



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(11) BR 112016003454-6 B1

(22) Data do Depósito: 22/08/2014

(45) Data de Concessão: 14/02/2023

(54) Título: USO DE COMPOSTO DE METIL BARDOXOLONA

(51) Int.Cl.: A61K 31/52; A61P 9/00.

(30) Prioridade Unionista: 23/08/2013 US 61/869,527.

(73) Titular(es): REATA PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): MELANIE PEI-HENG CHIN; COLIN J. MEYER.

(86) Pedido PCT: PCT US2014052382 de 22/08/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/027206 de 26/02/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/02/2016

(57) Resumo: METIL BARDOXOLONA OU ANÁLOGOS DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEUS USOS. A presente invenção refere-se a métodos para tratar e prevenir a disfunção endotelial e distúrbios relacionados, que incluem, por exemplo, hipertensão arterial pulmonar, com o uso de metil bardoxolona ou análogos do mesmo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE COMPOSTO DE METIL BARDOXOLONA"**.

[0001] O presente pedido reivindica o benefício de prioridade ao pedido provisório nº US 61/869.527, depositado em 23 de agosto de 2013, cujo conteúdo inteiro está incorporado ao presente documento a título de referência.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

1. CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] A presente invenção refere-se, de modo geral, aos campos de biologia e medicina. Mais particularmente, refere-se, em alguns aspectos, a métodos para tratar e/ou prevenir disfunção endotelial em pacientes que são diagnosticados com ou estão em risco de ter doença cardiovascular (incluindo pacientes diagnosticados com ou em risco de ter hipertensão arterial pulmonar, outras formas de hipertensão pulmonar, aterosclerose, reestenose, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólica ou obesidade) e outras doenças ou afecções com o uso de metil bardoxolona e análogos do mesmo.

2. DESCRIÇÃO DE TÉCNICA RELACIONADA

[0003] As doenças do sistema cardiovascular frequentemente envolvem tensão oxidativa e inflamação nos tecidos afetados. A tensão oxidativa surge nas células quando a produção de proteínas antioxidantes, tal como glutathione, catalase e superóxido dismutase, é inadequada para lidar com os níveis intracelulares ou locais de espécies de nitrogênio ou oxigênio reativo, tal como superóxido, peróxido de hidrogênio e peroxinitrito. Embora o óxido nítrico seja uma molécula de sinalização importante, sua produção excessiva pode também contribuir para a tensão oxidativa. A inflamação é um processo biológico que fornece resistência a organismos infecciosos ou parasíticos e ao reparo de tecido lesionado. A inflamação é

comumente caracterizada por vasodilatação localizada, vermelhidão, inchaço e dor, o recrutamento de leucócitos para um sítio de infecção ou lesão, a produção de citocinas inflamatórias, tal como TNF-a e IL-1, e a produção de espécies de nitrogênio ou oxigênio reativo. Nos estágios posteriores de inflamação, remodelagem de tecido, angiogênese e formação de cicatriz (fibrose) podem ocorrer como parte do processo de cura de ferimentos. Sob circunstâncias normais, a resposta inflamatória é regulada e temporária e resolve-se de uma maneira orquestrada uma vez que a infecção ou lesão tenha sido tratada de modo adequado. No entanto, a inflamação aguda pode tornar-se excessiva e com risco de vida se os mecanismos reguladores falharem. Alternativamente, a inflamação pode tornar-se crônica e causar dano de tecido cumulativo ou complicações sistêmicas. As células especializadas ativadas por trajetórias de sinalização pró-inflamatórias, tais como macrófagos, podem ser uma fonte significativa de espécies de nitrogênio ou oxigênio reativo, criando ou perpetuando a tensão oxidativa nos tecidos circundantes. As citocinas inflamatórias, tais como TNFa, IL-6 e gama-interferon, podem também estimular a produção de espécies de oxigênio/nitrogênio reativo em uma variedade de células e, assim, promover a tensão oxidativa.

[0004] A disfunção endotelial, a falha de células endoteliais vasculares em realizar suas funções normais, é uma característica precoce comum de muitas doenças cardiovasculares e distúrbios relacionados, incluindo aterosclerose, hipertensão, doença da artéria coronária, doença renal crônica, hipertensão pulmonar, complicações vasculares de diabetes e complicações cardiovasculares de muitas doenças crônicas. Consultar, por exemplo, Pepine, 1998. Sob circunstâncias normais, o endotélio (uma camada única de células que revestem essencialmente todo o sistema vascular) regula o equilíbrio

entre vasoconstrição e vasodilatação. Também exerce propriedades anticoagulantes e antiplaquetárias e fornece uma barreira física entre a corrente sanguínea e o restante do corpo, regulando tanto o tráfego celular como a passagem de fluido para o tecido. Os fatores de risco conhecidos para doença cardiovascular, incluindo hiperlipidemia, tabagismo e diabetes, estão associados à disfunção endotelial. Acredita-se que o dano ao endotélio seja uma etapa precoce crítica no desenvolvimento de placas ateroscleróticas. A disfunção endotelial pode ser detectada clinicamente por elevações no número de células endoteliais em circulação (CECs). Consultar, por exemplo, Burger (2012).

[0005] Uma particularidade da disfunção endotelial é vasodilatação dependente de endotélio prejudicada, que é mediada por óxido nítrico (NO) produzido por óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), uma forma constitutiva de NOS que é principalmente expressa em células endoteliais (por exemplo, Davignon, 2004). Na vasculatura saudável, o NO produzido pelo endotélio difunde-se em células musculares lisas vasculares (VSMC), onde ativa a guanilato ciclase e estimula a produção de monofosfato de guanosina (cGMP), promovendo, assim o relaxamento das VSMC e, conseqüentemente, a vasodilatação. Outras funções do endotélio (por exemplo, inibição de agregação de plaqueta, inibição de aderência de leucócito e inibição de proliferação de VSMC) também são medidas por NO. No endotélio disfuncional, a produção de NO está prejudicada. A tensão oxidativa é um fator subjacente principal no desenvolvimento de disfunção endotelial. Muitos fatores de risco associado à doença cardiovascular (por exemplo, hipertensão, ativação do sistema de renina/angiotensina, hipercolesterolemia, tabagismo e diabetes) podem ativar NADPH oxidases (OX) em células endoteliais, VSMC e outras células da parede vascular. A ativação de NOX aumenta as concentrações locais de superóxido. Esse

superóxido em excesso é uma fonte direta de tensão oxidativa e também pode ativar outras enzimas que produzem espécies de oxigênio reativo (por exemplo, xantina oxidase; Forstermann, 2006). O superóxido em excesso pode também reagir com o NO para formar peroxinitrito, que, por sua vez, pode oxidar (e depletar) tetra-hidrobiopterina (BH₄), um cofator essencial para a produção de NO por eNOS. Quando a BH₄ é depletada, a eNOS torna-se "desacoplada" e produz superóxido em vez de NO, adicionando-se ao estado geral de tensão oxidativa (por exemplo, Forstermann, 2006).

[0006] As implicações clínicas de disfunção endotelial são significativas. A disfunção endotelial leva a dano da parede arterial e é reconhecido como um marcador precoce da aterosclerose, ocorrendo antes da presença de placas ateroscleróticas detectáveis (por exemplo, Davignon, 2004). Conforme indicado acima, a disfunção endotelial leva à contração de VSMC, levando à vasoconstrição e à hipertensão. De modo mais geral, a disfunção endotelial está implicada em distúrbios que envolvem a proliferação de VSMC, incluindo reestenose após cirurgia vascular e hipertensão arterial pulmonar (PAH).

[0007] A aterosclerose, o defeito subjacente que leva a muitas formas de doença cardiovascular, ocorre quando um defeito físico ou lesão ao revestimento (endotélio) de uma artéria dispara a disfunção endotelial e uma resposta inflamatória envolvendo a proliferação de células musculares lisas vasculares e a infiltração de leucócitos na área afetada. Por fim, uma seção complicada conhecida como uma placa aterosclerótica pode ser formada. Tal placa compreende as células mencionadas acima combinadas com depósitos de lipoproteínas portadoras de colesterol e outros materiais. Essas placas podem interferir diretamente na circulação sanguínea adequada ou podem romper-se, criando um trombo (coágulo sanguíneo) que

antecipa um ataque cardíaco, derrame ou outro evento isquêmico (por exemplo, Hansson et al, 2006).

[0008] Os tratamentos farmacêuticos para doença cardiovascular incluem tratamentos preventivos, tais como o uso de fármacos destinados a diminuir a pressão sanguínea ou os níveis circulatórios de colesterol e lipoproteínas, assim como tratamentos projetados para reduzir as tendências aderentes de plaquetas e outras células sanguíneas (reduzindo, assim, a taxa de progressão de placa e o risco de formação de trombo). Mais recentemente, fármacos, tal como estreptoquinase e ativador de plasminogênio de tecido, têm sido introduzidos e são usados para dissolver o trombo e restaurar o fluxo sanguíneo. Os tratamentos cirúrgicos incluem enxerto de desvio da artéria coronária para criar um suprimento de sangue alternativo, angioplastia com balão para comprimir o tecido de placa e aumentar o diâmetro do lúmen arterial e endarterectomia da carótida para remover o tecido de placa na artéria carótida. Tais tratamentos, especialmente a angioplastia com balão, podem ser acompanhados pelo uso de stents, tubos de malha expansível projetados para sustentar as paredes da artéria na área afetada e manter o vaso aberto. Recentemente, o uso de stents de eluição de fármaco tornou-se comum a fim de prevenir reestenose pós-cirúrgica (novo estreitamento da artéria) na área afetada. A reestenose é principalmente induzida por proliferação de VSMC disparada por sinalização inflamatória induzida por lesão e disfunção endotelial. Esses dispositivos são stents de fio revestidos com uma matriz polimérica biocompatível contendo um fármaco que inibe a proliferação celular (por exemplo, paclitaxel ou rapamicina). O polímero permite uma liberação localizada e lenta do fármaco na área afetada com exposição mínima de tecidos não alvo. Apesar dos benefícios significativos oferecidos por tais tratamentos, a mortalidade relacionada à doença cardiovascular

permanece alta e permanecem as necessidades não atendidas no tratamento de doença cardiovascular.

[0009] A hipertensão pulmonar (PH) é uma afecção em que pressão elevada é encontrada na artéria pulmonar. A hipertensão pulmonar (PH) é definida como uma pressão da artéria pulmonar média em repouso maior que 25 mmHg. A mesma pode levar à hipertrofia ventricular direita e insuficiência cardíaca do lado direito se não for tratada com sucesso. A disfunção endotelial está comumente implicada na patogênese de PH (por exemplo, Gologanu et al, 2012; Bolignano et al, 2013; Dumitrascu et al, 2013; Kosmadakis et al, 2013; Guazzi e Galie, 2012). A hipertensão pulmonar pode surgir em relação a uma variedade de afecções. A Organização Mundial da Saúde reconhece cinco classes de PH (Bolignano et al, 2013): (I) Hipertensão arterial pulmonar idiopática, familiar e associada ou PAH; (II) PH associada à doença cardíaca do lado esquerdo; (III) PH associada às doenças pulmonares, tais como COPD e/ou hipoxia (por exemplo, de apneia do sono); (IV) PH tromboembólica crônica que surge a partir de obstrução de vasos arteriais pulmonares; e (V) PH com causas não claras ou multifatoriais (por exemplo, doença renal crônica dependente de diálise).

[00010] A hipertensão arterial pulmonar (PAH), um subtipo particularmente sério de hipertensão pulmonar (Classe 1 na classificação da OMS para PH), pode, em sua origem, ser idiopática, familiar, secundária à doença cardíaca congênita, secundária à doença do tecido conjuntivo, secundária à doença veno-oclusiva pulmonar e hipertensão portal ou relacionada à exposição a fármaco ou toxina (por exemplo, Bolignano et al, 2013). A PAH é uma doença das artérias pulmonares pequenas que é caracterizada por vasoconstrição excessiva, fibrose, trombose, remodelagem vascular pulmonar e hipertrofia ventricular direita (RVH). Acredita-se que a

disfunção endotelial exerça um papel importante na patogênese dessa doença (por exemplo, Humbert, 2004, que está incorporado ao presente documento em sua totalidade a título de referência). A PAH resulta em um aumento progressivo em resistência vascular pulmonar, que, por fim, leva à insuficiência ventricular direita e à morte. Embora a PAH não sofra metástase ou rompa as fronteiras do tecido, compartilha algumas características comuns com o câncer, incluindo hiperproliferação e resistência à apoptose de determinadas células (por exemplo, VSMC) assim como metabolismo glicolítico dessas células proliferantes (análogo ao efeito de Warburg bem conhecido em câncer). A ativação de fatores de transcrição implicados em câncer (por exemplo, NF-kappa B e STAT3) foi relatada em PAH (por exemplo, Paulin et al, 2012; Hosokawa, 2013).

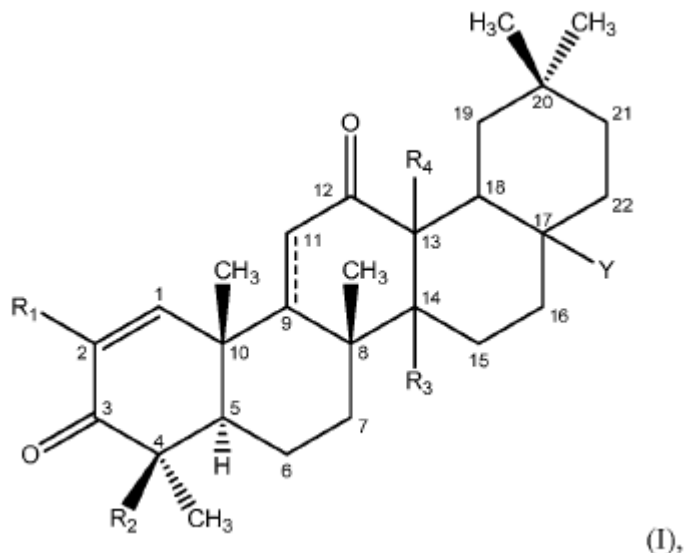
[00011] Aproximadamente 15.000 a 20.000 pacientes nos Estados Unidos estão vivendo com PAH. Apesar do tratamento com as terapias contra PAH existentes, a taxa de mortalidade em 1 ano para PAH é de 15% e a taxa de sobrevivência em 5 anos é de apenas 22% a 38% (Thenappan, 2007). Claramente, são necessárias terapias aprimoradas para PAH.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[00012] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos para tratar e/ou prevenir disfunção endotelial em pacientes que são diagnosticados com ou estão em risco de ter doença cardiovascular (incluindo pacientes diagnosticados com ou em risco de ter hipertensão arterial pulmonar, outras formas de hipertensão pulmonar, aterosclerose, reestenose, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólica ou obesidade) e outras doenças ou afecções com o uso de metil bardoxolona e análogos do mesmo.

[00013] Em algumas modalidades, a invenção fornece métodos de tratamento e prevenção de disfunção endotelial em um paciente que

precisa do mesmo que compreende administrar ao paciente uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula:



na qual:

[00014] R_1 é -CN, halo, -CF₃ ou -C(O)R_a, em que R_a é -OH, alcóxi_(C1-4), -NH₂, alquilamino_(C1-4) ou -NH-S(O)₂-alquila_(C1-4);

[00015] R_2 é hidrogênio ou metila;

[00016] R_3 e R_4 são, cada um, independentemente, hidrogênio, hidróxi, metila ou conforme definido abaixo quando qualquer um desses grupos é tomado juntamente com o grupo R_c; e Y é:

[00017] -H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF₃, -NH₂ ou -NCO;

[00018] alquila_(c≤8), alquenila_(c≤8), alquinila_(c≤8), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(c≤8), heterocicloalquila_(C≤12), alcóxi_(c≤8), arilóxi_(C≤12), acilóxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), dialquilamino_(c≤8), alquenilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), aralquilamino_(c≤8), alquiltio_(c≤8), aciltio_(c≤8), alquilsulfonilamino_(c≤8) ou versões substituídas de qualquer um desses grupos;

[00019] -alcanodiila_(c≤8)-R_b, -alcenodiila_(c≤8)-R_b ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos, em que R_b é:

[00020] hidrogênio, hidróxi, halo, amino ou tio; ou

[00021] heteroarila_(c≤8), alcóxi_(c≤8), alquenilóxi_(c≤8), arilóxi_(c≤8), aralcóxi_(c≤8), heteroarilóxi_(c≤8), acilóxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),

dialquilamino_(c≤8), alquenilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), aralquilamino_(c≤8), heteroarilamino_(c≤8), alquilsulfonil-amino_(c≤8), amido_(c≤8), -OC(O)NH-alquila_(c≤8), -OC(O)CH₂NHC(O)O-*t*-butila, -OCH₂-alquiltio_(c≤8) ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos;

[00022] -(CH₂)_mC(O)R_c, em que m é 0 a 6 e R_c é:

[00023] hidrogênio, hidróxi, halo, amino, -NHOH ou tio; ou alquila_(c≤8), alquenila_(c≤8), alquinila_(c≤8), arila_(c≤8), aralquila_(c≤8), heteroarila_(c≤8), heterocicloalquila_(c≤8), alcóxi_(c≤8), alquenilóxi_(c≤8), arilóxi_(c≤8), aralcóxi_(c≤8), heteroarilóxi_(c≤8), acilóxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), dialquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), alquilsulfonilamino_(c≤8), amido_(c≤8), -NH-alcóxi_(c≤8), -NH-heterocicloalquila_(c≤8), -NHC(OH)-alquila_(c≤8), -NH-amido_(c≤8) ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos;

[00024] R_c e R₃, tomados em conjunto, são -O- ou -NR_d-, em que R_d é hidrogênio ou alquila_(c≤4); ou

[00025] R_c e R₄, tomados em conjunto, são -O- ou -NR_d-, em que R_d é hidrogênio ou alquila_(c≤4); ou

[00026] -NHC(O)R_e, em que R_e é:

[00027] hidrogênio, hidróxi, amino; ou

[00028] alquila_(c≤8), alquenila_(c≤8), alquinila_(c≤8), arila_(c≤8), aralquila_(c≤8), heteroarila_(c≤8), heterocicloalquila_(c≤8), alcóxi_(c≤8), arilóxi_(c≤8), aralcóxi_(c≤8), heteroarilóxi_(c≤8), acilóxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), dialquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8) ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos;

[00029] ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo,

[00030] em que o paciente foi identificado como não tendo pelo menos uma das seguintes características:

[00031] (a) um histórico de doença do miocárdio do lado esquerdo;

[00032] (b) um nível elevado de peptídeo natriurético do tipo B (BNP);

[00033] (c) uma razão entre albumina/creatinina elevada (ACR); e

[00034] (d) doença renal crônica (CKD).

[00035] Em algumas modalidades, o paciente tem hipertensão arterial pulmonar ou exibe um ou mais sintomas de hipertensão arterial pulmonar. Em algumas modalidades, o paciente foi identificado como não tendo pelo menos duas das características. Em algumas modalidades, o paciente foi identificado como não tendo pelo menos três das características. Em algumas modalidades, o paciente foi identificado como não tendo todas as quatro características.

[00036] Em algumas modalidades, o composto é CDDO-Me. E, em algumas dessas modalidades, pelo menos uma porção do CDDO-Me está presente como uma forma polimórfica, em que a forma polimórfica é uma forma cristalina que tem um padrão de difração de raios X ($\text{CuK}\alpha$) que compreende picos de difração significativos em cerca de 8,8, 12,9, 13,4, 14,2 e 17,4 °2 θ . Em exemplos não limitantes, o padrão de difração de raios X ($\text{CuK}\alpha$) é substancialmente conforme mostrado na Figura 1A ou na Figura 1B. Em outras variações, pelo menos uma porção do CDDO-Me está presente como uma forma polimórfica, em que a forma polimórfica é uma forma amorfa que tem um padrão de difração de raios X ($\text{CuK}\alpha$) com um pico halo em aproximadamente 13,5 °2 θ , substancialmente conforme mostrado na Figura 1C, e uma T_g . Em algumas variações, o composto é uma forma amorfa. Em algumas variações, o composto é uma forma de sólido vítreo de CDDO-Me, que tem um padrão de difração de raios X por pó com um pico halo em cerca de 13,5 °2 θ , conforme mostrado na Figura 1C, e uma T_g . Em algumas variações, o valor de T_g está dentro de uma faixa de cerca de 120 °C a cerca de 135 °C. Em algumas variações, o valor de T_g é de cerca de 125 °C a cerca de 130 °C.

[00037] Em algumas modalidades, o composto é administrado localmente. Em algumas modalidades, o composto é administrado

sistemicamente. Em algumas modalidades, o composto é administrado por via oral, via intra-adiposa, via intra-arterial, via intra-articular, via intracraniana, via intradérmica, via intralesional, via intramuscular, via intranasal, via intraocular, via intrapericardial, via intraperitoneal, via intrapleural, via intraprostática, via intrarretal, via intratecal, via intratraqueal, via intratumoral, via intraumbilical, via intravaginal, via intravenosa, via intravesicular, via intravítrea, via lipossômica, via local, via mucosal, via oral, via parenteral, via retal, via subconjuntival, via subcutânea, via sublingual, via tópica, via transbucal, via transdérmica, via vaginal, em cremes, em composições lipídicas, através de um cateter, através de uma lavagem, através de infusão contínua, através de infusão, através de inalação, através de injeção, através de entrega local, através de perfusão localizada, banhando células alvo diretamente ou qualquer combinação dos mesmos. Por exemplo, em algumas variações, o composto é administrado por via intravenosa, via intra-arterial ou via oral. Por exemplo, em algumas variações, o composto é administrado por via oral.

[00038] Em algumas modalidades, o composto é formulado como uma cápsula rígida ou mole, um comprimido, um xarope, uma suspensão, uma dispersão sólida, uma pastilha ou um elixir. Em algumas variações, a cápsula mole é uma cápsula de gelatina. Nas variações, o composto é formulado como uma dispersão sólida. Em algumas variações, a cápsula rígida, a cápsula mole, o comprimido ou a pastilha compreende, ainda, um revestimento protetor. Em algumas variações, o composto formulado compreende um agente que retarda a absorção. Em algumas variações, o composto formulado compreende, ainda, um agente que intensifica a solubilidade ou a dispersibilidade. Em algumas variações, o composto é disperso em um lipossoma, uma dispersão de óleo em água ou uma emulsão de água em óleo.

[00039] Em algumas modalidades, a quantidade farmacologicamente eficaz é uma dose diária de cerca de 0,1 mg a cerca de 500 mg do composto. Em algumas variações, a dose diária é de cerca de 1 mg a cerca de 300 mg do composto. Em algumas variações, a dose diária é de cerca de 10 mg a cerca de 200 mg do composto. Em algumas variações, a dose diária é cerca de 25 mg do composto. Em outras variações, a dose diária é cerca de 75 mg do composto. Em ainda outras variações, a dose diária é cerca de 150 mg do composto. Em variações adicionais, a dose diária é de cerca de 0,1 mg a cerca de 30 mg do composto. Em algumas variações, a dose diária é de cerca de 0,5 mg a cerca de 20 mg do composto. Em algumas variações, a dose diária é de cerca de 1 mg a cerca de 15 mg do composto. Em algumas variações, a dose diária é de cerca de 1 mg a cerca de 10 mg do composto. Em algumas variações, a dose diária é de cerca de 1 mg a cerca de 5 mg do composto. Em algumas variações, a dose diária é de cerca de 2,5 mg a cerca de 30 mg do composto. Em algumas variações, a dose diária é cerca de 2,5 mg do composto. Em outras variações, a dose diária é cerca de 5 mg do composto. Em outras variações, a dose diária é cerca de 10 mg do composto. Em outras variações, a dose diária é cerca de 20 mg do composto. Em ainda outras variações, a dose diária é cerca de 30 mg do composto.

[00040] Em algumas modalidades, a quantidade farmacologicamente eficaz é uma dose diária de 0,01 a 25 mg de composto por kg de peso corporal. Em algumas variações, a dose diária é 0,05 a 20 mg de composto por kg de peso corporal. Em algumas variações, a dose diária é 0,1 a 10 mg de composto por kg de peso corporal. Em algumas variações, a dose diária é 0,1 a 5 mg de composto por kg de peso corporal. Em algumas variações, a dose diária é 0,1 a 2,5 mg de composto por kg de peso corporal.

[00041] Em algumas modalidades, a quantidade farmacologicamente

eficaz é administrada em uma dose única por dia. Em algumas modalidades, a quantidade farmacologicamente eficaz é administrada em duas ou mais doses por dia.

[00042] Em algumas modalidades, o indivíduo é um primata. Em algumas variações, o primata é um ser humano. Em outras variações, o indivíduo é uma vaca, um cavalo, um cão, um gato, um porco, um camundongo, um rato ou um porquinho da índia.

[00043] Em algumas variações dos métodos acima, o composto é substancialmente livre de isômeros ópticos do mesmo. Em algumas variações dos métodos acima, o composto está na forma de um sal farmacologicamente aceitável. Em outras variações dos métodos acima, o composto não é um sal.

[00044] Em algumas modalidades, o composto é formulado como uma composição farmacêutica que compreende (i) uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto e (ii) um excipiente selecionado a partir do grupo que consiste em (A) um carboidrato, um derivado de carboidrato ou um polímero de carboidrato, (B) um polímero orgânico sintético, (C) um sal ácido orgânico, (D) uma proteína, um polipeptídeo ou um peptídeo e (E) um polissacarídeo com alto peso molecular. Em algumas variações, o excipiente é um polímero orgânico sintético. Em algumas variações, o excipiente é selecionado a partir do grupo que consiste em uma hidroxipropil metil celulose, um poli[1-(2-oxo-1-pirrolidinil)etileno] ou um copolímero do mesmo e um copolímero de ácido metacrílico-metilmetacrilato. Em algumas variações, o excipiente é éster de ftalato de hidroxipropil metil celulose. Em algumas variações, o excipiente é PVP/VA. Em algumas variações, o excipiente é um copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etila. Em algumas variações, o ácido metacrílico e o acrilato de etila podem estar presentes em uma razão de cerca de 1: 1. Em algumas variações, o excipiente é copovidona.

[00045] Qualquer modalidade discutida no presente documento em relação a um aspecto da invenção aplica-se a outros aspectos da invenção também, a não ser que especificamente indicado.

[00046] Aspectos e modalidades adicionais desta invenção são elaborados em mais detalhes, por exemplo, na seção de reivindicações, que está incorporada ao presente documento a título de referência.

[00047] Outros objetivos, recursos e vantagens da presente revelação se tornarão aparentes a partir da seguinte descrição detalhada. Deve ser entendido, no entanto, que a descrição detalhada e os exemplos específicos, embora indiquem modalidades específicas da invenção, são dados a título de ilustração apenas, já que várias mudanças e modificações dentro do espírito e do escopo da invenção se tornarão aparentes àqueles versados na técnica a partir desta descrição detalhada. Observa-se que simplesmente devido ao fato de que um composto particular é atribuído a uma fórmula genérica particular não significa que o mesmo não possa pertencer também à outra fórmula genérica.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00048] Os seguintes desenhos formam parte do presente relatório descritivo e estão incluídos para demonstrar adicionalmente determinados aspectos da presente invenção. A invenção pode ser mais bem entendida por referência a um ou mais desses desenhos em combinação com a descrição detalhada de modalidades específicas apresentadas no presente documento.

[00049] Figuras 1A a C - Espectros de Difração de Raios X por Pó (XRPD) de Formas A e B de RTA 402. A Figura 1A mostra a Forma A não micronizada; a Figura 1B mostra a Forma A micronizada; a Figura 1C mostra a Forma B.

[00050] Figura 2 - Efeito de Metil Bardoxolona sobre Células

Endoteliais em Circulação em Pacientes com CKD Diabéticos. As células endoteliais em circulação (CECs) e a óxido nítrico sintase induzível (iNOS) foram medidas em pacientes com CKD diabéticos tratados com metil bardoxolona por 28 (Estrato 1; dose = 25, 75 ou 150 mg/dia) ou 56 dias (Estrato 2; dose = 25 mg/dia por 28 dias e 75 mg/dia para os dias 29 a 56). Os valores representam a mudança média no Dia 28 (Estrato 1) ou 56 (Estrato 2) em comparação à linha de base + SEM. (402-C-0801).† < 0,05; * p < 0,01 vs. linha de base. Nem todos os pacientes em qualquer estrato tiveram amostras tanto de linha de base como pós-tratamento disponíveis.

[00051] As Figuras 3A a D - Espécies de Oxigênio Reativo (ROS) e Níveis de Óxido Nítrico (NO) em Células Endoteliais Humanas após Tratamento com Metil Bardoxolona (RTA 402) e RTA 403 (CDDO-Im). Células endoteliais da veia umbilical humana confluentes (HUVEC) foram tratadas com as concentrações indicadas de metil bardoxolona ou RTA 403 por 48 horas. Não foi observada toxicidade nas concentrações testadas. Os níveis de ROS refletem a avaliação de superóxido mitocondrial com o uso de reagente mitoSOX. Os níveis de NO foram medidos com o uso do ensaio DAF2-DA. AFU = unidades de fluorescência arbitrárias. A Figura 3A mostra os níveis de ROS após o tratamento com RTA 402. A Figura 3B mostra os níveis de ROS após o tratamento com RTA 403. A Figura 3C mostra os níveis de NO após o tratamento com RTA 402. A Figura 3D mostra os níveis de NO após o tratamento com RTA 403.

[00052] A Figura 4 - Efeito de Análogo de Metil Bardoxolona em Receptores de ET_A e ET_B em um Modelo de Nefrectomia em Rato 5/6 de Insuficiência Renal Crônica Mediada por Pressão (CRF). O análogo de metil bardoxolona RTA dH404 suprime ET_A e induz receptores de ET_B no rim do modelo de nefrectomia 5/6 de insuficiência renal crônica mediada por pressão (CRF) em ratos. O análogo de metil bardoxolona

restaura os níveis normais de ET_A e restaura parcialmente a expressão de ET_B, promovendo a vasodilatação. Ratos Sprague-Dawley foram submetidos a uma operação simulada (controle) ou nefrectomia 5/6 para induzir insuficiência renal crônica (CRF). Os ratos com CRF foram tratados com RTA dH404 (2 mg/kg) ou veículo uma vez por dia por 12 semanas (N = 9/grupo). ** p < 0,01, *** p < 0,001 vs. controle; † < 0,05, †† p < 0,01 vs. CRF.

[00053] Figuras 5A e B - Efeito de Metil Bardoxolona em Expressão de ET_A em Primatas Não Humanos Saudáveis Normais. O metil bardoxolona regula de modo descendente a expressão de receptor de ET_A (aproximadamente -65%) em macacos normais; os níveis de receptor de ET_A retornaram aos níveis do veículo após um período de recuperação de 14 dias. Nenhuma diferença foi observada na expressão de receptor de ET_B no rim de macacos após a administração de bardoxolona. Animais BARD foram dosados por via oral por 28 dias com 30/mg/kg/dia de BARD em óleo de gergelim. Um subgrupo de animais foi tratado com BARD por 28 dias e, então, deixados em recuperação por 14 dias sem tratamento adicional. **p<0,01 vs. controle de veículo. A Figura 5A mostra a imunoistoquímica de ET_A. A Figura 5B mostra densitometria de expressão de ET_A.

[00054] Figura 6 - eGFR Médio ao Longo do Tempo em BEACON (População de Segurança). eGFR observado médio ao longo do tempo por semana de tratamento em pacientes tratados com placebo versus metil bardoxolona. Inclui apenas avaliações de eGFR coletadas em ou antes da última dose do fármaco de estudo de um paciente. As visitas são derivadas em relação à primeira dose do fármaco de estudo de um paciente. Os dados estão em médias ± SE.

[00055] As Figuras 7A e B - Porcentagem de Recusantes de eGFR em Pacientes Tratados com Metil Bardoxolona vs. Placebo em

BEACON (População de Segurança). Porcentagem de pacientes com mudanças em eGFR a partir da linha de base de < -3 , < -5 ou $< -7,5$ ml/min/1,73 m² por semana de tratamento em pacientes tratados com placebo (Figura 7A) versus metil bardoxolona (Figura 7B). Inclui apenas avaliações de eGFR coletadas em ou antes da última dose do fármaco de estudo de um paciente. As visitas são derivadas em relação à primeira dose do fármaco de estudo de um paciente. As porcentagens são calculadas em relação ao número de pacientes com dados de eGFR disponíveis em cada visita.

[00056] Figura 8 - Tempo até Evento de Resultado Primário Compósito em BEACON (População ITT). Resultados de um estudo de fase 3 controlado por placebo, duplo-cego e randomizado em pacientes T2D com CKD em Estágio 4 (BEACON, RTA402-C-0903). Os pacientes receberam placebo ou 20 mg de metil bardoxolona uma vez por dia. A análise inclui apenas eventos de morte por ESRD ou cardiovasculares (CV) que ocorreram em ou antes da data de término de fármaco de estudo (18 de outubro de 2012) que foram positivamente julgados por um Comitê de Adjudicação de Evento independente, conforme descrito na Diretriz do EAC para BEACON.

[00057] Figura 9 - Tempo até a Primeira Hospitalização por Insuficiência Cardíaca ou Morte devido ao Evento de Insuficiência Cardíaca em BEACON (População ITT). A análise inclui apenas eventos de insuficiência cardíaca que ocorreram em ou antes da data de término de fármaco de estudo (18 de outubro de 2012) que foram positivamente julgados por um Comitê de Adjudicação de Evento independente, conforme descrito na Diretriz do EAC para BEACON. A linha superior é BARD; a linha inferior é placebo.

[00058] A Figura 10 - Sobrevivência Global de Pacientes Tratados com Metil Bardoxolona vs. Placebo em BEACON. Resultados de um estudo de fase 3 controlado por placebo, duplo-cego e randomizado

em pacientes T2D com CKD em Estágio 4 (BEACON, RTA402-C-0903). Os pacientes receberam placebo ou 20 mg de metil bardoxolona uma vez por dia. A análise inclui todas as mortes que ocorreram antes do encerramento do banco de dados (4 de março de 2013). A linha superior é BARD; a linha inferior é placebo.

[00059] Figura 11 - Níveis Séricos Médios de Magnésio em Pacientes Tratados com Metil Bardoxolona vs. em BEACON. Níveis séricos médios observados de magnésio ao longo do tempo por semana de tratamento em pacientes tratados com placebo vs. metil bardoxolona. Inclui apenas avaliações de magnésio sérico coletadas em ou antes da última dose do fármaco de estudo de um paciente. As visitas são derivadas em relação à primeira dose do fármaco de estudo de um paciente. Os dados estão em médias $\pm$ SE. A linha superior é placebo; a linha inferior é metil bardoxolona.

[00060] As Figuras 12A e B - Mudanças em relação à Linha de Base ao Longo do Tempo em Pressão Sanguínea Sistólica (Figura 12A) e Diastólica (Figura 12B) em Pacientes Tratados com Metil Bardoxolona vs. Placebo em BEACON (População de Segurança). Os dados incluem apenas avaliações vitais coletadas em ou antes da última dose do fármaco de estudo de um paciente. As visitas são derivadas em relação à primeira dose do fármaco de estudo de um paciente.

[00061] Figuras 13A e B - Subestudo de Monitoramento de Pressão Sanguínea Ambulatorial por 24 h (ABPM): Mudanças na Semana 4 em relação à linha de base até a Semana 4 em Pressão Sanguínea Sistólica (Figura 13A) e Diastólica (Figura 13B) em Pacientes Tratados com Metil Bardoxolona vs. Placebo. Os dados incluem apenas pacientes com valores de linha de base e SEM4 24-h ABPM. As mudanças em pressão sanguínea sistólica são calculadas com o uso das médias de todas medições válidas tomadas a partir do dispositivo

de monitoramento de pressão sanguínea ambulatorial de um paciente durante um período de 24 horas inteiro, período diurno (6 A.M. a 10 P.M.) ou período noturno (10 P.M a 6 A.M. o dia seguinte).

[00062] Figuras 14A a D - Mudanças Corrigidas por Placebo em relação à Linha de Base em Pressão Sanguínea Sistólica nos Dias de Estudo 1 e 6 em Voluntários Saudáveis que Receberam Metil Bardoxolona. Resultados de estudo QT completo controlado por placebo, duplo-cego e de múltiplas doses em voluntários saudáveis (RTA402-C-1006). Os pacientes foram tratados com placebo, 20 mg ou 80 mg de metil bardoxolona ou 400 mg de moxifloxacina (comparador ativo) uma vez por dia por 6 dias consecutivos. Os dados são mudanças médias ($\pm$ SD) em relação à linha de base 0 a 24 horas após a dose no Dia de Estudo 1 e no Dia de Estudo 6. A Figura 14A mostra a dosagem com 20 mg de BARD no Dia de Estudo 1. A Figura 14B mostra a dosagem com 20 mg de BARD no Dia de Estudo 6. A Figura 14C mostra a dosagem com 80 mg de BARD no Dia de Estudo 1. A Figura 14D mostra a dosagem com 80 mg de BARD no Dia de Estudo 6.

[00063] Figuras 15A e B - Mudanças Corrigidas por Placebo em relação à Linha de Base em QTcF em Voluntários Saudáveis que receberam Metil Bardoxolona. Resultados de estudo QT completo controlado por placebo, duplo-cego e de múltiplas doses em voluntários saudáveis (RTA402-C-1006). As mudanças de intervalo de QTcF em indivíduos que receberam metil bardoxolona (20 mg ou 80 mg - Figura 15A e Figura 15B, respectivamente) são mostradas em relação às mudanças em pacientes que receberam tratamento com placebo por 6 dias consecutivos. Os dados são valores médios $\pm$ 90% de CI, avaliados de 0 a 24 horas após a dose no Dia de Estudo 6, em que o limite superior dos 90% de CI é equivalente ao limite de confiança de 95% superior com 1 lado. A linha de referência limite de

10 ms é relevante para os limites de confiança superiores.

[00064] Figuras 16A e B - Plotagens de Kaplan-Meier para Eventos de Sobrecarga de Fluido em ASCEND (Figura 16A) e Eventos de Insuficiência Cardíaca em BEACON (População ITT; Figura 16B). Análise de tempo até primeiro evento para eventos de sobrecarga de fluido em ASCEND e insuficiência cardíaca em BEACON. Os eventos de sobrecarga de fluido em ASCEND foram tomados a partir de relatórios de evento adverso dos pesquisadores locais. Os sinais e sintomas individuais nas formas de evento adverso que indicam sobrecarga de fluido incluíram: insuficiência cardíaca, edema, sobrecarga de fluido, retenção de fluido, hipervolemia, dispneia, efusões pleural e pericardial, ascites, aumento de peso, estertores pulmonares e edema pulmonar. A análise inclui apenas eventos de insuficiência cardíaca que ocorreram em ou antes da data de término de fármaco de estudo (18 de outubro de 2012) que foram positivamente julgados por um Comitê de Adjudicação de Evento independente, conforme descrito na Diretriz do EAC para BEACON.

[00065] Figuras 17A e B - Relação entre Endotelina Plasmática e Urinária e eGFR. Plotagens difundidas para eGFR e ET-1 plasmático (Figura 17 A) e excreção urinária fracionada de ET-1 (Figura 17B). Amostras de sangue e urina de indivíduos com CKD (N = 115) e sem CKD (N = 27) foram coletadas e avaliadas quanto a ET-1. O GFR estimado foi calculado com o uso da equação de Cockcroft e Gault.

[00066] Figura 18 - Efeito de RTA dH404 sobre a Histologia Pulmonar em Modelo de Rato de Hipertensão Arterial Pulmonar Induzida por Monocrotalina. Pontuações de histologia pulmonar médias após avaliação por um patologista veterinário amplamente certificado, com base em uma escala de severidade crescente de 0 a 5. As pontuações histológicas foram analisadas de modo não paramétrico quanto às diferenças estatísticas com o uso de um

ANOVA de um fator em classificações seguidas por um teste post hoc de Dunn com significância definida em $p < 0,05$ com Sigmaplot vl2.5 (Systat, San Jose, CA).

[00067] Figura 19 - Efeito de RTA dH404 sobre a Expressão de mRNA de Genes Alvo de Nrf2 no Pulmão de Ratos. Os dados são normalizados ao gene constitutivo Rpl19 e apresentados como média vezes o controle de veículo $\pm$ S.E.M. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ vs. controle de veículo.

[00068] Figura 20 - Efeito de RTA dH404 sobre a Expressão de mRNA de Genes Alvo de NF- κ B no Pulmão de Ratos. Os dados são normalizados à média dos genes constitutivos Ppib e Hprt e apresentados como média vezes o controle de veículo $\pm$ S.E.M. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ vs. controle de veículo. Todos os valores sob linhas com asterisco são significativos.

DESCRIÇÃO DE MODALIDADES ILUSTRATIVAS

[00069] Em um aspecto, a presente invenção fornece novos métodos para o tratamento e/ou a prevenção de disfunção endotelial e/ou hipertensão arterial pulmonar em pacientes que são diagnosticados com ou estão em risco de ter doença cardiovascular (incluindo pacientes diagnosticados com ou em risco de ter hipertensão arterial pulmonar, outras formas de hipertensão pulmonar, aterosclerose, reestenose, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólica ou obesidade) e outras doenças ou afecções com o uso de metil bardoxolona e análogos do mesmo. Esses e outros aspectos da invenção são descritos em mais detalhes abaixo.

I. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES QUE DEVEM SER EXCLUÍDOS DO TRATAMENTO COM METIL BARDOXOLONA

[00070] Diversos estudos clínicos mostraram que o tratamento com metil bardoxolona aprimorou os marcadores de função renal (incluindo taxa de filtração glomerular estimada ou eGFR), resistência à insulina

e disfunção endotelial (Pergola et al, 2011). Essas observações levaram ao início de um grande teste de Fase 3 (BEACON) de metil bardoxolona em pacientes com CKD em estágio 4 e diabetes tipo 2. O ponto final principal do teste BEACON foi um compósito de progressão a doença renal em estágio final (ESRD) e mortalidade por todas as causas. Esse teste foi finalizado devido aos eventos adversos severos excessivos e à mortalidade no grupo de pacientes tratados com metil bardoxolona.

[00071] Conforme discutido abaixo, a análise subsequente dos dados do teste BEACON mostrou que a maioria dos eventos adversos severos e a mortalidade envolveram insuficiência cardíaca e estavam altamente correlacionados à presença de um ou mais fatores de risco, incluindo: (a) níveis de linha de base elevados de peptídeo natriurético do tipo B (BNP; por exemplo, >200 pg/ml); (b) eGFR de linha de base <20; (c) histórico de doença cardíaca do lado esquerdo ; (d) alta razão entre albumina e creatinina de linha de base (ACR; por exemplo, >300 mg/g conforme definido por proteinúria de fita reagente de 3+); e (e) idade avançada (por exemplo, >75 anos). A análise indicou que os eventos de insuficiência cardíaca estavam provavelmente relacionados ao desenvolvimento de sobrecarga de fluido aguda nas primeiras três a quatro semanas de tratamento com BARD e que isso deveu-se, potencialmente, à inibição de sinalização de endotelina 1 nos rins. Um teste anterior de um antagonista de receptor de endotelina em pacientes com CKD em estágio 4 foi finalizado devido a um padrão de eventos adversos e mortalidade muito similar àquele encontrado no teste BEACON. Estudos não clínico subsequentes confirmaram que BARD, em concentrações fisiologicamente relevantes, inibe a expressão de endotelina 1 em células epiteliais do túbulo proximal renal e inibe a expressão de receptor de endotelina em células endoteliais e mesangiais humanas. De modo correspondente, os

pacientes em risco de eventos adversos a partir da sinalização de endotelina devem ser excluídos de uso clínico futuro de BARD.

[00072] A presente invenção refere-se a novos métodos para tratar distúrbios que incluem disfunção endotelial como um fator contribuinte significativo. Também se refere à preparação de composições farmacêuticas para o tratamento de tais distúrbios. Na presente invenção, os pacientes para tratamento são selecionados com base em diversos critérios: (1) diagnóstico que envolve disfunção endotelial como um fator contribuinte significativo; (2) ausência de níveis elevados de peptídeo natriurético do tipo B (BNP; por exemplo, as titulações de BNP precisam ser <200 pg/ml); (3) ausência de doença renal crônica (por exemplo, $\text{eGFR} > 60$) ou ausência de doença renal crônica avançada (por exemplo, $\text{eGFR} > 45$); (4) ausência de um histórico de doença do miocárdio do lado esquerdo; e (5) ausência de uma ACR alta (por exemplo, ACR precisa ser <300 mg/g). Em algumas modalidades da invenção, os pacientes com um diagnóstico de diabetes tipo 2 são excluídos. Em algumas modalidades da invenção, os pacientes com um diagnóstico de câncer são excluídos. Em algumas modalidades, os pacientes com idade avançada (por exemplo, >75 anos) são excluídos. Em algumas modalidades, os pacientes são monitorados de perto quanto ao ganho rápido de peso que sugere sobrecarga de fluido. Por exemplo, os pacientes podem ser instruídos a se pesar diariamente pelas primeiras quatro semanas de tratamento e entrar em contato com o médico se aumentos de mais de 2,26 quilogramas (cinco libras) forem observados.

[00073] A hipertensão pulmonar relacionada a CKD não dependente de diálise encontra-se na Classe II da OMS e a hipertensão pulmonar relacionada a CKD dependente de diálise encontra-se na Classe V da OMS (Bolignano et al, 2013). Apenas uma pequena porcentagem de pacientes com CKD em estágio 4 a 5

apresentou hipertensão pulmonar de Classe I da OMS (isto é, hipertensão arterial pulmonar) e destaca-se que esses pacientes serão excluídos de acordo com os critérios acima.

A. ESTUDO BEACON

1. PROJETO DE ESTUDO

[00074] O estudo 402-C-0903, intitulado "Avaliação de Metil Bardoxolona em Pacientes com Doença Renal Crônica e Diabetes Tipo 2: A Ocorrência de Eventos Renais" (BEACON) foi um estudo multicentralizado, multinacional, com grupo paralelo, duplo-cego, randomizado, de fase 3 projetado para comparar a eficácia e a segurança de metil bardoxolona (BARD) e placebo (PBO) em pacientes com doença renal crônica em estágio 4 e diabetes tipo 2. Um total de 2.185 pacientes foi randomizado 1: 1 para administração uma vez por dia de metil bardoxolona (20 mg) ou placebo. O ponto final de eficácia primário do estudo foi o tempo até primeiro evento no ponto final compósito definido como doença renal em estágio final (ESRD; necessidade de diálise crônica, transplante renal ou falência renal) ou falência cardiovascular (CV). O estudo teve três pontos finais de eficácia secundários: (1) mudança em taxa de filtração glomerular estimada (eGFR); (2) tempo até primeira hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte devido à insuficiência cardíaca; e (3) tempo até primeiro evento do ponto final compósito que consiste em infarto do miocárdio não fatal, derrame não fatal, hospitalização por insuficiência cardíaca ou falência cardiovascular.

[00075] Um subconjunto dos pacientes de BEACON consentiu em avaliações de 24 horas adicionais, incluindo monitoramento de pressão sanguínea ambulatorial (ABPM) e coletas de urina de 24 horas. Um Comitê de Adjudicação de Eventos (EAC) independente, cego em relação à atribuição de tratamento de estudo, avaliou se os eventos renais, eventos cardiovasculares e eventos neurológicos

atendiam as definições pré-especificadas dos pontos finais primários e secundários. Um IDMC, que consistiu em especialistas clínicos apoiados por um grupo estatístico independente, analisou os dados de segurança não cegos por todo o estudo e fizeram recomendações conforme apropriado.

2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E DE LINHA DE BASE DA POPULAÇÃO

[00076] A Tabela 1 apresenta a estatística sumária sobre características demográficas de linha de base de pacientes arrolados em BEACON. As características demográficas foram comparáveis através dos dois grupos de tratamento. Em todos os grupos de tratamento combinados, a idade média foi de 68,5 anos de 57% dos pacientes eram homens. O ramo de metil bardoxolona teve ligeiramente mais pacientes no subgrupo de idade ≥ 75 anos que o ramo de placebo (27% no ramo de metil bardoxolona versus 24% no ramo de placebo). O peso médio e o BMI através de ambos os grupos foi 95,2 kg e 33,8 kg/m², respectivamente. A função renal de linha de base foi, de modo geral, similar nos dois grupos de tratamento; a eGFR de linha de base média, conforme medida pela equação de 4 variáveis de Dieta Modificada em Doença Renal (MDRD), foi 22,5 ml/min/1,73 m² e a razão albumina/creatinina (ACR) média geométrica foi 215,5 mg/g para os grupos de tratamento combinados.

TABELA 1. SELEÇÃO DE CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E DE LINHA DE BASE DE PACIENTES METIL BARDOXOLONA (BARD) VERSUS PLACEBO (PBO) EM BEACON (POPULAÇÃO ITT)

	BARD N = 1088	PBO N = 1097	Total N = 2185
Sexo, n(%)			
Homens	626(58)	625(57)	1251(57)
Mulheres	462(42)	472(43)	934(43)

	BARD N = 1088	PBO N = 1097	Total N = 2185
Idade em consentimento informado (anos)			
n	1.088	1097	2.185
Média (desvio padrão)	68,9(9,7)	68,2(9,4)	68,5(9,5)
Faixa (mín., máx.)	32,92	29,93	29,93
Subgrupo de Idades, n(%)			
< 75	786(72)	829(76)	1615(74)
≥75	302(27)	268(24)	570(26)
Peso (kg)			
n	1.087	1097	2.184
Média (desvio padrão)	95,1(22,0)	95,3(21,1)	95,2(21,5)
Faixa (mín., máx.)	46.194	45.185	45.194
BMI (kg/m²)			
n	1.087	1097	2.184
Média (desvio padrão)	33,7(7,1)	33,9(7,2)	33,8(7,1)
Faixa (mín., máx.)	19,93	19,64	19,93
Média de eGFR (ml/min/1,73 m²) (SD)			
n	1.088	1097	2.185
Média (desvio padrão)	22,4(4,3)	22,5(4,6)	22,5(4,5)
Faixa (mín., máx.)	13,34	13,58	13,58
Subgrupo MDRD de eGFR, n(%)			
15 - <20	325(30)	347(32)	672(31)
20 - <25	399(37)	366(33)	765(35)
25 - <30	311(29)	318(29)	629(29)
Média geométrica de ACR (mg/g)			

	BARD N = 1088	PBO N = 1097	Total N = 2185
n	1.088	1097	2.185
Média geométrica	36,31 (210,4)	220,7	215,5
(IC de 95%)	(188,236)	(196,249)	(198,234)
Faixa (mín., máx.)	< 1,4581	< 1,79466	< 1,79466
Subgrupo de ACR, n(%)			
< 30	200(18)	211(19)	411(19)
30 a 300	348(32)	308(28)	656(30)
>300	540(50)	578(53)	1118(51)

[00077] Os pacientes receberam placebo ou 20 mg de metil bardoxolona uma vez por dia.

B. RESULTADOS DO BEACON

1. EFEITO DE METIL BARDOXOLONA SOBRE eGFR

[00078] Os valores médios de eGFR para pacientes tratados com metil bardoxolona e tratados com placebo são mostrados na Figura 6. Em média, esperava-se que os pacientes tratados com metil bardoxolona tivessem aumentos em eGFR que ocorressem por volta da Semana 4 de tratamento e permanecessem acima da linha de base até a Semana 48. Em contraste, os pacientes tratados com placebo, em média, não tiveram mudança ou tiveram ligeiras diminuições em relação à linha de base. A proporção de pacientes com declínios de eGFR foi marcadamente reduzida em pacientes tratados com metil bardoxolona versus placebo (Figura 7). As trajetórias de eGFR e as proporções de recusantes observadas em BEACON após um ano de tratamento foram consistentes com as expectativas moldadas e os resultados do estudo BEAM (RTA402-C-0804). Conforme mostrado na Tabela 2, o número de pacientes que sofreram um evento adverso sério de distúrbio renal e urinário (SAE) foi mais baixo no grupo de metil bardoxolona do que no grupo de placebo (52 vs. 71,

respectivamente). Adicionalmente, e conforme discutido na seção seguinte, ligeiramente menos eventos de ESRD foram observados no grupo de metil bardoxolona do que no grupo de placebo. Coletivamente, esses dados sugerem que o tratamento com metil bardoxolona não piorou o estado renal de modo agudo ou ao longo do tempo.

TABELA 2. INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS EMERGENTES DO TRATAMENTO EM BEACON DENTRO DE CADA CLASSE DE ÓRGÃO DE SISTEMA PRIMÁRIO (POPULAÇÃO DE SEGURANÇA)

Classe de Órgão de Sistema MedDRA	Placebo N = 1.093 n(%)	Bardixolone metila N = 1092 n (%)
Pacientes com qualquer evento adverso sério	295 (27)	363 (33)
Número de eventos adversos sérios	557	717
Transtornos cardíacos	84 (8)	124 (11)
Infecções e infestações	63 (6)	79 (7)
Distúrbios renais e áridos	71 (6)	52 (5)
Transtornos de metabolismo e nutrição	42 (4)	51 (5)
Transtornos gastrointestinais	39 (4)	46 (4)
Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino	32 (3)	43 (4)
Transtornos do sistema nervoso	35 (3)	37 (3)
Distúrbios gerais e condições do local de administração	20 (2)	29 (3)
Transtornos vasculares	18 (2)	20 (2)

Classe de Órgão de Sistema MedDRA	Placebo N = 1.093 n(%)	Bardixolone metila N = 1092 n (%)
Lesão, envenenamento e complicações de procedimento	17 (2)	19 (2)
Transtornos do tecido conjuntivo e musculoesquelético	13 (1)	21 (2)
Transtornos do sistema sanguíneo e linfático	11 (1)	20 (2)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	10 (1)	11 (1)
Transtornos hepatobiliares	8 (1)	4 (<1)
Transtornos psiquiátricos	3 (<1)	3 (<1)
Distúrbios oculares	2 (<1)	3 (<1)
Investigações	2 (<1)	3 (<1)
Distúrbios do sistema reprodutor e mama	3 (<1)	2 (<1)
Transtornos de pele e tecido subcutâneo	1 (<1)	4 (<1)
Transtornos dos ouvidos e labirinto	1 (<1)	3 (<1)
Distúrbios endócrinos	1 (<1)	1 (<1)
Transtornos do sistema imune	0	2 (<1)
Procedimentos cirúrgicos e médicos	0	2 (<1)

[00079] A Tabela inclui apenas eventos adversos sérios com início mais de 30 dias após a última dose de fármaco de estudo do paciente. As contagens e denominadores do cabeçalho da coluna são o número de pacientes na população segura. Cada paciente é contato no máximo uma vez em cada Classe de Órgão de Sistema e Termo

Preferencial.

2. RESULTADO COMPÓSITO PRIMÁRIO EM BEACON

[00080] A Tabela 3 fornece um sumário de pontos finais primários adjudicados que ocorrem em ou antes da data de término do estudo (18 de outubro de 2012). Apesar da ligeira redução no número de eventos de ESRD nos grupos de tratamento de metil bardoxolona vs. placebo, o número de pontos finais primários compósitos foi igual nos dois grupos de tratamento (HR = 0,98) devido a um ligeiro aumento em eventos de falência cardiovascular, conforme apresentados nas plotagens de tempo até primeira análise de evento primário compósito (Figura 8).

