



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) **PI0708347-5 A2**

(22) Data de Depósito: 28/02/2007

(43) Data da Publicação: 24/05/2011
(RPI 2107)



* B R P I 0 7 0 8 3 4 7 A 2 *

(51) **Int.Cl.:**

A61K 31/165 2006.01

A61K 31/135 2006.01

(54) Título: **INIBIÇÃO JAK2 COMO UM TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**

(30) Prioridade Unionista: 28/02/2006 US 60/778.009

(73) Titular(es): Cytopia Research Pty Ltd

(72) Inventor(es): Lawrence S. Zisman

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT US2007062932 de 28/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/101232 de 07/09/2007

(57) Resumo: INIBIÇÃO DE JAK2 COMO UM TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR A presente invenção se refere a um método de tratar hipertensão pulmonar arterial mediante administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor seletivo do JAK2 a um paciente precisando do mesmo.

**INIBIÇÃO DE JAK2 COMO UM TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO
ARTERIAL PULMONAR**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere ao uso de um inibidor do
5 JAK2 para tratar hipertensão arterial pulmonar.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Hipertensão arterial pulmonar (PAH) é definida como
uma doença vascular pulmonar afetando os arteríolos
pulmonares resultando em uma elevação na pressão arterial
10 pulmonar e resistência vascular pulmonar, mas com pressões
de enchimento do lado esquerdo, normais ou apenas
brandamente elevadas (1). PAH é causada por uma constelação
de doenças que afetam a vasculatura pulmonar. PAH pode ser
causada por distúrbios vasculares de colágeno ou associada
15 aos mesmos, tal como esclerose sistêmica (escleroderma),
doença cardíaca congênita não-corrigida, doença do fígado,
hipertensão portal, infecção por HIV, Hepatite C, certas
toxinas, esplenectomia, telangiectasia hemorrágica
hereditária, e anormalidades genéticas primárias.
20 Especificamente, uma mutação no receptor tipo 2 de proteína
morfo genética do osso (um receptor TGF- β) foi identificada
como uma causa de hipertensão pulmonar primária familiar
(PPH) (2,3). Estima-se que 6% dos casos de PPH sejam
familiares, e que o restante seja "esporádico". A incidência
25 de PPH é estimada como sendo de aproximadamente 1 caso por
população de 1 milhão de pessoas. Causas secundárias de PAH
têm uma incidência muito superior. A assinatura patológica
da PAH é a lesão plexiforme do pulmão que consiste em
proliferação de células endoteliais obliterativas e
30 hipertrofia de célula de músculo liso vascular em

arteríolos pulmonares pré-capilares pequenos. PAH é uma doença progressiva associada à elevada mortalidade. Pacientes com PAH podem desenvolver insuficiência ventricular direita (RV). A extensão da insuficiência do RV
5 prediz o resultado (4).

A avaliação e o diagnóstico de PAH são analisados por McLaughlin e Rich (1) e McGoon e outros (5). Um histórico clínico, tal como sintomas encurtamento da respiração, um histórico familiar de PAH, presença de fatores de risco, e
10 descobertas em exame físico, raio-X do peito e eletrocardiograma podem levar a suspeita de PAH. A próxima etapa na avaliação incluirá normalmente um ecocardiograma. O ecocardiograma pode ser usado para estimar a pressão arterial pulmonar a partir da análise de Doppler do jato de
15 regurgitação tricúspide. O ecocardiograma também pode ser usado para avaliar a função do ventrículo direito e do ventrículo esquerdo, e a presença de doença cardíaca valvular tal como estenose mitral e estenose aórtica. O ecocardiograma também pode ser útil no diagnóstico de
20 doença cardíaca congênita tal como defeito septal atrial não-corrigido ou duto arterioso patente. Descobertas através de ecocardiograma consistentes com o diagnóstico de PAH incluiriam: 1) evidência de Doppler de elevada pressão arterial pulmonar; 2) ampliação atrial direita; 3)
25 ampliação ventricular direita e/ou hipertrofia; 4) ausência de estenose mitral, estenose pulmonar, e estenose aórtica; 5) ventrículo esquerdo pequeno ou tamanho normal; 6) preservação relativa da, ou função ventricular esquerda normal. Para confirmar o diagnóstico de PAH uma
30 cateterização cardíaca para medir diretamente as pressões

no lado direito do coração e na vasculatura pulmonar é obrigatória. Uma medição exata da pressão capilar pulmonar em cunha (PCWP) que proporciona uma estimativa exata da pressão diastólica de extremidade ventricular esquerda e atrial esquerda também é exigida. Se uma PCWP precisa não puder ser obtida então medição direta de pressão diastólica - de extremidade LV mediante cateterização do lado esquerdo do coração é aconselhado. Por definição, os pacientes com PAH devem ter uma PCWP baixa ou normal. Contudo, nos estágios tardios da PAH a PCWP pode se tornar de certo modo elevada embora normalmente não superior a 16 mmHg (1,5). O limite superior de pressão arterial pulmonar de normal para média em um humano adulto é de 19 mm Hg. Uma definição comumente usada de pressão arterial pulmonar média é um terço do valor da pressão arterial pulmonar sistólica acrescida de dois terços da pressão arterial pulmonar diastólica. PAH grave pode ser definida como uma pressão arterial pulmonar média superior ou igual a 25 mm Hg com uma PCWP inferior ou igual a 15-16 mm Hg, e uma resistência vascular pulmonar (PVR) maior ou igual a 240 dinas seg/cm⁵. Resistência vascular pulmonar é definida como a pressão arterial pulmonar média menos a PCWP dividida pelo débito cardíaco. Essa relação é multiplicada por 80 para exprimir o resultado em dina-seg/cm⁵. A PVR também pode ser expressa em mililitros de Hg por litro por minuto o que é referido como Unidades de Wood. A PVR em um adulto normal é de 67±23 dinas seg/cm⁵ ou uma Unidade de Wood (1,5,6). Em testes clínicos para testar a eficácia de drogas para PHA, os pacientes com doença miocárdica do lado esquerdo ou doença cardíaca valvular são tipicamente excluídos (6).

Até recentemente, a única terapia eficaz a longo prazo para PAH em conjunto com terapia anticoagulante era administração intravenosa contínua de prostaciclina, também conhecida como epoprostenol (PGI₂) (7,8). Recentemente, o antagonista do receptor de endotelina não-seletivo, bosentan, mostrou eficácia para o tratamento de PAH (9). Como o primeiro agente biodisponível oralmente com eficácia no tratamento de PAH, bosentan representa um avanço significativo. Contudo, um subconjunto de pacientes tratados com bosentan pode continuar a deteriorar e exigir a adição de PGI₂. Inversamente, alguns pacientes em PGI₂ podem ser desacostumados desse medicamento com a adição de bosentan. PGI₂ tem as propriedades de antiplaqueta, inotrópicas, e vasodilatadoras. Evidência recente sugere que PGI₂ pode ter efeitos benéficos adicionais na remodelagem vascular (10). Na maioria dos casos, dosagem incremental é necessária devido à resistência/taquifilaxia aparente. O mecanismo para essa resistência não é conhecido. Antagonistas de receptor tipo A de endotelina seletivos estão atualmente em desenvolvimento para o tratamento de PAH (6,11). Sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase tipo V (PDE-V) foi recentemente aprovado para o tratamento de PAH (12, 13). Inibição de PDE-V resulta em um aumento em GMP cíclica que leva à vasodilatação da vasculatura pulmonar. Treprostinil, um análogo de PGI₂, pode ser administrado subcutaneamente em pacientes apropriadamente selecionados com PAH (14, 15). Além disso, Iloprost, outro análogo de prostaciclina, pode ser administrado na forma nebulizada mediante inalação direta (16). Esses agentes são usados para tratar PAH de

múltiplas etiologias, incluindo PAH associado com ou causado por PAH familiar (hipertensão pulmonar primária ou PPH), PAH idiopática, escleroderma, doença de tecido conectivo misto, lúpus eritematoso sistêmico, infecção por HIV, toxinas tais como fentermina/fenfluramina, doença cardíaca congênita, Hepatite C, cirrose do fígado, hipertensão arterial pulmonar trombo-embólica crônica (distal ou inoperável), telangiectasia hemorrágica hereditária, e esplenectomia.

