



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

(21) BR 112019020485-7 A2



(22) Data do Depósito: 03/04/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 12/05/2020

(54) **Título:** AGONISTA PPAR γ PARA TRATAMENTO DE PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/47; A61P 25/28.

(30) **Prioridade Unionista:** 02/04/2018 US 62/651,653; 03/04/2017 US 62/480,838.

(71) **Depositante(es):** COHERUS BIOSCIENCES, INC..

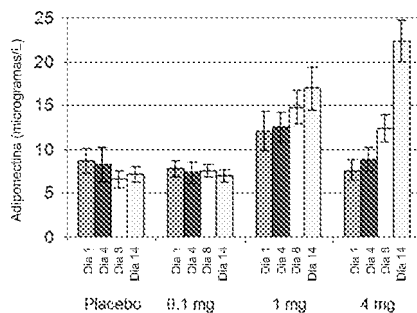
(72) **Inventor(es):** BARBARA FINCK; DAVID E. WEINSTEIN; SARITA K. JAIN.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2018025923 de 03/04/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2018/187350 de 11/10/2018

(85) **Data da Fase Nacional:** 30/09/2019

(57) **Resumo:** A presente invenção refere-se a métodos para tratamento de paralisia supranuclear progressiva ou seus sintomas, com agonistas de PPAR γ e, em particular, o composto de fórmula (I) conhecido como INT131: Fórmula (I). Também são fornecidos métodos de tratamento de um indivíduo que incluem selecionar um indivíduo tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra obtida do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento, e administrar uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ao indivíduo selecionado.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**AGONISTA PPAR γ PARA TRATAMENTO DE PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA**".

REFERÊNCIA CRUZADA A APLICATIVOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica prioridade ao Pedido de Patente Provisório U.S. No. de Série 62/480.838, depositado em 3 de abril de 2017, e Pedido de Patente Provisório U.S. No. de Série 62/651.653, depositado em 2 de abril de 2018; cujos conteúdos de todos são aqui incorporados para referência.

CAMPO DE INVENÇÃO

[0002] A presente invenção refere-se a métodos de tratamento da paralisia supranuclear progressiva. A presente invenção também refere-se, pelo menos em parte, a métodos usando CHS-131 para o tratamento de indivíduos com um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma que foram obtidos da indivíduo (por exemplo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0003] Distúrbios neurológicos podem causar danos permanentes e irreversíveis que podem afetar a qualidade de vida de um paciente, como fala, habilidades cognitivas, habilidades motoras e metabolismo. Tratamentos que atrasariam o aparecimento de sintomas de um distúrbio neurológico em um indivíduo são desejados para pacientes diagnosticados como estando nos estágios inicial ou médio de um distúrbio neurológico.

[0004] Paralisia supranuclear progressiva (PSP), uma tauopatia implacável e fatal, representa ~ 10% de todos os casos parkinsonianos nos EUA. Pacientes com PSP apresentam uma variedade de disfunções motoras, incluindo instabilidade postural, quedas, anormalidades

na marcha, bradicinesia, paralisia do olhar vertical, paralisia pseudo-bulbar e rigidez axial sem rigidez dos membros, além de comprometimentos cognitivos, incluindo apatia, perda da função executiva e fluência reduzida. A neuropatologia de PSP é caracterizada por um acúmulo de proteína tau associada a microtúbulos intracelulares anormais, resultando em filamentos helicoidais emparelhados insolúveis. A apresentação neuropatológica da neurodegeneração de PSP está localizada nas regiões subcorticais, incluindo substância negra (substantia nigra), globo pálido (globus pallidus) e núcleo subtalâmico. A neurodegeneração de PSP é caracterizada pela destruição dos tecidos e perfis de citocinas da microglia e astrócitos ativados. Essas considerações são consistentes com essas células gliais ativadas como fontes locais de inflamação e estresse oxidativo em PSP.

[0005] Existem aproximadamente 1.400 novos diagnósticos de PSP por ano nos EUA, com uma sobrevida média de 5,9 a 6,9 anos. Atualmente, não existem tratamentos modificadores da doença para PSP. O padrão atual de atendimento é paliativo. Os pacientes nos estágios avançados da doença geralmente têm tubos de alimentação inseridos para evitar riscos de asfixia e para fornecimento da nutrição.

[0006] Embora existam terapias disponíveis para diminuir alguns sintomas de PSP, nenhuma protege o cérebro ou diminui a deterioração das células nervosas. Os medicamentos atuais para tratar os sintomas da PSP incluem agonistas da dopamina, antidepressivos tricíclicos, metisergida, Onabotulinumtoxina A (para tratar a rigidez muscular na face). No entanto, à medida que a doença progride e os sintomas pioram, os medicamentos podem falhar em diminuir adequadamente os sintomas.

[0007] Consequentemente, são necessários novos tratamentos seguros e eficazes para a paralisia supranuclear progressiva.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0008] Foi agora descoberto que o agonista do receptor gama ati-

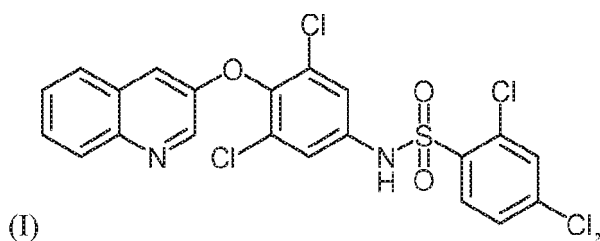
vado por proliferador de peroxissoma (PPAR γ) INT131 (CHS131) é eficaz no tratamento da paralisia supranuclear progressiva ("PSP"). O PPAR γ é um fator de transcrição pertencente à superfamília de fatores de transcrição ativados por ligantes, incluindo os receptores esteróide, tireóide e retinóide [Thiemermann, 2004 # 12090]. Até o momento, os agonistas de PPAR γ têm sido agentes terapêuticos para distúrbios do metabolismo, incluindo obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia. Recentemente, foi demonstrado que o novo agonista seletivo do PPAR γ , CHS-131, diminui a inflamação e é neuroprotetor em pacientes com Esclerose Múltipla remittente recorrente.

[0009] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos de tratamento de paralisia supranuclear progressiva e seus sintomas. Os métodos envolvem tipicamente a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto INT131 descrito na Patente U.S. No. 7.601.841. INT131 é exclusivo entre os agonistas de PPAR γ , pois exerce potentes efeitos anti-inflamatórios no sistema nervoso central sem evidência de imunossupressão sistêmica e é um ativador seletivo de um número altamente limitado de vias de PPAR γ . Entre essas vias sensíveis a INT131 estão as vias metabólicas, incluindo as vias reguladas pelo hormônio adiponectina.

[0010] Como resultado dessa ativação seletiva, a administração de INT131 aos pacientes resulta em menos efeitos colaterais do que a administração de outros agonistas de PPAR γ . Por exemplo, INT131 foi igualmente eficaz na redução dos níveis de HbA1c como 45 mg de pioglitazona, mas os indivíduos que tomaram INT131 apresentaram menos edema, ganho de peso e hemodiluição do que aqueles que tomaram pioglitazona. Vide DePaoli *et al.* Diabetes Care. Jul de 2014; 37 (7): 1918-23. Assim, INT131 pode ser administrado para tratar PSP enquanto limita os efeitos colaterais. A limitação dos efeitos colaterais

é vantajosa, pois ajuda a preservar a qualidade de vida dos indivíduos que tomam a medicação e resulta em uma melhor conformidade da pessoa com a medicação.

[0011] Em particular, a invenção fornece um método de tratamento de paralisia supranuclear progressiva ou sintomas da mesma em um indivíduo em necessidade do mesmo compreendendo a administração ao indivíduo de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I),



ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0012] Em uma modalidade, o composto de fórmula (I) (isto é, INT131) é fornecido na forma de um sal de besilato.

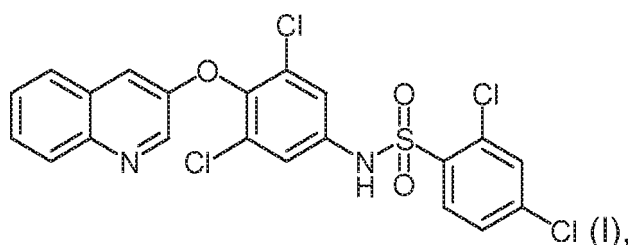
[0013] Em uma modalidade, a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 0,1 a cerca de 15 mg. Em outra modalidade, a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 1 a cerca de 10 mg. Ainda em outra modalidade, a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 2 a cerca de 6 mg. Em ainda outra modalidade, a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 3 mg. Em outra modalidade, a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 15 mg, cerca de 14 mg, cerca de 13 mg, cerca de 12 mg, cerca de 11 mg, cerca de 10 mg, cerca de 9 mg, cerca de 8 mg, cerca de 8 mg, cerca de 7 mg, cerca de 6 mg, cerca de 5 mg, cerca de 4 mg, cerca de 3 mg, cerca de 2 mg ou cerca de 1 mg.

[0014] As composições farmacêuticas utilizadas nos métodos da invenção podem ser administradas ao indivíduo duas vezes por dia, diariamente, a cada dois dias, três vezes por semana, duas vezes por

semana, semanalmente, a cada duas semanas, duas vezes por mês ou mensalmente.

[0015] De preferência, os métodos da invenção resultam no aumento do nível de adiponectina no indivíduo em pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 68%, pelo menos cerca de 175% ou pelo menos cerca de 200%.

[0016] São fornecidos neste documento, métodos de tratamento de um indivíduo que incluem: selecionar um indivíduo tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento (por exemplo, qualquer um dos níveis de referência exemplares de proteína de cadeia leve de neurofilamento aqui descritos); e administrar uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I),



ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, ao indivíduo selecionado.

[0017] Também são fornecidos neste documento, métodos de selecionar um tratamento para um indivíduo que inclui: identificar um indivíduo tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento (por exemplo, qualquer um dos níveis de referência exemplares de proteína de cadeia leve de neurofilamento aqui descritos); e selecionar uma compo-

sição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, para o indivíduo identificado. Algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos aqui incluem ainda a administração do tratamento selecionado ao indivíduo identificado.

[0018] Também são fornecidos neste documento, métodos de selecionar um indivíduo para tratamento que incluem: identificar um indivíduo tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento (por exemplo, qualquer um dos níveis de referência exemplares de proteína de cadeia leve de neurofilamento aqui descritos); e selecionar o indivíduo identificado para tratamento com uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0019] Também são fornecidos neste documento, métodos de selecionar um indivíduo para participação em um ensaio clínico que incluem: identificar um indivíduo tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento (por exemplo, qualquer um dos níveis de referência exemplares de proteína de cadeia leve de neurofilamento aqui descritos); e selecionar o indivíduo identificado para participação em um ensaio clínico que inclui a administração de uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do

mesmo.

[0020] Também são aqui fornecidos, métodos para prever a eficácia de um tratamento em um indivíduo que inclui: determinar um nível de nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos a partir do indivíduo; e determinar que um tratamento com uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, é mais provável que seja eficaz em um indivíduo tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento na amostra em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento (por exemplo, qualquer um dos níveis de referência exemplares de proteína de cadeia leve de neurofilamento descritos aqui), em comparação a um indivíduo que não possui um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo sangue, soro ou plasma em comparação ao nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento.

[0021] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos aqui, o indivíduo não foi diagnosticado com um distúrbio neurológico ou dano ao tecido neural. Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos aqui, o indivíduo não apresenta um sintoma de um distúrbio neurológico ou dano no tecido neural (por exemplo, qualquer um dos sintomas de um distúrbio neurológico ou dano no tecido neural aqui descrito ou conhecido na técnica). Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos, o indivíduo foi diagnosticado como tendo um distúrbio neurológico (por exemplo, qualquer um dos distúrbios neurológicos aqui descritos ou conhecidos na técnica) ou dano no tecido neural. Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos aqui, o indivíduo foi di-

agnosticado como tendo paralisia supranuclear progressiva. Algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos incluem ainda a realização de um ensaio para determinar o nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento na amostra obtida do indivíduo (por exemplo, qualquer um dos ensaios exemplares para determinar um nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento aqui descrito ou conhecido na técnica). Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos neste documento, o ensaio é um ensaio de matriz de molécula única.

[0022] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos, o indivíduo foi previamente administrado com uma composição farmacêutica diferente e a composição farmacêutica diferente foi determinada como não sendo terapeuticamente eficaz.

[0023] Também são fornecidos neste documento, métodos para determinar a eficácia de um tratamento em um indivíduo que inclui: determinar um primeiro nível de nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo no primeiro momento; determinar um segundo nível de nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um segundo momento, em que o indivíduo recebeu pelo menos uma dose de uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, entre o primeiro e o segundo momento; e identificar a composição farmacêutica como sendo eficaz em um indivíduo tendo um segundo nível reduzido de proteína de cadeia leve de neurofilamento em comparação ao primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento.

[0024] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos

aqui descritos, o indivíduo é um participante de um ensaio clínico. Algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos, o método inclui ainda a administração de uma ou mais doses adicionais da composição farmacêutica identificada como sendo eficaz no indivíduo.

[0025] São fornecidos neste documento, métodos de tratamento de um indivíduo que inclui: selecionar um indivíduo tendo um segundo nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um segundo momento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo no primeiro momento; e administrar uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao indivíduo selecionado.

[0026] Também são fornecidos neste documento, métodos de selecionar um tratamento para um indivíduo que inclui: identificar um indivíduo tendo um segundo nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um segundo momento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo no primeiro momento; e selecionar uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, para o indivíduo identificado. Algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos aqui incluem ainda a administração do tratamento selecionado ao indivíduo identificado.

[0027] Também são aqui fornecidos, métodos de selecionar um indivíduo para tratamento que incluem: identificar um indivíduo tendo um segundo nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos a partir do indivíduo em um segundo momento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um primeiro momento; e selecionar o indivíduo identificado para tratamento com uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0028] Também são aqui fornecidos, métodos de selecionar um indivíduo para participação em um ensaio clínico que incluem: identificar um indivíduo tendo um segundo nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que fornece líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um segundo momento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um primeiro momento; e selecionar o indivíduo identificado para participação em um ensaio clínico que inclui a administração de uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0029] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos aqui, em que o indivíduo não foi diagnosticado com um distúrbio neurológico (por exemplo, qualquer um dos distúrbios neurológicos aqui descritos ou conhecidos na técnica) ou com dano no tecido neural. Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos descri-

tos aqui, o indivíduo não apresenta um sintoma de um distúrbio neurológico ou dano no tecido neural (por exemplo, qualquer um dos sintomas de um distúrbio neurológico ou dano no tecido neural aqui descrito ou conhecido na técnica). Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos, o indivíduo foi diagnosticado como tendo um distúrbio neurológico (por exemplo, qualquer um dos distúrbios neurológicos aqui descritos ou conhecidos na técnica) ou dano no tecido neural. Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos aqui, o indivíduo foi diagnosticado como tendo paralisia supranuclear progressiva.

[0030] Algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos que incluem a realização de um ensaio para determinar o primeiro nível e o segundo nível da proteína de cadeia leve de neurofilamento na amostra obtida do indivíduo no primeiro momento e no segundo momento, respectivamente (por exemplo, qualquer um dos ensaios para determinar um nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento aqui descrito ou conhecido na técnica). Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos neste documento, o ensaio é um ensaio de matriz de molécula única.

[0031] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos, o indivíduo foi previamente administrado uma composição farmacêutica diferente e a composição farmacêutica diferente foi determinada como não sendo terapeuticamente eficaz. Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos, o indivíduo não foi diagnosticado com um distúrbio neurológico (por exemplo, qualquer um dos distúrbios neurológicos aqui descritos ou conhecidos na técnica) ou com dano no tecido neural. Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos aqui, o indivíduo não apresenta um sintoma de um distúrbio neurológico ou dano no tecido neural (por exemplo, qualquer um dos sintomas de um distúrbio neurológico ou

dano no tecido neural aqui descrito ou conhecido na técnica).

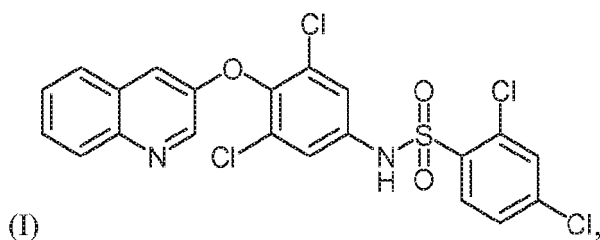
BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0032] Figura 1. Níveis séricos de adiponectina nos dias 1, 4, 8 e 14 após a administração de um placebo ou 0,1, 1,0 ou 4,0 mg de INT131.

[0033] Figura 2. Efeitos neuroprotetores de CHS-131: indivíduos com doença neurodegenerativa (RRMS) administrados com 3mg diários de CHS-131 por seis meses tiveram 34,2% menos perda de volume cortical e 50% menos perda de volume cerebral total, quando comparados ao placebo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0034] Em particular, o composto (I),



foi considerado inesperadamente eficaz no tratamento da paralisia supranuclear progressiva. Este composto também é conhecido como INT131 ou CHS131.

Definições

[0035] Os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" referem-se a um método para aliviar ou anular uma doença e/ou seus sintomas associados. Em outra modalidade, o tratamento refere-se a impedir ou interromper a progressão de uma doença. Em ainda outra modalidade, tratar refere-se a prolongar a vida de um indivíduo com uma doença.

[0036] Em algumas modalidades, o tratamento pode resultar em uma redução (por exemplo, uma redução de cerca de 1% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 1% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 1% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 1% a cerca de 85 %, uma redução de cerca de 1% a cerca de 80%, uma redução de

cerca de 1% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 1% a cerca de 70%, uma redução de cerca de 1% a cerca de 65%, uma redução de cerca de 1% a cerca de 60% %, uma redução de cerca de 1% a cerca de 55%, uma redução de cerca de 1% a cerca de 50%, uma redução de cerca de 1% a cerca de 45%, uma redução de cerca de 1% a cerca de 40%, uma redução de cerca de 1% a cerca de 35 % , uma redução de cerca de 1% a cerca de 30%, uma redução de cerca de 1% a cerca de 25%, uma redução de cerca de 1% a cerca de 20%, uma redução de cerca de 1% a cerca de 15% uma redução de cerca de 1% a cerca de 10%, uma redução de cerca de 1% a cerca de 5%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 90% redução, uma redução de cerca de 5% a cerca de 85%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 70%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 65% redução, uma redução de cerca de 5% a cerca de 60%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 55%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 50%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 45%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 40% redução, uma redução de cerca de 5% a cerca de 35%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 30%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 25%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 20%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 15% redução, uma redução de cerca de 5% a cerca de 10%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 85% redução, uma redução de cerca de 10% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 10% redução de 70%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 65%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 60%, uma redução de cerca de 10% a cerca de

55%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 50%, uma redução de cerca de 10% a redução de cerca de 45%, redução de cerca de 10% a cerca de 40%, redução de cerca de 10% a cerca de 35%, redução de cerca de 10% a cerca de 30%, redução de cerca de 10% a cerca de 25%, cerca de 10% a redução de cerca de 20%, redução de cerca de 10% a cerca de 15%, redução de cerca de 15% a cerca de 90%, redução de cerca de 15% a cerca de 85%, redução de cerca de 15% a cerca de 80%, redução de cerca de 15% a redução de cerca de 75%, redução de cerca de 15% a cerca de 70%, redução de cerca de 15% a cerca de 65%, redução de cerca de 15% a cerca de 60%, redução de cerca de 15% a cerca de 55%, cerca de 15% a redução de cerca de 50%, redução de cerca de 15% a cerca de 45%, redução de cerca de 15% a cerca de 40%, redução de cerca de 15% a cerca de 35%, redução de cerca de 15% a cerca de 30%, redução de cerca de 15% a redução de cerca de 25% ou uma redução de cerca de 15% a cerca de 20%) no número, se verdade e/ou duração de um ou mais (por exemplo, dois, três, quatro, cinco ou seis) sintomas e/ou métricas (por exemplo, escores) de um distúrbio neurológico (por exemplo, paralisia supranuclear progressiva) ou dano no tecido neural (por exemplo, qualquer um dos sintomas e/ou métricas de qualquer um dos distúrbios neurológicos descritos aqui ou conhecidos na técnica) (por exemplo, qualquer um dos sintomas e/ou métricas da paralisia supranuclear progressiva aqui descritos ou conhecidos na técnica).