TABELA 3. PONTOS FINAIS PRIMÁRIOS ADJUDICADOS EM PACIENTES TRATADOS COM METIL BARDOXOLONA (BARD) VS. PLACEBO (PBO) EM BEACON (POPULAÇÃO ITT)

	PBO N = 1097 n(%)	BARD N = 1088 n(%)	Razão de risco (CI de 95%)^a	valor p^b
Resultado de eficácia primário compósito	69(6)	69(6)	0,98 (0,70,1,37)	0,92
Primeiro evento do paciente				
Doença renal em estágio final (ESRD)	51 (5)	43 (4)		
Diálise crônica	47 (4)	40 (4)		
Transplante renal	3 (<1)	1 (<1)		
Falência renal	1 (<1)	2 (<1)		
Falência CV	18 (2)	26 (2)		

^a A razão de risco (metil bardoxolona/placebo) e o intervalo de confiança de 95% (CI) foram estimados com o uso de um modelo de risco proporcional Cox com o grupo de tratamento, eGFR de linha de

base contínua e ACR em log de linha de base contínua como covariáveis. O método de Breslow de laços de manipulação em tempo de evento foi usado.

^b As comparações de grupo de tratamento usaram teste chi-quadrado do Tipo 3 de SAS e valor p de dois lados associado a variável de grupo de tratamento no modelo de risco proporcional Cox.

C. EFEITOS DE METIL BARDOXOLONA SOBRE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E PRESSÃO SANGUÍNEA

1. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ADJUDICADA EM BEACON

[00081] Os dados na Tabela 4 apresentam uma análise post hoc de parâmetros demográficos e laboratoriais selecionados de pacientes do BEACON estratificados por grupo de tratamento e ocorrência de um evento de insuficiência cardíaca adjudicado. O número de pacientes com insuficiência cardíaca inclui todos os eventos até a última data de contato (População ITT).

[00082] A comparação das características de linha de base de pacientes com eventos de insuficiência cardíaca adjudicados revelou que tanto pacientes tratados com metil bardoxolona como tratados com placebo com insuficiência cardíaca tiveram maior probabilidade de ter tido um histórico de doença cardiovascular e insuficiência cardíaca e tiveram valores de linha de base mais altos para peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e intervalo de QTc com correção de Fredericia (QTcF). Embora o risco de insuficiência cardíaca fosse mais alto nos pacientes tratados com metil bardoxolona, esses dados sugerem que o desenvolvimento de insuficiência cardíaca em ambos os grupos pareceu estar associado a fatores de risco tradicionais para insuficiência cardíaca. A ACR de linha de base foi significativamente mais alta em pacientes tratados com metil bardoxolona com eventos de insuficiência cardíaca do que naqueles sem. Destaca-se também que o nível de linha de base médio de BNP em pacientes que

sofreram insuficiência cardíaca em ambos os grupos de tratamento era significativamente mais elevado e sugeria que esses pacientes tinham maior probabilidade de reter fluido e de insuficiência cardíaca subclínica antes da randomização.

TABELA 4. SELEÇÃO DE CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E DE LINHA DE BASE PARA PACIENTES TRATADOS COM PACIENTES TRATADOS COM METIL BARDOXOLONA VS. PLACEBO ESTRATIFICADOS POR SITUAÇÃO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Pacientes	Com Insuficiência Cardíaca		Sem Insuficiência Cardíaca		Total	
	BARD (N = 103)	PBO (N = 57)	BARD (N = 985)	PBO (N = 1.040)	BARD (N = 1.088)	PBO (N = 1.097)
Idade(anos), Média ± SD	70,3±9	69,2±8,2	68,7±9,8	68,1±9,5	68,9±9,7	68,2±9,4
Histórico de CVD, N(%)	80(78) ^a	47(82) ^b	529(54)	572(55)	609(56)	619(56)
Histórico de HF, N(%)	36(35) ^a	21(37) ^b	130(13)	133(13)	166(15)	154(14)
Histórico de MI, N(%)	33(32) ^a	22(39) ^b	185(19)	188(18)	218(20)	210(19)
Histórico de A-FIB, N(%)	4(4)	3(5)	46(5)	40(4)	50(5)	43(4)
Uso de Medicamento Concomitant e, N(%)						
ACEi/ARB	35(34) ^a	16(28) ^b	659(67)	701(67)	694(64)	717(65)

Pacientes	Com Insuficiência Cardíaca		Sem Insuficiência Cardíaca		Total	
	BARD (N = 103)	PBO (N = 57)	BARD (N = 985)	PBO (N = 1.040)	BARD (N = 1.088)	PBO (N = 1.097)
Diurético	39(38) ^a	15(26) ^b	528(54)	586(56)	567(52)	601(55)
Beta-Bloqueador	38(37) ^a	23(40)	482(49)	506(49)	520(48)	529(48)
Estatina	57(55)	26(46) ^b	640(65)	721(69)	697(64)	747(68)
Bloqueador de Canal de Cálcio	25(24) ^a	17(30) ^b	406(41)	467(45)	431(40)	484(44)
eGFR (ml/min/1,73 m²), Média ± SD	21,7±4,6	22,2±4,7	22,5±4,2	22,5±4,6	22,5±4,3	22,5±4,6
ACR (mg/g), Média Geométrica	359,9 ^a	302,0	199,3	219,9	210,4	220,7
SBP(mmHg), Média ± SD	139,5±1 3,3	142,3±1 1,2	139,5±1 1,6	139,6±1 1,5	139,5±1 1,7	139,8±1 1,8
DBP (mmHg), Média ± SD	66,4±9,1 a	69,1±8,8	70,4±8,7	70,8±8,6	70,1±8,8	70,7±8,7
BNP (pg/ml)						
Média ± SD	526,0±5 49,4 ^a	429,8± 434,3 ^b	223,1±2 57,5	232,3±3 47,1	251,2±3 07,1	242,7±3 54,7
>100, N(%)	78(76) ^a	43(75) ^b	547(56)	544(52)	625(57)	587(54)
QTcF (ms)						

Pacientes	Com Insuficiência Cardíaca		Sem Insuficiência Cardíaca		Total	
	BARD (N = 103)	PBO (N = 57)	BARD (N = 985)	PBO (N = 1.040)	BARD (N = 1.088)	PBO (N = 1.097)
Média ± SD	447 ± 31,2 ^{a,c}	432,5 ± 27,6 ^b	425,3 ± 27,8	424,7 ± 27,9	427,4 ± 28,9	425,1 ± 28
>450, N(%)	40(39) ^a	14(25)	170(17)	167(16)	210(19)	181(16)

^ap < 0,05 para pacientes tratados com BARD com HF vs. pacientes tratados com BARD sem HF

^bp < 0,05 para pacientes tratados com PBO com HF vs. pacientes tratados com PBO sem HF

^cp < 0,05 para pacientes tratados com BARD vs. PBO com HF

2. AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS ASSOCIADOS A AUMENTOS DE BNP

[00083] Como um substituto de retenção de fluido, uma análise post hoc foi realizada em um subconjunto de pacientes para os quais os dados de BNP estavam disponíveis na linha de base e na Semana 24. Os pacientes no ramo de metil bardoxolona sofreram aumento significativamente maior em BNP do que os pacientes no ramo de placebo (Média ± SD: 225 ± 598 vs. 34 ± 209 pg/ml, p < 0,01). Percebeu-se também uma proporção maior de pacientes tratados com metil bardoxolona vs. placebo com aumentos em BNP na Semana 24 (Tabela 5).

[00084] Os aumentos de BNP na Semana 24 não parecem estar relacionados ao BNP de linha de base, à eGFR de linha de base, às mudanças em eGFR ou às mudanças em ACR. No entanto, em pacientes tratados com metil bardoxolona apenas, a ACR a linha de base estava significativamente correlacionada às mudanças na

Semana 24 em relação à linha de base em BNP, sugerindo que a propensão à retenção de fluido pode estar associada à severidade de linha de base de disfunção renal, conforme definido por situação de albuminúria, e não às mudanças gerais em função renal, conforme avaliado por eGFR (Tabela 6).

[00085] Ademais, esses dados sugerem que os aumentos em eGFR, que são de origem glomerular, são distintos anatomicamente, já que a regulação de sódio e água ocorre nos túbulos renais.

TABELA 5. ANÁLISE DE VALORES DE BNP E eGFR DE PACIENTES TRATADOS COM METIL BARDOXOLONA VS. PLACEBO ESTRATIFICADOS POR MUDANÇAS EM RELAÇÃO À LINHA DE BASE EM BNP NA SEMANA 24

Mudança de BNP WK24	Tratamento	N	BNP de BL Mediano	eGFR de BL Médio	ΔeGFR Média WK24
<25% de Aumento	PBO	131	119,0	23,5	-0,6
	BARD	84	187,0	22,3	6,1
de 25% a 100%. Aumentar	PBO	48	102,5	22,0	0,4
	BARD	45	119,0	22,7	5,5
≥100% Aumentar	PBO	37	143,5	23,1	0,1
	BARD	82	155,0	21,9	7,6

Análise post hoc de mudanças em BNP em BEACON na Semana 24.

TABELA 6. CORRELAÇÕES ENTRE MUDANÇAS EM RELAÇÃO À LINHA DE BASE EM BNP NA SEMANA 24 E ACR DE LINHA DE BASE EM PACIENTES TRATADOS COM METIL BARDOXOLONA VS. PLACEBO EM BEACON

Tratamento	N	Coeficiente de Correlação	Valor P
PBO	216	0,05	0,5
BARD	211	0,20	< 0,01

Análise post hoc de mudanças em BNP em BEACON na Semana 24.

Apenas pacientes com valores de linha de base e BNP da Semana 24

foram incluídos na análise.

3. ELETRÓLITOS SÉRICOS

[00086] Nenhuma mudança clínica significativa foi notada em potássio sérico e sódio sérico para o subgrupo de pacientes com coletas de urina por 24 horas (Tabela 7). A mudança em níveis séricos de magnésio em pacientes tratados com metil bardoxolona foi consistente com as mudanças observadas em estudos anteriores (Figura 11).

TABELA 7. MUDANÇAS NA SEMANA 4 EM RELAÇÃO À LINHA DE BASE EM ELETRÓLITOS SÉRICOS EM PACIENTES DO SUBESTUDO ABPM 24 HORAS TRATADOS COM METIL BARDOXOLONA VS. PLACEBO

		Potássio Sérico (mmol/l)			Sódio Sérico (mmol/l)			Magnésio Sérico (mEq/l)		
		BL	SEM4	SEM4 Δ	BL	SEM4	SEM4 Δ	BL	SEM4	SEM4 Δ
PBO	n	88	87	87	88	87	87	88	87	87
	Meio	4,8±	4,7 ±	-0,10 ±	140,2	139,7	-0,3 ±	1,72±	1,69 ±	-0,03
	± SE	0,1	0,1	0,04*	±0,2	10,3	0,2	0,03	0,03	± 0,02
	n	83	77	77	83	77	77	83	77	77
	Meio	4,7±	4,8 ±	0,10 ±	140,1	140,3	0,2±	1,74±	1,53±	-0,21
	± SE	0,1	0,1	0,05*†	±0,3	±0,3	0,3	0,02	0,03	± 0,02*†

[00087] Os dados incluem apenas pacientes do BEACON arrolados no subestudo ABPM 24 horas. As mudanças em valores de eletrólito sérico foram apenas calculadas para pacientes com dados de linha de base e da Semana 4. * p < 0,05 para valores da Semana 4 versus linha de base dentro de cada grupo de tratamento;† p < 0,05 para as mudanças na Semana 4 em pacientes tratados com BARD vs. PBO.

4. COLETAS DE URINA 24 HORAS

[00088] Um subconjunto de pacientes consentiu em avaliações por

24 horas adicionais (subestudo) de monitoramento de pressão sanguínea ambulatorial (ABPM) e coleta de urina 24 horas em visitas selecionadas. Os dados de excreção de sódio urinário de pacientes do subestudo de BEACON revelaram uma redução clinicamente significativa em volume de urina e excreção de sódio na Semana 4 em relação à linha de base nos pacientes tratados com metil bardoxolona (Tabela 8). Essas diminuições foram significativamente diferente das mudanças na Semana 4 em volume de urina e sódio urinário observadas em pacientes tratados com placebo. Destaca-se que as reduções em magnésio sérico não estavam associadas à perda renal de magnésio.

[00089] Adicionalmente, em um estudo farmacocinético em pacientes com diabetes tipo 2 e CKD em estágio 3b/4 que receberam metil bardoxolona por oito semanas (402-C-1102), os pacientes com CKD em estágio 4 tiveram reduções significativamente maiores de excreção de sódio urinário e água que pacientes com CKD em estágio 3b (Tabela 9).

TABELA 8. MUDANÇAS NA SEMANA 4 EM RELAÇÃO À LINHA DE BASE EM VOLUME DE URINA EM 24 HORAS, SÓDIO URINÁRIO E POTÁSSIO URINÁRIO EM PACIENTES DO SUBESTUDO ABPM 24 HORAS TRATADOS COM METIL BARDOXOLONA VS. PLACEBO

		Volume de Urina			Sódio Urinário			Potássio Urinário			Magnésio Urinário		
		Volume de Y-M (ml)			(mmol/24 h)			(mmol/24 h)			(mmol/24 h)		
		BL	SEM4	SEM4 Δ	BL	SEM4	SEM4 Δ	BL	SEM4	SEM4 Δ	BL	SEM4	SEM4 Δ
PBO	n	87	72	71	81	68	62	81	68	62	59	53	46
	Média ±SE	2053	1928	-110	160	145	11	55	52	-3	7,5	6,0	-0,6
		±82	±89	±71	±8	±8	±9	± 3	±3	±3	±0,5	± 0,5	± 0,4
BARD	n	82	64	63	77	61	57	77	61	57	56	43	40
	Média ±SE	2024	1792	-247	164	140	-27	60	52	-7	7,0	6,0	-0,9
		±83	±84	±71*	±9	±9	±9*	±3	±2	±3*	±0,4	±0,4	±0,5

Os dados incluem apenas pacientes do BEACON arrolados no subestudo ABPM 24 horas. As mudanças na Semana 4 são apenas calculadas para pacientes com dados de linha de base e Semana 4. * p < 0,05 para valores da Semana 4 versus linha de base dentro de cada grupo de tratamento;† p < 0,05 para as mudanças na Semana 4 em pacientes tratados com BARD versus PBO.

TABELA 9. MUDANÇAS NA SEMANA 8 EM RELAÇÃO À LINHA DE BASE EM VOLUME DE URINA EM 24 HORAS E SÓDIO URINÁRIO EM 24 HORAS EM PACIENTES TRATADOS COM METIL BARDOXOLONA AGRUPADOS POR SEVERIDADE DE CKD (A PARTIR DE UM ESTUDO FARMACOCINÉTICO DE PACIENTE)

Estágio de CKD		Volume de Urina (ml)		Sódio Urinário (mmol/24 h)	
		SEM8 Δ	valor de p	SEM8 Δ	valor de p
Estágio 3b	9	355	0,04	-12	0,02
Estágio 4	6	-610		-89	

[00090] Os pacientes foram tratados com 20 mg de metil bardoxolona uma vez por dia por 56 dias consecutivos; a visita de acompanhamento após tratamento ocorreu no Dia de Estudo 84. Os dados são médias. Os dados incluem pacientes com dados de linha de base e Semana 8.

5. REGISTROS HOSPITALARES DE PACOTES DE ADJUDICAÇÃO PELO EAC

[00091] A primeira avaliação após linha de base programada em BEACON foi na Semana 4. Como muitos dos eventos de insuficiência cardíaca ocorreram antes da Semana 4, o banco de dados clínico fornece informações limitadas para caracterizar esses pacientes. A análise post hoc dos pacotes de caso do EAC para casos de insuficiência cardíaca que ocorreram antes da Semana 4 foi realizada para avaliar dados clínicos, vitais, laboratoriais e de imagem coletados no momento do primeiro evento de insuficiência cardíaca (Tabelas 10 e 11).

[00092] O exame desses registros revelou relatos comuns de ganho rápido de peso imediatamente após a randomização, dispneia e ortopneia, edema periférico, edema central/pulmonar em imagem, pressão sanguínea e frequência cardíaca elevadas e fração de ejeção

conservada. Os dados sugerem que a insuficiência cardíaca foi causada por retenção rápida de fluido concomitante com a fração de ejeção conservada e a pressão sanguínea elevada. A fração de ejeção conservada é consistente com as características clínicas de insuficiência cardíaca causada por disfunção diastólica resultante de enrijecimento ventricular e relaxamento diastólico prejudicado. Essa coleta de sinais e sintomas difere em características clínicas da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, que ocorre devido à função de bomba cardíaca enfraquecida ou debilitamento contrátil (Vasan et al, 1999). Portanto, uma acumulação rápida de fluido em pacientes com ventrículos rígidos e reserva renal mínima provavelmente resultou em acúmulo de fluido aumentado nos pulmões e apresentação clínica notada.

[00093] Os valores do laboratório central de linha de base do banco de dados clínico foram comparados com valores do laboratório local obtidos na admissão para insuficiência cardíaca que foram incluídos no pacote do EAC. Concentrações inalteradas de creatinina, sódio e potássio séricos em pacientes tratados com metil bardoxolona com eventos de insuficiência cardíaca que ocorreram dentro das primeiras 4 semanas após a randomização (Tabela 11) sugerem que a insuficiência cardíaca não estava associada ao declínio agudo de função renal ou à lesão renal aguda. De modo geral, os dados clínicos sugerem que a etiologia de insuficiência cardíaca não é causada por um efeito renal ou cardiotoxico direto, mas, mais provavelmente se deve à retenção de sódio e fluido.

TABELA 10. ANÁLISE POST HOC DE PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE PACIENTES TRATADOS COM METIL BARDOXOLONA VS. PLACEBO COM EVENTOS DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA QUE OCORRERAM DENTRO DAS PRIMEIRAS 4 SEMANAS DE TRATAMENTO

		LVEF	SBP (mmHg)			DBP (mmHg)			Frequência Cardíaca (bpm)		
		HF	BL	HF	Δ	BL	HF	Δ	BL	HF	Δ
PBO	n	(4)	8	6	6	8	6	6	8	5	5
	Meio ± SE	49% ± 6%	141 ± 5	148 ± 11	4,7 ± 7,2	65 ±3	65 ±5	1,2 ± 3,6	70 ±3	65 ±3	-3,6 ± 2,9
BARD	n	23	42	33	33	42	34	34	42	32	32
	Meio ±SE	52% ± 2%	142 ± 2	154 ± 4	10,5 ± 3,1	67 ±2	75 ±2	7,9 ± 2,1	67 ± 1	81 ±3	14,5 ± 2,7

Análises post hoc de casos de insuficiência cardíaca em BEACON. Sinais vitais em linha de base calculados a partir da média de três medições de pulso padrão. Sinais vitais de hospitalização por HF reunidos a partir das notas de admissão incluídos em pacotes de Adjudicação pelo EAC e representam avaliações singulares com o uso de diferentes equipamentos de monitoramento de BP. LVEF apenas avaliado durante hospitalização por HF. Temporização de admissão de HF calculada a partir da data de início de evento e da data de início de tratamento e variada a partir das Semanas 0 a 4 para cada paciente.

TABELA 11. ANÁLISE POST HOC DE ELETRÓLITOS SÉRICOS DE PACIENTES TRATADOS COM METIL BARDOXOLONA VS. PLACEBO COM EVENTOS DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA QUE OCORRERAM DENTRO DAS PRIMEIRAS 4 SEMANAS DE TRATAMENTO

		Creatinina Sérica (mg/dl)			Sódio Sérico (mmol/l)			Potássio Sérico (mmol/l)		
		BL	HF	Uma	BL	HF	Uma	BL	HF	Uma
PBO	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Média	3,4 ±	3,3 ±	-0,1 ±	140,0	137,0	-2,5 ±	4,5 ±	4,4 ±	-0,1 ±
	± SE	0,2	0,2	0,2	± 1,0	± 1,0	0,6	0,2	0,1	0,2
BARD	n	42	38	38	42	30	30	42	34	34
	Média	2,8±	2,7±	-0,1 ±	140,0	139,0	-1,0±	4,7±	4,8±	0,1 ±
	± SE	0,1	0,1	0,1	± 0,0	± 1,0	0,5	0,1	0,1	0,1

Análises post hoc de casos de insuficiência cardíaca em BEACON. Produtos químicos clínicos de linha de base avaliados no laboratório central. Os produtos químicos clínicos da hospitalização por HF reunidos a partir das notas do hospital foram incluídos em pacotes de Adjudicação pelo EAC e representam avaliações feitas em diferentes laboratórios locais.

6. PRESSÃO SANGUÍNEA EM BEACON

[00094] As mudanças médias em relação à linha de base em pressões sanguíneas sistólica e diastólica para pacientes tratados com metil bardoxolona e tratados com placebo, com base na média de medições de punho de pressão sanguínea padronizadas triplicadas coletadas em cada visita são mostradas na Figura 12. A pressão sanguínea foi aumentada no grupo de metil bardoxolona em relação ao grupo de placebo, com aumentos médios de 1,9 mmHg em pressão sanguínea sistólica e 1,4 mmHg em diastólica notados no grupo de metil bardoxolona por volta da Semana 4 (a primeira avaliação após

randomização). Os aumentos em pressão sanguínea sistólica (SBP) pareceram diminuir por volta da Semana 32, enquanto os aumentos de pressão sanguínea diastólica (DBP) foram prolongados.

[00095] Os aumentos de SBP e DBP na Semana 4 em pacientes tratados com metil bardoxolona em relação aos pacientes tratados com placebo forma mais aparentes nas medições de ABPM (Figura 13). Essa diferença em magnitude poderia ser devido às diferentes técnicas que foram usadas ou às diferenças em características de linha de base nos pacientes do subestudo de ABPM. Os pacientes no subestudo de ABPM tiveram uma ACR de linha de base mais alta que toda a população. Independentemente, os dados demonstram que o metil bardoxolona aumentou a pressão sanguínea na população de pacientes do BEACON.

7. MUDANÇAS DE PRESSÃO SANGUÍNEA EM ESTUDOS DE CKD ANTERIORES

[00096] Em um estudo de faixa de dose com rótulo aberto em pacientes diabéticos tipo 2 com CKD em estágio 3b-4 (402-C-0902), nenhuma tendência relacionada à dose em mudanças de pressão sanguínea ou mudança em qualquer nível de dose individual foi notada após 85 dias consecutivos de tratamento em doses na faixa de 2,5 a 30 mg de metil bardoxolona (formulação de dispersão amorfa, conforme suado em BEACON). A análise post hoc de dados de pressão sanguínea estratificados por estágio de CKD sugere que os pacientes tratados com metil bardoxolona com CKD em estágio 4 tenderam a ter aumentos em pressão sanguínea em relação aos níveis de linha de base, com o efeito mais perceptível nos três grupos de dose mais alta, enquanto os pacientes tratados com metil bardoxolona com CKD em estágio 3b CKD não tiveram mudança aparente (Tabela 12). Embora os tamanhos de amostra nos grupos de dose estratificados por estágio de CKD sejam pequenos, esses dados

sugerem que o efeito de tratamento com metil bardoxolona sob a pressão sanguínea pode estar relacionado ao estágio de CKD.

[00097] Os valores de pressão sanguínea de um estudo de fase 2b com metil bardoxolona (BEAM, 402-C-0804), que usou uma formulação cristalina anterior do fármaco e empregou um projeto de titulação, foram altamente variáveis e, a despeito de aumentos notados em alguns grupos de tratamento com metil bardoxolona, nenhuma tendência relacionada à dose clara foi observada em pressão sanguínea.

TABELA 12. MUDANÇAS EM RELAÇÃO À LINHA DE BASE EM PRESSÃO SANGUÍNEA SISTÓLICA E DIASTÓLICA EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2 E CKD EM ESTÁGIO 3B-4 ESTRATIFICADOS POR ESTÁGIO DE CKD DE LINHA DE BASE DOSADOS COM METIL BARDOXOLONA

Dose (mg)	Estágio de CKD	N	ΔSBP	ΔDBP
2,5	3b/4	14	0,1 $\pm$ 4,2	0,2 $\pm$ 1,8
	3b	10	0 $\pm$ 4,4	1/2
	4	4	0,3 $\pm$ 11	-1,5 $\pm$ 3,9
5	3b/4	24	-1,5 $\pm$ 2,3	-1,4 $\pm$ 1,5
	3b	19	-2,1 $\pm$ 2	-1,3 $\pm$ 1,4
	4	5	0,5 $\pm$ 9,1	-1,4 $\pm$ 5,6
10	3b/4	24	-2,4 $\pm$ 3,1	0,3 $\pm$ 1,3
	3b	20	-4,2 $\pm$ 3,4	-0,3 $\pm$ 1,3
	4	4	6,1 $\pm$ 6,7	3,6 $\pm$ 4,5
15	3b/4	48	1,1 $\pm$ 2,3	-1 $\pm$ 1,2
	3b	26	-2,2 $\pm$ 3,3	-1,3 $\pm$ 1,5
	4	22	5 $\pm$ 2,8	-0,6 $\pm$ 1,9
30	3b/4	12	7,2 $\pm$ 6,2	3,2 $\pm$ 2,2
	3b	3	-0,4 $\pm$ 13,8	-1,8 $\pm$ 3,9
	4	9	9,7 $\pm$ 7,3	4,7 $\pm$ 2,5

Os pacientes receberam doses de 2,5, 5, 10, 15 ou 30 mg de metil bardoxolona uma vez por dia por 85 dias.

8. PRESSÃO SANGUÍNEA E QTcF EM VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS

[00098] Monitoramento intensivo de pressão sanguínea foi empregado em um Estudo de QT Completo separado, que foi conduzido em voluntários saudáveis. Em ambos os grupos tratados com metil bardoxolona, um em que é dada a dose terapêutica, 20 mg, que foi também estudada em BEACON, e um em que é dada a dose supratrapêutica de 80 mg, a mudança em pressão sanguínea não diferiu das mudanças em pacientes tratados com placebo (Figura 14) após 6 dias de administração uma vez por dia. O metil bardoxolona não aumentou o QTcF conforme avaliado por mudanças de QTcF corrigidas por placebo (AAQTcF) após 6 dias de tratamento a 20 ou 80 mg (Figura 15).

[00099] O metil bardoxolona também foi testado em contextos de doença não CKD. Em estudos clínicos precoces de metil bardoxolona em pacientes oncológicos (RTA 402-C-0501, RTA 402-C- 0702), após 21 dias consecutivos de tratamento a doses que estavam na faixa de 5 a 1.300 mg/dia (formulação cristalina), nenhuma mudança média em pressão sanguínea foi observada em todos os grupos de tratamento. Similarmente, em um estudo controlado por placebo, randomizado em pacientes com disfunção hepática (RTA 402-C-0701), 14 dias consecutivos de tratamento com metil bardoxolona em doses de 5 e 25 mg/dia (formulação cristalina) resultaram em diminuições médias em pressão sanguínea sistólica e diastólica (Tabela 13).

[000100] Coletivamente, esses dados sugerem que o metil bardoxolona não prolonga o intervalo QT e não causa aumentos de pressão sanguínea em pacientes que não tinham morbidade cardiovascular em linha de base CKD em estágio 4.

TABELA 13. MUDANÇAS EM RELAÇÃO À LINHA DE BASE EM PRESSÃO SANGUÍNEA EM PACIENTES COM DISFUNÇÃO HEPÁTICA TRATADOS COM METIL BARDOXOLONA

		Média ΔSBP $\pm$ SE (mmHg)		Média ΔDBP $\pm$ SE (mmHg)	
Dosagem	N	D7	D14	D7	D14
P130	4	-10 $\pm$ 8,5	-1,3 $\pm$ 5,5	-4,0 $\pm$ 2,0	0,0 $\pm$ 3,1
5 mg	6	-12,8 $\pm$ 5,2	-8,8 $\pm$ 5,1	-2,0 $\pm$ 2,3	-1,7 $\pm$ 3,2
25 mg	6	-11,5 $\pm$ 5,2	-1,2 $\pm$ 3,6	-4,0 $\pm$ 2,8	-1,5 $\pm$ 4,1

9. SUMÁRIO E ANÁLISE DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

[000101] A comparação das características de linha de base de pacientes com eventos de insuficiência cardíaca revelou que embora o risco de insuficiência cardíaca fosse mais alto nos pacientes tratados com metil bardoxolona, tanto os pacientes tratados com metil bardoxolona quanto tratados com placebo com insuficiência cardíaca tiveram mais probabilidade de ter tido um histórico anterior de doença cardiovascular e insuficiência cardíaca e, em média, tiveram ACR, BNP e QTcF de linha de base mais altos. Assim, o desenvolvimento de insuficiência cardíaca nesses pacientes estava provavelmente associado aos fatores de risco tradicionais para insuficiência cardíaca. Adicionalmente, muitos dos pacientes com insuficiência cardíaca estava em insuficiência cardíaca subclínica antes da randomização, conforme indicado por seus altos níveis de BNP de linha de base.

[000102] Como um substituto de retenção de fluido após a randomização, a análise post hoc foi realizada em um subconjunto de pacientes para os quais os dados de BNP estavam disponíveis, e os aumentos foram significativamente maiores em pacientes tratados com metil bardoxolona vs. pacientes tratados com placebo na Semana 24, com os aumentos de BNP em pacientes tratados com metil bardoxolona diretamente correlacionados à ACR de linha de base. Os

dados de excreção de sódio urinário de pacientes do subestudo de ABPM de BEACON revelaram uma redução clinicamente significativa em volume de urina e excreção de sódio na Semana 4 em relação à linha de base nos pacientes tratados com metil bardoxolona apenas. Em outro estudo, os níveis de sódio urinário e excreção de água foram reduzidos em pacientes com CKD em estágio 4 CKD, mas não em pacientes com CKD em estágio 3b. Em conjunto, esses dados sugerem que o metil bardoxolona afeta diretamente a manipulação de sódio e água, com a retenção desses mais pronunciada em pacientes com CKD em estágio 4.

[000103] Em consistência com esse fenótipo para retenção de fluido, a análise post hoc das descrições narrativas para eventos de insuficiência cardíaca fornecidas em notas de admissão do hospital, juntamente com relatórios anedóticos de pesquisadores, indica que os eventos de insuficiência cardíaca em pacientes tratados com metil bardoxolona foram frequentemente precedidos por ganho rápido de peso fluido e não estavam associados à descompensação aguda dos rins e do coração.

[000104] As mudanças de pressão sanguínea, indicativas de situação de volume geral, foram também aumentadas no grupo de metil bardoxolona em relação ao grupo de placebo conforme medidas por monitoramento de punho de pressão sanguínea padronizado em BEACON. A análise de pressão sanguínea pré-especificada em estudos com voluntários saudáveis não demonstra mudanças em pressão sanguínea sistólica ou diastólica. Embora as análises de intenção de tratar (ITT) de estudos de CKD em fase 2 conduzidos com metil bardoxolona não tenham mostrado nenhuma mudança clara em pressão sanguínea, as análises post hoc desses estudos sugerem que os aumentos em pressão sanguínea tanto sistólica como diastólica são dependentes de estágio de CKD. Tomadas em conjunto, esses dados

sugerem que os efeitos de tratamento com metil bardoxolona sobre a pressão sanguínea podem estar associados à severidade da doença CKD.

[000105] Assim, os dados de eletrólito urinário, BNP e pressão sanguínea apoiam coletivamente que o tratamento com metil bardoxolona pode afetar diretamente a situação de volume, não tendo efeito clinicamente detectável em voluntários saudáveis ou pacientes com CKD em estágio precoce, enquanto provavelmente promove retenção de fluido em pacientes com disfunção renal mais avançada e com fatores de risco tradicionais associados à insuficiência cardíaca em linha de base. Os aumentos em eGFR são provavelmente devidos aos efeitos glomerulares enquanto os efeitos sobre a regulação de sódio e água são de origem tubular. Como a mudança de eGFR não estava correlacionada à insuficiência cardíaca, os dados sugerem que os efeitos sobre eGFR e regulação de sódio e água são anatômica e farmacologicamente distintos.

[000106] O risco aumentado de insuficiência cardíaca e eventos adversos relacionados com tratamento com metil bardoxolona não foi observado em estudos anteriores (Tabela 14). No entanto, como os estudos anteriores de metil bardoxolona arrolaram 10 vezes menos pacientes, o risco aumentado, se presente, pode não ter sido detectado. Além disso, o BEACON limitou o arrolamento a pacientes com CKD em estágio 4, uma população conhecida por estar em risco mais alto de eventos cardiovasculares em relação a pacientes com CKD em estágio 3b. Assim, a natureza avançada da doença renal e a carga de risco cardiovascular significativo da população do BEACON (manifestado, entre outros marcadores, por baixa eGFR de linha de base, alta ACR de linha de base e altos níveis de BNP de linha de base) foram provavelmente fatores importantes no padrão observado de eventos cardiovasculares.

[000107] Para examinar adicionalmente a relação entre pontos finais importantes em BEACON e limites clinicamente significativos de fatores de risco tradicionais de sobrecarga de fluido, uma análise post hoc adicional foi realizada. Vários critérios de elegibilidade relacionados a esses fatores de risco foram aplicados para excluir pacientes com maior risco e explorar as consequências resultantes a partir de BEACON. Combinações de critérios selecionados, incluindo exclusão de pacientes com eGFR de 20 ml/min/1,73 m² ou menos, níveis marcadamente elevados de proteinúria e idade acima de 75 ou BNP maior que 200 pg/ml anularam os desequilíbrios observados (Tabela 15). Aplicar esses mesmos critérios a SAEs também aprimora ou anula marcadamente os desequilíbrios notados (Tabela 16). Tomadas em conjunto, essas conclusões sugerem a utilidade desses e de outros marcadores de risco renal e cardiovascular em critérios de seleção futuros para estudos clínicos com metil bardoxolona.

TABELA 14. FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS EMERGENTES DO TRATAMENTO RELACIONADOS À INSUFICIÊNCIA CARDÍACA¹ POR CLASSE DE ÓRGÃO DE SISTEMA PRIMÁRIA (SOC) OBSERVADOS EM ESTUDOS DE DOENÇA RENAL CRÔNICA ANTERIORES COM METIL BARDOXOLONA

	Estudo		0804 (BEAM)				(0902)				
			BARD (Cristalino)				BARD (SDD)				
	SOC	Termo Preferencial	PBO (N = 57)	25 mg (N = 57)	75 mg (N = 57)	150 mg (N = 56)	2,5 mg (N = 14)	5 mg (N = 25)	10 mg (N = 28)	15 mg (N = 50)	30 mg (N = 14)
AEs	Metab	Edema periférico	3 (5)	3 (5)	1 (2)	3 (5)	0	0	0	0	1 (7)
		Sobrecarga de fluido	0	3 (5)	2 (4)	0	-	-	-	-	-
	Genrl	Edema periférico	11 (19)	11 (19)	10 (18)	11 (20)	0	3 (12)	5 (18)	3 (6)	3 (21)
		Edema generalizado	0	2 (4)	0	0	-	-	-	-	-
	Resp	Dispneia	5 (9)	2 (4)	6 (11)	4 (7)	0	0	0	0	1 (7)
		Dispneia de esforço	0	1 (2)	0	3 (5)	1 (7)	0	0	0	0
		Ortopneia	1 (2)	0	0	0	-	-	-	-	-
		Edema pulmonar	0	0	1 (2)	0	-	-	-	-	-
	Inv.	Fração de ejeção diminuída	0	1 (2)	0	0		-	-	-	-
	Card	Edema periférico	1 (2)	4 (7)	3 (5)	4 (7)	0	0	1 (4)	1 (2)	0

50/174

	Estudo		0804 (BEAM)				(0902)				
			BARD (Cristalino)				BARD (SDD)				
	SOC	Termo Preferencial	PBO (N = 57)	25 mg (N = 57)	75 mg (N = 57)	150 mg (N = 56)	2,5 mg (N = 14)	5 mg (N = 25)	10 mg (N = 28)	15 mg (N = 50)	30 mg (N = 14)
		Insuficiência cardíaca congestiva	3 (5)	2 (4)	3 (5)	3 (5)	0	0	1 (4)	0	1 (7)
		Dispneia paroxística noturna	0	0	1 (2)	0	-	-	-	-	-
SAEs	Card	Insuficiência cardíaca congestiva	3 (5)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	0	0	1 (4)	0	1 (7)
	Genrl	Edema periférico	0	0	0	1 (2)	-	-	-	-	-
	Metab	Sobrecarga de fluido	0	1 (2)	1 (2)	0	-	-	-	-	-
	Resp	Dispneia	1 (2)	0	0	0	-	-	-	-	-
		Edema pulmonar	0	0	1 (2)	0	-	-	-	-	-

Em RTA402-C-0903, os pacientes receberam doses de 2,5, 5, 10, 15 ou 30 mg de metil bardoxolona (formulação SDD) uma vez por dia por 85 dias. 1 Eventos adversos com termos preferenciais correspondendo às Consultas de MedDRA Padronizadas para insuficiência cardíaca descritas na Diretriz do EAC para BEACON (Apresentação Serial 133, com data de 2 de fevereiro de 2012).

TABELA 15. EFEITO DE EXCLUSÃO DE PACIENTES COM CARACTERÍSTICAS DE LINHA DE BASE SELECIONADAS SOBRE OS PONTOS FINAIS PRIMÁRIOS, INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS EM BEACON

Evento:	Observada		Critérios de Elegibilidade (N)						
		N	BNP de BL ≤ 200	Sem h/o HF	ACR de BL ≤1.000	eGFR de BL >20	Idade ≤ 75	ACR de BL ≤ 1.000, eGFR > 20, Idade ≤ 75	ACR de BL ≤ 300, eGFR > 20, BNP ≤ 200
Insuficiência cardíaca	BARD	103	22	67	63	56	75	19	5
	PBO	57	16	36	40	37	45	20	3
Todas as Causas Morte	BARD	44	14	35	32	27	20	11	5
	PBO	31	8	24	21	18	23	11	4
ESRD	BARD	47	12	35	21	18	38	9	1
	PBO	55	22	44	27	14	46	6	1
Pacientes randomizados	BARD	1.088	559	922	798	735	786	368	209
	PBO	1.097	593	_ 943	792	718	829	400	217

Análise post hoc de resultados em BEACON. Totais observados para número de pacientes com insuficiência cardíaca, mortes por todas as causas e cardiovasculares e ESRD inclui todos os eventos até a última data de contato (População ITT).

TABELA 16. EFEITO DE EXCLUSÃO DE PACIENTES COM CARACTERÍSTICAS DE LINHA DE BASE SELECIONADAS SOBRE OS EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS EMERGENTES DO TRATAMENTO POR SOC PRIMÁRIA EM BEACON (POPULAÇÃO ITT)

SOC Primária	Todos os pacientes		ACR de BL $\leq$ 1.000, eGFR > 20, Idade $\leq$ 75		ACR de BL $\leq$ 300, eGFR > 20, BNP $\leq$ 200	
Tratamento	PBO (N = 1.097)	BARD (N = 1.088)	P130 (N = 400)	BARD (N = 368)	PBO (N = 217)	BARD (N = 209)
Transtornos do sistema sanguíneo e linfático	11 (1)	20 (2)	3 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	0
Transtornos cardíacos	84 (8)	124 (11)	32 (3)	35 (3)	10 (1)	16 (1)
Transtornos dos ouvidos e labirinto	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Distúrbios endócrinos	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Distúrbios oculares	2(<1)	3(<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
Transtornos gastrointestinais	39 (4)	46 (4)	13 (1)	10 (1)	8 (1)	7 (1)
Transtornos gerais e condições do local de administração	20 (2)	29 (3)	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Transtornos hepatobiliares	8 (1)	4 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Transtornos do sistema imune	0	2 (<1)	0	0	0	0

SOC Primária	Todos os pacientes		ACR de BL $\leq$ 1.000, eGFR > 20, Idade $\leq$ 75		ACR de BL $\leq$ 300, eGFR > 20, BNP $\leq$ 200	
Tratamento	PBO (N = 1.097)	BARD (N = 1.088)	P130 (N = 400)	BARD (N = 368)	PBO (N = 217)	BARD (N = 209)
Infecções e infestações	63 (6)	79 (7)	20 (2)	20 (2)	12 (1)	9 (1)
Lesão, envenenamento e complicações de procedimento	17 (2)	19 (2)	3 (<1)	4 (<1)	0	2 (<1)
Investigações	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
Transtornos de metabolismo e nutrição	42 (4)	51 (5)	11 (1)	14 (1)	9 (1)	5 (<1)
Transtornos do tecido conjuntivo e musculoesquelético	13 (1)	21 (2)	6 (1)	9 (1)	3 (<1)	6 (1)
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados	10 (1)	11 (1)	6 (1)	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
Transtornos do sistema nervoso	35 (3)	37 (3)	13 (1)	6 (1)	9 (1)	4 (<1)
Transtornos psiquiátricos	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Transtornos renais e urinários	71 (6)	52 (5)	14 (1)	9 (1)	2 (<1)	4 (<1)

SOC Primária	Todos os pacientes		ACR de BL $\leq$ 1.000, eGFR > 20, Idade $\leq$ 75		ACR de BL $\leq$ 300, eGFR > 20, BNP $\leq$ 200	
Tratamento	PBO (N = 1.097)	BARD (N = 1.088)	P130 (N = 400)	BARD (N = 368)	PBO (N = 217)	BARD (N = 209)
Distúrbios do sistema reprodutor e mama	3 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0
Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino	32 (3)	43 (4)	11 (1)	15 (1)	7 (1)	6 (1)
Transtornos de pele e tecido subcutâneo	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Procedimentos cirúrgicos e médicos	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Transtornos vasculares	18 (2)	20 (2)	5 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	2 (<1)

Análises post hoc de eventos adversos sérios emergentes do tratamento em BEACON. Os totais de eventos incluem apenas SAEs com início no máximo 30 dias após a última dose do fármaco de estudo de um paciente.

D. MECANISMOS POTENCIAIS DE SOBRECARGA DE FLUIDO EM BEACON

[000108] Os dados apresentados nas seções anteriores sugerem que o metil bardoxolona promove a retenção de fluido em um subconjunto de pacientes que estão em maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca independente da administração do fármaco. Os dados sugerem que os efeitos não estão associados à toxicidade renal ou cardíaca aguda ou crônica. Portanto, uma lista abrangente de mecanismos renais bem estabelecidos que afetam a situação de volume (Tabela 17) foi explorada para determinar se qualquer uma das etiologias correspondeu ao fenótipo clínico observado com metil bardoxolona.

[000109] A investigação inicial focou na possível ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A ativação dessa trajetória reduz o potássio sérico devido à excreção renal aumentada. No entanto, o metil bardoxolona não afetou o potássio sérico e reduziu ligeiramente o potássio urinário no subestudo de BEACON (Tabela 7).

[000110] Outro mecanismo potencial que foi investigado foi se mudanças de gradiente de íon transtubular podem ter resultado em reabsorção de sódio e água consequente, já que o metil bardoxolona afeta o magnésio e os eletrólitos séricos. No entanto, esse mecanismo também envolve a regulação de potássio, e o magnésio sérico de linha de base não pareceu estar associado à retenção de fluido ou às hospitalizações por insuficiência cardíaca.

[000111] Após outras etiologias terem sido excluídas pelas razões listadas na Tabela 16, a supressão de sinalização de endotelina foi o mecanismo potencial remanescente primário de regulação de volume que foi consistente com o efeito de tratamento com metil bardoxolona em BEACON. Portanto, uma investigação extensiva de modulação da trajetória de endotelina como uma explicação potencial para a retenção de fluido observada no estudo BEACON foi conduzida.

TABELA 17. MECANISMOS RENAIS ESTABELECIDOS QUE AFETAM A SITUAÇÃO DE VOLUME

Mecanismo	Retenção de Na ⁺	Retenção de K ⁺	Efeito sobre GFR	Comentários
Metil Bardoxolona	↑	Nenhum	↑	- ↑ retenção de Na ⁺ independente de K ⁺ em pacientes com CKD em estágio 4, ↑ GFR
Endotelina	↓	Nenhum	↓	- Supressão de endotelina adequa-se ao padrão de BARD
Óxido Nítrico Endotelial (NO)	↓	Nenhum	↑	- NO ↓ reabsorção de Na ⁺ e ↑ GFR - BARD ↑ tanto Na ⁺ como GFR - BARD mostrou <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> aumentar o NO endotelial biodisponível, mas o efeito de Na ⁺ é provavelmente independente de mudanças de NO e GFR
Hormônio Antidiurético (ADH)	↑	↑	↓ em ↑ nível de ADH	- ADH ↑ Na ⁺ e K ⁺ enquanto ↓ GFR - BARD não afeta K ⁺ e ↑ GFR

Mecanismo	Retenção de Na ⁺	Retenção de K ⁺	Efeito sobre GFR	Comentários
Gradientes de íon transtubular	com ↑ GFR	↓	Nenhum efeito direto	- Os gradientes de íon tiveram efeito duplo sobre Na ⁺ e K ⁺ ; gradiente de Cl ⁻ HCO ₃ ⁻ frequentemente gerado como absorção de HCO ₃ ⁻ dependente de absorção de Na ⁺ - BARD não afeta K ⁺ ou HCO ₃
Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS)	↑	↓	↑	- Sinalização de RAAS ↑ excreção urinária de K e ↓ níveis séricos - BARD não afeta os níveis de K ⁺ e mostrou ↓ os níveis de All em pacientes com CKD e suprime a sinalização de All <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>
Natriurese de Pressão	↓	↓	Ligeira ↑	- Expansão de volume leva a ↑ fluxo plasmático medular e ↓ hipertonicidade; ↓ absorção de água no ciclo de Henle com ↓ de Na ⁺ e K ⁺ - Magnitude mediada por BARD de expansão de volume improvavelmente suficiente para promover esse efeito; BARD ↑ Na ⁺ e não afeta K ⁺

Mecanismo	Retenção de Na ⁺	Retenção de K ⁺	Efeito sobre GFR	Comentários
Prostaglandinas (PGE₂, PGI₂)	↓	Ligeira Slight ↓	↑	- PGs ↑GFR e ↑excreção urinária de Na ⁺ - BARD ↑ retenção de Na ⁺ , sem excreção
Peptídeos natriuréticos	↓	Ligeira ↓	↑	- Peptídeos natriuréticos têm efeitos divergentes sobre Na ⁺ e GFR com ligeiro efeito sobre K ⁺ - BNP e outros peptídeos natriuréticos ↑ excreção urinária de Na ⁺ - BARD ↑ retenção de Na ⁺ , sem excreção - BARD não interfere nos peptídeos natriuréticos, como GFR provavelmente faria ↓
Fatores peritubulares	com ↑ GFR	com ↑ GFR	Nenhum	- Na ⁺ e K ⁺ movem-se com GFR - BARD não afeta K ⁺

Mecanismos e características de retenção de fluido.

1. MODULAÇÃO DO SISTEMA DE ENDOTELINA

[000112] Os dados clínicos mais diretamente análogos para a comparação dos efeitos de moduladores de trajetória de endotelina conhecidos ao estudo BEACON são aqueles com o antagonista de receptor de endotelina (ERA) avosentan. Avosentan foi estudado em pacientes CKD em estágio 3-4 com nefropatia diabética no estudo ASCEND, um estudo de grandes resultados para avaliar o tempo para a primeira duplicação de creatinina sérica, ESRD, ou morte (Mann et al, 2010). Embora a linha de base eGFR nesse estudo tenha sido um pouco acima da linha de base média eGFR em BEACON, os pacientes no estudo ASCEND tinham uma ACR média que foi aproximadamente sete vezes maior do que o BEACON (Tabela 18). Portanto, o perfil de risco cardiovascular geral foi provavelmente similar entre os dois estudos.

[000113] Como no BEACON, o estudo ASCEND foi terminado prematuramente devido a um desequilíbrio precoce na hospitalização por insuficiência cardíaca e eventos de sobrecarga de fluido. Com importância, os eventos relacionados à sobrecarga de fluido induzida por avosentan, incluindo sérios e não sérios, foram aumentados apenas dentro do primeiro mês de tratamento (Figura 16).

[000114] O exame dos pontos finais chave no estudo ASCEND revela um aumento aproximado de três vezes no risco de insuficiência cardíaca congestiva (CHF) com um modesto aumento não significativo na morte. Adicionalmente, uma pequena redução numérica nos eventos de ESRD foi também observada. O estudo BEACON demonstrou revelações similares, embora com uma incidência menor de eventos de insuficiência cardíaca. No entanto, os dois estudos mostraram similaridades impressionantes na apresentação clínica e temporização da insuficiência cardíaca, assim como as influências em outros pontos finais chave (Tabela 19).

TABELA 18. CARACTERÍSTICAS DE LINHA DE BASE E DEMOGRÁFICAS DE SELEÇÃO PARA PACIENTES EM ASCEND* E BEACON (POPULAÇÃO ITT)

Característica BL	ASCEND			BEACON	
	PBO (N = 459)	Avosentan 25 mg (N = 455)	Avosentan 50 mg (N = 478)	PBO (N = 1.097)	BARD 20 mg (N = 1.088)
Idade	61 ± 9	61 ± 9	61 ± 9	68 ± 9	69 ± 10
Histórico de CHF (% de pacientes)	13,5%	14,5%	14,4%	15%	14%
Pressão Sanguínea Sistólica (mmHg)	135 ± 15	137 ± 14	137 ± 14	140 ± 12	140 ± 12
BMI (kg/m²)	30 ± 6	30 ± 6	30 ± 7	34 ± 7	34 ± 7
eGFR (ml/min/1,73 m²)	33 ± 11	34 ± 11	33 ± 11	22 ± 5	22 ± 4
ACR Média (mg/g)	1.540	1.416	1.474	221	210
ACEi / ARB (% de pacientes)	100%	100%	100%	84%	85%
Diuréticos (% de pacientes)	65%	64%	65%	64%	64%

*Os resultados de um teste controlado por placebo, duplo-cego e randomizado de 1.392 pacientes com diabetes tipo 2 e nefropatia evidente recebendo avosentan (25 ou 50 mg) ou placebo adicionalmente à inibição continuada de enzima que converte angiotensina e/ou bloqueio de receptor de angiotensina (ASCEND).

TABELA 19. OCORRÊNCIA DE MORTE, DOENÇA RENAL DE ESTÁGIO FINAL OU INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM ASCEND E BEACON (POPULAÇÃO ITT)

	ASCEND			BEACON	
Evento	PBO (N = 459)	Avosentan 25 mg (N = 455)	Avosentan 50 mg (N = 478)	PBO (N=1097)	BARD 20 mg (N = 1088)
CHF	2,2%	5,9%*	6,1%*	5,0%	8,8%*
Morte	2,6%	3,6%	4,6%	2,8%	4,0%
ESRD	6,5%	4,4%	5,0%	4,6%	4,0%

Ocorrência de eventos de CHF adjudicada, morte e ESRD em ASCEND e BEACON. Em ASCEND, para um evento ser qualificado como CHF, o paciente tem que ter sinais e/ou sintomas típicos de insuficiência cardíaca e receber uma nova terapia para CHF e ser admitido no hospital por pelo menos 24 horas; ESRD foi definida conforme a necessidade de diálise ou transplante renal ou um eGFR < 15 ml/min/1,73 m². As porcentagens para BEACON incluem todos os eventos de CHF e ESRD através da última data de contato e número total de mortes no mento do bloqueio de banco de dados (21 de março de 2013). ESRD em BEACON foi definida como a necessidade de diálise crônica, transplante renal ou morte renal; os detalhes e definições adicionais para insuficiência cardíaca são descritas na diretriz do EAC para BEACON. * p < 0,05 versus placebo.

2. MECANISMO DE SOBRECARGA DE FLUIDO INDUZIDA POR ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE ENDOTELINA

[000115] O papel da endotelina na sobrecarga de fluido tem sido extensivamente investigado. Através do uso de modelos knock-out em camundongos, investigadores demonstraram que a ruptura aguda da trajetória de endotelina seguida por um estímulo de sal promove a sobrecarga de fluido. O knock-out específico da endotelina-1 (ET-1), o receptor de endotelina tipo A (ETA), o receptor de endotelina tipo B (ETB) ou a combinação de ETA e ETB mostraram, todos, que promovem a sobrecarga de fluido em animais com um fenótipo clínico consistente com sobrecarga de fluido mediada por ERA em pacientes. Esses efeitos são causados pela ativação aguda do canal de sódio epitelial (ENaC), que é expresso nos dutos de coleta do rim, em que o mesmo reabsorve o sódio e promove retenção de fluido (Vachier e Davenport, 2009).

3. RELAÇÃO ENTRE ENDOTELINA-1 PLASMÁTICA E URINÁRIA EM HUMANOS

[000116] Uma avaliação dos níveis plasmáticos e urinários da endotelina-1 (ET-1) em humanos com valores de eGFR na faixa de CKD de estágio 5 a supranormal (8 a 131 ml/min/1,73 m²) foi anteriormente relatada (Dhaun et al, 2009). Os níveis plasmáticos correlacionaram-se significativamente e inversamente com eGFR, mas devido à modesta inclinação da curva, diferenças significativas de ET-1 não foram prontamente aparentes através da grande faixa de eGFR avaliada. Como um substituto para a produção renal de ET-1, o órgão em que a maioria da ET-1 é produzida, a excreção fracionária de ET-1 foi calculada avaliando-se os níveis plasmáticos e urinários de ET-1. De eGFRs >100 a aproximadamente 30 ml/min/1,73 m², os níveis urinários foram relativamente inalterados (Figura 17). Entretanto, os níveis de ET-1 parecem aumentar exponencialmente com eGFR

decrecente em pacientes com CKD de estágios 4 e 5. Esses dados sugerem que a ET-1 renal é primariamente desregulada em pacientes com CKD avançada (estágios 4 e 5) . Com base nesses dados publicados, os inventores formularam uma hipótese de que os efeitos diferenciais na manipulação de fluido por metil bardoxolona, se devido à modulação de endotelina, poderiam ser devido à produção endógena discrepante de ET-1 no rim, que é significativamente aumentada em pacientes com CKD de estágios 4 e 5.

4. METIL BARDOXOLONA MODULA A SINALIZAÇÃO DE ENDOTELINA

[000117] Conforme descrito acima, o metil bardoxolona reduz a expressão de ET-1 em linhagens celulares humanas, incluindo células mesangiais encontradas no rim assim como células endoteliais. Ademais, os dados in vitro e in vivo sugerem que metil bardoxolona e análogos modulam a trajetória de endotelina para promover um fenótipo vasodilatador suprimindo-se o receptor de ETA vasoconstritor e restaurando os níveis normais do receptor de ETB vasodilatador. Assim, a ativação potente de genes relacionados a Nrf2 com metil bardoxolona é associada à supressão da sinalização de endotelina patológica e facilita a vasodilatação modulando-se a expressão de receptores de ET.

E. RACIOCÍNIO PARA TERMINAÇÃO DE BEACON

1. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ADJUDICADA

[000118] Hospitalizações para insuficiência cardíaca ou morte devido à insuficiência cardíaca estavam dentre os eventos cardiovasculares adjudicados pelo EAC. Um desequilíbrio na insuficiência cardíaca adjudicada e eventos relacionados foi a principal revelação que contribuiu para a terminação precoce do BEACON. Adicionalmente, AEs relacionados à insuficiência cardíaca, tal como edema, contribuíram para uma taxa de descontinuação maior do que

esperada. O desequilíbrio geral no tempo até a primeira insuficiência cardíaca adjudicada pareceu resultar da grande contribuição de eventos ocorrendo dentro das primeiras três ou quatro semanas após o início do tratamento. A análise de Kaplan-Meier mostra que após esse período inicial, as taxas de evento entre os braços de tratamento parecem manter trajetórias paralelas. O padrão refletido na Figura 9 sugere um efeito fisiológico agudo que precipitou a hospitalização para insuficiência cardíaca versus um efeito tóxico cumulativo.