10 O modelo de monocrotalina em ratos é um modelo padrão e bem aceito de PAH. Aperfeiçoamento em hipertensão arterial pulmonar a partir do tratamento com droga no modelo de monocrotalina em ratos é preditivo da resposta terapêutica em humanos com PAH. Por exemplo, ambos os
15 antagonistas do receptor ETA/B, seletivos e não-seletivos foram apresentados como aperfeiçoando a vasodilatação pulmonar mediada por óxido nítrico, reduz significativamente a hipertensão pulmonar e melhorar a sobrevivência em ratos com hipertensão arterial pulmonar
20 induzida por monocrotalina (17-20). Especificamente, o antagonista do receptor de endotelina não-seletivo, bosentan, foi comprovado como reduzindo a hipertensão pulmonar e diminuindo o espessamento arterial pulmonar no modelo de monocrotalina de rato de PAH (21). Atualmente o
25 antagonista do receptor de endotelina não-seletivo, bosentan, é aprovado pela FDA para o tratamento de PAH, e vários antagonistas dos receptores ETA seletivos estão em testes clínicos de fase III para o tratamento de PAH em seres humanos. Sildenafil oral, o qual é aprovado pela FDA
30 como um tratamento de PAH, quando fornecido isoladamente ou

em combinação com beraprost, também mostrou eficácia no modelo de monocrotalina de rato de PAH (22). O análogo de prostaciclina de longa ação, iloprost, o qual também é aprovado para o tratamento de PAH em seres humanos, mostrou
5 eficácia no tratamento de PAH induzido por monocrotalina no rato (23). Portanto, foi estabelecido que o modelo de monocrotalina de rato de PAH prediz resposta terapêutica, eficácia, e utilidade de agentes e drogas para o tratamento de PAH de múltiplas e diferentes etiologias em seres
10 humanos.

No modelo de monocrotalina em ratos, o inibidor da quinase-Rho, fasudil, impediu a progressão de PAH e aperfeiçoou sobrevivência (24). Nesse estudo, fasudil diminuiu a hipertensão arterial pulmonar, lesões vasculares
15 pulmonares, disfunção de células endoteliais, e hipertrofia do RV. Em outro estudo, inibição específica de quinase MAP p38 com FR167653 mostrou diminuição da progressão de PAH no modelo de monocrotalina de rato (25). O inibidor PDGF, imantinib, diminuiu a pressão sistólica do RV, e
20 aperfeiçoou a sobrevivência no modelo de monocrotalina de rato de hipertensão arterial pulmonar (26).

A via JAK/STAT recentemente foi implicada na patofisiologia de PAH. JAKs são quinases as quais fosforilam um grupo de proteínas denominadas Transdução de
25 Sinal e Ativadores de Transcrição ou STATs. Quando fosforiladas, as STATs dimerizam, deslocam-se para o núcleo e ativa a expressão de genes que levam à proliferação de células endoteliais e células de músculo liso, e causam hipertrofia dos miócitos cardíacos. Existem três isoformas
30 diferentes de JAK: JAK1, JAK2, e JAK3. Outra proteína com

elevada homologia para JAKs é designada Tyk2. Um corpo emergente de dados mostrou que a fosforilação do STAT3; um substrato para JAK2; é aumentada em modelos de animais de PAH. No modelo de monocrotalina de rato, houver
5 fosforilação aumentada do fator de transcrição promitogênica STAT3. Nesse mesmo estudo células endoteliais arteriais pulmonares (PAECs) tratadas com monocrotalina desenvolveram hiperativação de STAT3 (27). Um agente promitogênico ou proteína é um agente ou proteína que induz
10 ou contribui para a indução da proliferação celular. Portanto, um efeito da inibição de JAK2 seria a diminuição da proliferação de células endoteliais ou outras células, tal como as células de músculo liso. Um efeito observado de um inibidor JAK2 seria a diminuição da proliferação de
15 células endoteliais ou outras células as quais obstruem o lúmen arteriolar pulmonar. Mediante diminuição da proliferação obstrutiva das células, um inibidor JAK2 poderia ser um tratamento eficaz de PAH.

Contudo, se a inibição de JAK2, e a conseqüente
20 redução em fosforilação de STAT3, melhoram ou não PAH não foi previamente conhecido. Exemplos do uso de um inibidor JAK2 para tratar insuficiência cardíaca e hipertensão sistêmica foram reportados em PCT/US02/23444 "Method for Reducing Hypertension and Heart Failure". PAH é uma doença
25 substancialmente diferente da hipertensão sistêmica. PAH é caracterizada por elevada pressão ventricular direita e arterial pulmonar devido à resistência vascular pulmonar aumentada; a hipertensão sistêmica é caracterizada por pressão elevada na circulação sistêmica. Tipicamente os
30 pacientes com PAH não têm hipertensão sistêmica.

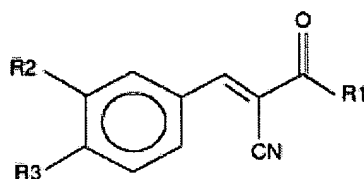
PCT/US02/23444 não considera o uso de um inibidor JAK2 seletivo como um tratamento para PAH.

Porque uma droga pode ser eficaz como um tratamento para hipertensão sistêmica não significa que ela também
5 pode ser eficaz para tratar PAH. Por exemplo, uma droga vasodilatadora que é eficaz para tratar hipertensão sistêmica, tal como o Captopril inibidor de ACE, pode piorar a hipertensão arterial pulmonar e insuficiência do RV em pacientes com PAH. Evidência para o efeito potencial
10 deletério de drogas usadas para tratar hipertensão sistêmica em PAH é fornecida por Packer M, Vasodilator Therapy for Primary Pulmonary Hypertension, Annals of Internal Medicine 1985; 103: 258-270, que é aqui incorporada como referência (28). A exceção conhecida a
15 essa limitação é que aproximadamente 15-20% dos pacientes com PAH idiopática respondem aos bloqueadores de canal de cálcio, agentes que também podem ser usados para tratar hipertensão sistêmica. Para determinar se um paciente tem a PAH assim chamada "reativa" e pode ser um respondedor à
20 terapia com um bloqueador de canal de cálcio, avaliação diagnóstica de PAH inclui uma cateterização arterial pulmonar e desafio agudo com adenosina, prostaciclina, ou óxido nítrico inalado. Se o paciente tiver uma redução superior a 10 mm de Hg na pressão arterial pulmonar média, e se a pressão arterial pulmonar média diminuir para menos
25 do que, ou igual a 40 mm Hg com um desses agentes, então teste para determinar se o paciente responderá a um bloqueador de canal de cálcio pode ser realizado (29, 30). Alguns clínicos consideram PAH reativo se houver uma
30 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 vaso-reatividade aguda com prostaciclina, adenosina, ou óxido nítrico inalado é realizado antes do teste com um
5 bloqueador de canal de cálcio é que alguns pacientes, que receberam um bloqueador de canal de cálcio que anteriormente não mostraram ter vasoreatividade aguda, morreram (30). Esse algoritmo de tratamento e avaliação complicado enfatiza que a drogas usadas para tratar
10 hipertensão sistêmica não são necessariamente apropriadas para os pacientes com PAH.

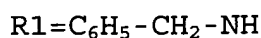
Um inibidor do JAK2 é qualquer composto que inibe seletivamente a atividade do JAK2. Uma atividade do JAK2 é a de fosforilar uma proteína STAT. Portanto, um exemplo de
15 um efeito de um inibidor do JAK2 é o de diminuir a fosforilação de uma ou mais proteínas STAT. O inibidor pode inibir a forma fosforilada de JAK2 ou a forma não-fosforilada de JAK2. O inibidor do JAK2 pode ser qualquer tipo de composto. Por exemplo, o composto pode ser uma
20 pequena molécula orgânica ou um composto biológico, tal como um anticorpo ou uma enzima.

Exemplos de inibidores do JAK2 incluem alguns membros de pequenas moléculas orgânicas denominadas tirfostinas. Tirfostinas inibem a atividade de quinases de tirocina de
25 proteína e têm a estrutura básica mostrada na estrutura 1 abaixo:



Estrutura 1

Uma classe preferida de tirfostinas para uso são aqueles compostos representados pela Estrutura 1 em que:



R2 e R3 = H, OH, alquil inferior, F, NO₂, CF₃, C₆H₅-
5 SO₂, O-R4, O-CO-R4, ou R4

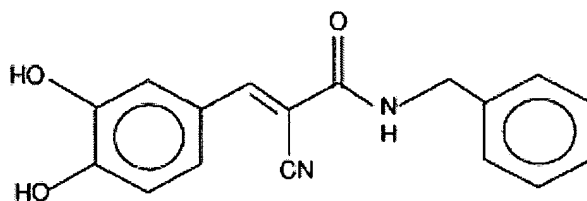
R4=fenil ou alquil inferior; e

Alquil inferior = alquil ramificado C1-C4 ou não-ramificado (por exemplo, metil ou etil).