[0037] O termo "paralisia supranuclear progressiva" ou "PSP" refere-se a um distúrbio neurológico de origem desconhecida que destrói gradualmente células em muitas áreas do cérebro e o acúmulo de agregados anormais da proteína tau associada ao microtúbulo, resultando em filamentos helicoidais emparelhados insolúveis [Friedhoff, 2000 # 12095], incluindo a deterioração gradual de neurônios e células da glia no mesencéfalo e no córtex frontal que exibem filamentos heli-

coidais insolúveis das proteínas tau.

[0038] PSP começa com uma fase pré-sintomática, durante a qual há um aumento de anormalidades neuropatológicas. Em seguida, os pacientes desenvolvem sintomas isolados sugestivos de PSP (so-PSP). Em qualquer um dos métodos aqui descritos, PSP pode ser a PSP-síndrome de Richardson clássica (PSP-RS), PSP-parkinsonismo (PSP-P), PSP-síndrome de corticobasal (PSP-CBS), PSP-afasia não fluente progressiva (PSP)-PNFA), ou PSP-acinesia pura com congelamento de marcha (PSP-PAGF) (Ling *et al.*, *J. Mov. Discord.* 9 (1): 3-13, 2016). Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos, um indivíduo pode ser previamente diagnosticado ou identificado como tendo PSP (por exemplo, PSP-RS, PSP-P, PSP-PNFA ou PSP-PAGF). Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos aqui, um indivíduo pode ser identificado anteriormente como tendo um risco aumentado de desenvolver PSP (por exemplo, um indivíduo com um membro da família relacionado geneticamente (por exemplo, pai, avó, tia, tio ou irmão) que foi identificado ou diagnosticado como tendo PSP). Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos, um indivíduo pode ser previamente identificado ou diagnosticado como tendo PSP pré-sintomático ou sugestivo de PSP.

[0039] Após o início, os sintomas da PSP se tornam rápidos e progressivamente piores. Os indivíduos diagnosticados com PSP podem ficar gravemente incapacitados dentro de cinco anos e morrer dentro de seis anos.

[0040] Os sintomas de PSP geralmente aparecem primeiro aos 60 anos e pioram até a morte. As pessoas com PSP geralmente morrem de pneumonia, asfixia ou outras complicações causadas pela perda de células cerebrais funcionais, resultando em perda da função autonômica e motora (por exemplo, a capacidade de engolir).

[0041] Sinais e sintomas da PSP incluem movimento, distúrbios cognitivos e psiquiátricos. O movimento voluntário pode ser prejudicado na PSP e incluir paralisia pseudobulbar (ou seja, incapacidade de controlar os movimentos faciais), bradicinesia (ou seja, movimento muscular lento ou anormal), rigidez do pescoço e tronco, marcha prejudicada, equilíbrio prejudicado, instabilidade postural e dificuldade na fala e deglutição. Indivíduos que não conseguem engolir alimentos podem ser equipados com um tubo de alimentação para fornecer nutrientes. Um mais evidente, o sinal externo da doença é uma incapacidade de coordenar e mover os olhos normalmente, resultando em paralisia do olhar vertical. As deficiências cognitivas incluem perda de funções executivas (por exemplo, controle da atenção, controle inibitório, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, raciocínio, resolução de problemas e planejamento) e fluência reduzida. Os sintomas psiquiátricos associados incluem depressão, sentimentos de irritabilidade, tristeza ou apatia, insônia, fadiga e perda de energia.

[0042] Em algumas modalidades, um indivíduo pode ser identificado como tendo PSP usando os Critérios de Diagnóstico PSP MDS (como descrito em, por exemplo, Hoglinger *et al.*, *Mov. Disord.* 31: 644-652, 2016).

[0043] Em algumas modalidades, um indivíduo pode ser identificado como estando em risco aumentado de desenvolver PSP ou identificado como tendo PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos), por exemplo, pelo menos em parte, ao detecta uma alteração genética em um gene que codifica a proteína tau associada a microtúbulos (MAPT) (por exemplo, qualquer um dos polimorfismos de inversão no gene MAPT, qualquer um dos polimorfismos específicos de haplótipos no gene MAPT, a variante MAPT de codificação rara (A152T), ou mutações que melhoram a emenda do éxon 10 no gene MAPT descrito, por exemplo, em Hoglinger *et al.*, *Nature Genet.* 43:

699-705, 2011, e Hinz *et al.*, *Cold Spring Harb. Perspect Biol.*). Exemplos não limitativos de alterações genéticas em um gene que codifica MAPT incluem mutações que resultam na produção da proteína MAPT que inclui uma ou mais mutações pontuais de: S285R, L284R, P301L e G303V. Mutações genéticas específicas adicionais em um gene que codifica a proteína MAPT que podem ser usadas para identificar um indivíduo como tendo um risco aumentado de desenvolver PSP ou podem ser usadas para identificar um indivíduo como tendo PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos) são descritas em, por exemplo, Boxer *et al.*, *Lancet* 16: 552-563, 2017.

[0044] Em algumas modalidades, um indivíduo pode ser identificado como tendo um risco aumentado de desenvolver PSP ou identificado como tendo PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos), por exemplo, pelo menos em parte, ao detectar depósitos de proteína tau (por exemplo, Depósitos de proteína tau de 4 repetições), detecção de atrofia do mesencéfalo e/ou pedúnculos cerebelares superiores (por exemplo, usando qualquer uma das técnicas de imagem descritas aqui ou conhecidas na área, por exemplo, varreduras por imagiologia de ressonância magnética (MRI) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET)) e/ou detecção de hipometabolismo no córtex frontal, caudado, e/ou tálamo no indivíduo (por exemplo, usando qualquer uma das técnicas de imagem descritas aqui ou conhecidas na área, por exemplo, MRI, varredura CT ou varredura PET).

[0045] Por exemplo, em algumas modalidades, um indivíduo pode ser identificado ou diagnosticado como tendo PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos), por exemplo, pelo menos em parte, ao usar a ressonância magnética para detectar atrofia cerebral (Min *et al.*, *Nat Med.* 21: 1154-1162, 2015; Yanamandra *et al.*, *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2: 278-288, 2015), alterações no volume regional de substância cinzenta e branca para detectar atrofia (vide, por

exemplo, Josephs *et al.*, *Brain* 137: 2783-2795, 2014; Santos-Santos *et al.*, *JAMA Neurol.* 73: 733-742, 2016) e atrofia do mesencéfalo ao detectar a área e o volume do mesencéfalo no indivíduo (Josephs *et al.*, *Neurobiol. Aging* 29: 280-289, 2008; Whitwell *et al.*, *Eur. J. Neurol.* 20: 1417-1422, 2013). Em algumas modalidades, um indivíduo pode ser identificado ou diagnosticado como tendo PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos), por exemplo, pelo menos em parte, ao administrar a um indivíduo um rastreador de proteína tau (por exemplo, AV1451 ou PBB3) e detectar a proteína tau no cérebro do indivíduo usando uma varredura PET (vide, por exemplo, Marquie *et al.*, *Ann. Neurol.* 78: 787-800, 2015; Cho *et al.*, *Mov. Disord.* 32: 134-140, 2017 ; Whitwell *et al.*, *Mov. Disord.* 32: 124-133, 2017; e Smith *et al.*, *Mov. Disord.* 32: 108-114, 2017). Em algumas modalidades, um indivíduo pode ser diagnosticado ou identificado como tendo PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos), por exemplo, pelo menos em parte, ao detectar a diferença no nível de mascaramento binaural no indivíduo usando uma varredura PET (vide, por exemplo, Hughes *et al.*, *J. Neurophysiol.* 112: 3086-3094, 2014).

[0046] Em algumas modalidades, um indivíduo pode ser identificado como estando em risco aumentado de desenvolver PSP ou identificado como tendo PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos), por exemplo, pelo menos em parte, ao detectar a presença ou nível elevado (por exemplo, em comparação a um nível em um indivíduo de controle saudável) de um ou mais biomarcadores em um indivíduo. Em algumas modalidades, um indivíduo pode ser identificado ou diagnosticado como tendo PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos), por exemplo, pelo menos em parte, ao detectar a presença ou detecção de um nível elevado (por exemplo, como comparado a um nível em um indivíduo controle saudável) da cadeia leve de neurofilamento no sangue e/ou líquido cefalorraquidiano.

no em um indivíduo (por exemplo, usando qualquer um dos imunoen-
saíais descritos em Scherling *et al.*, *Ann. Neurol.* 75: 116-126, 2014;
Bacioglu *et al.*, *Neuron* 91: 56-66, 2016; e Rojas *et al.*, *Ann. Clin.*
Transl. Neurol. 3: 216-255, 2016). Em algumas modalidades, um indi-
víduo pode ser identificado ou diagnosticado como tendo PSP (por
exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos), por exemplo,
pelo menos em parte, ao detectar a presença ou detecção de um nível
elevado (por exemplo, em comparação a um nível em um indivíduo de
controle saudável) de YKL-40 no líquido cefalorraquidiano do indivíduo
(vide, por exemplo, Magdalinou *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*
out. de 2014; 85 (10): 1065-1075; e Magdalinou *et al.*, *J. Neurol. Neu-*
rosurg. Psychiatry 86: 1240-1247, 2015)

[0047] Em algumas modalidades, um indivíduo pode ser identifica-
do ou diagnosticado como tendo PSP (por exemplo, qualquer um dos
tipos de PSP aqui descritos), por exemplo, pelo menos em parte, ao
detectar velocidade e ganho de sacada diminuídos no indivíduo usan-
do oculografia por infravermelho (vide, por exemplo, Boxer *et al.*, *Arch.*
Neurol. 69: 509-517, 2012; Boxer *et al.*, *Lancet Neurol.* 132: 676-685,
2014). Em algumas modalidades, um indivíduo pode ser identificado
ou diagnosticado como tendo PSP (por exemplo, qualquer um dos ti-
pos de PSP aqui descritos), por exemplo, pelo menos em parte, ao
detectar uma taxa de piscada espontânea e evocada associada à PSP
no indivíduo (vide, por exemplo, Bologna *et al.*, *Brain* 132: 502-510,
2009). Em algumas modalidades, um indivíduo pode ser identificado
ou diagnosticado como tendo PSP (por exemplo, qualquer um dos ti-
pos de PSP descritos aqui), por exemplo, pelo menos em parte, ao
detectar espessura retiniana diminuída no olho de um indivíduo usan-
do tomografia de coerência óptica (vide, por exemplo, Schneider *et al.*,
J. Neural Transm. 121: 41-47, 2014). Em algumas modalidades, um
indivíduo pode ser identificado ou diagnosticado como tendo PSP (por

exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos), por exemplo, pelo menos em parte, ao detectar ritmos circadianos interrompidos e sono no indivíduo (vide, por exemplo, Walsh *et al.*, *Sleep Med.* 22: 50-56, 2016).

[0048] Em algumas modalidades, um indivíduo pode ser identificado ou diagnosticado como tendo PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos), por exemplo, pelo menos em parte, ao detectar uma razão reduzida de 33 kDa tau para 55 kDa tau no indivíduo (por exemplo, em comparação à proporção de 33 kDa tau para 55 kDa tau em um indivíduo saudável). Em algumas modalidades, um indivíduo pode ser identificado ou diagnosticado como tendo PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos), por exemplo, pelo menos em parte, ao detectar a presença de, ou detectar um nível elevado de proteína tirosina fosfatase 1 (Ptpn1) (por exemplo, como descrito em Santiago *et al.*, *Mov. Discord.* 29 (4): 550-555, 2014).

[0049] Algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos aqui podem incluir o monitoramento da progressão de PSP no indivíduo, por exemplo, ao avaliar a gravidade do PSP no indivíduo ao longo do tempo, por exemplo, usando a Escala de Classificação de Paralisia Supranuclear Progressiva (PSPRS) (por exemplo, como descrito em Golbe *et al.*, *Brain* 130 (6): 1552-1565, 2007). A PSPRS avalia os indivíduos de acordo com sua capacidade de realizar atividades diárias, comportamento, função bulbar, função motora ocular, função motora dos membros e marcha.

[0050] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos neste documento, um indivíduo pode ainda receber levodopa e/ou fisioterapia (por exemplo, como descrito em Lamb *et al.*, *Curr. Treat Options Neurol.* 14: 42, 2016 e Clerici *et al.*, *PLoS One* 12: e0170927, 2017).

[0051] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à

quantidade suficiente do composto sendo administrada para tratar uma doença. Em uma modalidade, a quantidade terapeuticamente eficaz é suficiente para impedir o desenvolvimento ou aliviar até certo ponto um ou mais dos sintomas da condição ou distúrbio sendo tratado.

[0052] O termo "indivíduo" é aqui definido para incluir animais como mamíferos, incluindo, entre outros, primatas (por exemplo, humanos), vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, coelhos, ratos, camundongos e similares. Em modalidades preferidas, o indivíduo é um humano.

[0053] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos neste documento, um indivíduo pode ser referido como um paciente. Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos aqui, o indivíduo tem 40 anos ou mais (por exemplo, 41 anos ou mais, 42 anos ou mais, 43 anos ou mais, 44 anos ou mais, 45 anos ou mais, 50 anos ou mais, 55 anos ou mais, 60 anos ou mais, 65 anos ou mais, 70 anos ou mais, 75 anos ou mais, 80 anos ou mais, 90 anos ou mais, ou 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102 ou 103 anos).

[0054] Em algumas modalidades, o indivíduo não apresenta um sintoma (por exemplo, qualquer um dos sintomas aqui descritos ou conhecidos na técnica) de um distúrbio neurológico ou dano ao tecido neural (por exemplo, paralisia supranuclear progressiva, esclerose múltipla, MS remitente recorrente) (RRMS), síndrome clinicamente isolada (CIS), MS progressiva primária (PPMS), MS progressiva secundária (SPMS) ou síndrome radiologicamente isolada (RIS). Em outras modalidades, o indivíduo foi diagnosticado como tendo um distúrbio neurológico (por exemplo, esclerose múltipla, MS remitente recorrente (RRMS), síndrome clinicamente isolada (CIS), MS primária progressi-

va (PPMS), MS seca progressiva secundária (SPMS), ou síndrome radiologicamente isolada (RIS). Em outras modalidades, o indivíduo foi diagnosticado como tendo distúrbio neurológico (por exemplo, esclerose múltipla, MS remitente recorrente (RRMS), síndrome clinicamente isolada (CIS), MS progressiva primária (PPMS), MS progressiva secundária (SPMS) ou síndrome radiologicamente isolada (RIS) ou dano no tecido neural. Em outras modalidades, o indivíduo foi diagnosticado como tendo dano no tecido neural (por exemplo, lesão cerebral traumática grave, lesão cerebral traumática leve relacionada ao esporte ou síndrome pós-concussão). Em ainda outras modalidades, o indivíduo não foi diagnosticado como tendo um distúrbio neurológico ou dano ao tecido neural.

[0055] Em algumas modalidades, o indivíduo tem um distúrbio neurológico degenerativo e traumático (por exemplo, demência, esclerose lateral amiotrófica ou lesão na medula espinhal).

[0056] Em ainda outras modalidades, o indivíduo foi diagnosticado ou identificado como tendo um distúrbio neurológico que se beneficiaria do tratamento com um agonista gama de receptor ativado por proliferador (PPAR γ) (por exemplo, CHS-131).

[0057] Em algumas modalidades, o indivíduo foi previamente administrado com pelo menos uma dose de um CHS-131. Em algumas modalidades, o indivíduo é um participante de um ensaio clínico.

[0058] Em outras modalidades, o indivíduo foi previamente administrado uma composição farmacêutica diferente e a composição farmacêutica diferente foi determinada como não sendo terapeuticamente eficaz.

[0059] O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" pretende incluir sais dos compostos ativos que são preparados com ácidos ou bases relativamente não tóxicos, dependendo dos substituintes particulares encontrados nos compostos aqui descritos. Quando os compostos

da presente invenção contêm funcionalidades relativamente ácidas, os sais de adição de base podem ser obtidos entrando em contato com a forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, quer líquida ou em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de base aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico incluem sódio, potássio, cálcio, amônio, amino orgânico ou sal de magnésio ou um sal semelhante. Quando os compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente básicas, os sais de adição de ácido podem ser obtidos entrando em contato com a forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, seja líquido ou em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos como ácidos clorídrico, bromídrico, nítrico, carbônico, mono-hidrogencarbônico, fosfórico, mono-hidrogenofosfórico, di-hidrogenofosfórico, sulfúrico, mono-hidrogenossulfúrico, iodídrico ou fosforoso, e similares, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não tóxicos como acético, propiônico, isbutírico, oxálico, maleico, malônico, benzóico, succínico, subérico, mandélico numérico, ftálico, benzenossulfônico, p-tolilsulfônico, cítrico, tartárico, metanossulfônico e similares. Também estão incluídos sais de aminoácidos, como arginato e similares, e sais de ácidos orgânicos, como ácidos glucurônico ou galactunórico e similares (vide, por exemplo, Berge, S.M., *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Certos compostos específicos da presente invenção contêm funcionalidades básicas e ácidas que permitem que os compostos sejam convertidos em sais de adição de base ou de ácido.

[0060] As formas neutras dos compostos podem ser registradas contatando o sal com uma base ou ácido e isolando o composto original da maneira convencional. A forma parental do composto difere das

várias formas de sal em certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas de outro modo os sais são equivalentes à forma parental do composto para os fins da presente invenção.