2. MORTALIDADE

[000119] No momento da terminação do estudo, mais mortes ocorreram no grupo metil bardoxolona do que no grupo placebo, e a relação entre a mortalidade e a insuficiência cardíaca não foi clara. Uma maioria dos resultados fatais (49 das 75 mortes) que ocorreram antes do bloqueio de banco de dados clínico (4 de março de 2013) foi confirmada como sendo cardiovascular na natureza (29 pacientes tratados com metil bardoxolona versus 20 pacientes tratados com placebo). A maioria das mortes cardiovasculares foi classificada como "morte cardíaca - não especificada de outra maneira", com base nas definições pré-específicas descritas na diretriz do EAC para BEACON. Na análise final, a análise de Kaplan-Meier para sobrevivência geral não mostrou nenhuma separação aparente até aproximadamente a Semana 24 (Figura 10). Houve três eventos de insuficiência cardíaca fatais, todos em pacientes tratados com metil bardoxolona. Adicionalmente, conforme refletido na Tabela 16, a porcentagem de mortes que ocorreram em pacientes que tinham mais do que 75 anos de idade foi maior em pacientes tratados com metil bardoxolona em comparação aos pacientes tratados com placebo. Notavelmente, se os pacientes acima de 75 anos de idade forem excluídos, os números de eventos fatais no braço de metil bardoxolona em comparação ao braço de placebo são 20 e 23, respectivamente.

3. SUMÁRIO DE OUTROS DADOS DE SEGURANÇA DO BEACON

[000120] Adicionalmente aos efeitos do tratamento com metil bardoxolona em eGFR e SAEs renais, o número de SAEs hepatobiliares foi reduzido no grupo metil bardoxolona em relação ao grupo placebo (4 versus 8, respectivamente; Tabela 2), e nenhum caso de lei de Hy foi observado. O número de SAEs relacionados a neoplasma foi também equilibrado através de ambos os grupos. Ultimamente, o tratamento de metil bardoxolona não foi associado à prolongação de QTc, conforme avaliado por avaliações ECG na Semana 24 (Tabela 20).

TABELA 20. ALTERAÇÃO DA LINHA DE BASE EM QTcF NA SEMANA 24 EM PACIENTES TRATADOS COM METIL BARDOXOLONA VERSUS PLACEBO NO BEACON (POPULAÇÃO DE SEGURANÇA)

	Observado		Alteração a partir da linha de base	
Ponto de tempo/intervalo de QTcF (ms)	Placebo N = 1.093	Metil bardoxolona N = 1.092	Placebo N = 1.093	Metil bardoxolona N = 1.092
n	719	639	719	637
Média (SD)	428,8 (29,2)	425,8 (26,5)	3,6 (16,4)	-0,9 (19,2)
Faixa (mín., máx.)	362, 559	355, 518	-59, 82	-88, 69
Quartis (25º, médio, 75º)	408, 426, 445.	407, 425, 443.	-7, 3, 13.	-13, -1, 10.

Os dados incluem apenas avaliações ECG coletadas em ou antes da última dose do fármaco de estudo de um paciente. As visitas são derivadas em relação à primeira dose de um paciente do fármaco de estudo.

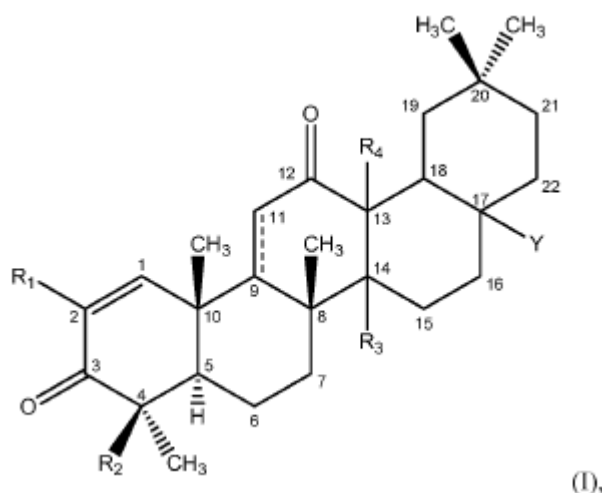
F. CONCLUSÕES DE BEACON

[000121] Em resumo, a investigação dos dados dos estudos conduzidos com metil bardoxolona revelou que o fármaco pode regular diferencialmente a retenção de fluido, sem nenhum efeito clinicamente detectável em voluntários saudáveis ou pacientes com CKD de estágio inicial, enquanto promove provável e farmacologicamente a retenção de fluido em pacientes com disfunção renal avançada. Já que o desenvolvimento da insuficiência cardíaca tanto em pacientes tratados com metil bardoxolona quanto com placebo foi associado aos fatores de risco tradicionais para insuficiência cardíaca, esse efeito farmacológico em pacientes com disfunção cardíaca de linha de base pode explicar o risco aumentado para insuficiência cardíaca com tratamento com metil bardoxolona em BEACON. Esses dados sugerem que diminuir o risco geral para insuficiência cardíaca nos estudos clínicos futuros selecionando-se uma população de pacientes com risco de linha de base menor para insuficiência cardíaca deve evitar aumento na insuficiência cardíaca associada ao tratamento com metil bardoxolona. Com importância, os dados disponíveis mostram que a sobrecarga de fluido em BEACON não foi causada por uma toxicidade cardíaca ou renal direta. O fenótipo clínico de sobrecarga de fluido é similar a este observado com ERAs em pacientes com CKD avançada, e os dados pré-clínicos demonstram que metil bardoxolona modula a trajetória de endotelina. Como a ruptura aguda da trajetória de endotelina em pacientes com CKD avançada é conhecida por ativar um canal de sódio específico (ENaC) que pode promover retenção de volume e sódio aguda (Schneider, 2007), esses dados mecanicistas, juntamente com o perfil clínico de pacientes tratados com metil bardoxolona com insuficiência cardíaca, fornecem uma hipótese razoável ao mecanismo de retenção de fluido em BEACON. Como a função renal comprometida pode ser um fator importante que contribui para a incapacidade de um paciente de compensar a sobrecarga de

fluido a curto prazo, e como números relativamente limitados de pacientes com estágios iniciais de CKD foram tratados até o momento, a exclusão de pacientes com CKD (por exemplo, pacientes com uma eGFR < 60) do tratamento com BARD e outros AIMS pode ser prudente e é um elemento da presente invenção.

II. COMPOSTOS PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DISFUNÇÃO ENDOTELIAL, HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR, DOENÇA CARDIOVASCULAR E DISTÚRBIOS RELACIONADOS.

[000122] Em um aspecto da presente revelação, são fornecidos métodos para reduzir a pressão arterial pulmonar em um paciente em necessidade dos mesmos que compreendem administrar ao paciente metil bardoxolona ou um análogo do mesmo em uma quantidade suficiente para reduzir a pressão arterial pulmonar do paciente. O análogos de metil bardoxolona incluem compostos da fórmula:



em que:

[000123] R_1 é -CN, halo, -CF₃ ou -C(O)R_a, em que R_a é -OH, alcóxi_(C1-4), -NH₂, alquilamino_(C1-4) ou -NH-S(O)₂-alquila_(C1-4);

[000124] R_2 é hidrogênio ou metila;

[000125] R_3 e R_4 são, cada um, independentemente, hidrogênio, hidróxi, metila ou conforme definido abaixo quando qualquer um desses grupos é tomado juntamente com o grupo R_c; e Y é:

[000126] -H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF₃, -NH₂ ou -NCO;

[000127] alquila_(c≤8), alquenila_(c≤8), alquinila_(c≤8), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(c≤8), heterocicloalquila_(C≤12), alcóxi_(c≤8), arilóxi_(C≤12), acilóxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), dialquilamino_(c≤8), alquenilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), aralquilamino_(c≤8), alquiltio_(c≤8), aciltio_(c≤8), alquilsulfonilamino_(c≤8) ou versões substituídas de qualquer um desses grupos;

[000128] -alcanodiila_(c≤8)-R_b, -alcenodiila_(c≤8)-R_b ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos, em que R é:

[000129] hidrogênio, hidróxi, halo, amino ou tio; ou heteroarila_(c≤8), alcóxi_(c≤8), alquenilóxi_(c≤8), arilóxi_(c≤8), aralcóxi_(c≤8), heteroarilóxi_(c≤8), acilóxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), dialquilamino_(c≤8), alquenilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), aralquilamino_(c≤8), heteroarilamino_(c≤8), alquilsulfonilamino_(c≤8), amido_(c≤8), -OC(O)NH-alquila_(c≤8), -OC(O)CH₂NHC(O)O-t-butil, -OCH₂-alquiltio_(c≤8) ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos;

[000130] -(CH₂)_mC(O)R_c, em que m é 0 a 6 e R_c é:

[000131] hidrogênio, hidróxi, halo, amino, -NHOH,

[000132] ou tio; ou

[000133] alquila_(c≤8), alquenila_(c≤8), alquinila_(c≤8), arila_(c≤8), aralquila_(c≤8), heteroarila_(c≤8), heterocicloalquila_(c≤8), alcóxi_(c≤8), alcenilóxi_(c≤8), arilóxi_(c≤8), aralcóxi_(c≤8), heteroariloxi_(c≤8), acilóxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), dialquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), alquilsulfonilamino_(c≤8), amido_(c≤8), -NH-alcóxi_(c≤8), -NH- heterocicloalquila_(c≤8), -NHC(OH)-alquila_(c≤8), -NH-amido_(c≤8) ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos;

[000134] R_c e R₃, tomados em conjunto, são -O- ou -NR_a-, em que R_a é hidrogênio ou alquila_(C≤4); ou

[000135] R_c e R₄, tomados em conjunto, são -O- ou -NR_a-, em que R_a é hidrogênio ou alquila_(C≤4); ou

[000136] -NHC(O)R_e, em que R_e é:

[000137] hidrogênio, hidróxi, amino; ou

[000138] alquila_(c≤8), alquenila_(c≤8), alquinila_(c≤8), arila_(c≤8), aralquila_(c≤8), heteroarila_(c≤8), heterocicloalquila_(c≤8), alcóxi_(c≤8), arilóxi_(c≤8), aralcóxi_(c≤8), heteroariloxi_(c≤8), acilóxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), dialquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8) ou uma versão substituída de qualquer um desses grupos;

[000139] ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo,

[000140] Esses compostos são conhecidos como moduladores de inflamação antioxidantes. Esses compostos mostraram a capacidade de ativar Nrf2, conforme medido pela expressão elevada de um ou mais genes alvo de Nrf2 (por exemplo, NQO1 ou HO-1; Dinkova-Kostova et al, 2005). Ademais, esses compostos têm a capacidade de inibição indireta ou direta dos fatores de transcrição pró-inflamatórios incluindo NF-kappa B e STAT3 (Ahmad et al, 2006; Ahmad et al, 2008). Em alguns aspectos, são fornecidos métodos para impedir a hipertensão arterial pulmonar em um indivíduo em necessidade dos mesmos que compreendem administrar ao indivíduo metil bardoxolona ou um análogo do mesmo em uma quantidade suficiente para impedir a hipertensão arterial pulmonar no indivíduo. Em alguns aspectos, são fornecidos métodos para impedir a progressão da hipertensão arterial pulmonar em um indivíduo em necessidade dos mesmos que compreendem administrar ao indivíduo metil bardoxolona ou um análogo do mesmo em uma quantidade suficiente para impedir a progressão da hipertensão arterial pulmonar no indivíduo.

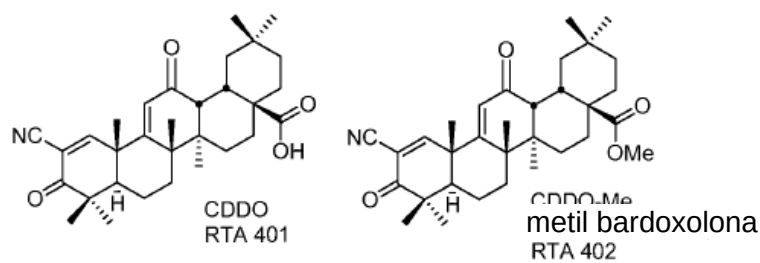
[000141] Triterpenoides, biossintetizados em plantas pela ciclização de esqualeno, são usados para propósitos medicinais em muitos países asiáticos; e alguns, tais como ácido ursólico e oleanólico, são conhecidos como sendo anti-inflamatórios e anticarcinogênicos (Huang et al, 1994; Nishino et al, 1988). Entretanto, a atividade biológica dessas moléculas de ocorrência natural é relativamente fraca

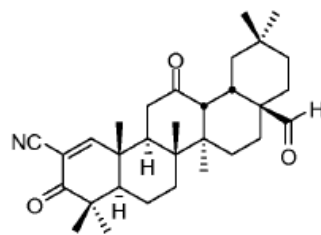
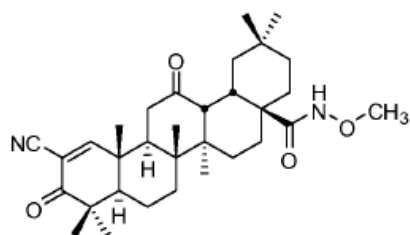
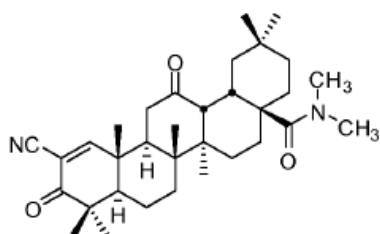
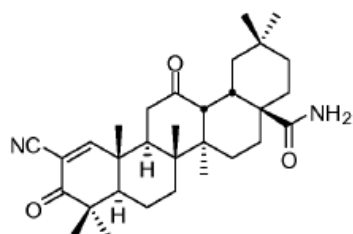
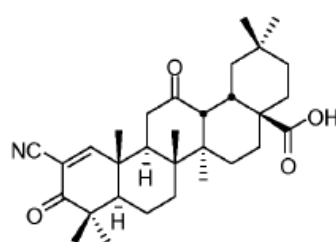
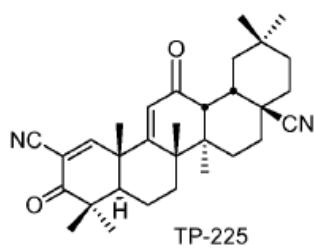
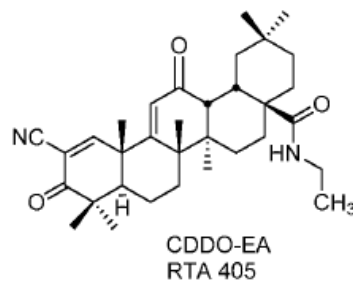
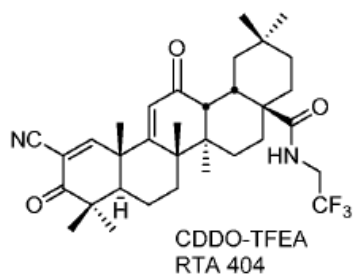
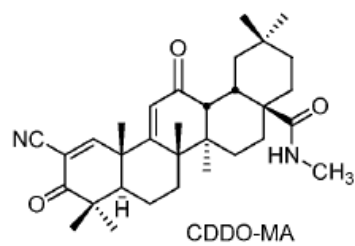
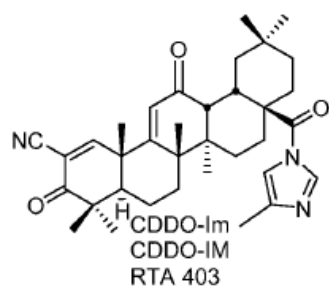
e, portanto, a síntese de novos análogos para intensificar sua potência foi assegurada (Honda et al, 1997; Honda et al, 1998). Um esforço contínuo para a melhora da atividade anti-inflamatória e antiproliferativa dos análogos de ácido oleanólico e ursólico levou à revelação de 2-ciano-3, ácido 12-dioxo-oleano-1,9(l l)-dien-28-oico (CDDO) e compostos relacionados (Honda et al, 1997, 1998, 1999, 2000a, 2000b, 2002; Suh et al, 1998; 1999; 2003; Place et al, 2003; Liby et al, 2005). Diversos derivados potentes de ácido oleanólico foram identificados, incluindo ácido metil-2-ciano-3,12-dioxo-oleana-1,9-dien-28-oico (CDDO-Me; RTA 402; metil bardoxolona). RTA 402, um modulador de inflamação antioxidante (AIM), suprime a indução de diversos mediadores inflamatórios importantes, tais como iNOS, COX - 2, TNF α e IFN γ , em macrófagos ativados, restaurando, assim, a homeostase redox em tecidos inflamados. RTA 402 também foi relatado para ativar a trajetória de sinalização de Keap1/Nrf2/ARE resultando na produção de diversas proteínas anti-inflamatórias e antioxidantes, tal como heme oxigenase-1 (HO-1). O mesmo induz o fator de transcrição citoprotetor Nrf2 e suprime as atividades dos fatores de transcrição pró-oxidantes e pró-inflamatórios NF-KB e STAT3. In vivo, RTA 402 demonstrou atividade anti-inflamatório de agente único significativa em diversos modelos de animal in de inflamação tais como danos renais no modelo de cisplatina e lesão renal aguda no modelo de reperfusão de isquemia. Adicionalmente, as reduções significativas na creatinina sérica foram observadas em pacientes tratados com RTA 402.

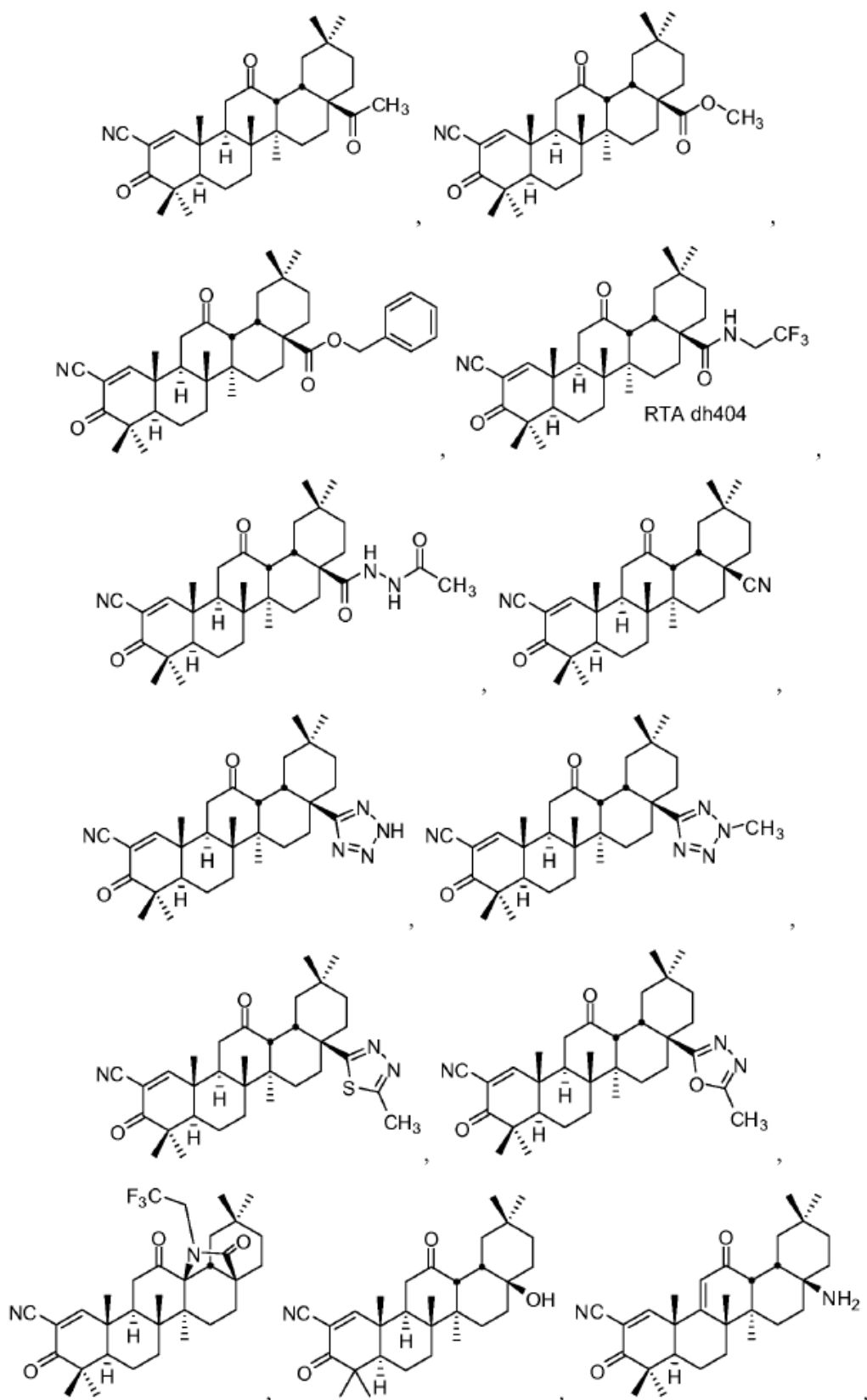
[000142] Consequentemente, em patologias que envolvem estresse oxidativo sozinho ou estresse oxidativo exacerbado por inflamação, o tratamento pode compreender administrar a um indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto desta invenção, tais como aqueles descritos acima e por todo este relatório descritivo.

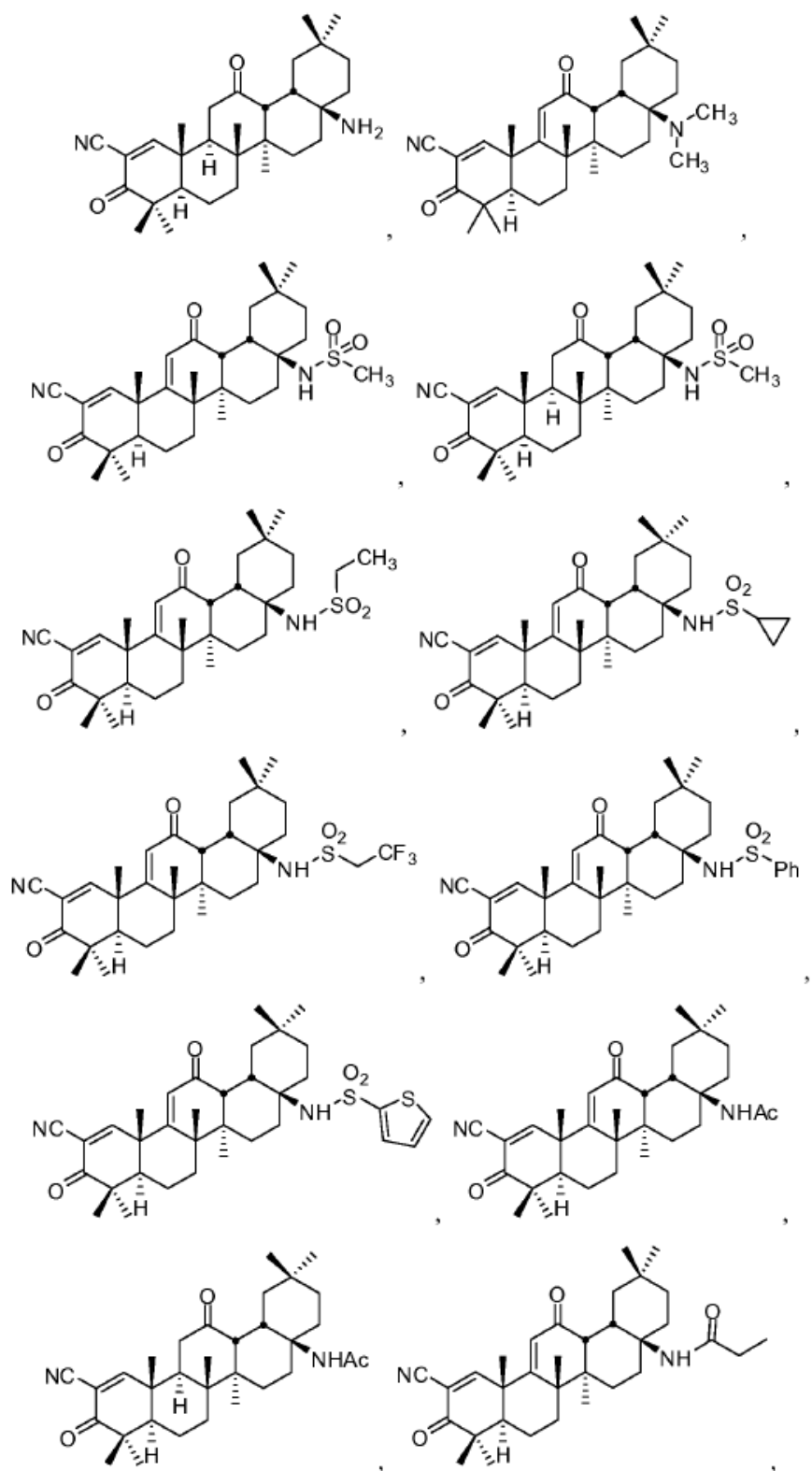
O tratamento pode ser administrado de modo preventivo antes de um estado de estresse oxidativo previsível (por exemplo, transplante de órgão ou a administração de terapia para um paciente com câncer), ou o mesmo pode ser administrado terapeuticamente em definições que envolvem inflamação e estresse oxidativo.

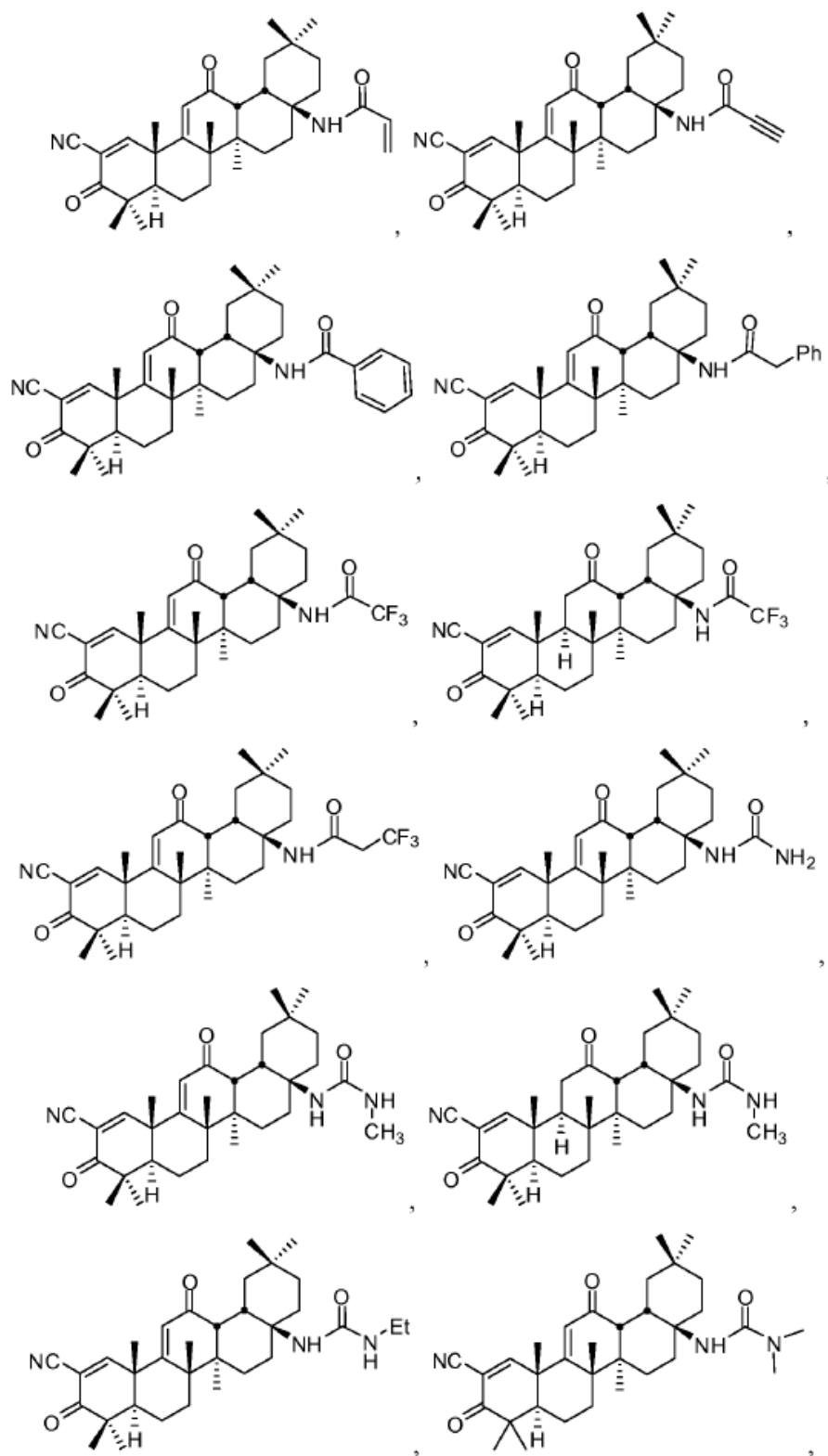
[000143] Os exemplos não limitantes de triterpenoides que podem ser usados em conformidade com os métodos desta invenção são mostrados aqui.