R2 e R3 podem ser idênticos ou diferentes exceto que
10 R2 e R3 não podem ser ambos H. Preferivelmente, R2 e R3 são OH.

A tirfostina pode ser qualquer tirfostina que iniba seletivamente JAK2. Alguns exemplos de tirfostinas incluem estruturas descritas por Meydan et al. (1996) *Nature*,
15 379:645-648; e Levitzki et al (1995) *Science*, 267:1782-1788, e referidas no Pedido PCT/US02/23444 (Número de Pedido Internacional WO 03/020202 A2). Essas estruturas são incorporadas aqui como referência.

O composto preferido é conhecido como Tirfostina
20 AG490, o qual é um inibidor da quinase de tirosina de proteína JAK2 potente seletivo e específico. A estrutura de AG490 é mostrada como estrutura 2 abaixo:



Estrutura 2

Um composto é considerado um inibidor seletivo do JAK2 quando o composto inibe a atividade do JAK2 até um ponto
30 significativamente maior do que inibe a atividade de outros

membros da família JAK, isto é, JAK1, JAK3, e Tyk2. Preferivelmente o inibidor do JAK2 seletivo inibe JAK2 pelo menos duas vezes mais do que inibe outros membros da família JAK, mais preferivelmente, ao menos aproximadamente 5 5 vezes mais, e mais preferivelmente ao menos aproximadamente 10 vezes mais.

Um Simpósio patrocinado por World Health Organization (WHO) foi realizado em 1998 o qual desenvolveu uma Classificação clínica de PAH. McLaughlin VV e Rich S 10 (Current Problems in Cardiology 2004; 29:575-634) resumiram a classificação clínica de PAH desenvolvido nesse simpósio (1). A presente invenção considera o uso de um inibidor do JAK2 para tratar as seguintes formas específicas de PAH descritas na classificação WHO de PAH: PAH familiar ou 15 idiopática; PAH associada com doença de tecido conectivo; PAH associada com doença cardíaca congênita; PAH associada com hipertensão portal; PAH associada com infecção por HIV; PAH associada com drogas/toxinas; PAH associada com obstrução tromboembólica das artérias pulmonares distais.

20 Evidência da associação de PAH com a escleroderma de doença de tecido conectivo é fornecida por Badesch e outros (31). Nesse pedido doença de tecido conectivo e distúrbio vascular de colágeno são sinônimos. A evidência da associação de PAH com o distúrbio vascular de colágeno 25 denominada "doença de tecido conectivo misto", síndrome de Sjogren, e/ou eritematoso de lúpus sistêmico é fornecida por Humbert e outros (32). Robbins e outros (33) previamente informaram o uso de epoprostenol para tratar PAH associada com lúpus eritematoso sistêmico. A evidência 30 para associação de PAH com infecção por HIV é fornecida por

Aguilar e Farber (34). Evidência para a associação de PAH com defeitos cardíacos congênitos é fornecida por Rosenzweig e outros (35). Evidência para associação de PAH com fenfluramina, um anorexígeno, é fornecida por Archer e
5 outros (36). Evidência para associação de PAH com fentermina é fornecida por Reeve e outros (37). A evidência para associação de PAH com doença tromboembólica é fornecida por Nagaya e outros (38). Evidência para associação de PAH com telangiectasia hemorrágica
10 hereditária é fornecida por McGoon e outros (5). Análise das doenças associadas com PAH é fornecida por MacGoon e outros (5) e Badesch e outros (30).

A presente invenção também considera o uso de um inibidor do JAK2 para tratar PAH associada com
15 esplenectomia. Evidência para associação de PAH com esplenectomia é fornecida por Hoeper e outros (39). Evidência para associação de PAH com hipertensão portal é fornecida por Hoeper e outros (40).

DESCRIÇÃO RESUMIDA DOS DESENHOS

20 A Figura 1 mostra a pressão sistólica média do RV +/- um desvio padrão para cada grupo experimental no estudo resumido na Tabela 1.

A Figura 2 mostra a pressão diastólica final do RV (mm Hg) no estudo resumido na Tabela 1.

25 A Figura 3 mostra as colorações H&E de pulmões fixados com formalina a partir de ratos com hipertensão pulmonar induzida por monocrotalina demonstrando que a inibição seletiva do JAK2 com AG490 impediu a formação de lesões plexiformes que constituem a patologia subjacente de PAH.

30 A. Pulmão normal; B. Pulmão de animal tratado com

monocrotalina. C. Pulmão de rato que recebeu monocrotalina e AG490, 1 mg/kg tid. A seta aponta para arteríolos pulmonares.

DESCRIÇÃO DETALHADA

5 Para testar a eficácia da inibição de JAK2 como um tratamento para PAH, o modelo de monocrotalina de rato de hipertensão arterial pulmonar foi utilizado. Animais com hipertensão arterial pulmonar induzida por monocrotalina foram tratados por três semanas com o inibidor do JAK2 seletivo, AG490, ou veículo. AG490 é um inibidor da quinase de tirosina baseado em tirfostina seletivo para JAK2.

As principais descobertas desse estudo foram que AG490 em uma dose de 1 mg/kg tid. (três vezes ao dia) reduziu significativamente as pressões sistólicas ventriculares 15 direitas (RV) em ratos tratados com monocrotalina em comparação com veículo no dia 21. (Pressão sistólica do RV no grupo tratado com AG490: 29.23 ± 4.5 mm Hg versus 38.44 ± 3.1 mm Hg no grupo tratado com veículo, uma redução de 24%, $p=0.023$). A pressão sistólica do RV reflete a 20 pressão sistólica arterial pulmonar, e é geralmente aceito que a pressão sistólica do RV pode ser usada como uma medida substituta da pressão sistólica arterial pulmonar.

O modelo do estudo é resumido na Tabela 1.

Tabela 1. Modelo de estudo.

ID de Grupo	Nº de animais	Manipulação
1	8	grupo de controle de solução salina
2	8	monocrotalina 50 mg/kg x 1 injeção SQ e IP, SID (uma vez ao dia) dose apenas com veículo; veículo fornecido diariamente

		até o dia 21
3	8	monocrotalina 50 mg/kg x 1 injeção SQ e IP, dose SID com AG490 @ 1mg/kg/dia, dosagem de AG490 começa no dia 1 após a monocrotalina e continuou diariamente até o dia 21
4	8	monocrotalina 50 mg/kg x 1 injeção SQ e IP, dose SID com AG490 @ 3mg/kg/dia, 1ª dose de AG490 começa no dia 1 após a monocrotalina e continuou diariamente até o dia 21
5	8	monocrotalina injeção SQ e IP, dose TID peso/AG490@ 1 mg/kg/dose (=3 mg/kg/dia). Dosagem de AG490 começa no dia 1 após a monocrotalina e continuou diariamente até o dia 21.

Adicionalmente, a Figura 1 mostra a pressão sistólica média do RV +/- um desvio padrão para cada grupo experimental. Houve uma redução significativa na pressão sistólica do RV no grupo 5 (AG490) 1 m/kg tid em comparação com o grupo 2 (apenas veículo) ($p=0.023$). Definições de grupo: 1, veículo não-monocrotalina apenas controles; 2, monocrotalina, veículo; 3, monocrotalina, AG490 1 mg/kg/dia; 4, monocrotalina, AG490 3 mg/kg uma vez ao dia; 5, monocrotalina, AG490 1 mg/kg três vezes ao dia (tid).

10 A Tabela 2 mostra os resultados da análise estatística para pressão sistólica do RV. A principal descoberta foi que a pressão sistólica média do RV foi significativamente inferior no grupo 5 (AG490 1 mg/kg tid) em comparação com o grupo 2 (apenas veículo). A pressão sistólica do RV foi

significativamente inferior no grupo de controle de solução salina (grupo 1) em comparação com o grupo de veículo/monocrotalina (grupo 2) demonstrando que a monocrotalina causou um aumento significativo na pressão sistólica do RV. Nenhum aperfeiçoamento na pressão sistólica do RV foi observado no grupo tratado apenas com 1 mg/kg/dia de AG490 (grupo 3).

Tabela 2. ANOVA seguido pela correção Bonferroni foi usada para analisar pressão sistólica do RV. A principal descoberta foi que a pressão sistólica do RV (RVS) foi inferior no grupo 5 em comparação com o grupo 2.