[0061] Além das formas de sal, a presente invenção fornece compostos que estão na forma de profármaco. As profármacos dos compostos aqui descritos são aqueles compostos que sofrem facilmente alterações químicas sob condições fisiológicas para fornecer os compostos da presente invenção. Além disso, as profármacos podem ser convertidas nos compostos da presente invenção por métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente ex vivo. Por exemplo, as profármacos podem ser lentamente convertidas nos compostos da presente invenção quando colocadas em um reservatório de adesivo transdérmico com uma enzima ou reagente químico adequado. As profármacos geralmente são úteis porque, em algumas situações, podem ser mais fáceis de administrar do que a fármaco parental. Elas podem estar biodisponíveis por administração oral, enquanto a fármaco parental não é. A profármaco também pode ter uma solubilidade melhorada em composições farmacológicas sobre a fármaco parental. Uma grande variedade de derivados de profármacos é conhecida na técnica, como aquelas que dependem da clivagem hidrolítica ou ativação oxidativa da profármaco. Um exemplo, sem limitação, de uma profármaco seria um composto da presente invenção que é administrada como um éster (a "profármaco"), mas em seguida metabolicamente hidrolisada no ácido carboxílico, a entidade ativa. Exemplos adicionais incluem derivados de peptídica de um composto da invenção.

[0062] Certos compostos da presente invenção podem existir em formas não solvatadas, bem como em formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas são equivalentes às formas não solvatadas e devem estar incluídas no escopo da presente invenção. Certos compostos da presente invenção podem existir

em múltiplas formas cristalinas ou amorfas. Em geral, todas as formas físicas são equivalentes aos usos contemplados pela presente invenção e devem estar dentro do escopo da presente invenção.

[0063] Certos compostos da presente invenção possuem átomos de carbono assimétricos (centros ópticos) ou ligações duplas; todos os racematos, diastereômeros, isômeros geométricos e isômeros individuais são todos abrangidos pelo escopo da presente invenção.

[0064] Os compostos da presente invenção também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais átomos que constituem tais compostos. Por exemplo, os compostos podem ser radiomarcados com isótopos radioativos, como por exemplo trítio (^3H), iodo-125 (^{125}I) ou carbono-14 (^{14}C). Todas as variações isotópicas dos compostos da presente invenção, sejam elas radioativas ou não, devem ser incluídas no escopo da presente invenção.

[0065] Como aqui utilizado, o termo "amostra biológica" ou "amostra" refere-se a uma amostra obtida ou derivada de um indivíduo. A título de exemplo, a amostra pode incluir líquido cefalorraquidiano (CSF), sangue, soro ou plasma. Em algumas modalidades, uma amostra pode ser ou incluir uma amostra de sangue. Em algumas modalidades, uma amostra pode ser ou incluir uma amostra de soro. Em algumas modalidades, uma amostra pode ser, ou incluir, uma amostra de plasma.

[0066] Conforme usado neste documento, "obter" ou "obtendo" pode ser qualquer meio pelo qual alguém entre em posse da amostra por meios "diretos" ou "indiretos". Obter diretamente uma amostra significa executar um processo (por exemplo, executar um método físico, como extração ou flebotomia) para obter uma amostra do indivíduo. A obtenção indireta de uma amostra refere-se ao recebimento da amostra de outra parte ou fonte (por exemplo, um laboratório de terceiros que adquiriu diretamente a amostra). Assim, obter é usado para signi-

ficar a coleta e/ou remoção da amostra do indivíduo. Algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos podem incluir a obtenção de uma amostra ou amostras de um indivíduo.

[0067] A frase "um nível elevado" ou "um nível aumentado" pode ser uma elevação ou um aumento de pelo menos 1% (por exemplo, pelo menos 2%, pelo menos 4%, pelo menos 6%, pelo menos 8%, pelo menos 10 %, pelo menos 12%, pelo menos 14%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50 %, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 99%, pelo menos 100%, pelo menos 110%, pelo menos 115%, pelo menos 120%, pelo menos 140%, pelo menos 150%, pelo menos 200%, pelo menos 250%, pelo menos 300%, pelo menos 350 %, pelo menos 400%, ou entre 1% e 400%, entre 1% e 300%, entre 1% e 200%, entre 1% e 100%, entre 1% e 100%, entre 1% e 50%, entre 1% e 25%, entre 1% e 10%, entre 10% e 400%, entre 10% e 300%, entre 10% e 200%, entre 10% e 100%, entre 10% e 50%, entre 10% e 50%, entre 50% e 400%, entre 50% e 300%, entre 50% e 200%, entre 50% e 100%, entre 50% e 75%, entre 75% e 100% ou 1%, 2%, 4%, 5%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120 %, 125%, 130%, 135%, 140%, 145%, 150%, 155%, 160%, 165%, 170%, 175%, 180%, 185%, 185%, 190%, 195%, 200%, 250%, 300%, 350% ou 400%), por exemplo, em comparação a um nível de referência (por exemplo, qualquer um dos níveis de referência exemplares aqui descritos) ou um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento.

[0068] Em algumas modalidades, um nível elevado pode ser uma

elevação ou um aumento de cerca de 1% a cerca de 500%, cerca de 1% a cerca de 450%, cerca de 1% a cerca de 400%, cerca de 1% a cerca de 350%, cerca de 1% a cerca de 300%, cerca de 1% a cerca de 250%, cerca de 1% a cerca de 200%, cerca de 1% a cerca de 150%, cerca de 1% a cerca de 100%, cerca de 1% a cerca de 50%, cerca de 1% a cerca de 25%, cerca de 1% a cerca de 20%, cerca de 1% a cerca de 15%, cerca de 1% a cerca de 10%, cerca de 1% a cerca de 5%, cerca de 2% a cerca de 500%, cerca de 2% a cerca de 450%, cerca de 2% a cerca de 400%, cerca de 2% a cerca de 350%, cerca de 2% a cerca de 300%, cerca de 2% a cerca de 250%, cerca de 2% a cerca de 200%, cerca de 2% a cerca de 150%, cerca de 2% a cerca de 100%, cerca de 2% a cerca de 50%, cerca de 2% a cerca de 25%, cerca de 2% a cerca de 20%, cerca de 2% a cerca de 15%, cerca de 2% a cerca de 10%, cerca de 5% a cerca de 500%, cerca de 5% a cerca de 450%, cerca de 5% a cerca de 400%, cerca de 5% a cerca de 350%, cerca de 5% a cerca de 300%, cerca de 5% a cerca de 250%, cerca de 5% a cerca de 200%, cerca de 5% a cerca de 150%, cerca de 5% a cerca de 100%, cerca de 5% a cerca de 50%, cerca de 5% a cerca de 25%, cerca de 5% a cerca de 20%, cerca de 5% a cerca de 15%, cerca de 5% a cerca de 10%, cerca de 10% a cerca de 500%, cerca de 10% a cerca de 450%, cerca de 10% a cerca de 400%, cerca de 10% a cerca de 350%, cerca de 10% a cerca de 300%, cerca de 10% a cerca de 250%, cerca de 10% a cerca de 200%, cerca de 10% a cerca de 150%, cerca de 10% a cerca de 100%, cerca de 10% a cerca de 50%, cerca de 10% a cerca de 25%, cerca de 10% a cerca de 20%, cerca de 10% a cerca de 15%, cerca de 15% a cerca de 500%, cerca de 15% a cerca de 450%, cerca de 15% a cerca de 400%, cerca de 15% a cerca de 350%, cerca de 15% a cerca de 300%, cerca de 15% a cerca de 250%, cerca de 15% a cerca de 200%, cerca de 15% a cerca de 150%, cerca de 15% a cerca

de 100%, cerca de 15% a cerca de 50%, cerca de 15% a cerca de 25%, cerca de 15% a cerca de 20%, cerca de 20% a cerca de 500%, cerca de 20% a cerca de 450%, cerca de 20% a cerca de 400%, cerca de 20% a cerca de 350%, cerca de 20% a cerca de 300%, cerca de 20% a cerca de 250%, cerca de 20% a cerca de 200%, cerca de 20% a cerca de 150%, cerca de 20% a cerca de 100%, cerca de 20% a cerca de 50%, cerca de 20% a cerca de 25%, cerca de 25% a cerca de 500%, cerca de 25% a cerca de 450%, cerca de 25% a cerca de 400%, cerca de 25% a cerca de 350%, cerca de 25% a cerca de 300%, cerca de 25% a cerca de 250%, cerca de 25% a cerca de 200%, cerca de 25% a cerca de 150%, cerca de 25% a cerca de 100%, cerca de 25% a cerca de 50%, cerca de 50% a cerca de 500%, cerca de 50% a cerca de 450%, cerca de 50% a cerca de 400%, cerca de 50% a cerca de 350%, cerca de 50% a cerca de 300%, cerca de 50% a cerca de 250%, cerca de 50% a cerca de 200%, cerca de 50% a cerca de 150%, cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 100% a cerca de 500%, cerca de 100% a cerca de 450%, cerca de 100% a cerca de 400%, cerca de 100% a cerca de 350%, cerca de 100% a cerca de 300%, cerca de 100% a cerca de 250%, cerca de 100% a cerca de 200%, cerca de 100% a cerca de 150%, cerca de 150% a cerca de 500%, cerca de 150% a cerca de 450%, cerca de 150% a cerca de 400%, cerca de 150% a cerca de 350%, cerca de 150% a cerca de 300%, cerca de 150% a cerca de 250%, cerca de 150% a cerca de 200%, cerca de 200% a cerca de 500%, cerca de 200% a cerca de 450%, cerca de 200% a cerca de 400%, cerca de 200% a cerca de 350%, cerca de 200% a cerca de 300%, cerca de 200% a cerca de 250%, cerca de 250% a cerca de 500%, cerca de 250% a cerca de 450%, cerca de 250% a cerca de 400%, cerca de 250% a cerca de 350%, cerca de 250% a cerca de 300%, cerca de 300% a cerca de 500%, cerca de 300% a cerca de 450%, cerca de 300% a

cerca de 400%, cerca de 300% a cerca de 350%, cerca de 350% a cerca de 500%, cerca de 350% a cerca de 450%, cerca de 350% a cerca de 400%, cerca de 400% a cerca de 500%, cerca de 400% a cerca de 450%, ou cerca de 450% a cerca de 500%, por exemplo, em comparação a um nível de referência (por exemplo, qualquer um dos níveis de referência exemplares aqui descritos) ou um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento.

[0069] Um "nível reduzido" pode ser uma redução de 1% a cerca de 99%, a 1% a cerca de 95%, a 1% a cerca de 90%, a 1% a cerca de 85%, a 1% a cerca de 80%, a 1% a cerca de 75%, a 1% a cerca de 70%, a 1% a cerca de 65%, a 1% a cerca de 60%, a 1% a cerca de 55%, a 1% a cerca de 50%, a 1% a cerca de 45%, a 1% a cerca de 40%, a 1% a cerca de 35%, a 1% a cerca de 30%, a 1% a cerca de 25%, a 1% a cerca de 20%, a 1% a cerca de 15%, a 1% a cerca de 10%, a 1% a cerca de 5%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 85%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 70%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 65%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 60%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 55%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 50%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 45%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 40%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 35%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 30%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 25%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 20%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 15%, uma redução de cerca de 5% a cerca de 10%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 85%, uma redução

de cerca de 10% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 70%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 65%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 60%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 55%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 50%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 45%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 40%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 35%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 30%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 25%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 20%, uma redução de cerca de 10% a cerca de 15%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 85%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 70%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 65%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 60%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 55%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 50%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 45%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 40%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 35%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 30%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 25%, uma redução de cerca de 15% a cerca de 20%, uma redução de cerca de 20% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 20% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 20% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 20% a cerca de 85%, uma redução de cerca de 20% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 20% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 20% a cerca de 70%, uma redução de cerca de 20% a cerca de 65%, uma redução de cerca de 20% a cerca de 60%, uma redução de cerca de 20% a cerca de 55%, uma redução de cerca de 20% a cerca de 50%, uma redução de cerca de 20% a cerca de 45%, uma redução de cerca de

20% a cerca de 40%, uma redução de cerca de 20% a cerca de 35%, uma redução de cerca de 20% a cerca de 30%, uma redução de cerca de 20% a cerca de 25%, uma redução de cerca de 25% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 25% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 25% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 25% a cerca de 85%, uma redução de cerca de 25% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 25% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 25% a cerca de 70%, uma redução de cerca de 25% a cerca de 65%, uma redução de cerca de 25% a cerca de 60%, uma redução de cerca de 25% a cerca de 55%, uma redução de cerca de 25% a cerca de 50%, uma redução de cerca de 25% a cerca de 45%, uma redução de cerca de 25% a cerca de 40%, uma redução de cerca de 25% a cerca de 35%, uma redução de cerca de 25% a cerca de 30%, uma redução de cerca de 30% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 30% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 30% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 30% a cerca de 85%, uma redução de cerca de 30% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 30% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 30% a cerca de 70%, uma redução de cerca de 30% a cerca de 65%, uma redução de cerca de 30% a cerca de 60%, uma redução de cerca de 30% a cerca de 55%, uma redução de cerca de 30% a cerca de 50%, uma redução de cerca de 30% a cerca de 45%, uma redução de cerca de 30% a cerca de 40%, uma redução de cerca de 30% a cerca de 35%, uma redução de cerca de 35% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 35% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 35% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 35% a cerca de 85%, uma redução de cerca de 35% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 35% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 35% a cerca de 70%, uma redução de cerca de 35% a cerca de 65%, uma redução de cerca de 35% a cerca de 60%, uma redução de cerca de 35% a cerca de 55%, uma redução de cerca de 35% a cerca de

50%, uma redução de cerca de 35% a cerca de 45%, uma redução de cerca de 35% a cerca de 40%, uma redução de cerca de 40% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 40% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 40% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 40% a cerca de 85%, uma redução de cerca de 40% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 40% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 40% a cerca de 70%, uma redução de cerca de 40% a cerca de 65%, uma redução de cerca de 40% a cerca de 60%, uma redução de cerca de 40% a cerca de 55%, uma redução de cerca de 40% a cerca de 50%, uma redução de cerca de 40% a cerca de 45%, uma redução de cerca de 45% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 45% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 45% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 45% a cerca de 85%, uma redução de cerca de 45% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 45% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 45% a cerca de 70%, uma redução de cerca de 45% a cerca de 65%, uma redução de cerca de 45% a cerca de 60%, uma redução de cerca de 45% a cerca de 55%, uma redução de cerca de 45% a cerca de 50%, uma redução de cerca de 50% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 50% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 50% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 50% a cerca de 85%, uma redução de cerca de 50% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 50% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 50% a cerca de 70%, uma redução de cerca de 50% a cerca de 65%, uma redução de cerca de 50% a cerca de 60%, uma redução de cerca de 50% a cerca de 55%, uma redução de cerca de 55% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 55% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 55% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 55% a cerca de 85%, uma redução de cerca de 55% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 55% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 55% a cerca de 70%, uma redução de cerca de 55% a cerca de 65%, uma redução

de cerca de 55% a cerca de 60%, uma redução de cerca de 60% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 60% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 60% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 60% a cerca de 85%, uma redução de cerca de 60% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 60% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 60% a cerca de 70%, uma redução de cerca de 60% a cerca de 65%, uma redução de cerca de 65% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 65% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 65% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 65% a cerca de 85%, uma redução de cerca de 65% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 65% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 65% a cerca de 70%, uma redução de cerca de 70% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 70% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 70% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 70% a cerca de 85%, uma redução de cerca de 70% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 70% a cerca de 75%, uma redução de cerca de 75% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 75% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 75% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 75% a cerca de 85%, uma redução de cerca de 75% a cerca de 80%, uma redução de cerca de 80% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 80% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 80% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 80% a cerca de 85%, uma redução de cerca de 85% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 85% a cerca de 95%, uma redução de cerca de 85% a cerca de 90%, uma redução de cerca de 90% a cerca de 99%, uma redução de cerca de 90% a cerca de 95%, ou uma redução de cerca de 95% a cerca de 99%, por exemplo, em um segundo nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento.

[0070] Como usado aqui, um "primeiro momento" pode, por exemplo, referem-se a um momento inicial em que o indivíduo ainda não

recebeu uma dose de uma composição farmacêutica (por exemplo, qualquer uma das composições farmacêuticas aqui descritas). Em algumas modalidades, um primeiro momento pode ser, por exemplo, um momento em que um indivíduo foi diagnosticado com um distúrbio neurológico ou dano no tecido neural antes de receber qualquer tratamento (por exemplo, qualquer um dos tratamentos exemplares aqui descritos). Em outros exemplos, um primeiro momento pode ser um momento no qual um indivíduo desenvolveu pelo menos um (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10) sintoma(s) associado a um distúrbio neurológico ou dano ao tecido neural (por exemplo, qualquer um dos sintomas exemplares de um distúrbio neurológico ou dano ao tecido neural aqui descrito ou conhecido na técnica) e não recebeu nenhum tratamento. Em algumas modalidades, um primeiro momento pode representar um momento após o qual um indivíduo recebeu anteriormente um tratamento farmacêutico diferente e o tratamento farmacêutico diferente foi considerado não sendo bem-sucedido.

[0071] Como usado aqui, um "segundo momento" pode, por exemplo, referir-se a um segundo momento após o primeiro momento. Em algumas modalidades, um indivíduo pode receber ou recebeu pelo menos uma dose (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10) de uma composição farmacêutica (por exemplo, qualquer uma das composições farmacêuticas) entre o primeiro e o segundo momento. Em algumas modalidades, a diferença de tempo entre um primeiro e o segundo momento pode ser, por exemplo, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 8 dias, 9 dias, 10 dias, 11 dias, 12 dias, 13 dias, 14 dias, 15 dias, 16 dias, 17 dias, 18 dias, 19 dias, 20 dias, 21 dias, 22 dias, 23 dias, 24 dias, 25 dias, 26 dias, 27 dias, 28 dias, 29 dias, 30 dias, 31 dias, 32 dias, 33 dias, 34 dias, 35 dias, 36 dias, 37 dias, 38 dias, 39 dias, 40 dias, 41 dias, 42 dias, 43 dias, 44 dias, 45 dias, 46 dias, 47 dias, 48 dias, 49 dias, 50 dias, 51 dias, 52 dias, 53 dias, 54

dias, 55 dias, 56 dias, 57 dias, 58 dias, 58 dias, 59 dias, 60 dias, 61 dias, 62 dias, 63 dias, 64 dias, 65 dias, 66 dias, 67 dias, 68 dias, 69 dias, 70 dias, 71 dias, 72 dias, 73 dias, 74 dias, 75 dias, 76 dias, 77 dias, 78 dias, 79 dias, 80 dias, 81 dias, 82 dias, 83 dias, 84 dias, 85 dias, 86 dias, 87 dias, 88 dias, 89 dias, 90 dias, 91 dias, 92 dias, 93 dias, 94 dias, 95 dias, 96 dias, 97 dias, 98 dias, 99 dias, 100 dias, 101 dias, 102 dias, 103 dias, 104 dias, 105 dias, 106 dias, 107 dias, 108 dias, 109 dias, 110 dias, 111 dias, 112 dias, 113 dias, 114 dias, 115 dias, 115 dias, 116 dias, 117 dias, 118 dias, 119 dias, 120 dias, 121 dias, 122 dias, 123 dias, 124 dias, 125 dias, 126 dias, 127 dias, 128 dias, 129 dias, 130 dias, 131 dias, 132 dias, 133 dias, 134 dias, 135 dias, 136 dias, 137 dias, 138 dias, 139 dias, 140 dias, 141 dias, 142 dias, 143 dias, 144 dias, 145 dias, 146 dias, 147 dias, 148 dias, 149 dias, 149 dias, 150 dias, 152 dias, 152 dias, 153 dias, 154 dias, 155 dias, 156 dias, 157 dias, 158 dias, 159 dias, 160 dias, 161 dias, 162 dias, 163 dias, 164 dias, 165 dias, 165 dias, 166 dias, 167 dias, 168 dias, 169 dias, 170 dias, 171 dias, 172 dias, 173 dias, 174 dias, 175 dias, 176 dias, 177 dias, 178 dias, 179 dias, 180 dias, 7 meses, 8 meses 9 meses, 10 meses, 11 meses, ou 1 ano.