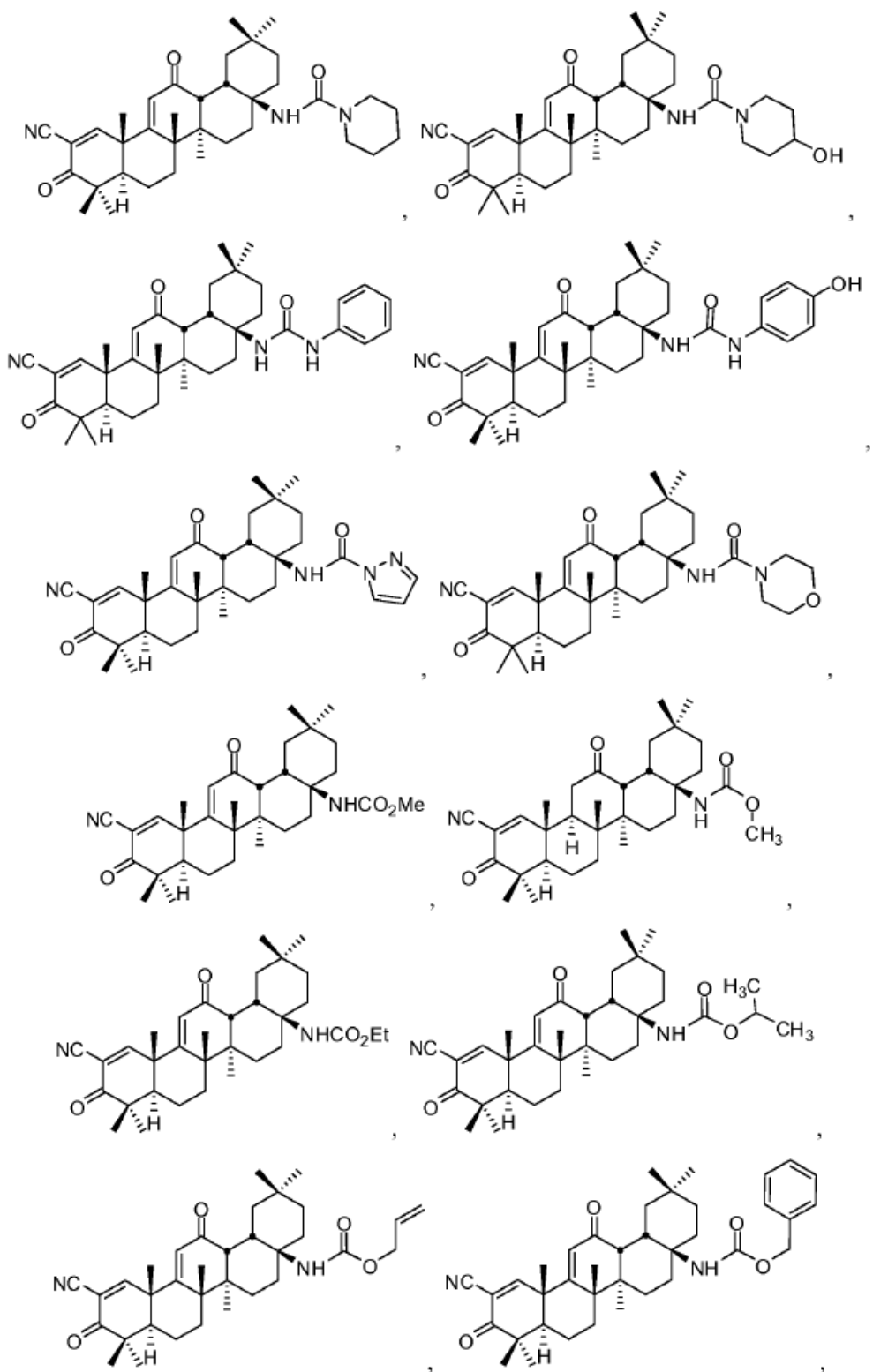


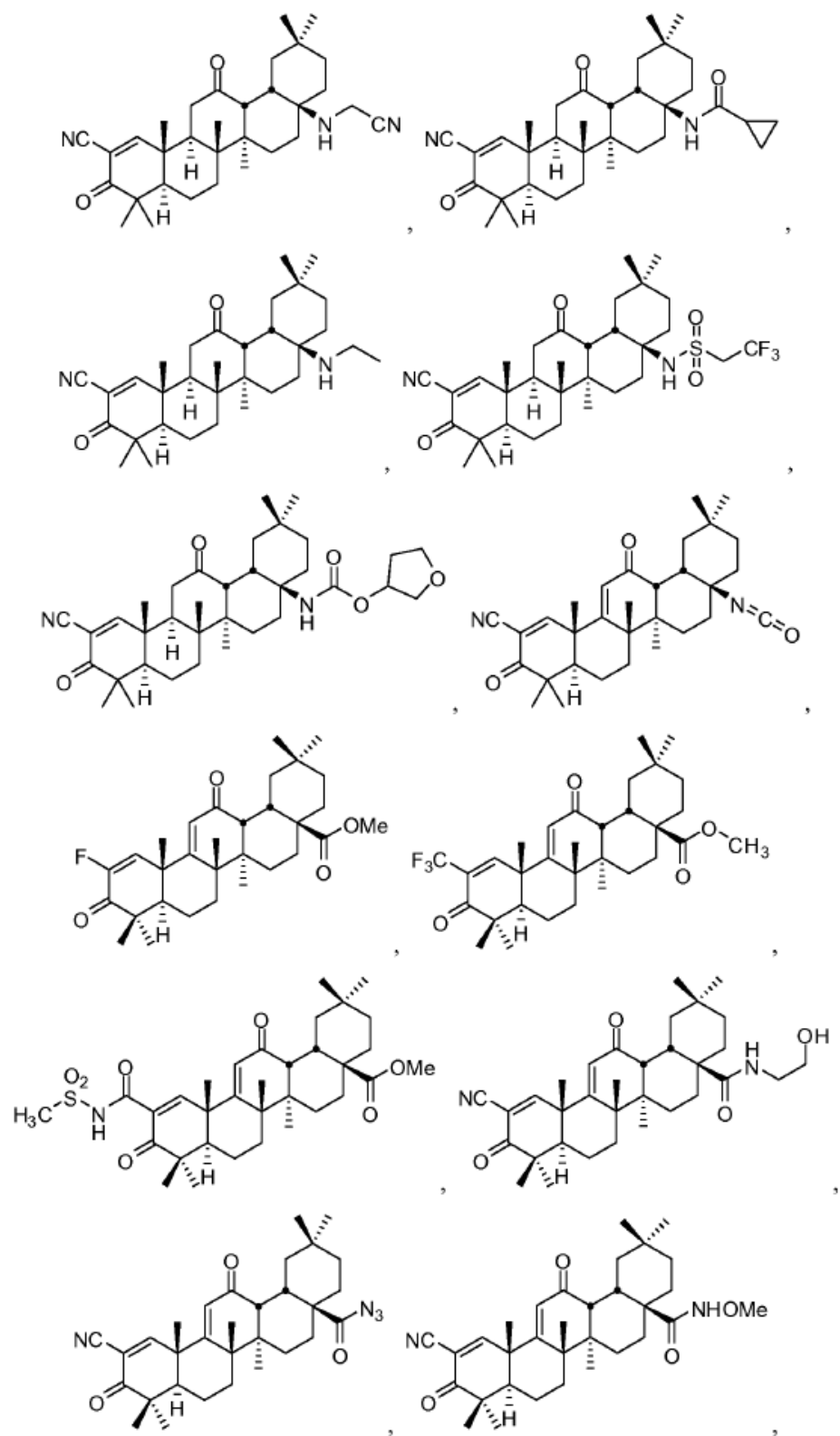


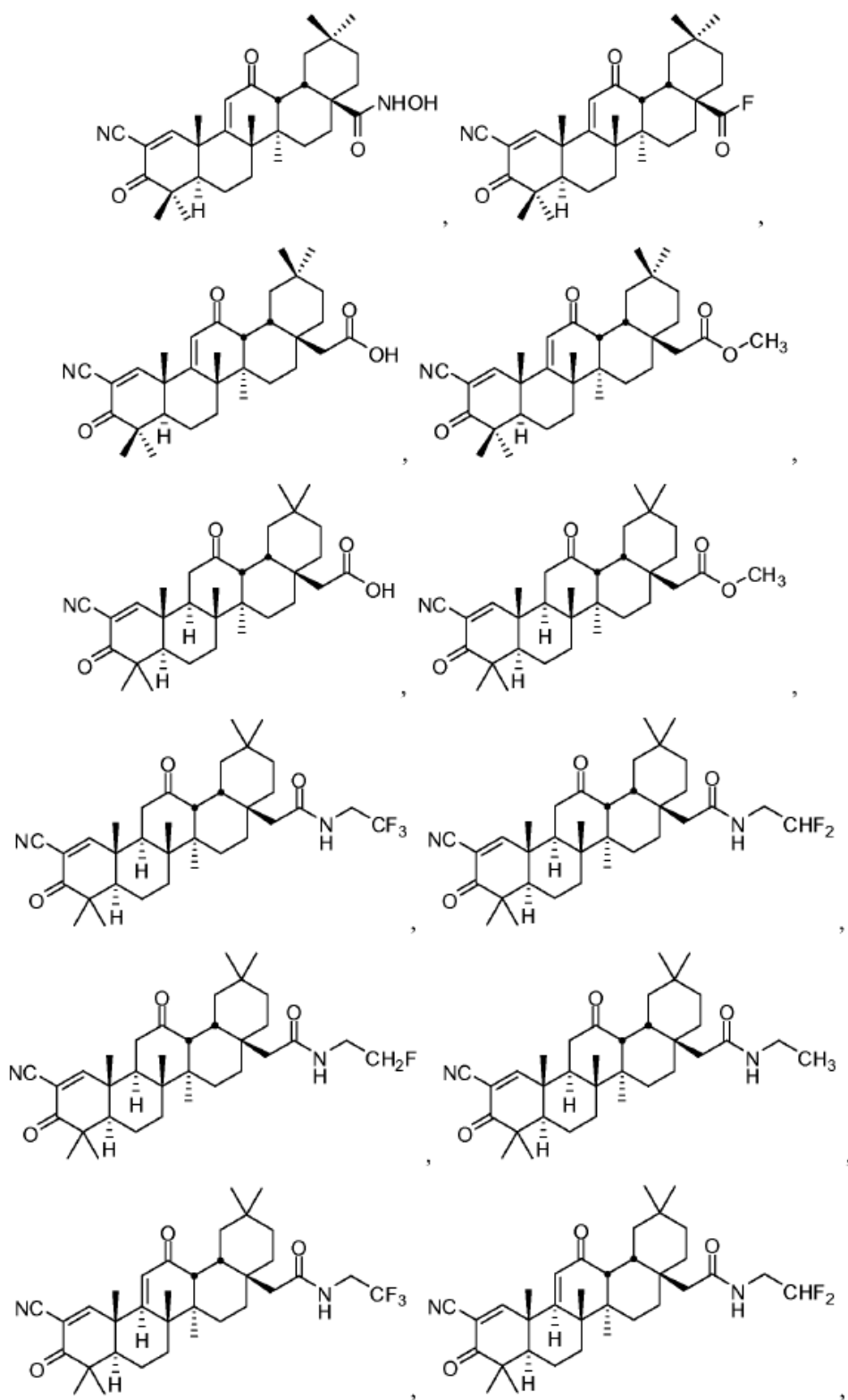


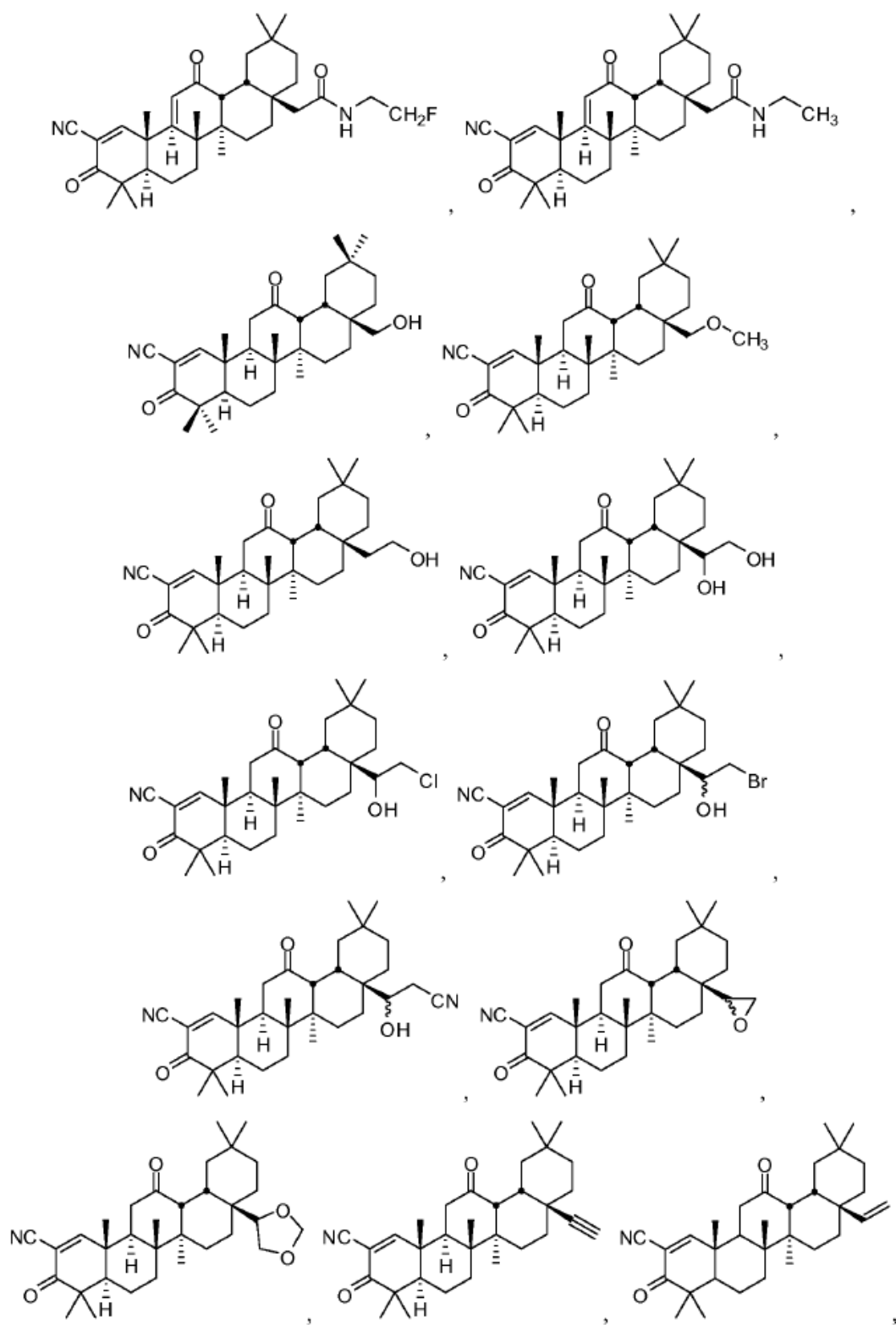


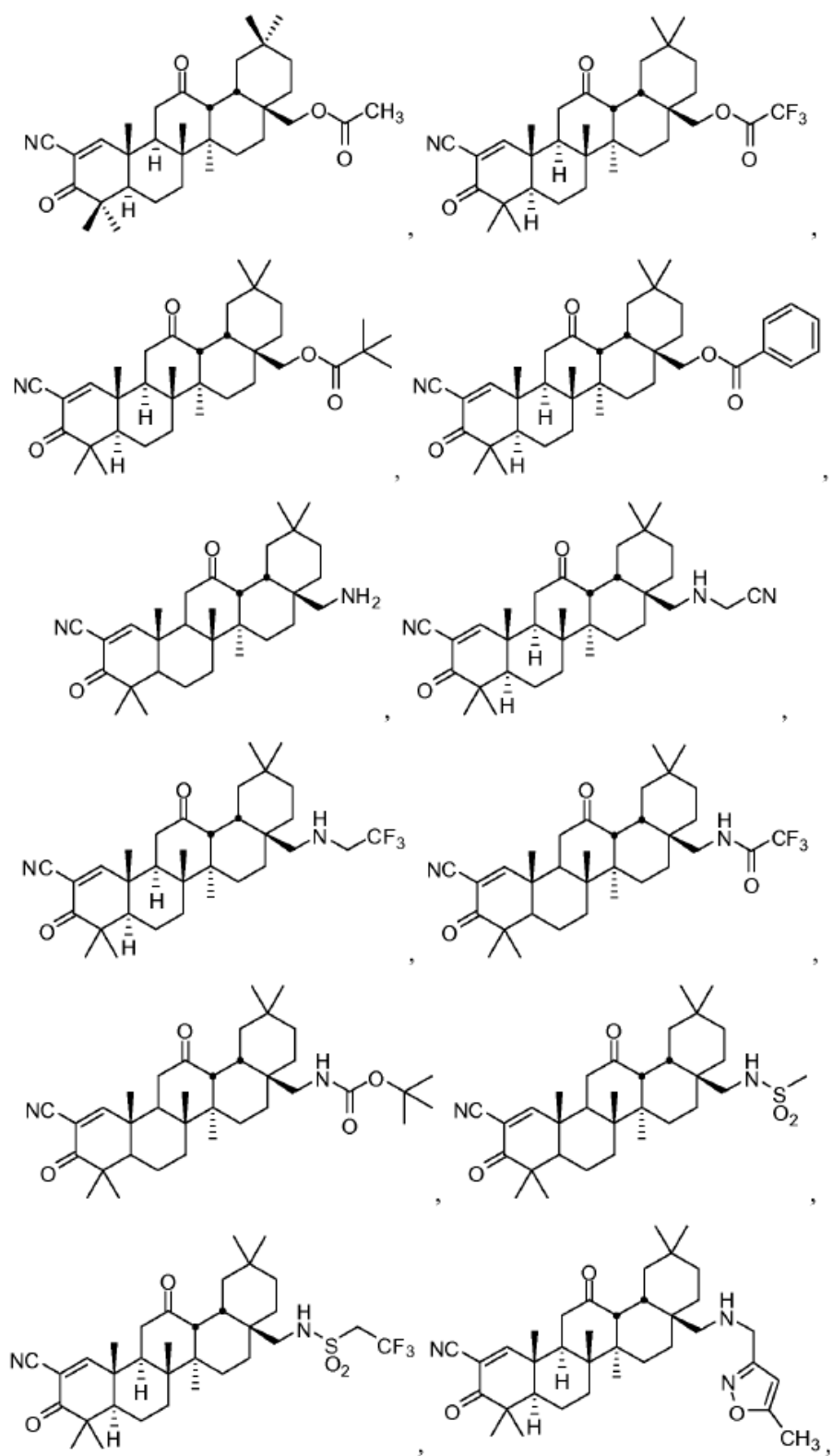


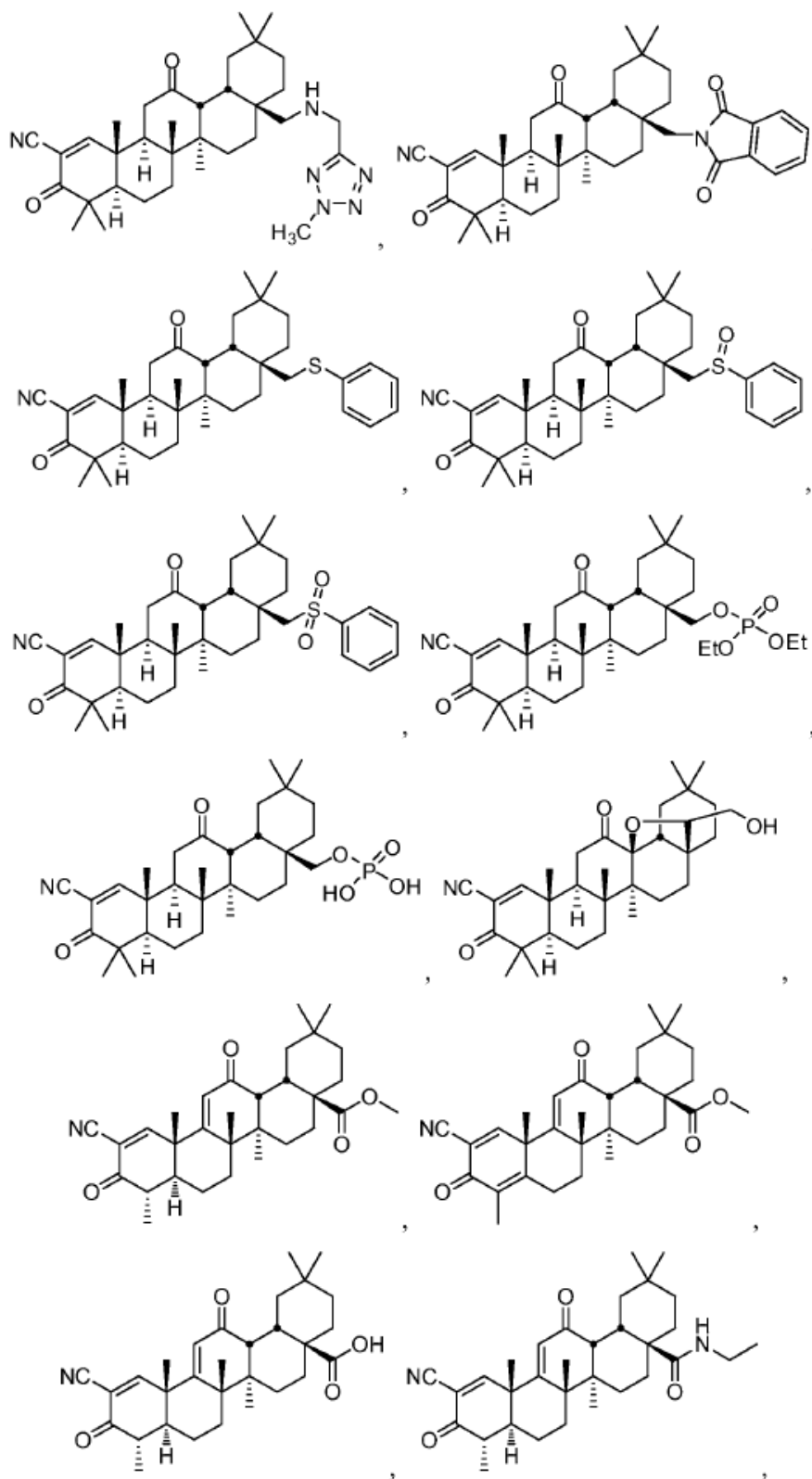


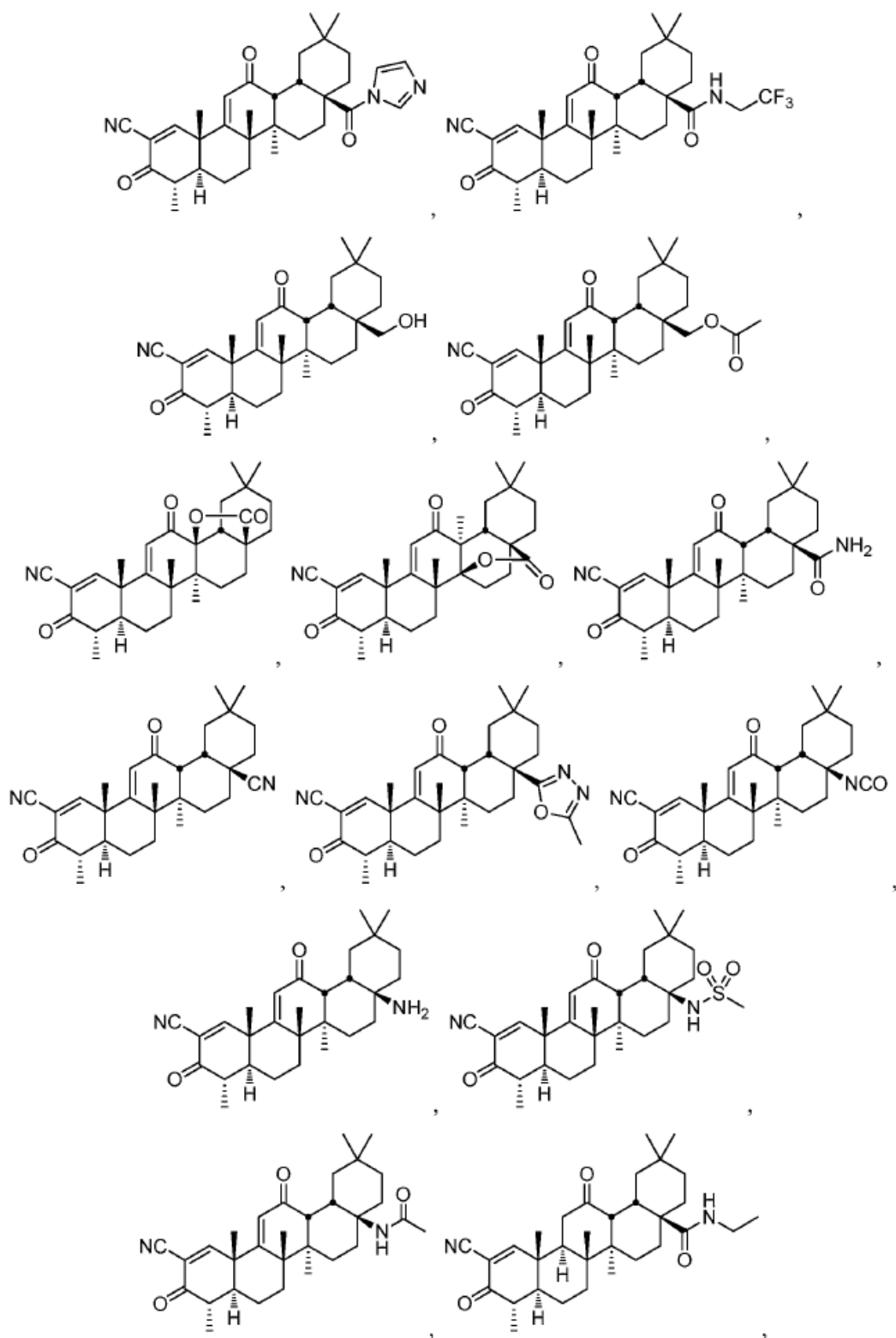


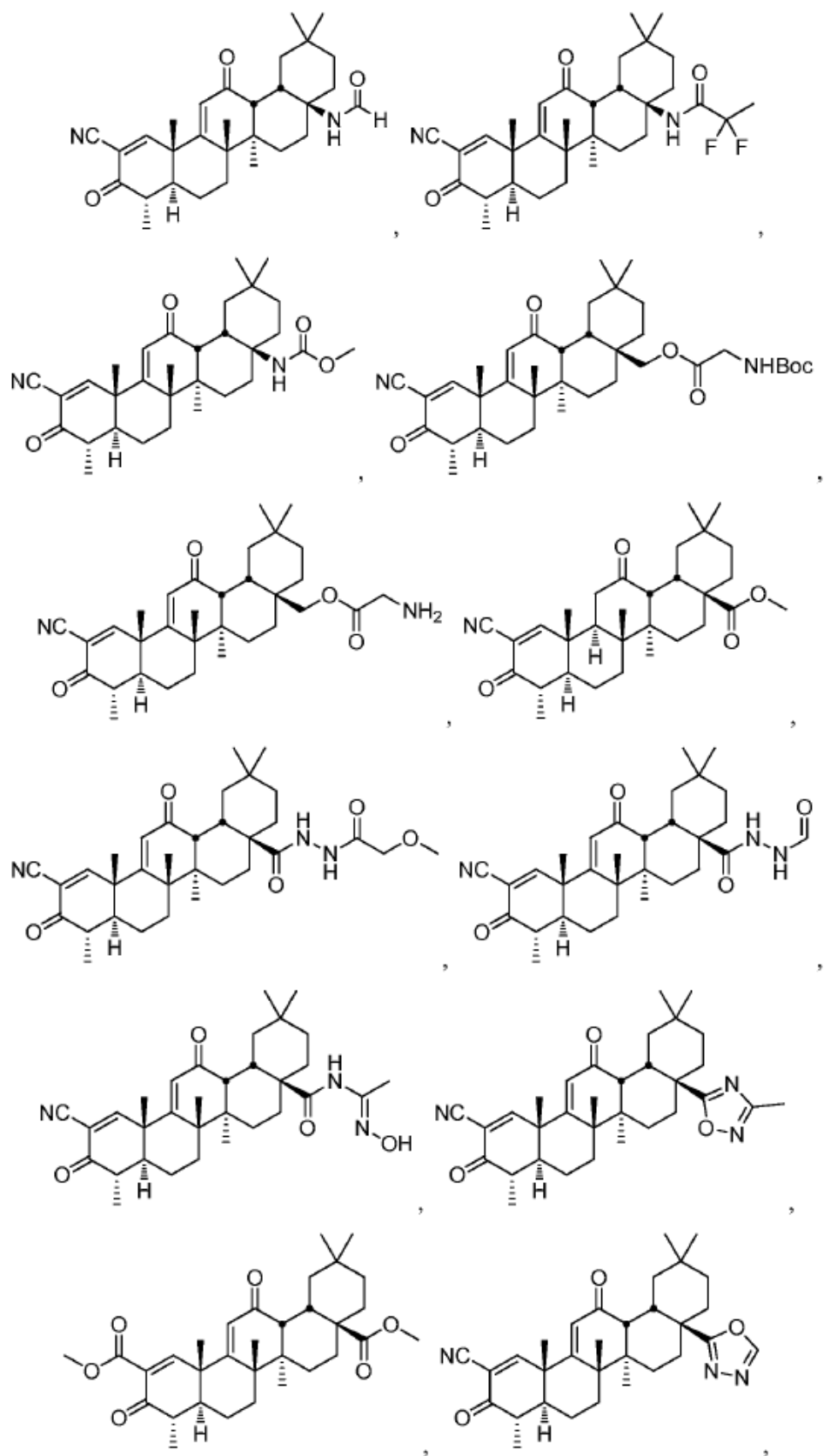


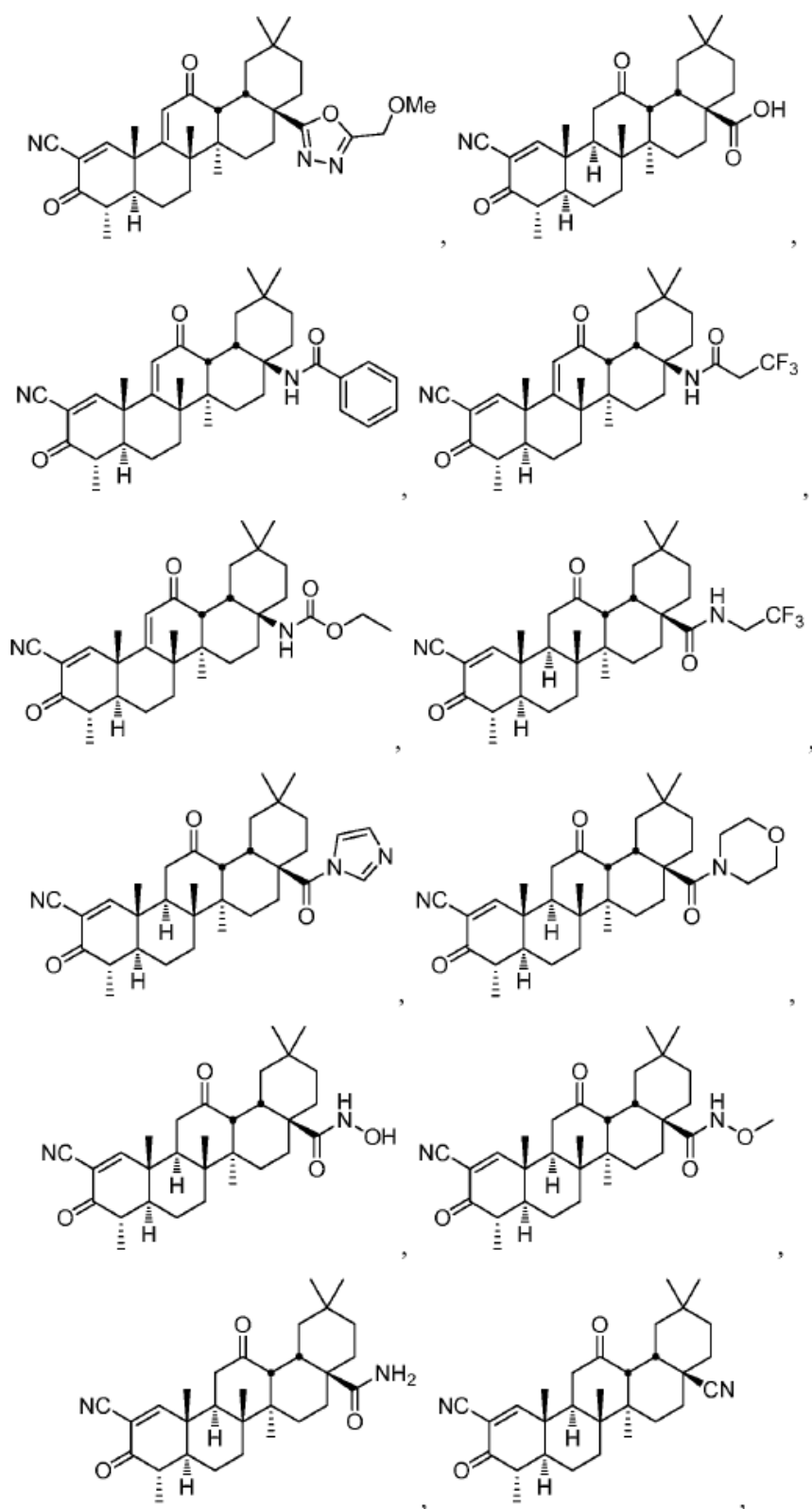


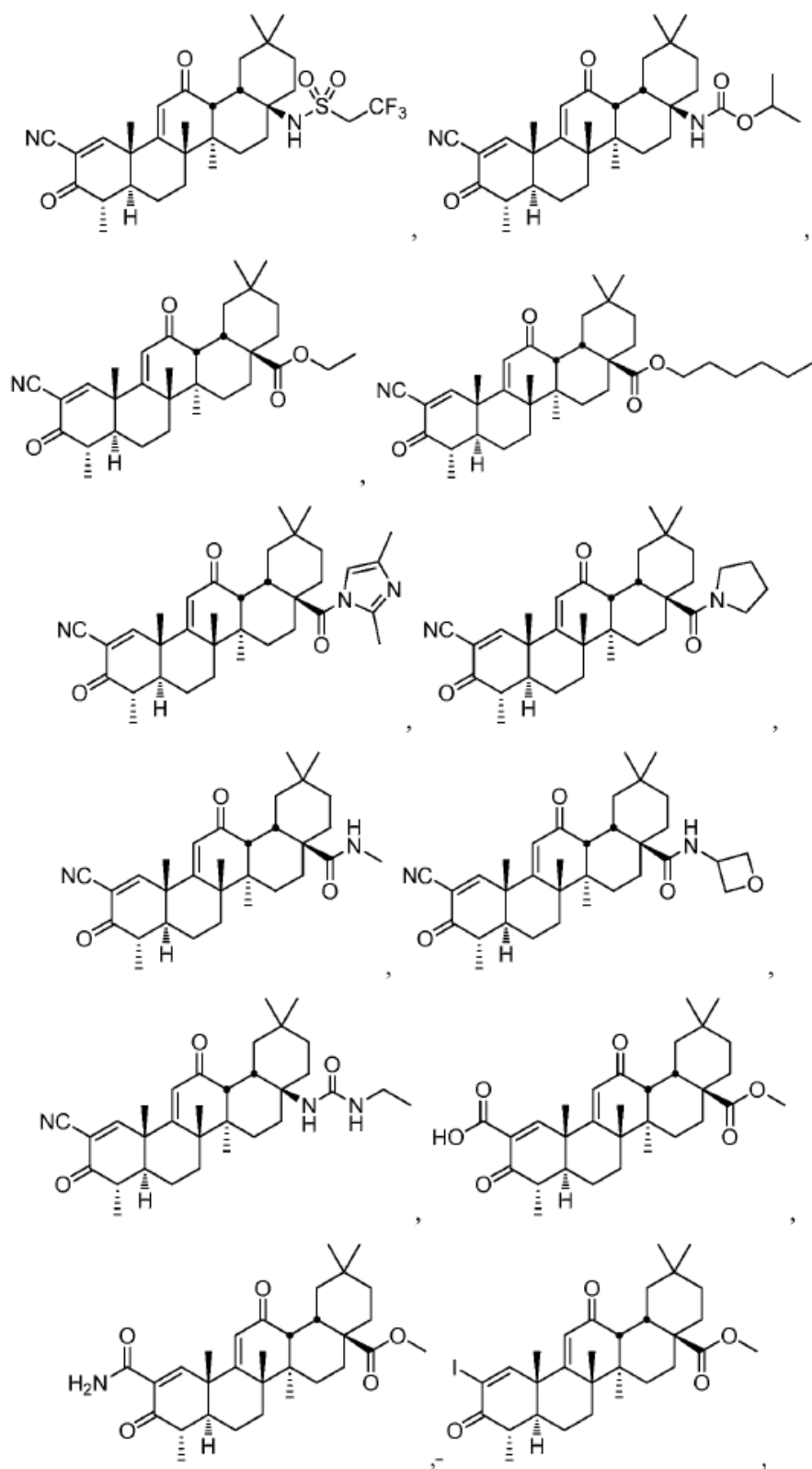


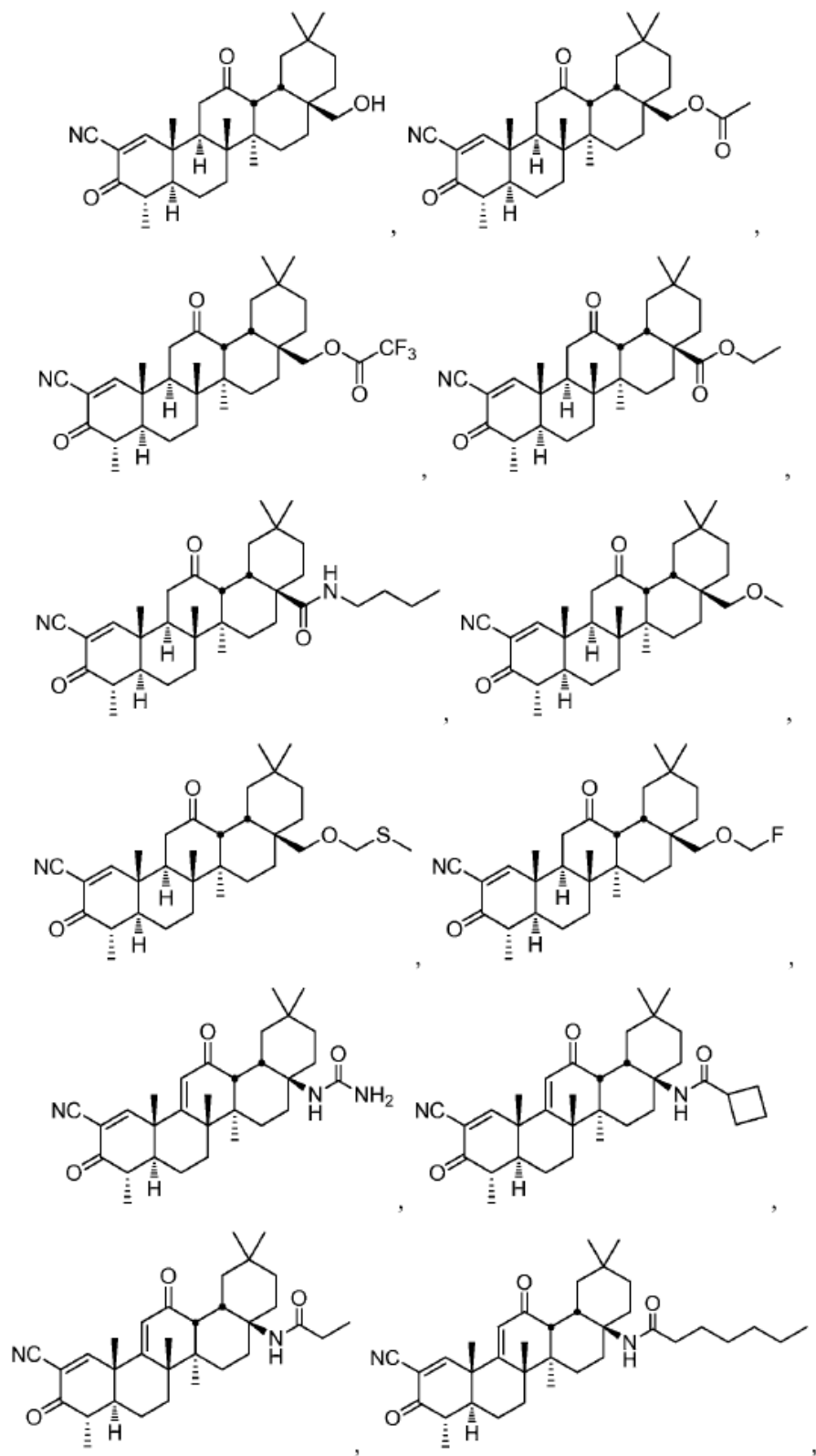


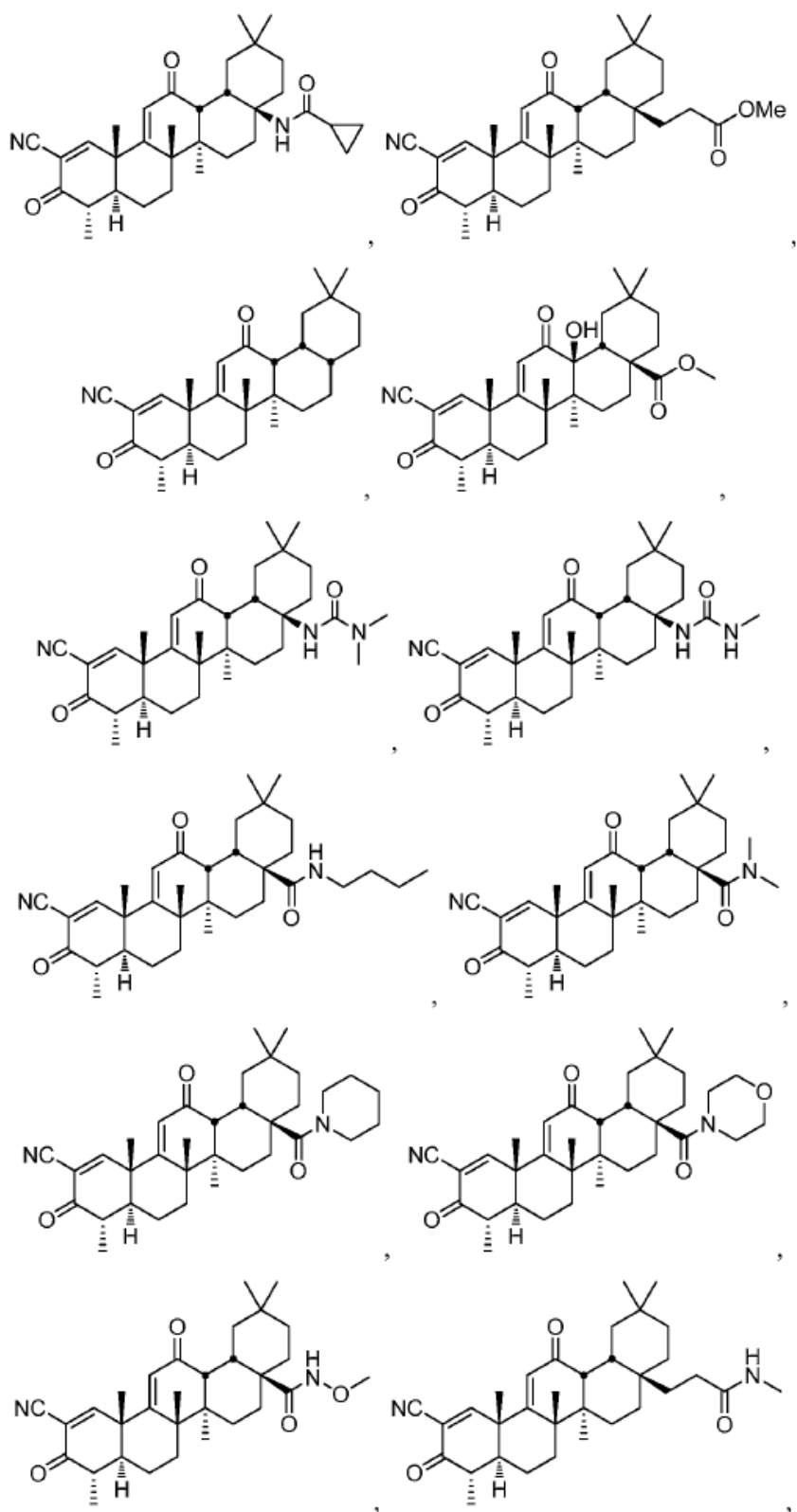


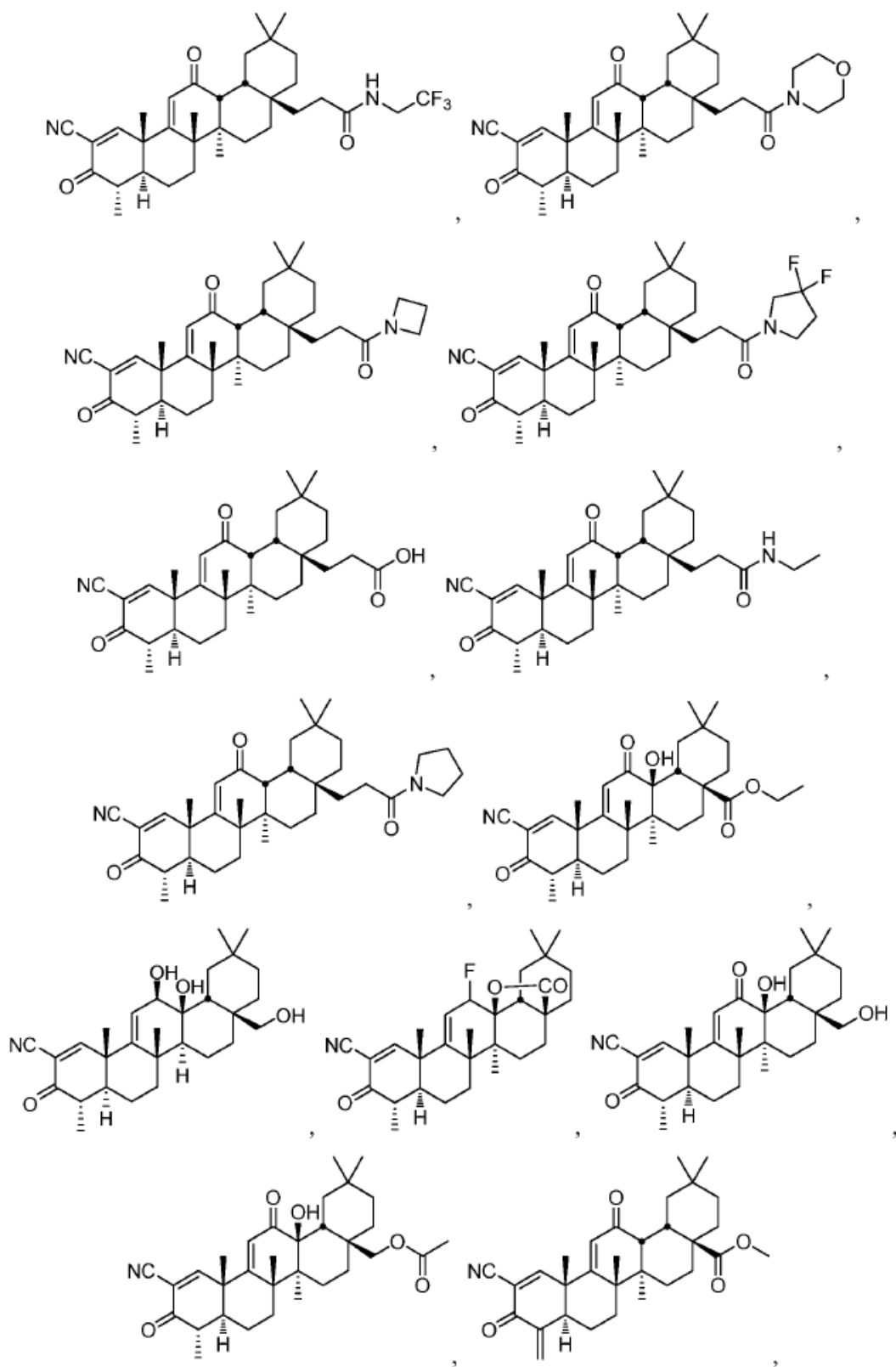


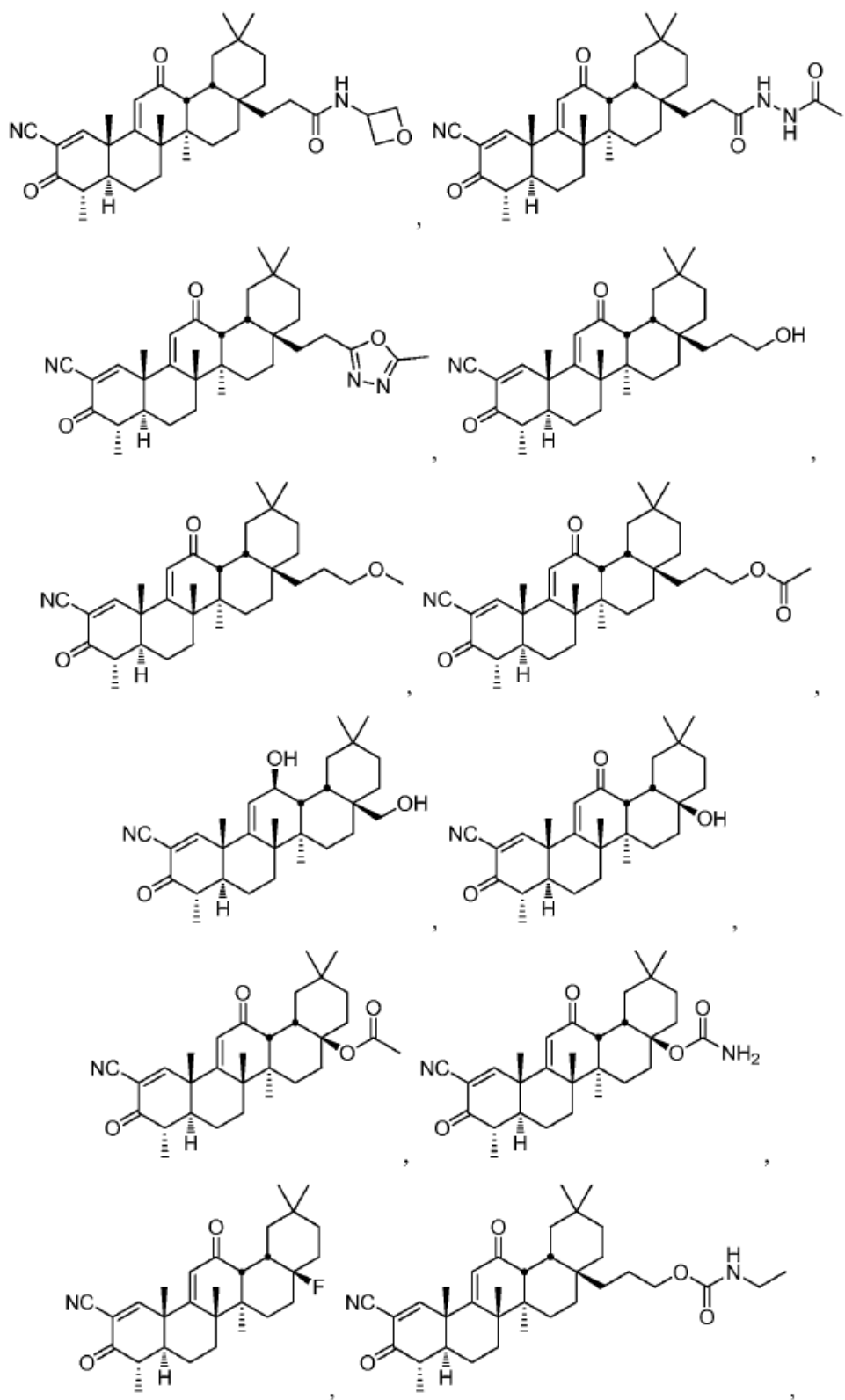


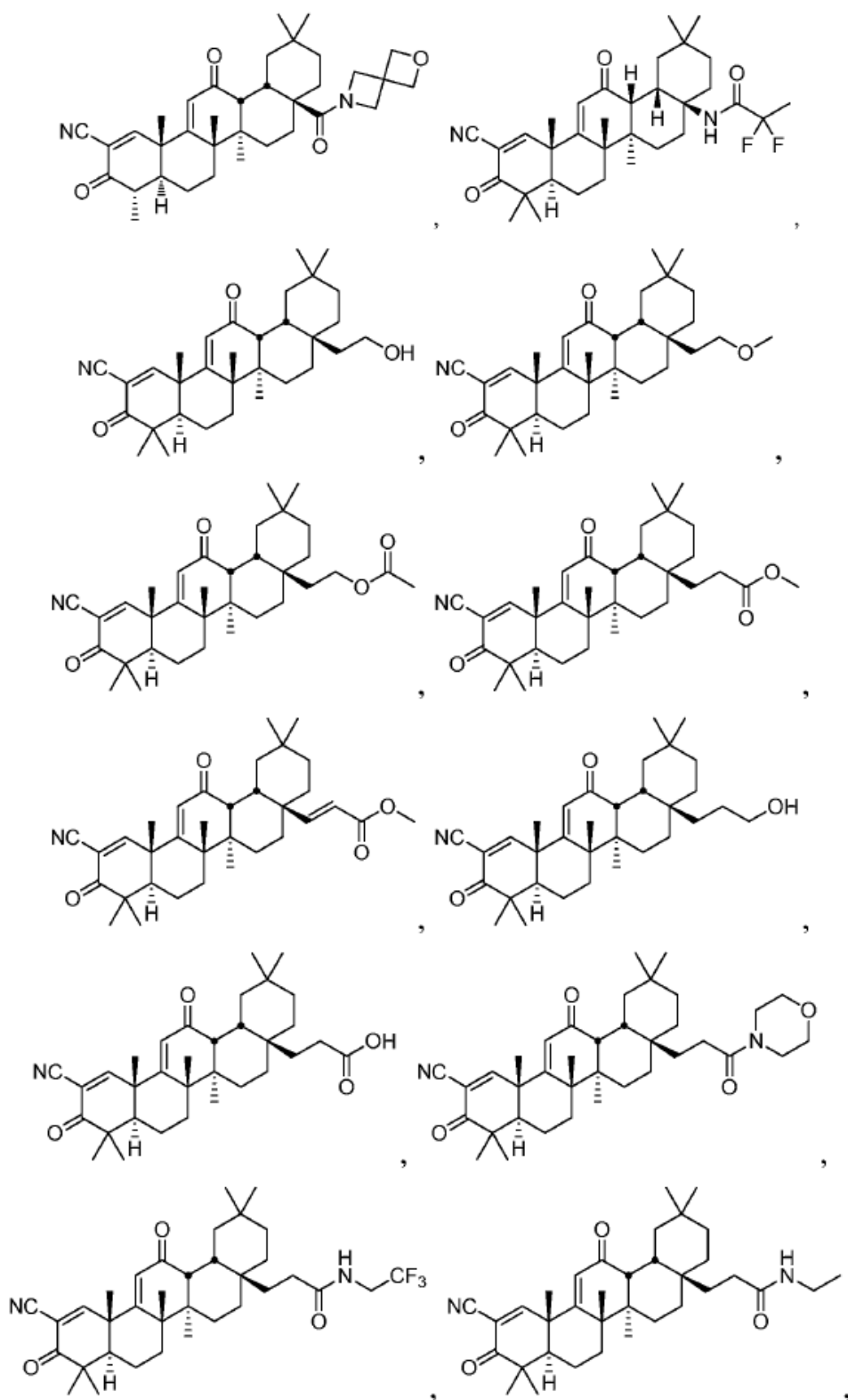


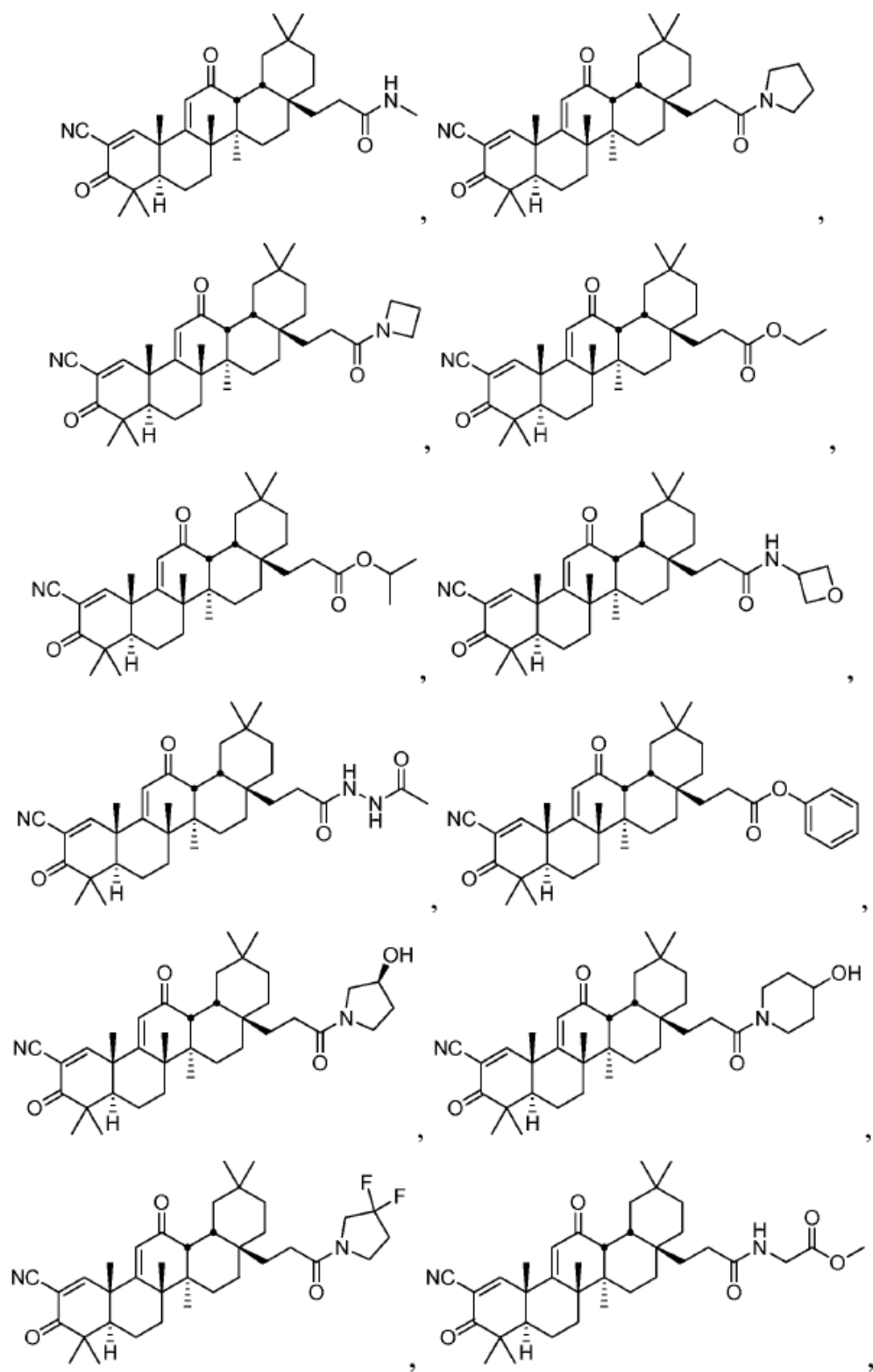


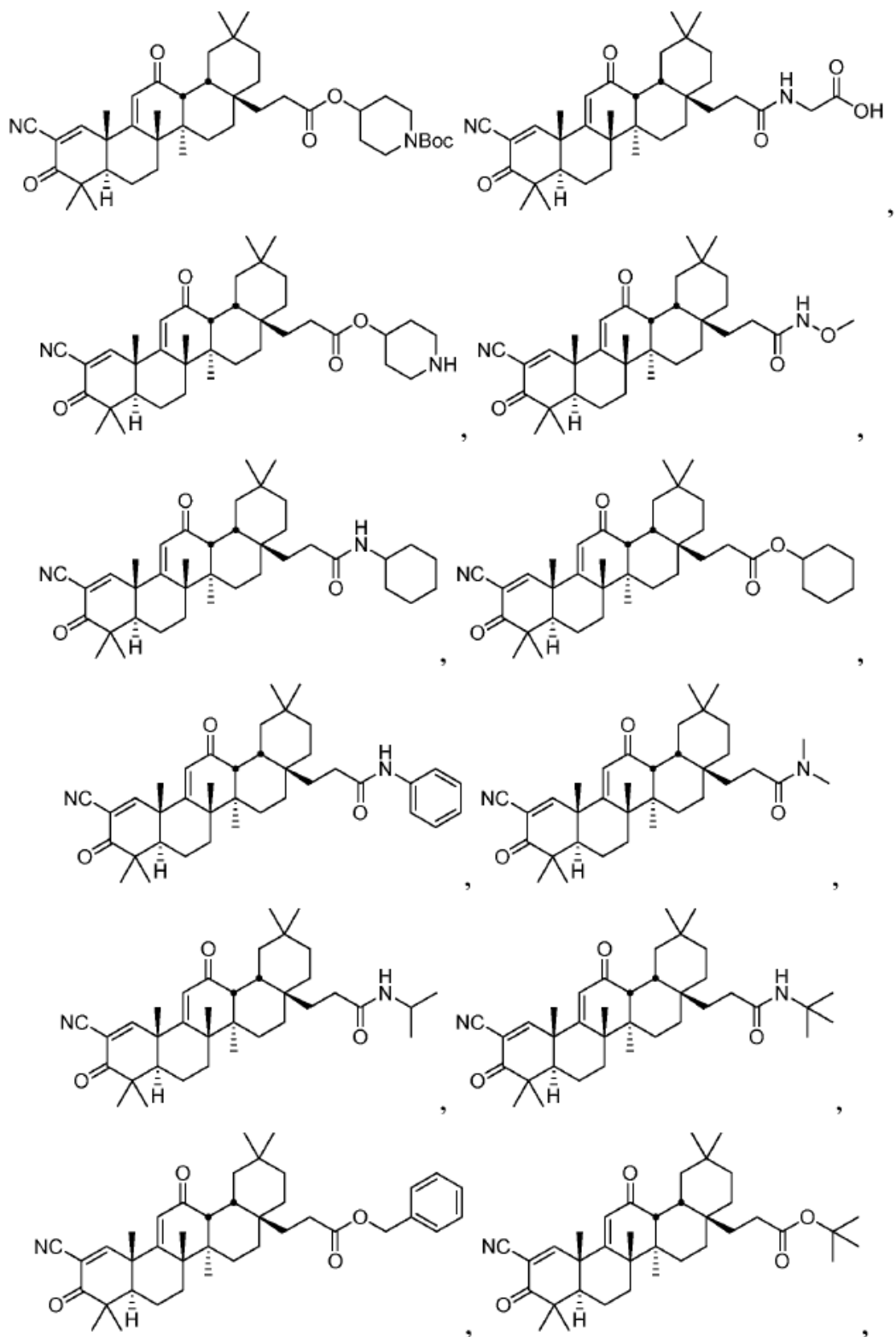


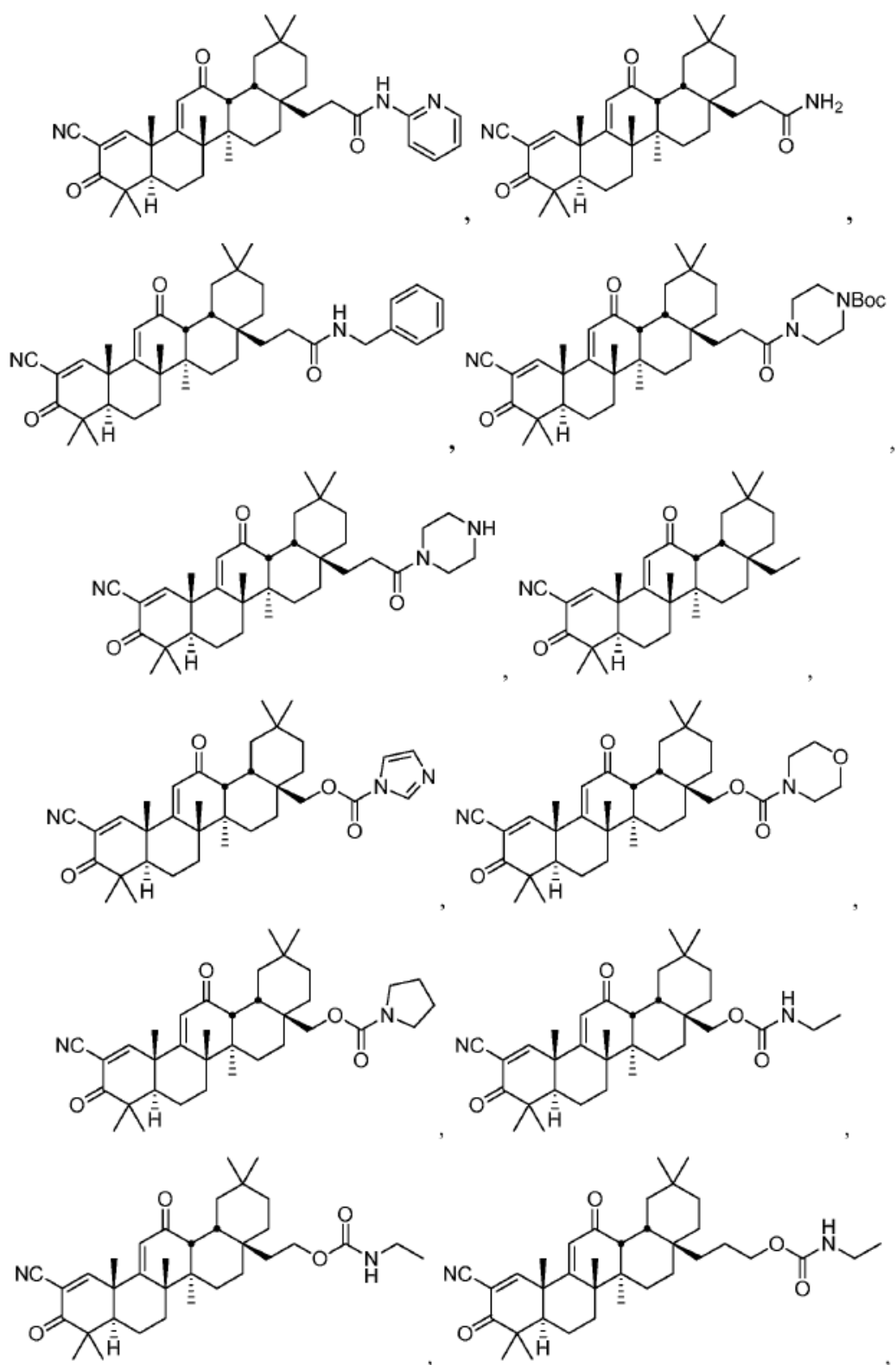


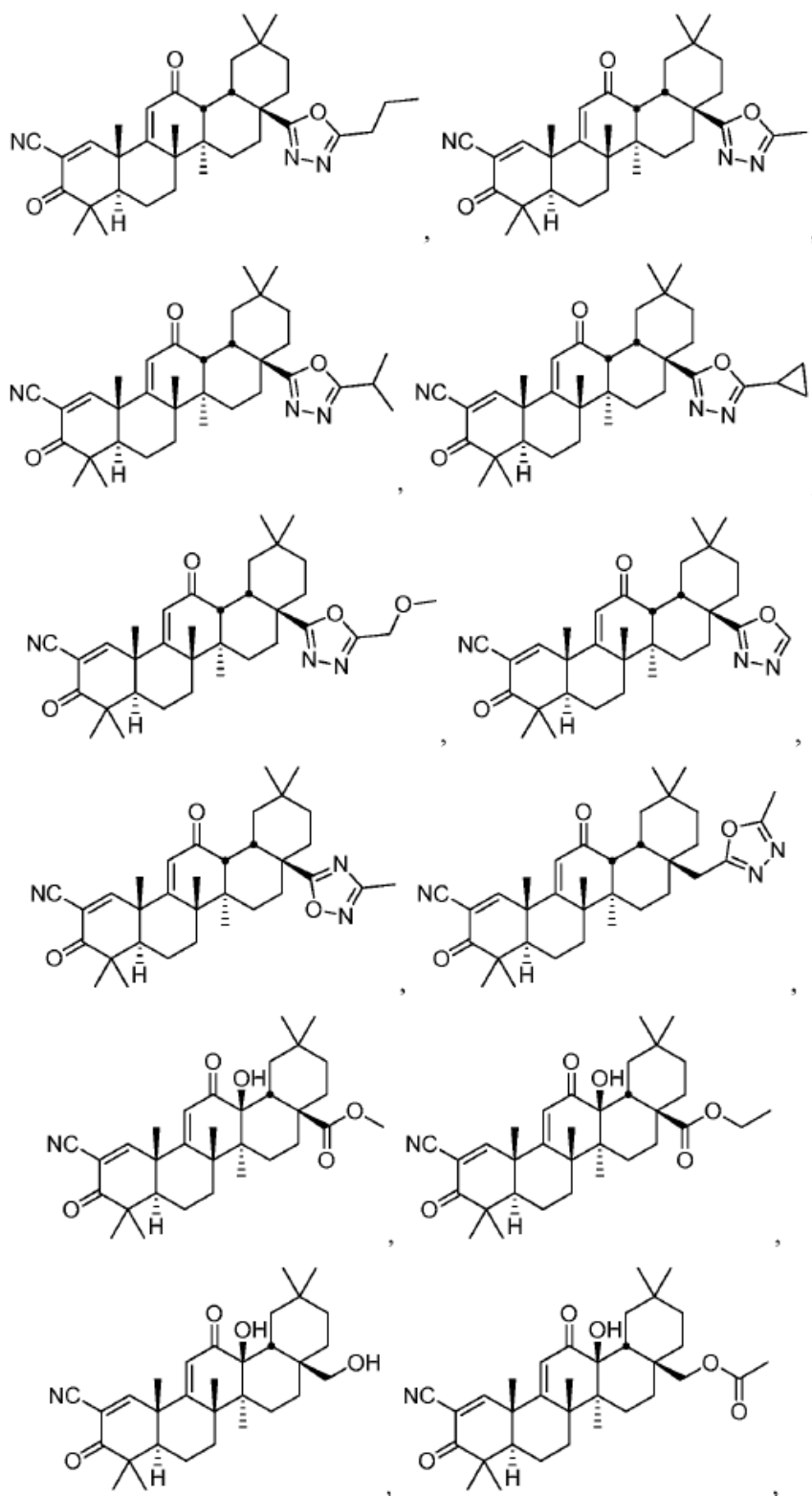


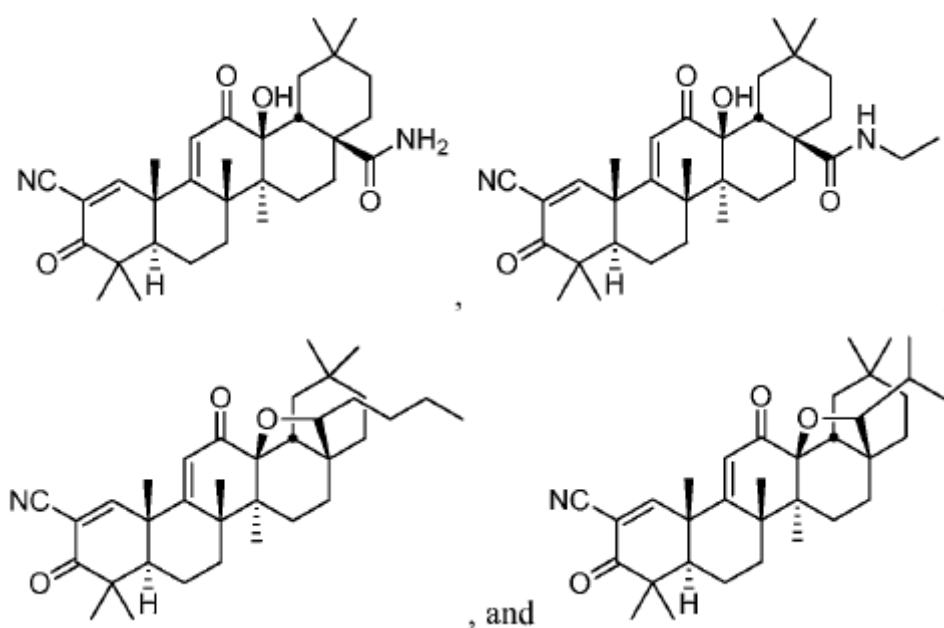












[000144] A Tabela 21 resume os resultados in vitro de diversos desses compostos nos quais macrófagos RAW264.7 foram pré-tratados com DMSO ou fármacos em várias concentrações (nM) por 2 horas e, então, tratados com 20 ng/ml de IFN γ por 24 horas. A concentração de NO no meio foi determinada com o uso de um sistema de reagente Griess; a disponibilidade celular foi determinada com o uso do reagente WST-1. NQO1 CD representa a concentração exigida para induzir um aumento de duas vezes na expressão de NQO1, uma enzima antioxidante regulada por Nrf2, em células de hepatoma murinas Hepalcl7 (Dinkova-Kostova et al, 2005). Todos os resultados são ordens de magnitude mais ativos do que, por exemplo, a molécula de ácido oleanólico progenitora. Em parte por causa da indução de trajetórias antioxidantes resultantes da ativação de Nrf2 fornecer efeitos protetores importantes contra o estresse oxidativo e inflamação, os análogos de RTA 402 podem, portanto, também ser usados para o tratamento e/ou prevenção de doenças, tal como a hipertensão arterial pulmonar.

TABELA 21. SUPRESSÃO DA PRODUÇÃO DE NO INDUZIDA POR IFN γ .

ID de trabalho	RAW264.7 (20 ng/ml IFN γ)		células Hepa1c1c7
	NO IC ₅₀	WST-1 IC ₅₀	NQO1 CD
RTA 401	~10 nM	> 200 nM	2,3 nM
RTA 402	2,2 nM	80 nM	1,0 nM
RTA 403	~0,6 nM	100 nM	3,3 nM
RTA 404	5,8 nM	100 nM	n/a
RTA 405	6 nM	~200 nM	n/a
TP-225	~0,4 nM	75 nM	0,28 nM

[000145] Sem ater-se à teoria, a potência dos compostos da presente invenção, por exemplo, RTA 402, é significativamente derivada da adição de grupos carbonila α,β -insaturados. EM ensaios in vitro, a maior parte da atividade dos compostos pode ser anulada pela introdução de ditioneitol (DTT), N-acetil cisteína (NAC) ou glutathione (GSH); porções químicas que contêm tiol que interagem com os grupos carbonila α,β -insaturados (Wang et al, 2000; Ikeda et al, 2003; 2004; Shishodia et al, 2006). Os ensaios bioquímicos estabeleceram que RTA 402 interage diretamente com um resíduo de cisteína crítico (C179) em IKK β (consulte abaixo) e inibe sua atividade (Shishodia et al, 2006; Ahmad et al, 2006). IKK β controla a ativação de NF- κ B através da trajetória "clássica" que envolve degradação induzida por fosforilação de I κ B resultando na liberação de dímeros de NF- κ B ao núcleo. Em macrófagos, essa trajetória é responsável para a produção de muitas moléculas pró-inflamatórias em resposta a TNF α e outros estímulos pró-inflamatórios.

[000146] RTA 402 também inibe a trajetória de sinalização de JAK/STAT em múltiplos níveis. As proteínas de JAK são recrutadas para receptores de transmembranas (por exemplo, IL-6R) mediante a ativação por ligantes tais como interferons e interleucinas. JAKs,

então, fosforilam a porção intracelular do receptor causando o recrutamento de fatores de transcrição STAT. Os STATs, então, são fosforilados por JAKs, formam dímeros e se translocam para o núcleo onde os mesmos ativam a transcrição de diversos genes envolvidos na inflamação. RTA 402 inibe a fosforilação de STAT3 induzida por IL-6- e constitutiva e a formação de dímero e se liga diretamente a resíduos de cisteína em STAT3 (C259) e no domínio de quinase de JAK1 (C1077). Os ensaios bioquímicos também estabeleceram que os triterpenoides interagem diretamente com os resíduos de cisteína críticos em Keap1 (Dinkova-Kostova et al., 2005). Keap1 é uma proteína presa à actina que mantém o fator de transcrição Nrf2 sequestrado no citoplasma sob condições normais (Kobayashi e Yamamoto, 2005). O estresse oxidativo resulta na oxidação dos resíduos de cisteína reguladores em Keap1 e causa a liberação de Nrf2. Nrf2, então, se transloca para o núcleo e se liga aos elementos de resposta antioxidante (AREs) resultando na ativação transcricional de muitos genes antioxidantes e anti-inflamatórios. Outro alvo da trajetória de Keap1/Nrf2/ARE é a heme oxigenase 1 (HO-1). HO-1 quebra heme em bilirubina e monóxido de carbono e desempenha muitos papéis antioxidantes e anti-inflamatórios (Maines e Gibbs, 2005). HO-1 mostrou recentemente ser potencialmente induzido pelos triterpenoides (Liby et al., 2005), incluindo RTA 402. RTA 402 e muitos análogos estruturais mostraram ser indutores potentes da expressão de outras proteínas de Fase 2 (Yates et al., 2007). RTA 402 é um inibidor potente da ativação de NF- κ B. Ademais, RTA 402 ativa a trajetória de Keap1 /Nrf2/ARE e induz a expressão de HO-1.

[000147] Os compostos empregados podem ser feitos com o uso dos métodos descritos por Honda et al. (2000a); Honda et al. (2000b); Honda et al. (2002); e as Publicações de Pedido de Patente nº U.S. 2009/0326063, 2010/0056777, 2010/0048892, 2010/0048911,

2010/0041904, 2003/0232786, 2008/0261985 e 2010/0048887, todas as quais são incorporadas a título de referência no presente documento. Esses métodos podem ser adicionalmente modificados e otimizados com o uso dos princípios e técnicas da química orgânica conforme aplicado por um versado na técnica. Tais princípios e técnicas são ensinados, por exemplo, em March 's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007), que é também incorporado a título de referência no presente documento.

[000148] Os compostos empregados em métodos da invenção podem conter um ou mais átomos de carbono ou nitrogênio substituídos assimetricamente e podem ser isolados em forma opticamente ativa ou racêmicas. Assim, todas as formas quirais, racêmicas, epiméricas e isoméricas geométricas de uma estrutura são pretendidas, a não ser que a forma estereoquímica ou isomérica seja especificamente indicada. Os compostos podem ocorrer como racematos e misturas racêmicas, enantiômeros únicos, misturas de diastereômeros e diastereômeros individuais. Em algumas modalidades, um único diastereômero é obtido. Os centros quirais dos compostos da presente invenção podem ter a configuração em S ou R.

[000149] As formas polimórficas dos compostos da presente invenção, por exemplo, as Formas A e B de CDDO-Me, podem ser usadas em conformidade com os métodos destas invenções. A forma B exibe uma biodisponibilidade que é surpreendentemente melhor do que esta da Forma A. Especificamente, a biodisponibilidade da Forma B foi maior do que esta de CDDO-Me da Forma A em macacos quando os macacos receberam dosagens equivalentes das duas formas oralmente, em cápsulas de gelatina. Consulte, a Publicação de Pedido de Patente nº U.S. 2009/0048204, que é incorporada a título de referência no presente documento em sua totalidade.

[000150] A "Forma A" de CDDO-Me (RTA 402) é não solvatada (não

hidratada) e pode ser caracterizada por uma estrutura cristal distintiva, com um grupo de espaço de dimensões de célula unitária P432 2 (nº 96) de $a=14,2$ Å, $b=14,2$ Å e $c=81,6$ Å, e por uma estrutura de embalagem, através da qual três moléculas são embaladas de maneira helicoidal para baixo do eixo geométrico cristalográfico b . Em algumas modalidades, a Forma A pode também ser caracterizada pelo padrão de difração de raios X por pó (XRPD) ($\text{CuK}\alpha$) que compreende picos de difração significativos em cerca de 8,8, 12,9, 13,4, 14,2 e 17,4 ° θ . Em algumas variações, a difração de raios X por pó da Forma A é substancialmente conforme mostrado na Figura 1A ou na Figura 1B.

[000151] Diferente da Forma A, a "Forma B" de CDDO-Me está em uma única fase, mas não tem tal estrutura de cristal definida. As amostras da Forma B não mostram nenhuma correlação molecular de longo alcance, isto é, acima de aproximadamente 20 Å. Além disso, a análise térmica das amostras de Forma B revela uma temperatura de transição vítrea (T_g) em uma faixa de cerca de 120 °C a cerca de 130 °C. Em contraste, um material nanocristalino desordenado não exibe uma T_g , mas, em vez disso, apenas uma temperatura de fusão (T_m), acima da qual a estrutura cristalina se torna um líquido. A Forma B é tipificada por um espectro XRPD (Figura 1C) que se difere deste da Forma A (Figura 1A ou Figura 1B). Já que a mesma não tem uma estrutura de cristal definida, a Forma B não tem, igualmente, picos de XRPD distintos, tais como aqueles que tipificam a Forma A e, em vez disso, é caracterizado por um padrão de XRPD de "halo" geral. Particularmente, a Forma B não cristalina situa-se na categoria de sólidos "amorfo em raio X" porque seu padrão de XRPD exibe três ou menos halos de difração primários. Dentro dessa categoria, a Forma B é um material "vítreo".

[000152] A Forma A e a Forma B de CDDO-Me são prontamente preparadas a partir de uma variedade de soluções do composto. Por

exemplo, a Forma B pode ser preparada por evaporação rápida ou evaporação lenta em MTBE, THF, tolueno ou acetato de etila. A Forma A pode ser preparada de diversos modos, incluindo por meio da evaporação rápida, evaporação lenta ou resfriamento lento de uma solução de CDDO-Me em etanol ou metanol. As preparações de CDDO-Me em acetona podem produzir ou a Forma A, com o uso de evaporação rápida, ou a Forma B, com o uso de evaporação lenta.