Múltiplas Comparações

Variável Dependente: RVS

Bonferroni

Grupo EXP (I)	Grupo EXP (J)	Diferença Média (I-J)	Erro Padrão	Sig.	Intervalo de Segurança de 95%	
					Limite Inferior	Limite Superior
1	2	-13.955*	2.6865	0.000	-22.074	-5.836
	3	-11.468*	2.8034	0.003	-19.940	-2.996
	4	-6.730	2.5954	0.144	-14.574	1.114
	5	-4.741	2.6865	0.875	-12.860	3.378
2	1	13.955*	2.6865	0.000	5.836	22.074
	3	2.487	2.8879	1.000	-6.240	11.215
	4	7.225	2.6865	0.114	-0.894	15.344
	5	9.214*	2.7746	0.023	0.829	17.600
3	1	11.468*	2.8034	0.003	2.996	19.940
	2	-2.487	2.8879	1.000	-11.215	6.240
	4	4.738	2.8034	1.000	-3.734	13.210
	5	6.727	2.8879	0.265	-2.001	15.455

4	1	6.730	2.5954	0.144	-1.114	14.574
	2	-7.225	2.6865	0.114	-15.344	0.894
	3	-4.738	2.8034	1.000	-13.210	3.734
	5	1.989	2.6865	1.000	-6.130	10.108
5	1	4.741	2.6865	0.875	-3.378	12.860
	2	-9.214*	2.7746	0.023	-17.600	-0.829
	3	-6.727	2.8879	0.265	-15.455	2.001
	4	-1.989	2.6865	1.000	-10.108	6.130

Com base em meios observados.

*Diferença média é significativa no nível de 0,05.

Pressão Diastólica Final do RV. Estatísticas descritivas para Pressão Diastólica Final do RV são mostradas na Tabela 3 e Figura 2. Análises estatísticas de RVEDP demonstraram uma redução significativa no grupo 5 em comparação com o grupo 2 (Tabela 4).

Tabela 3. Sumário de Dados de RVEDP (mm Hg)

Grupo EXP	N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão	Intervalo de Segurança de 95% para Média		Mínimo	Máximo
					Limite Inferior	Limite Superior		
1	8	-1.502	4.3556	1.5399	-5.143	2.140	-7.7	7.4
2	7	4.100	3.6375	1.3748	0.736	7.465	-0.3	8.5
3	6	4.042	3.4361	1.4028	0.436	7.648	-1.6	7.8
4	8	-0.858	3.0055	1.0626	-3.371	1.654	-4.8	4.4
5	7	-1.521	2.5733	0.9726	-3.901	0.859	-3.8	3.1
Total	36	0.651	4.1911	0.6985	-0.767	2.069	-7.7	8.5

A Figura 2 mostra a pressão diastólica final do RV (mm Hg) significativamente inferior no grupo 5 (Ag490 1 mg/kg tid) em comparação com o grupo 2 (veículo) ($p=0.05$).

Tabela 4. Sumário de ANOVA seguida por teste de comparação múltipla de Bonferroni para dados RVEDP. RVEDP foi significativamente inferior no grupo 5 em comparação com o grupo 2.

5

Múltiplas Comparações

Variável Dependente: RVEDP

Bonferroni

Grupo EXP (I)	Grupo EXP (J)	Dife- rença Média (I-J)	Erro Padrão	Siq.	Intervalo de Segurança de 95%	
					Limite Inferior	Limite Superior
1	2	-5.6021*	1.7981	0.039	-11.036	-0.168
	3	-5.5436	1.8763	0.059	-11.214	0.127
	4	-0.6433	1.7371	1.000	-5.893	4.606
	5	0.0193	1.7981	1.000	-5.415	5.453
2	1	5.6021*	1.7981	0.039	0.168	11.036
	3	0.0585	1.9329	1.000	-5.783	5.900
	4	4.9588	1.7981	0.097	-0.475	10.393
	5	5.6214*	1.8571	0.049	0.009	11.234
3	1	5.5436	1.8763	0.059	-0.127	11.214
	2	-0.0585	1.9329	1.000	-5.900	5.783
	4	4.9003	1.8763	0.138	-0.770	10.571
	5	5.5629	1.9329	0.072	-0.279	11.404
4	1	0.6433	1.7371	1.000	-4.606	5.893
	2	-4.9588	1.7981	0.097	-10.393	0.475
	3	-4.9003	1.8763	0.138	-10.571	0.770
	5	0.6626	1.7981	1.000	-4.771	6.097
5	1	-0.0193	1.7981	1.000	-5.453	5.415

2	-5.6214*	1.8571	0.049	-11.234	-0.009
3	-5.5629	1.9329	0.072	-11.404	0.279
4	-0.6626	1.7981	1.000	-6.097	4.771

* Diferença média é significativa no nível de 0,05.

Estudos histológicos dos pulmões a partir do grupo 2 e grupo 5 foram realizados para determinar o efeito de inibição de JAK2 seletiva nas lesões vasculares pulmonares associadas com PAH. A Figura 3, demonstra que AG490 em uma dose de 1 mg/kg três vezes ao dia diminuiu as lesões plexiformes associadas à hipertensão arterial pulmonar.

O uso de AG490 como um inibidor seletivo de JAK2 tem o propósito apenas de exemplo. Outros inibidores seletivos de JAK2 que demonstram inibição seletiva de JAK2 em comparação com JAK3 e/ou outras quinases são consideradas por essas reivindicações. AG490 é um inibidor da quinase de tirosina à base de trifostina que é seletivo para JAK2. Contudo, outras entidades químicas de uma estrutura diferente de AG490 e/ou em uma classe diferente de estruturas químicas AG490 que são inibidores seletivos de JAK2 são consideradas pela presente invenção. O grau de seletividade pode variar. O grau de seletividade de um inibidor seletivo de JAK2 pode ser de 1 a 2 vezes, 2 a 5 vezes, 5 a 10 vezes, ou 10 a 100 vezes ou maior em sua seletividade em relação a JAK3 quando medida pelo IC50 in vitro ou na cultura de célula.

A presente invenção também abrange as composições farmacêuticas contendo pró-drogas.

Onde o composto possui um centro quiral o composto pode ser usado como um isômero purificado ou como uma mistura de qualquer relação de isômeros. Contudo, é preferido que a mistura compreenda ao menos 70%, 80%, 90%,

95% ou 99% do isômero preferido.

Em um segundo aspecto a presente invenção compreende uma composição compreendendo um carreador e pelo menos um composto do primeiro aspecto da presente invenção.

5 A presente invenção provê composições farmacêuticas compreendendo ao menos um composto que é um inibidor seletivo de JAK2 em uma quantidade eficaz para o mesmo, e um seu veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável. As composições da presente invenção podem conter outros
10 agentes terapêuticos conforme descrito abaixo, e podem ser formulados, por exemplo, mediante emprego de veículos ou diluentes sólidos ou líquidos convencionais, assim como aditivos farmacêuticos de um tipo apropriado ao modo de administração desejada (por exemplo, excipientes,
15 aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) de acordo com as técnicas tais como aquelas conhecidas na arte de formulação farmacêutica.

O inibidor seletivo de JAK2 pode ser administrado mediante qualquer meio adequado, por exemplo, de forma
20 transdérmica, intraperitoneal; oral, tal como na forma de comprimidos, cápsulas, grânulos ou pós; sublingual, bucal, parenteral, tal como mediante técnicas de infusão ou injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, ou intracisternal (por exemplo, como soluções ou suspensões
25 aquosas ou não-aquosas injetáveis estéreis); nasalmente tal como mediante spray de inalação; topicamente, tal como na forma de um creme ou unguento; ou de forma retal tal como na forma de supositórios; em formulações unitárias de dosagem contendo veículos ou diluentes farmacêuticamente
30 aceitáveis não-tóxicos. O inibidor seletivo de JAK2 também

pode ser administrado mediante inalação para os pulmões mediante um nebulizador ou um inalador de múltiplas doses. Os compostos podem, por exemplo, ser administrados em uma forma adequada para liberação imediata ou liberação
5 estendida. Liberação imediata ou liberação estendida pode ser obtida por intermédio do uso de composições farmacêuticas adequadas compreendendo os presentes compostos ou, particularmente, no caso de liberação estendida, por intermédio do uso de dispositivos tais como
10 implantes subcutâneos ou bombas osmóticas. A formulação de liberação controlada ou estendida pode ser administrada por vias diferentes, incluindo oral, subcutânea, ou mediante inalação.

Além dos primatas, tal como seres humanos, vários
15 outros mamíferos podem ser tratados de acordo com o método da presente invenção. Por exemplo, mamíferos incluindo, mas não limitado a vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, porquinhos-da-índia, ratos ou outros bovinos, ovinos, eqüinos, caninos, felinos, roedores ou espécies de
20 murino podem ser tratados. Contudo, o método também pode ser praticado em outras espécies, tal como espécies aviárias (por exemplo, galinhas).