[0072] A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado que é comumente entendido por um versado na técnica ao qual esta invenção pertence. Métodos e materiais são descritos aqui para uso na presente invenção; outros métodos e materiais adequados conhecidos na técnica também podem ser utilizados. Os materiais, métodos e exemplos são apenas ilustrativos e não pretendem ser limitativos. Todas as publicações, pedidos de patentes, patentes, sequências, entradas de banco de dados e outras referências mencionadas aqui são incorporadas por referência em sua totalidade. Em caso de conflito, a presente especificação, incluindo definições, prevalecerá.

[0073] Outras características e vantagens da invenção serão evidentes a partir da descrição e figuras detalhadas a seguir e das reivindicações.

MODALIDADES DA INVENÇÃO

[0074] Um novo uso de um composto conhecido que modula o PPAR γ foi agora descoberto. Especificamente, foi descoberto que os agonistas de PPAR γ e, em particular, INT131, são eficazes no tratamento de paralisia supranuclear progressiva.

[0075] Assim, em uma modalidade, a presente invenção é direcionada a um método de tratamento de paralisia supranuclear progressiva ou seus sintomas em um indivíduo em necessidade, compreendendo administrar ao indivíduo uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de INT131 ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou seu isômero.

[0076] Sem desejar limitar-se a uma teoria específica, acredita-se que o INT131 aumente a ativação do PPAR γ nas células cerebrais (incluindo a ativação de elementos na via PPAR γ), aumente os níveis de adiponectina, melhore o metabolismo energético das células cerebrais e reduza ou evite a agregação de proteínas Tau anormais reduzindo o estresse oxidativo e neuroinflamação e, portanto, trata a paralisia supranuclear progressiva.

[0077] Adiponectina afeta o metabolismo da glicose e lipídios, a sensibilidade à insulina e a inflamação. Yamauchi T, *et al.*, Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002; 8: 1288–1295; Berg AH, *et al.*, The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001; 7: 947–953; e Yamauchi T, *et al.*, Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med.* 2007; 13: 332–339. Além disso, adiponectina tem como alvo o sistema nervoso central e também

modula o apetite e a homeostase energética. Além disso, a adiponectina estimula a ingestão de alimentos. Kubota N, *et al.*, Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab.* 2007; 6: 55–68. Uma vez que indivíduos com paralisia supranuclear progressiva sofrem perda de peso, a administração de INT131 para aumentar a adiponectina e estimular a ingestão de alimentos trata indivíduos com paralisia supranuclear progressiva.

[0078] PSP tem sido associada ao aumento do estresse oxidativo e da neuroinflamação. Especificamente, o malondialdeído, um biomarcador para o estresse oxidativo, demonstrou ser elevado em neurônios em áreas do cérebro afetadas pela PSP, mas não em áreas não afetadas. Albers DS, *et al.*, Frontal lobe dysfunction in progressive supranuclear palsy: evidence for oxidative stress and mitochondrial impairment, *J Neurochem.* Fev. de 2000; 74(2): 878-81. Além disso, o córtex de pacientes com PSP mostra uma diminuição de 39% na razão de cetoglutarato desidrogenase / glutamato desidrogenase, o que é indicativo de estresse oxidativo nessas áreas. Albers *et al.* 2000. Finalmente, os pacientes afetados com PSP demonstram peroxidação lipídica anormal e peroxidação proteica, características do estresse oxidativo. Odetti P, *et al.*, Lipoperoxidation is selectively involved in progressive supranuclear palsy, *J Neuropathol Exp Neurol.* Maio de 2000; 59(5): 393-7.

[0079] Microglia e astrócitos ativados, associados à neuroinflamação, foram encontrados em áreas afetadas do cérebro em pacientes com PSP. Ferrer I, *et al.*, Expressão de mapa quinase fosforilada (ERK1, ERK2) está associada à deposição precoce de tau em neurônios e células gliais, mas não com maior vulnerabilidade do DNA nuclear e morte celular, na doença de Alzheimer, na doença de Pick, paralisia supranuclear progressiva e degeneração corticobasal, *Brain*

Pathol. Abril de 2001; 11 (2): 144-58. Estudos recentes mostraram uma regulação positiva específica de região-de IL-1 β na substância negra dos pacientes com PSP, em comparação aos cérebros da doença de Parkinson ou da doença de Alzheimer. Além disso, verificou-se que outros marcadores de neuroinflamação, incluindo TNF α e IL-6, são elevados em áreas afetadas do cérebro em pacientes com PSP, enquanto as citocinas anti-inflamatórias TGF β e IL-10 não estão elevadas. Fernandez-Botran R, *et al.*, Cytokine expression and microglial activation in progressive supranuclear palsy, *Parkinsonism Relat Disord.* Nov de 2011; 17(9): 683-8.

[0080] Foi demonstrado que os agonistas de PPAR γ , incluindo INT131, inibem o estresse oxidativo e a neuroinflamação em modelos animais e humanos. Especificamente, essa inibição foi demonstrada para: pioglitazona e rosiglitazona para acidente vascular cerebral isquêmico com reperfusão, Collino M, *et al.*, Modulation of the oxidative stress and inflammatory response by PPAR-gamma agonists in the hippocampus of rats exposed to cerebral ischemia/reperfusion, *Eur J Pharmacol.* Jan. de 2006 13; 530(1-2): 70-80; pioglitazona e rosiglitazona para danos cerebrais traumáticos, Kapadia R, *et al.*, Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists, *Front Biosci.* 1 de Jan de 2008; 13: 1813-26; INT131 para diabetes melitus tipo 2, Lee, DH, *et al.*, Selective PPAR γ modulator INT131 normalizes insulin signaling defects and improves bone mass in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012; 302: 552–560; e INT131 para esclerose múltipla, Publicação de Pedido de Patente U.S. 2014/0213612.

[0081] Notavelmente, existem desvantagens no tratamento de seres humanos com rosiglitazona e pioglitazona. Avandia (rosiglitazona) é aprovado apenas para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 e aumenta o risco de: insuficiência cardíaca, eventos cardiovascula-

res em indivíduos com insuficiência cardíaca, edema, ganho de peso, edema macular, fraturas ósseas, diminuição da hemoglobina e hemócrito e outros eventos adversos. Além disso, Avandia não atravessa a barreira hematoencefálica. Folheto informativo de Avandia, setembro de 2016. Uma vez que apenas 9 a 14% da rosiglitazona atravessa a barreira hematoencefálica, ela pode ter eficácia limitada ou exigir doses mais frequentes e mais altas para tratar adequadamente distúrbios neurológicos, como paralisia supranuclear progressiva. Como Avandia, o Actos (pioglitazona) é aprovado apenas para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2. Actos também traz vários avisos e precauções graves, incluindo: aumento do risco de retenção de líquidos, levando à insuficiência cardíaca congestiva, hipoglicemia, às vezes insuficiência hepática fatal, câncer de bexiga, edema, fraturas ósseas, edema macular e outros eventos adversos. Folheto da Actos, dezembro de 2016. Notavelmente, diferentemente dos dois ligantes PPAR- γ disponíveis comercialmente, rosiglitazona e pioglitazona, INT131 atravessa facilmente a barreira hematoencefálica.

[0082] Apesar dos dados para os agonistas completos de PPAR γ , que diminuem o estresse oxidativo e a neuroinflamação, os benefícios do INT131 são surpreendentes, pois não se sabia se a ativação seletiva da via de PPAR γ de INT131 trataria PSP.

[0083] Consequentemente, é surpreendente e inesperado que o INT131 trate paralisia supranuclear progressiva.

[0084] Em uma modalidade, INT131 reduz os sinais e sintomas de paralisia supranuclear progressiva. INT131 reduz um ou mais sinais ou sintomas de paralisia supranuclear progressiva. Em uma outra modalidade, a redução dos sinais e sintomas da paralisia supranuclear progressiva é a redução no número de sinais e sintomas da paralisia supranuclear progressiva. Em ainda uma outra modalidade, a redução dos sinais e sintomas da paralisia supranuclear progressiva é a redu-

ção na gravidade ou no grau de pelo menos um sinal ou sintoma da paralisia supranuclear progressiva. Ainda em uma modalidade adicional, a redução dos sinais e sintomas da paralisia supranuclear progressiva é a redução na duração de pelo menos um sinal ou sintoma da paralisia supranuclear progressiva.

[0085] Em outra modalidade, o início de um sinal ou sintoma de paralisia supranuclear progressiva é impedido ou atrasado em um indivíduo com paralisia supranuclear progressiva após a administração de INT131 ao indivíduo com paralisia supranuclear progressiva.

[0086] Em uma modalidade, INT131 reduz a inflamação neural em um indivíduo com paralisia supranuclear progressiva.

[0087] Em uma modalidade, INT131 é neuroprotetor em um indivíduo com paralisia supranuclear progressiva. Em outra modalidade, INT131 trata a degeneração neuronal. Em outra modalidade, INT131 reduz a atrofia ou degeneração do cérebro em indivíduos com paralisia supranuclear progressiva. Em uma modalidade adicional, INT131 reduz a atrofia ou degradação do negro substancial, globus pallidus, núcleo subtalâmico e/ou cerebelo.

[0088] Em uma modalidade, INT131 reduz ou impede a perda de peso em um indivíduo com paralisia supranuclear progressiva. Em outra modalidade, INT131 aumenta o apetite em um indivíduo com paralisia supranuclear progressiva.

[0089] Em outra modalidade, INT131 trata a disfunção metabólica em um indivíduo com paralisia supranuclear progressiva. Em ainda uma outra modalidade, INT131 aumenta os níveis de adiponectina em um indivíduo com paralisia supranuclear progressiva. Em outra modalidade, INT131 melhora ou aumenta o metabolismo da glicose em um indivíduo com paralisia supranuclear progressiva. Em outra modalidade, INT131 reduz a hiperglicemia em um indivíduo com paralisia supranuclear progressiva.

[0090] Em outra modalidade, INT131 melhora a função mitocondrial. Em uma modalidade adicional, INT131 melhora o manuseio de cálcio mitocondrial e o tráfego mitocondrial. Em ainda uma outra modalidade, INT131 aumenta a expressão de coativador gama do receptor ativado por proliferador de peroxissoma 1-alfa (PGC-1 α) e biogênese mitocondrial. Isso resulta em comportamento melhorado, sobrevivência melhorada (isto é, abrangência de vida) e degeneração cerebral reduzida em um indivíduo com paralisia supranuclear progressiva.

[0091] Em outra modalidade, INT131 reduz a agregação de proteína Tau anormal, ou fragmentos de proteína Tau, em um indivíduo com paralisia supranuclear progressiva. Em uma outra modalidade, o INT131 melhora a redução de proteínas neuroprotetoras no cérebro. Ainda em uma modalidade adicional, o INT131 reduz a redução do fator neurotrófico derivado do cérebro e Bcl2.

[0092] Em outra modalidade, um período de tempo durante o qual os efeitos terapêuticos de INT131 são observados em um indivíduo com paralisia supranuclear progressiva compreende 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 ano, 1,25 anos, 1,5 anos, 1,75 anos, 2 anos, 2,25 anos, 2,5 anos, 2,75 anos, 3 anos, 3,5 anos, 4 anos, 4,5 anos e 5 anos.

[0093] Em uma modalidade, INT131 está na forma de um sal de besilato.

[0094] Em outra modalidade, a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 0,1 a cerca de 10 miligramas. Em outra modalidade, a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 1 a cerca de 4 miligramas. Em outra modalidade, a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 2 a cerca de 3 miligramas.

[0095] Em outra modalidade, uma composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de INT131 é administrada a

um indivíduo em necessidade do mesmo em um intervalo que inclui, mas não está limitado a, duas vezes por dia, diariamente, a cada dois dias, três vezes por semana, duas vezes por dia semana, semanalmente, a cada duas semanas, duas vezes por mês, mensalmente e a cada dois meses.

[0096] Em outra modalidade, uma composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de INT131 é administrada por via oral a um indivíduo. Em ainda outra modalidade, a composição é substancialmente a mesma como a divulgada na publicação do pedido de patente U.S. 2013-0243865, cuja divulgação é aqui expressamente incorporada por referência.

[0097] Em uma modalidade, INT-131 é tão eficaz, ou mais eficaz, no tratamento de paralisia supranuclear progressiva do que outras terapias. Essas terapias incluem terapias aprovadas para o tratamento da paralisia supranuclear progressiva e aquelas em desenvolvimento para o tratamento da paralisia supranuclear progressiva. Essas terapias incluem, entre outros, medicamentos para tratar distúrbios do movimento, medicamentos para tratar distúrbios psiquiátricos, psicoterapia, fonoaudiologia, fisioterapia e terapia ocupacional.

[0098] Os medicamentos para tratar distúrbios do movimento incluem, entre outros, tetrabenazina, fármacos antipsicóticos, como haloperidol, clorpromazina, risperidona e quetiapina e outros medicamentos, como amantadina, levetiracetam e clonazepam.

[0099] Os medicamentos para tratar distúrbios psiquiátricos incluem, mas não se limitam a, antidepressivos como citalopram, fluoxetina e sertralina, fármacos antipsicóticos como quetiapina, risperidona e olanzapina e medicamentos estabilizadores do humor, incluindo anti-convulsivantes, como valproato, carbamazepina e lamotrigina.

[00100] A psicoterapia inclui, mas não se limita a, terapia de conversa para ajudar um indivíduo a gerenciar problemas comportamen-

tais, depressão e pensamentos suicidas.

[00101] A terapia da fala inclui, mas não se limita a, melhorar a capacidade do indivíduo de falar claramente e melhorar a função e o controle dos músculos utilizados para comer e engolir.

[00102] A fisioterapia inclui, mas não se limita a, aumentar a força, flexibilidade, equilíbrio e coordenação, reduzir o risco de quedas e melhorar a postura para diminuir a gravidade dos problemas de movimento.

[00103] A terapia ocupacional inclui, entre outros, o uso de dispositivos auxiliares que melhoram as habilidades funcionais, como corrimãos, e utensílios de comer e beber para indivíduos com habilidades motoras diminuídas.

[00104] Em outra modalidade, INT-131 é administrado a um indivíduo em necessidade do mesmo em combinação com uma ou mais terapias listadas neste documento.

[00105] Também são fornecidos neste documento, métodos de tratamento de um indivíduo que incluem: selecionar um indivíduo identificado ou diagnosticado como tendo PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos) (por exemplo, usando qualquer uma das técnicas para identificar ou diagnosticar PSP aqui descritas) e administrar uma dose terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao indivíduo selecionado. Em algumas modalidades desses métodos, o indivíduo identificado ou diagnosticado como tendo PSP não se beneficiou de um tratamento terapêutico (diferente) administrado anteriormente para PSP.

[00106] Também são fornecidos neste documento, métodos de tratamento de um indivíduo que incluem: selecionar um indivíduo identificado como tendo um risco aumentado de desenvolver PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos) (por exemplo,

usar qualquer uma das técnicas para identificar um indivíduo com um risco aumentado de desenvolver PSP aqui descrita) e administrar uma dose terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao indivíduo selecionado.

[00107] Também são fornecidos neste documento, métodos de tratamento de um indivíduo que incluem: diagnosticar ou identificar um indivíduo como tendo PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos) ou com um risco aumentado de desenvolver PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos) (por exemplo, executando qualquer uma das técnicas para diagnosticar ou identificar um indivíduo como tendo PSP aqui descrita ou conhecida na técnica, ou executar qualquer uma das técnicas para identificar um indivíduo como tendo um risco aumentado de desenvolver PSP aqui descrita ou conhecida na técnica) e administrar uma dose terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao indivíduo diagnosticado ou identificado.

[00108] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos de tratamento aqui descritos, o método pode resultar em um risco diminuído de desenvolver comorbidade no indivíduo (por exemplo, em comparação ao risco de desenvolver comorbidade em um indivíduo semelhante tendo um distúrbio neurológico semelhante (por exemplo, PSP), mas administrado com um tratamento diferente). Algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos podem ainda incluir a administração ao indivíduo de um agente que alivia um efeito colateral negativo de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo no indivíduo (por exemplo, perda de peso ou alterações de humor).

[00109] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos de

tratamento aqui descritos, o método pode resultar no aumento da vida útil do indivíduo (por exemplo, em comparação a um indivíduo semelhante com um distúrbio neurológico semelhante (por exemplo, PSP), mas recebendo um tratamento diferente) Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos de tratamento aqui descritos, o método resulta em uma melhoria na função motora do indivíduo (por exemplo, em comparação à função motora do indivíduo antes do tratamento).

[00110] Algumas modalidades de qualquer um dos métodos de tratamento aqui descritos ainda podem incluir a administração ao indivíduo de um agente para o tratamento da depressão, comportamento obsessivo-compulsivo e/ou apatia. Algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos podem ainda incluir a administração ao indivíduo de um agente que alivia a irritação ocular e/ou sintomas de fechamento ocular. Algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos aqui podem ainda incluir a administração ao indivíduo de um tratamento para reduzir a perda de peso ou um tratamento para reduzir o risco de desenvolver pneumonia por aspiração.

[00111] Também são fornecidos métodos para reduzir a taxa de progressão da PSP em um indivíduo (por exemplo, em comparação a um indivíduo semelhante com um estágio semelhante de PSP, mas administrado com um tratamento diferente) que incluem: identificar um indivíduo com um estágio inicial de PSP (por exemplo, PSP pré-sintomática ou ser sugestivo de PSP) (por exemplo, executar qualquer uma das técnicas para determinar o estágio de PSP aqui descrito); e administração de uma dose terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmacologicamente aceitável do mesmo, ao indivíduo identificado.