[000153] Vários meios de caracterização podem ser usados em conjunto para distinguir a Forma A e a Forma B de CDDO-Me uma da outra e de outras formas de CDDO-Me. As técnicas ilustrativas adequadas para esse propósito são Ressonância Magnética Nuclear (NMR) de estado sólido, difração de raios X por pó (comparar as Figuras 1A e B com a Figura 1C), cristalografia de raios X, calorimetria de varredura diferencial (DSC), sorção/dessorção de vapor dinâmica (DVS), análise de Karl Fischer (KF), microscopia de estado quente, calorimetria de varredura diferencial modulada, FT-IR e espectroscopia de Raman. Particularmente, a análise dos dados de XRPD e DSC pode distinguir a Forma A, a Forma B e uma forma de hemibenzenato de CDDO-Me. Consulte, a Publicação de Pedido de Patente nº U.S. 2009/0048204, que é incorporada a título de referência no presente documento em sua totalidade.

[000154] Os detalhes adicionais relacionados às formas polimórficas adicionais de CDDO-Me são descritos na Publicação de Pedido de Patente nº U.S. 2009/0048204, Publicação PCT WO 2009/023232 e Publicação PCT WO 2010/093944, que são todas incorporadas no presente documento a título de referência em suas totalidades.

[000155] As formulações específicas não limitantes dos compostos revelados no presente documento incluem dispersões de polímero CDDO-Me. Consulte, por exemplo, a Publicação PCT WO 2010/093944, que é incorporada no presente documento a título de

referência em sua totalidade. Algumas das formulações relatadas no presente documento exibem biodisponibilidade maior do que as formulações de Forma A micronizada ou Forma A nanocristalina. Adicionalmente, as formulações com base em dispersão de polímero demonstram adicionalmente melhoras surpreendentes na biodisponibilidade oral relativa às formulações de Forma B micronizadas. Por exemplo, o copolímero de ácido metacrílico, Tipo C e as formulações de HPMC-P mostraram a maior biodisponibilidade nos macacos em questão.

[000156] Os compostos empregados nos métodos da invenção podem também existir em forma de profármaco. Já que os profármacos intensificam as inúmeras qualidades desejáveis dos farmacêuticos, por exemplo, a solubilidade, biodisponibilidade, fabricação, etc., os compostos empregados em alguns métodos da invenção podem, se desejado, se entregues em forma de profármaco. Assim, a invenção contempla profármacos dos compostos da presente invenção assim como os métodos para entregar profármacos. Os profármacos dos compostos empregados na invenção podem ser preparados modificando-se os grupos funcionais presentes no composto de modo que as modificações sejam clivadas, ou na manipulação de rotina ou in vivo, ao composto progenitor. Consequentemente, os profármacos incluem, por exemplo, os compostos descritos no presente documento em que um grupo hidróxi, amino ou carbóxi é ligado a qualquer grupo que, quando o profármaco é administrado a um sujeito, cliva para formar um hidróxi, amino ou ácido carboxílico, respectivamente.

[000157] Deve ser reconhecido que o ânion ou cátion particular que formam uma parte de qualquer sal dessa invenção não é crítico, enquanto o sal, como um inteiro, for farmacologicamente aceitável. Os exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis e seus métodos de

preparação e uso são apresentados em Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002), que é incorporado no presente documento a título de referência.

[000158] Os compostos empregados nos métodos da invenção podem também ter a vantagem de que os mesmos podem ser mais eficazes do que, ser menos tóxicos do que, ter ação mais duradoura do que, ser mais potentes do que, produzir menos efeitos colaterais do que, ser mais facilmente absorvidos do que, ter um perfil farmacocinético melhor (por exemplo, biodisponibilidade oral maior e/ou menor liberação) do que e/ou ter outras propriedades farmacológicas, físicas ou químicas úteis em relação aos compostos conhecidos na técnica anterior para o uso nas indicações relatadas no presente documento.

[000159] PAH é uma doença substancialmente diferente da hipertensão sistêmica. PAH é caracterizada por pressões ventricular direita e arterial pulmonar altas devido à resistência vascular pulmonar aumentada; a hipertensão sistêmica é caracterizada pela pressão elevada na circulação sistêmica. Tipicamente, os pacientes com PAH não têm hipertensão sistêmica.

[000160] Os sintomas da PAH são bem conhecidos. Além disso, os modelos de animal dessas condições podem ser usados para otimizar as dosagens (consulte, Bauer et al, 2001, que é incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade). O profissional versado terá a capacidade de determinar as dosagens ideais sem experimentação indevida.

[000161] O fato de um fármaco poder ser eficaz como um tratamento para a hipertensão sistêmica não significa que o mesmo também será eficaz para tratar PAH. Por exemplo, um fármaco vasodilatador que é eficaz para tratar a hipertensão sistêmica, tal como Captopril inibidor de ACE, pode piorar a hipertensão arterial pulmonar e falência RV em

pacientes com PAH. Evidências para os efeitos prejudiciais potenciais dos fármacos usados para tratar hipertensão sistêmica em PAH são dadas por Packer (1985), que é incorporado ao presente documento a título de referência. A única exceção conhecida para essa limitação é que aproximadamente 15% a 20% dos pacientes com PAH idiopática respondem a bloqueadores do canal de cálcio, agentes que também podem ser usados para tratar hipertensão sistêmica. Para determinar se um paciente tem PAH assim chamada "reativa" e pode responder à terapia com um bloqueador do canal de cálcio, a avaliação diagnóstica de PAH inclui uma cateterização arterial pulmonar e estímulo agudo com adenosina, prostaciclina ou óxido nítrico inalado. Se o paciente tiver uma redução maior do que 10 mmHg na pressão arterial pulmonar média e a pressão arterial pulmonar média diminuir para menor ou igual a 40 mmHg com um desses agentes, então, testes para determinar se o paciente responderá a um bloqueador do canal de cálcio podem ser realizados (Rich et al, 1992; Badesch et al, 2004). Alguns clínicos consideram PAH reativa se houver uma diminuição de 20% ou mais na pressão arterial pulmonar média em resposta à adenosina, prostaciclina ou óxido nítrico inalado. A razão pela qual o teste para vasorreatividade aguda com prostaciclina, adenosina ou óxido nítrico inalado é realizado antes do teste com um bloqueador do canal de cálcio é que alguns pacientes que receberam um bloqueador do canal de cálcio que não mostraram ter anteriormente vasorreatividade aguda morreram (Badesch et al, 2004). Esse algoritmo de tratamento e avaliação complicado enfatiza que os fármacos usados para tratar hipertensão sistêmica não são necessariamente apropriados para pacientes com PAH.

III. HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

[000162] A hipertensão arterial pulmonar é uma doença potencialmente letal caracterizada pela avaliação marcada e

sustentada da pressão arterial pulmonar e por um aumento na resistência vascular pulmonar levando à falência de ventrículo direito (RV) e morte. As abordagens terapêuticas atuais para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar crônica fornecem principalmente alívio sintomático, assim como alguma melhora do prognóstico. Embora postulada para todos os tratamentos, a evidência de efeitos antiproliferativos diretos da maioria das abordagens é inexistente. Adicionalmente, o uso da maioria dos agentes recentemente aplicados é dificultado pelos efeitos colaterais indesejados ou rotas de administração de fármaco inconvenientes. As alterações patológicas das artérias pulmonares incluem lesão endotelial, proliferação e hipercontração de células de músculo liso vasculares (SMCs).

[000163] PAH sem nenhuma causa aparente é chamada de hipertensão pulmonar primária ("PPH"). Recentemente, várias alterações patofisiológicas associadas a esse distúrbio, incluindo vasoconstrição, remodelagem vascular (isto é, proliferação tanto do meio quanto da íntima dos vasos de resistência pulmonares) e trombose in situ foram caracterizadas (por exemplo, DAlonzo et al, 1991; Palevsky et al, 1989; Rubin, 1997; Wagenvoort e Wagenvoort, 1970; Wood, 1958). O debilitamento da homeostase vascular e endotelial é evidenciado a partir de uma síntese reduzida de prostaciclina (PGI₂), produção de tromboxano aumentada, formação diminuída de óxido nítrico e síntese aumentada de endotelina-1 (Giaid e Sal e h, 1995; Xue e Johns, 1995). A concentração de cálcio livre intracelular das células de músculo liso vasculares das artérias pulmonares em PPH foi relatada para ser elevada.

[000164] A hipertensão arterial pulmonar (PAH) é definida como doença vascular pulmonar que afeta as arteríolas pulmonares resultando em uma elevação na pressão arterial pulmonar e resistência vascular pulmonar, mas com pressões de preenchimento

de lado esquerdo normais ou suavemente elevadas (McLaughlin e Rich, 2004). PAH é causada por uma constelação de doenças que afetam a vasculatura pulmonar. PAH pode ser causada por ou associada a distúrbios vasculares de colágeno, tais como esclerose sistêmica (esclerodermia), doença cardíaca congênita não corrigida, doença hepática, hipertensão de portal, infecção por HIV, Hepatite C, determinadas toxinas, esplenectomia, telangiectasia hemorrágica hereditária e anormalidades genéticas primárias. Particularmente, uma mutação no receptor de proteína morfogenética óssea tipo 2 (um receptor de T_gF- β) foi identificada como uma causa de hipertensão pulmonar primária familiar (PPH) (Lane et al, 2000; Deng et al, 2000). Estima-se que 6% dos casos de PPH são familiares, e que o resto é "esporádico". A incidência de PPH é estimada a ser aproximadamente 1 caso por 1 milhão de pessoas. As causas secundárias de PAH têm uma incidência muito maior. A assinatura patológica de PAH é a lesão plexiforme do pulmão, que consiste na proliferação de células endoteliais obliterativa e hipertrofia de células de músculo liso vasculares em pequenas arteríolas pulmonares pré-capilares. PAH é uma doença progressiva associada à uma alta mortalidade. Os pacientes com PAH podem desenvolver falência de ventrículo direito (RV), a extensão da qual prevê o resultado (McLaughlin et al, 2002).

[000165] A avaliação e o diagnóstico da PAH é revisada por McLaughlin e Rich (2004) e McGoon et al. (2004): Um histórico clínico, tal como os sintomas de falta de ar, um histórico familiar de PAH, presença dos fatores de risco e achados no exame clínico, raio X do tórax e eletrocardiograma podem levar à suspeita de PAH. A próxima etapa na avaliação incluirá usualmente um ecocardiograma. O ecocardiograma pode ser usado para estimar a pressão arterial pulmonar a partir da análise de Doppler do jato de regurgitação tricúspide. O ecocardiograma pode também ser usado para avaliar a

função dos ventrículos direito e esquerdo e a presença de doença cardíaca valvular, tal como estenose mitral e estenose aórtica. O ecocardiograma pode também ser útil no diagnóstico da doença cardíaca congênita, tal como um defeito de septo atrial não corrigido ou persistência do canal arterial. As revelações no ecocardiograma consistentes com um diagnóstico de PAH incluiriam: 1) evidência de Doppler para pressão arterial pulmonar elevada; 2) alargamento atrial direito; 3) alargamento ventricular direito e/ou hipertrofia; 4) ausência de estenose mitral, estenose pulmonar e estenose aórtica; 5) ventrículo esquerdo de tamanho normal ou pequeno; 6) preservação relativa da função ventricular normal. Para confirmar o diagnóstico de PAH, uma cateterização cardíaca para medir diretamente as pressões no lado direito do coração e na vasculatura pulmonar é obrigatória. Uma medição precisa da pressão de oclusão capilar pulmonar (PCWP), que gera uma estimativa precisa da pressão diastólica final arterial esquerda e ventricular esquerda, é também exigida. Se uma PCWP precisa não puder ser obtida, então, a medição direta da pressão diastólica final LV por cateterização de coração esquerda é aconselhada. Por definição, os pacientes com PAH devem ter uma PCWP baixa ou normal. Entretanto, nos últimos estágios de PAH, a PCWP pode se tornar elevada de alguma maneira embora usualmente não maior do que 16 mmHg (McLaughlin e Rich, 2004; McGoon et al, 2004). O limite máximo de normal para pressão arterial pulmonar média em um humano adulto é 19 mmHg. Uma definição comumente usada de pressão arterial pulmonar média é um terço do valor da pressão arterial pulmonar sistólica mais dois terços da pressão arterial pulmonar diastólica. A PAH severa pode ser definida como uma pressão arterial pulmonar média maior ou igual a 25 mmHg com uma PCWP menor ou igual a 15 a 16 mmHg e uma resistência vascular pulmonar (PVR) maior ou igual a 240 dinas segundo/cm⁵. A resistência

vascular pulmonar é definida como a pressão arterial pulmonar média menos a PCWP dividida pela emissão cardíaca. Essa razão é multiplicada por 80 para expressar o resultado em dina segundo/cm⁵. A PVR pode também ser expressa em milímetros de Hg por minuto, que é referido como Unidades Wood. A PVR em um adulto normal é 67 ± 23 dinas segundo/cm⁵ ou 1 Unidade Wood (McLaughlin e Rich, 2004; McGoon et al, 2004; Galie et al, 2005). Os testes clínicos para testar a eficácia dos fármacos para PAH, pacientes com doença miocárdica de lado esquerdo ou doença cardíaca valvular são tipicamente excluídos (Galie et al, 2005).

[000166] A situação da hipertensão arterial pulmonar pode ser avaliada em pacientes de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (WHO) (modificada após a Classificação Funcional da Associação de Nova York) conforme detalhado abaixo:

[000167] Classe I- Pacientes com hipertensão pulmonar, mas sem limitação resultante de atividade física. Atividade física comum não causa dispneia ou fadiga indevida, dor no peito ou quase síncope.

[000168] Classe II- Pacientes com hipertensão pulmonar resultando em leve limitação da atividade física. Eles estão confortáveis em repouso. A atividade física comum causa dispneia ou fadiga indevida, dor no peito ou quase síncope.

[000169] Classe III- Pacientes com hipertensão pulmonar resultando em limitação marcada da atividade física. Eles estão confortáveis em repouso. Atividade menos do que comum causa dispneia ou fadiga indevida, dor no peito ou quase síncope.

[000170] Classe IV- Pacientes com hipertensão pulmonar com incapacidade de executar qualquer atividade física sem sintomas. Esses pacientes manifestam sinais de insuficiência cardíaca direita. Dispneia e/ou fadiga podem estar presentes mesmo em repouso. O desconforto é aumentado por qualquer atividade física.

[000171] Ao mesmo tempo, a única terapia a longo prazo eficaz para PAH em conjunto com a terapia anticoagulante foi a administração intravenosa contínua de prostaciclina, também conhecida como epoprostenol (PGI_2) (Barst et al, 1996; McLaughlin et al, 1998). Posteriormente, o antagonista de receptor de endotelina não seletivo, bosentan, mostrou eficácia para o tratamento de PAH (Rubin et al, 2002). Como o primeiro agente oralmente biodisponível com eficácia no tratamento de PAH, bosentan representou um avanço significativo. Entretanto, a principal categoria terapêutica atual para PAH é o tratamento com um antagonista de receptor de endotelina tipo A seletivo (Galie et al, 2005; Langleben et al, 2004). Os inibidores de fosfodiesterase tipo V (PDE-V), incluindo sildenafil e tadalafil, foram aprovados para o tratamento de PAH (Lee et al, 2005; Kataoka et al, 2005). A inibição de PDE-V resulta em um aumento em GMP cíclico, que leva à vasodilatação da vasculatura pulmonar. Treprostinil, um análogo de PGL, pode ser administrado subcutaneamente a pacientes com PAH apropriadamente selecionados (Oudiz et al, 2004; Vachieri e Naeije, 2004). Adicionalmente, Iloprost, outro análogo de prostaciclina, pode ser administrado em forma nebulizada por inalação direta (Galie et al, 2002). Riociguat, um estimulador de guanilato ciclase solúvel (sGC), é também aprovado para o tratamento de PAH. Esses agentes são usados para tratar PAH de múltiplas etiologias, incluindo PAH associada à ou causada por PAH familiar (hipertensão pulmonar primária ou PPH), PAH idiopática, esclerodermia, doença mista do tecido conjuntivo, lúpus eritematoso sistêmico, infecção por HIV, toxinas, tais como fentermina/fenfluramina, doença cardíaca congênita, Hepatite C, cirrose hepática, hipertensão arterial pulmonar tromboembólica crônica (distal ou inoperável), telangiectasia hemorrágica hereditária e esplenectomia. Todos os agentes aprovados para PAH são essencialmente vasodilatadores em efeito.

Consequentemente, os mesmos abordam apenas uma porção da patologia geral de PAH. Sem ater-se à teoria, os compostos da invenção, em contraste, documentaram efeitos anti-inflamatórios e antiproliferativos adicionalmente a seis efeitos no tônus vascular, abordando potencialmente a patologia PAH de uma maneira mais abrangente. Adicionalmente, os métodos fornecidos no presente documento podem ser usados para ativar Nrf2 com efeitos positivos na função mitocondrial e abordar, assim, os aspectos metabólicos e energéticos da PAH (Sutendra, 2014; Hayes e Dinkova-Kostova, 2014).

IV. DOENÇA CARDIOVASCULAR

[000172] Os compostos e métodos desta invenção podem ser usados para tratar pacientes com doença cardiovascular. Consulte, o Pedido de Patente nº U.S. 12/352.473, que é incorporado a título de referência no presente documento em sua totalidade. A doença cardiovascular (CV) está dentre as causas mais importantes de mortalidade no mundo inteiro e é a principal causa de morte em muitas nações desenvolvidas. A etiologia da doença CV é complexa, mas a maioria das causas é relacionada ao suprimento de sangue inadequado ou completamente interrompido a um órgão ou tecido crítico. Frequentemente, tal afecção surge a partir da ruptura de uma ou mais placas ateroscleróticas, o que leva à formação de um trombo que bloqueia o fluxo em um vaso crítico. Tal trombose é a causa principal de ataques cardíacos, nos quais uma ou mais das artérias coronárias são bloqueadas e o fluxo sanguíneo para o próprio coração é interrompido. A isquemia resultante é altamente danosa ao tecido cardíaco, tanto a partir da falta de oxigênio durante o evento isquêmico quanto a partir da formação excessiva de radicais livres após o fluxo sanguíneo ser restaurado (um fenômeno conhecido como lesão de reperfusão de isquemia). Dano similar ocorre ao cérebro durante um

derrame trombótico, quando uma artéria cerebral ou outro vaso principal é bloqueado pela trombose. Os derrames hemorrágicos, em contraste, envolvem a ruptura de um vaso sanguíneo e o sangramento para o tecido cerebral circundante. Isso cria estresse oxidativo na área imediata da hemorragia, devido à presença de grandes quantidades de heme livre e outras espécies reativas, e isquemia em outras partes do cérebro devido ao fluxo sanguíneo comprometido. Hemorragia subaracnoide, que é frequentemente acompanhada por vasoespasma cerebral, também causa isquemia/lesão de reperfusão no cérebro.

[000173] Alternativamente, a aterosclerose pode ser tão extensiva em vasos sanguíneos críticos que a estenose (estreitamento das artérias) se desenvolve e o fluxo sanguíneo para órgãos críticos (incluindo o coração) é cronicamente insuficiente. Tal isquemia crônica pode levar ao dano de órgão final de muitos tipos, incluindo a hipertrofia cardíaca associada à insuficiência cardíaca congestiva.

[000174] A aterosclerose, o defeito subjacente que leva a muitas formas de doença cardiovascular, ocorre quando um defeito físico ou lesão ao revestimento (endotélio) de uma artéria dispara uma resposta inflamatória envolvendo a proliferação de células musculares lisas vasculares e a infiltração de leucócitos na área afetada. Ultimamente, uma lesão complicada conhecida como placa aterosclerótica pode se formar, composta das células mencionadas acima combinadas com depósitos de lipoproteínas que têm colesterol e outros materiais (por exemplo, Hansson et al, 2006).

[000175] Um estudo revelou que RTA dH404 diminuiu a aterosclerose associada à diabetes. Nesse estudo, um modelo animal foi usado em conjunto com RTA dH404 como um substituto para RTA 402. Especificamente, o tratamento com RTA dH404, de uma maneira dependente de dose inversa, revelou reduzir a placa nas regiões de arco, torácica e abdominal da aorta assim como a

deposição de lesão atenuada dentro do seio aórtico (Tarn et al, 2014, incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade).

[000176] Os tratamentos farmacêuticos para doença cardiovascular incluem tratamentos preventivos, tais como o uso de fármacos destinados a diminuir a pressão sanguínea ou os níveis circulatórios de colesterol e lipoproteínas, assim como tratamentos projetados para reduzir as tendências aderentes de plaquetas e outras células sanguíneas (reduzindo, assim, a taxa de progressão de placa e o risco de formação de trombo). Mais recentemente, fármacos, tal como estreptoquinase e ativador de plasminogênio de tecido, têm sido introduzidos e são usados para dissolver o trombo e restaurar o fluxo sanguíneo. Os tratamentos cirúrgicos incluem enxerto de desvio da artéria coronária para criar um suprimento de sangue alternativo, angioplastia com balão para comprimir o tecido de placa e aumentar o diâmetro do lúmen arterial e endarterectomia da carótida para remover o tecido de placa na artéria carótida. Tais tratamentos, especialmente a angioplastia com balão, podem ser acompanhados pelo uso de stents, tubos de malha expansível projetados para sustentar as paredes da artéria na área afetada e manter o vaso aberto. Recentemente, o uso de stents de eluição de fármaco tornou-se comum a fim de prevenir reestenose pós-cirúrgica (novo estreitamento da artéria) na área afetada. Esses dispositivos são stents de fio revestidos com uma matriz polimérica biocompatível contendo um fármaco que inibe a proliferação celular (por exemplo, paclitaxel ou rapamicina). O polímero permite uma liberação localizada e lenta do fármaco na área afetada com exposição mínima de tecidos não alvo. A despeito dos benefícios significativos oferecidos por tais tratamentos, a mortalidade relacionada à doença cardiovascular permanece alta e permanecem as necessidades não atendidas no tratamento de doença

cardiovascular.

[000177] Conforme notado acima, a indução de HO-1 mostrou ser benéfica em uma variedade de modelos de doença cardiovascular, e níveis baixos de expressão de HO-1 foram clinicamente correlacionados com o risco elevado de doença CV. Os métodos da invenção, portanto, podem ser usados para tratar ou prevenir uma variedades de distúrbios cardiovasculares incluindo, porém, sem limitação, aterosclerose, hipertensão, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca crônica, derrame, hemorragia subaracnoide e reestenose.

V. FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E ROTAS DE ADMINISTRAÇÃO

[000178] A administração dos compostos da presente invenção a um paciente seguirá protocolos gerais para a administração de farmacêuticos, levando em consideração a toxicidade, se houver, do fármaco. Espera-se que os ciclos de tratamento sejam repetidos conforme necessário.

[000179] Os compostos da presente invenção podem ser administrados por uma variedade de métodos, por exemplo, oralmente ou por injeção (por exemplo, subcutânea, intravenosa, intraperitoneal, etc.). Dependendo da rota de administração, os compostos ativos podem ser revestidos por um material para proteger o composto da ação de ácidos e outras condições naturais que podem inativar o composto. Os mesmos podem também ser administrados por perfusão/infusão contínua de uma doença ou local de ferida. Os exemplos específicos de formulações, incluindo uma dispersão à base de polímero de CDDO-Me que mostrou biodisponibilidade oral melhorada, são fornecidos no Pedido nº U.S. 12/191.176, que é incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade. Será reconhecido por aqueles versados na técnica que

outros métodos de fabricação podem ser usados para produzir dispersões da presente invenção com propriedades e utilidade equivalentes (consulte Repka et al, 2002 e as referências citadas no mesmo). Tais métodos alternativos incluem, porém, sem limitação, evaporação de solvente, extrusão, tal como extrusão por fusão quente e outras técnicas.

[000180] Para administrar o composto terapêutico por uma administração diferente de parental, pode ser necessário revestir o composto com ou coadministrar o composto com um material para impedir sua inativação. Por exemplo, o composto terapêutico pode ser administrado a um paciente em um veículo apropriado, por exemplo, lipossomas ou um diluente. Os diluentes farmacêuticamente aceitáveis incluem soluções de tampão aquosas e salinas. Os lipossomas incluem emulsões de água em óleo em água CGF assim como lipossomas convencionais (Strejan et al, 1984).

[000181] O composto terapêutico pode também ser administrado por via parental, intraperitoneal, intraespinhal ou intracerebral. As dispersões podem ser preparadas em, por exemplo, glicerol, polietileno glicóis líquidos, misturas dos mesmos e em óleos. Sob condições comuns de armazenamento e uso, essas preparações podem conter um conservante para impedir o crescimento de micro-organismos.

[000182] As composições farmacêuticas adequadas para o uso injetável incluem soluções aquosas estéreis (quando solúveis em água) ou dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções injetáveis estéreis ou dispersão. Em todos os casos, a composição deve ser estéril e deve ser fluida na medida em que exista uma fácil seringabilidade. A mesma deve ser estável sob as condições de fabricação e armazenamento e deve ser protegida contra a ação contaminante de micro-organismos tais como bactérias e fungos. O

veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão que contém, por exemplo, água, etanol, poliol (tal como, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido e similares), misturas adequadas dos mesmos e óleos vegetais. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula exigido no caso de dispersão e pelo uso de tensoativos. A prevenção da ação de micro-organismos pode ser alcançada por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal e similares. Em muitos casos, será preferencial incluir os agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, cloreto de sódio ou poliálcoois tais como manitol e sorbitol na composição. A absorção prolongada das composições injetáveis pode ser causada incluindo-se na composição um agente que atrasa a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio ou gelatina.

[000183] Soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas pela incorporação do composto terapêutico na quantidade exigida em um solvente adequado com um ou uma combinação de ingredientes enumerados acima, conforme necessário, seguido de esterilização por filtração. Em geral, as dispersões são preparadas pela incorporação do composto terapêutico em um veículo estéril que contém um meio de dispersão básico e os outros ingredientes necessários daqueles enumerados acima. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos preferenciais de preparação são secagem a vácuo e secagem por congelamento que rende um pó do ingrediente ativo (isto é, o composto terapêutico) mais qualquer ingrediente desejado adicional de uma solução anteriormente filtrada estéril do mesmo.

[000184] O composto terapêutico pode ser oralmente administrado, por exemplo, com um diluente inerte ou um veículo assimilável. O

composto terapêutico e outros ingredientes podem também ser envoltos em uma cápsula de gelatina de invólucro duro ou mole, comprimidos em comprimidos ou incorporados diretamente na dieta do indivíduo. Para a administração terapêutica oral, o composto terapêutico pode ser incorporado com excipientes e usados na forma de comprimidos ingeríveis, comprimidos bucais, trociscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, pastilhas e similares. A porcentagem do composto terapêutico nas composições e preparações pode, obviamente, ser variada. A quantidade do composto terapêutico em tais composições terapeuticamente úteis é tal que uma dosagem será obtida.

[000185] É de grande benefício formular composições parenterais em forma de unidade de dosagem para facilitar a administração e uniformidade da dosagem. A forma unitária de dosagem conforme usada no presente documento refere-se a unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias para os indivíduos a serem tratados; cada unidade contendo uma quantidade predeterminada do composto terapêutico calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação ao veículo farmacêutico exigido. A especificação das formas de unidade de dosagem da invenção são ditadas por e diretamente dependentes das (a) características exclusivas do composto terapêutico e do efeito terapêutico particular a ser alcançado, e (b) limitações inerentes da técnica de compor tal composto terapêutico para o tratamento de uma afecção selecionada em um paciente.

[000186] O composto terapêutico pode também ser administrado topicamente à pele, olho ou mucosa. Alternativamente, se a entrega local aos pulmões for desejada, o composto terapêutico pode ser administrado por inalação em uma formulação de pó seco ou aerossol.

[000187] O composto terapêutico pode ser formulado em uma matriz

biocompatível para o uso em um stent de eluição de fármaco.

[000188] A quantidade de dosagem real de um composto da presente invenção ou composição que compreende um composto da presente invenção administrada a um indivíduo pode ser determinada por fatores físicos e fisiológicos tais como idade, sexo, peso corporal, severidade da afecção, o tipo de doença sendo tratada, intervenções terapêuticas anteriores ou concomitantes, idiopatia do indivíduo e rota de administração. Esses fatores podem ser determinados por um versado na técnica. O profissional responsável pela administração determinará tipicamente a concentração de ingrediente(s) ativo(s) em uma composição e dose(s) apropriada(s) para o indivíduo. A dosagem pode ser ajustada pelo médico individual no evento de qualquer complicação.

[000189] Em algumas modalidades, a quantidade farmacologicamente eficaz é uma dose diária de cerca de 0,1 mg a cerca de 500 mg do composto. Em algumas variações, a dose diária é de cerca de 1 mg a cerca de 300 mg do composto. Em algumas variações, a dose diária é de cerca de 10 mg a cerca de 200 mg do composto. Em algumas variações, a dose diária é cerca de 25 mg do composto. Em outras variações, a dose diária é cerca de 75 mg do composto. Em ainda outras variações, a dose diária é cerca de 150 mg do composto. Em variações adicionais, a dose diária é de cerca de 0,1 mg a cerca de 30 mg do composto. Em algumas variações, a dose diária é de cerca de 0,5 mg a cerca de 20 mg do composto. Em algumas variações, a dose diária é de cerca de 1 mg a cerca de 15 mg do composto. Em algumas variações, a dose diária é de cerca de 1 mg a cerca de 10 mg do composto. Em algumas variações, a dose diária é de cerca de 1 mg a cerca de 5 mg do composto.

[000190] Em algumas modalidades, a quantidade farmacologicamente eficaz é uma dose diária de 0,01 a 25 mg de composto por kg de peso

corporal. Em algumas variações, a dose diária é 0,05 a 20 mg de composto por kg de peso corporal. Em algumas variações, a dose diária é 0,1 a 10 mg de composto por kg de peso corporal. Em algumas variações, a dose diária é 0,1 a 5 mg de composto por kg de peso corporal. Em algumas variações, a dose diária é 0,1 a 2,5 mg de composto por kg de peso corporal.

[000191] Em algumas modalidades, a quantidade farmacologicamente eficaz é uma dose diária de 0,1 a 1000 mg de composto por kg de peso corporal. Em algumas variações, a dose diária é 0,15 a 20 mg de composto por kg de peso corporal. Em algumas variações, a dose diária é 0,20 a 10 mg de composto por kg de peso corporal. Em algumas variações, a dose diária é 0,40 a 3 mg de composto por kg de peso corporal. Em algumas variações, a dose diária é 0,50 a 9 mg de composto por kg de peso corporal. Em algumas variações, a dose diária é 0,60 a 8 mg de composto por kg de peso corporal. Em algumas variações, a dose diária é 0,70 a 7 mg de composto por kg de peso corporal. Em algumas variações, a dose diária é 0,80 a 6 mg de composto por kg de peso corporal. Em algumas variações, a dose diária é 0,90 a 5 mg de composto por kg de peso corporal. Em algumas variações, a dose diária é de cerca de 1 mg a cerca de 5 mg de composto por kg de peso corporal.

[000192] Uma quantidade eficaz variará tipicamente de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 1.000 mg/kg, de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 750 mg/kg, de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 500 mg/kg, de cerca de 0,2 mg/kg a cerca de 250 mg/kg, de cerca de 0,3 mg/kg a cerca de 150 mg/kg, de cerca de 0,3 mg/kg a cerca de 100 mg/kg, de cerca de 0,4 mg/kg a cerca de 75 mg/kg, de cerca de 0,5 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, de cerca de 0,6 mg/kg a cerca de 30 mg/kg, de cerca de 0,7 mg/kg a cerca de 25 mg/kg, de cerca de 0,8 mg/kg a cerca de 15 mg/kg, de cerca de 0,9 mg/kg a cerca de 10 mg/kg, de cerca de 1

mg/kg a cerca de 5 mg/kg, de cerca de 100 mg/kg a cerca de 500 mg/kg, de cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 250 mg/kg ou de cerca de 10,0 mg/kg a cerca de 150 mg/kg, em uma ou mais administração em dose diárias, por um ou diversos dias (dependendo, obviamente, do modo de administração e dos fatores discutidos acima). Outras faixas de dose adequadas incluem 1 mg a 10.000 mg por dia, 100 mg a 10.000 mg por dia, 500 mg a 10.000 mg por dia e 500 mg a 1.000 mg por dia. Em algumas modalidades particulares, a quantidade é menos do que 10.000 mg por dia com uma faixa, por exemplo, de 750 mg a 9.000 mg por dia.

[000193] A quantidade eficaz pode ser menos do que 1 mg/kg/dia, menos do que 500 mg/kg/dia, menos do que 250 mg/kg/dia, menos do que 100 mg/kg/dia, menos do que 50 mg/kg/dia, menos do que 25 mg/kg/dia, menos do que 10 mg/kg/dia ou menos do que 5 mg/kg/dia. A mesma pode estar alternativamente na faixa de 1 mg/kg/dia a 200 mg/kg/dia. Por exemplo, em relação ao tratamento de pacientes diabéticos, a dosagem unitária pode ser uma quantidade que reduz a glicose no sangue por pelo menos 40% em comparação a um indivíduo não tratado. Em outra modalidade, a dosagem unitária é uma quantidade que reduz a glicose no sangue a um nível que está dentro de $\pm 10\%$ do nível de glicose no sangue de um indivíduo não diabético.

[000194] Em outros exemplos não limitantes, uma dose pode também compreender de cerca de 1 micrograma/kg/peso corporal, cerca de 5 microgramas/kg/peso corporal, cerca de 10 microgramas/kg/peso corporal, cerca de 50 microgramas/kg/peso corporal, cerca de 100 microgramas/kg/peso corporal, cerca de 200 microgramas/kg/peso corporal, cerca de 350 microgramas/kg/peso corporal, cerca de 500 microgramas/kg/peso corporal, cerca de 1 miligrama/kg/peso corporal, cerca de 5 miligramas/kg/peso corporal, cerca de 10 miligramas/kg/peso corporal, cerca de 50

miligramas/kg/peso corporal, cerca de 100 miligramas/kg/peso corporal, cerca de 200 miligramas/kg/peso corporal, cerca de 350 miligramas/kg/peso corporal, cerca de 500 miligramas/kg/peso corporal, a cerca de 1.000 mg/kg/peso corporal ou mais por administração e qualquer faixa derivável nos mesmos. Em exemplos não limitantes de uma faixa derivável dos números listados no presente documento, uma faixa de cerca de 1 mg/kg/peso corporal a cerca de 5 mg/kg/peso corporal, uma faixa de cerca de 5 mg/kg/peso corporal a cerca de 100 mg/kg/peso corporal, cerca de 5 micrograma/kg/peso corporal a cerca de 500 miligramas/kg/peso corporal, etc. podem ser administradas, com base nos números descritos acima.

[000195] Em determinadas modalidades, uma composição farmacêutica da presente invenção pode compreender, por exemplo, pelo menos cerca de 0,1% de um composto da presente invenção. Em outras modalidades, o composto da presente invenção pode compreender entre cerca de 2% a cerca de 75% do peso da unidade ou entre cerca de 25% a cerca de 60%, por exemplo, e qualquer faixa derivável nos mesmos.

[000196] Doses únicas ou múltiplas dos agentes são contempladas. Os intervalos de tempo desejados para a entrega de múltiplas doses podem ser determinados por uma pessoa de habilidade comum na técnica empregando não mais do que a experimentação de rotina. Como um exemplo, duas doses diárias podem ser administradas a indivíduos em intervalos de aproximadamente 12 horas. Em algumas modalidades, o agente é administrado uma vez por dia.

[000197] O agente(s) pode ser administrado em uma programação de rotina. Conforme usado no presente documento, uma programação de rotina refere-se a um período de tempo designado predeterminado. A programação de rotina pode abranger períodos de tempo que são

idênticos ou que se diferem na extensão, contanto que a programação seja predeterminada. Por exemplo, a programação de rotina pode envolver a administração duas vezes por dia, todo dia, a cada dois dias, a cada três dias, a cada quatro dias, a cada cinco dias, a cada seis dias, uma base semanal, uma base mensal ou qualquer número definido de dias ou semanas entre os mesmos. Alternativamente, a programação de rotina predeterminada pode envolver a administração em uma base de duas vezes por dia para a primeira semana, seguida por uma base diária por diversos meses, etc. Em outras modalidades, a invenção fornece que o(s) agente(s) pode(m) ser tomado(s) oralmente e que a temporização do(s) qual(is) é dependente da ingestão de alimentos ou não. Assim, por exemplo, o agente pode ser tomado a cada manhã e/ou a cada tarde, independentemente de quando o sujeito comeu ou comerá.

[000198] As formulações específicas não limitantes incluem dispersões de polímero de CDDO-Me (consulte o Pedido nº U.S. 12/191.176, depositado em 13 de agosto de 2008, que é incorporado no presente documento a título de referência). Algumas das formulações relatadas no presente documento exibiram biodisponibilidade maior do que as formulações de Forma A micronizada ou Forma A nanocristalina. Adicionalmente, as formulações com base em dispersão de polímero demonstraram adicionalmente melhoras surpreendentes na biodisponibilidade oral relativa às formulações de Forma B micronizadas. Por exemplo, o copolímero de ácido metacrílico, Tipo C e as formulações de HPMC-P mostraram a maior biodisponibilidade nos macacos em questão.

VI. TERAPIA DE COMBINAÇÃO

[000199] Adicionalmente a serem usados como monoterapia, os compostos da presente invenção podem também encontrar uso em terapias de combinação. A terapia de combinação eficaz pode ser

alcançada com uma única composição ou formulação farmacológica que inclui ambos os agentes ou com duas composições ou formulações distintas, administradas ao mesmo tempo, em que uma composição inclui um composto desta invenção e a outra inclui o(s) segundo(s) agente(s). Alternativamente, a terapia pode preceder ou seguir o outro tratamento com agente por intervalos na faixa de minutos a meses.

[000200] Várias combinações podem ser empregadas, tal como quando um composto da presente invenção é "A", e "B" representa um agente secundário, os exemplos não limitantes das quais são descritos abaixo:

A/B/A	B/A/B	B/B/A	A/A/B	A/B/B	B/A/A	A/B/B/B	B/A/B/B
B/B/B/A	B/B/A/B	A/A/B/B	A/B/A/B		A/B/B/A		B/B/A/A
B/A/B/A	B/A/A/B	A/A/A/B	B/A/A/A		A/B/A/A		A/A/B/A

[000201] Contempla-se que outros agentes anti-inflamatórios podem ser usados em conjunto com os tratamentos da invenção atual. Por exemplo, outros inibidores de COX podem ser usados, incluindo ácidos arilcarboxílicos (ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, diflunisal, trissalicilato de magnésio e colina, salicilato, benorilato, ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico e ácido triflúmico), ácidos arilalcanoicos (diclofenaco, fenclofenaco, alclofenaco, fentiazaco, ibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufeno, suprofeno, indoprofeno, ácido tiaprofênico, benoxaprofeno, pirprofeno, tolmetina, zomepiraco, clopinaco, indometacina e sulindaco) e ácidos enólicos (fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona, feprazona, piroxicam e isoxicam). Consulte também a Patente nº U.S. 6.025.395, que é incorporada no presente documento a título de referência.

[000202] Os tratamentos aprovados pela FDA para hipertensão pulmonar incluem prostanoides (epoprostenol, iloprost e treprostinila),

antagonistas de receptor de endotelina (bosentano, ambrisentano e macitentan), inibidores de fosfodiesterase-5 (sildenafil e tadalafil) e estimuladores de sGC (riociguat). O uso de qualquer um desses agentes em conjunto com os tratamentos da invenção atual é contemplado. Quando combinados com um composto da invenção atual, tais agentes podem ser administrados na dose aprovada padrão na faixa de doses aprovada padrão ou podem ser administrados a uma dose menor do que o padrão. Ademais, o uso dos agentes de combinação a seguir é contemplado: inibidores de ro-quinase, tais como Y-27632, fasudil e H-1152P; derivados de epoprostenol, tais como prostaciclina, treprostinil, beraprost e iloprost; bloqueadores de serotonina, tal como sarpogrelato; antagonistas de receptor de endotelina, tais como besentano, sitaxsentano, ambrisentano e TBC3711; inibidores de PDE, tais como sildenafil, tadalafil, udenafil e vardenafil; bloqueadores do canal de cálcio, tais como amlodipina, bepridil, clentiazem, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamil, aranidipina, bamidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinnarizina, flunarizina, lidoflazina, lomerizina, benciclano, etafenona e perexilina; inibidores de tirosine quinase, tal como imatinib; óxido nítrico inalado e agentes doadores de óxido nítrico, tal como nitrito inalado; inibidores de I κ B, tal como IMD 1041; agonistas de receptor de prostaciclina, tal como selexipag; estimuladores de hematopoiese, tais como TXA 127 (angiotensina (1-7)), darbepoetina alfa, eritropoetina e epoetina alfa; anticoagulantes e agentes inibidores de plaquetas; e diuréticos.

[000203] Os suplementos alimentares e nutricionais com benefícios relatados para o tratamento ou prevenção de Parkinson, Alzheimer, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, artrite reumatoide,

doença inflamatória do intestino e todas as outras doenças que se acredita que a patogênese envolve a produção excessiva de óxido nítrico (NO) ou prostaglandinas, tais como acetil-L-carnitina, octacosanol, óleo de prímula, vitamina B6, tirosina, fenilalanina, vitamina C, L-dopa ou uma combinação de diversos antioxidantes podem ser usados em conjunto com os compostos da invenção atual.

[000204] Outras terapias secundárias particulares incluem imunossuppressores (para transplantes e RKD relacionada autoimune), fármacos anti-hipertensivos (para RKD relacionada à pressão sanguínea alta, por exemplo, inibidores de enzima de conversão de angiotensina e bloqueadores de receptor de angiotensina), insulina (para RKD diabética), agentes de redução de lipídios/colesterol (por exemplo, inibidores de HMG-CoA redutase tais como atorvastatina ou sinvastatina), tratamentos para hiperfosfatemia ou hiperparatiroidismo associado à CKD (por exemplo, acetato de sevelamer, cinacalcet), diálise e restrições alimentares (por exemplo, proteína, sal, fluido, potássio, fósforo).

VII. TESTES DE DIAGNÓSTICO

A. MEDIÇÃO DOS NÍVEIS DE PEPTÍDEO NATRIURÉTICO DO TIPO B (BNP)

[000205] O peptídeo natriurético do tipo B (BNP) é um neuro-hormônio de 32 aminoácidos que é sintetizado no miocárdio ventricular e liberado na circulação em resposta à dilatação ventricular e sobrecarga de pressão. As funções de BNP incluem natriurese, vasodilatação, inibição do eixo geométrico de renina-angiotensina-aldosterona e inibição da atividade nervosa simpática. A concentração plasmática de BNP é elevada dentre pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (CHF) e aumenta em proporção ao grau de disfunção ventricular esquerda e severidade dos sintomas de CHF.

[000206] Inúmeros métodos e dispositivos são bem conhecidos pelo

versado na técnica para medir os níveis de BNP em amostras de paciente, incluindo o soro e o plasma. Em relação aos polipeptídeos, tal como BNP, métodos e dispositivos de imunoensaio são frequentemente usados. Consulte, por exemplo, as Patentes nº U.S. 6.143.576; 6.113.855; 6.019.944; 5.985.579; 5.947.124; 5.939.272; 5.922.615; 5.885.527; 5.851.776; 5.824.799; 5.679.526; 5.525.524; e 5.480.792. Esses dispositivos e métodos podem utilizar moléculas identificadas em vários formatos de ensaio de sanduíche, competitivo ou não competitivo para gerar um sinal que é relacionado à presença ou à quantidade de um analito de interesse. Adicionalmente, determinados métodos e dispositivos, tais como biossensores e imunoensaios ópticos, podem ser empregados para determinar a presença ou quantidade de analitos sem a necessidade de uma molécula identificada. Consulte, por exemplo, as Patentes nº U.S. 5.631.170 e 5.955.377. Em um exemplo específico, os níveis de peptídeo natriurético do tipo B (BNP) podem ser determinados pelo(s) método(s) a seguir: imunoensaios de proteína conforme descrito na Publicação de Patente nº US 2011/0201130, que é incorporada a título de referência em sua totalidade no presente documento. Ademais, vários métodos comercialmente disponíveis existem (por exemplo, Rawlins et al, 2005, que é incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade).

B. MEDIÇÃO DE RAZÃO ALBUMINA/CREATININA (ACR)

[000207] Convencionalmente, a proteinúria é diagnosticada por um teste com fita reagente simples. Tradicionalmente, os testes proteicos medidores de nível são quantificados por medição da quantidade total de proteína em um teste de coleta de urina de 24 horas.

[000208] Alternativamente, a concentração de proteína na urina pode ser comparada ao nível de creatinina em uma amostra de urina pontual. Isso é chamado de razão proteína/creatinina (PCR). O

documento UK Chronic Kidney Disease Guidelines (2005; que está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade) determina que a PCR é um teste melhor que a medição de proteína urinária de 24 horas. A proteinúria é definida como uma razão proteína/creatinina maior que 45 mg/mmol (que é equivalente à razão albumina/creatinina de mais de 30 mg/mmol ou aproximadamente 300 mg/g conforme definido por proteinúria de fita reagente de 3+) com níveis muito altos de proteinúria sendo para uma PCR maior que 100 mg/mmol.

[000209] As medições de proteína com fita reagente não devem ser confundidas com a quantidade de proteína detectada em um teste para microalbuminúria, que denota valores para proteína para urina em mg/dia versus valores de fita reagente de proteína na urina que denota valores para proteína em mg/dl. Ou seja, há um nível basal de proteinúria que pode ocorrer abaixo de 30 mg/dia que é considerado não patológico. Valores entre 30 a 300 mg/dia são chamados de microalbuminúria, que é considerada patológica. Os valores lab de proteína na urina para microalbumina de >30 mg/dia correspondem a um nível de detecção dentro da faixa de "residual" a " 1+" de um ensaio de proteína na urina com fita reagente. Portanto, a indicação positiva de qualquer proteína detectada em um ensaio de urina com fita reagente elimina qualquer necessidade de realizar teste de microalbumina na urina já que o limite superior para microalbuminúria já foi excedido.

C. MEDIÇÃO DE TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA (EGFR)

[000210] Diversas formas foram desenvolvidas para estimar os valores de GFR com base nos níveis de creatinina sérica. Um marcador substituto comumente usado para estimativa de depuração de creatinina (eC_{cr}) é a fórmula de Cockcroft-Gault (CG), que, por sua

vez, estima GFR em ml/min. A mesma emprega medições de creatinina sérica e o peso de um paciente para prever a depuração de creatinina. A fórmula, conforme originalmente publicada, é:

$$eCCr = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{massa (em kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (em } \frac{\text{mg}}{\text{dL}})}$$

Essa fórmula considera que o peso seja medido em quilogramas e a creatinina seja medida em mg/dl, conforme é padrão nos EUA. O valor resultante é multiplicado por uma constante de 0,85 se o paciente for uma mulher. Essa fórmula é útil devido ao fato de que os cálculos são simples e podem ser frequentemente realizados sem o auxílio de uma calculadora.

[000211] Quando a creatinina sérica é medida em $\mu\text{mol/l}$, então:

$$eCCr = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{massa (em kg)} \times \text{constante}}{\text{creatinina sérica (em } \frac{\mu\text{mol}}{\text{L}})}$$

em que a Constante é 1,23 para homens e 1,04 para mulheres.

[000212] Um recurso interessante da equação de Cockcroft e Gault é que a mesma mostra quão dependente a estimativa de Co com base na idade. O termo idade é (140 - idade). Isso significa que uma pessoa com 20 anos de idade (140-20 = 120) terá duas vezes a depuração de creatinina de uma pessoa com 80 anos de idade (140-80 = 60) para o mesmo nível de creatinina sérica. A equação CG assume que uma mulher terá uma depuração de creatinina 15% mais baixa que um homem no mesmo nível de creatinina sérica.

[000213] Alternativamente, os valores de eGFR podem ser calculados com o uso da fórmula de Modificação de Dieta em Doença Renal (MDRD). A fórmula com 4 variáveis é conforme segue:

$$eGFR = 175 \times \text{creatinina sérica padronizada}^{-1,154} \times \text{Idade}^{-0,203} \times C$$

em que C é 1,212, se o paciente for um homem negro, 0,899 se o paciente for uma mulher negra, e 0,742 se o paciente for uma mulher não negra. Os valores de creatinina sérica são baseados na

determinação de creatinina rastreável por IDMS (consultar abaixo).

[000214] A doença renal crônica é definida como uma GFR menos que 60 ml/min/1,73 m² que está presente por três ou mais meses.

D. MEDIÇÃO DE PRESSÃO NA ARTÉRIA PULMONAR

[000215] Há dois métodos principais usados para medir as pressões da artéria pulmonar (PA): ecocardiograma transtorácico (TTE) e cateterismo cardíaco direito.

[000216] Um ecocardiograma é uma ultrassonografia do coração; transtorácico significa que a sonda ultrassônica repousa no exterior do peito (ou "tórax"). Nada é inserido no corpo, portanto esse teste é chamado de "não invasivo" e pode ser realizado em uma base ambulatorial. Tanto o ventrículo direito como o início das artérias pulmonares podem ser vistos no TTE. O TTE observa o ventrículo direito conforme o mesmo bombeia o sangue para as artérias pulmonares. Parte do sangue do ventrículo direito, em vez de ir em direção às artérias pulmonares, naturalmente vaza de volta para o átrio direito através da válvula tricúspide. Quando as pressões da PA são mais altas do que deveriam ser, é mais difícil o ventrículo direito bombear sangue adiante e mais do mesmo, portanto, vaza de volta através da válvula tricúspide. O TTE pode medir a quantidade de vazamento (ou regurgitação) e usa a mesma para estimar a pressão da PA. Em alguns pacientes, a PAH é vista somente com exercício. Nesses casos, um TTE poderia ser feito para medir a pressão da PA após um teste de exercício (tal como caminhar em uma esteira).

[000217] Um cateterismo cardíaco direito é um teste mais invasivo que exige a colocação de um monitor de pressão diretamente nas artérias pulmonares. Essa técnica permite a medição direta das pressões sistólica e diastólicas da PA e, assim, frequentemente resulta em medições mais precisas.

E. MEDIÇÃO DE NÍVEIS DE CREATININA SÉRICA

[000218] Um teste de creatinina sérica mede o nível de creatinina no sangue e fornece uma taxa de filtração glomerular estimada. Os valores de creatinina sérica nos testes BEACON e BEAM foram baseados nas determinações de creatinina rastreável por espectrometria de massa de diluição de isótopo (IDMS). Outras metodologias de ensaio de creatinina comumente usadas incluem (1) métodos de picrato alcalino (por exemplo, método de Jaffe [clássico] e métodos de Jaffe compensados [modificados]), (2) métodos enzimáticos, (3) cromatografia líquida de alta eficiência, (4) cromatografia gasosa e (5) cromatografia líquida. O método de IDMS é amplamente considerado como sendo o ensaio mais preciso (Peake e Whiting, 2006, que está incorporado ao presente documento em sua totalidade a título de referência).

F. MEDIÇÃO DE NÍVEIS DE CISTATINA C

[000219] A cistatina C pode ser medida em uma amostra aleatória de soro com o uso de imunoensaios, tal como nefelometria ou turbidimetria intensificada por partícula. Os valores de referência diferem em muitas populações e com o sexo e a idade. Por diferentes estudos, o intervalo de referência médio (conforme definido pelo 5º e 95º percentis) estava entre 0,52 e 0,98 mg/l. Para mulheres, o intervalo de referência médio é 0,52 a 0,90 mg/l com uma média de 0,71 mg/l. Para homens, o intervalo de referência médio é 0,56 a 0,98 mg/l com uma média de 0,77 mg/l. Os valores normais diminuem até o primeiro ano de vida, permanecendo relativamente estável antes de aumentar novamente, especialmente antes dos 50 anos de idade. Os níveis de creatinina aumentam até a puberdade e diferem de acordo com o gênero desse ponto em diante, tornando sua interpretação problemática para pacientes pediátricos.

[000220] Em um estudo grande da Pesquisa Exame de Saúde e Nutrição Nacional nos Estados Unidos (Kotchen et al, 2008), o

intervalo de referência (conforme definido pelo 1º e 99º percentis) foi entre 0,57 e 1,12 mg/l. Esse intervalo foi 0,55 a 1,18 para mulheres e 0,60 a 1,11 para homens. Negros não hispânicos e americanos mexicanos tiveram níveis de cistatina C normais mais baixos. Outros estudos concluíram que, em pacientes com função renal prejudicada, as mulheres tiveram níveis de cistatina C mais baixos e os negros, mais altos, para a mesma GFR. Por exemplo, os valores de corte de cistatina C para doença renal crônica para uma mulher branca com 60 anos de idade poderia ser 1,12 mg/l e 1,27 mg/l em um homem negro (um aumento de 13%). Para os valores de creatinina sérica ajustados com a equação MDRD, esses valores poderiam ser 0,95 mg/dl a 1,46 mg/dl (um aumento de 54%).

G. MEDIÇÃO DE NÍVEIS DE ÁCIDO ÚRICO

[000221] Os níveis séricos de ácido úrico são tipicamente determinados por métodos de química clínica, por exemplo, medição espectrofotométrica, com base na reação de ácido úrico com um reagente específico para formar um produto de reação colorido. Devido ao fato de que a determinação de ácido úrico é um teste de química clínica padrão, diversos produtos estão comercialmente disponíveis para esse propósito.

[000222] No plasma sanguíneo humano, a faixa de referência de ácido úrico é tipicamente 3,4 a 7,2 mg/dl (200 a 430 $\mu\text{mol/l}$) para homens (1 mg/dl = 59,48 $\mu\text{mol/l}$) e 2,4 a 6,1 mg/dl para mulheres (140 a 360 $\mu\text{mol/l}$). No entanto, os resultados do teste de sangue devem ser sempre interpretados com o uso da faixa fornecida pelo laboratório que realizou o teste. Concentrações de ácido úrico no plasma sanguíneo acima e abaixo da faixa normal são conhecidas, respectivamente, como hiperuricemia e hipouricemia. Similarmente, as concentrações de ácido úrico na urina acima e abaixo do normal são conhecidas como hiperuricosuria e hipouricosuria.

H. MEDIÇÃO DE CÉLULAS ENDOTELIAIS EM CIRCULAÇÃO (CEC)

[000223] As CECs foram isoladas do sangue total com o uso de CD 146 Ab (um anticorpo para o antígeno CD 146 que é expresso em células endoteliais e leucócitos). Após o isolamento de CEC, um CD 105 Ab (um anticorpo específico para células endoteliais) conjugado com FITC (isotiocianato de fluoresceína) foi usado para identificar CECs com o uso do sistema CellSearch™. Um conjugado fluorescente de CD45 Ab foi adicionado para manchar os leucócitos, e esses foram, então, removidos por ligação. Para uma visão geral desse método, consultar Blann et al. (2005), que está incorporado ao presente documento em sua totalidade a título de referência. As amostras de CEC foram também avaliadas quanto à presença de iNOS por imunomanchamento.