Os indivíduos tratados nos métodos acima, nos quais a inibição de JAK2 é desejada, são mamíferos, incluindo, mas
25 não limitado a vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, porquinhos-da-índia, ratos ou outros bovinos, ovinos, eqüinos, caninos, felinos, roedores ou espécies de murino, e preferivelmente um ser humano sendo do sexo masculino ou feminino.

30 O termo "quantidade terapêuticamente eficaz" significa

a quantidade da composição que eliciará a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que está sendo procurado pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico. No caso de PAH em seres humanos, uma resposta médica a uma quantidade terapeuticamente eficaz pode incluir qualquer um ou mais dos seguintes: 1) Um aperfeiçoamento no teste de caminhar de seis minutos por 5-10 metros, 10-20 metros, 20-30 metros, ou mais em comparação com o estudo de linha base antes do início da terapia; 2) um aperfeiçoamento na Classe funcional da Organização Mundial de Saúde a partir da Classe IV para a Classe III, Classe IV para Classe II, Classe IV para Classe I, Classe III para Classe II, Classe III para Classe I, ou Classe II para Classe I com a classe anterior sendo a Classe WHO antes da iniciação da terapia; 3) uma diminuição na pressão arterial pulmonar média em 2-4 mm Hg, 4-6 mm Hg, 6-10 mm Hg ou superior em comparação com um estudo de linha base realizado antes do início da terapia; 4) um aumento no índice cardíaco em 0,05-0,1; 0,1-0,2; 0,2-0,4 litros/min/m² ou superior em comparação com o estudo de linha base realizado antes do início da terapia; 5) um aperfeiçoamento em PVR (isto é, uma diminuição) em 25-100, 100-200, 200-300 dinas-seg/cm⁵ ou superior a partir dos valores de linha base obtidos antes do início da terapia; 6) uma diminuição da pressão atrial direita por 0,1-0,2; 0,2-0,4; 0,4-1; 1-5 mm Hg ou superior em comparação com o estudo de linha base realizado antes do início da terapia; 7) um aperfeiçoamento na sobrevivência em comparação com um grupo de pacientes que não receberam a terapia. O tempo entre o estudo de linha base antes do início da terapia e o tempo de

avaliação da eficácia pode variar, mas tipicamente estaria compreendido na faixa de 4-12 semanas, 12-24 semanas, ou 24-52 semanas. Exemplos de pontos finais de eficácia terapêutica são fornecidos nas referências 4, 6-9, 11 e 31.

5 O termo "composição" conforme aqui usado pretende abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, assim como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades
10 especificadas. Por "farmaceuticamente aceitável" se quer dizer que o carreador, diluente ou excipiente deve ser compatível com outros ingredientes a formulação e não prejudicial ao seu recebedor.

Os termos "administração de" e/ou "administrando um"
15 composto deve ser entendido como significando prover um composto da presente invenção ao indivíduo precisando de tratamento.

As composições farmacêuticas para administração dos compostos da presente invenção podem ser apresentadas
20 convenientemente na forma de unidade de dosagem e podem ser preparados mediante quaisquer dos métodos conhecidos na arte de farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de trazer o ingrediente ativo para associação com o carreador que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral,
25 as composições farmacêuticas são preparadas mediante ação de colocar uniformemente e intimamente ingrediente ativo em associação com o carreador líquido ou um carreador sólido finamente dividido ou ambos, e então, se necessário, modelar o produto na formulação desejada. Na composição
30 farmacêutica o composto de objeto ativo é incluído em uma

quantidade suficiente para produzir o efeito desejado sobre o processo ou condição das doenças.

O termo "hipertensão pulmonar pré-capilar" é aqui usado para indicar hipertensão pulmonar que não é causada por pressões elevadas de preenchimento do lado esquerdo no coração. O termo hipertensão pulmonar pré-capilar e hipertensão arterial pulmonar são usados como sinônimos nesse pedido.

As composições farmacêuticas contendo o ingrediente ativo podem estar em uma forma adequada para uso oral, por exemplo, como comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsões, cápsulas duras ou macias, ou xaropes ou elixires. Composições destinadas ao uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na arte para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo consistindo em agentes adoçantes, agentes flavorizantes, agentes corantes e agentes de conservação para prover preparações palatáveis e farmaceuticamente distintos. Comprimidos contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes não-tóxicos farmaceuticamente aceitáveis os quais são adequados para a fabricação dos comprimidos. Esses excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tal como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio, agentes de granulação e desintegração, por exemplo, amido de milho, ácido algínico; agentes aglutinantes, por exemplo, amido, gelatina ou acácia, e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou silicato de

magnésio. Os comprimidos podem ser não-revestidos ou eles podem ser revestidos mediante técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e desse modo prover uma ação sustentada por um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo de tempo tal como monoestearato de gliceril ou distearato de gliceril pode ser empregado. Eles também podem ser revestidos para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para liberação controlada.

10 Formulações para uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas duras de gelatina em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas macias de gelatina em que o
15 ingrediente ativo é misturado com água ou um meio de óleo, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida, ou óleo de oliva.

 Suspensões aquosas contêm os materiais ativos em mistura com excipientes adequados para a fabricação de
20 suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose de soja, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia; agentes de dispersão ou umedecimento podem ser
25 fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com alcoóis alifáticos de cadeia longa, por exemplo,
30 heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos de condensação de

óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tal como polioxietileno sorbitol monooleato, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, polietileno sorbitana monooleato. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes, por exemplo, etil, ou n-propil, p-hidroxibenzoato, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes flavorizantes, e um ou mais agentes adoçantes, tal como sacarose ou sacarina.

Suspensões oleosas podem ser formuladas mediante suspensão do ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo, óleo de araquis, óleo de oliva, óleo de sésamo ou óleo de coco, ou em um óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes tais como aqueles apresentados acima, e agentes flavorizantes podem ser adicionados para prover preparação oral palatável. Essas composições podem ser preservadas através da adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico.

Pós ou grânulos dispersíveis adequados para preparação de uma suspensão aquosa através da adição de água proporcionam o ingrediente ativo em mistura com um agente de dispersão ou umedecimento, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes de dispersão ou umedecimento adequados e agentes de suspensão são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes adoçantes, flavorizantes e corantes, também podem estar presentes.

As composições farmacêuticas da presente invenção também podem estar na forma de emulsões de óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, óleo de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida ou mistura dos mesmos. Agentes emulsificadores adequados podem ser gomas de ocorrência natural, por exemplo, goma de acácia ou goma de tragacanto, fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, feijão soja, lecitina, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e hexitol anidritos, por exemplo, monooleato de sorbitana, e produtos de condensação dos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitana. As emulsões também podem conter agentes adoçantes e flavorizantes.

Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo, glicerol, propileno glicol, sorbitol, ou sacarose. Tais formulações também podem conter um demulcente; um conservante; e agentes flavorizantes e corantes.

As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Essa suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida utilizando aqueles agentes de dispersão ou umedecimento adequados e agentes de suspensão os quais foram mencionados acima. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução injetável estéril ou suspensão em um diluente, ou solvente não-tóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão: água, solução de Ringer e solução

isotônica de cloreto e sódio. Além disso, óleos estéreis, fixados são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para essa finalidade qualquer óleo fixado brando pode ser empregado incluindo mono ou
5 diglicerídios sintéticos. Além disso, os ácidos graxos tal como ácido oléico têm utilização na preparação e agentes injetáveis.

Os compostos da presente invenção também podem ser administrados na forma de supositórios para administração
10 retal da droga. Essas composições podem ser preparadas mediante mistura da droga com um excipiente adequado não-irritante o qual é sólido em temperaturas normais, mas líquido na temperatura retal e, portanto, dissolverão no reto para liberar a droga. Tais materiais são manteiga de
15 cacau e polietileno glicóis.

Para uso tópico ou transdérmico, cremes, ungüentos, geléias, esponjas, soluções ou suspensões, etc., contendo os compostos da presente invenção são empregados. (Para propósitos desse pedido, aplicação tópica incluirá lavagens
20 bucais e gargarejos.)

Os compostos da presente invenção também podem ser administrados na forma de lipossomas. Como sabido na técnica, os lipossomas são geralmente derivadas de fosfolipídios ou outras substâncias de lipídio. Os
25 lipossomas são formados mediante cristais líquidos mono ou multilamelares hidratados que são dispersos em um meio aquoso. Qualquer lipídio não-tóxico, fisiologicamente aceitável e metabolizável capaz de formar lipossomas pode ser usado. A presente composição na forma de lipossoma pode
30 conter, em adição a um composto da presente invenção,

estabilizantes, conservantes, excipientes e semelhantes. Os lipídios preferidos são os fosfolipídios e fosfatidilcolinas, tanto natural como sintético. Métodos para formar lipossomas são conhecidos na arte.

