α , e/ou HSP-90.

9. Compostos, de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizados** por ser para prevenção e/ou terapia do grupo de desordens fisiológicas consistindo de: SASP, fibrose pulmonar idiopática, doença arterial coronariana, infarto, alterações nos batimentos cardíacos, arritmias, parada cardíaca, doenças das válvulas cardíacas, cardiomiopatias, pericardite, disfunções da aorta (síndrome de Marfan), doenças vasculares, angina, aneurisma da aorta abdominal, infarto agudo do miocárdio, doença vascular periférica, endocardite, insuficiência cardíaca, miocardite, tumores no coração, hiporeatividade vascular e calcificação, aterosclerose, neurodegeneração, redução de inflamação crônica, osteoartrite, degeneração macular associada à idade (DMRI), catarata, doença diabética dos olhos, glaucoma, olhos secos, baixa visão, doença de obstrução pulmonar crônica, diabetes mellitus, pâncreas diabético, degeneração do disco vertebral, dano induzido por radiação, cegueira, catarata, insuficiência renal, esteatose hepática, fragilidade, perda de resistência física e capacidade de recuperação de estresses.

10. Uso de compostos na preparação de uma composição farmacêutica, **caracterizado** pela fórmula A,



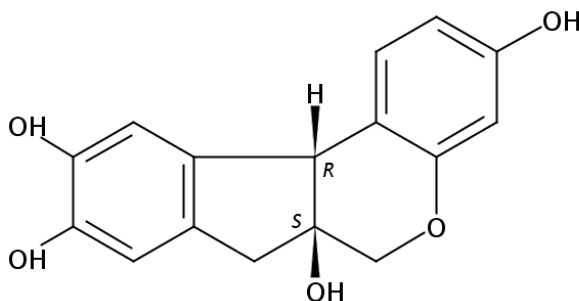
Fórmula A

compreendendo seus derivados ou análogos, neutros ou ionizados, em que R1 e R2 são independentemente escolhidos e, sem estereoquímica definida, dentre:

R1 = O, O-R2, S-R2, N-(R2)₂, Cl, Br, F ou H;

R2 = CH₃, CH₂CH₃, COCH₃ ou H.

11. Uso de compostos na preparação de uma composição farmacêutica, conforme reivindicação 10, **caracterizado** por R1=OH, conforme fórmula B:



Fórmula B

12. Uso dos compostos na preparação de uma composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 10 e 11, **caracterizado** por serem utilizados isoladamente ou em combinação.

13. Uso dos compostos na preparação de uma composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** por serem utilizados isoladamente.

14. Uso dos compostos na preparação de uma composição farmacêutica, conforme reivindicações 10 e 11, **caracterizado** por serem para prevenção e/ou terapia senolítica.

15. Uso dos compostos na preparação de uma composição farmacêutica, conforme reivindicação 14, **caracterizado** por serem para terapia senolítica.

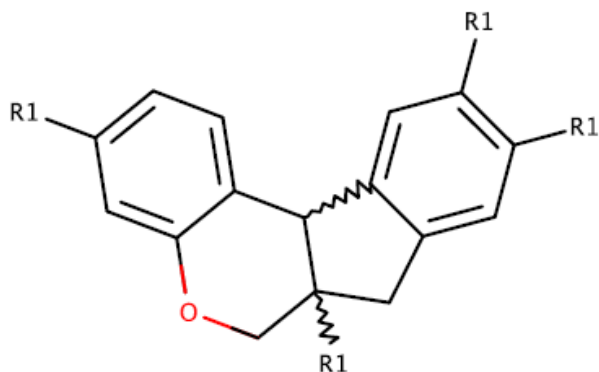
16. Uso dos compostos na preparação de uma composição farmacêutica, conforme reivindicação 14, **caracterizado** pela prevenção e/ou terapia senolítica ser por meio de eliminação seletiva de células senescentes.

17. Uso dos compostos na preparação de uma composição farmacêutica, conforme reivindicação 14, **caracterizado** pela prevenção e/ou terapia senolítica ser por meio de eliminação seletiva de células senescentes por inibição e/ou ativação da via SCAPs, envolvendo família de proteínas B-galactosidase, BCL-2, BCL-XL, PI3K δ , AKT, ROS protetivas e/ou metabólicas, MDM2, p53, p21, p16, FOXO3, serpine, Ephrins, seus receptores, tirosina quinases, HIF-1 α , e/ou HSP-90.