[00112] Também são fornecidos métodos para reduzir a taxa ou progressão de PSP em um indivíduo (por exemplo, em comparação a um indivíduo semelhante com um estágio semelhante de PSP, mas

administrado com um tratamento diferente) que incluem a administração de uma dose terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável, a um indivíduo identificado ou diagnosticado como tendo um estado inicial de PSP (por exemplo, PSP pré-sintomático ou sugestivo de PSP) (por exemplo, usando qualquer uma das técnicas descritas aqui).

[00113] Também são fornecidos neste documento, métodos para selecionar um tratamento para um indivíduo que inclui: selecionar um indivíduo identificado ou diagnosticado como tendo PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos) (por exemplo, usar qualquer uma das técnicas para identificar ou diagnosticar PSP em um indivíduo aqui descrito) e a seleção de uma dose terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo para o indivíduo selecionado.

[00114] Também são fornecidos neste documento, métodos de selecionar um indivíduo para tratamento com um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, que incluem: selecionar um indivíduo identificado como tendo um risco aumentado de desenvolver PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos) (por exemplo, usando qualquer uma das técnicas para identificar um indivíduo como tendo um risco aumentado de desenvolver PSP aqui descrita ou conhecida na técnica); e selecionar o indivíduo selecionado para tratamento com uma dose terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00115] Também são fornecidos neste documento, métodos para determinar a eficácia do tratamento em um indivíduo com PSP que inclui: (a) determinar um primeiro nível de um ou mais biomarcadores (por exemplo, executando um imunoensaio) em uma amostra obtida

do indivíduo pelo primeiro momento; (b) administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo ao indivíduo após o primeiro momento; e (c) determinar um segundo nível de um ou mais biomarcadores (por exemplo, executando um imunoenensaio) em uma amostra obtida do indivíduo em um segundo momento, em que o segundo momento ocorre após o primeiro momento e após a etapa (b), em que o composto administrado de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, é identificado como sendo eficaz se o segundo nível é aproximadamente o mesmo, diminui em comparação ao primeiro nível, ou é dentro de $\pm 20\%$ (por exemplo, dentro de $\pm 15\%$, dentro de $\pm 10\%$ ou dentro de $\pm 5\%$) do primeiro nível. Em algumas modalidades, os métodos para determinar a eficácia do tratamento em um indivíduo com PSP incluem: (a) determinar um primeiro nível de cadeia leve de neurofilamentos (por exemplo, executando um imunoenensaio) em uma amostra compreendendo sangue ou líquido cefalorraquidiano obtido a partir do indivíduo em um primeiro momento; (b) administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo ao indivíduo após o primeiro momento; e (c) determinar um segundo nível de cadeia leve de neurofilamentos (por exemplo, executando um imunoenensaio) em uma amostra compreendendo sangue ou líquido cefalorraquidiano obtido do indivíduo em um segundo momento, em que o segundo momento ocorre após o primeiro momento e após a etapa (b), em que o composto administrado de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, é identificado como sendo eficaz se o segundo nível for aproximadamente o mesmo, é diminuído em comparação ao primeiro nível ou está dentro de $\pm 20\%$ (por exemplo, dentro de $\pm 15\%$, dentro de $\pm 10\%$ ou

dentro de +/- 5%) do primeiro nível.

[00116] Também são fornecidos aqui, métodos de monitorar um indivíduo com PSP recebendo um tratamento incluindo um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmacologicamente aceitável do mesmo, que incluem: determinar dois ou mais níveis de um biomarcador (por exemplo, executando um imunoensaio) em amostras diferentes compreendendo sangue ou líquido cefalorraquidiano obtido de um indivíduo com PSP (por exemplo, qualquer um dos tipos de PSP aqui descritos) em diferentes momentos. Em algumas modalidades, o biomarcador é a cadeia leve de neurofilamento. Algumas modalidades desses métodos podem incluir ainda a realização de ressonância magnética, tomografia computadorizada ou PET no cérebro do indivíduo.

[00117] Em algumas modalidades, os métodos para determinar a eficácia do tratamento ou os métodos de monitoramento de um indivíduo podem incluir ainda a avaliação da gravidade, duração e/ou frequência de um ou mais sintomas adicionais de PSP no indivíduo (por exemplo, qualquer um dos sintomas de PSP aqui descritos usando qualquer uma das técnicas ou métricas exemplares aqui descritas).

[00118] Algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos neste documento podem ainda incluir administração de fisioterapia, terapia de fala e linguagem, terapia ocupacional e/ou um antidepressivo ao indivíduo.

[00119] Também são fornecidos neste documento, métodos de tratamento de um indivíduo que incluem a seleção de um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos descritos aqui) com um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento (por exemplo, qualquer um dos níveis

de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento aqui descritos); e administrar uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, usando qualquer uma das doses ou frequências de administração descritas aqui), ao indivíduo selecionado.

[00120] Também são fornecidos métodos de selecionar um tratamento para um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos aqui descritos) que incluem a identificação de um indivíduo tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento (por exemplo, qualquer um dos níveis de referência exemplares de proteína de cadeia leve de neurofilamento aqui descritos); e selecionar uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, para o indivíduo identificado.

[00121] São fornecidos aqui métodos de selecionar um indivíduo para tratamento que incluem: identificar um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos aqui descritos) com um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento (por exemplo, qualquer um dos níveis de referência exemplares de proteína de cadeia leve de neurofilamento aqui descritos); e selecionar o indivíduo identificado para tratamento com uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00122] São fornecidos aqui métodos de selecionar um indivíduo para participação em um ensaio clínico que incluem: identificar um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos descritos aqui) com um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro, ou plasma obtidos do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento (por exemplo, qualquer um dos níveis de referência exemplares de proteína de cadeia leve de neurofilamento aqui descritos); e selecionar o indivíduo identificado para participação em um ensaio clínico que inclui a administração de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[00123] São fornecidos aqui métodos de prever a eficácia de um tratamento em um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos descritos aqui) que incluem: determinar um nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo; e determinar que um tratamento com uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, é mais provável que seja eficaz em um indivíduo tendo um nível elevado de neurofilamento proteína de cadeia leve na amostra em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento (por exemplo, qualquer um dos níveis de referência exemplares de proteína de cadeia leve de neurofilamento aqui descritos), em comparação a um indivíduo que não possui um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento numa amostra incluindo sangue, soro ou em comparação ao nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento.

[00124] São fornecidos aqui métodos para determinar a eficácia de um tratamento em um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos descritos aqui) que incluem: determinar um primeiro nível de nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um primeiro momento; determinar um segundo nível de nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um segundo momento, em que o indivíduo recebeu pelo menos uma (por exemplo, pelo menos dois, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco, pelo menos seis, pelo menos sete, pelo menos oito, pelo menos nove ou pelo menos dez) dose de uma composição farmacêutica, incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, entre o primeiro e o segundo momento; e identificar a composição farmacêutica como sendo eficaz em um indivíduo tendo um segundo nível reduzido de proteína de cadeia leve de neurofilamento em comparação ao primeiro nível da proteína de cadeia leve de neurofilamento.

[00125] São fornecidos aqui métodos de tratamento de um indivíduo que inclui: selecionar um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos aqui descritos) tendo um segundo nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos a partir do indivíduo em um segundo momento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um primeiro momento; e administrar uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente acei-

tável do mesmo, ao indivíduo selecionado.

[00126] São fornecidos aqui métodos de selecionar um tratamento para um indivíduo que inclui a identificação de um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos descritos aqui) com um segundo nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um segundo momento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um primeiro momento; e selecionar uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, para o indivíduo identificado.

[00127] Também são fornecidos neste documento, métodos de selecionar um indivíduo para tratamento que incluem: identificar um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos aqui descritos) tendo um segundo nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um segundo momento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um primeiro momento; e selecionar o indivíduo identificado para tratamento com uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00128] Também são fornecidos neste documento, métodos de selecionar um indivíduo para participação em um ensaio clínico que inclui: identificar um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos descritos aqui) com um segundo nível elevado de proteína de cadeia

leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um segundo momento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um primeiro momento; e selecionar o indivíduo identificado para participação em um ensaio clínico que inclui a administração de uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[00129] A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado que é comumente entendido por um versado na técnica ao qual esta invenção pertence. Métodos e materiais são descritos aqui para uso na presente invenção; outros métodos e materiais adequados conhecidos na técnica também podem ser utilizados. Os materiais, métodos e exemplos são apenas ilustrativos e não pretendem ser limitativos. Todas as publicações, pedidos de patentes, patentes, sequências, entradas de banco de dados e outras referências mencionadas aqui são incorporadas por referência em sua totalidade. Em caso de conflito, a presente especificação, incluindo definições, prevalecerá. Outras características e vantagens da invenção serão evidentes a partir da descrição detalhada e figuras, e das reivindicações.

Proteína de Cadeia Leve de Neurofilamento e Métodos de Detecção de Proteína de Cadeia leve de Neurofilamento

[00130] Neurofilamentos são filamentos intermediários do tipo IV e heteropolímeros. Os neurofilamentos são expressos no cérebro e são exclusivos das células neuronais. Os neurofilamentos no sistema nervoso central incluem cadeia pesada de neurofilamentos (NFH), cadeia média de neurofilamentos (NFM), cadeia leve de neurofilamento (NFL)

e α -internexina. Os neurofilamentos no sistema nervoso periférico compreendem NFH, NFM, NFL e perifina. Os neurofilamentos são vitais para a manutenção do calibre do axônio, crescimento radial do axônio e transporte intracelular de impulsos elétricos ao longo dos axônios (Eyer e Peterson, *Neuron* 12: 389-405, 1994; Ohara *et al.*, *J. Cell Biol.* 121: 387 -395, 1993; Zhu *et al.*, *Exp. Neurol.* 148: 299-316, 1997).

[00131] Demonstrou-se que mutações no gene da NFL causam a doença de Charcot-Marie Tooth, desmielinizante tipo 1F (CMT1F) e doença de Charcot-Marie Tooth, axonal tipo 2E (CMT2). Mutações no gene NFL afetam a montagem de neurofilamentos nos neurônios (Sasaki *et al.*, *Hum. Mol. Genet.* 15: 943-952, 2006; e Yates *et al.*, *Eur. J. Cell Biol.* 88: 193-202 2009).

[00132] Juntamente com as subunidades médias e pesadas, a cadeia leve de neurofilamento representa uma das proteínas de andaimes do citoesqueleto neuronal (Teunissen *et al.*, *Mult. Scler.* 18 (5): 552-556, 2012) e é liberada no espaço extracelular após dano axonal.

[00133] A sequência de cDNA e a sequência proteica da cadeia leve de neurofilamento humano são fornecidas na SEQ ID NO: 1 e SEQ ID NO: 2, respectivamente. A sequência de cDNA e a sequência proteica da cadeia leve de neurofilamento de camundongo são fornecidas na SEQ ID NO: 3 e SEQ ID NO: 4, respectivamente.

[00134] **Sequência de cDNA de cadeia leve de neurofilamento humano (SEQ ID NO: 1)**

```
ATGAGTTCCTTCAGCT      ACGAGCCGTA      CTACTCGACC
TCCTACAAGC  GGCGCTACGT  GGAGACGCCCCGGGTGCACA
TCTCCAGCGT  GCGCAGCGGC  TACAGCACCG  CACGCTCAGC
TACTCCAGCTACTCGGCGC  CGGTGTCTTC  CTCGCTGTCC
GTGCGCCGCA  GCTACTCCTC  CAGCTCTGGATCGTTGATGC
CCAGTCTGGA  GAACCTCGAC  CTGAGCCAGG  TAGCCGCCAT
```

CAGCAACGACCTCAAGTCCA TCCGCACGCA GGAGAAGGCG
 CAGCTCCAGG ACCTCAATGA CCGCTTCGCC
 AGCTTCATCG AGCGCGTGCA CGAGCTGGAG CAGCAGAACA
 AGGTCCTGGA AGCCGAGCTGCTGGTGCTGC GCCAGAAGCA
 CTCCGAGCCA TCCCGCTTCC GGGCGCTGTA
 CGAGCAGGAGATCCGCGACC TGC GCCTGGC GGCGGAAGAT
 GCCACCAACG AGAAGCAGGC GCTCCAGGGCGAGCGCGAAG
 GGCTGGAGGA GACCCTGCGC AACCTGCAGG CGCGCTATGA
 AGAGGAGGTGCTGAGCCGCG AGGACGCCGA GGGCCGGCTG
 ATGGAAGCGC GCAAAGGCGC CGACGAGGCG
 GCGCTCGCTC GCGCCGAGCT CGAGAAGCGC ATCGACAGCT
 TGATGGACGA AATCTCTTTTCTGAAGAAAG TGCACGAAGA
 GGAGATCGCC GAACTGCAGG CGCAGATCCA
 GTACGCGCAGATCTCCGTGG AGATGGACGT GACCAAGCCC
 GACCTTTCCG CCGCGCTCAA GGACATCCGCGCGCAGTACG
 AGAAGCTGGC CGCCAAGAAC ATGCAGAACG CTGAGGAATG
 GTTCAAGAGCCGCTTCACCG TGCTGACCGA GAGCGCCGCC
 AAGAACACCG ACGCCGTGCG CGCCGCCAAG
 GACGAGGTGT CCGAGAGCCG TCGTCTGCTC AAGGCCAAGA
 CCCTGGAAAT CGAAGCATGCCGGGGCATGA ATGAAGCGCT
 GGAGAAGCAG CTGCAGGAGC TGGAGGACAA
 GCAGAACGCCGACATCAGCG CTATGCAGGA CACGATCAAC
 AAATTAGAAA ATGAATTGAG GACCACAAAGAGTGAAATGG
 CACGATACCT AAAAGAATAC CAAGACCTCC TCAACGTGAA
 GATGGCTTTGGATATTGAGA TTGCAGCTTA CAGGAACTC
 TTGGAAGGCG AGGAGACCCG ACTCAGTTTC ACCAGCGTGG
 GAAGCATAAC CAGTGGCTAC TCCCAGAGCT CCCAGGTCTT
 TGGCCGATCTGCCTACGGCG GTTTACAGAC CAGCTCCTAT
 CTGATGTCCA CCCGCTCCTT CCCGTCCTACTACACCAGCC
 ATGTCCAAGA GGAGCAGATC GAAGTGGAGG AAACCATTGA

GGCTGCCAAGGCTGAGGAAG CCAAGGATGA GCCCCCCTCT
 GAAGGAGAAG CCGAGGAGGA GGAGAAGGACAAGGAAGAGG
 CCGAGGAAGA GGAGGCAGCT GAAGAGGAAG AAGCTGCCAA
 GGAAGAGTCTGAAGAAGCAA AAGAAGAAGA AGAAGGAGGT
 GAAGGTGAAG AAGGAGAGGA AACCAAAGAAGCTGAAGAGG
 AGGAGAAGAA AGTTGAAGGT GCTGGGGAGG AACAAGCAGC
 TAAGAAGAAAGATTGA

[00135] Sequência de aminoácidos da cadeia leve de neurofila-
 mento humanos (SEQ ID NO: 2)

MSSFSEPYSTSYKRRYVETPRVHISSVRSGYSTARSAYSSYSAPV
 SSSLSVRRSYSSSSGSLMPSENLDLSQVAAISNDLKSIRTQEKAQLQ
 DLNDRFASFIERVHELEQQNKVLEAELLVLRQKHSEPSRFRALYEQEI
 RDLRLAEDATNEKQALQGEREGLEETLRNLQARYEEEEVLSREDAE
 GRLMEARKGADEAALARAELEKRIDSLMDEISFLKKVHEEEIAELQAQ
 IQYAQISVEMDVTKPDLSAALKDIRAQYEKLAAKNMQNAEEWFKSRF
 TVLTESAANKNTDAVRAAKDEVSESRLLKAKTLEIEACRGMNEALEK
 QLQELEDKQNADISAMQDTINKLENELRTTKSEMARYLKEYQDLLNV
 KMALDIEIAAYRKLLERGEETRLSFTSVGSITSGYSQSSQVFGRSAYGG
 LQTSSYLMSTRSFPSYYTSHVQEEQIEVEETIEAAKAEAAKDEPPSEG
 EAAAAEKDKEEAEEEEAAEEEEAAKEESEEAAKEEEEGGEGEEGEET
 KEAAAAKKVEGAGEEQAAKKKD

[00136] Sequência de cDNA da cadeia leve de neurofilamento
 de camundongo (SEQ ID NO: 3)

ATGAGTTCGTTCCGGCTACGATCCGTACTTTTCGACCTCCTACAAG
 CGGCGCTATGTGGAGACGCCCCGGGTGCACATCTCCAGCGTGCG
 CAGCGGCTACAGCACGGCGCGCTCCGCGTACTCCAGCTACTCCG
 CGCCGGTCTCCTCCTCGCTGTCCGTGCGCCGCGAGCTACTCGTCC
 AGCTCTGGCTCTTTGATGCCAGCCTGGAGAATCTCGATCTGAGC
 CAGGTAGCCGCCATCAGCAACGACCTCAAGTCTATCCGCACACAA
 GAGAAGGCACAGCTGCAGGACCTCAACGATCGCTTCGCCAGCTT

CATCGAGCGCGTGCACGAGCTGGAGCAGCAGAACAAGGTCCTGG
AAGCCGAGCTGTTGGTGCTGCGCCAGAAACACTCTGAGCCTTCC
CGCTTCCGCGCCCTGTACGAGCAGGAGATCCGCGATCTGCGGCT
GGCAGCGGAAGACGCCACTAACGAGAAGCAGGCGCTGCAGGGC
GAGCGCGAGGGGCTGGAGGAGACTCTGCGCAACCTGCAGGCTC
GCTATGAGGAAGAAGTGCTGAGCCGCGAGGACGCCGAGGGCCG
GCTGATGGAAGCGCGCAAAGGTGCGGATGAGGCCGCGCTCGCC
CGCGCCGAGCTGGAGAAGCGCATCGACAGCCTGATGGACGAGAT
AGCTTTCCTGAAGAAGGTGCACGAGGAAGAGATCGCCGAGCTGC
AGGCTCAGATCCAGTATGCTCAGATCTCCGTGGAGATGGACGTGT
CCTCCAAGCCCGACCTCTCCGCCGCTCTCAAGGACATCCGCGCT
CAGTACGAGAAGCTGGCCGCCAAGAACATGCAGAACGCCGAAGA
GTGGTTCAAGAGCCGCTTCACCGTGCTAACCGAGAGCGCCGCCA
AGAACACCGACGCTGTGCGCGCTGCCAAGGACGAGGTGTCGGAA
AGCCGCCGCGCTGCTCAAGGCTAAGACCCTGGAGATCGAAGCCTG
CCGGGGTATGAACGAAGCTCTGGAGAAGCAGCTGCAGGAGCTAG
AGGACAAGCAGAATGCAGACATTAGCGCCATGCAGGACACAATCA
ACAACTGGAGAATGAGCTGAGAAGCACGAAGAGCGAGATGGCC
AGGTACCTGAAGGAGTACCAGGACCTCCTCAATGTCAAGATGGCC
TTGGACATCGAGATTGCAGCTTACAGAAAACCTCTTGGAAGGCGAA
GAGACCAGGCTCAGTTTCACCAGCGTGGGTAGCATAACCAGCGG
CTACTCTCAGAGCTCGCAGGTCTTCGGCCGTTCTGCTTACAGTGG
CTTGCAAGAGCAGCTCCTACTTGATGTCTGCTCGCTCTTTCCCAGC
CTACTATACCAGCCACGTCCAGGAAGAGCAGACAGAGGTGAGG
AGACCATTGAGGCTACGAAAGCTGAGGAGGCCAAGGATGAGCCC
CCCTCTGAAGGAGAAGCAGAAGAGGAGGAGAAGGAGAAAGAGGA
GGGAGAGGAAGAGGAAGGCGCTGAGGAGGAAGAAGCTGCCAAG
GATGAGTCTGAAGACACAAAAGAAGAAGAAGAAGGTGGTGAGGG
TGAGGAGGAAGACACCAAAGAATCTGAAGAGGAAGAGAAGAAAG
AGGAGAGTGCTGGAGAGGAGCAGGTGGCTAAGAAGAAAGATTGA