VIII. DEFINIÇÕES

[000224] Quando usado no contexto de um grupo químico: "hidrogênio" significa -H; "hidróxi" significa -OH; "oxo" significa =O; "carbonil" significa -C(=O)-; "carbóxi" significa -C(=O)OH (também escrito como -COOH ou -CO₂H); "halo" significa, independentemente -F, -Cl, -Br ou -I; "amino" significa -NH₂; "hidróxiamino" significa -NHOH; "nitro" significa -NO₂; imino significa =NH; "ciano" significa -CN; "isocianato" significa -N=C=O; "azido" significa -N₃; em um contexto monovalente, "fosfato" significa -OP(O)(OH)₂ ou uma forma desprotonada do mesmo; em um contexto divalente, "fosfato" significa -OP(O)(OH)O- ou uma forma desprotonada do mesmo; "mercapto" significa -SH; e "tio" significa =S; "sulfonil" significa -S(O)₂-; e "sulfinil" significa -S(O)-.

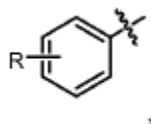
[000225] No contexto de fórmulas químicas, o símbolo "-" significa uma ligação simples, "=" significa uma ligação dupla e "≡" significa ligação tripla. O símbolo " " representa uma ligação opcional da qual, se presente, é simples ou dupla. O símbolo "≡" representa uma

ligação simples ou uma ligação dupla. Desse modo, por exemplo, a

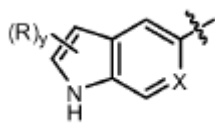
fórmula  inclui , , ,  e . E é entendido que

nenhum átomo de anel forma parte de mais de uma ligação dupla. Adicionalmente, é notado que o símbolo de ligação covalente que conecta um ou dois átomos estereogênicos não indica nenhuma estereoquímica preferida. Em vez disso, cobre todos os estereoisômeros, assim como misturas dos mesmos. O símbolo ""; quando desenhado de modo perpendicular através de uma ligação (por exemplo, 1-CH₃ para metil) indica um ponto de ligação do grupo. É notado que o ponto de ligação é tipicamente apenas identificado nesse maneira para grupos maiores a fim de auxiliar o leitor em identificar de modo não ambíguo um ponto de ligação. O símbolo "" significa uma ligação simples em que o grupo ligado à extremidade espessa da cunha está "fora da página." O símbolo "" significa uma ligação simples em que o grupo ligado à extremidade espessa da cunha está "dentro da página". O símbolo "" significa que uma ligação simples em que a geometria em torno de uma ligação dupla (por exemplo, E ou Z) é indefinida. Ambas as opções, assim como combinações das mesmas são destinadas. As ordens de ligação descritas acima não limitam quando um dos átomos conectados pela ligação é um átomo de metal (M). Em tais casos, é entendido que a ligação real pode compreender múltiplas ligações significativas e/ou caráter iônico. Portanto, a menos que indicado de outro modo, as fórmulas M-C, M=C, M≡C e M---C se referem a uma ligação de qualquer tipo e ordem entre um átomo de metal e um átomo de carbono. Qualquer valência indefinida em um átomo de uma estrutura mostrada nessa aplicação representa implicitamente um átomo de hidrogênio ligado ao átomo. Um ponto em negrito em um átomo de carbono indica que o hidrogênio ligado ao carbono é orientado para fora do plano do papel.

[000226] Quando um grupo "R" é retratado como um "grupo flutuante" em um sistema de anel, por exemplo, na fórmula:



então, R pode substituir qualquer átomo de hidrogênio ligado a qualquer um dos átomos de anel, incluindo um hidrogênio retratado, implícito ou expressamente definido, enquanto uma estrutura estável for formada. Quando um grupo "R" é retratado como um "grupo flutuante" em um sistema de anel fundido, como por exemplo, na fórmula:

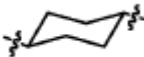


então, R pode substituir qualquer hidrogênio ligado a qualquer um dos átomos de anel dos anéis fundidos, a menos que especificado de outro modo. Hidrogênios substituíveis incluem hidrogênios retratados (por exemplo, o hidrogênio ligado ao nitrogênio na fórmula acima), hidrogênios implícitos (por exemplo, um hidrogênio da fórmula acima que não é mostrado, mas entendido como presente), hidrogênios expressamente definidos e hidrogênios opcionais cuja presença depende da identidade de um átomo de anel (por exemplo, um hidrogênio ligado ao grupo X, quando X é igual a -CH-), enquanto uma estrutura estável for formada. No exemplo retratado, R pode residir no anel de 5 membros ou no de 6 membros do sistema de anel fundido. Na fórmula acima, a letra subscrita "y" que segue imediatamente o grupo "R" envolvido em parênteses, representa uma variável numérica. A menos que especificado de outro modo, essa variável pode ser 0, 1, 2 ou qualquer número inteiro maior que 2, apenas limitado pelo número máximo de átomos de hidrogênio substituíveis do anel ou sistema de anel.

[000227] Para os grupos e classes abaixo, os seguintes subscritos parentéticos definem adicionalmente o grupo/classe conforme se segue: "(Cn)" define o número exato (n) de átomos de carbono no grupo/classe. "(C≤n)" define o número máximo (n) de átomos de carbono que pode estar no grupo/classe, com o número mínimo tão pequeno quanto possível para o grupo em questão, por exemplo, é entendido que o número mínimo de átomos de carbono no grupo "alquenila_(c≤8)" ou a classe "alceno_(c≤8)" é dois. Por exemplo, "alcóxi_(c≤10)" designa aqueles grupos alcóxi que têm de 1 a 10 átomos de carbono. (Cn-n') define tanto o número mínimo (n) quanto o máximo (n') de átomos de carbono no grupo. De modo similar, "alquila_(c2-10)" designa aqueles grupos alquila que têm de 2 a 10 átomos de carbono.

[000228] O termo "saturado", conforme usado no presente documento, significa que o composto ou grupo modificado não tem ligações duplas carbono-carbono e ligações triplas carbono-carbono, exceto conforme notado abaixo. No caso de versões substituídas de grupos saturados, uma ou mais dentre ligação dupla carbono-oxigênio ou uma ligação dupla carbono-nitrogênio pode estar presente. E quando tal ligação é presente, então, as ligações duplas carbono-carbono que podem ocorrer como parte de tautomerismo ceto-enol ou tautomerismo imina/enamina não são impedidas.

[000229] O termo "alifático" quando usado sem o modificador "substituído" significa que o composto/grupo modificado é um acíclico ou cíclico, mas um composto ou grupo de hidrocarboneto não aromático. Em compostos/grupos alifáticos, os átomos de carbono podem ser unidos em cadeias lineares, cadeias ramificadas ou anéis não aromáticos (alícíclicos). Compostos/grupos alifáticos podem ser saturados, que são unidos pelas ligações simples (alcanos/alquila) ou não saturados, com uma ou mais ligações duplas (alcenos/alquenila) ou com uma ou mais ligações triplas (alcinos/alquinila).

[000230] O termo "alquila" quando usado sem o modificador "substituído" se refere a um grupo alifático monovalente saturado com um átomo de carbono como o ponto de ligação, uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica estrutura, e nenhum átomo diferente de carbono e hidrogênio. Desse modo, conforme usado no presente documento, cicloalquila é um subconjunto de alquila, com o átomo de carbono que forma o ponto de ligação também como um membro de uma ou mais estruturas de anel não aromático em que o grupo cicloalquila consiste em nenhum átomo diferente de carbono e hidrogênio. Conforme usado no presente documento, o termo não impede a presença de um ou mais grupos alquila (com permissão de limitação de número de carbono) ligados ao anel ou sistema de anel. Os grupos $-\text{CH}_3$ (Me), $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Pr ou propila), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (*i*-Pr, ^tPr ou isopropila), $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (ciclopropila), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (w-Bu), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (sec-butil), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (isobutila), $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (terc-butila, t-butila, t-Bu ou ^tBu), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (neo-pentila), ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e ciclo-heximetila são exemplos não limitativos de grupos alquila. O termo "alcanodiila", quando usado sem o modificador "substituído", se refere a um grupo alifático saturado divalente, com um ou dois átomo(s) de carbono saturado(s) como o(s) ponto(s) de ligação, uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica, sem ligações duplas ou triplas carbono-carbono e nenhum átomo diferente de carbono e hidrogênio. Os grupos, $\sim\text{CH}_2-$ (metileno), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e  são exemplos não limitativos de grupos alcanodiila. O termo "alquilideno", quando usado sem o modificador "substituído", se refere ao grupo divalente $=\text{CRR}'$, no qual R e R' são independentemente hidrogênio, alquila ou R e R' são tomados juntos para representar uma alcanodiila que tem pelo menos dois átomos de carbono. Exemplos não limitativos de grupos alquilideno incluem:

$=\text{CH}_2$, $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ e $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$. Um "alcano" se refere ao composto H-R, em que R é alquila, como o termo é definido acima. Quando qualquer um desses termos é usado como o modificador "substituído", um ou mais átomos de hidrogênio foi substituído independentemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ ou -S(O)₂NH₂. Os seguintes grupos são exemplos não limitativos de grupos alquila substituídos: -CH₂OH, -CH₂Cl, -CF₃, -CH₂CN, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂N(CH₃)₂ e -CH₂CH₂Cl. O termo "haloalquila" é um subconjunto de alquila substituída, em que um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos com um grupo halo e nenhum outro átomo diferente de carbono, hidrogênio e halogênio estão presentes. O grupo -CH₂Cl é um exemplo não limitativo de uma haloalquila. O termo "fluoroalquila" é um subconjunto de alquila substituída, no qual um ou mais hidrogênios foram substituídos com um grupo fluoro e nenhum outro átomos diferente de carbono, hidrogênio e flúor estão presentes. Os grupos, -CH₂F, -CF₃ e -CH₂CF₃ são exemplos não limitativos de grupos fluoroalquila.

[000231] O termo "alquenila", quando usado sem o modificador "substituído", se refere a um grupo alifático não saturado monovalente com um átomo de carbono como o ponto de ligação, uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica, pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono não aromática, nenhuma ligação tripla carbono-carbono e nenhum átomo diferente de carbono e hidrogênio. Exemplos não limitativos de grupos alquenila incluem: -CH=CH₂ (vinila), -CH=CHCH₃, -CH=CHCH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂ (alila), -CH₂CH=CHCH₃, -CH=CHCH=CH₂ e -CH=CH-C₆H₅. O termo "alcenodiila", quando usado sem o modificador "substituído", se refere

a um grupo alifático não saturado divalente com dois átomos de carbono como os pontos de ligação, uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica, pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono não aromática, nenhuma ligação tripla carbono-carbono e nenhum átomo diferente de carbono e hidrogênio.

[000232] Os grupos, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ e



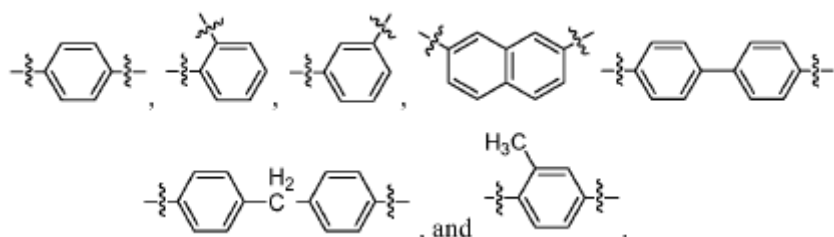
, são exemplos não limitativos de grupos alcenodiila. É notado que enquanto o grupo alcenodiila é alifático, uma vez conectado em ambas as extremidades, esse grupo não é impedido de formar uma estrutura aromática. Os termos "alceno" ou "olefina" são sinônimos e se referem a um composto que tem a fórmula H-R, em que R é alquenila como esse termo é definido acima. Um "terminal alceno" se refere a um alceno que tem apenas uma ligação dupla carbono-carbono, em que a ligação forma um grupo vinila em uma extremidade da molécula. Quando qualquer um desses termos são usados com o modificador "substituído", um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos independentemente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Os grupos, $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$ e $-\text{CH}=\text{CHBr}$, são exemplos não limitativos de grupos alquenila substituídos.

[000233] O termo "alquenila", quando usado sem o modificador "substituído", se refere a um grupo alifático não saturado monovalente com um átomo de carbono como o ponto de ligação, uma estrutura linear ou ramificada, ciclo, cíclica ou acíclica, pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono e nenhum átomo diferente de carbono e hidrogênio. Conforme usado no presente documento, o termo alquinila não impede a presença de uma ou mais ligações duplas carbono-carbono não aromáticas. Os grupos, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ e $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, são exemplos não limitativos de grupos alquinila. Um

"alcino" se refere ao composto H-R, em que R é alquinila. Quando qualquer um desses termos são usados com o modificador "substituído", um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos independentemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -H₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ ou -S(O)₂NH₂.

[000234] O termo "arila", quando usado sem o modificador "substituído", se refere a um grupo aromático não saturado monovalente com um átomo de carbono aromático como o ponto de ligação, em que o dito átomo de carbono formam parte de uma ou mais estrutura(s) de anel aromático de seis membros, em que os átomos de anel são todos carbono, e em que o grupo consiste em nenhum átomo diferente de carbono e hidrogênio. Se mais de um anel está presente, os anéis podem ser fundidos ou não fundidos. Conforme usado no presente documento, o termo does não impede a presença de um ou mais grupos alquila ou aralquila (com permissão de limitação de número de carbono) ligados ao primeiro anel aromático ou qualquer anel aromático adicional presente. Exemplos não limitativos de grupos arila incluem fenila (Ph), metilfenila, (dimetil)fenila, -C₆H₄CH₂CH₃ (etilfenila), naftil e um grupo monovalente derivado de bifenila. O termo "arenediila", quando usado sem o modificador "substituído", se refere a um grupo aromático divalente com dois átomos de carbono aromáticos como pontos de ligação, em que os ditos átomos de carbono formam parte de uma ou mais estrutura(s) de anel aromático de seis membros, em que os átomos de anel são todos carbono, e em que o grupo monovalente consiste em nenhum átomo diferente de carbono e hidrogênio. Conforme usado no presente documento, o termo does não impede a presença de um ou mais grupos alquila, arila ou aralquila (com permissão de limitação de número de carbono) ligados ao primeiro anel aromático ou qualquer

anel aromático adicional presente. Se mais de um anel está presente, os anéis podem ser fundidos ou não fundidos. Anéis não fundidos podem estar conectados através de um ou mais dos seguintes: uma ligação covalente, alcanodiila ou grupos alkenodiila (com permissão de limitação de número de carbono). Exemplos não limitativos de grupos arenediila incluem:



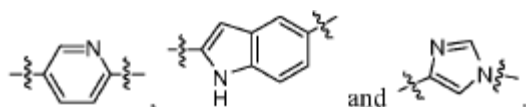
[000235] Um "areno" se refere ao composto H-R, em que R é arila como o termo é definido acima. Benzeno e tolueno são exemplos não limitativos de arenos. Quando qualquer um desses termos são usados com o modificador "substituído", um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos independentemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ ou -S(O)₂NH₂.

[000236] O termo "aralquila", quando usado sem o modificador "substituído", se refere ao grupo monovalente alcanodiila-arila, no qual os termos alcanodiila e arila são usados em uma maneira consistente com as definições fornecidas acima. Exemplos não limitativos de aralquilas são: fenilmetila (benzila, Bn) e 2-fenil-etil. Quando o termo aralquila é usado com o modificador "substituído", um ou mais átomos de hidrogênio a partir do grupo alcanodiila e/ou o grupo arila foram substituídos independentemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -H₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ ou -S(O)₂NH₂. Exemplos não limitativos de aralquilas substituídas são: (3-clorofenil)-metil e 2-cloro-2-fenil-et-1-il.

[000237] O termo "heteroarila", quando usado sem o modificador

"substituído", se refere a um grupo aromático monovalente com um átomo de carbono aromático ou átomo de nitrogênio como o ponto de ligação, em que o dito átomo de carbono ou átomo de nitrogênio formam parte de uma ou mais estruturas de anel aromático em que pelo menos um dos átomos de anel é nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e em que o grupo heteroarila consiste em nenhum átomo diferente de carbono, hidrogênio, nitrogênio aromático, oxigênio aromático e enxofre aromático. Se mais de um anel está presente, os anéis podem ser fundidos ou não fundidos. Conforme usado no presente documento, o termo não impede a presença de um ou mais dentre grupos alquila, arila, e/ou aralquila (com permissão de limitação de número de carbono) ligados ao anel aromático ou sistema de anel aromático. Exemplos não limitativos de grupos heteroarila incluem furanila, imidazolila, indolila, indazolila (Im), isoxazolila, metilpiridinila, oxazolila, fenilpiridinila, piridinila, pirrolila, pirimidinila, pirazinila, quinolila, quinazolila, quinoxalinila, triazinila, tetrazolila, tiazolila, tienila e triazolila. O termo "N-heteroarila" se refere a um grupo heteroarila com um átomo de nitrogênio como o ponto de ligação. O termo "heteroarenediila", quando usado sem o modificador "substituído", se refere a um grupo aromático divalente, com dois átomos de carbono aromáticos, dois átomos de nitrogênio aromáticos ou um átomo de carbono aromático e um átomo de nitrogênio aromático como os dois pontos de ligação, em que os ditos átomos formam parte de uma ou mais estrutura(s) de anel aromático, em que pelo menos um dos átomos de anel é nitrogênio, oxigênio ou enxofre e em que o grupo divalente consiste em nenhum átomo diferente de carbono, hidrogênio, nitrogênio aromático, oxigênio aromático e enxofre aromático. Se mais de um anel está presente, os anéis podem ser fundidos ou não fundidos. Anéis não fundidos podem estar conectados através de um ou mais dos seguintes: uma ligação covalente, alcanodiila ou grupos

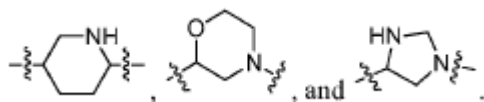
alcenodiila (com permissão de limitação de número de carbono). Conforme usado no presente documento, o termo não impede a presença de um ou mais dentre grupos alquila, arila e/ou aralquila (com permissão de limitação de número de carbono) ligados ao anel aromático ou sistema de anel aromático. Exemplos não limitativos de grupos heteroarenediila incluem:



[000238] Um "heteroareno" se refere ao composto H-R, em que R é heteroarila. Piridina e quinolina são exemplos não limitativos de heteroarenos. Quando esses termos são usados com o modificador "substituído", um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos independentemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, "CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)H₂, -OC(O)CH₃ ou -S(O)₂NH₂.

[000239] O termo "heterocicloalquila", quando usado sem o modificador "substituído", se refere a um grupo não aromático monovalente com um átomo de carbono ou átomo de nitrogênio como o ponto de ligação, em que o dito átomo de carbono ou átomo de nitrogênio formam parte de uma ou mais estruturas de anel não aromático em que pelo menos um dos átomos de anel é nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e em que o grupo heterocicloalquila consiste em nenhum átomo diferente de carbono, hidrogênio, nitrogênio, oxigênio e enxofre. Se mais de um anel está presente, os anéis podem ser fundidos ou não fundidos. Conforme usado no presente documento, o termo não impede a presença de um ou mais grupos alquila (com permissão de limitação de número de carbono) ligados ao anel ou sistema de anel. O termo também não impede a presença de uma ou mais ligações duplas no anel ou sistema de anel, em que o grupo resultante permanece não aromático. Exemplos não limitativos de

grupos heterocicloalquila incluem aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotiofuranila, tetra-hidropiranila, piranila, oxiranila e oxetanila. O termo "N-heterocicloalquila" se refere a um grupo heterocicloalquila com um átomo de nitrogênio como o ponto de ligação. O termo "heterocicloalcanodiila", quando usado sem o modificador "substituído", se refere a um grupo cíclico divalente, com dois átomos de carbono, dois átomos de nitrogênio ou um átomo de carbono e um átomo de nitrogênio como os dois pontos de ligação, em que os ditos átomos formam parte de uma ou mais estrutura(s) de anel, em que pelo menos um dos átomos de anel é nitrogênio, oxigênio ou enxofre e em que o grupo divalente consiste em nenhum átomo diferente de carbono, hidrogênio, nitrogênio, oxigênio e enxofre. Se mais de um anel está presente, os anéis podem ser fundidos ou não fundidos. Anéis não fundidos podem estar conectados através de um ou mais dos seguintes: uma ligação covalente, alcanodiila ou grupos alcenodiila (com permissão de limitação de número de carbono). Conforme usado no presente documento, o termo não impede a presença de um ou mais grupos alquila (com permissão de limitação de número de carbono) ligados ao anel ou sistema de anel. O termo também não impede a presença de uma ou mais ligações duplas no anel ou sistema de anel, em que o grupo resultante permanece não aromático. Exemplos não limitativos de grupos heterocicloalcanodiila incluem:



[000240] Quando esses termos são usados com o modificador "substituído", um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos independentemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -

NHCH_2CH_3 , $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ (terc-butiloxicarbonil, BOC).

[000241] O termo "acila" quando usado sem o modificador "substituído" se refere ao grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, no qual R é um hidrogênio, alquila, arila, aralquila ou heteroarila, como esses termos são definidos acima. Os grupos, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ (acetila, Ac), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})$ (imidazolila) são exemplos não limitativos de grupos acila. Uma "tioacila" é definida em uma maneira análoga, exceto que o átomo de oxigênio do grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ foi substituído com um átomo de enxofre, $-\text{C}(\text{S})\text{R}$. O termo "aldeído" corresponde a um alceno, conforme definido acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio foi substituído com um grupo $-\text{CHO}$. Quando qualquer um desses termos são usados com o modificador "substituído", um ou mais átomo de hidrogênio (incluindo um átomo de hidrogênio ligado diretamente ao grupo carbonila ou tiocarbonila, se houver algum) foi substituído independentemente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Os grupos, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ (carboxila), $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ (metilcarboxila), $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (carbamoíla) e $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, são exemplos não limitativos de grupos acila substituídos.

[000242] O termo "alcóxi" quando usado sem o modificador "substituído", se refere ao grupo $-\text{OR}$, em que R é uma alquila, como o termo é definido acima. Exemplos não limitativos de grupos alcóxi incluem: $-\text{OCH}_3$ (metóxi), $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ (etóxi), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ (isopropóxi), $-\text{O}(\text{CH}_3)_3$ (terc-butóxi), $-\text{OCH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{O}$ -ciclopentila e $-\text{O}$ -ciclo-hexila. Os termos "alquenilóxi", "alquinilóxi", "arilóxi", "aralcóxi", "heteroarilóxi", "heterocicloalcóxi" e "acilóxi", quando usado sem o modificador "substituído", se refere a grupos

definidos como -OR, nos quais R é alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila, heterocicloalquila e acila, respectivamente. O termo "alcóxidiila" se refere ao grupo divalente -O-alcanodiil-, -O-alcanodiil-O-, ou -alcanodiil-O-alcanodiil-. O termo "alquiltio" e "aciltio", quando usado sem o modificador "substituído", se refere ao grupo -SR, em que R é uma alquila e acila, respectivamente. O termo "álcool" corresponde a um alceno, conforme definido acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio foi substituído com um grupo hidróxi. O termo "éter" corresponde a um alceno, conforme definido acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio foi substituído com um grupo alcóxi. Quando qualquer um desses termos são usados com o modificador "substituído", um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos independentemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, "CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ ou -S(O)₂NH₂.

[000243] O termo "alquilamino". quando usado sem o modificador "substituído", se refere ao grupo -NHR, em que R é uma alquila, como o termo é definido acima. Exemplos não limitativos de grupos alquilamino incluem: -NHCH₃ e -NHCH₂CH₃. O termo "dialquilamino", quando usado sem o modificador "substituído", se refere ao grupo -NRR', no qual R e R' podem ser os mesmos ou grupos alquila diferentes, ou R e R' podem ser tomados juntos para representar uma alcanodiila. Exemplos não limitativos de grupos dialquilamino incluem: -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃) e N-pirrolidinil. Os termos "alcóxiamino", "alquenilamino", "alquinilamino", "arilamino", "aralquilamino", "heteroarilamino", "heterocicloalquilamino" e "alquilsulfonilamino" quando usado sem o modificador "substituído", se referem a grupos, definidos como -NHR, nos quais R é alcóxi, alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila, heterocicloalquila e alquilsulfonila, respectivamente. Um exemplo não limitativo de um grupo arilamino é -

NHC_6H_5 . O termo "amido" (acilamino), quando usado sem o modificador "substituído", se refere ao grupo $-\text{NHR}$, no qual R é acila, como o termo é definido acima. Um exemplo não limitativo de um grupo amido é $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$. O termo "alquilimino" quando usado sem o modificador "substituído" se refere ao grupo divalente $=\text{NR}$, no qual R é uma alquila, como o termo é definido acima. O termo "alquilaminodiila" se refere ao grupo divalente $-\text{NH}$ -alcanodiil-, $-\text{NH}$ -alcanodiil- NH - ou $-\text{alcanodiil-NH-alcanodiil-}$. Quando qualquer um desses termos são usados com o modificador "substituído", um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos independentemente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Os grupos $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ e $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ são exemplos não limitativos de grupos amido substituídos.

[000244] Os termos "alquilsulfonila" e "alquilsulfinila", quando usados sem o modificador "substituído", se referem aos grupos $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ e $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, respectivamente, nos quais R é uma alquila, como o termo é definido acima. Os termos "alquenilsulfonila", "alquinilsulfonila", "arilsulfonila", "aralquilsulfonila", "heteroarilsulfonila" e "heterocicloalquilsulfonila" são definidos em uma maneira análoga. Quando qualquer um desses termos é usado como o modificador "substituído", um ou mais átomos de hidrogênio foi substituído independentemente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

[000245] O termo "alquilfosfato" quando usado sem o modificador "substituído" se refere ao grupo $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR})$, no qual R é uma alquila, como o termo é definido acima. Exemplos não limitativos de grupos alquilfosfato incluem: $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OMe})$ e $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OEt})$. O termo "dialquilfosfato", quando usado sem o modificador "substituído",

se refere ao grupo $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})(\text{OR}')$, no qual R e R' pode ser os mesmos ou grupos alquila diferentes, ou R e R' podem ser tomados juntos para representar uma alcanodiila. Exemplos não limitativos de grupos dialquifosfato incluem: $-\text{OP}(\text{O})(\text{OMe})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OEt})(\text{OMe})$ e $-\text{OP}(\text{O})(\text{OEt})_2$. Quando qualquer um desses termos é usado com o modificador "substituído", um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos independentemente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{H}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

[000246] O uso das palavras "um" ou "uma," quando usadas em conjunto com o termo "compreende" nas reivindicações e/ou no relatório descritivo podem significar "um", mas também é consistente com o significado de "um ou mais", "pelo menos um" e "um ou mais de um".

[000247] Ao longo dessa aplicação, o termo "cerca de" é usado para indicar que um valor inclui a variação inerente de erro para o dispositivo, em que o método é empregado para determinar o valor ou a variação que existe ao longo dos objetivos de estudo.

[000248] Conforme usado no presente documento, peso molecular médio se refere ao peso molecular médio de peso (Mw), conforme determinado por dispersão de luz estática.

[000249] Conforme usado no presente documento, um "auxiliar quiral" se refere a um grupo quiral removível que tem capacidade para influenciar a estereoseletividade de uma reação. As pessoas versadas na técnica são familiarizadas com tais compostos e muitos estão comercialmente disponíveis.

[000250] Os termos "compreende," "tem" e "inclui" são verbos de ligação de interpretação ampla. Quaisquer formas ou tempos verbais de um ou mais desses verbos, como "compreende" "que compreende," "tem", "que tem", "inclui" e "que inclui" também são de interpretação

ampla. Por exemplo, qualquer método que "compreende", "tem" ou "inclui" uma ou mais etapas não é limitado a ter apenas uma ou mais etapas e também cobre as outras etapas não listadas.

[000251] O termo "eficaz," como o termo é usado no relatório descritivo e/ou reivindicações, significa que é adequado para cumprir um resultado desejado, esperado ou pretendido. "Quantidade eficaz," "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade farmacologicamente eficaz" quando usados no contexto de tratar um paciente ou indivíduo com um composto significa a quantidade do composto da qual, quando administrada a um indivíduo ou paciente para tratar uma doença, é suficiente para efetuar tal tratamento para a doença. No caso de PAH em humanos, uma resposta médica to a terapeuticamente eficaz quantidade pode incluir qualquer um dentre um ou mais dos seguintes: 1) Uma melhora no teste de caminhada de seis minutos em 5 a 10 metros, 10 a 20 metros, 20 a 30 metros ou superior comparada a um estudo de linha de base antes da iniciação da terapia; 2) uma melhora na Classe funcional da Organização Mundial da Saúde da Classe IV à Classe III, Classe IV à Classe II, Classe IV à Classe I, Classe III à Classe II, Classe III à Classe I, ou Classe II à Classe I, com a classe anterior sendo a Classe da OMS antes da iniciação da terapia; 3) uma diminuição em pressão arterial pulmonar média em 2 a 4 mmHg, 4 a 6 mmHg, 6 a 10 mmHg ou superior comparado a um estudo de linha de base realizado antes da iniciação da terapia; 4) um aumento no índice cardíaco por 0,05 a 0,1, 0,1 a 0,2, 0,2 a 0,4 litros/min/m² ou superior se comparado a um estudo de linha de base executado antes da iniciação da terapia; 5) uma melhora em PVR (isto é, uma diminuição) por 25 a 100, 100 a 200, 200 a 300 dina seg/cm⁵ ou superior a partir dos valores de linha de base obtidos antes da iniciação da terapia; 6) uma diminuição em pressão arterial direita por 0,1 a 0,2, 0,2 a 0,4, 0,4 a 1, 1 a 5 mmHg ou superior comparado a

um estudo de linha de base realizado antes da iniciação da terapia; 7) uma melhora em sobrevivência comparada a um grupo de pacientes não dado na terapia. O tempo entre o estudo de linha de base antes da iniciação de terapia e tempo de avaliação de eficácia pode variar, mas estaria tipicamente na faixa de 4 a 12 semanas, 12 a 24 semanas ou 24 a 52 semanas. Exemplos de pontos finais de eficácia terapêutica são dados em referências a McLaughlin et al. (2002), Galie et al. (2005), Barst et al. (1996), McLaughlin et al. (1998), Rubin et al. (2002), Langleben et al. (2004), e Badesch et al. (2000):

[000252] O termo "hidrato", quando usado como um modificador a um composto, significa que o composto tem menos que um (por exemplo, hemi-hidrato), um (por exemplo, monohidrato) ou mais de uma (por exemplo, di-hidrato) molécula de água associada a cada molécula de composto, como em formas sólidas do composto.

[000253] Conforme usado no presente documento, o termo "IC50" se refere a uma dose inibitória que é 50% da resposta máxima obtida. Essa medida quantitativa indica o quanto um fármaco particular ou outra substância (inibidor) é necessário para inibir um dado processo biológico, bioquímico ou químico (ou componente de um processo, isto é, uma enzima, célula, receptor de célula ou micro-organismo) pela metade.

[000254] Um "isômero" de um primeiro composto é um composto separado em que cada molécula contém os mesmos átomos constituintes como o primeiro composto, mas em que a configuração desses átomos em três dimensões diferem.

[000255] Conforme usado no presente documento, o termo "paciente" ou "indivíduo" se refere a um organismo mamífero vivo, como um humano, macaco, vaca, ovelha, cabra, cão, gato, camundongo, rato, porquinho da índia ou espécies transgênicas dos mesmos. Em certas modalidades, o paciente ou indivíduo é um

primata. Exemplos não limitativos de indivíduos humanos são adultos, jovens, bebês e fetos.

[000256] Conforme usado geralmente no presente documento, "farmaceuticamente aceitável" se refere aos compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo de um bom julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos, órgãos, e/ou fluidos corporais de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outros problemas ou complicações proporcionais a uma razão de risco/benefício razoável.

[000257] "Sais farmaceuticamente aceitáveis" significam sais de compostos da presente invenção que são farmaceuticamente aceitáveis, conforme definido acima, e que tem a atividade farmacológica desejada. Tais sais incluem sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e similares; ou com ácidos orgânicos como ácidos 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidróxiethanossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 3-fenilpropionico, 4,4'-metilenobis(ácido 3-hidróxi-2-eno-1-carbóxico), ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carbóxico, ácido acético, ácidos mono e dicarbóxicos alifáticos, ácidos sulfúricos alifáticos, ácidos sulfúricos aromáticos, ácido benzenossulfônico, ácido benzoico, ácido canforsulfônico, ácido carbônico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclopentanopropionico, ácido etanossulfônico, ácido fumárico, ácido glucoheptônico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hidroxinaftoico, ácido láctico, ácido laurilsulfúrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido mucônico, ácido *o*-(4-hidróxibenzoil)benzoico, ácido oxálico, ácido *p*-clorobenzenossulfônico, ácidos alcanóicos substituídos com fenil,

ácido propiônico, ácido toluenossulfônico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido terc-butilacético, ácido trimetilacético e similares. Sais farmacologicamente aceitáveis também incluem sais de adição de base que podem ser formados quando prótons acídicos presentes têm capacidade para reagir com bases inorgânicas ou orgânicas. Bases inorgânicas aceitáveis incluem hidróxido de sódio, carbonato de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de alumínio e hidróxido de cálcio. Bases orgânicas aceitáveis incluem etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina e similares. Deve ser reconhecido que o ânion ou cátion particular que formam uma parte de qualquer sal dessa invenção não é crítico, enquanto o sal, como um inteiro, for farmacologicamente aceitável. Exemplos adicionais de sais farmacologicamente aceitáveis e seus métodos de preparação e uso são apresentados em Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

[000258] O termo "veículo farmacologicamente aceitável," conforme usado no presente documento, significa um material, composição ou veículo farmacologicamente aceitável, como um preenchedor líquido ou sólido, diluente, excipiente, solvente ou material de encapsulação, envolvido em carregar ou transportar um agente químico.

[000259] "Impedimento" ou "impedir" inclui: (1) inibir o início de uma doença em um indivíduo ou paciente que pode estar em risco e/ou predisposto à doença, mas ainda não experienciou ou exibiu qualquer ou toda a patologia ou sintomatologia da doença, e/ou (2) diminuir a velocidade do início da patologia ou sintomatologia de uma doença em um indivíduo ou paciente que pode estar em risco e/ou predisposto à doença mas não experiencia ou exhibe qualquer ou toda a patologia ou sintomatologia da doença.

[000260] "Profármaco" significa um composto que é convertível in vivo metabolicamente em um inibidor de acordo com a presente invenção. O profármaco por si próprio pode ou não ter também atividade em relação a uma dada proteína alvo. Por exemplo, um composto que compreende um grupo hidróxi pode ser administrado como um éster que é convertido por hidrólise in vivo ao composto hidróxi. Ésteres adequados que podem ser convertidos in vivo em compostos hidróxi incluem acetatos, citratos, lactatos, fosfatos, tartaratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-P-hidróxinaftoato, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluoiltartaratos, metanessulfonatos, etanossulfonatos, benzenossulfonatos, *p*-toluensulfonatos, ciclo-hexilsulfamatos, quinatos, ésteres de amino ácidos e similares. De modo similar, um composto que compreende um grupo amina pode ser administrado como uma amida que é convertida por hidrólise in vivo ao composto amina.

[000261] Um "estereoisômero" ou "isômero óptico" é um isômero de um dado composto no qual os mesmos átomos são ligados aos mesmos outros átomos, mas em que a configuração desses átomos em três dimensões diferem. "Enantiômeros" são estereoisômeros de um dado composto que são imagens espelhadas entre si, como as mãos esquerda e direita. "Diastereoisômeros" são estereoisômeros de um dado composto que não são enantiômeros. Moléculas quirais contêm um centro quiral, também denominado como um estereocentro ou centro estereogênico, o qual é qualquer ponto, embora não necessariamente um átomo, em uma molécula que porta grupos tal como um intercambiável dentre quaisquer dois grupos que leva a um estereoisômero. Em compostos orgânicos, o centro quiral é tipicamente um carbono, fósforo ou átomo de enxofre, embora também seja possível para outros átomos serem estereocentros em compostos

orgânicos e inorgânicos. Uma molécula pode ter múltiplos estereocentros, dando à mesma muitos estereoisômeros. Em compostos cujo o estereoisomeria é devido a centros estereogênicos tetraédricos (por exemplo, carbono tetraédrico), o número total de estereoisômeros hipoteticamente possíveis não excederá 2^n , em que n é o número de estereocentros tetraédricos. Moléculas com simetria têm frequentemente menos que o número máximo possível de estereoisômeros. Uma mistura 50:50 de enantiômeros é chamada de uma mistura racêmica. Alternativamente, uma mistura de enantiômeros pode ser enriquecida enantiomericamente de modo que um enantiômero esteja presente em uma quantidade superior a 50%. Tipicamente, enantiômeros e/ou diastereômeros podem ser resolvidos ou separados com uso de conjuntos de procedimentos conhecidos na técnica. É contemplado que qualquer estereocentro ou eixo geométrico de quiralidade para o qual a estereoquímica não foi definida, que o estereocentro ou eixo geométrico de quiralidade pode estar presente em sua forma R, forma S ou como uma mistura das formas R e S, incluindo misturas racêmicas e não racêmicas. Conforme usado no presente documento, a frase "substancialmente livre de outros estereoisômeros" significa que a composição contém $\leq 15\%$, mais preferencialmente $\leq 10\%$, ainda mais preferencialmente $\leq 5\%$ ou com máxima preferência $\leq 1\%$ de outro(s) estereoisômero(s).

[000262] "Tratamento" ou "que trata" inclui (1) inibir uma doença em um indivíduo ou paciente que experiencia ou exibe a patologia ou sintomatologia da doença (por exemplo, interromper desenvolvimento adicional da patologia e/ou sintomatologia), (2) melhorar uma doença em um indivíduo ou paciente que experiencia ou exibe a patologia ou sintomatologia da doença (por exemplo, reverte a patologia e/ou sintomatologia), e/ou (3) efetuar qualquer diminuição mensurável em uma doença em um indivíduo ou paciente que experiencia exibe a

patologia ou sintomatologia da doença.

[000263] As definições acima substituem qualquer definição em conflito em qualquer referência que é incorporada por referência no presente documento. O fato que certos termos são definidos, entretanto, não devem ser considerado como indicativo que qualquer termo que não é definido seja indefinido. Em vez disso, se acredita que todos os termos usados descrevem a invenção em termos de modo que um elemento de habilidade comum na técnica possa apreciar o escopo e praticar a presente invenção.

IX. EXEMPLOS

[000264] Os seguintes exemplos são incluídos para demonstrar modalidades preferidas da invenção. Deve ser considerado por aqueles versados na técnica que os conjuntos de procedimentos revelados nos exemplos que se seguem representam conjuntos de procedimentos constatados pelo inventor para funcionar bem na prática da invenção e, desse modo, podem ser considerados como que constituem modos preferidos para essa prática. Entretanto, aqueles versados na técnica deveriam, à luz da presente revelação, apreciar que muitas mudanças podem ser feitas nas modalidades específicas das quais são reveladas e ainda obtêm um resultado semelhante ou similar sem se afastar do espírito e escopo da invenção.

EXEMPLO 1 - METIL BARDOXOLONA ALIVIA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

[000265] Em testes clínicos de metil bardoxolona (BARD) em pacientes com doença renal crônica de estágio 3b ou 4 e diabetes tipo 2, melhoras significantes em níveis de células endoteliais em circulação foram notadas (Figura 2). Melhoras também foram notadas nos números de CECs em teste positivo para sintase de óxido nítrico induzível (iNOS), uma enzima de promoção de inflamação. Estudos

não clínicos mostraram que BARD e outros AIMS podem reduzir níveis de ROS e aumentar a biodisponibilidade de NO em células endoteliais (Figura 3).

[000266] Estudos não clínicos também mostraram que BARD pode reduzir expressão de endotelina-1 (ET-1) em células mesangiais (constatadas no rim) e células endoteliais (Tabela 22). Nesse estudo, BARD também reduziu a expressão do receptor de ETA vasoconstritor ETA enquanto aumentou a expressão de receptor de ETB vasodilatador (Tabela 22). ET-1, um peptídeo de ocorrência natural, é o vasoconstrictor endógeno mais potente e foi implicado na patogênese de diversas doenças cardiovasculares. ET-1 também pode agir como um mitogênio e molécula de sinalização pró-inflamatória. A atividade excessiva de ET-1 é uma fonte de disfunção endotelial, em parte devido à inibição de sinalização de NO (Sud e Black, 2009) e em parte devido a efeitos pró-inflamatórios (Pernow, 2012). Desse modo, a inibição de sinalização de ET-1 excessiva é reconhecida como uma estratégia terapêutica potencialmente atrativa para certas doenças cardiovasculares. Antagonistas de receptor de endotelina foram estudados em um número dessas doenças, e dois são aprovados para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar. Entretanto, conforme discutido acima, a supressão de sinalização de ET-1 pode ter consequências adversas em certas populações de pacientes e pacientes nesses grupos devem ser excluídos do tratamento com agentes que contra-atuam a sinalização de ET-1.

TABELA 22. EFEITO DE METIL BARDOXOLONA EM ALVOS Nrf2 E EXPRESSÃO DE GENE ENDOTELINA EM CÉLULAS MESANGIAIS E ENDOTELIAIS HUMANAS

	Células Mesangiais		Células Endoteliais	
	BARD (50 nM)	BARD (250 nM)	BARD (50 nM)	BARD (250 nM)

	Células Mesangiais		Células Endoteliais	
	BARD (50 nM)	BARD (250 nM)	BARD (50 nM)	BARD (250 nM)
NQO1	+2,83	+2,83	NC	NC
SRXN1	+3,25	+4,29	+1,15	+1,87
GCLC	+2,64	+4,92	NC	+1,62
GCLM	+2,14	+4,59	+2,14	+3,03
ET-1	-1,74	-4,59	-1,32	-3,73
Receptor de ET A	NC	-1,62	NC	NC
Receptor de ET B	NC	NC	+2,00	+4,92

Células mesangiais e endoteliais humanas foram tratadas com metil bardoxolona (50 ou 250 nM) ou veículo. Níveis de mRNA níveis de genes alvo Nrf2 (NQO1, SRXN1, GCLC, e GCLM), assim como endotelina-1 e receptores de endotelina A e B foram quantificados. Valores denotam mudanças em vezes vs. controle de veículo; NC = sem mudanças.

[000267] Tratamentos com AIMS in vivo também alteram os níveis de expressão de receptores de endotelina. Um análogo de metil bardoxolona, RTA dH404, foi testado no modelo de nefrectomia 5/6 de insuficiência renal crônica no rato, um modelo amplamente aceito de hiperfiltração e lesão e insuficiência renal induzidas por sobrecarga de pressão. A tensão oxidativa aumentada e inflamação causada por ativação de NF-κB aumentada e de Nrf2 diminuída no modelo de nefrectomia 5/6 resulta em aproximadamente 30% de aumento em pressão sanguínea sistólica e diastólica (Kim, 2010). Além disso, o modelo de nefrectomia 5/6 é associado à hipertensão intra e extrarrenal e disfunção endotelial.

[000268] No modelo de nefrectomia 5/6, em adição a produzir proteção histológica e suprimir expressão de mediadores pró-inflamatórios e pró-fibróticos, o análogo de metil bardoxolona RTA

dH404 promoveu um fenótipo de receptor de endotelina vasodilatadora, pelo qual a indução do receptor de ETA foi completamente suprimido, a expressão reduzida do receptor de ETB foi parcialmente revertida (Figura 4). Esses dados fornecem evidência adicional de que metil bardoxolona e análogos modulam a trajetória de endotelina para reverter a disfunção endotelial e promover vasodilatação.

EXEMPLO 2 - EFEITO DE RTA dH404 EM HISTOLOGIA PULMONAR EM UM MODELO DE RATO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR INDUZIDO POR MONOCROTALINA

[000269] Os efeitos de administração oral do análogo de metil bardoxolona RTA dH404 foram avaliados no modelo de rato de hipertensão arterial pulmonar (PAH) induzida por monocrotalina (MCT). MCT é um macro alcalóide de pirrolizidina lítica e é ativado a um metabólito tóxico (isto é, desidromonocrotalina) no fígado por enzimas P450 de citocromo, que induz, então, uma síndrome distinguida por PAH, vasculite mononuclear pulmonar e hipertrofia ventricular direita (Gomez-Arroyo et al, 2012).

[000270] Para avaliar RTA dH404, ratos Sprague-Dawley machos receberam uma injeção única de MCT no Dia 1 e então em qualquer um dos veículos (óleo de gergelim), RTA dH404 (2, 10, ou 30 mg/kg/dia) ou a sildenafil de controle positivo (60 mg/kg/dia) durante 21 dias. O tecido pulmonar foi, então, analisado por histopatologia para hipertrofia arterial, infiltrados de célula e edema pulmonar. Veículos de pulmão aparentaram artificialmente mais severos devido ao fato de que a inflação pobre durante o processamento, em parte, devido à perda de complacência a partir da lesão e edema. RTA dH404 inibiu mudanças microscópicas induzidas a partir de MCT no pulmão (isto é, hipertrofia arteriolar, edema pulmonar e infiltrados de célula e fibrina) em todo o nível de dose com a dose de 10 mg/kg de

RTA dH404 tão eficaz quanto a sildenafil de controle positivo. O edema pulmonar foi completamente anulado com tratamento de 10 mg/kg/dia de RTA dH404 e com 60 mg/kg/dia de sildenafil (Figura 18).

[000271] A supressão de PAH induzida por MCT por injeção de RTA dH404 também foi associada à indução dependente de dose e significativa da expressão de mRNA de genes alvo Nrf2 antioxidativos e a diminuição na expressão de genes alvo NF-κB pró-inflamatórios (Figuras 19 e 20).

[000272] De modo geral, esses dados sugerem que a administração de RTA dH404 é associada às melhoras em histopatologia pulmonar no modelo de rato de PAH induzida por MCT, que é associada à indução de genes alvo Nrf2 antioxidativos e supressão de genes alvo NF-KB pró-inflamatórios.

EXEMPLO 3 - UM ESTUDO DE FAIXA DE DOSE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DE METIL BARDOXOLONA EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

[000273] Este teste de fase 2 de duas partes estudará a segurança, tolerabilidade e eficácia de metil bardoxolona em pacientes com PAH de Grupo 1 WHO. A Parte 1 será um período de tratamento controlado por placebo de faixa de dose, aleatorizado e duplo-cego e a Parte 2 será um período de extensão. Pacientes elegíveis devem receber uma terapia para PAH específica de doença oral que consiste em um antagonista receptor de endotelina (ERA) e/ou um inibidor de tipo 5 de fosfodiesterase (PDE5i). Doses de terapia anterior devem ser estáveis durante pelo menos 90 dias antes do Dia 1.

[000274] Parte 1: A Parte 1 do estudo incluirá tanto escalação de dose quanto coortes de expansão. Coortes de escalação de dose serão arrolados em um coorte por vez. Cada coorte incluirá os próximos oito pacientes elegíveis randomizados com uso de uma

razão de atribuição 3: 1 para receber metil bardoxolona ou placebo correspondente para ser administrado diariamente durante 16 semanas. A dose inicial de metil bardoxolona será de 2,5 mg com doses subsequentes de 5, 10, 20 e 30 mg.

[000275] Para cada coorte de escalação de dose, após todos os oito pacientes completarem a visita da semana 4, um Comitê de Revisão de Segurança de Protocolo (PSRC) avaliará a segurança e tolerabilidade de metil bardoxolona com uso de todos os dados disponíveis desse estudo para determinar a dose apropriada para o próximo coorte de escalação de dose. O PSRC escolherá randomizar a próxima dose mais alta, uma dose mais baixa ou outro coorte de escalação de dose na dose atual. Até oito coortes de escalação de dose serão arrolados para avaliar inicialmente a segurança e tolerabilidade de metil bardoxolona.

[000276] Em cada avaliação de escalação de dose, o PSRC também avaliará os dados para sinais de atividade farmacodinâmica e eficácia e pode recomendar adicionar coortes de expansão para distinguir adicionalmente a segurança e eficácia até duas doses de metil bardoxolona. Coortes de expansão serão arrolados um por vez e cada um incluirá um mínimo de 24 pacientes randomizados com uso de uma razão de atribuição 3: 1 para receber metil bardoxolona ou placebo correspondente. Dois coortes de expansão serão randomizados nas doses selecionadas pelo PSRC. Coortes de expansão serão apenas arrolados no subconjunto de locais selecionados pelo Sponsor para avaliações de teste de exercício cardiopulmonar (CPET), e avaliações de CPET serão exigidas para todos os pacientes arrolados nos coortes de expansão. Testes musculares de espectroscopia próxima a infravermelho (MRS) adicionais, assim como biópsias musculares, são opcionais para coortes de expansão de dose em locais qualificados. Os coortes de

expansão podem ser arrolados em paralelo com os coortes de escalação de dose, entretanto, as aleatorizações desses coortes serão executadas independentemente. O tamanho dos coortes de expansão pode ser aumentado por até 10 pacientes totais através de ambos os coortes para assegurar que pelo menos 24 pacientes em cada coorte tenha uma avaliação de CPET completamente avaliável na linha de base para comparação com a avaliação da Semana 16. Desse modo, os dois coortes de expansão combinados não excederão um total de 58 pacientes.

[000277] Todos pacientes na Parte 1 do estudo (isto é, tanto coortes de escalação de dose quanto de expansão) seguirão a mesma programação de visita. Após a randomização, os pacientes serão avaliados pessoalmente durante o tratamento nas Semanas 1, 2, 4, 8, 12 e 16 e por contato telefônico nos Dias 3, 10 e 21. Pacientes que não entram na Parte 2 do estudo (isto é, o período de extensão), devido ao fato de que descontinuaram o uso do fármaco de estudo durante a Parte 1 ou completaram o período de tratamento de 16 semanas conforme planejado mas escolheram não continuar para a Parte 2 do estudo, completarão uma visita de fim de tratamento assim como uma visita de acompanhamento em quatro semanas após a data de administração da última dose de fármaco de estudo.

[000278] Parte 2 (período de extensão): Pacientes que descontinuarem o tratamento de modo prematuro na Parte 1 do estudo não são elegíveis para continuar na Parte 2 do estudo. Todos os pacientes da Parte 1 que completam o período de tratamento de 16 semanas conforme planejado serão elegíveis para continuar diretamente no período de extensão para avaliar a segurança e eficácia intermediária e a longo prazo de metil bardoxolona. O Dia 1 do período de extensão será o mesmo que a visita da Semana 16 para o período de tratamento, e pacientes que continuam o período de

extensão continuarão, portanto, a tomar o fármaco de estudo na mesma dose. Pacientes randomizados para placebo na Parte 1 do estudo serão atribuídos para receber metil bardoxolona em sua dose específica de coorte no período de extensão. Durante as primeiras quatro semanas do período de extensão, todos os pacientes serão avaliados com o uso da mesma primeira programação de visita de quatro semanas como na Parte 1 e serão vistos em todas as 12 semanas depois disso para a duração do período de extensão enquanto o paciente continuar a tomar o fármaco de estudo. Mediante a descontinuação de administração de fármaco de estudo durante a Parte 2 do estudo, pacientes serão avaliados pessoalmente em uma visita de acompanhamento final que ocorre 4 semanas após a data de administração da última dose de fármaco de estudo. O período de extensão é planejado para continuar pelo menos doze semanas após o último paciente entrar na parte de extensão do estudo.

A. POPULAÇÃO DE PACIENTE

[000279] Até 122 pacientes (64 nos coortes de escalação de dose e 58 nos coortes de expansão) serão arrolados na Parte 1 do estudo. Todos os pacientes elegíveis da Parte 1 serão incluídos na Parte 2 e nenhum paciente novo será randomizado para a Parte 2 do estudo.

[000280] Os critérios principais para inclusão serão:

1. Pacientes homens e mulheres adultos ≥ 18 a ≤ 75 anos de idade mediante o consentimento de estudo;
2. BMI $> 18,5$ kg/m²;
3. Hipertensão arterial pulmonar sintomática WHO/NYHA FC classe II e III;
4. Um dos seguintes subtipos de PAH de Grupo 1 WHO:
 - a. PAH idiopática ou herdável;
 - b. PAH associada com doença do tecido conjuntivo;
 - c. PAH associada a desvios da circulação sistêmica para a

pulmonar congênita simples pelo menos 1 ano após reparo de desvio;

d. PAH associada a anorexígenos;

e. PAH associada com vírus de imunodeficiência humana (HIV);

5. Ter uma cateterização de coração direito diagnóstica realizada e documentada dentro de 36 meses antes de triagem que confirmou um diagnóstico de PAH de acordo com todos os critérios seguintes:

a. Pressão arterial pulmonar média ≥ 25 mmHg (em descanso); b. Pressão de oclusão pulmonar (PCWP) ≤ 15 mm Hg;

b. Resistência vascular pulmonar > 240 dyn.seg/cm⁵ ou > 3 mmHg/litros (L)/minuto;

6. Ter um nível de BNP ≤ 200 pg/ml;

7. Ter distâncias de caminhada de 6 minutos média (6MWDs) ≥ 150 e ≤ 450 metros em dois testes consecutivos realizados em dias diferentes durante triagem, com ambos os testes que medem 15% entre si.

8. Receber uma terapia para PAH específica de doença oral que consiste em um antagonista de receptor de endotelina (ERA) e/ou um inibidor tipo 5 de fosfodiesterase (PDE5i). A terapia de PAH deve estar em uma dose estável durante pelo menos 90 dias antes do Dia 1; (emendado para incluir "pelo menos uma, mas não mais que duas (2) terapias de PAH específicas de doença, incluindo agonistas receptores de endotelina (ERAs), riociguat, inibidores tipo 5 de fosfodiesterase (PDE5i) ou prostaciclina (subcutâneos, orais ou inalados)."

9. Ter mantido uma dose estável durante 30 dias antes do Dia 1 se receber qualquer uma das seguintes terapias que podem afetar PAH: vasodilatadores (incluindo bloqueadores de canal de cálcio), digoxina, suplementação de L-arginina L ou suplementação de

oxigênio;

10. Se receber prednisone, ter mantido uma dose estável de ≤ 20 mg/dia (ou dose equivalente se for outro corticosteróide) durante pelo menos 30 dias antes do Dia 1. Se receber o tratamento para doença do tecido conjuntivo (CTD) com quaisquer outros fármacos, doses devem permanecer estáveis pela duração do estudo;

11. Ter testes de função pulmonar (PFTs) dentro de 90 dias antes do Dia 1 sem evidência de doença pulmonar de parênquima significativa pelos seguintes critérios:

a. Volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) $\geq 65\%$ (previsto);

b. FEV 1/razão de capacidade vital forçada (FEV1/FVC) $\geq 65\%$; ou

c. Capacidade pulmonar total $> 65\%$ (prevista), deve ser medida em pacientes com doença do tecido conjuntivo;

12. Ter uma varredura pulmonar de ventilação-perfusão (V/Q), tomografia computadorizada espiral/helicoidal/de feixe de elétrons (CT) ou um angiograma pulmonar antes da triagem que mostra nenhuma evidência de doença tromboembólica (isto é, deveria notar probabilidade normal ou baixa de embolismo pulmonar). Se varredura V/Q foi anormal (isto é, resultados diferentes de probabilidade normal ou baixa), então uma CT confirmatória ou angiografia pulmonar seletiva deve excluir a doença tromboembólica crônica;

13. Ter função renal adequada definida como uma taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² com uso da fórmula variável 4 de Modificação de Dieta em Doença Renal (MDRD) (nota: isso foi reduzido subsequentemente para ≥ 45 ml/min/1,73 m²);

14. Ter o desejo e poder cumprir as visitas programadas, plano de tratamento, testes de laboratório e outros procedimentos de

estudo;

15. A evidência de um documento de consentimento assinado pessoalmente e informado com data que indica que o paciente (ou um representante legalmente aceitável) tenha sido informado de todos os aspectos pertinentes do estudo anterior à iniciação de quaisquer procedimentos autorizados pelo paciente.