5 A presente invenção também considera o uso de um inibidor seletivo de JAK2 contido dentro ou ligado a um implante, tal como um stent de artéria pulmonar, o qual pode atuar localmente, ou ser liberado do stent para a circulação pulmonar onde a droga pode exercer atividade
10 terapêutica na vasculatura pulmonar.

A composição farmacêutica e o método da presente invenção podem compreender ainda outros compostos terapeuticamente ativos e assinalados aqui os quais são normalmente aplicados no tratamento das condições
15 patológicas mencionadas acima. A seleção dos agentes apropriados para uso em terapia combinada pode ser feita por aqueles versados na técnica, de acordo com princípios farmacêuticos convencionais. A combinação de agentes terapêuticos pode atuar sinergisticamente para realizar o
20 tratamento ou prevenção dos vários distúrbios descritos acima. Utilizando essa abordagem, se pode obter eficácia terapêutica com dosagens inferiores de cada agente, desse modo reduzindo o potencial de efeitos colaterais adversos.

Exemplos de outros agentes terapêuticos incluem, mas
25 não são limitados aos seguintes: Prostaciclina (sinônimo: epoprostenol, PGI₂), treprostínil, iloprost, beraprost, bosentan (um antagonista do receptor de endotelina não-seletivo), Sintaxsentan (um antagonista receptor de endotelina tipo A seletivo), ambrisentan (um antagonista do
30 receptor de endotelina tipo A seletivo), sildenafil (um

inibidor do PDE-V), óxido nítrico, oxigênio, heparina, warfarina, diuréticos, digoxina.

Quando outros agentes terapêuticos são empregados em combinação com os compostos da presente invenção eles podem ser usados, por exemplo, em quantidades conforme observado no Physician Desx Reference (PDR) ou de outro modo determinado por aqueles versados na técnica.

No tratamento ou prevenção de condições que exigem inibição de JAK2 um nível de dosagem apropriado geralmente será de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corpóreo do paciente por dia que podem ser administrados em doses únicas ou múltiplas. Preferivelmente, o nível de dosagem será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por dia; mais preferivelmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por dia. Um nível de dosagem adequado pode ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por dia, aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg por dia, ou aproximadamente 0,1 a 500 mg/kg por dia. Dentro dessa faixa a dosagem pode ser de 0,05 a 0,5; 0,5 a 5 ou 5 a 50 mg/kg por dia. Para administração oral, as composições são providas preferivelmente na forma de tablete contendo 1,0 a 1.000 miligramas do ingrediente ativo, particularmente 1,0; 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 25,0; 50,0; 75,0; 100,0; 150,0; 200,0; 250,0; 300,0; 400,0; 500,0; 600,0; 750,0; 800,0; 900,0 e 1.000 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem ao paciente a ser tratado. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia, preferivelmente uma vez ou duas vezes por dia. O intervalo de dosagem pode ser uma vez ao mês, ou uma vez por semana.

Será entendido, contudo, que o nível de dosagem específico e frequência da dosagem para qualquer paciente específico pode variar e dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, a estabilidade metabólica e a extensão da ação daquele composto, a idade, peso corpóreo, saúde geral, sexo, dieta, modo e tempo de administração, taxa de excreção, combinação de drogas, a gravidade do estado de saúde específico, e o hospedeiro sendo submetido à terapia.

A presente invenção considera o uso de um inibidor do JAK2 seletivo modificado o qual é administrado como uma pró-droga, mas o qual é metabolizado para a forma ativa quando administrado. A presente invenção também considera o uso de um inibidor seletivo de JAK2 anexado mediante meio químico ou outro meio a uma substância de transporte inerte ou biodegradável tal como uma nanopartícula, polímero, ou proteína carreadora.

REFERÊNCIAS

1) McLaughlin, V.V., and Rich, S. 2004. Pulmonary hypertension. *Curr Probl Cardiol* 29:575-634.

2) The International PPH Consortium. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Philips III JA, Loyd JE, Nichos WC, Trembath RC. 2000. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nature Genetics* 26: 81-84.

3) Deng z, Morse JH, Slager SL, Curevo N, Moore KJ, Venetos G, Klachikov S, Cayanis E, Fischer SG, Barst RJ, Hodge SE, Knowles JA. 2000. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by

mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 67: 737-44.

4) McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. 2002. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of
5 epoprostenol therapy. *Circulation* 106: 1477-82.

5) McGoon, M., Gutterman, D., Steen, V., Barst, R., McCrory, D.C., Fortin, T.A., and Loyd, J.E. 2004. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical
10 practice guidelines. *Chest* 126:14S-34S.

6) Galie, N., Badesch, D., Oudiz, R., Simonneau, G., McGoon, M.D., Keogh, A.M., Frost, A.E., Zwicke, D., Naeije, R., Shapiro, S., et al. 2005. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 46:529-
15 535.

7) Barst, R., L. Rubin, W. Long, M. McGoon, S. Rich, D. Badesch, B. Groves, V. Tapson, R. Bourge, B. Brundage, S. Koerner, D. Langleben, C. Keller, S. Murali, B. Uretsky, L. Clayton, M. Jobsis, S. Blackburn, D. Shortino, J. Crow,
20 and f. t. P. P. H. S. Group. 1996. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 334:296-301.

8) McLaughlin, V., D. Genthner, M. Panella, and S. Rich. 1998. Reduction in pulmonary vascular resistance with
25 long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 338:273-7.

9) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Balck CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, roux S, Leconte I,
30 Landzberg M, Simonneau G. 2002, Bosentan therapy for

pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 346: 896-903.

10) Jones, D., C. Benjamin, and D. Linseman. 1995. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. Mol Pharm 48:890-89.

11) Langleben, D., Brock, T., Dixon, R., and Barst, R. 2004. 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. / Cardiovasc Pharmacol 44:S80-S84.9)

12) Lee, A.J., Chiao, T.B., and Tsang, M.P. 2005. Sildenafil for pulmonary hypertension. Ann Pharmacother 39:869-884.

13) Kataoka, M., Satoh, T., Manabe, T., Anzai, T., Yoshikawa, T., Mitamura, H., and Ogawa, S. 2005. Oral sildenafil improves primary pulmonary hypertension refractory to epoprostenol. Circ J 69:461-465.

14) Oudiz, R.J., Schilz, R.J., Barst, R.J., Galie, N., Rich, S., Rubin, L.J., and Simonneau, G. 2004. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. Chest 126:420-427.

15) Vachiery, J.L., and Naeije, R. 2004. Treprostinil for pulmonary hypertension. Expert Rev Cardiovasc Ther 2:183-191.

16) Galie, N., Manes, A., and Branzi, A. 2002. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 20:1037-1049.

- 17) Prie, S., Stewart, D.J., and Dupuis, J. 1998. EndothelinA receptor blockade improves nitric oxide-mediated vasodilation in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 97:2169-2174.
- 5 18) Prie, S., Leung, T.K., Cemacek, P., Ryan, J.W., and Dupuis, J. 1997. The orally active ET(A) receptor antagonist (+)-(S)-2-(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionic acid (LU 135252) prevents the development of pulmonary hypertension and endothelial
10 metabolic dysfunction in monocrotaline-treated rats. *J Pharmacol Exp Ther* 282:1312-1318.
- 19) Jasmin, J.F., Lucas, M., Cernacek, P., and Dupuis, J. 2001. Effectiveness of a nonselective ET(A/B) and a selective ET(A) antagonist in rats with
15 monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 103:314-318.
- 20) Yuyama, H., Fujimori, A., Sanagi, M., Koakutsu, A., Sudoh, K., Sasamata, M., and Miyata, K. 2004. The orally active nonpeptide selective endothelin ETA receptor
20 antagonist YM598 prevents and reverses the development of pulmonary hypertension in monocrotaline-treated rats. *Eur J Pharmacol* 496:129-139.
- 21) Hill, N.S., Warburton, R.R., Pietras, L., and Klinger, J.R. 1997. Nonspecific endothelin-receptor
25 antagonist blunts monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol* 83:1209-1215.
- 22) Itoh, T., Nagaya, N., Fujii, T., Iwase, T., Nakanishi, N., Hamada, K., Kangawa, K., and Kimura, H. 2004. A combination of oral sildenafil and beraprost
30 ameliorates pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir*

Crit Care Med 169:34-38.

23) Schermuly, R.T., Kreisselmeier, K.P., Ghofrani, H.A., Samidurai, A., Pullamsetti, S., Weissmann, N., Schudt, C, Ermert, L., Seeger, W., and Grimminger, F. 2004.