[00137] Sequência de aminoácidos da cadeia leve de neurofilamento de camundongo (SEQ ID NO: 4)

MSSFGYDPYFSTSYKRRYVETPRVHSSVRSGYSTARSAYSSYSAPV
 SSSLSVRRSYSSSSGSLMPSENLDLSQVAAISNDLKSIRTQEKAQLQ
 DLNDRFASFIERVHELEQQNKVLEAELLVLRQKHSEPSRFRALYEQEI
 RDLRLAAEDATNEKQALQGEREGLEETLRNLQARYEEEEVLSREDAE
 GRLMEARKGADEAALARAEELEKRIDSLMDEIAFLKKVHEEEIAELQAQ
 IQYAQISVEMDVSSKPDLSAALKDIRAQYEKLAANKMQNAEEWFKSR
 FTVLTESAANKNTDAVRAAKDEVSESRLLKAKTLEIEACRGMNEALEK
 QLQELEDKQNADISAMQDTINKLENELRSTKSEMARYLKEYQDLLNV
 KMALDIEIAAYRKLLERGEETRLSFTSVGSITSGYSQSSQVFGRSAYSG
 LQSSSYLMSARSFPAYYTSHVQEEQTEVEETIEATKAEEAKDEPPSE
 GEAAAAEKEKEEGEEEEGAEEEEAAKDESEDTKEEEEGGEGEEEDT
 KESEEEEEKKEESAGEEQVAKKKD

[00138] Algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos podem incluir uma etapa de realização de um ensaio para determinar um nível ou níveis (por exemplo, primeiro e segundo nível) de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra ou amostras (por exemplo, amostras obtidas do indivíduo em um primeiro e um segundo momento). Ensaio não limitativos que podem ser utilizados para detectar um nível ou níveis da cadeia leve de neurofilamento são descritos aqui. Ensaio adicionais que podem ser utilizados para detectar um nível ou níveis da cadeia leve de neurofilamento são conhecidos na técnica.

[00139] Um ensaio de imunoabsorção ligado à enzima comercialmente disponível (UmanDiagnostics) pode ser usado para medir um nível ou níveis de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra ou amostras incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma de um indivíduo. Um ensaio à base de eletroquimiluminescência (ECL) também pode ser usado para detectar um nível ou níveis

da cadeia leve de neurofilamento. Vide, por exemplo, Lycke *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 64(3):402-404, 1998; Teunissen *et al.*, *Neurology* 72(15):1322-1329, 2009; Disanto *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 87(2):126-129, 2015; e Kuhle *et al.*, *Mult. Scler.* 22(12): 1550-1559, 2016). Outro ensaio que pode ser realizado para detectar um nível ou níveis de proteína de cadeia leve de neurofilamento é um ensaio de matriz de molécula única (Simoa), que é descrito em detalhes em Kuhle *et al.*, *Clin. Chem. Lab Med.* 54(10): 1655-166, 2016; e Gisslen *et al.*, *EBioMedicine* 3:135-140, 2016). Um ensaio Simoa para cadeia leve de neurofilamento está disponível comercialmente de Quanterix (NF-LIGHT®). O ensaio NF-LIGHT® Quanterix Simoa foi usado para detectar níveis de proteína de cadeia leve de neurofilamento em amostras incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma de seres humanos. Os anticorpos utilizados no ensaio NF-LIGHT® Quanterix Simoa (obtido da Uman Diagnostics, Umea, Suécia) mostram reatividade cruzada com proteínas da cadeia leve de neurofilamento de humanos, camundongos, bovinos e macacos. O ensaio NF-LIGHT® Quanterix Simoa é um imunoenensaio digital.

[00140] Ensaios não limitativos adicionais que podem ser usados para detectar um nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluem: ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), ensaio ELISA em camada sensível, ensaio baseado em eletroquimiluminescência (ECL), espectrometria de massa (MS), western blotting, separação celular ativada por fluorescência (FACS), imunohistoquímica.

[00141] Outros ensaios que podem ser utilizados para detectar um nível ou níveis de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra obtida de um indivíduo (por exemplo, qualquer uma das amostras exemplares descritas aqui) incluem imunoenensaos (por exemplo, ensaios de imunoabsorção enzimática, ensaio de imunoabsorção em camada en-

zimática e imunoprecipitação) e técnicas proteômicas.

Deteccção da Proteína de Cadeia Leve de Neurofilamento

Ensaio para detectar cadeia leve de neurofilamento (NFL) em amostras de soro, plasma ou sangue

[00142] O ensaio de matriz de molécula única (Simoa) é um ensaio altamente sensível que permite a quantificação precisa de baixas concentrações de cadeia leve de neurofilamento (Disanto *et al.*, *Ann. Neurol.* 81 (6): 857-870, 2017; Rohrer *et al.*, *Neurology* 87 (13): 1329-1336, 2016; e Novakova *et al.*, *Neurology* 89 (22): 2230-2237, 2017).

[00143] O anticorpo monoclonal de captura (mAB) 47: 3 é trocado por tampão e diluído em 0,3 mg/mL, 4×10^6 esferas paramagnéticas (Quanterix Corporation) são trocadas por tampão e ativadas usando 0,5 mg/mL sw 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (Quanterix), seguido de uma incubação de 30 minutos à temperatura ambiente (HulaMixer, Thermo Fischer Scientific). A captura diluída mAB 47: 3 é conjugada com as esferas paramagnéticas são lavadas e ativadas para uma incubação de 2 horas à temperatura ambiente em um misturador. Após a incubação, as contas são lavadas três vezes usando um separador magnético e bloqueadas. Em seguida, as esferas conjugadas são suspensas e armazenadas a 4 °C.

[00144] O ensaio Simoa é executado em um instrumento Simoa HD-1 (Quanterix) usando um protocolo Assay Neat 20 de duas etapas. Resumidamente, 100 µL de calibrador / amostra em solução salina tamponada com Tris (TBS), 0,1% de Tween 20, 1% de leite em pó, 400 µg/mL de Heteroblock (Omega Biologicals), 25 µL de esferas conjugadas em TBS, 0,1% de Tween 20, 1 % de leite em pó, 300 µg/mL de Heteroblock e 20 µL de mAB 2:1 (0,1 µg/mL em TBS, 0,1% Tween 20, 1% Tween 20, 1% de leite em pó, 300 µg/mL de Heteroblock) são incubados por 35 minutos e 15 segundos (47 cadências com 1 cadência sendo de 45 segundos). Em seguida, a mistura é lavada. Em se-

guida, 100 μ L de β -galactosidase conjugado com estreptavidina (150 pM; Quanterix) são adicionados, seguidos de 5 minutos e 15 segundos de incubação (7 cadências) e lavagem. A mistura será então colocada em um instrumento Simoa HD-1. Antes da leitura, 25 μ L de resorufina β -D-galactopiranosídeo (Quanterix) são adicionados. A curva do calibrador é construída usando o padrão do NFL ELISA (NF-light, Uman-Diagnostics). Amostras e calibradores são medidos em duplicatas.

[00145] Níveis de NFL são transformados em log para atender à suposição normal. A distribuição de sNfl no controle saudável é modelada por meio de Modelos Aditivos Generalizados para Localização, Escala e Forma (GAMLSS), usando uma distribuição Box-Cox t de acordo com Rigby e Stasinopoulous, Stat Med 23: 3053-3076, 2004 e ranhuras cúbicas e curvas de percentil são obtidas.

[00146] Para quantificar a variabilidade intra e interensaio, o bootstrapping é aplicado, retirando 100 amostras aleatórias dos controles saudáveis.

[00147] Modelos de regressão linear são usados para investigar as associações com sNFL log. Modelos de equações de estimativa generalizada linear (GEE) são igualmente usados para investigar associações com sNFL log.

Medições de NFL no sangue pelo teste ultrassensível de Simoa

[00148] Os níveis séricos de Nfl são investigados em amostras de sangue longitudinal.

[00149] Um ELISA disponível comercialmente (ensaio UmanDiagnostics NF-light®) usa dois anticorpos monoclonais altamente específicos e não concorrentes (47:3 e 2:1) para quantificar a NFL solúvel em amostras de líquido cefalorraquidiano (CSF). Utilizando este ensaio para analisar amostras de CSF, verificou-se que a NFL é mais sensível que a NFH para distinguir pacientes em diferentes estágios de MS versus controles (Kuhle *et al.*, *Mult Scler* 19: 1597-1603, 2013). Junta-

mente com o UmanDiagnostics, foi desenvolvido um ensaio de NFL baseado em eletroquimiluminescência altamente sensível (ECL), adequado para a quantificação de NFL no soro em concentrações relevantes para contextos clínicos (Gaiottino *et al.*, *PLoS One* 2013; 8 (9): e75091, 2013; e Disanto *et al.*, *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 87 (2): 126-129, 2015). O analisador HD-1 baseia-se em matrizes de molécula única (Simoa) e na contagem simultânea de microesferas de captura singulada (Rissin *et al.*, *Nat Biotechnol* 28: 595-599, 2010). O instrumento integra as robóticas de reagentes baseadas em microesferas paramagnéticas estabelecidas com um novo módulo de imagem que digitaliza o imunoensaio com um sistema óptico e consumível de matriz a um custo semelhante ao das plataformas convencionais de imunoensaio (Wilson *et al.*, *J Lab Autom* 21 (4): 533-547, 2015). O sistema pode acomodar reagentes personalizados e protocolos de teste desenvolvidos pelo usuário, bem como um menu de kits de teste pré-validados. Em uma série de imunoensaios que abrangem várias áreas da doença, os ensaios Simoa totalmente automatizados exibiram ≥ 4 registros da faixa de medição, CVs de um dígito e sensibilidades no intervalo do femtograma por mililitro (Wilson *et al.*, *J Lab Autom* 21 (4): 533-547, 2015). Assim, o analisador Simoa HD-1 é aproximadamente 3 logs mais sensível que a instrumentação convencional de imunoensaio de fluorescência, quimioluminescência e ECL.

Níveis de Referência

[00150] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos, o nível de referência pode ser um nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento detectado em uma amostra semelhante obtida de um indivíduo (por exemplo, um indivíduo com idade entre 18 a 70 anos), que não foi diagnosticado ou identificado como tendo um distúrbio neurológico (por exemplo, MS) ou dano no tecido neural e não tem histórico familiar de um distúrbio neurológico (por exemplo,

MS) ou dano no tecido neural. Em algumas modalidades, um nível de referência pode ser o nível limite da proteína de cadeia leve de neurofilamento.

[00151] Um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento (por exemplo, para amostras incluindo soro) é de cerca de 10 pg/mL a cerca de 35 pg/mL (por exemplo, cerca de 10 pg/mL a cerca de 30 pg/mL, cerca de 10 pg/mL a cerca de 25 pg/mL, cerca de 10 pg/mL a cerca de 20 pg/mL, 10 pg/mL a cerca de 15 pg/mL, 15 pg/mL a cerca de 35 pg/mL, cerca de 15 pg/mL a cerca de 30 pg/mL, cerca de 15 pg/mL a cerca de 25 pg/mL, cerca de 15 pg/mL a cerca de 20 pg/mL, cerca de 20 pg/mL a cerca de 35 pg/mL, cerca de 20 pg/mL a cerca de 30 pg/mL, cerca de 20 pg/mL a cerca de 25 pg/mL, cerca de 25 pg/mL a cerca de 35 pg/mL, ou cerca de 25 pg/mL ou cerca de 30 pg/mL).

[00152] Em algumas modalidades, um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento pode ser um valor percentil (por exemplo, valor médio, 99%, 95%, 90%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 70%, 65%, 60%, Percentil 55% ou percentil 50%) dos níveis de proteína de cadeia leve de neurofilamento detectados em amostras semelhantes em uma população de indivíduos saudáveis (por exemplo, indivíduos que não são diagnosticados ou identificados como tendo uma doença (por exemplo, qualquer um dos distúrbios neurológicos) aqui descritos ou dano ao tecido neural), não apresentam sintomas de um distúrbio ou doença (por exemplo, uma doença ou distúrbio neurológico) e não são considerados como tendo um risco elevado de desenvolver uma doença ou distúrbio neurológico).

[00153] Em algumas modalidades, um nível de referência pode ser o nível da cadeia leve de neurofilamento detectado em uma amostra semelhante obtida do indivíduo em um momento anterior.

CHS-131 (INT-131)

[00154] CHS-131 é um composto exemplar de fórmula (I).

[00155] Em um aspecto, CHS-131 reduz a inflamação neural em um indivíduo tendo sido diagnosticado como tendo um distúrbio neurológico (por exemplo, esclerose múltipla (MS), MS remitente recorrente (RRMS), ou doença de Alzheimer) ou dano no tecido neural ou um indivíduo que não apresenta um sintoma de um distúrbio neurológico (por exemplo, esclerose múltipla (MS), MS remitente recorrente (RRMS), ou doença de Alzheimer) ou dano no tecido neural. Em algumas modalidades, um indivíduo pode ser identificado ou diagnosticado como tendo um estágio inicial de um distúrbio neurológico ou um estágio inicial ou um dano leve no tecido neural.

[00156] Em algumas modalidades, a administração de CHS-131 reduz a atrofia ou degeneração do cérebro no indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos aqui descritos). Em algumas modalidades, a administração de CHS-131 reduz a atrofia ou degradação da substância negra, globo pálido, núcleo subtalâmico e/ou cerebelo no indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos aqui descritos). Em algumas modalidades, a administração de CHS-131 reduz a atrofia cortical no cérebro do indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos aqui descritos).

[00157] Em um aspecto, a administração de CHS-131 diminui o risco de desenvolver uma comorbidade (por exemplo, doença cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2) no indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos aqui descritos).

[00158] Em uma modalidade, o CHS-131 é tão eficaz, ou mais eficaz, no tratamento de um distúrbio neurológico ou dano no tecido neural do que outras terapias. Essas terapias incluem terapias aprovadas para o tratamento de um distúrbio neurológico ou dano no tecido neural (por exemplo, qualquer um dos distúrbios neurológicos descritos

aqui) e aquelas em desenvolvimento para o tratamento de um distúrbio neurológico ou dano no tecido neural (por exemplo, qualquer distúrbio neurológico aqui descrito).

[00159] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos, uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz da fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, pode ser coadministrada ao indivíduo com um ou mais suplementos tratamentos (por exemplo, qualquer um de outros tratamentos ou terapias exemplares aqui descritos).

Métodos Adicionais de Tratamento

[00160] São fornecidos aqui métodos de tratamento de um indivíduo que incluem: selecionar um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos exemplares descritos aqui) com um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos a partir do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento (por exemplo, qualquer um dos níveis de referência exemplares de proteína de cadeia leve de neurofilamento aqui descritos ou conhecidos na técnica); e administrar uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, ao indivíduo selecionado (por exemplo, por exemplo, CHS-131) usando qualquer uma das doses ou frequências de administração aqui descritas).

[00161] Também são fornecidos métodos de tratamento de um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos aqui descritos) que incluem: selecionar um indivíduo tendo um segundo nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos a partir do

indivíduo em um segundo momento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um primeiro momento; e administrar uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, ao indivíduo selecionado (por exemplo, CHS-131, por exemplo, usando qualquer uma das doses ou frequências de administração aqui descritas).

Métodos de Selecionar um Tratamento para um Indivíduo

[00162] São fornecidos neste documento, métodos de selecionar um tratamento para um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos aqui descritos) que incluem: identificar um indivíduo tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento (por exemplo, qualquer um dos níveis de referência exemplares de proteína de cadeia leve de neurofilamento aqui descritos); e selecionar uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, para o indivíduo identificado.

[00163] Também são fornecidos métodos para selecionar um tratamento para um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos aqui descritos) que incluem: identificar um indivíduo tendo um segundo nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um segundo momento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma

obtidos do indivíduo em um primeiro momento; e selecionar uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, para o indivíduo identificado. Em qualquer um dos métodos que incluem a detecção de um nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma primeira e uma segunda amostra, um especialista na técnica apreciará que, por exemplo, as amostras devem ser semelhantes (por exemplo, ambas as amostras são amostras de soro, ambas as amostras são amostras de sangue, ambas amostras são amostras de plasma, ou ambas amostras são amostras de líquido cefalorraquidiano).

[00164] Algumas modalidades desses métodos incluem ainda a administração de uma ou mais doses (por exemplo, pelo menos duas, pelo menos cinco ou pelo menos dez doses) da composição farmacêutica selecionada ao indivíduo identificado. Algumas modalidades desses métodos incluem ainda o registro da composição farmacêutica selecionada nos registros clínicos do indivíduo identificado.

[00165] Também são fornecidos neste documento, métodos de selecionar um indivíduo para tratamento que incluem: identificar um indivíduo tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento; e selecionar o indivíduo identificado para tratamento com uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00166] Também são fornecidos métodos para selecionar um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos descritos aqui) para tratamento que inclui: identificar um indivíduo tendo um segundo nível

elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra incluindo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um segundo momento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um primeiro momento; e selecionar o indivíduo identificado para tratamento com uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00167] Também são fornecidos neste documento, métodos de selecionar um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos aqui descritos) para participação em um ensaio clínico que inclui: identificar um indivíduo tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro, ou plasma obtidos do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento (por exemplo, qualquer um dos níveis de referência exemplares de proteína de cadeia leve de neurofilamento aqui descritos); e selecionar o indivíduo identificado para participação em um ensaio clínico que compreende a administração de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, CHS-131, por exemplo, usando qualquer uma das doses ou frequências de administração descritas aqui).

[00168] Também são fornecidos métodos de selecionar um indivíduo para participação em um ensaio clínico que incluem: identificar um indivíduo (por exemplo, qualquer um dos indivíduos descritos aqui) com um segundo nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofi-

lamente em uma amostra que inclui líquido cefalorraquidiano, sangue, soro, ou plasma obtidos do indivíduo em um segundo momento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um primeiro momento; e selecionar o indivíduo identificado para participação em um ensaio clínico que compreende a administração de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, CHS-131, por exemplo, usando qualquer uma das doses ou frequências de administração descritas aqui).