18. Uso dos compostos na preparação de uma composição farmacêutica, conforme reivindicações 10 e 11, **caracterizado** por ser para prevenção e/ou terapia do grupo de desordens fisiológicas consistindo de: SASP, fibrose pulmonar idiopática, doença arterial coronariana, infarto, alterações nos batimentos cardíacos, arritmias, parada cardíaca, doenças das válvulas cardíacas, cardiomiopatias, pericardite, disfunções da aorta (síndrome de Marfan), doenças vasculares, angina, aneurisma da aorta abdominal, infarto agudo do miocárdio, doença vascular periférica, endocardite, insuficiência cardíaca, miocardite, tumores no coração, hiporeatividade vascular e calcificação, aterosclerose, neurodegeneração, redução de inflamação crônica, osteoartrite, degeneração macular associada à idade (DMRI), catarata, doença diabética dos olhos, glaucoma, olhos secos, baixa visão, doença de obstrução pulmonar crônica, diabetes mellitus, pâncreas diabético, degeneração do disco vertebral, dano induzido por radiação, cegueira, catarata, insuficiência renal,

esteatose hepática, fragilidade, perda de resistência física e capacidade de recuperação de estresses.

19. Composição farmacêutica, **caracterizada** por compreender compostos de fórmula A,



Fórmula A

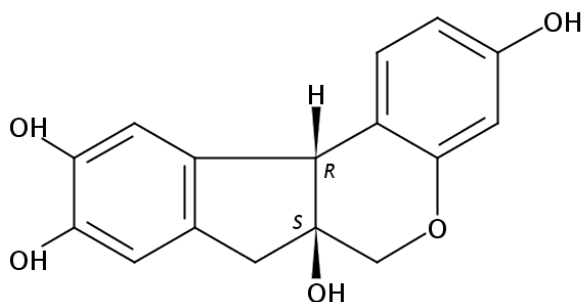
seus derivados ou análogos, neutros ou ionizados, em que R1 e R2 são independentemente escolhidos e, sem estereoquímica definida, dentre:

R1 = O, O-R2, S-R2, N-(R2)₂, Cl, Br, F ou H;

R2 = CH₃, CH₂CH₃, COCH₃ ou H;

e veículos farmacêuticamente aceitáveis.

20. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizada** por R1=OH, conforme fórmula B:



Fórmula B

e veículos farmacêuticamente aceitáveis.

21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizada** pelo composto de fórmula B estar numa faixa de concentração de 1 μ M a 100mM.

22. Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 19 e 20, **caracterizada** por ser para prevenção e/ou terapia senolítica, por meio de eliminação seletiva de células senescentes pela eliminação seletiva de células senescentes ser pela inibição e/ou ativação da via SCAPs, envolvendo família de proteínas B-galactosidase, BCL-2, BCL-XL, PI3K δ , AKT, ROS protetivas e/ou metabólicas, MDM2, p53, p21, p16, FOXO3, serpine, Ephrins, seus receptores, tirosina quinases, HIF-1 α , e/ou HSP-90.

23. Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 19 e 20, caracterizada por ser para prevenção e/ou terapia do grupo de desordens fisiológicas consistindo de: SASP, fibrose pulmonar idiopática, doença arterial coronariana, infarto, alterações nos batimentos cardíacos, arritmias, parada cardíaca, doenças das válvulas cardíacas, cardiomiopatias, pericardite, disfunções da aorta (síndrome de Marfan), doenças vasculares, angina, aneurisma da aorta abdominal, infarto agudo do miocárdio, doença vascular periférica, endocardite, insuficiência cardíaca, miocardite, tumores no coração, hiporeatividade vascular e calcificação, aterosclerose, neurodegeneração, redução de inflamação crônica, osteoartrite, degeneração macular associada à idade (DMRI), catarata, doença diabética dos olhos, glaucoma, olhos secos, baixa visão, doença de obstrução pulmonar crônica, diabetes mellitus, pâncreas diabético, degeneração do disco vertebral, dano induzido por radiação, cegueira, catarata, insuficiência renal, esteatose hepática, fragilidade, perda de resistência física e capacidade de recuperação de estresses.