5 Antiremodeling effects of iloprost and the dual-selective phosphodiesterase 3/4 inhibitor tolafertrine in chronic experimental pulmonary hypertension. Circ Res 94:1101-1108.

24) Abe, K., Shimokawa, H., Morikawa, K., Uwatoku, T., Oi, K., Matsumoto, Y., Hattori, T., Nakashima, Y.,
10 Kaibuchi, K., Sueishi, K., et al. 2004. Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. Circ Res 94:385-393.

25) Lu, J., Shimp, H., Shimamoto, A., Chong, A.J.,
Hampton, C.R., Spring, D.J., Yada, M., Takao, M., Onoda,
15 K., Yada, I., et al. 2004. Specific inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase with FR167653 attenuates vascular proliferation in monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. / Thorac Cardiovasc Surg 128:850-859.

26) Schermuly, R.T., Dony, E., Ghofrani, H.A.,
20 Pullamsetti, S., Savai, R., Roth, M., Sydykov, A., Lai, Y.J., Weissmann, N., Seeger, W., et al. 2005. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. J Clin Invest 115:2811-2821.

27) Mathew, R., Huang, J., Shah, M., Patel, K.,
25 Gewitz, M., and Sehgal, P.B. 2004. Disruption of endothelial-cell caveolin-1 alpha/raft scaffolding during development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. Circulation 110:1499-1506.

28) Packer, M. 1985. Vasodilator therapy for primary
30 pulmonary hypertension. Limitations and hazards. Ann Intern

Med 103:258-270.

29) Rich S., Kaufmann E, Levy P. 1992. The effects of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 327: 76-81.

5 30) Badesch, D.B., Abman, S.H., Ahearn, G.S., Barst, R.J., McCrory, D.C., Simonneau, G., and McLaughlin, V.V. 2004. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 126:35S-62S.

10 31) Badesch, D.B., Tapson, V.F., McGoon, M.D., Brundage, B.H., Rubin, L.J., Wigley, F.M., Rich, S., Barst, R.J., Barrett, P.S., Krai, K.M., et al. 2000. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, 15 controlled trial. Ann Intern Med 132:425-434.

32) Humbert, M., Sanchez, O., Fartoukh, M., Jagot, J.L., Le Gall, C, Sitbon, O., Parent, F., and Simonneau, G. 1999. Short-term and long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in pulmonary hypertension secondary to connective 20 tissue diseases: results of a pilot study. Eur Respir J 13:1351-1356.

33) Robbins, I.M., Gaine, S.P., Schilz, R., Tapson, V.F., Rubin, L.J., and Loyd, J.E. 2000. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with 25 systemic lupus erythematosus. Chest 117:14-18.

34) Aguilar, R.V., and Farber, H.W. 2000. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 162:1846-1850.

30 35) Rosenzweig, E.B., Kerstein, D., and Barst, R.J.

1999. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 99:1858-1865.

36) Archer, S.L., Djaballah, K., Humbert, M., Weir, K.E., Fartoukh, M., Dall'ava-Santucci, J., Mercier, J.C., Simonneau, G., and Dinh-Xuan, A.T. 1998. Nitric oxide deficiency in fenfluramine- and dexfenfluramine-induced pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1061-1067.

37) Reeve, H.L., Nelson, D.P., Archer, S.L., and Weir, E.K. 1999. Effects of fluoxetine, phentermine, and venlafaxine on pulmonary arterial pressure and electrophysiology. *Am J Physiol* 276:L213-219.

38) Nagaya, N., Shimizu, Y., Satoh, T., Oya, H., Uematsu, M., Kyotani, S., Sakamaki, F., Sato, N., Nakanishi, N., and Miyatake, K. 2002. Oral beraprost sodium improves exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary or thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 87:340-345.

39) Hoeper, M.M., Niedermeyer, J., Hoffmeyer, F., Flemming, P., and Fabel, H. 1999. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 130:506-509.

40) Hoeper, M.M., Halank, M., Marx, C., Hoeffken, G., Seyfarth, H.J., Schauer, J., Niedermeyer, J., and Winkler, J. 2005. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 25:502-508.

Todas as referências citadas e/ou discutidas nesse relatório descritivo são incorporadas aqui como referência em sua totalidade e na mesma amplitude como se cada referência fosse individualmente incorporada aqui mediante referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de inibidor seletivo de JAK2 caracterizado pelo fato de ser no tratamento de hipertensão arterial pulmonar (PAH) em um paciente precisando do tratamento.

5 2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a hipertensão arterial pulmonar é associada com telangiectasia hemorrágica hereditária; doença cardíaca congênita; doença do fígado; infecção por HIV ou Hepatite C; esplenectomia; toxinas; anorexígenos;
10 distúrbios mieloproliferativos; doença tromboembólica; hipertensão portal; ou distúrbio vascular de colágeno.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o distúrbio vascular de colágeno é selecionado a partir de esclerodermia, doença de tecido
15 conectivo misto, e lúpus eritematoso sistêmico ou em que a doença do fígado resulta em hipertensão portal.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a hipertensão arterial pulmonar é idiopática ou familiar.

20 5. Uso de um inibidor seletivo do JAK2 caracterizado pelo fato de ser para reduzir a ocorrência de obstrução arteriolar pulmonar em um paciente precisando do tratamento.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 5, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo do JAK2
25 é uma tirfostina.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a tirfostina é AG490.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 5, caracterizado pelo fato de que o inibidor do JAK2 inibe a
30

atividade do JAK2 pelo menos duas vezes mais do que inibe a atividade de JAK1, JAK3, ou Tyk2.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o inibidor do JAK2 inibe a atividade do JAK2 pelo menos cinco vezes mais do que inibe a atividade de JAK1, JAK3, ou Tyk2.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o inibidor do JAK2 inibe a atividade de JAK2 pelo menos dez vezes mais do que inibe a atividade de JAK1, JAK3, ou Tyk2.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 5, caracterizado pelo fato de que o paciente é um ser humano.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 5, caracterizado pelo fato de que o inibidor do JAK2 é administrado em uma dosagem diária total de aproximadamente 3 mg/kg/dia.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 5, caracterizado pelo fato de que o inibidor do JAK2 é administrado oralmente, mediante inalação, intravenosamente, subcutaneamente, transdermicamente, ou intraperitonealmente.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 5, caracterizado pelo fato de que o inibidor do JAK2 está contido em ou fixado a um implante.

15. Uso de uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo do JAK2 caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar (PAH) ou para reduzir a ocorrência de obstrução arterial pulmonar em um paciente precisando do tratamento.