Métodos de Prognóstico

[00169] São aqui fornecidos, métodos para prever a eficácia de um tratamento em um indivíduo que inclui: determinar um nível de nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo; e determinar que um tratamento com uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, é mais provável que seja eficaz em um indivíduo tendo um nível elevado de neurofilamento proteína de cadeia leve na amostra em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento, em comparação a um indivíduo que não possui um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo sangue, soro ou plasma em comparação ao nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento.

[00170] Em alguns aspectos, os métodos podem incluir obter do indivíduo uma segunda amostra compreendendo líquido cefalorraqui-

diano, sangue, soro ou plasma em um segundo momento e repetir a etapa determinante.

Composições e kits

[00171] Também são fornecidas aqui, composições (por exemplo, composições farmacêuticas) que incluem pelo menos um composto de fórmula (I) de qualquer um dos compostos aqui descritos e instruções para executar qualquer um dos métodos aqui descritos. Em algumas modalidades, as composições (por exemplo, composições farmacêuticas) podem ser dispostas em um frasco estéril ou em uma seringa pré-carregada.

[00172] Em algumas modalidades, as composições (por exemplo, composições farmacêuticas) são formuladas para diferentes vias de administração (por exemplo, intracraniana, intravenosa, subcutânea ou intramuscular). Em algumas modalidades, as composições (por exemplo, composições farmacêuticas) podem incluir um sal farmacêuticamente aceitável (por exemplo, solução salina tamponada com fosfato). Em algumas modalidades, as composições (por exemplo, composições farmacêuticas) podem incluir uma profármaco ou um isômero da mesma. Administrações únicas ou múltiplas de qualquer uma das composições farmacêuticas aqui descritas podem ser administradas a um indivíduo, dependendo, por exemplo: da dosagem e da frequência, conforme exigido e tolerado pelo paciente. Uma dosagem da composição farmacêutica deve fornecer uma quantidade suficiente do composto de fórmula (I) um sal, profármaco ou um isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo para tratar ou melhorar efetivamente condições, doenças ou sintomas.

[00173] Também são fornecidos aqui kits contendo um ou mais (por exemplo, pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20) de qualquer uma das composições farmacêuticas aqui descritas que incluem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de

fórmula (I), ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, os kits podem incluir instruções para executar qualquer um dos métodos descritos neste documento. Em algumas modalidades, os kits podem incluir pelo menos uma dose de qualquer uma das composições (por exemplo, composições farmacêuticas) aqui descritas. Em algumas modalidades, os kits podem fornecer uma seringa para administrar qualquer uma das composições farmacêuticas aqui descritas. Os kits aqui descritos não são tão limitados; outras variações serão evidentes para um versado na técnica.

[00174] A invenção é ainda descrita nos exemplos a seguir, que não limitam o escopo da invenção descrita nas reivindicações.

EXEMPLOS

Exemplo 1: INT131 é um Potente Regulador Positivo de Adiponectina em Pacientes com Níveis Reduzidos de Adiponectina

Método

[00175] Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de 24 semanas foi conduzido no qual os níveis de adiponectina foram medidos. O estudo teve um período de lead-in de 2 semanas, um período de tratamento duplo-cego de 24 semanas e um período de acompanhamento de 2 semanas. 367 indivíduos com diabetes tipo 2 (TD2) - uma doença na qual os níveis de adiponectina dos pacientes são reduzidos - foram aleatoriamente designados para receber 0,5, 1, 2 ou 3 miligramas ("mg") de besilato de INT131, 45 mg de pioglitazona ou placebo diariamente por 24 semanas. Para medir os níveis de adiponectina, o sangue foi coletado nas Semanas 0, 2, 6, 12 e 24.

[00176] Os resultados deste estudo demonstraram que as doses de 1, 2 e 3 mg de INT131 causaram uma redução estatisticamente significativa dos níveis de HbA1c em comparação ao placebo. Além disso, o estudo demonstrou que as doses de 2 e 3 mg de INT131 reduziram os

níveis de HbA1c em pelo menos 45 mg de pioglitazona, que é um tratamento aprovado pela FDA para TD2. Vide DePaoli *et al.* Diabetes Care 2014; 37: 1918–1923. Assim, doses de 2 e 3 mg de INT131 seriam eficazes no tratamento de TD2.

Resultados de Adiponectina

[00177] Na linha de base (semana 0), os níveis médios de adiponectina foram de 1,94 microgramas por mililitro ("µg/mL"). Os níveis médios de adiponectina na linha de base e na Semana 24 e a alteração média nos níveis de adiponectina da linha de base (Semana 0) até Semana 24 são divulgados na Tabela 1 abaixo. O desvio padrão para as amostras testadas em cada grupo está listado entre parênteses. Os valores médios da adiponectina basal foram semelhantes para os grupos de tratamento.

Tabela 1. Alterações nos Níveis Séricos de Adiponectina

Adiponectina Média (µg/mL)	Placebo	0.5 mg INT131	1 mg INT131
n	56	56	59
Semana 0	1,85 (1,153)	1,73 (1,190)	1,87 (1,217)
Semana 24	1,9 (1,510)	2,28 (1,540)	3,15 (2,533)
Alteração Média	0,05 (0,680)	0,56 (0,906)	1,28 (1,882)

Tabela 1.-continuação-

Adiponectina Média (µg/mL)	2 mg INT131	3 mg INT131	45 mg Pioglitazone
N	60	60	57
Semana 0	1,87 (1,098)	2,00 (1,215)	2,32 (2,185)
Semana 24	5,14 (3,650)	5,83 (4,826)	5,28 (3,222)
Alteração Média	3,27 (3,002)	3,83 (4,313)	2,96 (2,618)

[00178] As comparações de tratamento de 1 mg, 2 mg e 3 mg de doses de INT131 com placebo foram estatisticamente significativas ($p \leq 0,0109$). Isso demonstra que o tratamento com INT131 resultou em um aumento estatisticamente significativo nos níveis de adiponectina

em pacientes que sofrem de uma doença na qual os níveis de adiponectina são reduzidos (por exemplo, TD2). Assim, INT131 é terapeuticamente eficaz no tratamento de pacientes com doenças (por exemplo, paralisia supranuclear progressiva) em que o aumento dos níveis mais baixos de adiponectina pode ser benéfico.

[00179] Além disso, as comparações de tratamento de doses de 0,5 mg, 1 mg e 3 mg de INT131 com pioglitazona 45 mg foram estatisticamente significativas ($p \leq 0,0408$). Assim, o aumento dependente da dose dos níveis de adiponectina pelo INT131 é independente do aumento resultante da pioglitazona.

Conclusões

[00180] O efeito do tratamento na adiponectina sérica foi avaliado, permitindo uma comparação mais direta das potências relativas de INT131 e 45 mg de pioglitazona como moduladores seletivos de PPAR γ . A alteração média da adiponectina da linha de base para a semana 24 com LOCF (última observação realizada direta) foi de 0,05 $\mu\text{g/mL}$ para o grupo placebo, 0,56 $\mu\text{g/mL}$ para o grupo de 0,5 mg de INT131, 1,28 $\mu\text{g/mL}$ para o grupo de 1 mg de INT131, 3,27 $\mu\text{g/mL}$ para o grupo de 2 mg, 3,83 $\mu\text{g/mL}$ para o grupo de 3 mg de INT131 e 2,96 $\mu\text{g/mL}$ para o grupo de 45 mg de pioglitazona. Portanto, de uma maneira quantitativamente diferente dos efeitos sobre HbA1c, em que a dose de INT131 aproximadamente equivalente a 45 mg de pioglitazona está entre 2 mg e 3 mg, uma dose de INT131 entre 1 mg e 2 mg foi equivalente a 45 mg de pioglitazona para aumentar os níveis de adiponectina.

[00181] Surpreendentemente, a administração de INT131 em 2 ou 3 mg resultou em uma maior regulação positiva dos níveis séricos de adiponectina do que a administração de pelo menos 22 vezes a quantidade de pioglitazona. Pequenas quantidades de INT131 são pelo menos tão eficazes no tratamento de doenças nas quais os níveis de

adiponectina são reduzidos quanto outros medicamentos que também aumentam os níveis de adiponectina. Uma vez que INT131 atravessa a barreira hematoencefálica mais facilmente do que outros agonistas do PPAR γ , é necessário menos INT131 para obter o mesmo aumento de adiponectina, e INT131 tem menos efeitos colaterais do que outros agonistas do PPAR γ , o INT131 é um tratamento superior para doenças neurológicas.

[00182] A administração de 1, 2 ou 3 mg de INT131 trata pacientes que sofrem de doenças nas quais a prevenção ou inibição do nível de adiponectina diminui, ou o aumento dos níveis de adiponectina pode ser benéfico (por exemplo, paralisia supranuclear progressiva).

Exemplo 2: INT131 é um Potente Regulador Positivo de Adiponectina em Indivíduos Saudáveis

Método

[00183] Um estudo foi conduzido para determinar o efeito do INT131 nos níveis séricos de adiponectina. Trinta indivíduos saudáveis foram selecionados aleatoriamente para receber placebo, 0,1 mg de INT131, 1 mg de INT131 ou 4 mg de INT131 diariamente por 14 dias. Para medir os níveis de adiponectina, foi coletado sangue nos dias 1, 4, 8 e 14.

Resultados

[00184] Do dia 1 ao dia 14, a administração de placebo e 0,1 mg de INT131 não resultou em alterações significativas nos níveis séricos de adiponectina e a administração posterior de 0,1 mg de INT131 não resultou em alterações significativas nos níveis de adiponectina em relação ao placebo. Vide a Figura 1. No entanto, a administração de 1 mg ou 4 mg de INT131 resultou em uma mudança significativa nos níveis séricos de adiponectina em relação ao placebo e uma mudança significativa do dia 1 para o dia 14. Assim, a administração do INT131 é capaz de regular positivamente a adiponectina em indivíduos saudá-

veis (isto é, indivíduos sem níveis reduzidos de adiponectina como resultado de uma doença ou distúrbio).

[00185] Uma vez que INT131 regula positivamente a adiponectina, mesmo que o nível de adiponectina de um indivíduo não tenha sido reduzido por doença ou distúrbio, a regulação positiva da adiponectina em um indivíduo com paralisia supranuclear progressiva pode ser benéfica para retardar a progressão dos sinais e sintomas da doença.

Exemplo 3: INT131 é neuroprotetor em doenças neurodegenerativas e é útil no tratamento de PSP

Métodos

[00186] 227 indivíduos adultos sem tratamento (idade média 31 [faixa de 18 a 50]; 65% do sexo feminino) foram randomizados em um dos três braços: CHS-131 oral a 3 mg (n = 76); CHS-131 oral a 1 mg (n = 76); placebo (n = 75), em 21 locais na Rússia. 97% completaram a Parte 1. Critérios de inclusão: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (RRMS) para ≤ 3 anos, ≥ 1 lesão positiva para gadolínio dentro de 1 ano após a inscrição e um EDSS ≤ 6 na triagem. Os pacientes foram submetidos a exames de ressonância magnética mensais com contraste para identificar novas lesões inflamatórias. Todas as ressonâncias magnéticas foram lidas às cegas no Buffalo Neuroimaging Center (Buffalo, NY). Além das lesões de CE, as imagens foram pontuadas para lesões T2 novas / aumentadas cumulativas e análises volumétricas seriais corticais e de cérebro inteiro.

Resultados

[00187] Tratamento com CHS-131 resultou em redução dependente de dose nas lesões CE cumulativas ao longo de 6 meses (análise de caso completa). 3 mg diários reduziram a carga de lesões de CE em 52% (4,2 lesões [Média LS 3,10]) versus placebo (7,8 [Média LS 6,49]) (p = 0,003). O tratamento com 1mg foi menos robusto - redução de 21% em relação ao placebo (7,6 [Média LS 5,15] (p = ns). As lesões

T2 novas / aumentadas foram reduzidas em 30% (3mg) ($p = 0,0767$) e 14% (1mg) ($p = ns$) comparadas ao placebo.

[00188] Além dos efeitos antineuroinflamatórios dependentes de dose, o tratamento com CHS-131 pareceu atenuar a perda de volume de substância cinzenta aos 6 meses. Comparado ao placebo, houve 34,2% menos perda de volume cortical e 50% menos perda de volume cerebral total na coorte de 3 mg. As perdas de volume no grupo de tratamento de 1mg foram semelhantes ao placebo aos 6 meses. Vide a Figura 2.

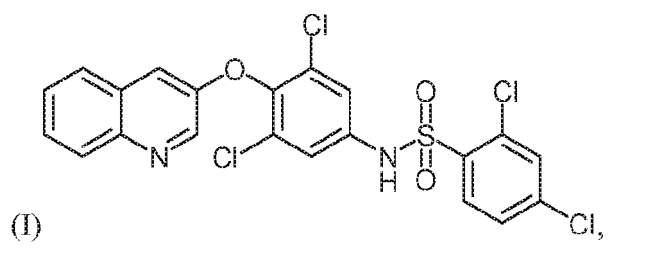
[00189] Estes dados demonstram que o CHS-131 é neuroprotetor. Portanto, a administração de CHS-131 a um indivíduo com paralisia supranuclear progressiva pode ser benéfica para retardar a progressão dos sinais e sintomas da doença.

OUTRAS MODALIDADES

[00190] Deve ser entendido que, embora a invenção tenha sido descrita em conjunto com a descrição detalhada da mesma, a descrição anterior pretende ilustrar e não limitar o escopo da invenção, que é definido pelo escopo das reivindicações anexas. Outros aspectos, vantagens e modificações estão dentro do escopo das reivindicações a seguir.

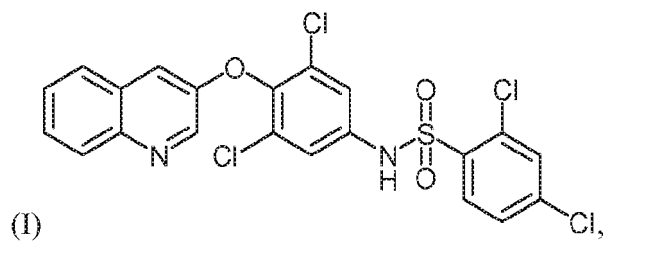
REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar paralisia supranuclear progressiva em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao indivíduo de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I),



ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Método para tratar os sintomas de paralisia supranuclear progressiva em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I),



ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (I), um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado profilaticamente.

4. Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o início dos sinais e sintomas progressivos de parali-

sia supranuclear é atrasado.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (I), um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado ao indivíduo em necessidade do mesmo dentro de uma semana após o diagnóstico de paralisia supranuclear progressiva.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a progressão da paralisia supranuclear progressiva e seus sintomas são impedidos.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (I) está na forma de um sal de besilato.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 0,1 a cerca de 15 miligramas.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 1 a cerca de 10 miligramas.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 2 a cerca de 6 miligramas.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 3 miligramas.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada ao indivíduo duas vezes por dia, diariamente, a cada dois dias, três vezes por semana, duas vezes por semana, semanalmente, a cada duas semanas, duas vezes por mês ou mensalmente.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, caracteriza-

do pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada ao indivíduo diariamente.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada ao indivíduo diariamente e a quantidade terapeuticamente eficaz do composto é de cerca de 3 miligramas.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que o método fornece um aumento no nível de adiponectina no indivíduo em pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 68%, pelo menos cerca de 175% ou pelo menos cerca de 200%.

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o aumento é de pelo menos cerca de 175%.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que o método não resulta em aumento de adipócitos ou tecido adiposo.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que o metabolismo da glicose nas células cerebrais é aumentado.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que o metabolismo da glicose no tecido adiposo é aumentado.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que a vida útil do indivíduo é mais longa que a vida útil de um indivíduo com paralisia supranuclear progressiva não administrado com o composto de fórmula (I), um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

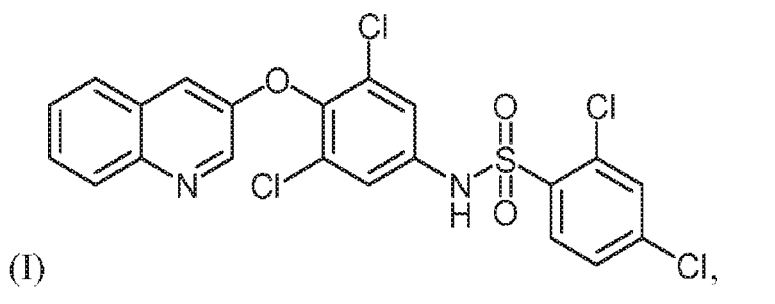
21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que a desregulação metabólica no indivíduo é reduzida.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que o apetite do indivíduo é aumentado.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que a perda de peso no indivíduo é reduzida.

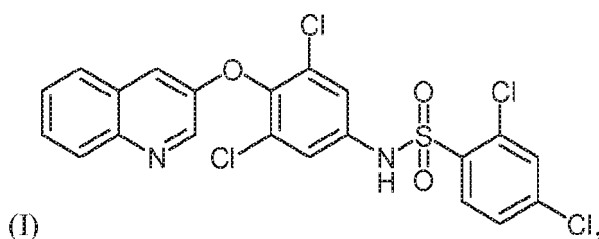
24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo fato de que a resistência à insulina no indivíduo é reduzida.

25. Método de tratamento de paralisia supranuclear progressiva em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende níveis crescentes de adiponectina no indivíduo, em que os níveis de adiponectina são aumentados através da administração ao indivíduo de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I),



ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo.

26. Método de tratamento dos sintomas de paralisia supranuclear progressiva em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende níveis crescentes de adiponectina no indivíduo, em que os níveis de adiponectina são aumentados através da administração ao indivíduo de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I)



ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

27. Método, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (I), um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é dado profilaticamente.

28. Método, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o início de sinais e sintomas progressivos de paralisia supranuclear é atrasado.

29. Método, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (I), um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado ao indivíduo em necessidade do mesmo dentro de uma semana após o diagnóstico de paralisia supranuclear progressiva.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que a progressão da paralisia supranuclear progressiva e seus sintomas são impedidos.

31. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 26, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (I) está na forma de um sal de besilato.

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 26, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 0,1 a cerca de 15 miligramas.

33. Método, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 1 a cerca de 10 miligramas.

34. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 2 a cerca de 6 miligramas.

35. Método, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 3 miligramas.

36. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 26, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada ao indivíduo duas vezes por dia, diariamente, a cada dois dias, três vezes por semana, duas vezes por semana, semanalmente, a cada duas semanas, duas vezes por mês ou mensalmente.

37. Método, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada ao indivíduo diariamente.

38. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 26, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada ao indivíduo diariamente e a quantidade terapeuticamente eficaz do composto é de cerca de 3 miligramas.

39. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 26, caracterizado pelo fato de que o nível de adiponectina no indivíduo é aumentado em pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 68%, pelo menos cerca de 175% ou pelo menos cerca de 200%.