[000281] Os critérios principais para exclusão serão:

1. Participação em outros estudos clínicos de investigação que envolvem produtos farmacêuticos sendo testados ou usados em uma maneira diferente da forma aprovada ou quando usados por uma indicação não aprovada dentro de 30 dias antes do Dia 1;

2. Participação em um programa de treinamento de exercício intensivo para reabilitação pulmonar dentro de 90 dias antes da triagem;

3. Receber tratamento crônico com uma prostaciclina/análogo de prostaciclina dentro de 60 dias antes do Dia 1. Uso de prostaciclina para vasodilatador agudo em teste durante cateterização de coração direito é permitido;

4. Exigência para receita de inótrópos intravenosos dentro de 30 dias antes do Dia 1;

5. Ter hipertensão sistêmica não controlada conforme evidenciado repousando-se a pressão sanguínea sistólica (BP) > 160 mm Hg ou repousando-se pressão sanguínea diastólica > 100 mmHg durante triagem após um período de repouso;

6. Ter uma BP sistólica < 90 mmHg durante triagem após um período de repouso;

7. Ter um histórico de clinicamente significativa doença cardíaca do lado esquerdo e/ou doença cardíaca clinicamente significativa, incluindo, mas sem limitação, qualquer um dos seguintes:

a. Doença valvular congênita ou adquirida se clinicamente

significante distanciada de insuficiência valvular tricúspida devido à hipertensão pulmonar;

- b. Constrição pericárdica;
- c. Cardiomiopatia restritiva ou congestiva;
- d. Fração de ejeção ventricular esquerda < 40% no ecocardiograma de triagem A (ECHO);
- e. Qualquer histórico atual ou anterior de doença coronária sintomática (infarto do miocárdio anterior, intervenção coronária percutânea, cirurgia de enxerto de passagem de artéria coronária ou dor no peito angina);

8. Insuficiência cardíaca aguda descompensada dentro de 30 dias antes do Dia 1, como pela avaliação de investigador;

9. Ter mais de dois dos seguintes fatores de risco clínicos para a disfunção diastólica ventricular esquerda:

- a. Idade > 65 anos ;
- b. BMI ≥ 30 kg/m²;
- c. Histórico de hipertensão sistêmica;
- d. Histórico de diabetes tipo 2;
- e. Histórico de fibrilação atrial;

10. Histórico de septostomia atrial dentro de 180 dias antes do Dia 1;

11. Histórico de apneia noturna obstrutiva que não é tratado;

12. Para pacientes com PAH associado a HIV, qualquer um dentre os seguintes:

- a. Infecções oportunistas ativas concomitantes dentro de 180 dias antes de triagem;
- b. Carga viral detectável dentro de 90 dias antes de triagem;
- c. Contagens de célula T de designação de cluster (CD+) < 200 mm³ dentro de 90 dias antes de triagem;

c. Mudanças em regime antirretroviral dentro de 90 dias antes de triagem;

d. Usar pentamidina inalada;

13. Ter um histórico de hipertensão de portal ou doença renal crônica, incluindo hepatite B e/ou hepatite C (com evidência de infecção recente e/ou replicação de vírus ativo), definido como prejuízo hepático moderado a severo (Child-Pugh Classe A-C);

14. Níveis de aminotransferase (ALT ou AST) de soro > o limite superior de normal (ULN) em triagem;

15. Concentração de hemoglobina (Hgb) < 8,5 g/dL em triagem;

16. Diagnóstico de síndrome de Down;

17. Histórico de malignidade dentro de 5 anos antes de triagem, com a exceção de pele localizada ou carcinomas cervicais;

18. Infecção bacteriana, fúngica ou viral ativa incompatível com o estudo;

19. Abuso de fármaco ou álcool ativo conhecido ou suspeito;

20. Cirurgia maior dentro de 30 dias antes da triagem ou planejada para ocorrer durante o curso do estudo;

21. Não desejar praticar métodos anticoncepcionais (tanto homens com parceiros de potencial de gravidez quanto mulheres de potencial de gravidez) durante triagem, enquanto é tomado o fármaco de estudo e durante pelo menos 30 dias após a última dose de fármaco de estudo ser ingerida;

22. Mulheres que estão grávidas ou amamentando;

23. Qualquer deficiência ou prejuízo que proibiria o desempenho do 6MWT;

24. Qualquer nível de laboratório anormal que, na opinião do investigador, colocaria o paciente em risco por arrolamento de

teste;

25. Paciente estar, na opinião do investigador, incapaz de cumprir as exigências do protocolo de estudo ou é inadequado para o estudo por qualquer razão;

26. Hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do fármaco de estudo;

27. Incapacidade de se comunicar ou cooperar com o investigador devido a problemas de linguagem, desenvolvimento mental pobre ou função cerebral prejudicada.

B. PROCEDIMENTOS

[000282] Durante a Parte 1 do estudo, metil bardoxolona (2,5, 5, 10, 20 ou 30 mg) ou placebo serão administrados oralmente uma vez por dia na manhã durante 16 semanas. Durante a Parte 2 do estudo, metil bardoxolona (2,5, 5, 10, 20, ou 30 mg) será administrado oralmente uma vez por dia na manhã para a duração do período de extensão.

[000283] Um tamanho de amostra de 8 pacientes randomizados em uma razão de atribuição 3: 1 (placebo de metil bardoxolona) em cada coorte de escalação de dose inclui 6 pacientes tratados com metil bardoxolona para identificação de sinais de segurança brutos. Um número pequeno de pacientes em cada dose não é esperado para distinguir completamente a segurança, portanto, questões de preocupação identificadas em apenas 1 dos 6 pacientes (16%) tratados com metil bardoxolona podem sugerir coletar informações adicionais antes de escalar a dose, adicionando-se outro coorte no nível de dose atual ou em uma dose mais baixa conforme determinado pelo PSRC. Em cada uma das duas doses selecionadas para expansão, os tamanhos de coorte combinados de 32 pacientes (coorte de escalação de dose N=8; coorte de expansão N=24) na razão de atribuição 3: 1 fornece em um mínimo 24 pacientes tratados com metil bardoxolona para caracterizar segurança, tolerabilidade e eficácia.

C. RESULTADOS

[000284] Os objetivos do presente estudo serão determinar a faixa de dose recomendada para estudo adicional de metil bardoxolona, para avaliar a mudança da linha de base em distância de caminhada de 6 minutos (6MWD) naqueles pacientes tratados com metil bardoxolona versus pacientes dados placebo durante 16 semanas, e para avaliar a segurança e tolerabilidade de 16 semanas de tratamento com metil bardoxolona versus 16 semanas de administração de placebo.

[000285] Os seguintes critérios serão avaliados:

[000286] Eficácia: Mudanças a partir da linha de base em distância de caminhada de 6 minutos (6MWD) na semana 16; peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal (NT-Pro BNP); índice de dispneia de Borg; classe funcional (FC) de hipertensão arterial pulmonar (PAH) WHO/NYHA; parâmetros coletados durante ecocardiografia de Doppler (ECHO), teste de exercício cardiopulmonar (CPET), imageamento de ressonância magnética cardíaca opcional (MRI), testes musculares de espectroscopia próxima a infravermelho opcional (MRS) e biópsia de músculo opcional; e piora clínica.

[000287] Segurança: Frequência, intensidade e relação ao fármaco de estudo de eventos adversos e eventos adversos sérios, medicamentos concomitantes e mudança da linha de base nas seguintes avaliações: exames físicos, medições de sinal vital, monitoramento de pressão sanguínea ambulatoria de 24 horas, eletrocardiogramas de 12 derivações (ECGs), medições de laboratório clínicas e peso.

[000288] Farmacocinética: Dados de concentração-tempo de plasma de bardoxolona metil, dados de concentração-tempo de metabólito e parâmetros farmacocinéticos estimados para cada analito.

* * *

[000289] Todos os métodos revelados e reivindicados no presente documento podem ser feitos e executados sem experimentos indevidos à luz da presente revelação. Enquanto as composições e métodos desta invenção foram descritas em termos de modalidades preferidas, ficará evidente para os versados na técnica que variações podem ser aplicadas às composições e/ou métodos e às etapas ou à seqüência de etapas do método aqui descrito sem desviar-se do conceito, espírito e escopo da invenção. Mais especificamente, será aparente que certos agentes que são tanto quimicamente quanto fisiologicamente relacionados podem ser substituídos pelos agentes descritos no presente documento enquanto os mesmos ou resultados similares seriam alcançados. Todos os tais substitutos e modificações aparentes aos versados na técnica são destinadas a estar dentro do espírito, escopo e conceito da invenção, conforme definido pelas reivindicações anexas.

X. REFERÊNCIAS

[000290] As referências a seguir, na medida em que fornecem procedimentos exemplificadores ou outros detalhes suplementares àqueles apresentados no presente documento, são especificamente incorporadas ao presente documento a título de referência.

A Patente US Nº 5.480.792

A Publicação Nº 5.525.524

A Publicação Nº 5.631.170

A Publicação Nº 5.679.526

A Publicação Nº 5.824.799

A Publicação Nº 5.851.776

A Publicação Nº 5.885.527

A Publicação Nº 5.922.615

A Publicação Nº 5.939.272

A Publicação US 5.947.124

A Patente US Nº 5.955.377

A Publicação Nº 5.985.579

A Publicação Nº 6.019.944

A Publicação Nº 6.025.395

A Publicação US 6.113.855

A Patente US US 6.143.576

A Patente US de Pedido de nº de série 12/352.473

A Publicação Patente nº 2003/0232786

A Publicação Patente nº 2008/0261985

A Publicação Patente nº 2009/0048204

A Publicação Patente nº 2009/0326063

A Publicação Patente nº 2010/0041904

A Publicação Patente nº 2010/0048887

A Publicação Patente nº 2010/0048892

A Publicação Patente nº 2010/0048911

A Publicação Patente nº 2010/0056777

A Publicação Patente nº 2011/0201130

Badesch et al, Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann. Intern. Med., 132:425 a 434, 2000.

Badesch et al, Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest, 126:35S-62S, 2004.

Barst et al, A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N. Engl J. Med., 334:296 a 301, 1996.

Blann et al, Thromb. Haemost., 93:228 a 235, 2005.

Bolignano et al, Pulmonary Hypertension in CKD, Am. J. Kidney Dis., 61:612 a 622, 2013. Joint Specialty Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the

Renal Association, and the Royal College of General Practitioners. Chronic kidney disease in adults: UK guidelines for identification, management and referral. Londres:

Royal College of Physicians, 2006.

Deng et al, Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. Am. J. Hum. Genet., 67:737 a 44, 2000.

Dhaun et al, Urinary endothelin-1 in chronic kidney disease and as a marker of disease activity in lupus nephritis. American Journal of Physiology - Renal Physiology, 296:F1477-F 1483, 2009.

Dumitrascu et al, Oxid. Med, Cell. Longev., 2013:234631, 2013.

Forstermann, Biol. Chem., 387: 1521-1533, 2006.

Galie et al, Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. J. Am. Coll. Cardiol, 46:529 a 535, 2005.

Gologanu et al, Rom J Intern Med., 50:259 a 68, 2012.

Gomez-Arroyo et al, The monocrotaline model of pulmonary hypertension in perspective.

Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol, 302:L363 a L369, 2012.

Guazzi and Galie, Eur. Respir. Rev., 21:338-346, 2012.

Hansson et al, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis., 1:297 a 329, 2006.

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, Stahl and Wermuth Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

Hayes and Dinkova-Kostova, The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism. Trends in Biochem Sci, 39: 199-218, 2014.

Honda et al, J. Med. Chem., 43: 1866 a 1877, 2000a.

Honda et al, J. Med. Chem., 43:4233 a 4246, 2000b.

Honda et al. Bioorg. Med, Chem., Lett., 12: 1027-1030, 2002.

Hosokawa, Cardiovascular Res., 99:35 a 43, 2013.

Humbert, New Engl. J. Med, 351: 1425-1436, 2004.

Jones et al, Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. Mol. Pharm., 48:890 a 89, 1995.

Kataoka et al, Oral sildenafil improves primary pulmonary hypertension refractory to epoprostenol. Circ. J, 69:461 a 465, 2005.

Kim and Vaziri, Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. American Journal of Physiology - Renal Physiology, 298:F662 a F671, 2010.

Kosmadakis et al, Ren. Fail, 35:514 a 20, 2013.

KotTgen et al, Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition

Examination Survey, Am. J. Kidney Dis., 51:385 a 394, 2008.

Langleben et al., STRIDE 1: Effects of the Selective ETA Receptor Antagonist, Sitaxsentan Sodium, in a Patient Population with Pulmonary Arterial Hypertension that meets

Traditional Inclusion Criteria of Previous Pulmonary Arterial Hypertension Trials. J.

Cardiovasc. Pharmacol, 44:S80 a S84.9, 2004.

Lee et al, Sildenafil for pulmonary hypertension. Ann. Pharmacother., 39:869 a 884, 2005. Mann et al, Avosentan for overt diabetic nephropathy. Journal of the American Society of Neph ogy, 21,:527 a 535, 2010.

March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 2007.

McGoon et al, Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension:

ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest, 126: 14S a 34S, 2004.

McLaughlin et al, Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. N. Engl. J. Med., 338:273 a 277, 1998.

McLaughlin et al, Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. Circulation, 106: 1477-1482, 2002.

McLaughlin and Rich, Pulmonary hypertension. Curr. Probl. Cardiol, 29:575 a 634, 2004.

Oudiz et al, Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. Chest, 126:420 a 427, 2004.

Packer, Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension. Limitations and hazards.

Ann. Intern. Med., 103:258 a 270, 1985.

Paulin et al, STAT3 signaling in pulmonary arterial hypertension, JAK-STAT, 1:223 a 233, 2012.

Peake and Whiting, Clin. Biochem. Rev., 27: 173-184, 2006.

Pergola et al., Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes., New

Engl. J. Med., 365, 327 a 336, 2011.

Rawlins et al., Am. J. Clin. Pathol, 123:439 a 445, 2005.

Rich et al., The effects of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N. Engl. J. Med., 327:76 a 81, 1992.

Rubin et al, Bosentan therapy for pulmonary arterial

hypertension. N. Engl. J. Med.,

346, 896 a 903, 2002.

Schneider et al, Contrasting actions of endothelin ETA and ETB receptors in cardiovascular disease. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 47:731 a 759, 2007.

Sussan et al, Targeting Nrf2 with the triterpenoid CDDO-imidazolidine attenuate cigarette smoke-induced emphysema and cardiac dysfunction in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 106:250 a 255, 2009.

Sutendra and Michelakis, The metabolic basis of pulmonary arterial hypertension. Cell Metabolism, 19:558 a 573, 2014.

Tarn et al, A derivative of Bardoxolone methyl, dH404, in an inverse dose-dependent manner, lessens diabetes-associated atherosclerosis and improves diabetic kidney disease. Diabetes, doi: 10.2337/dbl3-1743, 2014.

The International PPH Consortium, Lane et al, Heterozygous germline mutations in BMPR₂, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. Nature Genetics, 26:81 a 84, 2000.

Thenappan et al, A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006.

European Respiratory Journal, 30: 1103-1110, 2007.

Vachieri and Davenport, The endothelin system in pulmonary and renal vasculopathy: les liaisons dangereuses. European Respiratory Review, 18:260 a 271, 2009.

Vachieri and Naeije, Treprostinil for pulmonary hypertension. Expert Rev. Cardiovasc.

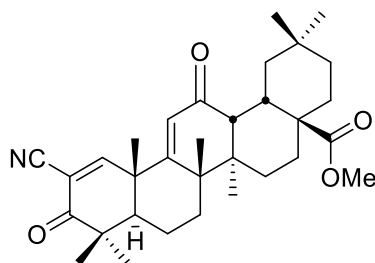
Ther., 2: 183-191, 2004.

Vasan et al, Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and

mortality in a population-based cohort. Journal of the American College of Cardiology, 33: 1948-1955, 1999.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto de fórmula:



ou um sal ou tautômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de uma composição farmacêutica ou um medicamento para o tratamento ou prevenção de doença cardiovascular em um paciente, em que a doença cardiovascular é hipertensão pulmonar.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a hipertensão pulmonar é hipertensão arterial pulmonar.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a taxa estimada de filtração glomerular (eGFR) do paciente é maior ou igual a 45 mL/min/1,73 m².

4. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o paciente foi identificado como não tendo pelo menos uma das seguintes características:

- (a) um histórico de doença do miocárdio do lado esquerdo;
- (b) um nível elevado de peptídeo natriurético do tipo B (BNP); e
- (c) uma razão entre albumina/creatinina elevada (ACR).

5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o paciente ter sido identificado como não possuindo nenhuma das três referidas características.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que o nível de BNP do paciente é superior a 200 pg/mL.

7. Uso de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado

pelo fato de que o paciente apresenta um ACR superior a 300 mg/g.

8. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o paciente é um paciente humano.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o composto é formulado como uma dispersão sólida compreendendo (i) o composto e (ii) um excipiente; opcionalmente, em que o excipiente é um copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etila.

10. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o composto é administrado ao paciente concomitante ou sequencialmente com uma segunda terapia compreendendo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um segundo fármaco.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o segundo fármaco é um inibidor de Rho quinase, um inibidor de tirosina quinase, um derivado de epoprostenol, um antagonista de receptor de serotonina, um antagonista de receptor de endotelina, um inibidor de fosfodiesterase (PDE), um canal de cálcio bloqueador, um estimulador de guanilato ciclase solúvel ou óxido nítrico;

opcionalmente em que o inibidor de Rho quinase é HA-1077, HA-1152P ou Y-27632; opcionalmente em que o inibidor de tirosina quinase é Glivec; opcionalmente em que o derivado de epoprostenol é treprostinil, beraprost ou iloprost; opcionalmente em que o antagonista do receptor de serotonina é sarpogrelato; opcionalmente, em que o antagonista do receptor de endotelina é bosentana, sitaxsentana, ambrisentana, TBC3711 ou macitentan; opcionalmente em que o inibidor de PDE é amrinona, sildenafil, tadalafil, vardenafil, enoximone, udenafil ou milrinona; opcionalmente em que o bloqueador do canal de cálcio é amlodipina, diltiazem,

isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e verapamil; ou opcionalmente em que o estimulador de guanilato ciclase solúvel é riociguat.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a hipertensão arterial pulmonar está associada a doença do tecido conjuntivo, ou em que a hipertensão arterial pulmonar é idiopática.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

(i) a hipertensão pulmonar está associada a doença cardíaca do lado esquerdo;

(ii) a hipertensão pulmonar está associada à doença pulmonar;

(iii) a hipertensão pulmonar é hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; ou

(iv) a hipertensão pulmonar é a hipertensão pulmonar com causas multifatoriais.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

(i) pelo menos uma porção do composto está presente como uma forma cristalina tendo um padrão de difração de raios X (CuK α) compreendendo picos de difração significativos em cerca de 8,8, 12,9, 13,4, 14,2 e 17,4 °2 θ ; ou

(ii) pelo menos uma porção do composto está presente como uma forma amorfa com um padrão de difração de raios X (CuK α) com um pico halo em aproximadamente 13,5 °2 θ , substancialmente como mostrado na FIG. 1C, e uma temperatura de vidro de transição (T g) na faixa de cerca de 120°C a cerca de 135°C.