FIGURAS

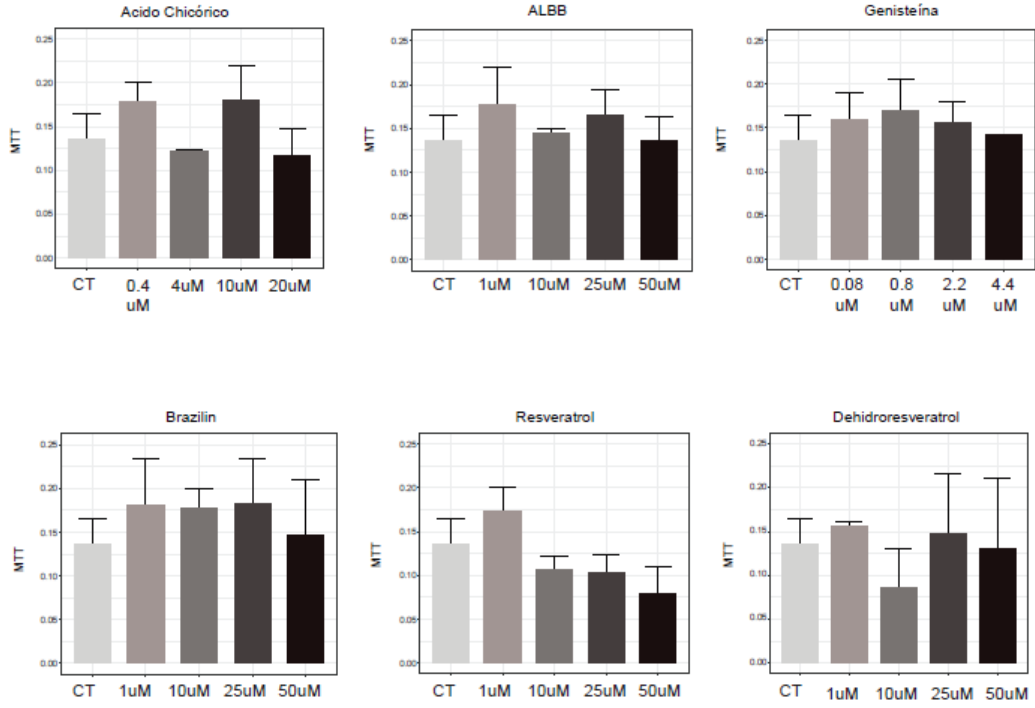


Figura 1

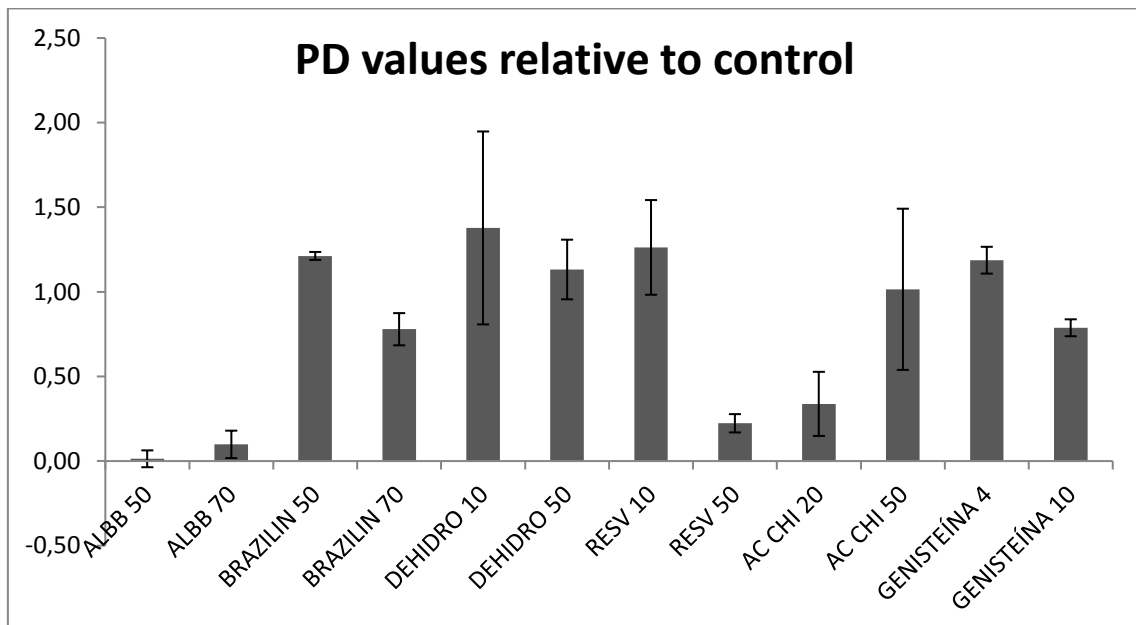
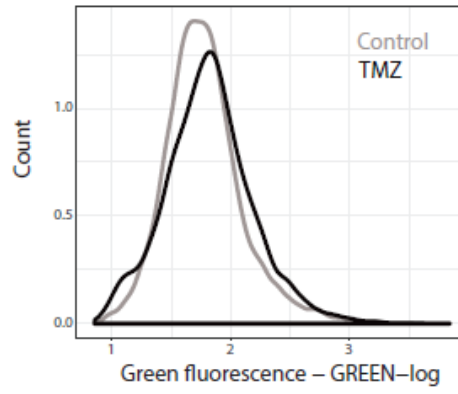