FIGURA 1

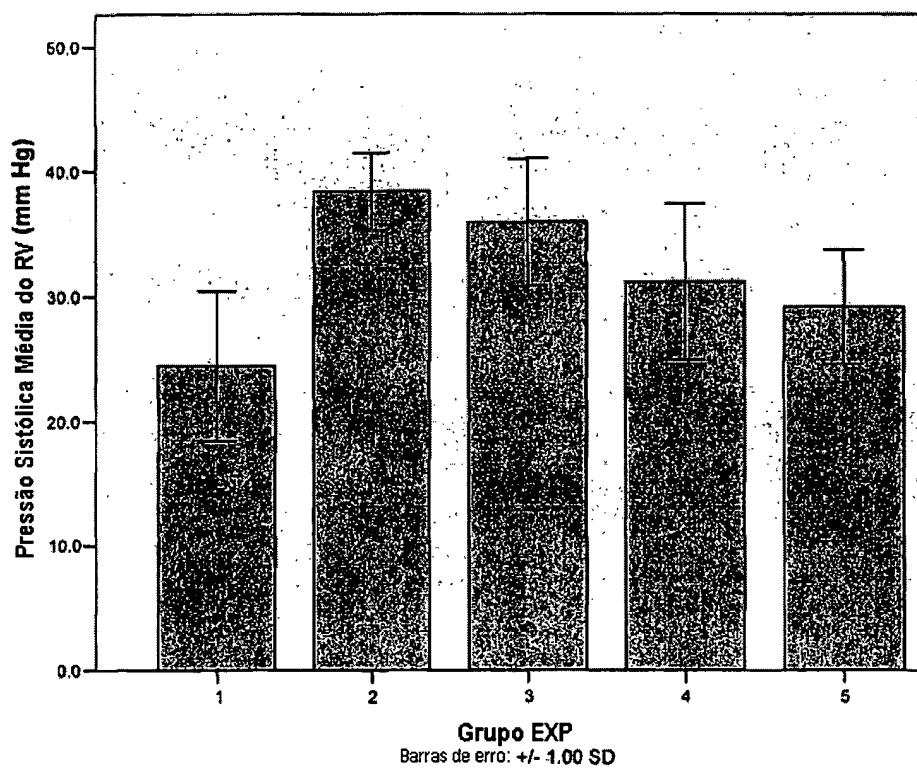


FIGURA 2

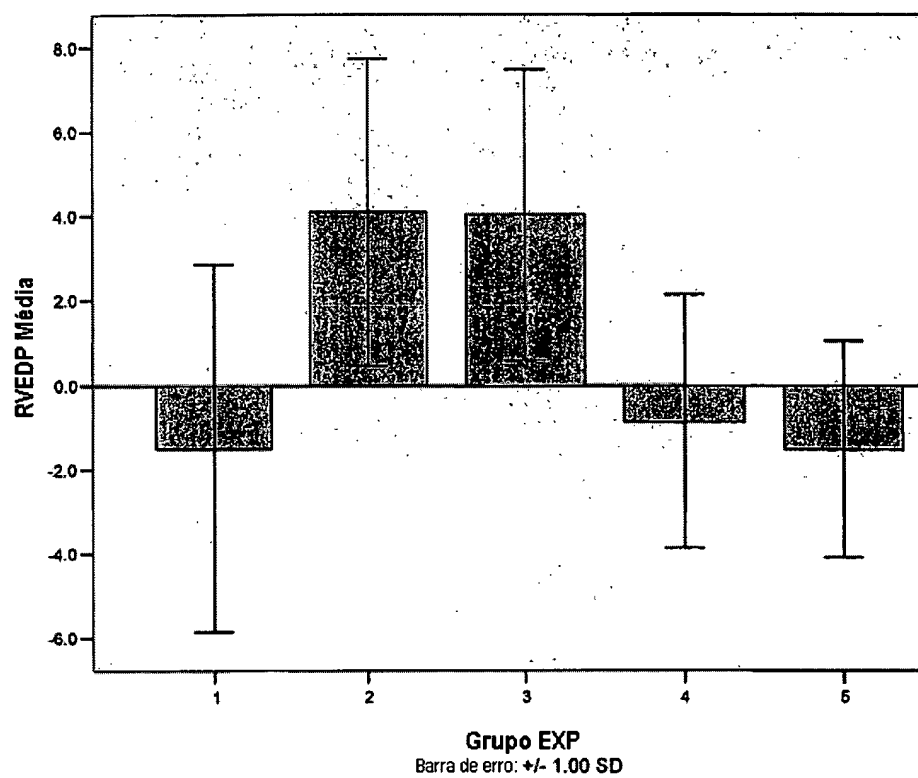
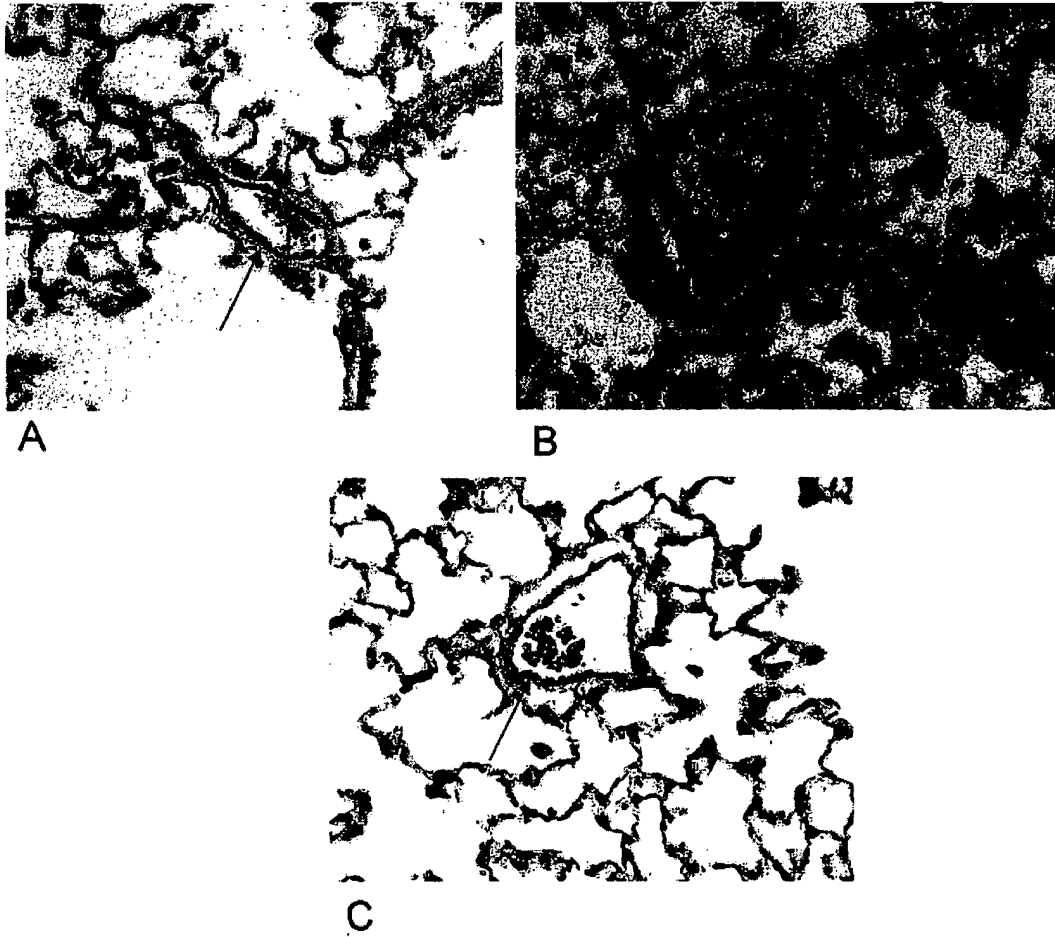


FIGURA 3



**INIBIÇÃO DE JAK2 COMO UM TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL
PULMONAR**

A presente invenção se refere a um método de tratar hipertensão pulmonar arterial mediante administração de uma
5 quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor seletivo do JAK2 a um paciente precisando do mesmo.

**PI0708347-5**REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um inibidor JAK2 seletivo caracterizado pelo fato de ser no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (PAH) em um paciente na necessidade do tratamento.

5 2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a hipertensão arterial pulmonar é associada com a teangiesctasia hemorrágica hereditária; doença cardíaca congênita; doença hepática; Infecção do HIV ou da hepatite C; esplenotomia; toxinas;
10 anorexígenos; desordens mieloproliferativas; doença tromboembólica; hipertensão portal; ou desordem vascular do colágeno.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a desordem vascular do colágeno é
15 selecionada do escleroderma, de doença do tecido conectivo misto, e de lúpus sistêmico eritematoso ou pelo fato de que a infecção hepática resulta na hipertensão portal.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a hipertensão arterial pulmonar é
20 idiopática ou hereditária.

5. Uso de um inibidor JAK2 seletivo caracterizado pelo fato de ser para reduzir a ocorrência da obstrução arteriolar pulmonar em um paciente em necessidade de tratamento.

25 6. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 5, caracterizado pelo fato de que o inibidor JAK2 seletivo é uma tirfostina.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a tirfostina é AG490.

30 8. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 5,

caracterizado pelo fato de que o inibidor JAK2 inibe pelo menos duas vezes mais a atividade JAK2 do que ela inibe a atividade JAK1, JAK3 ou Tyk2.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado
5 pelo fato de que o inibidor JAK2 inibe pelo menos cinco vezes mais a atividade JAK2 do que ela inibe a atividade JAK1, JAK3 ou Tyk2.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado
10 pelo fato de que o inibidor JAK2 inibe a atividade JAK2 pelo menos 10 vezes mais do que ela inibe a atividade JAK1, JAK3 ou Tyk2.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 5, caracterizado pelo fato de que o paciente é um ser humano.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 5,
15 caracterizado pelo fato de que o inibidor JAK2 é administrado em uma dosagem diária no total de aproximadamente 3 mg/kg/day.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 5, caracterizado pelo fato de que o inibidor JAK2 é
20 administrado oralmente, por via inalatória, intravenosa, subcutânea, transdérmica, ou intraperitoneal.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 5, caracterizado pelo fato de que o inibidor JAK2 é contido dentro ou fixado a um implante.

25 15. Uso de uma quantidade eficaz de um inibidor JAK2 seletivo caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (PAH) ou para reduzir a ocorrência da obstrução arterial pulmonar em um paciente na necessidade do
30 tratamento.

INIBIÇÃO JAK2 COMO UM TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL
PULMONAR

A invenção atual relaciona-se a um método de tratar a hipertensão arterial pulmonar administrando uma quantidade
5 terapêutica eficaz de um inibidor JAK2 seletivo a um paciente na necessidade do mesmo.