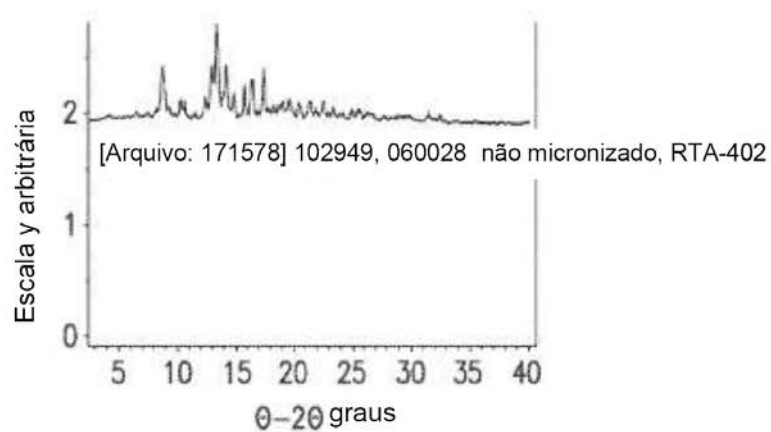


FIG. 1A

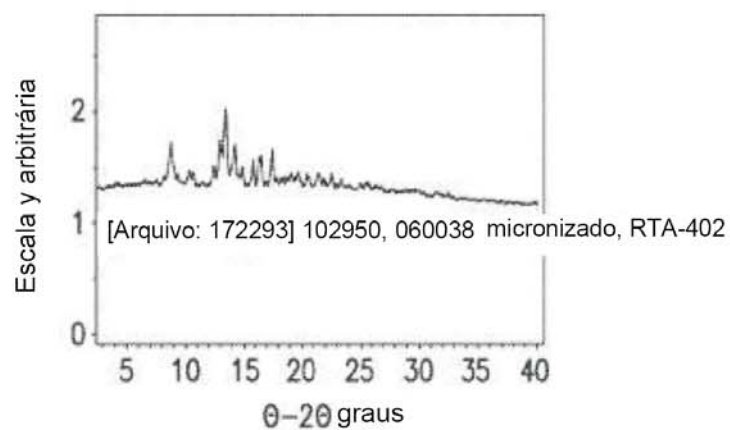


FIG. 1B

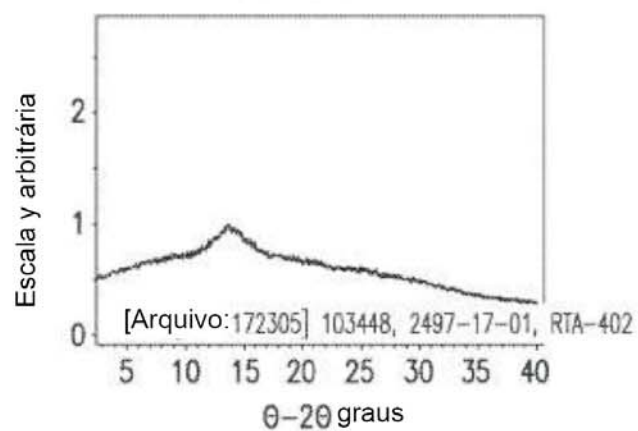


FIG. 1C

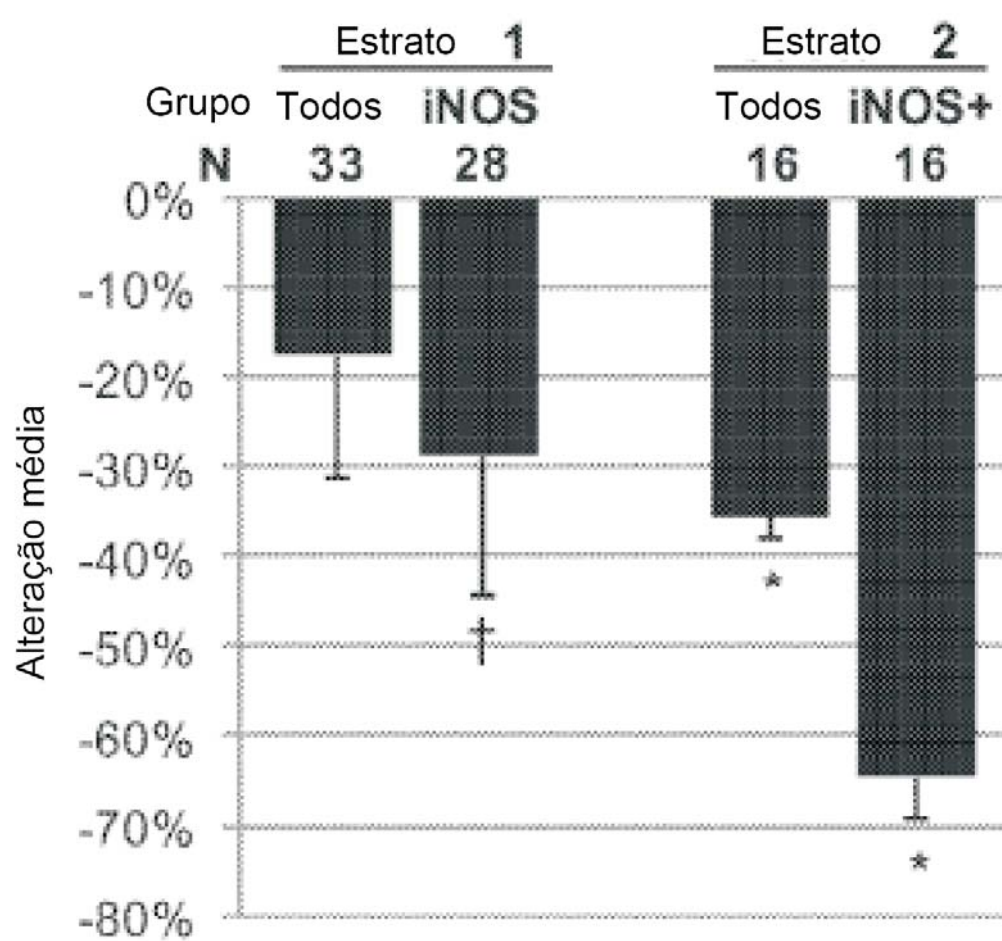


FIG. 2

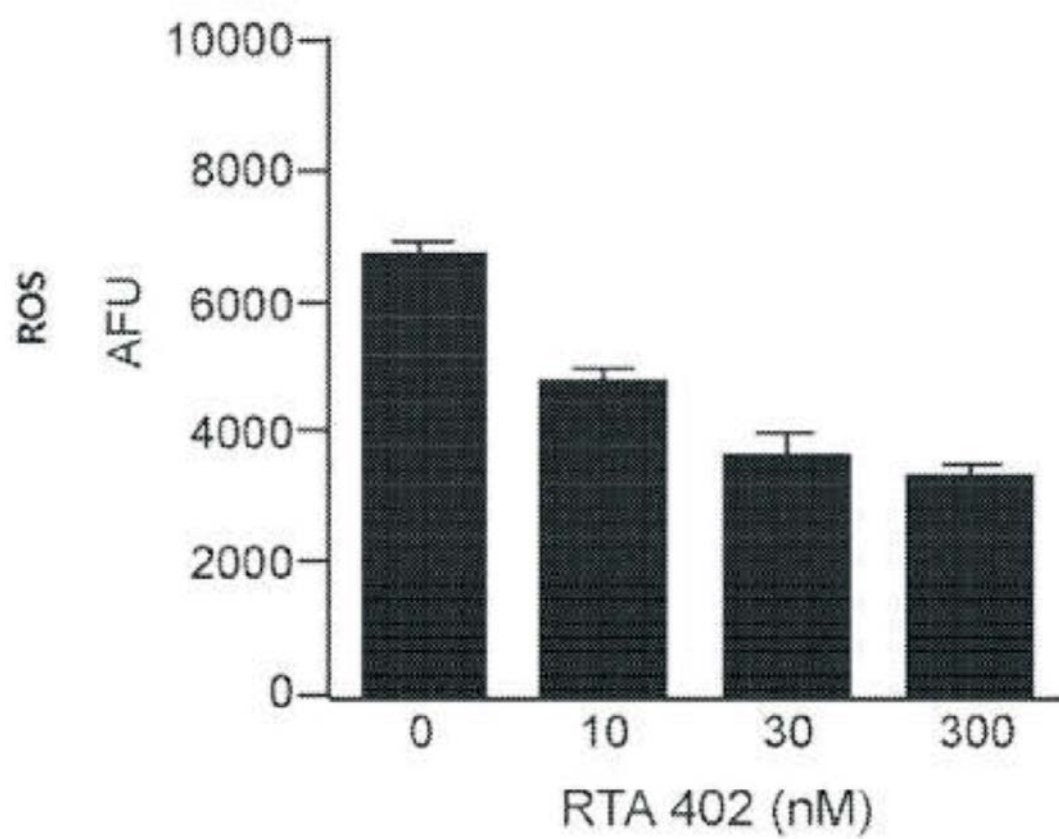


FIG. 3A

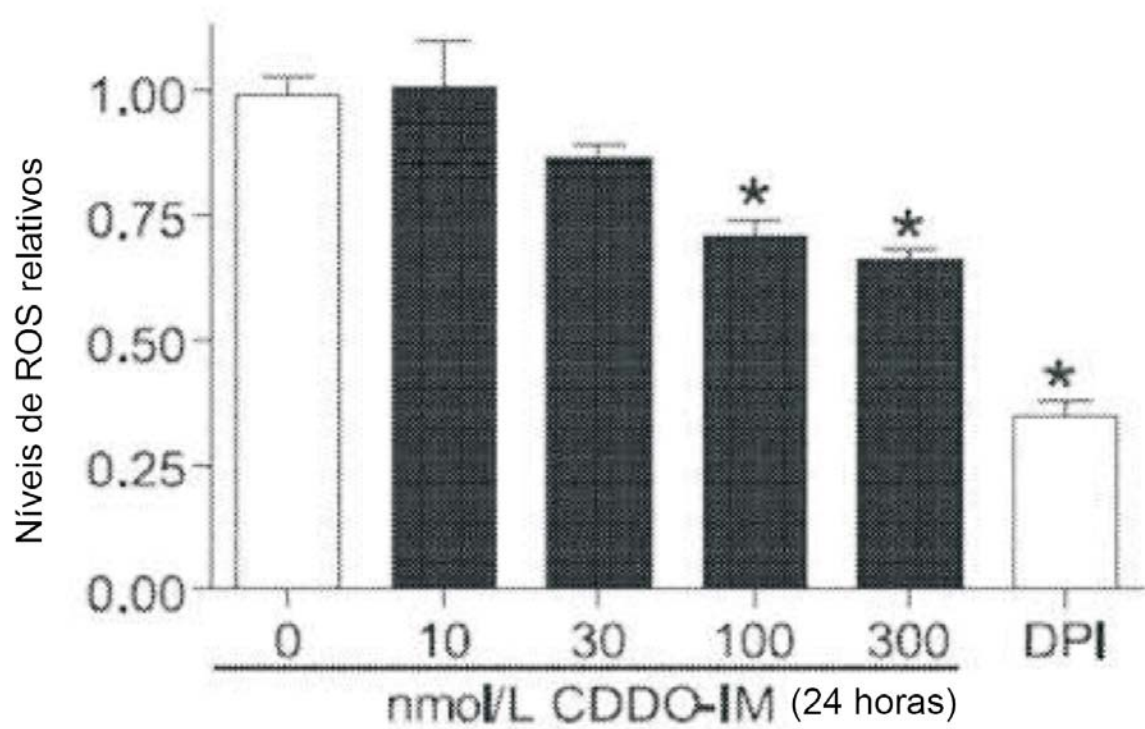


FIG. 3B

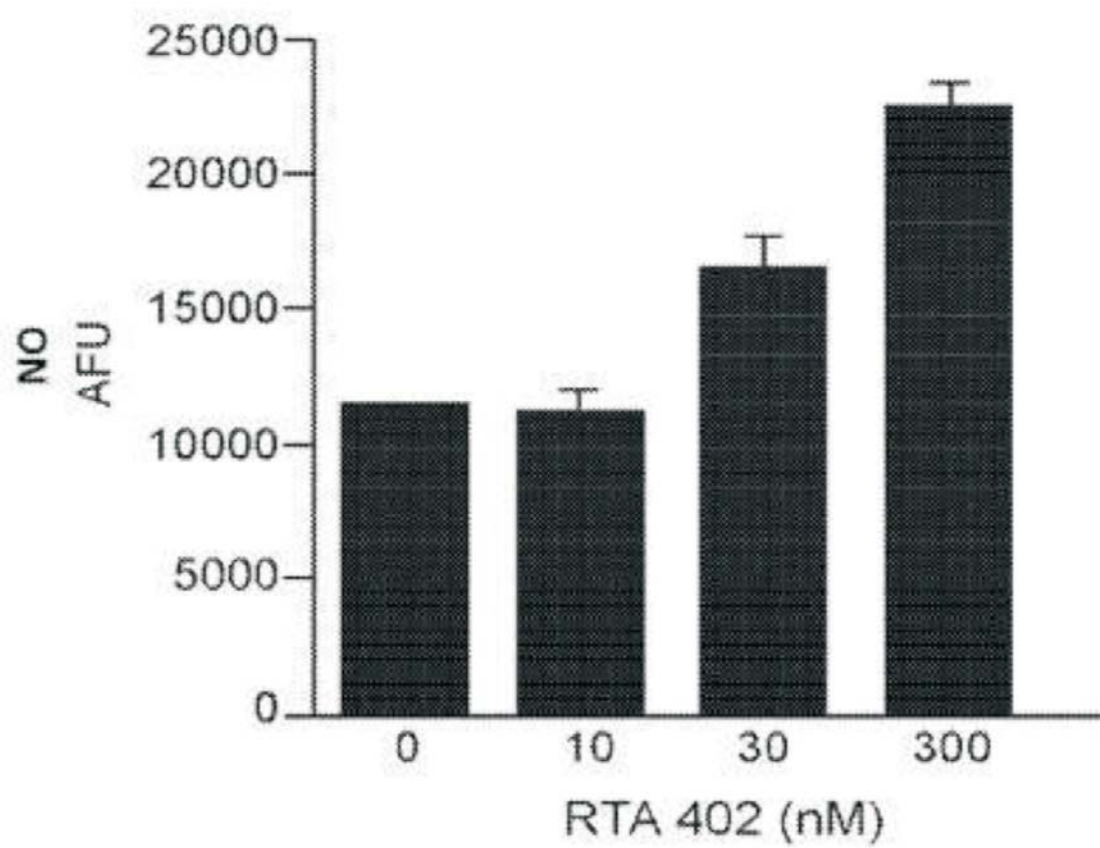


FIG. 3C

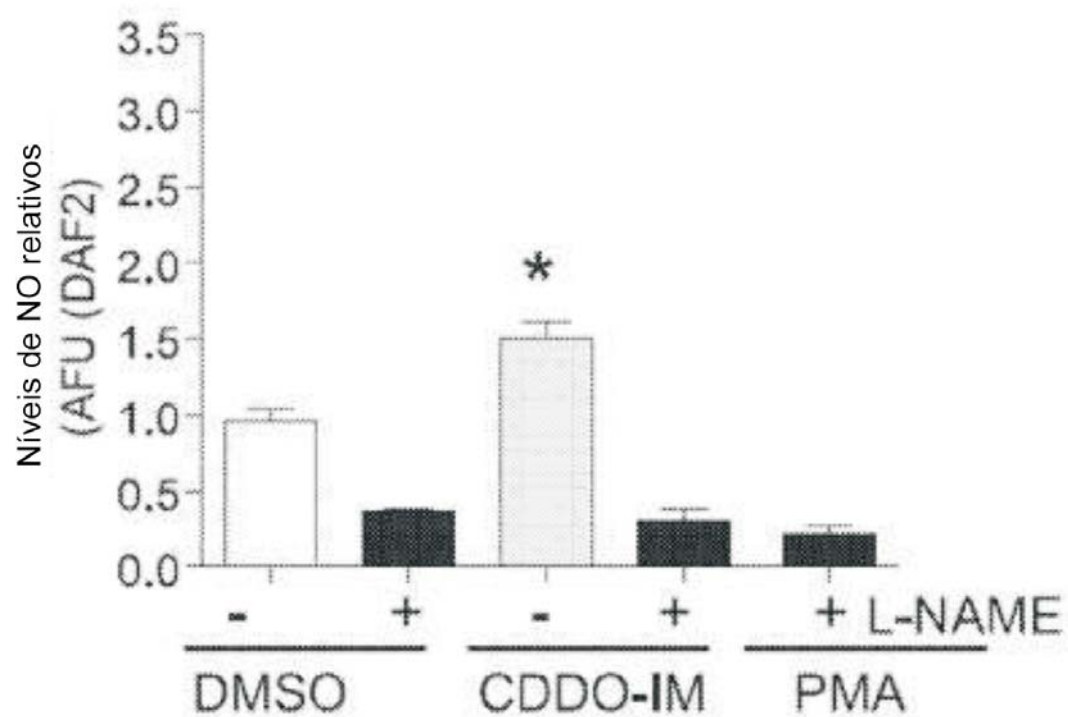


FIG. 3D

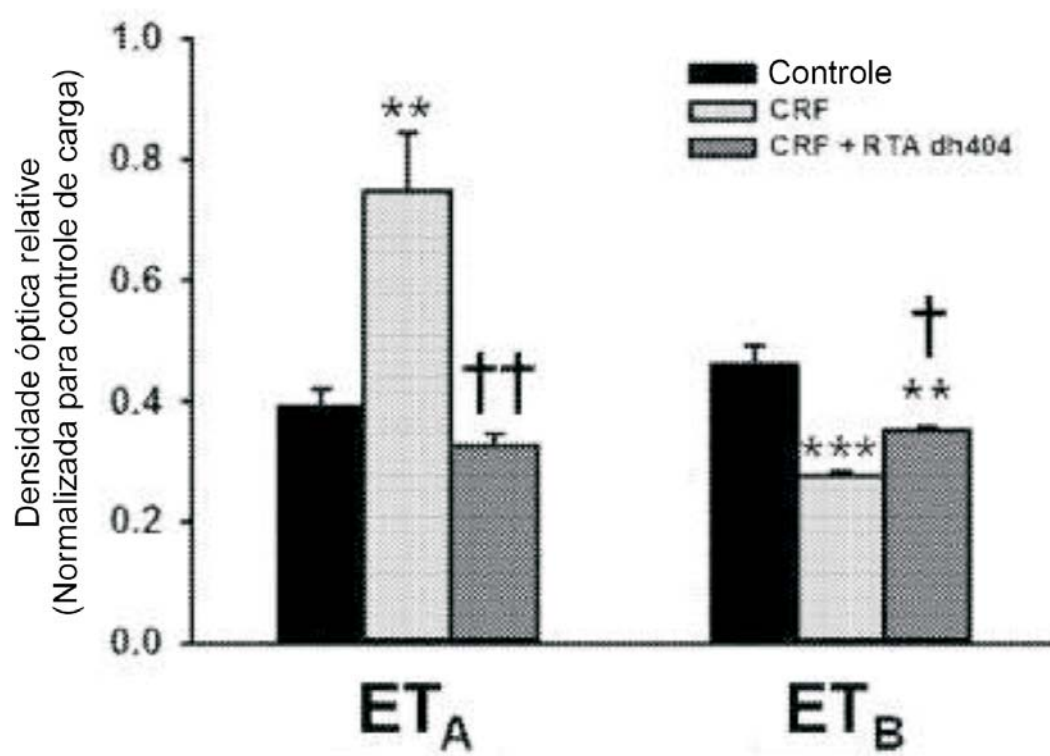


FIG. 4

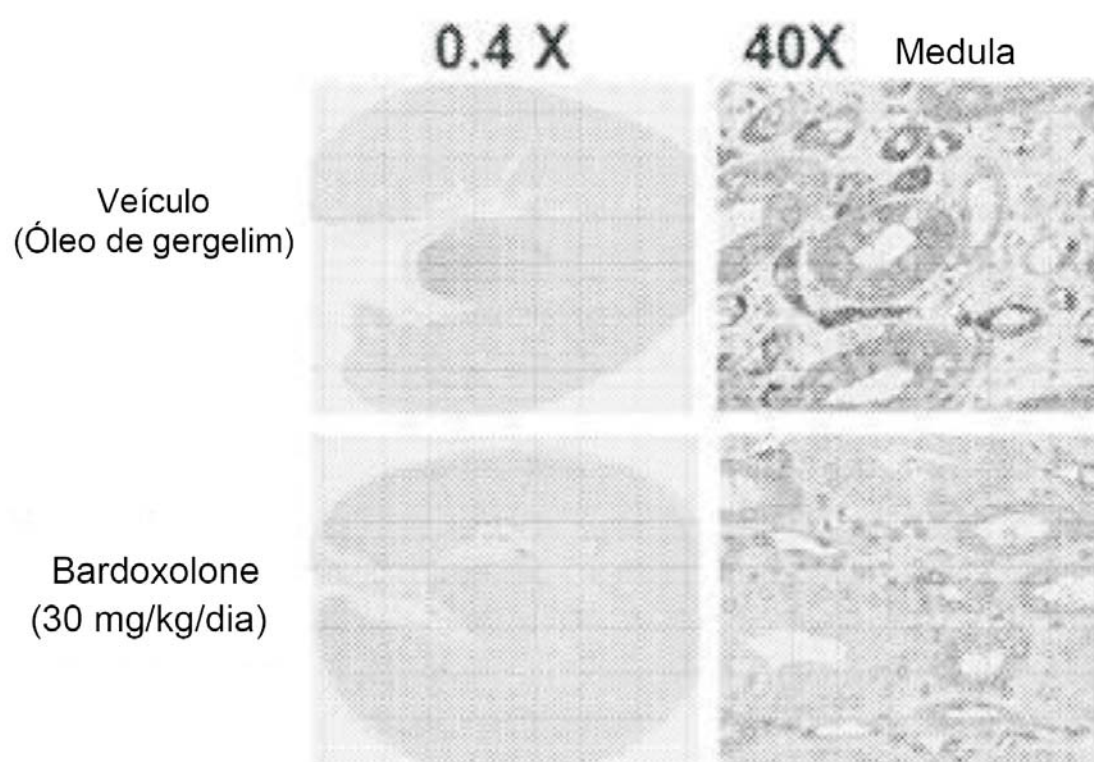


FIG. 5A

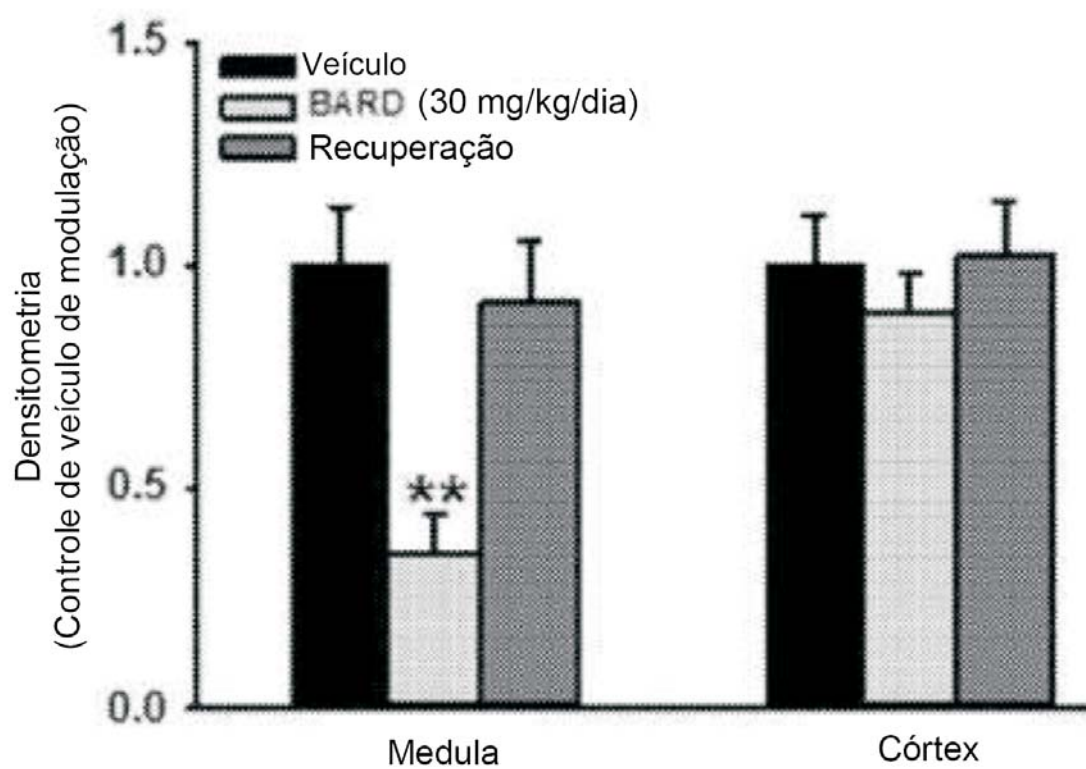


FIG. 5B

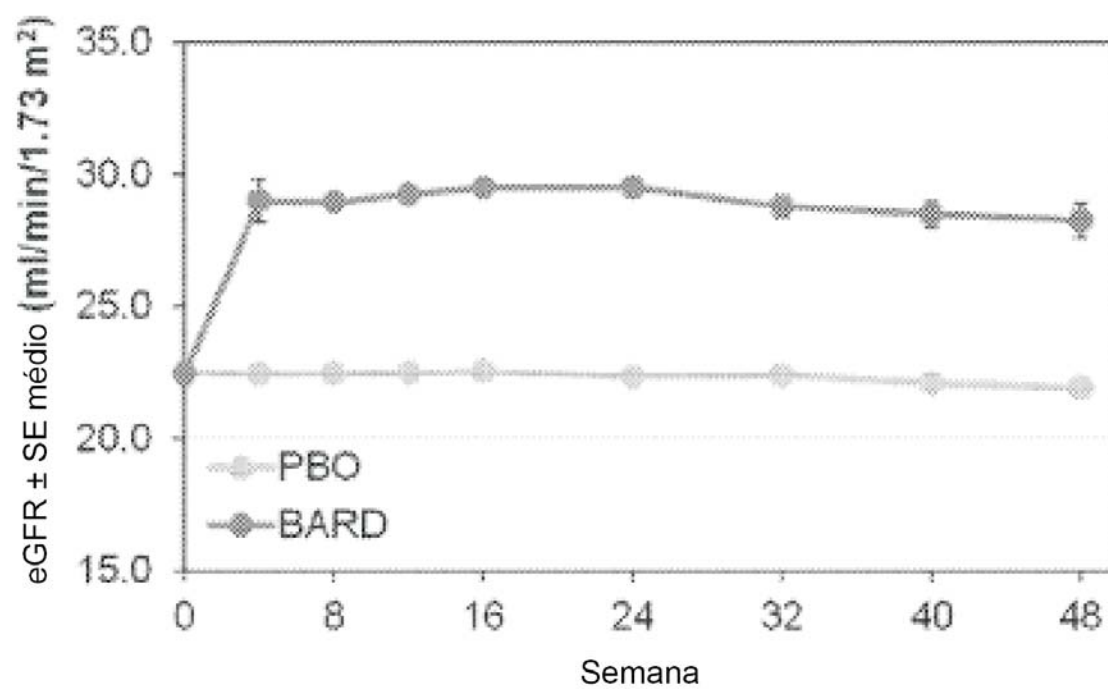


FIG. 6

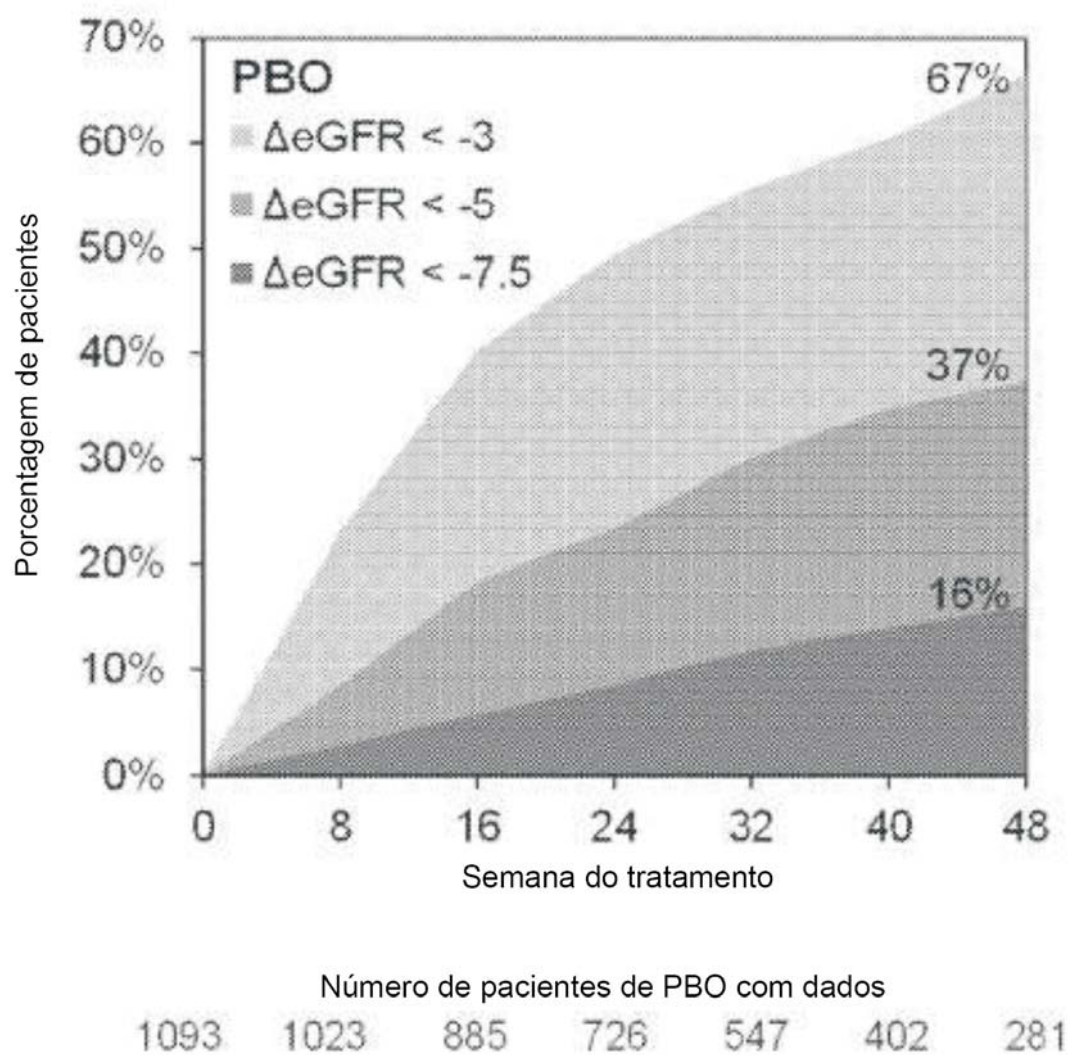


FIG. 7A

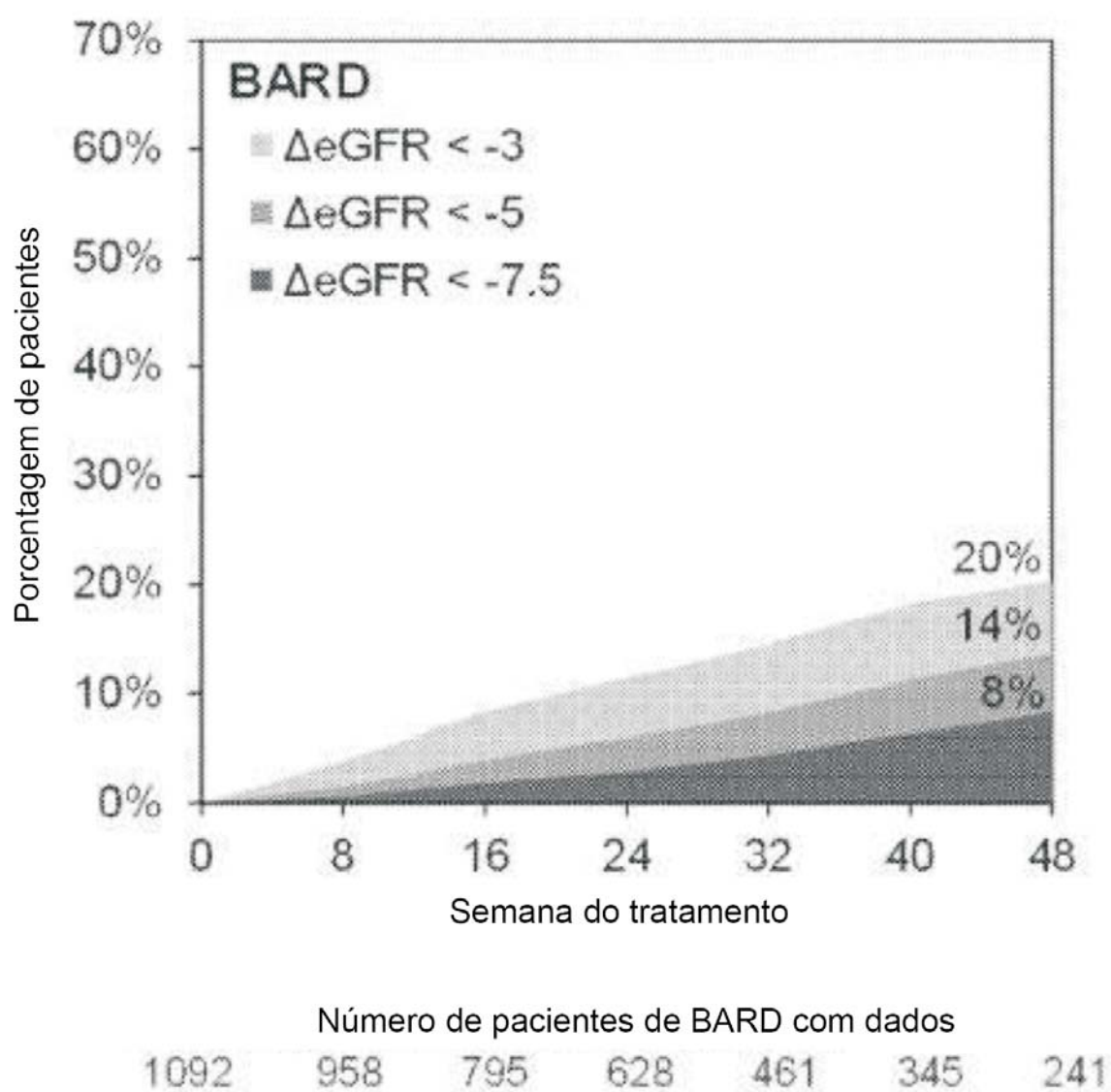


FIG. 7B

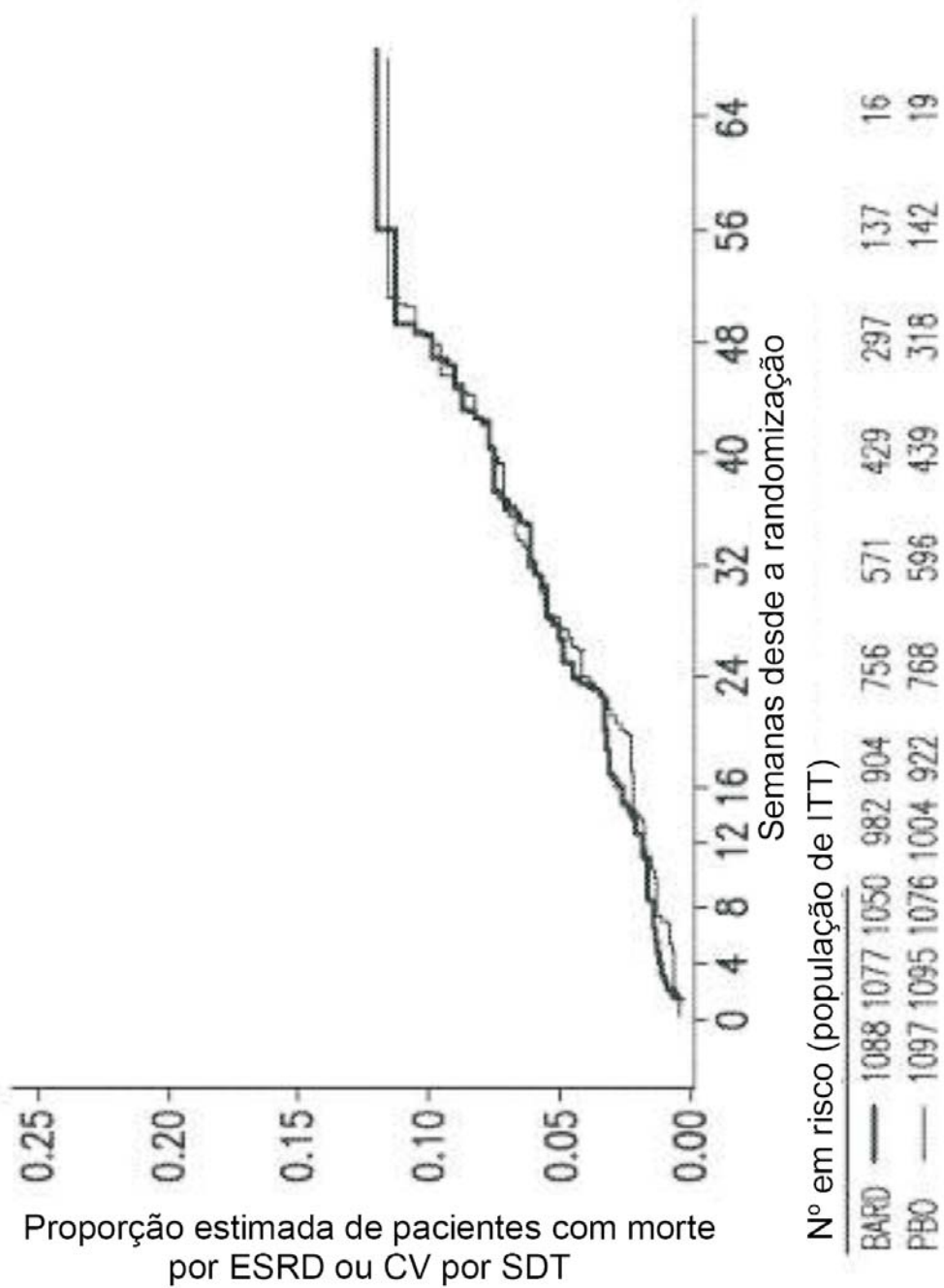


FIG.8

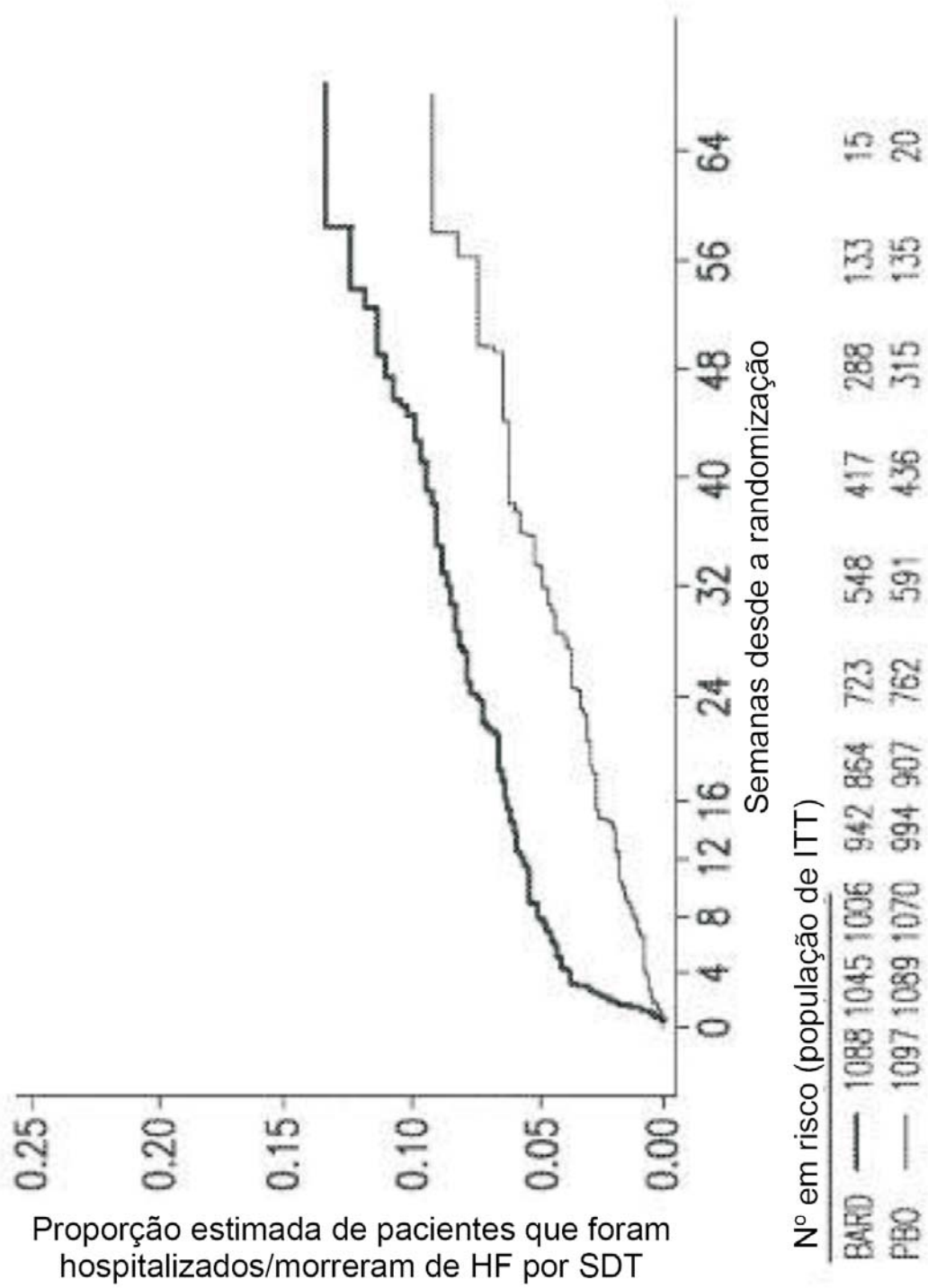


FIG.9

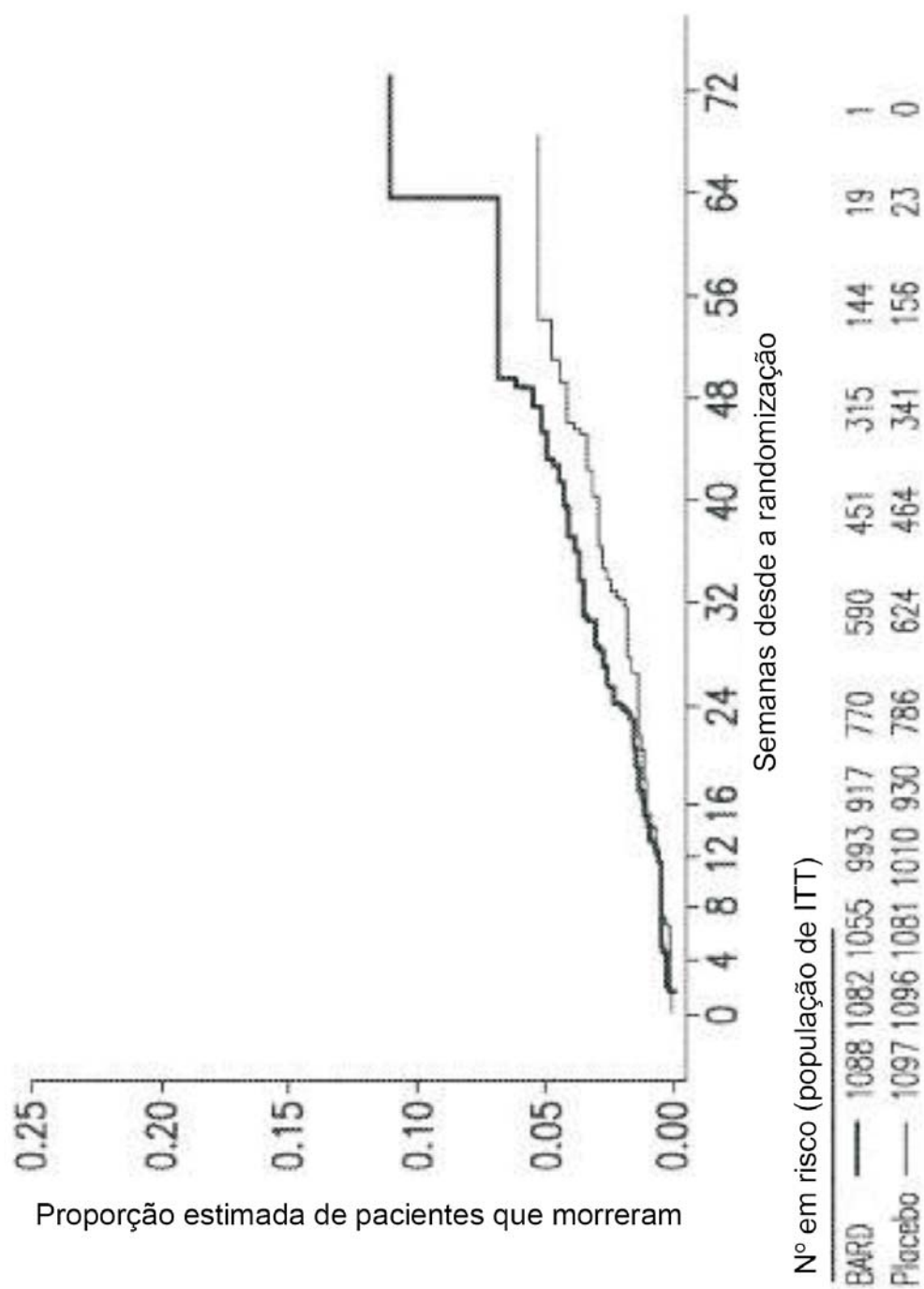


FIG.10

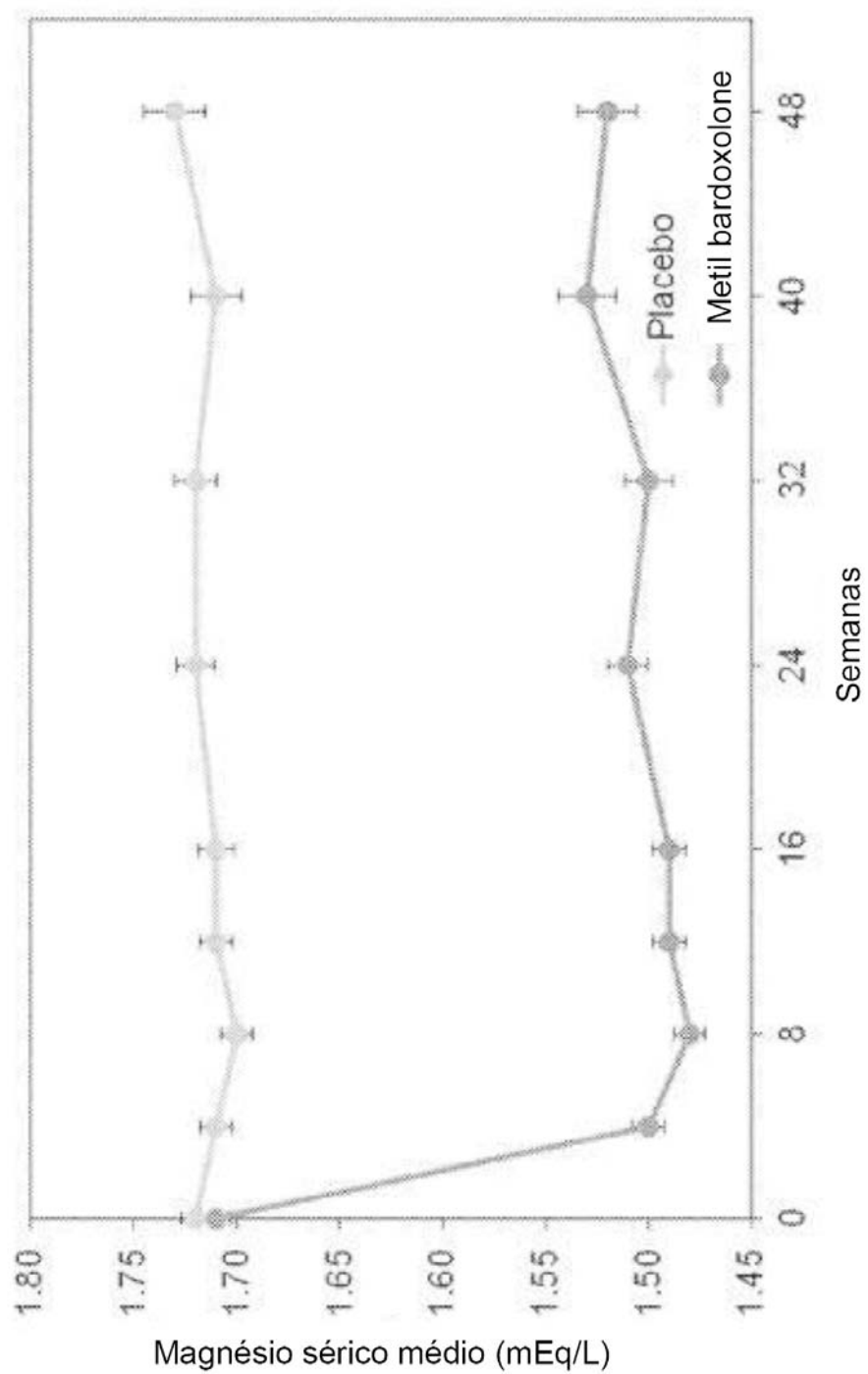


FIG. 11

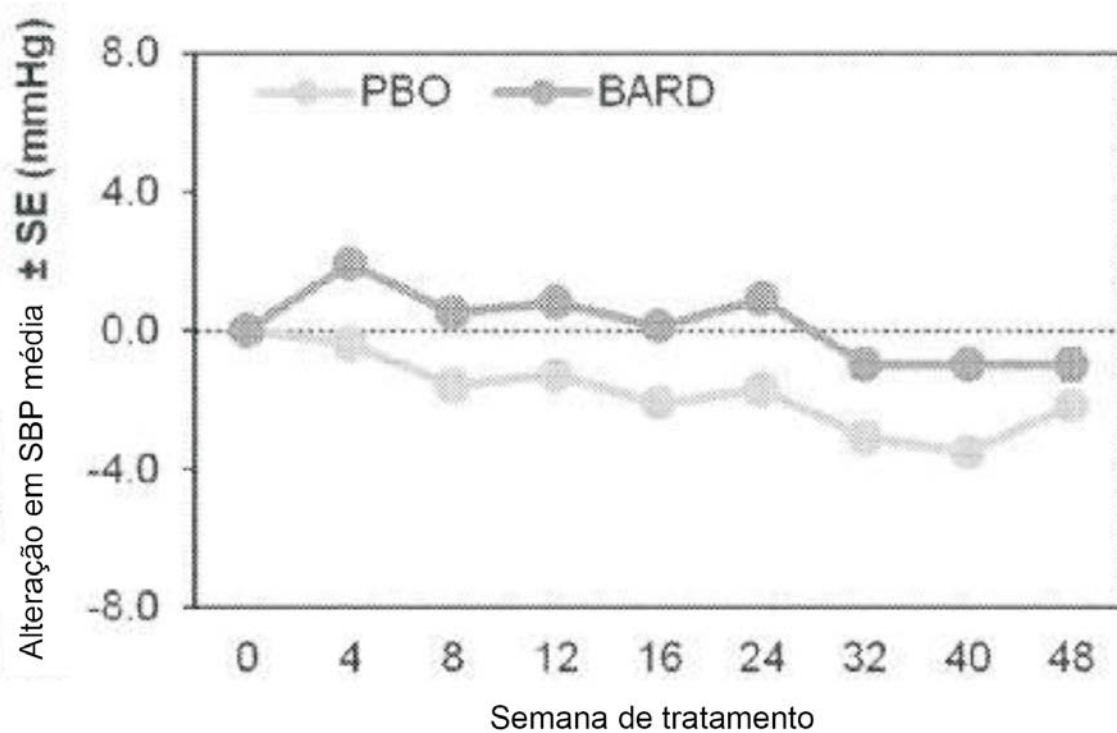


FIG. 12A

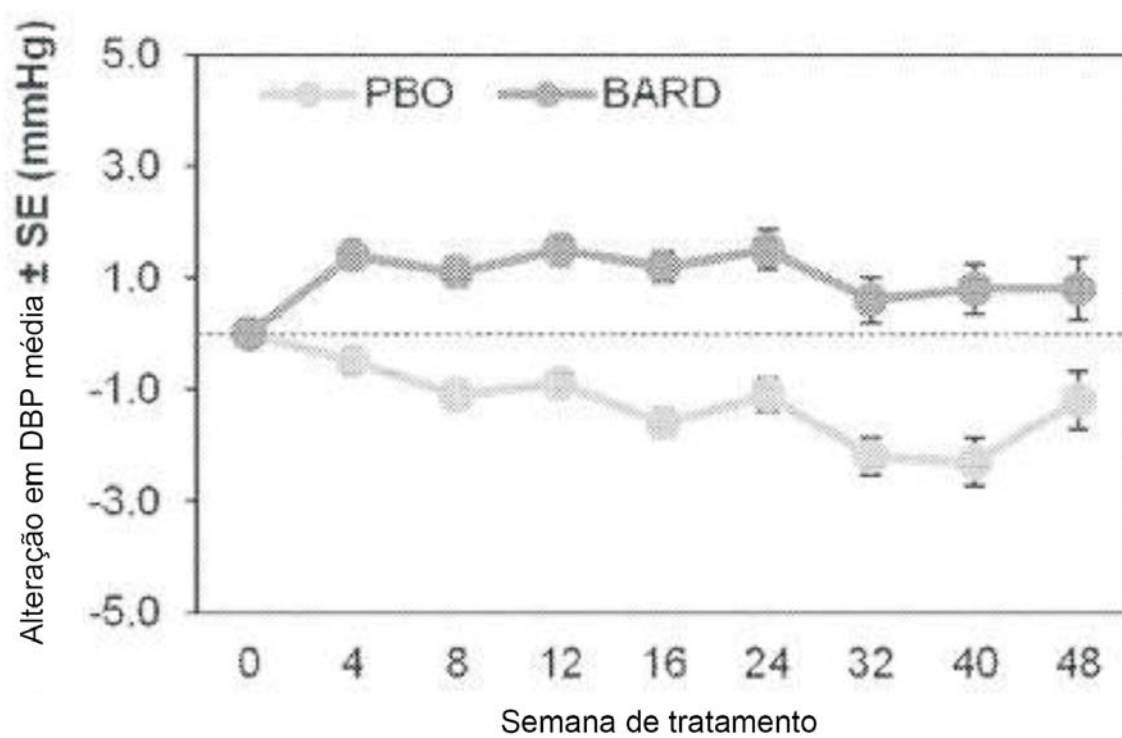


FIG. 12B

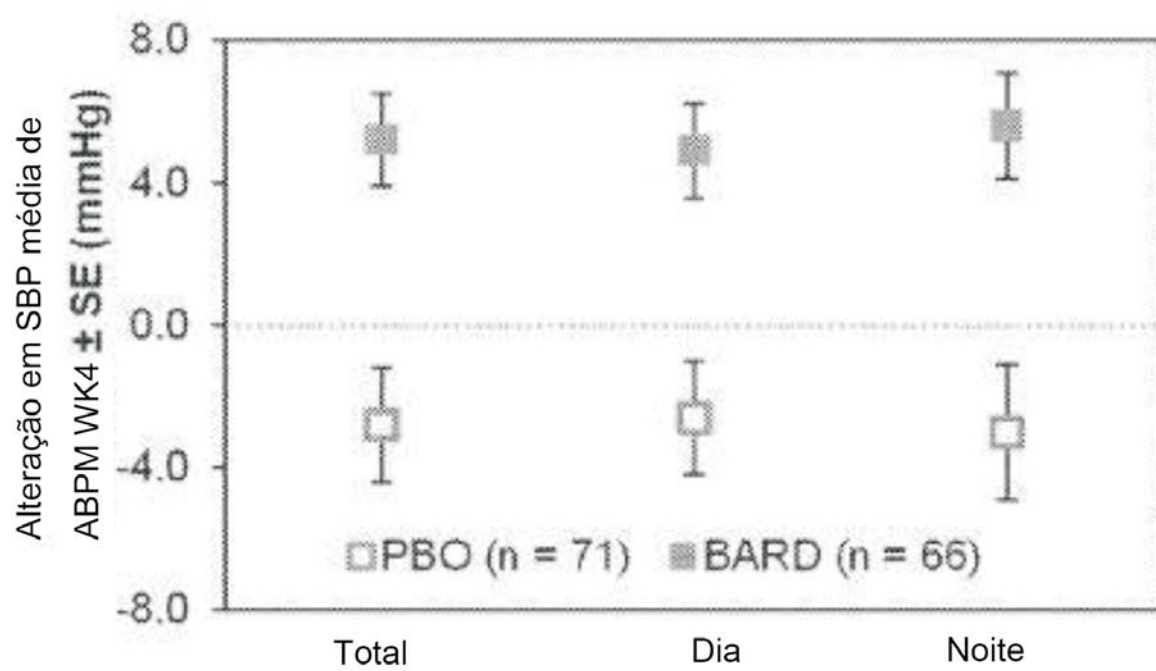


FIG. 13A

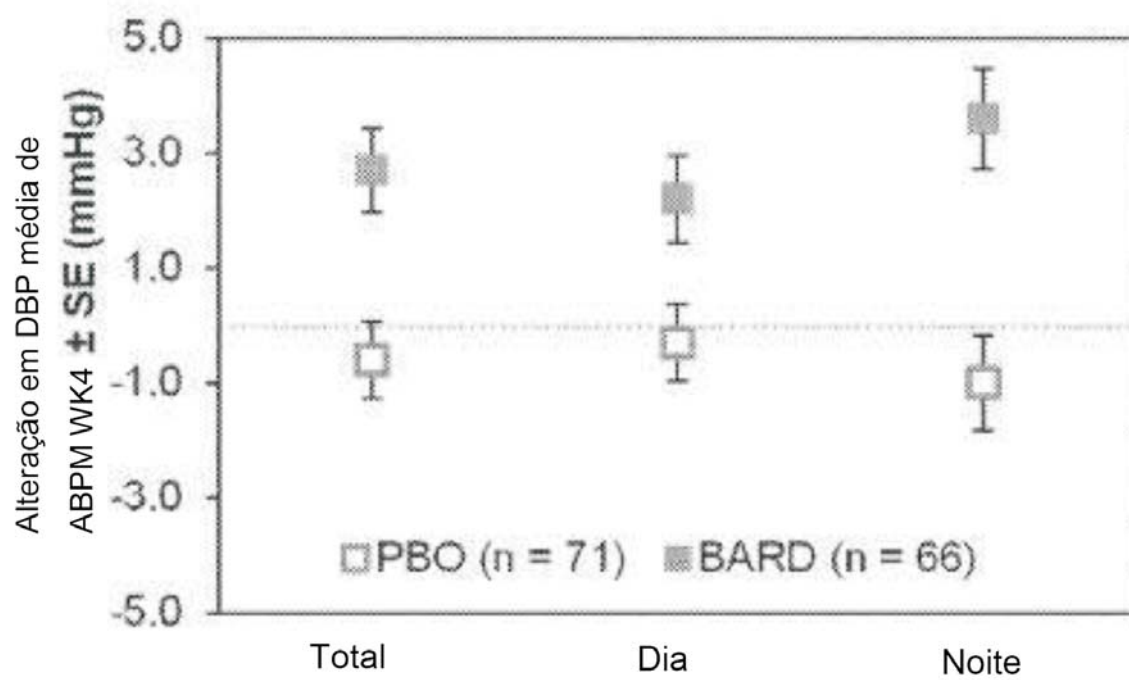


FIG. 13B

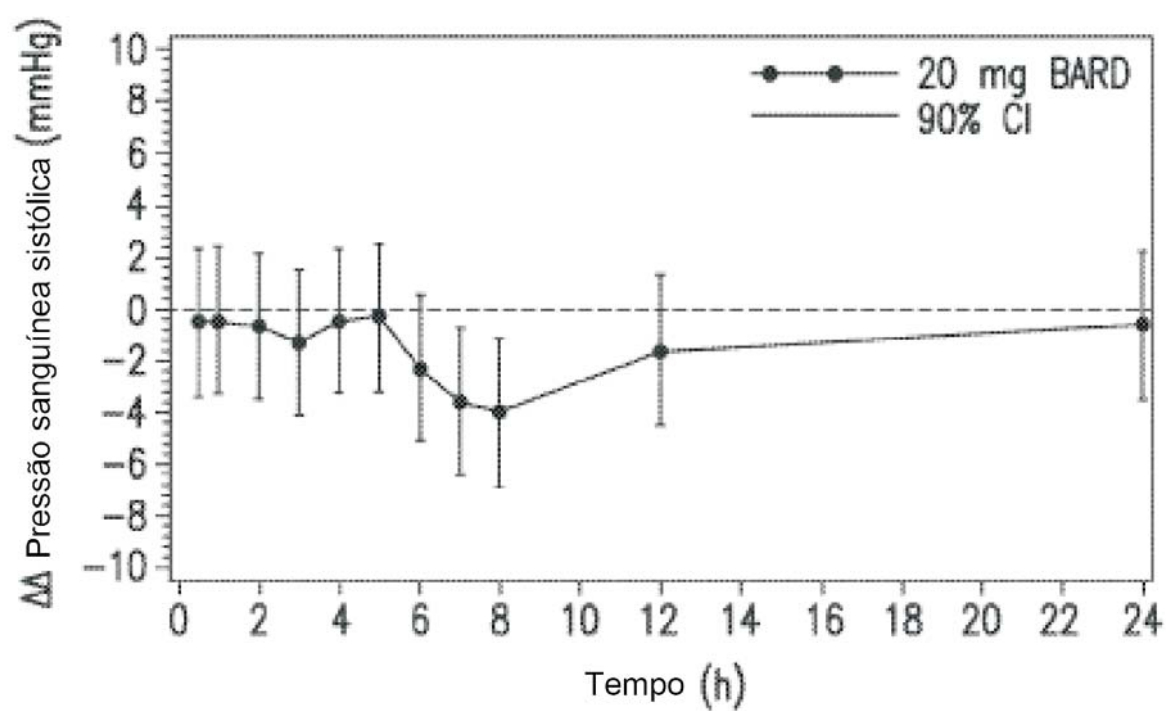


FIG.14A

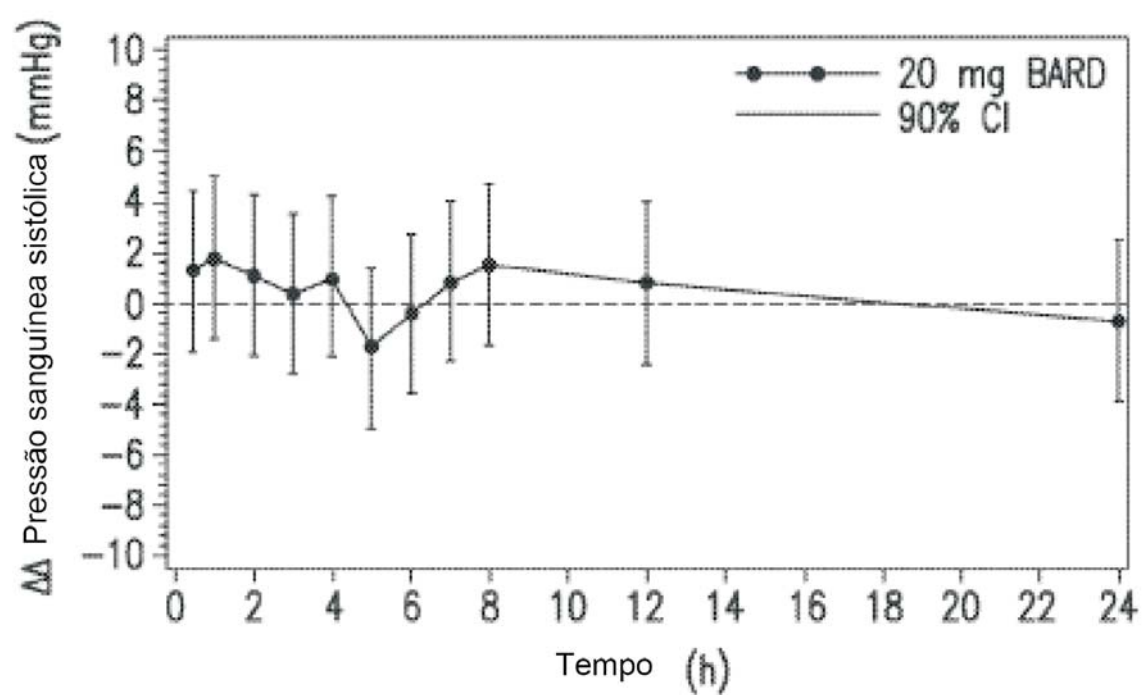


FIG.14B

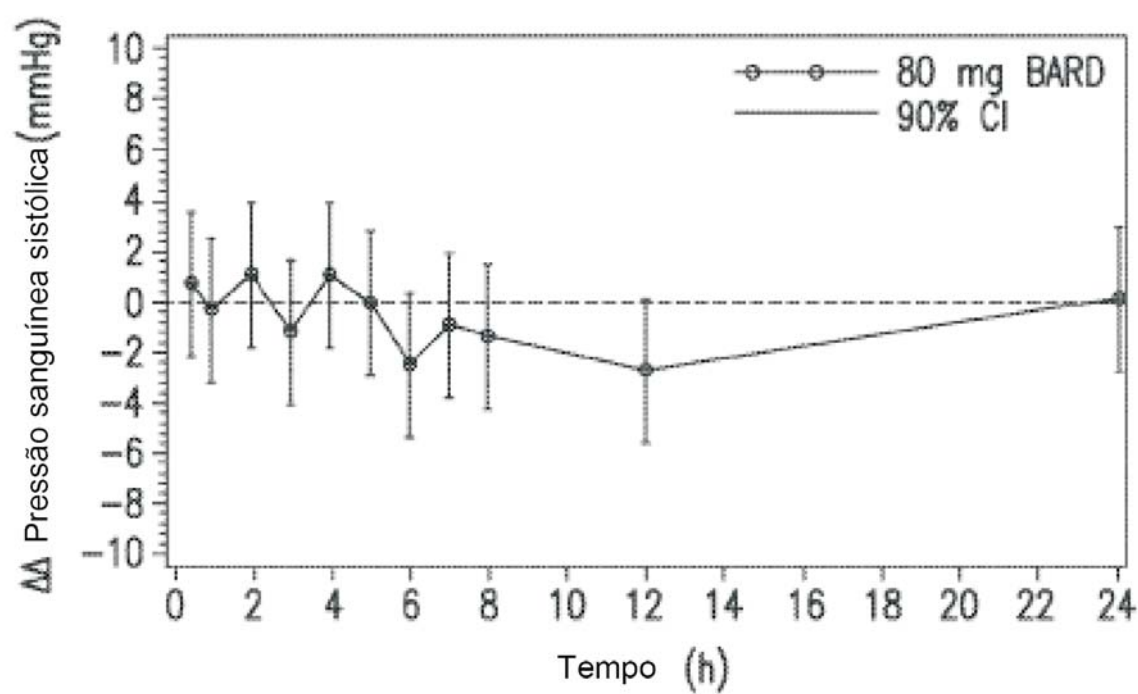


FIG.14C

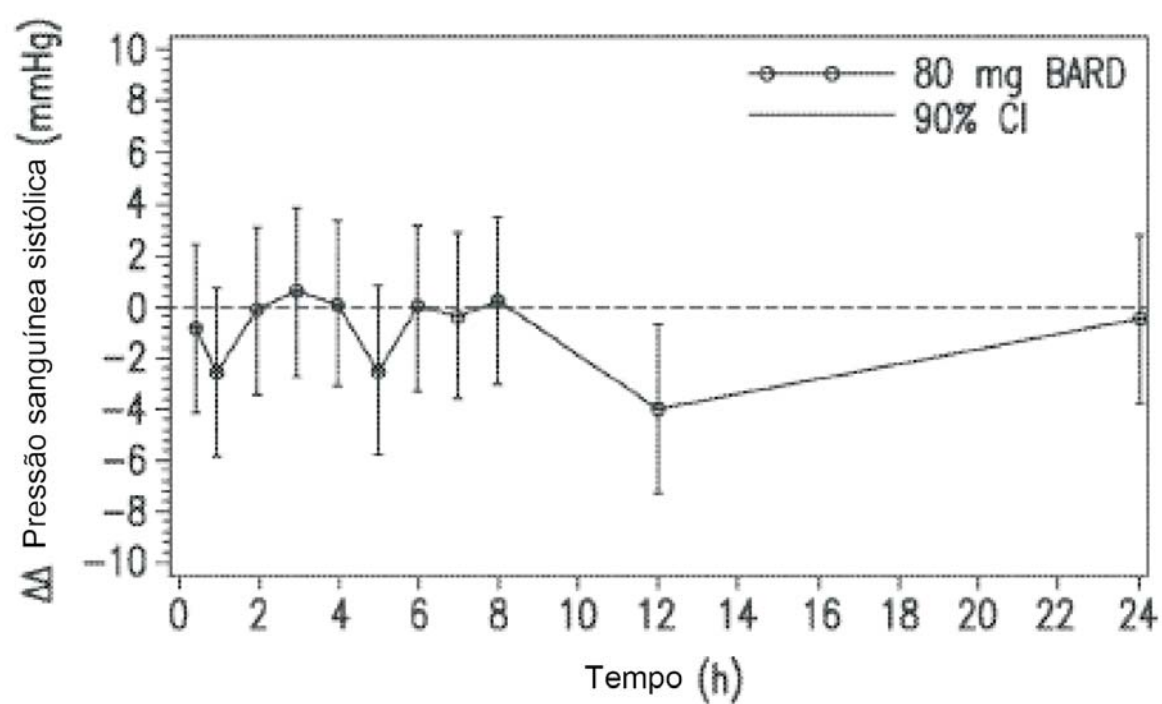


FIG.14D

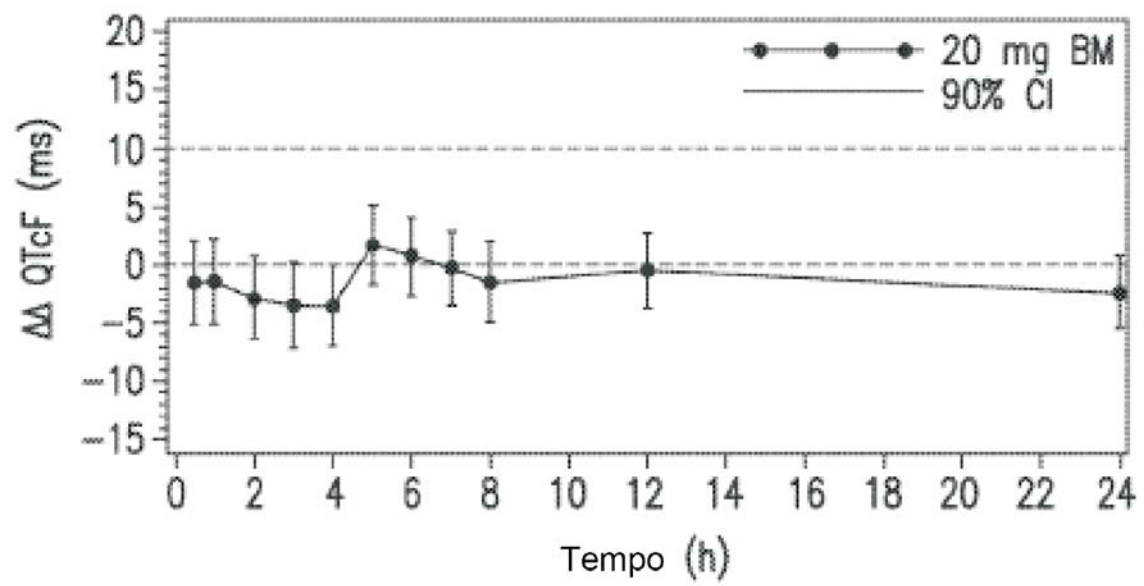


FIG.15A

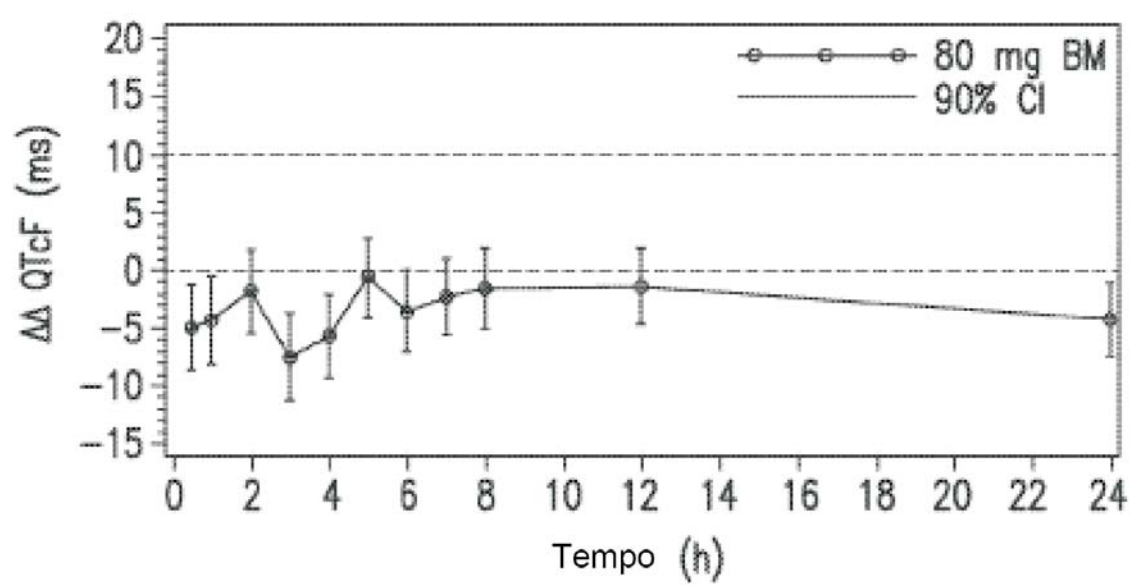


FIG.15B

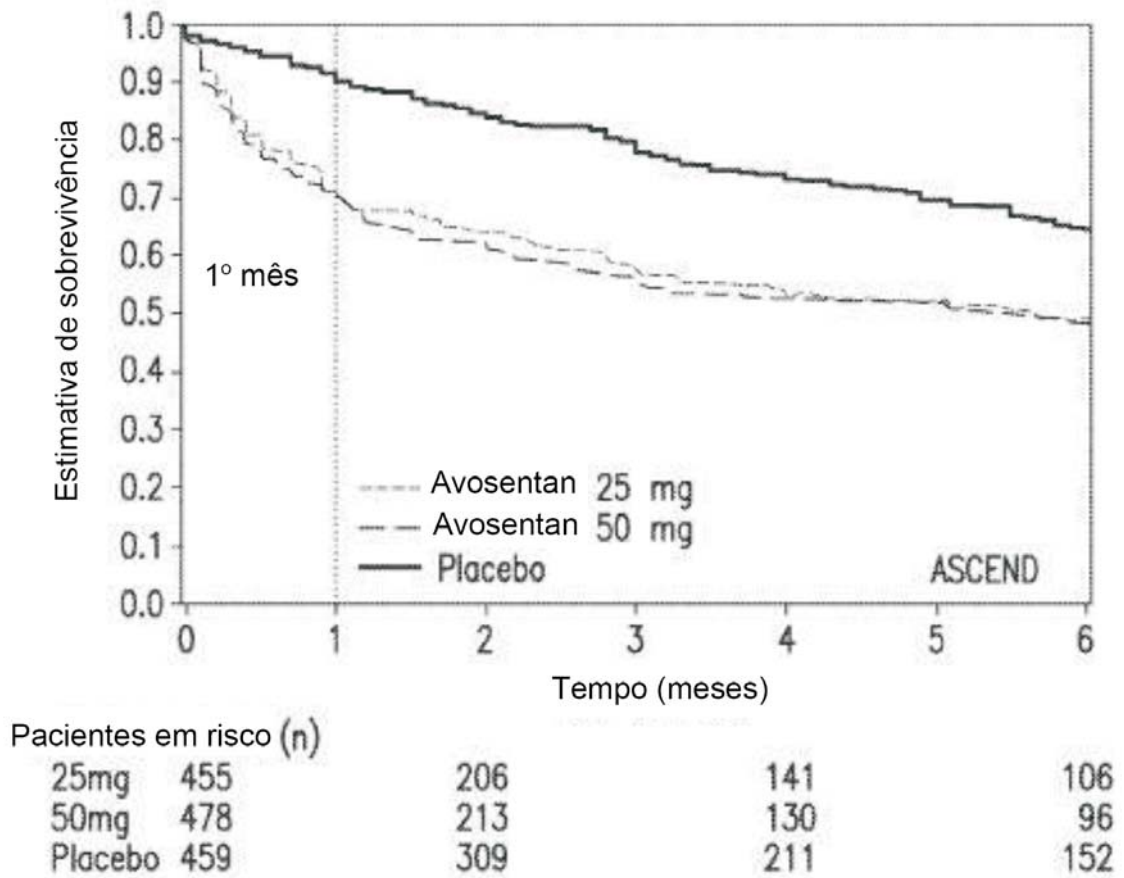


FIG.16A

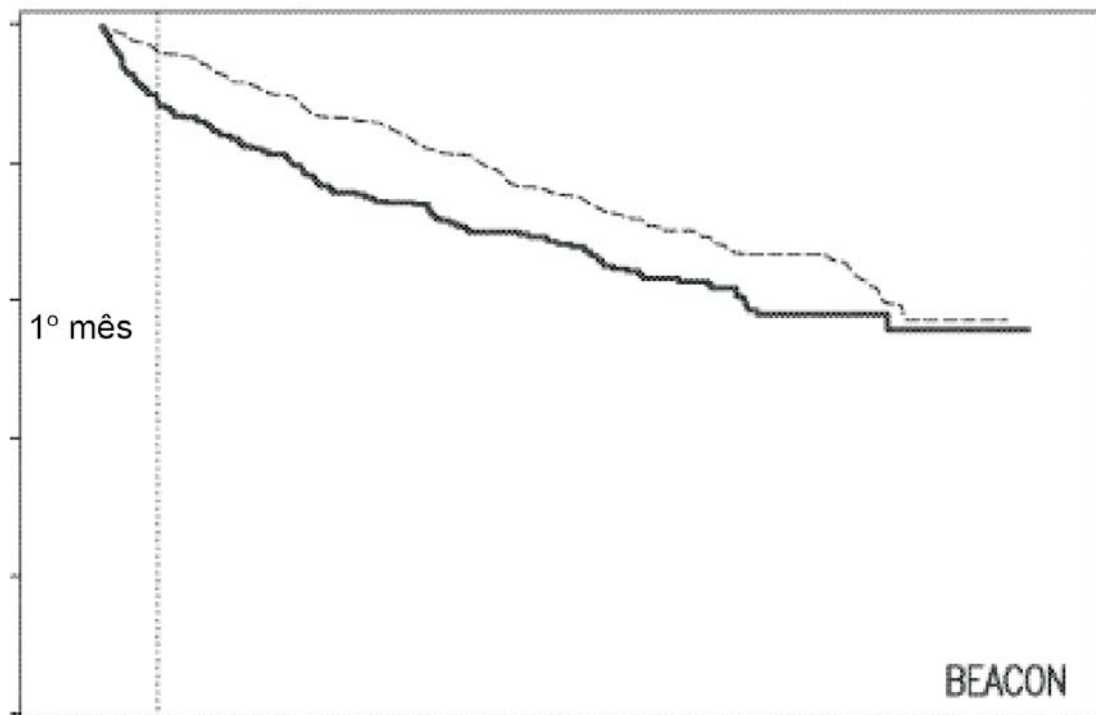


FIG.16B

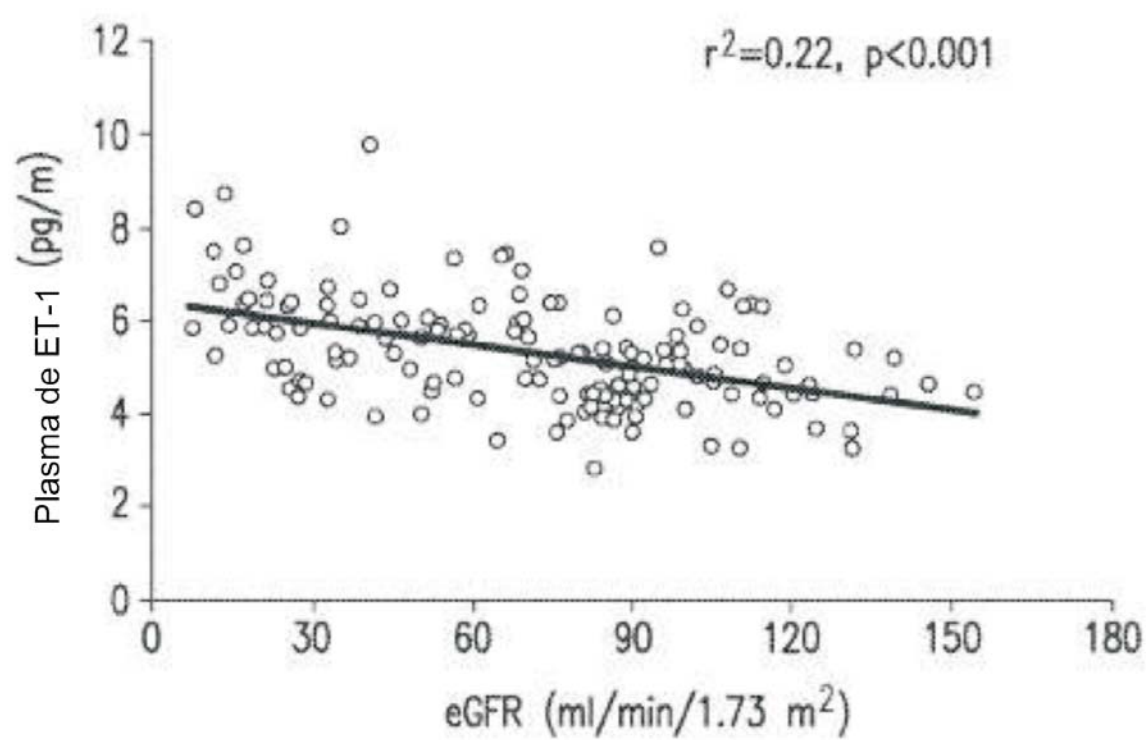


FIG.17A

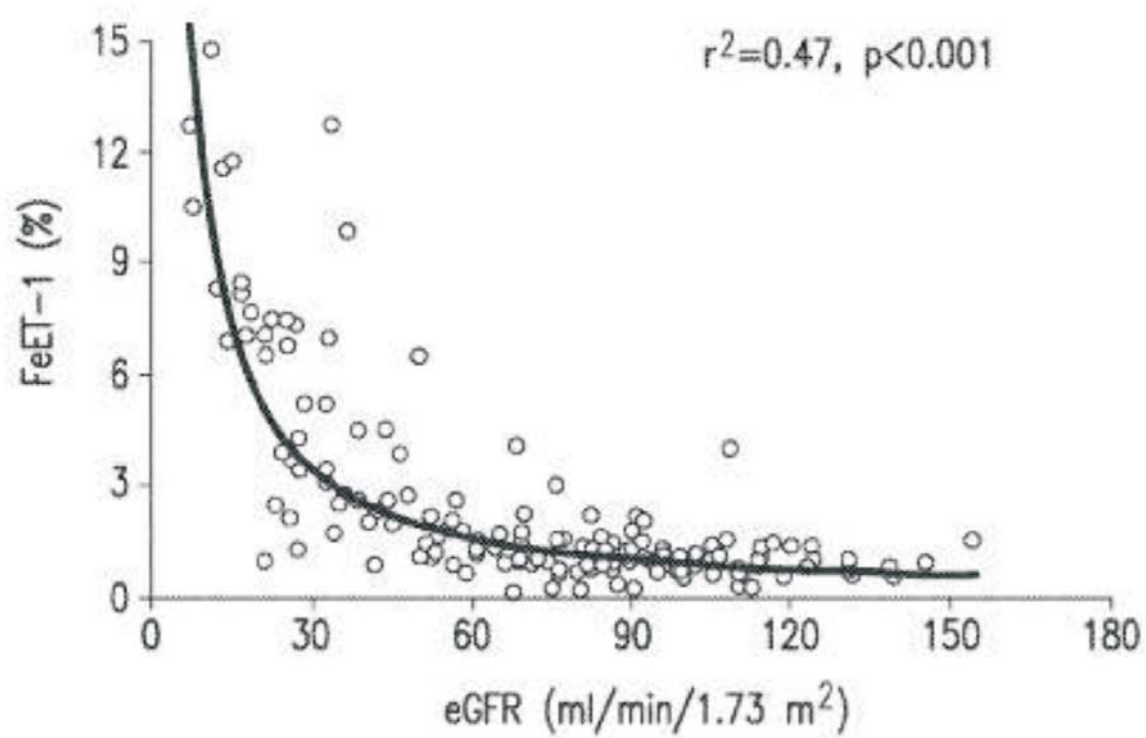


FIG.17B

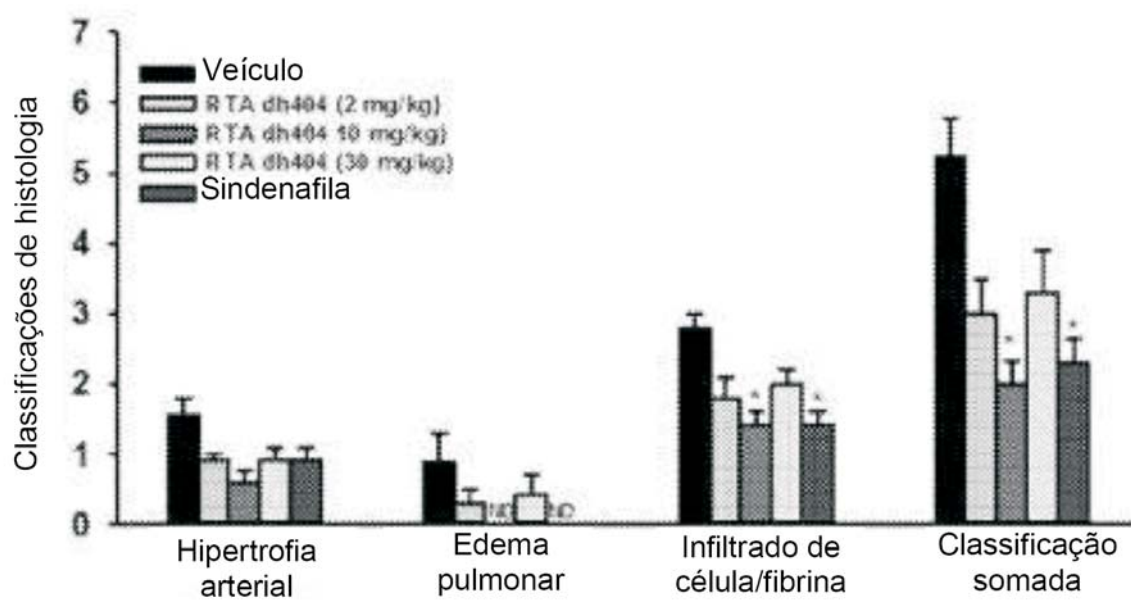


FIG. 18

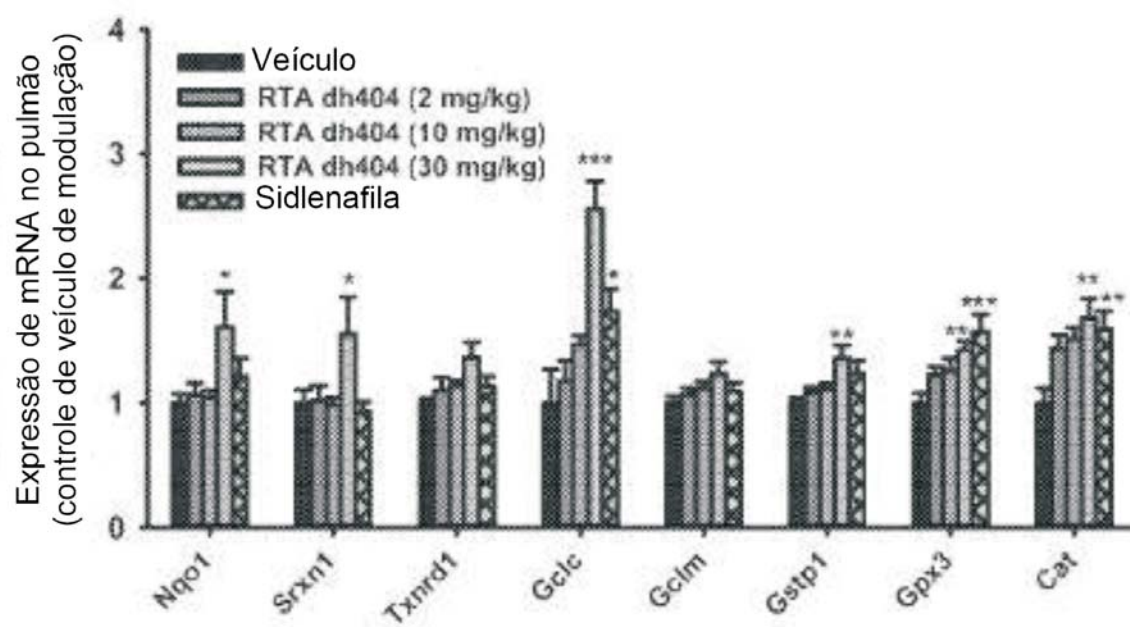


FIG. 19

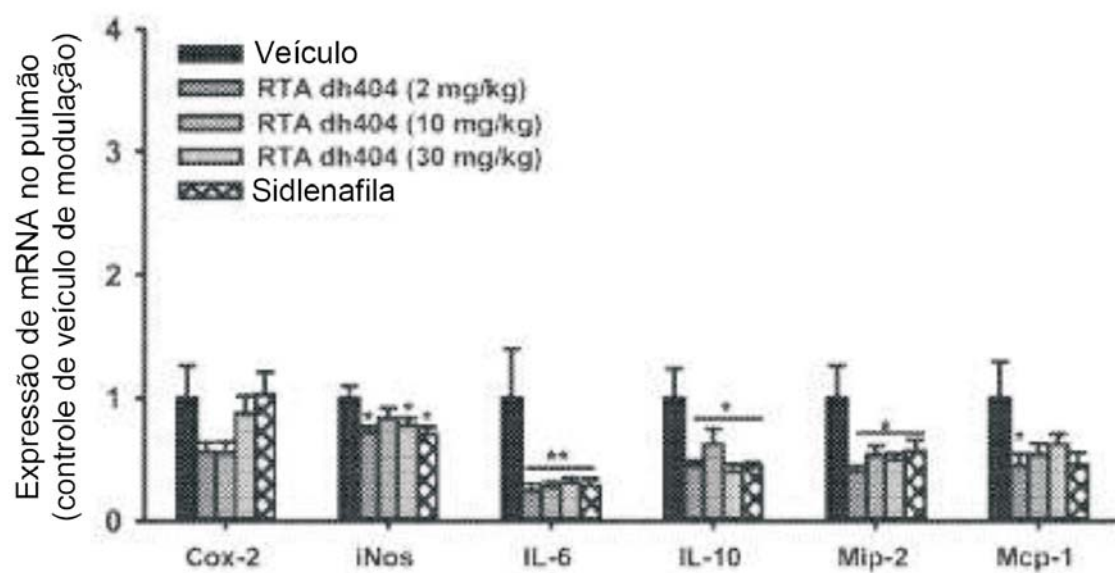


FIG. 20