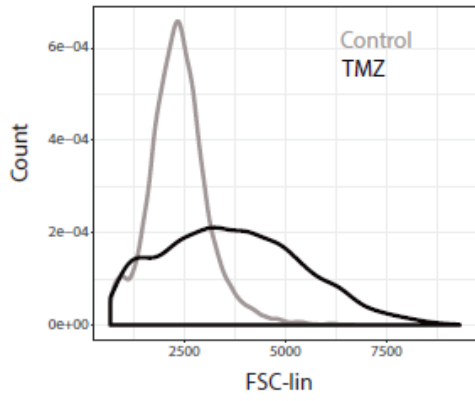


Figura 2

A172-H2B-mCherry



U87

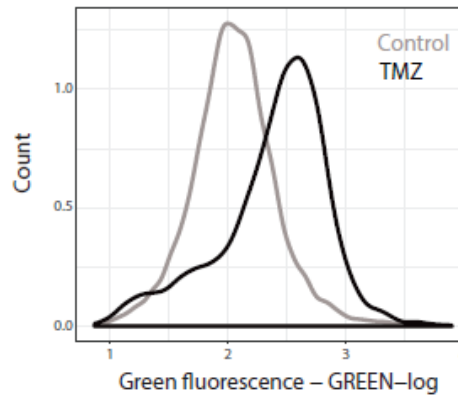
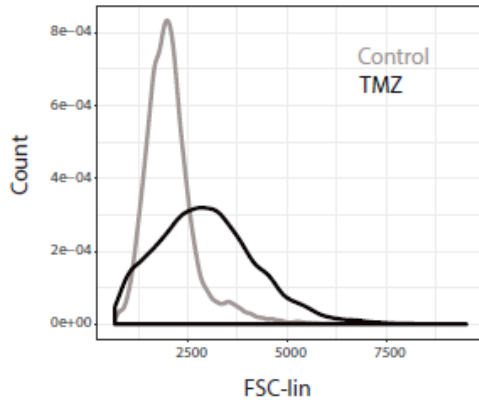