40. Método, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que o aumento é de pelo menos cerca de 175%.

41. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 26, caracterizado pelo fato de que o método não resulta em aumento de adipócitos ou tecido adiposo.

42. Método, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 25 a 26, caracterizado pelo fato de que o metabolismo da glicose nas células cerebrais é aumentado.

43. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 26, caracterizado pelo fato de que o metabolismo da glicose no tecido adiposo é aumentado.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 26, caracterizado pelo fato de que a vida útil do indivíduo é mais longa que a vida útil de um indivíduo com paralisia supranuclear progressiva não administrada ao composto de fórmula (I), um sal, pro-fármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

45. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 26, caracterizado pelo fato de que a desregulação metabólica no indivíduo é reduzida.

46. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 26, caracterizado pelo fato de que o apetite do indivíduo é aumentado.

47. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 26, caracterizado pelo fato de que a perda de peso no indivíduo é reduzida.

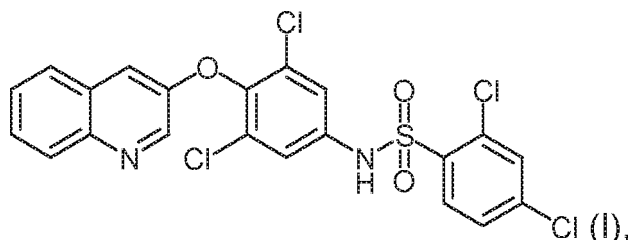
48. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 26, caracterizado pelo fato de que a resistência à insulina no indivíduo é reduzida.

49. Método para tratar um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende:

selecionar um indivíduo tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento; e

administrar uma composição farmacêutica compreendendo

uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I),

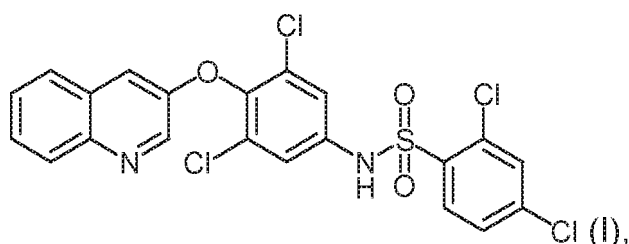


ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, para o indivíduo selecionado.

50. Método para selecionar um tratamento para um indivíduo, o método caracterizado pelo fato de que compreende:

identificar um indivíduo tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento; e

selecionar uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I),



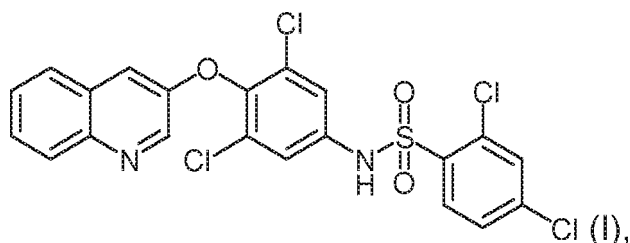
ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, para o indivíduo identificado.

51. Método para selecionar um indivíduo para tratamento, o método caracterizado pelo fato de que compreende:

identificar um indivíduo tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve

de neurofilamento; e

selecionar o indivíduo identificado para tratamento com uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I),

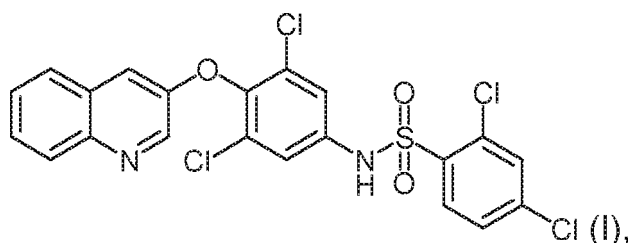


ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

52. Método para selecionar um indivíduo para participação em um ensaio clínico, o método caracterizado pelo fato de que compreende:

identificar um indivíduo tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento; e

selecionar o indivíduo identificado para participação em um ensaio clínico que compreende a administração de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I),

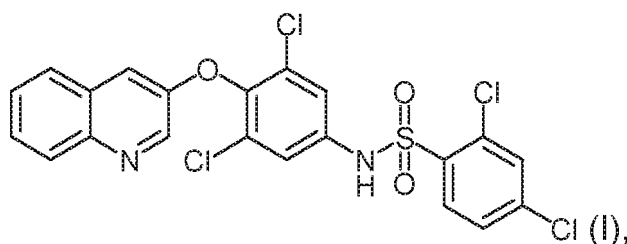


ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

53. Método para prever a eficácia de um tratamento em um indivíduo, o método caracterizado pelo fato de que compreende:

determinar um nível de nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo; e

determinar que um tratamento com uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I),



ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, é mais provável que seja eficaz em um indivíduo tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento na amostra em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento, em comparação a um indivíduo não tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo sangue, soro ou plasma em comparação ao nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento.

54. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 49 a 53, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não foi diagnosticado com paralisia supranuclear progressiva.

55. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 49 a 54, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não apresenta um sintoma de paralisia supranuclear progressiva.

56. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 49 a 53, caracterizado pelo fato de que o indivíduo foi diagnosticado como tendo paralisia supranuclear progressiva.

57. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 49 a 56, caracterizado pelo fato de que o método adicionalmente compreende a realização de um ensaio para determinar o nível de pro-

teína de cadeia leve de neurofilamento na amostra obtida do indivíduo.

58. Método, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que o ensaio é um ensaio de matriz de molécula única.

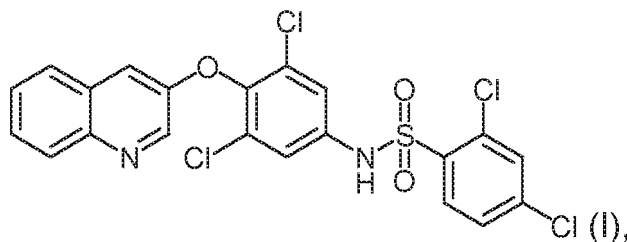
59. Método, de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o método adicionalmente compreende administrar o tratamento selecionado ao indivíduo identificado.

60. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 49 a 59, caracterizado pelo fato de que o indivíduo foi previamente administrado com uma composição farmacêutica diferente e a composição farmacêutica diferente foi determinada como não sendo terapeuticamente eficaz.

61. Método para determinar a eficácia de um tratamento em um indivíduo, o método compreendendo:

determinar um primeiro nível de nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo no primeiro momento;

determinar um segundo nível de nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um segundo momento, em que o indivíduo recebeu pelo menos uma dose de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I),



ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, entre o primeiro e o segundo momento; e

identificar a composição farmacêutica como sendo eficaz

em um indivíduo tendo um segundo nível reduzido de proteína de cadeia leve de neurofilamento em comparação ao primeiro nível da proteína de cadeia leve de neurofilamento.

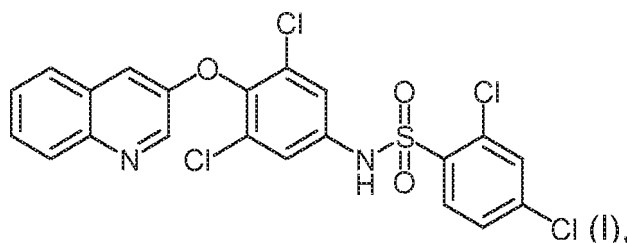
62. Método, de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um participante de um ensaio clínico.

63. Método, de acordo com a reivindicação 61 ou 62, caracterizado pelo fato de que o método adicionalmente compreende administrar uma ou mais doses adicionais da composição farmacêutica identificada como sendo eficaz para o indivíduo.

64. Método para tratar um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende:

selecionar um indivíduo tendo um segundo nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um segundo momento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo no primeiro momento; e

administrar uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I),



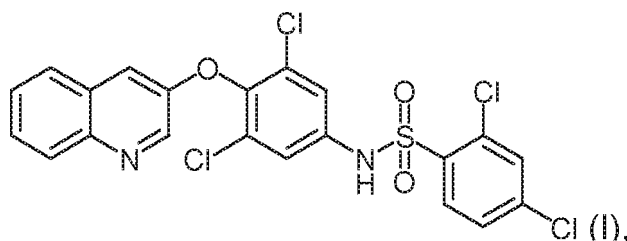
ou um sal, profármaco ou isômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, para o indivíduo selecionado.

65. Método de seleção de um tratamento para um indivíduo, o método caracterizado pelo fato de que compreende:

identificar um indivíduo tendo um segundo nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compre-

endendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um segundo momento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo no primeiro momento; e

selecionar uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I),

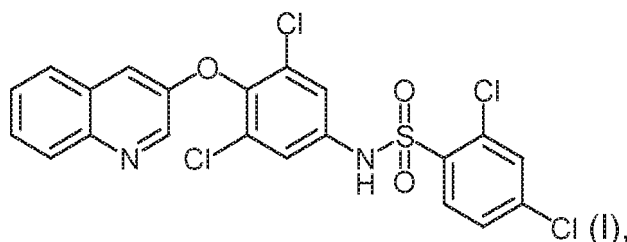


ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, para o indivíduo identificado.

66. Método para selecionar um indivíduo para tratamento, o método caracterizado pelo fato de que compreende:

identificar um indivíduo tendo um segundo nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um segundo momento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo no primeiro momento; e

selecionar o indivíduo identificado para tratamento com uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I),



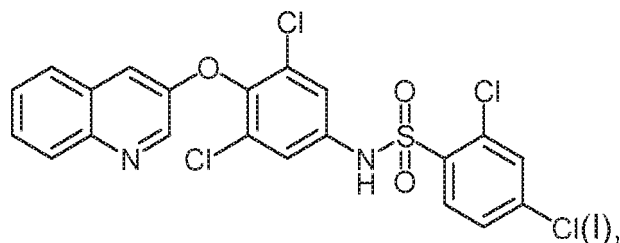
ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do

mesmo.

67. Método para selecionar um indivíduo para participação em um ensaio clínico, o método caracterizado pelo fato de que compreende:

identificar um indivíduo tendo um segundo nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo em um segundo momento, em comparação a um primeiro nível de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra compreendendo líquido cefalorraquidiano, sangue, soro ou plasma obtidos do indivíduo no primeiro momento; e

selecionar o indivíduo identificado para participação em um ensaio clínico que compreende a administração de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I),



ou um sal, profármaco ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

68. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 67, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não foi diagnosticado com paralisia supranuclear progressiva.

69. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 68, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não apresenta um sintoma de paralisia supranuclear progressiva.

70. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 67, caracterizado pelo fato de que o indivíduo foi diagnosticado como tendo paralisia supranuclear progressiva.

71. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70, caracterizado pelo fato de que o método adicionalmente compreende a realização de um ensaio para determinar o primeiro nível e o segundo níveis de proteína de cadeia leve de neurofilamento na amostra obtida do indivíduo no primeiro momento e no segundo momento, respectivamente.

72. Método, de acordo com a reivindicação 71, caracterizado pelo fato de que o ensaio é um ensaio de matriz de molécula única.

73. Método, de acordo com a reivindicação 65, caracterizado pelo fato de que o método adicionalmente compreende administrar o tratamento selecionado ao indivíduo identificado.

74. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 73, caracterizado pelo fato de que o indivíduo foi previamente administrado com uma composição farmacêutica diferente e a composição farmacêutica diferente foi determinada como não sendo terapeuticamente eficaz.

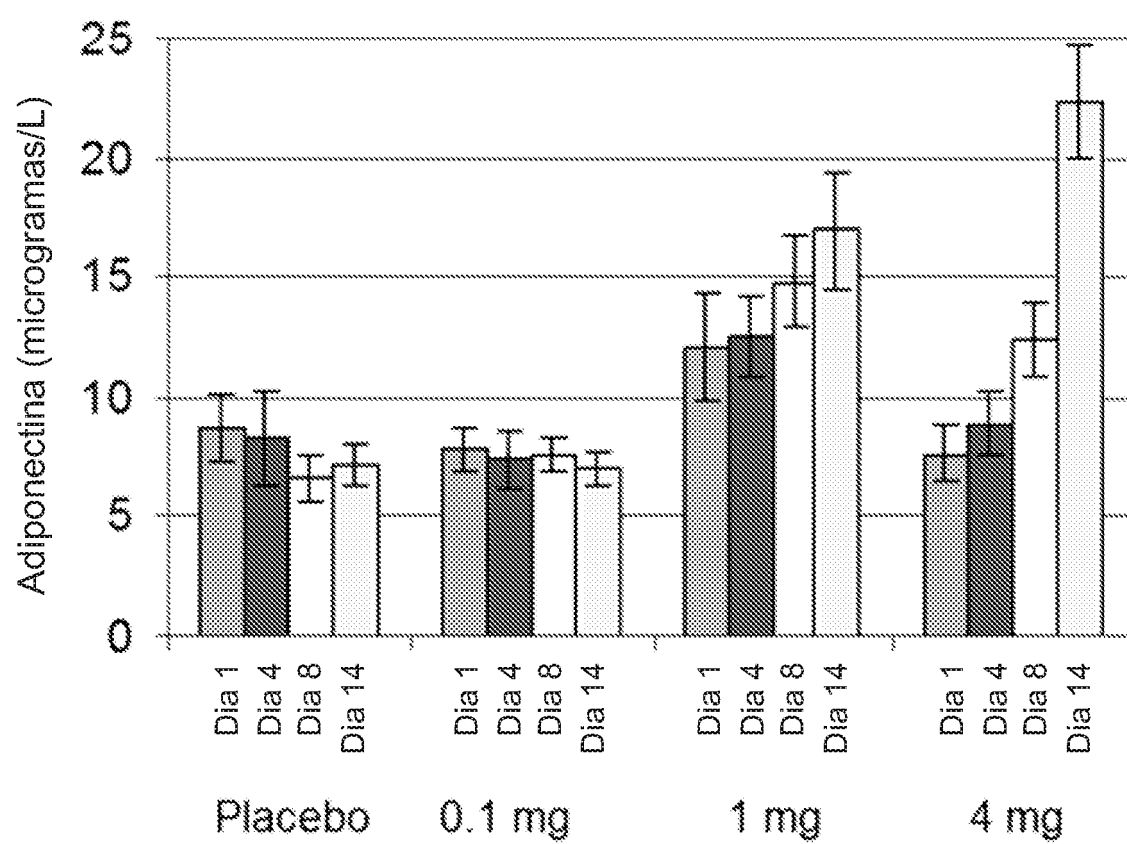
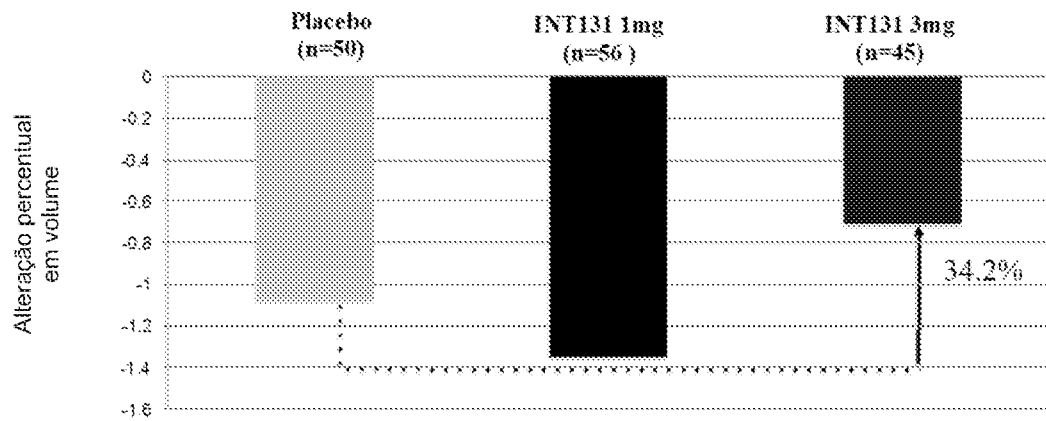


FIG. 1

Percentual de perda de volume cortical a partir da linha de base



Percentual de perda de volume cortical a partir da linha de base

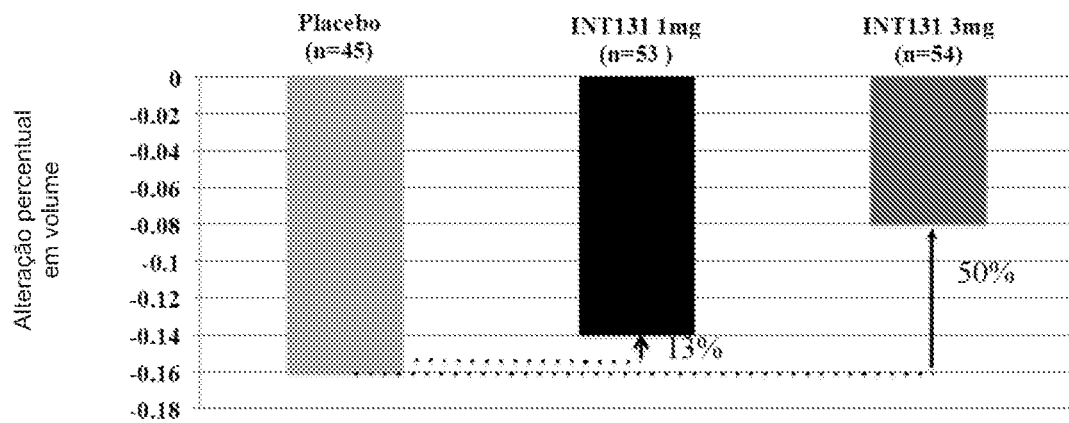
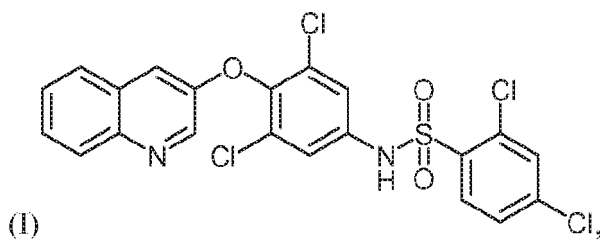


FIG. 2

RESUMO

Patente de Invenção: "AGONISTA PPAR γ PARA TRATAMENTO DE PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA".

A presente invenção refere-se a métodos para tratamento de paralisia supranuclear progressiva ou seus sintomas, com agonistas de PPAR γ e, em particular, o composto de fórmula (I) conhecido como INT131: Fórmula (I). Também são fornecidos métodos de tratamento de um indivíduo que incluem selecionar um indivíduo tendo um nível elevado de proteína de cadeia leve de neurofilamento em uma amostra obtida do indivíduo, em comparação a um nível de referência de proteína de cadeia leve de neurofilamento, e administrar uma composição farmacêutica incluindo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ao indivíduo selecionado.



Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: LISTAGEM DE SEQUÊNCIA P242751.TXT
- Data de Geração do Código: 30/09/2019
- Hora de Geração do Código: 14:18:20
- Código de Controle:
 - Campo 1: 2392CCCA9EF56912
 - Campo 2: 45CBA67D06FA1F74