Figura 3

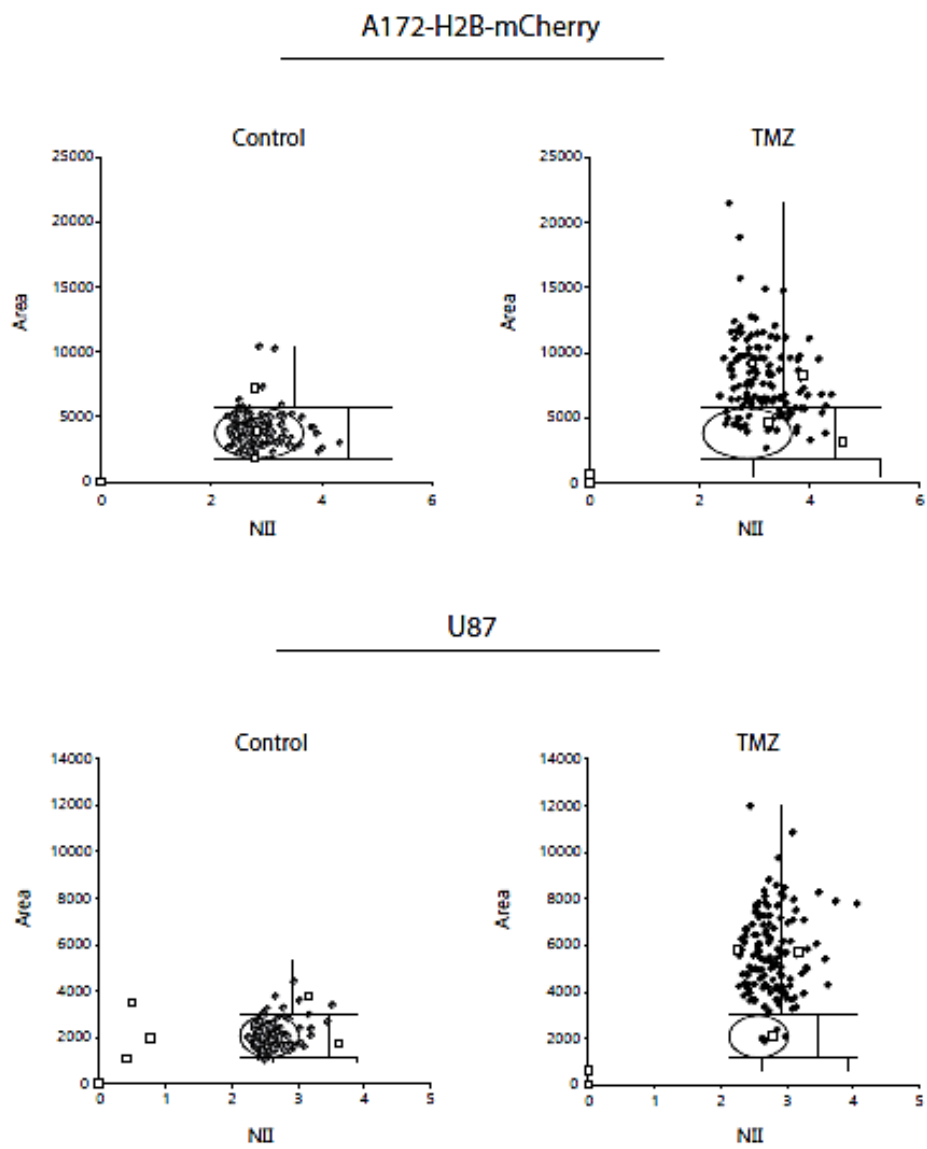


Figura 4

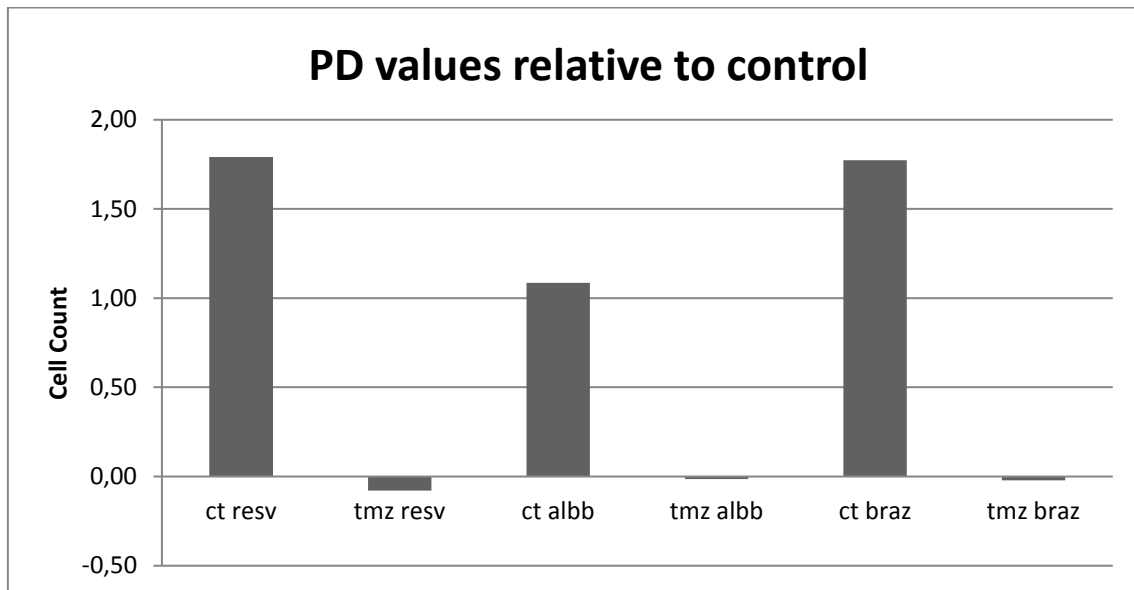


Figura 5

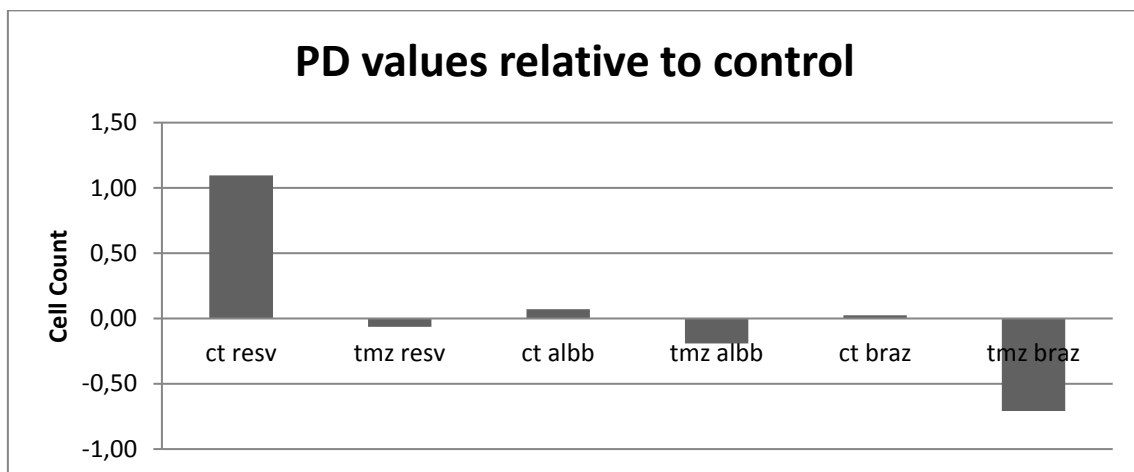


Figura 6

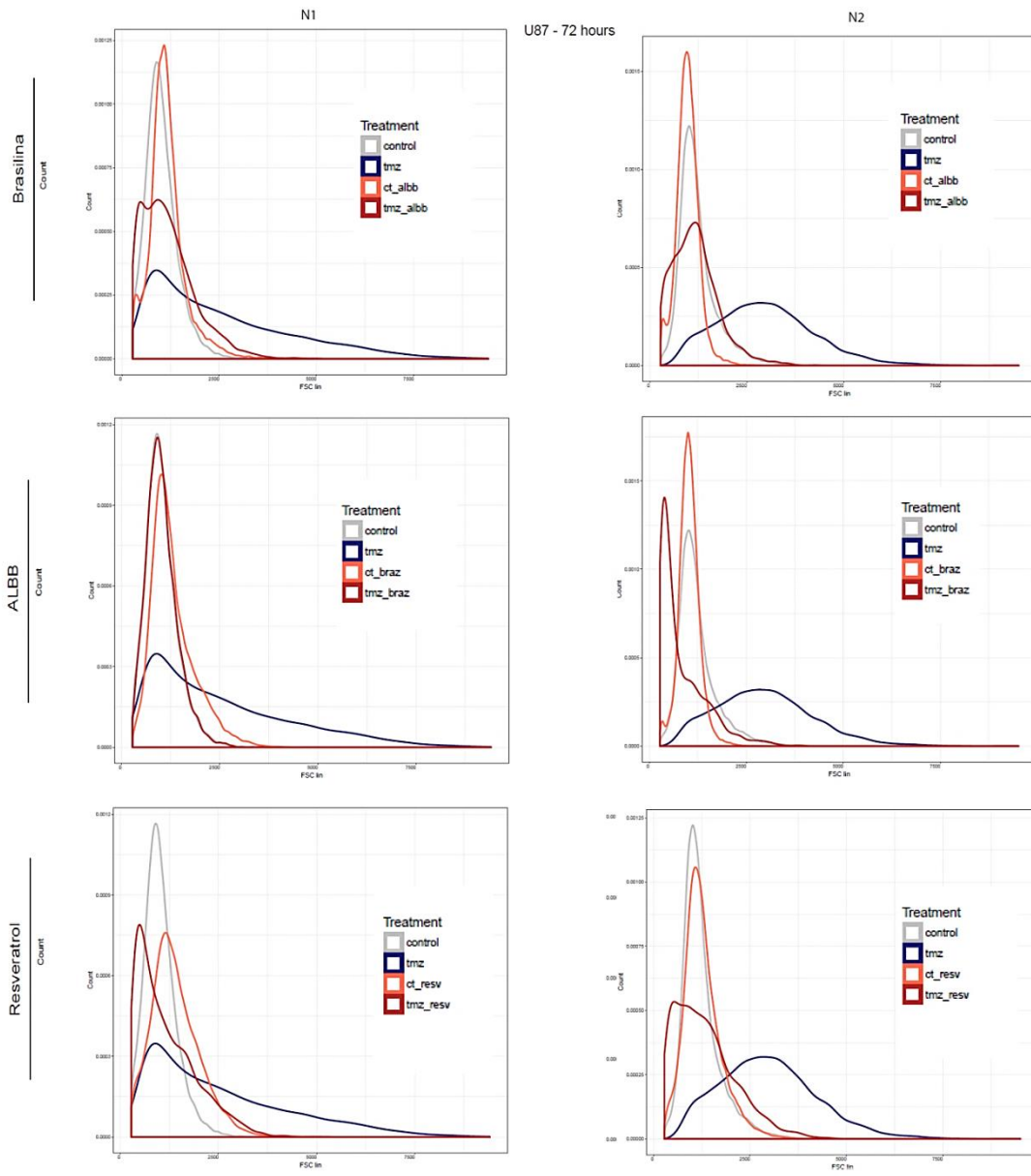


Figura 7

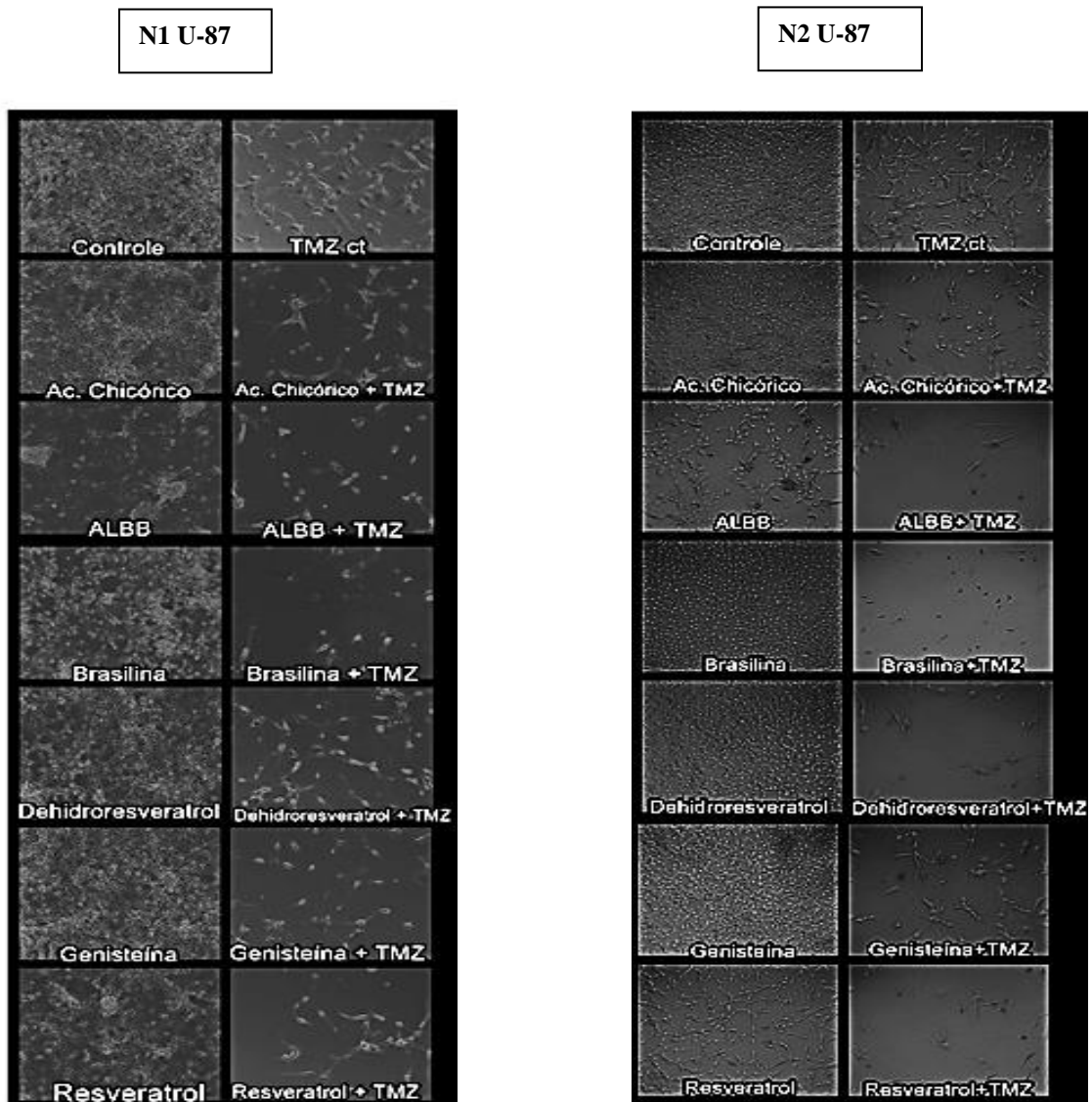
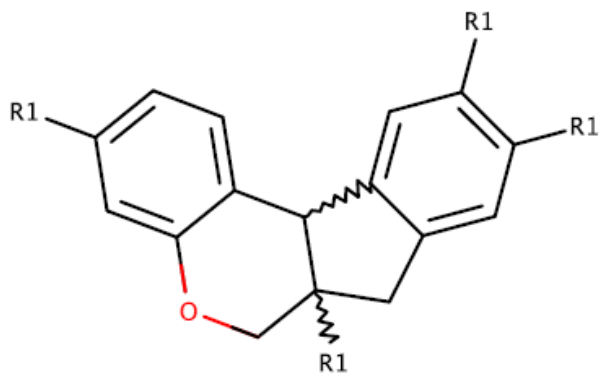


Figura 8

Resumo

COMPOSTOS, USO DE COMPOSTOS NA PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO 7,11B-DIHYDRO-6H-INDENO[2,1-C]CHROMENE-3,6A,9,10-TETROL, SEUS DERIVADOS OU ANÁLOGOS, NEUTROS OU IONIZADOS, PARA PREVENÇÃO E/OU TERAPIA SENOLÍTICA

A presente invenção descreve os compostos, o uso dos compostos na preparação de uma composição farmacêutica e composição farmacêutica compreendendo os compostos de fórmula A, seus derivados ou análogos, neutros ou ionizados, para prevenção e/ou terapia senolítica. Especificamente, a presente invenção compreende os compostos, o uso dos compostos na preparação de uma composição farmacêutica e composição farmacêutica compreendendo os compostos de fórmula A, seus derivados ou análogos, neutros ou ionizados, para prevenção e/ou terapia senolítica, por meio de eliminação seletiva de células senolíticas.



Fórmula A